

## Alcoholisis de los bálsamos

por

Mario Crespo

Después que Haller y sus discípulos hubieron aplicado el método de la alcoholisis al estudio de las grasas y las ceras, y Willstätter al de la clorofila, se imponía hacerlo a otro grupo importante de ésteres naturales, a los bálsamos, o, mejor dicho, a su parte volátil. Prueba de que el tema estaba en el ambiente, túvela al averiguar que en otros laboratorios también se trabajaba acerca de este punto, y me cupo la satisfacción de ver comprobados mis resultados por los análogos que consiguieron tan notables químicos como Béhal.

Aplicando el método de la alcoholisis a los bálsamos del Perú y de Tolú, al Estoraque y al Benjuí, no me fué dado encontrar en ellos ningun nuevo componente, sino aquellos que ya se conocían. Mas, al estudiar los bálsamos, se me presentó el problema del origen bioquímico de su parte volátil, y para explicarlo he imaginado una hipótesis, cuya demostración ha requerido algunos ensayos de síntesis química; y he probado la inestabilidad de la betaina y de la fenilalanina y su transformación instantánea en trimetilamina y ácido cinámico.

Tal es, en resumen, el presente trabajo, sugerido y propuesto por mi querido maestro M. Ernest Fourneau.

### Alcoholisis

Cuando se calienta un éster con agua, ésta lo hidroliza separando el alcohol del ácido, cuya reacción es catalizada enérgicamente por la presencia de hidrogeniones u oxidriliones en la disolución.

La reacción  $R' - CO \cdot OR'' + H_2O \rightleftharpoons R'CO + OH^- + R''OH$  constituye el prototipo de las reacciones reversibles de primer grado. El agua actúa sobre las moléculas del éster, desdoblándose una a una, y produciendo ácido y alcohol, hasta llegar a un estado de equilibrio entre el éster, el

agua, el alcohol y el ácido, sólo dependiente de la temperatura y de las concentraciones de los distintos factores de la reacción, no teniendo parte alguna en el equilibrio el catalizador que se emplea ni su concentración.

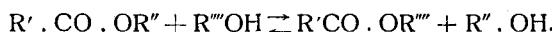
El estado de equilibrio se alcanza cuando las concentraciones de los cuatro componentes es tal que la reacción marcha con igual velocidad en ambos sentidos.

Por lo tanto, el catalizador tiene que acelerar del mismo modo las reacciones en los dos.

Si en lugar de calentar un éster con agua lo calentamos con alcohol y un cuerpo que produzca hidrogeniones u oxidriliones, para acelerar la reacción, en lugar de producirse una hidrólisis se produce una alcoholisis; es decir, que el alcohol sustituye total o parcialmente al que estaba combinado con el ácido en el éster.

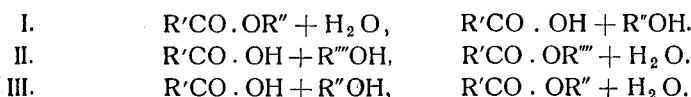
Estudiemos detenidamente las condiciones de esta reacción.

La podemos formular de dos maneras, o en una fase o en dos fases.



Es decir, que se realiza un cambio, en cuya virtud se forma un éster con el alcohol añadido, y el otro queda en libertad.

O podemos suponer que pequeñísimas cantidades de agua, que siempre existen en el medio, actúan como intermediarios produciendo primariamente una hidrólisis, separando el ácido, que luego se encuentra solicitado para su esterificación por los dos alcoholes.



No está demostrado, de modo concluyente, si la reacción se efectúa de un modo o de otro.

Se han hecho algunos estudios acerca de la velocidad de la alcoholisis que nada prueban; según el doctor A. Madinaveitia, la reacción se produce en dos fases:

1.º Ha demostrado en su tesis doctoral (1) que con alcohol absoluto, sin posibilidad de producción de agua, la reacción apenas se efectúa.

2.º Los alcoholes secundarios son desalojados de sus ésteres por los alcoholes primarios con mucha más facilidad que estos mismos.

Semejante hecho, difícil de explicar por la primera ecuación, se explica muy fácilmente por la segunda. En efecto: una vez realizada la hidró-

---

(1) *Zurkenntnis der Katalase* (Zurich), 1912.

lisis, el ácido se encuentra solicitado, para la esterificación, por los dos alcoholes, y siendo la velocidad de esterificación mucho mayor para los alcoholes primarios que, para los secundarios, aquéllos esterifican poco a poco todo el ácido.

El hecho de la mayor velocidad de esterificación de los alcoholes de poco peso molecular es muy importante para la alcoholisis de los bálsamos, pues en ella nos encontramos con un alcohol de peso molecular bajo que desaloja de sus ésteres a alcoholes de peso molecular elevado, cuya velocidad de esterificación es menor.

Muchas son las investigaciones llevadas a cabo empleando la alcoholisis como medio de trabajo. El primero que la utilizó fué Rochleider (1) para obtener la glicerina del aceite de ricino. Más tarde M. Berthelot (2) generaliza la reacción y demuestra la producción de glicerina y ésteres en la alcoholisis de las grasas.

Fischer, aun no practicándola, utiliza la formación de ésteres de los aminoácidos, obtenidos en la hidrólisis de las proteínas, para la separación de los mismos por destilación fraccionada, logrando resultados tan excelentes que fija la atención de Haller sobre este método de separación de ácidos. Y, en efecto, Haller (3) aplica tales conocimientos al estudio de las grasas, sólo que en lugar de practicar una hidrólisis y una esterificación posterior de los ácidos obtenidos, prepara directamente los ésteres, haciendo una verdadera alcoholisis de la grasa con alcohol metílico saturado de ClH.

De este modo se obtiene una mezcla de glicerina, ésteres metílicos y alcohol metílico, que se separan tratando el todo por agua, que disuelve la glicerina y el alcohol, dejando el conjunto de ésteres formados, cuya separación ulterior se obtiene mediante destilación fraccionada.

Varias consecuencias muy interesantes deduce Haller de sus estudios sobre la alcoholisis de las grasas; entre ellas podemos citar como útiles para este trabajo las siguientes:

- 1.<sup>a</sup> Que todos los ésteres pueden someterse a la alcoholisis.
- 2.<sup>a</sup> Los de menor peso molecular se esterifican antes.
- 3.<sup>a</sup> Igualmente aumenta la velocidad cuando el éter es soluble en el alcohol.

Este método de separación de ácidos presenta ventajas sobre los procedimientos clásicos. 1.<sup>o</sup>, los ácidos que no se caracterizan bien por cris-

(1) *Ann. der Pharm.*, t. LIX, pág. 260.

(2) *Ann. der Chim. et de Phys.*, 3.<sup>a</sup> serie, pág. 311.

(3) *C. R. de l'Academie des Sciences*, t. 143, págs. 657-61.

talización se separan por destilación (inalílico, ricínico, etc.); los ácidos de peso molecular pequeño, difíciles de encontrar por la gran solubilidad de sus sales, se aíslan con facilidad por destilación fraccionada (importante sobre todo para los términos hacia  $C_{10}$ , que no son volátiles con agua, y cuyos ésteres pasan muy bien en los productos de cabeza); 2.º, a la purificación por cristalización precede otra, fácil y rápida.

Es muy interesante en el caso de los glicéridos la alcoholisis parcial. A. Madinaveitia ha encontrado que, como era de esperar por las deducciones teóricas, salta primero el ácido que esterifica la función alcohólica secundaria, dando un diglicérido en posición 1,3, lo cual puede comprobarse muy bien en la alcoholisis parcial de la tribenzoína.

También ha sido aplicado el método de la alcoholisis al estudio de los fosfátidos por Fourneau y otros, con excelentes resultados; en este caso se separan directamente la glicerina y los ésteres de los ácidos grasos y fosfóricos, quedando como producto cristalizado el clorhidrato de la base.

Actualmente se emplea mucho la alcoholisis. Catalizada por pequeñas cantidades de álcali, parece dar buenos resultados en los casos en que se obtienen alcoholes poco estables en medio ácido, como el alcohol bencílico. Sé, por confidencia personal, que Béhal ha empleado este método para la alcoholisis de los bálsamos, obteniendo resultados semejantes a los obtenidos por mí en medio ácido. La alcoholisis catalizada por los álcalis es una reacción que presenta sumo interés para el estudio de los fenómenos que se producen en el envejecimiento de los licores. Si se calienta en presencia de una pequeña cantidad de álcali una mezcla de acetato de amilo y de valerianato de metilo, se observa, al cabo de cierto tiempo, producción de valerianato de amilo y acetato de metilo; es decir, una doble descomposición de los ésteres.

Béhal, que ha estudiado mucho el problema, supone que siempre que se caliente en presencia de una pequeña cantidad de álcali una mezcla de ésteres, se produce entre ellos una doble descomposición, tendiéndose a un estado final en el que en los ésteres formados haya la mayor semejanza posible entre el peso molecular del alcohol y el del ácido; por ejemplo, en el caso anterior el ácido valeránico se esterifica con el amilo, y el ácido acético con el metilo.

En los licores recién destilados se encuentra (cuando proceden del vino) acetato de amilo y enantato de etilo; por envejecimiento se produce el equilibrio en la molécula, formándose enantato de amilo, que parece ser uno de los ésteres del aroma de los licores añejados. Industrialmente se consigue el rápido envejecimiento de los licores catalizando estas dobles descomposiciones por indicios de álcali.

