

Algunas observaciones analíticas en drogas y medicamentos orgánicos

POR EL

Dr. Víctor Arreguine

Profesor titular de Química Analítica Especial

NUEVA REACCION MICROQUIMICA PARA EL RECONOCIMIENTO DE LA SACARINA

La forma más común de reconocer la **Sacarina** es su fusión potásica transformándola en ácido salicílico e individualizar este cuerpo por medio del cloruro férrico. La coloración violeta que se obtiene, es la base de la técnica aconsejada por **Genth** (1) (2) (3) y **Blarez** (4) y el fundamento del método oficial para su investigación en los vinos, licores u otras bebidas o productos en que su presencia pueda ser sospechada. (5) (6).

Su empleo como edulcorante ha sido desde este punto de vista detenidamente estudiado por **Touchón** (7), **Brevans** (8), **Villiers** (9), **Chase** (10), etc. Si en el líquido o bebida existiera previamente ácido salicílico se lo eliminaría, dicen los autores como **Hairs** (11) por medio de la acción del bromo, desplazando el exceso del halógeno utilizado, por medio de una corriente de aire.

Bornstein (12), **Wanters** (13), y también **Remsen** (14) reconocen la sufimida benzoica basándose en el hecho de que calentada con resorcina en presencia de ác. sulfúrico conc., engendra una materia rojo-violácea que diluida en agua y alcalinizada convenientemente, presenta una intensa fluorescencia ver-

de, similar a la de la fluorescencia; reacción que por cierto no es específica y que también la dan la glicerina, la acetanilida y muchos otros compuestos, que aunque es difícil que puedan ser incorporados a esos materiales, demuestran sin embargo, que no es exclusiva como parecería admitirse.

El nitrato mercurioso, así como el nitrato mercuríco han sido utilizados también con este objeto por **Vitali** (15) y **Parmeggiani** (16), pues ambos precipitan con la sacarina.

Lindo (17) la individualiza nitrándola y ulteriormente trata el residuo con potasa alcohólica.

Otros autores como **Malher** (18) hacen actuar sobre el residuo de la extracción etérea el sodio o el potasio metálicos y transformando el azufre en sulfuro, reconocen indirectamente la sulfímida con nitroprusiato.

Klastle (19) y **Klostemann** (20) condensan la sacarina con el fenol en medio sulfúrico, en caliente a 160°-170°, transformándola, previa desaminación posiblemente, en el ac. ortotolueno-sulfónico el que se combinaría entonces para engendrar sulfofenoltaleína, reconocible en medio alcalino fácilmente. Este es, sin duda, una de las reacciones más originales del compuesto por su sensibilidad y caracteres específicos.

Dada la naturaleza ácida de la sulfímida benzoíca, **Riegler** (21) la reconoce con facilidad valiéndose de su copulación con los diazoicos, utilizando para ello la paranitroanilina, obteniéndose así un colorante verde que se diferencia con el que engendra el ácido salicílico, porque el diazoico proveniente de este último es rojo.

Microquímicamente las únicas reacciones que hemos encontrado son las de **Visser** (22), basada en la acción del "nitrón" previa transformación de la sacarina en ácido ortosulfímido-benzoico y la de los cristales que se forman cuando se hace actuar en forma conjunta la droga alcalina con sulfato de cobre y piridina (23).

Otros autores, **Ekkert** (24), **Schmitt** (25) etc., han utilizado técnicas más o menos vinculadas a los métodos expuestos, usan-

do bien oxidantes más enérgicos (perhidrol), o procedimientos similares con diversas variantes.

Stanek y Pavlas (26) han publicado asimismo en el año 1935, en la importante revista de la especialidad **Mikrochemie** de Viena, un valioso artículo sobre el particular en que se ocupan de Sacarina y Dulcina. Investigan la primera extrayéndola de las bebidas con éter y papel especial preparado con OMg y efectúan posteriormente su dosaje bien con la técnica de **Fahlberg** (27) o por el método de **Schmidt** (28), previa hidrólisis alcalina. De él nos ocuparemos nuevamente más adelante.

Ensayando nosotros la reacción de **Parri** (29) del veronal, con las sales de cobalto y amoníaco, se nos ocurrió hacerla extensiva a este cuerpo, también de naturaleza ácida como los barbitúricos, pudiendo constatar que si bien no se producía coloración alguna que llamara la atención, aparecía, en cambio, a los pocos segundos de mezclados los reactivos un abundante precipitado marrón verdoso de franco aspecto cristalino. Dado el hecho de que la aparición de los cristales demora cierto tiempo y que éstos se forman primero en la parte del líquido que está en contacto con el aire, hemos supuesto que es necesario un proceso previo de oxidación. Se formaría así un complejo del tipo de las cobaltaminas, en que la sacarina intervendría como radical electro negativo.

Los complejos luteocobálticos $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{X}_3$, purpureocobálticos $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5]\text{X}_3$, etc. se sabe que precipitan con diversas sustancias. Así los complejos del primer grupo lo hacen con el ác. nítrico, con el pirofosfato de sodio, con el cloro mercuriato del mismo metal, con la mezcla de ác. sulfúrico y cloruro de platino, etc. (30) y los segundos en forma similar con el ferrocianuro de potasio, pirofosfato de sodio antes empleado, etc.

Algunas de las combinaciones de las cobaltaminas han tenido aplicaciones analíticas por la insolubilidad de algunos de sus términos y así **Carnot** (31) aconsejó reconocer el mismo cobalto por medio del molibdato purpúreo cobáltico o bien como

lo hizo **Jøergensen** (32) con la sílice que logró valorar hasta 1 mg. por medio del derivado fluosilíceico. Se citan asimismo los trabajos de **Gibbs** y **Genth** y más recientes (1937) los de **Janowsky** y **Hynes** (33).

Desgraciadamente nosotros no hemos podido establecer cuál de las cobaltaminas que se forma al oxidarse el reactivo empleado es la que determina la reacción que proponemos, y no hemos obtenido tampoco éxito al pretender efectuarla con el compuesto purpúreo-cobáltico $[\text{Co}(\text{NH}_3)_5\text{Cl}]\text{Cl}_2$ directamente. Hemos pues tenido que volver de nuevo a usar nomás la mezcla de sal de cobalto-amoniaco como única forma de reproducir el fenómeno.

Seguimos, sin embargo, suponiendo que el compuesto que se forma primero sería el $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{OH}_2$ el que con la sulfimida

benzoica pasaría posteriormente a $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6](\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{SO}_2 \end{array} \text{N})_3$

pero la inestabilidad del mismo nos ha impedido efectuar su recristalización y aislamiento al estado de especie definida y poder así, por consiguiente, establecer el grado de exactitud de nuestra hipótesis. Por otra parte, bien la alteración, o la parcial solubilidad en amoniaco concentrado de la substancia cristalina que se forma, tampoco han permitido establecer una relación entre la cantidad de sacarina presente y el peso del producto cristalino obtenido.

