



7
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"ZARAGOZA"

ADAPTACION DE LA TECNOLOGIA QUIMICA PARA
LA OBTENCION DE 4-HIDROXIFENILPIPERAZINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ANTONIO LEONILO CELIS TRUJANO



MEXICO, D. F.

TEJIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



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 está 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.

CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCION.....	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	
2.1 Antecedentes de los agentes antimicóticos..	4
2.2 Clasificación de las enfermedades causa- das por hongos.....	9
2.3 Características de los derivados del imi- dazol de mayor consumo en México.....	10
2.4 Mecanismo de acción.....	11
2.5 Rutas de síntesis para la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina.....	12
2.6 Ruta seleccionada.....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4. OBJETIVOS.....	22
5. HIPOTESIS.....	23
6. MATERIAL Y METODO	
6.1 Reactivos.....	24
6.2 Material.....	25
6.3 Equipo.....	26
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
7.1 Desarrollo del trabajo.....	28
7.2 Resultados.....	32
8. DISCUSION.....	33
9. CONCLUSIONES.....	40
10. ESPECTROS.....	41
11. BIBLIOGRAFIA.....	52

1. INTRODUCCION

Dentro de las infecciones causadas con mayor frecuencia por microorganismos, se encuentran las infecciones cutáneas causadas por hongos, mismas que han creado la necesidad de desarrollar nuevos fármacos de amplio espectro con características antifúngicas y con menos efectos tóxicos.

La lista de fármacos que poseen un grado de actividad antifúngica es larga, sin embargo muchos de ellos son de poca eficacia. Actualmente existen fármacos probadamente benéficos para la dermatomycosis, entre los cuales destacan por su actividad antifúngica de amplio espectro los derivados del imidazol. En este grupo se incluyen los fármacos más efectivos para varias micosis superficiales y algunos son eficientes para el tratamiento de ciertas micosis profundas.

Entre los fármacos derivados del imidazol de mayor consumo en México tenemos el miconazol, Clotrimazol y más recientemente el ketoconazol. Este último debido a su eficacia terapéutica, además de presentar muy pocos efectos tóxicos, ha venido desplazando a los fármacos que frecuentemente se utilizaban como antimicóticos.

El Ketoconazol debido a su carácter fungistático y fungicida es efectivo contra la mayoría de enfermedades causadas por hongos y por un gran número de bacterias, además de ser considerado uno de los más prominentes antimicóticos sistémicos, es el más eficiente por vía oral. Este principio activo presenta actividad contra Candida albicans, se recomienda en pacientes profilácticos bajo tratamiento con inmunosupresores y, su administración oral cura efectivamente mico-

sis superficiales.

Para obtener el Ketoconazol, es necesario adquirir intermediarios de alto costo, tal es el caso de la 4-Hidroxifenilpiperazina. Además el consumo de materias primas de importación nos hace dependientes de la industria Farmoquímica extranjera. Por lo tanto, es necesario crear la infraestructura necesaria para producir intermediarios de buena calidad y menor costo.

En éste trabajo se adapta la tecnología química para obtener la 4-Hidroxifenilpiperazina, materia prima indispensable para la producción de antifúngicos de alto consumo en México, como es el Ketoconazol, además se utiliza recientemente para la síntesis de Itraconazol. Con ésto se pretende disminuir la dependencia del extranjero, en materias primas y tecnología, crear recursos y tecnología propia, reducir costos de producción de fármacos y medicamentos y crear divisas que beneficien tanto a la industria Químico-Farmacéutica, como al país.

Existen diferentes rutas de síntesis para lograr la obtención de la 4-Hidroxifenilpiperazina, sin embargo toda la información es protegida por patentes, por lo tanto se inicia este trabajo planteando condiciones experimentales a nivel laboratorio, tomando como base los trabajos análogos publicados sobre obtención de piperazinas. Una vez lograda la síntesis se tiene como perspectivas el escalamiento del proceso a nivel piloto y por último a nivel industrial. Lo anterior demuestra que la industria Químico-Farmacéutica nacional, adapta tecnología química para lograr la autosuficiencia en cuanto a materias primas se refiere, impulsando proyectos para la producción de intermediarios de alto consumo

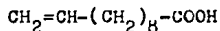
en México, necesarios para la obtención de antimicóticos.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1. Antecedentes de los agentes antimicóticos.

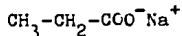
Los antimicóticos son fármacos empleados en el tratamiento de infecciones causadas por hongos patógenos; generalmente se dividen en fungistáticos, que inhiben el crecimiento de los hongos y fungicidas que los destruyen. El efecto antimicótico producido depende de la concentración del fármaco y del sitio de acción.

El primer compuesto usado como fungistático durante la segunda Guerra mundial corresponde al ácido undecilénico (1). Fue usado tanto en su forma libre, como en forma de sal de zinc, conocida comercialmente por "Desenex" y la sal de cobre conocida como "Decupryl".

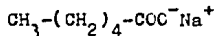


(1)

Peck y Russ, en 1939, introducen el propionato de sodio (2) y en 1947 demostraron que mezclado con caprilato de sodio (3) en proporciones de 15 a 5 % era más efectivo que el ácido undecilénico.



(2)

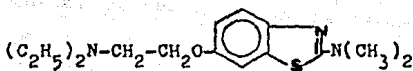
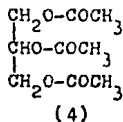


(3)

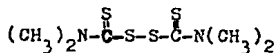
En 1956, se introduce la triacetina (4) como un pro fármaco en forma latente del ácido acético. En su efecto, las esterases de la piel y de los hongos hidrolizan la triacetina liberando ácido acético.

A partir de 1953 se presentan numerosos compuestos

sulfurados con actividad antimicótica, tal es el caso del Diantazol (5) sintetizado en 1951 por Steiger y Kaller, potente antimicótico contra dermatófitos del género Trichophyton, Microsporium y contra Candida albicans.



En 1962, se presenta el disulfato de tetrametiltiou ram (6) conocido comercialmente como thiram e indicado como fungistático en general.

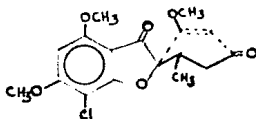


(6)

Un gran número de antibióticos presentan actividad fungistática o fungicida para ser utilizados en micosis profundas administrados por vía oral o parenteral. Los antibióticos oficiales pertenecen numéricamente al grupo

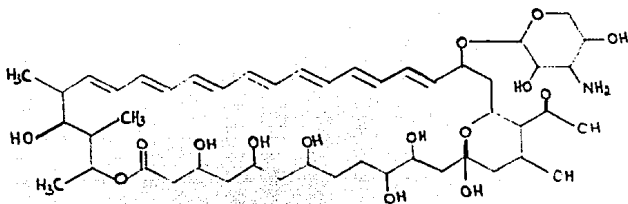
de grisanos (*griseofulvina*) y polienos (*nistatina* y *anfotericinas*).

La *Griseofulvina* (7) fue obtenida en 1939 por Oxford de *Penicillium griseofulvum* y su actividad antifúngica fue probada en 1946 por Brian, es un antimicótico que se administra por vía oral.



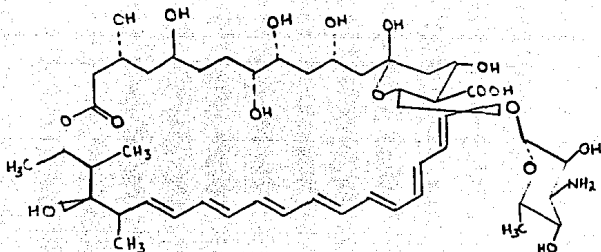
(7)

En 1950, Hazen y Brown obtienen a la *Nistatina* (8) de *Streptomyces noursei*, pero su uso está limitado por sus efectos tóxicos.



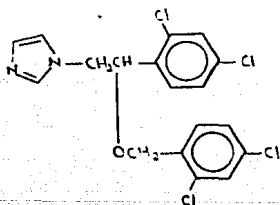
(8)

Más tarde, en 1955 se obtiene la *Anfotericina B* (9) de *Streptomyces nodosus*, por Gold. Es el antibiótico de más amplio espectro en el tratamiento de infecciones micóticas profundas, presentado por A. C. Cope en 1946.

