



CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FABRICACION DE p-ETOXI ANILINA

TESIS PROFESIONAL

ROSA MARIA CHRISTY REYES

MEXICO

1 9 6 2



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.

ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUIMICAS **U.N.A.M.**

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FABRICACION DE p -ETOXI ANILINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
PRESENTA
ROSA MARIA CHRISTY REYES

MEXICO D. F.

1962

Al recuerdo imborrable de mi querido
padre Sr. Aristeo Christy

con todo mi cariño y gratitud a mi madre
Sra. Rosa Reyes Vda. de Christy

Cariñosamente a mis hermanos Alicia, Juan,
Carlos y Gloria por su inapreciable ayuda

A mis tíos Sr. Antonio López R. y
Sra. Soledad R. Vda de Zamuc.

Al Sr. Ing. Quím Manuel Labastida P. con sincero agradecimiento
por la dirección de este trabajo

A MIS MAESTROS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

AL HONORABLE JURADO, CON RESPETO

A MI QUERIDA ESCUELA

CAPITULOS

I

INTRODUCCION

II

GENERALIDADES

- a) Descripción de las características del producto indicando algunos de sus empleos en la Industria Química.
- b) Propiedades químicas en relación con los elementos que la constituyen.

III

DESCRIPCION DE ALGUNOS METODOS PARA SU OBTENCION.

IV

DESCRIPCION DEL METODO SELECCIONADO.- Su discusión.

V

DESCRIPCION DE LA PARTE PRACTICA DESARROLLADA.

VI

CONCLUSIONES

VII

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Nuestro país de reciente y aún no alcanzado desarrollo económico, se enfrenta todavía al problema de importar materias primas parcialmente elaboradas para fabricar productos terminados derivados de ellas.

Una de las submaterias de estas características que se ha estado importando desde 1941, es la pectina animal que se usa como materia prima en la producción de Vermorel, analéxico ampliamente conocido usado como medicamento desde el siglo pasado, pero que no se fabricó en México sino hasta el año mencionado en que Salmiclor de México, S. A. inició su producción.

La pectina animal se importa actualmente de Japón, Inglaterra y Alemania, en una cantidad que pasa de cinco toneladas mensuales.

Como la importación de estas materias primas ha originado diversos problemas de índole económica, el objeto principal de este trabajo fue el de investigar en el Laboratorio el origen de los distintos métodos de obtención de la pectina animal en vista de aplicar a un proceso industrial dentro de las actuales condiciones nacionales.

II

GENERALIDADES

Se les denomina antipiréticos, antifebriles o febrifugos, a ciertos agentes químicos que reducen la temperatura del cuerpo cuando ésta es anormalmente alta.

Actúan principalmente como dilatadores de los vasos sanguíneos periféricos, a través de una acción del sistema nervioso central y no tienen efecto nocivo en dosis terapéuticas sobre la temperatura normal. En otras ocasiones actúan como sedantes y analgésicos.

Por conveniencia, estas drogas se clasifican en:

- 1.- Antipiréticos esencialmente analgésicos. (Fenacetina)
- 2.- Antipiréticos antirreumáticos. (Ácido Salicílico, Salicilato de Sodio)
- 3.- Antipiréticos antimaláricos (quinina)

Dentro del grupo de los analgésicos, se encuentran compuestos derivados de la anilina como la Fenacetina ó Acetofenetidina, la Acetanilida ó Antifebrina, la Lactofenina etc. y compuestos derivados de la Pirasolona como son: la Antipirina y la Aminopirina. 2.

La Fenacetina, además de las propiedades antes mencionadas, posee un índice bajo de toxicidad y ha venido a substituir por ésta razón a medicamentos que producen trastornos en el organismo cuando su uso tiene que ser prolongado.

A ésto se debe su gran demanda en la Industria Farmacéutica y como --

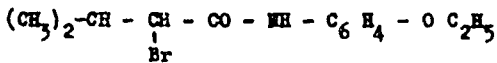
consecuencia el aumento de su producción.

El descubrimiento de ésta substancia fué realizado por la Casa Bayer en Alemania, que la obtuvo principalmente a partir de p-nitro fenol. Actualmente se obtiene por acetilación de una amina aromática llamada para etoxi-anilina ó para fenetidina. 7.

Esta amina es un líquido incoloro que se vuelve rojo oscuro expuesta al aire y a la luz; es muy poco soluble en agua, soluble en alcohol, éter y ácido clorhídrico diluído. Su peso molecular es 137.18, funde a 2.4°C, densidad 1.061 a 15°C, punto de ebullición 254-255°C, a 760 mm de Hg y de olor aromático débil.

A ésta substancia se le llama también p-amino fenetol ó 1 amino 4 - etoxi benceno.

En todas las amidas de la p-etoxi anilina con ácidos alifáticos como el acético y el láctico, tienen propiedades antipiréticas; la p-fenetidina-del ácido alfa bromo iso valerianico, se utiliza como hipnótico y sedante y es comunmente llamado Fenoval. 7.



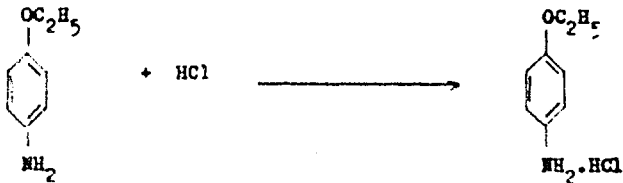
Por lo tanto, la p-etoxi anilina ó p-fenetidina encuentra su principal aplicación en la preparación de medicamentos tales como: Fenacetina, — Lactofenina, Fenocol etc. así como también en la obtención de la Dulcina y fabricación de colorantes. 7.

PROPIEDADES QUÍMICAS DE LA P-ETOXI ANILINA EN RELACION CON LOS
ELEMENTOS QUE LA CONSTITUYEN.

Perteneciendo al grupo de las aminas aromáticas o aril aminas, posee las propiedades del radical amigeno y las del núcleo benzénico, pudiendo — considerarse como un derivado del amoníaco al cual se le ha substituido un hidrógeno por un radical $C_2H_5O-C_6H_4-$.

1.- Una de sus propiedades más importantes es su comportamiento frente a los ácidos fuertes; por ejemplo con el ácido clorhídrico se forma el clorhidrato de p-etoxi anilina.

