

• **Acido Para-Oxi-Benzóico y Deriva-
dos Complejos de Acción Germicida**

T E S I S

Que para obtener el título de:
Q U I M I C O
presenta el pasante:
LEOPOLDO RIVERA VILLANUEVA





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.

**ACIDO PARA-OXI-BENZOICO
Y DERIVADOS COMPLEJOS
DE ACCION GERMICIDA._____**



LEOPOLDO RIVERA VILLANUEVA

MEXICO,

1958

A mis queridos padres:

Sr. Dr. Leopoldo Rivera Ramírez

Sra. Dña. Esther Villanueva de Rivera.

A quienes debo lo que soy, con cariño y
eterno agradecimiento.

A mis hermanos,

A Laura Aida,

A todos mis Maestros durante mi vida de es-
tudiante, con todo mi reconocimiento y
gratitud.



A mis Compañeros y Amigos, con estimación
y aprecio.

Esta fecha se realizó en el Laboratorio de Pasen-
tos de la Escuela Nacional de Ciencias
Químicas, bajo la dirección del Dr. en Qui-
micas Dr. José Giral y Pereira, a quien agra-
dezcen en lo que valen sus calurosos consejos,
al igual que a la Srta. Q. Margarita Joubert.

C A P I T U L O S:

- I Generalidades.
- II El ácido parahidroxibenzoico. Obtención y monografía.
- III Esteres diversos de dicho ácido. Obtención y monografía.
- IV Derivados acíclicos y alifáticos de los anteriores.
- V Aplicaciones diversas de estos compuestos y acción germicida.
- VI Resumen y conclusiones.
- VII Bibliografía.

CAPITULO I.

GENERALIDADES.-

Debido a la gran facilidad (1) con que ciertos microorganismos se desarrollan en productos medicinales, alimenticios, cosméticos y otros productos que como los anteriores proporcionan a esos microorganismos los elementos nutritivos para su desarrollo, ha sido necesario emplear sustancias, que incorporadas a tales productos, impidan su alteración por la contaminación microbiana.

Como consecuencia de la enorme importancia que representan esas sustancias, que debido a su objeto se les llama preservadores o conservadores, para las más diversas industrias, se han hecho y se continúan haciendo numerosas investigaciones sobre ellas.

Los preservadores o conservadores son definidos (2) como agentes químicos que sirven para evitar o retardar los cambios que por contaminación microbiana, perturban la producción, terminación y almacenaje que reducen o destruyen el valor de utilidad de productos medicinales, alimenticios, cosméticos y otros que tengan en su composición materiales tales como aceites, gomas, carbohidratos, etc..

Es obvio que un preservador o conservador deba reunir ciertas propiedades para ser aplicables practicamente; entre las más

importantes podrían citarse la de ejercer una eficaz actividad -- con un bajo porcentaje de concentración, la de no alterar en absoluto las propiedades del producto por tratar y la de presentar -- una toxicidad preferentemente nula, además de ser posible su incorporación en el producto.

Entre otras sustancias utilizadas como preservadores, se encuentran los ésteres del ácido benzoico, los del ácido salicílico y los del ácido parahidroxibenzoico.

Los ésteres de los ácidos benzoico y salicílico presentan -- una débil acción preservativa (11), mientras que los ésteres del ácido parahidroxibenzoico son dos o tres veces más eficaces que los anteriores, por lo que actualmente tienen un uso enorme.

El ácido parahidroxibenzoico no tiene aplicaciones prácticas interesantes, pues aunque presenta un cierto poder como sustancia conservadora, éste lo ejerce sólo a concentraciones en muchos casos (17) no permitidas; además este poder se ve ampliamente superado por el de sus derivados, los ésteres.

La importancia del ácido parahidroxibenzoico está como producto intermedio en la obtención de sus ésteres, que son los que tienen importancia industrial.

La historia de la aplicación práctica de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico viene desde 1924 (13), cuando Sabalitchka dió el primero de sus muchos reportes sobre sus usos como agentes bactericidas y fungicidas. En los años siguientes aparecieron un gran número de artículos, la mayor parte en publicacio-

nes europeas, sobre las propiedades y usos de los ésteres, particularmente como preservativos para sustancias farmacéuticas, cosméticos y alimentos. Su interés se extendió a los Estados Unidos y empezó su producción comercial a principios de 1930.

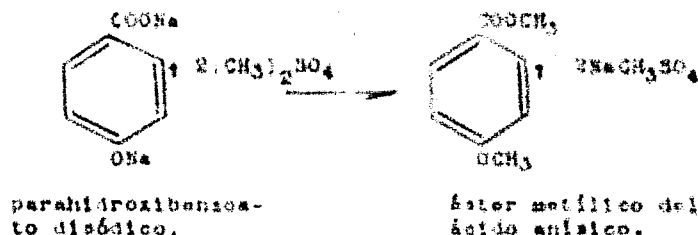
Los ésteres metílico, etílico propílico y butílico han sido estudiados mas extensamente, aunque el parahidroxibenzoato de --- bencilo y otros ésteres han sido también puestos a la disposición en el comercio.

El primer reconocimiento oficial de los parahidroxibenzoatos vino con la adopción del éster metílico en la quinta edición de la Farmacopea Suiza en 1934, que ahora también incluye al éster propílico. Estos dos ésteres están enlistados en el suplemento de la sexta edición de la Farmacopea Alemana, el Código Farmacéutico Británico que también incluyen a las sales de sodio, y en otros numerosos compendios. En los Estados Unidos el éster metílico fué el primero adoptado en el Formulario Nacional VII y fué consecuentemente admitido en la Farmacopea de los Estados Unidos XIII, junto con el éster propílico, identificados, respectivamente, como metilparaben y propilparaben.

Ha sido reportada una amplia variedad de aplicaciones para éstos preservativos neutros e incoloros. Tienen los atributos --- adicionales de ser esencialmente no tóxicos, no volátiles y efectivos en bajas concentraciones contra diversos organismos en soluciones ácidas, neutras o alcalinas.

El poder antiséptico de los ésteres del ácido parahidroxiben

solos depende (2) del oxhidrilo fenólico libre que poseen, pues -
 si éste es bloqueado, dicho poder desaparece. Así por ejemplo, si
 se trata de la disódica del ácido parahidroxibenzoico, con dos -
 moles de sulfato de metilo, resulta el éster metílico del ácido -
 anísico:



o sea el anísico de metilo, que carece en absoluto de propieda-
 des antisépticas y es totalmente insoluble en agua.

Esta tesis tiene por objeto la obtención y determinación
 del poder como conservador de derivados de ésteres del ácido para-
 hidroxibenzoico introduciendo una cadena hidrocarbonada en el an-
 llo benzoico, derivados que van a conservar su oxhidrilo fenóli-
 co.-

CAPITULO II.

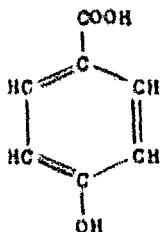
EL ACIDO PARAHIDROXIBENZOICO. OBTENCION Y MONOGRAFIA.-

ESTADO NATURAL:- El ácido-parahidroxibenzoico se encuentra en la naturaleza (5) en las hojas de Catalpa ovata, que lo contienen en un 2%; formando un compuesto molecular (4) con el ácido protocaté-
quico en las vainas verdes de Catalpa bignonioides; también se en-
cuentra en las hojas y capullos de Orinellia robusta. Su deriva-
do metilado o ácido anísico (ácido parame toxibenzoico) es más --
abundante en el reino vegetal.

SINONIMIA:- Acido paranitroxibenzoico; ácido paraoxibenzoico; Áci-
do parahidroxibencencarboxílico; ácido paraoxibencencarboxílico.

FORMULA EMPIRICA:- $C_7H_6O_3$

FORMULA DESARROLLADA:-



PESEO MOLECULAR:- 138.18

COMPOSICION CENTESIMAL:-	Carbono	60.87 %
	Hidrógeno	4.36 %
	Oxígeno	34.76 %

CONSTANTE DE DISOCIACION:- $K = 2.86 \times 10^{-5}$ (6)

DENSIDAD:- $D^4 = 1.468$ (4)

El ácido parahidroxibenzoico es un polvo blanco cristalino. Se pueden obtener cristales prismáticos (6) a partir de una solución del ácido en una mezcla de xileno-alcohol etílico y cristales con una molécula de agua de una solución del ácido en una mezcla de alcohol etílico-agua o en una de acetona-alcohol etílico.

EQUIVALENTE DE (11) NEUTRALIZACION:- 138 (8)

PUNTO DE FUSION:- 213-214°C (6), (7)

SOLUBILIDAD:- El ácido parahidroxibenzoico es fácilmente soluble en alcohol etílico (8).

100 ml. de éter a 17°C disuelven 9.43 g. de este ácido.

100 ml. de acetona a 23°C disuelven 22.7 de este ácido.

El ácido parahidroxibenzoico es escasamente soluble en agua fría, (4):

A 0°C una parte del ácido se disuelve en 880 partes de agua.

100 g. de agua disuelven 0.307 g. de este ácido a 12.7°C

100 g. de agua disuelven 0.492 g. de este ácido a 20.0°C

100 g. de agua disuelven 0.987 g. de este ácido a 34.4°C

100 g. de agua disuelven 1.815 g. de este ácido a 46.0°C

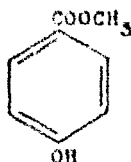
100 g. de agua disuelven 2.740 g. de este ácido a 54.6°C

El ácido parahidroxibenzoico es bastante soluble en agua hirviendo. Es insoluble en cloroformo y en disulfuro de carbono.

El ácido parahidroxibenzoico es el isómero en para del ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico). Forma dos series (7) de sales metálicas:



Como ácido forma ésteres con los alcoholes:



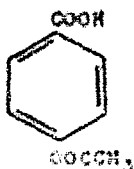
parahidroxibenzoato de metilo.

Siendo un fenol, es capaz de formar ésteres:



Ac. parametoxibenzoico.

Se puede obtener otra serie de derivados esterificando al grupo hidroxil con un radical ácido:



ác. acetilparahidroxibenzoico.

El ácido parahidroxibenzoico se titula mejor usando azul de bromotimol como indicador.

Con solución de cloruro férrico da un precipitado amorfo amarillo, soluble en exceso de reactivo.

Calentando a 200-220°C se descompone casi cuantitativamente en CO₂ y fenol.

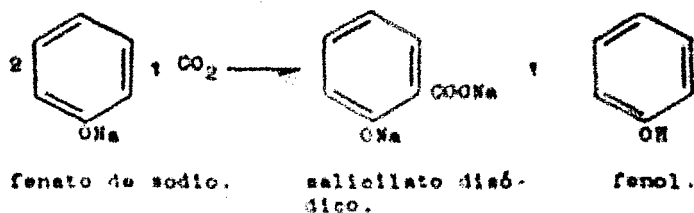
Fundido con anhídrido fosfórico y ácido sulfúrico da fenolftaleína.

Con PCl₅ da compuestos complejos que contienen fósforo.

Es inatacable con SOCl₂. Sin embargo, el parahidroxibenzoato de sodio da con el SOCl₂, cloruro de parahidroxibenzoil, aceitoso.

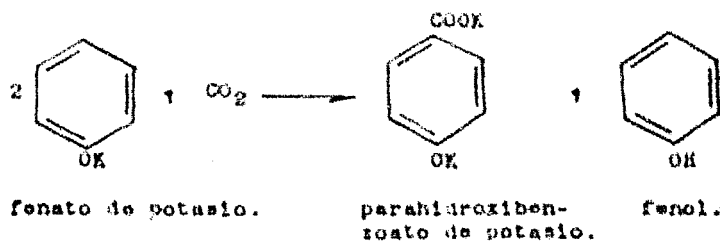
El ácido parahidroxibenzoico en solución con sosa diluida, - al reaccionar con sulfato de dimetilo de parametoxibenzoato de - metilo, al cual a la ebullición con álcali adicional y acidificaciones subsiguientes, da 80-84% de rendimiento de ácido parametoxibenzoico de punto de fusión 104°C.

OBTENCION:- Kolbe encontró que si el fenolato de sodio es calentado en corriente de CO₂ se forma salicilato disódico y fenol, de acuerdo con la siguiente ecuación:



Otteniéndose también algo de parahidroxibenzoato disódico -- como subproducto.

Si en lugar de fenato de sodio se usa el de potasio, se forma parahidroxibenzoato de potasio como producto principal y un poco de ortohidroxibenzoato de potasio como subproducto:



La reacción de Kolbe es llevada a cabo a una temperatura de 170-180°C y fué patentada como el primer método útil para la producción de ácido salicílico en gran escala.