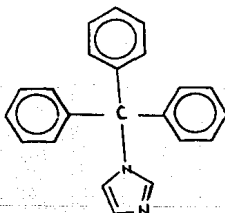


(9)

En los últimos 15 años se ha descrito la actividad antimicrobial y antimicótica de derivados de los azoles. En 1971-1972, el Miconazol (10) y el Clotrimazol(11), llegaron rápidamente a ser los agentes antimicóticos más usados mundialmente debido a su eficacia terapéutica y seguridad.



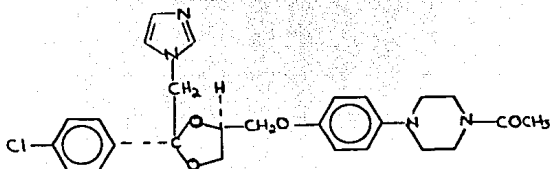
(10)



(11)

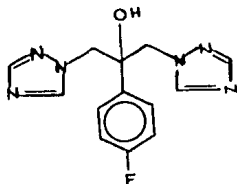
En 1976 se sintetiza el ketoconazol (12), un agente antimicótico activo oralmente, el cual es lanzado al mercado en 1980, considerado como el más prominente anti-

cótico derivado de los azoles, usado para el tratamiento de la mayoría de infecciones fúngicas sistémicas.

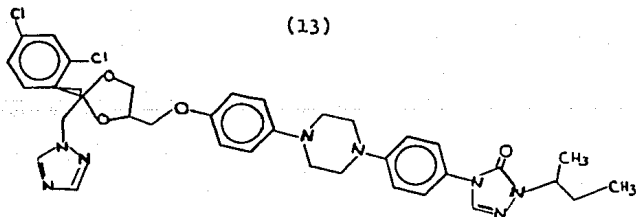


(12)

En los últimos años son lanzados dos nuevos compuestos activos oralmente que ofrecen significativos avances en el tratamiento de infecciones fúngicas, éstos son el Fluconazol (Diflucan, Triflucan, Pfizer) (13) e Itraconazol (Sporanox, Janssen) (14)¹.



(13)



(14)

2.2. Clasificación de las enfermedades causadas por hongos.

En los últimos años se ha observado un considerable aumento en enfermedades causadas por hongos, en las cuales el grado de peligro depende del microorganismo causal y del sitio de interacción. Las micosis que con mayor frecuencia afectan al hombre pueden ser divididas en tres grupos^{2,3}.

1.- Superficiales de la piel, uñas y pelo. Estas dermatómicosis son frecuentemente adquiridas de animales. Los agentes patógenos que con mayor frecuencia causan esta enfermedad son especies de Trichophyton, Microsporum y Epidermophyton.

2.- De las membranas mucosas que involucran sólo candidiasis. La más común es Candida albicans, aunque Candida tropicalis, así como Candida parapsilosis son fuentes de infección menos frecuentes. La candidiasis generalmente afecta a la piel y membranas mucosas del tracto intestinal y puede causar enfermedad sistémica.

3.- Infecciones sistémicas. Pueden ser subdivididas en dos clases. El primer grupo la provocan microorganismos que son oportunistas y ocurre comúnmente en pacientes con debilidad o inmunodepresión, en los cuales la flora bacteriana es modificada por una terapia masiva o prolongada. Entre estas micosis tenemos las causadas por criptococcosis, aspergillosis y zigomycosis. El otro grupo de infecciones frecuentes incluye histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis y lesporotrichosis.

2.3. Características de los derivados del imidazol de mayor consumo en México.

Existen numerosos fármacos para el tratamiento específico de enfermedades fúngicas, sin embargo sus efectos tóxicos son importantes, generalmente su administración es en altas dosis y se requiere de largos períodos para que ejerza su acción.

Actualmente, existe un grupo de fármacos derivados del imidazol con actividad antimicótica de amplio espectro, entre los que destacan el miconazol y clotrimazol. Estos fármacos se relacionan químicamente y tienen una acción antifúngica de amplio espectro "in vitro", sin embargo, sus efectos tóxicos son muchos y su administración esta restringida para uso tópico. Su efecto fungostático o fungicida depende de la concentración obtenida en el sitio de acción⁴.

El clotrimazol se aplica por la piel y mucosa vaginal, es útil para el tratamiento de infecciones causadas por especies de Epidermophyton, Microsporium y Trichophyton, además de ser eficaz contra Candida albicans y Malessezia furfur. Este fármaco usado en infecciones sistémicas es de poca eficacia y de alta toxicidad.

El miconazol, genera sensibilidad "in vitro" a Ctenomyces, Trichophyton, Microsporium, Epidermophyton, Blasatomyces, Streptomyces, Mucella, Alternaria, Cladosporium, Phialophora, Basidiobolus, Entomophthora, Nocardia, Sporothrix, Allescheria, Aurobasidium, Cephalosporium y Candida. Además de ser efectiva "in vitro" para bacterias gram-positivas y en altas concentraciones es trico-

monocida. Su aplicación tópica puede producir efecto fungicida, mientras que la administración sistémica generalmente es fungostática. Este fármaco a ciertas concentraciones causa resistencia y no se obtienen concentraciones fungicidas en orina y fluido cerebroespinal, además presenta muchos efectos tóxicos⁴.

En 1980 se lanza al mercado el Ketoconazol, un fármaco que presenta muy pocos efectos tóxicos, con actividad "in vitro" contra Candida albicans, en diferentes fases morfológicas del micelio. Su carácter fungistático y fungicida lo hace más efectivo contra la mayoría de enfermedades causadas tanto por hongos, así como contra un gran número de bacterias. Tiene actividad contra dermatófitos, levaduras, hongos dimorfos, eucicetos, actinomicetos y ficomicetos. Se emplea en el tratamiento de micosis superficiales que no pueden ser tratadas tópicamente por la localización o profundidad de la infección. El Ketoconazol se considera uno de los más prominentes antimicóticos efectivo en micosis profundas o sistémicas; para coccidioidomicosis, histoplasmosis, granuloma moniliasico, coccidioidomicosis, cromomicosis y aspergillosis. Además de mantener altos niveles sanguíneos y ser determinado en plasma y fluido cerebroespinal, es recomendada en tratamientos profilácticos en pacientes inmunodeprimidos³.

2.4. Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del ketoconazol y en general de los derivados del imidazol no está bien establecido, pero probablemente debido a su liposolubilidad se unan a

la membrana sensitiva de los hongos, esta unión puede ser irreversible provocando la lisis de la célula. Este efecto se explicaría por la interacción fisicoquímica entre el agente antimicótico y los fosfolípidos insaturados de la célula del hongo. Aparentemente se forma una unión electrostática entre cargas negativas de las células del hongo y la carga positiva del grupo imidazol. Otra de las posibles formas de acción de este grupo de fármacos, es que interfieren en una o más de las funciones enzimáticas en la biosíntesis de ergosterol, componente importante en el núcleo de la membrana celular del hongo. Además, el Ketoconazol inhibe un gran número de bacterias gram-positivas, las cuales carecen de esteroides en la membrana celular, por la que en este caso probablemente su efecto sea la inhibición en la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos³.

2.5. Rutas de síntesis para la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina.

A continuación se esquematizan y analizan las rutas de síntesis descritas en la literatura, en algunos casos se mencionan características, condiciones de reacción y rendimientos de los intermediarios, sin embargo en la mayoría de los trabajos la información no es clara o esta protegida por patentes, lo que dificulta el trabajo en el laboratorio.

El método A inicia con la preparación de N-fenilpiperazina, que involucra a una amina primaria y bis-(β -halogenoetil)amina. Como producto principal de condensación entre anilina (I) y bromhidrato de β, β -Dibromodie-

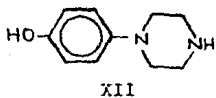
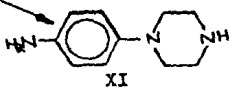
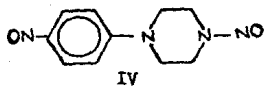
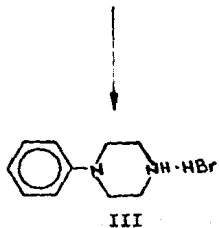
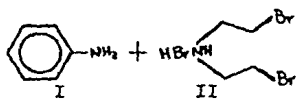
tilamina (II) se obtiene la N-fenilpiperazina (III) y una pequeña proporción de bis-(β -fenilaminoetil)amina^{5,6}. Se lleva a cabo la nitrosación de la N-fenilpiperazina obtenida, con nitrito de sodio y ácido clorhídrico a temperatura menor de 5 °C para obtener la N-nitroso-p-nitroso-N'-fenilpiperazina (IV) como un sólido cristalino de color anaranjado^{7,8,9}. El derivado dinitroso se reduce con ácido clorhídrico en p-aminofenilpiperazina (XI)⁸, misma que por una diazoación de aminas aromáticas con posterior hidrólisis se transforma en 4-Hidroxifenilpiperazina (XII)^{10,11,12,13}.

