



28
Key
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

"CONDICIONES ÓPTIMAS EN LA OBTENCIÓN DE
INDICADORES ACIDO-BASE"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A ;

JORGE MORGADO MORENO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

J N D I C E. G E N E R A L

	Págs.
<u>CAPITULO I</u>	
1.0 Introducción	1.
<u>CAPITULO II</u>	
2.0 Generalidades	2.
<u>CAPITULO III</u>	
3.0 Parte Experimental	20.
<u>CAPITULO IV</u>	
4.0 APLICACIONES	54.
<u>CAPITULO V</u>	
5.0 Conclusiones	59.
APENDICE	60.
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	66.

C A P I T U L O I

1.0 INTRODUCCION

La síntesis química no sólo está interesada en preparar nuevos compuestos; a menudo se esfuerza por encontrar nuevos y mejores métodos para preparar compuestos que ya son conocidos. Por lo general los primeros métodos utilizados para preparar algunos compuestos son inconvenientes e ineficientes. Siendo así, los motivos para buscar nuevos procedimientos de síntesis son obvios.

En contraste con esto y debido a la importancia de contar en el laboratorio de Química Experimental Aplicada de la Facultad de Química de la UNAM, con una variedad de indicadores ácido-base disponibles para su uso inmediato, el presente trabajo tiene por objeto el de proporcionar a manera de manual, una serie de técnicas optimizadas para la síntesis y preparación de algunos indicadores ácido-base.

C A P I T U L O II

2.0 GENERALIDADES

En este capítulo se mencionarán los aspectos ciné-
ticos y termodinámicos más relevantes que deben ser considera-
dos en los procesos de síntesis. Se incluyen además una se-
rie de operaciones elementales que serán de utilidad en el --
trabajo de laboratorio.

2.1 Aplicación de los Aspectos Termodinámicos en Síntesis.

En química son particularmente útiles las expre-
siones cuantitativas para el manejo de la energía involucrada
en las reacciones químicas. El manejo de esta energía puede-
merdirse en términos del cambio de energía libre (ΔG), la -
constante de equilibrio (K), el potencial de la reacción (E),
o una combinación de los cambios en el contenido de calor --
(ΔH) y en la entropía (ΔS).

Estas funciones termodinámicas se encuentran rela-
cionadas de la siguiente manera:

$$\Delta G^\circ = -nEF = -RT \ln (K/Q) = \Delta H - T \Delta S$$

Donde n es el número de Faradays de electricidad involucrada
en la reacción, y Q es el producto de las actividades de las

substancias resultantes dividido por el producto de las actividades de los reactivos, sin olvidar que cada actividad se eleva a una potencia que corresponde al coeficiente de la substancia en la ecuación química. Las actividades de substancias puras (líquido y sólido) se consideran con un valor igual a la unidad. En una primera aproximación, las actividades de los gases corresponden a la presión parcial de la substancia, expresada en atmósferas. Para una substancia en solución acuosa diluida, la actividad es aproximadamente igual a la concentración, expresada en términos de molalidad (moles por kilogramo de agua) o molaridad (moles por litro de solución). Para soluciones concentradas, esta aproximación no puede ser utilizada ya que se requiere conocer el coeficiente de actividad.

Las unidades que generalmente se utilizan así como el valor de las constantes correspondientes son: ΔG Y ΔH se expresan en calorías por mol⁻¹; ΔS , calorías mol⁻¹ grados⁻¹; E, volts. R=1.987 calorías mol⁻¹grados⁻¹; F= 23060 calorías volt⁻¹ equivalente⁻¹.

Cuando Q=1 (que es el caso cuando las actividades de reactivos y productos son igual a la unidad), las funciones termodinámicas poseen su valor estándar.

$$\Delta G^{\circ} = nE^{\circ}F = -RT \ln K = \Delta H^{\circ} - T \Delta S^{\circ}$$

Ahora bien, siendo que el valor de ΔH° proviene de evaluar la constante de equilibrio a distintas temperaturas, diferenciamos la expresión.

$$\ln K = \frac{\Delta S^\circ}{R} - \frac{\Delta H^\circ}{RT}$$

se tiene

$$\frac{d \ln K}{dt} = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2}$$

que es la expresión que nos muestra como varía la constante de equilibrio con la temperatura así, para una reacción que procede exotérmicamente ($\Delta H^\circ < 0$) el valor de la constante de equilibrio decrece cuando la temperatura se eleva. De la misma forma cuando la reacción es endotérmica ($\Delta H^\circ > 0$) la constante de equilibrio aumenta.

Estos resultados son de gran importancia ya que las condiciones óptimas para la síntesis de un compuesto se - pueden deducir a través del conocimiento de las correspondiente constantes de equilibrio y su dependencia de la temperatura.

Es importante hacer notar que la termodinámica solamente se involucra en los aspectos iniciales y finales de -- una reacción, sin tomar en cuenta los procesos intermedios. - Generalmente se toma el siguiente criterio: una reacción puede ser termodinámicamente favorable si el cambio en energía libre toma valores negativos ($\Delta G < 0$).

2.2 Aplicación de los Aspectos Cinéticos en Síntesis.

A diferencia de la termodinámica, la cinética se

Interesa por estudiar la velocidad con que se llevan acabo las reacciones químicas así como de los procesos intermedios que suceden en la transformación de los reactivos a productos.

Experimentalmente se ha encontrado que la velocidad de una reacción depende de la temperatura la presión y la concentración de las especies involucradas. La presencia de un catalizador puede aumentar la velocidad considerablemente. Mediante el análisis de la velocidad de una reacción y de su dependencia respecto a los factores enunciados, se puede aprender mucho sobre las etapas por las que los reactivos se transforman en productos. En el curso de una reacción química, la concentración de todas las especies presentes varía con el tiempo, cambiando así las propiedades del sistema. La velocidad de la reacción se determina midiendo el valor de cualquier propiedad adecuada (no importa cual, ya que depende de cada reacción) que pueda relacionarse con la composición del sistema como una función del tiempo.

Así a una temperatura particular la velocidad de una reacción puede expresarse como una función de la concentración de reactivos y productos según las leyes de la velocidad, proporcionándonos información acerca de la composición de los estados de transición.

Algunas constantes de velocidad (que como sabemos tienen su origen en las expresiones de las leyes de velocidad) pueden expresarse en términos de la temperatura absoluta una

entropía de activación (ΔS^\ddagger), y un calor de activación (ΔH^\ddagger)

$$K_r = \frac{KT}{h} \exp(\Delta S^\ddagger / R) \exp(-H^\ddagger / RT)$$

donde K_r es la constante de velocidad, K la constante de Boltzmann y h corresponde a la constante de Planck, todas las reacciones tienen valores característicos de ΔS^\ddagger y ΔH^\ddagger . El término exponencial que involucra el calor de activación es de suma importancia para determinar el efecto que tiene la temperatura en la constante de velocidad.

Como se puede ver, los puntos anteriores (2.1 y 2.2) resultan ser dos métodos generales por medio de los cuales se puede regular la velocidad de las reacciones

Antes de abandonar este punto conviene hacer la observación que de acuerdo con lo dicho anteriormente al diseñar una síntesis es importante tener en cuenta los aspectos termodinámicos y cinéticos en conjunto.

2.3 Operaciones Elementales en la Síntesis Química.

2.3.1 Destilación Simple.

En la figura 1 se muestra el aparato que puede ser utilizado para destilar o separar un compuesto líquido de una solución, compuesta de materiales que presentan distinto puntos de ebullición.

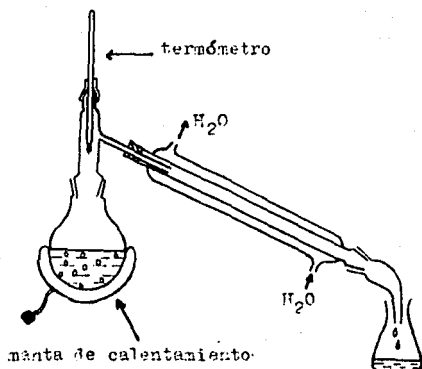


figura 1.

La manta de calentamiento es muy conveniente para aplicar calor al sistema, pero tiene el inconveniente de -- que en el transcurso de la destilación, las paredes del recipiente que contiene la solución por destilar, en ocasiones sufren un sobrecalentamiento con lo cual si existe en la mezcla líquida un componente térmicamente inestable causará su deterioro. Por consiguiente cuando un compuesto es térmicamente inestable, el calentamiento debe realizarse por medio de un baño de agua, aceite o cera fundida.

Si el compuesto que se destila es un compuesto puro o bien contiene impurezas no volátiles, esta operación puede utilizarse para determinar el punto de ebullición de la sustancia, tomando en consideración que si la presión atmosférica no difiere mucho de 760 mmHg se pueden hacer aproximaciones para determinar el punto de ebullición normal utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{T(\text{normal})}{T(\text{medida})} = (4.575/21) \log(760/P_{\text{mm}}) + 1$$

2.3.2 Destilación por Arrastre de Vapor.

Cuando dos líquidos inmiscibles forman una mezcla heterogénea cada uno ejerce su presión de vapor independientemente del otro, por lo que ambas presiones se suman para igualar más rápido la presión externa. Así en esta técnica, el destilado tendrá la siguiente composición:

$$\frac{\text{moles de sustancia}}{\text{moles de agua}} = \frac{(P_S^{\circ}/P_W^{\circ})}{(760 - P_W^{\circ}) / P_W^{\circ}}$$

donde P_S° y P_W° son la presión de vapor de la sustancia y del agua (en mmHg) respectivamente. En el laboratorio la técnica consiste en montar un dispositivo como el que se muestra en la figura 2.

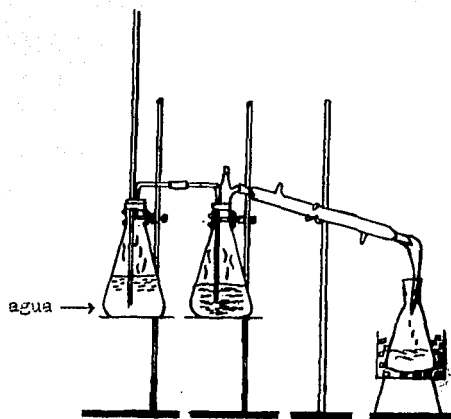


figura 2.

el agua se calienta a ebullición y el vapor pasa al siguiente matraz que contiene la mezcla de reacción, las sustancias volátiles se condensan y finalmente se separan en dos fases. Este mecanismo tiene la ventaja de ser selectivo ya que sólo algunas sustancias que son insolubles en agua como naftaleno, nitrobenceno, fenol y anilina son volátiles en el vapor.

