

Una nueva reacción de condensación entre fenoles y aldehidos: La condensación del cloral con los fenoles parasubstituídos

por

Fernando Calvet Prats

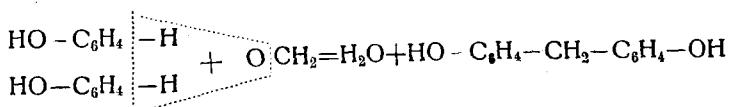
I

Las reacciones de condensación entre fenoles y aldehidos

Las reacciones de condensación de los fenoles con los aldehidos descritas hasta el presente pueden clasificarse en tres grandes grupos, según la constitución del producto resultante de la condensación.

1. Reacciones en que dos moléculas del fenol se condensan con una del aldehido, mediante la eliminación de una molécula de agua, originando un derivado fenólico del difenil-metano, etano, propano, etc.

En el caso particular del fenol ordinario y del formaldehido, la reacción sería:



Este tipo de reacción, no obstante, no es exclusivo y característico de los fenoles, dado que varios otros cuerpos: el benceno, el tolueno, el clorobenceno, etc., se condensan con los aldehidos de análoga manera, produciendo cuerpos de estructura semejante a la apuntada.

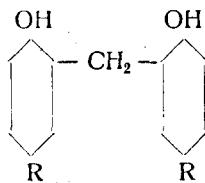
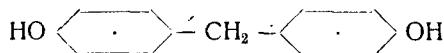
A la reacción se la conoce con el nombre general de «reacción de

Baeyer», por ser éste el investigador más remoto que parece haberse ocupado de este género de condensaciones [B. 5, 25, 280, 1094 (1872), 6, 220 (1873), 7, 1181 (1874)]. Utilizando ácido sulfúrico concentrado como agente de condensación, este autor efectuó la condensación de 2 mols. de anisol con 1 mol. de aldehido fórmico, obteniendo el dimetoxidi-fenilmetano [B. 7, 1200 (1874)].



Si bien de la condensación del formaldehido con el fenol ordinario no se ha podido aislar producto alguno cristalizable, se ha observado que, utilizando ácido clorhídrico concentrado como agente de condensación, el aldehido fórmico reacciona de manera análoga con la resorcina, ácidos gálico y pirogálico [Caro, B. 25, 947 (1892)], y ácido salicílico [Kahl, B. 31, 143 (1898)], así como con el ácido p-hidroxibenzoico por la acción del ácido clorhídrico diluido [Epstein, J. f. p. Ch. (2), 81, 85 (1910)], y con los orto-, para- y meta-nitrofenol cuando se utiliza ácido sulfúrico concentrado como agente condensante (Patentes alemanas n.º 72490, número 73951, n.º 73946, Winther (1908), II p. 46). El aldehido fórmico también se condensa en la misma forma con el α -naftol sin más que calentar la disolución acética de ambos, y sin necesidad del uso de agente condensante alguno [Hosaeus, B. 25, 3213 (1892)].

El enlace del aldehido con el núcleo bencénico del fenol con que se condensa se hace generalmente por la posición *para* con respecto del hidroxilo, verificándose por la posición *ortho* cuando dicha posición *para* está ocupada de antemano:

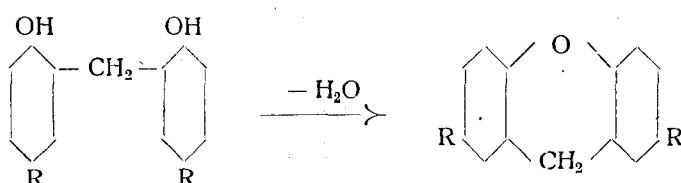


El aldehido acético se condensa con el fenol ordinario por la acción del cloruro estánrico [Fabinyi, B. 11, 283 (1878)], o por la de una corriente de ácido clorhídrico gaseoso seco dirigida a la disolución etérea

del fenol y del aldehido [Claus y Trainer B. 19, 3009 (1886)]; también se condensa con el timol, utilizando una mezcla de volúmenes iguales de cloruro estanníco y cloroformo como agente de condensación [Steiner, B. 11, 287 (1878)].

El benzaldehido se condensa con el fenol y con el timol bajo el influjo del ácido sulfúrico diluido (4:1) [Russanow, B. 22, 1943 (1889)] y Feuersstein y Lipp han conseguido producir la misma condensación con el anisol y con el p-cresol, añadiendo una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y ácido acético, a una disolución acética enfriada del fenol y benzaldehido [B. 35, 3253 (1902)].

Cuando por estar ocupada la posición *para* del fenol, el enlace con el aldehido se ha verificado por la posición *ortho*, puede ocurrir que bajo la acción deshidratante del agente de condensación, se origine una reacción secundaria por pérdida de una molécula de agua, y entonces el cuerpo que se obtiene es un derivado del xanteno, ej.:



Ello ocurre al efectuar la condensación del formaldehido con el ácido *p*-hidroxibenzoico en caliente mediante ácido sulfúrico concentrado (Epsstein, loc. cit.), y al condensarlo con el β -naftol trabajando en disolución alcohólica y en presencia de ácido clorhídrico diluido [Wolff, B. 26, 83 (1893)]; también ocurre una deshidratación análoga en el caso de condensar acetaldehido o benzaldehido con β -naftol, sin más que calentar por cierto tiempo la disolución acética del aldehido y del fenol [Claisen, A. 237, 261 (1887)].

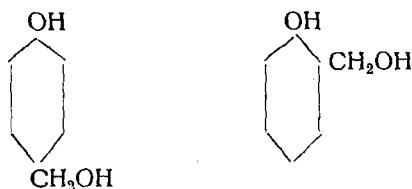
* * *

2. Reacciones en que una molécula del fenol reacciona con una del aldehido, produciendo una condensación aldólica, y dando origen a la formación de un alcohol hidroxibencílico.

En general, se observa que para producir este tipo de condensación conviene utilizar un agente condensante alcalino.

Así, Manasse utiliza sosa, potasa, carbonatos alcalinos, etc., como agentes de condensación, y efectúa la reacción con el formaldehido y fe-

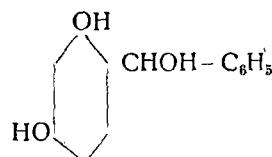
nol ordinarios, obteniendo los dos isómeros posibles, el alcohol p-hidroxibencílico y la saligenina [B. 27, 2409 (1894)].



El mismo investigador obtiene resultados análogos con meta- y para-cresol, guayacol y timol, y la patente alemana núm. 85588 [B. 29, Ref. 332 (1896)], generaliza la reacción al caso del o-cresol, carvacrol y eugenol.

Más recientemente, Stoermer y Behn han hallado que el formaldehido se condensa aldólicamente con el aldehido salicílico con el o-homosalicílico, con el o-nitrofenol y con el o-clorofenol [B. 34, 2455 (1901)], utilizando ácido clohídrico concentrado como agente de condensación.

Por la acción de la sosa se consigue análoga reacción con el benzaldehido y la resorcina, obteniéndose el 2,4-dihidroxibencilhidrol [Pope y Howard, J. C. S., 97, 98 (1910)] y [Fabre, Chem. Zentf. (6) 5 (1) 601 (1923)].



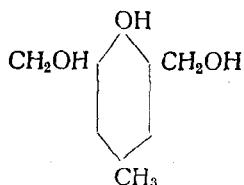
Mucho anteriormente, Baeyer ya parece poner de manifiesto que el producto de condensación del fenol con el benzaldehido por él obtenido, corresponde a este tipo de condensación aldólica.

* * *

3. Reacciones en que dos moléculas del aldehido reaccionan aldólicamente con una del fenol, para producir un fenol que contiene al propio tiempo dos funciones alcohólicas.

Ullman y Brittner describen este tipo de reacción en el caso de condensar el p-cresol con el formaldehido, empleando un gran exceso del aldehido y una disolución de sosa como agente de condensación; el cuerpo

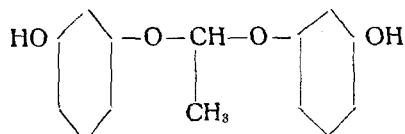
obtenido demuestra que tiene la siguiente fórmula estructural [B. 42, 2539 (1909)].



(En el capítulo III de la parte teórica de esta Memoria se describe un tipo completamente nuevo de condensación de dos moléculas de aldehido con una de fenol, que se ha hallado tiene lugar cuando se efectúa la condensación del cloral con diversos fenoles parasubstituidos, en presencia de ácido sulfúrico concentrado.)

三

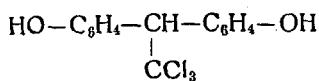
A un tipo de condensación completamente distinto corresponde el descrito por Causse entre el acetaldehido y la resorcina; calentando ambas substancias con un exceso de ácido sulfúrico dil, se obtiene el acetal de la resorcina [Ann. Ch. et Ph. (7) 1, 90 (1894)].



III

La condensación del cloral con los fenoles

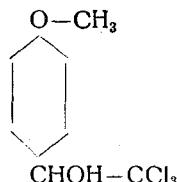
Casi todas las reacciones del cloral con los fenoles que se conocen pueden incluirse en los dos primeros grupos de reacciones entre aldehidos y fenoles descritos en el capítulo precedente. Varias de ellas se incluyen en el primer grupo, es decir; la condensación se verifica entre dos moléculas de fenol y una de cloral, y el producto de la reacción es un derivado del difeniltricloroetano.



Así, utilizando como agente de condensación ácido sulfúrico algo diluido con ácido acético, Baeyer y ter Meer [B. 7, 1201 (1874)], efectuaron la reacción con el fenol ordinario, y Baeyer y Jäger [B. 7, 1197 (1874)] con el timol, y dos investigadores contemporáneos, Harris y Frankforter, utilizando cloruro de aluminio anhidro como agente condensante, el cual añaden lentamente a la disolución enfriada del cloral y del fenol en sulfuro de carbono agitada mecánicamente, han logrado la generalización de la reacción al caso del anisol, fenetol, éter metílico del cresol y éter etílico del p-cresol [Am. Chem. Journ., 48, 3144 (1926)].

Por otra parte, cuando se utilizan agentes de condensación alcalinos, generalmente se produce una condensación aldólica, y la reacción pertenece al segundo de los grupos ya descritos.

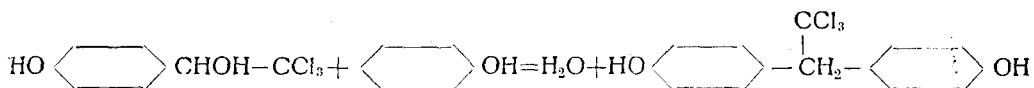
No obstante, Dinesmann ha logrado la condensación aldólica del cloral con el anisol, con el empleo del cloruro de aluminio anhidro como agente de condensación [Compt. Rend., 141, 201 (1905)]; la diferencia de resultados obtenidos por Harris y Frankforter (loc. cit.), puede explicarse por la distinta manera de llevar a cabo la reacción, ya que Dinesmann trabaja sin enfriar y sin el empleo de disolvente alguno, siendo el cuerpo que así obtiene



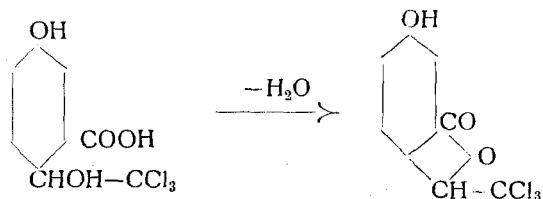
mientras que aquellos investigadores lo hacen refrigerando exteriormente y utilizando como disolvente sulfuro de carbono, como se ha descrito.