Tomando la reacción de Kolbe como base, han sido descritos varios métodos para obtener el ácido parahidroxibenzoico.

Uno de éstos métodos, usado industrialmente, es el descrito por Krajčman (7):

Se agrega fenol a una solución de hidróxido de potasio al -- 50%; el fenato de potasio así obtenido es secado a una temperatura de 105°C y a 15 mm. de Hg de presión.

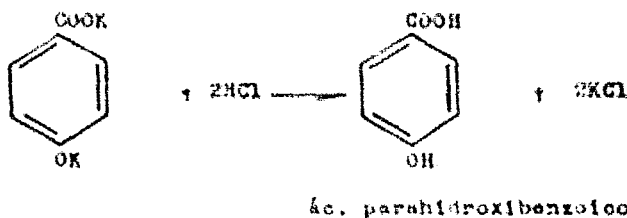
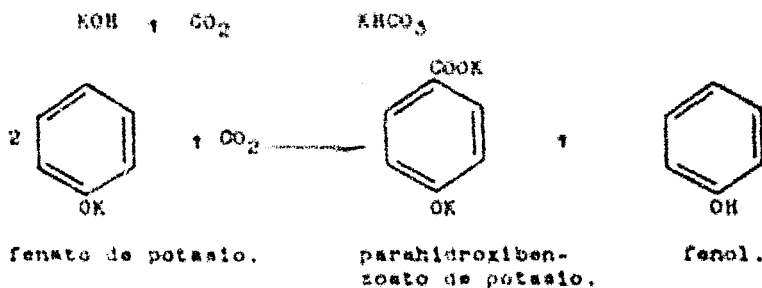
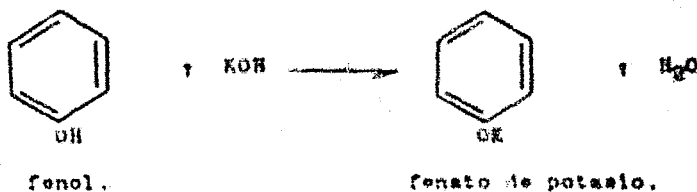
Se calienta el fenato de potasio a 205°C y se introduce una corriente de CO_2 durante 20 minutos, con objeto de que reaccione con el hidróxido de potasio que se encuentra libre. Se debe tener cuidado de no admitir CO_2 a una temperatura menor a 180°C, porque se formaría ácido salicílico.

Después de esta precarbonatación, el fenato de potasio es recarbonatado en tres etapas. La temperatura de carbonatación es de 200-220°C y debe tenerse cuidado de no exceder los 220°C, porque el ácido parahidroxibenzoico se descompone arriba de esa temperatura en fenol y CO_2 . La primera carbonatación se tarda cerca de diez horas a 4-6 atmósferas de presión. Después de este tiempo el fenol producido es destilado al vacío. Siguen dos carbonataciones de cerca de dos horas cada una, destilando al vacío el fenol producido al final de cada carbonatación. El fenol recuperado representa aproximadamente el 35% del cargado inicialmente.

Al residuo que queda después de la última destilación se le agrega agua suficiente para dar una solución completa. Esta operación debe llevarse a cabo a una temperatura abajo de 100°C, porque las soluciones alcalinas del ácido parahidroxibenzoico se descomponen al hervir.

El álcali es neutralizado con ácido clorhídrico y la solución se diluye con agua; se agregan carbón, bisulfito de sodio y polvo de zinc a 60°C. La solución es filtrada y el ácido parahidroxibenzoico es precipitado con ácido clorhídrico a 60°C.

Reacciones efectuadas en este método:



Giral y Rejhan describen un método para obtener el ácido parahidroxibenzoico, método que es una adaptación de la reacción de Kolbe y que es útil (7) aún industrialmente cuando se dispone de ácido salicílico en grandes cantidades, debido a que primero hay que obtener el salicilato de potasio, que servirá de materia prima en la obtención del ácido parahidroxibenzoico.

El método es (4) el siguiente:

Sustancias:- 60 g. de salicilato potásico; HCl conc.; carbón --

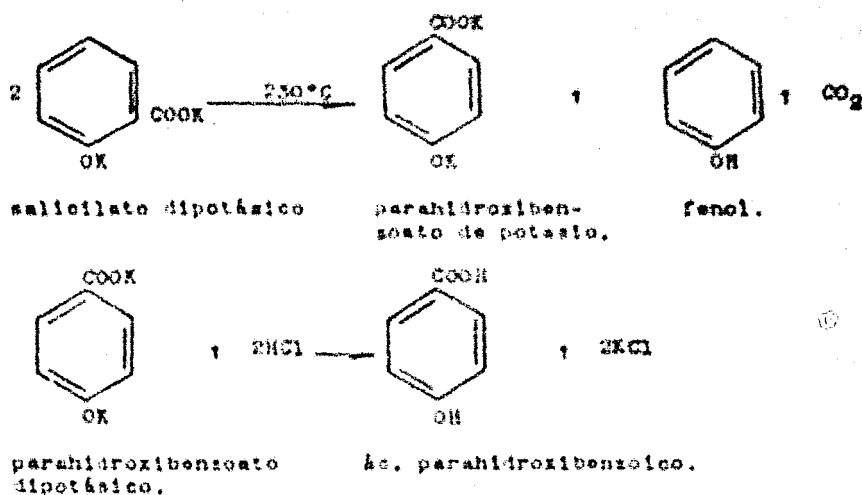
decolorante.

Material:- Matraz redondo (1000 ml.); baño de arena; embudo - para filtrar en caliente; matraz Kitasato mediano y embudo Michner pequeño.

Duración:- Dos días.

Procedimiento:- Se introduce el salicilato potásico en un matraz redondo y espacioso y se calienta en baño de arena a 240-250°C -- (temperatura del baño) hasta que el desprendimiento de fenol sea insignificante (2-4 hs.). La masa oscura, una vez enfriada, se disuelve en la menor cantidad posible de agua, se agita con carbón y se filtra. El líquido, todavía de un color pardo muy oscuro, se precipita con ácido clorhídrico concentrado hasta reacción azul - al congo (unos 30 ml.); el precipitado, de un color pardo, se --- filtra con vacío y se lava con poca agua. El precipitado húmedo - se disuelve en la menor cantidad posible de agua a la ebullición (250-400 ml.); se añade carbón, se hierve unos minutos agitando y se filtra en embudo de agua caliente, dejando cristalizar por en- friamiento. Si los cristales separados no son completamente blan- cos, una vez recogidos por filtración, se recrystalizan de igual manera, en la menor cantidad posible de agua decolorando con car- bón y filtrando en caliente.

Reacciones efectuadas en este método:



Este método tiene como principal desventaja el difícil control de la temperatura, ya que si ésta es baja, no se lleva a cabo la isomerización y si es alta, se descompone el ácido parahidroxibenzoico formado. Además, aún agitando continuamente, se pega el contenido del matraz en el fondo del mismo. Por todas estas razones este método produce rendimientos prácticos muy bajos.

La transposición del ácido ortohidroxibenzoico (ácido salicílico) en el isómero en para, sólo tiene lugar calentando la sal de potasio y no se verifica con la sal de sodio. El mismo efecto isomerizante del potasio lo tienen también el rubidio y el talio; el salicilato de rubidio se isomeriza a 250°C y el salicilato de talio a 300°C .

El siguiente método es una modificación del anterior y es -- descrito por Gilman y Blatt (9) en la siguiente forma:

En una cápsula de porcelana de 20 cm. se colocan 60 g. (0.43 moles) (Nota 1) de K_2CO_3 , 100 g. (0.725 moles) de ácido salicílico puro y 150 cc. de agua; se agitan lentamente y la solución se evapora a baño María hasta obtener una pasta espesa, la cual se enfría, se separa, se parte en pequeños trozos y se seca a la estufa durante dos horas a 105-110°C.

El sólido obtenido se tritura lo más finamente posible y se seca otra vez durante dos horas a 105-110°C y después se muele finamente.

La mezcla fina de salicilato potásico y carbonato de potasio se coloca en un matraz de fondo redondo de 500 ml. el cual se coloca en un baño de arena, de tal modo que quede envuelto en ésta hasta el cuello (Nota 2); se calienta a 240°C (Nota 3) y se mantiene esta temperatura durante una y media horas. Durante este tiempo, el sólido del matraz se agita de vez en cuando con un agitador de vidrio encorvado en un extremo.

Cuando la reacción se ha terminado (Nota 4) el producto se pasa todavía caliente a un matraz de dos litros que contiene un litro de agua caliente. El matraz de reacción se lava con algunas porciones de la solución caliente. La solución alcalina se acidula con ácido clorhídrico concentrado (aproximadamente 75 ml.), se calienta hasta que casi hierva, se trata con 5 a 6 g. de carbón decolorante y se filtra para separar pequeñas cantidades del isómero en para. El filtrado se concentra hasta un volumen aproximado de 300 cc. y se deja enfriar. Esta segunda cosecha de ácido --

crudo se filtra con succión y se une a la porción principal, el peso total del ácido parahidroxibenzoico crudo es de 40-45 g. y funde a 208-211°C.

El ácido crudo se disuelve en 300 cc. de agua caliente, se hierve por unos minutos con 4 a 5 g. de carbón decolorante y se filtra. El líquido filtrado se enfría al chorro del agua y el producto se filtra con succión y se lava con 10-15 cc. de agua fría. El ácido purificado pesa 33-40 g. (70-80% del rendimiento teórico) y funde a 211-212°C.

Nota 1.- Se emplea un exceso de carbonato de potasio para evitar que la masa se empaste cuando se calienta después. Aunque la mezcla original es fuertemente alcalina, no se obtiene una solución clara hasta que se calienta la cápsula.

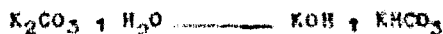
Nota 2.- De esta forma el fenol formado en la reacción destila fuera de la mezcla y por lo tanto la operación debe llevarse a cabo en campana.

Nota 3.- La temperatura que se consigna es la del baño de arena, la interna es de aproximadamente 230°C y debe controlarse cuidadosamente, porque a temperaturas más altas se produce una descomposición.

Nota 4.- Se puede averiguar que la reacción ha sido completa tratando una pequeña porción de la masa con 3 a 4 cc. de agua caliente y acidificando con ácido clorhídrico concentrado. Como el ácido parahidroxibenzoico es relativamente soluble y el ácido salicílico lo es muy poco, la ausencia de precipitado en la solución ti

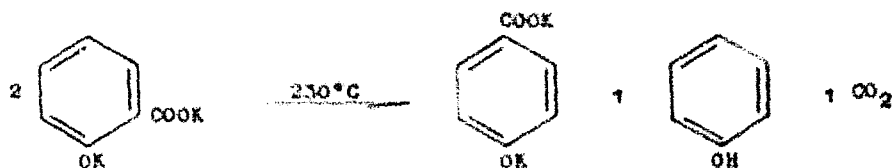
bia indica que la reacción ha tenido lugar completamente.

Reacciones efectuadas en este método:



ác. salicílico.

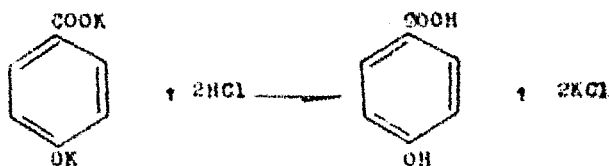
salicilato dipotásico.



salicilato dipotásico.

parahidroxibenzoato dipotásico.

fenol.

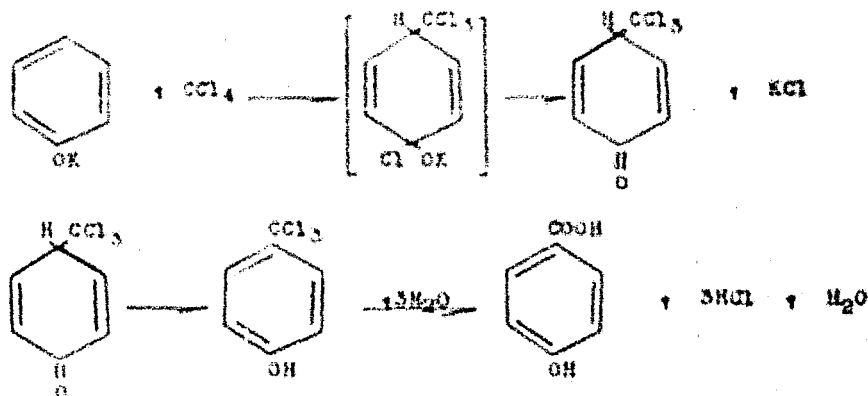


parahidroxibenzoato dipotásico.

