



ACIDO  
PARA-OXI-BENZOICO  
Y DERIVADOS



QUIMICA

TESIS PROFESIONAL  
PRESENTADA POR

*Elvira Rivera Camarillo*

MEXICO  
1952



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

---

ACIDO  
PARA - OXI - BENZOICO  
Y DERIVADOS



TESIS  
QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL DE  
**QUIMICO**  
PRESENTA  
*Elvira Rivera Camarillo*

MEXICO, D. F.  
1952



QUIMICA

*A mis adorados Padres  
Serapio M. Rivera  
y Esperanza C. de Rivera*

*A mis Hermanos y Familiares*

*A mis Maestros; especialmente al  
Sr. Dr. en Química José Giral,  
bajo cuya dirección se ejecutó  
el presente trabajo*

*A todas aquellas personas a quienes  
me unen lazos de cariño y gratitud*

# S U M A R I O

## CAPITULO I

Introducción.

## CAPITULO II

Obtención y estudio del ácido para-oxi-benzóico.

## CAPITULO III

Obtención de los esteres: metílico, etílico y butílico.

## CAPITULO IV

Estudio general y monografía de los esteres obtenidos.

## CAPITULO V

Aplicaciones.

## CAPITULO VI

Conclusiones.

## CAPITULO VII

Bibliografía.

## CAPITULO PRIMERO

### INTRODUCCION

Los esteres del ácido para-oxi-benzóico son polvos blancos los cuales son preservativos eficaces para materiales expuestos a deterioraciones debidas al moho, hongos, levaduras o acción bacterial.

Son activos en medio débilmente ácido, neutro o débilmente alcalino y no son tóxicos.

Estas propiedades combinadas con la falta de color, olor y sabor hacen que ellos sean usados invariablemente como agentes fungistáticos y bacteriostáticos para productos farmacéuticos, cosméticos y otros productos que contienen materiales tales como grasas, aceites, gomas y carbohidratos.

También se utilizan mucho como sustancias preservativas o antisépticas para la conservación de alimentos; estando autorizado su uso en diversos países, especialmente los esteres propilico y metilico muy conocidos en el comercio con los nombres respectivos de nipasol y nipagina.



## CAPITULO SEGUNDO

### OBTENCION Y ESTUDIO DEL ACIDO PARA-OXI-BENZOICO

Para la obtención del ácido para-oxi-benzóico partimos del salicilato de potasio, el que obtuvimos por el método dado por Giral y Rojhan que se describe a continuación:

Salicilato de potasio.

**Substancias:**

46 gr. de ácido salicílico.

33 c.c. de potasa 10 N.

**Material:**

Cápsula de porcelana (50 c.c.)

**Duración:**

6 a 12 horas.

**Procedimiento:**

Se interpone el ácido salicílico en 100 c.c. de agua y se añade la potasa agitando y calentando para que todo quede disuelto. Debe quedar con reacción neutra o mejor débilmente ácida al tornasol. A continuación se evapora a sequedad en baño maría.

**Rendimiento cuantitativo 59 gr.**

Al seguir éste método se vió que al verter el ácido salicílico en el agua se esponja, y una vez que se agrega la potasa se di-

suelve fácilmente al calentar y toma un color amarillo claro, y al ir neutralizando va tomando un color rosado, quedando color canela al dejarlo ligeramente ácido, al secarse queda blanco.

Se seca con relativa facilidad aunque se forma una nata que impide una rápida evaporación, ésta debe ser a baño maria pues directamente se quemaría.

Nosotros triplicamos las cantidades de sustancias y lo hicimos en dos cápsulas de porcelana, para facilitar la evaporación; pusimos en cada cápsula:

150 cc. de agua.

69 gr. de ácido salicílico.

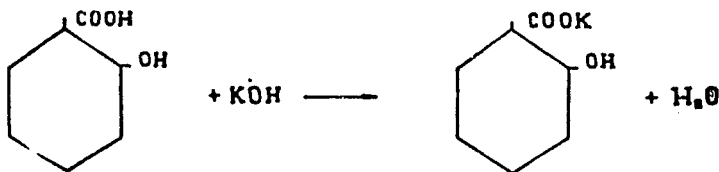
49.5 c.c. de potasa 10 N.

El rendimiento fué cuantitativo, 90 gr. en cada cápsula, total 180 gr.

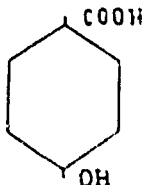
**Propiedades:**

Polvo blanco, sin olor, toma un color rosado cuando se expone a la luz, muy soluble en agua y en alcohol, la solución acuosa es neutra o débilmente ácida al tornasol, debe guardarse bien tapado y protegido de la luz.

**Reacción:**



**ACIDO PARA-OXI-BENZOICO:** Obtención y estudio  
(Acido - 4 - oxi - bencen - carboxílico.)



$C_7H_6O_3$

pm 158.12

**Substancias:**

60 gr. salicilato potásico.  
Ac. Clorhídrico conc.  
Carbón decolorante.