Por la acción del carbonato sódico, añadido a la mezcla fundida del fenol y del hidrato de cloral, se consigue la condensación aldólica con el fenol ordinario, p-cresol, pirocatequina, resorcina y guayacol; el cloral entra en la posición *para* respecto del hidroxilo, o en la posición *ortho* cuando la *para* está previamente ocupada [Pauly y Schanz, B. 56, 979 (1923)]. Estos mismos investigadores obtuvieron un lisonjero éxito al conseguir condensar las substancias así obtenidas con otra molécula del fenol, utilizando para ello agentes condensantes ácidos, y logrando preparar los mismos cuerpos que se obtienen directamente en la reacción de Baeyer, esto es, dando lugar a la formación de derivados del difeniltricloroetano. Por ejemplo, por la acción del ácido sulfúrico con ácido acético, obtienen

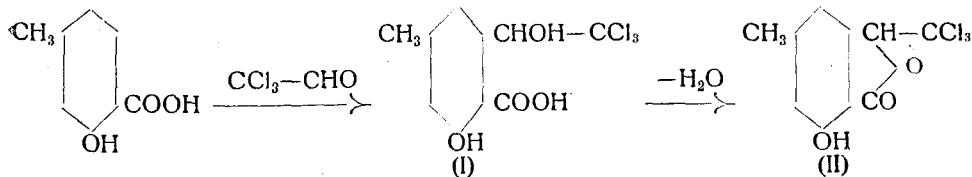
la condensación del 4-hidroxifenil-tricloro-metilcarbinol con otra molécula de fenol, produciendo el 4-4'-dihidroxi difenil-tricloro-metil-metano.



Cuando existe un grupo carboxilo en posición *ortho* con respecto de la posición en que se ha fijado el cloral, en ciertas condiciones puede originarse la pérdida de una molécula de agua, bajo la influencia deshidratante del agente de condensación, dando lugar a la formación de una ftalida. Este es el caso primeramente observado por Fritsch cuando se efectúa la condensación del cloral con el ácido m-hidroxibenzoico o sus éteres fenólicos, en presencia de ácido sulfúrico concentrado [A. 296, 344 (1897)].

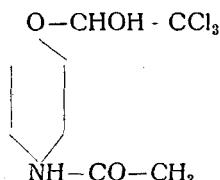


Al mismo tipo de reacción corresponde la observada con el ácido m-cresotínico por Schleusner y Voswinckel [A. 422, 120 (1921)]



Estos autores han aislado ambas substancias I y II, vertiendo en agua la masa pastosa que se obtiene luego de dos horas de agitar una disolución del hidrato de cloral y del ácido cresotínico en ácido sulfúrico concentrado.

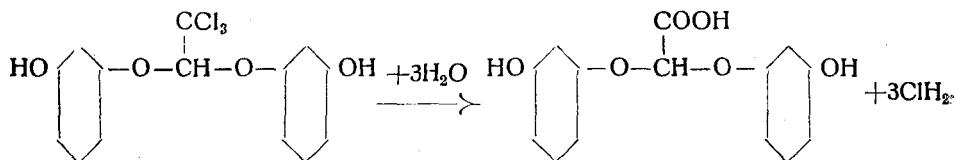
Hinsberg describe la condensación del p-acetamidofenol con el hidrato de cloral con sólo calentar durante algún tiempo la disolución acuosa de ambas substancias [B. 56, 1734 (1923)]. Por enfriamiento del líquido se deposita un cuerpo cristalizado al que él asigna la fórmula



aunque no lo prueba debidamente.

* * *

Finalmente, una excepción a todas estas reacciones es la obtenida por Causse con la resorcina y el cloral, pues utilizando bisulfato sódico como agente de condensación, obtiene el acetal de la resorcina y del ácido glioxálico, y cuya formación explica por el intenso desprendimiento de ácido clorhídrico que se observa, producto de la hidrólisis de los tres átomos de cloro del cloral [Ann. Ch. et. Ph. (7) 1, 90 (1894)].

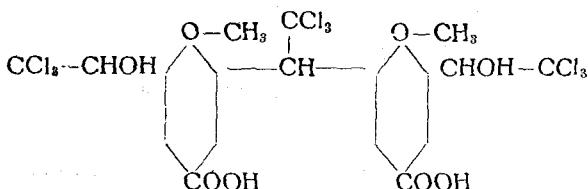


La constitución del producto final la establece por su obtención sintética a partir de la resorcina y del ácido glioxálico.

* * *

Nosotros hemos hallado que por la acción del ácido sulfúrico el ácido anísico se condensa con el cloral de un modo singular, dando origen a la condensación de dos moléculas de ácido anísico con tres de cloral, y oca-

sionando la producción de un cuerpo cuya formación obedece a ambas de las reacciones de Baeyer y de la condensación aldólica ya descritas.

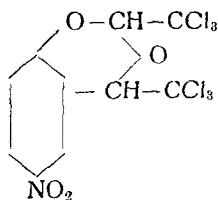


El p-nitroanisol efectúa una reacción análoga.

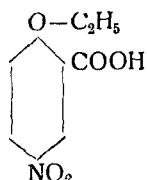
III

La condensación del cloral con los fenoles parasubstituidos

Se ha hallado muy recientemente que el cloral reacciona con el p-nitrofenol (por la acción del ácido sulfúrico concentrado), de un modo bastante complicado y sin precedentes, dando lugar a la formación del anhidrido 5-nitro-2,βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1,βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno [Chattaway, J. C. S., 129, 2720 (1926)]



y cuya constitución se prueba porque tratado con la potasa alcohólica produce el ácido 5-nitro-2-etoxy-fenil-glicólico, que oxidado con perman-ganato potásico produce a su vez el ácido 5-nitro-2-etoxy-benzoico.

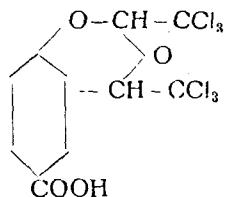


(Este cuerpo se sintetiza fácilmente por etilación del ácido 5-nitrosalílico.)

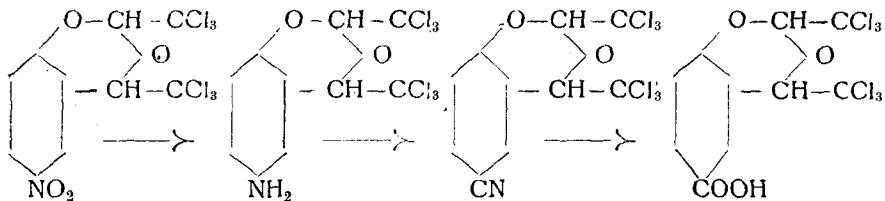
En análogas condiciones, 2 mols. de cloral se condensan fácilmente con un mol. de ácido p-hidroxibenzoico, eliminándose un mol. de agua



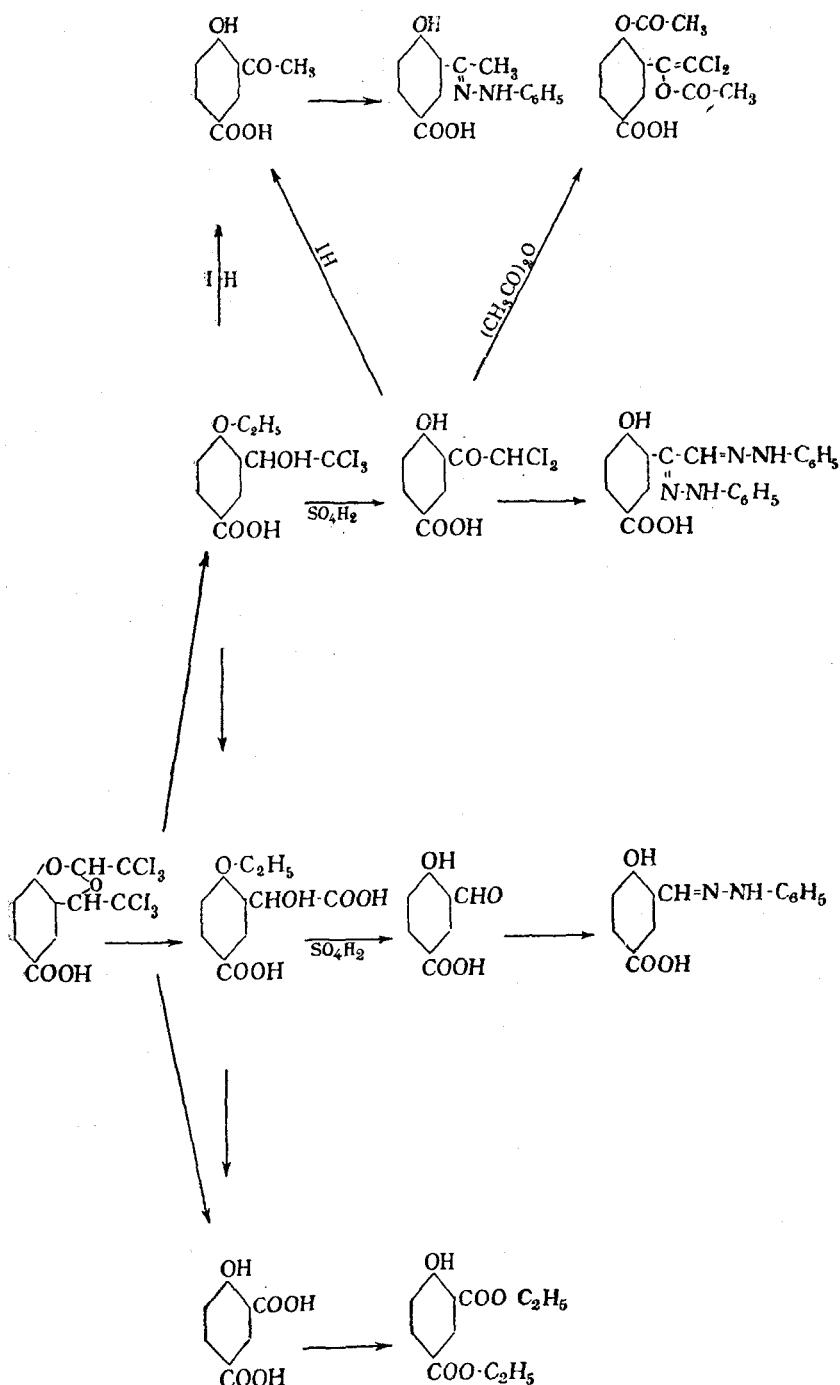
y formando un cuerpo muy estable y bien cristalizado, cuya constitución, análoga a la del producto de condensación del p-nitrofenol y del cloral, se prueba ser la del anhídrido 5-carboxi-2-βββ-tricloro-α hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α hidroxi-etyl-benceno



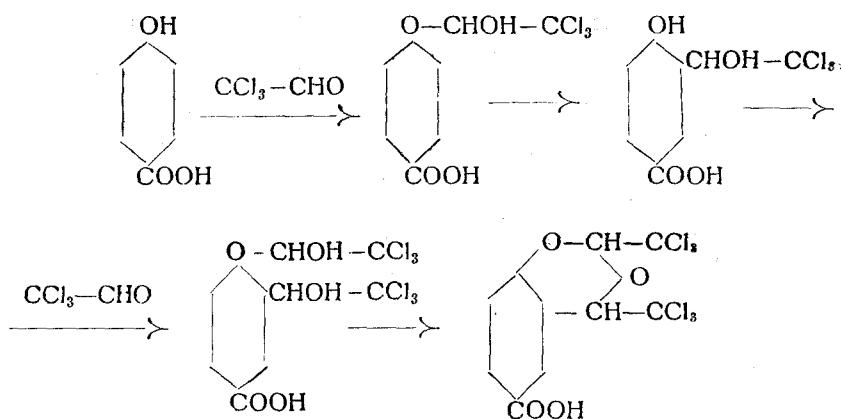
1.^o, porque se obtiene a partir de aquél, reemplazando el grupo nitro por el carboxilo, pasando por los compuestos intermedios amina y nitrilo