En la ruta B se utiliza p-nitrofenilpiperazina como producto inicial para la preparación de derivados p-amino, partiendo de p-nitroanilina (V) y haciendola reaccionar con bromhidrato de β, β' -dibromodietil amina (II) para obtener el bromhidrato de p-nitrofenilpiperazina (VI)²⁶, el cual se reduce a p-aminofenilpiperazina (XI), por reducción con hidrato de hidrazina catalizada por Niquel-Raney. La amina obtenida se hace reaccionar con nitrito de sodio, ácido sulfúrico y nitrito de cobre para preparar la sal de diazonio, que por hidrólisis nos produce 4-Hidroxifenilpiperazina (XII)^{10,11,12,13}.

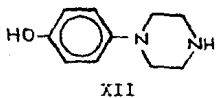
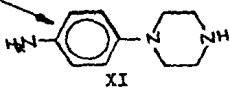
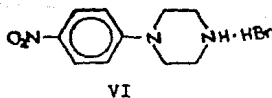
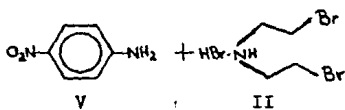
La ruta C involucra la reacción entre piperazina hexahidratada (VII) con p-cloronitro benceno (VIII) para obtener p-nitrofenilpiperazina (IX), que por una reducción con hidrato de hidrazina catalizada con Niquel-Raney se transforma en p-aminofenilpiperazina (XI). La amina obtenida se trata en la forma descrita para preparar la sal de diazonio y posterior hidrólisis¹⁵.

Otra ruta reportada D, parte de la reacción entre

Ruta A



Ruta B



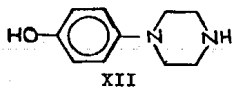
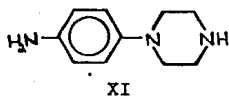
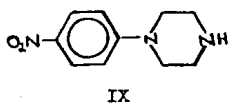
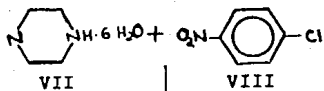
p-anisidina (X) con bromhidrato de β,β' -dibromodietilamina (II) para obtener el bromhidrato de p-metoxifenilpiperazina (XIII) con un 70% de rendimiento. El producto así obtenido se calienta a ebullición con ácido bromhídrico para llegar a la 4-Hidroxifenilpiperazina (XII)⁶.

La ruta A y B son síntesis similares que se realizan inicialmente por una reacción de condensación para obtener la correspondiente piperazina, teniendo como principal diferencia las materias primas utilizadas, además para llegar a la p-aminofenilpiperazina se realiza por diferentes intermediarios, así mismo, la ruta A involucra un paso más en la síntesis del producto final.

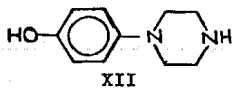
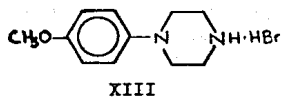
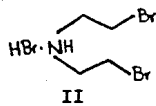
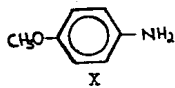
La formación de la piperazina es uno de los pasos críticos de esta ruta de síntesis, debido a que los rendimientos son bajos con obtención de subproductos, las condiciones de reacción no están definidas y las técnicas que se dan en la literatura son en forma general. Una vez logrado el cierre del anillo, el objetivo es llegar a la p-aminofenilpiperazina que se utiliza como intermediario primordial para obtener la p-Hidroxifenilpiperazina.

En la ruta C se parte de la piperazina como materia prima, teniendo como ventaja sobre la ruta A y B, que el producto se obtiene como base libre, el nitrocompuesto formado se reduce selectivamente y se obtienen altos rendimientos de intermediarios. Otra ventaja de esta ruta, radica en que no necesita de la formación del bromhidrato de β,β' -dibromodietilamina que utiliza para su obtención una gran cantidad de reactivos, equipo y tiempo, además los rendimientos son bajos.

Ruta C



Ruta D



Lograda la síntesis de la amina el paso posterior es el mismo para las tres rutas; se lleva a cabo una diazoación del aminocompuesto, seguida de una hidrólisis ácida para obtener como producto final la 4-Hidroxifenilpiperazina, este proceso es difícil de realizar en cuanto a su control, manejo y condiciones de reacción.

En la ruta D sólo esquematan la síntesis y no mencionan condiciones de reacción, características del intermediario o propiedades físicas, por lo cual sólo se menciona como posible alternativa de síntesis en la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina y al igual que A y B el paso crítico es la formación del anillo de la piperazina.

2.6. Ruta seleccionada.

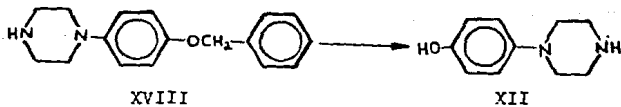
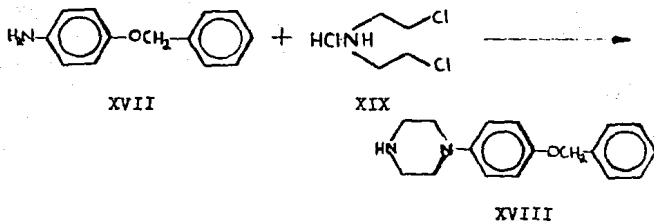
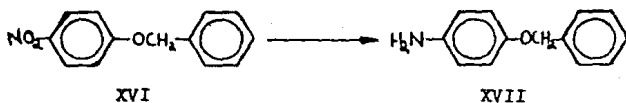
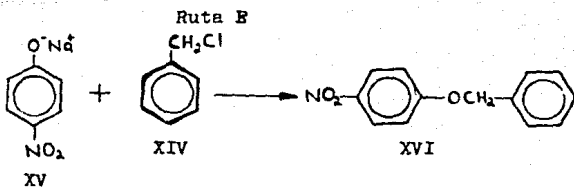
La ruta de síntesis E desarrollada en el presente trabajo se estructura de tal forma que ésta sea aprovechada industrialmente para la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina. Se seleccionan reactivos baratos, poco tóxicos y procesos factibles de realizar. Así mismo se pretende lograr altos rendimientos y buena calidad del producto final, y de los intermediarios.

El proceso se inicia con la obtención de 4-Benciloxi nitro benceno (XVI) por medio de una reacción de sustitución nucleofílica entre el cloruro de bencilo (XIV) y p-nitrofenolato de sodio (XV)^{15,16}, seguida por una reducción catalítica con hidrato de hidrazina y Niquel-Raney para obtener la 4-Benciloxi amino benceno (XVII), intermediario que se condensa con clorhidrato de β,β' -dicloroetil amina (XIX) para sintetizar la 1-(4-

Benciloxifenil)piperazina (XVIII)^{17,18,19,20,21,22,23}.

El clorhidrato de β,β' -diclorodietil amina (XIX) se prepara a partir de dietanolamina y cloruro de tionilo, utilizando cloruro de metileno como medio de reacción^{24,25,26,27}. Este producto tiene como ventajas sobre el bromhidrato de β,β' -dibromodietil amina (II) el requerir poco tiempo de reacción, materias primas baratas, así mismo es un proceso factible de realizar. Durante la reacción existe desprendimiento energético de cloruro de hidrógeno y dióxido de azufre, por lo cual el proceso se realiza con las medidas de seguridad adecuadas y controlando cada etapa.

El siguiente paso es la formación de la piperazina, el cual es el más crítico debido a la cantidad de variables que se manejan y a la complejidad del cierre del anillo de la piperazina^{28,29,30,31,32,33,34}. Una vez obtenida la 1-(4-Benciloxifenil)piperazina se procede a realizar una hidrogenólisis, utilizando como catalizador pa ladio en carbono e hidrógeno a temperatura ambiente y presión para llegar al producto deseado, la 4-Hidroxifenilpiperazina, misma que se caracteriza por Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopía Infrarroja, Espectroscopía U.V. y por sus constantes físicas.



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El considerable incremento en el consumo de medicamentos por parte del Sector Salud, ha llevado a la industria Químico-Farmacéutica a adaptar procesos para fabricar nuevos y mejores fármacos para el tratamiento de enfermedades fúngicas.

