

Tesis de Posgrado

Estudio sobre la formación de algunos núcleos heterocíclicos y sus reacciones

Basavilbaso, Felipe Carlos

1940

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Basavilbaso, Felipe Carlos. (1940). Estudio sobre la formación de algunos núcleos heterocíclicos y sus reacciones. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0247_Basavilbaso.pdf

Cita tipo Chicago:

Basavilbaso, Felipe Carlos. "Estudio sobre la formación de algunos núcleos heterocíclicos y sus reacciones". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1940. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0247_Basavilbaso.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ESTUDIO SOBRE LA FORMACION DE ALGUNOS NUCLEOS
HETEROCICLICOS Y SUS REACCIONES

Tesis: 247



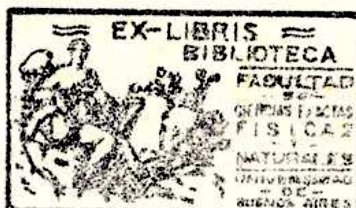
Tesis presentada para optar al título de Doctor en Química

Felipe Carlos Bessvilbaso

-1940-

Al presentar a la consideración de los señores Profesores este trabajo, con el cual opto al título de Doctor en Química, quiero expresar en primer término mi reconocimiento al Profesor Doctor Bernardo A. Housseay, quien con generosidad y desinterés ha puesto a mi disposición, en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas, todos los elementos necesarios para su realización. Agradezco también la excelente dirección del Profesor Doctor Venancio Doulofeu, guía inmejorable para quienes se inician en los trabajos de investigación. Finalmente hago extensivo mi agradecimiento al Doctor Rafael Labriola, autor de gran parte de los micro y semimicroanálisis efectuados, y que ha prestado su ayuda en la preparación de algunos compuestos.

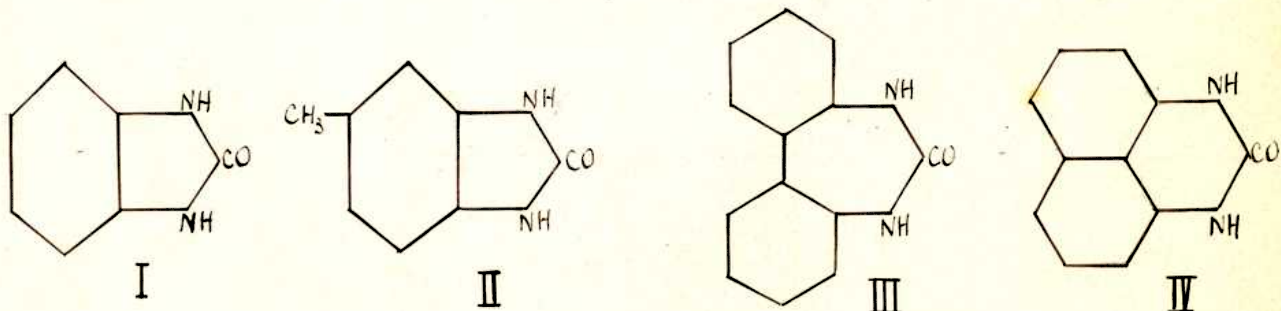
J. J. J. J.



El origen del presente trabajo fué el deseo de estudiar los fenómenos presentados por determinados ciclos que contienen el sistema -NH-C(=O)-NH- , el cual da lugar a la existencia de tautómeros de estructura -NH-C(=OH)- .

Desde un punto de vista formal las sustancias que poseen esa función pueden considerarse como diamidas, y los fenómenos de tautomería que se presentan en ellas corresponden al tipo de la tautomería lactama-lactima, de la cual la isatina, el carbostirilo y el ácido úrico y derivados representan posiblemente los tipos más estudiados.

Nosotros hemos considerado la fenilenurea (I), la 5-metilfenilenurea (II), la o-o'-difenilenurea (III), y la perimidona (IV).

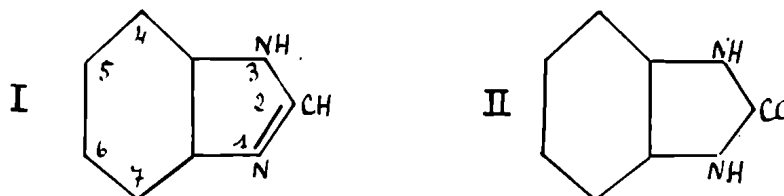


La primera de estas sustancias, la fenilenurea, ha sido ya

estudiada bajo ese aspecto por algunos investigadores, como lo comprueba la bibliografía que luego se menciona; pero la consideramos nuevamente por la facilidad con que se la obtiene, y por parecernos conveniente estudiar en primer término un caso ya bien conocido. Con la 5-metilfenilenurea sólo intentamos repetir en un homólogo lo ya establecido para el cuerpo básico. Con la o-o'-difenilenurea y la perimidona tratamos de extender la demostración de esa tautomería a otros ciclos, pero sus propiedades químicas y físicas hicieron imposible su estudio por los métodos empleados.

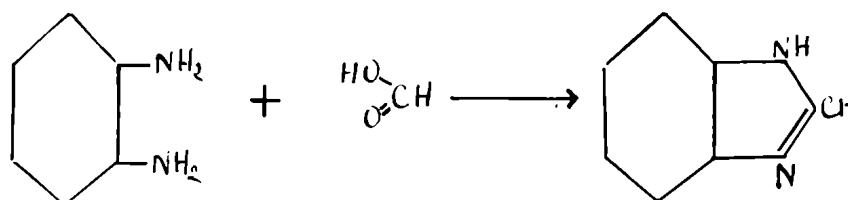
Benzimidazol y derivados

De las sustancias mencionadas una de las más estudiadas es la que formalmente puede considerarse derivada del benzimidazol (I) por oxidación, y que recibe el nombre bien distinto de fenilenurea (2-oxo-dihidrobenzimidazol) (II).

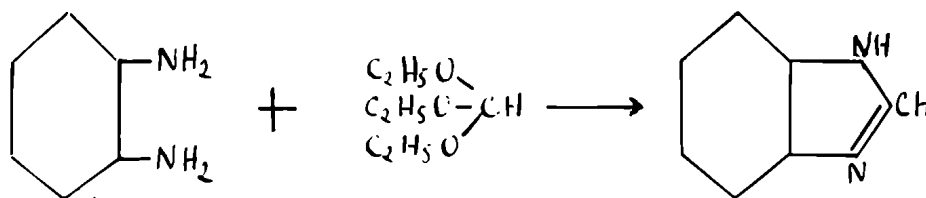


Tanto el ciclo básico o benzimidazol como la fenilenurea pueden obtenerse por reacciones sencillas y fáciles de realizar.

De los numerosos métodos que se conocen para obtener el primero, el más cómodo es posiblemente el hallado por Ladenburg (1875), que trata las orto-diaminas con ácidos, a elevada temperatura. Empleando la orto-fenilendiamina y el ácido fórmico anhidro se logra obtener fácilmente el ciclo (Wundt, 1878).



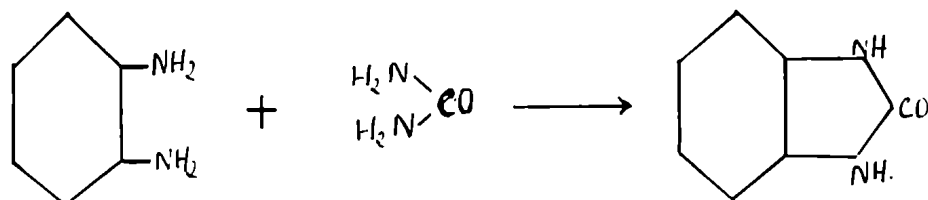
Similar a esta preparación es la que hemos realizado substituyendo el ácido fórmico por el correspondiente éster ortofórmico de etilo, que conduce a la misma substancia.



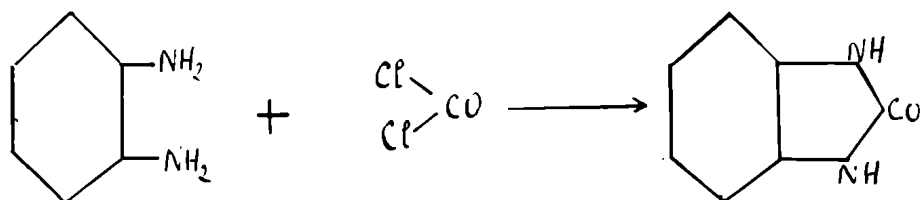
Estos ciclos son sumamente resistentes a los tratamientos químicos, y el benzimidazol propiamente dicho resiste particularmente bien las tentativas de hidrogenación o de oxidación que se han realizado.

El 2-oxo-dihidrobenzimidazol o fenilenurea no puede obtenerse por lo tanto oxidando el benzimidazol, pero es posible prepararlo con mucha facilidad por condensación de la orto-fenilendiamina

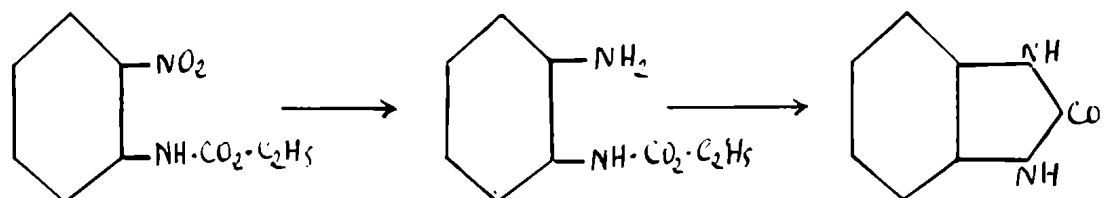
con urea, con pérdida de amoníaco.



Esta reacción, hallada por Kym (1907), no fué la primera utilizada para la obtención de este cuerpo, el cual había sido ya preparado por Hartmann (1890) por acción del fosgeno sobre la diamina,

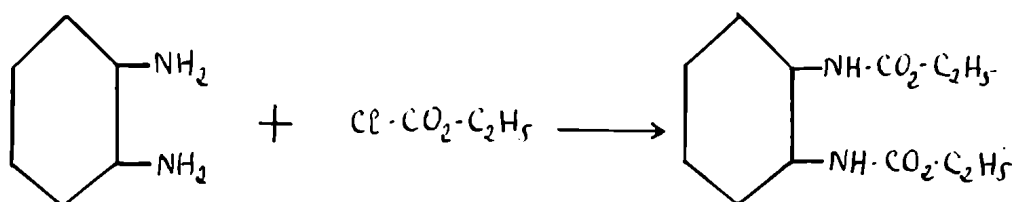


y primitivamente por Rudolph (1879), quien la logró obtener por fusión del orto-aminofeniluretano, y también por reducción del orto-nitrofeniluretano cuando en ella no se evita la producción de calor.



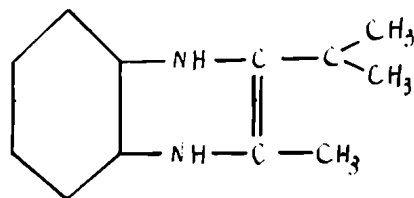
Esta reacción es interesante porque cuando se trata directa-

mente, sin emplear disolvente alguno, la diamina con el clorocarbonato de etilo, aún agregando éste último en cantidades pequeñas como para determinar la formación de un monouretano, el producto de condensación aislable es el diuretano.