Reacción:



que tratada con sosa deja en libertad a la amina:



2.- Basicidad

La basicidad de las aminas aromáticas, es menor que la de las alifáticas ya que el núcleo benzénico refuerza la acidez del grupo hidroxilo como en el caso de los fenoles, en forma tal que éstos son ácidos en compara-

ción con los alcoholes, debilita por el contrario, el carácter básico del grupo amino. 4.

Este carácter básico de las aminas disminuye cuando están unidos a ellas varios restos fenólicos.

La difenil amina $(C_6H_5)_2 - NH$, suministra todavía sales con los ácidos fuertes, pero son totalmente hidrolizados por el agua.

En la trifenil amina $(C_6H_5)_3 N$, la basicidad es todavía menor que en el caso de la difenil amina.

Prente al papel tornasol, las aril aminas tienen reacción neutra. 4.

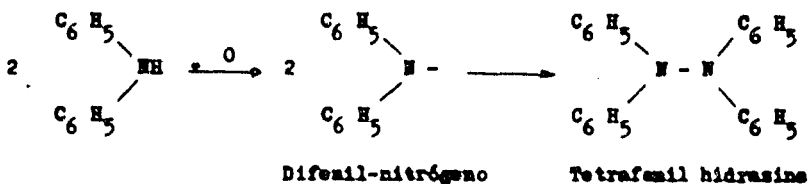
3.- Oxidación

Las aminas primarias y secundarias de la serie aromática son tan sensibles a la oxidación que con frecuencia se alteran coloreándose con el tiempo, como consecuencia del ataque que sufren por el oxígeno del aire.

La p-etoxi anilina completamente purificada es un aceite incoloro, pero al contacto con el aire adquiere lentamente un color rojizo obscuro; sin embargo, ésta oxidación es muy débil pues basta con destilar el producto al vacío, ó en presencia de zinc en polvo, para obtener, con buen rendimiento, la amina incolora. Las aminas sólidas son menos sensibles a este tipo de oxidación.

No está bien estudiada la naturaleza de los compuestos formados durante el proceso de oxidación, pero todo hace suponer que tiene lugar una fase inicial análoga a la que se ha determinado para la oxidación de la difenil amina. 4.

En el año de 1911, Wieland descubrió que esta amina, se transforma en tetrafenil hidrasina al oxidarla cuidadosamente con permanganato de potasio en solución acetonica; al parecer, hay formación intermedia de radicales libres de difenil amina que se asocian entre sí.

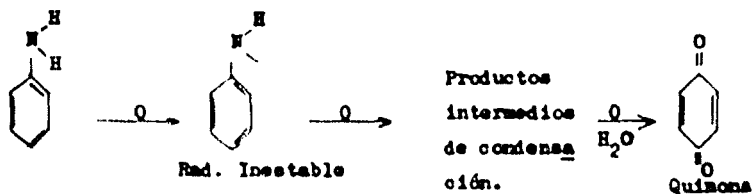


A la temperatura ambiente, la asociación de los radicales es prácticamente completa, pues la tetrafenil hidrasina incolora da soluciones también incoloras en frío, pero si se calienta a 70°C, adquiere un color pardo verdoso que puede atribuirse al radical; al enfriarse, el color va palideciendo y la hidrasina original se recupera de la solución.

Aparte de los fenómenos de color, se pone en evidencia la disociación efectiva en radicales libres, porque la sustancia reacciona con el trifenilmetilo formando el compuesto $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ y con el sodio metálico originando la combinación $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-\text{Na}$.

La anilina es sumamente sensible a la oxidación y, si se utilizan oxidantes variados en condiciones diversas, puede obtenerse una serie muy extensa de productos de oxidación, por ejemplo azobenceno, nitrobenzono, quinona, así como compuestos resultantes de procesos secundarios de condensación.

La mayoría de los productos de reacción parecen derivarse de una sustracción inicial de un átomo de hidrógeno del grupo amino, formándose un radical libre transitorio que es muy sensible a ulteriores ataques, bien sea en el mismo átomo de nitrógeno ó en la posición PARA del núcleo benzénico. 4

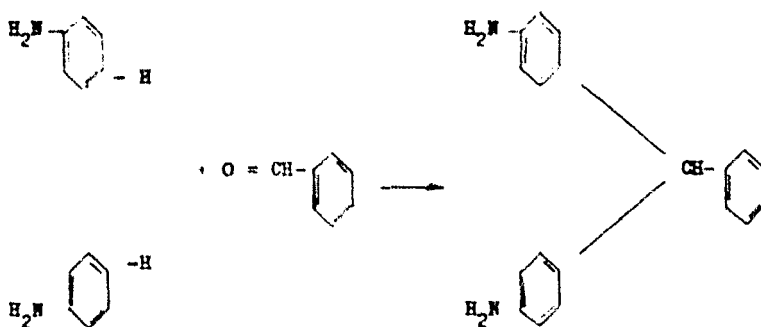


4.- Propiedades del núcleo bencénico de la p-etoxi anilina influenciadas por el grupo NH_2

El núcleo bencénico tiene las mismas propiedades generales que el benceno; se le rompen las dobles ligaduras, se sulfona, se nitra etc. pero lo más importante, es su afinidad tan grande del hidrógeno en posición PARA con respecto al grupo NH_2 ya que este radical tiene gran poder de orientación y activa, de esta manera, al hidrógeno.

Por condensación de dos moléculas de amina y una de aldehído aromático, resulta el diamino trifenil metano.

Reacción:



Esta reacción es la base de las síntesis de colorantes derivados del trifenil metano.

5.- Introduciendo radicales ácidos en el grupo amino, se forman amidas substituidas o anilidas.

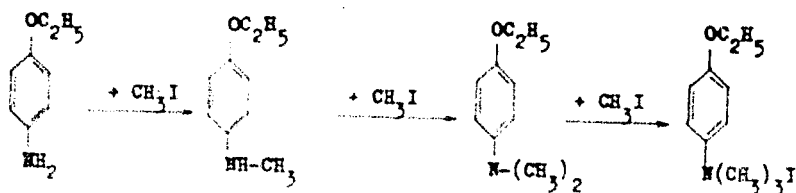
Reacción:



En este caso se forma la Acetofenetidina o Fenacetina. Estos compuestos tienen carácter neutro.