### Alcoholisis de los bálsamos

Estudiada la alcoholisis en general, procede estudiar la alcoholisis en los bálsamos, para lo cual conviene describir antes lo que son, y decir de qué se componen, principalmente la parte volátil, la más interesante desde el punto de vista terapéutico.

Con el nombre de bálsamo se designan líquidos espesos, viscosos, pegajosos, que fluyen espontánea o no espontáneamente de ciertas plantas, o pueden obtenerse de ellas mediante expresión. Se consideran como soluciones de resinas en las esencias, o como mezcla de unas con otras. A consecuencia de las esencias que en los bálsamos están contenidas, poseen fuertes olor y sabor aromáticos; privándolos, por destilación con vapor de agua, de la parte volátil, quedan como residuo resinas inodoras, frágiles y pulverizables.

### BÁLSAMO DE TOLÚ

El bálsamo de tolú es el zumo resinoso de la *Toluifera Balsamum* o *Myroxilum toluiferum*, árbol de la familia de las papilionáceas, indígena de la América del Sur. Su obtención es análoga a la de la resina de pino; es decir, que se apela a practicar incisiones en los árboles y recoger en depósitos especialmente adaptados para el caso los zumos que fluyen por ellas. El producto reciente es líquido pardo-amarillento, espeso, de olor agradable y sabor aromático. El corrientemente comercial es sólido, a veces cristalino, pardo-rojizo y pulverizable, soluble en el alcohol, el éter, el cloroformo, la acetona y las lejías de sosa o de potasa; en el éter de petróleo es casi insoluble.

La composición asignada a este bálsamo (1) por casi todos los autores es la siguiente: Consta esencialmente de una parte fija y otra volátil; desde el punto de vista farmacéutico, la más interesante hálase formada por pequeñas cantidades (1 por 100) de un hidrocarburo de fórmula  $C_{10}H_{16}$  que denominan toleno, ligeramente dextrogiro, que hierve entre 160°-170°, y es arrastrable con el vapor de agua. Contiene también una mezcla de ésteres ( $7\frac{1}{2}$  por 100) bencil-benzoico y bencil-cinámico y ácidos benzoico y cinámico libres, y cosa de 0,5 por 100 de vanillina. La parte fija está formada por 70 u 80 por 100 de resina, que mediante saponificación da

(1) Schmidt, t. III, pág. 401.

ácidos cinámico y benzoico, y un alcohol resinoso con tanino, tolurresinotanol, de fórmula  $C_{16}H_{14}O_3(O.CH_3)OH$  (P. Oberlander); por destilación seca, el bálsamo de tolú de tolueno  $C_8H_5 \cdot CH_3$ .

### BENJUÍ

El benjuí es una resina que se obtiene como producto patológico y que fluye, bien por excreción espontánea, bien por incisiones, de la corteza del *Styrax Benzoin*, estericácea arbórea, en Siam, Java, Borneo y Sumatra. El aspecto del benjuí es muy diferente, según las clases comerciales. Generalmente se presenta en masas pardo-agrisadas, porosas y desmoronables, de olor agradable, parecido al de la vanillina; el sabor es balsámico, funde hacia 100° y desprende vapores de ácido benzoico. También separa el ácido benzoico el agua hirviendo; es soluble en alcohol, 1:5, menos las impurezas, y el líquido se pone lechoso por adición de agua. Es también soluble en éter y no lo es, o muy poco, en éter de petróleo.

La composición asignada a este producto es diferente, conforme a la procedencia. El que viene de Siam contiene ácido benzoico libre, vanillina en cantidad de 0,15 por 100 y 0,3 por 100 de un líquido neutro que parece ser un éter benzoico. La mayor parte está constituido por una mezcla de éter benzorresinol benzoico (*benzorresinol*) y éter siarresinotanol benzoico (*siarresinotanol*). El de Sumatra contiene ácidos benzoico y cinámico libres, indicios de benzaldehido y benceno (Lüdy), vanillina 1 por 100 y éter fenilpropil cinámico, 1 por 100 de estiracina, cinamato de esterilo  $C_9H_7O_2C_9H_9$  y 0,3 por 100 de éter bencilcinámico, más los alcoholes resinosos. El benjuí procedente de Penang (raro en el comercio) contiene ácidos cinámico y benzoico libres.

### BÁLSAMO DEL PERÚ

Se da el nombre de bálsamo del Perú al zumo resinoso del *Toluifera Pereirae*, papilionácea indígena de San Salvador. Para su obtención se descorteza el tronco de la planta viva, y la parte descortezada se calienta con teas encendidas, recogiendo con trapos el zumo que fluye por las heridas.

El bálsamo del Perú forma un líquido espeso que no se estira en hebras, rojo pardusco, transparente en capa delgada, de olor agradable, parecido

al de la vainilla, y sabor acre. El agua separa de él ácido cinámico; es soluble en alcohol y en el éter de petróleo se disuelve la parte volátil o cinameína, pero no la parte formada por los resinotanoles.

La composición del bálsamo del Perú es la siguiente:

Consta, en lo esencial, de una parte volátil y otra fija; a la primera, llamada cinameína, le han asignado diferente composición, según Kraut: consta de una mezcla de éteres bencil-cinámicos y bencil-benzoicos, H. Trog dice que está compuesta en su mayor parte por éter bencil-benzoico y sólo en mínima parte por el éter bencil-cinámico. No pudo descubrir Trog en el bálsamo del Perú estracina, alcohol bencílico ni ácido benzoico libre. La parte fija está constituida por los resinotanoles. H. Thoms encontró que la cinameína se componía de éter bencil-benzoico y bencil-cinámico, así como de los éteres correspondientes del peruviool  $C_{13}H_{21}-OH$ , que es un alcohol dextrogiro de olor a miel, peso específico 0,866-17°,5 y que hiere a 139°-140° (7 m/m. de presión).

### ESTORAQUE

El estorache se obtiene por fusión, mediante el agua caliente, de la corteza y la albura de los troncos heridos del *Liquidambar orientale*, árbol de la parte meridional del Asia Menor.

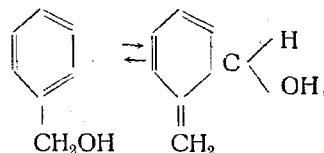
Consta en lo esencial de una mezcla variable de resina con ésteres cinámicos de diferentes compuestos. Según Tschirch, contiene el estorache 23 por 100 de ácido cinámico, 24 por 100 de ácido cinámico combinado, 27 por 100 de éter aromático y 2 por 100 de estirol y vanillina; el resto está compuesto de resina y agua.

### Resultados que pueden obtenerse de la alcoholisis

El alcohol etílico sustituirá en sus ésteres a los alcoholes cinámico y bencílico, por tener éstos mayor peso molecular y, por consiguiente, menor velocidad de esterificación que el alcohol etílico, el cual, por otra parte, se halla en estado de mayor concentración. Quedarán libres los alcoholes, y los ácidos se encontrarán en forma de ésteres etílicos. Su destilación fraccionada permite separarlos bien y mediante saponificación aislar luego los ácidos, que se acaban de purificar muy bien por cristalización fraccionada.

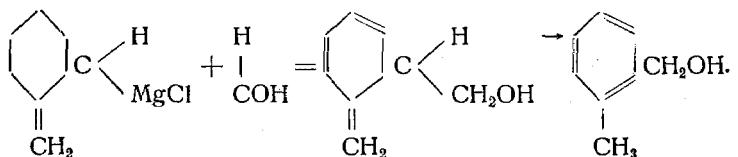
No pudimos encontrar alcohol bencílico; los alcoholes de esta clase se

resinifican con facilidad por la acción de los ácidos, sobre todo en caliente; el ClH, empleado como catalizador de la alcoholisis, los resinificará. Es un hecho conocido que los ésteres de los alcoholes bencílicos no se pueden obtener por el método corriente de calentar el alcohol y el ácido en presencia de hidrogeniones, fenómeno que podría explicarse mediante la tautomería del alcohol,



suponiendo que la forma ortoquinónica no es estable en presencia de los ácidos y que va resinificándose a medida que el cambio tautomérico se realiza.

Caso análogo acontece en la reacción anormal del magnesiano del cloruro de bencilo con el aldehido fórmico, que en vez de obtenerse el alcohol feniletílico resulta una forma tautomera suya:



Si en lugar de catalizar la alcoholisis con una pequeña cantidad de ácido—procedimiento que he adoptado y que presenta la ventaja de emplear un reactivo más suave que altera poco la constitución de los productos formados—se efectúa saturando con ClH la disolución alcohólica del bálsamo, en este caso se encuentra el alcohol bencílico en forma de cloruro de bencilo; el ácido clorhídrico a tan gran concentración esterifica el alcohol bencílico antes de resinificarse. También puede encontrarse intacto el alcohol bencílico si se cataliza la alcoholisis por indicios de álcali.

### Resultados obtenidos

Por alcoholisis del bálsamo del Perú, se han hallado los ácidos cinámico y benzoico e identificado el peruviol y el estirol.