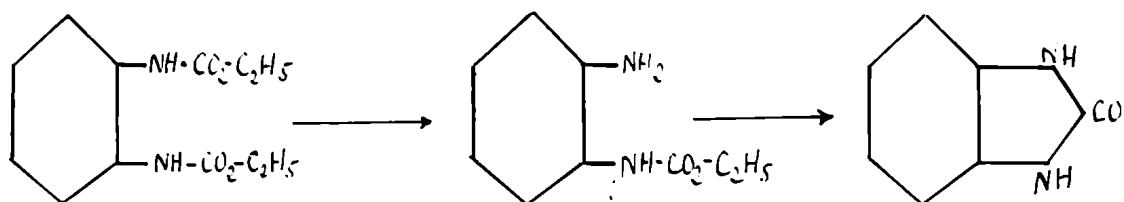
Es evidente que, aparte de poder aislarse el monouretano, si éste se produjera habría al mismo tiempo una tendencia a la producción de fenilenurea, puesto que la reacción se realiza con gran desarrollo de calor; las condiciones serían por lo tanto semejantes a las que permiten obtener esta última substancia mediante la reducción del orto-nitrofeniluretano, como se ha citado más arriba. En el caso de la orto-fenilendiamina no sólo no hemos observado la formación de fenilenurea, sino que tampoco se señala en la literatura la producción de un monouretano cuando se opera en las condiciones indicadas.

Si en lugar de emplear la diamina sólida se la hace reaccionar disuelta en cloroformo o benzol, se obtiene también como producto principal el diuretano. Utilizando como disolvente la acetona se aísla, según las condiciones experimentales, el diuretano o un producto de origen secundario, la 2-metil-3-isopropil-1-4-dihidroquinoxalina, que resulta de la condensación de la acetona con la orto-fenilendiamina.



Es evidente que en este caso el clorocarbonato de etilo actúa como deshidratante, posiblemente por el ácido clorhídrico que se libera, ya que por simple calentamiento de la diamina con acetona y clorhídrico concentrado hemos obtenido el mismo producto, preparado por primera vez por Ekeley y Wells (1905), en forma análoga; estos autores utilizaban sin embargo una corriente de clorhídrico gaseoso para conseguir la condensación.

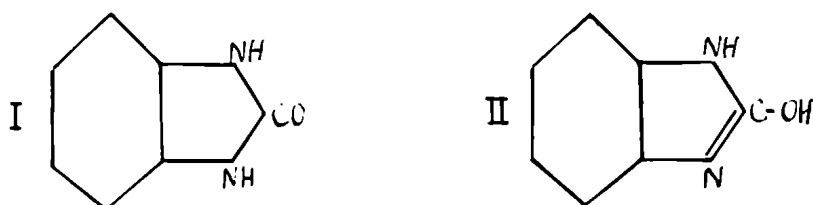
Aunque carezca de importancia como método preparativo, debemos agregar que es posible la transformación del diuretano en fenilurea por tratamiento del mismo con hidrato de sodio diluido. Se produce en esas condiciones la saponificación del uretano, que se ciela dando fenilurea, reacción que puede interpretarse admitiendo que se pasa primero por el monouretano, y que al saponificarse éste se produce la ciclación.



El diuretano es bastante resistente a la acción de los ácidos y de los álcalis débiles como el carbonato de sodio, los cua-

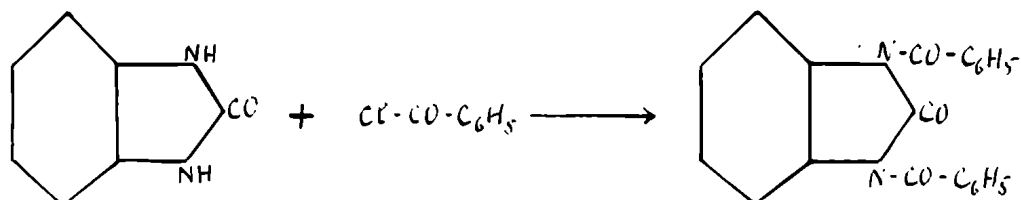
les no le determinan transformación alguna.

A juzgar por los derivados que pueden obtenerse, la fenilenurea es capaz de reaccionar en dos formas tautoméricas, una forma oxo (I), y otra oxi (II).



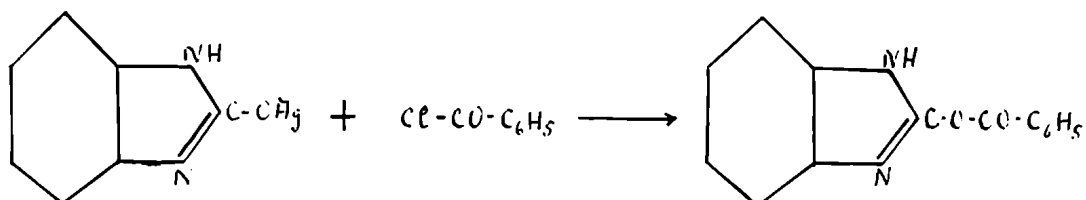
El primero en estudiar a fondo esta tautomería fué Heller (1925), a pesar de que ya se había señalado la existencia de sales (Sandmeyer, 1886), que podían significar la existencia de dos formas en equilibrio. Heller pudo demostrar que la fenilenurea da dos series de productos de condensación con el cloruro de acetilo y con el cloruro de benzofilo, una de las cuales corresponde a la forma oxo, es decir con los grupos acilos ligados a los nitrógenos, y la otra a la forma oxi, pudiendo considerarse a sus miembros como verdaderos ésteres del hidroxilo presente en este caso en el carbono 2

La acción del cloruro de benzofilo sobre las sales de sodio, o la de una mezcla de éste y piridina sobre la fenilenurea, da siempre derivados correspondientes a la forma oxo, o sea acilados en los nitrógenos.



Lo mismo ocurre con las sales de sodio y el cloruro de acetilo, o con la acción de este reactivo y piridina sobre la fenilurea. Nosotros hemos podido confirmar las afirmaciones de Heller, hallando además que con anhídrido acético y piridina se obtienen también derivados acilados en los nitrógenos.

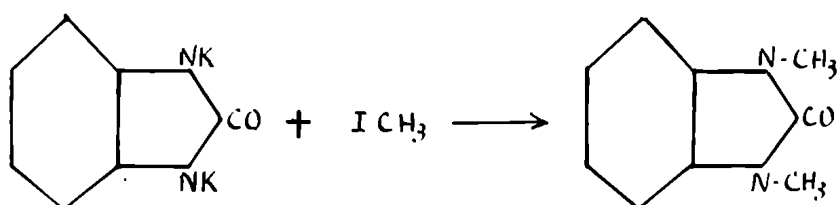
En cambio las sales de plata tratadas con cloruros de ácidos conducen a ésteres de la forma oxí.



Debemos señalar sin embargo que no nos ha resultado tan fácil como se describe en la literatura la preparación de las sales de la fenilurea, y en especial la de la sal bisódica; por eso hemos preferido trabajar, en lugar que con ésta última, con la sal bipotásica, obtenida directamente por fusión con hidróxido de potasio, método que no presenta ninguna dificultad.

Heller afirma también que el ioduro de metilo, lo mismo que otros halogenuros de alcohilo, no reacciona con las sales de fenil-

lenurea; estudiando con un poco de detalle esta reacción hemos comprobado que dicha afirmación es sin duda correcta si se trabaja a temperatura ambiente o a una muy poco elevada, pero cuando se calienta a 150° la sal potásica con ioduro de metilo se logra obtener la N-N'-dimetilfenilenurea.

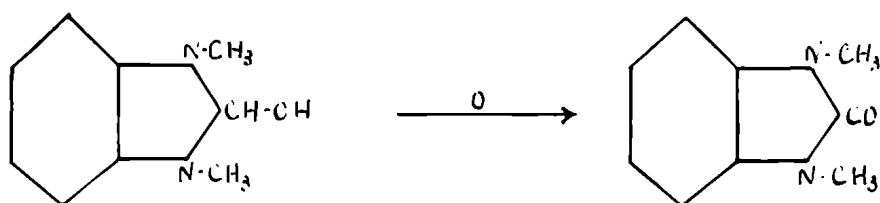


Este mismo producto se obtuvo tratando en las mismas condiciones la sal de plata, y también, aunque con menor rendimiento, calentando una mezcla de ioduro de metilo, fenilenurea y óxido de plata; es decir que en todos los casos se obtuvieron derivados en los nitrógenos, sin ninguna indicación de que se hubiese producido un derivado sobre el oxígeno.

Esta reacción puede interpretarse considerando que si bien a alta temperatura el ioduro de metilo actúa sobre las sales de fenilenurea, lo que en realidad ocurre no es más que una facilitación del poder metilante de éste último sobre los nitrógenos; pues ni aún con la sal de plata, que frente a los cloruros de acetilo y benzofilo da derivados sobre el oxígeno, se obtiene otra cosa que la N-N'-dimetilfenilenurea. Podría ocurrir también que en el caso de la sal de plata se formase primero un derivado en el oxígeno, pero que, debido a la temperatura a que es necesario trabajar para lograr la reacción entre ambas sustancias, el metilo migrara al ni-

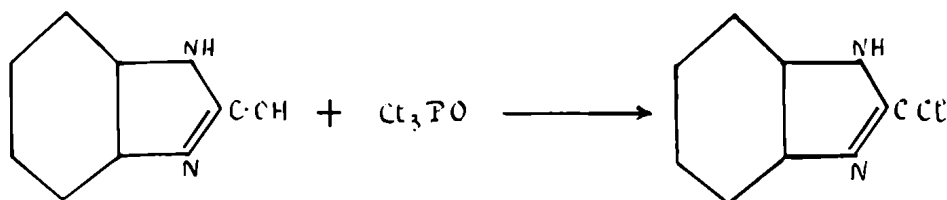
trógeno; no debe olvidarse sin embargo que esta migración sólo podría determinar la formación de un derivado monometilado, salvo que se admitiera una repetición del proceso supuesto, cosa difícil de explicar.

La N-N'-dimetilfenilenurea no es un producto nuevo, sino que fué obtenido oxidando en frío con permanganato de potasio el 2-hidroxi-1-3-dimetilbenzimidazol (Fischer y Fussenegger, 1901), al cual corresponde la fórmula



Por tratamiento de la sal bipotásica con ioduro de etilo, en la misma forma que para la preparación del derivado dimetilado, hemos obtenido además la N-N'-dietilfenilenurea.

Otra reacción en que la fenilenurea revela su capacidad para reaccionar en forma tautómera la tenemos cuando se la trata con oxícloruro de fósforo, obteniéndose un producto con un solo átomo de cloro, que es el 2-clorobenzimidazol. La reacción que se produce



permite establecer que la fenilenurea actúa en este caso en su forma oxí-

El compuesto anterior fué obtenido por primera vez por Mamuelli y Recchi (1900), y lo hemos utilizado para intentar, sin mayor resultado, la preparación de derivados en el oxígeno por tratamiento con acetato de plata.

