

2
lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE FURFURILAMINA

T E S I S

FRANCISCO JAVIER ALFAN FUENTES

Q U Í M I C O

1988



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | Pág. |
|---------------------------|------|
| Introducción | 1 |
| I Antecedentes | 3 |
| II Discusión y Resultados | 12 |
| III Parte Experimental | 35 |
| IV Conclusiones | 50 |
| V Bibliografía | 51 |

INTRODUCCION

Este trabajo forma parte del proyecto de obtención de furose-mida (Fig. 1, pág. 2), diurético útil en el tratamiento de edemas cardíacos y cirróticos, a partir de materias primas 100% nacionales. Una de las rutas de obtención de este medicamento es la sustitución nucleofílica del ácido 2,4-dicloro-5-sulfamido benczoico con furfúrilamina. Ya que el furfural es una materia prima producida en nuestro país por varias empresas, se decidió emprender un trabajo comparativo de los métodos de reducción catalítica, con hidruros y electroquímica de dos derivados nitrogenados del furfural, la oxima y la hidrofuramida, también sobre el propio furfural en la aminación reductiva, para obtener furfúrilamina.

Se logró la reducción electroquímica de la oxima, mientras que la hidrofuramida se redujo catalíticamente y con hidruro de litio y aluminio dió un producto indeseable.

De los tres métodos, la reducción catalítica mostró ser la mejor vía para la obtención de la furfúrilamina con un rendimiento aceptable y una buena pureza del producto. La reducción electroquímica dió un buen rendimiento, superior al del método anterior, aunque la dificultad para separar el producto del medio de reacción representa un obstáculo para su total aceptación.

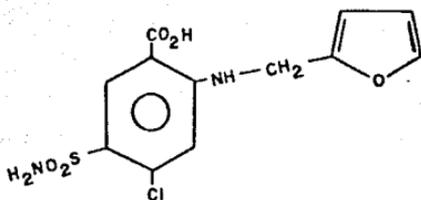


Fig.1

1. ANTECEDENTES

1.1 Descripción.

La furfurilamina, (2-furanmetilamina), es un líquido incoloro, moderadamente tóxico e inflamable, que oscurece con el tiempo, con mayor rapidez si se expone a la luz. Con dióxido de carbono del medio ambiente forma un carbonato que funde a 75°C y se descompone por calentamiento en sus constituyentes originales.

Es muy soluble en agua, alcohol, éter y cloroformo; es poco soluble en hexano. Su temperatura de ebullición es de 144-145°C (760 mm) y de -70°C la de fusión. Su densidad es de 1.09 g/ml y su índice de refracción de 1.49. Forma un azeótropo con agua de composición 26% - 74% y temperatura de ebullición de 99°C (760 mm).

Algunos de sus derivados que se emplean para su identificación son: el clorhidrato (p.f. 110°C), el picrato (p.f. 178-180°C) y el hidromaleato (p.f. 144°C).

1.2 Propiedades.

La molécula de fururilamina posee dos grupos funcionales importantes: un heteroanillo y una amina alifática.

El heteroanillo tiene características aromáticas que lo hacen sensible a la sustitución electrofílica con orientación pre

rente a las posiciones 2 y 5. Guarda, además, cierta similitud con los éteres vinílicos y con los dienos conjugados.

El anillo heteroatómico posee menor estabilidad que el anillo bencénico, la presencia de cualquier sustituyente aumenta su reactividad, tanto para reacciones de adición, como para reacciones de sustitución. Esto puede explicarse por su gran carácter básico, cuando se trata con anhídrido acético en presencia de benceno o de tolueno, el anillo furánico es el que sufre preferentemente la acilación.

El heteroanillo es menos reactivo que el éter vinílico, pero en solución ácida, aún en disolventes no acuosos, sufre hidrólisis y da como productos de ésta, resinas y ácidos dicarboxílicos. También es menos reactivo que el butadieno; sin embargo, forma aductos de Diels-Alder que, si bien son estables, pueden regenerarse fácilmente en sus constituyentes. Adicionalmente halógenos y iones nitroso y los intermediarios de estas reacciones poseen, al igual que los aductos de D.A., configuración 2,5- dihidro y bajo condiciones apropiadas pueden ser aislados como tales. Otra característica de estos productos de adición es que pueden transformarse en productos de sustitución.

El grupo amino alifático de esta molécula presenta las reacciones características de este grupo funcional y además, estabiliza en cierto grado al anillo ante el ataque de ácidos y hace su saturación más difícil.

1. 3 Usos.

Se han hallado diversas aplicaciones para la furfurilamina.

Se le utiliza como inhibidor de corrosión en partes mecánicas (1,2,3,4); como componente de fundentes para soldaduras (5); disminuye la viscosidad de soluciones de hules naturales y sintéticos (6); es estabilizador de prepolímeros (7); acelerador de revelado de películas fotográficas en color y blanco y negro (8); adicionada a polímeros de ácidos carboxílicos o de anhídridos libres, se utiliza como aditivo para mejorar el índice de refracción y las propiedades dispersantes de aceites minerales (9); mezclada con un fenol o un aldehído y un polihalofenol, la furfurilamina forma una resina útil en recubrimientos y también, como insecticida y herbicida (10).

Algunos de los derivados de la furfurilamina tienen también empleo directo.

Los ditiocarbamatos se emplean como aceleradores en el proceso de vulcanización (11,12); algunas N-aril aminas se emplean como antioxidantes de hule (13); algunas N-alquil aminas tienen actividad farmacológica similar a la de la efedrina (14); los fosfonatos de furfurilamonio se usan como agentes antiestáticos y como germicidas y fungicidas en textiles (15); sus amidas carboxílicas lubrican y ablandan hilaza (16).

Además de estos empleos directos, la furfurilamina puede emplearse en la síntesis de: ergotionina (17), cinetina (18),

piridina (19), 1-(2-tetrahidrofurfuril) piperidina (20), piperidina (21,22); así mismo, en la preparación de antimaláricos (23), antivirales (24), antihistamínicos (25), cardiotónicos (26), fungicidas (27), bactericidas (28), antihelmínticos (29), furosemida (30) y otros (31,32,33).

1.4 Síntesis.

En el año de 1881, en reportes paralelos de sus investigaciones sobre derivados del ácido piromúxico, O. Wallach por una parte (34) y Ciamician y Dennstend por otra (35), describieron la síntesis de la furfurilamina por reducción del furonitrilo con zinc en solución alcohólica de ácido sulfúrico al 5%.

Después de estos trabajos, durante 50 años hubo escaso interés en la obtención de la furfurilamina, como lo demuestra el pequeño número de informes que sobre ésta se halla en la literatura de 1882 a 1927. No obstante, se ensayó esta síntesis por medio de la reducción de los derivados nitrogenados del furfural, oxima (36,37) e hidrazona (38), con metales. Algunos investigadores atribuyeron esta falta de interés a la carencia de un método satisfactorio de preparación de los halogenuros de furfurolo. Sin embargo, no se obtuvieron buenos resultados con la sustitución nucleofílica de bromuro de furfurolo con amoníaco (39), el rendimiento fue pobre y se obtuvo una mezcla de las tres aminas: primaria, secundaria y ter-

ciaria.

Fue hasta la década de los años 30 de este siglo que un grupo de investigadores norteamericanos, como resultado de una amplia investigación sobre el método de aminación reductiva, propuesto años antes por G. Mignonac (40), lograron la síntesis de furfurilamina de manera fácil, rápida y con buen rendimiento.

Winnans, Adkins y Schwoegler (41,42,43,44) de la U. de Wisconsin, EUA, afinaron el que hasta la fecha es el mejor método para la obtención de la furfurilamina. Este método consiste en la hidrogenación de una mezcla alcohólica, generalmente etanol, de hidrofuramida o de furfural y amoniaco en exceso, usando níquel Raney como catalizador, bajo una presión mayor a las 100 atmósferas y a una temperatura entre 125 y 140°C, en un tiempo aproximado de 10 minutos. De esta forma se logró un rendimiento de hasta el 79% de amina primaria (44), el resto del producto obtenido lo constituye una mezcla de amina secundaria y materia resinosa.

Así mismo, hallaron que la cantidad de amina primaria lograda está en razón directa al exceso de amoniaco presente en la mezcla de reacción, sin que importe que material de partida, furfural o hidrofuramida, se emplee (44).

En el mismo año en que Winnans registró su patente para la obtención de furfurilamina (45), C. Sly presenta otra con el mis

mo fin (46); en ésta se indica agregar agua a la mezcla de hidrofuramida - amoniaco en una proporción de media mol de agua por cada mol de hidrofuramida.

Se han publicado trabajos de otros investigadores en los cuales se emplean los mismos reaccionantes, el mismo catalizador e iguales condiciones de presión y temperatura (47,48,49).

En uno de estos trabajos se señala que el empleo preferente de metanol acorta el tiempo de reacción y ofrece mayor limpieza de la reacción (49).

También empleando níquel Raney se han reducido otros compuestos con el fin de obtener furfuralamina: la oxima del furfural, a temperatura ambiente y bajo presión de 60 lb/in² en solución alcohólica, con rendimiento de 44% (50); Paul, el autor de este trabajo, observó que la oxima sufre transposición a la amida si permanece largos periodos en presencia del catalizador (50a), este fenómeno se acelera si se eleva la temperatura. La reducción del isómero anti de la oxima entre 400 y 500 torrs da hasta 59% de rendimiento, la reducción del isómero syn fue más lenta (51). El furonitrilo, a temperatura ambiente, bajo una presión de 125 lb/in² en solución alcohólica dió un rendimiento del 84% (52). La furfuralazida, a temperatura ambiente y a una presión de 80 atmósferas, dió 50% de rendimiento (53).