En cuanto a la modificación de la reacción de **Parri** propuesta por **Paget** y **Desodt** (34) con cianuro de potasio, practicado con sacarina no nos permitió sacar ninguna conclusión de utilidad desde nuestro punto de vista.

Por otra parte el holandés **Wagenaar** ha identificado también la sacarina con nitrato de plata, con sales de Cd, con el reactivo de **Zwicker**, con cloruro mercúrico, con sol. iodo iodurada, obteniendo límites de sensibilidad de mgs. 0,01. (*).

(*) Cita de nuestro distinguido colega el Prof. Dr. Ardoino Martini, de Rosario.

TECNICA ACONSEJADA. —

La reacción deberá ser practicada según la naturaleza del material con que se opere de acuerdo con las siguientes indicaciones. Se utilizará como reactivo una mezcla de 1 parte de sol. de cloruro o nitrato de cobalto al 50 % y 2 partes de amoníaco concentrado. Como el reactivo se altera, aconsejamos preparar una pequeña cantidad en el momento en que se lo utilice, pudiéndose para ello tener preparada de antemano la sol. madre de sal de cobalto que es de conservación indefinida.

RECONOCIMIENTO DE LA DROGA. —

Cuando con fines analíticos se quiera reconocer la Sacarina diferenciándola de otros cuerpos de aspecto parecido en claves o

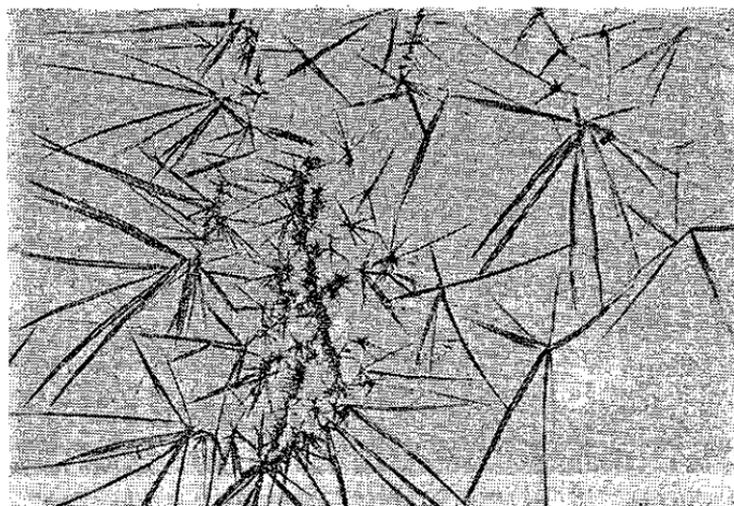


FIGURA N° 1. — Microfotografía del complejo cobalto-amónico con la Sacarina (ocular 8 - obj. I) - Zona de difusión de las gotas

simplemente señalando sus reacciones, se puede proceder así: en un porta objetos se coloca una pequeña gota de amoníaco, dejando caer en su seno una partícula del producto que se inves-

tiga hasta completa disolución. Al lado, sin que se toquen, se coloca otra gota del reactivo amónico-cobáltico. Superponiendo sobre ambas gotas ahora un cubre, en la forma en que se hace la reacción de Florence, se obtendrá la difusión lenta del líquido amoniacal y del reactivo no tardando en observarse al microscopio como empiezan a aparecer de inmediato en la zona de contacto numerosos cristales que crecen rápidamente. Su as-

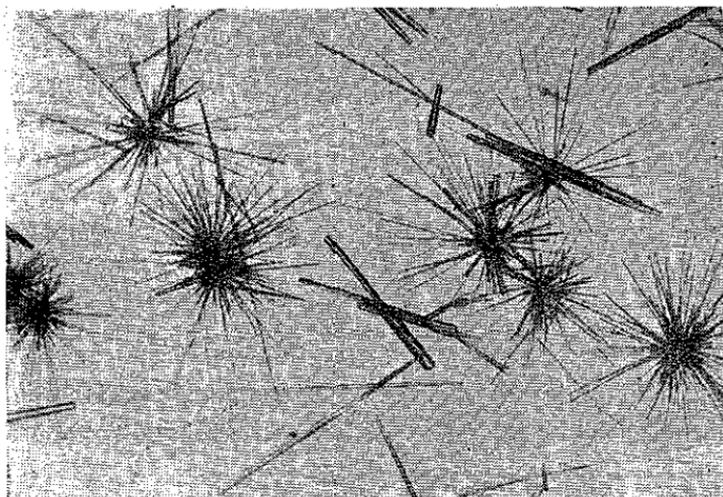


FIGURA N° 2. — Microfotografía mostrando el aspecto estrellado característico que presentan algunos de los campos

pecto, como podrá observarse en las dos microfotografías adjuntas, es el de agujas irregulares, a veces agrupadas en núcleos de aspecto estrellado y de un color marrón tirando al verdoso. Las dimensiones de las agujas llegan a veces a ser tales, que pueden ser observadas directamente o salen simplemente del campo microscópico. Una idea de su extraordinaria dimensión puede tenerse teniendo presente que las adjuntas fotografías fueron sacadas con objetivo 1 y ocular 8. La reacción parece ser específica y no la ha dado una larga serie de sustancias que se han ensayado.

Los cristales, por otra parte, persisten largo tiempo en las

preparaciones mientras éstas no se destruyen por desecación, pero son solubles en agua con descomposición, lo que no nos ha permitido aislarlos por recristalización en estado de pureza para su estudio, como era nuestro propósito. Tampoco se ha podido lograr este objeto con amoníaco o con soluciones amoniacaes. El mismo reactivo, como decíamos, es inestable y pierde lentamente la facultad de formar las agujas en cuestión.

Respecto a las substancias que inhiben o impiden la reacción mezcladas a la sacarina, hemos constatado que algunas no tienen acción, permitiendo formarse con facilidad los cristales señalados, como por ejemplo el ác tártrico, la eriogenina, la exalgina, la glucosa, etc, pero otras, en cambio, la perturban en tal forma que impiden totalmente la reacción, entre ellas el formol, la urea, la antipirina, etc. Es este fenómeno el que nos ha impedido, como veremos más adelante, aplicarla con eficacia en el terreno bromatológico.

LIMITE DE SENSIBILIDAD. —

Se ha operado con una solución amoniacal de la droga pura de concentración conocida, obteniéndose los siguientes valores:

Gammas	100	75	50	25	10	5	2.5	1.25
Resultadō	+	+	+	+	+	±	±	—

La sensibilidad sería pues, según la anotación convencional de Feigl (27) de $5 [M]^{0.01}$ o sea de 1/2.000.