2.3.3 Reflujo

A menudo cuando se requiere mantener una solución en ebullición por un período de tiempo amplio con el propósito de completar la reacción y prevenir pérdidas del solvente (y consecuentemente concentrar la solución), la operación se realiza comúnmente por calentamiento bajo reflujo. La figura 3, muestra el dispositivo que se emplea para calentar bajo reflujo utilizando un matraz de fondo redondo y un condensador. Si se desea evitar el exceso de humedad en el líquido que se encuentra en reflujo, se puede acoplar en la boca del condensador un tubo desecador que contenga un material desecante.

2.3.4 Recristalización.

La recristalización es un procedimiento que se emplea en la purificación de sólidos. Esta operación comúnmente involucra la disolución de impurezas en un solvente caliente (generalmente a ebullición) y dejando que el material de interés cristalice cuando la solución enfría. Este aspecto es de importancia en la elección de un solvente. Las impurezas pueden ser insolubles y por lo tanto separables por filtración o muy solubles. Los siguientes solventes se utilizan con frecuencia para realizar la purificación de sólidos; ácido acético, acetona, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, cloroformo, ciclohexano, dioxano, etanol, hexano, metanol, tolueno y agua. En ocasiones se utilizan mezclas de estos.

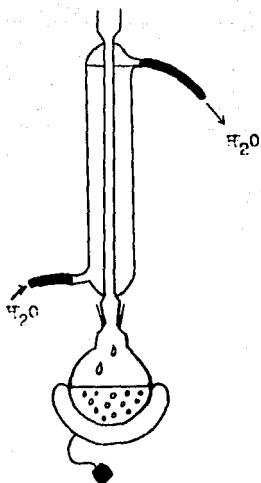


figura 3.

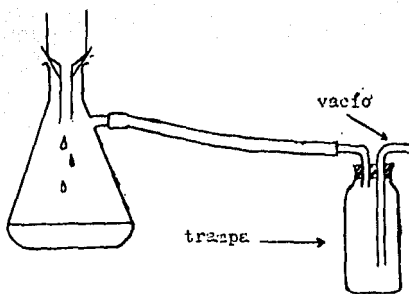


figura 4.

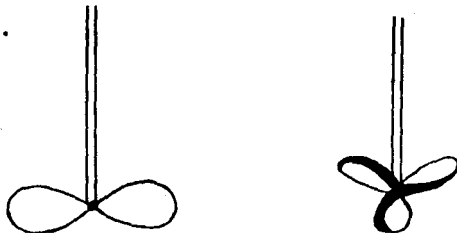


figura 5.

Un procedimiento general para llevar a cabo la purificación de sólidos es el siguiente:

1) Preparación de la solución. El sólido se coloca en un vaso y el solvente se adiciona lentamente con agitación y calentamiento continuo hasta que se disuelva el sólido.

2) Filtración de la solución. Si no se presentan impurezas insolubles, esta etapa se puede omitir. De otro modo, la solución caliente se filtra por gravedad a través de un papel filtro y un embudo, se aconseja utilizar un embudo precalentado.

3) Enfriamiento. La solución se debe enfriar lentamente y con agitación ocasional, a temperatura ambiente o bien a una temperatura del orden de los cero grados centígrados. Si la solución se enfría rápidamente se pueden precipitar las impurezas.

4) Filtración de la suspensión fría. El material recristalizado se separa de la solución por medio de filtración por succión utilizando para esto un embudo Buchner y un kitazato, como se muestra en la figura 4.

5) Lavado. La pequeña cantidad de solución adherida al material recristalizado se elimina adicionando unos mililitros del solvente frío, moviendo los cristales como una espátula y reaplicando la succión.

6) Secado. Después de haber lavado los cristales, estos se secan por succión.

2.3.5 Agitación.

Un método que se utiliza comúnmente para agitar - mezclas de reacción es la agitación magnética, que consiste de una pequeña barra magnética cubierta de plástico que se ayuda para girar por medio de un motor. Este tipo de agitación es conveniente cuando se requiere que el sistema se encuentre aislado de la humedad del medio ambiente, o bien, cuando se necesita calentar y agitar la mezcla de reacción al mismo tiempo. Desde luego este método no es aplicable a sistemas demasiado densos, cuando este es el caso es preferible remplazarlo por agitación por medio de paletas o hélices como las que muestran en la figura 5.

2.4 Criterios Básicos de Pureza.

Para detectar el grado de pureza de un producto, se han elaborado muy diversos métodos que van desde los sencillos hasta los más complicados. En este apartado nos concretaremos a hablar sólo de aquellos procedimientos sencillos que se pueden aplicar de una manera rápida y con cierta confiabilidad en el laboratorio.

2.4.1 Cromatografía en Capa Fina.

Esta técnica consiste en aplicar una capa fina y uniforme (100-2000 μ) de un material adsorbente (silica o alumina) sobre la superficie de una placa de material inerte (co

mo vidrio). La solución bajo estudio se coloca en uno de los extremos de la placa por medio de una micropipeta, Si la solución contiene más de un componente, las especies se separan por el ascenso de un solvente a través de la capa por acción capilar. El método es aplicable sólo para pequeñas cantidades de material ($0.1 - 500 \mu\text{g}$)². Cuando las especies que se separan son coloridas, éstas se distinguen fácilmente, pero en caso contrario debe utilizarse luz ultravioleta para hacerlas visibles. La velocidad relativa de desplazamiento de los componentes de una mezcla se expresa por el valor de R_f que se define como:

$$R_f = \frac{\text{distancia recorrida por la substancia}}{\text{distancia recorrida por el solvente}}$$

Las sustancias de polaridad baja presentarán un valor R_f mayor. Mediante este método podemos determinar de una manera cualitativa la pureza de una sustancia mediante el criterio siguiente: si una sustancia se encuentra pura se observará sólo una mancha intensa, si la sustancia se encuentra con impurezas, se observarán dos o más manchas superpuestas no muy intensas.

2.4.2 Punto de Fusión.

El punto de fusión de un compuesto, es el intervalo de temperatura en el cual la fase sólida cambia a líquida. Cuando este intervalo es pequeño (entre 0.5° y 1.0°) se puede utilizar como criterio valioso del índice de pureza. En la

práctica, cuando se tiene que determinar el punto de fusión de varios compuestos se procura utilizar el mismo aparato y el mismo termómetro en todas las determinaciones. Así mismo se acostumbra preparar una curva de calibración como la que se muestra en la figura 6. Utilizando para su construcción 5 o 6 muestras patrón de punto de fusión corregido, que generalmente son comerciales y abarcan todo el intervalo de temperatura del termómetro y a las cuales se les determina el punto de fusión en el mismo aparato. A continuación se grafican los puntos de fusión obtenidos contra los descritos para las sustancias usando cualquiera de los ejes para todos los descritos y el otro para los obtenidos.

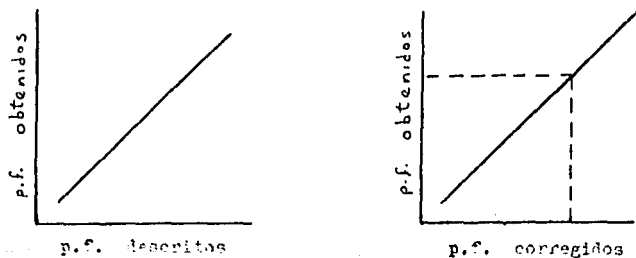


figura 6.

En las determinaciones subsecuentes los valores que se obtengan se proyectan horizontalmente hasta donde cruce la curva de calibración. Se baja una línea perpendicular al eje de los corregidos y se lee el valor

El valor leído es el punto de fusión corregido.

2.4.3 Punto de Ebullición.

La temperatura en la cual la fase líquida cambia a gas se llama punto de ebullición el cual nos proporciona un índice útil de la pureza de la muestra.

El punto de ebullición se determina por destilación. Generalmente los primeros mililitros contendrán agua o impurezas volátiles y la segunda fracción la sustancia pura. El intervalo del punto de ebullición no debe variar demasiado (aproximadamente 2°). Si el intervalo es grande, el líquido deberá volverse a destilar

2.5 Solventes

Existen varias razones por las cuales se prefiere llevar a cabo reacciones en presencia de un solvente como son:

- 1.- La presencia de un solvente puede llevar a cabo el contacto más íntimo de las especies que por otros medios no reaccionan.
- 2.- Las reacciones que son violentas en ausencia de solventes se pueden controlar llevándolas a cabo en un solvente.

- 3.- La extracción de productos se puede llevar a cabo aprovechando su diferencia de solubilidad en un solvente.
- 4.- En ocasiones, se prefiere manipular ciertos reactivos en solución que en estado puro.
- 5.- Es más cómodo medir ciertos volúmenes de solución que --
-- cierto peso de material.

El agua es uno de los solventes más utilizados debido a que es barato y fácil de purificar, y a su capacidad para disolver una gran cantidad de compuestos. Pero desde luego, no es el único, también se conocen solventes no-acuosos que resultan ser más adecuados para otro tipo de reacciones. En la tabla siguiente se dan algunas propiedades físicas de los solventes que con frecuencia se utilizan en el laboratorio.

SOLVENTE	PUNTO DE FUSION (°C)	PUNTO DE EBULLICION (°C)	CONSTANTE DIELECTRICA. (°C)
Acido Acético (HOAc)	16.5	118.2	6.19
Agua (H ₂ O)	0.0	100.0	78.5
Metanol (CH ₃ OH)	-97.9	64.7	32.6
Etanol (C ₂ H ₅ OH)	-114.6	78.5	24.3
Hexano (n-C ₆ H ₁₄)	-94.3	69.0	1.90
Benceno (C ₆ H ₆)	5.5	80.1	2.27
Tolueno (C ₆ H ₅ CH ₃)	-95.0	110.6	2.38
Acetato de etilo (C ₂ H ₅ OCOCH ₃)	-83.6	77.1	6.02

2.5.1 Purificación de Solventes.

Frecuentemente, es necesaria la purificación de un solvente debido a que si se utiliza sin purificar puede interferir en el curso de la reacción. Básicamente, la impureza más significativa que contiene un solvente es el agua, y por lo tanto los mecanismos que se utilizan en la purificación de solventes se reducen a la eliminación del agua contenida.

A continuación se dan algunas técnicas que se utilizan para la purificación de una serie de solventes de uso frecuente.

- 1.- Acetona. El agua que contiene la acetona se puede reducir a un 0,001%, tratándola con un desecante como sulfato de calcio o carbonato de potasio anhídros. Si se desea reducir otro tipo de impurezas, se le puede tratar primeramente con una pequeña cantidad de permanganato de potasio y en seguida destilarlo.
- 2.- Eter. El éter anhidro, contiene menos de 0.1% de agua, la cual se elimina tratando el solvente con hidruro de calcio o hidruro de litio y aluminio por reflujo y después por destilación.
- 3.- Metanol. El agua que contiene el metanol se puede eliminar por medio de destilación fraccionada, seguida de un tratamiento con un desecante como sulfato de calcio por un período de varios días.

4.- Tolueno. Se seca con CaH_2 o CaSO_4 seguido de destilación

5.- Etanol. El etanol absoluto contiene menos de 0.5% de --
agua la cual se elimina tratando el alcohol con magnesio,
tetracloruro de carbono y finalmente se destila.