Hay otros métodos que emplean algún otro tipo de catalizador u otros derivados nitrogenados del furano: la oxima del furfu

ral por hidrogenación utilizando carbón animal paladizado al 10% en HCl alcohólico dió 27% de la amina (54); el furonitrilo, bajo las mismas condiciones y con el mismo catalizador dió un buen rendimiento (54). La furoamida, en dioxano, con cromita y bajo condiciones drásticas de presión y temperatura, dió de 40 a 70% de rendimiento (55).

El uso de cobalto Raney en la reducción de furoxima, bajo condiciones similares, da mejores resultados que el empleo del níquel Raney (56).

Los mejores resultados obtenidos al emplear otros catalizadores se reportan en los trabajos de A. Bouniot (57) y de Ayusawa y Mori (58). En el primero de ellos se utiliza níquel soportado en tierras diatomáceas para reducir bajo presión, en presencia de butilamina, una mezcla de furfural y amoníaco y lograr un rendimiento del 92%. En el trabajo de Ayusawa y Mori se empleó un catalizador de Co-Re-Mo para reducir una mezcla de furfural y amoníaco, en presencia de furfuralilamina, a 75°C y 90 kg/cm² de presión y obtuvieron un rendimiento del 97%.

Winnans y Adkins reportaron el uso de níquel soportado en kieselsüher, sin mencionar condiciones ni resultados; aunque parece ser que obtuvieron una mezcla equimolar de aminas primaria y secundaria (42).

Existen otros métodos de preparación de la furfuralilamina que

no emplean catalizadores de hidrogenación.

Reducción con Metales.

El furonitrilo en ácido sulfúrico acuoso (1:20) con polvo de zinc, dió 20% de rendimiento (34,35). La oxima al reducirse con Al (Hg) en solución alcohólica dio 36.6% de amina (54); no se reportan resultados al ensayar esta reducción con sodio (54) y con sodio amalgamado (36). La fenilhidrazona del furfural se ha reducido con sodio en alcohol (54); sodio amalgamado en ácido acético glacial (36) y con aleación de níquel - aluminio (50:50) en solución acuosa de hidróxido de sodio (60).

Reducción Electroquímica.

Hasta el año de 1984, sólo 3 síntesis de la furfurilamina por este método se han reportado y en todos ellos se ha partido de furoxima. En la primera de ellas se utilizó una intensidad de corriente eléctrica de 5 A/h y se logró 76% de rendimiento (61). En la segunda, Ayyaswami y Krishnan emplearon un cátodo de Hg y una densidad de corriente de 0.5 A/dm^2 y obtuvieron 81% de la amina al reducir el isómero anti en solución etanólica de sulfato de amonio acuoso; empleando un cátodo de Pb el rendimiento fue pobre (62). Estos mismos investigadores empleando un cátodo de níquel negro lograron 25.6% de rendimiento en un medio de reacción similar al del trabajo an

terior con una densidad de corriente de 1 A/dm^2 . Ambas preparaciones se llevaron a cabo utilizando celdas separadas y ácido sulfúrico en alcohol como anólito (63).

Otros Métodos.

Por una adaptación de la reacción de Leuckart, el furaldehído se trató con formiato de amonio obteniendo 15% de furfurilamina (64). La sustitución nucleofílica del bromuro de furilo produce la mezcla de las tres aminas, mono-, di- y tri-sustituidas. No se reportó el rendimiento (39).

II. DISCUSION Y RESULTADOS

El objetivo de este trabajo es evaluar comparativamente 3 métodos de síntesis de la furfurilamina: el catalítico, la reducción con hidruros y el electroquímico, con el propósito de seleccionar el más adecuado para su uso en México. Estos métodos fueron elegidos considerando la disponibilidad de las materias primas en el país y sus costos. Aunque estas razones no valen para los ensayos con hidruros, éstos se llevaron a cabo con el fin de ensayar una posible nueva vía de preparación de la furfurilamina.

II.1 Obtención de la Furoxima.

De los isómeros syn y anti de la furoxima se decidió utilizar este último por la facilidad de su preparación. Así pues, se localizó su preparación en Beilstein (66), según el método de Goldschmidt (65) que consiste en el tratamiento del furfural con clorhidrato de hidroxilamina en hidróxido de sodio acuoso a un pH de 14 y la posterior acidificación de la solución obtenida con CO_2 sólido en lugar del gaseoso que indica este método.

Durante la recristalización del producto, de hexano según el método, queda insoluble un aceite amarillo difícil de separar totalmente, amén de que es necesario el empleo de grandes cantidades del disolvente. La utilización de otros disolventes

no dió mejores resultados ya que disuelven al aceite junto con la oxima y ésta precipita junto con aquel. Esta impureza desaparece si el furfural empleado está recién destilado.

Al buscar en la literatura otra alternativa de purificación se encontró (82) que en los primeros trabajos sobre esta sustancia, entre ellos los referidos en Beilstein, se asignaron erróneamente las configuraciones de los isómeros, trabajos posteriores de polarografía y espectrografía corrigieron este error.

En estudios polarográficos de diferentes oximas se encontraron reglas generales para asignarles configuraciones. Así, se halló que los isómeros con la configuración *syn*, los que poseen el punto de fusión menor, presentan dos ondas polarográficas de reducción, mientras que los isómeros *anti* sólo exhiben una. El potencial de esta última coincide con el de la primera onda de aquel (68,69,70,71). Por otra parte, por espectroscopía de UV. se encontró que los isómeros *syn* absorben a longitudes de onda mayores que los isómeros *anti* (72). Con esto se sugiere que la configuración real del isómero preparado para este trabajo es la configuración *syn*; éste absorbe a una longitud de onda de 270 nm. Se reportan las longitudes de 265 y 270 nm para los isómeros *anti* y *syn* respectivamente.

Finalmente se decidió obtener la mezcla de los dos isómeros ya que no fue propósito de este trabajo el diferenciar el com

portamiento entre ellos. No obstante, se obtuvo mayor cantidad del isómero *syn* como lo muestra el espectro de UV, de esta sustancia (Fig. 11, pág. 46), que se obtuvo para la parte electroquímica en el cual el máximo correspondiente al isómero *anti* no se distingue.

El IR. (1/cm) del producto muestra bandas a 3150 y a 1290 que corresponden a las vibraciones del grupo OH. A 1630 aparece la banda del grupo C=N. A 1570, 1500 y 1420 aparecen bandas de los dobles enlaces carbono - carbono del anillo furánico; así como a 1275, 1150 y 1050 las correspondientes al éter vinílico, también del anillo. A 900 aparece una banda que corresponde al grupo NO y a 880, 800 y 750 bandas características del anillo furánico.

La RMN (ppm) (Fig. 2) presenta a 9.2 una banda ancha que corresponde al hidrógeno del OH; un singulete a 8.2 correspondiente al hidrógeno unido al carbón del doble enlace CN. Los protones del anillo se encuentran bien diferenciados: un doblete a 7.65 que corresponde al hidrógeno 5; un doblete a 6.85 del hidrógeno 3 y a 6.6 un multiplete del hidrógeno 4.

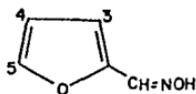


Fig.2

11.2 Obtención de la Hidrofuramida.

Se señala en la literatura que el intermediario de la aminación reductiva del furfural es la hidrofuramida (42). (Fig. 3, pág. 16).

En los experimentos que se llevaron a cabo en este trabajo, inicialmente esta sustancia se preparaba y se reducía "in situ" pero debido a la gran inestabilidad del furfural se decidió transformar éste en hidrofuramida. Según Winnans (44) su previa preparación y purificación no ofrece ninguna ventaja en su reducción a la furfurilamina; sin embargo, este mismo autor, junto con Adkins, en su trabajo anterior aseguró lo contrario (42). En este trabajo se encontró correcta esta última aseveración.

La preparación de la hidrofuramida se lleva a cabo por reacción del furfural con amoníaco en etanol a baja temperatura; su preparación y purificación no ofrecen ningún problema práctico; sin embargo, no es estable por largos periodos ya que gradualmente adquiere una coloración anaranjada y su aspecto físico varía, sin que se halla identificado el producto o los productos en los cuales se descompone. Inestable al calentamiento se descompone en sus constituyentes, furfural y amoníaco.

El IR (1/cm) del producto muestra bandas a 3110 y 3090 que corresponden a las vibraciones de los CH del anillo furánico.

A 2860 aparece la banda del metino. A 1640 la correspondiente al grupo C=N. A 1550, 1480 y 1390 aparecen bandas de los dobles enlaces carbón-carbón del anillo; así como a 1275, 1150 y 1020 las correspondientes al éter vinílico, también del anillo. Igualmente aparecen bandas en 880, 800 y 760 características de este anillo.

La RMN (ppm) (Fig. 3) presenta un singulete en 6.3 que corresponde al hidrógeno a; un doblete que integra para dos hidrógenos b en 6.5; un cuadruplete para dos hidrógenos c en 6.65; un doblete de dos hidrógenos d en 7.05; un doblete para un hidrógeno e a 7.55; un doblete de dos hidrógenos f en 7.75 y a 8.65 un singulete de dos hidrógenos g.

