

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS.

4

Síntesis del Acido
Etil-(1-Metilbutil)-Tio Barbitúrico.
(Pentothal)

T E S I S

presentada por

ERIC GABRIEL FREUDENSTEIN ROSENBERG.

para su examen

profesional de

Q U I M I C O

1 9 4 5



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A México con mi gratitud y mi cariño.

*A mis padres,
con amor y respeto.*

Al Dr. Francisco Giral con toda mi gratitud por haberme guiado en este trabajo.

A los "Laboratorios Hormona, S. A." en testimonio de agradecimiento por haberme facilitado los medios materiales para llevar a cabo el trabajo experimental.

INDICE

1. Introducción.
2. Síntesis del pentothal.
Discusión teórica.
3. Parte experimental.
 - a) preparación de los halogenuros de amilo secundario.
 - b) preparación del éster etil-(1-metilbutil)-malónico.
 - c) síntesis de la tiourea.
 - d) condensación final.
- 4.—Síntesis del Nembutal.
- 5.—Conclusiones.

I. INTRODUCCION

El término "anestesia" no fué propuesto sino hasta el año de 1846, pero la anestesia quirúrgica ya se conocía en la antigüedad.

No hay necesidad de buscar tan lejos como lo hizo el médico escocés Simpson, el cual, al ser atacado con argumentos teológicos por haber introducido la anestesia con cloroformo en Edinburgo en 1847, citó en su defensa la Biblia "Dios hizo caer profundo sueño sobre el hombre, el cual se durmió; y tomó una de sus costillas y cerró la carne en su lugar" como el primer caso de anestesia. Plinio, al principio de la era cristiana, después de una detallada descripción de la mandrágora y algunos de los usos de esa planta escribe. La violencia de su olor confunde a aquellos que no están acostumbrados a ello. Una dosis demasiado fuerte del jugo causa de la muerte. Una dosis variable, según las fuerzas del paciente, sirve de narcótico. Se usa antes de incisiones y punturas para causar la insensibilidad". (Historia Natural XXV XCIV).

Historia de la anestesia intravenosa.

La historia de la anestesia por inyección intravenosa empieza mucho más tarde con el uso del hidrato de cloral por Ore en Francia. Después un grupo de médicos en Petrogrado usaron el hedonal (metil propil carbinil uretano) por primera vez en 1905. Vino entonces la era de los anestésicos volátiles. Burkhardt en Alemania dió éter en solución salina en forma intravenosa en 1909, y se experimentó también con el cloroformo. En los Estados Unidos Noel y Scuttar fueron los primeros en usar paraldehido.

Marín de la ciudad de México trabajó con alcohol etílico en 1929, sin éxito. Avertina (tribromoetanol) con hidrato de amileno, usado por primera vez por Kirschner en Alemania, tenía muy poco uso en la anestesia intravenosa. Ninguno de esos anestésicos recibió aprobación general para uso intravenoso.

El primer barbiturato que se administró por vía intravenosa fué el somnifeno, una mezcla de barbital (dietil barbitúrico) y dial (dialil barbitúrico) introducida en el año 1924 en Francia por Fredet y Perlis. Más tarde se cambió este preparado a barbital y alurato (alil isopropil barbitúrico). Pernocton (beta-bromoalil-sec.butil-barbitúrico) fué introducido por Bumm en Alemania en 1927 y se usa todavía de vez en cuando.

Probablemente era el mejor anestésico intravenoso que existió antes del evipán. Después, amital sódico (isoamil-etil-barbitúrico) fué usado en los Estados Unidos en 1929 por Zerfas.

Pentobarbital sódico o Nembutal (1-metil-butil-etil-barbitúrico) fué ensayado en 1930, pero se encontró que produjo un sueño post-operativo prolongado. El evipán (N-metil ciclohexenil metil barbitúrico) soluble se usó por primera vez en Alemania por Weese y Scharpff en 1932. Pénthotal sódico fué introducido por Lundy y Tovell en 1934. Hay cierto número de otros barbituratos, tales como el soneril (n-butil-etil barb.), eunarcón (Beta-bromoalil isopropil N-metil b.) metil luminal (N-metil etil fenil barbitúrico), y tioamital, que han sido sintetizados en los últimos años pero según parece no han tenido ningún mérito especial como anestésicos intravenosos.

Los derivados del ácido barbitúrico.

Durante el período 1920-1930, con la aparición de nuevos alcoholes en el mercado, ha sido posible estudiar sistemáticamente los homólogos del miembro más sencillo de la serie, el ácido dietil barbitúrico. Cientos de derivados han sido sintetizados y la mayor parte de ellos sometida a pruebas farmacológicas. Se encontró que existe una variación muy grande en la actividad hipnótica de los varios miembros de la serie, desde ninguna actividad hasta una eficiencia cuatro veces mayor que la del veronal. Si este aumento de eficiencia fuese acompañado por un aumento correspondiente en la toxicidad, no habría objeto en estudiar nuevos derivados de esta serie. Pero se ha demostrado que no es así, ya que experimentos con animales han probado que la eficiencia hipnótica y las demás propiedades farmacológicas no varían necesariamente en la misma forma que la toxicidad.

De los estudios de un gran número de estos nuevos derivados del ácido barbitúrico ha sido posible llegar a algunas conclusiones respecto al efecto farmacológico de prolongar la cadena de los radicales saturados en el átomo de carbono de la posición 5 (Tiffeneau, Bull. soc. chim. 4, 33, 183 (1923)). Se ha investigado la influencia de la no-saturación de estos radicales (Vollwiler, J. Am. Chem. Soc., 47, 2236 (1925)); así como el efecto de sustituir el H del nitrógeno del núcleo barbitúrico (Dox & Hjort, J. Pharm. Exptl. Therap. 31, 455 (1927)). Además se han investigado los resultados producidos por otras modificaciones, tales como la sustitución de radicales cíclicos, halógenos, grupos etéreos, radicales amígenos, etc.

Los tio-derivados.

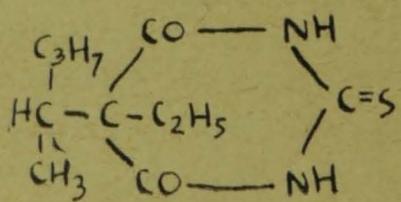
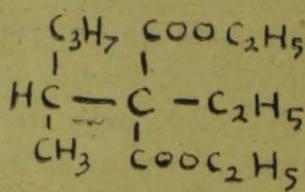
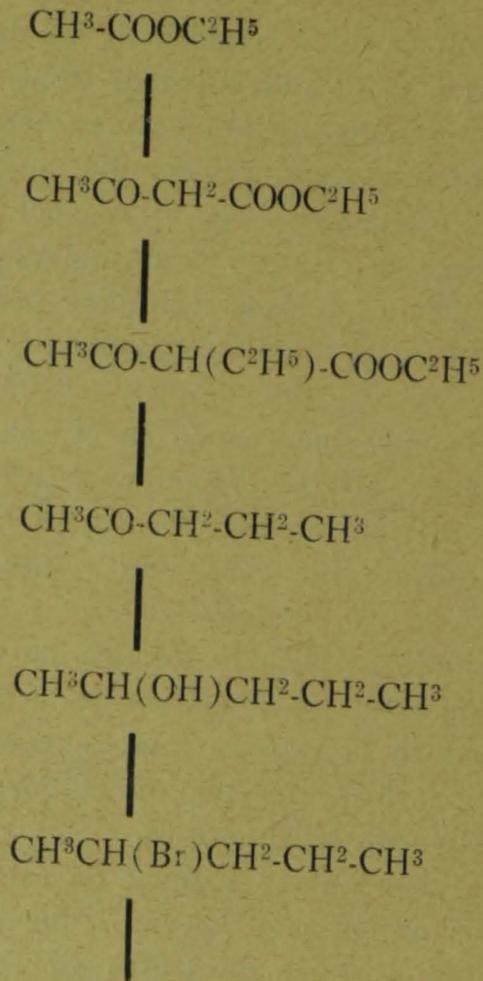
Al principio de la historia de las síntesis de los derivados del ácido barbitúrico se prepararon dos o tres 2-tioderivados disustituídos en el carbono 5, con la mira de preparar de ellos los análogos oxigenados por sustitución del azufre. Einhorn y otros investigadores estudiaron la eliminación del azufre por medio de reducción, oxidación y por último por la acción de ácidos fuertes a presión. Observamos la relativa inestabilidad del anillo tiobarbitúrico. Por ejemplo, la reducción del derivado dietílico por la amalgama de sodio dió como producto principal la diamida malónica.

Parece que no se haya reportado ningún estudio de los efectos farmacológicos de los homólogos superiores como en el caso de los derivados barbitúricos sencillos. Fischer y Mering dieron a un perro de 7 Kg. una dosis de un gramo del ácido dietiltiobarbitúrico por vía oral, con el resultado de que "una hora más tarde durmió, no reaccionó a ningún estimulante y murió después de ocho horas".

No obstante estos indicios poco favorables, en los últimos años se sometió a los homólogos a un estudio sistemático hasta que en 1936 las investigaciones habían progresado a la fase de una aplicación clínica muy extensa. Se encontró que los tiobarbituratos podían obtenerse por los métodos convencionales con rendimientos satisfactorios.

Desde el punto de vista clínico algunas de estas sustancias eran poderosos hipnóticos de una acción muy breve, y que podían aplicarse por vía intravenosa. Parece que el átomo de azufre ejerce su influencia para acortar el período de destrucción dentro del organismo, y de ahí la breve duración de la acción hipnótica. El derivado que mejor resultados dió fué el ácido etil (butilmetil) tiobarbitúrico o Pentothal.

Hay amplia literatura sobre las ventajas y desventajas de su aplicación. Aunque se fabrica ya por casas extranjeras no se ha logrado sintetizarlo aún en México. Es por esto que los Laboratorios Hormona me propusieron estudiar dicha síntesis.



SINTESIS DEL PENTOTHAL.

2. Síntesis del Pentothal.

Camino de síntesis seguido en este trabajo.