No están conformes los autores en la composición de la parte volátil de este bálsamo. Según Kraut, consta de una mezcla de ésteres bencil-benzoico y bencil-cinámico; H. Trog la considera formada por éster ben-

cil-benzoico y sólo en mínima parte por éster bencil-cinámico; Trog no pudo descubrir en este bálsamo estíracina, alcohol bencílico y ácido benzoico libres. H. Thoms encontró que la cinameína se componía de los ésteres bencil-benzoico, bencil-cinámico y ésteres del peruviol, que es un alcohol dextrogiro, como ya queda indicado.

Por alcoholisis del bálsamo de tolú se han encontrado ácidos benzoico y cinámico y un producto que suponemos sea toleno, habiendo sido indicados también como componentes volátiles de este bálsamo una mezcla de éster bencil-benzoico y bencil-cinámico en cantidad de 1,7 por 100 y un hidrocarburo de la fórmula  $C_{10}H_{16}$ , que denominan toleno, en cantidad de 1 por 100; hállase asimismo 0,5 por 100 de vanillina.

Por alcoholisis del benjuí se han encontrado ácidos benzoico y cinámico, describiéndose indicados los mismos ácidos como componentes de la parte volátil en forma de ésteres bencil-benzoico y bencil-cinámico, aunque en algunas suertes comerciales este último suele faltar; también contiene cantidades pequeñísimas de vanillina.

Por alcoholisis del estoraque se han obtenido ácido cinámico y alcohol cinamílico, habiéndose descrito como componente de su parte volátil éster cinámico y pequeñas cantidades de estirol y vanillina.

*Nota.*—No pueden obtenerse como productos volátiles en la alcoholisis los procedentes de la parte resinosa del bálsamo. Los ácidos resínicos que la forman no se esterifican por el método clásico del alcohol y el ClH y los resinotanoles no dan ésteres. No obtenemos, por lo tanto, más que los componentes de la parte volátil, que son al mismo tiempo, conforme queda dicho, los de acción terapéutica más interesante.

### Interés industrial de la alcoholisis

El procedimiento de la alcoholisis de los bálsamos puede tener cierto interés, desde el punto de vista industrial, pues los ésteres que se forman son fácil y casi completamente separables mediante destilación fraccionada, y su saponificación da ácidos de gran pureza, siendo luego innecesaria la cristalización y decoloración previa con carbón animal, indispensable siempre en el procedimiento clásico de tratar los materiales por los álcalis y subsiguiente precipitación con los ácidos.

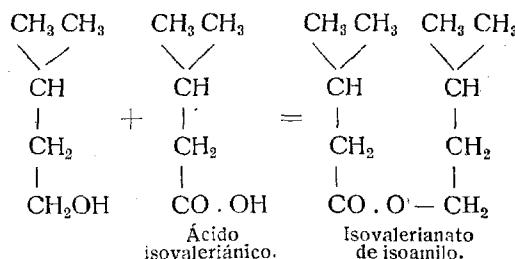
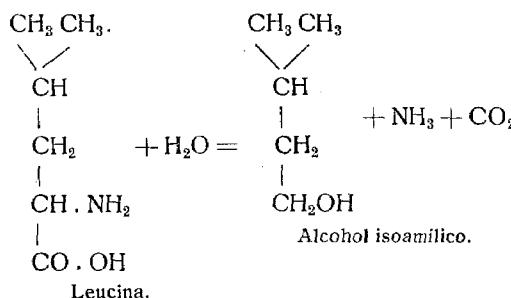
Los resultados obtenidos mediante la alcoholisis concuerdan con los de otros autores al respecto de cuanto hemos encontrado, con la ventaja de haberlos logrado con mayor rapidez y la seguridad de encontrar más fácilmente los ácidos de poco peso molecular, los cuales, conforme queda

dicho en otro lugar, pudieran pasar desapercibidos merced a su gran solubilidad, empleando los métodos fundados sólo en la cristalización fraccionada como procedimiento de separación. Por todo lo cual puede considerarse excelente el método de la alcoholisis, cuando se trate de investigar la parte volátil de los bálsamos.

### Bioquímica de los bálsamos

¿Por qué mecanismo químico se produce la parte volátil de los bálsamos en la planta?

Es en la actualidad idea corriente el atribuir a las transformaciones de los albuminoides la producción de las esencias. Carracido (1) así las estudia y dice: «Es muy instructivo el origen del isovalerianato de isoamilo, a que se atribuye el aroma de las manzanas. Al madurar el fruto se inicia la descomposición de sus albuminoides, y la leucina, según diremos, se convierte en alcohol isoamílico, transformándose parcialmente en ácido isovalerianico, al mismo tiempo que la esterificación se efectua.

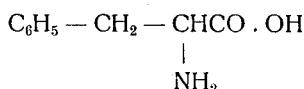


Por igual mecanismo puede explicarse la transformación del acetato de isoamilo a que se atribuye el aroma de la pera y la del butirato de etilo a que se atribuye el de las ananas.» En realidad, en la planta, por faltar en

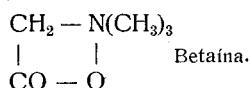
(1) *Tratado de Química Biológica.*

ella la excreción de la orina que permite en los animales la salida al exterior de los productos de degradación de las substancias que los constituyen, tienen necesariamente que seguir transformándose las moléculas que las forman. A esto es debido que la degradación de los albuminoides, sencilla y clara en el organismo animal, desde el punto de vista químico, se complique enormemente en la planta, dando origen a la formación de substancias cuya procedencia no se ve muy clara.

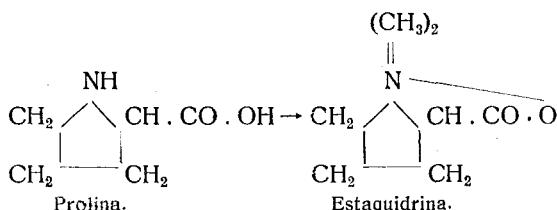
Mi opinión es que el origen de la parte de ésteres de los bálsamos debe buscarse en un aminoácido, en la fenilalanina.



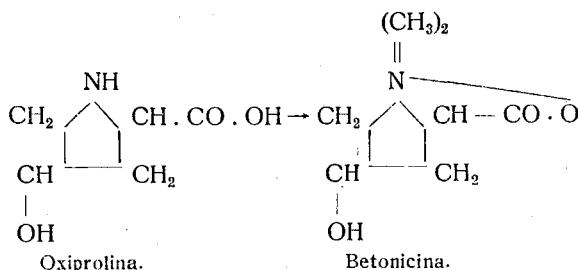
El organismo vegetal posee tendencia muy marcada a la metilación total del grupo amino de los aminoácidos, produciendo las betaina correspondientes. Estas bases se encuentran en gran número y cantidad en casi todas las plantas. Por metilación de la glicocola prodúcese la betaina clásica, que se encuentra en la raíz de la remolacha.



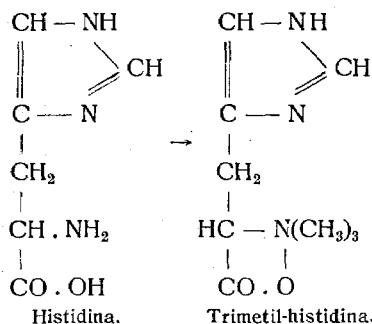
Por metilación de la prolina se produce la estaquidrina, que se encuentra en los tubérculos de *Stachys tubifera*, en las hojas de naranjo, etc.



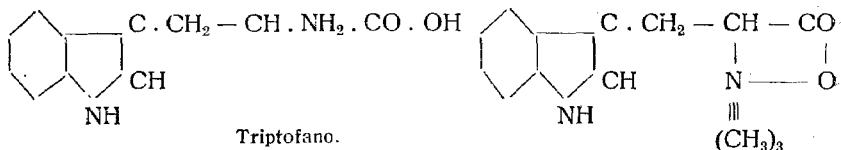
De la oxiprolina se deriva la betonicina, que se encuentra en gran cantidad en la *Betonica officinalis*.



La betaina de la histidina se encuentra en abundancia en el *Boletus edulis*.

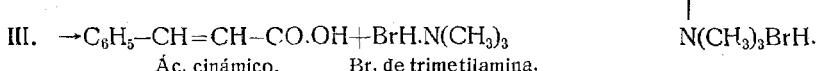
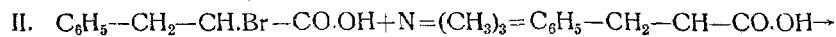
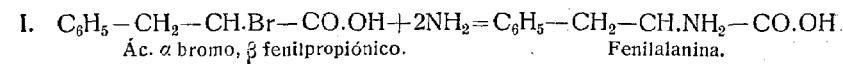


La hipaforina, encontrada por Greshoff en las hojas de *Erythrina Hypaphorus*, está constituida por la betaina del triptófano.



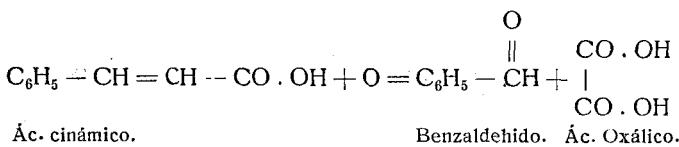
Sin embargo, la betaina de la fenilalanina no ha sido encontrada nunca en la Naturaleza ni ha sido descrita como producto de síntesis; esta betaina no es estable; se descompone en el acto de su formación, dando ácido cinámico y trimetilamina.