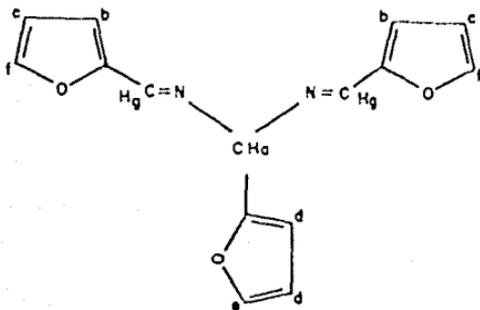


Fig. 3

11.3 Reducción Catalítica.

De los diferentes métodos utilizados para la obtención de la furfurilamina, éste ha mostrado, a lo largo del tiempo, ser el mejor. Durante muchos años el empleo de níquel Raney ofreció las mejores ventajas en rapidez y limpieza; sin embargo, actualmente el empleo de nuevos catalizadores que ofrecen mejores rendimientos y mayor limpieza parece amenazar el lugar preponderante de éste. También el empleo de nuevas técnicas, como la reducción electroquímica a potencial controlado, que ofrecen mejores resultados amenazan desplazar a la reducción catalítica con níquel Raney como el mejor método para obtener furfurilamina.

Esta reducción se lleva a cabo disolviendo la hidrofuramida, o el furfural, en el disolvente, se añade el amoníaco líquido y posteriormente el catalizador. Después de purgar el sistema de reacción con hidrógeno se llena con el mismo a la presión deseada y se agita. La caída de presión se toma como medida del avance de la reacción.

De los distintos tipos de níquel Raney existentes se empleó el llamado W-2 con base en su selectividad y actividad, umén de la retención de esta última por largos periodos. Este níquel es lo suficientemente activo para llevar a cabo la reducción del doble enlace carbón-nitrógeno y lo bastante selectivo para no afectar el anillo furánico. En la literatura se menciona la mayor efectividad de los catalizadores de cobalto

Raney y de cobalto-renio-molibdenu para este fin (56,58), pero por la poca extensión en su uso no son tan accesibles.

Los disolventes empleados en este proceso y que se encuentran reportados ampliamente en la literatura son el etanol y el metanol, señalándose a este último como el que mejores resultados da (49). Sin embargo, en este trabajo el uso indistinto de estos disolventes no ofreció diferencias en los resultados obtenidos, por lo que su elección se determinará exclusivamente por factores económicos.

Aunque en la literatura se recomienda el uso de temperaturas mayores a 40°C para que la reacción dé inicio (44), y generalmente se trabaje a temperaturas en el intervalo de 75-150°C (41-44); en este trabajo se observó que el empleo de temperaturas altas, siempre menores a 100°C, disminuye sensiblemente el rendimiento de la reacción (Tabla 1).

TABLA 1

REDUCCION CATALITICA CON Ni-R

Hidrofuramida + amoniaco (1:3)

| P (lb/in ²) | T (°C) | t (h) | %R |
|----------------------------|-----------|----------|-------|
| 60 | 25 | 12 | 54-56 |
| 60 | 70 | 12 | 0 |

Furfural + amoniaco (1:)

| P (lb/in ²) | T (°C) | t (h) | %R |
|----------------------------|-----------|----------|-------|
| 60 | 25 | 12 | 31-37 |
| 85 | 81 | 12 | 0 |

El uso indistinto de metanol o etanol no ofreció diferencias.

Lo anterior puede explicarse por el comportamiento de la hidrofuramida ante el calentamiento, pues al someterse una solución de la misma al calor, la hidrofuramida se descompone en sus constituyentes, amoniaco y furfural con la resinificación de este último. Esto no ocurre si la reacción se lleva a cabo a altas presiones, 1500-2000 psi, porque la velocidad con que se lleva a cabo la reacción de hidrogenación de la sustancia es superior a la velocidad con que ésta se descompone. Este no es el caso en este trabajo pues la presión media con que se trabaja, 60 y 85 psi, disminuye la velocidad de hidrogenación y se ve superada por la velocidad de descomposición de la hidrofuramida.

El IR (1/cm) del producto de aminación presenta bandas a 3360 y 3290 que corresponden a las vibraciones del grupo NH_2 ; a 2920 y 2850 correspondientes al CH_2 ; así como las bandas correspondientes al anillo furánico: 1500, 1455 y 1350 de los dobles enlaces del anillo; 1275 y 1150 del éter vinílico del mismo y a 880, 800 y 740 características de éste.

La RMN (ppm) (Fig. 4, pág. 21) presenta un singulete a 2.6 que desaparece con D_2O y corresponde a los hidrógenos del grupo amino; un singulete a 3.85 que corresponde a dos hidrógenos es el metileno unido al anillo; a 6.25 un doblete que corresponde al hidrógeno 3 del anillo; a 6.45 un triplete correspondiente al hidrógeno 4 del mismo y a 7.5 un doblete del hidrógeno 5.

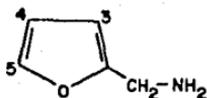


Fig.4

11.4 Reducción con Hidruro.

Esta reducción de derivados nitrogenados del furfural para obtener furfurilamina se halla reportada en una sola ocasión en la literatura, en esta referencia se empleó CaH_2 para reducir la oxima sin resultado (54). La actual disponibilidad de hidruros más potentes y la falta de información sobre ensayos con este propósito atrajó nuestra curiosidad sobre su posible utilización en la obtención de la furfurilamina.

Tanto la oxima como la hidrofuramida se sometieron a reacción con LiAlH_4 , añadiendo el derivado del furfural a una suspensión de este reductor, a temperatura ambiente y a temperatura de reflujo del éter, empleado como disolvente; sólo la oxima se ensayó con NaBH_4 , en alcohol absoluto (Tabla 2).

TABLA 2
REDUCCION CON HIDRUROS

Furoxima

| <u>Reductor</u> | <u>Disolvente</u> | <u>T(°C)</u> | <u>Producto</u> |
|------------------|-------------------|--------------|-----------------|
| NaBH_4 | Etanol abs. | 20 | oxima |
| LiAlH_4 | Eter seco | 20 | oxima |
| LiAlH_4 | Eter seco | 26 | oxima |

Hidrofuramida

| <u>Reductor</u> | <u>Disolvente</u> | <u>T(°C)</u> | <u>Producto</u> |
|------------------|-------------------|--------------|-----------------|
| LiAlH_4 | Eter seco | 20 | Hidrofuramida |
| LiAlH_4 | Eter seco | 26 | Furfurina |

Cuando la oxima se sometió a reacción, en ningún caso se llevó a cabo ésta, ni a temperatura ambiente, ni a reflujo, en todos los casos se recuperó la oxima empleada. En el proceso de recuperación de la materia prima, cuando se empleó ácido clorhídrico para destruir el hidruro, parte de la oxima se atacó en el anillo formando un producto resinoso cuya estructura no se logró determinar. En el espectro de IR de esta resina pueden observarse las señales características del anillo furánico, así como aquella del grupo carboxilo (880, 1500, 1420, 1390 y 1725 nm, respectivamente) que sabemos es producto de la ruptura del mismo. Cuando se eliminó el hidruro con hidróxido de sodio esto no ocurrió y se recuperó casi la totalidad de la oxima empleada.

En el caso de las reacciones de hidrofuramida con el reductor a temperatura ambiente no hubo tal, recuperándose la materia prima. Aquí, al igual que con la oxima, al eliminar el hidruro con ácido se obtuvo también un producto resinoso cuyo espectro de IR coincide con el obtenido en el caso del ensayo con la oxima, lo que refuerza la hipótesis de que se trata de producto de resinificación del anillo furánico por ataque ácido. Igualmente, al destruir el hidruro con hidróxido este fenómeno no ocurre. Al someterse a reflujo la mezcla de reacción de hidrofuramida con LiAlH_4 se observó que en la placa cromatográfica aparecía una nueva sustancia en el medio de reacción, a la vez que disminuía la mancha correspondiente a la materia prima. Una vez aislada esta sustancia de la fase

acuosa del proceso de eliminación del hidruro se obtuvieron sus espectros de IR y RMN que mostraron una sustancia distinta a la materia prima, aunque su punto de fusión es idéntico (116-117°C). Con ayuda de un atlas de compuestos orgánicos (73) y de los espectros del Sadtler (74), se identificó como furfurina (2,4,5-trifurilimidazolina) (Fig. 5).

El IR (1/cm) de esta sustancia: una banda a 3200 que corresponde a la vibración del grupo NH; una banda a 3140 correspondiente al CH del anillo furánico; una banda a 1640 del grupo C=N; bandas a 1550, 1490, 1310, 1180, 1150, 1080, 880, 800 y 730 que corresponden al anillo furánico.

La RMN (ppm) (Fig. 5) presenta a 5.05 una banda ancha que desaparece con D₂O que corresponde al hidrógeno a; en 5.55 un singlete que integra para dos hidrógenos b; un doblete a 6.25 que corresponde a dos hidrógenos c; a 6.35 un cuatriplete para dos hidrógenos d; un cuatriplete a 6.75 para un hidrógeno e; a 7.35 un multiplete para tres hidrógenos f; un doblete a 7.75 para un hidrógeno g.