El pentothal debe sintetizarse por la manera clásica de síntesis de un ácido barbitúrico, que es la condensación de la tiourea con el éster malónico disustituido. Este éster, que es el éster dietílico del ácido etil-sec. amil-malónico será llamado brevemente éster etil-sec. amil-malónico en esta exposición.

Para introducir el grupo amilo secundario al éster malónico es necesario preparar un halogenuro de este tipo, preferiblemente el bromuro. Este a su vez se obtiene sustituyendo por halógeno el oxhidrilo del alcohol amílico secundario pentanol-2, llamado también metil-propil carbinol. El metil propil carbinol puede obtenerse por reducción de la cetona correspondiente, que es la metil propil cetona, o sea, la pentanona-2. Esta última se prepara a partir del éster etil-acetil acético, o sea, del éster etílico del ácido etil acetil acético. Este éster acetil acético monosustituído se obtiene por simple etilación del éster acetoacético, el cual puede conseguirse en el comercio o bien sintetizarse a partir del acetato de etilo.

1er. paso: Obtención del éster aceto-acético.

El acetoacetato de etilo se obtiene por la acción del sodio metálico sobre el acetato de etilo en presencia de alcohol etílico. Este es el tipo clásico de una condensación de Claisen. El mecanismo de esta reacción fué investigado por Claisen, el cual comprobó que no era posible llevar a cabo esta síntesis si el acetato de etilo era puro y libre de alcohol etílico. Se puede escribir la ecuación: (1) *

El mecanismo de la reacción ha sido el objeto de investigación desde el descubrimiento de la sustancia en 1863 por Geuther. Según se desprende de los estudios recientes (1936-1938) de Hauser y Renfrow, y Arndt y Eistert, la reacción tiene un mecanismo iónico. En la presencia del ión etóxido se ioniza el hidrógeno del carbono alfa como protón y se forma el anión del éster, produciéndose el equilibrio (2).

* Nota: Las ecuaciones y fórmulas aparecen en las páginas 52 á 54.

El segundo paso consiste en la condensación del anión del éster con el grupo carbonilo de una molécula de éster no ionizada. Probablemente se forma un anión intermedio, que tiene la carga en el oxígeno y el cual, al liberar el ión etóxido, forma éster acetoacético. (3).

Luego, el éster acetoacético se convierte en su anión por la acción del ión etóxido, ionizándose el hidrógeno del carbono alfa del éster según ecuación (4).

Se ha comprobado que el primer paso de este esquema es correcto y que los ésteres forman aniones. Kenyon y Young (1940) han reportado la racemización de ésteres de ácidos acéticos disustituídos ópticamente activos en la presencia del ión etóxido. Brown y Eberly (1940) trabajando en presencia de sodio y deutero-alcohol observaron un intercambio hidrógeno-deuterio en el acetato de etilo y en otros ésteres que tenían hidrógeno en el carbono alfa. Se ve que estos resultados no dejan dudar que el hidrógeno de estos ésteres existe en forma ionizada. Se ha demostrado, además, que los aniones de los ésteres toman una parte activa como productos intermedios de la condensación.

Procedimientos experimentales.

La base que se usa en casi todos los casos de condensaciones de este tipo es el etóxido de sodio u otro alcóxido sódico que corresponda a la parte alcohólica del éster que se intenta formar. No hay dificultad en obtener estas bases y en general no se producen productos secundarios, con excepción de la formación del alcohol correspondiente el cual puede separarse fácilmente del producto final por destilación. Segundo en importancia como agente de condensación es el trifenilmetilsodio, el cual condensa no sólo el acetato de etilo y los demás estères condensables por el alcóxido de sodio, sino hasta algunos ésteres que no pueden ser condensados por la acción de este último. En nuestro caso, dado que el etóxido de sodio lleva a cabo la reacción con buenos rendimientos, se prefirió esta base por ser de más fácil acceso.

El procedimiento fundamental de la preparación consiste en hacer reaccionar el éster con el etóxido de sodio en un matraz provisto con un condensador de Liebig y calentando a reflujo. Se neutraliza la mezcla de reacción con ácido acético diluido y el producto de condensación es aislado, secado y destilado al vacío. El aparato debe ser seco y protegido de la humedad atmosférica por un tubo de cloruro de calcio.

Otro método para la obtención del éster acetoacético.

Desde hace muchos años el acetoacetato de etilo ha sido preparado en el laboratorio así como en la industria por la auto-condensación del acetato de etilo en presencia de sodio. En el año 1940 un producto nuevo, dietena ha sido colocado en el mercado y puede usarse ahora para la síntesis del éster según la ecuación (5).

Este nuevo método parece ser el más indicado si se puede conseguir la dietena.

2do paso: Etilación del éster acetoacético.

Aunque la etilación del éster acetoacético no ofrece ninguna dificultad práctica, los problemas de estructura química de los productos de sustitución del éster acetoacético no habían sido esclarecidos hasta hace poco. La facilidad del éster acetoacético y todos los demás compuestos beta-dicarbonílicos que tienen por lo menos un H en la posición alfa, de formar derivados metálicos de la forma enólica, es un fenómeno interesante. (6).

El éster reacciona con sodio, alcoholatos de sodio, y sodamida dando éster acetoacético sodado. La acidificación de los derivados sodados produce la forma enólica la cual cambia rápidamente hacia el equilibrio enol-cetonio. Los porcentajes de las formas enólicas y cetónicas bajo diferentes condiciones han sido determinados por medios químicos (K. Meyer) y por métodos físicos (Gladstone, Bruhl, Perkin Sr., Drude). El éster común y corriente tiene más del 90% en la forma cetónica.

Ha sido posible aislar las dos formas casi puras (Knorr). El enol reacciona instantáneamente con cloruro férrico dando una coloración intensa violeta-roja. La forma cetónica da ese color solamente después de algún tiempo. La forma cetónica es sólida a -78 grados mientras que el enol todavía está líquido a estas temperaturas. Además, la forma enólica del ácido acetoacético se distingue de la forma cetónica por ser más volátil, menos soluble en agua, y más soluble en los solventes orgánicos. Tales propiedades no corresponden con las fórmulas generalmente aceptadas de (7) y (8), porque generalmente un derivado oxhidrilo es menos volátil que los compuestos carbonilos correspondientes. Así por ejemplo el alcohol n-propílico hierve a 97°C., mientras que el propionaldehído hierve a 48°C.

Estos hechos pueden explicarse suponiendo una estructura con un anillo "chelato", en el cual el H del grupo oxhidrilo está coordinado con el oxígeno del grupo carbonilo. Estos anillos se forman por la afinidad residual en los extremos de sistemas conjugados. La coordinación intramolecular del

hidrógeno evita su coordinación con el oxígeno de otra molécula, lo que causaría asociación y un aumento en el punto de ebullición. (9).

El éster acetoacético sodado reacciona con halogenuros activos tales como los halogenuros alquilados y acilados, con los derivados halogenados de ésteres, cetonas, etc., dando halogenuro de sodio y una molécula orgánica nueva. Ha sido muy discutido el hecho de que la nueva molécula tiene sus partes ligadas a través de un átomo de carbono y no por un oxígeno, como era de esperarse. Se investigó la posición del átomo de sodio, con los resultados siguientes:

1. El sodio está unido al átomo de oxígeno.
2. El grupo orgánico que se introduce para "reemplazar" el sodio, está unido al átomo de carbono.

En otras palabras, nuestro concepto de un sencillo reemplazamiento del sodio por un grupo orgánico tiene que modificarse. Los hechos contradictorios pueden explicarse suponiendo que el derivado sodado da lugar a un ión orgánico que es capaz de un cambio intramolecular.

Procedimientos experimentales.

Consisten esencialmente en hacer reaccionar el acetoacetato de etilo con yoduro de etilo en presencia de etóxido de sodio, calentando varias horas a reflujo. Se aísla el éster monosustituído, se seca, y se destila al vacío.

Si se usa acetoacetato técnico hay que purificarlo previamente. Se lava con un poco de solución saturada de carbonato de sodio para eliminar el ácido acético, después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se destila a presión reducida, preferiblemente bajo de 30 mm., ya que el acetoacetato de etilo se descompone al calentar hasta su punto de ebullición a presión atmosférica. También puede ser purificado por destilación RAPIDA a presión atmosférica.

3er. paso: Preparación de la metil-propil cetona.

La metil propil cetona puede obtenerse a partir del éster etil-acetil-acético por hidrólisis con alcalis diluídos, seguido por un tratamiento con ácido. La reacción depende de la inestabilidad de los ácidos que contienen el grupo $-\text{COCH}^2\text{COOH}$, los ácidos beta-cetónicos, los cuales fácilmente pierden CO^2 dando $-\text{COCH}^2$.

1. Hidrólisis. (10).
2. Tratamiento con ácido sulfúrico. (11).

Datos experimentales.

La hidrólisis se lleva a cabo con NaOH al 5%, sacudiendo mecánicamente por varias horas a la temperatura ambiente. Aunque varios autores mencionan que no es necesario partir del éster alquilado puro y que se puede hidrolizar la mezcla de reacción resultante de la acción del yoduro de etilo sobre el acetoacetato de etilo sin aislar primero el éster etilado formado, se ha encontrado que los rendimientos aumentan algo al efectuar previamente una separación.

El producto hidrolizado es calentado por 6 horas a reflujo con H^2SO^4 . El producto puede obtenerse por destilación fraccionada de la mezcla de reacción, por precipitación del producto bisulfítico o bien por extracción con éter. Los dos primeros métodos, los únicos mencionados en la literatura, dieron resultados menos satisfactorios que la extracción con éter, seguida por una destilación con columna de rectificación.

Otros métodos para la obtención de la metil propil cetona.

La metil propil cetona o pentanona-2 puede prepararse por varios métodos diferentes. Desde luego no mencionaremos la obtención por oxidación del pentanol-2, ya que nuestro objeto es el de llegar de la pentanona al pentanol. De todos modos este método es poco satisfactorio, porque hay el peligro que bajo la influencia del ácido crómico se produzca algo del alcohol isomérico así como cierta cantidad de pentanona-3.