He ensayado su síntesis, haciendo actuar la trimetilamina sobre el ácido 1-bromo 3-fenilpropiónico. A diferencia de lo que pasa con el amoníaco, que actúa sobre este ácido produciendo fenilalanina y bromuro amónico, la trimetilamina forma primeramente el bromhidrato de la betaina, que no es estable y se descompone en el acto, dando ácido cinámico y bromuro de trimetilamina.

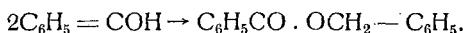


Si el bromhidrato de esta betaina es tan inestable, la base libre lo será mucho más. La betaina que se produzca en la planta por metilación de la fenilalanina se descompondrá, dando ácido cinámico. Este modo de actuar explicaría el origen del ácido cinámico en las plantas productoras de bálsamo.

samo. Por la acción de las oxidases, el ácido cinámico es oxidado con facilidad, dando benzaldehido; es una de las reacciones típicas de las oxidases.



Esta reacción puede explicar el origen del benzaldehido, con tanta frecuencia encontrado en las plantas. En ellas, como en muchos tejidos animales, encontramos un fermento especial, la aldehidomutasa, que tiene la propiedad de actuar sobre los aldehídos, produciendo una oxidación correlativa de sus moléculas, oxidándose una a costa de la otra, para producir, en este caso, ácido y alcohol bencílico, que se esterifican mutuamente. Esta reacción, que producimos en los laboratorios por la acción de la potasa concentrada, y más suavemente por el alcoholato de aluminio, la producen tales fermentos aun en presencia de agua:



La presencia en las plantas productoras de bálsamos de una aldehido-mutasa explicaría el origen en ellos del alcohol bencílico y del ácido benzoico.

Para darnos cuenta del origen bioquímico de todos los componentes, sólo restaría el admitir que el alcohol cinámico proceda de una reducción del ácido.

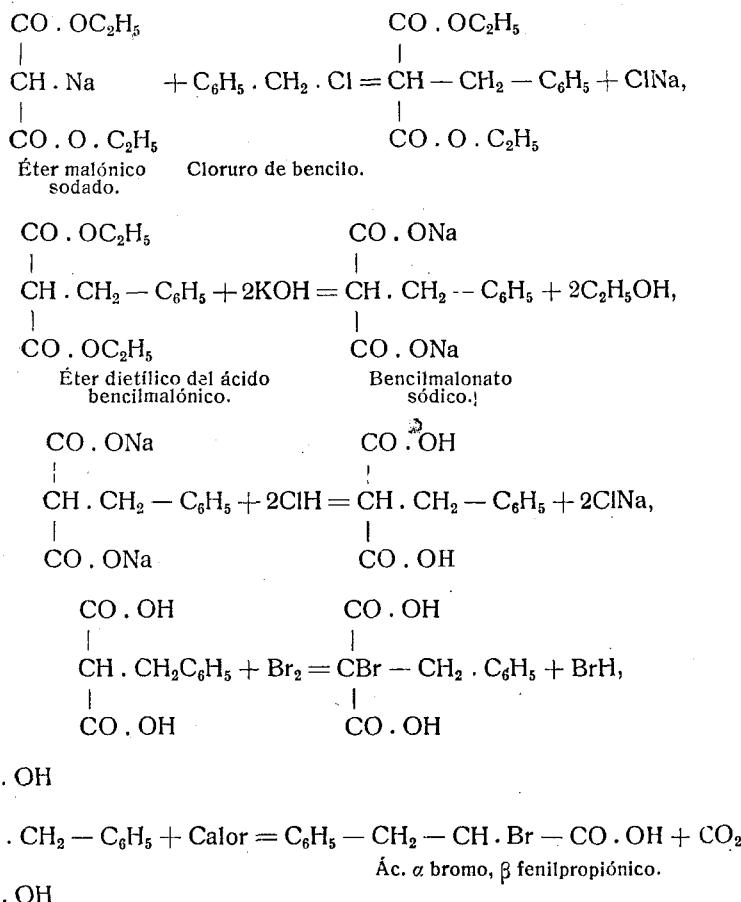
*Fenilalanina-metilación (trimetilfenilalanina → Ác. cinámico → Reducción-Alcohol cinámico, Oxidación, Benzoaldehido, Aldehidomutasa.*

En apoyo de semejante hipótesis, se puede citar: 1.º La inestabilidad de la betaína y su transformación en ácido cinámico. 2.º En el estorache no se encuentran sino ácido y alcohol cinámico; es decir, que el ácido cinámico es anterior al ácido benzoico y al alcohol bencílico. En la planta productora del estorache faltaría la oxidasa.

23

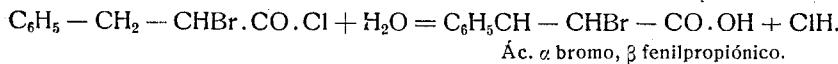
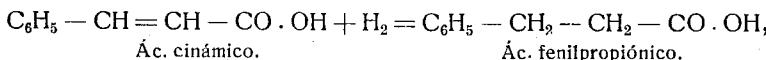
Por el gran interés que para mí tenía el conocimiento de la betaína de la fenilalanina, he intentado su síntesis empleando tres procedimientos, habiendo fracasado en todos.

1.º Por la acción de la trimetilamina sobre el ácido  $\alpha$ -bromo fenilpropiónico. Este ácido lo he preparado primeramente por el método clásico de Fischer, que consiste en la bromación del ácido bencilmalónico y descarboxilación por calentamiento. El ácido bencilmalónico, que se obtiene por síntesis malónica a partir del éter malónico y del cloruro de bencilo, tiene un átomo de carbono terciario con un hidrógeno lábil, sustituible fácilmente por el bromo.



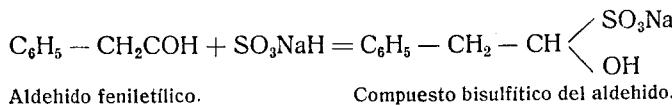
2.º Pero, además de este método, que sólo da un producto oleoso incristalizable, y cuya cristalización sólo la ha podido conseguir Fischer, previa destilación en el vacío catódico, he ensayado otro con muy buen resultado, que da directamente el producto muy puro cristalizado. Partiendo del ácido fenilpropiónico, hoy producto industrial, que se prepara con gran facilidad por hidrogenación catalítica del ácido cinámico, se ob-

tiene el cloruro correspondiente mediante la acción del  $\text{Cl}_5\text{P}$ . Este cloruro de ácido, como todos, se broma en posición  $\alpha$ . Tratando el cloruro de bromo-fenilpropilo por el agua, se descompone, dando el ácido bromado, que al cabo de tiempo cristaliza en masa.

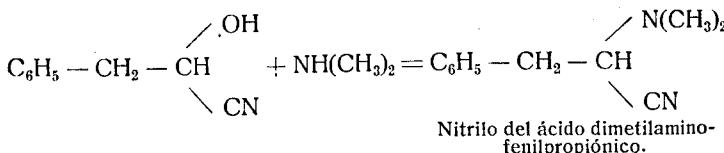
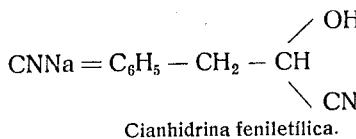


El ácido  $\alpha$ -bromo fenilpropiónico, preparado por cualquiera de estos procedimientos, da, conforme antes dijimos, ácido cinámico y bromuro de trimetilamina tratándolo por la trimetilamina.

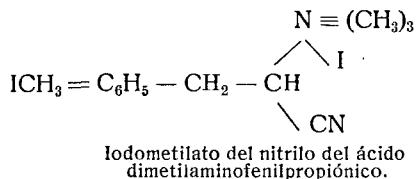
3.º Partiendo del aldehido fenil-etílico, se forma, mediante la acción del bisulfito sódico, el compuesto bisulfítico del aldehido fenil-etílico, que por la acción del cianuro sódico produce la cianohidrina fenil-etílica, la cual, tratada por la dimetilamina, produce el nitrilo del ácido dimetilamino-fenilpropiónico. Cuando se adiciona a este cuerpo ioduro de metilo, lo fija íntegramente, resultando el iodometilato del nitrilo del ácido dimetilamino-fenilpropiónico, el cual, tratado por óxido de plata húmedo, y dejado en contacto del agua cierto tiempo, pasa por las fases hidrato de amonio cuaternario, saponificación del nitrilo, producción de betaina, por pérdida de agua entre el hidroxilo y el carboxilo, y, finalmente, producción de ácido cinámico y trimetilamina, no siendo estable ninguno de estos compuestos hasta llegar al ácido cinámico.



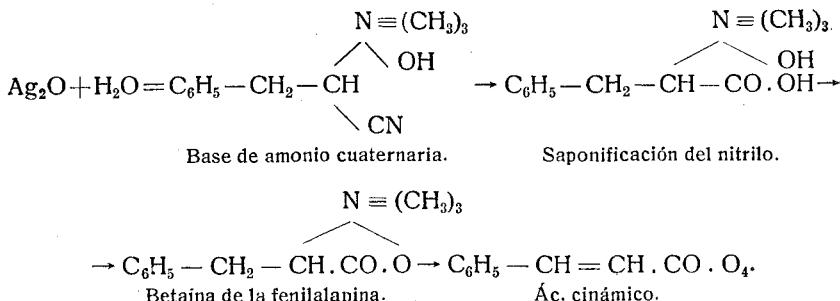
que más



que más



que con



## PARTE EXPERIMENTAL

### Alcoholisis del bálsamo de tolú

En un matraz, de dos litros de capacidad, se ponen 250 gramos de bálsamo de tolú en pedacitos, y 500 gramos de alcohol de 97°. Se tara el matraz con el contenido, y se hace pasar por el líquido una corriente de ClH seco, hasta que aumente de peso 3 por 100 del de alcohol empleado; es decir, 15 gramos.