El Ketoconazol, un fármaco de alto consumo en el país por su eficacia terapéutica, ha venido desplazando a los cuatro antimicóticos de mayor consumo en México: Nistatina, Griseofulvina, Nitrato de Miconazol y Clotrimazol. Este principio activo está incluido dentro del cuadro básico de medicamentos del Sector Salud por ser un antimicótico eficaz de amplio espectro y tener muy pocos efectos tóxicos.

Es uno de los pocos fármacos que se absorben adecuadamente por el tracto gastrointestinal sin causar problemas gástricos, como es el caso de la Griseofulvina, se administra en dosis pequeñas y a periodos cortos.

El alto costo de fabricación del Ketoconazol ha motivado a la industria química nacional a realizar la investigación, desarrollo y adaptación de tecnología para la producción de intermediarios de interés industrial en la fabricación de medicamentos antimicóticos, que es una necesidad generada por la gran demanda de éste tipo de fármacos en México. La obtención de la 4-Hidroxifenilpiperazina a nivel laboratorio tiene como perspectivas el escalamiento del proceso. Con esto se pretende incrementar la autosuficiencia en la producción de materias primas para la elaboración de antimicóticos, dis

minuir la dependencia del extranjero, crear recursos y tecnología propia y generar divisas que beneficien tanto a la industria Químico-Farmacéutica nacional, como al país.

4. OBJETIVOS.

- 1.- Adaptación de un método de síntesis a nivel laboratorio para la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina.
- 2.- Preparación de los siguientes intermediarios: p-benciloxi nitro benceno, p-benciloxi amino benceno, clorhidrato de p,p'-diclorodietil amina y 1-(4-benciloxifenil)piperazina.
- 3.- Purificación e identificación de los intermediarios obtenidos por: Espectroscopía Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear y constantes físicas.
- 4.- Identificación de la 4-Hidroxifenilpiperazina por Espectroscopía Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear, Ultravioleta y por sus constantes físicas.

5. HIPOTESIS.

Una ruta de síntesis para la obtención de 4-Hidroxifenilpiperazina puede ser posible haciendo reaccionar el 4-benciloxi amino benceno con clorhidrato de β, β' -diclorodietil amina en un medio polar, alta temperatura y presencia de una base terciaria orgánica fuerte.

Debido a la poca estabilidad del 4-aminofenol es necesario protegerlo con un grupo funcional que le de la estabilidad necesaria y permita su eliminación posterior con buen rendimiento, tal es el caso de la 4-benciloxi amino benceno, que dará la 1-(4-benciloxifenil)piperazina, misma que por hidrogenólisis produzca finalmente la 4-Hidroxifenilpiperazina.

Por una reacción de sustitución nucleofílica entre el p-nitrofenolato de sodio con cloruro de bencilo se obtendrá el 4-benciloxi nitro benceno y mediante una reducción con hidrato de hidrazina catalizada con Níquel-Kaney se transforma en 4-benciloxi amino benceno, intermediario que se utilizará para la preparación de la 4-Hidroxifenilpiperazina. El clorhidrato de β, β' -diclorodietil amina se prepara a partir de la dietanolamina, haciéndola reaccionar con un compuesto halogenante, tal es el caso del cloruro de tionilo en un medio polar aprótico.

6. MATERIAL Y METODO.6.1. Reactivos.

Acetato de etilo	Industrial
Cloruro de bencilo	Industrial
Cloruro de metileno	Industrial
Cloruro de tionilo	Industrial
Dimetil formamida	Industrial
Hexano	Industrial
Hidrato de hidrazina	Bayer
Hidrógeno	Infra
Metanol	Industrial
Metiletilcetona	Industrial
Nicuel-Raney	Industrial
p-Nitrofenolato de sodio	Industrial
Nitrógeno	Infra
Paladio-carbono	Industrial
Trietilamina	Industrial
Dietanolamina	Industrial
4-Hidroxifenilpiperazina	Industrial

6.2. Material.

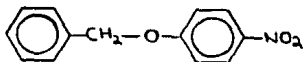
Embudo de adición	125 ml.
Embudos buchner	Varios tamaños
Matraz redondo de 3 bocas	250 ml.
Matraces kitazato	125, 250 y 500 ml.
Pinzas de 3 dedos con nuez	—————
Pipetas graduadas	1, 5 y 10 ml.
Probetas	10 y 50 ml.
Refrigerantes	Varios tamaños
Soportes universal	Varios tamaños
Termómetro	-10 - 200 C
Vasos de precipitados	100, 150 y 250 ml.
Barras magnéticas	0.5 y 1.0 pulgadas.

6.3. Equipo.

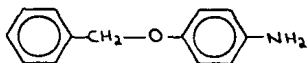
Rotavapor	Büchi 001
Espectrofotómetro I.R.	Perkin-Elmer 1920
Espectrofotómetro U.V. y visible	Bausch & Lomb 2000
Espectrofotómetro RfN.	Varian EML-360
Balanza analítica	Mettler AE100
Balanza granataria	Ohaus
Lámpara de luz U.V.	UVGL-25
Estufa con termostato	Felisa 291
Aparato para medir <u>pun</u> to de fusión	Mettler FP61
Estufa con vacío	Duo-Vac oven
Conductímetro	Corning pH meter 240
Caframo	Wiartron UNT.
Farrilla de calentamiento y agitación	Thermolyne Tipe 1000
Bomba de vacío	Falzera
Recirculador	Cooler King 180

7. PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mettler F61 y no están corregidos. La pureza de los productos y el desarrollo de la reacción se realiza por cromatografía en capa fina, empleando cromatoplasmas de sílica gel 60 F-254 Alltech Associates. Los espectros de Infrarrojo se hicieron en pastilla de bromuro de potasio en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1920. Los espectros de RMN-¹H se hicieron en un espectrofotómetro Varian EM-360 utilizando CDCl₃ para los productos XVI, XVII y XIX y dimetil sulfoxido para los productos XVIII y XII como disolvente. Los desplazamientos químicos están dados en p.p.m. (δ) empleando como referencia interna TMS. El espectro de U.V. del producto final se realizó en un espectrofotómetro Bausch & Lomb Espectronic 2000, comparado contra un estándar de p-Hidroxifenilpiperazina.

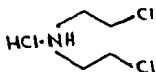
7.1. Desarrollo del trabajo.4-Benciloxi nitro benceno (XVI)

En un matraz de 3 bocas de 250 ml. provisto de condensador para reflujo, termómetro y embudo de adición, se coloca una parte de p-nitrofenolato de sodio por 15 partes de dimetilformamida y se adiciona una parte de cloruro de bencilo manteniendo agitación constante. Terminada la adición se eleva la temperatura. El curso de la reacción se sigue en cromatografía en capa fina. Terminada la reacción la mezcla se vierte en 15 partes de agua precipitando un sólido de color amarillo que es filtrado y lavado con agua. Se obtiene el 62.8% de un sólido de color ligeramente amarillo que funde a 105.1 °C. I.R. KBr, ν max cm^{-1} , 1575 (-NO₂ sim.), 1500 (aromático), 1350 (-NO₂ antisim.), 1250 (=C-O-C antisim.), 1075 (=C-O-C sim.). RMN-¹H (CDCl₃+DMSO), δ p.p.m., 8.25 (2H, AA', o-nitro), 7.45 (5H, s, fenilo), 7.2 (2H, BB', m-nitro), 5.25 (2H, s, metilénbencilico). (Ver espectros No. 1 y 2).

4-Benciloxi amino benceno (XVII)

En un matras de 200 ml. provisto de termómetro y embudo de adición se coloca una parte de 4-benciloxi nitro benceno, 8 partes de acetato de etilo, 1.5 partes de metanol y 5% de Niquel-Raney.

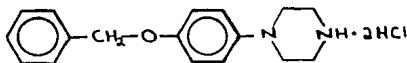
Con agitación se adicionan 0.75 partes de hidrato de hidrazina. Una vez terminada la adición se aumenta la temperatura de la mezcla y el curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se elimina el disolvente por destilación a presión reducida obteniendo un líquido aceitoso, el cual se vierte en agua. Precipita un sólido de color amarillo claro (95.61%) con punto de fusión de 56.2°C. I.R. KBr, ν max cm^{-1} , 3400 ($-\text{NH}_2$), 1500 (aromático), 1250 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ anti-sim.), 1075 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ sim.). $\text{RMN}-^1\text{H}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$), δ p.p.m., 2.1 (2H, s, $-\text{NH}_2$) existe intercambio con D_2O , 6.75 (4H, AA'BB' aromático), 4.9 (2H, s, metilénbencilico), 7.25 (5H, s, fenilo). (Ver espectros No. 3 y 4).

