UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Química y Farmacia

ACCION DE LA FORMAMIDA SOBRE LOS ARILACETONITRILOS

Tesis presentada para optar al grado
de doctor en Bioquímica y Farmacia

por

Jacobo Meseri

AÑO: 1948

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Química y Farmacia

ACCION DE LA FORMAMIDA SOBRE LOS ARILACATONITRILOS

Tesis presentada para optar al grado

de doctor en Bioquímica y Farmacia

por

JACOBO MESERI

Trabajo realizado en el

Laboratorio de la cátedra

de QUIMICA ORGANICA DE

FARMACIA.-

AÑO 1948

FACULTAD de QUIMICA y FARMACIA
BIBLIOTECA
11220
1948

14300

PADRINO DE TESIS

Profesor Doctor Armando Novelli

A Mis Padres

Señores Profesores:

Cumpliendo con las disposiciones reglamentarias, someto a vuestra consideración el presente trabajo de tesis para optar al grado de Doctor en Bioquímica y Farmacia. El trabajo fué realizado en el laboratorio de la cátedra de Química Orgánica de Farmacia de esta Facultad. La elección del tema fué insinuada por el profesor doctor Armando Novelli, quien me orientó y aconsejó durante la realización del mismo. Expreso mi reconocimiento y gratitud a tan distinguido profesor.

Agradezco también a la doctora Ana G. de Varela por la colaboración prestada.-

I N T R O D U C C I O N

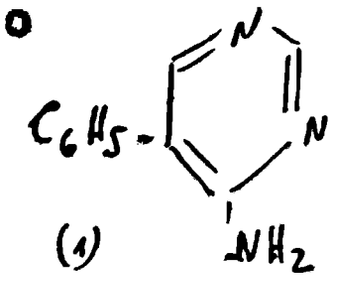
La formamida reacciona con los arilacetonitrilos.Esta interesante reacción fue descubierta por Novelli (1) y deseando generalizarla decidimos ensayarla sobre algunosderivados metoxilidos del fenilacetonitrilo.

Novelli estudió la reacción sobre el fenilacetonitrilo y sobre el ∝ naftilacetonitrilo.Calentando el fenilacetonitrilo con exeso de formamida obtuvo fenilacetamida y una base de fórmula de $C_{10}H_9N_3$.Con el ∝ naftilacetonitrilo la reacción siguió un curso semejante,logrando aislar la base correspondiente de fórmula $C_{14}H_{11}N_3$ y ∝naftil acetamida.Las bases obtenidas son monobásicas,forman sales facilmente solubles en agua,precipitan con los reactivos generales de alcaloides y permanecen inalteradas por prolongada ebullición con ácidos y álcalis.

Novelli previendo que el grupo nitrilo era el reactivo y que la reacción se conducia como en una reacción de Leuckart,supuso que las bases tenian como estructura fundamental el núcleo de la triazina:2 bencil 1:3:5 triazina en el caso del fenilacetonitrilo.

En el año 1945 W.H.Davis y H.A.Piggott (2) calentando feniladetonitrilo con formamida en corriente de amoníaco gaseoso obtuvieron una base de fórmula $C_8H_8N_4$ y trazas de ∝iminometilfenilacetonitrilo.Estos investigadores consideraron a la base como idéntica a la obtenida por Novelli,pero le asignaron una estructura pirimidínica:4 amino 5 fenil pirimidina (1) fué excluido cuando con dióxido de selenio y que forma un monoacetilderivado.

El isómero 2 bencil 1:3:5 triazina se encontró que la base no se oxida

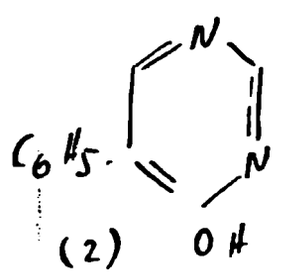


(1)

La estructura de la base como así también del ∝iminometilfenilacetonitrilo fueron probadas por degradación.El segundo compuesto fué además sintetizado calentando ∝formilfenilacetonitrilo con amóniaco. ∝formil, ∝acetil, ∝iminometil y ∝feniliminometilfenilacetonitrilo con formamida dieron la misma pirimidina.

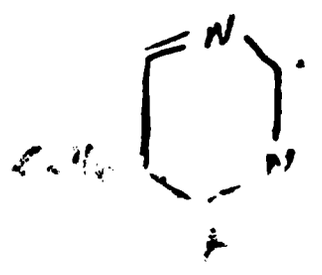
Las pruebas de degradación realizadas por los investigadores ingleses fueron las siguientes:(

Por tratamiento prolongado de la base con ácido clorhídrico concentrado dió un producto anfótero $C_{10}H_8ON$

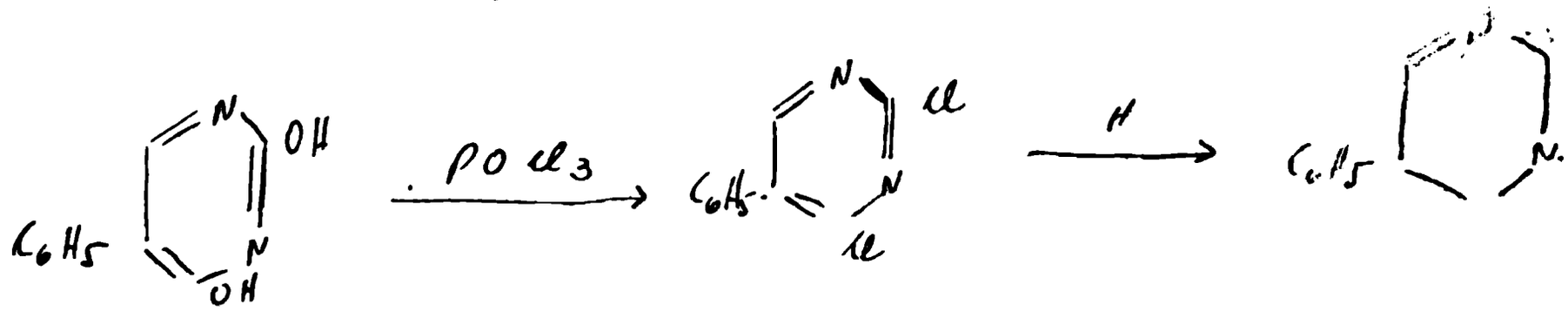


con las propiedades generales de una hidroxi - pirimidina. Tratando (2) con oxicloruro de fosforo (pero no con cloruro de tionilo) dió un cloro-compuesto $C_{10}H_7N_2Cl$ (3)

el cual con amoniaco alcohólico regeneró la base original $C_{10}H_9N_3$ .Ensayos efectuados para reducir el cloro-compuesto utilizando zinc con solución acuosa de fosfato de sodio fueron negativos.En cambio hidrogenando con paladio 1-2% se llega a un producto al que atribuyeron la estructura $C_{10}H_{12}N_2$ (4)

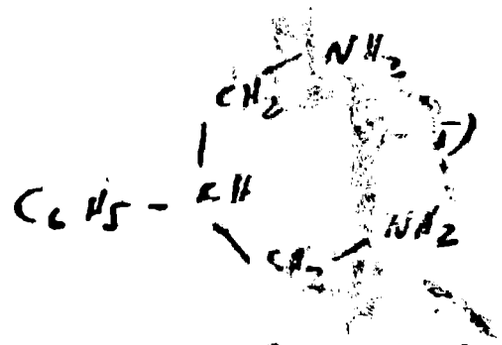


este producto no pudo ser purificado,pero dá un picrato $C_{10}H_{12}N_2C_6H_3O_7N_3$(?) de punto de fusión 201-202° idenfico con el que se obtiene por similares reacciones,partiendo del 2:4 dihidroxi 5 fenilpirimidina:



Otra degradación se basó en la observación de Johnson (J.Am.Che.Soc. 1916,38,1385-1855),que señala que algunas pirimidinas tratadas con sodio y alcohol son reducidas a hexahidropirimidinas,las cuales con

