

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

## ESTUDIO

SOBRE LA

# ACCIÓN DEL ÁCIDO ARSÉNICO Y DERIVADOS

SOBRE LOS

## NITROFENOLES

POR EL

DR. OCTORINO RODOLFO PEPE

De la *Revista de la Facultad de Química y Farmacia*, La Plata,  
tomo V. parte 1ª, pág. 105 y siguientes

TESIS no 49

BUENOS AIRES

ESTABLECIMIENTO GRÁFICO TOMÁS PALUMBO

DRID - 325

28



Inv.  
56084





UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

---

## ESTUDIO

SOBRE LA

# ACCIÓN DEL ÁCIDO ARSÉNICO Y DERIVADOS

SOBRE LOS

## NITROFENOLES

POR EL

DR. OCTORINO RODOLFO PEPE

---

De la *Revista de la Facultad de Química y Farmacia, La Plata*,  
tomo V. parte 1<sup>a</sup>, pág. 105 y siguientes

---

BUENOS AIRES  
ESTABLECIMIENTO GRÁFICO TOMÁS PALUMBO  
321 - LA MADRID - 325  
1928



# ESTUDIO SOBRE LA ACCIÓN DEL ÁCIDO ARSÉNICO Y DERIVADOS SOBRE LOS NITROFENOLES (\*)

POR EL

DOCTOR OCTORINO RODOLFO PEPE

---

A medida que los trabajos de laboratorio permiten conocer nuevas combinaciones orgánicas en las que se introducen elementos que figuraban solamente en los compuestos minerales, crece notablemente el campo de la química orgánica, presentando más puntos de contacto con la química inorgánica. Se conoce actualmente una cantidad enorme de compuestos de esta naturaleza a los que se designa bajo el nombre de compuestos organometálicos y organometalóidicos según la naturaleza del propio elemento introducido. Entre estos compuestos merecen capítulo a parte los arsenicales, en los que debido a sus importantes aplicaciones terapéuticas tanto se ha trabajado. En los compuestos cíclicos, el arsénico como los demás elementos, puede hallarse fuera del núcleo o formando parte del mismo, constituyendo en este último caso los heterocíclicos arsenicales: sobre estos compuestos que son más recientes y en los que consiguientemente hay menor labor realizada, merecen citarse los trabajos del doctor Zappi, quien ha introducido la nomenclatura de Arsepidinas para los arsenicales análogos a la piperidina, por él descubiertos (1).

Nuestro modesto trabajo se ocupa en cambio de los otros compuestos arsenicales, siendo solo una contribución a cuanto se ha hecho respecto a la síntesis del conocido compuesto químicamente denominado diclorhidrato de diamino 3-3', dihidroxi 4-4' arseno benceno, conocido vulgarmente con el nombre de « Salvarsan », y que también se denomina « Arsenobenzol » « Diarsenol », « Arsenobillon », « Khar-sivan », « Arsfenamina » o « 606 » de la serie de Ehrlich. La fase final

(\*) Tesis presentada a la Facultad de Química y Farmacia para optar al grado de doctor en química.

de uno de los procedimientos de obtención del mismo, el más empleado, consiste en la reducción del ácido 3 nitro 4 hidroxifenil arsénico.

Ahora bien; hemos revisado todos los procedimientos seguidos para la obtención del ácido 3 nitro 4 hidroxifenil arsénico. Entre esos procedimientos, el más corto es el de nitración del ácido hidroxifenil arsénico, previamente obtenido, a partir del fenol, tratado por el ácido arsénico, según la reacción de Béchamp. No hemos encontrado, en nuestra recorrida bibliográfica, ninguna cita respecto de la obtención de este mismo compuesto por acción directa del ácido arsénico sobre el orto nitro fenol. Esto nos llamó la atención, pues dada la facilidad con que pueden obtenerse los nitrofenoles sería un método práctico el que permitiera llegar al ácido antes citado por extensión de la reacción de Béchamp al orto nitro fenol.

En el presente trabajo estudiamos esta reacción, que constituye nuestro principal objeto, pero encuadrándolo en el tema propuesto que es más general y que se refiere a la acción de los compuestos del arsénico sobre los diferentes nitrofenoles.

A continuación ordenamos la exposición de la labor realizada acompañada de la teoría tenida en cuenta en los diferentes casos, no como obstáculo sino como guía. En ella seremos lo más breve posible habiendo debido suprimir la cita de muchas experiencias cuya realización fué necesaria para nuestra personal ilustración, a fin de salvar dudas surgidas en el desarrollo de nuestra labor. Por tal circunstancia en más de una ocasión hubimos de apartarnos de nuestro tema para ocuparnos de otros no menos interesantes pero que dilataron la terminación del presente trabajo. En cambio, el provecho de esa aparente pérdida de tiempo está en que han quedado abiertas sendas de nuevos trabajos que pensamos proseguir, y queremos dejar esto escrito no como un deseo sino como formal promesa de algo que adquiere de esta manera el carácter de un compromiso contraído.

## PARTE TEORICA

### CAPÍTULO I

#### MÉTODOS GENERALES DE INTRODUCCION DE ARSENICO EN LA MOLE- CULA ORGANICA Y SU APLICACION A LOS CASOS PROPUESTOS

Nuestra primera preocupación fué encontrar los compuestos del arsénico más indicados para efectuar nuestros ensayos sobre los nitrofenoles. Orientamos la labor en dos sentidos:

1.º Estudio de todas las formas bajo las cuales se presenta el arsénico en las combinaciones minerales.

2.º Estudio de los procedimientos patentados hasta el presente en la obtención de los diferentes compuestos orgánicos de arsénico, y consideraciones teóricas acerca de la practicabilidad de dichos procedimientos para nuestro caso. Ambos estudios tendían a un mismo objeto: elección del arsenical o arsenicales y del método operatorio a emplear.

A fin de no dilatar el presente trabajo omitimos el desarrollo del primer punto concretándonos a exponer brevemente los diferentes métodos de introducción de arsénico utilizados hasta el presente según consta en la literatura consultada. En particular nos interesaban los métodos aplicados para los compuestos de la serie aromática por ser de tal naturaleza los que nos proponíamos obtener.

*Primer método.*— El primer método empleado para la obtención de arsenicales orgánicos y que fué casualmente descubierto por Louis Claude Cadet de Gassicourt en 1760, consiste en la acción del calor sobre una mezcla de acetato de potasio y anhídrido arsenioso, la que conduce al cacodilo y sobre todo al óxido de cacodilo (2). Esta reacción se explica químicamente, considerando que por el calor, el acetato de potasio se descompone: en ausencia del anhídrido arsenioso esta descomposición daría lugar a carbonato de sodio y acetona; en presencia del anhídrido arsenioso este interviene cediendo oxígeno, se desprende anhídrido carbónico y los grupos metilo se unen al arsénico, obteniéndose un derivado del grupo de las arsinas, siendo el cacodilo la tetra-metil-diarsina y el óxido de cacodilo el óxido de dimetilarsina, según quedó establecido por los trabajos de Thenard,

Bunsen, Berzelius y otros investigadores. Este fenómeno se expresa generalmente por la ecuación:



Pero ella no representa cuantitativamente la reacción operada pues simultáneamente tiene lugar, la reducción en pequeña cantidad del anhídrido arsenioso a arsénico metálico, desprendimiento de metano e hidrocarburos no saturados y reducción de una parte del óxido de cacodilo a cacodilo, siendo éste el que da al líquido de Cadet sus características de líquido fumante e inflamable.

Como fácilmente se comprende, este método no puede ser aplicado en el caso de los nitrofenoles. Una analogía teórica podría encontrarse haciendo abstracción de los demás grupos funcionales que pueden influir haciendo variar fundamentalmente la reacción si en los nitrofenoles hubiera además un grupo carboxilo, esto es, si se tratara de un cuerpo como el ácido 3 nitro 2 hidróxibenzoico (ácido 3 nitro salicílico) cuya sal sódica podría tratarse por anhídrido arsenioso de manera análoga. Pero entre los compuestos de la serie aromática no se registra tal método de obtención en ningún caso, ni aún en el más sencillo: en efecto el óxido de difenilarsina no se obtiene por la acción del anhídrido arsenioso sobre el benzoato de sodio o de potasio; se citan como métodos de obtención la acción de la potasa alcohólica sobre la cloro difenilarsina o la acción del anhídrido arsenioso sobre el bromuro de fenil magnesio en solución etérea. Por lo demás no ha dado resultado ni aún para la obtención de los homólogos alifáticos.

*Segundo método.* — El segundo método que se presenta a nuestra consideración es el que permitió en 1853 a Landolt obtener homólogos del cacodilo y consiste en la acción de la aleación de arsénico y sodio sobre los yoduros de alkilo (3). Landolt aplicó este procedimiento sobre el yoduro de etilo; Cahours y Riche lo aplicaron a la síntesis del cacodilo, y otros investigadores a los homólogos conteniendo grupos propilo, butilo y amilo. En la aleación de sodio y arsénico estos elementos parecen hallarse formando los compuestos  $\text{AsNa}_3$  y  $\text{AsNa}_2$  pues se obtienen al mismo tiempo que los derivados cacodílicos tri-alkil-arsinas.

Podría pensarse en la posibilidad de obtención de arilarsinas por el mismo procedimiento aplicado a los derivados halogenados aromáticos, esto es, haciendo actuar la aleación de sodio y arsénico sobre el



yodobenceno o sobre un derivado halogenado complejo como sería el derivado de algún nitrofenol. No hemos aplicado este método en nuestras experiencias por las siguientes razones: en primer lugar porque nos apartaríamos del tema propuesto en cuanto se partiría de un derivado que tiene además de los grupos nitro y oxhidrilo, otro elemento sustituyente, el halógeno; en segundo lugar porque en la literatura consultada no se registra tal método para los derivados arílicos lo que se explica dado el diferente carácter de los derivados halogenados aromáticos respecto de los alifáticos; sin tener en cuenta además que la aleación de sodio y arsénico podría actuar en el caso particular sobre los otros grupos de la molécula bencénica.

*Tercer método.* — Una variante introducida en este método consiste en sustituir la aleación de arsénico y sodio por arsénico libre, el cual se trata por los yoduros de alkilo en tubos sellados a 160-200° (Cahours) o bien se opera con arsénico amorfo a temperatura ordinaria (Auger). Se obtienen así compuestos cuaternarios, esto es, halogenuros de tetraalkilarsonio (4). Tampoco se ha aplicado esta reacción a los compuestos aromáticos y por su analogía con la anterior debemos repetir las mismas consideraciones.

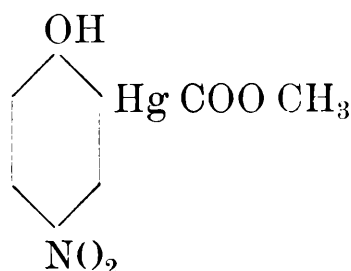
*Cuarto método.* — Otra variante consiste en el tratamiento de los yoduros de alkilo por amalgama de arsénico: se obtienen también principalmente yoduros de tetraalkilarsonio (5). El mismo comentario puede ser repetido.

*Quinto método.* — Un compuesto inorgánico del arsénico muy empleado en síntesis es el cloruro de arsénico. Su acción sobre los derivados organo-zíncicos conduce a trialkilarsinas (6). Si en lugar del cloruro de arsénico se parte del cloruro de dialkilarsina y sobre él se hace actuar el zincalkilo se obtienen trialkilarsinas en las que los grupos alkilos pueden ser diferentes. Este método no se registra para las arilaminas.

*Sexto método.* — La acción del cloruro de arsénico sobre los derivados orgánicos del mercurio es más general. Con los dialkilmercurios se obtienen monoalkilarsinas dihalogenadas. Con los derivados arilados del mercurio se obtienen monoarilarsinas dihalogenadas o diarilarsinas monohalogenadas (8). Como derivado arilado de mercurio puede emplearse un diarilmercurio (Michaelis) o bien el cloruro de arilmercurio (Roeder) (9). Este método no solamente puede aplicarse sino que ha sido aplicado al caso de los nitrofenoles (9).

Para ello debe transformarse previamente el nitrofenol en el deri-

vado mercuríco. En general esta « mercurización » (\*) se efectúa tratando la sustancia orgánica con acetato de mercurio en solución acética. « El paranitrofenol fija el mercurio de un modo casi instantáneo, dando un solo derivado mercurial: con el ortonitrofenol se obtiene una mezcla de los dos derivados monomercuriales con el derivado dimercurial » (10). El acetato de arilmercurio resultante es



transformando por doble descomposición con cloruro de calcio (u otro cloruro metálico adecuado) en cloruro de arilmercurio.

Una vez obtenido el compuesto de mercurio éste es calentado a 100° con cloruro de arsénico con lo que se obtiene la correspondiente dicloroarsina. Habiendo en la molécula grupos carboxilos, oxhidrilo (como en los nitrofenoles) o aminos, estos deben ser protegidos por alquilación o acetilación para evitar las reacciones secundarias que con ellos operaría el cloruro de arsénico (8).

No nos hemos ocupado de este método porque además de que él ha sido ya aplicado por otros investigadores, su estudio nos apartaría del tema en cuanto no se trata de la introducción directa del arsénico en la molécula orgánica sino por desplazamiento de mercurio previamente introducido.

*Séptimo método.* — El cloruro de arsénico actúa también sobre los compuestos organomagnesianos. En este caso puede usarse, también, en cambio del cloruro, el bromuro de arsénico. El método permite llegar a compuestos alifáticos o aromáticos según que se parta de yoduros de alquil o de arilmagnesio (8). Se llega exclusivamente a derivados trialkilados o triarilados cuando el reactivo de Grignard se emplea en exceso; pero puede llegarse a derivados primarios y secundarios empleando dicho reactivo en proporciones convenientes. Por otra parte de los derivados terciarios puede pasarse a los secundarios y

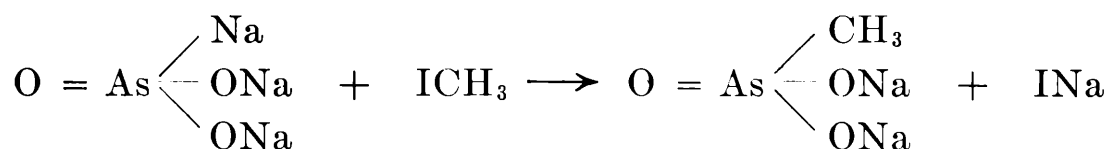
(\*) Así como se expresa con los términos de nitración, sulfonación y halogenación, a la introducción de grupos nitro, sulfónico y elementos halógenos en la molécula orgánica, se denomina con el término « mercurización » a la introducción de mercurio en la misma.

primarios mediante tratamiento con nuevas cantidades de cloruro de arsénico.

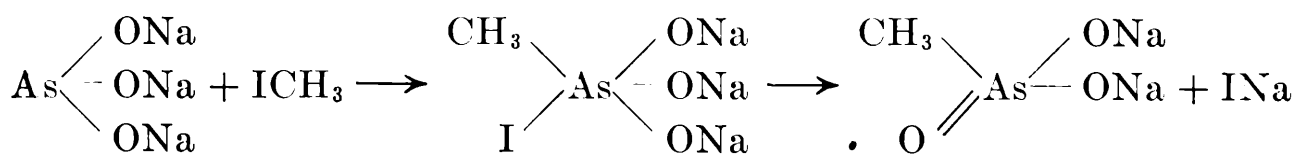
También hemos desechado este método por razones análogas a las expuestas para los métodos anteriores.

*Octavo método.* — Se obtienen también compuestos arsenicales orgánicos por acción de los halogenuros de arsénico sobre los hidrocarburos acetilénicos: se abre una ligadura fijándose en un extremo un átomo de halógeno y en el otro, el grupo  $\text{AsX}_2$ . Una adición análoga se obtiene por acción de una mezcla de ácido arsenioso y cloruro de tionilo: sobre un carbono se fija un átomo de halógeno y sobre el otro el grupo  $\text{AsO}$  (12). Se trata de una reacción particular a los compuestos acetilénicos y que por tanto no nos interesa.

*Noveno método.* — Otro compuesto mineral de arsénico utilizado en síntesis es el arsenito de sodio: éste puede ser metilado (y en general alquilado) cuando se trata por sulfato o yoduro de metilo. En su origen fué propuesto por Meyer en 1883 para la preparación del metilarsinato sódico (Arrhenal). Más adelante, en 1889, fué modificado por Klin-ger y Kreutz y en 1905 generalizado por Dehn para la obtención de los ácidos etil, propil, isoamil y benzilarsinico (13). Esta reacción se explica de dos maneras diferentes: o bien debe admitirse que el arsenito actúa bajo una forma tautómera en la cual el arsénico pasa a penta-valente, hallándose unido directamente a uno de los átomos de sodio por una valencia, de modo que en presencia del yoduro de metilo el sodio es reemplazado por el grupo metilo y se forma yoduro de sodio:



o bien que el yoduro de metilo se fija primeramente sobre el átomo de arsénico el cual pasa a pentavalente, pero el compuesto formado pierde  $\text{INa}$  y se origina así el metilarsinato disódico:



No se ha aplicado esta reacción a los compuestos aromáticos halogenados en el núcleo sino solamente un método que puede conside-

rarse una variante de la misma. En efecto, en trabajos recientes Rosmund (14) ha obtenido pequeñas cantidades de ácido fenilarsínico calentando bromobenceno con arsenito tripotásico acuoso y una pequeña cantidad de sulfato de cobre en tubo sellado a 180-200°.

Pero aún cuando este método diera resultados positivos con moléculas más complejas como en el caso de los nitrofenoles debería haber siempre un átomo de halógeno unido al núcleo en el lugar en que quiere introducirse el arsénico, no pudiendo aplicarse directamente sobre aquéllos.

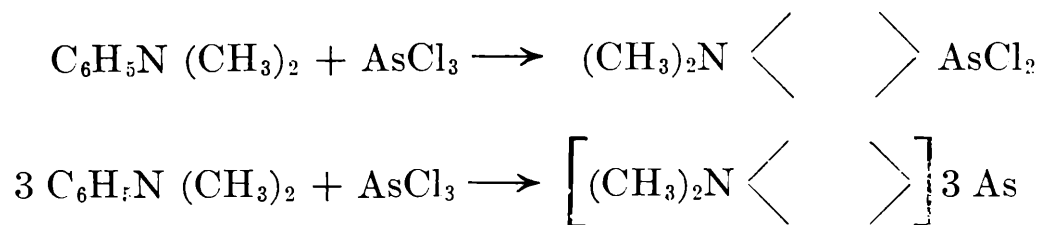
*Décimo método.* — Existe un método basado en una reacción análoga a la de Wurtz (hidrocarburos acíclicos) y Fittig (hidrocarburos aromáticos) y que consiste en la acción del sodio sobre una mezcla de cloruro de arsénico y un compuesto halogenado. Esta reacción (15) descubierta por Michaelis y sus colaboradores ha sido aplicada para la obtención de arsinas alifáticas dihalogenadas y de arsinas aromáticas terciarias, pero como en el caso anterior debe partirse de un compuesto halogenado.

Hemos revisado hasta ahora los métodos de introducción de arsénico particulares a la serie grasa o utilizables para los cuerpos de ambas series. Veremos en adelante los métodos aplicados exclusivamente para los compuestos aromáticos lo que nos es de mayor interés pues de tal naturaleza son los que constituyen el objeto de nuestro estudio.

*Undécimo método.* — En primer lugar citaremos una reacción que presenta cierta analogía con la que acabamos de exponer: nos referimos a la acción del cloruro de arsénico sobre los derivados aromáticos halogenados, en presencia de cloruro de aluminio y que puede considerarse una extensión de la reacción de Friedel y Crafts. Sin embargo este método que da buenos resultados para la obtención de los cloruros de arilfosfinas no se presta para las arsinas las que solo dan productos alquitranosos (16).

*Duodécimo método.* — « En ciertos ejemplo Michaelis encontró que el arsénico podía ser introducido en los núcleos aromáticos sin la intervención de diarilmercurio ni de sodio. El cloruro de fenilarsina y el de difenilarsina fueron producidos haciendo pasar los vapores de benceno y cloruro de arsénico a través de un tubo calentado al rojo, pero la separación de los productos fué dificultosa. La dimetilnilina tiene un átomo de hidrógeno activo el cual es fácilmente reemplazado por un radical arsénico





« Estas reacciones no son, sin embargo, generales y las aminas aromáticas primarias y secundarias no reaccionan siempre suavemente con cloruro de arsénico » (17).

El cloruro de arsénico se emplea en los dos siguientes métodos y aunque en ellos interviene otra sustancia (piridina, bencene, toluene) se trata en realidad de casos en los cuales el cloruro de arsénico actúa directamente sobre el núcleo aromático reemplazando un hidrógeno el grupo  $\text{AsCl}_2$  y formándose al mismo tiempo ácido clorhídrico.

*Décimo tercer método.* — Así, para la preparación de los ácidos di-4 alquilamino fenilarsínicos se indica calentar las monoalkilanilinas con tricloruro de arsénico en piridina a  $115-120^\circ$ , oxidando las clo-roarsinas resultantes con agua oxigenada en solución ácida o alcalina.

*Décimo cuarto método.* — Por acción del cloruro de arsénico sobre la anilina en solución en bencene o toluene y posterior tratamiento con carbonato de sodio se ha obtenido un óxido de arsina cuya constitución no se halla bien determinada asignándosele la fórmula:  $(\text{H}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4)_3\text{AsO}$  y la denominación: óxido de tri (?) aminofenilar-sina (19).

Hemos considerado la posibilidad del empleo del tricloruro de arsénico en la « arsenificación » (\*) de los nitrofenoles. Al hablar del sexto método, en el cual se hace actuar el cloruro de arsénico sobre los derivados mercurícos de los nitrofenoles, hemos dicho que cuando se hallan grupos oxhidrilos presentes en la molécula orgánica estos deben

(\*) No hemos encontrado en nuestro idioma ningún término para expresar la introducción de arsénico en la molécula orgánica. En inglés se designa por « arsenation » a la introducción del grupo arsínico, es decir, a la acción directa del ácido arsénico o sea la reacción de Béchamp. En alemán se designa la misma operación con el vocablo « arsínieren ». La traducción literal de estos vocablos sería: « arsenación ».

Nos parece, sin embargo, más eufónico decir « arsenificación » en lugar de « arsenación » y « arsenificar » en cambio de « arsenar ».

Por otra parte, nosotros generalizamos esta expresión para todo proceso de introducción de arsénico, pues si bien es cierto que se habla de « nitración » y « sulfonación » refiriéndose solamente a la acción de los ácidos nítrico y sulfúrico, respectivamente, con el término « mercurización » (10) en cambio se expresa en general todo proceso de introducción de mercurio en la molécula orgánica.

ser protegidos por alquilación para evitar las reacciones secundarias que con ellos podría originar el cloruro de arsénico (8). Por tanto solo se podría intentar esta reacción utilizando los derivados alquilados de los nitrofenoles, es decir, sus éteres. Este problema no carece de interés y puede constituir tema para nuevas investigaciones. No las hemos practicado en el presente trabajo porque salen en cierto modo de nuestro cuadro en cuanto no se emplea el nitrofenol sino un derivado del mismo.

*Décimo quinto método.* — Para la obtención de las arsinas aromáticas secundarias halogenadas, en particular para el cloruro de difenilarsina se citan dos métodos que llevan los nombres de método inglés (20) y método alemán. El método inglés consiste en la acción del tricloruro de arsénico sobre la difenilamina; ha sido posteriormente modificado usando anhídrido arsenioso en lugar del cloruro de arsénico, el que se hace actuar sobre el clorhidrato de difenilamina, previamente desecado. Esta reacción no es del tipo que nos interesa, pues el arsénico entra en el lugar del nitrógeno.

*Décimo sexto método.* — El método alemán (21) comprende el siguiente proceso: se parte de la anilina, la que es disuelta en la cantidad necesaria de ácido clorhídrico, luego se trata por nitrito de sodio a 0-5° con lo que se obtiene el cloruro de bencene diazonio y este es tratado con arsenito de sodio con lo que se produce fenilarsinato disódico. Luego este se transforma en el ácido libre, se reduce, etc.

En realidad la primera parte de este método, que nos interesa porque se refiere a la introducción de arsénico (la segunda parte se refiere a transformaciones dentro de la misma molécula), no es sino una aplicación de la reacción de Bart (22) que es general para la obtención de los ácidos arsénicos por lo cual tiene gran importancia. Este método que fué patentado por Bart en 1910 es una extensión del capítulo general de diazotación que tantos servicios presta toda vez que se quiere introducir en una molécula de un compuesto de la serie aromática un elemento o grupo que de otra manera no podría entrar o lo haría dificultosamente. Es necesario para ello que en el lugar donde se quiere introducir el grupo o elemento se halle un radical amidógeno: este es transformado en un diazogruppo, el cual se presta luego para ser reemplazado, mediante tratamiento adecuado, por el grupo que quiere introducirse. Así tratando el diazo derivado por arsenito de sodio en solución neutra o alcalina se obtiene el arilarsinato disódico, de acuerdo con el proceso general.