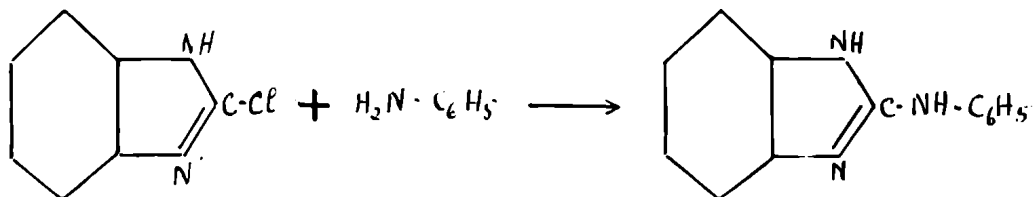
Su átomo de cloro es sumamente estable, pues resiste los álcalis concentrados acuosos y alcohólicos a ebullición, y aún el alcoholato de sodio a 170°; sólo por fusión con hidróxido de potasio se consigue reemplazar el cloro por un oxhidrilo, regenerándose la fenilenurea.

Calentado a ebullición con acético y acetato de plata no sufre transformación alguna. Trabajando a temperatura mucho más elevada esa sal elimina cloro del 2-clorobenzimidazol, y se obtiene como sustancia final fenilenurea; este hecho puede interpretarse, aunque se trata sólo de una hipótesis, suponiendo que la reacción ocurre en primer término en forma normal, y que luego, por efecto de la elevada temperatura, se produce pirólisis del acetato formado.

Por acción de los ácidos minerales no experimenta modificaciones, aunque se disuelve fácilmente en ellos; en cambio si se lo calienta por encima de su punto de fusión pierde clorhídrico con facilidad, dando un producto (un polímero posiblemente) que funde a elevada temperatura.

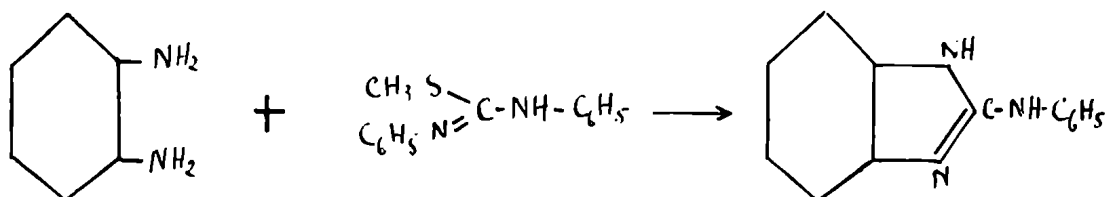
Heruido con anilina se condensa con ésta, con pérdida de

clorhídrico, dando el 2-anilido-benzimidazol.



El comportamiento en esta última reacción es muy semejante al de uno de sus derivados nitrados, el 2-cloro-5-nitro-benzimidazol, preparado por Kym y Katner (1919) por un método análogo al empleado por nosotros. Las propiedades físicas, y en especial la solubilidad, son también semejantes en ambos productos; el derivado nitrado parece en cambio no presentar, (o lo hace en menor grado), el carácter marcadamente anfótero del compuesto fundamental.

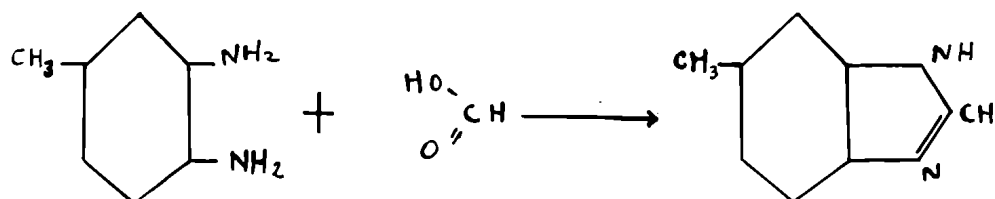
El 2-anilido-benzimidazol ha sido preparado por otro camino por Beck y Bains (1933), haciendo actuar la metil-isodifenil-tiourea sobre la orto-fenilendiamina.



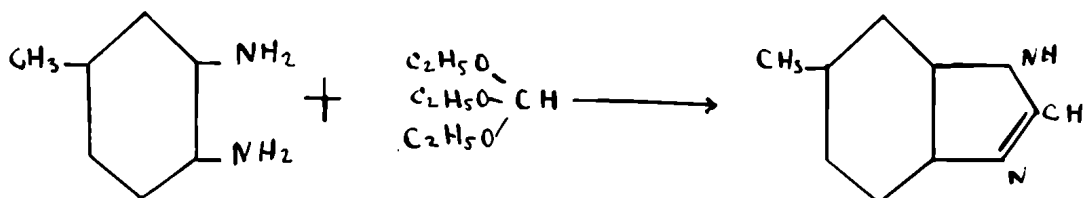
5-METIL - BENZIMIDAZOL Y DERIVADOS

El 2-oxo-5-metil-dihidrobenzimidazol (5-metilfenilurea),
fue otro de los ciclos estudiados.

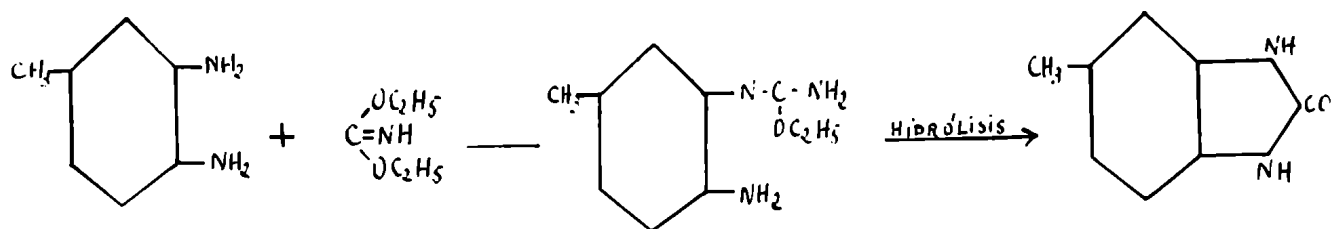
Deriva del 5-metilbenzimidazol, que se obtiene fácilmente
por los métodos clásicos, partiendo de la 3-4-diaminotoluidina y
condensándola sea con ácido fórmico por el método de Ladenburg
(1877),



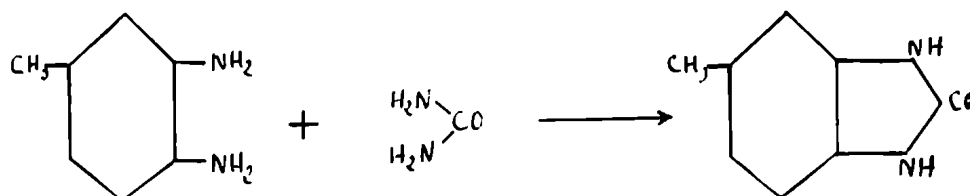
sea con ortoformiato de etilo.



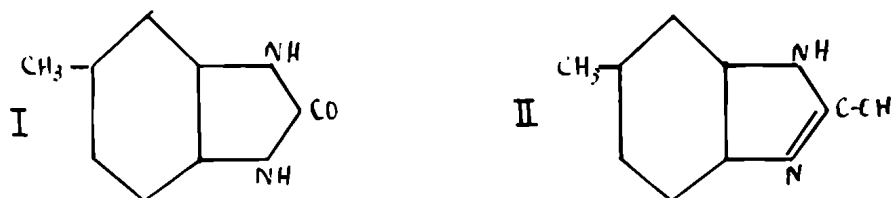
La 5-metilfenilurea fue preparada por primera vez por Sand-
meyer (1886), quien por condensación de la diamina con éster imido-
carbónico obtuvo un producto que hidrolizado da la urea.



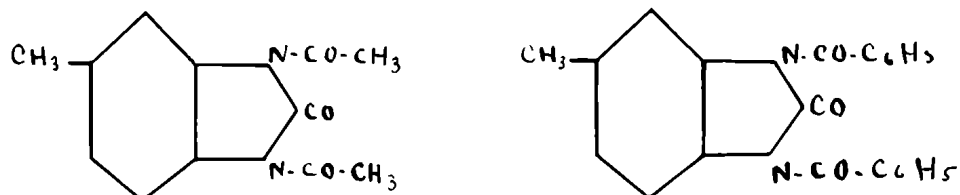
Para confirmar este resultado preparé una porción fundiendo la diamina con urea, y obtuve idéntico producto.



Aunque el comportamiento de la 3-metilfenilenurea frente a la mayor parte de los reactivos es muy similar al de su homólogo inferior, se distingue en general por una mayor dificultad para llevar a cabo esas reacciones. No cabe sin embargo ninguna duda de que, como la fenilenurea, puede actuar en las dos formas tautómeras la forma oxo (I) y la oxi (II).

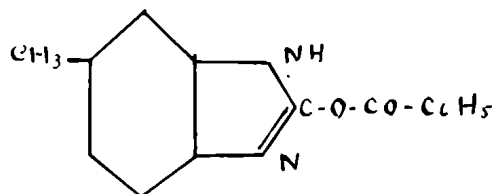


Las acilaciones en los nitrógenos son fáciles de realizar, y así el tratamiento con acetato de sodio y anhídrido acético da la N-N'-diacetil-metilfenilenurea, y el realizado con cloruro de benzilo y piridina da el derivado N-N'-dibenzoilado correspondiente.



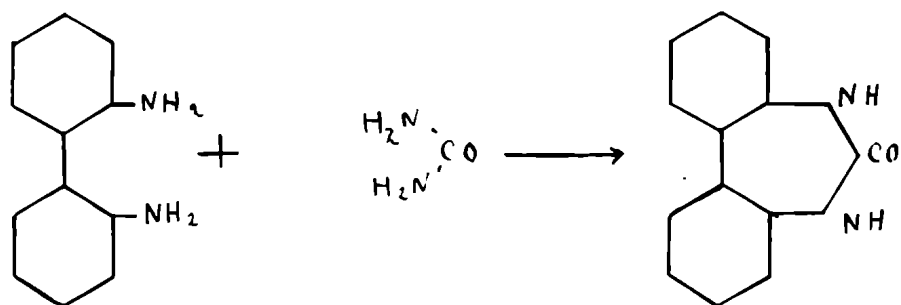
La obtención de derivados en el oxígeno tiene como principal inconveniente la preparación de la sal de plata, que si bien se obtiene con relativa facilidad sólo se consigue con un rendimiento muy escaso. Como la 5-metilfenilenurea es menos soluble en agua que su homólogo inferior debe trabajarse en soluciones diluidas, con la consiguiente disminución del rendimiento cuando se precipita la sal, ya que esta precipitación nunca es completa. Operando como se indica en la parte experimental se logra sin embargo obtener la sal aunque la cantidad de precipitado es poco considerable.

Por acción del cloruro de benzilo sobre la sal de plata se obtiene un derivado monobenzoilado en el oxígeno, estableciéndose así la existencia de la misma tautomería que en el caso de la fenilenurea.