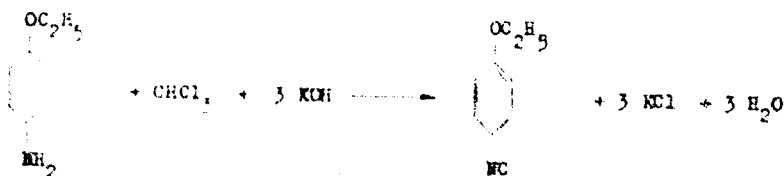
6.- La p-etoxi anilina se puede alcoholizar de una manera normal hasta la formación de sales de amonio cuaternario.

Reacción:



7.- Las aminas aromáticas primarias, cuando se calientan con clorofor^{mo} y álcalis, dan la reacción de la carbil amina.

Reacción:



En este caso se obtiene la p-etoxi carbilamina.

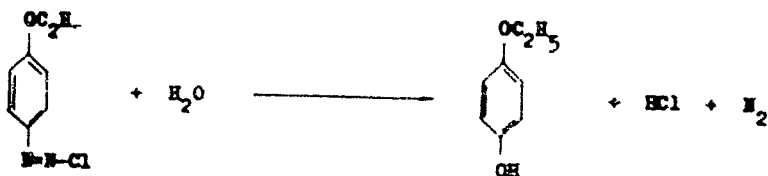
8.- Una solución de p-etoxi anilina en alcohol absoluto, reacciona con el ácido nitroso en medio clorhídrico ó sulfúrico y se obtiene el cloruro de p-etoxi benzoén diazonio.

Reacción:



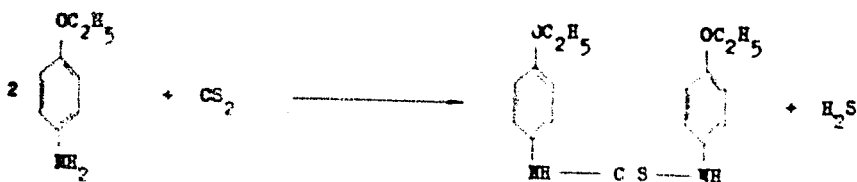
Si se calienta esta solución o se deja hervir, se descompone con desprendimiento de nitrógeno y formación de hidroxiderivado.

Reacción:



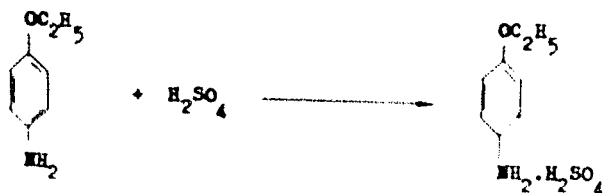
9.- Dos moles de p-etoxi anilina con una mol de sulfuro de carbono — reaccionan dando p-etoxi tio urea.

Reacción:



10.- Por calentamiento con ácido sulfúrico se obtiene el sulfato de p-etoxi anilina.

Reacción:



A los 180°C sufre una transposición reaccionando el ácido sulfúrico — con el hidrógeno en la posición ORTO o PARA de la amina dando el ácido sulfúrico de la p-etoxi anilina.

Si se calienta esta solución o se deja hervir, se descompone con desprendimiento de nitrógeno y formación de hidroxiderivado.

Reacción:



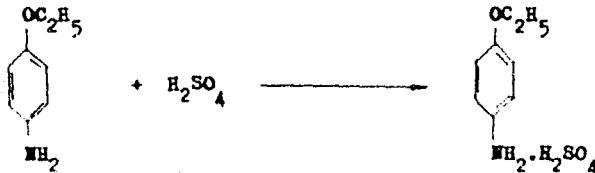
9.- Dos moles de p-etoxi anilina con una mol de sulfuro de carbono — reaccionan dando p-etoxi tio urea.

Reacción:



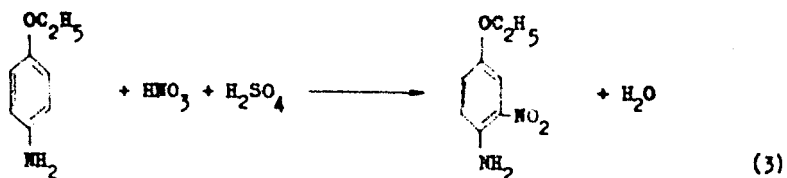
10.- Por calentamiento con ácido sulfúrico se obtiene el sulfato de p-etoxi anilina.

Reacción:



A los 160°C sufre una transposición reaccionando el ácido sulfúrico — con el hidrógeno en la posición ORTO o PARA de la amina dando el ácido sulfúrico de la p-etoxi anilina.

11.- Con ácido nítrico, en medio sulfúrico, se nitra la p-etoxi anilina dando la siguiente reacción:



III

DESCRIPCION DE ALGUNOS METODOS PARA SU

OBTENCION

Existen varios métodos para su obtención, de los cuales se mencionarán los más usados en la industria debido a los rendimientos satisfactorios que se obtienen.

1.- Un proceso ingenioso fué el patentado por Reidel en el año de 1889 en el que dos moles de p-etoxi anilina pudieron ser obtenidas a partir de una mol de la misma, por diazotación y copulación con un compuesto más barato: fenol.

A una solución fría de 13.7 kg. de p-etoxi anilina y 37.5 kg. de ácido clorhídrico de 20 % en 200 litros de agua, se agregó una solución de 6.3 kg. de nitrito de sodio en 50 litros de agua. La solución diazo después de enfriada se adicionó a una solución de 9.5 kg. de fenol y 20 kg. de carbonato de sodio en 350 litros de agua.

Después que la mezcla estuvo reposando durante una hora, el azo compuesto obtenido fué prácticamente cuantitativo.

10 kg. de 4 etoxi 4'hidroxil azobenceno fueron disueltos en 50 litros de alcohol que contenían 1.66 kg. de hidróxido de sodio.

A esta solución fueron agregados 4.6 kg. de bromuro de etilo y la mezcla se calentó en una autoclave a 150°C durante 10 horas.