Más adelante, la reacción de Bart sufrió modificaciones: en 1912 el mismo autor (23) mejoró su método original empleando catalizadores metálicos, como el cobre, plata, níquel, cobalto o sus sales en solución alcalina, con lo cual se facilita la separación del grupo diazo a bajas temperaturas y se evita la formación de subproductos. Nuevas modificaciones fueron introducidas por Mouneyrat en 1919 (24) y por Schmidt en 1920 (25).

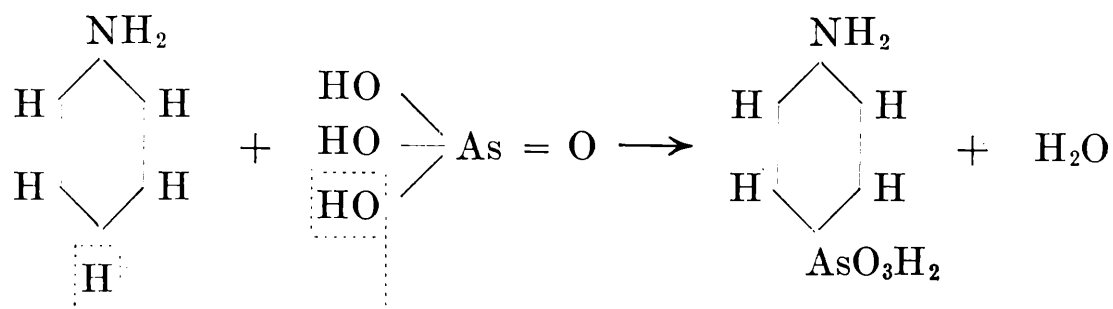
La reacción de Bart y sus modificaciones, son, como hemos dicho, de una aplicación general en la síntesis de los ácidos arsénicos y en particular interviene en varios procesos de los utilizados actualmente para la obtención del ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsénico (véase más adelante cuadro n° 1). En efecto uno de estos procesos parte de la para-nitroanilina la cual por la reacción de Bart se transforma en el ácido para-nitrofenilarsénico, este es reducido en su grupo nitro, originando el ácido paraminofenilarsénico, este por simple diazotación nos conduce al parahidroxifenilarsinato sódico, del cual por nitración se pasa al ácido metanitra parahidroxifenilarsénico. Asimismo por la reacción de Bart puede pasarse directamente del paraaminofenol al ácido parahidroxifenilarsénico, por nitración del cual se llega al nitrohidroxifenilarsénico como ya se dijo.

Pero como puede notarse, esta reacción no es aplicable a nuestro caso porque para ella se necesita que además de los grupos nitro y oxhidrilo tenga la molécula orgánica un grupo amidógeno en el lugar en que se quiere hacer entrar el grupo arsénico, la introducción del cual se verificará al diazotar y tratar por arsenito de sodio. Por lo demás esta reacción ha sido aplicada con resultados satisfactorios con la 4 hidroxí 3 nitroanilina, la que conduce inmediatamente por dicho proceso al ácido 4 hidroxí 3 nitrofenilarsénico (26).

*Décimo séptimo método.* — Existe aún otro método de arsenificación particular a los compuestos de la serie cíclica: consiste en la acción del ácido arsénico sobre dichos compuestos, conociéndose con el nombre de reacción de Béchamp. Fué empleado por primera vez por Béchamp en 1863 (27), quien haciendo actuar el ácido arsénico sobre la anilina obtuvo una sustancia que consideró como la anilida del ácido arsénico. Más tarde, en 1907, Ehrlich y Bertheim (28) demostraron que no se trataba de una anilida sino que el arsénico se hallaba unido al carbono situado en posición para respecto al portador del amino grupo; dada su semejanza con el ácido sulfanílico, se le llamó ácido arsanílico. Creemos innecesario repetir que este descubrimiento tuvo

suma importancia en la historia de los arsenicales orgánicos, pues se trató entonces de aplicar la misma reacción a otras sustancias orgánicas con resultados satisfactorios.

De la misma manera como lo hemos hecho para los otros métodos, hemos analizado la posibilidad de aplicar este método para la arsenificación de los nitrofenoles. Vemos que, en la acción del ácido arsénico sobre la anilina, un hidrógeno del núcleo forma agua con un oxhidrilo del ácido arsénico y es reemplazado por el grupo restante de éste, es decir, por el grupo arsínico: el hidrógeno reemplazado es, según se ha dicho, el situado en posición para:

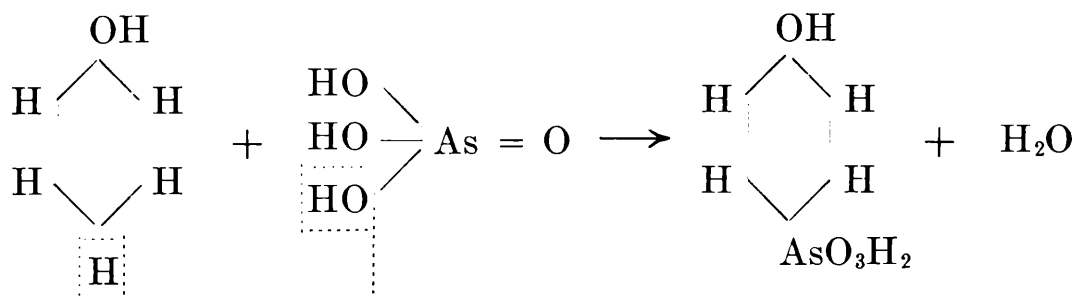


Estudios posteriores de Benda (29) y de Pyman y Reynolds (30) permitieron saber que la reacción es más compleja, pues aparte de este producto (reacción principal) se forman subproductos, debido a que una nueva molécula de anilina sustituye otro oxhidrilo del ácido arsénico el cual forma agua con el hidrógeno también de la posición para de aquélla, originando así el ácido diparaaminodifenilarsínico.

Sin tener en cuenta las diferencias existentes entre la anilina y los nitrofenoles, podríamos imaginar que, de una manera análoga en estos uno de los hidrógenos restantes unidos a los átomos de carbono del núcleo sería reemplazable por el grupo arsínico. Nos interesaba en este sentido, revisar los diferentes ejemplos de sustancias a las cuales se ha extendido la reacción de Béchamp a fin de encontrar entre ellos alguno análogo al que nos ocupa. En el cuadro IV, más adelante insertado, se han sintetizado esos diferentes ejemplos de este proceso. En él observamos que, además de otras aminas semejantes a la anilina se han arsenificado también cuerpos con función fenólica, como el fenol, el ortocresol, el metacresol, la resorcina y sus éteres. El caso más sencillo es el del fenol cuya arsenificación marcha tan bien o tal vez mejor que en la anilina, afirmación que casi sostenemos después de los ensayos efectuados al respecto en el laboratorio.

La reacción principal en dicho proceso con el fenol es igual que en la anilina:

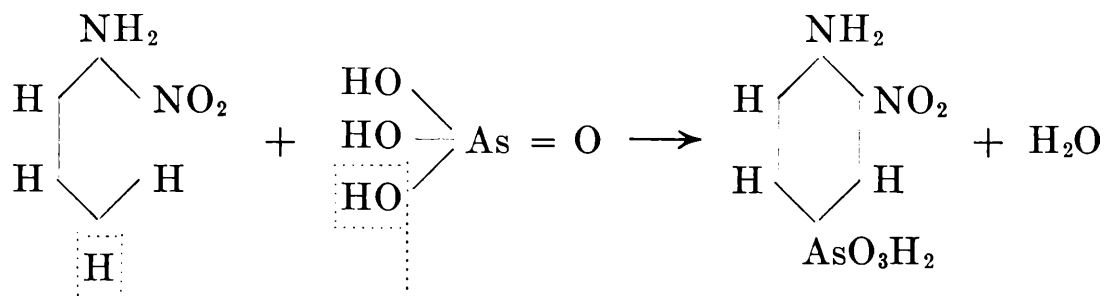




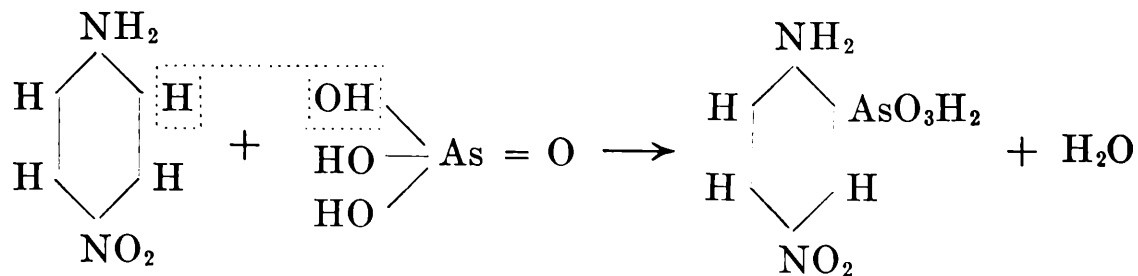
En este caso, Jacobs y Heidelberger (31) han encontrado que los productos secundarios engendrados en esta reacción son los siguientes: el ácido ortohidroxifenilarsínico formado por la introducción del grupo arsínico en posición orto respecto al grupo oxhidrilo; el ácido secundario pp' dihidroxidifenilarsínico análogo al pp' diaminodifenilarsínico, y el op' dihidroxidifenilarsínico.

Pero en ambos casos — anilina y fenol — se trata de compuestos bencénicos con un solo sustituyente, orientador en ambos casos también en posición para y orto, es decir, de primera clase; de preferencia la orientación se ejerce en posición para.

Se nos presenta ahora este problema teórico: la presencia de un segundo grupo de la naturaleza del grupo nitro, puede modificar la aptitud de esa molécula bencénica? Encontramos la respuesta en las nitroanilinas. La ortonitroanilina por acción del ácido arsénico da lugar al ácido 3 nitro 4 aminofenilarsínico:

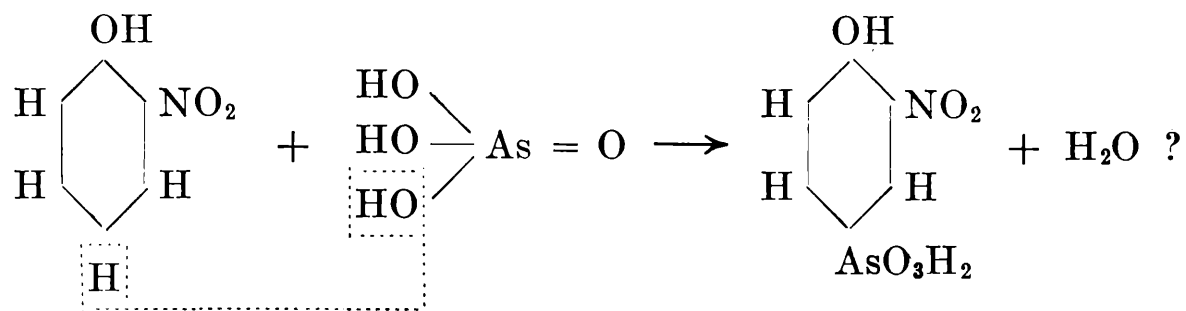


La paranitroanilina da el ácido 5 nitro 2 amino fenilarsínico:

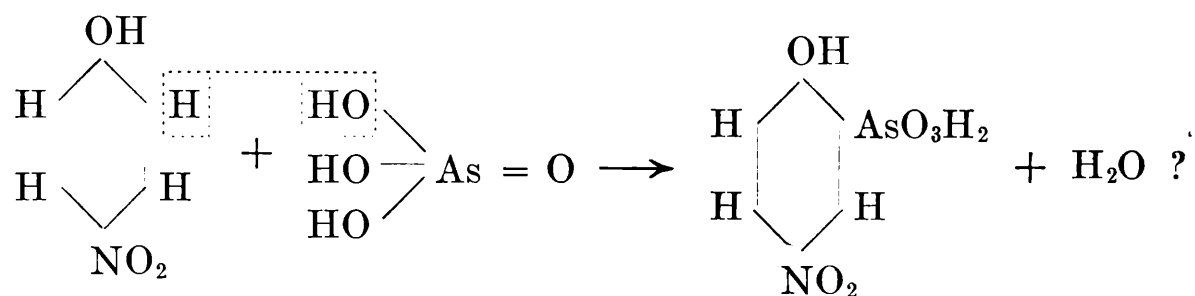


En esto la para nitroanilina hace excepción a los compuestos amínicos para sustituidos que son difícilmente arsenificables. En cuanto a la meta nitroanilina no ha sido aún arsenificada.

Una ligera comparación con los nitrofenoles permitiría suponer que, de una manera análoga por acción del ácido arsénico, el ortonitrofenol daría el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico:



y el paranitrofenol el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico:



Teniendo en cuenta la preferencia de la sustitución en la posición para se podría deducir teóricamente además que el primero se obtendría con más facilidad que el segundo.

En cuanto al metanitrofenol, no habría ningún antecedente en compuestos ya preparados, de que su arsenificación sea posible.

En el próximo capítulo haremos sin embargo un estudio teórico detallado acerca de los productos que pueden formarse por arsenificación de los nitrofenoles y en los casos en que esos productos existen haremos un estudio bibliográfico acerca de los mismos, desde el punto de vista sintético, lo que nos permitirá apreciar su relativa importancia, y desde el punto de vista analítico, lo que nos permitirá luego caracterizarlos.

El presente capítulo nos permite llegar a la conclusión siguiente: de todos los métodos de introducción de arsénico a las sustancias orgánicas, el único aplicable directamente a los nitrofenoles es el de Béchamp. Veremos más adelante los resultados de su aplicación.

## CAPÍTULO II.

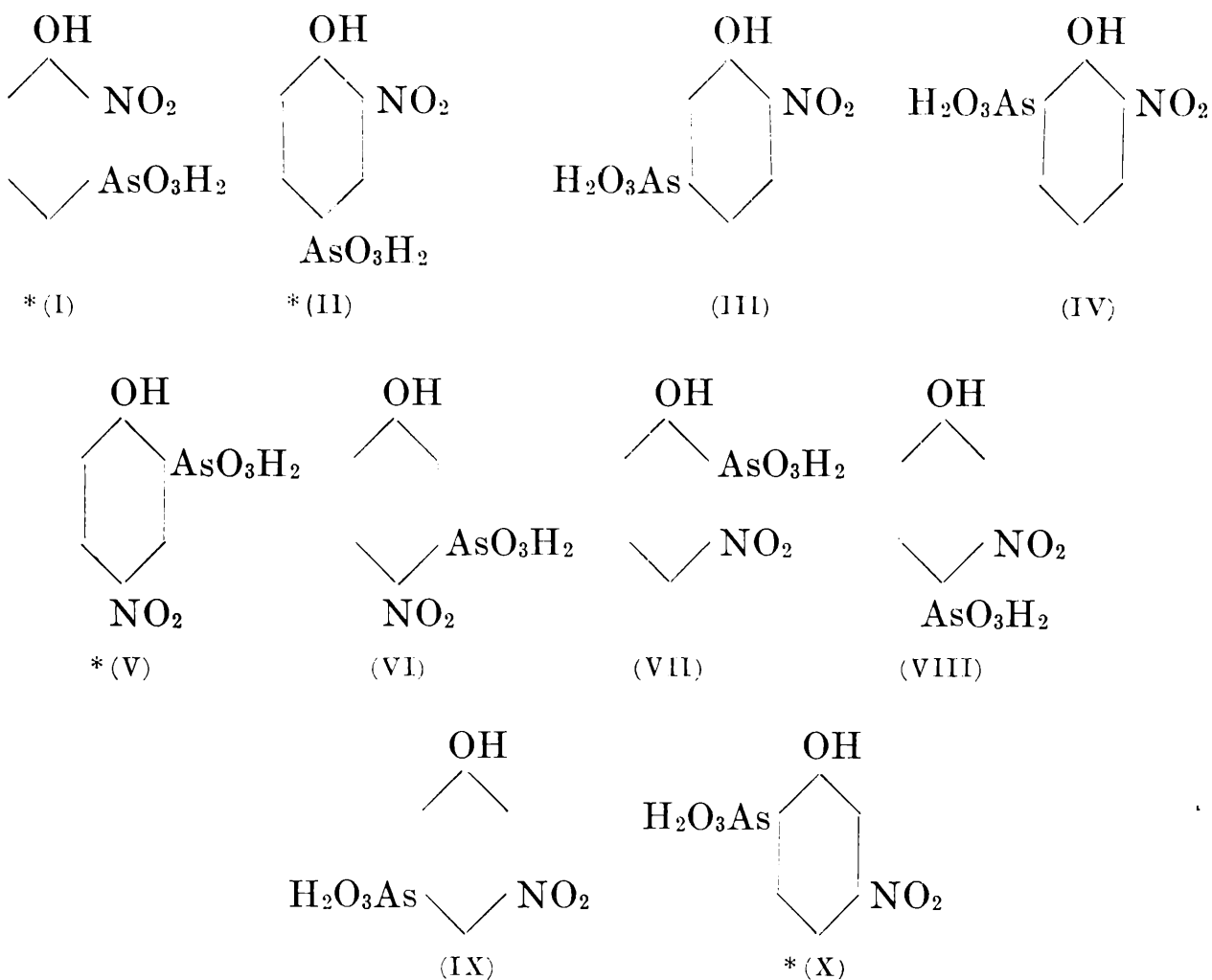
### EL METODO DE BECHAMP

Hemos encontrado, pues, como método de elección, para la arsenificación de los nitrofenoles, la acción directa sobre ellos, del ácido arsénico, es decir, la reacción de Béchamp. Hemos visto que la anilina y el fenol se comportan de una manera análoga frente a dicha reacción, dando los respectivos ácidos arsénicos. Así como los autores que han trabajado con el fenol — entre ellos Jacobs y Heidelberger (31) — refieren sus trabajos a los anteriores con la anilina, nosotros hemos buscado y hemos encontrado un caso al que puede referirse el de nuestros nitrofenoles. En efecto, la ortonitroanilina y la paranitroanilina dan los ácidos arsénicos correspondientes cuando se las trata por ácido arsénico en condiciones adecuadas. Y así como el fenol ha sido comparado con la anilina, nosotros hemos comparado los orto y para nitrofenol a las orto y para nitranilina.

Ahora bien, ateniéndonos a las deducciones que esta comparación nos permite, deberíamos suponer, según lo hemos ya dicho, que el ortonitrofenol daría el ácido 3 nitro 4 hidróxifenilararsénico y el paranitrofenol el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilararsénico y nuestras exploraciones deberían concretarse a buscar solamente estos dos ácidos arsénicos en las respectivas arsenificaciones. Como la metanitroanilina no ha sido arsenificada, no tendríamos punto de referencia para el metanitrofenol y, o bien tendríamos que excluirlo de nuestras experiencias o bien deducir mediante consideraciones teóricas el o los productos a que su arsenificación puede dar lugar.

Hemos creído conveniente no limitar nuestro campo de esa manera, sino por el contrario, extender estas consideraciones teóricas sin tener en cuenta por el momento aquellos antecedentes de orden práctico a los tres mononitrofenoles.

Primeramente veamos cuanto ácidos nitrohidroxifenilararsénicos pueden existir; teóricamente la presencia simultánea de los grupos oxhidrilo, nitro y arsénico en las diferentes posiciones posibles da lugar a los siguientes esquemas:



En estos esquemas, y por la relación que guardan los grupos (OH) y (NO<sub>2</sub>) pueden considerarse como derivados del ortonitrofenol los esquemas (I), (II), (III) y (IV), del paranitrofenol los esquemas (V y (VI) y del metanitrofenol los esquemas (VII), (VIII), (IX) y (X). Prácticamente se conocen solamente (32) las sustancias que corresponden a los esquemas (I), (II), (V) y (X), marcadas con asteriscos. Desde luego, ninguna de ellas ha sido obtenida hasta el presente por la reacción directa del ácido arsénico sobre los correspondientes nitrofenoles sino por otros procedimientos que por el momento no nos interesan.

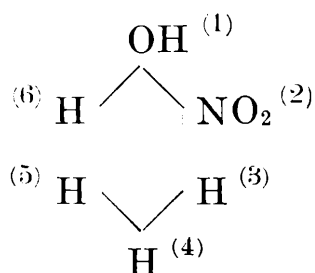
Nos interesa, en cambio, deducir de acuerdo a las reglas de la sustitución, que compuestos de los arriba enumerados podrían obtenerse teóricamente por acción directa del ácido arsénico. Sabemos que el grupo *oxhidrilo* es orientador de primera clase y que en consecuencia hallándose en el núcleo bencénico hace sustituíbles los hidrógenos en posición *para* y *orto*, *de preferencia* en posición *para*; en cambio el grupo *nitro* es orientador de segunda clase, es decir, que hace sustituíble el hidrógeno en posición *meta*. Desde luego, esta orientación no es absoluta y siempre se forma algo de los otros derivados, de manera



que cuando se habla de que un grupo orienta en posición meta, debe entenderse que se forma preponderantemente el derivado meta pero que también se forman algo de los otros dos derivados; hay algunos casos en que la cantidad de estos otros derivados es tan pequeña que no se acusa prácticamente.

En esta formación de los diferentes derivados influye en primer término, como se ha dicho, el grupo sustituyente ya presente, pero además, tienen influencia: el mismo sustituto que se introduce y las condiciones exteriores (temperatura, catalizador, etc.)

Cuando se hallan dos grupos sustituyentes presentes en la molécula, las cosas se complican, pues cada grupo ejerce influencia de acuerdo a su carácter. En nuestro caso los dos sustituyentes ya introducidos son de carácter diferente, pues uno es orientador de primera clase (el oxhidrilo) y el otro de segunda clase (grupo nitro). Cuando estos dos grupos se hallan recíprocamente en posición orto (ortonitrofenol) las influencias se suman en las posiciones 4 y 6 respecto del oxhidrilo (para y orto) que resulta ser la posición meta en ambos casos respecto del nitrogrupo. Según lo ya anteriormente dicho *de preferencia* el hidrógeno sustituido será el situado en posición para, respecto

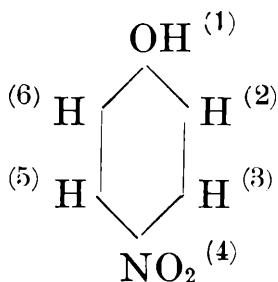


del oxhidrilo. Esto nos permite suponer que, ejerciendo el grupo nitro igual influencia sobre los hidrógenos de las posiciones 4 y 6 y ejerciendo en cambio el oxhidrilo su orientación de preferencia en la posición 4 será también de preferencia esta la que ocupará el nuevo sustituyente. Y de aquí llegamos a la conclusión que en la arsenificación del ortonitrofenol pueden formarse dos derivados: en primer lugar el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico (esquema (II)) y secundariamente el ácido 3 nitro 2 hidroxifenilarsínico (esquema (IV)). Esta conclusión es afirmada por los hechos en el caso de la ortonitroanilina la cual por acción del ácido arsénico dá el ácido 3 nitro 4 amino fenilarsínico (33).

De aquellos dos ácidos solo se conoce el primero: su síntesis, de suma importancia por tratarse de un compuesto intermedio en la prepa-

ración del Salvarsan ha sido realizada por múltiples caminos. En el cuadro I sintetizamos los diferentes métodos de obtención que hemos podido consultar. Como se dirá en su oportunidad hemos utilizado uno de esos métodos para la obtención y estudio de este cuerpo que nos interesaba conocer para encarar luego su reconocimiento.