**Material:**

Matraz redondo de un litro.  
Baño de aceite.  
Matraz Kitasato mediano.  
Embudo Büchner pequeño.

**Duración:**

1 a 2 días.

**Procedimiento:**

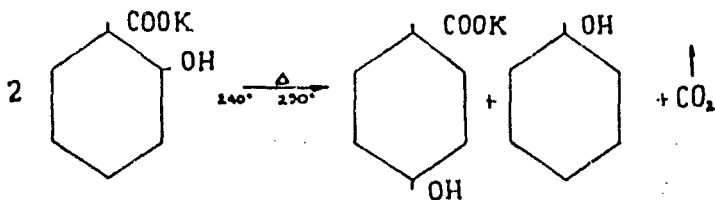
Se introduce el salicilato potásico en un matraz redondo espacioso y se calienta en baño de aceite a 249 -250°C. (temperatura del baño hasta que el desprendimiento de fenol sea insignificante). la masa obscura una vez enfriada se disuelve en la menor cantidad de agua que sea posible. se agita con carbón y se filtra.

El liquido todavía de un color pardo muy obscuro se precipita con ácido clorhídrico conc. hasta reacción azul al congo (30 c.c.)

El precipitado de color pardo claro se filtra con vacío y se lava con poca agua. El precipitado húmedo se disuelve en la menor cantidad de agua posible; se calienta a la ebullición y se

añade el carbón, se hierve unos minutos agitando y se filtra por un embudo de agua caliente, dejando cristalizar por enfriamiento. Si los cristales separados no son completamente blancos, una vez recogidos por filtración se recrystalizan de igual manera, en la menor cantidad posible de agua, decolorando con carbón y filtrando en caliente.

**Reacción:**



Como se vé en la reacción dos moléculas de salicilato monopotásico se descomponen en fenol, anhídrido carbónico y una molécula de para-oxi-benzoato de potasio. De aquí se deduce que sólo la mitad del salicilato monopotásico es aprovechable.

Nosotros usamos 180 gr. de salicilato de potasio y después de pulverizarlo perfectamente lo pusimos en el matraz, usamos baño de arena por ser menos peligroso, pues el de aceite se inflama fácilmente. A veces la masa oscura se endurece mucho y se pega en el fondo del matraz lo cuál dificulta despegarlo, por lo que se hizo una variación al método, quedando así: En un matraz de fondo redondo se pone el salicilato de potasio pulverizado, sobre vaselina líquida y se calienta en baño de arena a 240°C - 250°C. (temperatura del baño) agitando por medio de un agitador mecánico. La masa oscura una vez enfriada se disuelve en la menor cantidad posible de agua y se separa la grasa en un embudo de llave, luego se continúa como en el método anterior. El rendimiento es el mismo en los dos métodos.

**Rendimiento:**

Rendimiento teórico 60 gr.

Rendimiento práctico 35 gr.

Rendimiento en por ciento: 58.33%.

## PROPIEDADES DEL ACIDO PARA-OXI-BENZOICO:

Cristales blancos.

Punto de fusión: 214°C - 215°C.

A veces cristaliza con una molécula de agua.

Poco soluble en agua fría.

Bastante soluble en agua hirviendo.

Soluble en éter.

Soluble en acetona.

Muy soluble en alcohol.

Poco soluble en cloroformo.

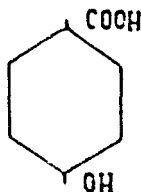
Insoluble en sulfuro de carbono.

No da coloración con cloruro férrico.

No es tóxico.

Tiene propiedades diuréticas pero no es antiséptico.

Como ya hemos consignado antes la fórmula de constitución del ácido para-oxi-benzóico es la siguiente:



En ella puede observarse la presencia de un grupo carboxilo y de un oxhidrilo fenólico en posición "para" con relación al primero. Tendrá por lo tanto las reacciones correspondientes a esos dos grupos funcionales. Por su carácter de ácido dará ésteres con los alcoholes y sales metálicas con hidróxidos u otras sales solubles que contengan cationes libres, por su carácter de fenol también debe reaccionar con los hidróxidos especialmente los alcalinos, originando los fenatos correspondientes. A nosotros nos interesa especialmente la producción de ésteres.

Se diferencia del ác. salicílico en que no da coloración con cloruro férrico, ni precipitado; seguramente porque el OH fenó-

lico se encuentra en posición "para", en tanto que en el Ac. salicílico dicho oxhidrilo está en posición "orto".

En la naturaleza se encuentran glucósidos y derivados distintos de dichos dos ácidos "orto" y "para" oxi-benzóico.