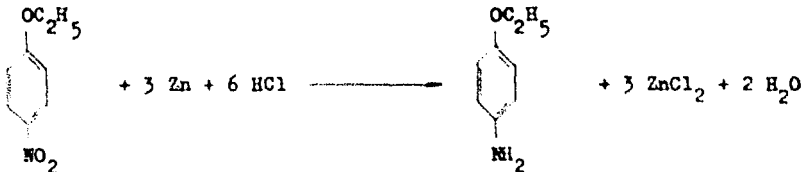
Después de destilar el alcohol, el bromuro de sodio fué lavado con agua y el residuo con sosa diluida para remover algunos materiales inalqui-

idos persistentes.

El 4' dietoxi azo benceno se redujo entonces a p-etoxi anilina por reaccion de 10 kg. del azo compuesto mas 6 kg. de zinc y 50 kg. de ácido clorhídrico de 20 % hasta que estuvo todo en solución. Esta solución fué alcalinizada y destilada con vapor sobrecalentado; en ésta forma fué separada la p-etoxi anilina del destilado. 6-I

2.- La obtención de p-etoxi anilina por reducción del p-nitro fenetol con estaño y ácido clorhídrico, fué descubierta por Hallock en el año de 1879. El zinc y el fierro también han sido usados con éxito.

Reacción:



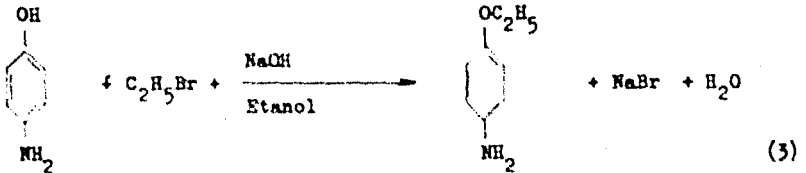
p-Nitrofenetol. La substitución del cloro por el etoxilo en el para-cloronitrobenceno se logra en un reactor de unos 40 litros de capacidad, de acero inoxidable, con agitador y refrigerantes de reflujo y de destilación.

El reactor se calienta con vapor. Se carga el reactor con 25 litros de alcohol de 90° y se añade, agitando sin pasar de los 45°C, 1.58 kg. de hidróxido de potasio en polvo y 3.95 kg. de p-cloro nitro benceno, con lo cual la temperatura se eleva despacio hasta 50°C, agitando sin parar se va calentando gradualmente (aumentando 5°C, cada 6 horas) la masa en el curso de 36 horas, hasta alcanzar unos 80°C, temperatura que se mantiene durante 12 horas. Durante el calentamiento se agregan porciones de 25 g. de sulfito de potasio cada 6 horas; después de las 12 horas de calentamiento a 80°C el agitador se detiene por efecto de la gran cantidad de cloruro de potasio for

mado. Solamente alrededor del 93 % de p-cloronitrobenzenceno se transforma en p-nitrofenetol, que se separa por filtración del cloruro de potasio. El filtrado se introduce de nuevo al reactor, con 175 g. más de sulfito, recalentando gradualmente de 50 a 80°C en el curso de 18 horas y manteniendo ésta última temperatura hasta finalizar la reacción. Se destila el alcohol y del residuo tratado con agua se separa el p-nitrofenetol. El rendimiento es aproximado al teórico. 6.

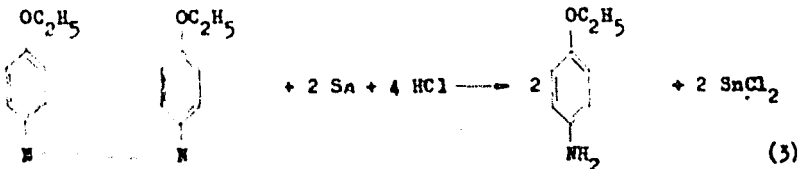
3.- Por calentamiento de p-amino fenol, con bromuro de etilo, sosa y alcohol a presión y calentamiento a 100°C, se obtiene también la p-etoxi anilina.

Reacción:



4.- También se obtiene por reducción del 4,4'-dietoxi azobenceno con estaño y ácido clorhídrico.

Reacción:



5.- Otro método de obtención en el laboratorio es el siguiente: 50 g. de Fenacetina se hierven a reflujo durante media hora con 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml. de agua, obteniéndose así el clorhidrato -

de p-etoxi anilina que cristaliza al enfriarse la solución. 7.

La base libre se obtiene alcalinizando con sosa y extrayendo con éter.

Reacción:



6.- Una solución de 40 g. de p-nitro fenol, 500 ml. de etanol, 50 g. de zinc en polvo y 85 gramos de ácido sulfúrico de 66°Bé se calientan a 80°C. se somete a reflujo durante 20 horas; el producto obtenido se alcaliniza con carbonato de sodio y se le hacen extracciones con benceno. Estas extracciones se lavan con 200 ml. de una solución de HCl 2N y se destilan dando 12.5 g. de p-etoxi anilina.

IV

DESCRIPCION DEL METODO SELECCIONADO

El método de obtención de p-etoxi anilina estudiado en este trabajo, - consta de los siguientes pasos:

- 1.- Diazotación.
- 2.- Etoxilación.
- 3.- Reducción.

1.- Se llama diazotación a la obtención de diazo derivados a partir de aminas aromáticas primarias.

La reacción se lleva a cabo tratando las aminas salificadas con ácido nitroso en solución acuosa.



HISTORIA.- Los diazo derivados fueron descubiertos por Peter Griess - en el año de 1858. Se conocía ya la posibilidad de substituir en un compuesto alifático el grupo amino por el hidroxilo por tratamiento con ácido nitroso.-

Se había determinado también que por este procedimiento, se podían - transformar algunas aminas aromáticas en fenoles.

Prescindiendo de los pasos intermedios posibles, la reacción transcurre de la siguiente manera:



Cuando Griess intentó preparar el 1,2, dihidroxil 4,6, dinitrobenzeno- por la acción del ácido nitroso sobre el 2 amino 4,6, dinitro fenol (ácido -

plorámico) obtuvo un nuevo tipo de compuestos que consideró como un diazo derivado, creyendo se trataba de un cuerpo que contenía dos átomos de nitrógeno unidos al núcleo de benceno.

Empieando temperaturas más bajas que las utilizadas en la reacción anterior y partiendo de otras muchas aminas, obtuvo Griess, multitud de diazo-compuestos con lo cual abrió un nuevo campo a la Química Orgánica, que ha permitido obtener posteriormente, gran variedad de productos de gran importancia industrial. 6-V

Factores que influyen en la Diazotación.