ác. parahidroxibenzoico.

Este método elimina la posible formación de empastamientos de la mezcla reaccionante en el fondo del matraz durante el calentamiento, mediante la adición de un exceso de carbonato potásico, que actúa como fundente. Sin embargo, aún existe el problema del control de la temperatura, que refleja su influencia en la obtención de un rendimiento bastante bajo.

Otro método para preparar el ácido parahidroxibenzoico (7) - se basa en la reacción de Reimer y Tiemann. El fenato de potasio es calentado en solución alcalina de tetracloruro de carbono; el producto principal de la reacción es ácido parahidroxibenzoico -- obteniéndose algo de ácido salicílico como subproducto.



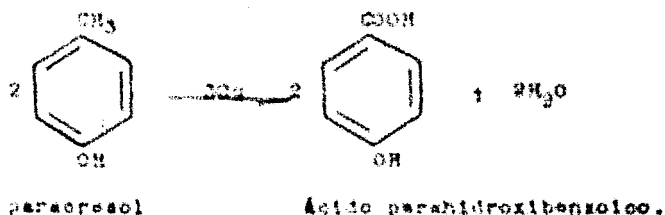
Otro método utilizado industrialmente, consiste (4) en calentar la sal dipotásica del ácido salicílico a 180°C y a presión en autoclaves. Así se logra una isomerización total del ácido salicílico, en lugar de isomerizarse la mitad, como ocurre con algunos de los métodos antes descritos.

También se ha reportado (5) una completa transformación del ácido salicílico a ácido parahidroxibenzoico cuando la sal dipotásica de éste ácido se trata calentándolo al vacío y calentándolo después en atmósfera de CO_2 .

Hasta aquí se han descrito métodos en los cuales se utilizan ácido salicílico o fenol como materias primas, pero hay otros métodos que utilizan otros materiales como punto de partida. Entre

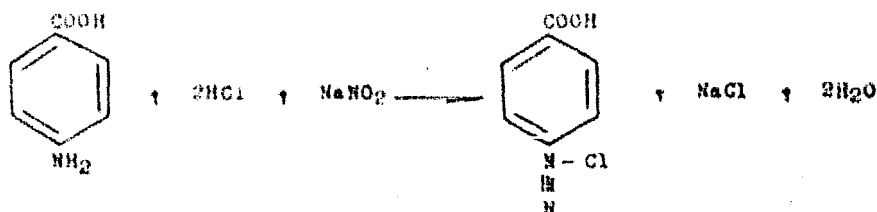
Allos se pueden citar los siguientes:

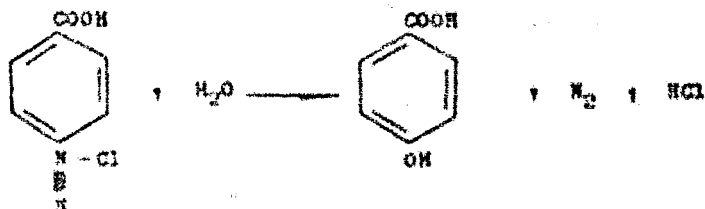
El paracresol o ácido parahidroxibenzoico (7) cuando se funde con hidróxido de potasio o de sodio, generalmente en presencia de agentes oxidantes como óxido de plomo, fénico o peróxido de manganeso. La reacción puede ser representada como sigue:



El ácido parahidroxibenzoico también se puede obtener (3) calentando el paracresol a 70°C con exceso de piro-sulfato de potasio para formar el paracresol-sulfato de potasio, que es calentado con hidróxido de potasio y permanganato de potasio. Se pasa una corriente de anhídrido sulfúrico a la mezcla, para eliminar el exceso de permanganato de potasio y finalmente se acidula con ácido clorhídrico, se calienta para que se hidrolice el éster sulfúrico. Por enfriamiento se cristaliza el ácido.

El ácido parahidroxibenzoico se obtiene por diazotación del ácido para-aminobenzoico y descomposición del compuesto que resulta por ebullición con agua:





El ácido clorobenzoico ha sido también (7) usado en la preparación del ácido parahidroxibenzoico. Este compuesto fué calentado con CO_2 a 350°C y a una presión de 150 atmósferas en presencia de fosfato hidrónico. Se obtuvo una mezcla de ácido de bifenilo, ácido salicílico y ácido parahidroxibenzoico. La reacción es catalizada con cobre y compuestos de cobre.

En el desarrollo de éste trabajo se obtuvo el ácido parahidroxibenzoico mediante una hidrólisis, en medio ácido, del éster propílico o nipasol, según la siguiente técnica:

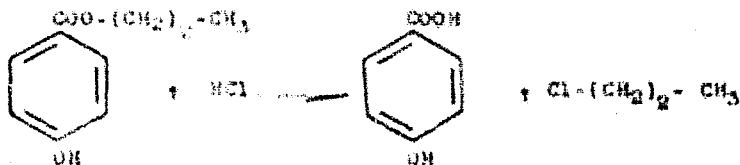
Se tratan 15 g. del éster propílico del ácido parahidroxibenzoico con solución de ácido clorhídrico al 20% (500 ml.) en un matraz redondo con refrigerante de aire. Se hierve suavemente a reflujo agitando continuamente hasta que desaparece la parte aceitosa y transparente en un principio y al final ligeramente amarillenta (unas cuatro horas, aproximadamente).

Se deja enfriar y se filtra con succión, lavando el precipitado con agua helada hasta que la solución que pasa el filtro no da reacción de cloruros. La solución que pasa el filtro se concentra y se enfría. El precipitado obtenido se une al primero -----

después de lavarlo con agua helada, como en el caso anterior.

El precipitado así obtenido se seca a la estufa a 105-110°C durante dos horas.

Las reacciones efectuadas en este método son las siguientes:



nipasol

ác. parahidroxibenzoico, cloruro de propilo

Rendimiento teórico 34.4 g.

Rendimiento práctico 31.1 g.

% de rendimiento obtenido 90.4 %

Punto de fusión del ácido parahidroxibenzoico obtenido: 212°C

Equivalente de neutralización del ácido parahidroxibenzoico obtenido: 135.

Como puede apreciarse, este método original nuestro es muy fácil de practicar y además produce un gran rendimiento. El nipa-sol es ya un producto comercial que se encuentra con facilidad en el mercado a precio reducido. Por todas estas razones considera-mos que este método es el que debe usarse con preferencia para la producción del ácido parahidroxibenzoico.

El ácido parahidroxibenzoico se puede diferenciar del ácido benzoico en que el primero es insoluble en sulfuro de carbono y

el segundo es soluble. Aplicando esta propiedad se pueden separar ambos ácidos de una mezcla de ellos.

El ácido parahidrobenzoico se puede distinguir y separar del ácido ortohidrobenzoico (ácido salicílico) en que el primero es insoluble en cloroformo y el segundo es soluble en él. Otra propiedad de estos ácidos usada con el mismo objeto, es la de que el ácido salicílico es soluble y el parahidrobenzoico no. -- Tales ácidos se pueden distinguir en que el salicílico con el cloruro férrico da una coloración azul oscura y con el parahidrobenzoico da un precipitado amarillo amorfo, soluble en exceso de reactivo. Otra propiedad que ha sido utilizada con este propósito es la mayor solubilidad de ciertas sales del ácido salicílico -- (7). Una patente describe la separación de diferentes ácidos benzoicos sustituidos isoméricamente por neutralización selectiva -- con ácidos minerales. Una patente japonesa protege otro método -- para la separación de los ácidos para y ortohidrobenzoico. Dice que una sal alcalina del ácido salicílico es 30 veces más soluble que la del ácido parahidrobenzoico.

El ácido parahidrobenzoico se diferencia del ácido metahidrobenzoico en que el primero, fundido con anhídrido itálico y ácido sulfúrico da fenilftaleína y el segundo no. --

C A P Í T U L O I I I .

ESTERES DIVERSOS DE DICHO ÁCIDO. OBTENCIÓN Y NOMENCLATURA.-

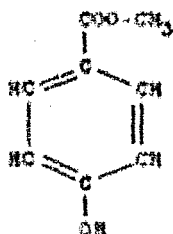
Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico más comúnmente --- usados en preparaciones farmacéuticas, cosméticas y productos --- alimenticios, son los ésteres metílico, etílico, propílico y butí--- lico. La longitud de la cadena alifática máxima de mayor efectivi--- dad práctica en estos ésteres parece ser de tres o cuatro carbo--- nos, es decir, los ésteres propílico y butílico, puesto que los - ésteres más bajos son mas solubles pero menos activos, (13) y los más altos son tan insolubles, que una cantidad suficiente para la inhibición es difícil conseguir en solución acuosa.

ESTER METILICO DEL ÁCIDO PARAHIDROXIBENZOICO.-

SINONIMIA:- Ester metílico del ácido paraoxibenzoico; éster meti--- lico del ácido 4 hidroxibenzoico; éster metílico del ácido 4 oxi--- benzoico; parahidroxibenzoato de metilo; paraoxibenzoato de meti--- lo; 4 hidroxibenzoato de metilo; 4 oxibenzoato de metilo; Nipagi--- na; Metilparabeno; Parasept metílico; Solbrol; Nipagin M; Tegosept M.

FORMULA EMPÍRICA:- $C_9H_9O_3$

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 162.08

COMPOSICION CENTENAL:-

Carbono	63.18 %
Hidrógeno	5.26 %
Oxígeno	31.56 %

PUNTO DE FUSION:- 125-127°C (7), (13)

El parahidroxibenzoato de metilo se presenta en (12) cristales blancos o en polvo blanco cristalino. Es inodoro o tiene un débil olor característico y ligero sabor urente.

El éster metílico es capaz de existir en dos modificaciones cristalinas (10); cuando este compuesto es sublimado y los vapores de sublimación son enfriados, se obtiene un producto que funde a 110°C; cuando los vapores de sublimación no son enfriados, el éster resultante funde a 126°C.

Las dos modificaciones (7) son claramente distinguidas al microscopio de polarización. Por recristalización del producto --

de más bajo punto de fusión se obtiene la sustancia con el punto de fusión más alto.

SOLUBILIDAD:-

100 g. de:	Disolvent:		
Agua a 10°C (13)	0.20 g. de parahidroxibenzoato de metilo		
Agua a 25°C	0.25 g.	"	"
Agua a 80°C	2.0 g.	"	"
Metanol a 25°C	20.0 g.	"	"
Etanol a 25°C	62.0 g.	"	"
Propilenglicol a 25°C	20.0 g.	"	"
Glicerina a 25°C	1.2 g.	"	"
Aceite de cacahuete a			
25°C	0.5 g.	"	"
Acetona a 25°C	64.0 g.	"	"
Benceno a 25°C	0.7 g.	"	"
Klor a 25°C	23.0 g.	"	"
CCl ₄ a 25°C	0.1 g.	"	"
Aceite Mineral U. S. P.			
a 25°C	0.01 g.	"	"

IDENTIFICACION:- El éster metílico del ácido parahidroxibenzoico puede identificarse de la siguiente manera (14):

Disolver 500 mg. del éster en 10 ml. de hidróxido de sodio 1N y hervir durante 30 minutos, permitiendo a la solución evapo--

rarse hasta un volumen de cerca de 5 ml.. Enfriar, acidificar la solución con ácido sulfúrico diluido; filtrar los cristales producidos, lavarlos varias veces con pequeñas porciones de agua y secar en un desecador con ácido sulfúrico. El ácido parahidroxibenzoico obtenido funde entre los 212 y los 215°C.

La Verificación de los Resultados Unidos pide que se hagan al éster metílico del ácido parahidroxibenzoico las siguientes pruebas de purosas:

Residuo a la ignición:- No da más de 1% de residuo a la ignición.

Índice:- Calentar 500 mg. del éster en 10 ml. de agua a 80°C; enfriar y filtrar; el filtrado es neutro o ácido al papel tornasol.

Cloruros:- Calentar los gramos del éster en 100 ml. de agua, enfriar, agregar agua para restaurar el volumen original y filtrar a través de algodón. A 10 ml. del filtrado agregar un mililitro de ácido nítrico y un mililitro de solución de nitrato de plata 0.1N. Cualquier turbidez producida no deberá exceder a la que se produce en un blanco al cual se le agregó 0.5 ml. de ácido clorhídrico 0.02N (350 ppm).