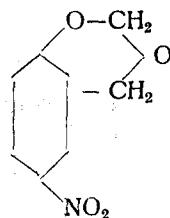
y 2.^o, por los productos de su descomposición por la potasa alcohólica: se obtiene una mezcla de 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro-α hidroxi-etyl-benceno, de ácido 5-carboxi-2-etoxy-glicólico y de ácido 2-hidroxi-1-5-isoftálico, cuya identificación se describe en la parte experimental de esta Memoria, pero que, esquemáticamente, se expone a continuación:



Respecto del mecanismo que preside la formación del producto de condensación cloral-hidroxibenzoico, poco puede afirmarse en concreto dada la imposibilidad hallada en el aislado de productos intermedios; mas teniendo en cuenta que el grupo carboxilo del ácido p-hidroxibenzoico aparece inalterado en el producto final, y por analogía a algunos casos conocidos, suponemos que primeramente se produce una condensación (análoga en tipo a la formación de alcoholato de cloral) del ácido p-hidroxibenzoico con una molécula de cloral, y que el cuerpo así formado sufre una trasposición *ortho* y regenera el oxidrilo fenólico, el cual reacciona a su vez con otra molécula de cloral, eliminándose, finalmente, una molécula de agua entre los dos oxidrilos alcohólicos presentes:



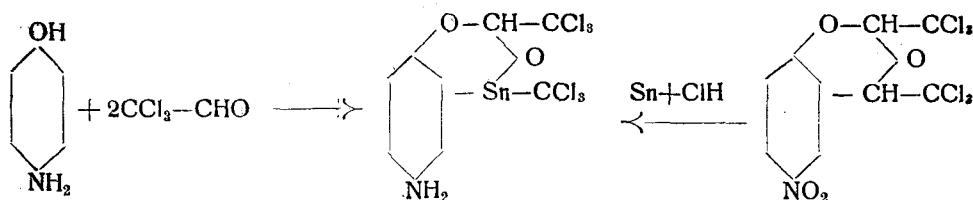
Esta reacción de condensación pertenece a un tipo completamente distinto del de las hasta ahora conocidas del cloral con los fenoles, y sólo tiene un precedente en el caso del formaldehido que Borsche y Berkhout lograron condensar con algunos fenoles parasubstituidos, obteniendo reacciones análogas a la que nos ocupa [A. 330, 82 (1903)]; por ejemplo: condensando el p-nitrofenol con el formaldehido por la acción del ácido sulfúrico diluido (4 : 1), obtienen el éter interno del metiléter fenólico de la 5-nitrosaligenina



Los mismos autores obtienen condensaciones análogas con el 5-nitrocresol-2, 6-nitrocresol-3, α -nitro- α -naftol y nitroresorcina.

En nuestro caso del cloral, la reacción parece ser de carácter general para los fenoles que tienen la posición *para* de antemano substituida (si dicha posición está desocupada, la reacción se produce de otro modo; probablemente por introducirse el grupo -CHOH-CCl₃ en esa posición, formando unos compuestos muy solubles y muy difíciles de cristalizar), pues además del p-nitrofenol y del ácido p-hidroxibenzoico, se ha hallado que varios otros fenoles reaccionan con el cloral de manera similar.

Así, el p-aminofenol se condensa con el cloral en presencia de ácido sulfúrico concentrado, produciendo el anhídrido 5-amino-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno, cuya constitución se establece por su identidad con el producto de reducción del anhídrido 5-nitro-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno. (Chattaway, loc. cit.)

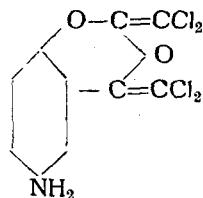


y porque substituyendo el grupo amino por el grupo carboxilo (mediante previa obtención del nitrilo), se obtiene el mismo cuerpo que se produce en la condensación directa del cloral con el ácido p-hidroxibenzoico, el anhídrido 5-carboxi-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno.

Este producto de condensación del p-aminofenol con el cloral, rinde fácilmente un derivado monobromado, calentándolo solamente unos segundos con disolución acética de bromo, y éste, a su vez, forma fácilmente el correspondiente derivado acetilado.

El anhídrido 5-amino-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno, reacciona con la potasa alcohólica de modo completamente distinto a sus correspondientes 5-nitro y 5-carboxi compuestos, pues en lugar de verificarse la rotura de su anillo oxigenado, sólo se logra la eliminación de dos moléculas de ácido clorhídrico, obteniéndose el anhi-

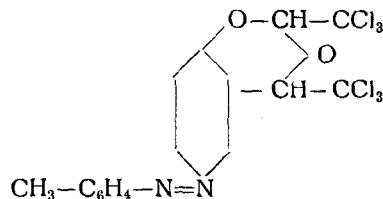
dro-5-amino-2- $\beta\beta$ -dicloro- α -hidroxi-etilenoxy-1- $\beta\beta$ -dicloro- α -hidroxi- etil-benceno



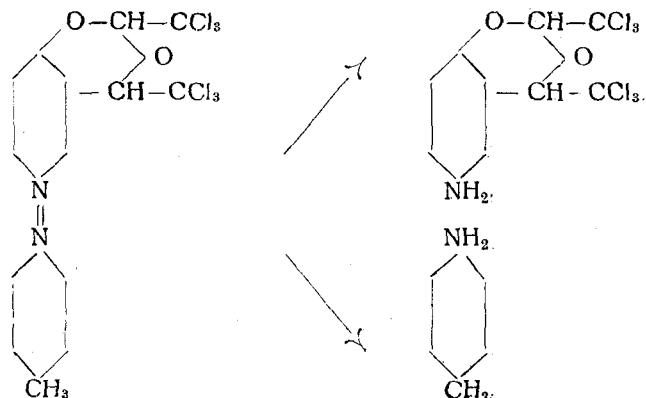
que produce un derivado acetilado bien cristalizado.

(La rotura del anillo heterocíclico del producto de condensación cloral-aminofenol se ha intentado repetidas veces con IH y con ClH, pero en todos los casos se han obtenido resinas incristalizables).

El p-toluil-azo-fenol se condensa de manera similar con el hidrato de cloral, por la acción del ácido sulfúrico concentrado, produciendo el anhidro-5-p-toluil-azo-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxietil-benceno

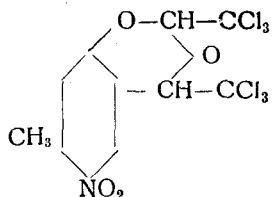


cuya constitución se establece por sus productos de reducción mediante el cloruro estannoso, que hervido con la disolución alcohólica de la substancia rinde fácilmente una mezcla de p-toluidina y de anhidro-5-amino-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxietil-benceno

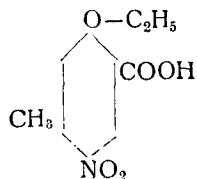


Se ha ensayado la condensación del cloral con los ácidos 3-nitro-y-5-nitrosalicílicos, 3-nitro-p-hidroxibenzoico, 2,4-dinitrofenol, 5-nitro-o-cresol y ácido pírico, y en ningún caso se ha logrado el más leve indicio de reacción, obteniéndose siempre los productos iniciales intransformados. Estos hechos pueden explicarse por el impedimento estérico ejercido por el substituyente que todos ellos contienen en posición *ortho* respecto del hidroxilo.

Por otra parte, el que la posición *meta* se halle ocupada, no tiene influencia alguna negativa sobre la marcha de la condensación, pues el 6-nitro-m-cresol se condensa con el cloral, en presencia de ácido sulfúrico concentrado dando el anhídrido-5-nitro-4-metil-2,2,2-tricloro- α -hidroxi-etoxy-1,2,2-tricloro- α -hidroxi-ethyl-benceno

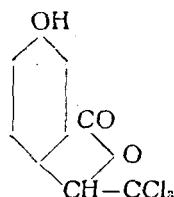


producto de análoga constitución a los mencionados anteriormente, y que tratado por la potasa alcohólica da el ácido 5-nitro-4-metil-2-etoxy-fenil-glicólico, el cual a su vez oxidado por el permanganato potásico produce el ácido 5-nitro-4-metil-2-etoxy-benzoico

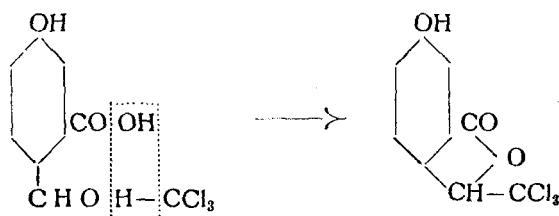


Finalmente, hemos hallado que el ácido salicílico y los o- y m-nitrofenoles, en los cuales la posición *para* esta desocupada, se condensan con el cloral bajo la influencia del ácido sulfúrico concentrado, pero no hemos podido aislar producto alguno cristalizado de las masas resinosas que en cada uno de los tres casos se obtienen. Sin embargo, con el ácido m-hidroxibenzoico se obtiene un producto de condensación que cristaliza perfectamente en preciosas agujas y que por haberlo obtenido Fritsch pre-

vamente [A. 296, 344 (1897)] hemos identificado fácilmente como 5-hidroxi-tricloro-metil-ftalida



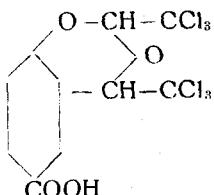
la cual se forma por la entrada del grupo -CHOH-CCl₃ en la posición *para*, seguida de la eliminación de una molécula de agua



Por analogía suponemos que en el caso del ácido salicílico y del o- y m-nitrofenoles, ocurre la entrada de un grupo -CHOH-CCl₃ en la posición *para*, que, no pudiendo en estos casos anhidrizarse por ausencia del grupo carboxilo próximo, es causa de la mucha solubilidad y de las propiedades resinosas de los respectivos productos de condensación.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Obtención de anhídrido-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno, por condensación del ácido p-hidroxibenzoico con el cloral



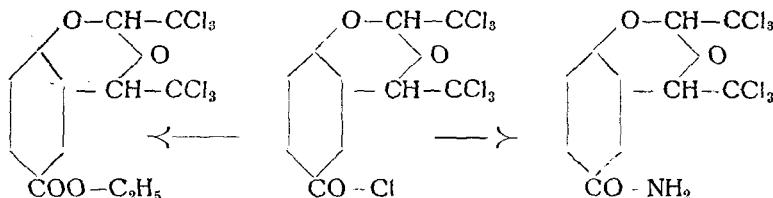
Se disuelven 50 gr. (1 mol) de ácido p-hidroxibenzoico y 150 gr. (2,5 mols.) de hidrato de cloral en 500 c. c. de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla obtenida se agita bien por algún tiempo; al poco rato aparece un pequeño enturbiamiento en el líquido, el cual va aumentando gradualmente hasta que al cabo de dos o tres días de reposo, el conjunto está constituido por una espesa pulpa blanca. La masa total se vierte paulatinamente sobre unos tres litros de agua de hielo, y el sólido que se separa (que está impurificado por bastante cantidad de metacloral producido por el exceso de cloral presente bajo el influjo del ácido sulfúrico concentrado) (M. H. Byasson, C. R., 91, 1071, 1880) se recoge por filtración, se seca a baño de María y se extrae con éter por medio de un aparato de Soxlet, en cuyo disolvente el metacloral es insoluble. Por evaporación del éter se obtiene una masa microcristalina que se recristaliza tres veces por adición de ligroína a su disolución etérea saturada y caliente.

Rendimiento = 46 gr. P. F. = 225°,5 – 226°,5 C.

Es un cuerpo blanco, insoluble en agua, muy poco en ligroína, moderadamente soluble en disoluciones calientes de potasa y sosa, y muy soluble en los disolventes orgánicos corrientes, éter, alcohol, benceno, ácido acético, de los cuales cristaliza en agujas incoloras.

Calculado para C₁₁H₆O₄Cl₆: C = 31,80 % H = 1,44 % Cl = 51,32 %.
Hallado: C = 32,09 % H = 1,56 % Cl = 51,38 %.

OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS, ÉSTER ETÍLICO, CLORURO DE ÁCIDO
Y AMIDA



El éster etílico se prepara saturando de ácido clorhídrico gaseoso seco la disolución alcohólica del ácido, la cual se deja luego reposar un par de horas; el éster se precipita por adición de agua y se recristaliza en alcohol algo diluido, obteniéndose cristalizado en pequeñas láminas incoloras, de apariencia rómbica. P. F. = 100°,5-101°,5 C.

Calculado para $C_{13}H_{10}O_4Cl_6$: Cl = 48,10 %.
Hallado: Cl = 48,30 %.

También se prepara fácilmente hirviendo con alcohol el cloruro de ácido, cuya obtención a continuación se describe.

* * *

Para obtener el cloruro de ácido, se calienta suavemente el ácido con un exceso de pentacloruro de fósforo. La masa resultante, después de fría, se vierte sobre agua de hielo y se extrae con éter; por concentración de la disolución etérea, y por cuidadosa adición de ligroína, se logra cristalizarlo. Se recristaliza en mezclas de éter y ligroína, en el primero de cuyos disolventes es muy soluble, siéndolo muy poco en el segundo. El producto no tiene punto de fusión bien definido. P. F. = 98°-102° C.

Calculado para $C_{11}H_5O_3Cl_7$: Cl = 57,32 %.
Hallado: Cl = 56,47 %.

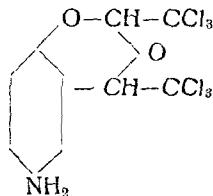
* * *

La amida se prepara calentando el cloruro de ácido con una mezcla de amoníaco concentrado y alcohol, en partes iguales. Se recristaliza en alcohol, del cual se obtiene en largos prismas incoloros. P. F. = 195°,5-197°.

Calculado para $C_{11}H_7O_3NCl_6$: Cl = 51,44 % N = 3,38 %.
Hallado: Cl = 51,21 % N = 3,16 %.

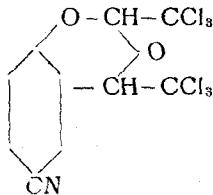
Obtención de anhídrido-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α hidroxi-etil benceno, partiendo del correspondiente nitro-compuesto y pasando por los derivados intermedios amina y nitrilo

A) OBTENCIÓN DE LA AMINA



Su obtención se efectúa por reducción del anhídrido-5-nitro 2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno, según el procedimiento descrito por F. D. Chatfaway (Chem. Soc., 2725, 1926).

B) OBTENCIÓN DEL NITRILO



10 gr. de la amina finamente pulverizada, se ponen en suspensión en una mezcla de 40 c. c. de ácido clorhídrico concentrado y 180 c. c. de agua, mediante agitación mecánica; la mezcla se enfriá a -5° , -10° y se diazota por adición muy lenta de la cantidad requerida de nitrito sódico disuelta en unos 30 c. c. de agua. Al cabo de unas dos horas, el conjunto se vierte en pequeñas porciones sobre una disolución de cianuro cuproso [preparada previamente mezclando una disolución de sulfato de cobre (40 gr. en 50 c. c. de agua) con otra de cianuro potásico (50 gr. en 50 c. c. de agua)], la cual se mantiene a unos 45° a 50° C., y procurando que la temperatura no se eleve por encima de este límite para evitar la formación de gran cantidad de resinas. Por enfriamiento se obtiene el nitrilo, constituyendo una masa microcristalina que se disuelve en éter, y éste se concentra; añadiéndole un poco de ligrofina, se obtiene el nitrilo cristali-

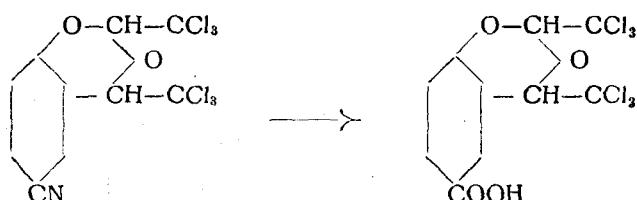
zado. Rendimiento: 2,1 gr. Se recristaliza en una mezcla de éter y ligroína. P. F. = 159°,5-160°,5 C.

Es un sólido blanco, inodoro, que no se arrastra por el vapor de agua. Difícilmente soluble en ligroína y muy soluble en éter. Cristaliza en agujas incoloras.

Calculado para $C_{11}H_5O_2NCl_6$: Cl = 53,78 %.

Hallado: Cl = 53,95 %.

c) HIDRÓLISIS DEL NITRILO



La hidrólisis del nitrilo se logra fácilmente hirviéndolo corto tiempo con ácido sulfúrico algo diluido.

1,3 gr. del nitrilo se añaden a una mezcla de 45 c. c. de ácido sulfúrico concentrado y 30 c. c. de agua, y el conjunto se mantiene en ebullición durante veinte minutos. Se deja enfriar el líquido, se diluye con agua y el sólido separado se extrae con éter, del cual se obtiene cristalizado por concentración y adición de ligroína. Despues de dos rescrustalizaciones en una mezcla de éter y ligroína, se obtiene en agujas incoloras P. F. = 226°, idénticas con las del anhídrido-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxi-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno, obtenidas por condensación directa del p-hidroxibenzoico con el cloral, y siendo el punto de fusión mixto 225°-226°.

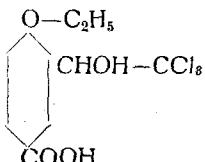
Hallado: Cl = 51,13 %.

Acción de la potasa alcohólica sobre el anhídrido-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxi-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno.

Se disuelven 48 gr. (18 mols.) de potasa en 200 c. c. de alcohol, y a esta disolución caliente se le añaden en pequeñas porciones 20 gramos (1 mol.) del ácido bien pulverizado; el alcohol entra en ebullición y hay

que esperar a que se modere antes de hacer cada sucesiva adición. Terminada la adición completa, se prolonga la ebullición del alcohol durante media hora, calentando a baño de María y en un aparato de refljo.

OBTENCIÓN DE 5-CARBOXI-2-ETOXI-1- $\beta\beta\beta$ -TRICLORO- α -HIDROXI-ETIL-BENCENO



Se añaden 200 c. c. de agua caliente y se arrastra el alcohol por corriente de vapor de agua; la disolución acuosa así obtenida, que es de un color rojo-pardo, deposita por enfriamiento la sal potásica del 5-carboxi-2-ethoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno en escamas parecidas a las del ácido bórico. El ácido se libera tratándolas por ácido clorhídrico diluido (luego de separadas por filtración) y se extrae con éter, de cuyo disolvente cristaliza por concentración y adición de ligroína. Se recristaliza en una mezcla de los dos mencionados disolventes. Rendimiento: = 8,1 gramos P. F. = 121°-126°.

Es un sólido blanco, muy poco soluble en agua y en ligroína, pero muy soluble en éter y en alcohol.

Calculado para C₁₁H₁₁O₄Cl₃: C = 42,15 % H = 3,58 % Cl = 33,93 %.
Hallado: C = 41,89 % H = 3,49 % Cl = 33,37 %.

La acetilación o benzoilación de su oxhidrilo alcohólico, no se han podido lograr a pesar de haberlo intentado por varios procedimientos (anhídrido acético y acetato sódico, anhídrido acético y ácido sulfúrico, anhídrido acético y cloruro de cinc, anhídrido acético y cloruro de acetilo, cloruro de acetilo y ácido sulfúrico, método de Schotten Baumann). No obstante su constitución, no deja lugar a duda por los productos que se obtienen en sus reacciones con la potasa, con el ácido sulfúrico y con el ácido iodhídrico, más adelante descritos.

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 2-HIDROXI-1-5-ISOFÁTICO

El líquido madre, del cual se ha separado la sal potásica del 5-carboxi-2-ethoxi-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno, se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con éter; por evaporación parcial del éter se obtiene

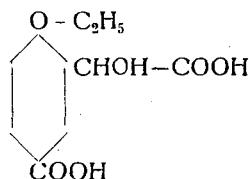
el ácido hidroxi-isoftálico, constituyendo una masa microcristalina de color pardo. Recristalizado en mezclas de éter y ligroína funde a unos 300° C.

Como resultara muy dificultosa la obtención de este ácido completamente puro, su identificación se llevó a cabo por su conversión en su éster dietílico, el cual, luego de recristalizado dos veces en alcohol metílico P. F. = 52°,5. (Compárece con Ost, J. pr. Ch., (2), 14, 108, y Jacobsen, B, 11, 379, 1878).

Calculado para $C_{12}H_{14}O_5$: C = 60,40 % H = 5,88 %.

Hallado: C = 60,20 % H = 6,10 %.

IDENTIFICACIÓN DEL ÁCIDO 5 CARBOXI-2-ETOXI FENIL-GLICÓLICO



Si el éter madre procedente de la separación del ácido 2-hidroxi-1-5-isoftálico, se deja evaporar espontáneamente, se obtiene una pequeña cantidad de un ácido cristalizado en finas agujas de aspecto sedoso. Su cantidad es tan ínfima que no permite su aislado en estado de pureza; sin embargo, no ofrece duda de que se trata del ácido 5-carboxi-2-etoxy-fenil-glicólico, porque calentándolo con ácido sulfúrico concentrado se transforma en 5-carboxi-2-hidroxi-benzaldehido.

El producto impuro se disolvió en una pequeña cantidad de ácido sulfúrico concentrado, calentándolo a baño de María durante diez minutos; luego de frío se vertió en agua y extrajo con éter, por evaporación del cual se obtuvo un sólido cristalizado, que luego de purificado por sublimación funde a P. F. = 244° y cuyas restantes propiedades concuerdan asimismo con las del 5-carboxi-2-hidroxi-benzaldehido descrito por Tiemann y Reimer (B., 9, 1274, 1876); se disuelve fácilmente en agua caliente, esta disolución da color amarillo con los álcalis; una coloración rojo-oscura con el cloruro férrico, y reacciona con la fenilhidracina y con la semicarbacida, formando los compuestos correspondientes bien cristalizados.

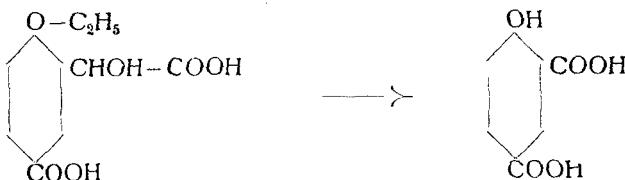
Cuando se añade un ligero exceso de fenilhidracina a su disolución

acuosa caliente, la fenilhidrazone se precipita de color amarillo. Recristalizada en alcohol P. F. = 257°-258°. (Con descomposición).

Calculado para $C_{14}H_{12}O_3N_2$: N = 10,90 %.
Hallado: N = 10,20 %.

Su disolución alcohólica es ácida al tornasol, y da una coloración anaranjada muy intensa cuando se trata por cloruro férrico.

Oxidación del ácido 5-carboxi-2-etoxy-fenil-glicólico a ácido 2-hidroxi-1-5-isoftálico, mediante una disolución alcalina de permanganato



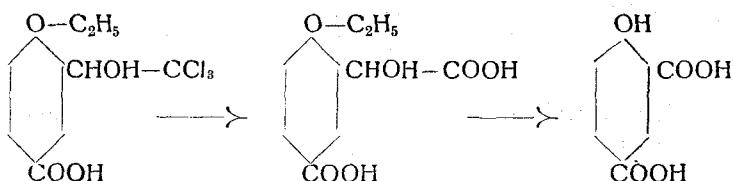
Si el ácido 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno, se hierve largo tiempo (ocho horas) con potasa alcohólica, se transforma parcialmente en una mezcla de los ácidos 5-carboxi-2-etoxy-fenil-glicólico y 2-hidroxi-1-5-isoftálico.