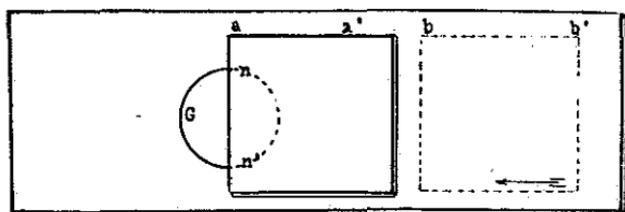


FIGURA N° 3. — Forma de disponer la gota de reactivo sobre el residuo evaporado G. n - n' indica la posición en que deben aparecer los cristales

Cuando los extractos sean muy exiguos o muy pequeñas las cantidades de sacarina, como el precipitado cristalino que se forma es soluble en exceso de reactivo, deberá tratarse de que en el borde de la preparación haya siempre un exceso de sulfimida. Aconsejamos para ello efectuar la reacción en dos tiempos y en la forma que a continuación se expresa:

- 1°. Se evapora una gota del líquido a ensayar, colocándola en un porta algo excéntrica, aproximadamente en el primer tercio, como indica la figura (3) y hacia la izquierda, y del otro lado, una pequeña gota del reactivo sobre el que se superpone un cubre. (Posición a - a') de manera que forme una delgada capa del líquido.
- 2°. Se desplaza entonces, mediante una ligera presión el cubre con la capa líquida en el sentido de la flecha hasta b - b', de manera que su borde anterior sea secante al círculo G de la gota evaporada.

De haber sacarina dentro de los límites de sensibilidad antes mencionados, no tardan en formarse sobre el borde n - n' los cristales del complejo cobáltico descritos anteriormente.

INVESTIGACION BROMATOLOGICA. —

La técnica para la investigación de la sacarina desde este punto de vista, depende de la naturaleza del material en que se investiga su presencia.

En vinos, cervezas, líquidos azucarados, etc. varían los procedimientos, según tengan o no substancias amargas del tipo del lúpulo o bien taninos. Las primeras se eliminan con sales de cobre y las segundas con sales férricas, etc. Luego se los evapora a sequedad mezclados con substancias inertes, arena, etc. y en medio ácido se los extrae con éter de petróleo. Si las bebidas fueran alcohólicas se las priva por calentamiento del alcohol, previa acidulación fuerte, procediéndose después en la forma antes mencionada. Otros autores oxidan después de eliminado el alcohol con permanganato de potasio y ácido sulfúrico, extrayendo

con éter y benzol y efectuando luego la investigación en el residuo del disolvente evaporado. (36) (37) (38). La bibliografía sobre el particular es muy numerosa y muy variados los procedimientos aconsejados.

Cuando se trate de productos alimenticios ricos en prótidos o materias grasas, el material mezclado con arena e hidrato de calcio se evapora a sequedad y se extrae con alcohol y cloruro de sodio. Luego se separa la materia grasa con éter de petróleo, y acidulando finalmente se extrae con un disolvente apropiado la sacarina. (**Tortelli y Piazza**) (39).

Señálanse, igualmente, otras técnicas especiales como la de **Driessen** (40) para los polvos de coca, en que se valora con **Kjeldahl**, o bien la de **Vitali** (41) que la precipita como compuesto mercurio, o la de **Wakermann** (42) para su reconocimiento en orina o en materias fecales, etc.

La extracción de la sacarina, como es lógico suponer, no es siempre fácil, pues conjuntamente los disolventes arrastran muchos otros cuerpos que no pueden ser eliminados y que perturban su reconocimiento, lo que ha dado origen a técnicas ingeniosísimas entre las que merece citarse especialmente el procedimiento microquímico de **Staneck-Pavlas** (43) en que los autores se valen de la absorción de ésta, con papel preparado al óxido de magnesio, separándola posteriormente de él, en medio ácido con éter. Esta técnica la aplicó **Votava** (44) con éxito, con ligeras modificaciones, a cervezas, limonadas, jugos de frutas, etc.

Nosotros hemos tratado de aplicar nuestra reacción a los extractos de vinos, o líquidos azucarados obtenidos según los procedimientos antes mencionados, usando como líquidos extractivos éter, benzol, acetato de etilo, etc., en el caso de evaporaciones parciales, o bien los mismos, o acetona, o alcohol, en el caso de productos evaporados a sequedad con materiales inertes (talco, arena, etc.), pero siempre hemos observado que los residuos están constituídos por sustancias grasosas, que no hemos podido nunca purificar. La reacción en esas condiciones fracasa, pues, sólo en forma excepcional es positiva y en proporciones de sacarina excesivas dentro de la práctica. Cual o cuales son las sustancias

que inhiben la reacción, no hemos podido establecerlo. Como anteriormente señalábamos en este mismo trabajo, hay muchos cuerpos que la perturban y que desgraciadamente ni siquiera tienen, desde el punto de vista químico, una relación entre sí. Por eso hemos abandonado la idea de su aplicación en el aspecto bromatológico, la que dada su simplicidad de realización y su especificidad hubiera sido de indiscutible interés.

CONCLUSIONES. —

La sacarina da con el complejo cobáltico-amónico que se forma cuando se mezclan, una sal de cobalto con amoníaco, un precipitado microcristalino que permite revelar hasta 100 [M]^{0.01} de la droga.

La reacción es específica y sencilla. El reactivo se altera y debe ser de preparación reciente.

No ha sido posible aplicar la reacción antedicha desde el punto de vista bromatológico porque sustancias extrañas, que no han podido ser eliminadas de los residuos extractivos, inhiben la reacción.

CONCLUTIONS. —

La Sacarine donne avec le complexe cobaltique-ammoníque qui se forme quand on mélange un sél de cobalte avec l'ammoniaque, un précipité microcristalin, qui nous permet d'établir jusqu'a 100 [M]^{0.01} de drogue.

La reaction est spécifique et très simple. Le réactif se décompose facilement et doit être de préparation recente.

L'application de cette reaction, du point de v bromatologique n'a pas été possible a cause de substances étrangères qui n'ont pas pu être eliminées des residus extractifs, et qui empêchent la reaction.

ZUSAMMENFASSUNG. —

Das Saccharin gibt mit dem Kobalt-Ammoniakkomplex, ge-

bildet durch Mischung eines Kobaltsalzes und Ammoniak, eine mikrokristallisches Präparat, das erlaubt bis zu 100 [M]^{0.01} des Saccharins nachzuweisen.