Clorhidrato de β,β -diclorodietil amina (XIX)

En un matraz de 3 bocas provisto de condensador para reflujo, termómetro, embudo de adición y trampa para

despndrimiento de gases se coloca una parte de dietanol amina disuelta en 30 partes de cloruro de metileno y se adiciona una solución formada por 30 partes de cloruro de tionilo en 30 partes de cloruro de metileno. La adición se realiza gota a gota cuidando que la temperatura no rebase los 40°C. Terminada la adición se aumenta la temperatura a 40°C, se observa despues de 3 hrs. de reacción la aparición de un precipitado blanco, el cual se filtra y se lava con cloruro de metileno frio. Se obtiene el 88.47% de un sólido de color blanco que funde a 211.4°C. I.R. KBr, ν max cm^{-1} , 2900 (sal de amina), 1550 (N-H), 1410 ($-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}_2-$), 660 ($-\text{CH}_2-\text{Cl}$). $R_{\text{M}}\text{N}-\text{H}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$), δ p.p.m., 3.4 (2H, t, $-\text{CH}_2$ -amina), 4.1 (2H, t, $-\text{CH}_2-\text{Cl}$), 9.8 (1H, s, clorhidrato). (Ver espectros No. 5 y 6).

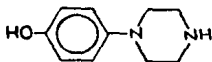
1-(4-Benciloxifenil)piperazina (XVIII)



En un matraz de 200 ml. provisto con refrigerante, se colocan 2 partes de clorhidrato de β, β -diclorodietilamina, 1 parte de 4-benciloxi amino benceno, 20 partes de metil etil cetona y 2 partes de trietilamina. Se aumenta la temperatura y el progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina revelada con iodo. Al termino de la reacción la mezcla se enfria y se filtra

obteniendo 89.32% de producto en forma de diclorhidrato, de color rosa pálido y que empieza a descomponer a 180°C. I.R. KBr, ν max cm^{-1} , 2900 (sal de amina), 1600 (N-H), 1500 (aromático), 1250 (=C-O-C antisim.), 1075 (=C-O-C sim.). RMN- ^1H (CDCl_3 +DMSO), δ p.p.m., 3.3 (8H, s, piperazina), 6.9 (4H, s, aromático), 5.0 (2H, s, metilbencílico), 7.35 (5H, s, fenilo). (Ver espectros No. 7 y 8).

4-Hidroxifenilpiperazina (XII)



Se realiza una hidrogenación catalítica a presión y temperatura ambiente de la 1-(4-benciloxifenil)piperazina, utilizando hidrógeno y paladio en carbono al 5%. La agitación debe ser continua y el progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción se filtra y se ajusta el pH de la mezcla. Se obtiene el 55.4% de un sólido de color rosa pálido con punto de fusión de 221.1°C. I.R. KBr, ν max cm^{-1} , 3345 (amina secundaria), 1500 (aromático), 1230 (Ar-OH). RMN- ^1H (CDCl_3 +DMSO), δ p.p.m., 2.9 (8H, s, piperazina), 6.9 (4H, A_2B_2 , aromático). (Ver espectros No. 9, 10 y 11).

7.2. RESULTADOS.

PUNTO DE FUSION °C			
PRODUCTO	OBTENIDO	RECRISTALIZADO	REPORTADO
XVI	105.1	105.6	105-107
XVII	56.2	64.5	-----
XVIII	180.0	178.8	-----
XII	221.1	-----	-----
XIX	211.4	212.0	212-216

RENDIMIENTO %			
PRODUCTO	OBTENIDO	CRISTALIZADO	REPORTADO
XVI	62.8	60.0	82.0
XVII	95.6	91.2	----
XVIII	59.3	62.4	----
XII	55.4	----	----
XIX	88.4	70.5	75.0

8. DISCUSION.

La adaptación de una tecnología química implica una serie de obstáculos científicos y tecnológicos que la industria química nacional pretende vencer. La ruta de síntesis de la 4-Hidroxifenilpiperazina descrita en este trabajo se selecciona teniendo como panorama la producción del producto a nivel industrial, por lo cual se pretende abatir costos de producción, equipo y materias primas.

A continuación se analizan los pasos seguidos en la producción de producto.

La obtención del 4-benciloxi nitro benceno esta favorecida por la gran reactividad de la molécula de p-nitrofenolato de sodio. Esta ruta se ve favorecida termodinamicamente por que la carga negativa del fenolato está estabilizada por el bencilo. La reacción se lleva a cabo por una sustitución nucleofílica con cloruro de bencilo, logrando obtener una molécula muy estable, el 4-benciloxi nitro benceno. El medio de reacción debe ser muy polar y de alto punto de ebullición para que la reacción se lleve a cabo. Al realizar varios ensayos se comprueba que al aumentar la polaridad del medio de reacción, así como la temperatura, se incrementa el rendimiento llegando a obtener como máximo el 62.8% de producto, que se encuentra por debajo del rendimiento reportado en la literatura.

La causa principal del decremento en el rendimiento se atribuye a que las materias primas utilizadas son de grado industrial, por lo cual la pureza es baja.

Al finalizar la reacción el p-nitrofenolato de sodio se consume totalmente, apareciendo unicamente la mancha correspondiente al 4-benciloxi nitro benceno. La pureza del producto obtenido se comprueba por cromatografía en capa fina y por punto de fusión. Por espectrofotometria de Infrarrojo aparecen los picos característicos para cada grupo funcional; a 1500 cm^{-1} aparece la banda característica para el grupo aromático que presenta las vibraciones C=C del anillo y aparecen vibraciones de tensión =C-H a 1030 cm^{-1} . La absorción de tensión asimétrica del grupo C-O-C conjugado con el grupo aromático aparece a 1250 cm^{-1} , mientras que las vibraciones de tensión simétricas absorbe en la región de 1075 cm^{-1} y la intensidad de absorción es más debil que la vibración de tensión asimétrica. El nitrocompuesto aromático presenta bandas de tensión simétricas y asimétricas que absorben a 1575 y 1350 cm^{-1} respectivamente. El espectro de RMN- ^1H muestra la señal de un sistema AA' a 8.25 p.p.m correspondiente a los dos protones en orto con respecto al grupo nitro, este desplazamiento a campo bajo se debe al efecto desprotector del grupo nitro. El fenilo presenta una señal simple a 7.45 p.p.m que corresponden a los 5 protones y no existe efecto de desplazamiento químico. A 7.2 p.p.m. muestra la señal del sistema BB' correspondiente a los protones en meta con respecto al grupo nitro, esta señal se encuentra a campos altos debido al efecto protector del oxígeno en para. Los protones correspondientes al grupo metilencencilico producen una señal simple a 5.25 p.p.m. y no existen desplazamientos químicos.

La transformación del grupo nitro a amina, para obtener

la 4-benciloxi amino benceno, se realiza por medio de una reducción catalítica selectiva utilizando hidreto de hidrazina como generador de protones y catalizada por Niquel-Raney. En éste paso la principal dificultad radica en evitar al máximo la oxidación de la amina por exposición de luz y aire, por lo tanto, la reacción se realiza en atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz.

La adición de la hidrazina debe ser lenta debido a que la reacción es exotérmica. El aislamiento del producto es muy sencillo debido a que el compuesto es completamente insoluble en agua, lo que favorece la precipitación.

La hidrazina lleva una reducción selectiva de compuestos nitroaromáticos a aminas a bajas temperaturas. Los rendimientos son altos y bajo estas condiciones otros grupos funcionales no son afectados.

Las ventajas de éste método son: no requiere de aparatos de precisión, es selectiva para grupos nitro y no reduce el anillo aromático. En el caso específico del p-benciloxi nitro benceno, lleva a cabo la transformación del grupo nitro a amina sin la formación de p-aminofenol, que ocurriría si se utilizara hidrogeno gas y un catalizador. Por I.R. aparece el grupo característico de la amina primaria aromática, mostrando vibraciones de tensión asimétrica de N-H a 3490 cm^{-1} y simétrica a 3400 cm^{-1} por lo que la señal aparece como una banda doble. Además, aparecen las bandas características de tensión C=C y =C-H aromático, C-C-C simétrico y asimétrica y desaparecen las bandas correspondientes al grupo nitro aromático. El espectro de RMN- ^1H muestra una señal simple a 4.4 p.p.m para los dos protones de la amina primaria y

existe intercambio con D_2O . A 6.75 p.p.m. aparece una señal múltiple para los 4 protones del anillo aromático, existe desplazamiento químico a campo alto debido a que la densidad de electrones protege a los protones del anillo aromático. Para los dos protones metilencíclicos aparece una señal simple a 4.9 p.p.m., al igual que para los 5 protones del fenilo que presentan una señal simple a 7.35 p.p.m. La pureza se comprueba por cromatografía en capa fina y por punto de fusión.