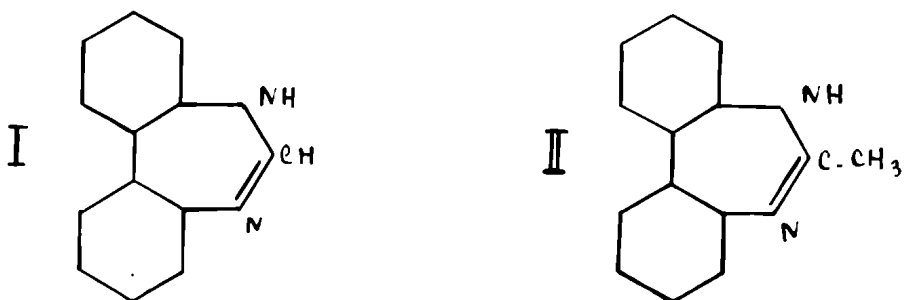


O-O'-DIENILAMINA Y DERIVADOS

Intentamos extender el estudio de esta tautomería a cuerpos con dos núcleos bencénicos, eligiendo por comodidad de preparación la difenilenurea, conocida desde hace mucho tiempo y que puede obtenerse con facilidad por fusión de la o-o'-difencilendiamina con urea (Niementowski, 1901).



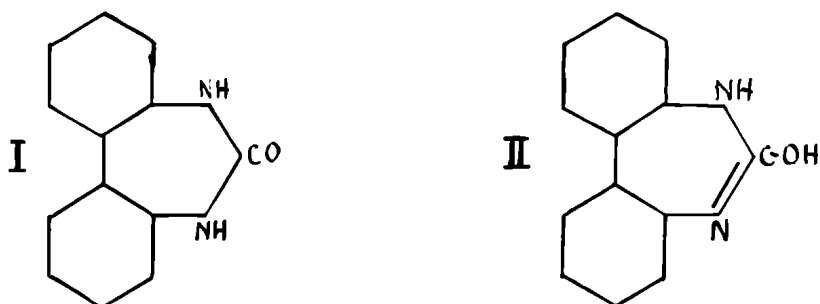
Es el cuerpo oxigenado derivado del ciclo llamado dibenzo-(1-3)-diazepina (I), el cual no parece haber sido preparado hasta la fecha, aunque Shin-ichi-Sake ha obtenido su homólogo superior, la 6-metil-dibenzo-(1-3)-diazepina (II). (1922).



Los ensayos que hemos realizado para tratar de obtener dicho ciclo, empleando ácido fórmico, no han dado sino resinas que no cristalizan y que tal vez sean un polímero del cuerpo básico, pues como se sabe en la serie del difenilo existe una tendencia a formar

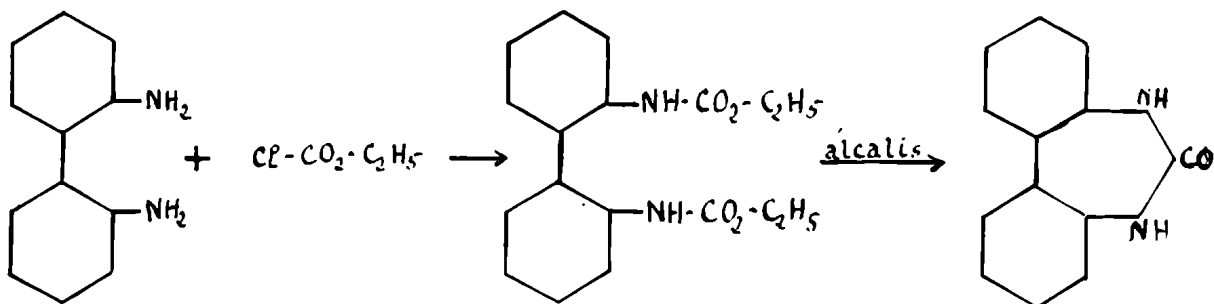
se productos de condensación más complejos que los que supone la reacción sencilla.

De acuerdo con su estructura puede esperarse que la difenilurea reaccione en las dos formas oxo (I) y oxi (II), pues posee



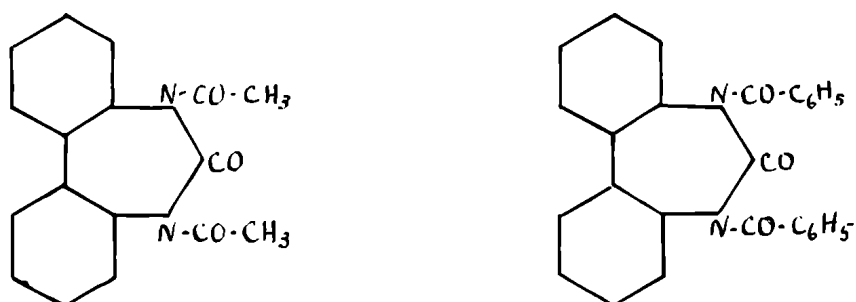
el mismo sistema que los compuestos antes citados, y además cada nitrógeno está unido a un grupo fenilo, electronegativo, que debe favorecer esa tautomería.

Como en el caso de las diaminas anteriores, el clorocarbonato de etilo determina la formación de un diuretano con la *o-o'*-difenilendiamina (Lebriola), el cual por tratamiento con álcalis puede dar la *o-o'*-difenilureas.

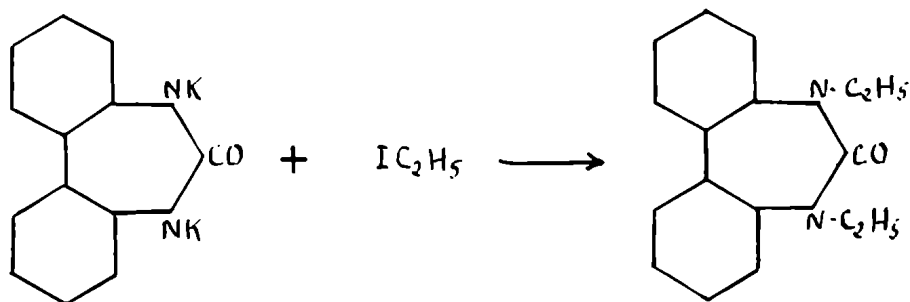


La obtención de los derivados correspondientes a la forma oxo ha sido sencilla, por los métodos que podríamos llamar clásicos. El tratamiento de la *o-o'*-difenilurea con anhídrido acético y a-

acetato de sodio, o con cloruro de benzofilo en piridina, permiten obtenerlos con relativa facilidad, aunque no con gran rendimiento.



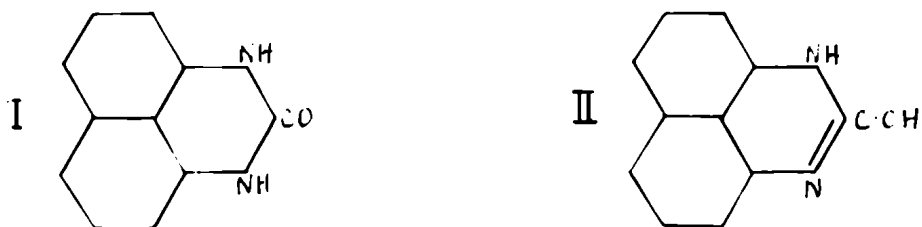
Igualmente el tratamiento de su sal bipotásica con ioduro de etilo da una substancia donde se han introducido dos grupos etílicos en los nitrógenos, que por su similitud con otras reacciones suponemos que es en forma simétrica.



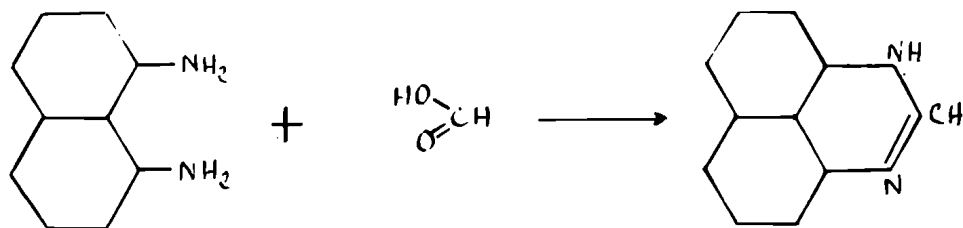
En cambio la obtención de derivados en el oxígeno fué imposible, por no haberse conseguido preparar las sales de plata necesarias. Hemos utilizado diversos disolventes orgánicos y no lo hemos logrado porque, o bien la difenilurea es muy poco soluble en ellos (alcohol), o bien se trata de productos (glicol, cellosolve, etc.) que aún purificados reducen la solución de plata y hacen imposible su utilización para tal fin. En medio acuoso no puede trabajarse por ser la difenilurea prácticamente insoluble en agua.

PERIMIDINA Y DERIVADOS

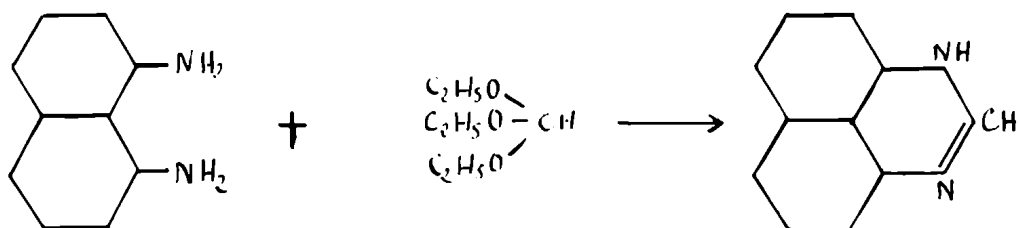
Finalmente tratamos de investigar la existencia de una tautomería igual en la llamada perimidona, preparada hace mucho tiempo por Sachs (1909), y que lógicamente, por la existencia en su estructura de la función -HN-CO-NH- , podría presentarse en las formas oxo (I) y oxi (II).



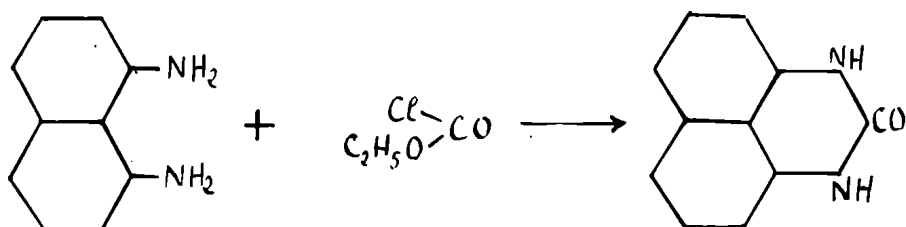
Este núcleo puede considerarse como un producto de oxidación de la perimidina, obtenida por el mismo Sachs por tratamiento de la 1-8-diaminonaftalina con ácido fórmico,



y que hemos logrado preparar también por acción del ortoformiato de etilo sobre la misma diamina.