La diazotación o diazoación es una reacción bimolecular entre cantidades equivalentes de ácido nitroso no ionizado y una amina primaria aromática.

Distintos investigadores han determinado las constantes de reacción en soluciones muy diluidas. La reacción es demasiado rápida para las concentraciones ordinarias y ha sido imposible determinar las constantes en estos casos. Se ha convenido que la reacción a temperaturas de 0 a 20°C, y para concentraciones desde cerca de la molar hasta 0.2 M, se efectúa muy rápidamente y es probable que en estas condiciones, todas las sales solubles de las aminas aromáticas primarias se diazoten aproximadamente a la misma velocidad.

Para concentraciones menores de 0.1 M la reacción es más lenta para las aminas que contienen grupos alquílicos o alcohólicos, pero más rápida para aminas con grupos halógenos, carboxilo, sulfónico o nitro.

Solvente.- Las diazotaciones se realizan ordinariamente en solución acuosa, pues en la mayoría de los casos el agua es el solvente más apropiado. Pueden emplearse otros solventes ya que a veces su uso resulta necesario.

Para aislar y secar las sales de diazonio puras, se disuelve la sal de la amina en alcohol ó ácido acético glacial y se diazota con nitrito de

amilo. Las sales de diazonio son solubles en estos solventes, pero se precipitan añadiendo éter.

Las sales de aminas básicas muy débiles se hidrolizan casi totalmente en agua a bajas temperaturas; pueden diazotarse en este solvente a elevadas temperaturas, pero esto no es conveniente. Algunas de estas aminas son bastante solubles en ácido acético glacial o ácido sulfúrico concentrado y en estas condiciones se salifican y reaccionan con el ácido nitroso a una velocidad — apreciable. La dimetilformamida se ha empleado también como solvente en estas diazotaciones.

Concentración.— En concentraciones abajo de 0.01 M, la reacción es bastante lenta pero en concentraciones ordinarias, la reacción puede considerarse prácticamente completa en 10 minutos.

En general, la concentración de la sal de diazonio al final de la reacción suele ser cercana a 0.5 M, pero esta puede oscilar desde la más alta de 2 M a la más baja de 0.2 M. Cuando es imposible evitar una dilución mayor que la correspondiente a ese límite inferior, se necesita un tiempo de 30 minutos a una hora para que se verifique la reacción completa.

Temperatura.— La velocidad de la reacción de diazotación aumenta con la temperatura, pero como a la temperatura ambiente la reacción ya es rápida no es necesario que aquella se eleve. Se debe evitar pasar de los 20°C pues — la velocidad de descomposición aumenta al aumentar la temperatura.

Solo en casos de aminas débilmente básicas e insolubles, se trabaja a temperaturas entre 50 y 60°C a fin de aumentar la cantidad de sal formada en la reacción.



Este equilibrio se desplaza a la derecha a mayores temperaturas y puesto que la formación de la sal es necesaria para la diazotación, en algunas ocasiones es necesario elevar la temperatura.

Ácido.- Se emplean tres moles de ácido clorhídrico por cada mol de amina aromática, ya que la función del ácido es triple:

1.- Cede uno de los tres átomos de hidrógeno que se substituyen por el nitrógeno. En el caso de las aminas sencillas esto se realiza al formarse la sal; en el de las sales sódicas de los ácidos amino sulfónicos, en la formación de un ión mixto. En cualquier caso el ácido necesario es justamente un equivalente pero se emplea un ligero exceso para reducir la hidrólisis de la sal.

2.- Reacciona con el nitrito sódico y produce así el ácido nitroso necesario; puesto que el ácido nitroso ionizado no toma parte en la reacción de diazotación, es necesario emplear un ligero exceso de ácido mineral para impedir su ionización.

3.- Suministra los iones hidrógeno suficientes para evitar la reacción entre el compuesto diazonio y cualquier cantidad de amina sin diazotar presente en la disolución:



Para evitar que el equilibrio se desplace a la derecha, solo es suficiente un ligero exceso de ácido mineral excepto en las sales de diazonio nitradas o halogenadas, ya que estas son tan escasamente solubles en los ácidos diluidos que la reacción se impide con facilidad si se mantiene la solución con ligero exceso de ácido nitroso. Es suficiente un exceso de 0.2 a 0.5 equivalentes de ácido fuerte.

No es conveniente usar ácidos orgánicos como el acético, ya que se ne-

ocesan grandes cantidades (10 a 20 moles), pues de lo contrario, la forma --
ción de la sal es incompleta, la diazotación es lenta y la formación del dia-
so aminoderivado es más rápida.

De los ácidos minerales, los que se emplean más frecuentemente por su
bajo precio, son el clorhídrico y el sulfúrico. Como los sulfatos de las ami-
nas son menos solubles que los clorhidratos correspondientes, el ácido clorhí-
drico parece ser el más conveniente.

La cantidad de ácido necesaria para preparar los compuestos de diazo-
nio es de 2.5 a 3 equivalentes por cada grupo amino. La velocidad de diazota-
ción empleando ácido bromhídrico es 50 veces mayor que con ácido clorhídrico,
y la de este es considerablemente mayor que usando ácido nítrico o ácido sul-
fúrico.

Tiempo.- A concentraciones superiores a 0.2 M, las aminas solubles --
reaccionan con casi la cantidad teórica de ácido nitroso en cinco minutos; si
se mantiene un ligero exceso de ácido nitroso, la reacción dura de 5 a 10 mi-
nutos. En algunos casos, como cuando se emplean bajas concentraciones o amino
compuestos poco solubles, se necesita un tiempo de reacción mayor, pero si la
temperatura a que se trabaja es suficientemente alta, nunca se necesitará mas
de una hora para cualquier diazotación.

Luz.- Muchos diasoderivados se descomponen por la luz y también por el
calor por lo cual no es aconsejable exponerlos a la acción de la luz fuerte.

En la producción industrial, como siempre se opera en instalaciones --
cerradas, no existen grandes riesgos a éste respecto, pero en los trabajos de
laboratorio deben protegerse los aparatos de vidrio de la acción de la luz --
solar directa.