Die Reaktion ist spezifisch und leicht ausführbar. Das Reagens zerfällt sehr rasch und muss daher vor Benützung jedes mal frisch hergestellt werden. Es ist nicht möglich gewesen die genannte Reaktion, von bromatologischen Standpunkt aus, anzuwenden, da Fremdstoffen, die von den extrahierten Residuen nicht ausgeschieden werden konnten, diese Reaktion verhindern.

SUMMARY. —

Saccharine gives us, when mixed with the cobalt-ammonium complex, which is formed by mixing a salt of cobalt with ammonia, a microcrystalline precipitate which allows revealing up to 100 [M]^{0.01} of the drug. This reaction is specific and simple. The reagent suffers and should be of recent preparation.

It has not been possible to apply the aforementioned reaction from a bromatological point of view, because foreign substances, which it has been impossible to eliminate from the extractive residues, prevent the reaction.

BIBLIOGRAFIA

- (1) **Genth** — American Journ of Pharm. 1909 — 537.
- (2) **Genth** — Pharm. Journ. 1910 - I - 7.
- (3) **Genth** — Repert. de Pharm. 1910 - 29 - 173.
- (4) **Blarez** — Vins et spiritueux.
- (5) Conferencia Bromatológica Nacional. — Mendoza. 1939, pág. 134.
- (6) Ministerio de Hacienda. Leyes, decretos y resoluciones, serie 1ª, pág. 51.
- (7) **Trouchón** — Chem. Zentralb. 1900 - I - 691.
- (8) **Brevans** — Chem. Zentralb. 1900 - I - 1105.
- (9) **Villiers** — Chem. Zentralb. 1904 - I - 1457.

- (10) Chase — Journ. American Society. 1904 - 26 - 1627.
- (11) Hairs — Chem. Zentralb. 1893 - II - 987.
- (12) Borstein — Zeitch. fur analitsch. Chemie. 28 - 713.
- (13) Wauters — Journ. Soc. Chem. Industr. 1909 - 733.
- (14) Remsen — Amer. Chem. Journ. 1887 - 372.
- (15) Vitali — Chem. Zentralb. 1907 - II - 1456.
- (16) Parmeggiani — Bull. Chim. Pharm. 1908 - 47 - 37.
- (17) Lindo — Chem. News. 1888 - 58 - 51 - 155.
- (18) Malher — Chem. Zeit. 1905 - 29 - 32.
- (19) Kastle — Chem. Zeitg. 1906 - I - 1575.
- (20) Klostemann — Zeitsch. Unters. Nahr. Gen. 1916 - 31 - 67.
- (21) Riegler — Chem. Zentralb. 1901 - I - 66.
- (22) Visser — Chem. Zentralb. 1907 - I - 302.
- (23) Sin referencias.
- (24) Ekkert — Pharm. Zentrh. 67 (1927) 821.
- (25) Schmitt. — Zeitschr. f. analytich. chem. 27. 396.
- (26) Stanek y Pavlas — Mikrochemie. 1935 - 211.
- (27) Fahlberg — Chem. Zeitg. 43 - 537 - 1919.
- (28) Schmidt — Pharmaz. Zentralhalle. 28 - 466 - 1887.
- (29) Parri — Citado por M. Malmy. — Diagnose Médicaments — pág. 61.
- (30) Moissan — Chimie minerale. IV - 217.
- (31) Carnot — Bull. Soc. Chim. (3) 2 - 594 - 1890.
- (32) Joergensen — Journ. prak. chem. (2) 30 - I - 1884.
- (33) Janowsky y Hyness.
- (34) Paget et Desodt — Journ. Pharm. et Chimie XVIII - 210.
- (35) Feigl — Tables of reagents.
- (36) Bianchi y Nola — J. Soc. Chim. Ind. 1909 - 1267.
- (37) Joergensen — Ibid 732.
- (38) Pawlosky — Ibid 732.
- (39) Tortelli y Piazza — Zeitch. Nahr. Genusssm. 1910 - 20 - 489.
- (40) Driessen — Pharm. Weeklab. 1907 - 44 - 245.
- (41) Vitali — Chem. Zentralb. 1899 - I - 1297.
- (42) Wakermann — Journ. Biol. Chem. 1910 - 233.
- (43) Stanek - Pavlas — Chem. Abstracts. 28 - 6931.
- (44) Votava — Chem. Abstracts. 31 - 8736.

DIFERENCIACION DE LAS SALES SODICAS DEL LUMINAL Y VERONAL

Parecería inoficioso agregar una observación más en el campo analítico de los barbitúricos, que por su indiscutible importancia y relativa novedad han sido motivo de tan variados estudios los últimos años tanto en el país (1) como en el extranjero. A ella han contribuido no sólo la gran cantidad de cuerpos nuevos sintetizados y que el comercio ha difundido, sino también la innegable importancia que desde el punto de vista toxicológico han adquirido este grupo de drogas.

Variadísima es la bibliografía sobre el tema e inúmeros los procedimientos de que disponemos para individualizarlos, pero el hecho de haber observado un fenómeno que fácilmente permite reconocer algunos de sus términos, nos ha inducido a publicar estas líneas.

Desde el punto de vista físico, la determinación del punto de fusión permite diferenciar la mayor parte de ellos. Cuando se encuentran en estado de pureza sus valores oscilan entre 120° y 220°, pero algunos de sus componentes presentan, sin embargo, cifras superpuestas como ocurre con el Evipán y el Proponal (P. F. 143° - 145° y 145°) y el Dial y el Gardenal (P. F. 170° - 171° y 172° - 173°).

Denigés (2) (3), en una serie de trabajos publicados en 1929 y 1930 identifica microquímicamente los barbitúricos, disolviéndolos en amoníaco y dejando difundir después una gota de ác. sulfúrico al décimo, entre porta y cubre. **Paget** y **Desdodt** (4) se ocuparon de dicha técnica en sus trabajos y **Douris** en su obra

Toxicologie Moderne (5) reproduce algunas de las microfotografías que permiten la diferenciación de ellos.

Puede igualmente ser utilizada desde este punto de vista la facultad que tienen estos compuestos de precipitar con las sales de plata y talio, como lo demostraron **Van Italie** y **Van der Wenn** (6), o con los compuestos mercuriosos que el mismo **Denigés** estudió. El cloruro mercuríco también precipita con algunos de sus términos (7), cuando como en el caso del Dial y del Allonal, algunos de sus radicales de sustitución tienen dobles ligaduras.

Al lado de estos compuestos metálicos, **Fabre** (8) ha hecho una importantísima observación, la del que el Xanthidrol se combina con los barbitúricos en forma similar a cómo lo hacía con la úrea. La condensación se hace también en caliente y en medio acético y los compuestos dixantilados que se forman son susceptibles de ser recrystalizados en benzol y presentan puntos de fusión característicos, que oscilan entre 221° y 246° aproximadamente.