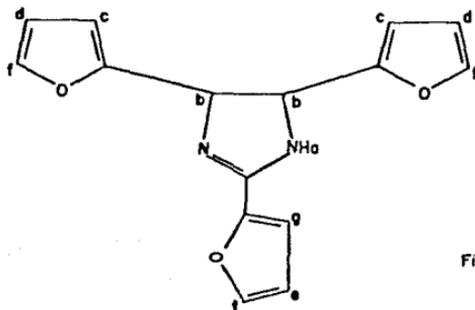
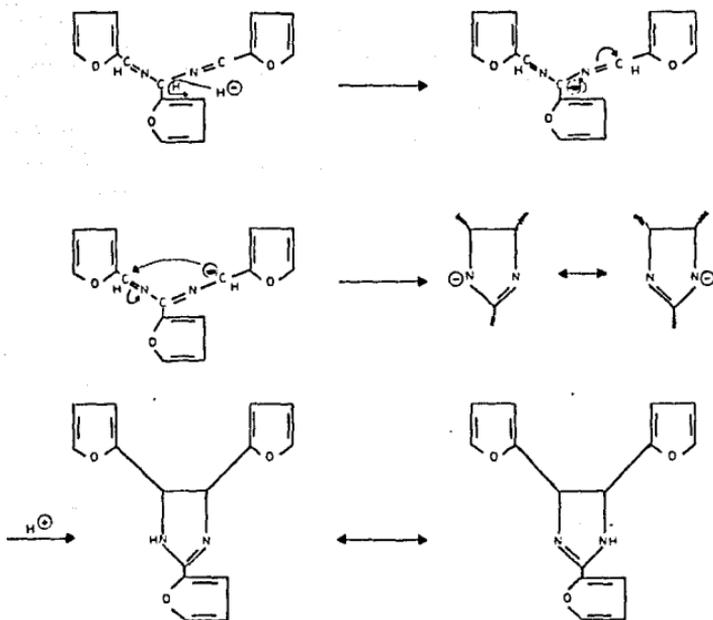


Fig. 5

Esta sustancia se había obtenido por: ebullición de la hidrofuramida en álcali acuoso, por una corriente de amoníaco sobre furfural a temperatura elevada y por disolución de la hidrofuramida en amoníaco líquido y la posterior concentración de esta solución (75,76,77).

Un mecanismo posible de esta transformación sería:



11.5 Reducción Electroquímica.

La obtención de furfuralamina por electroreducción de derivados nitrogenados del furfural (la oxima específicamente) ha sido poco estudiada como lo muestra el pequeño número de referencias que se halla en la literatura. De nueve trabajos en electroquímica reportados hasta 1986, seis de ellos se refieren a estudios polarográficos de la reducción de la oxima, mencionando a la amina como producto de ésta (68,69,70,71,78, 79) y sólo tres proponen la obtención de la furfuralamina (61,62,63).

En este trabajo se ensayó la electroreducción de la oxima en tres medios electrolíticos: HCl 0.5 N en etanol, KCl 0.1 N en metanol y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 0.5 N en etanol, todos 50:50 en composición, (Tabla 3, pág. 27). También se ensayaron diferentes tipos de electrodos hasta encontrar los adecuados (Tabla 3).

Primeramente se obtuvo el potencial de reducción de la oxima en solución alcohólica de HCl 0.5 N por voltametría cíclica a una velocidad de 100 mV/s, (Fig. 6, pág. 29). El valor obtenido fue de -1.0 v con una intensidad de corriente de 72.5 μA ; utilizando un cátodo de Hg, un ánodo de carbón glaseado y como referencia calomel, con burbujeo de N_2 y agitación magnética; la concentración de la oxima fue de 4 mM.

TABLA 3

ELECTRODOS Y MEDIOS ENSAYADOS EN LA REDUCCION ELECTROQUIMICA

| I. | Resultado |
|--|---|
| Cátodo: Hg Anodo: C E. Ref: Ag/AgCl Electrólito: HCl, 0.5 N/Etoh (50:50) E = -1.2 v I = 0.18-0.21 A | Oxima más un producto Resinoso no identificado |
| II. | |
| Celda Dividida Cátodo: Pb Anodo: Pb E. Ref: Ag/AgCl Electrólito: HCl, 0.5 N/Etoh (50:50) E = -2.0 v I = 0.1 A | Similar al anterior El ánodo reaccionó con el electrólito |
| III. | |
| Celda Dividida Cátodo: Pb Anodo: C E. Ref: Ag/AgCl Electrólito: HCl, 0.5 N/Etoh (50:50) E = -2.0 v I = 0.125 A | Similar a I |
| IV. | |
| Celda Dividida Cátodo: Hg Anodo: C E. Ref: Calomel Electrólito: HCl, 0.5 N/Etoh (50:50) E = -1.0 v I = 0.12-0.48 A | Similar a I |

TABLA 3
(continuación)

| V. | Resultado |
|--|---|
| Celda Dividida Cátodo: Hg Anodo: C E. Ref: Calomel Electrólito: KCl, 0.1 N/MeOH (50:50) E = -1.15 v I = 0.0 | No hubo paso de corriente por precipitación del electrólito |
| VI. Celda Dividida Cátodo: Hg Anodo: C E. Ref: Calomel Electrólito: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0.5 N/EtoH (50:50) E = -1.48 v I = 62.5 mA (fija) | Se detectó presencia de amina por c.c.f. Al avanzar la reacción el potencial varía mucho |
| VII. Celda Dividida Cátodo: Hg Anodo: C E. Ref: Calomel Electrólito: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0.5 N/EtoH (50:50) E = -1.60 v I = 0.06 A | Amina cuantificada por UV (Tabla 4) |

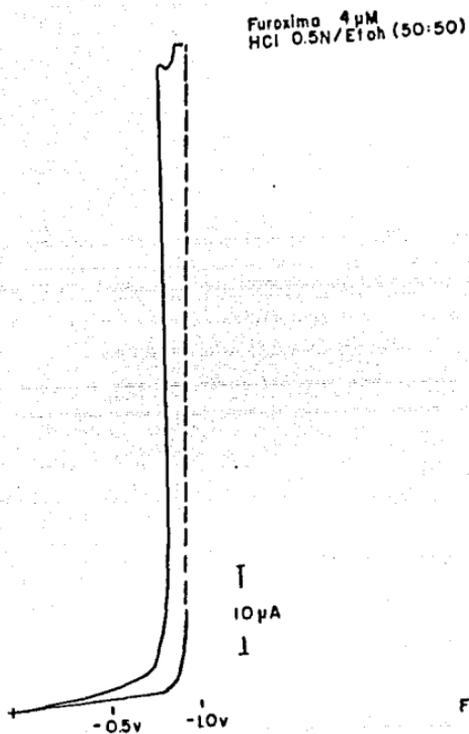


Fig.6

Se llevó a cabo la reducción electroquímica al valor de potencial encontrado en celdas separadas. La lentitud con que se efectuó el paso de corriente permitió el ataque del ácido al anillo. Se obtuvo un producto resinoso cuyo espectro IR mostraba señales de furano y de carboxilo, este último producto de la ruptura del anillo.

Se repitió el voltagrama en un medio electrolítico de KCl 0.1 N en metanol con el fin de evitar el ataque ácido al anillo. El valor de potencial obtenido fue de -1.15 v con una intensidad de corriente de 3.2 A a una velocidad de 100 mv/s, utilizando los mismos electrodos de la determinación anterior y también con burbujeo de N_2 y agitación magnética (Fig. 7).

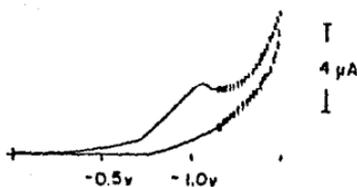


Fig. 7

Al intentar llevar a cabo la reacción electrofítica en estas condiciones hubo precipitación del electrólito, esto por la mayor cantidad de metanol empleado para preparar la solución electrofítica necesaria, y no hubo paso de corriente por la solución. Ni con una cantidad mayor de solución se logró hacer pasar corriente significativa a través de la misma.

Así, se decidió seguir el método propuesto por Ayyaswami y Krishnan según está descrito en CA, 99, 95723 (1983), utilizando la mezcla de los isómeros de la oxima, los autores del trabajo referido emplean únicamente el isómero anti (beta).

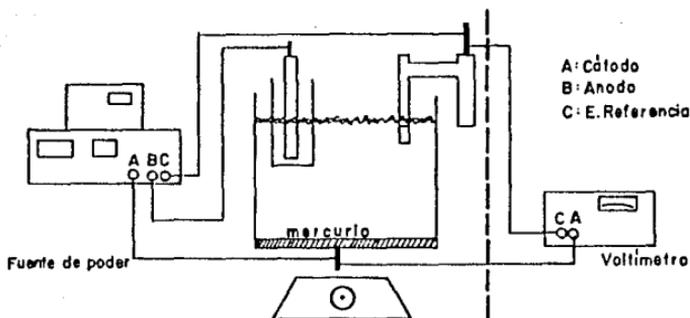
La densidad de corriente descrita en el CA se corrigió a nuevas condiciones de trabajo: de 0.5 A/dm^2 se pasó a 0.0625 A/dm^2 . Se usó la misma concentración de electrólito del primer ensayo, cambiando éste a sulfato de amonio: 0.5 M en etanol (50:50); un cátodo de Hg, un ánodo de carbón glaseado y como referencia calomel, en celdas separadas con la misma solución como ánodo, burbujeo de N_2 y agitación magnética.

Al trabajar a intensidad de corriente fija se detectó por c.c.f. que se producía furfuralamina; sin embargo, el potencial fluctuaba grandemente a medida que la reacción avanzaba dando lugar a la aparición de otras sustancias.

En vista de esto se decidió determinar el valor del potencial inicial para trabajar con él a lo largo de todo el proceso.

Para esto se montó el sistema que se muestra en la figura 8 y se encontró al inicio de la reacción un valor de potencial de -1.48 v.