Otro método, que también fué intentado en el curso de este trabajo, consiste en la destilación destructiva de una mezcla de las sales de calcio de los ácidos acéticos y butíricos, obteniéndose juntos con la metil propil cetona, la acetona y la butirona o dipropil cetona.. (12)

Se obtiene el mismo resultado pasando los vapores de los ácidos sobre MnO caliente.

Se puede obtener nuestra cetona por medio de un reactivo Grignard n -propílico y acetonitrilo o acetamida. La reacción puede representarse de la siguiente manera: (13) y (14).

Otro método consistiría en preparar como producto de partida la oxalil acetona sodada. Esta se forma del dietil oxalato, acetona y etóxido de sodio según la reacción: (15).

Este producto se convierte luego al derivado sodado, se trata con halogenuro de etilo y se rompe la cadena por medio de base y ácido, en forma análoga que el etil acetyl acetato de etilo.

Otro método importante para la preparación de la metil propil cetona

es la acción de cloruros de ácido y alquilos de zinc, seguida por descomposición con agua. Al principio se forma un producto de adición rompiéndose la doble ligadura C-O y formándose una ligadura sencilla: (16).

El agua convierte a este producto intermedio a la cetona: (17).

Puede trabajarse con zinc-propilo y cloruro de acetilo o bien por zinc-metilo y el cloruro de butirilo. Lo peligroso de los reactivos órgano-metálicos así como los rendimientos pobres obtenidos nos hicieron rechazar este método.

4o. paso: Preparación del metil propil carbinol.

El metil propil carbinol, o pentanol-2, es uno de los alcoholes amílicos obtenidos por la cloración del pentano por la casa Sharples. También la casa Shell lo obtiene de los derivados de petróleo por la hidratación del penteno-1 obtenido en el proceso "cracking".

Alcohol amílico secundario obtenido por estos métodos contiene los 2- y 3- isómeros en proporción 4:1 (Brooks 1934). El penteno obtenido en el proceso del cracking es disuelto en ácido sulfúrico, y el sec.amil-H-sulfato se diluye y se hidroliza por calentamiento. Se destila el alcohol formado y el H^2SO^4 diluido es concentrado para nuevo uso. (18).

Como se ha mencionado arriba, el pentanol-2 obtenido por cualquier de estos métodos siempre contiene pentanol-3. Para obtener el alcohol puro hay que usar uno de los métodos generales para la síntesis de alcoholes secundarios, siendo los más comunes de estos la reacción Grignard y la reducción de la cetona correspondiente. Si se usa la reacción Grignard puede usarse acetaldehído con un reactivo Grignard n-propílico, o bien, el n-butiraldehído con un reactivo Grignard metílico. En el presente trabajo se prefirió seguir el otro camino por dos razones principales: Los rendimientos reportados en la literatura para esta reacción Grignard son "pobres en lo extremo", y además, el acetaldehído es un gas a la altura de México (y los halogenuros de metilo son muy volátiles por la misma razón) así que se juzgó más conveniente para la producción industrial seguir el otro método general, o sea, la reducción de una cetona, en este caso, la metil-n-propil cetona. La reducción de las cetonas da en la práctica siempre pinacoles como productos secundarios. En este caso se obtuvo el 4,5-dimetiloctandiol-4,5, por medio de la siguiente reacción: (19)

La reacción principal se puede representar como sigue: (20)

Procedimientos experimentales.

Para la reducción de las cetonas a alcoholes secundarios se recomiendan los medios de reducción alcalinos, ya que en medio ácido se forman fácilmente las pinaconas. Existen muchas preparaciones de este tipo descritas en la literatura que difieren mucho en todos los detalles, unos por ejemplo aconsejando que se mantenga la mezcla de reacción a la temperatura de ebullición, mientras que otros enfrían con hielo.

Como reductor se usa el Na metálico o en forma de amalgama al 3%, y se hace reaccionar sobre alcohol etílico, ácido acético diluido, o "éter húmedo" según el caso. Se encontró que la mejor manera de llevar a cabo la reacción era enfriando con sal y hielo y usando éter húmedo, 2 partes de agua para 5 partes de éter con sodio metálico. Habiendo sido informado que el fenol se usa en la síntesis de alcoholes para los perfumes sintéticos se ensayó con esta sustancia, encontrando que el fenol ejerce una acción catalítica notable.

Sería interesante investigar el mecanismo de esta acción catalítica. (21)

Posiblemente el fenol convierte la pentanona-2 en la forma enólica, siendo así más fácil la adición del hidrógeno a través de la doble ligadura C-C.

5o. paso: Preparación de un halogenuro de amilo secundario.

A partir del pentanol-2 se ha tratado de obtener el 2-cloropentano, el 2-bromopentano, y el 2-yodopentano. La obtención de estos halogenuros en forma puro y libre de los 3-isómeros ha sido muy difícil y no se había resuelto hasta hace poco. Usando los métodos convencionales se obtienen mezclas de los isómeros, imposibles de separar por tener puntos de ebullición muy cercanos. Observando los índices de refracción y más tarde (1934) las anilidas formadas por estos productos se concluyó que hay dos métodos que dan el 2-halogenopentano puro:

La reacción del cloruro de tionilo, y la saturación del alcohol secundario con HBr o HI en frío (-10°C). Se ensayaron ambos métodos, encontrándose que el último daba rendimientos mayores y más uniformes. Además, es preferible, para los síntesis posteriores, trabajar con bromuros y yoduros en vez de cloruros. La reacción con cloruro de tionilo se puede representar de la siguiente manera: (22)

La halogenación con HBr se efectúa según la siguiente ecuación: (23)

Procedimientos experimentales:

Aunque se obtuvo el mejor rendimiento trabajando en caliente con $ZnCl_2$ como catalizador, se abandonó este método por las razones ya expuestas viz., para garantizar una producción de 2-bromopentano libre del-3.

Se produjo una corriente constante de HBr puro y seco y se saturó el alcohol en frío, calentando después a $60^\circ C$. La saturación perfecta tarda de 24 a 36 horas pero se encontró que una saturación de 5-7 horas dió resultados bastante satisfactorios para fines industriales.

Se aísla el producto, se seca y se destila con columna de rectificación.

Otros métodos para obtener el 2-bromopentano.

El penteno-2, o n-beta-amileno, es un producto que hay en el mercado

Se puede transformar en bromuro y yoduro mediante la adición de HBr o HI según la ecuación: (24).

Esta reacción ha sido el objeto de muchas controversias hasta aún en los últimos años. El 2-penteno es el alquileo asimétrico más sencillo en el cual los átomos de carbono en la doble ligadura tienen el mismo número de hidrógenos. En consecuencia de este hecho sus reacciones de adición con los ácidos halogenados han sido estudiadas con mucho interés. Tan temprano que el año 1875 Wagner y Saytzeff trataron de ampliar la regla de Markownikoff para incluir casos como éste. Estos investigadores decidieron estudiar la adición del HI al 2-penteno, y como resultado de sus trabajos formularon la ley que "el halógeno se une al carbono que lleva la cadena más corta".

Habían llegado a la conclusión que el producto de adición obtenido era el 2-iodopentano. Hace algunos años (1924) la adición del ácido bromhídrico fué estudiado por Lucas y sus colaboradores. Obtuvieron como resultado de sus investigaciones un producto que según ellos consistía de 78% del 3-bromopentano y 22% del 2-bromopentano. Hasta 1934 el único método usado para analizar la composición de una mezcla de esos isómeros se basó en la diferencia relativamente pequeña entre los índices de refracción del 2-bromopentano (1.4412) y del 3-isómero (1.4443). Utilizando este método, la presencia de pequeñas impurezas no sospechadas podía llevar fácilmente a conclusiones erróneas. Por esta razón un nuevo método de análisis fué ideado por Lauer en aquel año (1934) basándose sobre el hecho de que una mezcla de los 2- y 3-bromopentanos puede convertirse en una mezcla de las anilidas correspondientes (25) y (26).

La composición de esta mezcla puede ser determinada satisfactoriamente por métodos físico-químicos. Como resultado de sus trabajos Lauer concluyó que el HBr adicionado al 2-penteno da cantidades casi equivalentes de los 2- y 3-bromopentanos. Esto es en plena contradicción a la regla de Wagner-Saytzeff, regla que se basó en un estudio de la adición del HI al 2-penteno.

Por lo tanto, este método de preparación no puede aplicarse en nuestro caso, ya que se forma al mismo tiempo el derivado isómero.

6c. paso: Obtención del éster malónico sustituido.

En el éster malónico es posible sustituir los hidrógenos metilénicos de la misma manera que en el caso del éster acetoacético. Aunque el éster malónico existe casi completamente en la forma cetónica, su derivado sodado tiene la estructura enólica: (27).

El éster malónico sodado reacciona con algunos halogenuros dando productos de sustitución en el carbón metilénico. Estos ésteres malónicos sustituidos pueden formar derivados sodados, que pueden reaccionar otra vez con halogenuros. No se debe suponer que al tratar al éster malónico con un equivalente de sodio y otro de un halogenuro RX nos dará exclusivamente un producto de monosustitución $RCH-(CO^2C^2H^2)^2$. Así Dunn (1932) encontró que cantidades equimolares de sodio, éster malónico, y cloruro de bencilo dan las siguientes proporciones de ésteres malónicos mono- y disustituidos:

En metanol o etanol: Aprox. 2:1.

En tolueno: 2:1 hasta 12:1.

Sin disolvente: Aprox. 1:1.

La formación de productos disustituidos se debe al equilibrio (28).

Hay cierta competencia entre los dos derivados sodados por el halogenuro que no ha reaccionado todavía. En el caso de halogenuros con dos o más carbonos los ésteres malónicos mono- y disustituidos pueden separarse por destilación fraccionada. En general, al hacer ésteres malónicos disustituidos el grupo más largo o que tiene algún estorbo por su estructura estérica, debe introducirse primero, como se va a demostrar en la parte experimental. En vez de agregar más sodio y el segundo halogenuro a la mezcla de reacción es preferible aislar y purificar primero el éster malónico monosustituido. En caso contrario la mezcla final contendrá los ésteres R^2 - y R'^2 además de los productos buscados. Una mezcla de este tipo puede ser muy difícil para separar.