Cuando la disolución acuosa alcalina de los tres productos resultantes de la acción de la potasa sobre el anhidro-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno (obtenida diluyendo con agua y separando el alcohol mediante destilación en corriente de vapor) calentada a baño de María, se trata gradualmente por una disolución de permanganato potásico hasta obtener coloración persistente, el producto que se obtiene acidificando y extrayendo con éter el líquido (previamente separado de la manganesa precipitada), está constituido exclusivamente por el ácido 2-hidroxi-1-5-isoftálico.

* * *

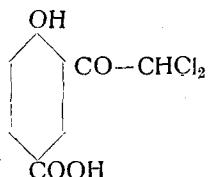
Se puede concluir, pues, que los tres productos que se obtienen por la acción de la potasa alcohólica sobre el producto de condensación del

ácido p-hidroxibenzoico con el cloral, representan las tres fases sucesivas en que la reacción se verifica:



Es digno de mención el hecho de que dicha acción de la potasa alcohólica es mucho menos enérgica en este caso que cuando actúa sobre el anhídrido 5-nitro-2-βββ-tricloro- α -hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro- α -hidroxi- etil-benceno (F. D. Chattaway, loc. cit.), lo que se explica probablemente por la mayor estabilidad del primer producto, 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno, que reacciona con la potasa con bastante lentitud para permitir su aislamiento perfecto como se ha descrito.

Obtención de 5-carboxi-2-hidroxi-dicloro-acetofenona por la acción del ácido sulfúrico sobre 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro- α hidroxi-etyl-benceno



Se disuelven 10 gr. de 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro- α -hidroxi-etyl-benceno en 100 c. c. de ácido sulfúrico concentrado, y esta disolución se calienta a baño de María durante unos diez minutos, con lo que se produce un pequeño desprendimiento de ácido clorhídrico. El líquido, después de frío, se vierte en 500 c. c. de agua, y el producto que se precipita en su mayor parte, se extrae con éter; por evaporación del éter se obtiene la 5-carboxi-2-hidroxi-dicloro-acetofenona cristalizada. Rendimientos: = 6,1 gramos. Se recristaliza en alcohol diluido. P. F. = 163°-166°.

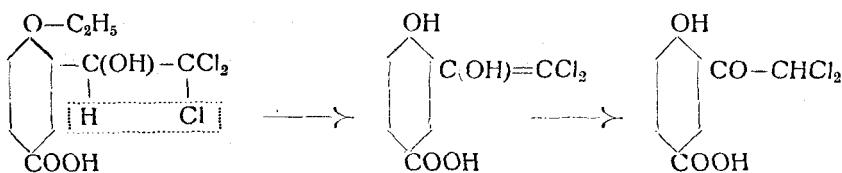
Es un sólido untuoso al tacto y cristalizado en pequeñas láminas paralelográficas. Poco soluble en agua, y muy soluble en éter y en alcohol.

Su disolución acuosa produce, con el cloruro férrico, una coloración rojo-anaranjada. Cuando está pulverizado es muy irritante para la mucosa nasal, y muy pequeñas cantidades de su polvo provocan el estornudo.

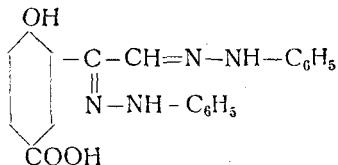
Calculado para $C_9H_6O_4Cl_2$: C = 43,37 % H = 2,42 % Cl = 28,51 %.

Hallado: C = 43,39 % H = 2,67 % Cl = 28,45 %.

Su formación, a partir del 5-carboxi-2-efoxi-1-βββ-tricloro-2-hidroxi-etil-benceno, se explica por eliminación de una molécula de ácido clorhídrico, seguida de una transformación isomérica; así:



OBTENCIÓN DE SU OSAZONA

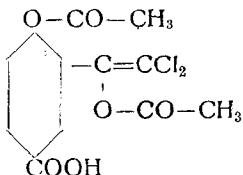


Se prepara una disolución alcohólica bastante concentrada de la acetona, y se mantiene hirviendo a baño de María mientras se añade un pequeño exceso de fenilhidracina; continuando la ebullición por unos minutos, la osazona formada cristaliza en una masa amarilla. Se recristaliza en alcohol y se obtiene en bonitas agujas de color amarillo de canario, que por la acción de la luz se oscurecen. P. F. = 243°,5. Su disolución alcohólica manifiesta reacción ácida al tornasol.

Calculado para $C_{21}H_{18}O_3N_4$: N = 15,00 %.

Hallado : N = 15,06 %.

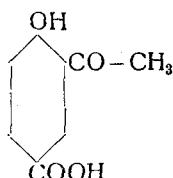
TAUTOMERÍA DE LA 5-CARBOXI-2-HIDROXI-DICLORO-ACETOFENONA; OBTENCIÓN DEL DERIVADO ACETILADO DE SU FORMA ENÓLICA



2 gr. de la cetona disueltos en 20 c. c. de anhídrido acético se colocan en un matracito junto con 1 gr. de acetato sódico anhídro y se calienta paulatinamente en baño de aceite; al llegar a unos 120°C se nota un enturbiamiento en el líquido, producido por la precipitación parcial del derivado diacetilado; se continúa calentando hasta ligera ebullición del líquido y se deja enfriar. El conjunto se vierte en agua, y el producto precipitado de aspecto resinoso se solidifica lavándolo con agua hirviante. Se recristaliza tres veces en alcohol, del cual se obtiene en pequeñas agujas incoloras. P. F. = 194°-96°.

Calculado para $C_{13}H_{10}O_6Cl_2$: Cl = 21,32% C = 46,84% H = 3,00%.
Hallado : Cl = 21,54% C = 46,53% H = 3,08%.

Obtención de 5-carboxi-2-hidroxi-acetofenona, por reducción de la 5-carboxi-2-hidroxi-dicloro-acetofenona



2 gr. de la dicloroacetofenona junto con 25 c. c. de ácido iódídrico (P. F. = 126°), se calientan suavemente en baño de aceite hasta unos 115°-20, temperatura que se mantiene por unos momentos; la reducción se verifica con mucha facilidad, y el líquido se colorea intensamente por el

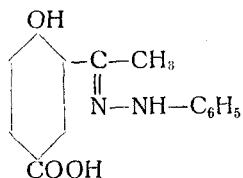
iodo liberado en la reacción. Luego de frío se recoge por filtración la 5-carboxi-2-hidroxi-acetofenona que aparece cristalizada, y se recristaliza en alcohol diluido: P. F. = 246°-7°.

Calculado para $C_9H_8O_4$: C = 60,00 %, H = 4,44 %.

Hallado : C = 59,92 %, H = 4,37 %.

Es un sólido untuoso al tacto, cristalizado en laminillas brillantes, algo soluble en agua y bastante en alcohol. Su disolución acuosa se colorea en rojo cereza por adición de unas gotas de disolución de cloruro férrico.

OBTENCIÓN DE SU FENILHIDRAZONA

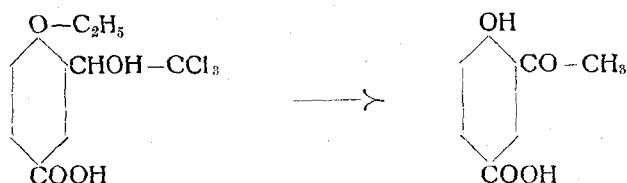


Se hierve su disolución alcohólica concentrada con algún exceso de fenilhidracina, y la fenilhidrazone que se forma comienza ya en caliente a depositarse cristalizada. Por recristalización en alcohol, en el cual es moderadamente soluble, se obtiene en finas agujas de color amarillo pálido: P. F. = 286°.

Calculado para $C_{15}H_{14}O_3N_2$: N = 10,37 %.

Hallado : N = 10,24 %.

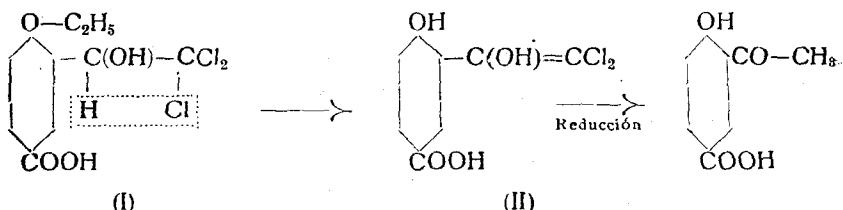
Acción del ácido iodhídrico sobre 5-carboxi-2-etoxi-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno



2,7 gr. de la substancia se calientan con 25 c. c. de ácido iodhídrico (P. F. = 126°) hasta ligera ebullición de éste. El líquido, que es de color

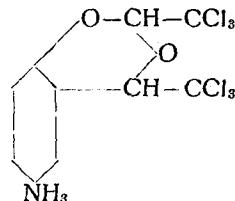
oscuro por el iodo puesto en libertad, deposita por enfriamiento la 5-carboxi-2-hidroxi-acetofenona, que se recristaliza en alcohol y funde a 246°-7°, siendo idéntica a la obtenida por reducción de 5-carboxi-2-hidroxi-dicloracetofenona, y produciendo la misma fenilhidrazone P. F. = 286°.

La explicación del mecanismo de la reacción es la siguiente:



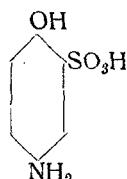
La transformación de I en II es una reacción a la cual muestra mucha tendencia el 5-carboxi-2-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno, dada la facilidad con que se verifica, por ejemplo, calentándolo con ácido sulfúrico concentrado, como se ha descrito anteriormente.

Obtención de anhidro-5-amino-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno, por condensación del p-aminofenol con el cloral



Se disuelven paulatinamente 70 gr. del clorhidrato de p-aminofenol en 800 c. c. de ácido sulfúrico concentrado, evitando toda elevación de temperatura mediante refrigeración exterior, se añaden 250 gr. de hidrato de cloral agitando bien la mezcla por espacio de una hora, y después se deja reposar el conjunto durante tres días; al cabo de este tiempo, la masa total que es de consistencia pastosa por la precipitación del producto de condensación, se vierte en unos 2.500 c. c. de agua de hielo, y el sólido separado se recoge por filtración; se lava a fondo con agua, y luego con un poco de alcohol que disuelve pequeñas cantidades de materias resino-

sas que le acompañan. (Rendimiento: = 98 gr.). El producto así obtenido es una mezcla de sulfato de anhidro-5-amino-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno y de p-amino-o-sulfo fenol.



Para hacer la separación, se pulveriza el producto finamente y se interpone en unos 100 c. c. de agua a la que se añade disolución de sosa hasta obtener franca reacción alcalina; así se consigue que el ácido sulfónico pase a la disolución en forma de su sal sódica, mientras que el producto de condensación del p-aminofenol con el cloral permanece precipitado, y se recoge por filtración (45 gr.), recristalizándolo dos veces en alcohol. P. F. = 174°,5. El producto es idéntico al obtenido por reducción del anhídrido-5-nitro-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno (loc. cit.), dando con anhídrido acético el mismo derivado acetilado. Además, a partir de dicho cuerpo se ha sintetizado el correspondiente anhídrido-5-carboxi-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno (producto de condensación del ácido p-hidroxibenzoico con el cloral), mediante substitución del grupo «amino» por el grupo «carboxilo», por el mismo procedimiento ya descrito previamente.

La disolución acuosa alcalina procedente de la filtración del producto anterior, y que contiene la sal sódica del p-amino-o-sulfo-fenol, se acidula con ácido acético, con lo que se logra la separación del ácido sulfónico cristalizado en pequeñas agujas, que se recristalizan varias veces en agua. Rendimiento = 8,5 gr. Este cuerpo no tiene punto de fusión, pero concuerda exactamente en propiedades con el p-amino-o-sulfo-fenol descrito por Post. (A., 205, 49, 1880), siendo su análisis el siguiente:

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$: C=38,09% H=3,70% N=7,40% S=16,93%
Hallado: C=38,68% H=3,77% N=7,65% S=16,63%

Bromuración del anhídrido-5-amino-2-βββ-tricloro α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno.