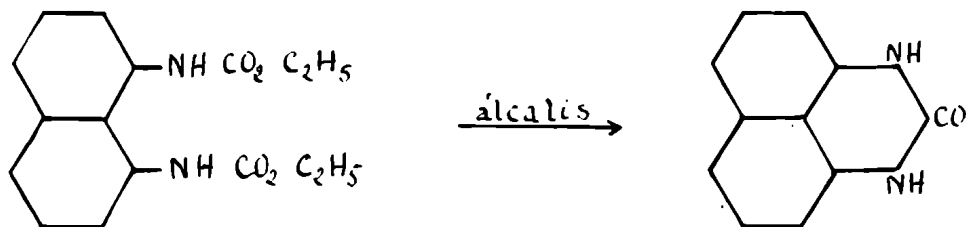


Esta última reacción ocurre con esta diamina muy fácilmente, basta iniciarla por leve calentamiento para que continúe, transformándose toda la 1-8-diaminonaftalina en perimidina. No ocurre lo mismo con la orto-fenilendiamina, o con la 3-4-diaminotoluidina, donde el calentamiento debe prolongarse un cierto tiempo. La mayor facilidad con que esta diamina da reacciones de ciclación entre sus átomos de nitrógeno, con formación de un nuevo anillo de seis átomos, la encontramos repetida en otros casos. Así el mismo Sachs menciona, y nosotros lo hemos podido confirmar, que tratando en solución benzénica a la diamina con clorocarbonato de etilo se logra la formación de la perimidina, con muy poca proporción de diuretano.

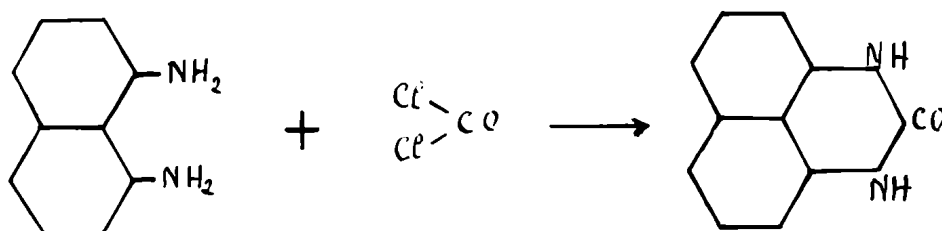


Este tipo de reacción es único entre las diversas diaminas que hemos estudiado. La orto-fenilendiamina, la 3-4-diaminotoluidina y la o-o'-difenilendiamina, cuando se tratan con clorocarbonato de etilo, sea sólidas, sea en solución, en las mismas condiciones que la 1-8-diaminonaftalina, dan solamente uretanos, y nunca hemos podido encontrar un rastro de urea entre los productos formados.

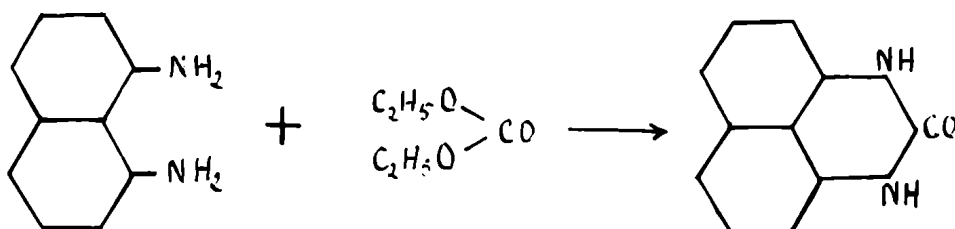
El uretano de la 1-8-naftilendiamina se consigue cuando se la trata con clorocarbonato de etilo sin emplear disolvente; por acción de los álcalis puede transformársele en perimidona.



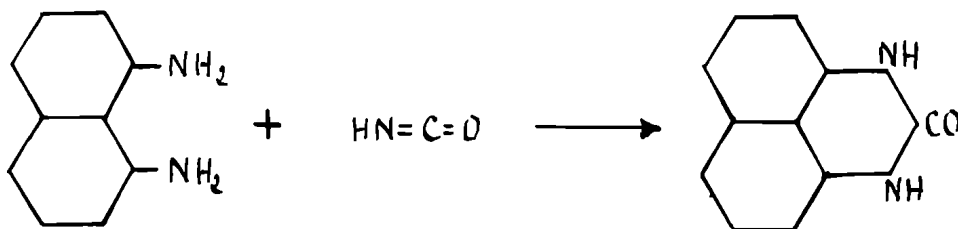
La pirimidona puede obtenerse fácilmente por condensación de la diamina con urea, habiéndola preparado Sachs por una cantidad de métodos, excepto éste último. La obtuvo por tratamiento de la diamina con fosgeno.



Por el tratamiento con clorocarbonato de etilo arriba citado; por acción del carbonato de etilo sobre la diamina



Finalmente también por acción del ácido cianico sobre la diamina.



La preparación de derivados acilados en los nitrógenos resul

ta también fácil en el caso de la perimidona; el tratamiento de la misma con anhídrido acético y acetato de sodio da el N-N'-diacetilo, y con cloruro de benzofilo y piridina el N-N'-dibenzofilo. Pero la obtención de derivados en el oxígeno no se logró por la misma dificultad que en el caso de la fenilurea: en medio acuoso es imposible trabajar dada su poca solubilidad, y el empleo de disolventes orgánicos dificulta la reacción, dando productos secundarios coloreados que hacen imposible su utilización.

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

Benzimidazol

Si se hierven 2 o 3 minutos 0,5 g. de orto-fenilendiamina con un exceso de ortoformiato de etilo, se obtienen, en pequeña cantidad por enfriamiento, o con recuperación total por evaporación a vacío, cristales que funden a 99°, y que resultan ser de la diamina original (punto de fusión mezcla sin depresión).

Si se hierve en cambio durante una hora y se evapora la solución resultante a vacío, queda un residuo cristalino que tratado con agua amoniacal y recristalizado de alcohol acuoso da agujas que funden a 172°, y son de benzimidazol, como se comprueba por fusión con una muestra preparada por ebullición de la diamina con ácido fórmico.

Mundt, que la obtuvo por primera vez (1878), da para esta substancia 167° como punto de fusión; Grassi-Cristaldi y Lambardi indican en cambio 170° (1895).

Fenilenurea

5 g. de orto-fenilendiamina se mezclan con 6 g. de urea y se colocan en un tubo de ensayo grande, calentándose en baño de aceite. Se produce la fusión de la masa, y a los 150°

comienza la reacción, que es rápida; hay abundante desprendimiento de amoníaco y la masa se solidifica, aumentando mucho de volumen. Una vez fría se tritura en un mortero, se agrega hidróxido de sodio diluido y se calienta hasta disolución. Agregando lentamente clorhídrico diluido se produce un precipitado voluminoso que puede reorganizarse de agua, en la que se disuelve medianamente en caliente; se obtienen placas brillantes, de punto de fusión 305°.

Lyn (1907) da también 305° como punto de fusión. El rendimiento es cuantitativo.

Diuresis de la orto-fenilendiamina

La diamina sólida se coloca en un tubo de ensayo y se agrega gota a gota clorocarbonato de etilo; se produce de inmediato una reacción con desprendimiento de calor, la que se completa calentando unos 15 minutos a baño maría hirviente. Una vez frío se trata el producto resultante con unos cuantos cc. de agua, que descompone el clorocarbonato que puede haber en exceso. Si ha quedado diamina sin reaccionar ésta se disuelve ya en el clorhídrico liberado por la reacción, pero se agrega más clorhídrico diluido para asegurar su disolución total. El residuo se filtra y reorganiza de alcohol, en el que es ya apreciablemente soluble en frío; su punto de fusión es 81-82°. Se disuelve algo en agua caliente, de donde cristaliza en agujas sedosas.

Snape (1881), que preparó originariamente este cuerpo, indica que funde a 38°.

A pesar de haberse variado en forma amplia la proporción de las dos sustancias reaccionantes, en todos los casos el único producto que hemos conseguido aislar ha sido este diuretano.

Trabajando con la diamina disuelta en cloroformo se produce de inmediato un precipitado, que se disuelve totalmente en agua y resulta ser el clorhidrato; tanto si se trabaja en frío como hirviendo el cloroformo sólo es posible encontrar en la solución el diuretano ya mencionado.

Disolviendo la diamina en benzol y agregando el clorocarbonato en solución benecónica se produce también muy pronto un precipitado. Se calienta todo a ebullición una hora y una vez frío se filtra; la parte insoluble se disuelve totalmente en agua. Por evaporación del benzol se obtuvo una sustancia cristalina que recristalizada de alcohol se identificó con el diuretano antes citado de punto de fusión 31°.

Se probó además la reacción utilizando acetona como disolvente: 1 g. de diamina (se empleó gran exceso porque al mismo tiempo debe actuar como fijadora del clorhídrico liberado en la reacción) se disolvió en pocos cc. de acetona, se enfrió con hielo y se agregaron 0,25 cc. de clorocarbonato de etilo, en solución acetónica también. Después de unos minutos se calentó hasta ebullición, y por agregado de agua una vez frío, se produjo un abundante precipitado cristalino amarillento, que funde a 125°. Como ya se ha citado al

principio de este trabajo, este producto proviene de una reacción secundaria entre la diamina y la acetona, y es idéntico al obtenido hirviendo estas dos sustancias en presencia de clorhídrico concentrado, como se comprueba por el punto de fusión mezcla sin depresión. En cambio si se añade la solución de clorocarbonato a la de diamina y se hierve sin haber enfriado previamente con hielo, o si la proporción de clorocarbonato es un poco mayor que la empleada más arriba, se produce una mezcla del producto anterior con el diuretano, en la que predomina fuertemente éste último.

A pesar de haberse trabajado en condiciones tan diversas, no se pudo aislar nunca el monouretano; tampoco se obtuvo en ningún caso fenilurea, ni cualquier otro producto de ciclación.

Acción de ácidos y álcalis sobre el diuretano de la orto-fenilendiamina.

En tubos de ensayo se colocan 30-40 mg. del producto, y se agrega a cada uno 1 cc. de ácido sulfúrico al 10, 20 y 30 % (en volumen), respectivamente, y se calienta una hora a baño maría hirviente. Durante el calentamiento la sustancia funde y se disuelve en parte, aunque reprecipita al enfriar; terminado aquél se dejan los tubos por la noche, y al otro día se encuentra un depósito cristalino en todos ellos. Se filtra y se determina directamente el punto de fusión, que en los tres casos oscila entre 82,5 y

83°5, no dando depresión con la sustancia original.

Se repite la experiencia anterior empleando hidróxido de sodio al 2, 4 y 8 %. En todos los casos la sustancia se disuelve totalmente a medida que avanza el calentamiento; retirados los tubos y dejados toda la noche en heladera no dan ningún precipitado. Por acidificación con clorhídrico diluido se produce en los tres un precipitado en laminillas, que funde a 305°, y que es fenilenurea, como se comprueba por punto de fusión mezcla con una muestra conocida.

Si se hace una experiencia análoga utilizando carbonato de sodio al 5, 10 y 15 %, y se procede como en los casos anteriores, el precipitado cristalino que se obtiene funde a 80° y es la sustancia original.