*Nota.*—Para esta operación se dispone un matraz de uno o dos litros de capacidad, que ha de contener la mezcla productora de ClH, provisto de tubos de seguridad y desprendimiento; éste unido a un frasco lavador, enlazado con un tubo de vidrio de suficiente longitud para que pueda penetrar en el líquido alcohólico. El matraz que ha de contener la mezcla productora de ClH se coloca en condiciones de poderle calentar. Una vez montado el aparato, se carga el matraz con 500 gramos de ClNa granulado, 250 centímetros cúbicos de ácido sulfúrico de 66° y 100 centímetros cúbicos de agua; la mezcla de ésta y de ácido sulfúrico se hace con antelación, para que se halle fría cuando se ponga en el matraz dicha mezcla; cuando está hecha en las proporciones apuntadas, tiene la propiedad de

no desprender ácido clorhídrico en frío, y a medida que se calienta, se consigue con perfecta regularidad la corriente de aquel gas, bastando para interrumpirla retirar el fuego, quedando por largo tiempo la mezcla en condiciones de desprender ácido clorhídrico con sólo calentarla de nuevo hasta su completo agotamiento.

\*\*\*

Una vez disuelta la cantidad fijada de ácido clorhídrico en el líquido alcohólico, se monta el matraz que la contiene, con refrigerante ascendente sobre baño de María, y se hierve a reflujo durante seis horas. En estas condiciones, los ácidos contenidos en el bálsamo, libres o combinados, formando diferentes ésteres, pasan todos al estado de ésteres del alcohol etílico, fácilmente caracterizables, quedando en libertad los alcoholes con los cuales estaban combinados. Antes de proceder a la destilación de los productos volátiles, con vapor de agua, es conveniente neutralizar en su mayor parte el ácido clorhídrico existente, para evitar la saponificación de los ésteres al hervirlos con agua en un medio muy ácido; lógrase esto disolviendo en la menor cantidad posible de agua 20 gramos de carbonato sódico, que se añaden a la disolución alcohólica de los ésteres, y ya en tales condiciones puede someterse a la destilación con vapor de agua.

#### ARRASTRE DE LOS ÉSTERES Y DEMÁS PRODUCTOS VOLÁTILES CON VAPOR DE AGUA

Para separar los ésteres y demás productos volátiles contenidos en la mezcla alcohólica de las resinas del bálsamo, se procede arrastrando la parte volátil con vapor de agua. Para esto se emplea el artificio corriente, que consiste en el generador de vapor con tubo de seguridad y desprendimiento, serpentín para sobrealentarlo, matraz con un tubo de entrada hasta el fondo y otro de desprendimiento, que va unido al refrigerante. En esta operación es indispensable el uso del serpentín de sobrealentar el vapor, pues siendo muy pequeña la tensión de los vapores del éster cínámico a 100°, pasa con gran lentitud, y así se condensaría gran cantidad de agua en el matraz, lo cual sería molesto y entorpecería la operación,

que dura aproximadamente veinte horas, al término de las cuales el agua que destila nada deja por el reposo. Reunidos los líquidos destilados y reposados, se separan dos capas: una inferior, pequeña, formada por los ésteres principalmente, y la superior, hidroalcohólica, con una pequeña cantidad de productos disueltos; recogida la inferior por medio de un embudo de separación, se seca sobre sulfato de sosa anhidro, y una vez desecados los productos volátiles, se someten a la destilación fraccionada a presión reducida.

*Nota.*—Para ello se dispuso el aparato de la siguiente forma: sobre baño de aceite se coloca un matraz de 100 c. c. de destilación fraccionada, con un buen tapón de goma provisto de un orificio que da paso a un tubo de vidrio de poco mayor diámetro que el termómetro necesario; este tubo, convenientemente estirado a la lámpara, es el que ha de servir como capilar y para alojar el termómetro, a cuyos fines se requiere: 1.<sup>o</sup>, que su parte más ancha permita introducir el termómetro de manera que el depósito de mercurio quede dos centímetros por debajo del arranque del tubo de desprendimiento de los vapores, y 2.<sup>o</sup>, que la punta estirada hasta ser capilar llegue al fondo del matraz; se prueba la buena construcción del extremo capilar soplando con fuerza teniendo la punta introducida en agua y advirtiendo cómo no se desprenden burbujas, bien claramente notadas cambiando el agua por el éter. Al tubo de desprendimiento del matraz se adapta un pequeño refrigerante de Liebig y un buen tapón de goma que ajuste con el aparato de recoger los líquidos destilados, para lo cual se utilizó el de Brüll, cuya tubuladura inferior se unía al manómetro, y éste a la trompa, procediendo a hacer el vacío. Cuando el manómetro está fijo, a presión conveniente, se calienta el baño de aceite, en el que también se pone un termómetro para conocer su temperatura.

#### RESULTADO DE LA PRIMERA DESTILACIÓN

1. <sup>a</sup> fracción hasta	100°	18 mm. de presión.
2. <sup>a</sup> » desde	100°-104°	» »
3. <sup>a</sup> » »	104°-125°	» »
4. <sup>a</sup> » »	125°-145°	» »

Recogidas las fracciones, resultan de un volumen sensiblemente igual, habiéndose notado durante la destilación dos momentos en los que el termómetro permaneció casi fijo; fué en la fracción 104 y a 145. Ello indica que probablemente hay dos fracciones bien definidas, y con objeto de comprobarlo, procedimos a nueva destilación fraccionada de las fraccio-

nes con el matraz especial descrito en la operación final. Para ello se colocó en el matraz, una vez montado el aparato, la primera fracción, y se destiló hasta que el termómetro marcó 100°; en este momento se interrumpe la destilación y se pone sobre el residuo que queda en el matraz la segunda fracción, y se continúa destilando sin cambiar el recipiente donde se recoge el destilado, hasta que el termómetro marque otra vez 100°; cuya temperatura llegada se cambia el colector y se calienta hasta 104°; se interrumpe de nuevo la destilación, se agrega la fracción siguiente y se continúa tal marcha hasta terminar con todas las fracciones.

#### RESULTADOS OBTENIDOS EN ESTA SEGUNDA DESTILACIÓN

1. <sup>a</sup>	fracción hasta	100°	7 gr.
2. <sup>a</sup>	»	desde 100°-104°	15 »
3. <sup>a</sup>	»	» 104°-125°	7 »
4. <sup>a</sup>	»	» 125°-145°	19 »

Durante las dos destilaciones la temperatura del baño es superior a la marcada en cada fracción en 20°-30°, acentuándose esta diferencia algo más, 40°-50°, al finalizar.

#### ANÁLISIS DE LAS FRACCIONES

Primero se procede al análisis físico de las fracciones por su índice de refracción, el cual, como veremos durante el curso de este trabajo, da algunas veces indicaciones tan precisas que reduce el análisis químico solamente a un trabajo de comprobación de lo ya deducido por el análisis físico.

#### ÍNDICE DE REFRACCIÓN DE LAS FRACCIONES

El índice de refracción se midió con el refractómetro de Abbe, observando la reflexión total en una sutilísima capa de éster comprendida entre dos prismas, uno de ellos móvil, para facilitar la colocación de la substancia. La luz se hace penetrar en los prismas por medio de un espejo y con un anteojito móvil, cuyo movimiento se sigue en un arco graduado, se ob-

serva la reflexión, indicada cuando el límite neto de la posición clara y la obscura pasa por el punto de intersección de dos líneas en forma de cruz que aparecen en el campo de visión del anteojo. Leyendo el número de divisiones recorridas por el anteojo sobre el arco graduado, se tiene directamente el índice de refracción. Si la luz empleada no es monocromática, el límite claroscuro no es neto, por ser diferente el ángulo de reflexión total para cada rayo del espectro luminoso. Esto se evita moviendo el compensador de izquierda a derecha hasta lograr la perfecta delimitación de las dos zonas.

#### DATOS OBTENIDOS

1. <sup>a</sup>	fracción hasta	100°	$n_D^{12} = 1,5093$
2. <sup>a</sup>	»	desde 100°-104°	» = 1,5105
3. <sup>a</sup>	»	» 104°-125°	» = 1,5215
4. <sup>a</sup>	»	» 125°-145°	» = 1,5618

#### Tablas de Landolt:

$$N_D^{14} = 1,5057 = B. \text{ de etilo.}$$
$$N^{20} = 1,5598 = C. \quad \text{»}$$

Como puede verse por los índices de refracción, los obtenidos para la segunda y cuarta fracción corresponden casi con exactitud a los marcados en las tablas Landolt para el benzoato y el cinamato de etilo; pues las pequeñas diferencias observadas, por exceso en la segunda y defecto en la cuarta, se explican por no haber sido completamente separadas en la destilación las fracciones, y contener la correspondiente del benzoato pequeñas cantidades de cinamato, y a la inversa. La tercera fracción, cuyo índice es intermedio entre la segunda y la cuarta, es, conforme luego veremos, una mezcla de las dos, y la primera fracción es mezcla de benzoato con pequeñísimas porciones de cinamato y otro producto de punto de ebullición más bajo, y que en proporciones también pequeñísimas se encuentra en las otras fracciones.