Procedimientos experimentales.

Se siguen los métodos convencionales para la obtención de ésteres malónicos disustituídos. Para aumentar el rendimiento se modificó esta técnica, destilando casi todo el alcohol etílico después de haber formado el éster monosustituído sodado, agregando el halogenuro después. El éster disustituído se aisló, se secó y se destiló a presión reducida.

7o. paso: Síntesis de la Tiourea.

La tiourea o tiocarbamida puede ser preparada por reacciones análogas a las que se usan en la síntesis de la urea. La adición del H^2S a la cianamida: (29). o bien, usando el tiocianato de amonio para una síntesis de Woehler.

En el segundo método, que es él que se siguió en esta síntesis, se necesitan altas temperaturas y el equilibrio es menos favorable que en el caso del cianato de amonio. (30).

Según la opinión de Walker la sal disocia primero dando iones de amonio y tiocianato. Estos iones combinan de tal manera que producen la tiourea. Por otro lado Chattaway cree que haya una disociación en NH^3 y ácido tiociánico seguida por una adición. Esa adición se lleva a cabo según los principios de la adición de NH^3 a cualquier grupo carbonilo. (31).

Wheeler acepta el punto de vista de Chattaway por lo que toca a la disociación del tiocianato de amonio, pero supone que la adición del NH^3 al ácido tiociánico no necesita la formación del enol intermedio. Representa la reacción de la siguiente manera: (32).

La tiourea tiene una tendencia grande de reaccionar en la forma tautómera $-SH$ (Werner 1923), pero parece que en forma sólida la tiourea existe en el estado simétrico (Hendricks 1928).

8o. y último paso: Condensación final.

La condensación de la tiourea y del éster etil-sec.amil-malónico se lleva a cabo calentando éstas dos sustancias en presencia de étoxido de sodio por un tiempo prolongado. Como producto intermedio se obtiene una molécula que puede condensar consigo dando un anillo de seis miembros según la ecuación siguiente: (33).

El producto final tiene varias posibilidades de tautomerismo. El ácido barbitúrico se parece mucho a la forma cetónica del floroglucinol. Probablemente existe en equilibrio con una forma benzenoide: 2, 4, 6-(OH)³ pirimidina. (34 y 35).

La facilidad de su reacción con ácido nítrico, nitroso, bromo y los metales activos dan la ventaja a la fórmula benzenoide o fenólica.

Otros métodos para la condensación final en las síntesis de ácidos barbitúricos.

De un estudio que se hizo de más de cien procedimientos patentados para la síntesis de los derivados barbitúricos se llegó a las siguientes conclusiones.

El procedimiento original de condensar la urea o tiurca con un ácido malónico dialquilado en presencia de un agente de condensación puede modificarse de cuatro maneras principales.

(a) en vez del ácido malónico dialquilado se pueden usar derivados de él, como son el diéster, el dicloruro, el cloruro del monoéster; el dinitrilo; la diamida, así como el éster dialquilecianacético y la amida del ácido dialquilecianacético. La malondiamida se prepara a partir de la dialquilecianacetamida o bien por el cloruro de dialquilmalonilo con amoníaco acuoso.

(b) En vez de la urea pueden usarse derivados de ella, como por ejemplo la acetilurea, la guanidina, la fenilguanidina, dicianidiamida; dicianidiamidina, biuret, ésteres del ácido alofánico y la tiourea. Los derivados acilados de la urea (o tiourea) se unen, en presencia de los alcoholatos de los metales alcalinos, con los ésteres malónicos dialquilados con desprendimiento del grupo acilo, dando los mismos productos finales que la urea.

(c) Como agentes de condensación se pueden usar los metales alcalinos, sus alcoholatos en solución alcohólica o bien en polvo, sodamida, carburo de calcio, y la cianamida sódica.

(d) Otros métodos consisten en preparar primero las dialquilmalondiamidas y condensarlas después con fósgeno para efectuar así la formación del anillo barbitúrico. En vez del fósgeno pueden utilizarse varios ésteres de los ácidos carbónico o tio carbónico, así como disulfuro de carbono, oxisulfuro de carbono, y cloruro de oxalilo. En este último caso se desprende HCl y CO. Todavía otra modificación consiste en preparar los diuretanos a partir del cloruro de dialquilmalonilo y uretano y calentar a temperaturas elevadas, o preparar las dialquilmalonilguanidinas tratando los ácidos dialquilmalónicos con una sal de guanidina y ácido sulfúrico concentrado.

3. PARTE EXPERIMENTAL.

a) Preparaciones para efectuar la síntesis de los halogenuros del amilo secundario.

1. Preparación del yoduro de etilo.

Materias primas:

100 grs. fósforo rojo.

600 cc. alcohol de 96°.

1 kg. yodo bisublimado.

Técnica.

En un matraz redondo, enfriado con hielo, se ponen 100 gramos de fósforo rojo con 600 cc. de alcohol de 96°. Se introduce un kg. de yodo en pequeñas porciones durante una a dos horas. Se agita repetidamente y se deja reposar durante la noche, cubierto de un vidrio de reloj, para evitar pérdidas del producto volátil. Al día siguiente, el yoduro de etilo formado se destila al baño maría. El destilado pardo se agita con sosa al 10% hasta quedar incoloro y se lava con agua fría. Se seca varias horas sobre cloruro de calcio, se filtra, y se destila en el baño maría, recogiendo la fracción que pasa entre 64° y 66°C. Se agrega una gota de mercurio metálico para que se conserve incoloro.

Rendimientos:

990 gramos del producto. Punto de ebullición 65 grados C.

El rendimiento es 80.6% del teórico.

Propiedades:

Líquido incoloro de olor etéreo, insoluble en agua, fácilmente soluble en alcohol etílico y éter.

2. Preparación del bromuro de etilo.

Materias Primas.

80 grs. ácido sulfúrico.

36 grs. alcohol de 96°.

40 grs. bromuro de potasio pulverizado.

Técnica.

Se mezcla el alcohol con el ácido sulfúrico en un matraz redondo agitando suavemente sin entrar y a la mezcla una vez fría se le añaden 30 cc. de agua helada y después el KBr. La mezcla es destilada en un baño de arena, recogiéndose el destilado en un recipiente bien enfriado que contenga agua, de tal manera que el extremo del refrigerante quede sumergido en el agua. Cuando ya no salgan más gotas oleosas que caigan al fondo del agua se da la destilación por terminada. Se separa el producto oleoso en un embudo de llave de la capa superior de agua. Se lava con agua, ácido sulfúrico y carbonato de sodio al 5%, se seca dos o tres horas con cloruro de calcio y se destila en el baño maría.

Rendimiento.

Se obtuvieron 30 gramos, de punto de ebullición 31° C, lo que corresponde a 81% del teórico.

Propiedades:

Líquido, incoloro, transparente, volátil; de olor etéreo; insoluble en agua, pero soluble en alcohol etílico y éter.

3. Yoduro de propilo.

Materias Primas.

60 grs. alcohol n-propílico.

127 grs. yodo.

10 grs. fósforo rojo.

Técnica.

Se siguió el procedimiento descrito en (1), sustituyendo un baño de arena en vez del baño maría.

Rendimiento.

Se obtuvieron 153 gramos, o sean 90% del teórico. Punto de ebullición 93.5-96°C.

Propiedades:

Líquido incoloro, más estable que el yoduro de etilo, insoluble en agua pero soluble en alcohol y éter.

4. Bromuro de propilo.**Materias Primas.**

120 grs. bromuro de potasio.

75 cc. alcohol n-propílico.

240 grs. ácido sulfúrico.

Técnica.

Se siguió el procedimiento descrito en (2). La reacción es extremadamente violenta por lo que hay que trabajar en la campana.

Rendimiento.

Se obtuvieron 95.6 grs. (o sea 77.7% del teórico). P.e. 64°C.

Propiedades:

Líquido, incoloro, insoluble en el agua y soluble en alcohol y éter. Más estable que el bromuro de etilo.

5. Yoduro de metilo.**Materias Primas.**

10 gramos fósforo rojo.

60 gramos metanol.

100 gramos yodo.

Técnica.

Se siguió el método descrito en (1), enfriando bien al recoger el destilado volátil.

Rendimiento.

Se obtuvieron 60 gramos, o sea, 66% del teórico, de punto de ebullición: 33-34°C.

Propiedades:

Líquido, incoloro y volátil, de color etéreo, insoluble en agua y soluble en éter y alcohol etílico. Muy inestable.

Se preparó también el bromuro de metilo con rendimientos alrededor del 60% del teórico. Se nota que según la volatilidad de los halogenuros varía el rendimiento obtenido en su producción, siendo aquellos con un punto de ebullición relativamente alto los que dan los rendimientos más altos.

6. Preparación del éster acetilacético.

Materias Primas.

500 grs. éster acético.

26 grs. Na.

70 grs. ácido acético glacial.

Técnica.

Antes de efectuar esta preparación es de recomendarse purificar el éster acético, eliminando el alcohol etílico libre con cloruro de calcio anhidro, y destilando a baño de maría. Se añade el Na preferiblemente en forma hilada, al éster acético y después de 10 minutos se trasfiere el matraz a un baño de aceite, donde se hierve hasta que el sodio se haya completamente disuelto. Luego se agrega a la solución todavía caliente una mezcla de 140 cc. de ac. acético glacial y 160 cc. de agua, hasta reacción ligeramente ácida. Entonces se agrega un volumen igual de solución saturada de cloruro de sodio y se separa la capa acuosa inferior en un embudo de llave. La capa superior se agita con un poco de solución de carbonato de sodio, se separa en embudo de separación y se destila al vacío.

Rendimiento.

110 gramos del producto, p. e. $88^{\circ}|29$ mm., o sea, 30% del teórico.