Los detalles de manipulación de las técnicas ante
riores se encuentran en el apéndice II.

C A P I T U L O III

3.0 PARTE EXPERIMENTAL

Este capítulo constituye la parte más importante de este trabajo por lo tanto. trataremos de que su exposición sea lo más clara posible.

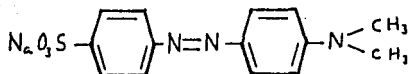
La manera en que se procederá en cada uno de los trabajos que se presentan a continuación es la siguiente; primeramente se selecciona una de las técnicas de síntesis que se reportan en la literatura para cada uno de los indicadores que posteriormente se mostrarán, en seguida, se intentará mejorar éstas por medio de algunas modificaciones (pueden ser pequeñas) en las condiciones que como se indica en la técnica elegida para su estudio, se debe llevar acabo el proceso de síntesis. Con base en los resultados que se obtengan experimentalmente propondremos una técnica final y sus condiciones óptimas para llevarlas acabo en el momento en que se requieran.

3.1 Anaranjado de Met{lo.

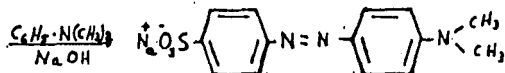
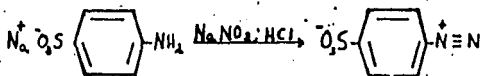
Objetivo

Tomando como base la técnica reportada en la literatura se intentará optimizar sus condiciones de síntesis por medio de algunas modificaciones que se realizarán en ella.

3.1.1 Estructura



Sinónimos: Sal de sodio del ácido p-dimetilamino) fenil-azobencensulfónico. p-dimetilaminoazobencensulfonato de sodio. Hellantina-B. C.I. 13025. C.I. Naranja ácido 52 Naranja III. Naranja oro. Tropaeolina-D.

3.1.2 Preparación Reportada³ReaccionesMaterial y Equipo

Agitador magnético

Recipiente para baño

Material de vidrio de uso común en el laboratorio.

Sustancias

Acido sulfanílico deshidratado

Carbonato de sodio anhídrido R.A.

Acido Clorhídrico conc. R.A.

Dimetil anilina R.A.

Hidróxido de sodio Tec.

Cloruro de sodio Ind.

Etanol de 96° R.A.

Eter R.A.

Nitrito de sodio R.A.

Procedimiento

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml colocar 10.5g -- (0.05 mol) de ácido sulfanílico dihidratado, 2.65g (0.025 mol) de carbonato de sodio anhídrido y 100 ml de agua, calentar la -- mezcla hasta obtener una solución clara. Enfriar la solución hasta cerca de 15°C, y adicionar una solución de 3.7g (0.059 - mol) de nitrito de sodio en 10 ml de agua. Verter la solución resultante lentamente y con agitación en un vaso de 600 ml que contenga 10.5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 60g de hielo picado. (*)

(*) un procedimiento alternativo es el de enfriar la solución conteniendo el sulfanilato de sodio y el nitrito de sodio en un baño de hielo picado a cerca de 5°C después, adicionar 10.5 ml de ácido clorhídrico con-

El examen para mostrar la presencia del ácido nitroso libre se realiza con papel filtro pereparado con ioduro de potasio-almidón después de 15 minutos. Finos cristales del sulfonato de diazobenceno se separan; estos cristales no deben filtrarse ya que deben disolverse durante la siguiente etapa de la preparación. Disolver 6.05g (6.3 ml, 0.05 mol) de dimetilanilina en 30 ml de ácido acético glacial y adicionar la disolución obtenida a la suspensión de ácido sulfanilico diazotizado con agitación vigorosa. Después, la mezcla se deja reposar por 10 minutos; el rojo o la forma ácida del anaranjado de metilo se separa gradualmente.

Después adicionar lentamente y con agitación 35ml de hidróxido de sodio al 20%. La mezcla debe tomar un color naranja uniforme durante la separación de la sal de sodio del anaranjado de metilo en finas partículas. La filtración Inmediata es lenta de aquí que, mientras se agita la mezcla, callentar casi a ebullición. La mayor parte del anaranjado de metilo se disuelve. Adicionar cerca de 10g de cloruro de sodio (esto ayuda a la separación del anaranjado de metilo) y calentar a 80°-90°C hasta que la sal se disuelva. Después de jar reposar la mezcla por 15 minutos y enseguida enfriar bajo un baño de hielo-agua; así se tiene un producto fácil de filtrar.

(*) centrado diluido con un volumen igual de agua lentamente y con agitación; la temperatura no se debe permitir que suba arriba de 10°C y un exceso de ácido nitroso debe de estar presente (la solución es exa

Filtrar el anaranjado de metilo por medio de vacío (lavar el producto con una pequeña cantidad de solución saturada con sal) Recristalizar de agua caliente (se requieren cerca de 150 ml); filtrar la solución caliente, si es necesario, a través de un embudo caliente o a través de un embudo Buchner precalentado. Cristales de color rojo-naranja del anarando de metilo se separan cuando la solución enfría. Filtrar nuevamente por medio de vacío y secar bien, lavar con una pequeña cantidad de etanol y finalmente lavar con un mismo volumen de éter. El rendimiento es de 13.0g (80%). El anaranjado de metilo, es una sal cuyo punto de fusión no está definido.

3.1.3 Resultados Experimentales

Los aspectos en la técnica de síntesis de Anaranjado de Metilo que se estudiaron fueron el efecto de la temperatura en el proceso de diazoación y la influencia que tiene en el proceso de copulación la concentración de la solución de hidróxido de sodio que se utiliza. El primer experimento realizado, se lleva a cabo siguiendo las condiciones de la técnica original, es decir, a una temperatura de 15°C para llevar a cabo la diazoación y utilizando una solución de NaOH al 20% para la copulación. Los resultados que se obtuvieron son: un producto de color naranja muy pálido y un rendimiento del 78.39%.

(*) minada después de reposar por 5 minutos). Las siguientes etapas de la preparación-adición de la solución de dimetilnilina, etc. Son como arriba.

que es un poco bajo comparado con el que se reporta siguiendo esta técnica.

Con base a esto se llevaron a cabo otros dos experimentos para los cuales se utilizaron una solución de NaOH al 25% y otra solución de NaOH al 30% manteniendo una misma temperatura de 15°C para llevar a cabo el proceso de diazoación en ambos casos. Los resultados que se obtienen son: un rendimiento bajo y un mejor aspecto del producto en el caso en que se utilizó la solución de hidróxido de sodio al 25%.

Cuando se lleva a cabo el proceso de copulación utilizando la solución de hidróxido de sodio al 30% el producto presenta impurezas coloridas. Debido a que el producto que se obtuvo al utilizar la solución de hidróxido de sodio al 25% presenta un mejor aspecto, ahora se procederá a variar la temperatura para llevar a cabo el proceso de diazoación. Ahora bien a una temperatura de 3°C el rendimiento de la reacción es superior al reportado para esta técnica y el aspecto del producto que se obtiene es más aceptable. Cada uno de los experimentos se realizó dos veces y los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Tabla I. Efecto de la temperatura en el proceso de diazoación.

<u>temperatura/ (°C)</u>	<u>rendimiento</u>
15	78.39%
3	84.98%
0	84.92%

Tabla II. Efecto de la concentración de la solución de hidróxido de sodio en el proceso de compulsi3n:

<u>Concentraci3n de la soluci3n de NaOH.</u>	<u>ml</u>	<u>Calidad del producto.</u>
20%	35	p3lido
25%	35	buena
30%	35	presencia de impurezas.

El ex3men de pureza aproximada, se realiz3 mediante el procedimiento de cromatograf3a en capa fina preparada de la siguiente manera:

Suspensi3n: Silica-gel al 25% en cloroformo/metanol (3/1)

Disolvente: Metanol

Eluyente: Metanol/cloroformo (40/60).

Revelador: No requiere.

Este exámen indicó la presencia de un sólo producto en todos los casos a excepción del producto que presenta impurezas coloridas.

Se comparó el espectro de infrarrojo del producto obtenido con los espectros que se reportan en la literatura⁸ para el anaranjado de metilo, el ácido sulfanílico y la N, N-dimetilanilina con el objeto de asegurarnos de que el producto obtenido es el deseado.

En la tabla III podemos ver que el producto muestra las bandas de vibración más características del ácido sulfanílico y de la N, N-dimetilanilina. También podemos observar que las bandas características que aparecen en el producto no muestran un desplazamiento considerable respecto a las bandas observadas en la materia prima.

Esto es lógico si se considera que se trata de vibraciones en la estructura de las especies que participan.

T A B L A III

Datos de I.R. para el anaranjado de metilo y la materia prima.

(Pastilla KBr)

Compuesto	$C_6H_5-NH(CH_3)_2$ (cm^{-1})	$H_3^+N(C_6H_4)SO_3^-$ (cm^{-1})	-N=N- (cm^{-1})
$H_2N(C_6H_4)SO_3H$ (materia prima)		2800 1355 1165 1110 840 690	
$C_6H_5N(CH_3)_2$ (materia prima)	2800 1380 1180 750		
$(CH_3)_2NC_6H_4N:NC_6H_4SO_3^-$	2800 1380 1190 800	2900 1360 1160 1110 840 680	1400-1500 muy débil

El espectro de I.R. correspondiente se localiza en el apéndice.

Discusión

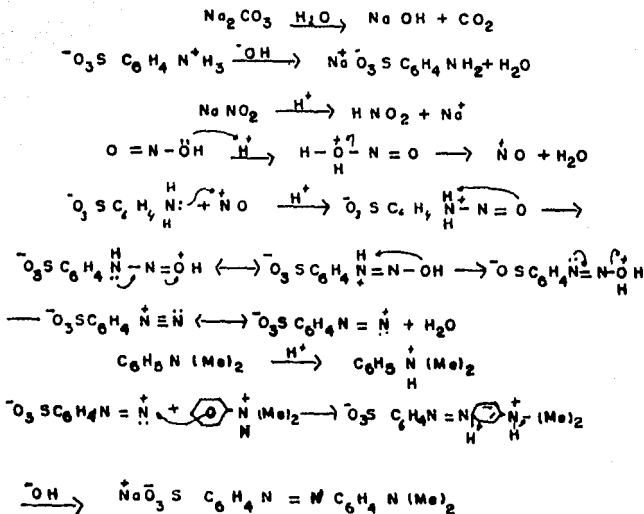
La Tabla I muestra el efecto que tiene la temperatura en el proceso de diazoación y que se refleja en la cantidad del producto que se obtiene, estos datos se obtuvieron utilizando una solución de hidróxido de sodio al 25% cuando se realizó la copulación.

En la Tabla II se observa que conforme aumenta la concentración de la solución de hidróxido de sodio el producto comienza a mostrar impurezas de color rojo que tienen un punto de fusión alto. A concentraciones bajas la calidad del producto no es muy buena, al menos de una manera cualitativa.