Cuando los dos grupos se hallan recíprocamente en posición para (paranitrofenol) los hidrógenos sustituibles serán los situados en 2 y 6

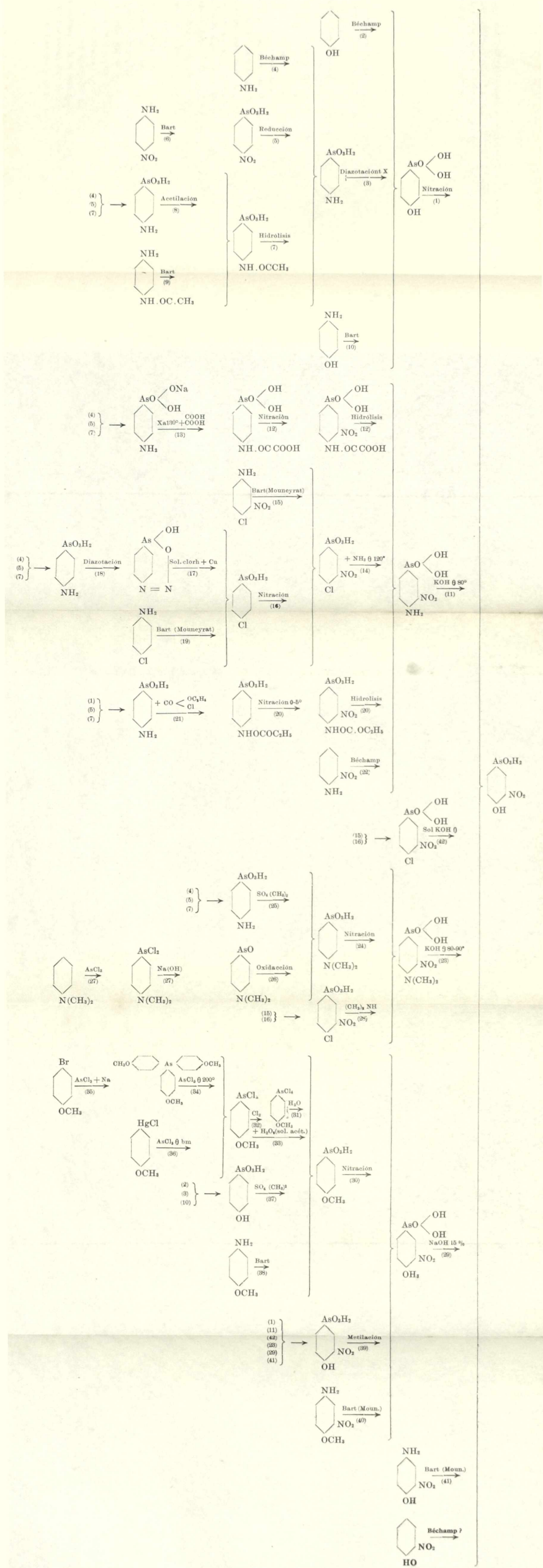


(comenzando a enumerar por el oxhidrilo) pues ellos se hallan situados en posición orto respecto al oxhidrilo, y meta respecto al nitro grupo.

Recordamos que en este caso la posición para respecto al oxhidrilo (en la que este ejerce de preferencia su orientación) se halla ocupada por el grupo nitro, y por consiguiente los únicos hidrógenos que pueden sustituirse son los situados en orto, de acuerdo a las reglas generales de las que ya se ha hablado. Ahora bien; cualquiera de los dos hidrógenos que se reemplace da origen a un mismo compuesto, el ácido 3 nitro 6 hidroxifenilarsínico, también denominable, 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico. Este ácido es pues el único que puede obtenerse a partir del para nitrofenol y corresponde al esquema (V). Los hechos comprueban esta observación por cuanto en el tratamiento de la paranitroanilina por el ácido arsénico el producto obtenido, según los trabajos de Benda (34) es el ácido 5 nitro 2 aminofenilarsínico. Y justamente en la exposición de sus trabajos Benda afirma que la paranitroanilina se deja arsenificar fácilmente haciendo excepción a los demás compuestos parasustituídos, lo que induce a pensar que, salvo una excepción análoga, el paranitrofenol será difícilmente arsenificable o, por lo menos, más difícilmente que el ortonitrofenol.

Por lo demás el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico tiene menos importancia que el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico, lo que explica en parte que el cuadro II en donde se sintetizan los métodos para su obtención sea tan reducido.

Cuando los dos grupos se hallan en posición meta (metanitrofenol) las influencias no se suman, como en los casos anteriores, sino que se

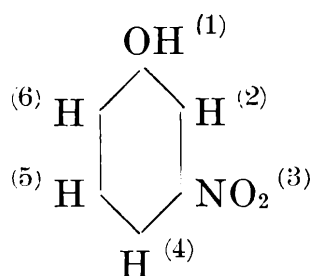


NOTAS: 1° De los ácidos arsénicos cuya estructura corresponde al orto-tirofenol los únicos conocidos son: el ácido 3 nitro 4 hidroxil fenil arsénico y el 2 nitro 3 hidroxil fenil arsénico. De ellos, solo se podría obtener por arsenificación directa, de acuerdo a la teoría desarrollada, el primero, del cual nos ocupamos en el presente cuadro.  
 2° Entre los métodos de obtención de dichos ácidos, se incluyó y con un interrogante el que debíamos ensayar.  
 3° Los números encerrados entre paréntesis y escritos d-bajo de las flechas dan la bibliografía del método indicado. (Ver en la pág. sig. Referencia bibliográfica).





ejercen sobre diferentes átomos de hidrógeno. En efecto de acuerdo con la norma general el grupo oxhidrilo orientará en las posiciones orto y para y los hidrógenos sometidos a su influencia serán los 2,4 y 6 (comenzando a enumerar por el lugar del (OH)); en cambio el nitro



grupo orientará en meta y ejercerá por tanto influencia sobre el hidrógeno situado en 5 solamente, pues la posición 1 se halla ocupada por el oxhidrilo.

Según esto podrían formarse cuatro ácido arsénicos a partir del meta nitrofenol, ocupando en ellos el grupo arsénico las posiciones 2, 4, 5 y 6 respectivamente. Sin embargo, en los compuestos de este tipo, conocidos hasta ahora, no se ha observado nunca sustitución en la posición 5. Debido a la diferente velocidad de reacción « la sustitución hacia las posiciones para orto se efectúa mucho más rápidamente que hacia la posición meta » (35). Los hidrógenos sustituidos serán pues los sometidos a la influencia del grupo oxhidrilo. Y estando la posición para libre, será ella la preferentemente ocupada por el grupo arsénico. Es decir que el meta nitrofenol debería dar por la reacción de Béchamp, en primer lugar, el ácido 4 hidroxí 2 nitrofenilar-sénico (esquema (VIII)) y secundariamente los ácidos 2 nitro 6 hidroxifenilar-sénico (esquema (VII)) y 4 nitro 2 hidroxifenilar-sénico (esquema (X)). Pero no hay ningún hecho que permita afirmar nada en ese sentido.

De estos ácidos solo se conoce el último, el cual ha sido obtenido únicamente por aplicación de la reacción de Bart a la 4 nitro 2 hidroxianilina (Cuadro III). En cambio no hemos encontrado citado el primer ácido que tendría indudablemente más interés para nosotros.

En resumen, y de lo anteriormente expuesto se desprenden las siguientes conclusiones condicionales.

1.º No hay aparentemente ninguna razón teórica que se oponga a la aplicación de la reacción de Béchamp a los nitrofenoles.

2.º Por acción del ácido arsénico sobre el ortonitrofenol se obtendría de preferencia el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilar-sénico sustancia

conocida y de suma importancia por su aplicación a la síntesis del Salvarsan.

3.º Por acción del ácido arsénico sobre el para nitrofenol se obtendría únicamente el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico, sustancia menos importante pero también conocida. La teoría prevé una mayor dificultad en su formación que en la del compuesto anterior.

4.º Por acción del ácido arsénico sobre el metanitrofenol se obtendría de preferencia el ácido 2 nitro 4 hidroxifenilarsínico. Este ácido no se conoce, y en cambio se conoce el ácido 4 nitro 2 hidroxifenilarsínico que se obtendría secundariamente.

Nuestras experiencias se detallan en este mismo orden, es decir, comenzando por el ortonitrofenol cuyo correspondiente ácido arsénico nos interesaba principalmente y además porque según estas conclusiones previas debía ser el más fácilmente arsenificable.

Nos ocupamos con menor extensión del paranitrofenol, y por último, al hablar del metanitrofenol completaremos la teoría aquí esbozada. Todo esto será objeto del Capítulo III (P. experimental).

Para efectuar dichas experiencias nos fué necesario realizar dos tipos de experiencias previas expuestas en los dos siguientes capítulos: se refieren las primeras a la obtención y estudio de los productos empleados para aquellos ensayos; se refieren las segundas a la obtención, por otros métodos, de los ácidos arsénicos que esperábamos obtener y cuyas propiedades nos interesaba conocer para poder interpretar eficientemente nuestros ensayos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS (CUADRO I)

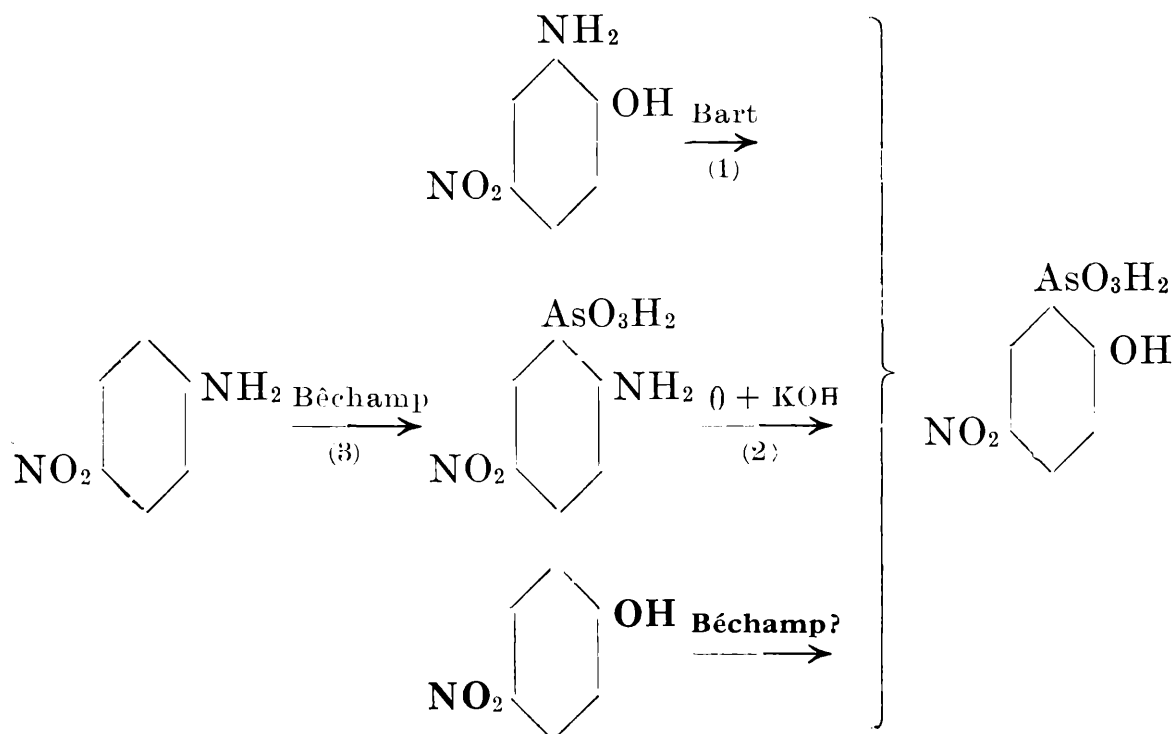
(Las citas de citas, se escriben entre llaves a continuación de la obra por nosotros consultada).

1. RAIZISS y GAVRON, *Organic Arsenical Compounds* p. 348 (Benda and Bertheim, *Ber.* 44, 3446 (1911); Farb M. L. and B., *D. R. P.* 224953); MORGAN G. T. *Organic Compound of arsenic and antimony* p. 200.
2. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 338. (Farb M. L. and B., *D. R. D.* 205616); MORGAN G. T., loc. cit. p. 197; CONANT JAMES B., *The Journal of the American Chemical Society* 41, 431 (1919); JACOBS W. A. y HEIDELBERGER, *ibid.* 41, 1440 (1919).
3. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 338 (BERTHEIN, *Ber.* 41 1854 (1908); KURAT d. G. AND F. SPEYER STUD; *D. R. P.* 205449; Farb M. L. AND B. *D. R. P.* 223796; BARROWCLIFF, PYMAN AND RENFRY, *J. Chemical Soc.* 93, 1895 (1908) MORGAN G. T. loc. cit., p. 197. (M. L. AND B., *D. R. P.* 205616).
4. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 276. (BECHAMP, *Compt. rend* 56, 1172 (1863); CHEETHAM AND SCHMIDT, *J. Am. Chem. Soc.*, 42, 828 (1920). KOBER PH. A. y DAVIS W. S., *The Journal of*

- the American Chemical Society*, 41, 451 (1919) MORGAN G. T. loc. cit. p. 158. (O. AND K. ADLER, *Ber*, 41, 932 (1908); BENDA AND KAHN, *ibid*, 1674, 2370).
5. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 277. (BOEHRINGER AND SOEHENE, *D. R. P.* 286, 547; JACOBS, HEIDELBERGER AND ROLFF, *J. Am. Chem. Soc.* 40, 1584 (1918).
  6. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 252. (BART *D. R. P.* 250264) MORGAN G. T. loc. cit. p. 145.
  7. RAIZISS y GAVRON. loc. cit. p. 277. (SCHMIDT, *Die Aromatische Arsenverbindungen*, Springer (1912) p. 49; MYERS, *J. Lab. Clin. Med.*, 7, 157 (1921).
  8. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 290. (ERLICH AND BERTHEIM, *Ber.* 40, 3296 (1907); KURATORIUM D. G. AND F. SPEYER *Studiens tiftung D. R. P.*, 191548; *Chem. Zent.* I, 1908, 780); MORGAN G. T. loc. cit. p. 160.
  9. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 290. (BART, *D. R. P.* 250264; SCHMIDT, *Ann.* 431, 173 (1920).
  10. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 398. (BART, *D. R. P.* 250264; BART, *D. R. P.*, 268172; MOUNEYRAT, *Eng. P.* 142947 (1919); MORGAN G. T. loc. cit. p. 197.
  11. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 348. (BENDA, *Ber.* 44, 3451 (1911); FARB M. Ll. AND *B. D. R. P.* 235.141); MORGAN G. T., loc. cit. p. 201.
  12. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 330. (BERTHEIM, *Ber* 44, 3095 (1911)); MORGAN G. T. loc. cit. p. 190.
  13. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 291. (BERTHEIN, *Ber* 44, 3094 (1911): FARB M. L. AND *B. D. R. P.* 206057, 231969); MORGAN G. T. loc. cit. p. 161.
  14. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 330. (BOEHRINGER AND SOEHNE, *D. R. P.* 285604).
  15. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 254. (MOUNEYRAT, *ENG*, p. 142947 (1919).
  16. RAIZIS y GAVRON, loc. cit. p. 254. (FARB M. L. AND, *B. D. R. P.* 245536; *Chem. Zent.* I. 1912, 1522).
  17. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 247. (BERTHEIM, *Ber.* 41, 1856 (1908); KURAT D G. AND F. SPEYER *STUD.* *D. R. P.* 205449).
  18. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 278. (KURAT D G. AND F. SPEYER *STUD.* *D. R. P.* 205449).
  19. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 247. (MOUNEYRAT *ENG.* *P.* 142947 (1919).
  20. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 330. (FARB. M. L. AD *B. R. P.* 232879).
  21. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 291. (FARB M. L. AMD *B. D. R. P.* 232879; BUNSEN, *ann.* 46, 23 (1843). MORGAN G. T. loc. cit. p. 190.
  22. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 330 (MAMELI, *Bol. Chem. farm.*, 48.682 (1099); *Chem. Zent.*, II, 1909, 1856) MORGAN G. T. loc. cit. p. 191.
  23. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 348. (OESCHSLIN AND POULENC, *Fr. P.* 451078 KARRER, *Ber*, 46, 517 (1913)); MORGAN G. T. loc. cit. p. 201.
  24. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 335 (KARRER. *Ber.* 46, 516, (1913) MORGAN G. T. loc. cit. p. 231.
  25. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 321. (MICHAELIS *Ber.* 41, 1515 (1908).
  26. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 321. (MICHAELIS, *Ann* 320.295 (1902). MORGAN G. T. loc. cit. p. 164.
  27. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 321. (MICHAELIS *Ber* 41, 1514 (1908); *D. R. P.* 200065) MORGAN G. T. loc. cit. p. 164.
  28. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 335. (BOEHRINGER AND SOEHNE, *D. R. P.* 285604).
  29. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 348. (MOUNEYRAT, *U. S. D.* 1232373).
  30. RAIZISS y GAVRON. loc. cit. p. 352. (MOUNEYRAT *U. S. P.* 1232373; FARGHERS J., *Chem. Soc.* 117.868 (1920); CHRISTIANSEN J., *Am. Chem. Soc.* 44, 2339 (1922).
  31. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 343 (MICHAELIS AND WEITZ, *Ber*, 20, 51 (1887).

32. RAIZISS y GAVRON loc. cit. p. 123.  
 33. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 343. (MICHAELIS *Ann.* 320.299 (1902)  
 34. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 123 (MICHAELIS AND WEITZ, *Ber.* 20,51 (1887).  
 35. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 233.  
 RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 123. (ROEDER AND BLASI, *Ber.* 47, 2752, (1914)).  
 37. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 344. (BERTHEIM, *Ber.* 47, 276 (1914)).  
 38. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 344. (MOUNETRAT, *Eng.* p. 142947 (1919).  
 39. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 352. (FARGER, *J. Chem Soc.* 117. 868 (1920).  
 40. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 352. (MOUNEYRAT, *Eng.* p. 142947 (1919).  
 41. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 348. (BART, *D. R. P.* 250264; MOUNEYRAT, *Eng.* p. 142947) (1919) MORGAN G. T., loc. cit. p. 201.  
 42. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 254; MORGAN G. T., loc. cit. p. 248.

Cuadro II. — ACIDO 5 NITRO 2 HIDROXI FENIL ARSINICO



NOTA: De los ácidos arsénicos cuya estructura corresponde al para-nitrofenol. solo es conocido el ácido 5 nitro 2 hidroxifenil arsénico: es justamente el único que se obtendría, de acuerdo a la teoría desarrollada.

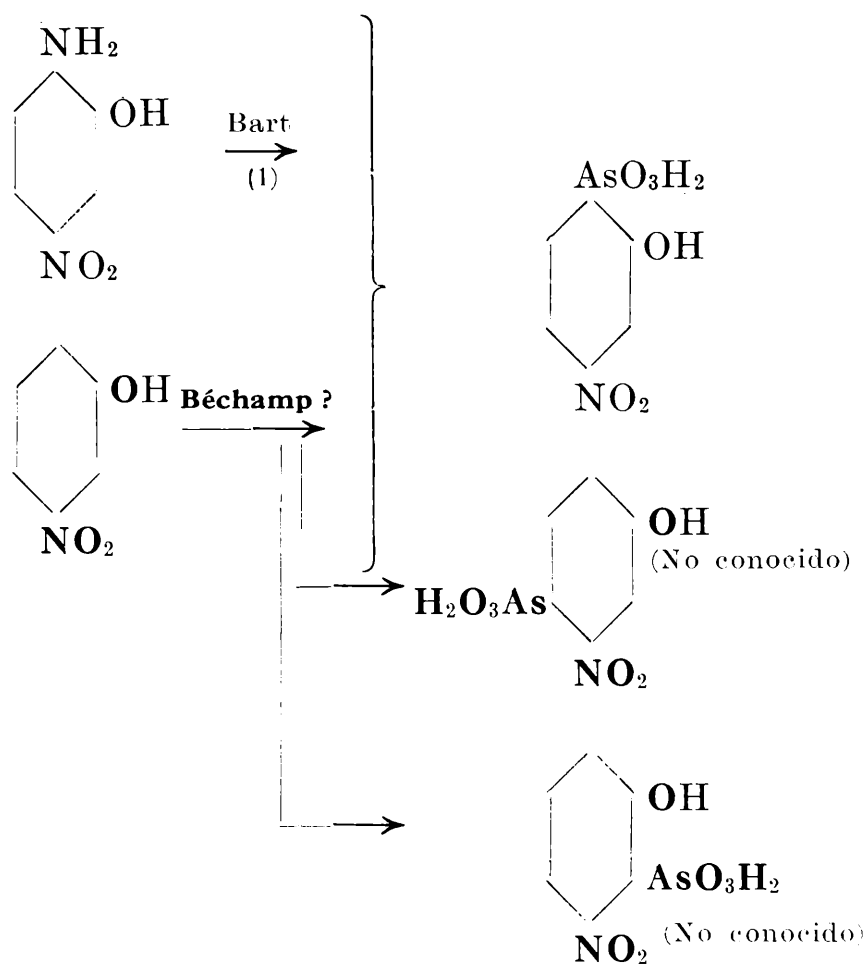
Muy poco se ha hecho respecto a su síntesis en comparación con el ácido 3 nitro 4 hidroxifenil arsénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Las citas de citas se escriben entre paréntesis a continuación de la obra consultada)

1. RAIZISS y GAVRON, *Organic Arsenical Compounds*, p. 347 (BART, *D. R. P.* 250264).
2. RAIZISS y GAVRON, *Organic Arsenical Compounds*, p. 347 (BENDA, *Ber.* 44. 3295 1911); MORGAN G. T., *Organic Compounds of Arsenic and Antimony*, p. 202.
3. RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 329 (BENDA, *Ber.* 44; 3294, 1911 (FARB M. L. AND B., *D. R. P.* 243693; *Eng.* p. 29196, 1911); U. S. P. 1036784; MORGAN G. T., loc. cit. p. 187.

Cuadro III. — ACIDO 4 NITRO 2 HIDROXIFENIL ARSINICO



NOTA: De los cuatro ácidos arsénicos de existencia posible, respondiendo a la estructura del metanitrofenol, solo se conoce hasta el presente el ácido 4 nitro 2 hidroxifenil arsínico. Segun la teoría esbozada, si la acción del ácido arsénico sobre el meta nitrofenol tuviera resultados positivos, se obtendría en primer lugar, el ácido 2 nitro 4 hidroxifenilarsínico (que no se conoce), el antes citado, y el 6 nitro 2 hidroxifenilarsínico (tambien desconocido). Hemos buscado los métodos de obtención de aquel único ácido conocido; no habiendo encontrado más que el que se esquematiza en el presente cuadro. Y hemos conservado a pesar de ello el carácter de cuadro, precisamente para hacer resaltar lo poco que se ha trabajado con esta sustancia, pudiendo ser causa de ello, o bien su poca importancia en cuanto a aplicación, o la dificultad de obtención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

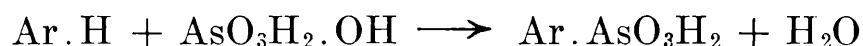
1. RAIZISS Y GAVRON, *Organic Arsenical Compounds*, p. 347 (BAUER, *Ber.* 48. 1582 1915); MORGAN G. T. *Organic Compounds of arsenic and antimony*, p. 202 (BART D. R. P., 250-264).

## PARTE EXPERIMENTAL

### CAPÍTULO I

#### PREPARACIÓN Y ESTUDIO DE LAS SUSTANCIAS EMPLEADAS

Por las consideraciones expuestas en los anteriores capítulos, hemos llegado a la conclusión de que nuestro problema experimental se circunscribe a aplicar la reacción de Béchamp a los mononitrofenoles. La reacción de Béchamp consiste — como ya se ha dicho — en la acción del ácido arsénico sobre la sustancia en la cual se quiere introducir el grupo arsínico. El ácido arsénico se comporta en tal caso como el ácido sulfúrico, actuando por uno de los oxhidrilos que forma agua con un hidrógeno del núcleo bencénico, el cual es sustituido por el grupo restante del mismo ácido arsénico. En general la reacción puede expresarse de la siguiente manera:



En nuestra consulta bibliográfica acerca del detalle de esta operación hemos encontrado que en ciertos casos se emplea el ácido arsénico siruposo, es decir, una solución muy concentrada de ácido arsénico, o bien el ácido arsénico sólido. No hemos encontrado citado en ninguna parte el uso de sustancias que pudieran favorecer el proceso, es decir, catalizadores, así como tampoco se han usado las sales del ácido arsénico.

El proceso tiene lugar con formación de una molécula de agua; esto nos hizo pensar en la posibilidad de que una sustancia ávida de agua podría favorecerlo y en tal sentido recurrimos a las siguientes sustancias: ácido sulfúrico concentrado, anhídrido fosfórico, anhídrido acético y al mismo ácido arsénico deshidratado, es decir, transformado en ácido piroarsénico. De las experiencias respectivas se encontrará el detalle en el Capítulo III.

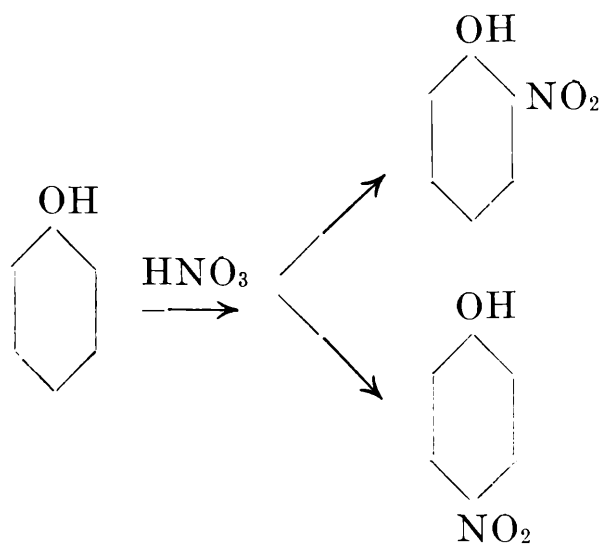
Se nos ocurrió pensar también si el proceso no se vería dificultado por la reacción ácida de los nitrofenoles y en tal sentido si no habría ventaja en usar en su lugar los nitrofenatos: con este objeto preparamos las respectivas sales de potasio, sodio y amonio. Igualmente el ácido arsénico fué usado al estado de sales.