2.- ETOXILACION O ALQUILACION.

La alquilación es el proceso por medio del cual se introduce un radical alquílico por sustitución o adición en un compuesto orgánico.

En este caso se efectúa la sustitución de el hidrógeno en el grupo hidroxilo de un fenol, por el radical C_2H_5- (etilo). El radical se une directamente al oxígeno.

Reacción:



Algunos haluros de alquilo pueden reaccionar directamente con el grupo hidroxilo del fenol en presencia de un alcohol y álcali, o bien después que el hidrógeno del hidroxilo ha sido sustituido por sodio.

Además del haluro de alquilo pueden usarse otras sustancias para introducir los radicales alquilo y se les llama agentes de alquilación. Entre los más usados, se encuentran los alcoholes, haluros de alquilo, sulfatos de alquilo, compuestos de alquil amonio cuaternario etc.

Alcoholes.- El metanol y el etanol son de los reactivos más antiguos y más empleados en las alquilaciones industriales. Esto se debe principalmente a que son productos de buena disponibilidad, a su costo relativamente bajo y a que con su empleo se obtienen rendimientos excelentes en casi todos los casos.

Para que la alquilación sea verificada fácilmente, es necesario el uso de catalizadores que en muchos casos son ácidos minerales.

Haluros de Alquilo.- Son los agentes de alquilación más usados en el laboratorio; la mayor parte de ellos son de bajo peso molecular y pueden obte

nerse fácilmente por adición de ácido clorhídrico a las olefinas y por cloración de las parafinas.

Aunque son los cloruros los que se emplean con más frecuencia, por ser baratos, a veces se usan otros haluros como los bromuros de alquilo. Con el cloruro de amilo terciario pueden alquilarse los fenoles sin necesidad de catalizadores.

Sulfatos de Alquilo.- Recientemente han adquirido gran importancia industrial los sulfatos de alquilo, los cuales dan mayores rendimientos que los haluros, pero su uso está limitado debido a su precio elevado exceptuando el dimetílico y el dietílico. Estos sulfatos tienen puntos de ebullición muy altos y hay que trabajar con ellos en autoclave o en instalaciones de alta presión.

El sulfato de dimetilo se emplea en la preparación de cafeína, pero es sumamente tóxico. El sulfato de dietilo no reacciona tan fácilmente como el primero, pero es muy recomendable en la preparación del fenetol, dietilanilina y "cellosolve".

Cuando el sistema reaccionante es prácticamente anhidro, pueden reaccionar los dos grupos etilo del sulfato; en presencia de cantidades considerables de agua, reacciona solamente un grupo etilo.

En determinados casos puede considerarse el sulfato ácido de monoalquilo como reactivo alquilante activo; tal es el caso de la preparación del éter a partir del alcohol etílico y el ácido sulfúrico.

Factores que rigen la alquilación.- Aunque la energía libre, el equilibrio, la velocidad de reacción etc. son factores de gran importancia, en el caso de las alquilaciones no están bien estudiados por las dificultades que presentan estas reacciones, que aparentemente son muy sencillas pero debido a

a la cantidad de isómeros que se forman, su estudio se complica.

Catálisis.- Como la característica de muchas alquilaciones es su lentitud inicial, se recurre a la catálisis para acelerar su velocidad de reacción.

Se emplean mucho como catalizadores, ácidos minerales: sulfúrico, clorhídrico y fluorhídrico, así como también algunas sales como el cloruro aluminico y férrico, fluoruro de boro etc.

Estas substancias intervienen en la reacción formando compuestos intermedios inestables con el compuesto reaccionante; a medida que este se descompone en el curso de la reacción, el catalizador se va regenerando.

Concentración de reactivos.- En general si se emplea un exceso de agente de alquilación, se mejoran los rendimientos, sobre todo cuando estos agentes son poco enérgicos como los alcoholes. Por el contrario, cuando se trata de agentes enérgicos de alquilación, con frecuencia resulta ventajoso diluirlos para moderar la reacción. Con los sulfatos de dialquilo, la adición de álcali acelera la reacción pero con los haluros de alquilo, el medio alcalino es a menudo excesivamente rápido, de aquí que la reacción se verifique en medio ácido para retardarla.

Temperatura.- Cuando se utilizan como agentes de alquilación metanol, alcohol etílico o haluros de alquilo, es necesario operar a una temperatura más elevada que cuando se emplean sulfato de dialquilo o de dietilo.

Varias reacciones de alquilación, son exotérmicas por lo que es conveniente refrigerar al principio. El aumento de temperatura suele favorecer la emigración de los grupos alquilo al núcleo bencénico. Sin embargo, las alquilaciones térmicas o sea en las que se necesita elevar la temperatura y la presión, no pueden competir con las catalíticas, ya que estas se efectúan a pres-

sión y temperaturas casi normales.

Presión.- En casi todas las alquilaciones disminuye el número de moléculas durante el curso de la reacción; en estos casos y de acuerdo con el principio de Le Chatelier, la presión favorece la alquilación. En otros casos se recurre a la presión para mantener los reactivos en fase líquida, como cuando se trabaja con haluros de alquilo de bajo peso molecular como agentes de alquilación.

3.- REDUCCION.-

El término reducción se aplica a aquellas reacciones en las que un compuesto pierde oxígeno o adiciona hidrógeno.

Los métodos más convenientes para reducir compuestos aso y convertirlos a aminas son los siguientes:

- 1.- Hierro, estaño o zinc en presencia de un ácido mineral u orgánico.
- 2.- Sulfuros metálicos o alcalinos en disolución como los de sodio y calcio.
- 3.- Sulfato ferroso en solución alcalina.
- 4.- Hidrógeno gaseoso.
- 5.- Parafinas o cicloparafinas en presencia de metales catalizadores de hidrogenación.

De estos métodos, se escogieron los de reducción con hierro y estaño en medio clorhídrico, obteniéndose mejores resultados con estaño; pero como este metal tiene un precio elevado, en lugar de él se utilizó una solución de cloruro estannoso en ácido clorhídrico usando una cantidad doble de esta sal que equivale a la cantidad de estaño metálico.

Factores que influyen en la reducción.