OBTENCIÓN DEL DERIVADO MONOBROMADO

Se disuelve 4,2 gr. de la amina en unos 10 c. c. de ácido acético, se añaden 30 c. c. de una disolución acética de bromo (160 gr. de bromo por litro) y el conjunto se hace hervir por unos segundos, con lo que se produce un desprendimiento bastante intenso de ácido bromhídrico. (Si la ebullición se prolonga por unos minutos, se obtiene una mezcla de productos bromados superiores, de la que ha sido imposible el aislado de ninguno de ellos en estado de pureza).

Por enfriamiento cristaliza el derivado monobromado y se recristaliza varias veces en alcohol. P. F. = 171°-173°.

Rendimiento: = 2 gr.

Es insoluble en ligroína, pero bastante soluble en éter, alcohol y ácido acético; del alcohol se obtiene cristalizado en agujas incoloras.

Calculado para $C_{10}H_6O_2NCl_6Br$: Cl = 45,82 % Br = 17,22 %.
Hallado: Cl = 46,30 % Br = 17,48 %.

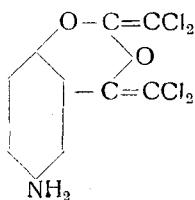
* * *

El derivado acetilado se obtiene fácilmente hirviendo la substancia con una mezcla de partes iguales de anhídrido acético y cloruro de acetilo. Se recristaliza dos veces en alcohol, y se obtiene cristalizado en pequeñas láminas o tabletas. P. F. = 231°-32°,5.

Calculado para $C_{12}H_8O_3NCl_6Br$: Cl = 42,20 % Br = 15,81 %.
Hallado: Cl = 42,80 % Br = 16,10 %.

Acción de la potasa alcohólica sobre el anhidro-5-amino-2-ββ-tricloro-α-hidroxi-etoxi-1-ββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno.

OBTENCIÓN DE ANHIDRO-5-AMIÑO-2-ββ-DICLORO-α-HIDROXI ETILEN-OXI-1-ββ-DICLORO-α-HIDROXI-ETILEN-BENCENO



A una disolución caliente de 80 gr. de potasa en 400 c. c. de alcohol, se le añaden gradualmente 30 gr. de la amina finamente pulverizada, esperando a que decrezca la energía de la reacción antes de hacer cada adición sucesiva; entonces se hierva a reflugo, durante media hora, se añaden 400 c. c. de agua hiriente, y el alcohol se arrastra en corriente de vapor; la substancia aparece precipitada al fondo del líquido constituyendo una capa de aspecto aceitoso, que cristaliza en masa por enfriamiento; se recoge por filtración y se cristaliza en alcohol. (Rendimiento: = 17 gr.). Se recristaliza tres veces en alcohol. P. F. = 113°-17°.

El anhidro-5-amino-2-ββ-dicloro-α-hidroxi-etilen-oxi-1-ββ-dicloro-α-hidroxi-eten-benceno, es fácilmente soluble en éter, alcohol, cloroformo, tetracloruro de carbono y sulfuro de carbono. Del alcohol cristaliza en pequeñas agujitas incoloras. Es un cuerpo bastante inestable, pues al cabo de algunos meses de conservarlo, espontáneamente se descompone y convierte en un aceite de color moreno.

Disuelto en tetracloruro de carbono, decolora al bromo en frío y sin desprendimiento de ácido bronhiídrico, cual corresponde a su condición de substancia no saturada. También decolora a la disolución de perman-ganato.

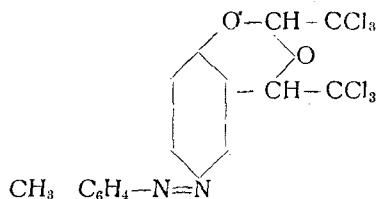
Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{O}_2\text{NCl}_4$: C=38,3% H=1,6% N=4,5% Cl=45,4%
Hallado: C=37,8% H=1,4% N=4,5% Cl=45,2%

Su derivado acetilado se produce inmediatamente y con desprendimiento de calor al tratar la amina con su peso de anhídrido acético y añadiendo una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se disuelve fácilmente en alcohol, y se recristaliza en una mezcla de agua y dicho disolvente, obteniéndose cristalizado en agujas microscópicas. P. F. = 191°-96°.

Calculado para $C_{12}H_7O_3NCl_4$: Cl = 40,0 %.

Hallado: Cl = 40,0 %.

Obtención de anhidro-5-p-toluil-azo-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno.

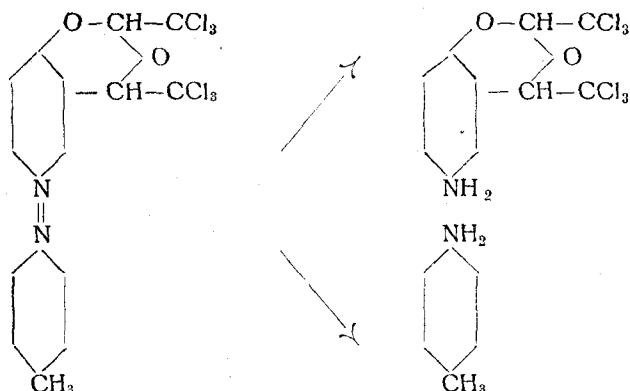


Se disuelven 20 gr. de p-toluil-azo-fenol y 40 gr. de hidrato de cloral en 300 c. c. de ácido sulfúrico concentrado; la disolución se agita bien por algún tiempo y se abandona durante tres días, con lo que una parte del producto de condensación formado se precipita. El conjunto se vierte en unos 1.000 c. c. de agua que contenga hielo, y el producto separado, que es de un color rojo subido, se recristaliza en alcohol. (Rendimiento: = 10 gramos.) Dos recristalizaciones en el mismo disolvente bastan generalmente para rendir un producto puro, cristalizado en preciosas agujas amarillas. P. F. = 153°. Es insoluble en agua y en ligroína; se disuelve fácilmente en éter, alcohol y ácido acético. Por reducción produce una mezcla de p-toluidina y de anhidro-5-amino-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil-benceno (según a continuación se describe), lo que pone de manifiesto su constitución.

Calculado para $C_{17}H_{12}O_2N_2Cl_6$: Cl = 43,5 % N = 5,7 %.

Hallado: Cl = 43,4 % N = 5,7 %.

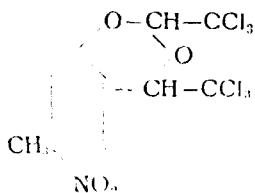
Reducción del anhídrido-5-p-toluil-azo-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxy-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etil-benceno.



Se hierven a reflujo 100 c. c. de alcohol que contengan 4 gr. del anhídrido-5-p-toluil-azo-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxy-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etil-benceno finamente pulverizados, y se añaden lentamente 10 gr. de cloruro estannoso. La substancia, que al principio permanece parcialmente sin disolverse por insuficiencia de alcohol, va paulatinamente entrando en disolución, y al cabo de unos veinte minutos, el líquido, de color amarillo-rojizo al principio, aparece decolorado por completo. Entonces se acidula con ácido clorhídrico diluido y se destila el alcohol en corriente de vapor. El líquido acuoso remanente que contiene a los productos de la reacción parcialmente precipitados se extrae con éter, y esta disolución etérea se concentra a pequeño volumen y se destila en corriente de vapor, con lo que fácilmente se arrastra a la p-toluidina, que destila solidificándose en sus escamas características, de buen punto de fusión produciendo, además, el correspondiente derivado acetilado con anhídrido acético.

La substancia sólida no arrastrada por el vapor de agua se recristaliza en alcohol y se identifica fácilmente como anhídrido-5-amino-2- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etoxy-1- $\beta\beta\beta$ -tricloro- α -hidroxi-etil-benceno, dando su correspondiente derivado acetilado de antemano conocido (F. D. Chattaway, Chem. Soc. loc., cit.). El rendimiento es de 2,3 gr.

Obtención de anhídrido-5-nitro-4-metil-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno

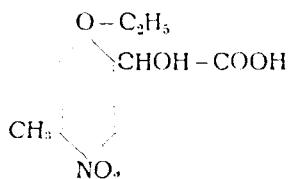


A una disolución de 19 gr. de p-nitro-m-cresol (1 mol.) en 200 c. c. de ácido sulfúrico concentrado se añaden 41 gr. de hidrato de cloral, agitando constantemente y prolongando esta agitación durante media hora. Al cabo de dos días de reposo, la mayor parte del producto de condensación aparece precipitado (dando al conjunto un aspecto pastoso); se recoge por filtración con asbesto o lana de vidrio; se lava bien con agua, y después con pocos centímetros cúbicos de alcohol hirviendo y se cristaliza en alcohol. (Rendimiento: ≈ 17 gr.). Se recristaliza dos o tres veces en el mencionado disolvente, al que se añade un poco de negro animal, y se obtiene cristalizado en agujas débilmente coloreadas de amarillo P. F. = 148°-50°.

Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_4\text{NCl}_6$: N = 3,3% Cl = 49,5%.
Hallado: N = 3,4% Cl = 49,8%.

Acción de la potasa alcohólica sobre el anhídrido-5-nitro-4-metil-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno.

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-NITRO-4-METIL-2-ETOXY-GLICÓLICO



A una disolución de 14 gr. de potasa (9 mols.) en 100 c. c. de alcohol, se añaden paulatinamente 10 gr. de anhídrido 5-nitro-4-metil-2-βββ-tricloro-α-hidroxi-etoxy-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl-benceno finamente pulverizados, evitando toda elevación de temperatura producida por el calor de la

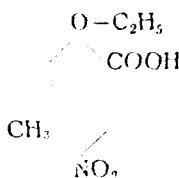
reacción, mediante conveniente refrigeración exterior. Terminada la adición, el líquido se calienta a ebullición durante unos segundos, se le añaden 100 c. c. de agua caliente, se neutraliza parcialmente con ácido clorhídrico diluido, y el alcohol se destila en corriente de vapor. Por enfriamiento de la disolución acuosa resultante convenientemente acidulada, se precipita primeramente alguna cantidad de materias resinosas que fácilmente se separan por filtración, e inmediatamente se deposita el ácido-5-nitro-4-metil-2 etoxi-glicólico en forma de un sólido voluminoso, constituido por pequeñísimas agujas. (Rendimiento: ≈ 3,2 gr.). Se recristaliza tres veces en agua. P. F. = 155°.

Es muy soluble en agua hirviante y en alcohol, poco soluble en éter, y muy difícilmente soluble en ligroina.

Calculado para $C_{11}H_{13}O_6N$: C = 51,8% H = 5,1% N = 5,5%.
Hallado: C = 51,6% H = 5,3% N = 5,5%.

Oxidación del ácido 5-nitro-4-metil-2-etoxi-glicólico, mediante una disolución alcalina de permanganato.

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO 5-NITRO-4 METIL-2-ETOXI-BENZOICO



Se disuelven 5 gr. del ácido glicólico en unos 50 c. c. de una disolución bastante concentrada de carbonato sódico, de modo que la reacción del líquido sea alcalina, y esta disolución se calienta a ebullición, añadiéndole lentamente y en pequeñas porciones otra disolución concentrada y caliente de permanganato potásico, hasta que al cabo de una y media o dos horas, la coloración rosada producida por una nueva adición de permanganato no desaparezca prolongando la ebullición por unos minutos. Este pequeño exceso de permanganato se destruye con unas gotas de alcohol, la manganesa precipitada se separa del líquido caliente por filtración, y acidulando y enfriando la disolución, se precipita el ácido 5-nitro-4-metil-2-etoxi-benzoico en forma de polvo microcristalino.

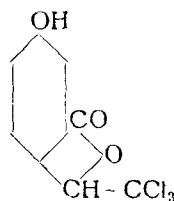
Se recristaliza dos veces en agua, y se obtiene en cristales microscópicos débilmente coloreados. P. F. = 185°-87°.