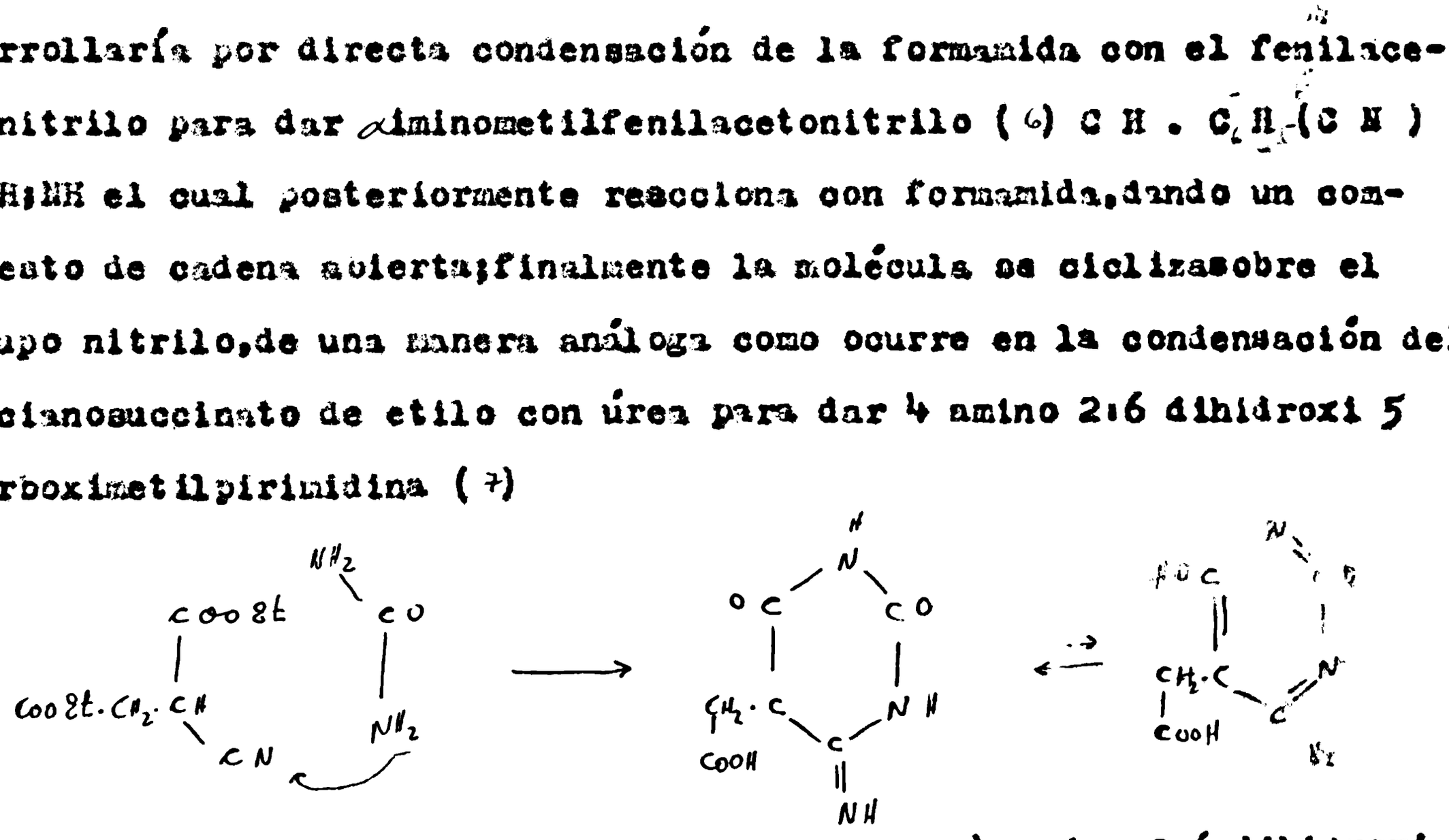
agua son hidrolizadas a una aldehida y a-γdiamino propano.La reducción de la base (1) en esta forma,dió amoniaco como único producto identificable,pero en cambio el correspondiente hidroxi-derivado $C_{10}H_8ON_2$ (2) dió una base (3) de la cual fueron preparados un dipicrato y un dibenzoil-derivado. Esta base parecería ser derivada del-γdiamino



βfenil propano anteriormente preparada por Jabkson y Kenner (J.1923-1657),pues el picrato fué un monohidrato del obtenido por estos investigadores.Desgraciadamente carecieron de muestras para hacer punto de fusión de la mezcla.

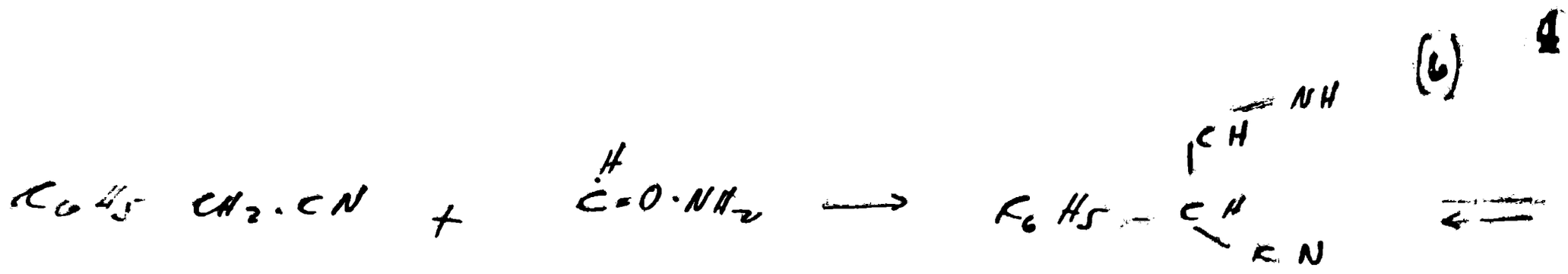
M E C A N I S M O D E L A R E A C C I O N

Según W.H.Davis y H.A.Piggott (2),el mecanismo de la reacción se desarrollaría por directa condensación de la formamida con el fenilacetonitrilo para dar αiminometilfenilacetonitrilo (4) $C_6H_5.CH(CN).CH:NH$ el cual posteriormente reacciona con formamida,dando un compuesto de cadena abierta;finalmente la molécula se ciclizasobre el grupo nitrilo,de una manera análoga como ocurre en la condensación del αcianosuccinato de etilo con úrea para dar 4 amino 2:6 dihidroxi 5 carboxímetilpirimidina (7)



αcianosuccinato de etilo + úrea

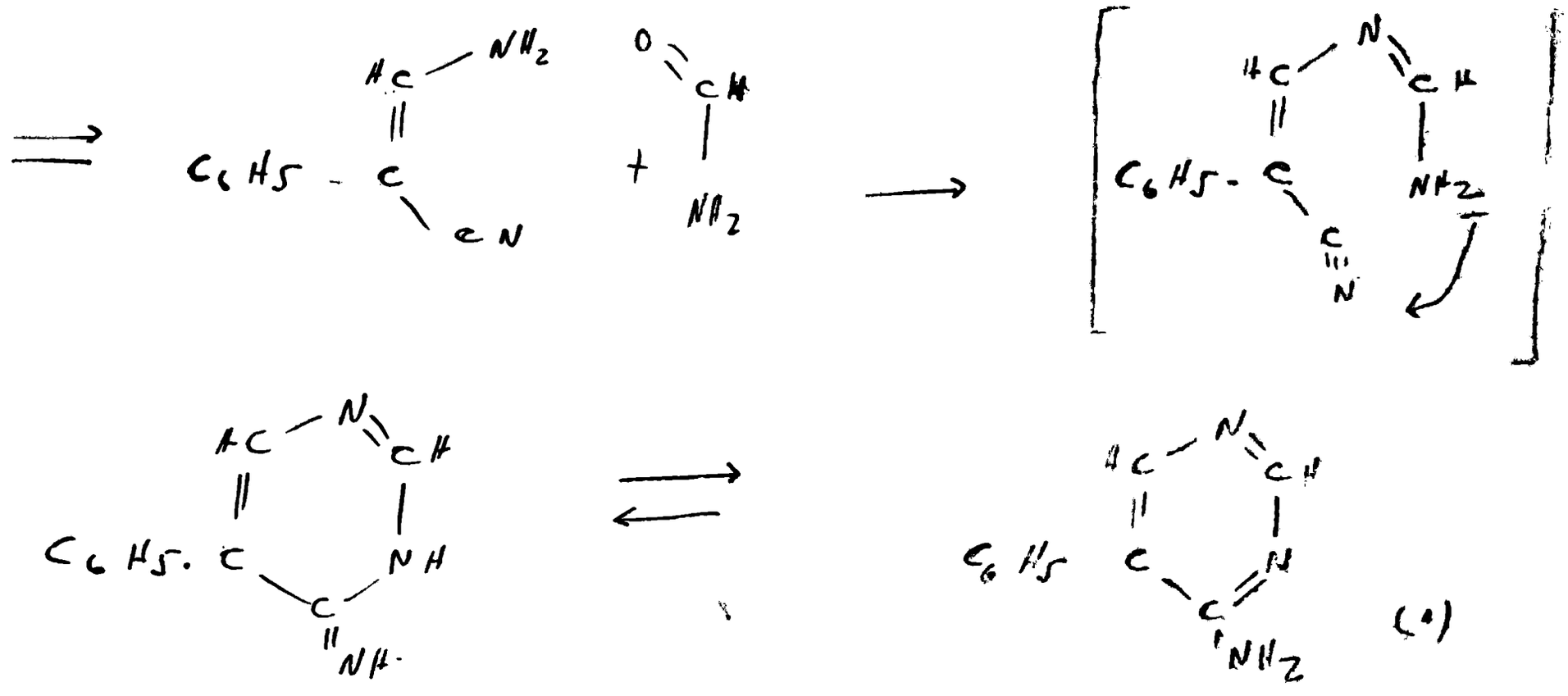
4 amino 2:6 dihidroxi 5 carboximetilpirimidina



(6)

fenilacetonitrilo formamida

∝iminometilfenilacetonitrilo



(4)

4 amino 5 fenil-pirimidina

La imina (6) cuando se calienta con formamida dá la pirimidina (4) en un 52 % de rendiemiento. Aunque el rendimiento no es tan alto como el que se obtien partiendo del fenilacetonitrilo, la reacción marcha más rapidamente, ya que la imina es un producto intermedio en la reacción del fenilacetonitrilo con la formamida.

REACCION DE LA FORMAMIDA SOBRE DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL FENILACETONITRILO

W.H.Davies A.W.Johnson y H.A.Piggott (3) obtuvieron calentando a 180º y en corriente de amoniaco gaseoso, derivados sustituidos del fenilacetonitrilo con formamida, las correspondientes 4 amino 5 aril-pirimidinas.

Estos investigadores condensaron la formamida con el p.clorofenil-acetonitrilo, p. metoxifenilacetonitrilo, p. hidroxifenilacetonitrilo, p. nitrofenilacetonitrilo y o. metoxifenilacetonitrilo, obteniendo 4 amino 5 p. cloro fenilpirimidina (51 %), 4 amino 5 p. metoxifenilpirimidina (38%), 4 amino 5 p. hidroxifenilpirimidina (25 %), 4 amino 5 pa nitrofenilpirimidina (4,5 %) y 4 amino 5 o. metoxifenilpirimidina (4 %) respectivamente. Entre paréntesis se indica los rendimientos.