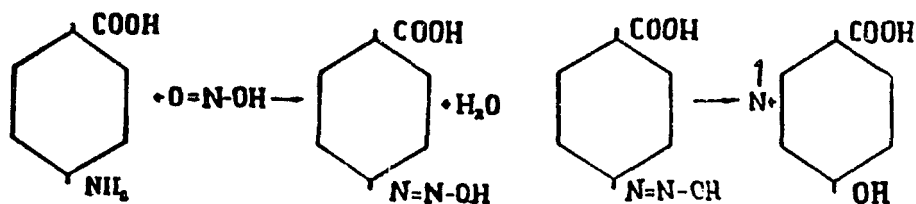
El ácido para-oxi-benzóico se encuentra en la naturaleza formando un compuesto molecular con el ácido protocatéquico en las vainas verdes de *Catalpa bigonioides*; también se encuentra en las hojas y capullos de *Grindelia robusta*.

Su derivado metiloide en el oxhidrilo fenólico o ácido anésico (para-metoxi benzóico) es más abundante en el reino vegetal.

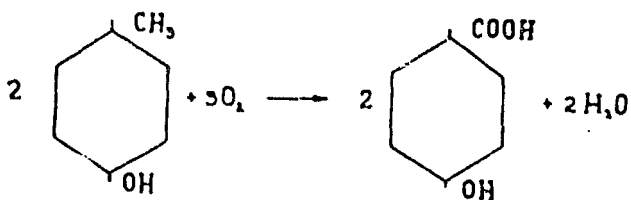
La transposición del ácido orto-oxi-benzóico (ácido salicílico) en el isómero "para", sólo tiene lugar calentando la sal de potasio y no se verifica con la sal de sodio. Por este motivo si en la obtención del ácido salicílico por el método de Kolbe en lugar de utilizar el fenolato de sodio se emplea el fenolato de potasio, se obtiene el ácido para-oxi-benzóico y no el ácido salicílico. Este es el método industrial para la fabricación del ácido para-oxi-benzóico. Industrialmente también se obtiene a partir del salicílico, calentando la sal dipotásica a 180°C en autoclaves a presión. Así se logra la isomerización total del ácido salicílico en lugar de isomerizarse la mitad como ocurre en el método aquí indicado.

El mismo efecto isomerizante del potasio lo tiene también el Rubidio y el Talio; el salicilato de Rubidio se isomeriza a 250°C, el salicilato de Talio a 300°C.

El ácido para-oxi-benzóico se puede obtener también por diazoación y ebullición del ácido para-amino-benzóico:



Por oxidación del para-cresol:



Todas las constantes físicas, solubilidades y reacciones fueron llevadas a cabo por nosotros.

## CAPITULO TERCERO

### OBTENCION DE LOS ESTERES: METILICO, ETILICO Y BUTILICO

Como los derivados del ác. para-oxi-benzóico que nos propusimos obtener son esterés, hablaremos sobre esterificación.

Esterificación es la reacción entre un ácido y un alcohol con obtención de agua; esquemáticamente se puede representar la formación de agua, en cualquiera de las dos formas siguientes:



Esta reacción es limitada obteniéndose un equilibrio, por lo que hay que eliminar el agua para que continúe la reacción, usándose para ésto, como deshidratante más común el ácido sulfúrico o el ácido clorhídrico gaseoso.

La formación del agua en esta reacción resulta de la unión del H del ácido y del OH del alcohol, pero modernamente se quiere demostrar lo contrario.



Matraz Kitasato.

## OBTENCION DEL ESTER METILICO DEL ACIDO 4-OXI-BENZOICO.

**Substancias:** Acido para-oxi-benzóico.

Alcohol metílico.

Acido sulfúrico.

**Material:** Embudo Büchner.

Embudo de agua caliente.

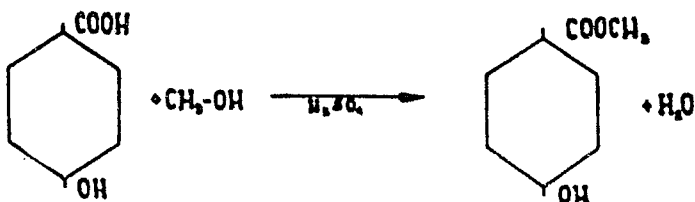
**Duración:** 1 día y medio.

**Procedimiento:** Disolvimos el ácido para-oxi-benzóico en el alcohol metílico y añadimos el ácido sulfúrico, hirviendo a continuación el conjunto durante tres horas a reflujo. Después de destilar la mitad del alcohol, se enfría y se añade agua fría hasta que precipite todo.

Si se desea eliminar posibles restos de ácido no esterificado, no debe lavarse con sosa, la cuál disolvería también el ester metílico (fenolato), sino con solución diluida de carbonato de sodio; se filtra con vacío y se lava con agua.

Se recrystaliza disolviendo en poco alcohol, añadiendo agua hasta turbidez incipiente y filtrando en caliente.