Calculado para $C_{10}H_{11}O_5N$: N = 6,2 %.

Hallado: N = 6,1 %.

La condensación del ácido m-hidroxi benzoico con el cloral.

OBTENCIÓN DE 5-HIDROXI-TRICLORO METIL-FTALIDA



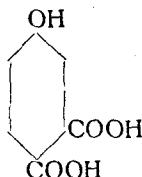
Se disuelven 13 gr. de ácido m-hidroxi-benzoico (1 mol.) y 33 gr. de hidrato de cloral (2 mols.) en 100 c. c. de ácido sulfúrico concentrado y luego de bien agitado se deja reposar durante dos días, al cabo de los cuales se observa el producto de condensación, que aparece cristalizado en bonitas agujas mezcladas con bastante cantidad de metacloral amorfo, producido por la acción del ácido sulfúrico concentrado sobre el exceso de cloral. El conjunto se vierte sobre 500 gr. de hielo machacado, y el sólido obtenido, luego de bien lavado con agua, se extrae con alcohol, por concentración del cual cristaliza la 5-hidroxi tricloro-metil-ftalida. Se recristaliza en alcohol y se obtiene cristalizada en preciosas agujas incoloras. P. F. = 199°-200°.

Calculado para $C_9H_5O_3Cl_3$: Cl = 39,7 %.

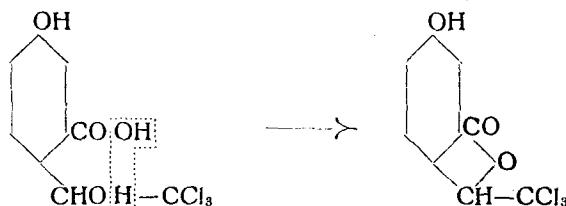
Hallado : Cl = 39,7 %.

Es digno de hacer notar el hecho de que a pesar de haber usado un exceso de cloral (2 mols.), únicamente 1 mol. del ácido m hidroxi-benzoico reacciona con un mol. de cloral, produciendo el mismo compuesto ya obtenido por Fritsch (A. 296, 344, 1987), calentando a 70° una disolución de 1 mol. de cloral y 2 mols. del ácido benzoico en ácido sulfúrico con-

centrado, y cuya constitución demostró por su oxidación a ácido 4-hidroxifftálico.

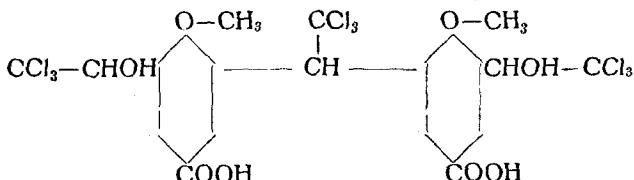


El mecanismo de la reacción de condensación, es la entrada de 1 mol. de cloral a la posición *para* con respecto al hidroxilo, seguida de la eliminación de una molécula de agua:



La condensación del ácido anísico con el cloral

A una disolución de 50 gr. de ácido anísico en 300 c. c. de ácido sulfúrico concentrado se añaden 56 gr. de hidrato de cloral, y luego de bien agitada la mezcla se abandona durante cuatro o cinco días. El líquido, que al cabo de este tiempo permanece transparente, no habiendo producto alguno precipitado, se vierte sobre 1200 gr. de hielo machacado, con lo que se logra la separación de un sólido blanco, de consistencia algo gelatinosa, y que por tanto, siendo difícil de filtrar, se extrae con éter. Esta disolución etérica se concentra fraccionadamente con lo que se logra la separación de dos cuerpos: el más insoluble, que es el producto principal, es el 5·5'-dicarboxi-3 3'-di(βββ-tricloro-α-hidroxi-etyl)-2·2'-dimetoxi-difenil-triclorometil-metano



y se deposita primero constituyendo una masa microcristalina. (Rendimiento : = 44 gr.). Se recristaliza varias veces en alcohol y se obtiene en pequeñas agujas incoloras. P. F. = 247°-49°.

Es insoluble en agua, benceno, cloroformo y ligroína; pero es bastante soluble en éter y muy soluble en alcohol.

Se disuelve fácilmente en las disoluciones acuosas alcalinas.

Calculado para $C_{22}H_{17}O_8Cl_9$: C = 36,2% H = 2,3% Cl = 43,8%

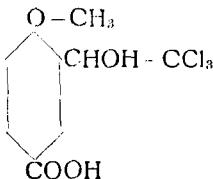
Hallado : C = 36,7% H = 2,5% Cl = 43,5%

P. M. = 728,5

Hallado = 702 y 710.

Por evaporación del éter madre de la cristalización del precedente compuesto se obtiene una masa viscosa blanca, que disuelta parcialmente en un poco de éter, y abandonado éste a evaporación espontánea y lenta, deposita una pequeña cantidad de una substancia cristalina, la cual recristalizada en una mezcla de agua y alcohol se obtiene en pequeños prismas muy bien formados. P. F. = 191°-95°. Es muy soluble en alcohol y resulta algunas veces muy difícil de cristalizar en este disolvente por separarse en forma resinoso.

El análisis de la substancia parece poner de manifiesto que se trata del 5-carboxi-2-metoxi-1-βββ-tricloro-α-hidroxi-etil benceno



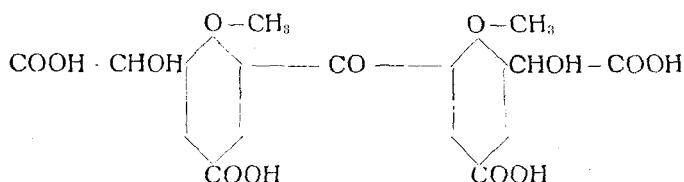
aunque el hecho de obtenerse solamente en ínfimas cantidades no ha permitido su completa caracterización.

Calculado para $C_{10}H_9O_4Cl_3$: Cl = 35,5%

Hallado : Cl = 35,3%

Oxidación del 5-5'-dicarboxi-3-3'-di (βββ-tricloro-α-hidroxi-etil)-2-2'-dimetoxi-difenil-triclorometil-metano, mediante una disolución alcalina de permanganato

OBTENCIÓN DE 5-5'-DICARBOXI-3-3'-DI (CARBOXI-HIDROXI-METIL)-2-2'-DIMETOXI-BENZOFENONA



Se disuelven 14 gr. de la substancia en una disolución acuosa de un exceso de carbonato sódico, se calienta a ebullición y se añade gradualmente una disolución concentrada y caliente de permanganato potásico, hasta lograr coloración persistente; la manganesa precipitada se separa por filtración, y acidulando el líquido con ácido clorhídrico diluido, se obtiene una precipitación voluminosa de importante cantidad de substancia intransformada, que a su vez se recoge por filtración. El líquido filtrado se extrae con éter, por evaporación del cual se obtiene la 5-5'-dicarboxi-3-3'-(dicarboxi-hidroxi-metil)-2-2'-dimetoxi-benzofenona muy bien cristalizada. Se recristaliza dos veces en éter: P. F. = 256°. Rendimiento = 2 gr.

Calculado para C₂₁H₁₈O₁₃: C = 52,7 % H = 3,8 %.

Hallado: C = 52,7 % H = 4,1 %.

Es un sólido incoloro, cristalizado en pequeños prismas o láminas, bastante soluble en agua, muy soluble en alcohol y ácido acético e insoluble en ligroína y en benceno.

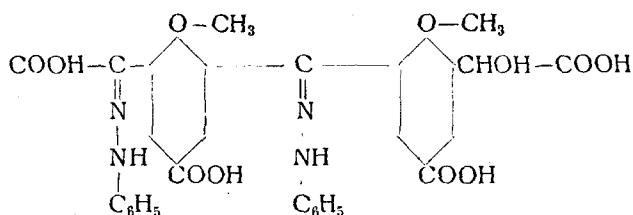
Su disolución acuosa calentada con clorhidrato de semicarbacida y acetato sódico, produce una semicarbazona cristalina, y con fenilhidracina da una fenilhidrazone cristalizada en pequeños prismas amarillos.

OBTENCIÓN DE LA FENILHIDRAZOÑA

La fenilhidrazone se obtiene fácilmente hirviendo durante cinco minutos una disolución de 1 gr. de substancia en 10 c. c. de alcohol, al que se añaden 0,5 gr. de fenilhidracina.

La fenilhidrazone formada se deposita ya en caliente y se recristaliza dos veces en alcohol, con lo que se obtiene cristalizada en microscópicos prismas amarillos: P. F. = 231°.

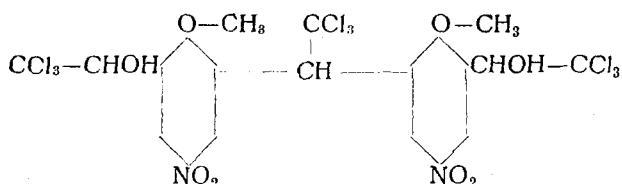
El análisis de la substancia pone de manifiesto que se trata de una difenilhidrazone. Probablemente lo que ocurre es que uno de los grupos -CHOH- de la substancia inicial, es oxidado a -CO- por la acción de la fenilhidracina, y este grupo produce a su vez con la fenilhidracina la correspondiente hidrazone.



Calculado para C₃₃H₂₈O₁₁N₄: N = 8,7 %.
Hallado : N = 8,9 %.

La condensación del p-nitro-anisol con el cloral

OBTENCIÓN DE 5-5'-DINITRO-3-3'-DI((βββ-TRICLORO-α-HIDROXI-ETIL)-2-2'-DIMETOXI-DIFENIL-TRICLOROMETIL-METANO



Se disuelven 3 gr. de p-nitro anisol y 4 gr. de hidrato de cloral en 25 c. c. de ácido sulfúrico concentrado, y luego de bien agitado se deja reposar durante quince días. Al cabo de los primeros seis o siete días comienzan a aparecer en el líquido los primeros cristalitos del producto de condensación, los cuales gradualmente aumentan en número y tamaño.

La substancia se recoge por filtración del sulfúrico a través de un filtro de lana de vidrio, se lava bien con agua y con una disolución amoniacal diluida, y se recristaliza tres veces en alcohol, del cual se obtiene cris-

talizada en bonitos prismas brillantes, coloreados ligeramente de amarillo: P. F. = 132°.

Es insoluble en agua, pero se disuelve con facilidad en alcohol y en benceno.

Calculado para $C_{20}H_{15}N_2Cl_9$: N = 3,8 % Cl = 43,8 %.

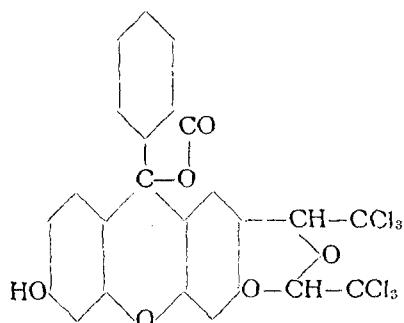
Hallado: N = 4,0 % Cl = 44,1 %.

P. M. = 750,5 Hallado: = 712 y 710.

La condensación de la fluoresceína con el cloral

Se disuelven 4 gr. de fluoresceína (1 mol.) y 8 gr. de hidrato de cloral (4 mols.) en 40 c. c. de ácido sulfúrico concentrado y el conjunto se deja reposar una semana, pasada la cual se vierte sobre hielo machacado, con lo que se obtiene la precipitación de un sólido color rojo intenso, mezcla del producto de condensación con metacloral. La substancia se recoge por filtración, se lava a fondo con agua y con amoniaco, y se extrae con ácido acético hirviendo, el cual, por enfriamiento, deposita al producto cristalizado en pequeños cristales muy compactos de color amarillo. Se recristaliza en el mismo disolvente, en el cual es muy poco soluble. P. F. = 299°. La substancia es, prácticamente, insoluble en alcohol y en benceno.