Dentro de las reacciones coloreadas la más común es el ensayo **Guerbet - Clark** que permite diferenciar los compuestos que poseen grupos aromáticos (Gardenal - Rutonal - Prominal). Consiste en efectuar la nitración de los mismos y en revelar la presencia del compuesto nitrado exaltando su coloración amarillenta con amoníaco o mejor aún previa reducción del grupo nítrico, diazotándolo y copulándolo con beta naftol alcalino. Se formaría así, con el Luminal, por ejemplo, una materia colorante roja, (9) el beta-nafto-azo-luminal.

La reacción anterior, como se ve, no es exclusiva de los barbitúricos sino que en general a todos los cuerpos con grupos aromáticos.

Las reacciones cromáticas propiamente dichas serían las de **Parri** (10) y su modificación de **Paget** y **Desodt**, la de **Lagarce** con sulfovainilínico, y las de **Ekkert**.

La de **Parri** consiste en agregar a una solución alcohólica del barbitúrico una gota de nitrato de cobalto al 10 % y otra de amoníaco 1/10; aparece una coloración "mauve". **Paget** y **Desodt** (11) la han modificado. Estos autores que se han ocupado dete-

nidamente del tema, pues el segundo de ellos hasta ha publicado su Tesis doctoral en Nancy en 1932, sobre el particular, utilizan además de los reactivos anteriores, una solución de cianuro de potasio, con lo que obtienen coloraciones más vivas que con la técnica primitiva de **Parri**.

El reactivo sulfo-vainillínico ha sido utilizado por **Lagarce** para reconocer los barbitúricos; da con el Dial una coloración rojo cereza en caliente, pero no es específica para estos compuestos.

Menos conocidas son las dos reacciones de **Ekkert** (12), que como muchas de que es autor se caracterizan por su notable exactitud. Una de ellas se efectúa con 0,01 — 0,02 del barbitúrico (Veronal - Luminal o Proponal) que se disuelve en alcohol, agregándole después una gota de aldehído salicílico y ac. sulfúrico como agente condensante. Se produce en la zona de separación un anillo rojo.

La otra se efectúa en caliente, a bañomaria, adicionando a unos 4 cc. de ácido sulfúrico conc., 1 cc. de formol al 10 % y unas partículas del compuesto a ensayar. El luminal da color rojo cereza mientras que el veronal y el prominal se colorean sólo en un tinte amarillento.

Los barbitúricos dan también la reacción de **Jorissen** y que consiste en calentar la droga con óxido de calcio. Queda un residuo rojo de composición incierta.

Interesante, particularmente desde nuestro punto de vista, es la propiedad de dar estos cuerpos con los alcaloides, compuestos insolubles, hecho que ha constatado el prof. **Sánchez** (13). Así la solución acuosa de Veronal sódico al 1 % precipita con la apomorfina, la papaverina, la narcotina, etc. mientras que el Luminal en análogas condiciones, lo hace también con los alcaloides del grupo de la morfina, quinina, cinchonina y cinchonidina

Nuestra observación personal es sumamente simple y se basa en el hecho que el Luminal sódico se hidroliza fácilmente mientras que las sales del Veronal no lo hacen.

En efecto, tratando con agua común ciertas marcas industriales de fenil-etil-barbituratos sódicos del comercio, pudimos observar que con la simple dilución de sus soluciones aparecían finas agujas blanquecinas, fácilmente observables al microscopio y que

estaban constituídas por largos hexágonos irregulares que se mantenían indefinidamente en el seno de los líquidos en que se habían producido. La interpretación primitiva que dimos al fenómeno fué la de que la sal se había hidrolizado simplemente, hipótesis que nos vimos de inmediato obligados a modificar cuando observamos que no era común a todas las drogas y se producía con más intensidad con el agua de consumo que con aquella que era bi-distilada. Pensamos entonces, y los hechos permitieron corroborar nuestro punto de vista, que fueran los bicarbonatos existentes en las primeras los que determinarían la aparición de esos cristales. En efecto, tratando tanto el Luminal sódico patente, como cualquiera de las marcas sinónimas del comercio empleadas, por una solución concentrada de bicarbonato de soda el fenómeno volvía a producirse en forma regular. Se repetía el caso ya conocido de la disociación de los cianuros alcalinos por los bicarbonatos y que se utiliza en toxicología en algunas reacciones. Las sales alcalinas del Veronal más estables no presentan ninguna modificación por la acción del reactivo, permitiendo así diferenciar rápidamente ambas especies.

Si bien es cierto que la estructura de los diversos ácidos barbitúricos permite microquímicamente su diferenciación y que la descomposición de sus sales por la acción de los ácidos, hace ya muchos años que fué utilizada por **Denigés** con este objeto, ni este autor ni **Paget** y **Desodt** en su Tesis anteriormente citada señalan la descomposición del Gardenal sódico por la acción de los bicarbonatos alcalinos.

La técnica nuestra consiste en colocar entre porta y cubre una partícula del barbiturato sódico comprimiéndola fuertemente con la yema del dedo hasta aplastarla, dejando penetrar después por capilaridad una solución conc. de bicarbonato sódico. Se obtienen así cristales pequeños y sobre todo muy regulares, como los de la microfotografía adjunta, más fácilmente reconocibles, que si se operase con una capa gruesa de líquido. Si se trabajara con soluciones de barbitúricos, puede operarse a la inversa, agregando a la gota de la solución una partícula de bicar-

bonato, o bien operar sobre el residuo de la evaporación como en el primer caso.

El aspecto cristalino que presenta el Luminal y el Gardenal precipitado por la acción de los ácidos, podrá observarse en la figura esquemática siguiente, sacada del trabajo original de Denigés.