N-N'-Diacetilfenilenurea

Hirviendo durante una hora 0,2 g. de fenilenurea con 2 cc. de piridina y 2 cc. de anhídrido acético, se obtuvieron, después de descomponer con agua el exceso de anhídrido, cristales que sin purificar fundieron a 145-146°, confirmándose los resultados de Heller (1925), quien da como punto de fusión 149°.

N-N'-Dibenzoilfenilenurea

Por ebullición de la fenilenurea con una mezcla

de cloruro de benzofilo y piridina se obtuvo un producto de punto de fusión 210° , con lo que se confirma también el resultado obtenido por Heller (1925), en cuyo trabajo se indica que este derivado funde a $212-213^{\circ}$.

Fenilenurea. Sales de sodio

Se preparó la sal monosódica siguiendo las indicaciones del mismo Heller; se produjo un precipitado en agujas largas, finas, lo cual confirma los resultados de dicho autor.

Para obtener la sal bisódica, necesaria para la preparación de los derivados alcoholados en los nitrógenos, se procedió según Kyn (1907), disolviendo la fenilenurea en poca soda diluida y agregando exceso de soda al 25%; pero sólo se obtuvo un precipitado muy escaso, no cristalino. Ni siquiera empleando el hidrato de sodio de la máxima concentración posible se consiguió mejor resultado; este fracaso puede deberse tal vez a que no se encontraron las condiciones óptimas en que trabajó el autor citado.

Para la preparación de los derivados alcoholados se pudo obtener la sal por fusión de la fenilenurea con el álcali sólido. Se prefirió el empleo del hidróxido de potasio, ya que en general las sales potásicas reaccionan más activamente que las correspondientes sales de sodio.

N-N'-Dimetilfenilurea

a). Con sal bipotásica. En un crisol de níquel se coloca hidróxido de potasio en ligero exceso sobre la cantidad requerida por la fenilurea a emplear; se funde el hidróxido con cuidado, y cuando se ha eliminado toda el agua que contiene se añade la fenilurea, agitando con una varilla, formándose una masa homogénea que solidifica rápidamente, aún sin disminuir la temperatura. Se deja enfriar, se machaca con rapidos para evitar hidratación y se coloca en un tubo; se añade exceso de yoduro de metilo, se cierra a la llama y se calienta en horno 3 horas a 150°.

Se abre el tubo una vez frío, se añade éter y se filtra; el éter se evapora a sequedad y el residuo obtenido se recrystaliza de ligroína, dando agujas que funden a 106°. Recrystalizando nuevamente de bencol da 106-108° como punto de fusión; de agua, funde a 63° Fischer y Fussenegger (1901), que obtuvieron el compuesto por oxidación del 2-hidroxil-1-3-dimetilbenzimidazol, dan punto de fusión 113° de bencol; de agua 63°.

b). Con sal de plata. Se partió de una sal que contenía 61 % de plata (mezclada probablemente con algo de óxido de plata), y se trató en las mismas condiciones que la sal potásica, aunque calentando durante más tiempo (8 horas) para aumentar el rendimiento. Por el mismo método se aisló un producto idéntico al anterior, que sin recrystalizar fundió a 100-102°, y recrystalizado de agua dió 60-62° como punto de fusión, no dando depresión la mezcla

con el citado más arriba.

c). Con mezcla de fenilenurea y óxido de plata. Se mezclaron cantidades equimoleculares de fenilenurea y óxido de plata, y se trataron con yoduro de metilo en la misma forma que se ha descrito anteriormente. Se obtuvo un producto cristalino que fundió a 100-102° (benzol) y 60-61° (agua), presentando los mismos caracteres que el citado en b); el rendimiento fué considerablemente menor. Los productos obtenidos por los tres métodos resultan pues idénticos.

N-N'-Dietilfenilenurea.

Se preparó la sal potásica por el mismo método utilizado en la obtención del derivado dimetilado (a); se añadió yoduro de etilo en exceso y se calentó en tubo cerrado 4 horas a 150-160°. Se dejó enfriar y una vez abierto el tubo se separó la porción líquida, que lleva disuelta la mayor parte del producto de la reacción; se lavó el yoduro de etilo con agua y se evaporó a sequedad. Quedó un residuo cristalino que se reocrystalizó con dificultad de alcohol acuoso, y mejor de pequeño volumen de ligreína.

Son cristales prismáticos incoloros, que funden a 70°. Muy soluble en los disolventes orgánicos corrientes, con excepción de la ligreína; poco soluble en agua.

Análisis: 45,34 mg. de substancia gastaron 19,10 cc. de ClH

0,025 N. Calculado para $C_{11}H_{11}O_2N$ (190), N 14,74 %. Encontrado:
N 14,75 %.

Fenilenurea. Sal de plata.

De acuerdo con las indicaciones de Heller (1925), se preparó la sal disolviendo la fenilenurea en agua caliente, agregando nitrato de plata en ligero exceso sobre la cantidad calculada, y añadiendo amoníaco diluido hasta que termina la precipitación.

Sin embargo el método presenta algunas dificultades no citadas en dicho trabajo, por lo cual consideramos útil darlas a conocer. En primer lugar la fenilenurea, insoluble en frío, no es más que medianamente soluble en agua caliente, lo que obliga a utilizar un considerable volumen de disolvente, resultando difícil la filtración rápida. Además el precipitado se disuelve con facilidad en exceso de amoníaco, y es muy difícil determinar con exactitud el punto final de la operación; por este motivo el rendimiento, muy bajo en todos los ensayos realizados, es también muy variable. Debe añadirse que es necesario filtrar el residuo rápidamente, antes de que el líquido se enfríe; de lo contrario se produce de inmediato precipitación de la fenilenurea aún disuelta, que impurifica la sal y llega a impedir totalmente la filtración. El resto de la plata queda en cambio en solución, a pesar de que la fenilenurea puede recuperarse totalmente por enfriamiento.

Aparte de la variación de rendimiento ya citada, cabe agregar que la composición del precipitado ha sido también muy distinta en las diferentes preparaciones efectuadas (el contenido en plata, determinado por calcinación, varió de 40 a 61 %, siendo el teórico 45 %). Esto se debe a impurificación de la sal de plata, ya sea con fenilenurea al enfriarse la solución, ya sea con óxido de plata, no habiendo podido encontrar nosotros un procedimiento para separar éste último, por ser su comportamiento frente al amoníaco muy semejante al de la sal.

A pesar de todo la preparación en medio acuoso resultó más conveniente que los ensayos realizados utilizando disolventes orgánicos.

La presencia efectiva de sal de plata en el precipitado obtenido por el método descripto se comprobó por la preparación de derivados substituídos sobre el oxígeno.

O-Benzólfenilenurea.

Tratando la sal de plata, obtenida en la forma indicada arriba, con cloruro de benzóilo disuelto en benzol, se obtuvieron por extracción con benzol caliente y enfriamiento cristales que fundieron, sin purificación, a 202-203°, confirmandose los resultados de Heller en su trabajo citado, quien da como punto de fusión 205°.

2-Cloro-benzimidazol.

1 g. de fenilenurea se coloca con un exceso de oxicloruro de fósforo en un tubo cerrado, y éste se calienta 4 horas a 165°. La fenilenurea se disuelve y reacciona; al dejar enfriar aparecen ya algunos cristales, pero no conviene separarlos por quedar en solución la mayor parte del producto obtenido. El oxicloruro en exceso se destila al vacío y queda un residuo aceitoso oscuro que tratado con agua solidifica pronto, y que es disuelto poco a poco por el ácido liberado durante la reacción. De esta solución se precipita el producto neutralizando con amoníaco diluído; se recristaliza de alcohol acuoso.

Cristales, prismas largos, que funden a 189-190°. Muy soluble en alcohol caliente, menos en frío; poco soluble en agua. Se disuelve en los ácidos y en los álcalis fuertes; insoluble en amoníaco.

Análisis: 28,02 mg. de substancia dieron 26,11 mg. de cloruro de plata. Calculado para $C_7H_5N_2Cl$ (152,5), Cl 23,26 %. Encontrado: Cl 23,04 %.

Manuelli y Recchi (1900), que prepararon este compuesto en la misma forma, lo describen como un polvo blanco que funde a 215° y se oscurece a la luz. Repetidas preparaciones de nuestro compuesto no nos dieron un punto de fusión superior a 189-190°, y los cristales son inalterables.

Reacciones del 2-cloro-benzimidazol.

Se hirvió el producto con hidróxido de sodio al 10 % durante una hora, y neutralizando una vez fría la solución resultante se obtuvieron cristales del mismo punto de fusión que la substancia primitiva. Repetido el tratamiento utilizando potasa alcohólica se obtuvo igualmente el producto inalterado.

Se probó también el tratamiento con alcoholato de sodio y alcohol, primero a ebullición y luego en tubo cerrado a 140°, varias horas; en ambos casos se obtuvieron cristales que fundieron a 188-189°, no habiendo sufrido el producto ninguna transformación. La ebullición con ácido nítrico al 10 % no le produjo tampoco modificación alguna.

En todos los casos citados se identificó la substancia resultante por no haber descendido el punto de fusión de su mezcla con una muestra del producto original.

Se hizo una fusión con hidróxido de potasio sólido, se tomó la masa con agua y se acidificó la solución; se obtuvo un precipitado en laminillas que fundió alrededor de los 305°, y que resultó ser fenilurea, pues mezclada con una muestra conocida no dió depresión al fundir.

Calentado el producto pocos grados por encima de su punto de fusión hubo desprendimiento de clorhídrico (reacción positiva con nitrato de plata), quedando un residuo que funde a más de 360°.

Hervido dos horas a reflujo con acético y acetato de plata no se produjo reacción alguna, recuperándose la substancia original; pero calentando 4 horas a 160° en tubo cerrado se obtuvo, en lugar del acetato, como podía esperarse, fenilurea, que se identificó por punto de fusión mezcla.

2-Anilido-benzimidazol.

Se hirvió el 2-cloro-benzimidazol con exceso de anilina durante una hora, y se destiló luego la anilina no reaccionante por arrastre con vapor de agua. El residuo se trató con clorhídrico diluido, en el cual se disolvió con lentitud, y por agregado de amoníaco diluido se obtuvo un precipitado cristalino incoloro, que se recristalizó de alcohol acuoso dando como punto de fusión 189°. Mezclado en partes iguales con el 2-cloro-benzimidazol fundió a 155-159°; no dió reacción de cloro.

Análisis: 35,74 mg. de substancia requirieron 20,10 cc. de ácido clorhídrico 0,025 N.

Calculado para $C_{13}H_{11}N_3$ (209), N 20,09 %. Encontrado:
N 19,70 %.

Este producto fué preparado por Deak y Dains (1933) por acción de la metil-isodifeniltiourea sobre la orto-fenilendiamina (punto de fusión 188° de benzol), siendo también idéntico a la imidazolona que Keller (1891) obtuvo anteriormente a partir de la

fenil-carbodiimida y la misma diamina.

5-Metilbenzimidazol.

Hirviendo pocos minutos la 3-4-toluidindiamina con ortoformiato de etilo sólo se recuperan cristales de punto de fusión 86-88°, que son de la diamina original.