Al correr la reacción a este potencial el paso de la corriente era muy bajo por lo que se corrió el riesgo de aumentar el valor de éste a -1.6 v, con esto la intensidad de corriente aumentó a 0.06 A. Esto sin que se alterara el resultado final de la reacción, según la placa cromatográfica no hubo formación de ninguna otra sustancia.



La línea vertical discontinua separa al voltímetro que sólo se utilizó para medir el potencial inicial de la reacción; cuando esto se llevó a cabo el E. de referencia no se conectó a la fuente de poder.

Fig. 8

Aunque teóricamente se necesitaba el paso de 1737 Culombios para llevar la reacción a su totalidad, puesto que cada molécula de oxima requiere de 4 electrones para su transformación en amina (80,82), el paso de corriente se suspendió a los 1643 C pues se inició el ataque al medio de reacción. En este punto la solución había pasado de un pH de 6, que tenía al inicio del proceso, a un pH de 9; por otra parte la solución de anólito finalizó a con pH de 2.

El proceso de separación de la amina del medio de reacción se dificulta por la gran solubilidad de ésta en el agua. Se decidió, entonces, la determinación de la cantidad de amina obtenida y de la oxima residual dentro del mismo medio por espectroscopía de UV., utilizando la ley de aditividad de las absorbancias (Tabla 4).

TABLA 4
REDUCCION ELECTROQUIMICA

| Dilución | A ₂₁₅ | A ₂₇₀ | Amina _{mg} | Oxima _{mg} |
|----------|------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 0.01 | %T=0 | %T=0 | --- | --- |
| 0.001 | 0.372 | 0.257 | 285.91 (63.5%) | 47.6 (9.52%) |
| 0.0001 | 0.037 | 0.026 | 283.72 (64.8%) | 48.35 (9.67%) |

Todas las mediciones se llevaron a cabo empleando una solución de etanol/(NH₄)₂SO₄ 0.5 N (50:50) como blanco.

De los resultados anotados en la tabla podemos concluir que este método de obtención de furfurilamina da resultados aceptables; sin embargo, la dificultad en su aislamiento representa una gran traba para su aceptación total. Así mismo se observa que los porcentajes de la amina y de la oxima no suman 100%, esto puede deberse ya sea a la formación de amina secundaria, a través de la imina formada en el primer paso de la reducción, o bien por fallas en la determinación espectrométrica, éstas a causa de la presencia del isómero anti de la oxima que absorbe a 265 nm y que, aunque se encuentra en poca proporción (ver que en el espectro de absorción (Fig. 11, pág. 47), no se nota su presencia), influye en la determinación del coeficiente de extinción de esta sustancia.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1 Reactivos y Aparatos.

- Furfural, Merck S. A.
- Clorhidrato de hidroxilamina, Merck S. A.
- Hidróxido de sodio, J.T. Baker S. A.
- Aleación Al-Ni 50:50, Merck S. A.
- Sulfato de amonio, Química Monterrey S. A.
- Dióxido de carbono sólido.
- Amoníaco gaseoso.
- Sulfato de sodio anhídrido, Tecnoquímica S. A.
- Acido clorhídrico conc. al 37%.
- Los solventes orgánicos se secaron en el laboratorio cuando fue requerido.
- Aparato de hidrogenación a presión media con agitación mecánica, Parr. item 3912, 60 psi.
- Frasco de hidrogenación de 1 lt con paredes de 1" de espesor, Pyrex S. A.
- Bomba de hidrogenación a presión media, Parr.
- Cinta térmica.
- Aparato de voltametría cíclica, BAS Mod. CV-1B con graficador XY, Hewlett-Packard 7004B.
- Potensióstato-Galvanostato, ECO Mod. 721 con Columbimetro digital Mod. 179.
- UV-Vis de doble haz, Perkin-Elmer Hitachi 200.

- Infrarrojo, Perkin-Elmer 299B.
- RMN, Varian EM-390 con 90 MHz de barrido.

III.2 Síntesis de Materias Primas.

III.2.1 Síntesis de Furoxima.

Esta sustancia se preparó según el método de Goldschmidt y Zanoli (65), descrito en Beilstein (66), como sigue:
11 g (158 mmoles) de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 50 ml de agua, se vierten en 31.4 g (785 mmoles) de hidróxido de sodio previamente disueltos en 100 ml de agua. Manteniendo la temperatura abajo de 5°C, se añaden 10 ml (120 mmoles, 31.4 g) de furfural recién destilado.

Tan pronto como la solución se homogeniza se añade dióxido de carbono sólido pulverizado hasta que la solución tenga un pH de 0.5. El precipitado que se forma se filtra y se lava con éter, las partes orgánicas se juntan y se evapora a sequedad.

El sólido que se obtiene se recristaliza de hexano y se obtiene un sólido granular blanco con punto de fusión 51-52°C y con un rendimiento del 77%.

IR. (pastilla de KBr), 1/cm: 3150, 1570, 1630, 1500, 1420, 1390, 1290, 1275, 1015, 900, 880, 800, 750.

RMN. (CDCl₃), ppm: 6.6, m; 6.85, d; 7.65, d; 8.2, s; 9.2, ancha.

111.2.2 Síntesis de Hidrofuramida.

Un matraz bola de 500 ml con 12 ml (139 mmoles, 13.34 g) de furfural recién destilado disuelto en etanol absoluto, se enfría con una pasta de CO_2 - acetona. Se monta en el sistema que se ilustra en la figura 9, pág.38 y se hace pasar una corriente de amoníaco, lentamente para permitir que el mismo se condense y caiga al interior del matraz. Se añade un exceso de amoníaco.

Una vez terminada la adición del amoníaco se deja el sistema con agitación vigorosa durante 15 minutos, manteniendo la temperatura baja. Se añaden unos mililitros de agua a fin de disminuir la solubilidad del producto en el alcohol y se filtra al vacío. Se recristaliza de etanol-agua obteniéndose un sólido blanco, fino y cristalino, que funde a 116-117°C con rendimiento de 89%.

IR. (pastilla KBr), $1/\text{cm}$: 3110, 3090, 2860, 1640, 1550, 1480, 1390, 1275, 1150, 1020, 880, 800, 760.

RMN. (CDCl_3), ppm: 0.3, H,s; 6.5,2H,d; 6.65,2H,c; 7.05,2H,d; 7.55,H,d; 7.75,2H,d; 8.65,2H,s.

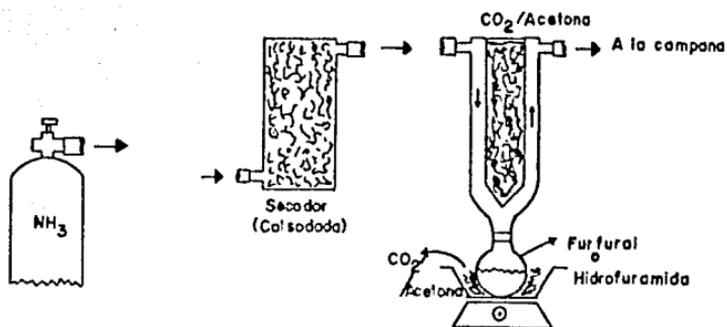


Fig. 9

III.2.3 Preparación de Níquel Raney W-2.

Este catalizador se preparó según el método de R. Mazingo (67).

A una solución de 190 g de hidróxido de sodio en 750 ml de agua destilada, enfriada a 10°C, se añaden 150 g de aleación de níquel Raney en pequeñas porciones. La solución alcalina se agita vigorosamente y la adición de la aleación se hace de forma tal que la temperatura no rebase los 25°C. Al finalizar la adición se deja que la solución alcance la temperatura ambiente. Cuando el desprendimiento de hidrógeno disminuye se calienta de 6 a 10 horas, o hasta que ya no se observe desprendimiento de gas. Se añade agua destilada para mantener constante el volumen, cuando sea necesario.

El níquel se deja depositar y el líquido se decanta. Se lava en dos ocasiones más por el mismo procedimiento con porciones de 1 litro de agua después de haberse transferido a un recipiente más pequeño.

El agua se reemplaza por una solución de 25 g de hidróxido de sodio en 250 ml de agua. El níquel se suspende y luego se permite asentar para retirar la solución alcalina. Se lava por decantación hasta que el lavado sea neutro al papel tornasol y, luego, diez veces más a fin de remover tanto álcali como sea posible.

El proceso de lavado se repite en tres ocasiones más con porciones de 100 ml de alcohol al 95% y luego con otras tres porciones de 100 ml de alcohol absoluto.

El catalizador, altamente pirofórico, se almacena en una botella bien cerrada y llena totalmente de alcohol absoluto. De esta manera puede guardarse por largos periodos sin pérdida apreciable de su actividad, particularmente si es en frío.

III.3 Reducción Catalítica.

En un matraz bola de 250 ml se disuelven 5 g de furfural (52 mmoles) o de hidrofuramida (19.7 mmoles) en 100 ml de etanol o metanol absoluto, se enfría con una pasta de CO₂-acetona y se coloca en el sistema que se muestra en la figura 9, pág. 37. Se hace pasar una corriente de amoníaco, lentamente para permitir que se condense el gas y caiga dentro del matraz. Se añaden 260 mmoles del gas cuando se trabaje con furfural ó 60 mmoles cuando sea hidrofuramida. Se agita vigorosamente durante todo el proceso.