**Reacción de esterificación:**



**Rendimiento:** 2 gr. a partir de 7.5 gr. de ác. para-oxi-benzóico y 25 c.c. de alcohol metílico absoluto.

**Rendimiento teórico:** 6 gr.

**Rendimiento práctico:** 2 gr.

**Rendimiento en %:** 33.33%.

## OBTENCIÓN DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 4-OXI-BENZOÍCO.

**Substancias:** Alcohol etílico.  
Ácido para-oxi-benzóico.

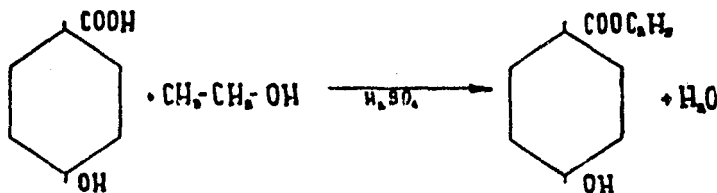
**Material:** Matraz chico.  
Refrigerante.  
Embudo Büchner.  
Matraz Kitasato.  
Embudo de agua caliente.

**Duración:** Un día y medio.

**Procedimiento:** Disolvimos el ácido para-oxi-benzóico en el alcohol etílico y añadimos ácido sulfúrico, procediendo a hervir el conjunto a reflujo durante tres horas.

Destilamos la mitad del alcohol, se enfrió y a continuación se procedió a añadir agua fría hasta precipitación completa.

**Reacción de esterificación:**



**Rendimiento:** 7.5 gr. a partir de 10 gr. de ác. para-oxi-benzóico y 35 c.c. de alcohol etílico absoluto.

**Rendimiento teórico:** 12 gr.

**Rendimiento práctico:** 7.5 gr.

**Rendimiento en %:** 62.5%.

## **OBTENCION DEL ESTER BUTILICO DEL ACIDO 4-OXI-BENZOICO.**

**Substancias:** Alcohol butílico.  
Acido para-oxi-benzóico.  
Corriente de ácido clorhídrico seco.

**Material:** Aparato para obtener la corriente de ácido clorhídrico seco.  
Embudo Büchner.  
Matraz Erlenmayer de 250 c.c.

**Duración:** La cristalización se efectuó al cabo de 15 días.

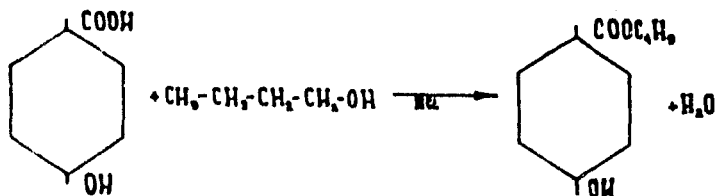
**Procedimiento:** En un matraz Erlenmayer de 250 c.c. disolvimos el ácido para-oxi-benzóico en el alcohol butílico, el matraz se puso sobre un baño maría haciendo pasar una corriente de ácido clorhídrico gaseoso y calentando el baño. El gas debe secarse antes pasándolo por dos frascos lavadores conteniendo ácido sulfúrico Q. P. (Este gas se produce al dejar caer ácido clorhídrico comercial desde un embudo de separación, gota a gota, sobre ácido sulfúrico también comercial).

Se debe tener mucho cuidado al dejar caer el ácido clorhídrico pues si se agrega muy rápidamente la reacción es muy violenta y se puede hacer sifón.

Después de tres horas de pasar corriente, destilamos la mitad del alcohol, se dejó enfriar y a continuación se añadió agua fría dejando reposar 10 a 15 días para proceder a la filtración en Büchner.

Para purificar el ester recristalizamos disolviendo en acetona.

**Reacción de esterificación:**



**Rendimiento:** 5 gr. de ester butílico a partir de 7.5 gr. de ác. para-oxi-benzóico y 25 c.c. de alcohol butílico absoluto.

**Rendimiento teórico:** 10 gr.

**Rendimiento práctico:** 5 gr.

**Rendimiento en %:** 50%.

## CAPITULO CUARTO

### ESTUDIO GENERAL Y MONOGRAFIA DE LOS ESTERES OBTENIDOS

La Hayden Chemical Corporation de Nueva York obtiene estos esteres y les dá el nombre general de "*parasepts*" y en particular al ester metilico le llama metil paraben U.S.P. y al ester propilico Propil paraben U.S.P.

El estudio general que ponemos a continuación fué hecho por esta casa y publicado en su boletin técnico de Abril de 1950.

Los esteres metilico, propilico y butilico, también son llamados nipagina, nipasol y butoben respectivamente por los siguientes autores: F. Giral y C. A. Rojhan, P. Lebeau y C. Courtois, E. H. Huntress P. H. D. y S. P. Mulliken P. H. D.; siendo también mencionados en esta forma en el INDEX Merk.

## ESTUDIO GENERAL

### *Estudio de la toxicidad:*

La farmacología de los esteres no ha sido todavía plenamente reportada, pero toda la información útil en la literatura indica que su toxicidad es aún más baja que la del benzoato de sodio.

Eschübel y Manger (archivo de farmacología, expediente y patente número 146: 218-222, 1929).