Todas estas sustancias — nitrofenoles y nitrofenatos, ácidos arsénico y arseniats — fueron preparadas, purificadas y analizadas en el laboratorio antes de su empleo en las respectivas experiencias. A continuación indicamos brevemente la técnica seguida en cada caso.

### 1.º NITROFENOLES

A) *Orto y paranitrofenoles.* — Como es sabido, estas sustancias se obtienen juntas por nitración directa del fenol.



Siendo el grupo oxhidrilo orientador de primera clase, da movilidad a los hidrógenos de las posiciones orto y para: las cantidades relativas de cada uno de estos derivados que se forma depende de la temperatura: a bajas temperaturas se forma principalmente el derivado para; a temperaturas elevadas predomina el derivado orto (36)

Para obtener estos compuestos hemos seguido la técnica indicada en las obras comunes de prácticas de laboratorio (37), encontrando ser la más conveniente la siguiente, entre las variantes introducidas al método:

En un matraz de un litro se colocaron 150 g de ácido nítrico de densidad 1.34 y 450 cm<sup>3</sup> de agua. A la boca del matraz se adaptó un tapón de corcho con cuatro perforaciones: una para un termómetro cuyo depósito de mercurio se sumerge en el líquido; la segunda para una ampolla de decantación en la que se coloca el fenol; por la tercera pasa un tubo que se sumerge en el líquido; y por la cuarta un tubo que comunica con una trompa de agua. Este dispositivo tenía por objeto agitar al líquido mediante corriente de aire, mientras se hacía caer gota a gota el fenol colocado en la ampolla de decantación. Para fa-

cilitar su manejo, hemos encontrado conveniente agregar pequeñas cantidades de agua al fenol, a fin de mantenerlo al estado líquido: así a los 80 g de fenol que requería la operación agregamos 5 cm<sup>3</sup> de agua. El matraz era sumergido en agua, contenida en una cápsula la cual se cambiaba en el curso de la operación a fin de mantener la temperatura indicada por el termómetro interior, entre 20 y 30°. Esta operación no ofrece ninguna dificultad, debiendo regularse la caída del fenol de modo que su duración sea de una y media a dos horas. El todo se dejaba hasta el día siguiente, separándose entonces en dos capas: una superior, transparente (agua acidulada) y otra inferior, de aspecto alquitranoso por su color y su densidad (mezcla de nitrofenoles y brea producida en la reacción). La capa acuosa era vertida del mismo matraz por decantación; el producto breoso, lavado por agitación con agua dos o tres veces, dejando en reposo y decantando cada vez como la primera. Finalmente se sometía a destilación por arrastre, con lo cual el ortonitrofenol pasaba en la destilación bastante puro, mientras el paranitrofenol quedaba mezclado a impurezas en el matraz primitivo. Por cristalización en alcohol, el ortonitrofenol se obtenía luego en un estado de completa pureza.

Para obtener el paranitrofenol, el producto del matraz aún caliente después de la destilación por arrastre, era filtrado (como al proceder a dicha destilación ha pasado gran cantidad de agua dentro del matraz ella resulta suficiente para producir la extracción completa del paranitrofenol, habiendo considerado nosotros innecesario proceder a nuevas extracciones como se indica en algunos textos). La solución filtrada fué tratada por soda sin llegar a la reacción neutra. (Esto se consigue apartando una porción de la solución antes de tratar por soda, y agregándola al resto de la solución neutralizada). Luego se decoloró con carbón animal con el que se calentó a reflujo unas dos horas, se filtró, se concentró y se trató por ácido clorhídrico hasta reacción ácida a la heliantina. Por enfriamiento cristaliza el paranitrofenol, el que se obtiene de esa manera bastante puro. Una ulterior purificación era efectuada por nuevo calentamiento con carbón animal.

Debiendo disponer de gran cantidad de nitrofenoles hubimos de repetir varias veces esta operación no pudiendo preparar en mayor escala por carecer de material adecuado. Obtuvimos así alrededor de 500 g de ortonitrofenol y 400 g de paranitrofenol, los que purificamos ulteriormente en conjunto. Una parte de los mismos nos sirvió para la preparación de los nitrofenatos.

a) *Ortonitrofenol*. — El ortonitrofenol tiene las siguientes características que comprobamos experimentalmente. Cristales de color amarillo, de forma de agujas, punto de fusión  $45^{\circ}$ . Poco soluble en agua fría, soluble en agua caliente, alcohol, éter, sulfuro de carbono, benzol, ácido acético, cloroformo, y acetona, soluble en solución diluída de hidrato de sodio; poco soluble en ácido sulfúrico diluído. Tratado por los álcalis da una coloración rojiza debida a la formación de nitrofenatos.

Como es sabido, el fenol se comporta como un ácido pero muy débil: no descompone los carbonatos, no acusa reacción ácida ni con la heliantina, ni con el rojo congo y solo enrojece débilmente el papel de tornasol y decolora la fenolftaleina (previamente coloreada por los álcalis). En cambio el ortonitrofenol, es algo más ácido y si bien no tiene acción sobre la heliantina y sobre el rojo congo, llega a descomponer los carbonatos formando el nitrofenato.

La solución de ortonitrofenol obtenida en frío, (a una concentración aproximada de  $\frac{1}{2000}$ ) no precipita con solución de nitrato de plata al 5 % ni de hidrato de bario; la reacción de Gattelf es negativa; no acusa la reacción de los fenoles con el cloruro férrico; con el agua de bromo produce ligera turbidez.

b) *Ortonitrofenatos*. — No hemos seguido la técnica indicada en la bibliografía consultada (38) sino la indicada a continuación que nos permitió llegar a productos compatibles con el propósito que nos guiaba al prepararlos.

c) *Ortonitrofenato de sodio*. — Se calculó la cantidad de hidrato de sodio y de ortonitrofenol que se correspondían tomando pesos relativos a la molécula gramo. Siendo el peso molecular del nitrofenol igual a 139 y el del hidrato de sodio 40, se deberían emplear esas cantidades o cantidades semejantes expresadas en gramos, de dichos productos al estado puro. Considerando que el hidrato de sodio empleado tenían un 93 % de pureza, hemos aumentado su cantidad procediendo del siguiente modo: se disolvieron 9 g de hidrato de sodio en agua destilada y a dicha solución se agregaron 28 g de ortonitrofenol. Este se disolvió enteramente dando una solución de color rojo intenso. Se evaporó parcialmente y se dejó cristalizar: se obtuvieron cristales de color rojo escarlata, que fueron filtrados, lavados, con pequeña cantidad de agua, escurridos y dejados secar sobre papel de filtro; producto: 24 g. Este producto responde a los siguientes caracteres: es fácilmente soluble en agua, soluble con cierta dificultad en solución

de hidrato de sodio al 10 %, parcialmente soluble en alcohol, insoluble en éter, sulfuro de carbono, benzol, cloroformo; muy ligeramente en acetona; soluble en ácido acético previa transformación en el nitrofenol; insoluble en ácidos minerales diluídos, los que lo transforman también en el nitrofenol.

Por sus caracteres, nuestro producto responde al que se describe en la obra citada en donde se le asigna la fórmula:  $C_6H_4O_3N Na$ , de peso molecular 161 y como tal lo hemos empleado.

d) *Ortonitrofenato de potasio*.—Lo hemos preparado de una manera análoga. Debiendo tomarse 139 y 56 g de nitrofenol y de hidrato de potasio respectivamente (o cantidades semejantes) hemos empleado mayor cantidad de hidrato de potasio por las razones anteriormente expresadas. Se disolvieron 14 g de hidrato de potasio en agua y a esta solución se agregaron 28 g de ortonitrofenol, los que se disolvieron enteramente dando un líquido de color rojo. Se evaporó parcialmente y se dejó cristalizar: se obtuvieron cristales en agujas prismáticas, bastante voluminosas, de un color rojo anaranjado.

Este producto tiene los siguientes caracteres: fácilmente soluble en agua y en solución al 10 % de hidrato sódico; ligeramente soluble en alcohol y acetona, insoluble en éter y benzol.

Se describe en la obra ya citada un nitrofenato de potasio de fórmula  $C_6H_4O_3NK$ ,  $\frac{1}{2} H_2O$  en agujas anaranjadas, y otro de fórmula  $C_6H_4O_3NK.H_2O$  en prismas monoclinicos. Para nuestras operaciones, no se ha tenido en cuenta el agua de cristalización, considerándose el peso molecular igual a 187.

e) *Ortonitrofenato de amonio*.— Los métodos que se describen (38) parten de ortonitrofenol y gas amoníaco, y según que se opere en caliente, a temperatura ordinaria o a baja temperatura, se obtienen las variedades roja, anaranjada y amarilla. La variedad roja

$C_6H_4$   $\begin{cases} NO_2 \\ ONH_2 \end{cases}$  al aire pierde amoníaco y se transforma en la modi-

ficación anaranjada.

Para nuestro objeto, no nos interesaba preparar un compuesto de constitución bien definida pues como se verá más adelante solo se trataba de efectuar con él ensayos de caracter complementario. Seguimos el método más sencillo, esto es, disolviendo el ortonitrofenol en amoníaco de densidad 0.910. Hubo que emplear mayor cantidad de amoníaco de la teórica. La evaporación dió lugar a formación de esca-

mas de color rojo. Se dejó secar en desecador, pues intentando secarlo al aire se transformaba parcialmente en nitrofenol por pérdida de amoníaco. Asimismo hubo en las diversas manipulaciones alguna pérdida de amoníaco notándose presencia de nitrofenol libre el que quedaba insoluble al tratarlo por agua. El producto era pues parcialmente soluble en agua, alcohol, éter y benzol; totalmente soluble en soda diluída.

f) *Paranitrofenol*. — Se presenta en forma de agujas de color blanco, muy ligeramente amarillento. Su punto de fusión está indicado generalmente en  $114^{\circ}$ ; sin embargo, algunos autores dan cifras diferentes,  $111^{\circ}8$   $111^{\circ}41$  (39). Aún cuando nosotros no hemos procedido a una determinación rigurosamente exacta porque no nos interesaba mayormente, hemos encontrado un punto de fusión muy poco superior a  $112^{\circ}$ , si se tiene por tal el momento en que el producto comienza a fundir. (Este dato se obtuvo exactamente igual con una muestra comercial muy pura).

Su solubilidad en agua, varía con la temperatura; así en frío es casi insoluble, mientras que en caliente es fácilmente soluble; es soluble en hidrato de sodio al 10 %, fácilmente soluble en alcohol, en éter, cloroformo y acetona; insoluble en sulfuro de carbono; en benzol su solubilidad varía con las temperaturas, siendo poco soluble en frío y más soluble en caliente; en ácido acético es bastante soluble; en los ácidos minerales diluídos se disuelve en caliente.

En solución acuosa al 1 ‰ aproximadamente (obtenida en frío) se comporta frente a los indicadores presentando reacción ácida a la fenolftaleína, ácida débil al tornasol, y neutra a la heliantina. Descompone a los carbonatos, pero esta reacción no es muy viva. No da ninguna reacción con el nitrato de plata; con hidrato de bario no precipita y solamente se intensifica el color amarillento; con agua de bromo da turbidez, con cloruro férrico da una coloración violeta débil; con reactivo de Millon, calentando con insistencia, da una coloración rojiza que se intensifica paulatinamente. A diferencia del ortonitrofenol da, pues, algunas de las reacciones generales de los fenoles.

g) *Paranitrofenatos*. — Aún cuando la técnica seguida no se halla descripta en la bibliografía consultada (39) no hemos encontrado razón que se oponga a ella, y los productos obtenidos responden a las características que se indican para los mismos.

h) *Paranitrofenato de sodio*. — A una solución acuosa de 9 g de hidrato de sodio se agregaron 28 g de paranitrofenol, se calentó hasta solubi-

lización total y se dejó en reposo. El producto cristalizado fué filtrado, lavado y dejado secar: rendimiento 30 g.

Esta sustancia se presenta con color amarillo anaranjado siendo bastante poco soluble en agua en frío, soluble en caliente, poco soluble en soda diluída, poco soluble en alcohol y en acetona; insoluble en éter, sulfuro de carbono, benzol y cloroformo, soluble en ácido acético; insoluble en ácidos minerales diluídos en frío, pero se solubiliza en caliente.

*i) Paranitrofenato de potasio.* — Se disolvieron 28 g de paranitrofenol en una solución acuosa de 13 g de hidrato de potasio en caliente. Por cristalización se obtuvo un polvo cristalino de color amarillo de oro, mucho más soluble que el paranitrofenato sódico, en agua; poco soluble en alcohol, acetona, y benzol; insoluble en éter.

*j) Paranitrofenato de amonio.* — Se operó como en el caso del ortonitrofenol. No se encuentra citado en la obra consultada. Bastante soluble en agua, insoluble en éter y benzol, soluble en alcohol y acetona.

*B) Metanitrofenol.* — Para preparar este compuesto, hemos partido del benzol de comercio siguiendo el proceso que a continuación se expresa:

- a) Transformación a nitrobenzene por nitración;
- b) transformación a dinitrobenzene por dinitración;
- c) transformación a metanitroanilina por reducción de uno de los grupos nitro a amino;
- d) transformación a metanitrofenol por diazotación.

No detallaremos las dos primeras operaciones pues son accesorias en este trabajo y se hallan en cualquier manual de prácticas de laboratorio. Para la reducción del dinitrobenzene a metanitroanilina (40) se operó mediante ácido sulfhídrico en presencia de alcohol y amoníaco con buenos resultados.

Este producto fué utilizado para la preparación del *metanitrofenol*, por diazotación. La técnica operatoria indicada en Wurtz (41) es la siguiente: Se ponen en suspensión 10 g de metanitroanilina en medio litro de ácido sulfúrico diluído a  $\frac{1}{10}$ ; después se agrega a esa mezcla hasta disolución completa nitrito de potasio. Se hace hervir esta solución, se filtra y se toma por éter el nitrofenol. Se destila el éter y luego el metanitrofenol a presión reducida pasando a  $194^\circ$  bajo una presión de 70 mm (bajo la presión ordinaria se altera sin entrar en ebullición). Forma cristales espesos, de color amarillo de azufre, fusibles a  $96^\circ$ .



En Beilstein (42) se expone el siguiente modo operatorio: se disuelven en caliente 150 g de metanitroanilina en 250 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado y 1250 cm<sup>3</sup> de agua, se deja enfriar sumergiendo en hielo y agitando se deja caer una solución concentrada de 75 g de nitrito de sodio. Se reparte esta diazosolución en 10 matraces conteniendo cada uno 2 litros de agua y 125 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico, se calienta una hora, se deja enfriar y se filtra la pequeña cantidad de resina; se extrae el metanitrofenol con éter, se seca y destila en el vacío. Rendimiento, 85 % de la metanitroanilina usada.

Bantlin (43) indica una técnica análoga dando un rendimiento de 70 %.

Intentamos seguir este procedimiento pero tuvimos una dificultad en la carencia de una buena corriente de agua que nos permitiera tener la presión de 70 mm que se necesita para realizar la destilación indicada. Por excepción se consiguió un día una presión aún insuficiente de 160 mm: en esas condiciones, a una temperatura de 231° marcada por el termómetro, pasaron por destilación unas gotas oscuras que después solidificaron; se obtuvo así un producto bastante coloreado, indudablemente algo descompuesto, que marcó un punto de fusión de 92° (debiendo ser de 96°) no siendo la fusión muy neta, dado los caracteres que presentaba la sustancia.

El hecho de que ulteriores consideraciones nos permitieran llegar a la conclusión de que el metanitrofenol no era un producto arsenificable por el método de Béchamp (o por lo menos poco apto para dicha operación) nos indujo a abandonar nuevas investigaciones que estábamos realizando en el sentido de modificar el método haciéndolo compatible con las existencias del laboratorio.

## 2.º ACIDO ARSENICO Y ARSENIATOS

A) *Acido arsénico*. — Hemos preparado este ácido de acuerdo con la técnica generalmente indicada (44): por oxidación del anhídrido arsenioso con ácido nítrico ordinario (dens. 1.35). Como tuvimos que preparar grandes cantidades operamos en balón cerrado con refrigerante a reflujo mediante tapón de yeso. Se repitió varias veces la operación empleando 120 g de anhídrido arsenioso y 240 g de ácido nítrico, luego los productos fueron filtrados por algodón de vidrio para separar impurezas, se reunieron en una cápsula de porcelana y se eva-

poró a baño maría repetidas veces, hasta la separación completa del ácido nítrico, lo que se comprobó mediante la reacción de la difenilamina.

Obtuvimos al final un líquido siruposo de densidad 2.10 correspondiendo a una concentración de 84.07 % de ácido arsénico según tablas. Esta concentración fué comprobada en las evaluaciones efectuadas por diferentes métodos analíticos.

Este ácido arsénico, fuera de las experiencias de síntesis, fué utilizado para la preparación del ácido arsénico sólido, del ácido piroarsénico y de algunos arseniatos.

Obtuvimos el ácido arsénico sólido ( $\text{AsO}_4\text{H}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$  por una mayor concentración de la solución siruposa a baño maría.

*Acido piroarsénico.* — Se obtuvo calentando la solución siruposa de ácido arsénico, en vaso abierto, en baño de aceite, entre 140 y 180°, en forma de una masa sólida, blanca muy delicuescente.

Existe una diversidad de opiniones entre los diferentes autores respecto a los productos obtenidos en la deshidratación del ácido arsénico. Algunos indican que en primer lugar por evaporación de las soluciones acuosas y cristalización se obtiene el ácido cristalizado con  $\frac{1}{2}$  molécula de agua, es decir,  $\text{AsO}_4\text{H}_3, \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ , o también escrito  $(\text{AsO}_4\text{H}_3)_2, \text{H}_2\text{O}$ , el cual calentado por sobre 100° daría el ácido sin agua de cristalización  $\text{AsO}_4\text{H}_3$ ; por un calentamiento mayor, entre 140 y 180° se obtendría el ácido piroarsénico,  $\text{As}_2\text{O}_7\text{H}_1$ , el que a más de 180° daría el metaarsénico  $\text{AsO}_3\text{H}$  y este, a su vez, se transformaría a más de 400° en el anhídrido arsénico  $\text{As}_2\text{O}_5$ , el que por ulterior calentamiento se descompondría en  $\text{As}_2\text{O}_3 + \text{O}_2$ .

En cambio, para otros autores y entre ellos Auger (45) no es posible obtener los ácidos piro y meta arsénico. Según él, solamente existen los siguientes hidratos del anhídrido arsénico: el  $\text{As}_2\text{O}_5, 4 \text{H}_2\text{O}$  o sea  $(\text{AsO}_4\text{H}_3)_2, \text{H}_2\text{O}$ , dejando una solución de ácido arsénico tres días a la estufa a 65°; el  $2 \text{As}_2\text{O}_5. 3 \text{H}_2\text{O}$ , o  $\text{As}_4\text{O}_{13}\text{H}_6$ , estable hasta una temperatura de 165 a 175°; a mayor temperatura éste pierde su agua transformándose en  $\text{As}_2\text{O}_5$ .

Para no dilatar innecesariamente nuestro trabajo, no nos hemos detenido en mayores investigaciones sobre este punto, conviniendo en llamar ácido arsénico al obtenido por cristalización de la solución acuosa concentrada a baño maría y ácido piroarsénico al obtenido por calentamiento entre 140 y 180°.

B) *Arseniatos de sodio*. — Hemos preparado los tres arseniatos, mono, bi y tri sódico. De todos ellos el más fácilmente obtenible es el disódico.

a) *Arseniato monosódico*. — Se indica su preparación, por adición de ácido arsénico al arseniato bisódico, hasta que el producto no precipite con cloruro de bario (48). Nosotros lo hemos preparado mezclando pesos equimoleculares de ácido arsénico y arseniato bisódico. Como el producto es muy soluble, se obtiene escasa cristalización, la que es dificultosa. Como el líquido es una solución de arseniato monosódico lo hemos también aprovechado teniendo un 62 % de  $\text{AsO}_4\text{H}_2\text{Na}$ .

b) *Arseniato bisódico*. — Fué preparado por oxidación del anhídrido arsenioso mediante nitrato de sodio. Se pesaron 58 g de anhídrido arsenioso que se mezclaron con 100 g de nitrato de sodio y se calentó elevando gradualmente la temperatura: se produjo desprendimiento abundante de vapores nitrosos. Cuando este desprendimiento terminó se disolvió el producto en agua en caliente y se agregó solución de carbonato de sodio al 10 % hasta reacción francamente alcalina. Se filtró y se concentró a b. m. Los cristales fueron filtrados obteniéndose 100 g de producto. De acuerdo con el dosage efectuado el arseniato cristalizó con 7 moléculas de agua, teniendo una riqueza de un 59 % en  $\text{AsO}_4\text{HNa}_2$ ; los textos indican en efecto que primero se obtiene el arseniato con 12 moléculas de agua  $\text{AsO}_4\text{HNa}_2\text{O}$ , el cual por desecación al aire se transforma en el  $\text{AsO}_4\text{HNa}_2 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ .

También se indica para la preparación de este arseniato neutralizar el ácido arsénico con carbonato sódico (47). Lo hemos preparado haciendo la neutralización con la cantidad previamente calculada de hidrato de sodio obteniendo igualmente resultado.

El arseniato preparado tiene reacción neutra al tornasol y a la fenolftaleína. Da los precipitados característicos con los diferentes reactivos de arseniatos (nitrato de plata, hidrato de bario, mixtura magnésiana, reactivo nitromolibdico, etc.). No actúa de ningún modo sobre el agua de bromo; con cloruro férrico da un precipitado blanco verdoso y da, desde luego, la reacción de Gattelf positiva.

c) *Arseniato trisódico*. — Se indica su preparación mezclando anhídrido arsenioso con exceso de lejía de soda y evaporando (49). Sin embargo, aún cuando de esta manera se obtiene formación del arseniato, esta es solo parcial y queda gran parte del anhídrido arsenioso como arsenito, lo que depende del tiempo de calentamiento en

presencia de lejía de soda. Por eso hemos preferido prepararlo tratando el ácido arsénico por exceso de lejía de soda y concentrando la solución obtenida. Pero como se trata de una sustancia muy soluble, la cristalización fué dificultosa. La parte cristalizada en solución acuosa presenta reacción alcalina al tornasol y a la fenolftaleína. Da las reacciones generales del ácido arsénico; decolora el agua de bromo sin formar precipitado. Como la cristalización dió solo pequeña cantidad, usamos las aguas madres: en estas, el arseniato tribásico se halla acompañado de hidrato sódico como impureza, debida al método de preparación, pero esta impureza no podía modificar los resultados de la operación a efectuarse pues el arseniato trisódico es de por sí muy alcalino. Según nuestro análisis el líquido contenía 25 % de arseniato trisódico y 16 % de hidrato.

C) *Arseniato de potasio*. — Se preparó el arseniato monopotásico y a partir de él los otros dos.

a) *Arseniato monopotásico*. — Fué preparado por fusión de pesos iguales de anhídrido arsenioso y nitrato potásico (50) continuándose el calentamiento hasta terminarse el desprendimiento de vapores nitrosos. El producto fué disuelto en agua, y la solución concentrada y dejada cristalizar. Se obtuvo buen rendimiento siendo los cristales incoloros, cuadráticos y estables al aire.

b) *Arseniato bipotásico*. — Se partió del arseniato monopotásico, el que fué disuelto en agua y neutralizado con hidrato de potasio a la fenolftaleína. Se concentró a b. m. y se dejó cristalizar. Se obtuvo muy escasa cristalización, siendo los cristales muy delicuescentes. Se usó también la solución que tiene una concentración de 60 % en  $\text{AsO}_4\text{HK}_2$ .

c) *Arseniato tripotásico*. — Se neutralizó como anteriormente el arseniato monobásico y se agregó nueva cantidad de hidrato de potasio igual a la empleada para la neutralización. Se concentró: la cristalización también fué dificultosa, obteniéndose muy pequeña cantidad de cristales delicuescentes. El líquido acusó un porcentaje de 55 % en  $\text{AsO}_4\text{K}_3$ .

D) *Arseniatos de amonio*. — Fueron preparados mezclando soluciones de amoníaco y ácido arsénico en proporciones diferentes para cada arseniato (51).

*Arseniato monoamónico*. — Fué obtenido por saturación incompleta del ácido arsénico por amoníaco.

*Arseniato biamónico.* — A una solución saturada de ácido arsénico se agregó amoníaco hasta comienzo de precipitado y luego se dejó cristalizar.

*Arseniato triamónico.* — Se obtuvo por sobresaturación del ácido arsénico por amoníaco acuoso.