La mezcla de reacción se trasvasa al frasco de hidrogenación o a la bomba y se añade el catalizador, aproximadamente 300 mg, la punta de una espátula pequeña. Se purga repetidamente con hidrógeno, finalmente se lleva a la presión de 60 lb/ o de 85 lb/in², según sea el caso. Se deja con agitación.

En los ensayos con calentamiento: en el hidrogenador se envol

vió la cinta térmica alrededor del frasco y éste se llenó a 50 lb/in², la temperatura se fijó en 70°C con un reostato. La bomba se llenó a 65 lb/in² y se calentó a 85°C.

En todos los casos la caída de presión se tomó como medida del avance de la reacción, pero manteniendo la presión inicial durante todo el proceso de hidrogenación.

Una vez concluida la reacción, el catalizador se separa por filtración y la amina se destila a presión reducida, 92 mm, a una temperatura de 31-32°C.

IR. (película), 1/cm: 3360, 3290, 2920, 2850, 1595, 1500, 1455, 1350, 1275, 1150, 880, 800, 740.

RMN. (CDCl₃), ppm: 2.6, 2H, s; 3.85, 2H, s; 6.25, d; 6.45, t; 7.5, d.

III.4 Reducción con Hidruro.

Esta reacción se llevó a cabo a dos temperaturas, ambiente y de ebullición del éter.

En un matraz bola de 100 ml se suspenden 136 mg (3.9 mmoles) de hidruro de litio y aluminio, LiAlH₄, en 50 ml de éter seco, se le coloca un refrigerante de agua con una trampa de humedad y se agita vigorosamente mientras se añaden 2 mmoles del derivado de furfural, oxima o hidrofuramida, en pequeñas porciones. Finalizada la adición de éste se deja 15 minutos con

agitación.

El hidruro residual se elimina con hidróxido de sodio acuoso al 10% y se separan las fases.

La fase orgánica del ensayo a temperatura ambiente se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad; la hidrofuramida se recristaliza de etanol-agua, la oxima de hexano.

La fase acuosa del ensayo a temperatura de ebullición del disolvente se lava en dos ocasiones con éter. La fase orgánica del mismo ensayo se lava también en dos ocasiones con agua y se juntan estas dos aguas. A esta nueva fase acuosa se le practican dos lavados con éter. Estas porciones orgánicas se juntan con las dos anteriores y se evapora a sequedad. Se obtiene la furfurina que se recristaliza de etanol-agua y funde a 116-117°C.

IR. (pastilla de KBr), 1/cm: 3200, 3140, 1640, 1550, 1310, 1490, 880, 800, 720, 1180, 1150.

RMN. (CDCl₃), ppm: 5.05,d; 5.55,2H,s; 6.25,2H,s; 6.35,2H,c; 6.75,m; 7.35,3H,m; 7.75,s.

III.5 Reducción Electroquímica.

Primeramente se determino el valor del potencial al cual se llevó a cabo esta reducción, de la siguiente manera:

Se disuelven 5 mg de furoxima en 10 ml de electrólito, constituido por solución 0.5 N de sulfato de amonio y etanol absoluto (50:50). Se monta un sistema de celdas separadas como se muestra en la figura 8, pág. 31, utilizando un cátodo de mercurio contenido en un vaso de vidrio con un filamento de platino en su base, un ánodo de grafito sumergido en una solución similar a la anterior contenida en un tubo de vidrio con fondo poroso y como electrodo de referencia calomel. Se conecta a un voltímetro en paralelo a los electrodos de reducción y de referencia. La reducción se hecha a andar a corriente controlada con un valor de 62.5 mA y se mide el potencial que alcanza el sistema el cual es de -1.48v.

Así, se disuelven 500 mg (4.5 μ moles) de furoxima en 30 ml de solución electrolítica y se monta el sistema ya descrito, precindiendo del voltímetro, y se fija el potencial de la reacción en el valor encontrado, -1.48v.

Debido a la gran solubilidad de la amina en el agua, existe una gran dificultad para lograr su aislamiento de manera satisfactoria, por ello, se decidió intentar la determinación del rendimiento de la reducción y de la cantidad de oxima residual por espectroscopía de UV. de la manera siguiente:

Primeramente se prepararon soluciones de la amina y de la oxima 10^{-4} y 10^{-5} , respectivamente, en sulfato de amonio-etanol (50:50) para obtener sus longitudes de onda de máxima absorción, éstas fueron: 215 para la amina y 270 para la oxima, (Figs. 10 y 11 respectivamente, págs. 46 y 47). Posteriormente se prepararon soluciones, en el mismo disolvente, del orden de 10^{-4} para la amina y de 10^{-5} para la oxima. Se trazaron curvas estandar en cada una de las longitudes de onda encontradas, (Figs. 12 y 13, págs. 48 y 49) y se calcularon, a partir de ellas, los coeficientes de extinción respectivos por regresión lineal:

| | <u>E_{215 nm}</u> | <u>E_{270 nm}</u> |
|-------|---------------------------|---------------------------|
| Amina | 5779 l/mol, cm | 97.11 l/mol, cm |
| Oxima | 3840 l/mol, cm | 29200 l/mol, cm |

La mezcla de reacción se aforó a 50 ml con la misma solución de electrólito, éste no electrolizado, y se prepararon diluciones 0.01, 0.001 y 0.0001 de la solución aforada.

Se tomaron lecturas de cada una de estas diluciones a 215 y 270 nm, en una celda de cuarzo de 1 cm de paso contra un blanco de la misma solución electrolítica.

Por medio de la ley de aditividad de absorbancias se obtuvieron las concentraciones de cada una de las especies, amina y oxima:

$$A_{215} = E^{OX} C^{OX} l + E^{am} C^{am} l$$

$$A_{270} = E^{OX} C^{OX} l + E^{am} C^{am} l$$

en donde:

A: absorbancia, el subíndice indica la longitud de onda.

E: coeficiente de extinción.

C: concentración de la especie.

l: longitud del paso de luz.