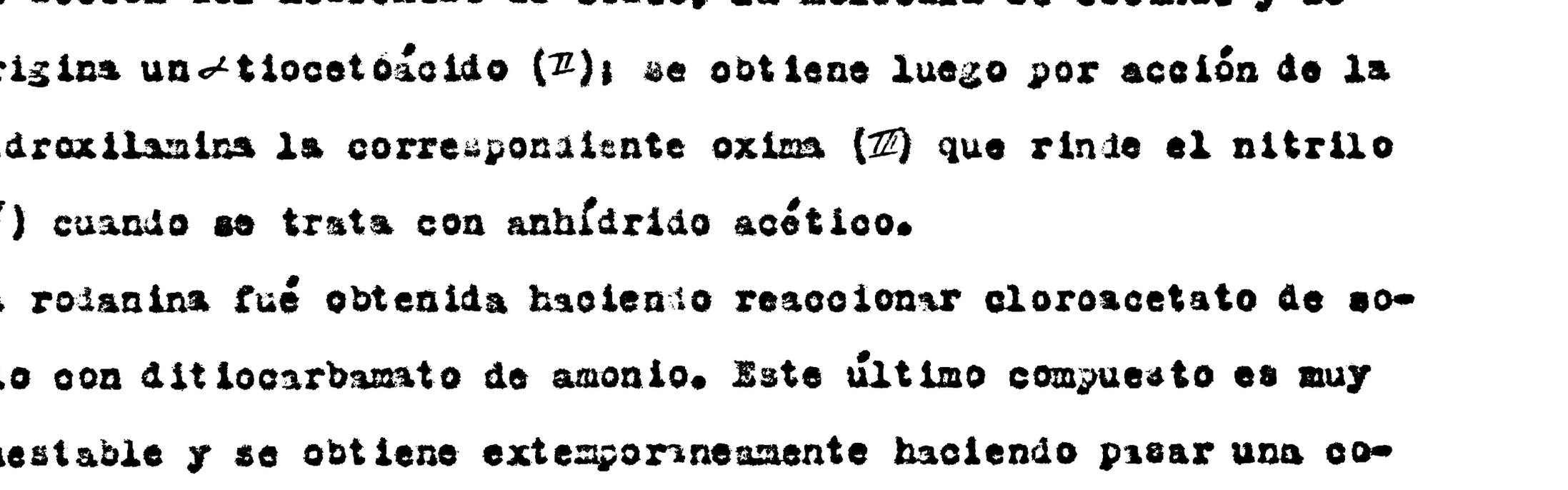
ENSAYOS CON OTROS NITRILOS Y AMIDAS

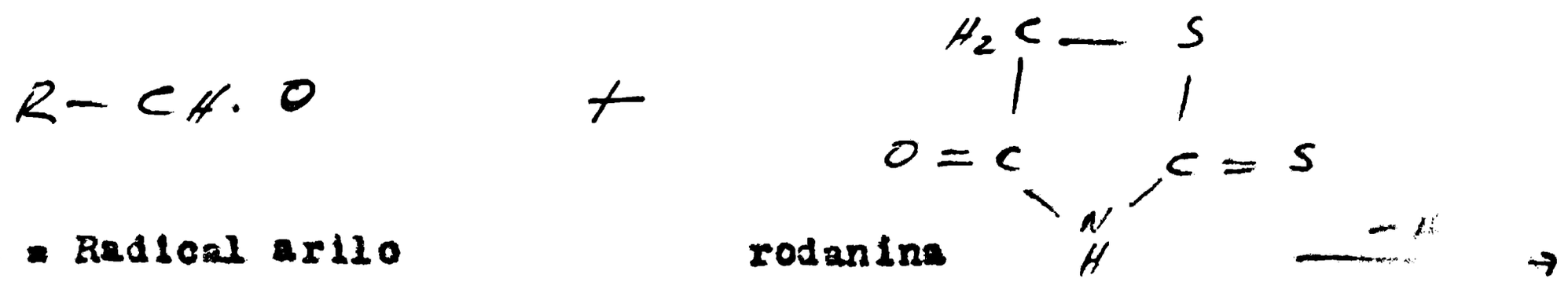
No tuvieron éxito ensayos realizados para condensar los nitrilos anteriormente citados, con otras amidas distintas de la formamida.
También resultaron negativos los intentos de condensar la formamida con nitrilos alifáticos o arilnitrilos distintos del tipo "arilacetonitrilo". En algunos casos el grupo α metileno fué inerte para reaccionar y en otors el nitrilo se polimeriza o destruye.
Los autores arriba citados señalan como condiciones en esta síntesis pirimidínica, que el nitrilo debe tener un grupo metileno, el cual es más tarde activado; preferentemente, el punto de ebullición del nitrilo debe ser superior a 180º y ser suficientemente estable frente al amoníaco y pequeñas cantidades de agua a la temperatura de 180º.

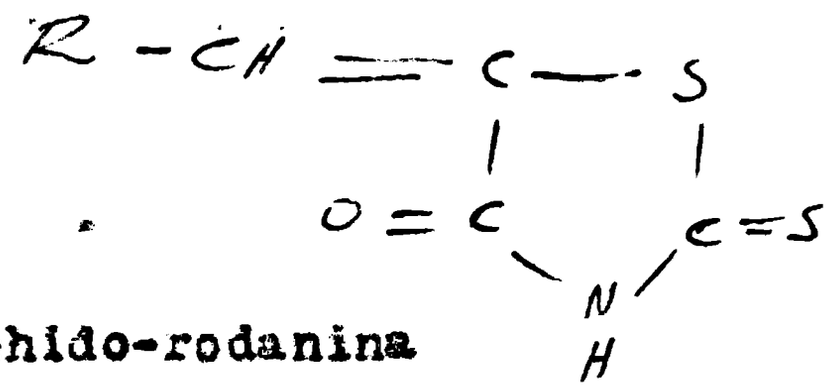
En el presente trabajo estudiamos la acción de la formamida sobre algunos derivados metoxilados del fenilacetonitrilo. Ensayamos con el p.metoxifenilacetonitrilo, o.p.dioximetilenfenilacetonitrilo, m.p.dimetoxifenilacetonitrilo y con el m.metoxi p. acetoxifenilacetonitrilo, llegándose a obtener las respectivas 4 amino 5 aril-pirimidinas.

Los nitrilos fueron preparados siguiendo la técnica indicada por Percy L.Julian y Bernard M.Sturgis (4), para la obtención de homoaminas y homoácidos. Se parte de los correspondientes aldehidos aromáticos que se condensan con la rodanina. La reacción de condensación de los aldehidos aromáticos con la rodanina ha sido estudiada por Gränacher y sus colaboradores (5). El compuesto resultante, aldehido-rodanina (I), se somete a la acción del hidróxido de sodio, la molécula se escinde y se origina un α tiocetoácido (II); se obtiene luego por acción de la hidroxilamina la correspondiente oxima (III) que rinde el nitrilo (IV) cuando se trata con anhídrido acético.

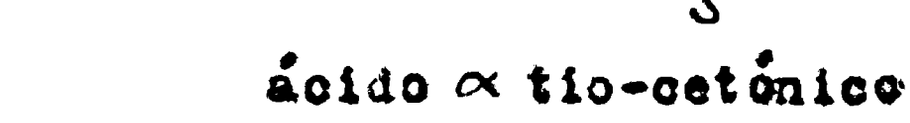
La rodanina fué obtenida haciendo reaccionar cloroacetato de sodio con ditiocarbamato de amonio. Este último compuesto es muy inestable y se obtiene extemporaneamente haciendo pasar una corriente de amoníaco seco sobre sulfuro de carbono. Las siguientes reacciones se desarrollan:



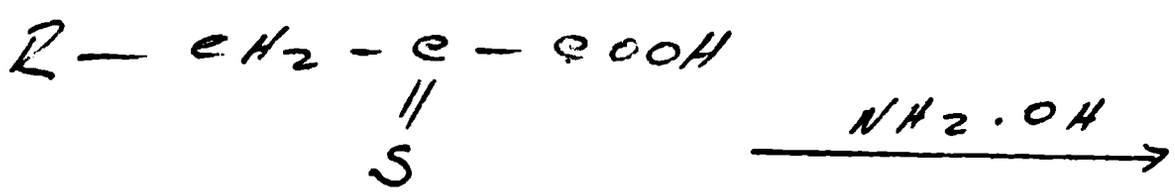


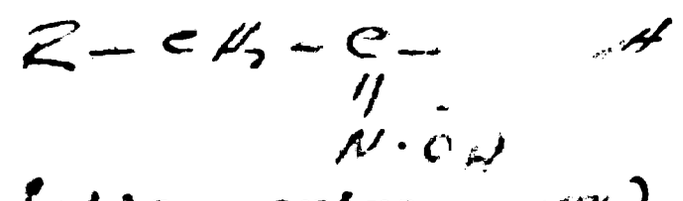


(I) Aldehido-rodanina

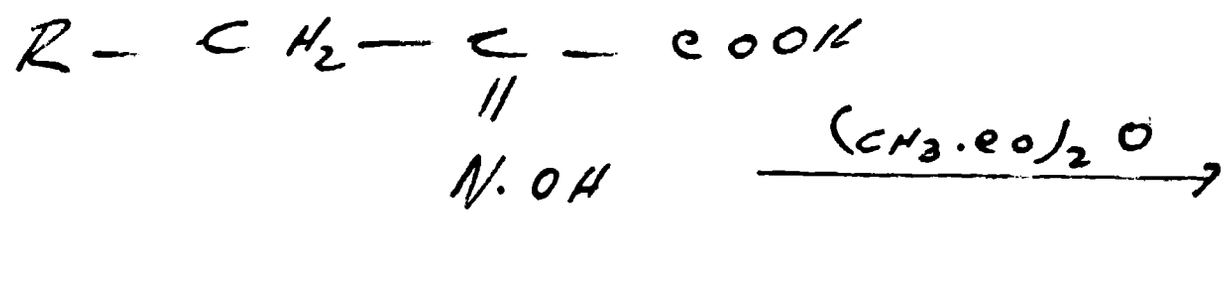


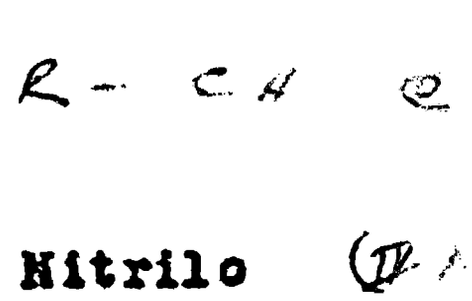
ácido α tio-cetónico





Ácido α oxima (III)