Si la mezcla se hierve durante una hora se obtiene un jarabe espeso que se trata con agua amoniacal, donde es insoluble, tomando un aspecto de goma. Este residuo gomoso se lava varias veces con agua; se hierve luego con agua, y durante la ebullición se añade poco a poco alcohol hasta que la goma se disuelve totalmente; por enfriamiento precipita. Repitiendo esta operación varias veces se logran al fin cristales de punto de fusión 114°, que son de 5-metilbenzimidazol, como se comprueba por comparación con una muestra obtenida por tratamiento de la diamina con ácido fórmico. Bamberger y Berlé (1893) dan punto de fusión 111-112°.

5-Metilfenilurea.

4 g. de 3-4-diaminotolueno se mezclan bien con 5 g. de urea, y se calientan en baño de aceite en un tubo de ensayo aneho. La mezcla funde, y al llegar a los 150° se inicia la reacción, con desprendimiento de amoníaco y producción de espuma;

continuando el calentamiento la masa aumenta considerablemente de volumen, solidificándose. Se mantiene 10-15 minutos a 200° para completar la reacción. Una vez fría se disuelve la masa obtenida en 40 cc. de hidróxido de sodio 2 N., calentando para ayudar; se separan por filtración las impurezas no solubles, y acidificando lentamente con clorhídrico diluido se obtiene un precipitado abundante; recristalizado de agua da placas irregulares de punto de fusión 290°. Sandmeyer (1886) indica también 290°.

Poco soluble en agua fría, algo más en caliente; soluble en acético. Se disuelve en los álcalis fuertes, reprecipitando con ácidos.

Diuretano del 3-4-diaminotolueno.

Se preparó en la misma forma que el de la orto-fenilendiamina, por acción del clorocarbonato de etilo sobre la amina libre. Siguiendo el mismo procedimiento se aisló el diuretano, que fundió a 136°. Lussy (1874) da como punto de fusión 137°. No se encontró 5-metilfenilurea.

La aplicación del método con la diamina en solución clorofórmica o bencénica, calentando a ebullición la mezcla reaccionante, dió también el diuretano de punto de fusión 136-137°, no dando tampoco la correspondiente urea.

N-N'-Diacetil-5-metilfenilurea.

0,2 g. de 5-metilfenilurea se mezclan con 1 g. de acetato de sodio fundido, y se hierven a reflujo durante una hora con 3 cc. de anhídrido acético; se vierte luego la solución resultante sobre un exceso de agua, y al descomponerse el resto del anhídrido precipita un sólido que se filtra y recristaliza 4 veces de acético.

Cristales, agujas largas, que funden a 175°. Muy poco soluble en agua, soluble en alcohol y acético.

Análisis: 69,7 mg. gastaron 23,45 cc. de ácido clorhídrico 0,025 N.

Calculado para $C_{12}H_{12}O_3N_2$ (232), N 12,08 %. Encontrado: N 11,80 %.

N-N'-Dibenzoil-5-metilfenilurea.

0,6 g. de la urea se hierven una hora a reflujo con 5 cc. de cloruro de benzilo y 5 cc. de piridina; una vez fría se vierte la solución resultante sobre agua, quedando insoluble un aceite espeso y obscuro que se lava varias veces con agua, dejándose por la noche en contacto con ella para descomponer totalmente el exceso de cloruro. Se trata luego el aceite con 40-50 cc. de alcohol hirviendo, se deja enfriar y se filtra, recogiendo la parte insoluble. Se repite el tratamiento, y el residuo se

recristaliza 2 veces de acético.

Cristales, agujas finas, que funden a 209-211°. Insoluble en agua, soluble en acético, poco en alcohol.

Análisis: 91,7 mg. de substancia gastaron 20,5 cc de ácido clorhídrico 0,025 N.

Calculado para $C_{20}H_{16}O_3 N_2$ (356), N 7,87 %. Encontrado: N 7,83 %.

5-Metilfenilenurea. Sal de plata

Para su preparación se utilizó un método análogo al empleado para obtener la correspondiente sal de la fenilenurea. Las dificultades que se presentaron fueron todavía mayores, ya que la 5-metilfenilenurea es aún menos soluble en caliente que su homólogo inferior, y sólo se moja con extremada dificultad. Se obtuvo el mejor resultado cuando se operó de la siguiente manera: se humedecieron 2 g. de la urea con pocos cc. de alcohol, se agregaron 20-30 cc. de agua y la suspensión obtenida se volcó en un vaso con 1,5 litros de agua hirviente; después de hervir 15 minutos se filtró una parte no disuelta y se dejó entibiar la solución. En esas condiciones la 5-metilfenilenurea no comienza aún a precipitar, por lo cual puede añadirse el nitrato de plata y el amoníaco con mayor comodidad que trabajando en caliente. El precipitado obtenido es en general más blanco y parece estar menos contaminado que en el caso de la fenilenurea; es también soluble en ex-

ceso de amoníaco. El rendimiento conseguido fué inferior al 25 %.

O-Benzoil-5-metilfenilurea.

Su preparación fué semejante a la del correspondiente derivado de la fenilurea. Un gramo de sal de plata se suspendió en benzol, se añadió la cantidad equivalente de cloruro de benzilo y se agitó fuertemente durante varios minutos, dejando hasta el día siguiente. Se agregó entonces más benzol, se calentó a ebullición y filtró rápidamente, repitiendo dos veces la extracción. Evaporando el filtrado a pequeño volumen y dejando enfriar se obtuvieron prismas largos que recristalizados de benzol fundieron a 190°.

Análisis: 4,75 mg. de substancia dieron 0,495 cc. de N (25°, 754 mm.).

Calculado para $C_{15}H_{12}O_2N_2$ (252), N 11,12%. Encontrado: N 11,04 %.

Tentativa de preparación de la dibenzo-(1-3)-diazepina.

Se hirvieron durante una hora 0,5 g. de o-o'-diaminodifenilo con 2 cc. de ácido fórmico. El ácido en exceso se destiló a vacío y quedó un residuo que se disolvió en agua; se eliminó por filtración una porción insoluble, y por añadido de amoníaco se obtuvo un precipitado pastoso que se lavó va-

rias veces con agua y se secó bien; se trató de recrystalizar de varios disolventes, pero no se tuvo éxito.

Un ensayo realizado en la misma forma, pero empleando ortoforniato de etilo, no dió tampoco mejor resultado.

Difenilenurea.

Materias primas. Se partió del orto-nitroclorobenceno, que se condensó con polvo de cobre según Niementowski (1901), obteniéndose el o-o'-dinitrodifenilo de punto de fusión 126°. Siguiendo al mismo autor se redujo el dinitroderivado a o-o'-diaminodifenilo, de punto de fusión 81°, por medio de estaño y ácido clorhídrico. En ambos casos se consiguió el rendimiento indicado por el autor.

Preparación. La difenilenurea se obtiene fácilmente por el método del mismo Niementowski, fundiendo la o-o'-difencilendiamina con un exceso de urea (pesos iguales), a 190-205°, durante 15 minutos, en baño de aceite.

La mezcla funde, se desprende amoníaco y finalmente la masa se solidifica; una vez fría se macera con clorhídrico 2 N., se filtra y lava primero con clorhídrico y luego con agua. Se purifica disolviendo en acético hirviendo, y precipitando por añadido de agua. Se obtienen cristales que funden a 310°; Niementowski da también 310°.

Diuretano de la o-o'-difenilendiamina.

Siguiendo el mismo procedimiento que en el caso de la orto-fenilendiamina se obtuvo un producto cristalino, agujas blancas, que recrystalizado de alcohol dió como punto de fusión 131°.

Soluble en alcohol y en la mayor parte de los disolventes orgánicos; insoluble en agua.

Este producto resultó idéntico al obtenido por Labriola (no publicado) por degradación de Curtius de la hidracida del ácido difénico. Punto de fusión mezcla sin depresión.

Análisis: 22,05 mg. de substancia dieron 52,95 mg. de CO y 12,54 mg. de H O.

Calculado para $C_{18}H_{20}O_4N_2$ (328), C 65,85 %; H 6,15 %.
Encontrado: C 65,49 %; H 6,35 %.

H-H'-Dibenzoil-difenilurea.

0,5 g. de difenilurea se mezclan con 3 cc. de cloruro de benzilo y 3 cc. de piridina, calentándose una hora a ebullición; se vierte sobre agua el producto obtenido, quedando insoluble un aceite espeso, de color pardo, que se lava dos o tres veces por decantación con agua, y se deja en contacto con ella por la noche. Se digiere luego el aceite con poco alcohol, para disolver el benzoino formado, y se filtra; la porción insoluble se re-

crystaliza de alcohol y se obtienen cristales incoloros, placas hexagonales, que funden a 195°.

Insoluble en agua; medianamente soluble en alcohol caliente, poco en frío.

Análisis: 102,9 mg. de substancia gastaron 18,3 cc. de ClH 0,025 N.

Calculado para $C_{27}H_{18}O_3N_2$ (418), N 6,70 %. Encontrado: N 6,23 %.

N-N'-Diacetil-difenilurea.

La acetilación sólo se consigue mediante el empleo de acetato de sodio como agente deshidratante, habiendo fracasado la utilización de anhídrido acético y piridina.

0,3 g. de difenilurea con 1 g. de acetato de sodio fundido y 5 cc. de anhídrido acético se calientan una hora a ebullición; terminado el calentamiento se vierte el producto en agua, y se obtiene directamente un precipitado cristalino a medida que se descompone el anhídrido acético restante.

Se filtra, recristaliza de alcohol acuoso y se obtienen cristales incoloros, octaedros, que funden a 170°. Solubles en alcohol, aún en frío; insolubles en agua.

Análisis: 38,6 mg. de substancia gastaron 23,10 cc. de ClH 0,025 N.

Calculado para $C_{17}H_{14}O_3N_2$ (294), N 9,53 %. Encontrado:
N 9,16 %.

Difenilurea, Sal de plata: tentativa de obtención.

Todos los ensayos realizados para obtenerla fracasaron. La difenilurea, a diferencia de sus similares de la serie benédica, es prácticamente insoluble en agua, aún en caliente; la preparación en medio acuoso, la más cómoda de todas en los otros casos, fué imposible por estas razones.

Se ensayaron luego diversos disolventes miscibles con agua: alcohol, dicxano, glicol, cellosolve, en los cuales es soluble la difenilurea y también el nitrato de plata. Empleando los tres últimos se produjo una intensa reducción al mezclar las soluciones de ambas sustancias; se ensayó su purificación, pero los resultados no fueron mejores. Trabajando en solución alcohólica en caliente (donde la difenilurea se disuelve alrededor de 0,3 %), no hubo reducción, pero al añadir amoníaco sólo se produjo un precipitado muy escaso, no trabajable; diluyendo con agua y enfriando precipitó la difenilurea inalterada, manteniéndose la plata en solución.

N-N'-Diethyl-difenilurea.