Sulfatos:- A 10 ml. del filtrado obtenido en la prueba de cloruros, agregar unas cuantas gotas de solución de cloruro de bario 1N; se debe observar una ausencia de turbidez durante 10 minutos.

DETERMINACIÓN:- En un matraz (12) pónganse unos dos gramos exactos de ácido parahidroxibenzoico, secado previamente a 80°C durante

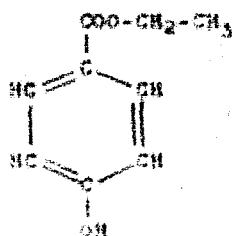
te dos horas; agréguese 40 cc. de hidróxido de sodio 1N y láven-
se las paredes del matraz con agua. Cúbrase el matraz con un vi-
drio de reloj, hiérvasse suavemente durante una hora y enfriese. -
Agréguese unas cinco gotas de azul de bromotimol y valdrese el -
exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1N hasta igualar
el color de una solución tampón de pH 6.5 que contenga igual can-
tidad de indicador. La solución tampón contiene 20 cc. de solu-
ción 0.2N de fosfato monopotásico y 15.2 cc. de solución 0.1N de
hidróxido de sodio diluido hasta hacer 100 cc.. Hecótese una de-
terminación en blanco, con los mismos reactivos y de igual manera
y hágase la corrección necesaria. Cada centímetro cúbico de solu-
ción normal de álcali, equivale a 102.1 mg. de éster metílico del
ácido parahidroxi benzoico.

ESTER ETILICO DEL ACIDO PARAHIDROXI BENZOICO.-

SINONIMIA:- Ester etílico del ácido parahidroxi benzoico; éster etili-
co del ácido 4 hidroxi benzoico; éster etílico del ácido 4 oxiben-
zoico; parahidroxi benzoato de etilo; paraoxibenzoato de etilo; --
4 hidroxi benzoato de etilo; 4 oxibenzoato de etilo; Etilparabeno;
Iparacet etílico; Tegacet E; Nipagin A.

FORMULA QUIMICA:- $C_{10}H_{10}O_2$

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 166.10

COMPOSICION CENTRAL:-

Carbono	65.07 %
Hidrógeno	6.03 %
Oxígeno	28.90 %

PUNTO DE FUSION:- 116-118°C (7), (13)

El éster etílico del ácido parahidroxibenzoico se presenta - en forma de polvo blanco o en cristales blancos. Es inodoro e insaboro.

SOLUBILIDAD:-

100 g. de:

Disolventes:

Agua a 10°C (13)

0.07 g. del éster etílico

Agua a 25°C

0.17 g. " "

Agua a 50°C

0.86 g. " "

Metanol a 25°C

115.00 g. " "

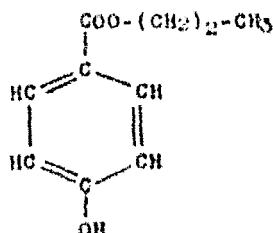
100 g. del	Disolventes:
Etilanol a 25°C	70.00 g. del éster etílico
Propilenglicol a 25°C	25.00 g. " "
Glicerina a 25°C	0.50 g. " "
Aceto de eucalipto a 25°C	1.00 g. " "
Acetona a 25°C	54.00 g. " "
Benceno a 25°C	1.65 g. " "
Eter a 25°C	43.00 g. " "
CO ₂ a 25°C	0.90 g. " "
Aceto Mineral U. S. P. a 25°C	0.025 g. " "

ESTER PROPILO DEL ACIDO PARAHIPOXIBENZOICO.-

SINONIMIA:- Ester propílico del ácido paraoxibenzoico; éster propílico del ácido 4 hidroxiibenzoico; éster propílico del ácido 4 - oxibenzoico; parahidroxiibenzoato de propilo; paraoxibenzoato de - propilo; 4 hidroxiibenzoato de propilo; 4 oxibenzoato de propilo; Propilparabeno; Parasept propílico; Tegosept P.; Nipasol M.

FORMULA EMPIRICA: C₁₀H₁₀O₃

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 190.11

COMPOSICION CENTESIMAL:-

Carbono	66.68 %
Hidrógeno	6.67 %
Oxígeno	26.65 %

PUNTO DE FUSION:- 95-98°C (14), (12)

El éster propílico del ácido parahidroxibenzoico se presenta en cristales incoloros o en polvo blanco cristalino. Es inodoro o tiene un olor débil y característico.

SOLUBILIDAD:-

100 g. de:

Disuuelven:

Agua a 10°C (13)	0.025 g. del éster propílico
Agua a 25°C	0.05 g. " "
Agua a 80°C	0.30 g. " "
Metanol a 25°C	124.00 g. " "
Etanol a 25°C	95.00 g. " "
Propilglicol a 25°C	26.00 g. " "
Glicerina a 25°C	0.4 g. " "
Acetato de cacahuate a 25°C	1.4 g. " "
Acetona a 25°C	105.00 g. " "
Benceno a 25°C	3.00 g. " "
Eter a 25°C	50.00 g. " "
CCl ₄ a 25°C	0.8 g. " "
Acetato Mineral H. S. P. a 25°C	0.03 g. " "

IDENTIFICACION:- Dissolver (14) 500 mg. del éster en 10 ml. de hidróxido de sodio 1N y hervir durante 30 minutos. Permitir la evaporación hasta un volumen de cerca de 5 ml.. Enfriar la mezcla y acidificar cuidadosamente con ácido sulfúrico diluido. Filtrar después de enfriar. Lavar varias veces con pequeñas porciones de agua y secar en desecador de ácido sulfúrico. El ácido parahidroxibenzoico liberado funde entre 212-215°C.

La siguiente reacción se da para identificar sólo a los ésteres propílico o benzílico:

Trátase (16) una pequeña porción del éster con un centímetro cúbico de una solución al 1% de m-nitrobenzaldehído en ácido sulfúrico concentrado y calentar la mezcla con precaución. El éster propílico da un color rojo con sensibilidad de 0.05 mg.; el éster benzílico da un color amarillo en frío llegando a ser verde al calentarse. Se vuelve amarillento si hay menos de 0.7 mg. de éster benzílico y tiene una sensibilidad de 0.3 mg..

La Farmacopea de los Estados Unidos (14) describe las siguientes pruebas de pureza para éste éster:

Acidez:- Calentar 500 mg. del éster en 10 ml. de agua a 60°C, enfriar y filtrar. El filtrado es neutro o ácido al tornasol.

Residuo a la ignición:- De no más de 0.05% de residuo.

Cloruros:- Calentar un gramo del éster en 50 ml. de agua, enfriar, agregar agua hasta completar el volumen original y filtrar 25 ml. de la solución filtrada no muestra más cloruros que los --

que corresponden a 0.25 ml. de ácido clorhídrico 0.02N (350 ppm).

Sulfatos: A 10 ml. del filtrado obtenido en la prueba de cloruros agregar tres gotas de ácido clorhídrico diluido y 5 gotas de cloruro de bario 1N: No se produce turbidez en diez minutos.

DETERMINACIÓN: Colocar en un matraz aerea de 25 g. exactamente pesados de propilparafeno previamente secado a 60°C durante dos horas; agregar 40 ml. de hidróxido de sodio 1N y lavar las paredes del matraz con agua. Cubrir con un vidrio de reloj. Hervir suavemente por una hora y enfriar. Agregar 5 gotas de azul de bromotimol (disolver 0.10 g. de azul de bromotimol en 100 cc. de alcohol de 50% y filtrar si es necesario) y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1N hasta encontrar el color de una solución tampón de pH 6.5 conteniendo la misma cantidad de indicador. La solución tampón contiene 25 ml. de solución 0.2N de fosfato monopotásico y 19.2 cc. de solución 0.1N de hidróxido de sodio diluido hasta hacer 100 cc.. Ejecutar una determinación en blanco con las mismas cantidades de los mismos reactivos y de la misma manera. Cada mililitro de hidróxido de sodio 1N equivale a 100.2 mg. de $C_{10}H_{12}O_3$.

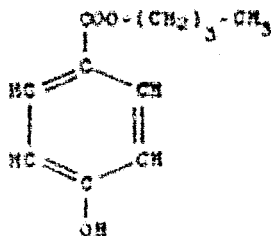
ESTER BUTÍLICO DEL ÁCIDO PARAHIPOXIBENZOICO.-

SINONIMIA: Ester butílico del ácido paraoxibenzoico; éster butílico del ácido 4 hidroxiibenzoico; éster butílico del ácido 4 oxibenzoico; parahidroxiibenzoato de butilo; paraoxibenzoato de buti-

lo; 4 hidroxibenzoato de butilo; 4 oxibenzoato de butilo; Butilpa
rabeno; Parasept butílico; Tegosept B.; Butoben.

Fórmula empírica: $C_{11}H_{14}O_3$

Fórmula desarrollada:



Peso molecular: 194.12

Composición centesimal:

Carbono	68.05 %
Hidrógeno	7.22 %
Oxígeno	24.73 %

Punto de fusión: 69-71°C (13)

El éster butílico del ácido parahidroxibenzoico se presenta en cristales blancos o en forma de polvo blanco cristalino. Es inodoro.

SOLUBILIDAD:-

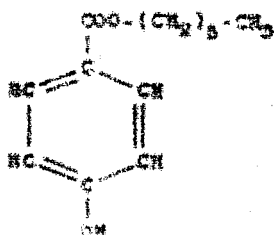
100 g. de:	Disueltos:			
Agua a 10°C (13)	0.005 g. del éster butílico			
Agua a 25°C	0.02	g.	"	"
Agua a 40°C	0.15	g.	"	"
Metanol a 25°C	220.00	g.	"	"
Etolol a 25°C	210.00	g.	"	"
Propilenglicol a 25°C	110.00	g.	"	"
Glicerina a 25°C	0.3	g.	"	"
Aceto de cacahuete a 25°C	5.00	g.	"	"
Acetona a 25°C	240.00	g.	"	"
Benceno a 25°C	40.00	g.	"	"
éter a 25°C	150.00	g.	"	"
CCl ₄ a 25°C	1.00	g.	"	"
Aceto Mineral U. S. P. a 25°C	0.1	g.	"	"

ESTER HEXILICO DEL ACIDO PARAHIROXIBENZOICO.-

SINONIMIA:- Ester hexílico del ácido paraoxibenzoico; éster hexílico del ácido 4 hidroxi benzoico; éster hexílico del ácido 4 oxibenzoico; parahidroxi benzoato de hexilo; paraoxibenzoato de hexilo; 4 hidroxi benzoato de hexilo; 4 oxibenzoato de hexilo; hexilparabeno; parahexilico.

FORMULA EMPIRICA:- C₁₃H₁₈O₃

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 222.27

COMPOSICION CENTesimal:-

Carbono	70.24 %
Hidrógeno	8.16 %
Oxígeno	21.60 %

PUNTO DE FUSION:- 42-46°C (18)

El éster hexílico del ácido parahidroxibenzoico se presenta en forma de cristales blancos o en forma de polvo blanco cristalino.

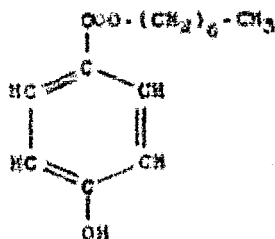
SOLUBILIDAD:- El éster hexílico del ácido parahidroxibenzoico es insoluble en agua fría o caliente; poco soluble en glicerina en caliente; soluble en cloroformo, tetracloruro de carbono y disulfuro de carbono y bastante soluble en metanol, etanol, acetona, éter sulfúrico.

ESTER HEPTILICO DEL ACIDO PARAHIDROXIBENZOICO..

SINONIMIAS:- Éster heptílico del ácido parahidrobenzoico; éster heptílico del ácido 4 hidroxibenzoico; éster heptílico del ácido --- 4 oxibenzoico; parahidrobenzoato de heptilo; parahidrobenzoato de heptilo; 4 hidroxibenzoato de heptilo; 4 oxibenzoato de heptilo; heptilparaheno; parahex: heptílico.

FORMULA EMPIRICA:- $C_{21}H_{26}O_3$

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 226.2

COMPOSICION CENTesimal:-

Carbono	71.16 %
Hidrógeno	6.53 %
Oxígeno	20.32 %

PUNTO DE FUSION:- 45°C (16)

El éster heptílico del ácido parahidrobenzoico se presenta en forma de cristales blancos o en forma de polvo blanco cristalino.

talino.