Una vez obtenida la amina se procede a preparar el clorhidrato de β,β -diclorodietil amina, utilizando cloruro de tionilo y dietanolamina como materias primas. La reacción es altamente exotérmica por lo que la adición del cloruro de tionilo es muy lenta, además se realiza una dilución previa con el medio de reacción. El control de la velocidad de adición es un paso importante para la obtención del producto, ya que si la adición se realiza rápidamente se forma un sólido denso prácticamente inagitable, lo que provoca que la reacción se lleve a cabo muy lentamente. Es importante una agitación vigorosa para forzar homogéneamente al producto, así mismo la temperatura de reacción no debe de rebasar de $40^\circ C$ para evitar una reacción violenta, la producción abundante de gases y la pérdida de disolvente.

El aislamiento del clorhidrato de β,β -diclorodietil amina se realiza enfriando la mezcla de reacción y filtrando, para eliminar el exceso de cloruro de tionilo se lava con cloruro de metileno frío. El producto final es un sólido de color blanco con rendimiento de 88.9%. La identificación se realiza por I.R. y por RMN- 1H dando las siguientes señales:

A 1550 cm^{-1} aparece una banda correspondiente a la deformación N-H y las vibraciones de tensión C-N se observa en la región de 1250 cm^{-1} . En la región de 2800-2900 aparece una banda ancha de tensión que corresponde a la sal de amina secundaria. Para el enlace C-Cl se observa una frecuencia de tensión a 650 cm^{-1} . El espectro de RMN-¹H muestra a 3.4 p.p.m. una señal triple correspondiente a los protones vecinos a la sal de amina y un poco desplazado hacia campo bajo aparece la señal correspondiente a los protones vecinos al halógeno, que ejerce un efecto desprotector. Los protones unidos a la sal de amina secundaria presentan la señal a campo bajo (9.8 p.p.m.).

La condensación del 4-benciloxi amino benceno con clorhidrato de β,β' -diclorodietil amina se lleva a cabo en metil etil cetona, utilizando trietilamina para atrapar el ácido clorhídrico liberado e intentar la liberación de la 4-Hidroxifenilpiperazina en el medio de reacción, sin embargo, la liberación no se realiza obteniendo el producto en forma de diclorhidrato. La trietilamina aunque no libera a la piperazina, probablemente actúa como catalizador en la reacción. Esto se comprueba realizando dos pruebas: a la primera se adiciona la base y la segunda se realiza sin ella. Los resultados son contundentes llevándose a cabo la condensación en la reacción que contiene la trietilamina.

El producto obtenido es de color rosa pálido con trazas de clorhidrato de β,β' -diclorodietil amina, con un rendimiento del 89.3% como producto crudo.

Existe la posibilidad de formación de un subproducto, la β,β' -difrilamino-dietilamina, pero en este trabajo no se

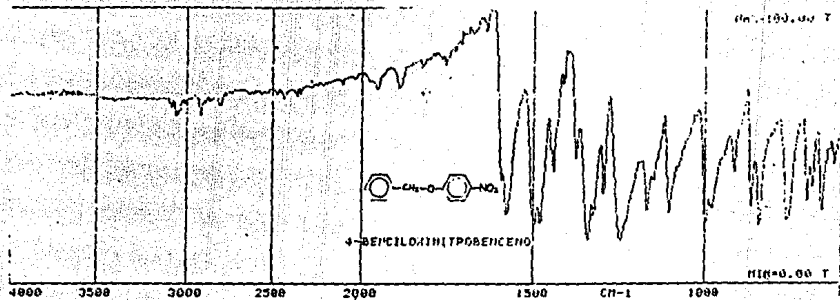
realiza la purificación del producto y éste se utiliza crudo para la hidrogenólisis. La identificación del producto se realiza por espectrofotometría de I.R. y RMN-¹H dando las siguientes señales: A 1900 cm^{-1} aparece una banda ancha de tensión correspondiente a la sal de amina y a 1600 cm^{-1} aparece la banda correspondiente a la deformación N-H. Las bandas correspondientes a las vibraciones C=C y =C-H del grupo aromático aparecen a 1500 y 1030 cm^{-1} respectivamente. También aparecen las vibraciones de tensión asimétrica a 1250 cm^{-1} y simétrica a 1075 cm^{-1} del grupo eter. La señal de RMN-¹H correspondiente a los protones de la piperazina presentan una banda simple a 3.3 p.p.m., mientras que el grupo aromático da una señal simple a 6.9 p.p.m. sin desplazamientos cuínicos. A 5.0 p.p.m. aparece la señal de los protones metilénbencilico y a 7.35 p.p.m. los del fenilo. La prueba contundente para comprobar la obtención de la 4-Hidroxifenilpiperazina es la desprotección final. El punto de fusión no se detecta y que el producto descompone a 160°C.

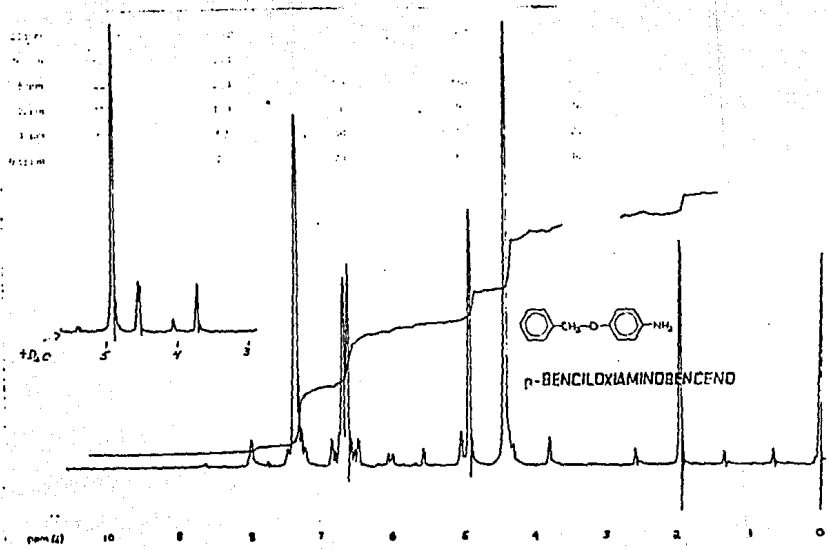
El producto obtenido de la condensación se disuelve en agua y se realiza una hidrogenólisis a temperatura ambiente y presión, el producto precipita puro después de ajustar el pH de la solución. La identificación se realiza por I.R. y RMN-¹H comparando contra estándar de 4-Hidroxifenilpiperazina, las señales características son: A 3345 cm^{-1} corresponde a la amina secundaria. Las vibraciones de tensión C=C del grupo aromático aparecen a 1500 cm^{-1} y a 1230 cm^{-1} aparece la señal Ar-CH. El espectro de RMN-¹H muestra a 2.9 p.p.m. la señal que corresponde a los 8 protones de la piperazina y a 6.9 p.p.m. los 4 protones del anillo aromático. El espec-

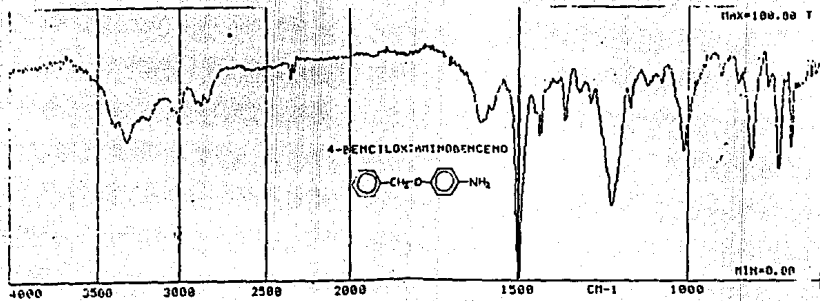
tro de U.V. muestra un máximo de absorvancia a 81.8 nm. contra 81.7 del estandar de 4-Hidroxifenilpiperazina.