En base a estos resultados proponemos que las condiciones óptimas de síntesis del anaranjado de metilo son las siguientes: Temperatura a la cual se debe llevar a cabo la diazoación, 3°C: Concentración de la solución de hidróxido de sodio utilizada en el proceso de copulación, 25%.

De acuerdo con lo anterior se sugiere el siguiente método de síntesis.

3.1.4 Técnica Optimizada para la Síntesis del Anaranjado de Metilo

ReaccionesProcedimiento

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml colocar 10.5g de ácido sulfanílico dihidratado puro, 2.65g de carbonato de sodio anhidro y 100 ml de agua, calentar la mezcla hasta la disolución total del ácido sulfanílico por medio de un baño maría (se obtiene una solución amarilla clara).

La solución se enfría a 3°C por medio de un baño de hielo y se le adiciona lentamente y con agitación una solu-

ción fría de 3.7g de nitrito de sodio en 10 ml de agua, después de un tiempo, verter la solución resultante poco a poco y con agitación en un vaso de 600 ml que contenga 10.5 ml de ácido clorhídrico concentrado y 30 g de hielo picado. En este momento es conveniente que se asegure la presencia del ácido nitroso libre (proporciona el ión nitrosonio NO^+ , para la formación del ión diazonio) por medio de un papel filtro que contenga una mezcla de ioduro de potasio-almidón después de dejar reposar la mezcla de la reacción anterior durante 10 minutos. Al término de este tiempo se separan visiblemente de la solución los cristales correspondientes al sulfanilato de diazobenceno. Por separado se prepara una solución que contenga 6.0 ml de N,N-dimetilanilina en 3.0 ml de ácido acético glacial, se enfría y se adiciona a la suspensión del ácido sulfanílico diazotizado con agitación magnética continúa por un período de tiempo razonable. La mezcla se deja reposar durante 10 minutos con enfriamiento a 3°C , terminando este tiempo se suspende el enfriamiento y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente; en este momento se observa que el rojo o la forma ácida del anaranjado de metilo se separa gradualmente. Después, adicionar lentamente y con agitación 35 ml de solución de hidróxido de sodio al 25%, la mezcla asume una coloración anaranjada mientras que se separa de la solución la sal de sodio del anaranjado de metilo en finas partículas. En seguida se calienta la suspensión obtenida casi a ebullición y se le adiciona poco a poco 8.g de cloruro de sodio en polvo, (para ayudar a que se separe el anaranjado de metilo de la solución) Una vez que la sal se ha disuelto se deja reposar la mezcla por 15 minutos a -

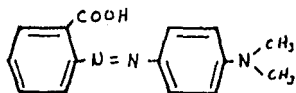
temperatura ambiente y en seguida se enfría por medio de un baño de hielo-agua;. El anaranjado de metilo así obtenido se separa de la solución por filtración por medio de vacío el producto se lava con una pequeña cantidad de solución saturada con NaCl . Para su purificación, el producto se coloca en un vaso de precipitados y se le adiciona poco a poco agua caliente (sólo la cantidad necesaria para que se disuelva), la solución obtenida se filtra en caliente a través de un embudo Buchner precalentado. Cuando el filtrado enfría, los cristales de color naranja del anaranjado de metilo se separan de la solución. La suspensión anterior se filtra por medio de vacío y los cristales que quedan en el papel filtro se secan bien y se lavan, primero con una pequeña cantidad de etanol y después con un mismo volumen de éter, finalmente se secan. El rendimiento que se obtiene mediante este procedimiento es del 85%.

3.2 ROJO DE METILO

Objetivo

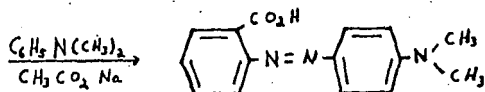
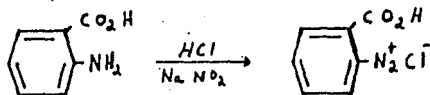
Por medio de algunas modificaciones que se harán a la técnica de síntesis elegida de la literatura para la obtención del rojo de metilo se intentará deducir cuales son las condiciones óptimas para este proceso con base en los resultados experimentales que se obtengan.

3.2.1 Estructura



Sinónimos: Acido dimetilaminoazobenceno-o-carboxílico.

Acido 2- (4-(dimetilamino)fenil)azo-benzoico. C.T. Acido rojo 2. C. 1.13020.

3.2.2 Preparación Reportada.⁴Reacciones

Material y Equipo

Aparato para determinar punto de fusión Fisher-Johns
 Agitador magnético
 Dispositivo de reflujo
 Canasta eléctrica
 Reóstato
 Material de vidrio de uso común en el laboratorio

Sustancias

Acido antranílico
 Acido clorhídrico conc. R.A.
 Nitrito de sodio R.A.
 Dimetilanilina R.A.
 Acetato de sodio cristalizado
 Hidróxido de sodio R.A.
 Acido Acético
 Metanol R.A.
 Tolueno R.A.
 Acido Acético glacial R.A.

Procedimiento

Disolver 6.5g (0.048 mol) de ácido antranílico puro en una mezcla de 5.0 ml. de ácido clorhídrico concentrado y

15 ml de agua por calentamiento; filtrar si existen impurezas insolubles. Transferir la solución a un vaso de 250 ml, cubierto por un baño de hielo. Adicionar 25 g de hielo picado y 7.5 ml de ácido clorhídrico concentrado y, agitar continuamente. Cuando la temperatura descienda acerca de 3°C, introducir lentamente una solución fría de 3.6g (0.052 mol) de nitrato de sodio en 7.0 ml de agua hasta un punto final permanente indicado con un papel de ioduro de potasio-almidón;

Es esencial que la temperatura se mantenga entre 3 y 5°C durante la diazoación, debido a que otro producto puede ser formado. A la solución resultante de la sal de diazonio, adicionar rápidamente 8.5g (8.9 ml, 0.07 mol) de dimetilaniлина pura. Continuar la agitación por 10-15 minutos y mantener la temperatura cerca de 5°C.

Disolver 6.5 g de acetato de sodio cristalizado en 10 ml de agua. Adicionar 5 ml de ésta solución a la mezcla de reacción y dejar reposar en hielo por 1h., agitando continuamente. Después, adicionar el sobrante de la solución de acetato de sodio con agitación de la mezcla, enfriar en un baño de hielo, dejarlo por unos 30 minutos más (con agitación ocasional) y después a que alcance la temperatura del laboratorio. Introducir suficiente solución de hidróxido de sodio con agitación hasta que la mezcla tenga un olor distinto al de la dimetilaniлина (se requieren cerca de 5 ml de una solución al 20% de NaOH) y después dejar reposar a temperatura ambiente cerca de 1h. (La formación del zo-compuesto es una reacción muy len-

ta, pero es acelerada por un incremento del pH de la solución). Filtrar el sólido con una bomba, lavar primero con una pequeña cantidad de agua, después con 10 ml de ácido acético al 10% (para remover la dimetilaminina), y finalmente con agua (el último filtrado es rosa pálido); secar bien. Suspender el sólido en 50 ml de metanol en un vaso de 250 ml; calentar la mezcla bajo reflujo en un baño de agua por 10 minutos con frecuente agitación, enfriar en hielo y filtrar. Lavar con 50 ml de metanol frío, y secar bien. El rendimiento del rojo de metilo crudo es de 8.9g, punto de fusión 170-175°C (1). Purificar por recristalización de tolueno (2). Colocar el producto crudo y 70-90 ml de tolueno en un matraz de 200 ml con un condensador de reflujo de 5 pulgadas, calentar hasta que la sustancia se disuelva, filtrar a través de un embudo Buchner y un quitazato precalentados y después de filtrar dejar que enfríe lentamente a temperatura ambiente. Filtrar los cristales y lavar con un poco de tolueno. El rendimiento del rojo de metilo, punto de fusión 181-182°C, es 7.9g (62%).

Notas: (1) la sal de sodio del rojo de metilo, puede prepararse por disolución del producto crudo en un peso igual de hidróxido de sodio al 25% el cual fué diluído a 350ml filtrando y evaporando bajo presión reducida. La sal de sodio resultante son hojuelas anaranjadas. Este producto soluble en agua es muy conveniente utilizarlo como indicador. Casualmente, la extracción de tolueno es evitable. (2) el rojo de metilo también puede ser recristalizado de ácido acético glacial.

3.2.3 Resultados Experimentales

Los parámetros que se estudiaron en la técnica de síntesis del rojo de metilo fueron la temperatura a la cual se lleva a cabo la diazoación, el pH del medio en el cual se lleva a cabo la formación del azocompuesto, el tiempo que transcurre para la copulación y la posible propuesta de otro solvente para realizar la purificación del producto:

El primer experimento realizado, se llevó a cabo siguiendo las condiciones de la técnica original, es decir, a una temperatura de 3-5°C para llevar a cabo la diazoación, un pH ácido, un tiempo de copulación de 2 hrs., y recristalización de tolueno obteniéndose un rendimiento del 53.53% que resulta ser bajo comparado con el que se reporta siguiendo esta técnica.

En un primer intento por mejorar el rendimiento de la reacción, se optó por probar otros disolventes para llevar a cabo la purificación del producto. Los resultados se indican en la tabla V y se puede observar que el mejor disolvente es el tolueno.

Con base a los resultados anteriores, se optó por variar el pH del medio de 4.0 a 5.5, 7.0, hasta pH básico. Al aumentar el pH de la reacción se obtiene un producto rojo de aspecto aceitoso el cual al ser purificado de tolueno, rinde

un sólido de color rojo oscuro que presenta un punto de fusión de 170°C, la cantidad obtenida de este sólido rojo es muy baja.

Finalmente se optó por llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente. Los resultados se indican en la tabla - II. El tiempo en el cual el proceso de copulación es completo - se fué determinando en cada uno de los experimentos, obteniendo se un tiempo promedio de 2 hrs., cada uno de los experimentos - se realizó por duplicado y los resultados se resumen en las siguientes tablas.

En la tabla I se observa la influencia que tiene el pH del medio en el cual se lleva a cabo la formación del azocompuesto y que se refleja en la cantidad del producto que se obtiene bajo las siguientes condiciones; la temperatura a la cual se llevó a cabo la diazoación es de 3-5°C tiempo de copulación de 2 horas, y recristalización de tolueno.

Tabla I

pH rendimiento

4.0 53.53 %

5.5 58.5 %

7.0 64.99 %

En la Tabla II se indica el efecto que tiene la -- temperatura en el momento de llevarse a cabo la diazoación y que se refleja en el rendimiento de la reacción. Manteniendo un pH de 7, tiempo de copulación de 2 horas y, recristalización de tolueno.

Tabla II

<u>Temperatura</u>	<u>rendimiento</u>
Ambiente	27.41 %
3-5 °C	64.99 %

El tiempo en el cual la copulación es total a una temperatura de 3-5°C, un pH de 7 y, recristalización de tolueno se muestra en la tabla III.