Propiedades:

Líquido, incoloro, de olor a frutas agradables, poco soluble en agua; soluble en los disolventes orgánicos.

7. Preparación del éster etil acetil acético.

Materias Primas.

260 grs. éster acetoacético (de la prepn 6).

312 grs. yoduro de etilo (de la prepn 1).

46 grs. sodio.

600 cc. alcohol absoluto.

Técnica.

Se prepara primero alcoholato de sodio, disolviendo el sodio en pequeños trozos en el alcohol absoluto. El alcoholato se prepara preferiblemente al mismo día de la preparación del éster, porque al dejarlo en reposo por mucho tiempo adquiere un color café, debido a una oxidación parcial al acetaldehído. Habiendo preparado el alcoholato y dejado enfriarlo se agrega el éster acetoacético y luego el yoduro de etilo.

Este último hay que agregarlo en pequeñas porciones ya que la solución se calienta mucho, siendo la reacción muy violenta. Se calienta luego 6 horas a reflujo sobre la llama directa, hasta que la solución ya no dé reacción alcalina. Se destila la mayor parte del alcohol y se agregan 500 cc. de agua para disolver el yoduro de sodio formado durante la reacción. El éster se separa en forma de una capa oleosa, que se separa en un embudo de llave. Se extrae la capa acuosa con éter, juntando después los extractos etéreos al éster y se seca con sulfato de sodio anhidro. Se destila el producto rápidamente a la presión atmosférica.

Rendimiento.

210 gramos, o sea, 67% del teórico, p.e. 179°-180°C. Se recuperaron 20 grs. del éster no transformado, que se podían usar en otra preparación de este producto.

Propiedades:

Líquido, incoloro, de olor parecido al éster acetoacético, poco soluble en agua. Soluble en disolventes orgánicos.

8. Preparación de la metil-n-propil cetona a partir del éster etílico del ácido etil acetil acético.

La síntesis de la metil-n-propil cetona era por mucho tiempo el "cuello de botella" en el camino hasta el producto final, obteniéndose rendimientos bajísimos, alrededor de 17% del teórico. Se utilizó un método para la preparación de cetonas superiores recomendado en la serie de "Organic Synthesis", el cual se modificó en varios aspectos, hasta obtener rendi-

mientos satisfactorios. Así, en vez de hidrolizar el éster etil acetil acético crudo, se aisló y purificó a éste según preparación (7) antes de hidrolizarlo. Se aumentaron considerablemente los tiempos de hidrólisis y de calentamiento con ácido sulfúrico. Por último, en vez de aislar el producto final por destilación fraccionada, lo que es muy difícil por tener la cetona su punto de ebullición muy cerca al del agua (95°C) se le aisló precipitándolo en forma del producto de adición bisulfítico, recomendado ya en 1909 por A. Michael y K. Wolgast. Posteriormente se simplificó el aislamiento considerablemente, obteniéndose la cetona por extracción con éter.

Materias Primas.

1000 cc. solución de NaOH al 5%.

158 grs. (1 mol.) del éster (etil acetilacetato de etilo). (Prepn. 7).

120 grs. Acido sulfúrico al 50%.

Técnica.

El éster y la solución de sosa se pusieron en un frasco pyrex de 4 litros y se le sacudió mecánicamente unas 8 horas. Después de este tiempo la capa de éster había desaparecida casi por completo. Quedó un poco de éster no saponificado que se separó en un embudo de separación. Se transfirió la solución a un matraz de fondo redondo y se agregaron los 120 gramos de ácido sulfúrico, observándose luego desprendimiento de CO_2 . Se dejó en reposo durante la noche, y el día siguiente se calentó lentamente hasta la ebullición y se dejó 6 horas a reflujo, con refrigerante puesto. Se notó el mayor desprendimiento de CO_2 entre 40° y 50°C . Se separó la capa oleosa superior de cetona en un embudo de llave. La parte acuosa se extrajo con éter y se juntaron los extractos etéreos a la cetona. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se destiló el éter a baño maría. Se destiló la cetona con columna de rectificación.

Rendimiento.

Se obtuvieron 35.9 grs. de la metil n-propil cetona, o sea, 41.7% del teórico. P. e. 95°C . Eso es el rendimiento que es de esperarse, según datos en la literatura referentes a homólogos superiores de esta cetona.

Propiedades:

Líquido, incoloro, poco soluble en agua, muy soluble en éter. Es inflamable y da prueba positiva de iodoformo. Tiene un olor desagradable que en parte es la causa de la rancidez de algunas grasas. Se ha observado que

Penicillium Glaucum ataca al ácido caproico $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ dando metil-n-propil cetona, cuyo olor puede ser notado a concentraciones bajísimas. Se supone que la degradación se debe a una oxidación en beta y que el cetoácido formado pierde luego CO_2 . (36).

Producto de adición bisulfítico.

15 gramos de la cetona se sacudieron fuertemente con 200 cc. de una solución saturada, recientemente preparada, de bisulfito de sodio (al 40%).

Después de algunos minutos empezó a formarse un precipitado denso blanco, con algún desprendimiento de calor. El rendimiento del bisulfito cetónico fué casi cuantitativo, obteniéndose 31.1 gramos.

Si se usa el peso equivalente de bisulfito en vez de un fuerte exceso la precipitación es incompleta, obteniéndose 14.8% del producto bisulfítico después de 30 minutos y 23.4% después de una hora.

Caracterización de la metil-n-propil cetona.

Dinitrofenilhidrazona.

El reactivo se prepara triturando 0.4 grs. de 2.4 dinitrofenilhidrazina con 21 cc. de HCl concentrado y diluyendo a 100 cc. con agua. Hay que filtrar antes de usarlo.

Se disolvió un gramo de la cetona en agua y se agregó el reactivo. Se obtuvo un precipitado inmediato de color anaranjado. Repitiendo la reacción en caliente, se obtuvieron también cristales bien desarrollados.

El mismo precipitado se obtuvo al llevar a cabo la reacción en medio alcohólico. Punto de fusión 141°C .

Antes de continuar con el siguiente paso, que es la reducción de la cetona al alcohol secundario correspondiente, séame permitido describir la preparación de algunos productos que se obtuvieron en busca de un mejor camino de llegar a la metil-n-propil cetona. Uno de esos caminos era la destilación destructiva de una sal mixta de calcio del ácido acético y ácido butírico, por lo cual se resolvió intentar la:

9. Preparación del ácido butírico.

Materias Primas.

500 grs. alcohol n-butílico.

1425 grs. permanganato de potasio.

140 grs. NaOH.

Técnica.

En un vaso grande se disolvieron 140 grs de NaOH en 420 cc de agua. Se añadieron unos 400 grs. de hielo machacado, 1425 grs. de permanganato finamente molido y se agitó todo mecánicamente. Desde un embudo de llave se dejaron caer en el transcurso de una o dos horas 500 gramos de alcohol butílico recién destilado, cuidando que la temp. no pasara de 21°C, lo que se consiguió por nuevas adiciones de hielo. Se agitó una hora más, se filtró el dióxido de manganeso precipitado y se lavó con agua hirviendo hasta que una prueba de las aguas de loción, al acidular con sulfúrico, extraer con éter y evaporar el éter en un vidrio de reloj no dió olor de ácido butírico.

Los líquidos filtrados y reunidos se concentraron y se filtraron de nuevo. El líquido filtrado se aciduló con sulfúrico al 16% (Congo) se separó el ácido que se reunía en la superficie y se extrajo el líquido acuoso con éter. Los extractos etéreos reunidos con el ácido separado se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se destiló el éter. El ácido que quedó de residuo fué aislado por destilación fraccionada.

Rendimiento.

Se obtuvieron 485 grs. del ácido butírico, lo que corresponde a 80% del teórico. Punto de ebullición: 153°C.

También se intentó la preparación del ácido butírico a partir del yoduro de propilo (prepn. 3), tratando de obtener el nitrilo correspondiente, el cual, por hidrólisis, debe dar el ácido butírico. Los rendimientos de esas preparaciones fueron muy bajos, por lo que se rechazó este método.

Otro método para obtener el ácido butírico a partir del yoduro de propilo consistiría en preparar el reactivo Grignard correspondiente. (37)

La "carbonatación" del reactivo Grignard se lleva a cabo haciendo burbujear CO_2 a través de la solución del reactivo o bien virtiendo la solución sobre hielo seco.

El ácido butírico tiene un olor muy desagradable.

La reacción con el permanganato de potasio puede representarse por la siguiente ecuación: (38).

10. Preparación de la metil-n-propil cetona a partir de los ácidos butírico y acético.

Materias Primas.

88 grs. ácido butírico (1 mol) (prepn. 9).

60 grs. ácido acético glacial.

50 grs. cal viva.

Técnica.

Las cantidades necesarias de ácido butírico, ácido acético glacial, y cal viva, se molieron cuidadosamente en un mortero, hasta que quedaron íntimamente mezclados. Después la mezcla se transfirió a una retorta y se calentó por varias horas en un baño de arena a 300°C.

El destilado se recogió en hielo.

Rendimiento.

Acetona: Pasaron algunos cc. a 55°C.

Butirona: Pasaron algunos cc. a 142°C.

Pentanona-2 (metil-n-propil cetona). 96° C, 35 gramos, o sea, 40.7% del teórico.

El inconveniente de este método es el gran consumo del permanganato de potasio en la prepn. del ácido butírico.

En un esfuerzo de preparar la cetona mediante los derivados orgánicos del zinc se procedió a la:

11. Preparación del zinc propilo o zinc-dipropilo.

Materias Primas.

Zinc en polvo 120 grs.

Yoduro propílico 170 grs. (preparación 3).

Técnica

El yoduro de propilo junto con el zinc se pusieron en un matraz de fondo redondo. Se puso un refrigerante de reflujo con su extremo superior protegido con un tubo de cloruro de calcio anhidro. Se calentó la mezcla a 120°-125°C. Después de cuatro horas a esta temperatura ya no hubo reflujo y una hora más tarde la masa se puso sólida. El refrigerante se inclinó a la posición de reflujo y se destiló el producto.