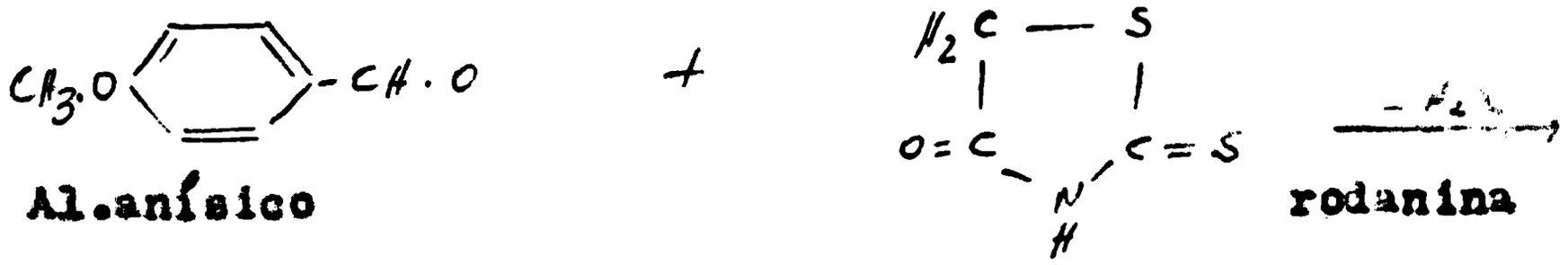


Nitrilo (IV)

Siguiendo este camino se preparó el p.metoxifenilacetonitrilo (homoanisalnitrilo), partiendo del aldehido anísico; el m.p. dioximetilenfenilacetonitrilo (homopiperonalnitrilo) partiendo del piperonal. Tomando la vainillina como materia prima se preparó el m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo (acetilhomavainillinitrilo), ya que la función fenólica se acetila al tratar la respectiva oxima con anhídrido acético. Metilando la misma con sulfato de dimetilo se obtuvo el aldehido verátrico que condujo al m.p.dimetoxifenilacetonitrilo (homoveratralnitrilo).

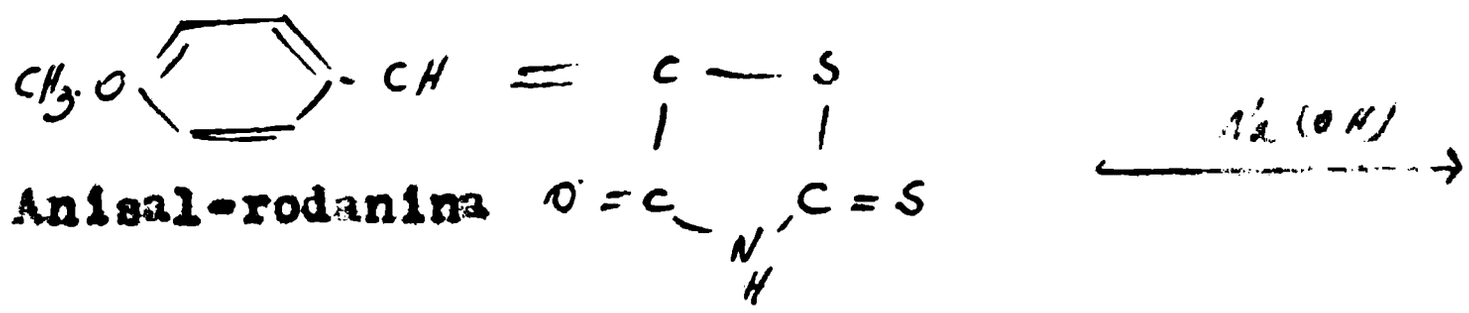
El proceso se puede explicar con las siguientes acuaciones:

En el caso de la obtención del p.metoxifenilacetonitrilo:

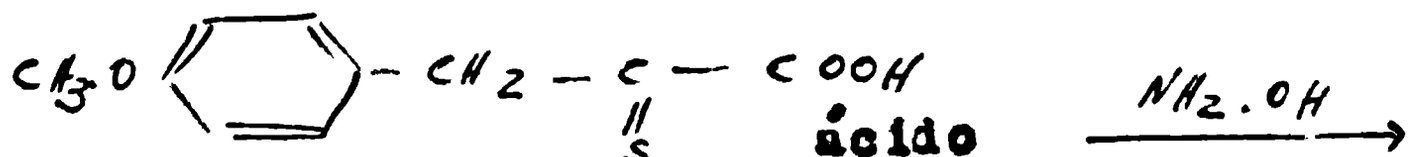


Al.anísico

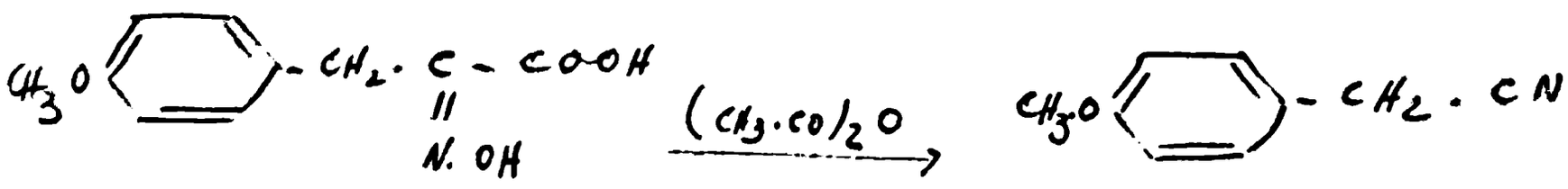
rodanina



Anisal-rodanina



ácido ∝ tio β p.metoxifenil pirúvico

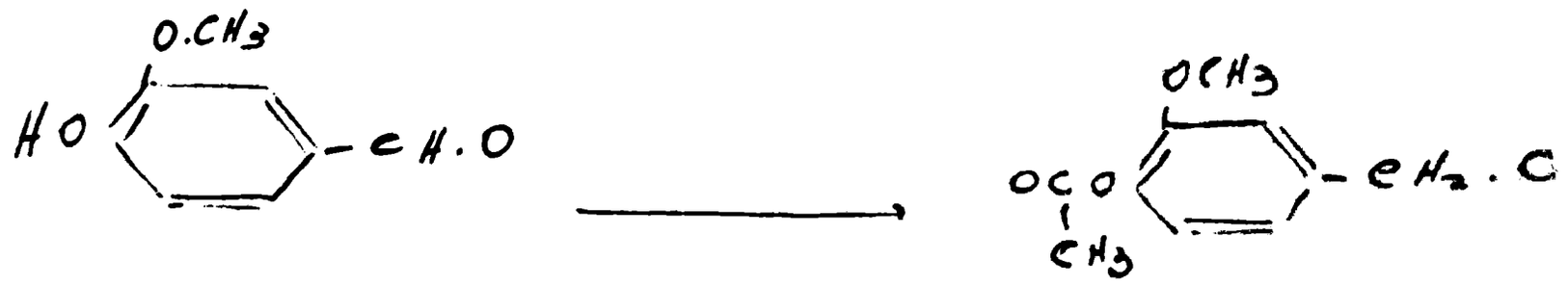


a.∝ oxima β p.metoxifenil pirúvico

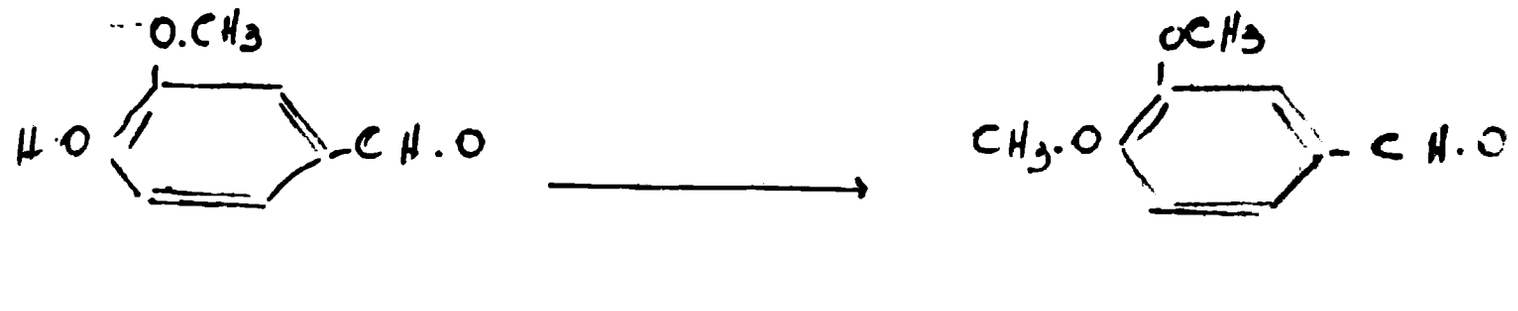
p.metoxifenilacetonitrilo

En los restantes casos:

piperonal — m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo



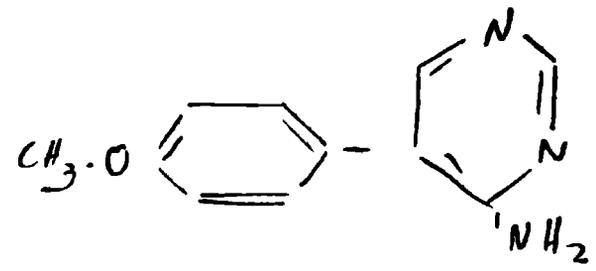
Vainillina — m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo



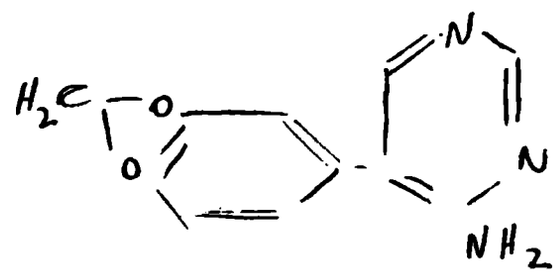
vainillina — aldehido verátrico

al.verátrico — m.p.dimetoxifenilacetonitrilo

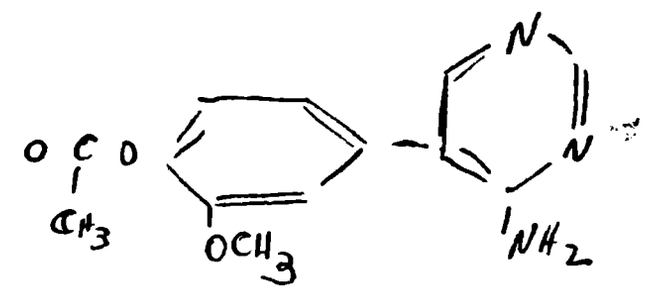
Trabajando en las condiciones señaladas por Novelli (1) los nitrilos antes mencionados rindieron las respectivas 4 amino 5 aril-pirimidinas, cuando se calentaron con formamida.
El p.metoxifenilacetonitrilo condujo a la obtención de 4 amino 5 p.metoxifenil-pirimidina



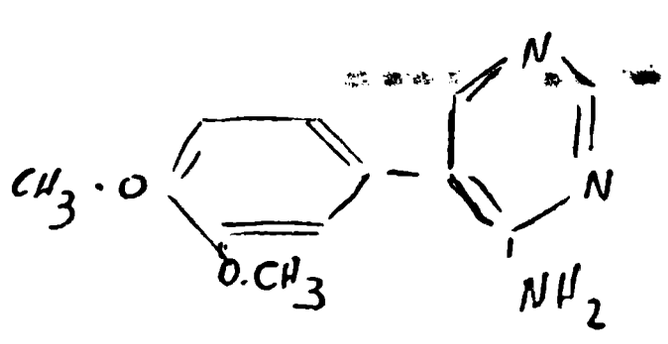
El m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo rindió 4 amino 5 m.p.dioximetilenfenilpirimidina



El m.-.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo rindió 4 amino 5 m.metoxi p.acetoxifenilpirimidina



El m.p.dimetoxifenilacetonitrilo rindió 4 amino 5 m.p.dimetoxifenilpirimidina



Las bases pirimidínicas obtenidas se comportan de una manera análoga a la 4 amino 5 fenilpirimidina. Son solubles en ácidos y precipitan frente a los álcalis. Precipitan con los reactivos generales de alcaloides y son resistentes a la acción prolongada de ácidos y bases diluídas.

Las bases se purificaron aprovechando la propiedad de ser solubles en medio ácido e insolubles en medio alcalino.

De las mismas se obtuvieron los compuestos de combinación con el ácido clorhídrico, ácido pícrico y bicloruro de mercurio.

La purificación de la base 4 amino 5 m.metoxi p.acetoxifenil-pirimidina presentó serias dificultades por la formación de resinas difícil de separar. El rendimiento, además, fué pobre (12%).

La reacción marchó mejor con el homopiperonalnitrilo y con el homoanisalnitrilo (rendimiento 20% y 25%, respectivamente).

Las bases correspondientes a estos nitrilos no presentaron dificultades para su purificación.

Con el homoveratralnitrilo el rendimiento fué escaso (13,8%) y la purifiación de la base presentó ciertas inconvenientes, debido a la formación de resinas.

PARTE EXPERIMENTAL

L A P A R T E E X P E R I M E N T A L C O M P R E N D E:

PREPARACION DE RODANINA.

OBTENCION DE LOS NITRILOS.

Obtención del p.metoxifenilacetonitrilo

Obtención del m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo

Obtención del m.p.dimetoxifenilacetonitrilo

Obtención del m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo

OBTENCION DE LAS BASES PIRIMIDINICAS.

Obtención de 4 amino 5 p.metoxifenil-pirimidina

Obtención de 4 amino 5 m.p.dioximetilenfenil-pirimidina

Obtención de 4 amino 5 m.p.dimetoxifenil-pirimidina

Obtención 4 amino 5 m.metoxi p.acetoxifenil-pirimidina

- . - . - . - . -

PREPARACION DE RODANINA

En la preparación de esta substancia se ha seguido la técnica indicada por Percy L. Julian y Bernard H. Sturgis (4) ( ).

Durante tres horas y media una corriente de amoniaco seco, es pasada por una mezcla de 250 gs. de sulfuro de carbono, 200 c.c. de alcohol y 200 c.c. de eter, bién enfriada con una mezcla frigorífica. El contenido del frasco, representa al cabo de ese tiempo, una masa casi sólida,de color amarillo pálido, de ditiocarbamato de amonio. Los cristales son filtrados por succión, lavados bién con 50 c.c. de alcohol frío, seguido por 100 c.c. de eter. El ditiocarbamato de amonio debe ser usado inmediatamente pués se deteriora con rapidez. Simultaneamente se prepara una solución de cloroacetato de sodio,añadiendo una solución de 98 gs. de hidróxido de sodio en 150 cc. de agua a una solución de 238 gs. de ácido cloroacético en 200 c.c. de agua. Se añade carbonato de sodio hasta que la solución sea neutra frente al tornasol. A la solución así preparada, se agrega gradualmente bajo agitación y buén enfriamiento el ditiocarbamato de amonio. Si todo ha marchado bién, el color se vuelve obscuro al principio, gradualmente se aclara y finalmente llega a ser amarillo pajizo. Esta solución es entonces, añadida bajo agitación a 300 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, el cual ha sido previamente calentado a 80º - 90º . La rodanina se separa lentamente en brillantes prismas de color amarillo pálido. Después de dejar en reposo durante una hora, el frasco con su contenido es enfriado en un baño de hielo; la rodanina es filtrada y lavada bién con agua.

El rendimiento del material secado al aire fué de 200 gs.,punto de fusión 162º.

Esta rodanina es suficientemente pura para practicar todas las condensaciones,pero puede ser purificada por recristalización de alcohol o mejor de ácido acético glacial.

OBTENCION DEL p.METOXIFENILACETONITRILO

a).-Preparación de ANISAL-RODANINA

Fórmula $C_{11}H_9O_2NS_2$ P.M.251

En un matraz de 1000 c.c. se colocan 95 gs.,de rodanina, 95 gs. de aldehido anísico, 150 gs. de acetato de sodio fundido y 400 c.c. de ácido acetico glacial. Se adapta un refrigerante a reflujo y se calienta durante media hora, con ocasional sacudimiento. La anisal rodanina pronto se separa en cristales coloreados de amarillo. La masa reaccionante es volcada sobre tres litros de agua; los cristales se separan por filtración, se lavan bién con agua, luego con pequeña cantidad de alcohol y eter. Rendimiento 79 % del téorico(x). Punto de fusión, una vez recristalizada de acetona 248º-249º.

b).-Ruptura de la ANISAL RODANINA CON ALCALI

Obtención del ácido αtio β(p.metoxifenil) pirúvico

Fórmula $C_{10}H_{10}O_3S$ P.M.210

Se efectuaron diez ensayos utilizando 10 gs. de anisal-rodanina por vez.

10 gs. de anisal-rodanina fueron suspendidos en 50 c.c. de hidróxido de sodio al 15 % y calentado en bano maría hasta que todo el material

(x) 135 gs.de anisal-rodanina.

se disolvió. Esta operación requiere alrededor de 45 minutos. La solución alcalina es bien enfriada con una mezcla frigorífica y el ácido es precipitado rápidamente con 50 c.c.de ácido clorhídrico 10% (p/v.). Al cabo de estar en reposo durante media hora, el ácido amorfo cristaliza en forma de un polvo amarillo pálido. Rendimiento 70 gs., 83,7% del teórico. Punto de fusión 211° una vez recristalizado de alcohol metílico.

Para obtener buenos resultados no es conveniente ensayar con grandes cantidades de substancia. Los pequeños ensayos son preferidos ya que el proceso es simple y varios ensayos pueden ser hechos simultáneamente. La acidificación debe hacerse rápidamente, pues, la lenta adición del ácido precipita una goma que posteriormente cristaliza con gran dificultad, desarrollándose al mismo tiempo considerable cantidad de ácido sulfhídrico.

c).-<u>Obtención del ácido ∝oxima β.p.metoxifenil pirúvico.</u>

Fórmula $C_{10}H_{11}O_4N$ P.M.209

A una solución de etilato de sodio preparada con 7,5 gs.de sodio en 216 c.c.de alcohol, es agregada una solución caliente de 22,5 gs.de hidroxilamina en 20 c.c.de agua.

La solución de hidroxilamina es filtrada del precipitado de cloruro de sodio y volcada sobre 25 gs.del ácido ∝tio β p.metoxifenil pirúvico, después de haber sido recristalizado de alcohol metílico.

La solución resultante es calentada en baño maría alrededor de veinte minutos y el alcohol es recuperado más tarde bajo presión disminuída. La masa sólida residual obtenida es disuelta en 55 c.c.

de hidróxido de sodio al 5%, filtrada del azufre bien fría cautelosamente acidificada con 55 c.c.de ácido clorhídrico al 10%. Raspando las paredes del vaso la oxima-ácido pronto cristaliza en copos blancos. Se filtra, se lava bien con agua y se seca en un desecador al vacío sobre hidróxido de potasio.

Rendimiento 24 gs., prácticamente cuantitativo. Punto de fusión despyés de recristalizar de agua 165º.

Otro ensayo con 20 gs.de ácido α tio β p.metoxifenil pirúvico bruto rindió 18,200 gs.

d).- Obtención del p.metoxifenilacetonitrilo.

Fórmula C_9H_9ON P.M.147

40 gs.del ácido α oxima βp.metoxifenil pirúvico crudo y seco es suspendido en 150 c.c.de anhídrido acético. El desprendimiento de anhídrido carbónico comienza con un ligero calentamiento y después de total descomposición el anhídrido acético es recuperado bajo presión disminuída. El residuo se toma con agua y éter. La capa etérea es bien lavada con agua ,carbonato de sodio 2% y nuevamente con agua. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se destila.

Se recogió únicamente lo que destiló a 140º y 5 mm de presión . Rendimiento 20 grs.de un líquido amarillo espeso. 71% del teórico.