München Med. Wochenschrift (77: 13, 1930) encontró que la dosis letal de metil, etil y propil para-hidroxi-benzoatos era de 3, 5 y 6 gr. por Kilo del peso del cuerpo, comparado con el ácido benzóico que son 2 gr.

Los esteres fueron administrados por vía oral a gatos, perros y conejos.

Cumer (Zeitschr. J. Untersuchung der Lebensmittel 70: 136-50, 1935) encontró que alimentando conejos, cerdos de guinea y ratas por 120 días con 2 a 20 mg. por Kilo fué completamente inocuo. Tres veces esta cantidad de ratas fué alimentada por 30 días también, y no hubo efectos dañinos.

Estudios no publicados sobre una mezcla de 60 y 40 del ester propílico del para-hidroxi-benzoato de sodio y el ester etílico del para-hidroxi-benzoato de sodio no mostró cambios patológicos en ratas blancas, excepto una disminución en relación al desarrollo cuando se alimentaron a un nivel de 100 mg./70 gr. del peso del cuerpo por un período de 18 meses.

Alguna evidencia de la estimulación del crecimiento se encontró con pequeños aumentos equivalentes a 1 a 10 mg./70 gr.

Adicionando una larga lista de pruebas de toxicidad las cuáles generalmente no tienen un progreso sobre el metil y propil parasepts, hasta allí no ha dado una luz en cualquier efecto apreciable en pruebas de animales aún en los alimentados por grandes cantidades y aún muchos meses.

#### *Métodos de incorporación:*

Los parasepts aún cuando escasamente solubles en agua pueden ser fácilmente disueltos por varios caminos. El mejor método implica calentamiento de la solución de 70°C a 80°C y agitando a fondo hasta que el parasept esté completamente disuelto; tal calentamiento ayuda a poner parcialmente estéril la solución. Si el calentamiento no es posible, el parasept puede ser disuelto, primero en una pequeña cantidad de alcohol o propilen glicol el cual puede después ser mezclado en los otros ingredientes, otra vez con agitación completa.

Los parasepts son también solubles en aceites vegetales y pueden ser fácilmente incorporados en la fase aceitosa de una preparación.

Una porción como quiera que sea podrá siempre ser disuelta en la fase de agua.

Los parasepts son fácilmente solubles en álcalis y eso proporciona otro medio de incorporación de los parasepts.

Las sales de sodio secas de los esteres son extremadamente higroscópicas, pero sus soluciones acuosas pueden ser fácilmente hechas por disolución de los parasepts en una cantidad correcta de 5% de hidróxido de sodio; tales soluciones podrían ser guardadas abajo de 30°C y usadas el mismo día para evitar una hidrólisis gradual de los esteres.

La adición de una solución tal a una preparación tiende a elevar ligeramente el pH, así que subsecuentemente puede ser ajustado adonde se desee en algunos casos.

Las siguientes proporciones son las recomendadas pero la cantidad de hidróxido de sodio puede ser reducida a la quinta parte si se prefiere.

1 lb. de Metil Parasept requiere 5.25 lb. 5% de NaOH.

1 lb. de Etil Parasept requiere 4.80 lb. 5% de NaOH.

1 lb. de Propil Parasept requiere 4.44 lb. 5% NaOH.

1 lb. de Butil Parasept requiere 4.12 lb. 5% NaOH.

#### *Usos:*

Los parasepts satisfacen muchos de los requerimientos de los preservativos ideales; llegan a ser efectivos a bajas concentraciones frente a una gran variedad de microorganismos; sin color, prácticamente sin color y sin sabor, compatible, no tóxico, estable y no volátil.

Ellos han probado su versatilidad a través de muchos años de uso en cosméticos, productos farmacéuticos y otros productos.

Las propiedades antisépticas de estos esteres del ác. para-oxi-benzóico han sido objeto de muchas investigaciones. Tanto ellos como sus derivados salinos se utilizan para conservar ciertos alimentos y preparaciones farmacéuticas. Las concentraciones de 1 a 1.5% gr. aseguran una conservación perfecta sin modificar el sabor ni el olor. A la dosis de 1.5 a 3% retardan el enranciamiento de las grasas sin cambiar sus propiedades.

Como son solubles en grasas se pueden incorporar a las pastas y pomadas usadas en dermatología, así mismo se emplean para conservar cocciones, infusiones de colirios, etc.



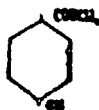
## MONOGRAFIA DE LOS ESTERES OBTENIDOS.

### ESTER METILICO DEL AC. 4-OXI-BENZOICO.

*Sinonimia:* Para-oxi-benzoato de metilo. Nipagina.

*Fórmula empírica:*  $C_9H_{10}O_2$ ,

*Fórmula desarrollada:*



*Peso molecular:* 152.14

*Propiedades:* Agujitas blancas de punto de fusión 130°C-131°C.

*Olor:* suave olor aromático.