Rendimiento.

Pasaron 32 gramos del producto, correspondientes al 42.7% del teórico. La mayor parte pasó a 139°C.

Propiedades:

Líquido de olor desagradable que fuma en el aire. Muy inflamable.

12. Preparación de la metil-n-propil cetona a partir del zinc-propilo.

Materias Primas.

Zinc propilo 32 gramos (preparación 11).

Cloruro de acetilo 32 gramos.

Técnica.

El cloruro de acetilo se hizo reaccionar con el zinc propilo en un matraz enfriado con una mezcla de hielo y sal y con refrigerante de reflujo puesto. La reacción era extremadamente violenta. Se destiló la mezcla de reacción, recogiendo el destilado entre 108-130 C. Se rectificó el destilado en una segunda destilación con columna de fraccionamiento, sobre un poco de cloruro de calcio.

Rendimiento.

No se obtuvieron más de unas gotas de la cetona.

Al no obtener un resultado satisfactorio con zinc propilo, se decidió trabajar con el zinc metilo, el cual por su acción sobre el cloruro de butirilo debe producir la metil-n-propil cetona. Este fué uno de los primeros métodos para la obtención de esta cetona. Se procedió pues a la:

13. Preparación del cloruro de butirilo.

Materias Primas.

100 grs. ácido butírico (preparación 9).

200 grs. cloruro de tionilo.

Técnica.

100 gramos de ácido butírico se pusieron en un matraz de fondo redondo y se agregaron 200 gramos de cloruro de tionilo re-destilado. Se puso un refrigerante y se calentó con flama moderada por 6 horas.

Se destiló el producto formado, pasando primero el exceso del cloruro de tionilo.

Rendimiento.

Se obtuvieron 95 gramos de cloruro de butirilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), con punto de ebullición 94°-96°C. Eso corresponde a 78.5% del teórico.

14. Preparación del Dimetil-zinc.

Materias Primas.

120 grs. yoduro de metilo (preparación 5).

90 grs. zinc.

100 grs. amalgama de sodio al 1%.

Técnica.

En un matraz de fondo redondo se ponen el zinc, la amalgama, el yoduro de metilo con unas pocas gotas de éster acético. Se pone refrigerante de reflujo, el cual tiene que ser provisto con un tubo de escape sumergido por lo menos unos 40 centímetros en mercurio. Se calienta a 45°C. y después de una hora se aumenta la temperatura hasta 90°C, hasta que el contenido del matraz se haya solidificado. (36 horas). Entonces se destila en un baño de aceite en atmósfera de CO².

Rendimiento.

No se obtuvieron más que unas gotas de dimetil zinc lo que se debió al hecho de que había usado zinc granulado en vez de zinc en polvo, prefiriendo el primer producto por estar más puro que el polvo, el cual es un producto industrial. Se desprende, sin embargo, del resultado obtenido, que es indispensable trabajar con el zinc en forma de polvo. No se repitió este paso por falta de materias primas.

Después de los intentos anteriores de encontrar un método para la síntesis de la metil-propil cetona, aparte del método (8), se resolvió preparar el:

15. Metil-n-propil carbinol, o pentanol-2.

El procedimiento encontrado para la reducción rápida y con buenos rendimientos fué el resultado de muchos fracasos. Primero se intentó reducir la cetona por medio del hidrógeno producido por la acción del sodio metálico sobre alcohol etílico de 96°, hirviendo a reflujo. Más tarde se modificó este método, enfriando con hielo y sal en vez de calentar y siguiendo en todos los detalles el método propuesto para la preparación de un homólogo superior, el heptanol-2 (Organic Synthesis 10 (1930) p.60). Los rendimientos obtenidos en 4 intentos típicos fueron los siguientes:

1. 23% del teórico.
2. 10% del teórico.
3. 8% del teórico.
4. 20% del teórico.

Por estos resultados bajos e irregulares se abandonó este método, y se resolvió trabajar en medio ácido, con amalgama de sodio al 3% y ácido acético al 30%. Como los resultados obtenidos fueron todavía menos aceptables que los del método anterior se decidió obtener el alcohol deseado mediante la acción del sodio sobre una mezcla de éter y agua, conocido como "éter húmedo". Entonces se obtuvieron rendimientos más satisfactorios, oscilando alrededor del 45% del teórico.

Se repitió este último procedimiento muchas veces, nunca obteniéndose un resultado mayor del 46%. Se decidió ensayar el uso del ácido fénico como catalizador. Se hicieron varios experimentos, de los cuales se dedujo que la mejor manera de aplicar este catalizador, era la de disolver unos cuantos cristales del fenol en el éter húmedo antes de agregar el sodio. Los resultados ahora eran satisfactorios y el procedimiento resultó sumamente sencillo y rápido.

Materias Primas.

- 100 grs. metil-n-propil cetona (preparación 8).
- 100 grs. Na metálico.
- 500 cc. éter.

Técnica.

En un matraz de fondo redondo se mezclan 500 cc. de éter (preferiblemente lavado con agua) con 200 cc. de agua destilada. Se agregan 100 gramos de metil-n-propil cetona y unos cuantos cristales de fenol. Se pone un refrigerante de reflujo, y se enfría el matraz con hielo. Se agregan 100 gramos de Na metálico en pequeños trozos por la parte superior del refrigerante, agitando al matraz después de cada adición. Al principio la reacción es muy violenta pero se vuelve más lenta después de que la mitad del sodio haya sido agregado. Cuando la reacción es ya muy lenta se puede agregar cuidadosamente agua, en pequeñas porciones, por la parte superior del refrigerante. El sodio se disuelve en el transcurso de cinco a seis horas. Terminada la reacción, la mezcla se diluye con agua para facilitar la separación de la capa acuosa de la parte superior etérea. La parte acuosa se ha convertido, durante la reacción, en una solución muy concentrada de sosa,

mientras que el éter tiene los productos de la reducción en solución. Se separan las dos capas en un embudo de llave y se extrae la parte acuosa con éter. Se junta el extracto etéreo a la solución etérea previamente separada y se lava una vez con agua destilada para eliminar impurezas de sosa. Se seca la solución etérea con sulfato de sodio anhidro y se destila el éter en un baño maría. Luego se destila el pentanol-2 formado en un matraz de destilación fraccionada, quedando en el matraz un residuo líquido de un pinacol.

Rendimiento.

Se obtuvieron 68 gramos del metil-n-propil carbinol, o sea, 66.5% del teórico. Punto de ebullición 108°-110°C.

Propiedades:

El metil-n-propil carbinol es un líquido incoloro, de un olor agradable que es muy poco soluble en agua, pero es soluble en alcohol etílico y éter. Da prueba positiva de yodoformo, reacción que sirve para distinguirlo del dietil carbinol (Pentanol-3).

Caracterización.

Un gramo de metil-n-propil carbinol se disuelve en agua y se agrega un gramo de cloruro de 3.5 dinitrobenzoilo. Se agrega un poco de NaOH (al 20%) hasta dar reacción alcalina. Se disuelve el cloruro calentando suavemente. Queda como materia insoluble el éster formado. Se cristaliza el éster del alcohol de 96° y se toma el punto de fusión. P.F. 62°C.

16. 2-bromopentano a partir del pentanol-2.

Materias Primas:

25 grs. metil-n-propil carbinol (preparación 15).

50 grs. bromo.

5 grs. fósforo rojo.

Técnica.

(a) preparación del ácido bromhídrico gaseoso.

5 gramos de fósforo rojo y 10 cc. de agua se ponen en un matraz y se mezclan bien hasta formar una pasta. Se dejan caer, muy lentamente, 50 gramos de bromo desde un embudo de llave.

Se pasa el gas a través de dos tubos U. El primero se llena con fragmentos de vidrio roto o algo semejante, empapado con fósforo húmedo. Eso

eliminará los vapores de bromo no transformados. El segundo tubo U contiene sulfato de sodio anhidro para secar el gas. El gas puro y seco no ataca las conexiones de hule. La adición de las primeras gotas de bromo está acompañada por una pequeña flama verdosa, pero una vez que el aire haya sido reemplazado esto ya no se nota. Es de recomendarse tener listo 2 tubos-U preparados respectivamente con Na^2SO^4 y fósforo húmedo, para sustituir los tubos en uso inmediatamente que su contenido esté agotado. Al fin de la reacción el matraz se calienta cuidadosamente a la llama directa.

Efectuando la reacción con mucho cuidado según las indicaciones dadas, se logra la siguiente reacción: (39).

Se evita así la formación del ácido fosforoso (debido al PBr^3) que reaccionaría así: (40)

(b) 2-bromopentano.

El ácido bromhídrico puro y seco, obtenido de la manera que se acaba de indicar, es pasado directamente al metil-n-propil carbinol, que se encuentra en un matraz Erlenmeyer, enfriado con una mezcla de hielo y sal. Cuando se estima que el carbinol esté saturado, el matraz que contiene el carbinol es cerrado por un tapón perforado al cual está atado a un globo de hule (de los que se usan como juguete). Se calienta al baño de agua hasta unos 60°C y se mantiene a esta temperatura hasta que el deshinchamiento del globo indica la completa absorción del bromhídrico. Se repite este proceso de saturación varias veces hasta que ya no se absorbe más gas. El producto se lava cuatro veces con agua helada, dos veces con ácido sulfúrico helado, una vez con agua helada, dos veces con una solución fría saturada de carbonato de sodio y por último otra vez con agua helada. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila en un matraz de destilación fraccionada. Si no se observan cuidadosamente los varios lavados, los rendimientos del producto puro bajan considerablemente.

Rendimiento.

Se obtuvieron 25 gramos del 2-bromopentano, o sea, 58% del teórico. Si se hubiera prolongado el proceso de saturación hasta unos 30 horas, los rendimientos hubieran aumentado sin duda. Pero desde el punto de vista práctico tal prolongada saturación no parecía de desearse. Punto de ebullición: 106°C .