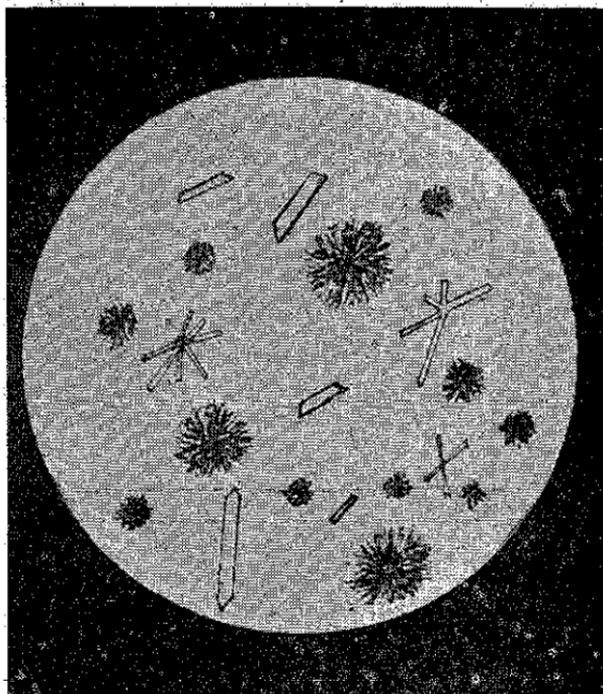


FIGURA N° 1. — Cristales del ácido feniletilbarbitúrico liberados de la sal amoniacal por la acción de los ácidos. (Esquema sacado del trabajo original de DENIGÉS)

Lo describe el ilustre químico francés como constituido por “finas granulaciones esferoidales, de duración efímera, que son transformadas después en grupos cristalinos de ligero color marrón”. Algunas de sus formas cristalinas las encuentra similares al aspecto que presenta el “Castaño de Indias” o a ciertas “Lactosazonas” y agrega: a veces “aparecen también como prismas transparentes aislados o agrupados”.

Las dos microfotografías que siguen sacadas por nosotros, muestran los cristales con aspecto de "oursin" que caracteriza al

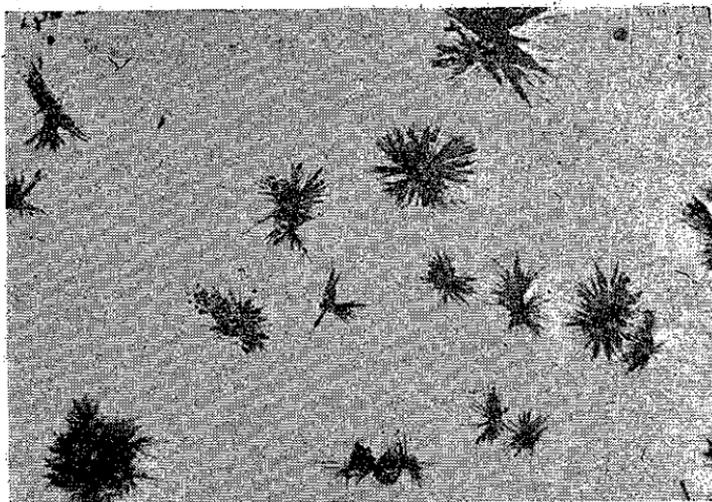


FIGURA N° 2. — Microfotografía de cristales del ac. Fenil etil barbitúrico mostrando agrupaciones en forma de estrellas y que DENIGES compara con "Oursins"

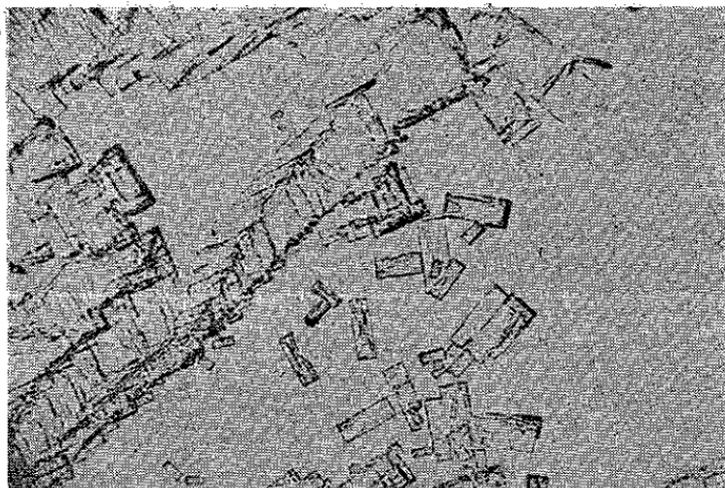


FIGURA N° 3. — Aspecto del Veronal sódico después del tratamiento por un ácido. Largos grupos cristalinos, con aspecto de pinceles, que observados con mayor aumento muestran láminas rectangulares

Luminal y los cristales de bordes rectos que **Douris** señala par el Veronal.

No siempre, sin embargo, las formas tienen aspecto tan característico y a veces resulta difícil en la práctica establecer si se trata de una especie o de la otra.

El aspecto de nuestros preparados es muy distinto por cierto. El Veronal sódico no da nada, como decíamos, en presencia del reactivo, pero el Luminal permite observar formas micro-

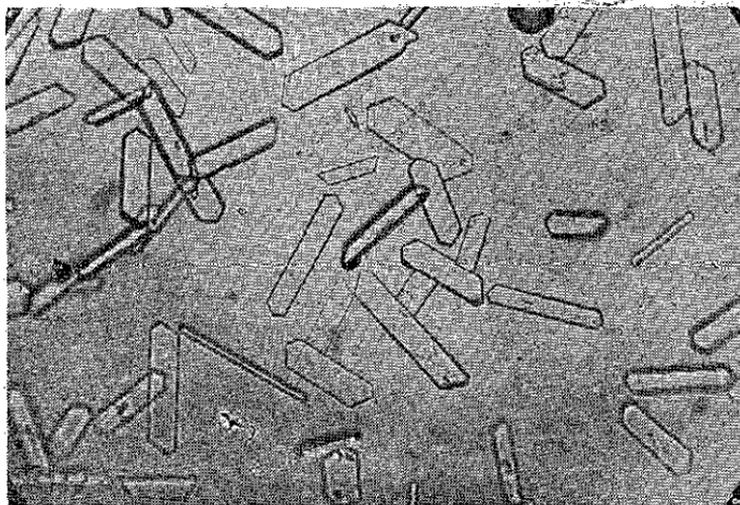


FIGURA °N. 4

crystalinas perfectamente definidas, posiblemente porque la acción de los bicarbonatos es mucho más moderada que la del ácido sulfúrico al 1/10. La microfotografía siguiente reproduce fielmente el aspecto microcristalino de la reacción, pudiendo observarse láminas hexagonales, de contornos bien definidos, alargadas. Son fuertemente birrefringentes observadas con microscopio polarizante, presentando todas ellas un ángulo de extinción de 90° (gentileza del Prof. **Olsacher**).

CONCLUSIONES. —

Es posible diferenciar rápidamente las sales sódicas del Veronal y Luminal del comercio, y los productos sinónimos por medio del bicarbonato de sodio. El Luminal deja en libertad por la acción del reactivo el ác. feniletilbarbitúrico, cristalizado en láminas hexagonales, fácilmente reconocibles microscópicamente.

Algunas marcas comerciales se descomponen ya directamente al ser disueltas en el agua de consumo, por la acción de la pequeña proporción de bicarbonatos que éstas contienen.

El Veronal sódico en igualdad de condiciones no sufre modificación alguna.

CONCLUTIONS.