Los factores físico-químicos más importantes que influyen en la redu-

ción son los siguientes:

- 1.- Tamaño de las partículas de fierro o estaño.
- 2.- Homogeneidad de la masa reaccionante.
- 3.- Concentración del catalizador.
- 4.- Temperatura de reacción.

Las reacciones que tienen lugar en la reducción, indican que el estaño o fierro desempeñan un papel múltiple; constituyen una superficie metálica -- sobre la que se verifican fenómenos de adsorción, actúan como transportadores de oxígeno y toman parte en la regeneración del cloruro estanoso o ferroso -- convirtiéndose en sus respectivos óxidos.

Los mejores rendimientos se obtienen empleando metales finamente divididos, ya que la velocidad de reducción depende en parte de la finura y porosidad de las partículas metálicas, de la homogeneidad de la carga y del ataque del metal al ser tratado previamente por los ácidos; para que la reducción sea más completa, se debe servir la suspensión metálica en ácidos antes de adicionar el azo-compuesto.

Como la velocidad de reducción es función de la velocidad de oxidación del metal, se recomienda usar partículas finas que al ser atacadas más rápidamente acortan el tiempo de reacción.

Agitación..- Este proceso es de naturaleza heterogénea. Para obtener -- buenos resultados es necesario que el azo-compuesto el estaño y el catalizador (soluble en agua), estén en íntimo contacto y esto se logra con una buena agitación; debe evitarse el uso de agitadores de ancla ya que sería necesario operar con una agitación muy intensa.

Como catalizadores en la reacción, se recomienda usar cloruro férrico o sódico en cantidades muy pequeñas; el primero es el más efectivo.

En ocasiones en que la reducción se efectúa con ácido sulfúrico, se utiliza sulfato ferroso como catalizador.

Temperatura de reacción.- Cuando se utilizan concentraciones elevadas del catalizador (3% con respecto al aso-compuesto), se obtiene un lodo ferruginoso fino que tiene valor comercial y para llegar a esto, hay que evitar las pérdidas de calor y limitar la cantidad de agua, ya que operando con disoluciones concentradas, la carga del aparato se puede mantener a ebullición con facilidad. Empleando un reflujo fuerte que caracteriza estas reacciones de reducción, se evita la formación de productos intermedios; en esta forma la reacción es más rápida obteniéndose muy buenos rendimientos. (1).

DESCRIPCION DE LA PARTE PRACTICA DESARROLLADA

Primer paso.

Reactivos:

- 1) p-etoxi anilina
- 2) Acido Clorhídrico
- 3) Nitrito de Sodio
- 4) Fenol
- 5) Carbonato de Sodio

Descripción del proceso .- En un matrás Erlenmeyer se disolvieron — 68.5 g. de p-etoxi anilina (0.5 M) en 187.5 g. de ácido clorhídrico de 20% y 500 g. de hielo en 500 g. de agua.

Se diazotó agregando lentamente y con buena agitación, una solución — de 35.5 g. de nitrito de sodio (0.5 M) en 75 g. de agua y se enfrió exteriormente para mantener una temperatura de 5°C o menos. El pH fué entre 1 y 2 y la prueba con papel impregnado de una solución de almidón y yoduro de potasio, fué positiva.

La solución diazotada, se mezcló lentamente con 47.5 g. de fenol (0.5 M) contenidos en una solución de carbonato de sodio al 4% en 1750 ml. de agua.

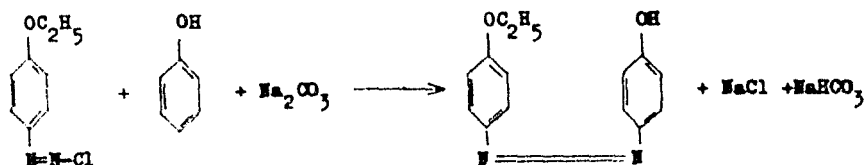
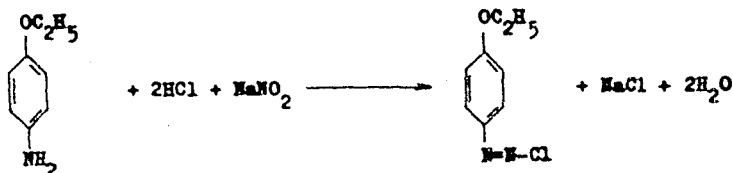
El precipitado de azo-compuesto formado se dejó reposar durante varias horas, se filtró al vacío y se secó a la estufa a 50-60°C .

Rendimiento 119 - 123 g, (99%).

Punto de fusión del producto 104 - 105°C

Tabla I

Reacción:



Segundo paso.

Reactivos:

- 1) Alcohol etílico.
- 2) Hidróxido de Sodio
- 3) Bromuro de Etilo.

Procedimiento.- En un matraz Erlemeyer se disolvieron 144 g. del aso-compuesto (0.6 M) en 600 ml. de etanol que contenían disueltos 24 g. de hidróxido de sodio.

Esta solución se colocó en una autoclave adicionándole 87.5 g. de bromuro de etilo (0.8 M). Se cerró perfectamente la autoclave y se sumergió en un baño de aceite. Se empezó a calentar lentamente hasta que la temperatura del baño fué de 110-120°C y la presión se mantuvo hasta 65 libras/pulg.² como máximo.

Estas condiciones se mantuvieron duran^t 5 horas. Al cabo de este tiempo se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente.

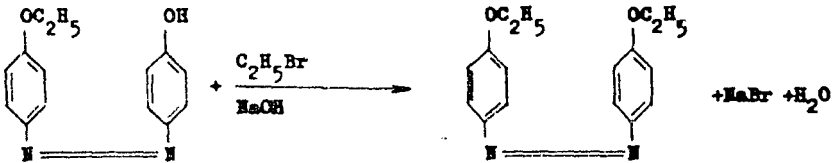
El dietoxi aso-compuesto obtenido, se filtró al vacío, se lavó repeti

damente con los licores madre, luego con dos porciones de 100 ml. cada una de etanol. Estos lavados se sumaron a los licores madre. En seguida se lavó el producto con agua y con 150 ml de hidróxido de sodio al 2% y después con dos porciones de 250 ml. de agua cada una.

Rendimiento 130 - 132 g. (80%)

Punto de fusión del producto 159 - 160°C Tabla II

Reacción:



Tercer paso.