#### EXAMEN QUÍMICO DE LAS FRACCIONES

Con las orientaciones adquiridas por el análisis físico se procede al análisis químico. La marcha general seguida consiste en saponificar las fracciones con soda alcohólica, extraer con éter en la parte no saponifica-

da, tratar con ácido clorhídrico la sal sódica formada, y cristalizar fraccionadamente los ácidos obtenidos.

*Técnica seguida.*—Como gran parte de este trabajo consiste en separación de ácidos por cristalización fraccionada, y con el fin de adquirir la máxima garantía en su buena práctica, comenzamos saponificando aquellas fracciones cuyo índice de refracción indicaba ser menos complejas; esto es, la segunda y la cuarta.

*Saponificación de la fracción segunda = 100°-104°.*—En un matraz de 200 c. c. se disuelven tres gramos de sosa cáustica en 50 c. c. de alcohol de 96°. Una vez preparada la disolución, se añade sobre ella la fracción que se desea saponificar, de modo que la cantidad agregada pueda ser saponificada íntegramente por la sosa contenida en el matraz; en esta ocasión se pusieron siete gramos de la fracción 104°. La saponificación comienza en el momento del contacto, lo cual se conoce por insolabilizarse la sal sódica; para realizarla completamente, se calienta durante dos horas sobre baño de María, a reflujo. Terminada la saponificación se añadieron 200 gramos de agua con objeto de disolver la parte saponificada, y quedó insoluble una pequeña cantidad de una substancia aceitosa, emulsionada en el líquido; se extrajo con éter, y una vez separado éste por destilación, dejó un residuo tan escaso, que era imposible estudiarlo; lo creo formado por un hidrocarburo ya descrito en este bálsamo con el nombre de toleno, de fórmula  $C_{10}H_{16}$  y punto de ebullición 160°-170°. A la disolución acuosa se le añade ácido clorhídrico para poner en libertad los ácidos orgánicos, los cuales, ya aislados, se disuelven en una pequeña cantidad de éter que se separa al cambiar la reacción de alcalina en ácida; se calienta en todo en el baño de María para expulsar el éter y concentrar el líquido hasta mitad de su volumen, y se deja cristalizar. Recogidos los cristales, y secos sobre el vacío sulfúrico, el punto de fusión es 11°-120°, que indica cómo se trata de ácido benzoico casi puro, pues el punto de fusión de éste es 120°-121°. Concentradas las aguas madres, los segundos y terceros cristales obtenidos tienen el mismo punto de fusión 119°-120°, y así damos por terminado el estudio de esta fracción, como se ve, constituida por benzoato de etilo y una pequeña cantidad de toleno (?).

*Saponificación de la fracción 145°:*

Saponificada por el procedimiento antes descrito, y empleando aproximadamente las mismas cantidades, descompuesta la disolución de la sal sódica con el ácido clorhídrico, previa concentración del líquido a la mitad de su volumen, los cristales obtenidos dieron un punto de fusión de 132°,4, el mismo de los segundos y terceros cristales obtenidos por la concentración de las aguas madres. Por recristalización de los primeros cristales se

obtuvieron otros que fundieron a 134°,5, que pueden considerarse ácido-cinámico puro, lo cual, unido a los datos suministrados por el índice de refracción, demuestra que esta fracción está constituida por éster cinámico y pequeñas cantidades de éster benzoico.

*Saponificación de la fracción 104°-125°.*—Saponificada la fracción, para lo cual se emplearon iguales cantidades y procedimientos que en las anteriores, y descompuesta la disolución sódica con ácido clorhídrico, se concentra la disolución y se recogen los cristales que dan un punto de fusión de 94°-95°; se procede a cristalizarlos fraccionadamente. Para ello operamos de la siguiente manera, teniendo en cuenta la solubilidad en el agua de los ácidos benzoico y cinámico (1 : 380)15° y (1 : 3000)15°, aproximadamente. Disolvimos los cristales obtenidos en la cantidad suficiente de agua para que pudieran quedar disueltos a 15°, suponiendo que fueran de ácido benzoico, se pusieran 380 gramos de agua por gramo de substancia. Enfriada la disolución, se recogen unos primeros cristales cuyo punto de fusión es de 112°-115°; por concentración de las aguas madres se obtiene:

Segundos cristales, 117°-118°.

Terceros ídem, 118°-119°.

Cuartos ídem, 115°-117°.

Procédese a la cristalización fraccionada de los diferentes cristales obtenidos.

*Cristalización fraccionada de los cristales que funden a 112°-115°:*

Primeros cristales, 133°,5.

Segundos ídem, 119°,20.

Terceros ídem, 119°,20.

Como se ve, estos cristales estaban constituidos por dos ácidos cuyos puntos de fusión corresponden a los ácidos cinámico y benzoico.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F. 117°-118°:*

Primeros cristales, 131°-133°.

Segundos ídem, 118°-119°.

Terceros ídem, 119°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales 118°-119° P. F.:*

Primeros cristales, 132°-133°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 119°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F. 115°-117°:*

Primeros cristales, 131°-132°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 119°-120°.

El conjunto de la fracción 104°-125° está, pues, constituido por benzoato y cinamato de etilo.

*Saponificación de la fracción hasta 100°.*—Con el mismo procedimiento se saponifica esta fracción; el producto de ella no es completamente soluble en agua. Se extrae con éter la parte insoluble, la cual, después de evaporado el éter, queda en muy pequeña cantidad para su estudio y presenta el mismo aspecto que la separada en la fracción 100°-104° y que ya se indicó cómo podría ser toleno.

La disolución acuosa precipitada por el ácido clorhídrico y concentrada produce unos:

Primeros cristales, 119°-121° P. F.

Segundos ídem, 117°-119° P. F.

Por cristalización fraccionada de los cristales P. F. 119°-121° se obtiene:

Primeros cristales, 120°,5.

Segundos ídem, 119°.

Terceros ídem, 119°.

Por cristalización fraccionada de los cristales P. F. 117°-119° se obtiene:

Primeros cristales, 119°-121°.

Segundos ídem, 119°-121°.

Como se ve, esta fracción está constituida por ácido benzoico e indicios de ácido cinámico.

### Alcoholisis del benjui

En un matraz de dos litros de capacidad se colocan 200 gramos de benjui con su peso de alcohol de 97°, se tara el matraz con su contenido y se hace pasar, adoptando el artificio descrito para el bálsamo de tolú, una corriente de ácido clorhídrico seco, hasta que el aumento de peso sea 3 por 100 del alcohol empleado; es decir, seis gramos. Se adapta al matraz un refrigerante ascendente, y se monta el aparato sobre el baño de María, donde se calienta durante seis horas; transcurrido este tiempo, y una vez frío, se neutraliza el líquido incompletamente con siete gramos de carbonato sódico anhídrico, disuelto en la menor cantidad posible de agua, después de lo cual se dispone el matraz en condiciones de poder arrastrar los ésteres y demás productos volátiles con el vapor de agua. Como ya

dijimos anteriormente, es necesaria la sobrecalefacción del vapor, para evitar su condensación en el matraz, procurando que éste contenga siempre cierta cantidad de agua, pues de lo contrario el vapor sobrecalegado saponificaría en gran parte los ésteres formados. La duración de esta operación es, próximamente, como ya dijimos, de unas veinte horas, al cabo de las cuales el arrastre de los productos volátiles es completo.

Recogida la capa inferior, formada principalmente por los ésteres, y lavados los frascos con éter para disolver lo que queda adherido a ellos, se somete el conjunto a la desecación sobre sulfato de sosa desecado, se destila el éter y el residuo se traslada a un matraz apropiado procediendo a su destilación a presión reducida.

#### PRIMERA DESTILACIÓN

1. <sup>a</sup> fracción	90°-100° = 5 gr.
2. <sup>a</sup> —	100°-140° = 5 —
3. <sup>a</sup> —	140°-144° = 5 —

Durante la destilación se observa que el termómetro sube con lentitud en toda la primera fracción, sobre todo entre 90° y 95°; después de 100 en adelante sube rápidamente hasta 140, que vuelve a hacerlo con lentitud hasta 144. La temperatura del baño de aceite se mantiene unos 30° más elevada durante las dos primeras fracciones, subiendo la diferencia a 50° al final de la operación. Con estos datos, que sirven de orientación, se procede a una segunda destilación en el matraz especial empleado para el bálsamo de tolú, y siguiendo la misma técnica.

Los resultados de esta segunda destilación son los siguientes:

1. <sup>a</sup> fracción	90°- 95° = 6 gr.
2. <sup>a</sup> —	95°-140° = 3 —
3. <sup>a</sup> —	140°-144° = 2 1/2 —

12 mm.