*Sabor:* Quema ligeramente (en solución saturada de agua).

*Estabilidad:* No es higroscópico, estable al aire, en agua caliente o fría y en una solución débilmente ácida o débilmente alcalina.

#### *Solubilidades:*

- 1.—Agua fría: poco soluble.
- 2.—Agua caliente: muy soluble.
- 3.—Alcohol: muy soluble.
- 4.—Metanol: muy soluble.
- 5.—Amilico: muy soluble.
- 6.—Bencilico: soluble.
- 7.—Acetona: muy soluble.
- 8.—Eter: soluble.
- 9.—Cloroformo: prácticamente insoluble.
- 10.—Sulfuro de carbono: poco soluble.
- 11.—Tetracloruro de carbono: prácticamente insoluble.
- 12.—Dioxano: muy soluble.
- 13.—Alcohol butílico: soluble.
- 14.—Benceno: ligeramente soluble.
- 15.—Sol. Alcalina: Soluble.

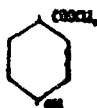
## MONOGRAFIA DE LOS ESTERES OBTENIDOS.

### ESTER METILICO DEL AC. 4-OXI-BENZOICO.

*Sinonimia:* Para-oxi-benzoato de metilo. Nipagina.

*Fórmula empírica:* C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

*Fórmula desarrollada:*



*Peso molecular:* 152.14

*Propiedades:* Agujitas blancas de punto de fusión 130°C-131°C.

Olor: suave olor aromático.

Sabor: Quema ligeramente (en solución saturada de agua).

*Estabilidad:* No es higroscópico, estable al aire, en agua caliente o fría y en una solución débilmente ácida o débilmente alcalina.

#### *Solubilidades:*

- 1.—Agua fría: poco soluble.
- 2.—Agua caliente: muy soluble.
- 3.—Alcohol: muy soluble.
- 4.—Metanol: muy soluble.
- 5.—Amilico: muy soluble.
- 6.—Bencilico: soluble.
- 7.—Acetona: muy soluble.
- 8.—Eter: soluble.
- 9.—Cloroformo: prácticamente insoluble.
- 10.—Sulfuro de carbono: poco soluble.
- 11.—Tetracloruro de carbono: prácticamente insoluble.
- 12.—Dioxano: muy soluble.
- 13.—Alcohol butílico: soluble.
- 14.—Benceno: ligeramente soluble.
- 15.—Sol. Alcalina: Soluble.

*Identificación:* Puede ser identificado por su punto de fusión. Da una prueba positiva con el reactivo de Millón's para materiales fenólicos.

Reacción con cloruro férrico: dá color violáceo.

Reacción con anhídrido acético: dá el metil p-aceti benzoato, de punto de fusión=85°C.

El ácido sulfúrico conc. lo disuelve fácilmente y no toma coloración, aún después de tiempo permanece incolora.

El ácido clorhídrico conc. no lo disuelve y no se colora.

En ácido nítrico es algo soluble con coloración amarilla.

En solución concentrada de NaOH es soluble y no da coloración.

En solución concentrada de KOH es muy soluble y no da color.

*Manejo y almacenaje.*—Pueden ser guardados bien cerrados y protegidos de una excesiva humedad y calentamiento, el cual puede causar algunas veces endurecimiento de los polvos por un largo almacenaje.

Sabemos que su manejo no presenta ningún riesgo contra la salud y no es inflamable.

*Toxicidad:* Schüber y Manger (Arch. Exptl. Path. pharmakol 146:208: 222, 1939) (München, Med. Wochenschrift 77: 13, 1939) encontró que la dosis letal de para-oxi-benzoato de metilo era de 3 gr. por kilo de peso del cuerpo, comparado con el ácido benzóico que son dos gramos.

*Usos:* Se usa como sucedáneo del ác. salicílico porque es más antiséptico y menos tóxico que éste, se emplea como preservador de sustancias alimenticias y en farmacia, para conservar jarabes y pomadas.

El uso más frecuente es en inyectables con vehículo acuoso o aceitoso.

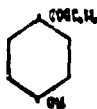
Todas las constantes físicas, solubilidades y reacciones fueron llevadas a cabo por nosotros.

## ESTER ETILICO DEL ACIDO 4-OXI-BENZOICO.

*Sinonimia:* Para-oxi-benzoato de etilo.

*Fórmula empírica:*  $C_8H_{10}O_2$

*Fórmula desarrollada:*



*Peso molecular:* 166.17

*Propiedades:* Punto de fusión  $116^{\circ}\text{C} - 119^{\circ}\text{C}$ .

*Apariencia:* polvo blanco.

*Olor:* sin olor.

*Sabor:* sin sabor.

*Estabilidad:* No es higroscópico, estable al aire, en agua caliente o fría y en una solución débilmente ácida o débilmente alcalina.

*Identificación:* Se puede identificar por su punto de fusión.

Dá una prueba positiva con el reactivo de Millon's para materiales fenólicos.