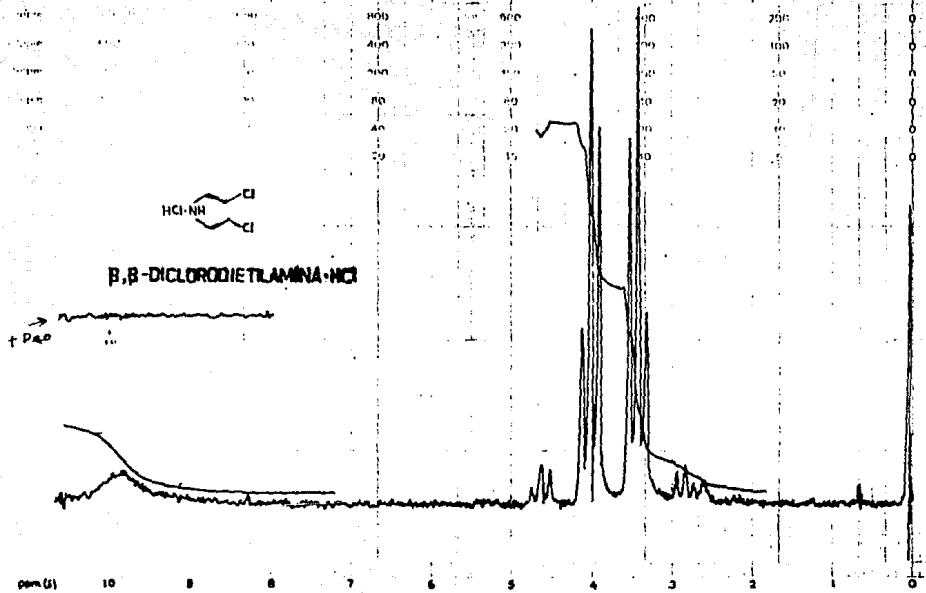
9. CONCLUSIONES.

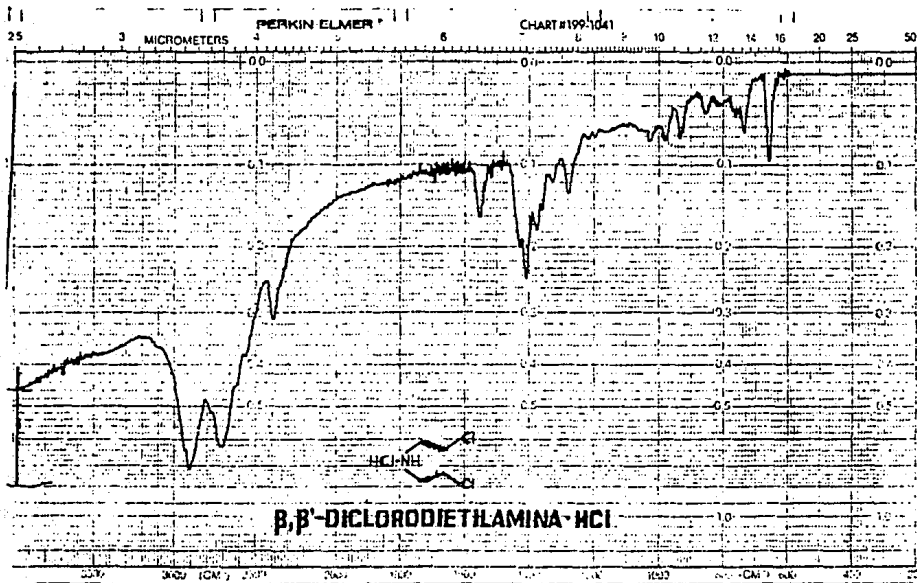
1. Se sintetiza el 4-benciloxi nitro benceno, 4-benciloxi amino benceno, clorhidrato de β, β' -diclorodietil amina y 1-(4-benciloxifenil)piperazina como intermediarios para la preparación de 4-Hidroxifenilpiperazina.
2. Se logra la purificación y caracterización de los intermediarios arriba mencionados.
3. Se obtiene la 4-Hidroxifenilpiperazina con alto grado de pureza, así mismo, se identifica el producto por I.R., U.V. y RMN-'H comparado contra estandar.
4. Los rendimientos obtenidos en la adaptación de éste método químico son aceptables para la producción de 4-Hidroxifenilpiperazina a nivel laboratorio y su escalamiento a nivel industrial.