## CAPÍTULO II.

### OBTENCION DE LOS ACIDOS ARSINICOS Y ESTUDIOS DE SUS PROPIEDADES COMO TERMINO DE COMPARACION

Hemos visto anteriormente que, si la reacción de Béchamp aplicada a los nitrofenoles diera resultado positivo, se llegaría, de acuerdo con la teoría, a los ácidos nitrohidroxifenilarsínicos. Hemos deducido además cuales de estos ácidos serían los más probables de obtener y dentro de ellos, hemos estudiado los conocidos exponiendo en forma sinóptica los métodos por los cuales se preparan hasta el presente. Debiendo analizar, en los productos de las reacciones practicadas la existencia o no de esos ácidos arsínicos, consideramos no solo conveniente sino aún necesario conocerlos no solo por su descripción en la literatura sino también prácticamente. En la imposibilidad de obtenerlos en el comercio debimos prepararlos en el laboratorio. Por razones obvias nos hemos particularizado con el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico, el que hemos tomado como tipo de estos ácidos arsínicos, en el estudio de sus propiedades.

#### 1.º ACIDO 3 NITRO 4 HIDROXIFENILARSINICO

Hemos seguido para la preparación de este ácido el camino más corto:

a) Arsenificación del fenol para obtener el ácido hidroxifenilarsínico;

b) Nitración de este último, la que conduce directamente al ácido nitrohidroxifenilarsínico.

Este no es el proceso más comunmente empleado. De ordinario se prepara primero el ácido arsanílico aplicando la reacción de Béchamp a la anilina; luego el ácido arsanílico por diazotación es transformado en el ácido hidroxifenilarsínico, el que por último es nitrado. Nosotros

hemos encontrado más conveniente, desde todo punto de vista, el primer proceso: es desde luego, más corto, por cuanto suprime una operación; los rendimientos son mayores porque disminuyen las causas de pérdidas y además la operación nos ha resultado con el fenol más rápida y fácil que con la anilina. En esto estamos de acuerdo con Jacobs y Heidelberger, quienes afirman (31): « nosotros estamos convencidos de que la directa arsenificación del fenol es, en alto grado el método más simple y más cómodo para la preparación de esta sustancia tan importante en la manufactura de la arsfenamina ».

a) *Acido hidroxifenilarsínico*. — En nuestros primeros trabajos tropezamos con una serie de inconvenientes. El método extractado de los libros consultados es breve, y no da mayores detalles. La obra de Raiziss y Gavron que fué nuestra principal guía dice al respecto: « Una mezcla agitada de fenol (94 partes) y ácido arsénico cristalizado (151 partes) es calentada por cuatro horas a 150°, la masa resultante extraída por agua, filtrada y el filtrado evaporado a sequedad en el vacío. De este sólido el ácido es extraído con acetona y finalmente recristalizado en ácido acético glacial. Una modificación de este método consiste en calentar la mezcla de los constituyentes a 155-60° por siete horas, separando el ácido arsénico no transformado, por medio de hidrato de bario y aislando el ácido como tal o como sal sódica. El producto puede ser aumentado trabajando los líquidos madres » (52).

Morgan, nuestra segunda guía, es aún menos explícito: 94 partes de fenol y 151 partes de ácido arsénico cristalizado son agitados juntos y calentados a 150° por 4 horas. La masa oscura obtenida es extraída con 1000 partes de agua caliente y la solución filtrada, evaporada en vacío, y el residuo extraído repetidamente con acetona fría. Después de evaporación del solvente, el ácido arsénico bruto queda como un aceite que solidifica gradualmente » (53).

Como se ve, en ninguno de los dos textos se indica si la operación debe efectuarse sin refrigerante como en el caso del ácido arsanílico o si debían condensarse los vapores para evitar pérdidas. Esto adquiere importancia en el caso del fenol por dos razones:

1.º Aún cuando el fenol tiene un punto de ebullición muy próximo al de la anilina, es mucho más volátil y como el proceso de arsenificación del fenol es lento, antes de que este se combine tiene lugar una pérdida casi total.

2.º En el caso del ácido arsanílico se usa siempre mayor cantidad de anilina de la que debería usarse tomando pesos equimoleculares,



con respecto al ácido arsénico, mientras que el fenol se usa justamente en proporción equimolecular lo que induce a pensar que no debe efectuarse la reacción en condiciones que puedan producir pérdidas del mismo.

Estas razones y un ensayo previo negativo en sentido contrario nos condujeron a efectuar la operación condensando los vapores: en nuestros primeros ensayos usamos refrigerante de agua; ulteriormente encontramos que esto era innecesario e inconveniente por cuanto evitaba la evaporación del agua producida en la reacción, y que en cambio, como condensador bastaba un tubo de vidrio de 40 a 50 cm de longitud (refrigerante a aire).

En cambio se indica ayudar el proceso con agitación. No disponiendo de aparato de agitación adecuado empleamos en nuestros primeros ensayos un dispositivo que nos pareció conveniente: realizamos la agitación mediante corriente de aire seco a cuyo efecto se unía el extremo superior del refrigerante a una trompa de agua y por una segunda perforación del tapón se hacía pasar un tubo llegando a sumergirse en el contenido del balón; el aire que venía por este tubo se hacía pasar previamente por ácido sulfúrico concentrado. Más adelante comprobamos que la agitación no era necesaria.

El fenol usado fué obtenido del comercio siendo perfectamente puro. En cuanto al ácido arsénico fué usado en diferentes experiencias bajo sus diferentes formas, tratando de mejorar la reacción.

El calentamiento se hacía en forma progresiva hasta llegar a los  $150^{\circ}$  y se mantenía entre  $150$  y  $160^{\circ}$  un tiempo que variaba entre 4 y 7 horas en los diferentes casos.

El producto de la reacción previamente enfriado era tratado varias veces con agua la que se dejaba unas horas en contacto para ablandar la masa y facilitar la extracción. El líquido acuoso, filtrado, era sometido a destilación a presión reducida consiguiendo presiones suficientes para que el agua destilara entre  $50$  y  $70^{\circ}$ , por arrastre pasaba también fenol libre que comprobábamos por sus reactivos. La destilación se continuaba hasta que, calentando siempre en baño de agua no pasara más líquido; quedaba una masa pastosa, semilíquida, refractaria a solidificarse.

Sin embargo, conseguimos obtener dicha solidificación y procedimos a extraer con acetona. La solución cetónica fué evaporada al b. m. y dejada en cristizador al aire. Esta solución se mantuvo sin cristalizar por un gran espacio de tiempo lo que en nuestro primer ensayo

nos hizo pensar en un error de técnica, pero al fin se obtuvieron cristales que filtrados y secados pudieron caracterizarse por sus propiedades físicas (punto de fusión etc.) y por sus reacciones químicas como el ácido parahidroxifenilarsínico. Sin embargo este producto no era del todo puro, por cuanto junto a él había algo de ácido arsénico, que era precisamente el que retardaba la solidificación del líquido acuoso y la cristalización del líquido acetónico. Además los rendimientos siempre fueron bajos, a pesar de los cuidados tomados en el curso de la reacción. Operando con 47 g de fenol se obtuvo como máximo una cantidad de 13 g de producto lo que significó un rendimiento de 12 % aproximadamente; el rendimiento medio fué de 9 % descartando de estos cálculos las primeras experiencias que fueron realizadas con carácter puramente cualitativo. Los mayores rendimientos fueron obtenidos usando ácido arsénico siruposo, conteniendo 84 % de  $\text{AsO}_4\text{H}_3$ .

Por dos causas nos interesaba resolver el problema de otra manera ya que la operación así conducida era larga y engorrosa y arrojaba pequeño rendimiento: la primera porque necesitábamos disponer de una cantidad suficiente de ácido hidroxifenilarsínico para verificar los ensayos de nitración que nos debían conducir al ácido nitrohidroxifenilarsínico; la segunda, porque estábamos realizando con el fenol el mismo proceso que habíamos de emplear luego con los nitrofenoles.

Para ello consultamos la bibliografía indicada en Raiziss y Gavron. Nos referimos a los trabajos de J. B. Conant y de W. A. Jacobs y M. Heidelberger, publicados ambos en *The Journal of the American Chemical Society*.

En su publicación (54) Conant se refiere justamente a la falta de detalles respecto a la marcha de esta operación y después de otras consideraciones en las que explica el objeto del trabajo, expone las condiciones que deben cumplirse para obtener buen resultado. Se indica el uso de un ácido arsénico siruposo correspondiente a  $\text{AsO}_4\text{H}_3$ , obtenido a partir del ácido comercial a 78 % expulsando por destilación 22 cm<sup>3</sup> de agua; este ácido es mezclado con el fenol, el que se coloca aumentado en un 10 % para compensar las pérdidas por volatilización; la mezcla es agitada mediante agitador de gran velocidad y calentada a una temperatura de 150°, entre límites de 147 a 157°, la que es mantenida alrededor de 3 horas. Se suprime el refrigerante a reflujo. Una vez producido el ácido hidroxifenilarsínico se le extrae de la masa con agua pero no se sigue el proceso de evaporación y extracción del residuo por acetona descrito en la patente acerca del cual

se expresa textualmente: « En los primeros experimentos un intento fué hecho de aislar el ácido oxifenilarsínico en la forma descrita en la patente. En este proceso la masa es disuelta en agua, la solución acuosa es filtrada y evaporada a sequedad y el residuo es extraído con acetona. La solución en acetona por evaporación deja el ácido libre, el cual puede ser recristalizado en ácido acético. Solamente jarabes densos, no trabajables son obtenidos por este método. Una modificación fué ensayada en la cual el jarabe final (presumiblemente el ácido e impurezas) fueron convertidos en la sal sódica, cristalizada de agua y alcohol. Una sal cristalina puede ser fácilmente aislada por este camino, pero los reactivos prueban que es muy impura, siendo contaminada con grandes cantidades de sales de ácido arsénico ».

Según lo anterior, Conant no ha logrado obtener el ácido arsénico libre por dicho proceso. Posiblemente no ha insistido mucho en el proceso por cuanto nosotros lo hemos obtenido aunque el rendimiento ha sido muy pequeño, según se ha indicado ya.

Conant modifica el proceso tratando la solución acuosa anterior por hidrato de bario hasta tinte rojizo, filtrando y extrayendo varias veces con éter para separar las impurezas alquitranosas. Se agrega mayor cantidad de hidrato de bario hasta presencia de iones bario en la solución filtrada. Se expulsa el exceso de hidrato de bario por sulfato de sodio y la solución filtrada concentrada deja cristalizar el hidroxifenilarsinato sódico, o bien este es precipitado de la solución acuosa por adición de alcohol. La extracción por éter tiene por objeto separar las impurezas que de lo contrario — según se expresa — se hallarían al final como sal de sodio la que siendo muy soluble estorbaría la cristalización. Conant indica aún para evitar este inconveniente que existiría a veces a pesar de la extracción etérea, agregar ácido sulfúrico diluído, el que transformaría a las impurezas en aceite pardo, luego de separar el cual, se neutralizaría nuevamente, se concentraría y cristalizaría entonces el hidroxifenilarsinato sódico, mezclado al sulfato sódico, este último favoreciendo la cristalización. Este sulfato de sodio no estorbaría la nitración, debiéndose simplemente saber la cantidad existente del ácido arsénico para lo que se indica el método analítico. Conant afirma que el máximo rendimiento obtenido en sus experimentos fué de 21.5 %.

Jacobs y Heidelberger, en su trabajo « Los ácidos hidroxifenilarsínicos isómeros y la directa arsenificación del fenol » (31), se ocupan secundariamente de la preparación del ácido parahidroxifenilarsínico,

coincidiendo en general con Conant en cuanto los separan como sal sódica pero difieren en varios detalles de importancia.

En primer lugar, parten de mayor cantidad de ácido arsénico de la que corresponde de acuerdo a los pesos moleculares: en efecto, para 200 g de fenol emplean 480 g de ácido arsénico a 80 % (lo que equivale a 384 g de ácido arsénico puro, correspondiendo para 94 g de fenol 180 g de ácido arsénico); en esto difiere de la patente, en la cual se indica emplear 94 g de fenol y 151 g de ácido arsénico cristalizado ( $\text{AsO}_4\text{H}_3, 1/2 \text{H}_2\text{O}$ ) cantidades que corresponden exactamente a los pesos moleculares. En segundo lugar antes de efectuar la mezcla con el fenol, el ácido arsénico es deshidratado calentando a  $150^\circ$  en frasco abierto, empleándose así en estado sólido. La mezcla se calienta en baño de aceite entre  $155$  y  $160^\circ$  en balón provisto de refrigerante a aire (a reflujo) durante 7 horas. (Conant no emplea refrigeración lo que le obliga a partir de mayor cantidad de fenol). Se afirma que la agitación no es necesaria.

Respecto a la separación del producto de la mezcla también difieren los autores. Transcribimos a continuación las indicaciones que dan Jacobs y Heidelberger sobre este punto. « Al final el líquido algo coloreado de pardo que al principio consistía en dos capas fué homogéneo. Fué diluído con unos dos litros de agua, con lo que una pequeña cantidad de brea precipitó y sin filtrar se agregó una solución concentrada de hidrato de bario agitando fuertemente hasta que la solución se volvió exactamente neutra al tornasol; con esto el ácido arsénico no transformado se precipitó completamente como sal de bario y este precipitado separa al mismo tiempo la pequeña cantidad de brea existente. Es importante evitar innecesario exceso de hidrato de bario, puesto que si la reacción se vuelve demasiado alcalina, el ácido hidroxifenilarsénico, puede ser también precipitado. El filtrado claro, casi incoloro del precipitado abundante de arseniato de bario fué entonces tratado con la cantidad exactamente suficiente de ácido sulfúrico para expulsar el bario disuelto, calentando previamente para facilitar la filtración del sulfato de bario. La precipitación es fácilmente seguida durante la adición del ácido sulfúrico por ensayos con muestras filtradas y es una cosa sencilla llegar al punto en que el filtrado no da más la reacción del bario ni del ion sulfato.

« El filtrado era concentrado casi a un litro, preferiblemente al vacío y luego neutralizado con hidrato de sodio al tornasol. La solución era entonces concentrada hasta pequeño volumen con lo que una

parcial cristalización del parahidroxifenilarsinato de sodio tiene lugar. La mezcla era calentada hasta que éste se redisolvió, una muy pequeña cantidad de agua agregada en caso necesario; y entonces tratada manteniendo en caliente con varios volúmenes de alcohol hasta permanentemente ligera turbidez. Por frotamiento, la sal de sodio cristalizaba completamente y después de varias horas de completo enfriamiento era filtrado y lavado con alcohol de 85 %. El producto llegó en promedio a 120 g siendo prácticamente parahidroxifenilarsinato de sodio puro, no dando la reacción del ion arseniato ni sulfato ni tampoco color con la solución de cloruro férrico. De aquí se ve que la impurificación con sulfato de sodio como ocurre en el método de Conant es una complicación innecesaria ».

Se simplifica además el método por cuanto se suprimen las extracciones etéreas.

Según los análisis practicados por Jacobs y Heidelberger la sal sódica obtenida cristaliza con dos moléculas de agua, es decir, que su fórmula es  $C_6H_4(OH)AsO_3HNa, 2H_2O$ .

Nosotros hemos seguido exactamente las operaciones indicadas por Jacobs y Heidelberger con la sola modificación del ácido arsénico que fué usado en su forma siruposa al 84 %. Los resultados obtenidos fueron bastante buenos, pues habiendo partido de 50 g de fenol obtuvimos 24.5 g de sal sódica, vale decir, un rendimiento de 16.8 %, comparable al que da como promedio el autor, esto es de 20.5 %, si se tiene en cuenta que no insistimos mayormente al haberse cumplido nuestro objeto principal que era la obtención de una cantidad de hidroxifenilarsinato sódico suficiente para el paso siguiente.

Con respecto a la obtención del ácido libre, Jacobs y Heidelberger se apartan del método que nosotros empleamos pirmeramente: « Deseando aislar el ácido parahidroxifenilarsínico libre, el filtrado del sulfato de bario es concentrado en el vacío sin la adición de hidrato de sodio obteniéndose un denso jarabe de una mezcla de ácidos arsénicos libres. Disolviendo éste en varios volúmenes de ácido acético glacial, una solución débilmente coloreada es obtenida, la que gradualmente, fija una pasta espesa de cristales incoloros de ácido parahidroxifenilarsínico enfriando y frotando. Después de dejar 24 horas en la heladera se filtra y se lava con pequeñas cantidades de ácido acético glacial frío. El rendimiento en ácido arsénico que funde a  $170-3^\circ$  con preliminar ablandamiento promedió 40 g. « Se obtiene así un ácido arsénico puro, pero el rendimiento es bajo: 8.64 %.

Ultimamente hemos ideado una modificación del procedimiento mediante la adición de sustancias que podrían facilitarlos. Los ensayos efectuados hasta el presente aún cuando no nos permiten afirmar nada en este sentido, parecen dar resultado positivo. Pensamos continuar este estudio que es de evidente interés práctico.

*Propiedades.* — El ácido hidroxifenilarsínico cristaliza en prismas pequeños, incoloros; en la cristalización que obteníamos del líquido acetónico, estos cristales tomaban una disposición característica en forma radiada. Calentado comienza a ablandarse a 170° y a los 173 la fusión ha terminado, pero al mismo tiempo el producto se descompone ennegreciéndose. Es soluble en agua y su solución acuosa presenta reacción ácida a la fenolftaleína, al tornasol y a la heliantina. Es soluble en los ácidos minerales diluïdos, en las soluciones alcalinas, en alcohol, acetona y ácido acético; muy poco soluble en éter, acetato de etilo y benzol. Se comporta frente a los reactivos de manera diferente al ácido arsénico: no precipita en frío con solución de nitrato de plata y en caliente hay reducción a plata metálica; con solución de hidrato de bario en exceso produce en frío solo ligero enturbiamiento que aumenta calentando; con mixtura magnesiana no se forma precipitado en frío, en caliente sí: con reactivo nitromolíbico se produce precipitado amarillento en caliente; con agua de bromo se produce un precipitado blanco que comprobamos era tribromofenol. Con cloruro férrico dá coloración anaranjada muy débilmente violeta.

El hidroxifenilarsinato sódico es también soluble en agua: su solución acuosa presenta reacción neutra al tornasol, pero es ácida a la fenolftaleína. Es soluble también en los ácidos minerales diluïdos, en las soluciones alcalinas y en ácido acético. En cambio es poco soluble en alcohol y es insoluble en éter, acetona, acetato de etilo y benzol. Frente a los reactivos se comporta diferente a los arseniats: da precipitado amarillo gelatinoso cuando se trata con solución de nitrato de plata; con exceso de hidrato de bario da ligero enturbiamiento que aumenta calentando; no precipita en frío con mixtura magnesiana, pero lo hace en caliente; produce precipitado amarillento con reactivo nitromolíbico en caliente; con agua de bromo produce precipitado blanco análogamente al ácido libre; con cloruro férrico produce precipitado blanco amarillento que se redisuelve en exceso de reactivo.

b) *Acido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico.* — Para la preparación de este ácido hemos partido del hidroxifenilarsinato sódico, de acuerdo con el método generalmente indicado de nitración. Esta nitración



debe ser conducida con ciertas precauciones pues según la cantidad de ácido nitrante y de la temperatura se obtiene el mononitro o el dinitro derivado. Hemos aplicado la siguiente técnica operatoria indicada tanto en la obra de Morgan (55), como en la Gavron (32), pero empleando menores cantidades de acuerdo a nuestras necesidades: 14 g de parahidroxifenilarsinato sódico fueron desecados calentando durante media hora entre 80 y 85°. El producto seco, bien pulverizado fué agregado sobre 45 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado puro colocado en un matraz de 250 cm<sup>3</sup> sumergido en mezcla refrigerante de modo que el termómetro colocado en el interior del matraz, marcó 0°. Terminada la adición del fenolarsinato sódico se agregó mediante ampolla de decantación, gota a gota, a fin de que la temperatura no aumentara y agitando continuamente una mezcla de 4 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado y 4 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico densidad 1.4. Luego se dejó elevar gradualmente la temperatura hasta los 10° y entonces se vertió el producto sobre 225 cm<sup>3</sup> de agua; se obtuvo una solución límpida de color amarillento. Se dejó el todo en reposo por espacio de 48 horas al cabo de las cuales se obtuvo formación de cristales pequeños que en conjunto tiene aspecto de precipitado abundante. Se filtró, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio hasta desaparición de la reacción de sulfato y luego con agua, hasta desaparición de la reacción de cloruros. Aún cuando no nos preocupamos en los diferentes ensayos practicados por obtener buen rendimiento sino pureza del producto, este alcanzó a un 60 %.

*Propiedades.* — Con este producto hemos comprobado algunas de sus propiedades, tratando de poner de relieve aquellas que pudieran servir para caracterizarlo aún en pequeñas cantidades. Debiendo producirse este compuesto en la reacción del ácido arsénico sobre el nitrofenol, nos interesaba, sobre todo, en atención a que estas reacciones nunca son totales, poder separar de la probable mezcla el supuesto ácido arsénico formado mediante procedimientos adecuados, derivados de esas diferentes propiedades.

En este caso, se carece de una constante física de mucho valor; nos referimos al punto de fusión. El ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico no funde ni aún calentado por sobre los 270°. En cambio calentado más fuertemente, directamente sobre el mechero, se produce una deflagración característica y bien diferente de la que producen los mismos nitrofenatos o el paranitrofenol. Esta diferencia solo puede ser observada prácticamente. Un pequeño cristal del compuesto basta

para ello; se coloca en un tubo de ensayo, se calienta al mechero de gas; el cristal se enciende, e instantáneamente se produce una pequeña explosión sorda abriéndose en hojuelas negras y percibiéndose al mismo tiempo el olor de los gases arsenicales. Este dato nos fué de mucha utilidad pues es una característica diferencial con el ortonitrofenol que funde a 45° y se volatiliza luego, pues su punto de ebullición es de 214°, sin deflagrar cuando se calienta en tubo abierto (no alcanzándose la temperatura necesaria para ello).

El ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico es poco soluble en agua fría pero algo más que el ortonitrofenol. Su solución acuosa presenta reacción ácida al tornasol, a la fenolftaleína y a la heliantina; mientras que el ortonitrofenol tiene reacción neutra a la heliantina, según ya hemos visto. Es algo menos soluble en los ácidos minerales diluídos, soluble en soluciones alcalinas, alcohol, ácido acético; menos soluble en acetona; *prácticamente insoluble en éter*, acetato de etilo y benzol. La insolubilidad en éter fué un dato de interés por cuanto nos permitió ensayar un método de separación con respecto al nitrofenol, que, como sabemos, es soluble en éter. Frente a los reactivos se comportó de manera diferente al ácido arsénico y arseniatos pero análoga a los ácidos arsénicos. Con nitrato de plata no precipita instantáneamente pero luego se forma un precipitado amarillento; con hidrato de bario no precipita sino que vira al anaranjado (reacción alcalina): como se verá esta última reacción también fué aprovechada en el intento de separación. Con mixtura magnésiana no precipita ni aún en caliente; con solución de cloruro férrico precipita, pero este precipitado se redisuelve en exceso de reactivo dando una coloración anaranjada con tono debilmente violeta. Con agua de bromo se obtiene un precipitado amarillo.

## 2.º — ACIDO 5 NITRO 2 HIDROXIFENILARSINICO.

Hemos visto en el cuadro II que este ácido puede obtenerse del 1 amino 2 hidroxí 5 nitrobenzeno por la reacción de Bart o bien a partir de la paranitroanilina por transformación primero en el ácido arsénico correspondiente mediante la reacción de Béchamp, seguida de calentamiento con solución de potasa a fin de reemplazar el grupo amino por oxidrilo. Deseando conocer este ácido por las razones expresadas en el comienzo del presente capítulo, preferimos este segundo método que nos permitía al mismo tiempo ensayar la reacción de Béchamp en un caso que presentaba cierta analogía con el nuestro.

No habiendo conseguido paranitroanilina del comercio, hubimos de prepararla en el laboratorio, para lo cual, previamente, obtuvimos la paranitroacetanilina por nitración de la acetanilida. Hacemos una breve exposición de las operaciones realizadas consignando los resultados obtenidos.

a) *Paranitroacetanilida*. — Se siguió el método indicado en Cohen; la operación fué repetida varias veces y en mayor escala a fin de obtener la cantidad necesaria para los pasos siguientes. Se mezclaron 100 g de acetanilida con 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial; se agregó 200 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado puro, poco a poco, pues produce elevación de temperatura. La solución obtenida fué colocada en un frasco de boca ancha cuyo tapón tenía 4 perforaciones: una para un termómetro cuyo depósito sumergido en el líquido permitía observar las variaciones de temperatura; la segunda para dar paso a un agitador accionado eléctricamente; la tercera, para un tubo unido a una trompa de agua a fin de absorber los gases producidos en el curso de la operación; la cuarta para una ampolla de decantación conteniendo 40 cm<sup>3</sup> de ácido nítrico fumante de densidad 1.52. Este frasco era introducido dentro de un vaso conteniendo hielo y sal a fin de mantener una temperatura entre 10 y 15° e impedir la elevación producida al agregar el ácido nítrico fumante. La adición de este se reguló al mismo tiempo que la masa era agitada para repartir su acción. La agitación fué continuada aún por una hora, siempre a la temperatura indicada.