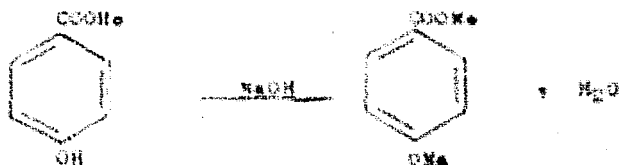
SOLUBILIDAD: El éster naptílico del ácido parahidroxibenzoico es insoluble en agua fría o caliente; poco soluble en glicerina en caliente; soluble en cloroformo, tetracloruro de carbono y en disulfuro de carbono y bastante soluble en metanol, etanol, acetona y éter sulfúrico.

En atención a la solubilidad de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico es interesante observar que con la elevación del peso molecular disminuye (7) su solubilidad en agua mientras que -- aumenta en solventes orgánicos y aceites. Esta es la razón por la que una mezcla de ésteres más bajos y más altos se usa frecuentemente para la preservación de emulsiones que contienen una fase orgánica y una fase acuosa.

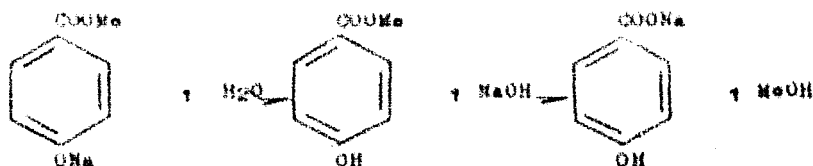
Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico son estables al -- aire y son resistentes a la hidrólisis en agua fría o caliente -- (13). De acuerdo con estudios de laboratorio, no muestran hidrólisis (13) bajo las condiciones usuales de esterilización. Soluciones acuosas y soluciones tampónes a un pH de 6 fueron calentadas por las horas a 100°C y por 30 minutos a 120°C respectivamente. -- No se detectó hidrólisis alguna. Lo mismo se observó a un pH de 5. Estos mismos períodos de calentamiento produjeron una ligera cantidad de hidrólisis a un pH de 8; subiendo a cerca de 6% con el --

éster propílico. En general, la resistencia a la hidrólisis aumenta con el tamaño de la cadena del lado alquílico y con la ramificación de la cadena. En soluciones tampónes a un pH de 3, 7 y 9 a 25°C no se notó hidrólisis en estas resinas.

Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico pueden formar sales de metales (7); debido a que tienen un grupo hidroxil libre, actúan como ácidos libres.



El uso de las sales de metales alcalinos y especialmente de sales de sodio en lugar de los ésteres libres, ha sido sugerido por su mucho más alta solubilidad en agua. Pero se deben observar ciertas precauciones en relación con esta práctica. Cuando se preparan soluciones acuosas, la temperatura no debe exceder a los 30°C. Siendo sales de un álcali fuerte con un ácido débil, las soluciones acuosas de éstos compuestos tienen una reacción alcalina. Consecuentemente siempre hay peligro de que el éster esté hidrolizándose:

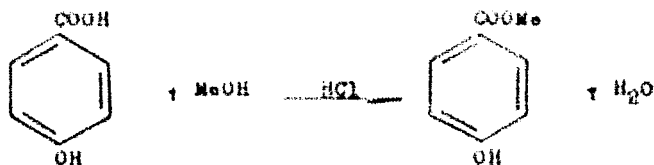


Por la misma razón nunca deben ser almacenadas las sales de

sodio, en soluciones acuosas.

Los sales de zinc de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico también han sido sugeridas como antiépticos. Su preparación es simple. El éster disuelto en una cantidad equivalente de solución de soda cáustica diluida, se trata con una solución acuosa de sulfato de zinc. La sal de zinc precipita. Es filtrada, lavada y secada.-

Obtención:- Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico pueden ser preparados por cualquiera de los métodos generales para la síntesis de ésteres (7). El método más comúnmente usado es la esterificación directa del ácido parahidroxibenzoico con el alcohol requerido, en presencia de un catalizador ácido:



El ácido clorhídrico ha sido usado como catalizador en la preparación de los ésteres metílico, etílico y propílico. Más conveniente para la manufactura en gran escala es el uso del ácido sulfúrico. Para el propósito de purificación, los productos de reacción crudos son recristalizados en un solvente adecuado.

El éster metílico se puede obtener con un rendimiento de 84% (18) de la siguiente manera: Se refluja durante diez horas --

una mezcla de 134 g. de ácido parahidroxibenzoico, 160 g. de alcohol metílico y 10 g. de ácido sulfúrico concentrado; se neutraliza la solución con bicarbonato de sodio y se destila el exceso de alcohol metílico. Después se trata con carbón decolorante y se cristaliza por enfriamiento. Los ésteres etílico, propílico e isopropílico se preparan semejantemente y todos se recristalizan de una solución en ácido acético glacial.

Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico se obtienen fácilmente reflujiendo el ácido y el alcohol en presencia de un catalizador que generalmente es ácido sulfúrico. Sin embargo, la etapa difícil en su obtención corresponde a la separación, después del reflujo, del éster producido y el alcohol que se puso en exceso, ya que éste último disuelve al primero. Esta separación es fácil en caso de los ésteres inferiores: metílico, etílico, propílico e isopropílico, porque éstos alcohólos son miscibles en agua y --- siendo los ésteres superiores escasamente solubles en ella, se pueden hacer precipitar agregándoles agua fría. O también podrían dejarse evaporar los alcohólos, ya que son bastante volátiles, permitiendo cristalizar a los ésteres. Pero desde el éster butílico en adelante no sucede así, porque los ésteres no son precipitados por el agua ya que los alcohólos respectivos no son miscibles en ella, separándose la solución del éster en el alcohol en forma de aceite.

El método descrito anteriormente produce rendimientos bastante buenos para obtener los ésteres metílico, etílico, propílico e isopropílico, pero para obtener ésteres superiores éste rendimiento

to es ve afectada seriamente por las razones siguientes en el párrafo anterior.

Existe un método de obtención de ésteres del ácido parahidroxi benzoico en el cual se practica una destilación con arrastre de vapor de agua con el objeto de separar el alcohol en exceso y el éster formado. Dicho método es como sigue:

El parahidroxi benzoato de butilo se obtiene (18) reflujiendo durante tres horas una mezcla de 60 g. de ácido parahidroxi benzoico, 140 ml. de alcohol butílico, 75 ml. de benceno y 2 g. de ácido sulfúrico concentrado. El agua formada, 10 ml., es removida -- apropiadamente. Se enfría, se neutraliza al papel tornasol con solución de hidróxido de sodio diluido; después se hace exactamente ácido con ácido acético diluido. Se destila con arrastre de vapor de agua para dar como residuo parahidroxi benzoato de butilo con un rendimiento de 82%.

De esta manera se preparan (18) los siguientes ésteres parahidroxi benzoicos con un rendimiento de 82% y con punto de fusión de 110-115°C; el isopropílico con 61% de rendimiento y 75°C de punto de fusión; el acético con 82% de rendimiento y 64°C de punto de fusión; el isobutílico con 82% de rendimiento y 50°C de punto de fusión; el n-butílico con 82% de rendimiento y 40-44°C de punto de fusión; el 2-etil-butílico con 41% de rendimiento y 30-35°C de punto de fusión; el n-pentílico con 41% de rendimiento y 40°C de punto de fusión y el 2-metil-pentílico con 74% de rendimiento y 35-37°C de punto de fusión.

lo se ve afectado seriamente por las razones expuestas en el párrafo anterior.

Existe un método de obtención de ésteres del ácido parahidroxibenzoico en el cual se practica una destilación con arrastre de vapor de agua con el objeto de separar el alcohol en exceso y el éster formado. Dicho método es como sigue:

El parahidroxibenzoato de butilo se obtiene (16) reflujiendo durante tres horas una mezcla de 60 g. de ácido parahidroxibenzoico, 140 ml. de alcohol butílico, 75 ml. de benceno y 2 g. de ácido sulfúrico concentrado. El agua formada, 10 ml., es removida -- azootrópicamente. Se enfría, se neutraliza al papel tornasol con solución de hidróxido de sodio diluida; después se hace nuevamente ácida con ácido acético diluido. Se destila con arrastre de -- vapor de agua para dar como residuo parahidroxibenzoato de butilo con un rendimiento de 82%.

De ésta manera se preparan (16) los siguientes ésteres: sec-butílico con un rendimiento de 28% y con punto de fusión de ---- 210-215°C; el isobutílico con 61% de rendimiento y 73°C de punto de fusión; el amílico con 66% de rendimiento y 34°C de punto de -- fusión; el iso-amílico con 64% de rendimiento y 50°C de punto de fusión; el heílico con 53% de rendimiento y 42-44°C de punto de fusión; el 2-metil-heílico con 41% de rendimiento y 260-270°C de punto de fusión; el neopílico con 41% de rendimiento y 45°C de -- punto de fusión y el 2-metil-amílico con 77% de rendimiento y --- 210-220°C de punto de fusión.

Este método tiene la ventaja de que al tratar de separar el alcohol en exceso y el benceno del éster producido, por arrastre con vapor de agua, existe la posibilidad de que el éster producido se hidrolice al prolongarse el tiempo de la destilación.

En el laboratorio y durante el desarrollo de este trabajo se prepararon, según el siguiente procedimiento, los ésteres hexílico y heptílico:

Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico se preparan haciendo reaccionar cantidades equimoleculares del alcohol normal, con el ácido en presencia de cloruro de para-toluenosulfónico, que actúa como catalizador, a reflujo a calor suave. Después de reaccionar, enfriar y tratar con solución de bicarbonato de sodio al 5% para neutralizar el ácido libre. El éster se extrae de la solución acuosa con éter de petróleo. El exceso del alcohol se quita por tratamiento de la solución de éter de petróleo con hidróxido de sodio al 10%, con lo cual precipita la sal de sodio, separándose debido a que es soluble en agua, quedando el alcohol en solución en el éter de petróleo. La solución acuosa y alcalina de la sal de sodio del éster se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se trata nuevamente con éter de petróleo para extraer el éster. El éster cristaliza de la solución etérea, por evaporación. Se recrystaliza repetidas veces hasta purificar (punto de fusión).

Empleando 15 g. de ácido parahidroxibenzoico como base, en la obtención del éster hexílico se obtuvieron los siguientes re-

Resultados:

Rendimiento teórico	24.1 g.
Rendimiento práctico	15.2 g.
% de rendimiento obtenido	63%
Punto de fusión del éster heptílico obtenido:	44-46°C.

Empleando 15 g. de ácido parahidroxibenzoico como base en la obtención del éster heptílico, se obtuvieron los siguientes resultados:

Rendimiento teórico	25.6 g.
Rendimiento práctico	17.4 g.
% de rendimiento obtenido	68%
Punto de fusión del éster heptílico obtenido:	46-48°C.

En estos casos se prolongó el calentamiento a reflujo durante cuatro horas y se utilizaron 2 g. del catalizador.

Como catalizador en ésta obtención, se empleó el cloruro de paratoluensulfónico. Esta sustancia, que también se llama cloruro de tosil (tosil = contracción de to(luen) y s(ulfon)ilo), se obtuvo de la siguiente manera:

Distancias:- 400 g. de ácido clorosulfónico; 100 g. (120 cc.) de tolueno. Hier, hielo, CaCl_2 anhidro.

Materiales:- Vaso de paredes finas (1000 ml.), agitador mecánico, termómetro, embudo de llave (150 y 3000-4000 ml.) embudo Büchner y matraz Erlenmeyer medianos, --

matraz e instalación para destilar al vacío.

Duración:- Tres días.

Procedimiento:- El ácido cloroxifónico (puro o industrial recién destilado) se pone en el vaso bien seco y enfriado bien con mezcla frigorífica se agita mecánicamente. Manteniendo la temperatura alrededor de 0°C (en todo caso no debe llegar a 5°C), se va añadiendo el tolueno gota a gota desde un matraz de separación pequeño y sin dejar de agitar. La adición dura alrededor de 1-2 hs. y una vez terminada, se continúa agitando a la misma temperatura durante 10-12 hs. más. Se vierte 1/2 o 1 kg. de hielo machacado y lavado, se agita a mano durante unos minutos y se extrae dos veces con éter en embudo de llave. En cuanto se vierte en hielo la mezcla de los dos cloruros isómeros que se producen (o.- líquido y p.- sólido) se precipita en forma pastosa blanca y el agua después de fundirse el hielo queda turbia, pero luego de que se extrae con éter el líquido acuoso debe ser transparente. La solución éterea se lava con agua helada en el embudo de llave, hasta que las aguas de loción no tengan reacción ácida (5 o 6 veces), - se seca con CaCl_2 escoriforme, se filtra y se destila el éter. -- Queda un líquido aceitoso formado por la mezcla de los dos cloruros isómeros (orto y para) brutos; dicho líquido pesa unos 160 g. (85% de rendimiento).