Tabla III

<u>Tiempo (hrs.)</u>	<u>rendimiento</u>
2.0	64.99 %
1.0	30.23 %
0.5	10.62 %

De la Tabla IV podemos ver que el mejor disolvente para llevar acabo la recristalización del producto crudo obtenido es el tolueno para el cual se obtiene un rendimiento superior al que se obtiene con ácido acético glacial, también en esta tabla se indican los puntos de fusión obtenidos en ambos casos bajo las siguientes condiciones; Temperatura de diazoación, 3-5°C, tiempo de copulación 2 hrs., y un pH de 7.

Tabla IV

<u>Disolvente</u>	<u>Rendimiento</u>	<u>Punto de fusión</u>
Tolueno	64.99 %	181-182°C
Ac. Acético Glacial	60.42 %	183-186°C

En la Tabla V se muestran los resultados de las --

pruebas de solubilidad a las que se sometió el rojo de metilo para determinar cual de ellos era el mejor solvente para llevar a cabo la purificación del producto. Como se puede ver de esta tabla, el mejor solvente es el tolueno.

Tabla V Pruebas de solubilidad para el rojo de metilo

Solvente	Solubilidad en frío	Solubilidad en caliente
Agua	sm	ms
Metanol	ms	ms
Etanol	ms	ms
Acetona	ms	ms
Acido Acético	ms	ms
Benceno	i	i
Tolueno	i	s
Hexano	i	i

S= soluble

i= insoluble

sm= solubilidad media; ms= muy soluble

Pureza del rojo de metilo obtenido.

El criterio de pureza se obtuvo determinando el punto de fusión del producto, por medio de un aparato Fisher Jones y un examen de cromatografía en capa fina preparada de la siguiente forma:

Suspensión: Sílica-gel al 35% en cloroformo/metanol
(3/1).

Disolvente: Metanol

Eluyente: Metanol/Cloroformo (40/60).

Revelador: No requiere.

Estos exámenes indican un producto puro, cuyo punto de fusión es de 181-182°C

Por otra parte, para reforzar la idea de que el pro ducto obtenido es el correcto, se comparó el espectro de infra-rojo del producto obtenido con los espectros que se reportan en la literatura⁸ para el rojo de metilo, el ácido antranílico y la N, N-dimetilanilina en la Tabla VI podemos ver que el produc to muestra las bandas de vibración más características del ácido antranílico y de la N,N-dimetilanilina. También podemos observar que las bandas características que aparecen en el produc to no muestran un desplazamiento considerable respecto a las -- bandas observadas en la materia prima. Esto es lógico si se - considera que se trata de vibraciones en la estructura de las especies que participan.

TABLA VI

Datos de I.R. para el rojo de metilo y la materia prima

(Pastilla KBr)

Compuesto	$C_6H_5NH(CH_3)_2$ (cm^{-1})	$C_6H_6(COOH)NH$ (cm^{-1})	- N=N- (cm^{-1})
$C_6H_6(COOH)NH_2$ (materia prima)		2700-2900 1680 1180 780	
$C_6H_5N(CH_3)_2$ (materia prima)	2800 1360 1180 750		
$(CH_3)_2NC_6H_4N:NC_6H_4CO^-_2$ (compuesto obtenido)	2700 1380 1180 840	2500-3100 1700 1180 780	1400-1500

El espectro de I.R. correspondiente se localiza en el apéndice.

Discusión

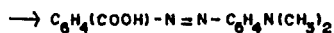
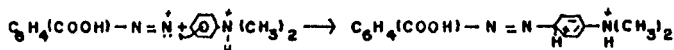
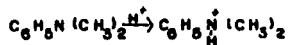
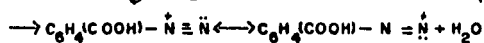
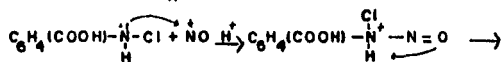
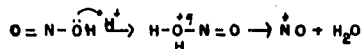
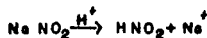
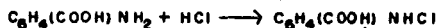
A partir de los resultados experimentales que se indican en las tablas I, II, III y IV podemos indicar las siguientes condiciones óptimas; Temperatura a la cual se lleva acabo -

la diazoación, 3-5°C; tiempo de copulación, 2 horas; el pH del medio en el cual se lleva a cabo la formación de azo-compuesto debe ser de 7 y la recristalización del producto con tolueno.

En base al anterior estudio realizado, se propone el siguiente método de síntesis.

3.2.4 Técnica Optimizada para la síntesis del rojo de metilo.

Reacciones



Procedimiento

En un matraz bola de 1L colocar y disolver 6.5g de ácido antranílico puro en una mezcla de 5.0 ml de ácido clorhídrico concentrado y 15 ml de agua por calentamiento por medio de un aparato de reflujo. Verter la solución resultante a un vaso de 250 ml, cubierto por un baño de hielo. En seguida adicionar 25 g de hielo picado y 7.5 ml de ácido clorhídrico concentrado, aplicando agitación magnética continua. Cuando la temperatura descienda a 3°C, introducir lentamente una solución fría de 3.6 g de nitrito de sodio en 7.0 ml de agua. En este momento es conveniente asegurar la presencia de ácido nitroso libre, por medio de un papel filtro que contenga una mezcla de ioduro de potasio-almidón. (Esto, resulta mejor si conectamos al tallo de un embudo de adición de 10 ml, un tubo de vidrio el cual debe estar bien abajo de la superficie de la solución y curvado hacia arriba y estrecho en su parte final, quedando una abertura de cerca de 2mm; éste arreglo asegura que la entrada del licor ácido en la solución de nitrito de sodio se prevenga⁵). Es esencial que la temperatura se mantenga a 3°C y que no se permita la exposición directa a la luz durante la diazoación, debido a que otro producto puede ser formado. A la solución resultante de la sal de diazonio, se le adiciona rápidamente 8.9 ml de dimetilnilina pura y fría. Se continúa la agitación por 10-15 minutos manteniendo la temperatura a 3°C.

Disolver 6.8g de acetato de sodio cristalizado en 10 ml de agua, enfriar la solución y adicionar 5 ml de ésta a

la mezcla de reacción (esto ayuda a amortiguar la acidez del medio) y agitando ocasionalmente, se deja reposar en hielo por 1 hora. Después, adicionar el remanente de la solución de acetato de sodio, la mezcla se mantiene en el baño de hielo por unos 30 minutos más agitando ocasionalmente después de este tiempo se suspende el enfriamiento y la agitación y se deja a que alcance la temperatura del laboratorio. Introducir suficiente solución de hidróxido de sodio (10%) con agitación hasta ajustar el pH a 7; se deja reposar a temperatura ambiente - cerca de una hora, y el sólido que se obtiene se filtra por medio de vacío y se lava primero con una pequeña cantidad de agua, después con 10 ml de ácido acético al 10% (para remover la dimetilanilina), y finalmente con agua (el último filtrado es rosa pálido), secar bien. El producto obtenido se coloca en un matraz de fondo redondo y se le adicionan 50 ml de metanol, la mezcla se calienta bajo reflujo por 10 minutos con frecuente agitación, enfriar en hielo y filtrar. Lavar con 40 ml de metanol frío y secar bien. El rendimiento del rojo de metilo crudo es de 13.0g, y su punto de fusión de 170-175°C.

El rojo de metilo se purifica por rescristalización de tolueno. Se coloca el producto crudo y 70 ml de tolueno en un matraz de 200 ml con un condensador de reflujo, la mezcla se calienta hasta que la substancia se disuelva. La solución que se obtiene se filtra a través de un embudo Buchner y un quitazato precalentados, después se deja que enfríe lentamente a temperatura ambiente. Los cristales que se obtienen se filtran por medio de vacío y se lavan con un poco de tolueno.

no. Finalmente se secan. El producto presenta un intervalo de punto de fusión de 181-182°C.

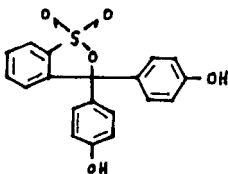
El rendimiento que se obtiene mediante este procedimiento es del 65%.

3.3. ROJO DE FENOL

Objetivo

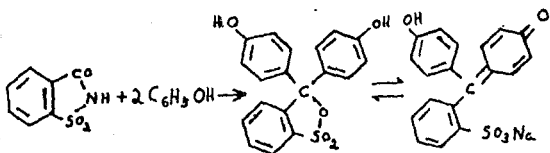
Partiendo de la técnica seleccionada de la literatura para la síntesis del rojo de fenol se intentará determinar las condiciones óptimas en la obtención de éste producto realizando algunas modificaciones a dicho procedimiento.

3.3.1 Estructura



Sinónimos: Fenolsulfonftalefna. 4,4-(3H-2,1 benzoxatiol-3-ilideno) bisfenol S.S-dióxido. Acido alfa-hidroxialfa, alfa-bis (p-hidroxifenil)-o-toluensulfónico-gama-sultona. 3,3-bis (p-hidroxifenil)-3H-2, 1-benzoxatiol-1,1-dioxido. P. S.P. Sulfonftal.

3.3.2

Preparación Reportada ⁶.ReaccionesMaterial y Equipo

Aparato para determinar punto de ebullición Fisher-Johns

Agitador magnético

Canasta Eléctrica

Dispositivo de reflujo

Reóstato

Material de vidrio de uso común en el laboratorio

Sustancias

Sacarina U.S.P.

Fenol R.A.

Acido sulfúrico R.A.

Acido Clorhídrico R.A.

Carbonato de sodio R.A.

Procedimiento

Se mezcla la sacarina (10g), el fenol (25g) y el ácido sulfúrico (12ml), en un pequeño matraz redondo que se tapa con un vidrio de reloj y se calienta en baño de aceite a 120° a 130° durante 48 hrs. El producto rojo y viscoso de la reacción se disuelve en 200 ml de agua y se neutraliza cuidadosamente (efervescencia) en un vaso espacioso, con carbonato de sodio sólido. Se pasa el líquido a un matraz de arrastre con vapor y se elimina así el exceso de fenol que no haya reaccionado. Pasando la corriente de vapor hasta que ya no huele a fenol o hasta que las aguas condensadas no se colorean con cloruro férrico. El líquido que queda en el matraz se filtra y se acidula con ácido clorhídrico. El precipitado se recoge filtrando a vacío y se purifica disolviéndolo húmedo en solución diluida de carbonato sódico, filtrando y precipitando de nuevo con ácido clorhídrico.

3.3.3. Resultados Experimentales

Las modificaciones realizadas a la técnica de síntesis anterior consistieron en determinar la temperatura óptima de síntesis, las concentraciones de las soluciones de ácido clorhídrico y de carbonato de sodio que se utilizan y la posi-

ble omisión de utilizar el proceso de arrastre con vapor.