El producto fué vertido, agitando, sobre 240 g de hielo machacado y se diluyó luego agregando 1200 cm<sup>3</sup> de agua. Se obtuvo así una papilla espesa de color amarillento y de aspecto muy semejante a la crema. Se filtró por Büchner, se lavó repetidas veces con agua hasta desaparición de la reacción de sulfatos y se dejó escurrir por aspiración y presión. Se dejó secar al aire. No se efectuó la recrystalización en alcohol por ser innecesaria para la siguiente operación. Se obtuvo un producto de 108 g lo que equivale a un rendimiento de 80 %, siendo su punto de fusión de 205-207°.

b) *Paranitroanilina*. — Se indica su preparación por hidrólisis de la paranitroacetanilida mediante ácido clorhídrico o ácido sulfúrico (56). La efectuamos con ácido clorhídrico, encontrando conveniente proceder así: a 40 g de paranitroacetanilida se agregó 84 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado (equivalentes a 2 y ½ veces en peso la cantidad de nitroacetanilida) en un balón provisto de refrigerante a reflujo. Se calentó a baño maría hasta completa solución, lo que requería de

20 a 30 minutos. Como por enfriamiento se produjo pequeña cristalización debido a la parcial evaporación del ácido clorhídrico, se agregó nueva cantidad de éste, hasta completa solubilización; se filtró y se precipitó la paranitroanilina por adición de amoníaco. Se filtró, se lavó con agua, se escurrió a la trompa y se dejó secar al aire; esta desecación se produjo más rápidamente que en el caso de la paranitroacetanilida, que tardaba varios días. Se obtuvo un rendimiento muy próximo al teórico pues en lugar de los 30,66 g exigidos por la teoría, el producto fué de 30 g siendo su punto de fusión el requerido de 147°.

Esta operación fué repetida varias veces. En algunas se intercaló la decoloración por negro animal, la que se hacía dejando en contacto el líquido con este en frío por tres días en recipiente cerrado.

c) *Acido 5 nitro 2 aminofenilarlésnico.* — Hemos preparado este compuesto siguiendo las instrucciones que da Benda en su artículo « *Über die paranitranilin arsinsäure* » (34), instrucciones que se repiten sin mayores variantes en las demás obras consultadas.

« Se mezclan 200 g de ácido arsénico con 700 g de paranitroanilina y se calienta a 210° en un balón de destilación en baño de aceite: el agua formada destila. Se deja enfriar a 200° y se agrega ésto a una solución de 200 g de soda en 2500 g de agua. Se agita un tiempo y si fuera necesario se agrega más soda hasta reacción alcalina franca. Una vez frío, se filtra y precipita en el líquido el ácido nitroanilinarlésnico con ácido clorhídrico hasta reacción ácida a la heliantina. Se filtra, lava con agua fría y se cristaliza con agua caliente. Prismas hermosos amarillo anaranjados, brillantes, solo muy difícilmente solubles en agua fría, fácilmente en agua hirviente. Se disuelven muy fácilmente en álcalis, carbonatos alcalinos, amoníaco, acetato de sodio, así como también en alcohol etílico y más aún en alcohol metílico. Es poco soluble en los ácidos diluídos en frío, algo más en caliente. El nuevo compuesto funde descomponiéndose a 235-236°.

Benda expresa anteriormente que la paranitroanilina hace excepción a las aminas para sustituídas por la facilidad con que se deja arsenificar. Sin embargo, siguiendo las indicaciones anteriores nosotros no hemos logrado obtener sino muy escasa cantidad de producto que pudimos identificar mediante la determinación de su punto de fusión y del producto bromado correspondiente, habiendo encontrado varias dificultades al seguir el método transcripto.

En primer lugar, se omiten una serie de detalles de importancia práctica: así no se dice si debe emplearse ácido arsénico sólido o lí-

quido; se indica calentar a  $210^{\circ}$  en balón de destilación con lo que el agua destilada, pero no se da el tiempo de calentamiento ni tampoco se establece si deben refrigerarse los vapores desprendidos. Debe hacerse notar que efectuando el calentamiento en balón abierto sin refrigerante, hay mucha pérdida por volatilización de la paranitroanilina, lo que haría pensar que debe refrigerarse para evitar la pérdida de la misma, pero no debe olvidarse que la nitroanilina se halla en fuerte exceso y que su destilación podría ser necesaria para la formación del ácido arsénico, de una manera semejante a lo que ocurre en la formación del ácido arsánico a partir de la anilina. Debe tenerse en cuenta que se emplean 700 g de paranitroanilina para 200 g de ácido arsénico, lo que equivale a unas cuatro veces más de aquella, tomando como unidad el mol.

Sin embargo, y a pesar del exceso de nitroanilina, al hacer la extracción con la soda y agua, la solución dejó separar por cristalización un producto que por su punto de fusión ( $85-86^{\circ}$ ) y por sus reacciones analíticas resultó ser el  $\text{AsO}_4\text{Na}\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ , resultante de la acción del hidrato de sodio sobre el ácido arsénico no combinado, es decir, que no había entrado en reacción.

La solución filtrada daba lugar al ser tratada por ácido clorhídrico hasta reacción ácida a la heliantina, a la formación de cristales prismáticos bastante oscuros. En cierta ocasión en que la cristalización del ácido fué lenta, los cristales se dispusieron en forma asociada tomando el aspecto de abrojos. No intentamos efectuar la purificación por su escasa cantidad pero pudimos identificarlo como el ácido 5 nitro 2 aminofenilarsénico, porque aún cuando no en forma muy nítida, se observa hacia  $234-235^{\circ}$  un principio de fusión seguido de ennegrecimiento completo por descomposición. Calentado en tubo de ensayo a fuego directo, se produce deflagración, pero diferente y menos franca a la que tiene lugar con el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsénico. Su solución acuosa tiene color amarillo, presentando reacción ácida al tornasol y a la fenolftaleína y descomponiendo a los carbonatos. No precipita ni en frío ni en caliente con los reactivos del ácido arsénico: nitrato de plata, hidrato de bario, mixtura magnésiana, reactivo nitromolibdico. En cambio, precipita con el agua de bromo y el precipitado obtenido funde a  $196-197^{\circ}$ . La para nitroanilina también precipita con el agua de bromo, y el compuesto obtenido funde también a  $196^{\circ}$ . Más adelante veremos que valor puede asignarse a este dato.

Debimos suspender nuestras investigaciones sobre este punto tendientes a mejorar estos resultados con intenciones de reiniciarlos en otra oportunidad, pues siendo ésta una operación accesoria, nos desviaba de nuestro trabajo.

d) *Acido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico*. — En el trabajo ya citado (34) Benda expone la forma de obtener el ácido nitrohidroxifenilarsínico, partiendo del correspondiente nitroamino derivado.

« 20 g de ácido paranitroanilinarsínico son mezclados con 90 cm<sup>3</sup> de hidrato de potasio (36° Bé). La temperatura sube de 15 a 30°. Calentar a baño maría agitando. A los 60° todo se disuelve y a los 85° comienza a desprenderse amoníaco. Se calienta a 90-95°, hasta que por tratamiento con una solución ácida de un nitrito no se acusa más la reacción de los diazoicos. Se vierte entonces sobre 120 g de hielo y se agregan 54 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (D. 1,185). Se filtra y se deja cristalizar. Los cristales de la sal monopotásica tienen aún ácido clorhídrico. Se puede cristalizar en una mezcla de dos partes de alcohol y una de agua. Se obtienen agujas apenas coloreadas u hojitas fácilmente solubles en agua. Tiene una molécula de agua de cristalización » . . . « De las soluciones concentradas de la sal monopotásica puede precipitarse el ácido por adición de un ácido mineral concentrado. Así, si después de filtrar la solución de sal monopotásica antes de que cristalice se le agrega 8 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico (D. 1,185) precipita el ácido en forma de polvo cristalino (parecido a arena). Se filtra, se lava con agua fría y se cristaliza en agua hirviendo. Poco soluble en agua fría, medianamente soluble en caliente, poco soluble en alcohol en frío, fácilmente soluble en alcohol etílico y metílico en caliente, *insoluble en éter*. Se disuelve con un intenso color amarillo en soda concentrada, lejía, amoníaco. Funde con descomposición a 247-248° ».

Dados los escasos rendimientos obtenidos de ácido 5 nitro 2 amino-fenilarsínico en las operaciones anteriores, no pudimos efectuar esta última fase de la obtención del ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico. Como se verá más adelante, pudimos suplir esta falta del cuerpo cuyo estudio analítico-práctico nos hubiera sido útil para deducir el método de separación y de caracterización en la síntesis propuesta. En efecto, hemos recurrido para ello al carácter de la solubilidad en éter que es distintivo entre los nitrofenoles y sus derivados ácidos arsénicos.

### 3.º -- ACIDO 4 NITRO 2 HIDROXIFENILARSINICO

De los cuatro ácidos arsénicos derivados del metanitrofenol, solo se conoce el 4 nitro 2 hidroxifenilarsínico, que se obtiene únicamente aplicando la reacción de Bart a la 4 nitro 2 hidroxianilina (57). Habiendo desechado la idea de estudiar la acción del ácido arsénico sobre el metanitrofenol, era innecesaria la preparación de este compuesto.

## CAPÍTULO III

### APLICACION DE LA REACCION DE BECHAMP A LOS NITROFENOLES

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, nuestras investigaciones quedaban circunscriptas a la aplicación de la reacción de Béchamp a los nitrofenoles. Según ella se trataba solamente de hacer actuar el ácido arsénico sobre los tres nitrofenoles a temperaturas comprendidas entre 150 y 200° — temperaturas generalmente indicadas en los diferentes procesos ya descritos — y estudiar luego el producto de la reacción. Para determinar cual podía ser la temperatura más conveniente dentro de dicho límites, se nos ocurrió comparar la que se empleaba en los diferentes procesos basados en esta misma reacción refiriéndola además a las constantes físicas de las sustancias arsenificadas y de las sustancias obtenidas o a obtenerse. En el cuadro IV anotamos los datos extractados de las diferentes obras consultadas, con lo que la comparación resulta más clara.

Observamos que en el caso del fenol se calienta a 150-160° y en el caso de la anilina se llega hasta 185°. Para la arsenificación de las nitroanilinas, el calentamiento se lleva hasta 210°, es decir a una temperatura 20 a 30° superior a la anilina. Una comparación burda nos permitiría suponer que para la arsenificación de los nitrofenoles habría que emplear una temperatura también de 20 a 30 grados superior a la que se emplea para el caso del fenol, esto es que habría que calentar de 170 a 180 o de 180 a 190°. Hemos preferido, sin embargo, no tener muy en cuenta esta tan simple deducción y en cambio realizar varios ensayos a diferentes temperaturas y observar cual sería la más conveniente (\*).

(\*) Ninguna deducción puede inferirse de la comparación de las constantes físicas del cuerpo arsenificado, del producido y las temperaturas de reacción correspondientes según se ve en el cuadro IV.

Cuadro IV. — EJEMPLOS DE APLICACIÓN DE LA REACCIÓN DE BECHAMP

Sustancia empleada		Punto de fusión	Punto de ebullición	Cantidad en mol empleada respecto a $AsO_4H_2$	Temperatura de reacción	Substancia obtenida	Punto de fusión
Arlaminas	Anilina	liq.	183°	1 a 2 a 5	150-185°	Acido p. arsanílico	—
	m. Toluidina	liq.	199°	—	170-190°	Acido 4 amino 2 metil fenil arsínico	180°
	o. Toluidina	liq.	197°	5-6	185-190° 1 hora	Acido 4 amino 3 metil fenil arsínico	195° 198-200° (con desc.)
	p. Toluidina	45°	198°	5-6	195-200°	Acido 6 amino 3 metil fenil arsínico	176°
	p. Xilidina	15°	213°	—	170-190°	Acido 4 amino 2-5 dimetil fenil arsínico	215°
	m. Xilidina (asim.)	liq.	212°	—	—	Acido 2 amino 3-5 dimetil fenil arsínico	199-200°
	$\alpha$ Naftilamina	50°	300°	4/3	200°	Acido 4 amino $\alpha$ naftil arsínico	175°
Arlaminas halogenadas	p. Cloroanilina	70°	230°	—	—	Acido 5 cloro 2 amino fenil arsínico	207°
	o. Cloroanilina	liq.	207°	—	—	Acido 3 cloro 4 amino fenil arsínico	305°
Nitro-arlaminas	p. Nitroanilina	147°	—	3 a 4	210°	Acido 5 nitro 2 amino fenil arsínico	235-6° (condescomp)
	o Nitroanilina	71°	—	—	200-210° 10 minutos	Acido 3 nitro 4 amino fenilarsínico	—



Cuadro IV. (Continuación)

Sustancia empleada:		Punto de fusión	Punto de ebullición	Cantidad en mol empleada respecto a $AsH_4H_2$	Temperatura de reacción	Substancia obtenida	Punto de fusión
Fenoles y derivados	Fenol	43°	183°	1	155-160°	Acido 4 hidroxifenil arsínico, etc.	173-174°
	o. Cresol	31°	188°	1	140°	Acido 4 hidroxifenil arsínico 3 metil	172°
	m. Cresol	4°	201°	—	170°	Acido 4 hidroxifenil arsínico 2 metil	183-185° (con descop.)
	Resorcina	118°	276°	1	b. agua 2 días	Acido 2-4 di hidroxifenil arsínico	191°
	Resorcina mono-metílica	-17°5	243°	—	b. agua 50 horas	Acido 2-4 metoxihidroxifenil arsínico	209°
	Resorcina di metílica	-65°	214°	—	b. agua 8 días	Acido 2-4 dimetoxifenil arsínico	242-3°
Amino-fenoles N sustituid	3 Carbetoxiamino-fenol	97°	—	—	b. agua	Acido 4 carbetoxi 2 amino fenil arsínico	213°
Nitrofenoles	o. Nitrofenol	45°	214°	?	?	Acido 3 nitro 4 hidroxifenil arsínico ?	No funde Por $\theta$ deflagr.
	p. Nitrofenol	114°	—	?	?	Acido 5 nitro 2 hidroxifenil arsínico ?	247° (con descom.)
	m. Nitrofenol	96°	194° a70m	?	?	Acido 2 nitro 4 hidroxifenil arsínico etc. ?	(No conocido)

Trabajando en la obtención de una sustancia del tipo que nos interesa, es necesario tener presente esta norma: que debe llegarse hasta una temperatura a la cual se produzca la reacción dando el mayor rendimiento posible y sin que ella llegue a destruir el producto elaborado. Por lo demás esta es una norma que rige la formación de la generalidad de los compuestos orgánicos en los cuales siempre la acción del calor intenso y prolongado es perjudicial y para los cuales siempre hay una temperatura que permite obtener el óptimo rendimiento.

Estas consideraciones que hacemos para la temperatura pueden extenderse a los demás detalles de la operación. Lo es de importancia, la proporción en que deben emplearse las sustancias reaccionantes. Aun cuando con pequeñas variantes, en el caso del fenol lo mismo que en los del cresol y resorcina, se emplean cantidades equimoleculares, en los demás ejemplos, derivados amínicos, la proporción de compuesto orgánico que se arsenifica es siempre superior a la del ácido arsénico, llegándose a usar hasta seis veces la cantidad molecular del primero al segundo. Sin embargo, a pesar de que no hemos conseguido completar los datos correspondientes en el presente cuadro, parece ser regla que, mientras para los compuestos amínicos, se usa un exceso, para los fenólicos se emplea la cantidad equimolecular. Nosotros hemos tenido en cuenta esto solo en forma parcial, por cuanto si bien es cierto que la generalidad de los ensayos fueron hechos con cantidades relativas a los pesos moleculares, se agotaron las probabilidades operando también en algunos casos con exceso de nitrofenol y en otros aún con exceso de ácido arsénico.

En las diversas operaciones basadas en la reacción de Béchamp se indica en algunas la condensación de los vapores producidos en el calentamiento; otras se realizan sin refrigeración y aún en vaso abierto. Estas diferencias dependen también de la sustancia arsenificada. También en este sentido hemos realizado todos los ensayos posibles.

Respecto a la agitación se da generalmente como conveniente pero no necesaria: en algunos casos hemos operado sin agitar; en otros hemos realizado la agitación por el procedimiento descrito en la arsenificación, esto es, mediante corriente de aire seco.

En cuanto al tiempo de calentamiento, como se verá ha sido de tres a seis horas, en la generalidad de los casos; en algunos, sin embargo, se calentó aún por más tiempo.

Terminado el calentamiento, el producto fué tratado de diversas maneras, las que se detallan en cada caso.

El hecho de que la acción directa del ácido arsénico sobre los nitrofenoles no nos diera resultado satisfactorio, nos condujo a la aplicación de una variante, que consistió en operar, como anteriormente se dijo, con los nitrofenatos y con los arseniatos. Además, se emplearon en otros casos sustancias que podían tener acción catalítica en el proceso: en ese sentido, recurrimos al ácido sulfúrico, anhídrido fosfórico, anhídrido acético y al mismo ácido piroarsénico.

En realidad, todas estas consideraciones se refieren casi especialmente al ortonitrofenol, pues es sobre éste que hemos trabajado con mayor empeño: las razones ya han sido dadas.

### 1.º SOBRE EL ORTONITROFENOL

A) *Con orto nitrofenol y ácido arsénico.* — Nuestras primeras experiencias fueron realizadas cuando aún no habíamos obtenido el ácido nitrohidroxifenilarsínico correspondiente y que por consiguiente no habíamos podido estudiar aun sus propiedades, lo que debía permitirnos determinar la existencia o no de dicha sustancia como producto de la reacción: ellas solo sirvieron de orientación. Más adelante aplicamos al estudio del producto de la reacción un criterio analítico basado en sus propiedades y paralelamente realizamos ensayos en los cuales colocábamos el mismo ácido a obtenerse a fin de poder apreciar la eficiencia del método aplicado. En efecto, se nos presentaba la duda de si aun en el caso de que la síntesis fuera positiva no podía escapar su presencia a nuestro estudio posterior por defecto del mismo. Todo esto se halla brevemente expuesto a continuación.

*Experiencia 1.ª* — Se operó con cantidades equimoleculares o mejor dicho con cantidades proporcionales a las mismas. El ácido arsénico se empleó al estado siruposo, conteniendo según los análisis realizados 84 % de  $\text{AsO}_4\text{H}_3$  (D. 2,10) (\*), el cual fué preparado según se indicó en el capítulo I (p. exp.) De esta manera, correspondían aproximadamente a 14 g de orto-nitrofenol, 17 a 18 g de dicho ácido arsénico. Esta mezcla se calentó en vaso abierto, en baño de aceite, aproximadamente dos horas hasta 160° y luego se elevó hasta 190°. Se constató que el calentamiento en vaso abierto no era conveniente porque el nitrofenol por su gran volatilidad, se evaporaba aún no llegando al

(\*) En adelante, cuando se diga ácido arsénico siruposo, se refiere al de esta concentración.

punto de ebullición del mismo ( $214^{\circ}$ ); desde las temperaturas bajas el desprendimiento de orto-nitrofenol era abundante y es sabido que aun a temperatura ambiente este producto se volatiliza lentamente. Es así como al final del calentamiento quedó un producto sólido, seco, soluble en agua, dando las reacciones del ácido arsénico libre.

*Experiencia 2.<sup>a</sup>* — Este inconveniente fué salvado en nuestra segunda operación utilizando un dispositivo análogo al que fué empleado primeramente para la obtención del ácido hidroxifenilarsínico, esto es, colocando la mezcla en un balón provisto de refrigerante a reflujo y del dispositivo de agitación, haciendo pasar corriente de aire seco. Se partió de 28 g de nitrofenol y de 36 g de ácido arsénico siruposo. Se calentó en baño de aceite elevándose gradualmente la temperatura del mismo hasta  $150^{\circ}$ . Al fundir el o-nitrofenol, lo que ocurre cuando el baño de aceite marca alrededor de  $60^{\circ}$ , se forman dos capas de líquidos no miscibles. La explicación es sencilla: el o-nitrofenol ocupa la parte superior, el ácido arsénico la parte inferior; el o-nitrofenol no se solubiliza en el ácido arsénico. Encontramos, pues, una primera dificultad: la no solubilización recíproca del o-nitrofenol y el ácido arsénico, mientras que en el caso del fenol este se mezcla perfectamente con el ácido arsénico. A fin de poner en contacto ambas capas, agitábamos, como se dijo, mediante corriente de aire. La temperatura de  $150-160^{\circ}$  fué mantenida con insistencia, sin conseguir hacer desaparecer la separación en dos capas. El tiempo de calentamiento fué de 18 horas, con interrupciones; en las primeras horas de calentamiento se hizo circular agua por el refrigerante, luego la corriente se fué disminuyendo, y finalmente se suspendió la refrigeración por agua. Se procedió así porque no había cambio aparente ninguno. Mientras se calentaba, el producto quedaba al estado líquido; al dejar enfriar, se solidificaba la capa superior, quedando la inferior líquida y las paredes del balón cubiertas por las agujas características del o-nitrofenol. Al suspenderse la refrigeración se consiguió evaporar el agua del ácido arsénico siruposo y este fué volviéndose sólido mientras que en caliente la capa superior se mantuvo líquida.

Al final se dejó enfriar y el producto solidificado en dos capas se trató por agua destilada repetidas veces, dejando en reposo cada vez y filtrando la solución obtenida. Se notó que la capa inferior se disolvía de preferencia quedando la superior casi intacta. La solución acuosa fué filtrada, siendo de color amarillo, análogo al de la solución de o-nitrofenol en agua. Dicha solución concentrada por destilación a presión

reducida, no se consiguió llevar completamente a sequedad, sino que se obtuvo un líquido siruposo con una pequeña porción cristalizada blanca: ambos productos dieron por separado las reacciones francas del ácido arsénico.

La parte no disuelta en agua se dejó secar y se disolvió en alcohol. La solución alcohólica evaporada dió lugar a la formación de cristales amarillos de aspecto análogo al o-nitrofenol y de punto de fusión 45°.

Se puede, pues, afirmar, que en esta operación no ha habido transformación de los productos puestos en presencia, por lo menos en forma apreciable, pues aun cuando no hemos hecho una separación sistemática, encontramos una cantidad grande de ácido arsénico y de ortonitrofenol no transformados, y en cambio no hemos logrado separar ningún producto diferente.

*Experiencia 3.<sup>a</sup>* — Se operó con las mismas cantidades de los productos que en la experiencia anterior y en forma análoga. La temperatura fué elevada hasta 180-190° y mantenida por 10 horas sin interrupciones, la corriente de agua en el refrigerante siendo completamente suprimida. El producto de la reacción fué tratado igualmente por agua y luego por alcohol con iguales resultados. La solución acuosa fué evaporada hasta residuo: como este era en parte sólido y en parte líquido, fué filtrado. El líquido es desde luego, ácido arsénico. La pequeña porción sólida fué tratada por acetona; en la parte insoluble en acetona se constató la presencia de anhídrido arsenioso, formado posiblemente por reducción del ácido arsénico bajo la influencia del o-nitrofenol.

Estas primeras experiencias si bien no nos permitieron afirmar el carácter negativo de la reacción, nos hicieron pensar en cambio que, de formarse el compuesto orgánico, este debía ser en una cantidad relativamente pequeña, la cual podía quedar enmascarada por defecto del método analítico puesto en práctica.

*Experiencia 4.<sup>a</sup>* — Habiendo aplicado con feliz resultado la variante de Jacobs y Heidelberger a la preparación del ácido hidroxifenilarsénico se nos ocurrió emplearla con modificaciones convenientes que la hicieran adaptable al caso. Esta tentativa de separación fué realizada sobre el producto de la reacción practicada en forma algo diferente a las veces anteriores. Se mezclaron 14 g de o-nitrofenol y 17 g ácido arsénico siruposo, en balón de 250 cm<sup>3</sup> provisto de tapón perforado, con un tubo de vidrio de unos 40 cm de largo, usado como refrige-

rante a reflujo. La agitación fué suprimida. Se calentó en baño de aceite durante una hora hasta 180-190°, manteniendo luego esta temperatura durante 4 horas. Al final quedó un producto sólido, pero fuera de esto no se notó cambio aparente. Se trató por 1000 cm<sup>3</sup> de agua destilada en frío.

Nosotros sabemos que el ácido arsénico es muy soluble en agua, mientras que el o-nitrofenol es muy poco soluble en frío ( $1/2000$  aproximadamente, según nuestros ensayos) y el ácido nitrohidroxi-fenilar-sínico algo más soluble ( $1/1000$  aproximadamente, según los mismos ensayos); en cuanto al ácido arsénioso que se formaría en la reacción por reducción del ácido arsénico, según hemos visto en la experiencia anterior, para algunos autores es soluble al  $1/355$  solamente, cuando se trata por agua fría. En el tratamiento con los 1000 cm<sup>3</sup> de agua, todo el ácido arsénico sería disuelto; además, podrían disolverse hasta unos 3 g anhídrido arsenioso, alrededor de  $1/2$  g de nitrofenol y si existiera el ácido nitro-hidroxi-fenilar-sínico de este podría pasar hasta 1 g.