Para separar la mezcla de los dos isómeros se deja el líquido aceitoso durante una noche, (12 hs. por lo menos) en una buena mezcla frigorífica o en un refrigerador entre -15 y -20°C . Así, - el isómero en para, que es sólido, cristaliza en el seno del isó-

nero orto, líquido. Se filtra al vacío y se exprime lo mejor posible sobre el Buchner.

El líquido filtrado es el isómero orto que se purifica por destilación al vacío.

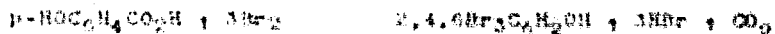
En el Buchner quedan unos 75 g. de isómero en para (sólido) que basta con secarlo entre papel filtro y entonces tiene un punto de fusión de 67-68°C, es decir, suficientemente puro para la mayoría de los usos. Si se desea purificarlo más, se cristaliza en éter disolviéndose en caliente en la menor cantidad posible (unos 100 cc.) de éter puro, filtrando y dejando cristalizar en la nevera, con lo que se obtiene un producto perfectamente blanco, con punto de fusión correcto, pero se pierde bastante sustancia. Las aguas madres pueden aprovecharse. Para preparados subsiguientes no es necesario cristalizarlo en éter. Rendimiento: 85 g. de isómero en orto y 75 g. de isómero en para.

En el laboratorio usamos los reactivos en cantidades iguales a la cuarta parte de las anotadas en la técnica, obteniendo los siguientes resultados, para el isómero en para:

Rendimiento teórico	18.7 g.
Rendimiento práctico	15.0 g.
% de rendimiento obtenido	80.2%

DETERMINACION:- La titulación de los ésteres del ácido parahidrox

ribenzóico rinden innegables (19) resultados solamente después de saponificarse, en cuyo caso la bromación procede de acuerdo con la siguiente ecuación:



Basándose en titulaciones de ésteres metílico, etílico, propílico y bencil-benzóico, se han elaborado las siguientes indicaciones generales para la determinación bromométrica de los ésteres del ácido parahidrobenzóico:

0.1-0.15 g. del éster es calentado en baño María con 10 cc. de solución de hidróxido de sodio por 15 minutos, después de enfriar, se agregan 50 cc. de KBrO_3 0.1N y 3.5 g. de KBr y después se agregan 10 cc. de ácido clorhídrico. Después de que el recipiente que contiene la mezcla permanezca cerrado durante 15 minutos, tiempo en el cual el tribromofenol es precipitado, se agrega una solución de 1 g. de KI en 5 cc. de agua y el tribromofenol no parado es titulado con tiosulfato y después se calcula el exceso de KBrO_3 . Un centímetro cúbico de KBrO_3 0.1N corresponde a 2.536 mg. del éster metílico, 2.770 mg. del éster etílico, 3.003 mg. de éster propílico y 3.804 mg. del éster bencilico. El balanceamiento de la titulación con ácido clorhídrico es aplicable para la evaluación de sales de sodio; para lo cual se usan el rojo de metilo y el anaranjado de metilo como indicadores para soluciones puramente acuosas, como también el azul de bromofenol para soluciones alcohólicas al 50%. En presencia del ácido parahidrobenzóico se obtienen indudables resultados solamente por titulación en soluciones alcohólicas al 50% con azul de bromofenol como indi

sador.

Los ásteres metílico o nipagina y bromilico o nipasol, se pueden diferenciar (20) de la siguiente manera:

Suspender 10 mg. de óxido de Hg-Ig amarillo en 1 cc. de ácido sulfúrico concentrado, agregar 20 mg. de nipagina o nipasol y colocarlo en baño María. El nipasol da, después de un minuto una solución café clara; la nipagina, en cambio, cambia la solución amarilla ordinaria en una blanquecina. Después de cinco minutos, - quítase del baño María y añádase con 5 cc. de agua; la nipagina produce una solución clara casi incolora, mientras que el nipasol da una solución turbia violeta. Con 5 cc. del reactivo diazo de - Ehrlich, la disolución de nipagina da un tinte amarillo, mientras que el nipasol, bajo las mismas condiciones produce un tinte amarillo-anaranjado. La intensidad de color es tan grande que la --- reacción es conveniente para la detección y determinación en microscopios y el color es suficientemente constante y proporcional como para ser útil en las evaluaciones colorimétricas de estas sustancias.

TOXICIDAD:- Es de considerable interés práctico saber que los ásteres del ácido parahidroxibenzoico llenan casi idealmente los -

requisitos de los preservativos en cuanto a toxicidad, ya que estas sustancias presentan un bajo orden de ella.

La dosis letal (DL) para gatos, perros y conejos (en gramos por kilogramo de peso de cuerpo) de los ésteres metílico, etílico y propílico son respectivamente 3, 5 y 6. El ácido benzoico que también es usado como preservador de alimentos, la una dosis letal de 2, con lo cual aparece ser más tóxico que cualquiera de los tres parahidroxibenzoatos anteriores.

Cuando se administra intraperitonealmente, el éster metílico parece ser solamente un cuarto tan tóxico como lo es el ácido parahidroxibenzoico libre.

Para pruebas de toxicidad subaguda, 5 a 20 μ g. por kilogramo por día de los ésteres más bajos dados a conejos, puercos de Guinea y ratas por un periodo de 120 días; parecen ser enteramente inocuos; tres veces esta cantidad dada a ratas administrada en igual forma, fracasaron también en producir cualquier efecto de enfermedad.

Sobre la base de estudios suplementarios incluyendo aquéllos de irritación, absorción y excreción llevados a cabo con animales y humanos por Boxel en 1952, se concluye que los ésteres del ácido parahidroxibenzoico se aproximan a los requerimientos de un preservativo farmacéutico ideal.-

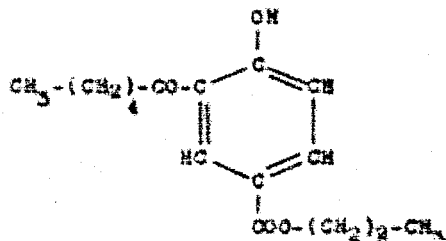
CAPITULO IV.

DERIVADOS ACICLICOS Y ALQUILIDOS DE LOS ANTERIORES. OBTENCION Y PROPIEDADES.-

ORTO-CAPROIL-PARANITROBENZOATO DE PROPILO.-

FORMULA EMPIRICA:- $C_{16}H_{22}O_4$

FORMULA DESARROLLADA:-



PESO MOLECULAR:- 278.18

COMPOSICION CENTESIMAL:-

Carbono	69.08 %
Hidrógeno	7.91 %
Oxígeno	23.01 %

PUNTO DE FUSION:- 179°C

EQUIVALENTE DE NEUTRALIZACIÓN:- 170°C

Este producto se puede cristalizar en forma de agujas largas a partir de una solución 1:1 en alcohol metílico o en acetona. Es de color blanco.

SOLUBILIDAD:- El etilcaproilparanitrobenzoato de propilo es insoluble en agua fría, en cloroformo, en tetracloruro de carbono frío y en disulfuro de carbono; escasamente soluble en agua caliente; poco soluble en glicerina en caliente y en tetracloruro de carbono en caliente; bastante soluble en metanol, etanol, acetona, éter sulfúrico.

OBTENCIÓN:- Se prepara inicialmente (22) una solución de 5.33 g. de cloruro de zinc y 10.0 g. de ácido caproico, ayudándose su preparación mediante agitación vigorosa y calentamiento. Después se agregan lentamente 20 g. de nipaol o sea el éster propílico del ácido parahidroxisulfónico y se mantiene la temperatura de 125 a 135°C.

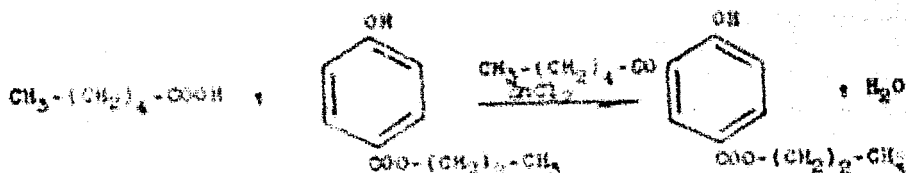
Después de la adición del nipaol, la mezcla reaccionante es agitada durante cuatro y media horas, mientras se mantiene la temperatura arriba indicada.

Al final de este tiempo se le agrega agua fría y se agita la solución. El precipitado que permanece se filtra y se exprime entre trozos de papel filtro para quitarle en lo posible el exceso de ácido caproico que se agregara. Después de esto, el precipitado

se disuelve en alcohol metílico para lograr su cristalización, -- después de filtrar nuevamente, por simple evaporación del alcohol metílico, los cristales obtenidos se pesan a la estufa a una temperatura de 70°C durante las horas.

Resistente térmico	50 g.
Resistente práctico	10 g.
% de resistente obtenido	50%

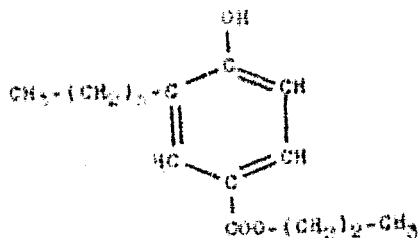
Reacciones efectuadas en esta obtención:



CITO-EXIL-PARA-NITROXIDIZADO DE PROPIL.-

FORMULA EMPIRICA:- $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$

FORMULA ESTRUCTURAL:-



PESO MOLECULAR:- 264.18

COMPOSICION CENTESIMAL:-

Carbono	73.75 %
Hidrógeno	9.09 %
Oxígeno	10.16 %

PUNTO DE FUSION:- 126°C

El ortocetilparahidroalbenzato de propilo se puede obtener en cristales en forma de agujas finas de una solución acuosa.

SOLUBILIDAD:- El ortocetilparahidroalbenzato de propilo es insoluble en cloroformo, en tetracloreto de carbono y en disulfuro de carbono; poco soluble en agua fría y en glicerina en caliente; -- bastante soluble en agua caliente, etanol, acetona, éter sulfúrico.

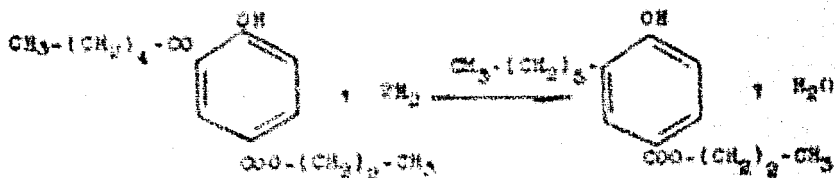
OBTENCION:- El ortocetil-parahidroalbenzato de propilo se obtiene (22) por reducción del ortocaproilparahidroalbenzato de propilo, llevada a cabo con zinc amalgamado (9) y ácido clorhídrico -- diluido 1:1.

La reducción se hizo en un matraz de boca ancha ayudándonos por calentamiento y agitación mecánica. Se colocaron 55 cc. de -- ácido clorhídrico 1:1, 10.4 g. de amalgama de zinc y 7 g. del compuesto cotónico. Se agitó y calentó durante 12 hs.. Todavía caliente la solución, para evitar que haya precipitado, se filtra --

con vacío, con el objeto de eliminar el zinc amalgamado que pueda sobrar. Se enfría la solución y el precipitado obtenido se filtra lavándose con agua fría y secándolo a la estufa a 60°C durante dos horas.

Entrenamiento teórico	6.6 g.
Entrenamiento práctico	4.0 g.
Total de entrenamiento obtenido	10.61

REMARKS ON THE OBSERVATION:



CAPÍTULO V.

APLICACIONES DIVERSAS DE ESTOS COMPUESTOS Y ACCIÓN QUIMIOTICA.-

Como ya hemos dicho anteriormente, durante el capítulo correspondiente a introducción, el ácido parahidroxibenzoico carece de usos prácticos interesantes, pues aunque presenta un cierto poder como sustancia conservadora, éste lo ejerce sólo a concentraciones en muchos casos (17) no permitidas; además este poder se ve ampliamente superado por el de su derivados, los ésteres.

Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico 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 debilmente ácido, neutro, o debilmente alcalino (18) y no son tóxicos. Estas propiedades combinadas con la falta de color, olor y sabor hacen de ellos los preservativos más usados como agentes fungistáticos y bacteriostáticos para --- productos farmacéuticos, cosméticos y otros productos que contienen materiales tales como grasas, aceites, gums 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 ésteres metílico y -

propílicos, muy conocidos en el comercio con los nombres de nipa-
alín y nicamol, respectivamente.

PREPARACIONES FARMACÉUTICAS. En general se sugieren más altas -
concentraciones en el caso de productos acuosos y emulsiones --
que en el caso de soluciones acuosas. En vista de la más alta ac-
tividad de los ésteres más altos, ^{Don recomendadas} concentraciones
más bajas proporcionalmente. Hay, sin embargo, tantos factores --
que intervienen, como la forma física de la preparación, la natu-
raleza de los ingredientes, el pH, el método de manufactura, la -
manera de usarlos, que es generalmente recomendable llevar a cabo
pruebas convenientes para determinar cantidades adecuadas.

Se hicieron investigaciones (13) sobre varios preservativos
para gelatina de tipo ácido y básico que son ácidos como emulsi-
ficantes de alimentos. La acción de 0.1% de parahidroxibenzoato -
de etilo inhibía efectivamente el crecimiento de organismos típi-
camente resistentes en gelatinas ácidas (pH 3-4) y alcalinas (pH
7-8) ilustrando la relativa independencia del pH de éstos preser-
vativos. En la misma concentración fueron probados los ésteres --
ácido y bencilico en gelatina ácida y se encontraron efectivos
mientras que el éster metílico era parcialmente efectivo.

Se hicieron estudios sobre preservativos de jaleas nasales -
(1.5% de treacanto en agua) y de soluciones oftálmicas. Se hicie-
ron subcultivos después de 2, 20 y 35 días. Los ésteres etílico -
en 0.1% y propílico en 0.05% disueltos como sales de sodio y el
éster bencilico en 0.05% ejercían acción bactericida después de --

20 días; el Áster metílico en 0.15% como sal de sodio, ejerció acción bacteriostática aún después de 15 días. Se obtuvo preservación eficiente, sin color objetable, sin efecto sobre las recipientes de almacenamiento con 0.00% de Áster etílico, 0.25% de propílico o 0.00% de butílico, disueltos los dos primeros ásteres como sales de sodio.

El valor de las combinaciones de ásteres desde el punto de vista de su efectividad y solubilidad fué reconocida por los primeros investigadores. En la práctica se emplean mezclas de varios ásteres donde se necesita aumento de actividad y por lo tanto concentraciones más altas, pues los resultados de investigaciones al respecto demostraron que combinaciones de tres o más ásteres fueron más activas que una cantidad igual de un áster solo, además de que fueron más solubles, ya que la presencia de un áster en una combinación disminuye la solubilidad de los demás.

En una investigación de bases terapéuticas y del pH de la piel humana, se encontró que una combinación de 0.15% de Áster etílico, 0.00% de propílico y 0.00% de butílico en cremas y lociones era altamente efectiva contra una amplia variedad de microorganismos. En la Farmacopea de los Estados Unidos (14) se describen a los ásteres etílico y propílico, en 0.02% y 0.01% respectivamente, como integrantes de ungüentos antipruríticos.

Se estableció que la incorporación de 0.15% del Áster metílico y 0.00% de propílico previene el crecimiento del moho en las bases de ungüentos. Más todavía, se recomienda el uso del Áster propílico en combinación con uno o más agentes antisépticos como

ingrediente anti-moho.

La estabilidad y reacción neutra de los parahidroxibenzoatos han sido encontrados ventajosos en la preservación de soluciones de vitamina C. Para las cuales se recomienda una combinación de 0.10% de metílico y 0.02% de propílico.

Se recomienda una mezcla de éster de ácidos metílico y propílico en 0.04% para preservar gotas de efedrina para los ojos.

Merece atención un interesante uso de los parahidroxibenzoatos: el de ser agentes fungicidas en preparaciones antibióticas acuosas. Suspensiones de penicilina procaina D para inyecciones acuosas demostraron que 0.02% de éster propílico en el agua de dilución prevenía el crecimiento de A. niger en un periodo de 61 días a 25°C. Ahora se usa una combinación de 0.10% de éster metílico y 0.02% de propílico en esta preparación antibiótica.

Se sugiere el uso de una combinación de 0.02% de éster metílico y 0.03% de propílico para mantener la esterilidad de sustancias farmacéuticas que no puedan ser calentadas.

REQUISITOS COSMÉTICOS: Los preservativos convenientes para ser usados en cosméticos deben tener muchas de las mismas requerimientos que los usados en sustancias farmacéuticas. Color, olor, estabilidad, efectividad en medio ligeramente alcalino y reacción sobre la piel, son importantes consideraciones. Las aplicaciones de los ésteres del ácido parahidroxibenzoico son amplias debido a que poseen las propiedades deseables en alto grado. Los usos inclu-

con champoos, lociones, cremas, aceites, pastas, jaleas, soluciones de gomas y otros. Las propiedades antibactericidas de los parahidroxibenzoatos también han encontrado aplicaciones en cremas y polvos desodorantes.

Se requieren concentraciones arriba de 1% del éster metílico o 0.3% del éster o 0.2% del propílico o 0.12% del metílico en cremas de alto contenido en aceite. Es ventajoso usar los ésteres más altos, propílico y metílico, cuando el contenido de aceite aumenta. En emulsiones y preparaciones acuosas, se recomienda combinación de ésteres metílico y etílico.

Se usan los ésteres del ácido parahidroxibenzoico en pastas dentífricas.

Se encontró que 0.05% del éster propílico es el preservativo más conveniente para el macilago de goma de tragacanto.

Se recomienda el uso del éster metílico en 0.12% disuelto en la fase acuosa y 0.10% del propílico en la fase aceitosa de lociones de manos.

De interés en la manufactura de productos de aceite es la recomendación de usar el éster propílico como antioxidante para aceites vegetales.

Se sugiere un 0.10% de éster propílico o una combinación de 0.1% de propílico y 0.12% de metílico para aceites de cabello, ungüentos para la piel, pastas de almidón acuosas y macilagos de goma.

Frecuentemente varios productos con diferentes composiciones pueden reunir concentraciones de sales, que son fácilmente obtenibles con combinaciones de los o más sales.

PRODUCTOS ALIMENTICIOS. El uso de las sales del ácido parahidroxibenzoico como preservativos de alimentos, fué uno de los más importantes de los primeros usos en Europa. Los reglamentos que permiten su uso en alimentos específicos fueron establecidos en los años de 1935-1936 en Alemania, Hungría, Italia, Yugoslavia, Rumania y Checoslovaquia. En Alemania en donde los parahidroxibenzoatos estaban en amplio uso, los reglamentos de 1932 permitieron los ácidos salitos y propilicos a sus sales de sodio en mezclas o combinaciones con otros materiales. Concentraciones permitibles incluían 0.004 en margarina, 0.004 en preparaciones de frutas, -- 0.004 en bebidas no alcohólicas y 0.1% en confitería.

Otro uso de los parahidroxibenzoatos en alimentos mencionado recientemente es la prevención de moho en el queso. Se inhibió el crecimiento de moho en quesos suwergiómicos en una solución del saler.

Se ha sugerido también el uso de las sales en materiales de envoltura para prevenir el moho en la superficie de los quesos.

Se llevó a cabo una investigación de carácter crítico de preservativos de alimentos en la cual se sugirió la cuidadosa selección de un preservativo o una combinación de ellos para preservar alimentos con un buen resultado al ser usados en una concentración

sinina. Los ésteres como el metilico, el benzico, el paracloro-benzico, el fórmico y el propiónico demostraban una fuerte inhibición de ciertos microorganismos en soluciones fuertemente ácidas en las que ellos estaban no disueltos. En soluciones neutras, sin embargo, eran necesarias cantidades arriba de 4 a 5% para efectuar la inhibición. Fructos con varias levaduras, hongos y bacterias, demostraron que el éster estílico era activo en medio ácido y neutro.

Respecto a los problemas sobre el uso de sustancias químicas en alimentos en Inglaterra, se recordará que los ésteres del ácido parahidroxibenzoico ofrecían considerables promesas como preservativos en vista de su efectividad a un pH neutro.

Los datos disponibles sobre su toxicidad son favorables y al ser plenamente confirmados, sería de gran beneficio tanto para el fabricante como para el consumidor.

USOS MEDICINALES. Los ésteres del ácido parahidroxibenzoico han sido sugeridos para usarse en terapia antientérica. El primer trabajo sobre este campo incluye el uso de una solución al 5% del éster metílico en alcohol en el tratamiento con éxito de epidermofitosis de la piel. Además fué usada una pomada conteniendo 5% del éster metílico para tratar tricofitosis del cuero cabelludo.

En una investigación de epidermofitosis de los pies y de las manos, se encontró que 0.01% de éster propílico y 0.01% de éster metílico y estílico inhibían el crecimiento de *Epidermophyton*

interdigital y que si se estos ésteres mataban a estos hongos en 30 minutos.

El uso de una pomada conteniendo 3% de éster propílico y 10% de ácido salicílico controla con éxito infecciones debidas al hongo *Microsporum autotoni*. Un polvo conteniendo de 2 a 4% del éster metílico y talco fué recomendada para uso profiláctico.

Se obtuvieron resultados (13) favorables al tratar numerosos casos de micosis en las manos y pies con una solución al 6% del éster butílico en aceite de cacahuate o con un ungüento conteniendo 10% de una mezcla de estos ésteres o con una solución al 20% de estos ésteres en alcohol.

USOS DIVERSOS:- Se han descrito numerosas aplicaciones industriales de los parahidroxibenzoatos, ya sea individualmente, en mezcla, o en combinaciones con otros agentes antimicrobianos.

La gelatina para fotografía puede ser preservada con una combinación de los ésteres metílico y propílico, como se puede hacer también con varios tipos de emulsiones.

Estos ésteres han encontrado grandes usos en grasas para calzado, en pastas, somas, etc., que vienen en contacto con productos frutales. Tienen un interés elevado como agentes anti-moho en envolturas de alimentos.

Mayores datos sobre usos de todos estos derivados del ácido parahidroxibenzoico se pueden encontrar en el trabajo presentado

por Keidig y Murrai en el Drug and Cosmetic Industry 45, 408 ----
(1941)).

ESTUDIOS BACTERICIDAS Y FUNGICIDAS: Un estudio de los datos recopilados (13) demuestra que en general los ésteres del ácido para-hidroxibenzoico son más activos contra los hongos que contra las bacterias y que los ésteres más altos son más activos que los más bajos, aunque se notan muchas excepciones a este último.

Las concentraciones de ésteres metílico, etílico, propílico y butílico recomendadas para inhibir el crecimiento de un número de bacterias y hongos se enlistan en la Tabla I.

TABLA I.- Actividades antimicrobianas de los parahidroxibenzoatos. (Se notó precipitación en aquéllos ejemplos donde la concentración usada excedía apreciablemente a la solubilidad en agua del éster).

MICROORGANISMO	CONCENTRACION PARA SU INHIBICION.			
	No.	Ml.	Pr.	Et.
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 10254	0.1	0.04	0.02	0.02
<i>Penicillium digitatum</i> ATCC 10430	0.05	0.025	0.0063	<0.0032
<i>Botrytis nigricans</i> ATCC 62274	0.05	0.025	0.0125	0.0063
<i>Trichotorma lignorum</i> ATCC 8670	0.025	0.013	0.0125	0.0063
<i>Chaetomium globosum</i> ATCC 6205	0.05	0.025	0.0063	<0.0032
<i>Trichophyton montegrophytes</i> ATCC 9633	0.016	0.008	0.004	0.002
<i>Candida albicans</i> ATCC 10261	0.1	0.1	0.0125	0.0125
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9783	0.1	0.05	0.0125	0.0063

MICROORGANISMOS.

E NUTRICION PARA SU INHIBICION.