Los resultados se resúmen en la siguiente tabla:

Síntesis	Tiempo de reacción (hrs)	Temperatura (°C)	Rendimiento	Calidad Cua- litativa del prod. "
I	4 8	120-125	13.08	buena
II	5 0	125-130	60.41	buena
III	5 0	130.135	88.41	oscuro
IV	5 0	130.0	83.00	buena
V	5 0	135.0	98.01	Oscuro
VI	5 0	132.0	90.2	buena

Las concentraciones utilizadas para las soluciones de ácido clorhídrico y de carbonato de sodio fueron de 50% y 30% respectivamente para todos los experimentos del II al VI. El omitir la destilación por arrastre con vapor no interfiere con la obtención del producto, la síntesis de II a VI se realizaron siguiendo este procedimiento. El reducir el tiempo de reacción no fué posible.

Pureza del producto obtenido.

Se utilizó un aparato Fisher-Johns para determinar el punto de fusión del rojo de fenol obtenido para el cual sólo se logró estimar que tenía un valor superior a 300°C, el examen de cromatografía en capa fina indicó la presencia de un sólo producto, (el procedimiento es el mismo al utilizado en

las técnicas anteriores).

Los espectros del infrarrojo del producto obtenido y del reportado en la literatura⁸, al ser cotejados concuerdan bastante bien, aunque algunas de las señales se encuentran un poco desplazadas, esto, se puede originar porque el espectro patrón de la literatura se corrió en fase líquida, mientras que nosotros lo hicimos en fase sólida (Pastilla de KBr).

Asignación de las bandas de absorción del espectro de infrarrojo del producto obtenido.

I.R. (KBr) 3350-3500 cm^{-1} (O-H fenólico),
 3050 cm^{-1} (C-H Arom)
 1600 cm^{-1} (C=C), 1370 cm^{-1} (Sulfonato)
 1260 cm^{-1} (C-O), 1160 cm^{-1} y 1020 cm^{-1} (sales de sulfonato), 860 cm^{-1} (p-sust), 760 cm^{-1} (o-sust).

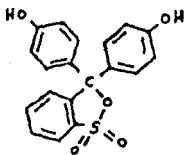
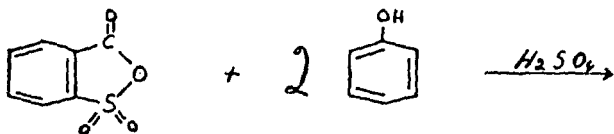
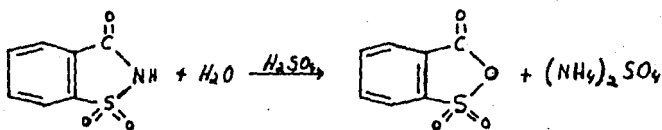
Discusión

De acuerdo a los resultados experimentales obtenidos y que se resumen en la tabla anterior se puede ver que conforme se aumenta la temperatura del rendimiento también asciende pero la calidad del producto decrece al menos calitativamente, ahí mismo también se puede deducir que las condiciones óptimas de síntesis son las siguientes: Tiempo de reacción, 5 0 hrs., temperatura, 132.0°C; la concentración de la solución del ácido clorhídrico debe ser del 50% y la del carbonato

sódico de 30%. En base a estos resultados se propone la siguiente técnica de síntesis para el rojo de fenol.

3.3.4 Técnica optimizada para la síntesis del rojo de fenol

Reacciones



Procedimiento

Colocar 10g de sacarina pura, 25g de fenol y 12ml de ácido sulfúrico concentrado en un matraz redondo de 250 ml con un condensador de reflujo de 5 pulgadas, calentar por medio de un baño de aceite a una temperatura de 132°C durante 50 hrs., y agitación constante. El producto que se obtiene y que es de color rojo intenso y muy denso se disuelve con suficiente agua destilada, la solución ácida resultante se transfiere a un vaso de 600 ml y se neutraliza agregando carbonato de sodio sólido poco a poco para evitar que la mezcla se derrame por la efervescencia que se produce (el punto final se observa por un cambio en el color de las soluciones). La solución obtenida se filtra y después se acidula con una solución de ácido clorhídrico al 50%. El precipitado se recoge filtrando al vacío y se purifica disolviéndolo con una cantidad suficiente de carbonato de sodio al 30%. Se filtra la solución y se acidula de nuevo con ácido clorhídrico (50%) hasta la precipitación total del rojo de fenol. Finalmente el producto se separa filtrando al vacío hasta sequedad. El rojo de fenol es un polvo de color rojo y presenta un punto de fusión superior a los 300°C.

C A P I T U L O I V

4.0 APLICACIONES

4.1. Anaranjado de Metilo

4.1.1 Preparación del Indicador para su uso⁹

Se utiliza una solución 0.01% en agua. Tiene un intervalo de transición aproximado de pH de 3.2 (rojo)-4.4 -- (amarillo).

4.1.2 Uso del Indicador.

El anaranjado de metilo consiste de un polvo anaranjado-amarillo o escamas cristalinas. Este es soluble en 500 partes de agua fría, más soluble en agua caliente y prácticamente insoluble en alcohol.

Se utiliza como indicador ácido-base en solución acuosa al 0.01% y como indicador redox¹ en solución acuosa al 1%. Empleado muchas veces para tratar ácidos minerales, bases fuertes y débiles, estimación de alcalinidad total en aguas, tintorería e impresión.

También es útil en la detección de bromatos, calcio, cerio, cloraminas, cloro, cobalto, cianuro, hipoclorito, magnesio, manganeso y níquel. Así como en la deter

minación de boro, bromo, cloro, cobre, estaño, titanio y agua.

4.2. Rojo de Metilo

4.2.1 Preparación del Indicador para su Uso⁹

Se utiliza una solución alcohólica preparada de la manera siguiente: disolver 0.02 g del indicador rojo de metilo en 60 ml de etanol y después adicionar 40 ml de agua. Tiene un intervalo aproximado de pH de 4.8 (rojo)-6.0 (amarillo).

4.2.2 Uso del Indicador

El rojo de metilo consiste en un polvo cristalino de color rojo oscuro o bien cristales brillantes de color víláceo. Ligeramente soluble en agua, pero bastante soluble en alcohol y ácido acético glacial. La sal de sodio es soluble en agua.

Se utiliza como indicador ácido-base en solución alcohólica al 0.1%, y como indicador redox¹ en solución ácida (0.2 g de rojo de metilo disolverlos en 100 ml de ácido sulfúrico 1.2 N., para la titulación de bromatos se utiliza una solución acuosa al 1%). Se emplea para detectar y determinar cloro, en titulaciones de bases débiles como amoníaco y aminas ácido oxálico y pícrico; así como en la detección de nitrito, en medicina, odontología y en la industria de alimentos y cosméticos.

4.3 Rojo de Fenol

4.3.1 Preparación del Indicador para su Uso⁹

El rojo de fenol se utiliza en solución alcohólica al 0.02-0.05%. Tiene un intervalo aproximado de pH de: 6.8 (amarillo)-8.4 (rojo). Otra literatura indica que debe prepararse la solución para su uso como sigue: disolver 0.1g de indicador rojo de fenol en 28.2 ml de NaOH 0.01 N y después adicionar 221.8 ml de agua, reportando un intervalo aproximado de pH de 6.6 (amarillo) 8.0 (rojo).

4.3.2 Uso del Indicador

El rojo de fenol, consiste de un polvo cristalino de color rojo, estable al aire, soluble en 1500 partes de agua, en 350 de alcohol y en 500 de acetona; prácticamente insoluble en cloroformo y éter; fácilmente soluble en álcalis, incluso en carbonatos alcalinos, con color rojo intenso.

Se utiliza como indicador ácido-base en solución alcohólica al 0.02-0.05%. Util en la detección y determinación de bromo. En medicina⁶, el rojo de fenol se utiliza para realizar pruebas funcionales del riñon e hígado.

Nota: Si se desea información más amplia sobre las aplicaciones que tienen estos indicadores, en la bibliografía se dan las referencias de los trabajos realizados a este res-

pecto en el período de 1980 a 1985¹³⁻⁷⁴.

4.4 Importación, Exportación y Costos.^{10,11,12}

4.4.1 Tarifa de Impuestos Generales de Importación.

<u>Indicador</u>	<u>Fracción</u>	<u>Impuesto Sobre</u>
	<u>Arancelaria</u>	<u>El Valor General</u>
Anaranjado de metilo	3205A009	37%
Rojo de metilo	3205A009	37%
Rojo de fenol	2922A999	10%

Valor de Importación
(miles de dólares)

<u>Producto</u>	<u>Precio Of.</u>	<u>Participación</u>	<u>Ene-Dic.</u>	<u>Ene.-Dic.</u>	<u>Ene-Dic.</u>
	<u>En Dólares</u>	<u>Producto</u>	<u>1985</u>	<u>1986</u>	<u>1987</u>
A. metilo	*	0.00317	3	11	483
R. metilo	*	0.00317	3	11	483
R. fenol		D E R O G A D O			

El rojo de fenol, requiere de permiso para su importación.

4.4.2 Tarifa de Impuestos Generales de Exportación

<u>Producto</u>	<u>Fracción</u>	<u>Impuesto Sobre</u>
	<u>Arancelaria</u>	<u>El Valor General</u>
Anaranjado de Metilo	3205A01	Exento

<u>Producto</u>	<u>Fracción Arancelaria</u>	<u>Impuesto Sobre El Valor General</u>
Rojo de Metilo	3205A01	Exento
Rojo de Fenol	2922A03	Exento

SUMARIZACION TRIMESTRAL DE LOS PRODUCTOS EXPORTADOS REGULARMENTE

PERIODO OCT. / 1987 - DIC / 1987

<u>Producto</u>	<u>Valor Comercial (en pesos)</u>	<u>Volúmen (en Kg)</u>	<u>Razón Social</u>
	273,351,739	25,353.800	ANYL Mex. S.A.
Anaranjado de Metilo	89,287,947	15,900.800	CIBA GEIGY MEX, S.A. C.V.
y	29,192,284	25,529.000	COLORQIM, S.A. C.V.
Rojo de metilo	14,395.220	1,000.000	BASF MEXICANA, S.A. C.V.
	406,227.191	67,781.800	

4.4.3

Costos

Precios (en moneda nacional) investigados hasta -
Dic-1987

P R O D U C T O

<u>Casa Provedora</u>	<u>Anaranjado de Metilo (25-g)</u>	<u>Rojo de Fenol (25g)</u>	<u>Rojo de Metilo (25-g)</u>
Provedor Científico	5733	69404	9527
El Crisol	6745	81652	11208
Merck de México	83160	146184	77595