Propiedades:

El 2-bromopentano es un líquido pesado incoloro, con un olor característico, insoluble en agua, pero soluble en éter y alcohol etílico.

17. 2-bromopentano a partir del pentanol-2, en caliente.

Técnica.

Usando las mismas materias primas que en la preparación anterior, se obtiene una corriente del gas bromhídrico puro y seco y se le pasa dentro de un matraz, provisto con refrigerante a reflujo, que contiene el metil-n-propil carbinol con un poco de cloruro de zinc recientemente fundido. Se calienta el pentanol ligeramente y se satura con HBr hasta que haya pasado todo el gas, producido por el bromo usado. En vez de los lavados trabajosos, se destila la mezcla de reacción, pasando en el destilado el halogenuro y algo de agua formada durante la reacción. Se separa el agua en un embudo de llave, se seca con un poco de cloruro de calcio y se destila por segunda vez. Tiempo de la preparación: 2-3 horas.

Rendimiento.

Se obtuvieron rendimientos hasta el 83% del teórico (p.e. 106°C). Sin embargo no se utilizó esta reacción para los pasos siguientes por las razones ya expuestas en la parte introductoria.

18. 2-cloropentano a partir del pentanol-2.

Materias Primas.

35 grs. pentanol-2.

100 grs. cloruro de tionilo, recientemente destilado.

Técnica

35 grs. del pentanol-2 se colocan en un matraz y se pone un refrigerante de reflujo. 100 gramos de cloruro de tionilo se introducen lentamente a través de un embudo de llave, enfriando siempre cuando la reacción sea muy violenta. Luego se destila y el destilado que pasa alrededor de 86°C es lavado 2 veces con agua y se seca sobre cloruro de calcio. Luego se destila una segunda vez.

Rendimiento.

Se obtuvieron 11 gramos, punto de ebullición: 88°-90°C. Esto corresponde a 26% del teórico.

19. 2-yodopentano a partir del pentanol-2.

Materias Primas.

15 grs. pentanol-2.

50 grs. yodo.

3 grs. fósforo rojo.

Técnica.

(a) Preparación del ácido yodhídrico gaseoso.

Existen muchos métodos para la preparación de este ácido. Mientras que algunos recomiendan dejar caer el agua sobre una mezcla de yodo y fósforo, otros dejan caer el yodo pulverizado sobre una pasta de agua y fósforo rojo, y hay también autores que aconsejan vertir una papilla de fósforo rojo y agua sobre el yodo. Se escogió el primero de estos métodos, dejando caer agua (10cc) sobre una mezcla de 50 gramos de yodo y 3-4 gramos de fósforo rojo. El aparato usado fué idéntico al que se describió en la preparación del ácido bromhídrico. La violencia de la reacción puede dar lugar a la descomposición del ácido fosforoso ya que la transformación del yodo es disminuido por la producción del yoduro de fosfonio, el cual se encuentra en forma de cristales sublimados en las partes frías del aparato. (41) y (42).

Por consiguiente es indispensable usar un gran exceso de yodo para que se forme PI^5 en vez del PI^3 . Por esa misma razón es preferible usar soluciones concentradas de HI en vez de agua pura.

(b) Preparación del 2-yodopentano.

15 gramos de pentanol-2 se saturaron durante tres horas con una corriente de gas yodhídrico seco y puro, dentro de un tubo de Carius, enfriado con una mezcla de hielo y sal. Una vez saturada la solución se selló el tubo con soplete (enfriando el otro extremo con hielo mientras) y se colocó en el horno de Carius por siete horas a una temperatura de $100^{\circ}C$. Se dejó enfriar, se abrió el tubo y se lavó la solución con agua hasta que las aguas de loción ya no se coloraron. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló.

Rendimiento.

Se obtuvieron 18 gramos del 2-yodopentano, lo que representa un 53% del teórico. Punto de ebullición: 127° - $137^{\circ}C$.

20. 2-bromopentano a partir del n-beta-amileno (2-penteno).

Materias Primas.

60 gramos n-beta-amileno ("práctico" de la casa Eastman).
400 cc. ácido acético, conteniendo 24% de HBr.

Técnica.

60 gramos de n-beta-amileno (metil etil etileno) se agregaron poco a poco a 400 cc. de ácido acético glacial que tenía 24% de HBr, habiéndose producido el HBr por el método descrito en preparación 16. El ácido acético se puso de vez en cuando en hielo, teniendo cuidado que no cristalizara por el frío. Se dejó solo por 24 horas, haciendo pruebas de vez en cuando para observar si ya se había formado el bromuro, el cual es insoluble en el agua. Así se diluyó un poco de la solución con agua en un tubo de ensaye y se notaron después de:

20 minutos	unas gotas aceitosas
3 horas	un poco más de aceite
5 horas	lo mismo.
24 horas	mucha cantidad de aceite.

Se diluyó entonces la mezcla con mucha agua y se separó la capa inferior aceitosa en un embudo de llave. Se secó dos horas sobre cloruro de calcio anhidro y se destiló el producto.

Rendimiento.

Se obtuvieron 59 gramos del producto, representando el 46% del teórico. Punto de ebullición: 100-110°C.

Se repitió la preparación sin usar disolvente, obteniéndose resultados semejantes a los anteriores.

21. 2-yodopentano a partir del n-beta-amileno.

Materias Primas.

400 cc. de ácido yodhídrico en solución acética al 11%.

25 grs. del n-beta-amileno.

Técnica.

Se mezclaron los dos reactivos en un matraz Erlenmeyer y se dejó en reposo durante la noche. El día siguiente se diluyó la mezcla con agua, se separó la capa acuosa en embudo de llave. Se descoloró la parte halogenada con sosa al 10% y se secó con cloruro de calcio anhidro. Se destiló el producto.

Rendimiento.

12 gramos del 2-yodopentano, o sea, 16.4% del teórico. P.e. 136°C.

(b) Síntesis del éster etil sec. amil-malónico.

22. Obtención del éster mono-etil malónico (éster diletilico del ácido monoetil malónico.)

Materias Primas.

100 gramos éster malónico.

13.8 gramos sodio metálico.

226 cc. alcohol absoluto.

76 grs. bromuro de etilo (preparación 2).

300 cc éter.

Técnica.

Se prepara el alcoholato de sodio disolviendo el sodio en pequeñas porciones en el alcohol absoluto. El etóxido enfriado se mezcla poco a poco con el éster malónico. Aparece un precipitado denso blanco del éster sodado. Se agrega, en pequeñas porciones y agitando constantemente, el bromuro de etilo. Se calienta a baño maría hasta que el líquido deje de tener reacción alcalina, lo que sucede después de 2-3 horas. Se destila el alcohol, y se mezcla el residuo con 100 cc. de agua y 200 cc. de éter. Se separa la capa etérea en un embudo de llave, y la parte acuosa es extraída otra vez con éter. Se destila el éter a baño maría y se separa el éster monoetil malónico por destilación fraccionada a presión reducida, 85-95°/3 mm.

Rendimiento.

88 gramos del éster representando el 75% del rendimiento teórico. Punto de ebullición: 196-197°C.

23. Síntesis del éster metilbutil malónico (éster metilpropilcarbinil malónico, o diéster etílico del ácido metilpropilcarbinil malónico).

Materias Primas.

50 grs. bromopentano-2. (Prepn. 16).

54 grs. éster malónico.

7.3 grs. Na.

120 cc. alcohol absoluto.

120 cc. éter.

Técnica.

Habiendo preparado el alcoholato de etilo como en la preparación anterior se agregó el éster malónico apareciendo el precipitado del éster sodado.

Se agregaron 50 cc. del 2-bromopentano y se calentó en baño de aceite a 110-120 grados por 8 horas. Se destiló el alcohol y el residuo se disolvió en un volumen igual de agua. Se aciduló con ácido clorhídrico hasta acidez del papel congo rojo, y se separaron en un embudo de llave las dos capas formadas. Se extrajo la capa acuosa con éter y se juntó al éster malónico previamente separado. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló el éter a baño maría. El éster se obtuvo por destilación fraccionada a presión reducida.

Rendimiento.

Se obtuvieron 36 gramos, o sea, el 50% del teórico, del éster sec. amil malónico. P.e. 127-130|15 mm.

Propiedades:

El éster sec.amil malónico es un líquido incoloro (a veces ligeramente amarillo) que huele sólo muy débilmente a éster malónico. Insoluble en agua, soluble en éter y alcohol etílico.

Se hicieron varios intentos de etilar el éster metilpropilcarbinil malónico sin ningún éxito. Los productos obtenidos tenían su punto de ebullición demasiado bajos y así se concluyó que no se había obtenido el éster disustituido. La reacción parecía perfectamente normal, precipitándose bromuro de sodio como de costumbre. El bromopentano reaccionó, según parece, con el etilado de sodio en vez de reaccionar con el éster sec.amil-sodado. Se decidió entonces usar el camino inverso e introducir el grupo amilo secundario al éster malónico monoetílico.

24. Síntesis del éster etil-sec.amil-malónico.

Materias Primas.

63 gramos éster monoetil malónico (prepn. 22).

7.3 gramos Na.

120 cc alcohol absoluto.

50 gramos 2-bromopentano (preparación 16).

Técnica.

Se agregó el éster monoetilmalónico, recientemente destilado, a una solución de alcoholato de sodio, también recientemente preparada, precipitándose el éster sodio-etil-malónico. Se calentó unos 15-30 minutos para asegurar la precipitación completa de este compuesto y se procedió a destilar la mayor parte del alcohol usado en la preparación del alcoholato. El

alcohol puede usarse otra vez en una nueva preparación del éster. Esa destilación tiene que efectuarse muy lentamente desde un baño de aceite cuya temperatura no debe pasar los 130 grados, para evitar que se quemé el éster sólido.