0,5 g. de difenilurea se funden con cuidado, en un crisol de níquel, con hidróxido de potasio en ligero exceso sobre la cantidad teórica. La sal potásica obtenida de este modo se seca bien, pulverizándola previamente, y se trata con un exceso de yoduro de etilo en tubo cerrado, calentando 4 horas en horno a 150-160°. Una vez frío se trata el contenido del tubo con agua caliente, separando y lavando nuevamente con agua la capa de yoduro de etilo que lleva disuelto la mayor parte del producto de condensación. Se evapora el disolvente y el residuo sólido se disuelve en alcohol, de donde cristaliza en forma de prismas incolores que recristalizados varias veces funden a 110-111°.

Insoluble en agua; fácilmente soluble en alcohol caliente, menos en frío.

Análisis: 24,71 mg. de sustancia dieron 2,28 cc. de N (20°, 761 mm.).

Calculado para $C_{17}H_{18}O N_2$ (266), N 10,52 %. Encontrado: N 10,76 %.

Perimidina.

0,5 g. de 1-8-diaminonaftaleno se calientan a ebullición con 2 cc. de ortoformiato de etilo. Apenas iniciada la reacción ésta continúa desarrollándose espontáneamente, y por

enfriamiento da un abundante precipitado cristalino; filtrado éste, y recristalizado varias veces de alcohol diluido, se presenta como agujas amarillo-verdosas que funden a 235° con descomposición, emnegreciendo ya desde 220°. Sachs (1909) da como punto de fusión 222°, con emnegrecimiento desde 210°.

Perinidona.

Ensayo de purificación de la 1-8-diamino-naftalina. En un comienzo se dispuso de diamina de la casa Kodak, de un color muy obscuro. Los ensayos efectuados para purificarla, por destilación o por cristalización de alcohol diluido, según indica Sachs (1909) en su trabajo, no dieron resultado. Sin embargo este producto pudo ser utilizado para la preparación de perinidona, aunque con escaso rendimiento, en la forma que se describe ulteriormente.

Preparación de la 1-8-diaminonaftalina. El 1-8-dinitronaftaleno necesario se obtuvo por nitración del 1-nitronaftaleno, separando los dos isómeros 1-5 y 1-8 que se forman de acuerdo a las indicaciones de Hodson y Walker (1933). Su punto de fusión es 171°.

La diamina se preparó reduciendo el dinitroderivado por medio del tri-ioduro de fósforo, como ya le había realizado de Aguiar (1874). La preparación del compuesto reductor y su aplicación a este caso se efectuó sin embargo según Giral (1933), quien

le utilizó para la reducción del 2-metil-1-8-dinitronaftaleno. El 1-8-diaminonaftaleno reacciona bastante intensamente con el triioduro de fósforo, pero aparentemente algo menos que con el compuesto empleado por Giral, pues da tiempo suficiente para llevar a cabo la mezcla de las dos substancias y volcarla en agua sin que la reacción se inicie. El rendimiento en iodhidrato fué el 75 % del teórico.

Para obtener la diamina libre se suspendió dicho producto en agua y se trató con hidróxido de sodio al 10 %; se extrajo todo con éter, y el residuo se cristalizó disolviendo en alcohol, adicionando agua hasta turbidez y estacionando a 0° durante 24 horas. Punto de fusión 66°.

Perimidona.

a). Por fusión con urea. Para su preparación se empleó la 1-8-diaminonaftalina Kodak.

Dos gramos de la diamina y 4 g. de urea se mezclan y se licúan en baño de aceite. A los 180° comienza la reacción, con desprendimiento de amoníaco; el contenido del tubo se solidifica dando una masa obscura. Se continúa elevando la temperatura hasta 200°, a la cual se lo mantiene durante 10 minutos. La masa resultante se digiere con acético hirviendo y se filtra; la perimidona pasa a solución y cristaliza por enfriamiento. Se filtra y recristaliza de acético, obteniéndose como agujas que funden a 205°.

Sachs da 305°.

b). Por tratamiento con clorocarbonato de etilo. Dos gramos de diamina se disuelven con ayuda de calor en 25 cc. de bencol, y se añaden 1,3 g. de clorocarbonato de etilo; se produce de inmediato un precipitado. Se calienta luego todo a ebullición, manteniéndose en esas condiciones durante una hora. Se deja enfriar bien, se filtra el insoluble y se trata con una mezcla de amoníaco diluido y éter; se filtra nuevamente el residuo sólido y se recrystaliza de acético. Se obtienen cristales que funden a 304° y que son de perimidona (punto de fusión mezcla sin depresión).

Evaporando la solución benzólica se aíslan unos cristales que recrystalizados de alcohol funden a 174°, y son del diuretano de la 1-8-diaminonaftalina, comprobado mediante punto de fusión mezcla.

Diuretano de la 1-8-diaminonaftalina.

Un gramo de diamina, bien pulverizada, se trata con un exceso de clorocarbonato de etilo; se produce elevación de temperatura, calentándose luego suavemente y con agitación durante unos minutos para que la reacción sea completa. Se añade agua, que descompone el exceso de clorocarbonato, y se filtra el sólido que queda; éste se recrystaliza varias veces de alcohol, obteniéndose el diuretano de punto de fusión 174°, como a-

gujas incoloras, insolubles en agua, solubles en alcohol, bencol y éter.

Análisis: 4,925 mg. de substancia dieron 0,403 cc. de N (24°, 756 mm.).

Calculado para $C_{16}H_{18}O_2N_2$ (302), N 9,28 %. Encontrado: N 9,37 %.

N-N'-Diacetilperimidona.

0,5 g. de perimidona se hierven durante una hora con 0,5 g. de acetato de sodio fundido y 3 cc. de anhídrido acético. Terminado el calentamiento se vierte en agua, y el sólido que precipita una vez descompuesto el anhídrido restante se filtra, lava y recristaliza de alcohol. Agujas finas, que funden a 175°.

Insoluble en agua; soluble en alcohol y acético calientes, poco en frío.

Análisis: 4,865 mg de substancia dieron 0,450 cc. de N (27°, 753 mm.).

Calculado para $C_{15}H_{12}O_3N_2$ (268), N 10,46 %. Encontrado: N 10,43 %.

N-N'-Dibenzoylperimidona.

0,5 g. de perimidona se tratan con 5 cc. de piridina y 5 cc. de cloruro de bencilo, y se hierven durante una hora. Una vez fría se vierte la solución en agua, precipitando un aceite que se lava varias veces con agua en los días siguientes, con lo cual toma un aspecto semi-sólido. Se digiere entonces con alcohol y se filtra el residuo insoluble; este residuo recristalizado de alcohol da agujas de punto de fusión 209-211°.

Insoluble en agua, poco soluble en alcohol y acético fríos más en caliente.

Análisis: 3,834 mg. de substancia dieron 0,260 cc. de N (23°, 753 mm.).

Calculado para $C_{25}H_{16}O_3N_2$ (372), N 7,53 %. Encontrado: N 7,68 %.

Perimidona. Tentativa de obtención de la sal de plata.

La perimidona es una substancia muy poco soluble en agua, y por lo tanto la preparación de una sal de plata en ese medio resultó imposible.

Como la perimidona es algo soluble en varios disolventes orgánicos, que también disuelven pequeñas cantidades de nitrato de plata, se ensayó su empleo. Pero, lo mismo que en el caso de la o-o'-difenilurea, su utilización fracasó porque se produce

muy pronto una reducción con precipitación de plata metálica, lo que impide operar ulteriormente con el producto.

RESUMEN Y CONCLUSIONES/

I)- Se ha estudiado la formación y las reacciones de algunos ciclos que contienen el sistema $-NH-CO-NH-$.

II)- Por acción del ácido fórmico o del ortoformiato de etilo se forma más fácilmente el núcleo de la perimidina que los del benzimidazol y 5-metil-benzimidazol. Con la o-o'-difenilendiamina no pudo obtenerse ningún producto cristalino haciendo actuar los reactivos citados.

III)- Por acción del clorocarbonato de etilo sobre la orto-fenilendiamina, el 3-4-diaminotolueno, la o-o'-difenilendiamina y el 1-8-diaminonaftaleno, sólo con el último de ellos se logra, en condiciones especiales, la producción de un ciclo. Con todos los demás se forman únicamente los correspondientes diuretanos.

IV)- Como lo hiciera Heller para la fenilurea, puede ponerse en evidencia que en la 5-metil-fenilurea existe una tautomería lactama-lactina.

V)- En los ciclos de la o-o'-difenilurea y de la perimidona esa tautomería no pudo demostrarse, sin que deba afirmarse por éste su inexistencia, ya que dicho resultado negativo previe-

ne principalmente de los métodos empleados, no aplicables a esos
ciclos por las propiedades físicas y químicas de los mismos.

En el curso del presente trabajo se han pre-
parado y caracterizado las siguientes sustancias no descritas
en la literatura:

- 1)- N-N'-Dietyl-fenilenurea.
 - 2)- N-N'-Diacetil-5-metilfenilenurea.
 - 3)- N-N'-Dibensoyl-5-metilfenilenurea.
 - 4)- O-Benzoyl-5-metilfenilenurea.
 - 5)- N-N'-Diacetil-difenilenurea.
 - 6)- N-N'-Dibensoyl-difenilenurea.
 - 7)- N-N'-Dietyl-difenilenurea.
 - 8)- 1-8-Diaminonaftalina-diuretano.
 - 9)- N-N'-Diacetil-perimidona.
 - 10)- N-N'-Dibensoyl-perimidona.
-

BIBLIOGRAFIA

- de Aguiar.- Ber. 7, 306 (1874).
- Bamberger y Berlé.- Ann. 273, 321 (1893).
- Beck y Dains.- J. Am. Chem. Soc. 55, 4986 (1933)
- Ekelley y Wells.- Ber. 38, 2260 (1905).
- Fischer y Fussenegger.- Ber. 34, 939 (1901).
- Giral.- An. Soc. Esp. Física y Química 31, 861 (1933).
- Grassi-Cristaldi y Lombardi.- Gas. Chim. It. 25, I, 225 (1895).
- Hartmann.- Ber. 23, 1046 (1890).
- Heller.- J. Prak. Chem. 2 111, 1 (1925).
- Hodson y Walker.- J. Chem. Soc. 1933, 1346.
- Keller.- Ber. 24, 2498 (1891).
- Kyn.- J. Prak. Chem. 2 75, 323 (1907).
- Kyn y Ratner.- Ber. 45, 3253 (1919).
- Labriola.- En publicación; comunicación privada.
- Ladenburg.- Ber. 8, 677 (1875).
- " - Ber. 10, 1123 (1877).
- Lussy.- Ber. 7, 1263 (1874).
- Manuelli y Recchi.- R. A. Lincei. 5 9, II, 269 (1900).- Chem.
Zent. II, 1207 (1900).
- Niemcewicz.- Ber. 34, 3325 y sig. (1901).
- Rudolph.- Ber. 12, 1295 (1878).

Sachs.- Ann. 265, 125 (1902).

Sandmeyer.- Ber. 19, 2654 (1886).

Shin-ichi-Sako.- Mem. Coll. Eng. Kyushu, Imp. Univ. 6, 263 (1932)-

- Chem. Abst. 26, 3246 (1932).

Snape.- J. Chem. Soc. 40, 7973 (1881).

Wandt.- Ber. 11, 826 (1878).