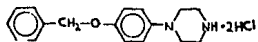




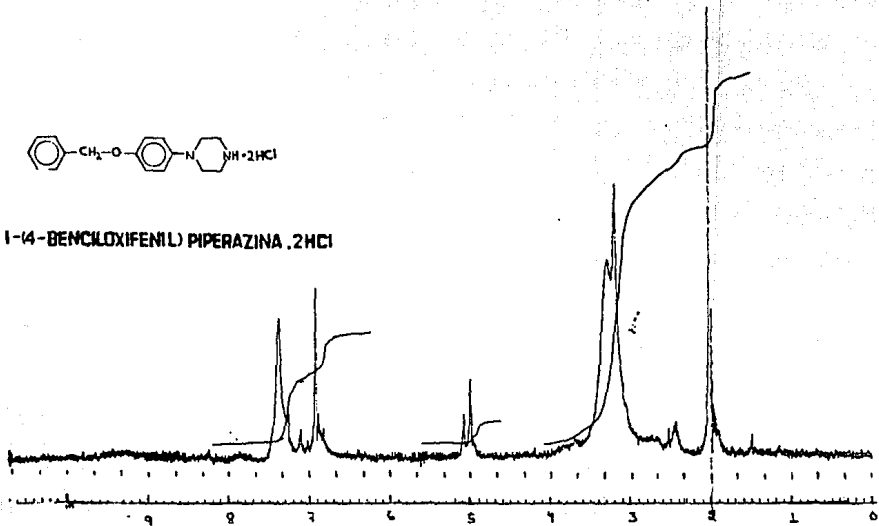


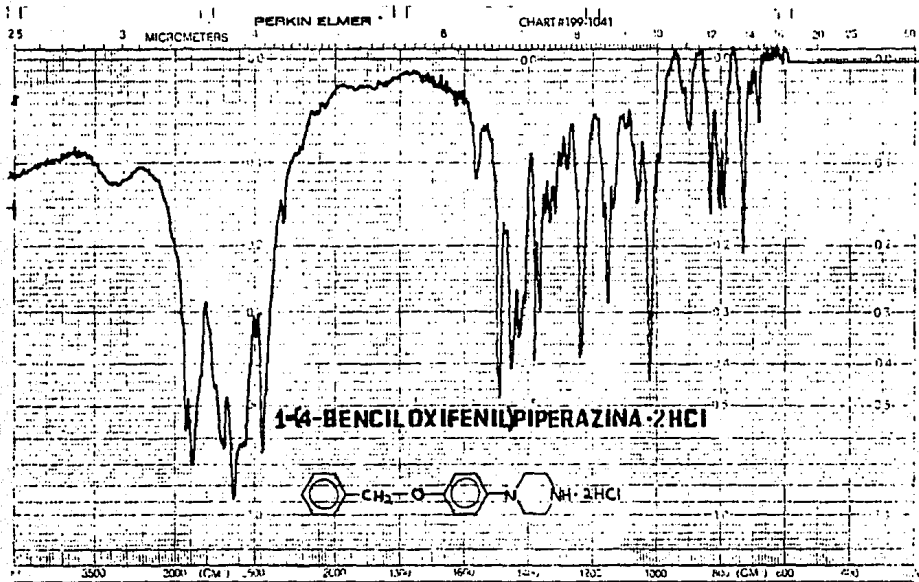


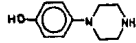




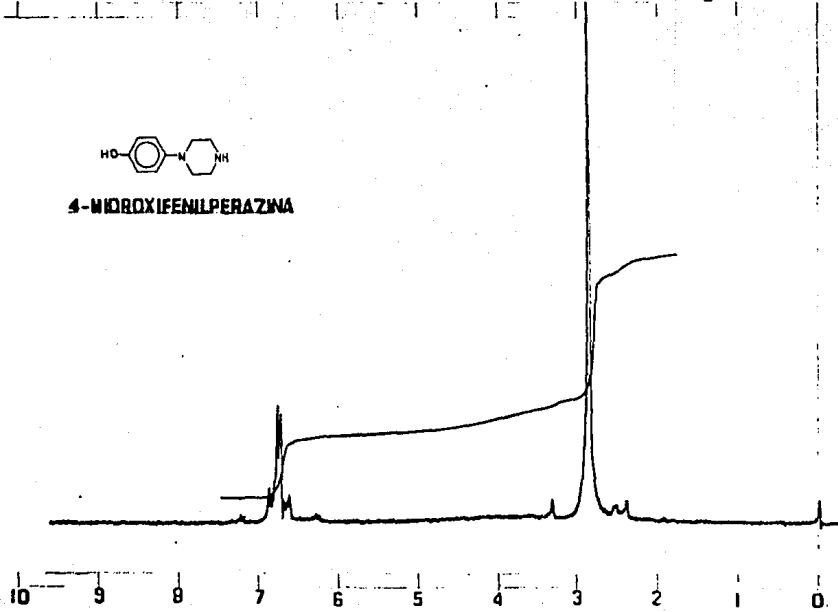
1-(4-BENILOXIFENIL) PIPERAZINA .2HCl

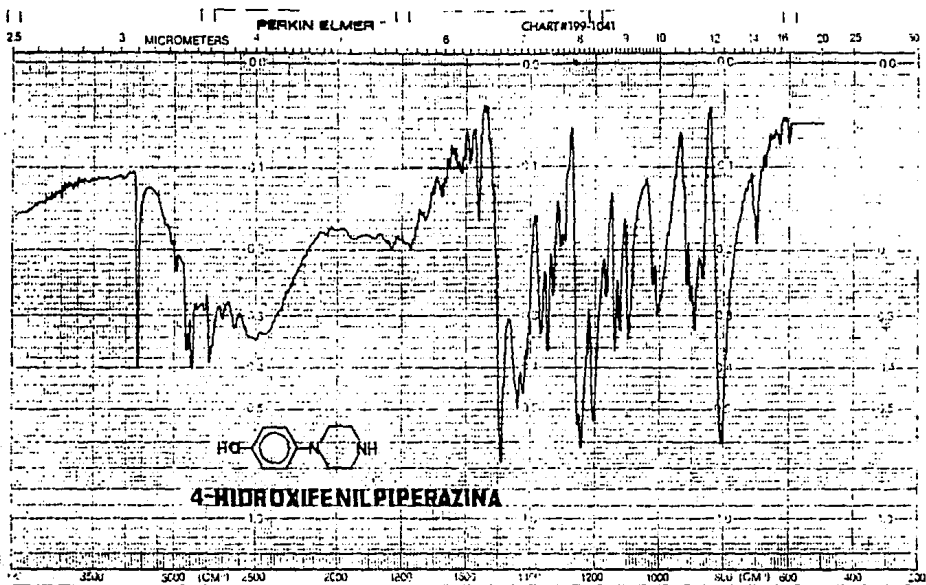


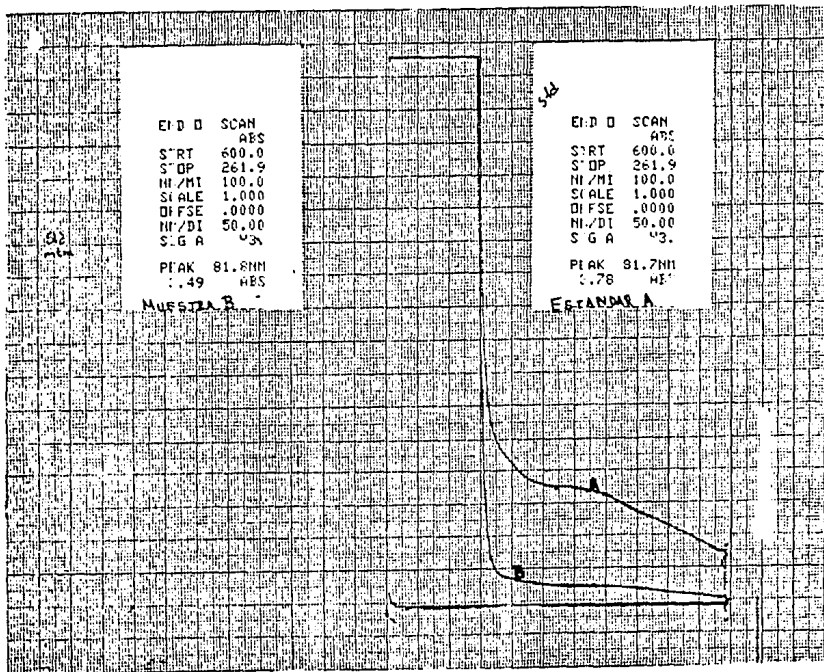




4-MIDROXIFENILPERAZINA







11. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Prous J. R., The Year's New Drugs. Drug News & Perspectives. 2, No. 1. February (1989). 39-40. Prous Science Publishers. Barcelona Spain.
- 2.- A.M.A. Drug Evaluations. Fourth Edition. John Wiley & Sons Inc. Fourth Edition. New York N. Y. 1980. 1353-1368.
- 3.- Autoren Auteurs. Fortschritte der Arzneimittelforschung Progres des Recherches Pharmaceutiques. Progress in Drug Research. 27, 253-340. (1983).
- 4.- Goodman and Gilman. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 6^a ed. Ed. Panamericana. Mex. (1982). p.p. 676-680.
- 5.- Prelog V. et Driza G. J. Collection Czechoslov Chem. Communications. 5, 497-502. (1933).
- 6.- Prelog V. et Blazek L. Collection Czechoslov Chem. Communications. 6, 211-224 (1934).
- 7.- Prelog V. et Stepan V. Collection Czechoslov Chem. Communications. 7, 93-102 (1935).
- 8.- Prelog V. et Kohlbach D. Collection Czechoslov Chem. Communications. 8, 377-389 (1936).
- 9.- Broadbent S., Bunhan S.W. and Olsen K.R. J. Heterocyclic Chem. 2, 757-767 (1968).
- 10.- William Smith and Chas E. J. Am. Chem. Soc. 64, 469-470 (1942).

- 11.- A.H. Lewin, et al. Tetrahedron Letter. 22, 1527-1537 (1966).
- 12.- John P. Lombooy. J. Am. Chem. Soc. 72, 5327-5328 (1950).
- 13.- Lewin & Cohen. J. Org. Chem. 32, 3844 (1967).
- 14.- Yang Jiqiu, et al. Yiyad Gongye. No. 5, 1-4 (1984).
- 15.- Przenislaw Maslak and Robert D. Guthrie. J. Am. Chem. Soc. 108, 2628-2636 (1986).
- 16.- A. Ohta, Y. Iwasaki and Y. Akita. Synthesis. 828-829 (1982).
- 17.- Adger M. Brian and Young G. Richard. Tetrahedron Letter. 25, 5219-5222 (1984).
- 18.- Kuhn P. Lester. J. Am. Chem. Soc. 73, 510-511 (1951).
- 19.- Yuste F., Saldaña M. and Walls F. Tetrahedron Letter. 23, 147-148 (1982).
- 20.- Balcon D. and Furst A. J. Am. Chem. Soc. 75, 4339 (1953).
- 21.- Domínguez X. A., Cavazos López I. and Franco R. J. Org. Chem. 26, 1620 (1961).
- 22.- Huang Minlon. J. Am. Chem. Soc. 70, 2802-2805 (1948).
- 23.- Brown R. K. & Nelson N. A. J. Am. Chem. Soc. 76, 5149 (1954).
- 24.- Prelog V., Driza G., et Harousek V. Collection Czechoslov Chem. Communications. 3, 578-584 (1931).
- 25.- Kyle Ward, Jr. J. Am. Chem. Soc. 57, 914-916 (1935).

- 26.- Frank E. E. Germann and S. Knight. J. Am. Chem. Soc. 55, 4150 (1933).
- 27.- Mann. J. Org. Chem. 461-466 (1934).
- 28.- Pollar C. B. and Wicker H. T. J. Am. Chem. Soc. 76, 1854-1855 (1954).
- 29.- Prelog V. and Driza G. I. J. Am. Chem. Soc. 56, 2199-2200 (1934).
- 30.- Bain J. P. and Collard G. B. J. Am. Chem. Soc. 61, 2704-2705 (1939).
- 31.- Cascio G., Manghisi E., Porta R. and Preman G. J. Med. Chem. 28, 815-818 (1985).
- 32.- Jacobi K. R. Berichte der Deuts Chem. 66, 113-117 (1933).
- 33.- Harfenist III. J. Am. Chem. Soc. 76, 4991-4993 (1949)
- 34.- Davis W. and Ross W. C. J. Chem. Soc. 2831-2834 (1949).