Esta solución fué tratada como en el proceso a que hemos hecho referencia por solución de hidrato de bario hasta reacción neutra al tornasol, a fin de separar el ácido arsénico; se filtró, se trató por ácido sulfúrico diluído para separar el bario disuelto; se volvió a filtrar, se neutralizó con hidrato de sodio, se concentró a pequeño volumen y se precipitó con alcohol. Debemos hacer notar que este proceso, razonable en el caso del ácido hidroxifenilar-sínico, que es muy soluble en agua, no puede extenderse al caso del ácido nitro-hidroxi-fenilar-sínico, que es tan poco soluble en agua, y solo lo practicamos en el interés de agotar los medios de separación, pues dicho ácido podía haberse producido en muy pequeña cantidad, pasando toda ella en la solución acuosa; en cambio, si la cantidad producida fuera apreciable, nuestro compuesto debería encontrarse en su mayor parte asociado al nitrofenol en la porción no disuelta en agua.

Creemos oportuno anotar aquí una observación, por no haberla hallado en la bibliografía correspondiente. Hemos visto que en el método de separación del ácido hidroxifenilar-sínico de su mezcla con ácido arsénico, se trata la solución primeramente con hidrato de bario: esto se basa en que mientras el ácido arsénico es precipitable por el hidrato de bario porque se forma el arseniato tribarítico, que es muy poco soluble en agua, el ácido arsénico se transforma también en la sal de bario que es soluble en agua. De tal manera, por filtración nos queda una solución de arseniato de bario separada del precipitado de arse-

niato de bario. Cuando esa solución se trata por ácido sulfúrico, éste, que es un ácido más fuerte, desaloja al ácido arsínico de su combinación barítica, poniéndolo en libertad y dando el precipitado de sulfato de bario. Ahora bien; la cantidad de  $\text{cm}^3$  de ácido sulfúrico que debe agregarse para separar todo el bario disuelto nos está dando la cantidad del mismo que se halla en combinación con el ácido arsínico (supuesto que no se hallan presentes otros ácidos o sustancias que puedan formar combinaciones solubles o algo solubles con el bario). Luego, al agregar el hidrato de sodio, se obtiene la sal sódica de ácido arsínico, que es muy soluble en agua pero poco en alcohol, por lo que al concentrar la solución acuosa y tratar por alcohol se precipita en la forma ya explicada.

Hemos advertido que en el caso del ácido hidroxifenilarsínico la cantidad de ácido sulfúrico que debía agregarse para precipitar el bario, era siempre apreciable mientras que en este caso no pasaba nunca de  $10 \text{ cm}^3$  de una solución al 5 %. No debemos olvidar, además, que el o-nitrofenol, tratado con hidrato de bario nos da el o-nitrofenato de bario, el cual es soluble en agua a  $15^\circ$  en una proporción de  $\frac{1}{70}$ ; no sería difícil, pues, que esa cantidad de ácido sulfúrico se hubiera invertido en la descomposición del o-nitrofenato de bario.

No se puede afirmar, sin embargo, la ausencia completa del ácido nitrohidroxifenilarsínico, pues tanto éste como el o-nitrofenol tratado por los álcalis, viran al rojo y por los ácidos al amarillo, que es precisamente lo que ocurría en nuestra solución. Pero continuando el proceso, esto es, tratamiento con soda, concentración y precipitación con alcohol, hemos llegado a un producto en el que no hemos podido constatar la presencia del ácido arsínico ni de su sal sódica. Sometido a la acción del calor no produce la deflagración característica que tiene lugar con el ácido nitrohidroxifenilarsínico y en cambio sublima parcialmente dejando un residuo blanco en el fondo del tubo.

En cuanto al producto que no se solubilizó en el agua tampoco fué despreciado. Como en la experiencia anterior, fué disuelto en alcohol de  $95^\circ$  pero aquí se aplicó una variante, a fin de separar el ácido arsínico del o-nitrofenol, basada en las diferentes solubilidades de ambos productos: en efecto, sabemos que los dos son solubles en alcohol; mientras que en éter el nitrofenol es soluble y el ácido arsínico es insoluble. Aprovechando esta diferencia la solución alcohólica fué evaporada a baño maría y el residuo alcohólico tomado por éter. Casi todo se disolvió en el éter y el escaso residuo no soluble, calentado en

tubo de ensayo a fuego directo, sublimó sin dar deflagración. En cambio la solución etérea dejó cristalizar un producto cuyo punto de fusión era de 45°.

*Experiencias 5<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup>, y 7<sup>a</sup>.* — A fin de comprobar si la proporción del ácido arsénico y nitrofenol tenía influencia sobre la marcha de la operación, realizamos la misma en tres ensayos paralelos, variando dichas proporciones. Para estar en los tres casos en las mismas condiciones, los efectuamos conjuntamente, esto es, colocando los tres balones en el mismo baño de aceite, el que fué calentado dos horas hasta 160° y tres horas a 160°. En el primer balón (exp. 5<sup>a</sup>) colocamos una proporción molecular triple de nitrofenol a la de ácido arsénico; en el segundo, (exp. 6<sup>a</sup>), cantidades equimoleculares; en el tercero (exp. 7<sup>a</sup>) tres veces mayor cantidad de ácido arsénico.

Se simplificó el método analítico suprimiendo la extracción acuosa. El producto fué tratado por alcohol en caliente. La solución alcohólica fué evaporada y el residuo tratado por éter. En los tres casos el residuo insoluble en éter fué muy escaso no siendo identificable como ácido nitrohidroxifenilarsínico.

*Experiencias 8<sup>a</sup>, 9<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup>.* — Los mismos ensayos fueron repetidos pero calentando los tres baloncitos hasta 180°, temperatura que fué mantenida tres horas. La separación se intentó como en los casos anteriores con igual resultado.

B) *Con orto nitrofenatos y arseniatos* (1<sup>a</sup> variante). — Como en el proceso estudiado notábamos invariablemente la insolubilidad del o-nitrofenol en el ácido arsénico, la consiguiente separación en dos capas, de acuerdo con sus densidades, y la solidificación también en dos capas, se nos ocurrió pensar que la resistencia a reaccionar pudiera deberse a dicha insolubilidad. Recordamos entonces que mientras el o-nitrofenol libre es muy poco soluble en agua, los nitrofenatos, sobre todo el de potasio, son muy solubles en agua.

Ahora bien; si se agrega a la solución acuosa de los nitrofenatos, ácido arsénico o arseniatos monobásicos, estos precipitan el o-nitrofenol de dicha solución. De igual manera, si se trata el o-nitrofenol por arseniatos mono o bi básicos, aquel no se disuelve. Por consiguiente, para que haya solubilización, es menester poner en contacto los o-nitrofenatos con arseniatos bi o tribásicos o sino el o-nitrofenol con arseniato tribásico, lo que, desde el punto de vista de la basicidad total del medio, y siempre que se empleen cantidades equimoleculares de los productos mezclados, es análoga al primer caso anterior. •



Antes de iniciar las experiencias basadas en el empleo de los arseniatos y con el objeto de conocer las probabilidades de resultado, ensayamos la acción de los arseniatos sobre el fenol: el resultado fué negativo. Sin embargo, esto no podía hacernos desistir de nuestro intento, por cuanto en el caso del o-nitrofenol, la presencia del nitrogrupo, haciendo más ácido el compuesto, cambiaba las características del mismo en el sentido de hacerlo más fácilmente transformable en nitrofenato y por consiguiente miscible con los arseniatos.

Sin embargo, no nos limitamos a usar los arseniatos con los cuales el nitrofenol o nitrofenatos formaba productos solubles sino también en que quedaba ortonitrofenol libre, a fin de completar el cuadro de nuestras experiencias. Hemos empleado los arseniatos y nitrofenatos de sodio, potasio y amonio, los que fueron preferidos entre otras razones por su solubilidad. Exponemos brevemente las experiencias realizadas y los resultados obtenidos:

*Experiencia 11.<sup>a</sup> — Con arseniato trisódico y ortonitrofenato sódico.* — Se usaron cantidades aproximadas a las que correspondía de acuerdo a los pesos moleculares. Ambos productos fueron preparados en el laboratorio, considerando al o-nitrofenato con un peso molecular de 161, de acuerdo a la fórmula  $C_6H_4O_3NNa$  y siendo empleado el arseniato trisódico en forma de solución al 25 % (impurificada con hidrato de sodio). En un balón de 250 cm<sup>3</sup> se agregó a 42 g de esta solución 8 g de aquel, produciéndose total solubilización. Se calentó en baño de aceite elevándose la temperatura gradualmente hasta 170° manteniéndose 4 horas entre 170 y 190°. La refrigeración fué suprimida por tratarse de productos fijos y para facilitar la eliminación del agua.

Al final, quedó un producto seco, blanco en el fondo (hidrato y arseniato sódico) y rojizo en los bordes y en la parte superior (o-nitrofenato sódico). Se trató por agua, lo que produjo elevación de temperatura (hidrato de sodio); bastaron 150 cm<sup>3</sup> para obtener solución completa. Esta se trató por ácido clorhídrico hasta reacción ácida a la heliantina. Se obtuvo así un precipitado que se filtró y se dejó secar (o-nitrofenol impuro; existiendo el ácido arsénico estaría también en ese precipitado). El precipitado seco fué sometido al tratamiento ya explicado (por alcohol y éter sucesivamente) con resultado negativo.

*Experiencia 12.<sup>a</sup> — Con arseniato bisódico y o-nitrofenato sódico.* — Ambos productos, preparados en el laboratorio, fueron mezclados íntimamente en pesos proporcionales a los moleculares, esto es, 8 g de nitrofenato y 16 g de arseniato ( $AsO_4HNa_2 \cdot 7 H_2O = 312$ ) La opera-

ción fué conducida igual que la anterior con resultado también negativo. El o-nitrofenol precipitado por el ácido clorhídrico fué pesado encontrándose en una cantidad casi equivalente al nitrofenato usado.

En otros ensayos el calentamiento fué hecho en cápsula de porcelana a igual y mayor temperatura (llegándose hasta principio de ignición) con resultado también negativo.

*Experiencia 13.<sup>a</sup> — Con arseniato monosódico y o-nitrofenato sódico.* — El arseniato monosódico obtenido en solución al 62 % fué mezclado con el nitrofenato en la proporción de 26.4 g y 16.1 g, respectivamente, transformando a este en nitrofenol. Se calentó como en las dos experiencias anteriores notándose pérdidas de nitrofenol por volatilización. Se trató por agua quedando residuo insoluble de color amarillo (nitrofenol) que fué tratado de la manera usual. La solución acuosa, por evaporación, dió cristales de arseniato disódico. Resultado negativo.

*Experiencia 14.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenato sódico.* — Se mezclaron 8 g de nitrofenato y 9 g de ácido arsénico obteniéndose precipitación del nitrofenol. Se calentó como en las tres experiencias anteriores: se constató también volatilización del nitrofenol. El producto sólido fué tratado con soda, la solución filtrada tratada con ácido clorhídrico hasta reacción ácida a la heliantina; el precipitado amarillento obtenido se filtró, se dejó secar y se trató directamente por éter, casi todo se disolvió (o-nitrofenol) quedando un pequeñísimo residuo que sublimó en parte (anhídrido arsenioso) dando una ligerísima deflagración que en caso de deberse al ácido nitrohidroxifenilarsínico estaría indicando la presencia de vestigios del mismo insuficientes para ulteriores investigaciones. Veremos que esta reacción dudosa se repitió en otros casos.

*Experiencia 15.<sup>a</sup> — Con arseniato tripotásico y o-nitrofenato de potasio.* — Ambas sustancias fueron obtenidas en el laboratorio: de arseniato de potasio se usó la solución al 55 %. Se mezclaron en cantidades proporcionales a los pesos moleculares, calentándose como en las anteriores experiencias con nitrofenato de sodio. El método de separación aplicado fué el de la experiencia 11<sup>a</sup>. El resultado negativo.

*Experiencia 16.<sup>a</sup> — Con arseniato bipotásico y o-nitrofenato de potasio.* — El arseniato bipotásico fué usado en solución al 60 %. La operación fué conducida de la manera corriente con resultado negativo.

*Experiencia 17.<sup>a</sup> — Con arseniato monopotásico y o-nitrofenato de potasio.* — El arseniato monopotásico fué obtenido en el laboratorio, cristalizando fácilmente. Fué mezclado íntimamente, previa pulveri-

zación, con el nitrofenato. La experiencia fué conducida exactamente como la 13<sup>a</sup>, con resultado igualmente negativo.

*Experiencia 18.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenato de potasio.* — La operación fué realizada haciendo actuar el ácido arsénico siruposo sobre el nitrofenato de potasio, como con el nitrofenato de sodio. Los resultados fueron también dudosos pues la parte insoluble en éter fué muy pequeña y la deflagración dada por ella no fué franca, no pudiéndose hacer otras reacciones de comprobación por el mismo motivo.

*Experiencia 19.<sup>a</sup> — Con arseniato biamónico y ortonitrofenol.* — En presencia de los resultados negativos obtenidos en las otras experiencias en que se usaron los arseniatos de sodio y potasio, no creímos necesario insistir mayormente en este terreno y solamente por vía de ensayo hicimos dos experiencias; en una tratamos el o-nitrofenol por arseniato biamónico según la norma general arribándose a resultados negativos; la otra fué realizada como se indica a continuación.

*Experiencia 20.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenato de amonio.* — Se mezclaron en balón abierto 8 g de o-nitrofenato de amonio con 8.5 g de ácido arsénico al 84 %. Se calentó en baño de aceite gradualmente, hasta 185°, manteniéndose a dicha temperatura durante 5 horas. No se produjo reacción aparente sino es solo la transformación del nitrofenato de amonio en o-nitrofenol por acción del ácido arsénico. El producto resultante se trató por unos 300 cm<sup>3</sup> de agua. La solución acuosa no permitió constatar la presencia del ácido arsénico. La parte insoluble en agua se trató por alcohol, disolviéndose en este casi enteramente, salvo un ligerísimo residuo que apenas mancha el papel por el que se efectuó la filtración. La solución alcohólica fué evaporada, el residuo tratado por éter, siendo casi totalmente soluble en él. La pequeña porción que queda insoluble, además de la sublimación observada en todos los casos anteriores dió una deflagración algo más característica pero sin llegar a ser suficientemente franca como para llegar a conclusiones exactas.

El resultado nos indujo a repetir la operación con mayores cantidades y más cuidadosamente, pero entonces, el resultado obtenido fué completamente negativo.

C) *Con ortonitrofenol, ácido arsénico y sustancias de posible acción catalítica.* — Las anteriores experiencias nos permitieron llegar a la conclusión de que el o-nitrofenol ofrecía prácticamente resistencia a la arsenificación, pues invariablemente aparecía intransformado

después de un calentamiento prolongado con ácido arsénico. De igual manera se comportaban los nitrofenatos frente a los arseniatos.

Se pensó entonces, en la posible influencia de agentes generalmente usados en condensaciones de sustancias, verificadas con pérdida de agua, y que al mismo tiempo tuvieran acción semejante al ácido arsénico sobre el nitrofenol. En primer lugar, recurrimos al mismo ácido piroarsénico aún cuando las experiencias anteriores realizadas con el fenol no nos hacían optimistas al respecto. Se verá que los resultados no modificaron nuestra opinión. Recurrimos luego al anhídrido fosfórico, sin lograr, tampoco, resultados satisfactorios.

En cambio, los ensayos efectuados de arsenificación del fenol en presencia de ácido sulfúrico nos hicieron confiar en este agente tan usado en diferentes condensaciones. En efecto, por acción del ácido arsénico sobre el fenol en presencia de ácido sulfúrico parece que el rendimiento en ácido hidroxifenilarsínico aumenta y además este se formaría sin llegar a los 150-160°, sino ya a la temperatura del baño maría aunque en menor cantidad. Estos datos, aún no han sido confirmados, pero estamos interesados en llegar a conclusiones exactas al respecto, lo que haremos en un nuevo estudio, en el que consideraremos en general la acción de los agentes de condensación en la reacción de Béchamp. Demás está advertir la importancia del asunto siendo hasta el presente el ácido hidroxifenilarsínico un paso obligado en la elaboración del salvarsan. Sintetizamos en la experiencia 23<sup>a</sup> todos los ensayos efectuados con el o-nitrofenol, con el que hemos insistido en virtud de dichos resultados.

Por último, hemos utilizado un agente que también ofrece interés pero que aún no hemos ensayado en el caso del fenol, el anhídrido acético.

*Experiencia 21.<sup>a</sup> — Con ácido piroarsénico y o-nitrofenol.* — Se mezclaron partes iguales de ortonitrofenol y ácido piroarsénico íntimamente en un mortero; y la mezcla se pasó a un balón provisto de tubo de vidrio de una longitud de 30 a 40 cm a fin de evitar pérdida considerable de o-nitrofenol. Se calentó en baño de aceite hasta 185° y a dicha temperatura 5 horas. El producto resultante que poseía un olor intenso a o-nitrofenol como en casos anteriores se trató por 300 cm<sup>3</sup> de agua. La solución acuosa no acusó presencia del ácido arsénico. La parte insoluble en agua fué tratada por alcohol, en el que es casi totalmente soluble. La solución fué evaporada y el residuo disuelto en éter; quedó una pequeñísima parte insoluble en éter que al ser ca-

lentada dió una ligera deflagración. La parte no disuelta en alcohol pudo caracterizarse como anhídrido arsenioso.

*Experiencia 22.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenol en presencia de anhídrido fosfórico.* — Se mezclaron pesos correspondientes de o-nitrofenol y ácido arsénico a 84 % en balón con tubo para refrigerar, igual a la experiencia anterior, agregándose cantidades variables de anhídrido fosfórico en los diferentes ensayos. Al agregar el anhídrido fosfórico hubo desprendimiento de calor. Se calentó 5 horas, de 150 a 155°. El producto resultante fué tratado por agua; la solución acuosa tratada de la manera usual, sin resultado. La parte insoluble en agua, fué tratada por alcohol; se disolvió casi enteramente; tampoco se encontró el ácido arsénico en la solución alcohólica.

*Experiencia 23.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenol en presencia de ácido sulfúrico concentrado.* — Como se dijo, se realizaron varios ensayos en este sentido a diferentes temperaturas. Las cantidades de nitrofenol, ácido arsénico y ácido sulfúrico concentrado puestos en presencia fueron en proporciones equimoleculares; el ácido arsénico era el de 84 %. El calentamiento a baño maría no dió resultado aun cuando se prolongó durante 5 días. El calentamiento en baño de aceite a temperatura de 150 a 160° por 5 a 7 horas, tampoco dió resultado. Por último, se efectuó el calentamiento de 150 a 160° durante 5 días con refrigeración análoga a los casos anteriores. Se procedió en la forma corriente para la separación, no siendo obstáculo para ello el ácido sulfúrico, pues pasa en solución acuosa, de la cual se separa al estado de sal de bario junto con el ácido arsénico al tratar por hidrato de bario. Al tratar la parte insoluble por alcohol, quedó un regular residuo sin disolver, lo que indica la presencia de un producto diferente a los puestos en presencia. Un ensayo en blanco fué realizado colocándose solamente ácido sulfúrico y nitrofenol y se obtuvo igual resultado; además, ese residuo insoluble en alcohol no puede ser el ácido nitrohidroxifenilarsínico buscado, pues este es soluble en alcohol, fuera de que tampoco se comprobó como tal en otros ensayos. La solución alcohólica fué llevada a sequedad y el residuo tratado por éter, quedando pequeñísima cantidad sin disolver; por calentamiento ésta sublimó en su mayor parte, dando solo una ligera deflagración. Este solo dato, anotado también en otras experiencias, no nos permite llegar a ninguna conclusión por cuanto fué observado igualmente en el ensayo en blanco efectuado con ácido sulfúrico y nitrofenol a baño maría.

*Experiencia 24.<sup>a</sup> — Con ácido arsénico y o-nitrofenol en presencia de anhídrido acético.* — Un primer ensayo fué realizado mezclando el ácido arsénico al 84 % y el o-nitrofenol en cantidades proporcionales a los pesos moleculares y agregando luego el anhídrido acético en pequeño exceso (para 17 g de ácido arsénico y 14 g de nitrofenol se colocaron 14 g de anhídrido acético). Instantáneamente no se produce reacción pero luego la mezcla colocada en un balón comenzó a calentarse espontáneamente y al mismo tiempo se obtenía la completa solución del nitrofenol en un líquido amarillento homogéneo. Esta homogenización del medio (que también tiene lugar en presencia de ácido sulfúrico) nos hizo pensar que facilitaría la interacción de las sustancias puestas en presencia. El balón fué provisto de un tubo recto de vidrio en posición ascendente (refrigerante a aire) y se calentó 5 horas de 120 a 130°; como no hubo cambio aparente, se elevó la temperatura hasta 160° y se mantuvo a esta temperatura por 6 horas. Al final, quedó un producto sólido amarillento en el fondo del balón y en las paredes de éste se observan las agujas características del o-nitrofenol. Se trató por agua y la solución acuosa fué tratada por hidrato de bario hasta reacción neutra al tornasol; al agregar a esta solución ácido sulfúrico para separar el bario disuelto, debió agregarse en cantidad apreciable. Esto podía suponer la presencia del ácido arsénico, pero no debe olvidarse que ahora se halla también presente el ácido acético, que forma acetato de bario soluble, el que es descompuesto por el ácido sulfúrico, poniendo en libertad ácido acético. Así es que también la neutralización posterior con hidrato de sodio llevó cantidad apreciable del mismo. El líquido concentrado y tratado por alcohol dió un precipitado en el que no se constató la presencia del ácido arsénico.

La parte no disuelta en agua fué tratada por alcohol en caliente, el alcohol evaporado, y el residuo tratado por éter. Casi todo se disolvió en éter y la pequeñísima cantidad que quedó insoluble, calentada a fuego directo, dió una deflagración más característica que la observada en casos anteriores, no pudiendo hacerse otros ensayos por tratarse de muy escasa cantidad.

En presencia de estos resultados insistimos en nuevos ensayos, empleando mayores cantidades de sustancia y suprimiendo en un caso el tratamiento acuoso, es decir, tratando directamente por alcohol. Además, y debido a los resultados que más adelante se detallan respecto a la posible destrucción del ácido arsénico por el calor y las sustancias presentes, realizamos el proceso iniciándolo a la temperatura

ambiente, calentando luego a baño maría, después en baño de aceite a 130-140° y por último, a 160°. Los ensayos practicados a temperaturas inferiores a 160° dieron como resultado solamente la presencia de o-nitrofenol no transformado. En el ensayo practicado a 160° se volvió a constatar la deflagración, pero, la cantidad del supuesto ácido arsínico no aumentó a pesar de haber operado con mayores cantidades, no pudiendo hacerse otras reacciones.

D) *Ensayos practicados con el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico.* — Los resultados obtenidos en las anteriores experiencias nos hicieron dudar de la eficacia del método de separación adoptado, aun cuando no encontrábamos razón para ello. Se nos ocurrió entonces aplicar el mismo método de separación en dicha mezcla, agregando el ácido nitrohidroxifenilarsínico obtenido como oportunamente se indicó.

*Experiencia 25.<sup>a</sup>* — Un primer ensayo fué practicado mezclando 1 g de ácido nitrohidroxifenilarsínico con 3 g de ácido arsénico, 1 g de ácido arsenioso y 1 g de nitrofenol en frío. Esta mezcla fué directamente tratada por 300 cm<sup>3</sup> de agua y la solución acuosa filtrada. Dicha solución fué tratada por hidrato de bario hasta reacción neutra, se filtró, se agregó ácido sulfúrico  $\frac{1}{5}$  hasta aparición del ión sulfato (7 cm<sup>3</sup> fueron necesarios). Se agregó hidrato de sodio hasta neutralización y se concentró a baño maría. El líquido, obtenido por concentración fué tratado por alcohol obteniéndose un pequeño precipitado; dicho precipitado, dejado secar y calentado en tubo de ensayo a fuego directo, sublima en parte pero no deflagra. No puede constatarse de ninguna manera la presencia del ácido arsínico o de su sal sódica.

Esto nos permitió ver que el tratamiento de la solución acuosa como se hace en la elaboración del ácido hidroxifenilarsínico, no era practicable en este caso por la escasa solubilidad del nitrocompuesto, por oposición a la gran solubilidad de aquel en agua. Se vió también que el anhídrido arsenioso, colocado exprofeso para saber en que parte del tratamiento debía encontrarse, se manifestó en este proceso aunque en muy pequeñas cantidades.