Reactivos:

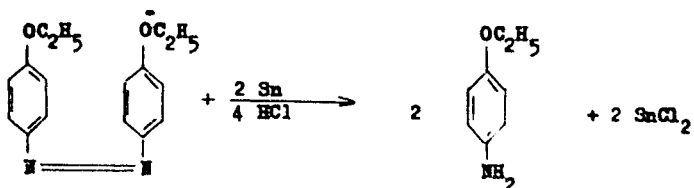
- 1) Acido Clorhídrico de 20%
- 2) Estaño en polvo.
- 3) Bencol.

Procedimiento.- En un matás se colocaron 100 g. de dietoxi azo-com -- puesto y 500 g. de ácido clorhídrico al 20% y agitando se agregaron 60 g. de estaño en polvo y se puso a reaccionar a reflujo hasta que todo estuvo en so lución. Se enfrió, se neutralizó con sosa al 50% hasta tener un pH de 9.

La p-etoxi anilina formada se extrajo de esta solución con varias por ciones de 125 ml. de bencol en un esbudo de separación. Estas extracciones se juntaron y se les evaporó el bencol quedando la p-etoxi anilina como resi duo; se purificó por destilación al vacío.

Rendimiento 25 - 88% Tabla III

Reacción:



Los resultados experimentales se anotan en las tablas I, II y III

TABLA I

Diazotación

Expte. Num.	NaFO ₂ en g.	HCl Sol. 20%	pH	Na ₂ CO ₃ en g.	Rend. en g.	Rend. en %	P. F.
1	35.5	187.5	2.5	35	99	81.6	105°
2	35.0	187.5	2.0	35	112	92.4	104°
3	35.0	187.5	2.0	44	114	94.0	104°
4	35.0	187.5	2.0	52	117	96.5	105°
5	38.0	187.5	1.5	52	119	98.2	105°
6	35.5	187.5	1.5	70	123	101.4	105°
7	35.5	187.5	1.5	70	120	99.0	105°
8	36.0	204.5	1.0	70	120	99.0	105°
9	35.5	204.5	1.0	70	121	99.8	104°
10	35.5	204.5	1.0	70	122	100.6	104°

NOTA: En todas las reacciones efectuadas, se usaron 68.5 g. de p-torxi anilina en 500 g. de agua, 500 g. de hielo y 47.5 g. de fenol.

TABLA II

Etoxilación

Expto. Num.	Temp. max. de reacción °C	Tiempo de reacción Hs.	Tiempo de reposo Hs.	Rend. en gramos.	Rend. en %	P. F.
1	89 - 120	6.00	36	123	76.6	159
2	115 - 120	4.00	36	123	76.6	160
3	115 - 120	6.00	36	108	67.3	159
4	110 - 120	10.00	36	121	75.4	160
5	100 - 105	7.00	36	134.5	83.8	159
6	115 - 120	8.30	36	127	79.1	160
7	115 - 120	10.00	36	124.5	77.6	160
8	115 - 120	5.00	36	132.8	82.7	159
9	110 - 120	5.00	36	130	81.0	159
10	115 - 120	5.00	36	132	82.0	160

NOTA: Fueron usados 144 g. de azo-compuesto mas 24 g. de hidróxido de sodio en 600 ml. de etanol. Para etoxilar se usaron 87.5 g. de bromuro de etilo .

TABLA III

Reducción

<u>Expte.</u> <u>Núm.</u>	<u>Comp. distoxi</u> <u>en g.</u>	<u>HCl en</u> <u>g.</u>	<u>Estaño en</u> <u>g.</u>	<u>Rend. en</u> <u>%</u>
1	10	50	6	80
2	10	50	6	88
3	10	50	6	75
4	10	50	6	70
5	10	50	6	80
6	100	500	60	30
7	100	500	60	25
8	100	500	60	40
9	100	500	60	45
10	100	500	60	55

VI

CONCLUSIONES

1.- Se estudió la posibilidad de obtener p-etoxi anilina usando como materia prima p-etoxi anilina, obteniéndose dos moles de éste compuesto a partir de una.

2.- En la diasotación se obtuvieron rendimientos de 98 - 100 % aumentando la concentración de la solución de carbonato de sodio de 2 a 4 %, - manteniendo el pH entre 1 y 2 y enfriando hasta 0°C. En la reacción de copu- lación fué necesaria una agitación homogénea para evitar que el precipitado se oscureciera.

3.- En la etoxilación se aumentó la temperatura de 105 a 120 °C y se disminuyó el tiempo de reacción de 7 a 5 horas. Se aumentó la concentración del agente etoxilante y se lograron rendimientos prácticos de 75 a 80 %.

4.- Se hicieron reducciones del aso-compuesto con fierro, zinc y estaño en medio ácido. Los mejores rendimientos se obtuvieron usando estaño.

Al final de la reducción se formó una emulsión de p-etoxi anilina, - bencol, agua y estanoato de sodio de difícil separación, bajando por este mo- tivo el rendimiento final.

5.- El método estudiado resultó apropiado para adaptarlo a procesos industriales ya que en general se obtuvieron muy buenos resultados.

6.- El producto obtenido es un líquido incoloro, mas denso que el - agua, de ligero olor aromático, soluble en benceno y éter.

VII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- GROGGINS, P. H. "Procesos Industriales de Síntesis Orgánica".- Gustavo Gili, Editor.- Barcelona.- 93, 104, 116, 161, 174, 937 960, (1953).
- 2.- GREEN, W. H. y GREEN, M. W. "Dental Pharmacology and Pharmacotherapeutics", The Blakiston Com. Philadelphia, 318, 323, (1941).
- 3.- "Beilstein Organische Chemie", XII, 436, (1930).
- 4.- FIESER, L. F. y FIESER, M. "Química Orgánica".- Atlante, S. A. Editor.- México, D. F. 594, 615 (1948).
- 5.- "Chemical Abstracts". Am. Chem. Soc. 1783-8, (1957).
- 6.- KIRK, R. E. y OTTMEYER, D. F.- "Encyclopedia of Chemical Technology" The Interscience Encyclopedia, Inc. New York. Vol. I y V (1954).
- 7.- GIRAL, P. y ROJAHN, C. A. "Productos Químicos y Farmacéuticos", - Atlante, S. A. Editorial.- México, D. F. 933, 935, (1946).