Il est possible de différentier facilement les sels sodiques du **Véronal** et du **Luminal** du commerce et les produits sinonimes au moyen du bicarbonate de sodium.

Le **Luminal** libre par l'action du réactif l'acide phényl-ethyl-barbiturique cristallisé en lâmes exagonales que l'on reconais facilement moyennent le microscope.

De certaines marques commerciaux se décomposent dans l'eau de consommation par l'action de la réduite proportion de bicarbonates qu'elles contiennent.

Le **Véronal** sodique au contraire dans les mêmes conditions ne subit aucune transformation.

ZUSAMMENFASSUNG. —

Es ist möglich die Natriumsalze, des sich in Handel befindenden **Veronals** und **Luminals** sowie gleichartiger Produkte mit einer Lösung von Natrium-bikarbonat leicht zu unterscheiden. Durch die Wirkung des Reagens wird die Phenyl-ethyl-barbitursäure des **Luminals** in Freiheit gesetzt, welche als sechskantige Kristale mikroskopisch leicht zu erkennen sind.

Einige der Handelsmarken verändern sich schon wenn sie mit Wasser verdünnt werden und zwar durch Wirkung des Bikarbonats, das in kleinen Mengen darin vorhanden ist.

Das **Veronal Natrium**, unter gleichen Bedingungen, ist keiner Veränderung ausgesetzt.

SUMMARY. —

It is possible to differentiate between the salts of sodium **Veronal** and **Luminal** sold commercially and the synonymous products by means of bicarbonate of soda. The Luminal liberates by the action of the reactive the Phenylethylbarbituric acid, crystallized in hexagonal sheets easily recognized microscopically.

Some commercial marks dissolved in common water, suffer a decomposition, by the action of the small quantity of bicarbonate of soda that it contains.

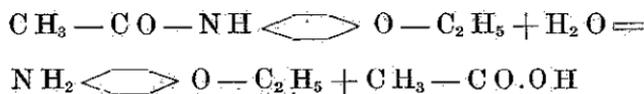
Sodic Veronal under the same conditions does not suffer any modification whatsoever.

BIBLIOGRAFIA

- (1) **Carratalá** — Los Barbitúricos. — El Ateneo, Buenos Aires.
- (2) **Denigés** — Bulletin de la Societé de Pharm. 67 - 1929, pág. 165.
- (3) **Denigés** — Bulletin de la Societé de Pharm. 68 - 1930, pág. 153.
- (4) **Paget y Desodt** — Journ. de Pharm. et de Chimie. XXVIII - 207 - 1933.
- (5) **Douris** — Toxicologie Moderne; pág. 214 - 215.
- (6) **Van Italie - Van der Wenn** — Journ. de Phys. et Chimie. XX - 337.
- (7) **Fleury** — Journ. de Pharm. et Chimie. II - 465 - 1925.
- (8) **Fabre** — Journ. de Pharm. et Chimie; t. 26 - 241 - 1922 y t. 27 - 339 - 1923.
- (9) **Ranwez** — Journ. de Pharm. de Belgique. 1924 - 410 - 59.
- (10) **Parri** — Boll. Chim. farm. 1924 - 63 - 401.
- (11) **Paget et Desodt** — Journ. de Phys. et Chimie. 18 - 207.
- (12) **Ekkert** — Chem. Zentralb. 1926 - 1559.
- (13) **Sánchez** — Curso de Química Analítica; pág. 434, Buenos Aires.

ALGUNAS OBSERVACIONES SOBRE LA INVESTIGACION DE LA FENACETINA PREVIA TRANSFORMACION EN PARAFENETIDINA

Diversos autores han propuesto para reconocer la fenacetina utilizar la propiedad de este cuerpo de hidrolizarse en medio ácido, generalmente clorhídrico, engendrando así la parafenetidina según la ecuación:



Sabemos, por otra parte, que son numerosas las drogas que reaccionan en forma análoga engendrando por hidrólisis también parafenetidina, como ser: el Salófeno, la Metacetina, la Fenocola, etc.

En efecto, la parafenetidina da netas reacciones de caracterización, y de éstas, su propiedad analítica más notable es la de oxidarse fácilmente engendrando una materia colorante de intenso color violeta. Este grupo de reacciones es debido a **Ritsert** (1), el que utiliza sucesivamente como agentes oxidantes el agua de cloro, el hipoclorito de calcio, el permanganato de potasio, el ácido crómico, etc.

Esta última reacción la aconseja **Autenrieth** (2) en primer término, en su conocida obra "Reconocimiento de venenos", al ocuparse de la caracterización de este cuerpo.

Todas estas reacciones pueden ser obtenidas fácilmente y las originan también muchas otras substancias de naturaleza oxidante, como ser bromatos, persulfatos, pérboratos, etc. (incoloro-

ras), o bien coloreadas como ser el ferricianuro, sulfato de Cu y agua oxigenada, etc., pero todas ellas tienen el inconveniente de que no es posible establecer cuál es el momento de concentración óptima en que la materia colorante formada llega al máximo, y aquel en que comienza la destrucción de la misma por exceso de agente oxidante. La siguiente técnica que proponemos, de capas superpuestas, tiene la ventaja de permitir obtener reacciones persistentes, a veces durante varias horas, por medio de zonas de distinta densidad que se difunden lentamente.

TECNICA ACONSEJADA. —

- a) Hidrolizar con ácidos sulfúrico o clorhídrico diluidos y en caliente, la droga (Fenacetina, Citrofeno, Metol, Salófeno, Fenocola, etc.) llevando por dilución con alcohol a 95°-96° a dos veces el volumen primitivo.
- b) Trabajar con capas superpuestas. El oxidante en medio acuoso en la zona inferior del tubo de ensayo.

Obsérvanse así, hermosos anillos violeta de separación, en el espacio intermedio de los líquidos reaccionantes y en el caso particular del permanganato de potasio, un anillo blanco (zona de decoloración), entre el oxidante y la parte donde por oxidación de la parafenetidina, se forma la substancia de color violeta anteriormente mencionada.

En contraposición al grupo de reacciones citadas, existe otro conjunto de técnicas que podríamos llamar de condensación, basadas en la acción del ác. sulfúrico concentrado y caliente, bien sobre la droga sola o asociada a otros cuerpos. En todos estos procedimientos hay fenómenos simultáneos de oxidación.