OBTENCION DEL m.p.DIOXIMETILENFENILACETONITRILO.

a).- Obtención de piperonal-rodanina.

Fórmula $C_{11}H_7O_3NS_2$ P.M.265.

55 gs.de piperonal tratados con 55 gs.de rodanina, en condiciones análogas a la síntesis para la obtención de anisal-rodanina, rindieron 75 gs.de piperonal-rodanina. Cristales amarillos, de punto de fusión 277º una vez recristalizado de acetona. Rendimiento del producto bruto 77,3% del teórico.

b).- Ruptura del piperonal-rodanina con alcali.

Obtención del ácido αtio βm.p.dioximetilenfenil pirúvico.

Fórmula $C_{10}H_8O_4N$ P.M.224.

Ocho ensayos simultáneos con 9 gs.de piperonal-rodanina, trabajando en forma similar a la seguida para la obtención del ácido αtio βp.metoxifenil - pirúvico dieron 55 gs.de un polvo color amarillo pálido. Rendimiento 90,4% del teórico. Punto de fusión, recristalizado de metanol 226º.

c).- Obtención del ácido αoxima βm.p.dioximetilenfenil-pirúvico.

Fórmula $C_{10}H_9O_5N$ P.M.223.

Para la obtención del ácido αoxima βm.p.dioximetilenfenil pirúvico se siguió la marcha indicada al obtener el ácido αoxima p.metoxifenil pirúvico.

50 gs.de ácido αtio β m.p.dioximetilenfenil pirúvico rindieron 49 gs.de oxima. Rendimiento prácticamente cuantitativo. Punto de fusión 164º , recristalizado de agua.

d).- <u>Obtención del m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo.</u>

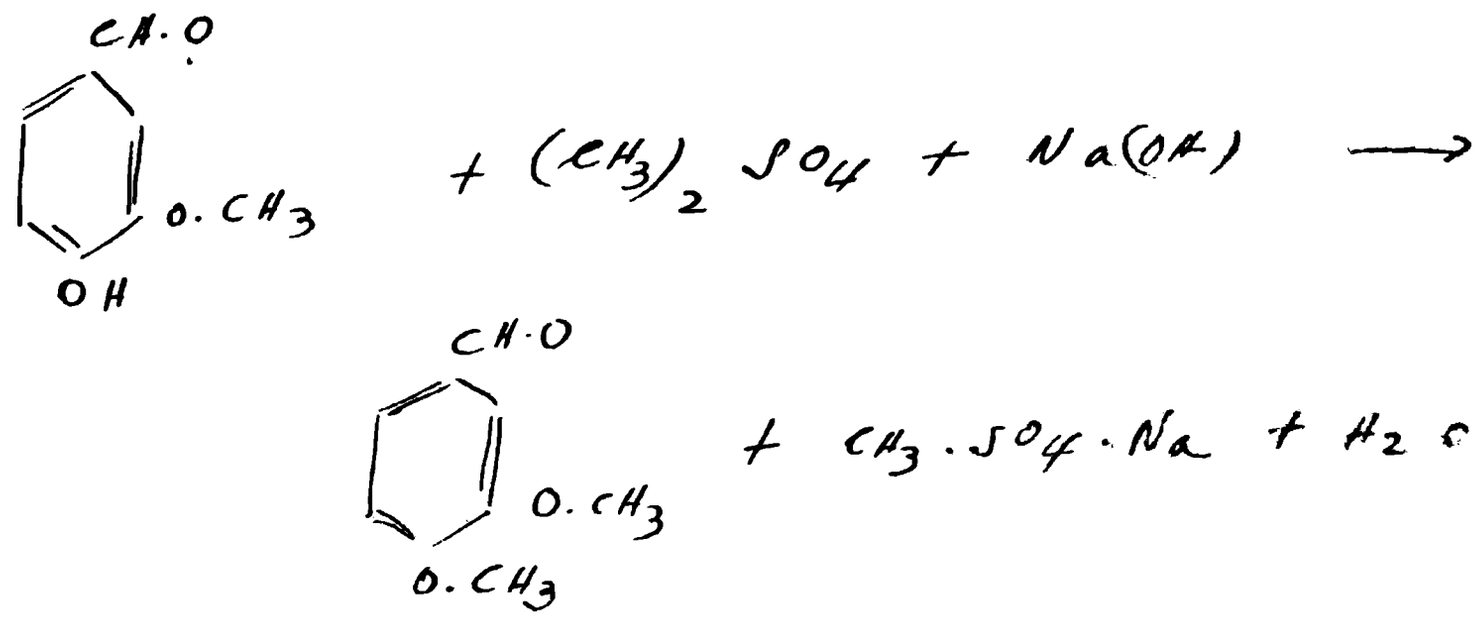
Fórmula $C_9H_7O_2N$ P.M.161.

50 gs.de ácido ∝oxima βm.p.dioximetilenfenil pirúvico (producto bruto) fueron tratados con 150 c.c.de anhídrido acético. Después de calentar cautelosamente y una vez que hubo cesado el desprendimiento de anhídrido carbónico, se recuperó el exceso de anhídrido acético bajo presión disminuída. La masa residual se purificó de una manera análoga a la seguida para la obtención del p. metoxifenilacetonitrilo. Finálmente se destiló al vacío recogiendo lo que pasó entre 150-155º/10 mm de presión. Rendimiento producto puro 20 gs.(55,5% del teórico). Punto de fusión 42º.

OBTENCION DEL m.p.DIMETOXIFENILACETONITRILO.

a).- Obtención del ALDEHIDO VERATRICO.

Para la obtención de aldehido verátrico se siguió la marcha indicada por Organic Syntheses (6), que a continuación se transcribe.



En un balón de tres bocas una mezcla de 182 gs.(1,2 moles) de vainillina (nota 1) y 450 c.c.de agua hirviente, es calentada en un bano de vapor de agua. Aparte se prepara una solución de hidróxido de sodio, disolviendo 150 gs.de hidróxido de sodio en 200 - 300 c.c.de agua y diluyendo a 750 c.c.

360 c.c.de esta solución son calentados alrededor de 100º y añadidos de una sola vez a la mezcla caliente de vainillina y agua (nota 2). Al balón se le adapta ahora, un condensador á reflujo, agitador mecánico y un embudo separador de 250 c.c. Sin dejar de calentar, 189 gs.(142 c.c) de sulfato de dimetilo (nota 3)son agregados mediante embudo separador, tan rápidamente como para mantener la ligera ebullición que comienza después de adicionar los 10-15 primeros c.c. (nota 4). Después de agregar todo el sulfato de dimetilo, operación que requiere aproxi-

madamente una hora; la mezcla reaccionante es calentada 45 minutos y una porción adicional de 39 gs.(30c.c.) de sulfato de dimetiloes añadida de ùa misma manera que lá primera porción. Al final de esta primera adición la mezcla reaccionante debería mostrarse ácida frente al papel de tornasol (nota 5). Después de calentar diez minutos la mezcla reaccionante se hace ligeramente alcalina por el agregado de 60 c.c.aproximadamente de la solución de hidróxido de sodio (arriba preparada) y otra porción de 39 gs.de sulfato de dimetilo es añadida. La adición alternada de solución de hidróxido de sodio y de sulfato de dimetilo (39 gs.) es repetida por dos veces más, de manera que la cantidad total empleada de sulfato de dimetilo es de 345 gs. (2,7 moles). Después del último agregado de sulfato de dimetilo la mezcla reaccionante es hecha fuertemente alcalina por el agregado de 150 c.c.de la solución de hidróxido de sodio y calentada durante 20 minutos. Al cabo de ese tiempo se enfría rápidamente a 25º (nota 6) con continua agitación y el aldehido verático es extraído con tres porciones de 300 c.c.de éter. Reunidos los extractos son secados sobre sulfato de magnesio anhidro y el éter es separado por destilación. Como remanente queda un aceite ligéramente amarillento que pronto solidifica. El rendimiento es de 164-173 gs. (82-87%)del teórico). Punto de fusión 43-44,5º. Este producto es suficientemente puro para muchos propósitos. Puede ser purificado, con ligera pérdida, por medio de una destilación bajo presión disminuída. De 164 gs.de producto bruto se obtiene 156 gs.de aldehido verá-

trico puro (p.e.153º/8 mm.). El aldehido rerátrico se oxida con facilidad estando en contacto con el aire, por lo tanto debe guardarse en frascos con cierre hermético.

NOTAS

1).- Debe usarse una vainillina suficientemente pura (p.f. 81º-82º).

2).- Los reactivos deben mezclarse calientes, de manera de evitar la precipitación de la sal sódica de la vainillina.

3).- Un sulfato de dimetilo técnico rinde resultados satisfactorios. El sulfato de dimetilo es tóxico y hay que cuidar no inhalar sus vapores (el amoníaco es el antídoto específico). Es preferible llevar a cabo la reacción bajo una buena campana.

4).- El rendimiento es bajo si esta ebullición no ocurre.

5).- Es esencial, para obtener buenos resultados, que la mezcla reaccionante se vuelva ácida varias veces. Por esta razón los últimos 156 gs.son añadidos en cuatro pequeñas porciones. La mezcla reaccionante vuélvese ácida después de haber añadido cada porción. Es conveniente controlar la reacción de la solución, haciendo bajar a través del refrigerante una varilla de vidrio con un trozo de papel de tornasol adosado en la punta.

6).- Si la mezcla reaccionante es enfriada lentamente o por debajo de 25º el aldehido verátrico puede solidificarse; si esto ocurre es conveniente volver a fundir el producto antes de extraer con éter.

Trabajando en las condiciones arriba señaladas, 100 gs.de vainillina (dos marchas de 50 gs.cada una) rindieron 85 gs.de aldehido verátrico, p.f.44º.