Cuando habían destilado los primeros 100 cc de alcohol se terminó la destilación, se colocó el refrigerante a al posición de reflujo y se agregó, con agitación fuerte, el 2-bromopentano. Se calentó 6-8 horas a reflujo lento en el baño de aceite. Se aisló el éster como en la preparación anterior, obteniéndose por fraccionamiento a presión reducida. Se recogió solamente la parte que pasó entre 141-143° C|21 mm. para asegurar la pureza del producto. La cabeza (130-140° C) que generalmente consistía de las dos terceras partes del éster monoetílico utilizado, se conservó para uso en una repetición de la preparación.

Rendimiento.

Se obtuvieron 28 gramos, p.e. 140°-143°|21 mm., correspondiente a 32.5% del teórico.

Habiendo preparado el éster malónico necesario para lo condensación final con tiourea (usando yodopentano y cloropentano en vez del bromuro los rendimientos bajaron un poco) se procedió a la síntesis de esta sustancia.

(c) Síntesis de la tiourea. (prepn. 25).

Materias Primas.

1 kg. NH_4SCN industrial.
500 cc. alcohol de 96°.

Técnica.

Antes de efectuar la transformación es de recomendarse secar el tiocianato de sodio industrial, que viene en forma de un polvo rojo, varias horas hasta peso constante en baño de arena. Una vez seco el tiocianato se coloca en un matraz fuerte Pyrex conectado con un tubo de desprendimiento, a dos frascos lavadoras con agua y de allí a una trompa de agua.

Se calienta a 170°-175° C. por una hora en baño de arena, teniendo cuidado que la temperatura no pase arriba de 180° C. El producto fundido se vierte en una olla de peltre (recipientes de vidrio no aguantan el calor) y se le pone el alcohol frío. Se lleva al refrigerador y se filtra el día siguiente. Se lava tres veces con cantidad grande de alcohol frío y se cristaliza en 200 cc de agua. El producto obtenido se cristaliza de 100 cc. de agua.

Por concentración y cristalización de las aguas madres se obtiene más d producto.

Rendimiento.

Se obtuvieron 130 gramos del producto, o sea, 13% del teórico.

Punto de fusión: 172-173° C.

Propiedades:

Se obtuvo la tiourea en forma de grandes cristales blancos, poco soluble en agua, soluble en alcohol y éter.

(d) (26) Condensación final de la tiourea con el éster etil-sec.amil-malónico.

Materias Primas.

Alcohol absoluto	150 cc.
Na	7.35 grs.
Tiourea	14 grs.
Ester malónico sustituido	28 grs.

Técnica.

El alcohol que se usó para esta condensación, igual que en las preparaciones anteriores, tiene que estar completamente libre de agua. Para este fin el alcohol absoluto del comercio se somete a una rectificación con cal viva. Se preparó el alcoholato, usando 5% del peso del alcohol del sodio, y eso se encontró mejor que una solución concentrada del 10% recomendada por algunos trabajadores. La tiourea, antes de usarla, hay que calentarla varias horas a 110° C. hasta que sea exenta de humedad. Si se agrega el éster sec.amil-etil-malónico al alcoholato de sodio antes de agregar la tiourea, entonces, al agregar esta última, se forma una pasta muy viscosa; difícil de suspender en el agua. Por eso se decidió disolver la tiourea en el alcoholato de sodio caliente, poner refrigerante de reflujo (protegido con un tubo de cloruro de calcio) y agregar poco a poco el éster sec.amil-etil-malónico, agitando fuerte y frecuentemente. Se forma un precipitado denso blanco. Se calienta la mezcla por 10 horas en baño de aceite, regulando la temperatura entre 125°-135° C. Es indispensable que no se interrumpa el calentamiento durante estas 10 horas, porque al enfriar se forma una pasta dura difícil de suspender otra vez en la solución. El día siguiente se destila todo o casi todo el alcohol al baño de aceite, teniendo cuidado que la tem-

peratura del baño no pase los 125° C. Eso tarda de tres a cuatro horas. Se obtiene una masa blanca, dura, que se disuelve en 100 cc. de agua destilada. Entonces se procede a neutralizar la solución, enfriando con hielo desde fuera y agregando trozos de hielo a la solución de vez en cuando. Se agregan unos 33 cc. de ácido clorhídrico concentrado (hasta azul del papel congo rojo). Ya antes de alcanzar la neutralidad empiezan a cristalizar los cristales blancos del ácido barbitúrico libre.

Se filtran los cristales al vacío y se recrystalizan del alcohol de la siguiente manera: Se disuelven en el alcohol en frío, se calientan hasta unos 50 C. y se agrega un volumen igual de agua, separándose entonces los cristales del ácido barbitúrico. (Se puede purificar además, disolviendo los cristales en NaOH diluída y precipitándolos con CO²).

Rendimiento.

Se obtuvieron 12 gramos del ácido seco recrystalizado, o sea, 46% del teórico. Punto de fusión 156° C.

Propiedades.

Cristales blancos, excesivamente higroscópicos, poco soluble en agua, soluble en alcohol. Sus sales son fuertemente alcalinas y muy higroscópicas. La sal de calcio se prepara agregando una solución concentrada de cloruro de calcio a una solución acuosa de la sal sódica. Las sales dan coloraciones intensas verdes o cafés con compuestos de cobre, hierro, nickel y cobalto. Insolubles en éter absoluto.

La acción del permanganato de potasio sobre el ácido etil- (1-metil-2-til) ticbarbitúrico en solución alcalina da el análogo oxigenado, o sea, el Nembutal. Ag²O recientemente preparado forma un producto complejo de adición, soluble en sosa, pero insoluble en NH⁴OH, H²O, alcohol y ácidos.

Análisis.

	Calculado	Encontrado
N	11.6	11.75
S	13.2	13.30

Antes de efectuar estos análisis las muestras se secaron a peso constante sobre placa porosa en un desecador de vacío, por varios días. También puede secarse calentando varias horas a 70° C.

4. Síntesis del Acido etil. (1 metilbutil) barbitúrico, o Nembutal.

Habiendo logrado la síntesis del Pentothal se decidió preparar el análogo oxigenado, o sea, el Nembutal. (43).

Preparación 27.

Materias Primas.

Alcohol absoluto	450 cc
Na.	22 g
Urea	34 g
Ester sec.amil-etil-malónico (prepn. 24)	85 g

Técnica.

Se procedió de manera análoga a la preparación anterior.

La urea bien desecada se disolvió en el alcoholato de sodio y se agregó luego el éster sec.amil-malónico, formándose un precipitado blanco. Después de 8-10 horas a reflujo en baño de aceite se destilaron 400 cc. del alcohol, se disolvió la masa sólida en 300 cc. de agua y se neutralizó (enfriando con hielo) con 100 cc de HCl concentrado hasta azul del congo rojo. Después de algunos minutos se separaron cristales, se filtraron a vacío y se recristalizaron del alcohol de 96°. El producto obtenido fué desecado por varios días en desecador al vacío sobre placa porosa.

No se obtuvieron más de unos 10-15 gramos, rendimiento que se puede aumentar indudablemente. Probablemente la urea tenía todavía un poco de humedad, lo que influye grandemente en los resultados.

Punto de fusión: 126° C.

Propiedades.

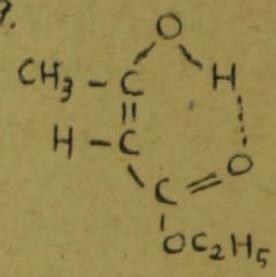
Cristales blancos, muy higroscópicos, soluble en alcohol, menos soluble en agua, insoluble en éter absoluto. Al tratar con sosa se forma la sal sódica.

Análisis.

	Calculado	Encontrado.
N	12.39%	12.55%

5. CONCLUSIONES.

1. Que el ácido etil-sec.amiltiobarbitúrico puede ser sintetizado por los métodos dados.
2. Que el ácido etil-sec.amil-barbitúrico puede ser sintetizado por los métodos dados.
3. Que para la preparación de la metil-n-propil cetona es de recomendarse aislar el éster etílico del ácido etil-acetil-acético antes de hidrolizarlo. La mejor manera de aislar la cetona es la extracción con éster.
4. Que para la reducción de la metil-n-propil cetona debe usarse la acción del sodio sobre el "éter húmedo". La reacción debe efectuarse en frío.
5. Que el fenol actúa de catalizador en la reducción de la pentanona-2 al pentanol-2, aumentando los rendimientos un 50%. Probablemente ayuda en la formación de algún producto intermedio.
6. Que no es posible etilar al éster sec.amil-malónico. Eso se debe probablemente a la configuración del grupo secundario amílico en el espacio.

1. $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{NaOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{CH}_3\text{C}(\text{ONa})=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 + 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
2. $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5 + ^-\text{OC}_2\text{H}_5 \rightleftharpoons (\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)^- + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
3. $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5 + (\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)^- \rightleftharpoons \text{CH}_3-\text{C}\begin{matrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 + ^-\text{OC}_2\text{H}_5$
4. $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 + ^-\text{OC}_2\text{H}_5 \rightleftharpoons (\text{CH}_3\text{COCHCOOC}_2\text{H}_5)^- + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
5. $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CO})\text{CH}_2 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$
6. $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})- \rightleftharpoons -\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})- \rightarrow -\text{C}(\text{ONa})=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-$
7. $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$
8. $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$
9. 
10. $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOC}_2\text{H}_5 \xrightarrow{\text{KOH}} \text{CH}_3\text{COCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOK} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$
11. $\text{CH}_3\text{COCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{CO}_2 \uparrow$
12. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{CO} \cdot \xrightarrow{\text{Ca}} \text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_3 + \text{CaCO}_3$
13. $\text{CH}_3\text{CN} + \text{RMgX} \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{NMgX} \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{NH} \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{C}=\text{O}$
14. $\text{CH}_3\text{CONH}_2 + 2\text{RMgX} \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{OMgX})(\text{NH}-\text{MgX}) \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{OH})\text{NH}_2 \rightarrow \text{R}(\text{CH}_3)\text{CO}$
15. $\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCOC}_2\text{H}_5$
16. $\text{C}_3\text{H}_7-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl} + 2\text{n}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \rightarrow \text{C}_3\text{H}_7-\text{C}(\text{OZnCH}_3)(\text{CH}_3)_2-\text{Cl}$