La parte no disuelta en agua, se trató por unos 100 cm<sup>3</sup> de alcohol en lociones repetidas. Como los productos no han sido sometidos a ningún tratamiento que pudiera alterarlos ni aun físicamente, se distingue fácilmente el ortonitrofenol del ácido nitrohidroxifenilarsínico por la forma de los cristales y puede verse que mientras el o-nitrofenol se disuelve fácilmente en el alcohol, el compuesto arsínico lo hace más

lentamente. Quedó una parte insoluble que se caracterizó como ácido arsenioso. La solución alcohólica fué evaporada y entonces pudo notarse la presencia del ácido arsénico, pues mientras el o-nitrofenol no se solidifica sino enfriando, aquel se separa al estado sólido por simple evaporación. El residuo final fué tratado por éter, quedando una parte insoluble de las características propias del ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsénico y cuyo peso fué aproximadamente de 0.75 g. La pérdida de peso debe atribuirse a la extracción acuosa anterior.

Este ensayo fué practicado paralelamente a los anteriores y las siguientes conclusiones fueron ulteriormente aplicadas en el tratamiento de los productos de los mismos, en aquellos casos en que había dudas, sin conseguir, empero, mejorar los resultados:

1.º El tratamiento por agua no es necesario y solo conviene lavar con pequeña cantidad de la misma por contacto a fin de separar el ácido arsénico que molesta en las otras operaciones;

2.º El producto seco puede tratarse con alcohol en caliente, la solución puede ser evaporada y el residuo extraído por éter, a fin de separar el o-nitrofenol soluble en el mismo.

Los resultados negativos no eran imputables al método de separación, pero se nos ocurrió pensar si el calentamiento efectuado, llegándose a veces a temperaturas hasta de 180° no podría provocar un proceso inverso al de formación del ácido arsénico.

*Experiencia 26.<sup>a</sup>* — Un ensayo fué realizado en la siguiente forma: se mezcló a 1 g del ácido nitrohidroxifenilarsénico 3 g de o-nitrofenol y 4 g de ácido arsénico siruposo. Se calentó a 180-190° durante 3 horas. El producto final no difiere mayormente del que se obtenía en las experiencias de síntesis. La extracción por agua dió, desde luego, resultado negativo. La parte insoluble en agua, fué extraída por alcohol, el alcohol evaporado y el residuo tomado por éter. Muy pequeña cantidad quedó insoluble en éter, la que sometida a calentamiento sublime en su mayor parte y solo una ligera deflagración fué notada. En la parte insoluble en alcohol, solo se observa la presencia de anhídrido arsenioso. Se realizaron, entonces, otros ensayos orientados en el sentido de investigar a que se debía la desaparición observada lo que evidenciaba una destrucción que no podía ser atribuída a la sola acción del calor, pues habíamos constatado que el ácido arsénico calentado solo, no sufría alteración ni aun a 260°.

*Experiencia 27.<sup>a</sup>* — En tres tubos de ensayo se colocaron 0.5 g de ácido nitrohidroxifenilarsénico, en cada uno; en el segundo se agregó



ácido arsénico y en el tercero o-nitrofenol. Se calentó a 180-190° en baño de aceite por tres horas. Siguiendo el proceso habitual llegamos a este resultado: en el primer tubo, es decir, donde se había calentado solo, no hubo alteración; en el tercero, en donde se calentó en presencia del nitrofenol, solo se encontró en un 40 %; en el segundo, en donde se calentó con ácido arsénico, solo llegó a encontrarse un 10 % aproximadamente.

Debe notarse, sin embargo, que estos datos se refieren al ensayo en el que mayor resultado se obtuvo, siguiéndose la técnica de separación más conveniente.

*Experiencia 28.<sup>a</sup>* — Otro ensayo fué realizado calentando solamente a 150-160° la mezcla del ácido arsénico con nitrofenol y el ácido arsénico, encontrándose entonces mayor cantidad de éste último (alrededor del 20 %).

Estas experiencias nos dicen, pues, que a la temperatura a que debe efectuarse la reacción de Béchamp, el ácido arsénico actúa destruyendo parcialmente el ácido nitrohidroxifenilarsínico que debería formarse a partir del ortonitrofenol. Esta destrucción constatada ya a 150-160° aumenta aun más cuando la temperatura es elevada.

## 2.º — SOBRE EL PARA NITROFENOL

Si la reacción del ácido arsénico sobre el o-nitrofenol hubiera dado resultados satisfactorios, habríamos aplicado el o los mejores ensayos al paranitrofenol. En caso contrario, tal como ocurrió, no nos quedaba sino volver a aplicar los mismos métodos y hacer un estudio paralelo. Sin embargo no repetimos todas las experiencias sino solamente tres: con ácido arsénico siruposo, con ácido arsénico sólido y en presencia de ácido sulfúrico. Desechamos la variante de los arseniatos después de haber visto los resultados negativos aun con el fenol y aparte de la reacción de Béchamp en sí, solo recurrimos como sustancia catalizadora al ácido sulfúrico. En general, las operaciones fueron llevadas como en los casos anteriores, de modo que abreviaremos detalles en nuestra exposición.

No conocíamos prácticamente el producto que presumíamos debía obtenerse, el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico, pero conocíamos un compuesto análogo, el ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico. La analogía de ambos productos por su insolubilidad en éter en contraposición con la solubilidad de los nitrofenoles nos permitía aplicar el mismo

método de separación antes explicado. Y si quedaban dudas respecto al producto insoluble en éter en caso de haberlo a falta de reacciones de caracterización teníamos un dato del que carecíamos en el caso anterior: el punto de fusión 247 a 248° bien diferente al del paranitrofenol.

*Experiencia 29.<sup>a</sup> — Con paranitrofenol y ácido arsénico siruposo.* — 14 g de paranitrofenol y 17 g de ácido arsénico al 84 % fueron mezclados en un balón de 250 cm<sup>3</sup> con tapón atravesado con tubo de vidrio en posición vertical (refrigerante a aire). Se calentó en baño de aceite gradualmente hasta 180° y 5 horas de 180 a 190°. El producto, dejado enfriar, fué tratado en diferentes casos de dos modos distintos. En el primero se trató por 300 cm<sup>3</sup> de agua y en la solución acuosa fué aplicado el método descrito para el ortonitrofenol: tratamiento sucesivo por hidrato de bario, ácido sulfúrico, hidrato de sodio y alcohol, obteniéndose un precipitado que se caracterizó como paranitrofenato de sodio. Luego, la parte no disuelta en agua, se trató por alcohol; la solución alcohólica fué evaporada, el residuo tomado por éter: se obtuvo muy escaso residuo no analizable.

En el segundo ensayo, se trató directamente por alcohol y el residuo alcohólico por éter, con igual resultado.

*Experiencia 30.<sup>a</sup> — Con paranitrofenol y ácido arsénico sólido.* — Se mezclaron 14 g de paranitrofenol y 14 g de ácido arsénico sólido y la mezcla se calentó como en el caso anterior. El producto final fué tratado por alcohol y el residuo alcohólico por éter. Quedó al final un pequeño residuo insoluble en éter que se caracterizó como anhídrido arsenioso. El producto soluble en éter, por su punto de fusión demostró ser paranitrofenol.

*Experiencia 31.<sup>a</sup> — Con paranitrofenol y ácido arsénico en presencia de ácido sulfúrico concentrado.* — Las cantidades mezcladas fueron: 14 g de paranitrofenol, 17 g de ácido arsénico siruposo y 5.6 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado. Igual calentamiento, igual método de separación, resultados también negativos.

### 3.º — SOBRE EL META NITROFENOL

En el capítulo II (parte teórica) hemos hablado de la orientación que imprimen a los nuevos sustituyentes los ya introducidos en la molécula, pero no hemos dicho nada acerca de lo que podría denominarse « la fuerza » o « energía » de los sustituyentes. Sabemos que la molécula bencénica ofrece una resistencia a la sustitución que solo es ven-

cida por ciertos agentes: ácido nítrico, ácido sulfúrico, etc. En cambio, no ha sido posible introducir directamente en el núcleo el grupo arsínico por acción del ácido arsénico sobre el bencene. La introducción de un primer sustituyente en la molécula bencénica transforma el carácter de la misma y la hace más fácilmente atacable por otros agentes que le adicionan grupos de naturaleza diferente. Así vemos que la anilina y el fenol dan por acción directa del ácido arsénico fácilmente los correspondientes ácidos arsínicos.

Si en cambio el primer sustituyente fuera de la misma naturaleza del que se va a introducir, la resistencia al ataque por dicho agente aumenta aun con respecto al mismo bencene: efectivamente, no se puede preparar el ácido nitrofenilarsínico por acción del ácido arsénico sobre el nitrobencene. Esto depende naturalmente de la « energía » del nuevo sustituyente pues vemos que el ácido nítrico actúa fácilmente sobre el mismo nitrobencene dando el dinitrobencene. En general, puede decirse al respecto que cuando en el bencene existe solamente un grupo de igual naturaleza al que se quiere introducir y de mayor « energía » esta introducción no puede ser verificada.

Se presenta ahora el caso de la existencia de dos grupos. Si esos grupos son los dos de diferente naturaleza al que debe introducirse la sustitución se verificará con más facilidad aun que cuando existe de ellos uno solo: así vemos que la resorcina al ser tratada con ácido arsénico da con facilidad el ácido arsínico correspondiente y con un buen rendimiento. Lo contrario ocurre cuando los dos grupos presentes son de la misma naturaleza al que debe introducirse pues aunque este tenga una gran « energía » la sustitución se hace dificultosa (trinitrobencene).

El caso más complejo se presenta cuando los dos sustituyentes son entre sí de diferente naturaleza como es el caso de las nitroanilinas y de los nitrofenoles. En el caso de las nitroanilinas, el grupo amino predomina sobre el grupo nitro, pues ellas tienen más carácter básico que ácido y esto explica que la orto y la para nitroanilinas sean arsenificables. En los nitrofenoles, en cambio, predomina el grupo nitro por cuanto el cuerpo no solo tiene carácter ácido sino que ha perdido algunos de los caracteres de los fenoles: esto explicaría la resistencia que ofrecen los nitrofenoles a la arsenificación.

Pero hay mas aún, de acuerdo con su carácter, los grupos presentes facilitan la entrada del nuevo sustituyente en determinados lugares de acuerdo con su orientación, debido a la labilidad que confie-

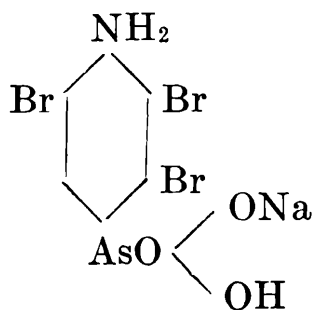
ren a los hidrógenos y aún a los grupos que ocupan dichos lugares; en cambio, los otros hidrógenos se hacen más fijos. En el caso de la orto-nitroanilina como del ortonitrofenol, coinciden las influencias de los dos grupos sobre el hidrógeno colocado en posición para, respecto al *oxhidrilo*, haciéndolo así suficientemente lábil en el primer caso para que se ejerza la sustitución. Cosa análoga ocurre en la paranitroanilina y el paranitrofenol cuyos hidrógenos situados en posición orto respecto al *oxhidrilo* coinciden en ser los situados en posición meta respecto al nitrogrupo.

En cambio, en la metanitroanilina, como en el metanitrofenol, las influencias se ejercen sobre hidrógenos diferentes, los que recibiendo así « influencias contrarias » pierden su labilidad estableciéndose un equilibrio que no puede ser destruído por un agente tan débil como el ácido arsénico. Esto puede afirmarse sobre todo en el caso del metanitrofenol, teniendo presente los resultados negativos obtenidos con los otros dos nitrofenoles, a pesar de su mayor aptitud para ser arsenificados.

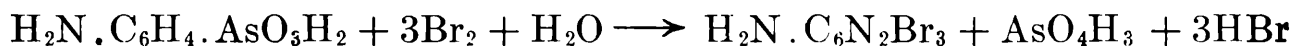
Estas consideraciones y las dificultades surgidas en la obtención del metanitrofenol nos hicieron desistir de extender a este compuesto los ensayos de arsenificación realizados con los otros dos nitrofenoles.

#### 4.º — LOS COMPUESTOS BROMADOS

Una de las reacciones practicadas con el objeto de reconocer los compuestos arsénicos fué la formación de precipitado al agregar a sus soluciones agua de bromo. Pero la sola formación de precipitado no era un dato que permitiera identificación, pues ese precipitado se obtenía siempre con características semejantes partiendo de soluciones de los diferentes compuestos. Con el objeto de conseguir esa identificación se nos ocurrió tomar el punto de fusión y entonces observamos que el compuesto bromado del ácido arsanílico tenía aproximadamente el mismo punto de fusión que el del atoxil y que el de la anilina (119º), de la misma manera como el compuesto bromado del ácido hidroxifenilarsénico tenía el mismo punto de fusión que el del fenol (92º). Esto nos llamó la atención y consultamos bibliografía al respecto. Encontramos que en la obra de Sánchez (58) se asigna al compuesto bromado del atoxil la fórmula:

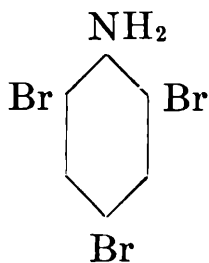


y se le llama tribromoatoxil. Esto nos sorprendió por que contrariaba en cierto modo el principio de orientación haciendo entrar uno de los átomos de bromo en posición meta respecto al mismo grupo y otro con respecto al grupo arsénico. Recurrimos entonces a la obra de Raiziss y Gavron que en tantas ocasiones nos ha servido de guía en el presente trabajo y encontramos que al hablar de los ácidos amino-aril-arsénicos-halogenados dice lo siguiente: (59) « Tratando de halogenar los ácidos amino aril arsénicos, directamente en solución acuosa o ácida mineral, la unión C—As es destruída y los productos obtenidos son aminas trihalogenadas y ácidos arsénico y halogenados, v. g.:



Esta descomposición puede ser casi enteramente evitada, tratando los anteriores ácidos aminados con halógenos en un solvente anhidro tal como alcohol metílico absoluto o ácido acético glacial, o con halógeno naciente derivado del hipoclorito de sodio, hipobromito de sodio o una mezcla de yodato de potasio, yoduro de potasio y ácido sulfúrico ».

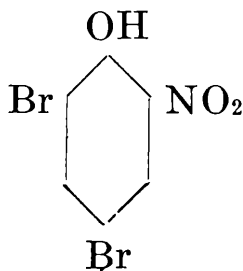
Quedaba así explicada la similitud del punto de fusión: el tribromoatoxil citado en la obra de Sánchez no era otra cosa que la tribromoanilina, formada por entrada de los átomos de bromo en las posiciones orto y para (por desplazamiento en esta última del grupo arsénico) con respecto al amino grupo.



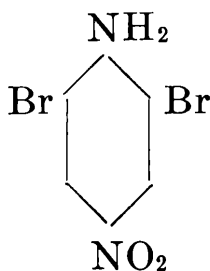
Una deducción simple nos hizo pensar que igual cosa ocurría en el caso del ácido hidroxifenilarsínico y efectivamente encontramos en la misma obra de Raiziss y Gavron que al hablar del ácido 4 hidroxifenilarsínico dice textualmente: « Es descompuesto por agua de bromo produciendo tribromo fenol » (52).

Para mayor seguridad practicamos con dichos precipitados bien lavados el ensayo de Gattelf, dándonos en ambos casos resultados negativos.

Extendimos, entonces, nuestro estudio a los otros derivados que nos interesaban, y observamos que el precipitado bromado del ortonitrofenol tenía un punto de fusión de 115-117°, que era aproximadamente igual al del compuesto bromado del ácido nitrohidroxifenilarsínico. De acuerdo con la teoría este compuesto sería en los dos casos (en el segundo por desplazamiento del grupo arsínico colocado en posición para con respecto al *oxhidrilo*), el 4-6 dibromo 2 nitrofenol, y justamente encontramos que el 4-6 dibromo 2 nitrofenol tiene un punto de fusión de 117° (60).

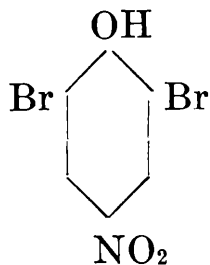


De la misma manera el compuesto bromado de la paranitroanilina dió un punto de fusión de 196° y el del ácido 5 nitro 2 aminofenilarsínico fué de 195-196°, y aún cuando no hemos podido consultar acerca del punto de fusión de la dibromo 2-6 nitro 4 anilina, suponemos que en ambos casos es este el precipitado obtenido.



No pudimos obtener según se ha visto el ácido 5 nitro 2 hidroxifenilarsínico para obtener su compuesto bromado y compararlo con el del paranitrofenol. En este caso, el precipitado obtenido dió un punto

de fusión de 144° y justamente para el 2-6 dibromo 4 nitrofenol, que es el que por lógica debe obtenerse se indica (60) un punto de fusión de 141-142-144°, según los diferentes autores.



De más está decir que de todos estos precipitados, ninguno dió reacción positiva para el arsénico. Esto nos permitió llegar a la conclusión de que queriendo diferenciar por sus compuestos bromados los nitrofenoles de los correspondientes ácidos arsénicos, esta diferenciación no era posible. En cambio, y por el contrario, esta reacción constituye un medio para *identificar* en general los hidroxí y amino compuestos con sus respectivos ácidos arsénicos, lo que tiene indudable importancia.

Actualmente, estamos estudiando el valor de la reacción del agua de bromo en su aplicación al análisis cuantitativo volumétrico de los ácidos amino e hidroxifenilarsénicos, en general y la mejor forma de practicarla. Este método ha sido ya aplicado por Sánchez (58) para el atoxil y por Conant (54) para el ácido hidroxifenilarsénico.

#### CONCLUSIONES

1.º De todos los métodos de introducción de arsénico en la molécula orgánica, el único que podría ser aplicado directamente a los mononitrofenoles es el basado en la reacción de Béchamp, que consiste en la acción directa del ácido arsénico sobre los mismos.

2.º Nuestras experiencias realizadas con el orto y el paranitrofenol nos permiten afirmar que la reacción de Béchamp aplicada a dichos nitrofenoles, da resultado negativo.

3.º El mismo resultado negativo se obtiene en la acción de los arseniatos alcalinos sobre el ortonitrofenol y sobre los ortonitrofenatos correspondientes.

4.º La intervención de sustancias de posible acción catalítica (anhídrido acético, ácido sulfúrico, anhídrido fosfórico) en la reacción de Béchamp no ha dado con el ortonitrofenol resultados suficiente-

mente francos como para afirmar la formación del ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico.

5.º El ácido 3 nitro 4 hidroxifenilarsínico sometido a la acción del calor en presencia del ácido arsénico y del ortonitrofenol, se destruye parcialmente.

6.º Los ácidos nitrohidroxifenilarsínicos, por precipitación con agua de bromo, conducen a los mismos compuestos bromados que sus respectivos nitrofenoles, de manera que dicho reactivo no permite diferenciarlos de estos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) ZAPPI ENRIQUE V., *Bulletin de la Société Chimique de France* (4) t. 19, p. 151; 1916. Ibid. (4) t. 19, p. 290; 1916.
- (2) MORGAN GILBERT T., *Organic Compounds of Arsenic and Antimony* (1918) p. 1 y sig.; RAIZISS y GAVRON. *Organic Arsenical Compounds* (1923) p. 60.
- (3) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 21.
- (4) FOURNEAU E. y MADINAVEITIA A., *Sintesis de medicamentos orgánicos* p. 150.
- (5) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 23.
- (6) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 65; MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 26.
- (7) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 27.
- (8) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 66.
- (9) FOURNEAU y MADINAVEITIA, loc. cit. p. 157.
- (10) FOURNEAU y MADINAVEITIA, loc. cit. p. 194.
- (11) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 65, 221.
- (12) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 99.
- (13) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 70.
- (14) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 237.
- (15) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 41, 221.
- (16) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 72
- (17) MORGAN GILBERT T., loc. cit. p. 67.
- (18) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 396.
- (19) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 419.
- (20) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 209.
- (21) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 208.
- (22) RAIZISS y GAVRON. loc. cit. p. 237 (BART D, R, P. 250264).
- (23) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 238 (BART D. R. P. 254092).
- (24) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 238 (MOUNEYRAT ENG. P. 142947 (1919)).
- (25) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 238 (SCHMIDT, *Ann.* 421. 159 (1920)
- (26) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 348 (BART. D. R. P. 250264; MOUNEYRAT ENG P. 142947 (1919); MORGAN G. T., loc. cit. p. 201.
- (27) MORGAN G. T., loc. cit. p. 153 (BECHAMP, *Bull. Soc. Chim.* 1863, 5, 518)
- (28) EHRLICH y BERTHEIM, *Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft* 40,3292 (1907).



- (29) BENDA, *Ber. der d. Chem. Ges.* 41,2367 (1908).
- (30) PYMAN y REYNOLDS J., *Chem. Soc.* 93, 1184 (1908).
- (30) PYMAN y REYNOLDS J., *Chem. Soc.* 93,1184 (1908).
- (31) JACOBS y HEIDELBERGER, *The journal of the American Chemical Society* 41, 1440 (1919).
- (32) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 346 y sig.
- (33) MORGAN G. T., loc. cit. p. 191 (MAMELLI, *Boll. Chim. Farm.* 1909, 48, 682).
- (34) BENDA I., *Über die p Nitranilin-arsinsäure Ber der d. Chem. Ges.* 44, 3293 (1911).
- (35) HOLLEMANN A. F. *Tratado de química orgánica* p. 442.
- (36) RICHTER. *Traité de chimie organique* (1918) II. p. 219; BEHAL y VALEUR *Traite de chimie organique*, (1911) II. p. 161.
- (37) ULLMAN F. *Travaux pratiques de chimie organique* (1912) p. 184; GAUTIER A., *Cent. vingt Exercices de Chimie pratique* p. 100 VICTORIA E., *Prácticas químicas* (3ª edic. p. 547); SUDBOROUGH J. J. y CAMPBELL JAMES T. *Practical Organic Chemistry* (1924) p. 155; COHEN JULIUS B., *Practical organic Chemistry* (1926) p. 211; FOURNEAU y MADINAVEITIA, *Síntesis de medicamentos orgánicos* (1921) p. 322 y 334; DUPONT y FREUNDLER, *Manuel opératoire de Chimie Organique* p. 162.
- (38) BEILSTEINS, *Handbuch der Organischen Chemie, vierte auflage Band VI.* (1923) p. 216; SUBBOROUGH, loc. cit. p. 156.
- (39) BEILSTEINS, loc. cit. p. 230.
- (40) SUDBOROUGH J. J. y CAMPBELL JAMES, loc. cit. p. 184; COHEN J. B., loc. cit. p. 175.
- (41) WURTZ A. D., *Dictionnaire de Chimie pure et appliquée* 1er supp. p. 1171.
- (42) BAILSTEINS, loc. cit. p. 222.
- (43) BANTLIN A., *Ueber Metanitrophenol und seine Derivate, Ber d. Chem. Ges.* 11, 2100.
- (44) SCHMIDT. *Tratado de química farmacéutica* I. p. 350; MOLINARI, *Química general y aplicada a la industria, Q. Inorg.* I. p. 601; JUNGFLEISCH, *Manipulaciones de química* (1888), I, p. 517; BILTZ y BILTZ, *Prácticas de química inorgánica* (1922) p. 60.
- (45) BOUTARIC, *Phosphore, arsenic, antimoine* (1920) p. 271; MOISSAN. T., *Traité de Chimie Minérale* I. p. 842.
- (46) D'INZEO U. A., *Arsénico y sus sales* p. 83.
- (47) SCHMIDT, loc. cit. I. p. 561; MOISSAN, loc. cit. III. p. 377.
- (48) MOISSAN, loc. cit. III. p. 378.
- (49) SCHMIDT, loc. cit. I. p. 561.
- (50) D'INZEO U. A, loc. cit. p. 82; SCHMIDT, loc. cit. I. p. 561; MOISSAN, loc. cit III. p. 149.
- (51) MOISSAN, loc. cit. III. p. 238; WURTZ A. D. loc. cit. I. p. 227.
- (52) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 338 (*Farb. M. L. and B. D. R. P.* 205616; JACOBS AND HEIDELBERGER, *J. Am. Chem. Soc.* 41, 1446 (1919); CONANT, *ibid*, 431; KAY, *Eng.* p. 6322 (1915).
- (53) MORGAN G. T., loc. cit. p. 196 (*Farb M. L. and B. D. R. P.* 205616).
- (54) CONANT J. B., *The preparation of sodium p. Hidroxyphenylarsonate, The Journal of the American Chemical Society* (1919), 41, 431.
- (55) MORGAN G. T. loc. cit. p. 200.
- (56) COHEN J. B., *Practical organic chemistry* (1926) p. 173.
- (57) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 347 (*Bauer, Ber.* 48, 1582 (1915); MORGAN G. T. loc. cit. p. 202 (*Bart. D. R. P.* 250264).
- (58) SANCHEZ JUAN A., *Curso de química analítica de medicamentos orgánicos* (1924) p. 493.
- (59) RAIZISS y GAVRON, loc. cit. p. 324.
- (60) BEILSTEIN, loc. cit. VI, p. 246 y 247.