Para practicar la condensación con la rodanina no fué necesário purificar el producto por destilación.

b).- <u>Obtención de veratral-rodanina.</u>

Fórmula $C_{12}H_{11}O_3NS_2$ P.M.281

30 gs.de aldehido verátrico, 30 gs.de rodanina y 120 gs.de acetato de sodio recientemente fundido, fueron calentados durante media hora con 320 c.c.de ácido acético glacial. La veratral-rodanina pronto se separa en cristales coloreados de amarillo. La masa reaccionante se vuelca en 2800 c.c.de agua. Los cristales se separan por filtración, se lavan bien con agua y luego con pequeña cantidad de alcohol y éter. Rendimiento 115 gs.(84,9%), p. f.231º recristalizada de acetona.

c).- <u>Ruptura del veratral-rodanina con álcali.</u>

<u>Obtención del ácido ∝tio β m.p.dimetoxifenil pirúvico.</u>

Fórmula $C_{11}H_{12}O_4S$ P.M.240

Trabajando en las condiciones señaladas para la obtención de los ácidos tiocetónicos, 110 gs.de veratral-rodanina (once ensayos simultáneos de 10 gs.cada uno) rindieron 82 gs.de ácido ∝tio β m. p.dimetoxifenilpirúvico (87,3%), p.f.178º después de recristalizar en metanol

d).- <u>Obtención del ácido ∝oxima β m.p.dimetoxifenil pirúvico.</u>

Fórmula $C_{11}H_{13}O_5N$ P.M.239

50 gs.de ácido ∝ tio β m.p.dimetoxifenil pirúvico rindieron 49 gs.de ácido ∝ oxima β m.p.dimetoxifenil pirúvico (prácticamente cien). p.f. 160° una vez recristalizado de agua.

e).- <u>Obtención de m.p.dimetoxifenilnitrilo.</u>

Fórmula $C_{10}H_{11}O_2N$ P.M.177

50 gs.de ácido ∝ oxima β m.p.dimetoxifenil pirúvico se calientan cautelosamente con 150 c.c.de anhídrido acético. La efervescencia comienza con un ligero calentamiento y el ácido-oxima gdualmente se disuelve.

Después de total descomposición el anhídrido acético es eliminado bajo presión disminída y el residuo tomado con agua y éter. La capa etérea se lava bien con carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se destila, A 187°-188° destila un líquido ligéramenteamarillento que pronto cristaliza por enfriamiento. Rendimiento 26 gs.(70%), p.f.64°-65°).

OBTENCION DEL m.METOXI p.ACETOXIFENILACETONITRILO.

Para la obtención de este nitrilo se siguió la técnica dada por Hebert E.Fisher y Harold Hibbert (7).

a).- Preparación de vainillin-rodanina.

Fórmula $C_{11}H_9O_3NS_2$ P.M.267.

Durante 45 minutos, vainillina (100 gs.), rodanina (100 gs.) y acetato de sodio fundido (150 gs.) fueron calentados a temperatura de reflujo con ácido acético glacial (400 c.c.). La mezcla reaccionante fué volcada sobre agua destilada (3000 c.c.). Después de tres horas de agitación el producto fué filtrado por succión, lavado bien con agua y secado al vacío.
Rendimiento 130 gs. (74%). Microcristales amarillos, recristalizados de acetona, p.f.227º-228º.

b).- Ruptura de la vainillin-rodanina con álcali.

Obtención del ácido α tio β m.metoxi p.hidroxifenil pirúvico

Fórmula $C_{10}H_{10}O_4S$ P.M.226

10 gs.de vainillin-rodanina fueron calentados a 100º,durante 45 minutos, con 65 c.c.de hidróxido de sodio 15%. La solución roja oscura que se obtiene fué enfriada a -15º y rápidamente acidificada con65 c.c.de ácido clorhídrico 10% . Después de estar en repososmedia hora a -15º la cristalización del producto fué completa. Al cabo de ese tiempo los cristales fueron filtrados por succíon, lavados bien con agua y secados al vacío.
12 ensayos simultáneos (10gs.cada uno) rindieron 80 gs.de cristales amarillos pálidos (91,3%). p.f.157º-158º después de recristalizar de metanol.

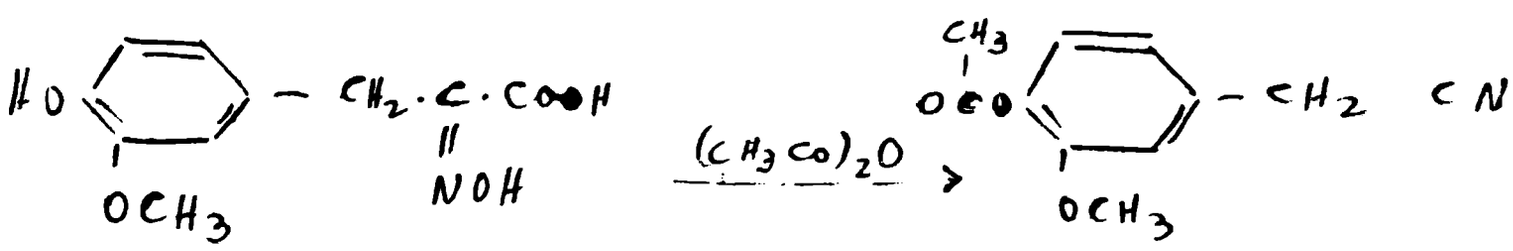
Obtención del ácido oxima m.metoxi p.hidroxifenil pirúvico

Fórmula $C_{10}H_{11}O_5N$ P.M. 225

67 gs. de clorhidrato de hidroxilamina en 64 c.c. de agua fueron tratados con 24,5 gs. de sodio en 630 c.c. de alcohol absoluto. Después de filtrar el material inorgánico, la base libre fué añadida a 70 gs. de ácido tio m.metoxi p.hidroxifenilpirúvico y la mezcla fué calentada a reflujo duarnte 60 minutos. Después de eliminar el solvente bajo presión disminuida, el residuo fué disuelto en 530 c.c de hidróxido de sodio al 5 % , la solución fué filtrada, enfriada a - 15º y acidificada con ácido clorhídrico 10 % . El ácido αoxima β m.metoxi p.hidroxifenil pirúvico pronto cristaliza (raspar el vaso con una varilla) en escamas casi incoloras. El rendimiento fué de 64 gs. (91.3 %). p.f. 138, después de recristalizar de agua.

Obtención del m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo

Fórmula $C_{11}H_{11}O_3N$ P.M. 205

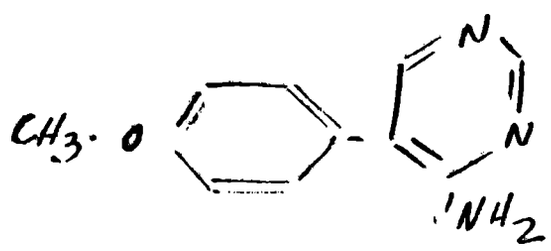


50 gs. de ácido αoxima βm.metoxi p.hidroxifenil pirúvico, fueron calentados cuidadosamente con 220 c.c. de anhidrido acético hasta que la disolución fué completa y el desprendimiento de anhidrido carbónico hubo cesado. Después la solución, en un aparato totalmente de vi-

drio, fué calentada a temperatura de reflujo durante 2 horas. El exceso de anhidrido acético fué eliminado bajo presión disminuida y el residuo fué disuelto en benceno (800 c.c.), la solución bencénica fué lavada con agua, con bicarbonato de sodio 1 % y nuevamente con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y después de eliminar el solvente bajo presión disminuida, el residuo fué destilado en un baño de 200º - 220º de temperatura y a 15 mm.de presión. El producto (32 gs.,70,4 %) pronto cristaliza por enfriamiento. Cristales blancos p. f. 51º - 52º.

. - . - . - . -

SINTESIS DE 4 AMINO 5 p.METOXIFENIL PIRIMIDINA



Fórmula $C_{11} H_{11} O N_3$ P.M. 201

22 gs. de carbonato de amonio y 22 gs. de ácido fórmico se mezclan en un balón de destilación de 100 c.c.; terminada la reacción se calienta el líquido lentamente hasta 175º, manteniendo esta temperatura mientras se desprenda vapor de agua. Se deja enfriar y se añaden 10 gs. de p.metoxifenilacetonitrilo, se calienta rapidamente a 175º manteniendo esta temperatura durante 3 horas, luego durante el curso de 3 horas más se eleva lentamente la temperatura hasta 210º. La reacción es evidente a 180º y el líquido se vá obscureciendo progresivamente hasta llegar a ser casi negro. Se deja enfriar, se toma el residuo con 40 c.c. de ácido clorhídrico 10 % y se filtra. El líquido filtrado se extrae con éter, se decolora con carbón, y luego de filtrar se precipita con hidróxido de sodio. Rendimiento 3,4 gs. (25 %) de un polvo amarillento.

La base se purifica redisolviéndola repetidas veces en ácido clorhídrico diluido, decolorando la solución con carbón y reprecipitando con álcali. Finalmente se recristaliza de alcohol. Finas escamas brillantes p. f. 166º (x)

(x) Los puntos de fusión de las bases pirimidínicas y sus derivados fueron determinados en aparato de Fisher. Los puntos de fusión de los productos intermedios fueron determinados en tubo capilar (corrigiendo la temperatura).

~~Análisis(x) Substancia: gastado: c.c. ácido sulfúrico 0,02 N. Calculado para $C_{11}H_{11}O\ N_3$; N % ; hallado N. % .~~

Combinación con ácido clorhídrico.

Una pequeña cantidad de la base fué disuelta en alcohol absoluto saturado de ácido clorhídrico y seprecipitó la sal por agregado de éter. Después de filtrar los cristales se secaron al vacío sobre potasa.

Los cristales por calentamiento ennegrecen a 220º y funden a 257º.

Aná lisis. Substancia 0,1043 gs., gastado 4,05 c.c.N O_3Ag 0,1 N.

Calculado para $C_{11}H_{11}O\ N_3$. HCl: Cl% 14,94; hallado Cl% 13,78.

Combinación con ácido pícrico.

0,10 gs.de la base se disuelven en 5 c.c.de alcohol hirviente y la solución se mezcla con igual volumen de solución alcohólica de saturada de ácido pícrico. se deja enfriar se separan los cristales por filtración y se recristalizan de alcohol hirviente; finas agujas amarillas. Cuando se calienta la combinación se ennegrece a los 200º y funde totalmente con descomposición a 213º.