C A P Í T U L O V

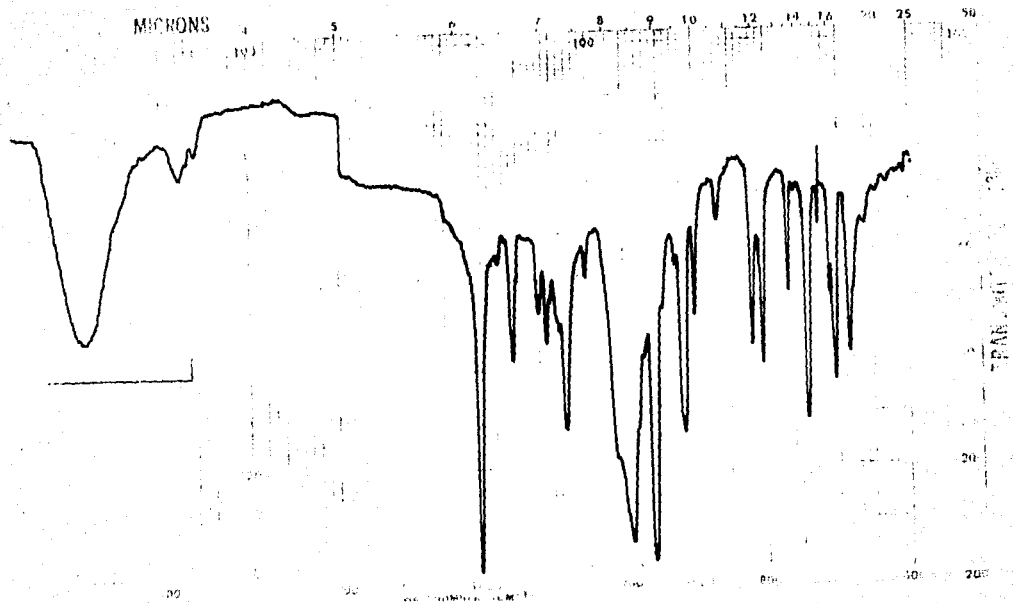
5.0 CONCLUSIONES

Al realizar las modificaciones indicadas de cada una de las técnicas de síntesis elegidas (capítulo III) en general se logró un aumento en el rendimiento de los productos obtenidos, siendo los mejores los que corresponden al anaranjado de metilo y al rojo de fenol. Los espectros de infrarrojo obtenidos para los tres indicadores, así como los puntos de fusión del rojo de metilo y del rojo de fenol se encuentran en acuerdo con los correspondientes obtenidos de la literatura.^{8,9}

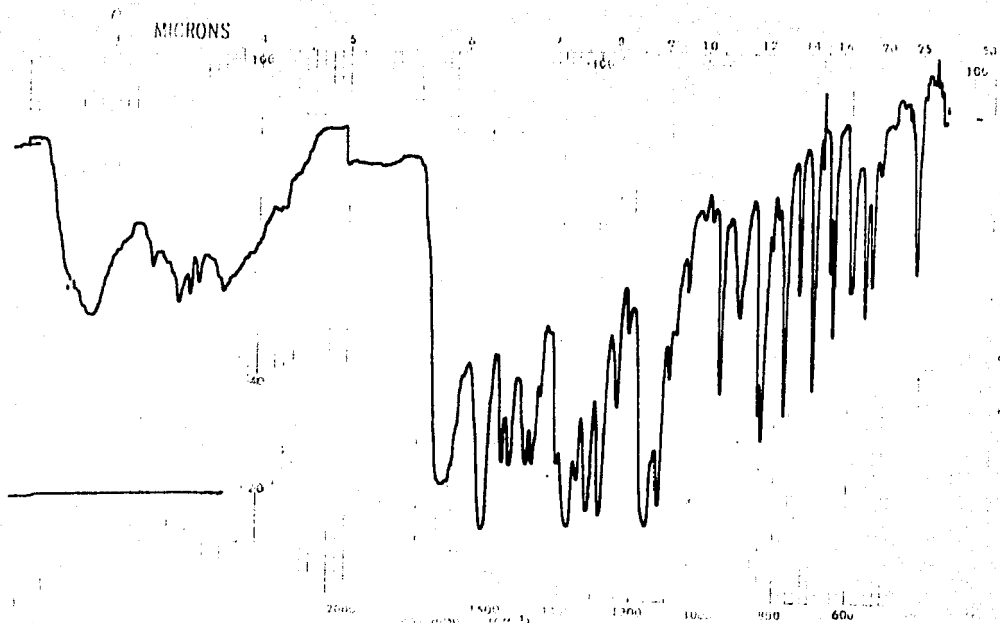
De los datos económicos que se obtuvieron para los productos en cuestión los correspondientes al rojo de fenol son interesantes debido a que este producto es el que paga el menor impuesto fijado para su importación y se encuentra exento del mismo para su exportación, esto no resta importancia a los otros indicadores ya que estos también resultan ser en su mayoría productos de importación, ahora bien, relacionando esta información con el rendimiento que se obtiene por medio del método de síntesis propuesto en cada caso y aunado a sus altos costos de venta en el mercado, así como sus bajos costos de producción podría llamar la atención elaborarlos a una escala mayor.

La información acerca de la cantidad de estos productos que se adquieren por nuestro país sería deseable, con el propósito de hacer un estudio económico claro y certero.

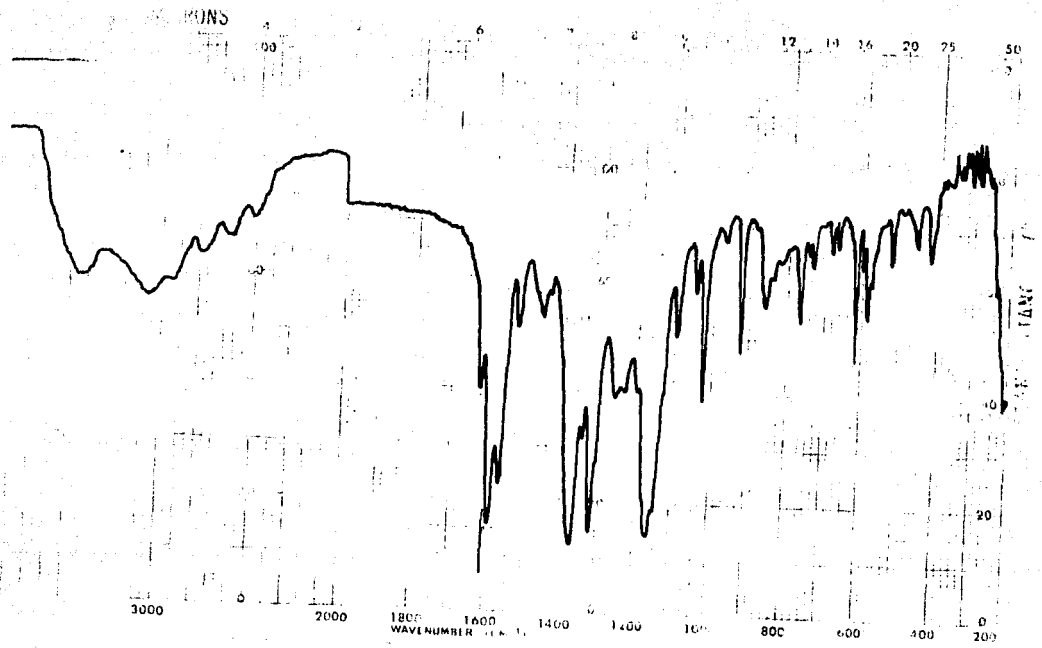
A P P E N D I C E



Espectro de I.R. del compuesto: Anaranjado de Metilo ($C_{14}H_{14}N_3O_3S$)
(Pastilla KBr)



Espectro de I.R. del compuesto: Rojo de Metilo ($C_{15}H_{15}N_3O_2$)
(Pastilla KBr)



Espectro de I.R. del compuesto: Rojo de Fenol ($C_{19}H_{14}O_5$)
(Pastilla KBr)

Técnicas para realizar la purificación de algunos solventes de uso frecuente en el laboratorio.⁷

Acetona, p.eb. 56.2°C. El agua que contiene la acetona se puede reducir a un 0.001% tratándola con un desecante como sulfato de calcio o carbonato de potasio anhidros y en seguida se destila. Si se desea remover impurezas orgánicas, se le puede tratar primero con una disolución que contenga 4-g de nitrato de plata en 30-ml de agua (esta disolución es suficiente para un litro de acetona), y después se adiciona 30-ml de una solución 1 M de hidróxido de sodio, la solución resultante se agita por un período de 10 minutos, se filtra y se seca con sulfato de calcio anhidro y en seguida se destila el solvente.

Otra alternativa que se tiene para eliminar impurezas orgánicas del solvente es tratándolo con una pequeña cantidad de permanganato de potasio y la solución resultante colocarla en un dispositivo de reflujo, si el color violeta de la solución desaparece, se sigue adicionando porciones sucesivas de permanganato de potasio hasta que la coloración violeta persista. Después se seca con sulfato de calcio anhidro y finalmente se destila.

Etanol p.eb. 78.3 °C. El agua que contiene el etanol absoluto se puede eliminar por medio del siguiente procedimiento: Se coloca cerca de 5-g de torneadura de magnesio y --

unas gotas de tetracloruro de carbono o cloroformo junto con 60 ml de etanol absoluto en un dispositivo de reflujo con capacidad de 2-l hasta que todo el magnesio se disuelva. A continuación se adicionan 900 ml de etanol absoluto y se pone a reflujo por una hora y finalmente se destila.

Metanol, p.eb. 64.5°C . La mayor cantidad del agua que contiene el metanol (cerca de 0.01%) puede eliminarse por medio de destilación fraccionada, seguida de un tratamiento con CaH_2 , CaSO_4 o con la cantidad exacta de sodio que se requiere para que reaccione con el agua presente. Un segundo tratamiento con sodio reduce la cantidad de agua hasta cerca de $5 \times 10^{-5} \%$; en todos los casos anteriores, después se destila el metanol.

Un método alternativo es el de seguir la misma técnica que se utiliza para el etanol absoluto.