	Mg.	K.	Fr.	Na.
<i>Baccharomyces pasteurianus</i> ATCC 5644	0.1	0.05	0.0125	0.0063
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycolius</i> ATCC 6449	0.2	0.1	0.0125	0.0063
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 4347	0.2	0.1	0.025	0.0125
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>intermedius</i> pyo- genes var. <i>aureus</i> ATCC 5037	0.4	0.1	0.05	0.0125
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 2361	0.4	0.1	0.05	0.0125
<i>Eleuthera pneumonias</i> ATCC 10401	0.1	0.05	0.025	0.0125
<i>Escherichia coli</i> ATCC 2437	0.2	0.1	0.1	0.4
<i>Salmonella typhosa</i>	0.2	0.1	0.1	0.1
<i>Salmonella</i> <i>Robertsoni</i>	0.2	0.1	0.05	0.05
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6327	0.2	0.1	0.05	0.05
<i>Aerobacter aerogenes</i> ATCC 2938	0.2	0.1	0.1	0.4

Algunas de las bacterias gramnegativas, tales como *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 5007 y *Pseudomonas fluorescens* ATCC 9721 son mucho más difíciles de inhibir, sin embargo, su crecimiento fué -
detenido con 0.2 a 0.4 del éster metílico o del etílico; necesi-
tándose de 0.4 a 0.6, una cantidad en exceso de la solubilidad, -
de los ésteres propílico y butílico.

En la siguiente tabla son presentadas las actividades compa-
rativas de un número de ésteres del ácido parahidroxibenzoico con
tra el *Aspergillus niger*, no se encontró que es el organismo más
resistente a todos los hongos probados a la acción de los -
ésteres intermedios.

TABLE II.- Concentración mínima de ésteres del ácido parahidroxibenzoico requerida para inhibir al *Aspergillus niger*.

ESTER	g
Vesílico	0.1
Etilico	0.04
Propílico	0.009
Isopropílico	0.05
Butilico	0.009
Isobutilico	>0.015 - <0.1
Hexílico	>0.015 - <0.1
Ciclohexílico	>0.015 - <0.1
2-etilhexílico	>0.1
3-clorohexílico	>0.1
6-nitroetilico	>0.1
Tetrahydrofurilico	>0.1
Glicerílico	>0.1
Penta-oxitribílico	>0.1

En la Tabla III se muestran las efectividades relativas del parahidroxibenzoato de propilo, fenol y benzoato de sodio contra cinco bacterias en un medio con pH 6.8 y contra el *Aspergillus niger* a un pH 5.2

TABLA III.- Efectividad comparativa del parahidroxibenzoato de propilo, fenol y benzoato de sodio.

	p-hidroxibenzoato de propilo. %	Fenol. %	Benzoato de sodio. %
B. subtilis	0.025	0.2	0.2
A. aureus	0.05	0.2	0.4
K. pneumoniae	0.025	0.2	0.2
K. coli	0.1	0.2	0.4
S. typhosa	0.1	0.2	0.2
A. niger	0.02	>0.04	>0.04

En la amplitud de pH de 4 a 7 no hubo diferencia (13) en la efectividad de los cuatro parahidroxibenzoatos individuales, metílico, etílico, propílico y butílico contra *A. niger*. A un pH de 9 hubo evidencia de que el crecimiento fué ligeramente mayor, al nivel de sustinhibición.

La actividad de los parahidroxibenzoatos fué estudiada en -- presencia de suero humano. En la Tabla IV se dan los resultados -- en presencia de suero humano en un 10% incorporado al agar, para inhibir a diversos organismos.

TABLA IV.- Efecto del suero humano sobre la actividad del parahidroxibenzoato de propilo.

	Control. %	Suero. %
B. subtilis	0.1	0.2
S. aureus	0.05	0.2
K. pneumoniae	0.025	0.1

	Control.	Suero.
	1	1
<i>E. coli</i>	0.2	0.2
<i>S. typhosa</i>	0.2	0.2

MÉTODOS DE INCORPORACIÓN: La incorporación de los ésteres del ácido parahidroxi-benzoico en varios productos requiere una familiarización con sus solubilitades características, particularmente en agua. Mientras que su solubilidad en agua es limitada, pueden ser disueltos en productos acuosos a la temperatura del cuarto, siempre que se mantenga una buena agitación.

El porcentaje de solución es una función del tamaño de las partículas. Con los polvos finos que son los normalmente disponibles, se pueden lograr concentraciones de 0.1% de éster metílico 0.10% de etílico, 0.05% de propílico o 0.015% del butílico en un tiempo de 20 a 30 minutos. Un polvo grueso se disuelve solamente después de mucho tiempo, con agitación continua.

Los ésteres pueden ser disueltos más rápidamente por calentamiento del medio a 70-75°C y agitando hasta que la solución sea completa. Esta temperatura puede ser conservada cerca de 60°C abajo del punto de fusión del éster usado, para prevenir aglomeración de las partículas.

Otros métodos de incorporación incluyen la preparación de soluciones de los ésteres en solventes. El alcohol es frecuente-

mente usado, y a menudo uno de los otros ingredientes, como un aceite o propilenglicol, servirá como solvente. Tal solución debe ser agregada lentamente con agitación a la fase acuosa, con objeto de prevenir la precipitación del éster. La concentración en el solvente no debe ser arriba de 10% con el éster metílico o E.M.F. con el propilico para obtener emulsiones claras.

La resistencia de los parafin metilbenzoatos a la saponificación hace posible disolverlos en agua al 5% para formar sales de sodio solubles, dando así una mezcla de incorporación. Solamente cerca de 60% de la cantidad estequiométrica del álcali es necesaria para la saponificación. Tales emulsiones deben preservarse abajo de 30°C y usarse el mismo día de su preparación.

Cuando se necesita dar una concentración del éster de 0.1% se eleva el pH de neutro a cerca de 9. Con objeto de ajustar el pH a 7 se agrega una cantidad de ácido equivalente al álcali usado. Este método de incorporación es equivalente a usar sales de sodio de los ésteres, antes preparadas, pero tienen la desventaja de saponificarse o hidrolizarse en presencia de mezclas de ácidos.

CAPITULO VI.

ESTEROS Y COMBINACIONES.-

1a.- El ácido parahidroxi-benzoico tiene de por sí propiedades antisépticas y germicidas. Aunque su obtención ha sido objeto de otra tesis preparada en este laboratorio, nosotros la hemos llevado a cabo nuevamente por métodos distintos para hacer un estudio crítico de ellos.

2a.- Todavía más que el propio ácido se utilizan como antisépticos y conservadores sus ésteres, los cuales tienen mayor poder germicida y bactericida que el propio ácido.

3a.- Por todas estas razones hemos obtenido diversos ésteres del ácido parahidroxi-benzoico y estudiado los que ya son productos comerciales (Nipagina y Nisazol) y los que hemos obtenido directamente en el laboratorio. De todos ellos se ha hecho una monografía completa determinando constantes físicas y propiedades químicas por primera vez.

4a.- También hemos obtenido diversos derivados acélicos y alquílicos de los ésteres anteriores insertando en su cadena radicales diversos. Esto tenía por objeto averiguar si dichos radicales habían de afectar el poder antiséptico de los citados ésteres.

Se.- Los productos obtenidos han sido ensayados por el Dr. Alfredo Sánchez Marroquín, habiendo sido el siguiente resultado: "El orto-caproil-para-hidroxibenzoato de propilo, así como el orto-hexil-parahidroxibenzoato de propilo resultaron inactivos para diversas especies de *Candida* y algunas *hongos* patógenos. Los ésteres - hexílico y heptílico tuvieron acción sobre *Neocardia* (24), (25)".

Se.- Aparte de las tantas veces citada acción germicida, todos los cuerpos tienen otras aplicaciones que se detallan en el Capítulo V de esta Tesis.-

C A P Í T U L O VII.

BIBLIOGRAFÍA.-

- 1.- LAYALA MARTINEZ OLIVERA.- Estudio Comparativo de Algunas Técnicas para Cuantificar Nicotina y Nicotinaol.- Tesis.- México, D. F.- (1961).-
- 2.- LABALITERRA TH.- Preservadores Químicos para Alimentos.- In Chemical Abstracts.- 1960⁷.- (1957).- Pharm. Monatssch.- 17.- 237-43.- (1956).-
- 3.- RODRIGUEZ FERRER RODRIGUEZ.- Determinación del Poder Desinfectante de los Paranitrobenzatos.- Tesis.- México, D. F.- (1955).-
- 4.- GIMALE P. y ROJAS E. A.- Productos Químicos y Farmacéuticos.- II.- 111-112, 777.- Editorial Atlante.- México, D. F.- (1946).-
- 5.- NAKAGAKI T. y NAKAGATA M.- In Chemical Abstracts.- 8552.- ---- (1955).- J. Pharm. Soc. Japan.- 75.- 171-2.- (1955).-
- 6.- TORAN L. H. M., J. C. A., AND J. L.- Dictionary of Organic Compounds.- II.- 213.- (1943).-
- 7.- KRISHNAN A. J.- P-Hydroxybenzoic acid and its esters.- The - Perfumery and Essential Oil Record.- 45.- 189-90.- (1952).-
- 8.- SAMLIN HUNTER JR B. and PARSONS MULLIKEN S.- Identification -

- of Pure Organic Compounds.- 147.- John Wiley & Sons Inc.- --
New York.- (1941).-
- 9.- OLIMAN M. y BLATT A. E.- Organic Syntheses.- Collective ----
Volume 11.- 341-429.- John Wiley & Sons Inc.- New York.- ---
(1943).-
- 10.- CALVERT K.- Química General Aplicada a la Industria.- V.- ---
651.- Salvat Editores, S. A.- México, D. F.- (1953).-
- 11.- GIGAL Y FERRERA J.- Análisis Orgánico Funcional.- Identifica-
ción Sistemática de Reacciones Químicas.- 43.- Librería Gene-
ral de Victoriano Suárez.- Madrid.- (1913).-
- 12.- FELLINGTON JOHN H. y H. MARTIN ERIC.- Farmacia Práctica de --
Montegomery.- 612.- (1953).-
- 13.- AALTO T. T., SIMON M. C., y HIGLEY M. E.- Journal of the --
American Pharmaceutical Association.- 43.- 449-57.- (1953).-
- 14.- THE PHARMACOPOEIA OF THE UNITED STATES.- Fifteenth Revision.-
439, LXX.- (1955).-
- 15.- VON NORTON V.- The Chemistry of the Carbon Compounds.- 11.-
383.- Elsevier Publishing Co. Inc.- New York.- (1946).-
- 16.- ORRILLAS J.- Identificación de Esteros del Ácido Parahidro-
xibenzoico.- In Chemical Abstracts.- 5376h.- (1946).- Pharm.
Acta Helv.- 20.- 100-1.- (1945).-
- 17.- BABALITCHKA TH y MAX HILDEBRAND.- Conceptos Equivocados Con-

cernientes a la Acción Preservativa y Germicida del Benzoato de sodio.- In Chemical Abstracts.- 7047a.- (1948).- Biol. -- Chem. Forschungsanstalt und Inst. Vorratsstoffe u. Vorratsstoffe, Berlin. Pharm. Ztg.- 93.- 187-9.- (1947).-

18.- CAYILL G. M. E. y VINCENT J. W.- Esteres del ácido 4 hidroxibenzoico y Compuestos relacionados II.- Relación entre la actividad Fungicida y Propiedades Físicas y Químicas de los Esteres del ac. parahidroxibenzoico.- In Chemical Abstracts.- 7010.- (1947).- (Univ. Sydney, N. S. W., Australia).- J. --- Soc. Chem. Ind. (London).- 66.- 175-82.- (1947).-

19.- POCHMAN W.- Estimación Volumétrica de Preparaciones Farmacéuticas III.- Titulación de Esteres del Ac. Parahidroxibenzoico.- In Chemical Abstracts.- 1011⁶.- (1943).- Pharm. Zentral Halle.- 63.- 1-2, 13-21.- (1943).-

20.- ANFICHNAITEN Y. P.- Diferenciación y Evaluación Colorimétrica de Nipagina y Nipacol.- In Chemical Abstracts.- 1030⁹.- (1939).- Scientia Pharm.- 11.- 120.- (1939).-

21.- MICHON F. G.- Antiseptics, Desinfectants, Fungicides and -- Chemical and Physical Sterilization.- 456.- (1954).-

22.- LARRION VALDEZ TEREZA.- Estudio del Caprosol y Productos Similares.- Tesis.- México, D. F.- (1957).-

23.- RIVERA CAMACHILLO ELVIRA.- Ac. P-hidroxibenzoico y Derivados.- Tesis.- México, D. F.- (1952).-

24.- WILIA GARCIA LL.- Acción Anti-moscoria de Mezclas Parabeno-
Acido Trifluoro.- Tesis.- México, D. F.- (1957).-

25.- GARCIA MA. ALICIA.- Acción Anti-moscoria de Mezclas Parabeno-
inhibidores.- Tesis.- México, D. F.- (1957).-

-2-/-2-