Análisis.(X) Substancia 0,00531 gs. gastado; 3.680 c.c. ácido sulfúrico 0,02 N. Calculado para $C_{11}H_{11}O\ N_3\ C_6H_3O_7N_3$ N % 19.5 ; hallado N % 19.4

(x) Las determinaciones de nitrógeno fueron efectuadas por la Dra. Ana G. de Varela, en el laboratorio de la cátedra de Química orgánica Farmacia II U. de la Escuela de Farmacia de la Facultad de Medicina de Buenos Aires.

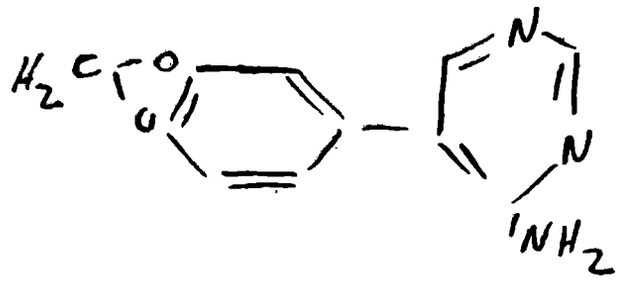
Combinación con bicloruro de mercurio.

0,20 gs.de la base se disuelven en 5 c.c.de ácido clorhídrico diluído. En caliente se agregan 0,50 gs.de bicloruro de mercurio disueltos en 20 c.c.de agua. Dejar enfriar, separar los cristales por filtración. P.f.195º/196º recristalizado de alcohol caliente.

Análisis. Substancia 0,0954 gs.; gastado: 1,80 c.c. $SCN.NH_4$ 0,1N.

Calculado para $C_{11}H_{11}O\ N_3 . HgCl_2\ 2\ H_2O$ Hg% 39,63; hallado Hg% 37,84.

SINTESIS DE 4 AMINO 5 m.p.DIOXIMETILENFENIL PIRIMIDINA



Fórmula $C_{11}H_9O_2N_3$ P.M. 215

Para la obtención de esta base y sus derivados se siguió el mismo método que el indicado para obtener la base 4 amino 5 p.metoxifenil pirimidina y sus derivados.

10 gs. de m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo dieron 2,5 gs. (20 %) de un polvo amarillo. Recristalizado de agua, p.f. 174º

Análisis. Substancia 0,00711 gs., gastado: 4,688 c.c. H_2SO_4 0,02 N.

Calculado para $C_{11}H_9O_2N_3$: N % 19,53; hallado: N % 18,46

Combinación con ácido clorhídrico

La combinación con ácido clorhídrico funde a 250º - 251º

Análisis. Substancia 0,1047 grs.; gastado 4,04 c.c. NO_3Ag 0,1 N.

Calculado para $C_{11}H_9O_2N_3.HCl$ Cl % 14,11; hallado Cl % 13,69

Combinación con ácido pícrico

Recristalizado de alcohol hirviente, finas agujas amarillas, p.f. 223º 224º.

Análisis. Substancia 0,01531 gs.: gastado: 2,89 H_2SO_4 0,02 N.

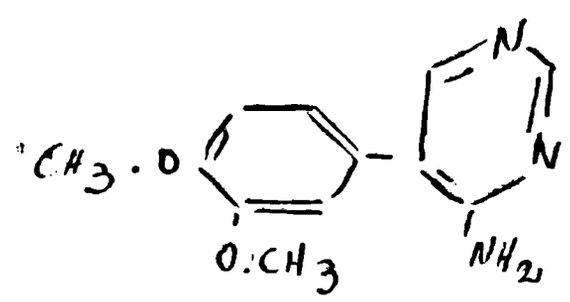
Calculado para $C_{11}H_9O_2N_3.C_6H_3O_7N_3$: N % 18,91; hallado: N % 18,21

Combinación con bicloruro de mercurio.

Recristalizado de agua caliente p.f. 219º-220º.

Análisis. Sustancia 0,1014 gs. Gastado: 1,82 c.c. $SCN.NH_4$ 0,1 N. Calculado para $C_{11} H_9 O_2 N_3 . Cl_2Hg . 2 H_2O$: Hg% 38,38; hallado: Hg% 37,42.

SINTESIS DE 4 AMINO 5 m.p.DIMETOXIFENIL PIRIMIDINA



Fórmula $C_{12}H_{13}O_2N_3$ P.M.231

10 gs. de m.p.dimetoxifenilacetonitrilo fueron tratados como se indica en la marcha señalada para la obtención de las otras bases pirimidínicas, con la diferencia que la precipitación se efectuó con carbonato de sodio, desechando la precipitación inicial que arrastra consigo impurezas resinosas formadas en la reacción.

Rendimiento: 1,8 gs. (13,8 %) de un polvo pardo-amarillento,

Recristalizado de alcohol,prismas incoloros p.f. 168º

Análisis. Substancia 0,00355 gs. gastado: 5,539 c.c. H_2SO_4 0,02 N.

Calculado para $C_{12}H_{13}O_2N_3$: N % 18,18; hallado N % 18,15

Combinación con ácido clorhídrico

Cristales blancos p.f.254º

Análisis. Substancia 0,1033 gs. gastado: 3,85 c.c. NO_3Ag 0,1 N.

Calculado para $C_{12}H_{13}O_2N_3.HCl$ Cl % 11,9; hallado: Cl % 12,26

Combinación con ácido pícrico

Recristalizado de alcohol hirviente finas agujas amarillas que calentadas se obscurecen a 190º y funden con descomposición a 216º

Análisis. Substancia 0,01247 gs. gastado: 2,32 c.c. H_2SO_4 0,02 N.

Calculado para: $C_{12}H_{13}O_2N_3 . C_6H_3O_7N_3$: N % 18,28; hallado: N % 18,21

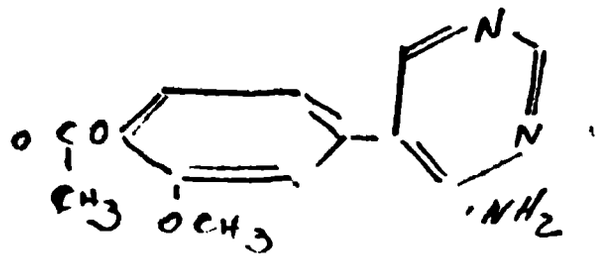
Combinación con bicloruro de mercurio.

Recristalizado de agua, finas agujas, p.f.197º/198º.

Análisis. Substancia 0,1038 gs.; gastado 1,88 c.c. $SCN.NH_4$ 0,1 N. Calculado para $C_{12} H_{13} O_2 N_3 . Cl_2Hg . 2H_2O$: Hg% 37,24, hallado Hg% 36,34.

SINTESIS DE 4 AMINO 5 m.METOXI p.ACETOXIFENIL PIRIMIDINA

Fórmula $C_{13}H_{13}O_3N_3$ P.M.259



Para la obtención de esta base se siguió la marcha indicada para la obtención de la 4 amino 5 m.p.diacetoxifenil pirimidina.

10 gs.de m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo rindieron 2,5 gs. (12%) de un polvo amarillo. Recristalizado de alcohol, prismas incoloros p.f.230º/231º.

Análisis. Substancia 0,00817 gs., gastado: 5,285 c.c. H_2SO_4 0,02 N. Calculado para $C_{13}H_{13}O_3N_3$.: N% 16,21; hallado N% 17,97.

Conbinación con ácido clorhídrico.

Cristales blancos, p.f. 260º/261º.

Análisis. Substancia 0,1084 gs., gastado: 3,88 c.c. NO_3Ag 0,1N.

Calculado para $C_{13}H_{13}O_3N_3.HCl$: Cl% 12,01, hallado Cl%: 10,86.

Combinación con ácido pícrico.

Recristalizado de alcohol hirviente, finas agujas amarillas p.f.230º/232º.

Análisis. Substancia 0.00625 gr., gastado: 4.012 c.c. H_2SO_4 0,02N

Calculado para $C_{13}H_{13}O_3N_3C_6H_3O_7N_3$ N% 17,21; hallado N%: 18,2

Combinación con bicloruro de mercurio.

Recristalizado de agua caliente, p.f.212º/213º.

Análisis. Substancia 0,1057 gs., gastado 1,75 c.c.SCN.NH 0,1 N

Calculado para $C_{13}H_{13}O_3N_3HgCl_2.2H_2O$ Hg% 35,40; hallado Hg% 36,05.

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

La formamida reacciona con los siguientes nitrilos: p.metoxifenil-acetonitrilo, m.p.dioximetilenfenilacetonitrilo, m.p.dimetoxifenil-acetonitrilo y m.metoxi p.acetoxifenilacetonitrilo, en las c
ciones señaladas por Novelli, conduciendo a la obtención de las correspondientes bases pirimidínicas.

En el curso de este trabajo se han preparado las siguientes nuevas especies químicas:

4 amino 5 m.p.dioximetilenfenil pirimidina.

4 amino 5 m.p.dimetoxifenil pirimidina.

4 amino 5 m.metoxi p.acetoxifenil pirimidina.

De las mismas se han preparado los respectivos clorhidratos, picratos y derivados de combinación con bicloruro de mercurio.

. - . - . - . - .

- B I B L I O G R A F I A -

1.- Novelli A.; An.Asoc.Qca.Arg. 31. 23.

2.- Davies W.H. y Piggott H.A.: J.Chem.Soc. año 1945 pag. 347.

3.- Davies W.H.,Johnson A.W. y Piggott H.A.: J.Chem.Soc.año 1945 pag.352.

4.- Julian P.L. y Sturgis B.M.: J.Am.Chem.Soc. 57 1126.

5.- Granacher y Colaboradores: Helv.Chim Acta 5 610 y 6 458.

6.- Organic Syntheses. Volumen XIII p. 102.

7.- Fisher H.E. y Hibbert H.: J.Am.Chem.Soc. 69 1203.