El análisis pone de manifiesto que se trata de un producto de condensación de 2 mols. de cloral con 1 de fluoresceína, con eliminación de 1 mol. de agua; por analogía a los productos de condensación anteriormente descritos, puede afirmarse casi con certeza que la estructura del cuerpo que nos ocupa es:



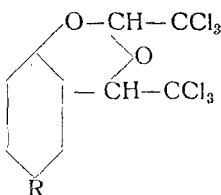
Calculado para $C_{24}H_{12}O_6Cl_6$: Cl = 35,0 %.

Hallado: Cl = 34,9 %.

C O N C L U S I O N E S

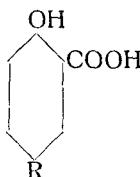
Los resultados obtenidos en el conjunto de ensayos verificados que se acaban de describir, pueden concretarse en las siguientes conclusiones:

1.^a El cloral se condensa con los fenoles para-substituidos (por la acción del ácido sulfúrico concentrado) de un modo completamente nuevo y sin precedentes, dando lugar a una reacción en que dos moléculas del cloral se condensan con una del fenol, mediante eliminación de una molécula de agua, y originando la formación de unos productos de condensación cuya fórmula general podemos expresar por



y cuya constitución establece un nuevo tipo de reacción de condensación entre aldehidos y fenoles.

2.^a La constitución de los cuerpos obtenidos la ponen de manifiesto los productos de su descomposición mediante la potasa alcohólica, los cuales, oxidados con permanganato potásico, rinden ácidos fenólicos de antemano conocidos, del tipo general siguiente:



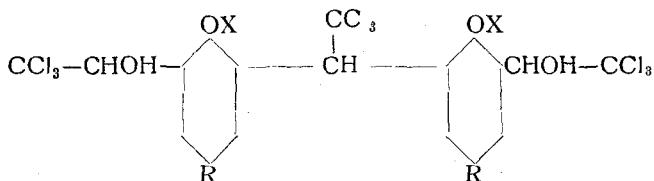
y que, consecuentemente, fijan la posición de las cadenas laterales en los compuestos primitivos que los originan.

3.^a La reacción es específica de los mencionados fenoles para-substituidos, puesto que aquellos que tienen el hidrógeno de dicha posición sin ocupar, dan origen a productos de condensación de tipo completamente distinto, por verificar la introducción de un grupo -CHOH-CCl₃ en dicha posición.

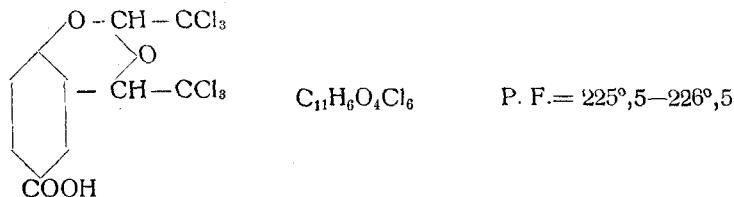
4.^a La existencia de substituyentes en posición *ortho*, respecto del hidroxilo, es de influencia nefasta sobre la marcha de la reacción, ya que en todos los casos en que hemos ensayado condensaciones del cloral con fenoles que, además de la posición *para*, tuviesen una *ortho* substituida, no hemos logrado producto alguno de condensación.

5.^a Por el contrario, los substituyentes en posición *meta*, respecto del hidroxilo, no ejercen impedimento estérico alguno sobre la marcha de la reacción, que se verifica del todo normalmente.

6.^a Los éteres mixtos de los fenoles para-substituidos se condensan con el cloral, bajo la influencia del ácido sulfúrico, de modo completamente distinto y bastante complicado, dando origen a productos de elevado peso molecular, y cuya formación tiene lugar por el enlace de dos moléculas del éter fenólico, con tres moléculas de cloral eliminándose una molécula de agua, rindiendo cuerpos que responden a la constitución expresada por la fórmula general siguiente:

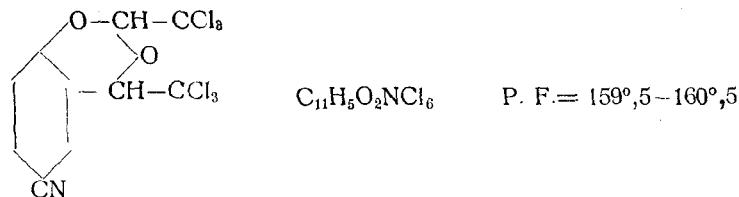


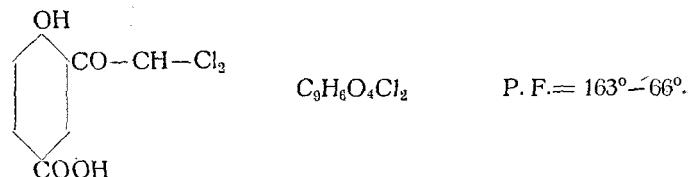
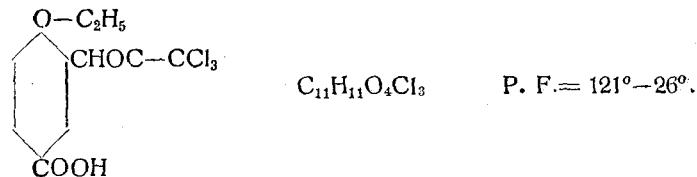
7.^a Finalmente, la realización del presente trabajo ha dado lugar al aislado de los nuevos compuestos que catalogamos a continuación:



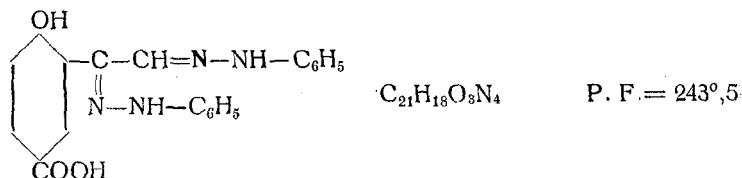
y sus derivados

ester etílico.....	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Cl}_6$	P. F. = $100^{\circ},5-101^{\circ},5$
cloruro de ácido	$\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_3\text{Cl}_7$	P. F. = $98^{\circ}-100^{\circ}$
amida.....	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_3\text{NCl}_6$	P. F. = $195^{\circ},5-197^{\circ}$

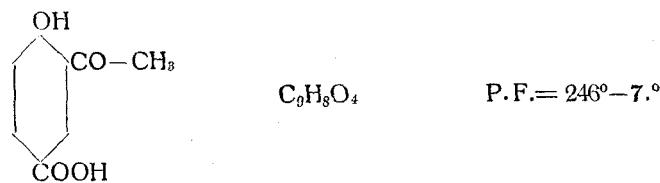
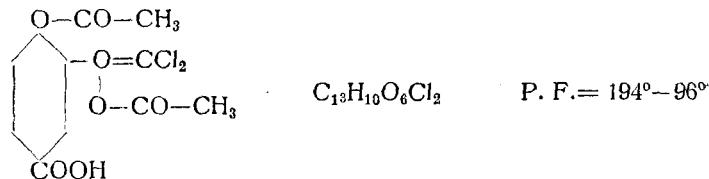




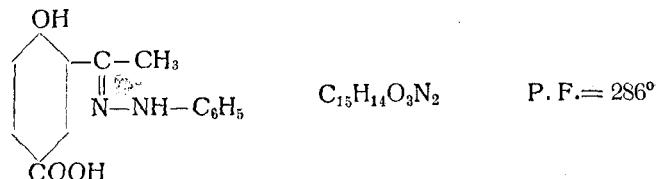
con su osazona

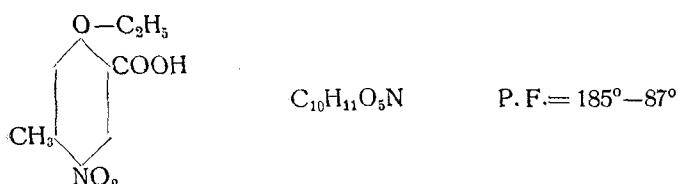
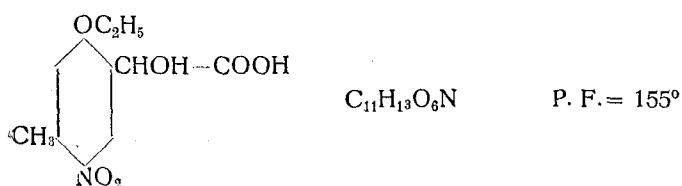
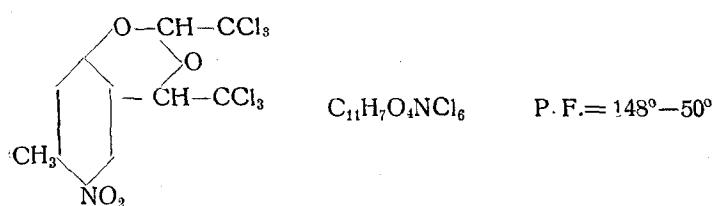
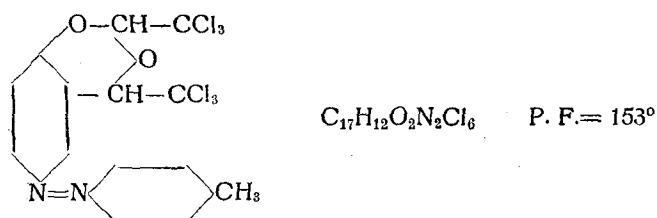
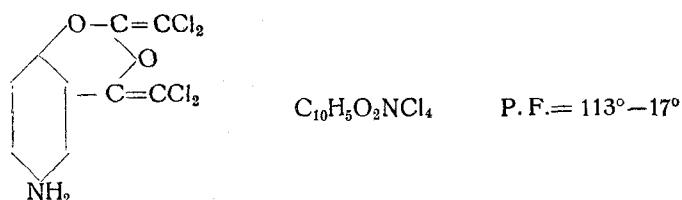
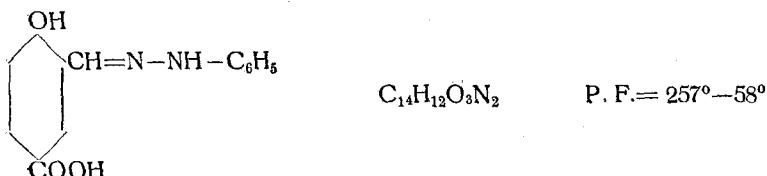


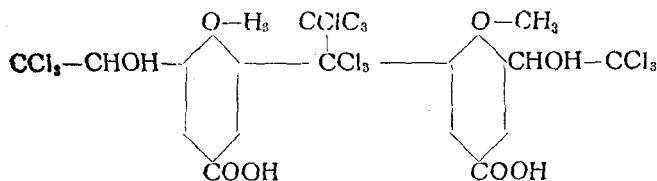
y el derivado acetilado de su forma enólica



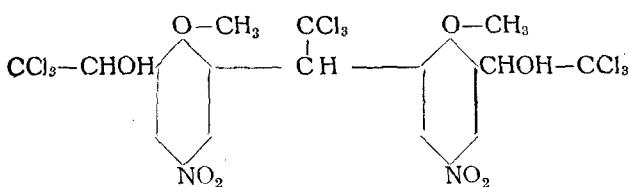
y su fenilhidraza







C₂₂H₁₇O₈Cl₉ P. F.= 247°-49°



C₂₀H₁₅O₈N₂Cl₉ P. F.= 132°

* * *

Nos es muy grato consignar nuestro agradecimiento al Dr. F. D. Chataway, F. R. S. por la asiduidad y desinterés con que ha dirigido y encauzado la realización de este trabajo, cuya parte experimental ha sido llevada a cabo en su laboratorio del Queens' College (Universidad de Oxford).

Muy encarecidamente debemos también dar las gracias al querido maestro Dr. D. Antonio García Banús, por los invalúables consejos con que constantemente nos ha favorecido, y por haberse dignado acceder a ser el padrino de la presente Memoria.