Con cloruro férrico: no dá coloración.

Con ácido Nítrico fumante ( $D=1.5$  a  $10-20^{\circ}\text{C}$  da etil 3, 5 dinitro-4-hidroxibenzoato que funde a  $87^{\circ}\text{C}$ .

El ácido sulfúrico lo disuelve y toma una ligera coloración canela.

El ácido clorhídrico no lo disuelve y no toma coloración.

El ácido nítrico lo disuelve tomando una coloración amarilla.

Con solución concentrada de NaOH se disuelve sin producir coloración.

Con solución conc. de KOH se disuelve sin producir color.

*Solubilidades:*

1.—Agua fría: muy poco soluble.

2.—Agua caliente: algo soluble.

3.—Alcohol: soluble.

4.—Metanol: muy soluble.

5.—Amílico: soluble.

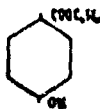
6.—Bencilico: soluble.

## ESTER ETILICO DEL ACIDO 4-OXI-BENZOICO.

*Sinonimia:* Para-oxi-benzoato de etilo.

*Fórmula empírica:*  $C_8H_{10}O_2$

*Fórmula desarrollada:*



*Peso molecular:* 166.17

*Propiedades:* Punto de fusión 116°C - 119°C.

*Apariencia:* polvo blanco.

*Olor:* sin olor.

*Sabor:* sin sabor.

*Estabilidad:* No es higroscópico, estable al aire, en agua caliente o fría y en una solución débilmente ácida o débilmente alcalina.

*Identificación:* Se puede identificar por su punto de fusión.

Dá una prueba positiva con el reactivo de Millon's para materiales fenólicos.

Con cloruro férrico: no dá coloración.

Con ácido Nitríco fumante (D=1.5 a 10-20 C da etil 3, 5 dinitro-4-hidroxibenzoato que funde a 87°C.

El ácido sulfúrico lo disuelve y toma una ligera coloración canela.

El ácido clorhídrico no lo disuelve y no toma coloración.

El ácido nítrico lo disuelve tomando una coloración amarilla.

Con solución concentrada de NaOH se disuelve sin producir coloración.

Con solución conc. de KOH se disuelve sin producir color.

*Solubilidades:*

1.—Agua fría: muy poco soluble.

2.—Agua caliente: algo soluble.

3.—Alcohol: soluble.

4.—Metanol: muy soluble.

5.—Amílico: soluble.

6.—Bencílico: soluble.

- 7.—Acetona: soluble.
- 8.—Eter: soluble.
- 9.—Cloroformo: soluble.
- 10.—Sulfuro de carbono: prácticamente insoluble.
- 11.—Alcohol bencílico: soluble.
- 12.—Tetracloruro de carbono: prácticamente insoluble.
- 13.—Dioxano: soluble.
- 14.—Benceno: poco soluble.
- 15.—Solución alcalina: soluble.

**Manejo y almacenaje:** Puede ser guardado bien cerrado y protegido de una excesiva humedad y calentamiento, el cual puede causar algunas veces endurecimiento de los polvos. Su manejo no presenta riesgo para la salud y no es inflamable.

**Usos:** Se usa como preservativo.

**Toxicidad:** Schüber y Manger. (Arch. Exptl. path. pharmakol 146: 208: 222, 1929) (München. Med. Wochenschrift 77: 13. 1939) encontró que la dosis letal de para-oxi-benzoato de etilo, era de 5 gr. por kilo de peso del cuerpo, comparado con el ácido benzóico que son dos gramos.

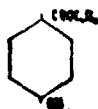
Todas las constantes físicas, solubilidades y reacciones fueron llevadas a cabo por nosotros.

## ESTER BUTILICO DEL ACIDO 4-OXI-BENZOICO.

*Sinonimia:* Para-oxi-benzoato de butilo. Butoben.

*Fórmula empírica:*  $C_{11}H_{14}O_2$

*Fórmula desarrollada:*



*Peso molecular:* 194.23.

*Propiedades:* Polvo blanco cristalino.

Olor: característico.

Sabor: sin sabor.

Punto de fusión: 68°C-72°C.

*Estabilidad:* No es higroscópico, estable al aire, en agua caliente o fría en solución débilmente ácida o débilmente alcalina.

*Identificación:* Se puede identificar por su punto de fusión.

Da una prueba positiva con el reactivo de Millon's para materiales fenólicos.

Con cloruro férrico no dá coloración.

En ácido sulfúrico concentrado es prácticamente insoluble y toma una ligera coloración canela.

En ácido clorhídrico no se disuelve.

En ácido nítrico se disuelve tomando una coloración amarilla.

En solución concentrada de NaOH es soluble sin color.

En solución concentrada de KOH es soluble y no da color.

*Solubilidades:*

- 1.—Agua fría: insoluble.
- 2.—Agua caliente: prácticamente insoluble.
- 3.—Alcohol: muy soluble.
- 4.—Metanol: muy soluble.
- 5.—Amílico: soluble.
- 6.—Bencilico: soluble.
- 7.—Acetonas: soluble.
- 8.—Eter: muy soluble.