Por la temperatura a que destilan la primera y la tercera fracción, casi puede asegurarse que se trata de benzoato y cinamato de etilo, y que es la segunda una mezcla de ambos, lo cual se encuentra también corroborado por su análisis físico, pues, como se verá, los índices de refracción coinciden con el de estas substancias.

1. <sup>a</sup> fracción	90°- 95° = N <sub>D</sub> <sup>12</sup> = 1,5096	Landolt: N <sub>D</sub> <sup>14</sup> = 1,5057 B. de etilo. » = 1,5598 C. »
2. <sup>a</sup> »	95°-140° = » = 1,5355	
3. <sup>a</sup> »	140°-145° = » = 1,5592	

Saponificada la primera fracción con sosa alcohólica, como se indicó para el bálsamo de tolú, tratada la disolución sódica con ácido clorhídrico, y concentrada, produce unos

Primeros cristales de P. F. 118°-119°; concentradas las aguas madres se obtiene:

Segundos ídem., 117°-119°.

Terceros ídem., 117°-118°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 118°-119°:*

Primeros cristales, 120°-121°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 118°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 117°-119°:*

Primeros cristales, 120°-121°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 118°-119°.

Atendiendo a los resultados del análisis físico y a los productos de las cristalizaciones, esta fracción hállase constituida por éster benzoico y pequeñas cantidades de éster cinámico.

*Saponificación de la segunda fracción:*

Obtenida la disolución sódica de los ácidos precipitados y concentrada, obtenemos unos cristales de punto de fusión 97°-99°.

*Cristalización fraccionada de los cristales 97°-99°:*

Primeros cristales, 114°-115°.

Segundos ídem, 117°-118°.

Terceros ídem, 118°-119°.

Cuartos ídem, 118°-119°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 114°-115°:*

Primeros cristales, 132°-134°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 119°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 117°-118°:*

Primeros cristales, 133°-134°.

Segundos ídem, 119°-120°.

Terceros ídem, 118°-119°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 116°-117°:*

Primeros cristales, 132°-134°.

Segundos ídem, 118°-119°.

Terceros ídem, 119°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 118°-119°:*

Primeros cristales, 133°-135°.

Segundos ídem, 118°.

Terceros ídem, 119°.

Como puede deducirse de estos datos, los ácidos obtenidos en el benjuí son solamente cinámico y benzoico.

### Alcoholisis del estoraque

200 gramos de estoraque y 200 gramos de alcohol de 97° se colocan en un matraz de dos litros, y se somete la mezcla a todas las operaciones descritas en la alcoholisis de los bálsamos de tolú y del benjuí.

Recogidos los productos de la destilación con vapor de agua, y una vez secos, se destilan a presión reducida, obteniéndose los siguientes resultados:

#### Índice de refracción

1. <sup>a</sup> fracción	117°-135°	14 mm.	Fracción 117-135	$N_D^{12} = 1,5447$
2. <sup>a</sup> »	135°-142°	»	» 134-142 »	= 1,5592

Por la temperatura a que pasan las fracciones y por índice de refracción, se deduce que en este bálsamo no hay ácido benzoico en cantidad; para comprobarlo se procede a la saponificación de la fracción 117°-135°. El producto de ella no es completamente soluble en agua, por lo cual la parte insoluble se digiere con éter. La disolución etérea se seca sobre sulfato sódico, y se destila el éter; queda por residuo una pequeña cantidad que luego estudiaremos. La disolución acuosa se precipita por ácido clorhídrico y se concentra; los cristales obtenidos por enfriamiento del líquido tienen un punto de fusión de 133°, y se procede a la cristalización fraccionada de este producto.

Primeros cristales, 134°-135°.

Segundos ídem, 134°-135°.

Terceros ídem, 132°-133°.

Cristalizados éstos a su vez fraccionadamente, todos dan ácido cinámico. El residuo de evaporar el éter hizo sospechar que se trataría de alcohol cinámico; como la cantidad no permite destilarlo, para caracterizarlo hicimos su dibromuro, que es perfectamente cristalizable y funde a 74°; para lograrlo disolvimos el alcohol cinámico impuro en cloroformo, y el bromo también, con objeto de diluirlo. Se añade éste muy poco a poco so-

bre la disolución clorofórmica del alcohol, hasta que una gota de la misma no se decolore pasados algunos minutos; se evapora entonces sobre un vidrio de reloj, y cristaliza en masa el dibromuro del alcohol cinamílico; recristalizado del alcohol, pero no puro todavía, dió un punto de fusión de 69°.

### Alcoholisis de bálsamo del Perú

200 gramos de bálsamo del Perú son disueltos en 200 gramos de alcohol de 97°, y después de hacer pasar ácido clorhídrico en cantidad de 3 por 100 del alcohol empleado, se somete como los anteriores, durante seis horas, al calor del baño de María, montando en el matraz un refrigerante ascendente.

Efectuada la alcoholisis y neutralizado el exceso de ácido, se arrastra la parte volátil con vapor de agua; separada y seca la fracción volátil, se procede a destilarla a presión reducida.

1. <sup>a</sup> fraccion	60°- 90° = 15 gr.	15 mm.
2. <sup>a</sup> —	90°-100° = 15 —	
3. <sup>a</sup> —	100°-115° = 12 —	
4. <sup>a</sup> —	109°-137° = 15 —	
5. <sup>a</sup> —	137°-145° = 20 —	

Nótase que en la destilación de los productos volátiles del bálsamo del Perú hay una fracción que pasa antes que la correspondiente al benzoato de etilo; después, los detalles observados durante la marcha de la destilación son los mismos que para los anteriores bálsamos, hasta el momento que pasa la fracción cinámica, pues en este bálsamo aun queda un residuo de alguna importancia por encima de 145°.

*Segunda destilación.* Se practicó en el matraz especial con los por menores descritos para los otros bálsamos.

1. <sup>a</sup> fracción	67°- 87° = 15 gr.	15 mm.	$N_D^{12} = 1,5240$
2. <sup>a</sup> »	87°- 97° = 10 »	»	
3. <sup>a</sup> »	97°-105° = 17 »	»	
4. <sup>a</sup> »	105°-134° = 9 »	»	
5. <sup>a</sup> »	139°-147° = 25 »	22 mm.	

También queda una pequeña cantidad de residuo por encima de 147°.

Determinados los índices de refracción de las fracciones, el de la segunda, tercera y cuarta corresponden, como en los anteriores bálsamos, al benzoato y cinamato de etilo.

#### SEPARACIÓN DE LAS FRACCIONES

Saponificada la fracción que resta por encima de los 147° con sosa alcohólica, se obtiene la sal sódica de un ácido que, como luego veremos, es el ácido cinámico puro, y un producto aceitoso emulsionado en el líquido y soluble en éter y alcohol; extraído con éter del líquido acuoso, se seca sobre sulfato sódico, y destila el éter; queda de residuo una pequeña cantidad, que no permite su purificación; se trata, sin embargo, de comprobar si este cuerpo pudiera ser el alcohol estudiado por Thoms, y que denomina peruviol; la manera de reaccionar violentamente con ácido nítrico; de colorar la disolución de permanganato potásico y la solubilidad en el alcohol y éter parece comprobar que se trata, en efecto, del alcohol terpélico descrito por Thoms.

Tratada la solución sódica por ácido clorhídrico, precipita un ácido cuyo punto de fusión es 135°; es decir, ácido cinámico puro.

#### *Saponificación de la fracción 67°-87°:*

Saponificada esta fracción nos deja, como la anterior, un producto emulsionado en el líquido que, tomado con éter, y evaporado éste, deja un residuo que da las reacciones del estirol ya sospechado por su índice de refracción igual  $N_D^{12} = 1,5240$ . Puestas unas gotas del producto en un tubo de ensayo, y adicionadas de ácido sulfúrico concentrado, la resinificación es instantánea; adicionadas unas gotas del producto al ácido nítrico, forma líquido homogéneo.

Tratada la disolución de la sal sódica con ácido clorhídrico, da un producto cuyo punto de fusión es 107°; por cristalización fraccionada se obtuvieron los siguientes cristales:

Primeros cristales, 114°-115°.

Segundos ídem, 119°-120°.

*Cristalización fraccionada de los cristales P. F., 114°-115°:*

Primeros cristales, 129°-130°.

Segundos ídem, 120°-121°.

Como puede verse por los puntos de fusión, en esta fracción no hay más ácidos que el cinámico y el benzoico, estando constituidas por los mismos esterificados las fracciones segunda, tercera y cuarta.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO  $\alpha$ -BROMOFENILPROPIÓNICO

*Eter dietílico del ácido bencilmalónico*

Cantidades:

Cloruro de bencilo.....	10	gramos
Eter malónico.....	12,6	»
Sodio.....	1,81	»
Alcohol absoluto.....	21	»

Se coloca el alcoholato en un matraz, y sobre él se echa el éter malónico, resultando una masa blanca, sobre la que se hace actuar el cloruro de bencilo. Se hierve media hora en el baño de María, y al cabo de este tiempo, cuando la reacción es neutra, se vierte en agua. La parte inferior se recoge sobre cloruro cálcico y se destila en el vacío a 20 mm. de presión, recogiendo hasta 200°; el producto no resulta muy puro; la mayor parte pasa a 188°-190°. Peso, 12 gramos.