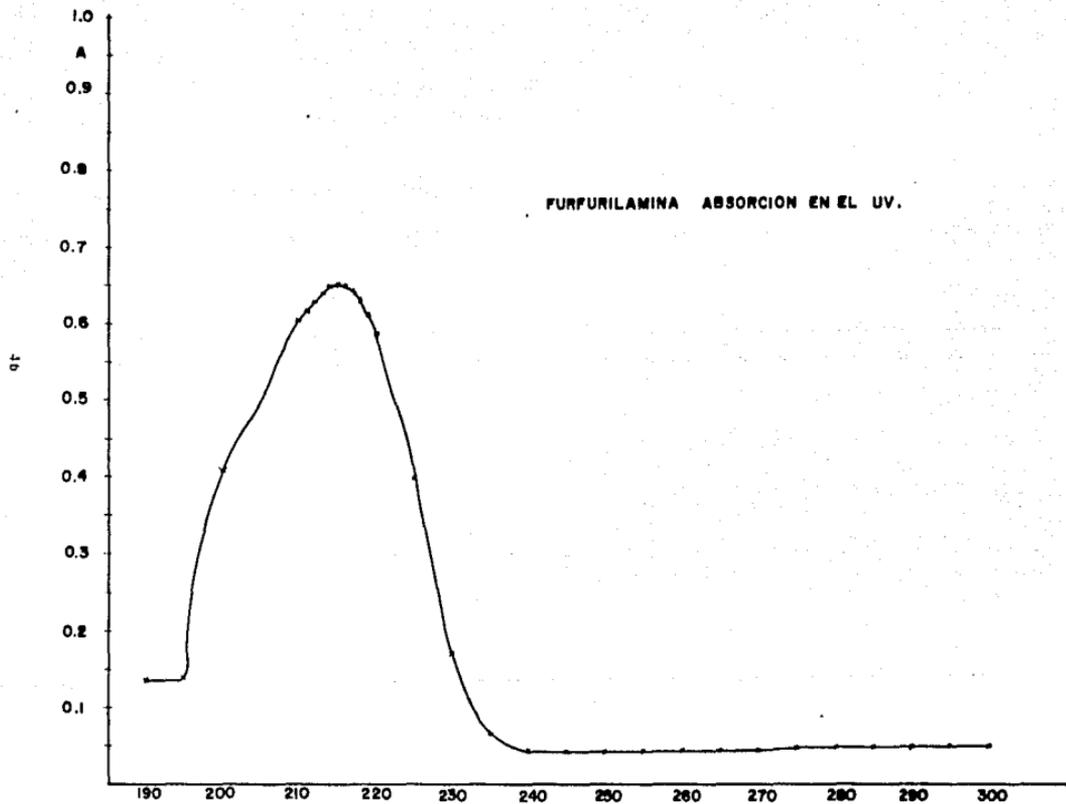


Fig. 10

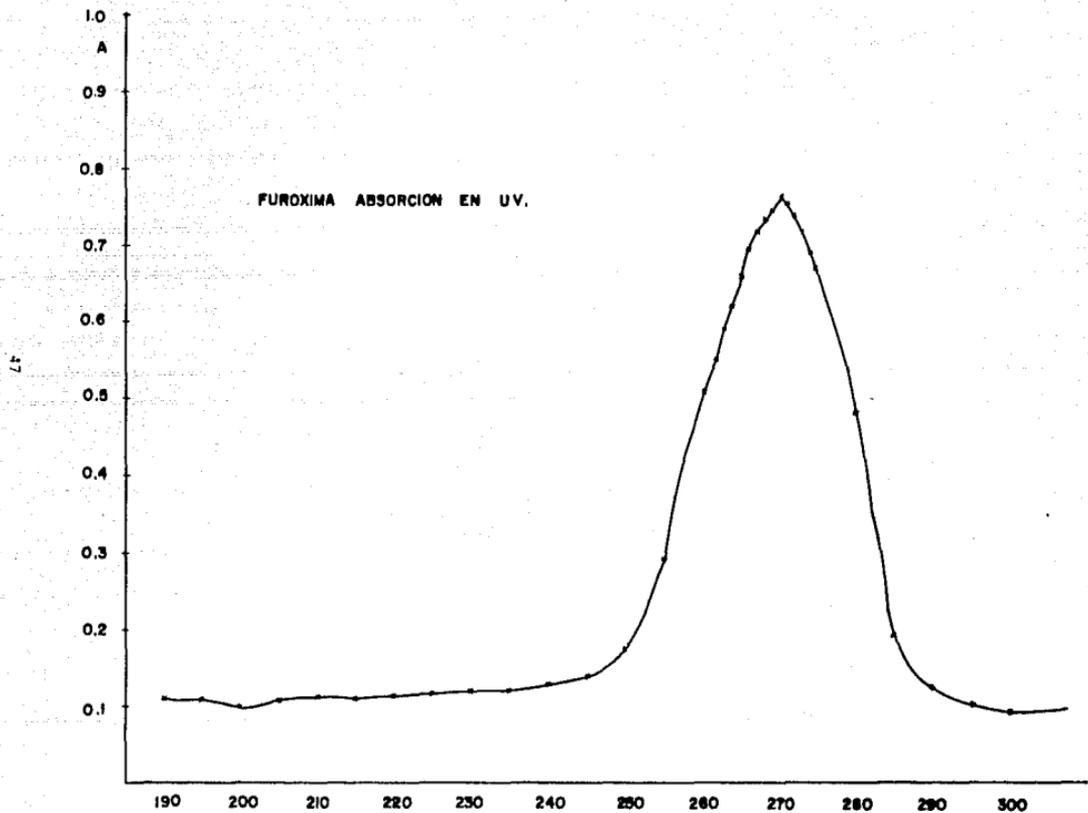
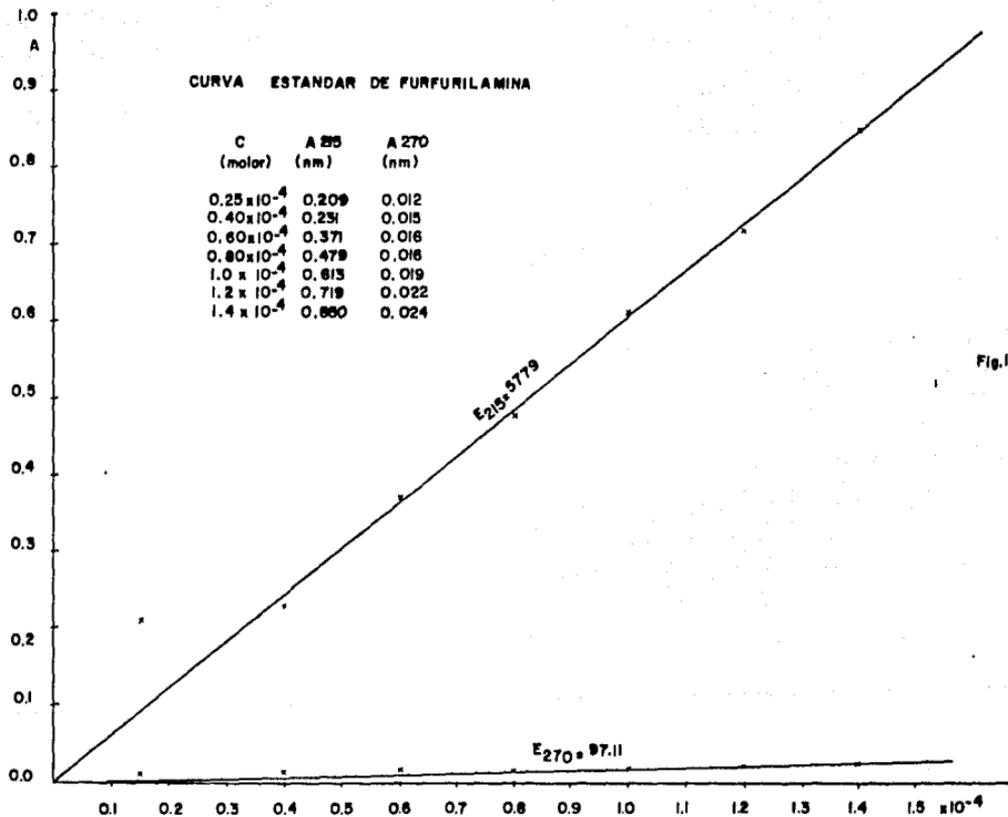
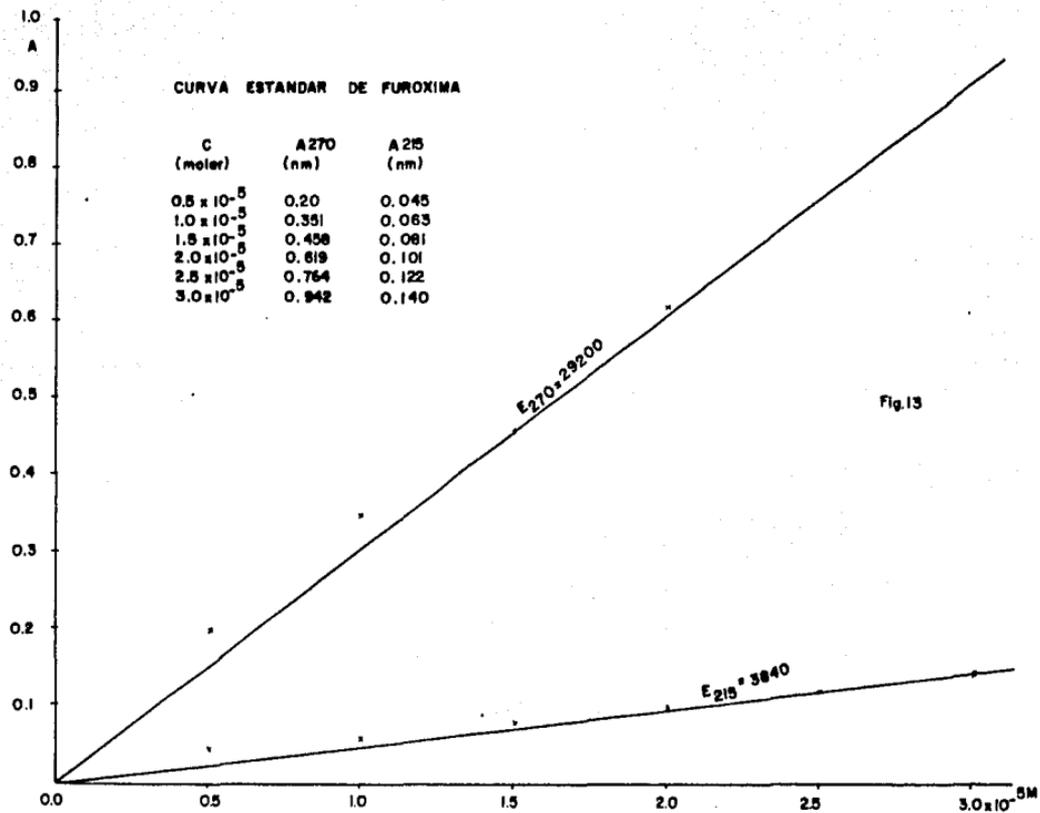


Fig. II





ESTA ES UN DOCUMENTO
 DE LA BIBLIOTECA
 NACIONAL DE LA UNAM

IV. CONCLUSIONES

De los tres métodos evaluados para la síntesis de la furfuri-
lamina la reducción catalítica de la hidrofuramida previamen-
te aislada mostró ser el mejor método.

Cuando este proceso se trabaja a presión moderada no es reco-
mendable el uso de temperaturas altas, porque al alargarse el
tiempo de hidrogenación se favorece la descomposición de la
hidrofuramida.

Tanto la furoxima como la hidrofuramida son inertes ante el
hidruro de litio y aluminio como reductor. La hidrofuramida
tratada con este hidruro a temperatura moderada produce furfu-
rina.

La reducción electroquímica de la furoxima, aunque da un buen
rendimiento, presenta problemas en el aislamiento y purifica-
ción del producto, amén del largo tiempo de reacción necesá-
rio.

Si la reducción electroquímica pudiera llevarse a cabo en
otro medio electrolítico que no presente los problemas de so-
lubilidad del producto que da el medio acuoso y permita sin
dificultad un buen paso de corriente, podría ser éste un buen
método alternativo para la síntesis de la furfuri-lamina.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Vaughn, S.E., (to Tide Water Ass. Oil Co.), Us. 2, 728, 728, Dec. 27, (1955); (CA 50, 6036 (1955)).
2. Vaidyanathan, H. and Hackerman, N.; Corr. Sci. 11, (10), (1955) (CA 76, 9792 (1972)).
3. Ford Motor Co.; Jpn. Kokai Tokkio Koho, 60, 156, 718, Aug. 16 (1985) (CA 103, 197472 (1985)).
4. Oaderi, B.A.; Eur. Pat. App., EP 186, 306, 02 Jul. 1986; 10 Dec. (1984); (CA 105, 154797 (2986)).
5. Jordan, A.E. and Leaderer, B.F.; US. 2, 880, 125, Mar. 31, (1959) (CA 53, 21585 (1959)).
6. Imoto, M. and Kiriyama, S.; J. Inst. Polytech., Osaka City Univ., Ser. C.4, (1), (1953); (CA 48, 3054 (1954)).
7. Kameriskii, I.V. and Itinskii, V.I.; URSS 124, 115, Nov. 20, 1959 (CA 54, 10393 (1960)).
8. Runyan, U.I., (To General Andine Co.) US. 2, 605, 183, July 29, 1952 (CA 46, 10990 (1952)).
9. Jacobson, N.; US. Pat. off. 664, 925, Jan 21 1969, Appl. 01, Sept 1967; (CA 71, 14836 (1969)).
10. Gleim, E.C. (To Wingfoot Co.) Us. 2, 545, 692, Mar. 20, 1951 (CA 45, 6871 (1951)).
11. Cramer, I.H. (To Winfoot Co.) US. 2, 150, 423, Mar. 14, 1930 (CA 33, 5230 (1930)).
12. Cramer, I.H. (To Wingfoot Co.) US. 2, 150, 424, Mar. 14, 1930 (CA 33, 5232 (1930)).