- 9.—Cloroforno: Prácticamente insoluble.
- 10.—Sulfuro de carbono: soluble.
- 11.—Alcohol butílico: soluble.
- 12.—Tetracloruro de carbono: prácticamente insoluble.
- 13.—Dioxano: soluble.
- 14.—Benceno soluble.
- 15.—Solución alcalina: soluble.

*Manejo y almacenaje:* Se debe guardar bien cerrado y protegido de una excesiva humedad y calentamiento, el cual puede causar algunas veces el endurecimiento de los polvos. Su manejo no presenta riesgo contra la salud y no es inflamable.

*Uso:* Se usa como preservativo.

*Toxicidad:* Más baja que la del benzoato de sodio.

El Butoben como también se llama al ester butílico tiene una actividad antiséptica 5 a 15 veces mayor que la del ácido benzóico.

Todas las constantes físicas, solubilidades y reacciones, fueron llevadas a cabo por nosotros.



Para la presente nuevos usos en productos similares deberán preferiblemente ser revisados con la administración. Una consideración importante en el uso de preservativos es el mantenimiento de absoluta limpieza de materiales crudos, equipos y envases.

El uso ocasional de un hipoclorito desinfectante puede ser conveniente.

La relativa fuerza de inhibidores de los esteres del ác. para-oxi-benzóico contra un organismo estará indicada por la siguiente tabla.

	<i>Polvo inhibidor del moho.</i>	<i>Polvo Bacteriostático.</i>
Fenol	1	1
Ester metílico.	3.7	3.8
Ester etílico.	8.5	8
Ester propílico.	25	17
Ester Butílico.	40	32
Acido benzóico.	5.6	1.3
Acido salicílico.	6.7	2.2

Estas relaciones no están necesariamente aplicadas al uso actual.

La solución del ester conveniente y la concentración que se usa depende de varios factores, incluyendo la susceptibilidad de la preparación a deterioración, su uso y manera de manejar, la susceptibilidad del parasept, etc. En general las cantidades usadas varían entre 0.1% y 0.25%.

Ha sido encontrado ventajosamente en muchos casos el uso de una combinación de esteres tales, como por ejemplo 0.10% de metil parasept y 0.05% de propil parasept. Estas concentraciones son equivalentes a 1.3 de oz. de el metil y 0.7 de onza del ester propílico en diez galones.

Las siguientes concentraciones son recomendadas en la literatura para varios tipos de productos.

<i>Tipo de preparación</i>	<i>Cantidades requeridas en % de esteres de ác. para-oxi-benzóico.</i>		
	<i>metílico</i>	<i>etilico</i>	<i>butílico</i>
<i>Cremas.</i>			
Libre de aceite.	0.15	0.05	0.01
Bajo contenido de aceite.	0.30	0.10	0.02
Contenido medio de aceite.	0.50	0.15	0.70
Alto contenido de aceite.	1.00	0.30	0.15
Conteniendo colesterol y biutina.	0.30	0.10	0.02
<i>Lociones.</i>			
Bajo contenido de aceite.	0.30	0.10	0.02
Alto contenido de aceite.	0.50	0.15	0.07
<i>Jaleas.</i>			
Acacia, tragacanto, pectina, almidón, gelatina, agar.	0.15	0.05	0.01
Muzgo de Islanda.	0.50	0.15	0.07
<i>Jarabes.</i>			
Soluciones y mezclas.	0.15	0.05	0.01

Los datos anteriores fueron tomados del boletín técnico de la Hayden Chemical Corporation de Nueva York editado en Abril de 1950.

## CAPITULO SEXTO

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se ha emprendido la preparación de estos esteres que son substancias que satisfacen muchos de los requerimientos de los preservativos ideales.

Se han determinado propiedades físicas y químicas que no están consignadas en ningún libro.

## CAPITULO SEPTIMO

### BIBLIOGRAFIA

- F. Giral y C. A. Rojhan.—*Productos Quimicos y Farmacéuticos*.—Vol. II. págs. 1095-1111-1112-1113. — Editorial Atlante, S. A.—México, D. F. (1946).
- P. Lebeau y C. Courtois.—*Traité de Pharmacie Chimique*.—Tomo II. Chimie Organique, pág. 261.—Paris Masson et Cie. (1938).
- E. H. Huntress P.H.D. y S.P. Mulliken P.H.D. New York.—*Identification of pure Organic Compounds*.—Tomo II. págs. 232-236-294.—John Wiley and Sons. Inc. (1941).
- The Merk Index.—Fifth Edition.—Merk and Co. Inc. Rahway, N. J. (1940).
- Parasepts, "Esteres of para-hidroxy-benzoic-acid".—Versatile Preservatives.—Hayden Chemical Corporation. New York. N.Y.—April 1950.