BIBLIOGRAFIA

1. W. Albert Noyes, Jr., Chemical Reviews, Volume 29, Board, Baltimore, U.S.A. 1941, pp. 106-7.
2. E. Stahl. and Associates, Thin-Layer. Cromatography A Laboratory Handbook, 2nd Edition Academic Press Inc. New York, 1969.
3. VOGEL'S, Textbook of Practical Organic Chemistry, Fourth Ed, Longman Inc., New York 1978, pp. 718.
4. VOGEL'S., textbook of Practical Organic Chemistry, Fourth Ed., Longman Inc., New York, 1978, pp. 716.
5. GILMAN, H., Organic Syntheses, Collective Volume 1, 2nd. ED., John Wiley and Sons, Inc., U.S.A. 1932, pp' 374-77.
6. GIRAL. F. y ROJAHN, C.A., Productos Químicos y Farmacéuticos. Atlante, México, D.F., 1946, pp. 1285.
7. PERRIN, D.D. and ARMAREGO, W.L.F. and PERRIN, D.R., Purification of Laboratory Chemicals, 2nd, Ed., Pergamon Press Great Britain, 1980, pp. 560.
8. POUCHERT, CHARLES J. ED. The Aldrich Library of Infrared Spectra. 2nd Ed. Milleaukee, Wisconsin. Aldrich Chemical, Co. 1975

9. HANDBOOK of CHEMISTRY and PHYSICS. 62nd. ED., 1981-1982.
10. SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL. SECRETARIA DE COMERCIO EXTERIOR, DIRECCION GENERAL DE ARANCELES. - TARIFA DE IMPUESTO GENERAL DE IMPORTACION, TOMO I MEX. (1986).
11. SUBSECRETARIA DE COMERCIO EXTERIOR, DIRECCION GENERAL DE ARANCELES. CATALOGO GENERAL DE IMPORTACION CON CIFRAS - DEFINITIVAS (ENERO-DICIEMBRE/87) MEX. (1988).
12. DIRECCION GENERAL DE ADUANAS.
UNIDAD DE INFORMATICA CONTABILIDAD Y GLOSA. MEX. (1987)
13. JIRA, T., POHLOUDEK-FABINI, R. Pharmazie 1979, 34 (10) 671-2. C.A. 92, 340 (1980)
14. U.S. Pat. 4,203,725 (1978), SNOWDEN, ESTHER A.; SNOWDEN, JAMES E., Jr (Contamoll Corp.) C.A. 93, 164 (1980)
15. PLAKHOTNIK, V.M.; TUL' CHINSKII, V.B.; SLIZKII, S.M.; KUNINA, L.N. Khim. Prom-st., Ser.: Metody Anal. Kontrol' ya Kach. Prod. Khim. Prom-sti. 1980, (3), 36-40 C.A. 93, 657 (1980).
16. HUEBNER, K.; ERZGRAEBER, G.; EICHHORN, K.. Hernenergie 1980,23 (3), 105-9 C.A. 93, 734 (1980)

17. TALATI, J.D.; JOSHI, N.H. Korroz. Figy. 1980, 20 (1)
3-8. C.A. 93, 541 (1980).
18. SANE; R.T.; THOMBARE, C.H.; ANAOKAR, P.G.; PANDIT, A.D.
Indian DRUGS 1981, 18, (8) 295-8, C.A. 95, 399 (1981).
- 19.- MIURA, KENJI; NAKAMURA, HIROSHI; TAMURA, ZENZO. J.
Chromatogr. 1981. 223(2), 267-75. C.A. 95 363 (1981)
- 20.- BALT. LUUK; STAMHUIS, EIZE J.; JOOSTEN, GEERT. E.H. Anal.
Chem 1981, 53. (12), 1799-801. C.A. 95 706 (1981)
21. LI, XIYAN. Yao Hsueh T' ung. Pao 1981, 16 (6), 34-5.
C.A. 95, 789 (1981)
22. BIRECKA, H.; CATALFAMO, J.L.; EISEN, R.N. Phytochemistry
1981. 20(2), 343-4. C.A. 96, 476 (1982)
23. BOWMER, CHRISTOPHER J.; LINDUP, W. EDWARD. Biochem
Pharmacol. 1982, 31 (3), 319-23. C.A. 96, 13 (1982)
24. SANE, R.T.; DHAMANKAR, A.Y. Indian Drugs 1981, 19 (2)
80-2 C.A. 96, 378 (1982).
25. KRALOVA, K.; MITTERHAUSZEROVA, L. Tenside Deterg. 1983
20 (1), 35-7. C.A. 98, 405 (1983)

26. UDDIN, FAHIM, NAT. Sci. 1981. 3(2), 73-7. C.A. 98, 529 (1983).
27. KIRANADI, BAMBANG, Metallurgi (Bandung, Indones). 1982 2 (1) 56-62. C.A. 98, 692 (1983)
28. MANES VINUESA, J.; BOSCH SERRAT, F. An. R. Acad. Farm. 1982, 48 (4), 525-32. C.A. 98, 322 (1983).
29. PINZAUTI, S.; LA PORTA, E.; CASINI, M.; BETTI, C. Pharm. Acta Helv. 1982, 57 (12), 334-7. C.A. 98, (1983)
30. LANDERT, J.P.; FLASHEL, E.; RENKEN, A. Proc. Int. Symp. Cyclodextrins, 1st. 1981. (Pub. 1982), 89-94. C.A. 98, 265 (1983).
31. U.S.S.R. Pat. SU953, 539 (1980) STAROBINETS, G.L.; RAKHMAN' KO, E.M.; GULEVICH, A.L.C.A. 98, 716 (1983).
32. POPV, D.H.; POSYPANOV, S.G.; CHERNOVA, S.V. Farmatsiya (Moscow) 1984, 33 (4), 66-70. C.A. 101, 364 (1984)
33. KARTASHOV, V.A.; KNAUB, V.A.; KUDRIKOVA, L.E.; KUZ' MI NA E. YU. Farmatsiya (Moscow) 1984, 33 (4), 37-40. C.A. 101, 363 (1984).
34. BELIKOV, V.G.; KARPENKO, V.A.; STEPANYUK, S.N. Farma--tsiya (Moscow) 1984, 33(3), 40-3. C.A. 101, 363 (1984)

- MinIng Co., Ltd.) C.A. 93, 165 (1980).
44. VERMA, B. CH.; KUMAR, S.; ATWAL, B.S. Zh. Anal. Khim. 1980, 35(2), 386-8 C.A. 93, 663 (1980).
45. Ger. Pat. 2919.422 (1980), SCHIMANSKI, DIETER. C.A. 94, 392 (1981).
46. EUR. Pat. EP41,590 (1981), REYES DE GRACIA, MARIA (Farmatest) C.A. 96, 207 (1982)
47. GOWDA, H. SANKE; GURUMURTHY, S. Anal. Chim. Acta 1981 131 (1), 315-21. C.A. 96, 705. (1982).
48. GLASS, ANTHONY D.M., SIDDIQI, M. YAEESH; GILES, KEVIN I. Plant Phisiol. 1981, 68 (2), 457-9 C.A. 95, 291 (1981).
49. U.S. Pat. US4, 359, 455, (1982), NAKAMURA, NASAKAZU; HAMATO, KIKUKO, (Sustar Inc.) C.A. 98, 353 (1983)
50. TODOROV, T.; TOHAVA, N.; NIKOLAVA, L. Opt. Commun. 1983, 47 (3), 173-6. C.A. 99, 542 (1983).
51. DAYANANDAN, P.; KAUFMAN, P.B.; FRANKLIN C. l. Am, J. Bot. 1983, 70 (7), 1079-84. C.A. 99, 307 (1983)

52. GOWDA, H. SANKE.; GORUMURTHY S.J. Indian Chem. Soc. 1984
61 (2), 179-80 C.A. 101, 421 (1984).
53. U.S. Pat. US4,495,292 (1985), SIEBERT, ROBERT M.; LA HANN
RICHARD W. (Conoco, Inc.). C.A. 102, 175 (1985).
54. FROLOVA, E.I.; CHERYUKINA, A.I. Lakokras. Mater. IKh
Primen 1984, (6), 29. C.A. 102, 705 (1985)
55. GIRAL, F. y ROJAHN, C.A. Productos Químicos y Farmacéuti-
cos, Atlante, México, D.F. (1946), pp. 1487
56. ORITA, YOSHIMASA; UEDA, HISAHIKO; IMAI, NOBUKO, Rinsho -
Kensa 1980, 24 (1), 71-8. C.A. 92, 260 (1980).
57. BOLDRINI, E.; TIRONE, P.J. Pharmacol. Methods 1980, 4 -
(3), 221-6 C.A. 93, 407 (1980).
58. U.S. Pat. 4,200,110 (1980), GOLDSTEIN, SETH. R.; PETER--
SON, JOHN I.C.A. 93, 368 (1980).
59. HIRAI, SHINICHIRO; YASHIKI, TAKATSUKA; MATSUZAWA, TAI;
MIHA, HIROYUKI. Int. J. Pharm. 1981, 7 (4), 317-25. C.A.
94, 372 (1981).
60. MONTANG, ALDRED; FROTE, BARBARA, Z. Lebensm. Unters.
Forsch. 1981, 172 (2), 123-8, C.A. 94, 506 (186)

61. U.S. Pat. ,244,693 (1981), GUON, JEROLD (United States Dep. of Energy). C.A. 94, 741 (1981)
62. SOARES, VERA MARIA; RODRIGUEZ, RIVALDO, ALVES. Cad. Omega 1979, 3(1-2), 201-10 C.A. 94, 724 (1981).
63. U.S.R. Pat. 783, 685 (1980), GUSAKOVSKAYA, N.S.; IVAS YUC, L.P.; PRITULA, VI (Poltava Glass Plant). C.A. 94, 703 (1981).
64. TU, KEVIN K.; JORGENSEN, JAMES H.; STRATTON, CHARLES W. Am. J. Clin. Pathol. 1981, 75(4), 557-9 C.A. 95, 246 (1981).
65. Jpn. Pat. JP81,138,057 (1981), SHOWA DENKO K.K.C.A. 96, 854 (1982).
66. POPOVA, E.; BEROVA, S.; KHADZHINIKOLOVA, S. STROIT. Mater. Silik. Prom-st. 1981, 22(9), 20-2 C.A. 96, 287 (1982).
67. NAKAUIRA, JUNZO; TAKADA, SHIGEYUKI; OHTSUKA, NOBORU; HEYA, TOSHIRO; YAMAMOTO, AKIRA; KIMURA, TOSHIKIRO; SEZAKI, HITOSHI. Che, Phar, Bull 1982, 30 (6), 2291 C.A. 97, 287 (1982)
68. U.S. Pat. 4,335,205 (1982), GREENWOOD, JAMES R.C.A. 97, 295 (1982).

69. BLINOVA, T.I., LUK' YANCHIROVA, G.I.; PONOMAREV, V.D. Farmatsiya (Moscow) 1983, 32(2), 67-8. C.A. 99, 347 (1983).
70. Czech. Pat. CS 208,430 (1984), DVORAK, ADOLF; RENGER, FRANTISEK; HIRES, JAROSLAV; DITRYCH, ZDENEK. C.A. 101, 647 (1984).
71. U.S.S.R. Pat. SU 1,091, 065 (1984). LOGINOV, A.S.; ASTASHENKOVA, K.YU., ISAKOVA, Z.S. (Central Scientific-Research Institute of Gastroenterology). C.A. 101, 274 (1984).
72. Rom. Pat. RO 82,028 (1983), BODOGA, PETRU; BADILESCU, FLORIAN; CIOBANU, OCTAVIAN (Ministerul Apararii Nationale) C.A. 101, 274 (1984).
73. FILIPPICH, LUCIO J.; ENGLISH, PETER B. Aust. J. Med. Lab. Sci. 1984, 5(3), 91-5 C.A. 102, 294 (1985)
74. U.S. Pat. US 4,481,296 (1984), HALLEY, JAMES L. (Great Lakes Chemical Corp.). C.A. 102, 328 (1985).