SAPONIFICACIÓN DEL ÉSTER

Once gramos de KOH se disuelven en 10 cms. cúbicos de agua, y se colocan en un matraz con reflujo. Se añaden los 12 grs. del éster anterior; al momento se solidifica el conjunto, pero después se licúa formando dos capas. Se calienta al baño de María hasta desaparición de las capas, media hora próximamente. Al líquido enfriado se añaden 15 cms. cúbicos de agua y 15 cms. cúbicos de ácido clorhídrico de D. (1,19); se separa un aceite que se trata con éter, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el éter. El residuo espeso no cristaliza al principio, pero lo hace a las cuatro horas de permanencia en el vacío sulfúrico. Peso, 8 gramos.

ÁCIDO BROMOBENCILMALÓNICO

Cantidades:

Ácido bencilmalónico.....	8	gramos.
Eter.....	40	»
Bromo.....	8,8	»

Se disuelve el ácido en el éter, y sobre la disolución se añade el bromo poco a poco; al principio el bromo no se decolora, pero si al cabo de quince minutos. Después de media hora se agita con agua para quitar el ácido bromhídrico.

Se seca la disolución etérea y se evapora el éter.

#### ÁCIDO $\alpha$ -BROMOFENILPROPIÓNICO

El residuo anterior se calienta en baño de aceite a 125°-130°, hasta que cese el desprendimiento de anhídrido carbónico; el residuo se trata con éter, se lava con agua y se seca sobre cloruro de calcio; evaporado el éter, queda un producto que pesa 9 grs. y que no cristaliza.

#### SÍNTESIS DE LA FENILALANINA

Se disuelve el ácido bromado en seis veces su volumen de amoníaco de 25 por 100, y se calienta tres horas a 100° en tubo cerrado. Se evapora el producto hasta sequedad, y el residuo se hiere con alcohol, quedando como residuo insoluble la fenilalanina; se caracteriza por su punto de fusión 263°, su clorhidrato poco soluble y su oxidación; rendimiento, 60 por 100 del teórico.

#### SÍNTESIS DE LA BETAÍNA

Dos gramos de ácido  $\alpha$ -bromofenilpropiónico se colocan en un tubo con 1 1/2 gr. de disolución bencénica de trimetilamina y 5 cms. cúbicos de benceno; se cierra el tubo al soplete, y se calienta dos horas a 100°. Se obtienen unos cristales, en los que se valora el bromo por el método de Volhard, dando 0,1 gr. de cristales, 0,055 gr. de bromo, cantidad correspondiente al bromhidrato de trimetilamina. Por otra parte, se identifica el ácido cinámico por decolorar el permanganato y por su punto de fusión; es decir, que la betaína es inestable.

### ÁCIDO $\alpha$ -BROMOFENILPROPIÓNICO

#### *Segundo procedimiento*

Quince gramos de ácido fenilpropiónico se mezclan con 19 grs. de pentacloruro de fósforo y se calienta la mezcla al baño de María hasta que termine la reacción. Se trata entonces con éter anhidro, recogiendo la disolución, de la cual se separa el éter. El residuo se destila a presión de 13 mm. Destila a 117°-119°.

### CLORURO DE BROMOFENILPROPILO

Se coloca en un matraz, provisto de refrigerante de reflujo y ampolla de bromo, 15 grs. de cloruro de fenilpropilo, y después de calentarla en el baño de María, se van haciendo caer 15 grs. de bromo poco a poco, de modo que nunca haya un exceso grande. Despues de terminar la adición de bromo, se calienta aún dos horas al baño de María. Se vierte en agua el producto de la reacción, y se lava varias veces por decantación. El cloruro bromado, que tiene un olor muy picante, tarda mucho en descomponerse por el agua.

### ÁCIDO $\alpha$ -BROMOFENILPROPIÓNICO

Dejando quince días bajo el agua el producto anterior, empieza a cristalizar y termina cuajándose en masa. El producto cristalino es el ácido  $\alpha$ -bromofenilpropiónico; funde a 47°. Este ácido, aunque más puro que el obtenido anteriormente, da el mismo resultado al tratarlo por la trimetilamina.

### INTENTO DE SÍNTESIS DE LA BETAÍNA POR EL TERCER PROCEDIMIENTO

Partiendo del aldehido feniletílico comercial, se forma por la acción del bisulfito sódico el compuesto bisulfítico de este aldehido.

*Técnica.*—Cien gramos de aldehido feniletílico comercial se diluyen con 200 grs. de alcohol, y se mezclan rápidamente en un mortero con 100 gramos de disolución comercial de bisulfito sódico. Pronto empieza la

cristalización; se cuaja en masa. Se deja estar algún tiempo para que termine la cristalización, y se filtra con filtro de porcelana. El producto así obtenido se disuelve en 100 cms. cúbicos de agua caliente, y se filtra hirviendo con un filtro húmedo para separar una pequeña parte de aceite insoluble, constituido probablemente por compuestos clorados que huelen mal. Al enfriarse la disolución, se separa el compuesto bisulfítico en grandes escamas nacaradas.

#### CIANHIDRINA FENILETÍLICA

Se disuelven 6 grs. de cianuro potásico en 10 cms. cúbicos de agua helada, y a la disolución, colocada en una cápsula enfriada exteriormente por mezcla frigorífica, se va añadiendo poco a poco el compuesto bisulfítico mezclando vigorosamente con una mano de mortero. Se separa la cianhidrina en forma de aceite. Se extrae este aceite con éter, y después de secar la disolución sobre sulfato sódico anhídrico, se evapora el disolvente. Queda la cianhidrina en forma de un líquido viscoso que no quiere cristalizar.

#### NITRILO DEL ÁCIDO DIMETILAMINOFENILPROPIÓNICO

Se mezclan 2,6 grs. de la cianhidrina anterior con 30 cms. cúbicos de disolución acuosa de dimetilamina al 33 por 100. Se produce en seguida una reacción, separándose dos capas. Se deja la mezcla durante la noche para que termine la reacción. Al día siguiente se trata con éter y se seca la disolución sobre sulfato sódico. Después de evaporado el disolvente, queda como residuo oleoso el nitrilo; se obtienen 4 gramos.

#### IODOMETILATO DEL NITRILO DEL ÁCIDO DIMETILAMINOFENILPROPIÓNICO

Se disuelven en 20 cms. cúbicos de éter absoluto 3 grs. del nitrilo, y a la disolución se añaden 3 grs. de ioduro de metilo; se separa en seguida un producto oleoso, que cristaliza al cabo de algún tiempo en cristales pequeños. Recristalizado de poca acetona, se obtiene un cuerpo puro, en el que la valoración del iodo, efectuada por el método de Volhard, comprueba que su constitución es la asignada al principio.

Tiene todos los caracteres de solubilidad de las sales de amonio cuaternario: no presenta un punto de fusión fijo.

### BETAÍNA DE LA FENILALANINA

Un gramo del ioduro del amonio del nitrilo se disuelve en 50 cms. cúbicos de agua, y se sacude en un frasco con exceso de óxido de plata húmedo. El líquido filtrado, que tiene reacción marcadamente alcalina, se deja estar a la temperatura ambiente; al día siguiente la alcalinidad ha disminuido mucho, y el líquido reduce el permanganato en disolución alcalinizada con carbonato sódico. Se ha producido ácido cinámico. Extrayendo con éter el líquido previamente acidulado, queda por evaporación de la disolución etérea una pequeña cantidad de ácido cinámico. Si se calienta a reflujo un gramo de ioduro de amonio del nitrilo con 20 cms. cúbicos de ácido clorhídrico al 10 por 100, al cabo de media hora se nota ya el olor de ácido cinámico, y éste se puede extraer con éter.

### PRÁCTICA DE UNA DESTILACIÓN FRACCIONADA

Siendo parte muy importante en este trabajo la separación de productos por destilación fraccionada, he practicado varias con cantidades conocidas de mezclas empleando diferentes matraces, escogiendo para semejante operación aquel con el cual conseguí la separación más perfecta de las substancias empleadas. El matraz empleado consiste en una combinación del de Wurtz y de la columna de Hempel.

Destilación de una mezcla de éter benzoico y de éster ftálico:

11 { cm.<sup>3</sup> éster benzoico.      P. E. = 88°-90°. } 10 mm.<sup>3</sup>  
11 { "                              "      "      = 157°. }

Presión a que se realiza la destilación 11-12 mm.:

DURACIÓN 1 3/4 HORA

Temperatura:

Baño 130°-148°.	P. E. 88°- 94° = 6 1/2 cm. <sup>3</sup>
148°-208°.	94°-157° = 5,4 " "
208°-215°.	157°-160° = 9,2 "

Siendo doble tiempo el que dura la destilación, los resultados mejoran de manera notable y la separación resulta casi completa.

DURACIÓN  $2 \frac{1}{2}$  HORAS

18} Temperatura del baño:  
18}

180°.	P. E.	87°- 90° = 16 cm. <sup>3</sup>
260°.		90°-156° = 3 »
»		156°-157° = 17 »

Para evitar el que la destilación vaya tan lenta, hemos procedido en el trabajo haciendo una en el matraz corriente, y orientados acerca de los productos que integraba la fracción, se hacía otra nueva en el matraz Wurtz-Hempel, en el cual, aunque se procediese más de prisa que en los ejemplos citados, la separación era suficiente para el buen estudio de las fracciones.

Madrid, octubre de 1919.