13. Winnans, F. C.; Brit. 497, 778, Dec. 28, 1938; (CA 33, 4078 (1939)).
14. Mulinos, G.H.; J. Pharmacol. 71, 273-9 (1941); (CA 35, 3531 (1941)).
15. Garner, Y.A. (To Monsanto Research Co.) US. 3, 354, 166, Nov. 21 1967; (CA 68, 10511 (1968)).
16. Dickey, B. and Mc Nally, J. (To Eastman Kodak Co.) US. 2, 388, 833, Nov. 13, 1954 (CA 40, 743 (1946)).
17. Marei, A.A. and Raphael, R.A.; J. Ch. Soc. (7), 2624-6 (1958).
18. Supniewsky, J. and Bany, I.; Bull. Acad. Poln. Sci., Ser. Sci. Biol. 4, 361 (1956); (CA 54, 1527 (1960)).
19. Wilson, Ch.; J. Am. Ch. Soc. 67, 693 (1945).
20. Hagenmeyer (To Eastman Kodak) US. 2, 484, 449, 1942 a través de 82 pág. 708..
21. Mitsubishi Petrochemical Co.; Jpn. Kokai Tokkio Koho, 59, 161, 367, Sept. 13, 1984; (CA 102, 78742 (1985)).
22. Mitsubishi Petrochemical Co.; Jpn. Kokai Tokkio Koho, 60, 169, 471, Sept. 2, 1985; (CA 104, 109462 (1986)).
23. Scharwarechter, P. et al.; Ger. offen DE 3, 129, 620, Feb. 17, 1983 (CA 98, 198267 (1983)).
24. Nisshin Flour Milling Co.; Jpn. Kokai Tokkio koho, 57, 192, 360, Nov. 26, 1982; (CA 98, 215859 (1983)).
25. Clitherow, J.W., (Glaxo Group Ltd.); Ger. offen DE 3, 306, 503, Sept. 01, 1983; (CA 99, 212528 (1983)).

26. Sato, T. et al. (Otsuka Pharm. Co.); Jpn. Kokkai Tokkio Koho, 60, 204, 777, Oct. 16, 1985; (CA 104, 168686 (1986)).
27. Garoj, K. et al.; Rom. RO 83, 311, April. 30, 1984 (CA 102, 113740 (1985)).
28. Islam, A.M. et al.; Indian J. Ch. Sect. B, 21B, (5), 487-9 (1982) (CA 98, 34463 (1983)).
29. Niwas, s. et al.; Indian J. Ch. Sect. B, 24B, (5), 574-7 (1985) (CA 104, 109536 (1986)).
30. Sturm, et al.; Ger. Pat. 1, 122, 541 (1962 to Hoechst) a través de Merck Index 10th Ed. Merck and Co. Inc. USA (1983).
31. Frimer, A. et al.; J. Org. Chem. 48, (10), 1700-5 (1983).
32. Peseke, K., et al.; Wiss. Z. Wilhelm-Pieck-Univ. Rostock, Naturwiss-Reihe 31, (5), 49-53 (1982); (CA 99, 158318 (1983)).
33. Cawse, J. et al.; Makromol. Chem. 185, (4), 697-707 (1984); (CA 100, 210474 (1984)).
34. Wallach, O.; Ber. 14, 751 (1881).
35. Ciamician, G.L. and Dennstedt, M.; Ber. 14, 1475 (1881).
36. Goldschmidt, H.; Ber. 20, 730 (1887).
37. Williams, N.; Ber. 60B, 2509 (1927).
38. Tafel, J.; Ber. 20, 398 (1887).
39. Zanetti, J. and Beckmann, C.; JACS. 50, 2031 (1928).
40. Mignonac, G.; Compt. Rend. 172, 223-b (1921); (CA 15, 1285 (1921)).

41. Winnans, C. and Adkins, H.; JACS 54, 306 (1932).
42. Winnans, C. and Adkins, H.; JACS 55, 2051 (1933).
43. Schwoegler, E. and Adkins, H.; JACS 61, 3499 (1939).
44. Winnans, C.; JACS 61, 3566 (1939).
45. Winnans, C. (To Wingfoot Co.) US 2, 109, 159, Feb. 22 (CA 32, 2955 (1938)).
46. Sly, C. (To E.I. Du Pont) US 2, 112, 715 Mar. 29 (CA 32, 3767 (1938)).
47. Goodyear tire and Rubber Co. Brit. 412, 914 July 2 (CA 28, 7261 (1934)).
48. Zafiriadis, Z. et al.; Compt. Rend. 236, 295 (1953); (CA 48, 557 (1954)).
49. Mingheng, Wu et al.; Huaxue Shiji (6), 379 (1981); (CA 96, 199447 (1982)).
50. Paul, R.; Bull. Soc. Chim. 4, (5), 1121 (1937).
- 50a. Paul, R.; Bull. Soc. Chim. 4, (5), 1115 (1937).
51. Enchman, O. and Milstein, D.; Tetrahedron Lett. (40), 4099 (1972).
52. Huber, W.; JACS. 66, 876 (1944).
53. Egyed, J. and Gerec, A.; Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 29, (1), 91-8 (1961); (CA 57, 16524 (1962)).
54. Williams, N.; Compt. Rend. Acad. Sci. URRS 1930 A, 523 (1930) (CA 25, 5163 (1931)).
55. Adkins, H. and Wojcik, B.; JACS. 56, 247 (1934).
56. Reeve, W. and Christian, J.; JACS. 78, 860 (1956).

57. Bouniot, A.; Fr. 1, 525, 149, May. 17, 1968; (CA 71, 80663 (1969)).
58. Mitsubishi Petrochemical Co.; Jpn. Kokai Tokkio Koho 60, 146, 885, Aug. 02, 1985 (CA 104, 50784 (1986)).
59. Chao-lun Tseng; Sci. Rept. Natl. Univ. Peknig 1, (3), 19-33 (1936); (CA 31, 95 (1937)).
60. Fusco, R.; Chimei Industria 32, 208-10 (1950); (CA 45, 4645 (1951)).
61. Dickey, J. and Gray, A. (To Eastman Kodak Co.) US. 2, 338, 665, Jan. 4, 1944; (CA 38, 3672 (1944)).
62. Ayyaswami, N. and Krishnan, V.; Indian J. Chem. Sect. A 22A, (6), 555-6 (1983); (CA 99, 95723 (1983)).
63. Ayyaswami, N. and Krishnan, V.; J. Appl. Electrochem. 14, (4), 557 (1984).
64. Lewis, K.; J. Chem. Soc. 2249 (1950).
65. Goldschmidt and Zanoli; Ber. 25, 2573 (1892).
66. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Vol. 17, Heterocyclischen Reihe, Julius Springer, Berlin (1933).
67. Mazingo, R.; Org. Syntheses, Coll. Vol. 3, 181 (1955).
68. Tyutyulkov, N.; Zhur. Fiz. Khim. 32, 1389 (1958); (CA 53, 922 (1959)).
69. Tyutyulkov, N.; Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci. 9, (4), 49 (1956); (CA 52, 19965 (1958)).
70. Tyutyulkov, N.; Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci. 12, 133-6 (1959) (CA 54, 11804 (1960)).

71. Nakaya, J. et al.; Nippon Kagako Zasshi 80, 1212-15 (1959); (CA 55, 4197 (1961)).
72. Raffaut, R.; JACS. 68, 1765 (1946).
73. Graselli, J. and Ritchey, W.; Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, Vol. 3: data table and Vol. 5 index for physical constants, 2nd ed., CRC Press Inc. USA (1975).
74. Sadtler Research Laboratories Inc., Standar Gratin Spectra, Vol. 1 No. 391, USA (1969).
75. Strain, J.; JACS. 52, 1216 (1930).
76. Schiff; Ber. 10, 1186 (1877). a través de 82 pág. 349-50.
77. Bruins; Iowa State Coll. J. Sci. 10, 51 (1935). ibid.
78. Tyutyulkov, N.; Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci. 6, (5), 5-8 (1953); (CA 49, 5158 (1955)).
79. Tyutyulkov, N.; Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci. 11, (3), 201 (1958); (CA 53, 14781 (1959)).
80. Tyutyulkov, N.; Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci. 15, 399-401 (1962); (CA 59, 1286 (1963)).
81. Gelb, R. and Meites, L.; J. Physical Chem. 68, (9), 2599-607 (1964).
82. Dunlop, A. and Peters, F. the Furans, ACS Monograph Series, Reinhold Publ. Co. NY (1953).