A este tipo de reacciones corresponde en primer término la de **Alcock - Wilkins** (3) los que en 1902 señalaron el hecho de que si la fenacetina se calentaba con ác. sulfúrico conc. (grs. 0,01 y 5 cc. respectivamente) en forma moderada hasta obtener un ligero tinte amarillo, y previo enfriamiento de la masa reac-

cionante, se le diluía en agua y alcalinizaba con amoníaco, se obtenía un líquido de coloración rojo intensa. En forma casi igual describe la reacción **Giral y Pereyra** (4) en su conocida obra "Análisis Orgánico Funcional" al ocuparse de la Fenacetina, pero ninguno de ellos habla de la fluorescencia azul de estas soluciones a la luz U.V., ni de la transformación por oxidación de la materia colorante rojiza en otra pardo violácea, sobre todo en medio alcalino.

Ekkert (5), que también estudió la fenacetina, observó que calentada en presencia de ác. sulfúrico y resorcina, se obtenía un líquido amarillo verdoso primero, rojo después y finalmente violáceo, que diluido y alcalinado con NH_3 daba una solución de fluorescencia marrón rojiza ("rotbrauner"). Esta fluorescencia para nosotros con luz ultravioleta es azul celeste y análoga a la señalada más arriba para la reacción de **Alcock - Wilkins**.

En este mismo sentido ha publicado últimamente un artículo **Vlezenbeeck** (6) (7), el que efectúa la condensación en la forma antes descrita, pero utilizando un agente oxidante (iodo, sales de cobre, etc.) existiendo asimismo la aplicabilidad de la reacción a un extenso número de cuerpos capaces todos ellos de engendrar previa hidrólisis parafenetidina, como ser: Fenocola, Dulcina, Lactofenina, Citrofenol, Metol, Salófenol, Metacetina, Holocaína, Nirvaína, etc.

Nosotros al sustituir la resorcina por la pirocatequina en la reacción de **Ekkert** observamos que ésta se producía en forma similar, fenómeno que estaba en oposición a nuestras previsiones teóricas dada la posición 1.2 de los oxhidrilos del segundo de dichos fenoles. El líquido resultante presentaba la misma coloración rojo violácea y la característica fluorescencia azul celeste a la luz ultravioleta que ya antes habíamos observado en la reacción de **Ekkert**.

Luego la resorcina no daba un verdadero compuesto de condensación con la fenacetina, sino que engendrando en medio alcalino después del calentamiento sulfúrico un líquido obscuro y fácilmente oxidable, facilitaba así la observación de la fluorescencia azul. Este hecho sería pues, común no sólo a la antes mencio-

nada reacción de **Ekkert**, sino también a todas las demás y su aparición estaría condicionada a la oxidación simultánea del líquido y su coloración en el tinte rojo violáceo.

CONCLUSIONES. —

- a) Resulta más lógico practicar la reacción de **Ritsert** de la Fenetidina sobre el hidrolizado diluido en alcohol y en capas superpuestas que en la forma habitual, lo que permite obtener reacciones claras y persistentes.
- b) Para nosotros tanto la reacción de **Alcock - Wilkins**, como la de **Ekkert** y la de **Vlezenbeek** tienen un fundamento químico común, como lo demuestra la fluorescencia azul celeste de todas ellas a la luz U. V.
- c) La formación simultánea en algunas de estas reacciones de tintes oscuros, facilitaría la observación de la fluorescencia, cuando se la aprecia con luz natural.

CONCLUTIONS. —

Il resulte plus logique de pratiquer la reaction de **Ritsert** de la **Phénétidine**, sur l'hydrolisé dilué en alcohol et en couches superposées, que a la forme habituel, ce qui permet d'obtenir des reactions nettes et persistents.

Pour nous tantot la reaction de **Alcock - Wilkins** comme celle de **Ekkert** et celle de **Vlezenbeek**, ont une base chimique commun, comme le démontre la fluorescence bleu celeste de toutes elles a la lumière U. V.

La formation simultanée dans quelques de ces reactions de teintes obscures, rendret plus facile l'observation de la fluorescence quand on l'aprecie a la lumière naturel.

SUMMARY. —

It is more logical to practice the **Ritsert** reaction of the **Phenetidine** on the hydrolized dilute in alcohol and in superposed la-

yers than in the usual form, as this allows one to obtain clear and persistent reactions.

In our opinion the **Alcock - Wilkins** as well as the **Ekkert** and the **Vlezenbeek** reactions, have a common chemical foundation as is proved by the blue fluorescence of all of them by the U. V. light.

The simultaneous formation in some of these reactions of dark tints would facilitate the observation of the fluorescence when seen by natural light.

ZUSAMMENFASSUNG. —

Zweckmässiger ist es die **Phenetidinreaktion Ritsert's**, wobei das mit Alkohol verdünnte Hydrosilat sich übersetzte, anzuwenden, statt der gewöhnlichen Reaktion, da erstgenannte genauere und dauerhaftere Reaktionen liefert.

Nach unserer Ansicht haben die **Alcock - Wilkins'sche Ekkert'sche** und **Vlezenbeek'sche** Reaktionen eine gemeinsame chemische Basis, was durch die himmelblaue Fluorescenz, hervorgeufen wird mit ultravioletter Bestrahlung, leicht nachweisbar ist.

Die gleichzeitige Bildung dunklerer Farbentöne, bei einigen dieser Reaktionen, erleichtert die Feststellung der Fluorescenz auch bei Tageslicht.

BIBLIOGRAFIA

- (1) **Ritsert** — Pharm. Zeit. 33 - 383.
- (2) **Autenrieth** — Reconocimiento de Venenos, pág. 93.
- (3) **Alcock - Wilkins** — Chem. Zeitg. 1902 — Reper. 254.
- (4) **Giral y Pereira** — Análisis Orgánico Funcional, pág. 204.
- (5) **Ekkert - Vergl** — Pharm. Zenrtalb. 1928 - 99.
- (6) **Vlezenbeek** — Pharm. Weekblad. 74 - 127 - 1937.
- (7) **Vlezenbeek** — Chemicals Abstracts. 1937 - 2553.

UNA VARIANTE DE LA REACCION DE KLEEMANN APLICABLE AL RECONOCIMIENTO DEL ACIDO MALONICO Y ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LA REACCION DE FÜRTH Y HEINZ PARA LOS ACIDOS DICARBOXILICOS

Los autores antes mencionados propusieron en 1935 una reacción (1) (2) para el reconocimiento de los ácidos tártrico, cítrico y aconítico basada en la distinta coloración que se produce cuando se los calienta en presencia de piridina y anhídrido acético. Se obtiene así una coloración verde esmeralda para el primero, rojo carmín con el segundo y el ác. aconítico engendra un tinte rojo violáceo.

Otros ácidos alcoholes producirían según dichos autores tintes de colores pardos o marrones sin ningún significado.

Como no todas las observaciones hechas por nosotros al repetir estos trabajos, coinciden exactamente con los hechos descritos y como por otra parte ellas nos han sugerido nuevas variantes y observaciones al respecto, es que publicamos estas líneas.

El reconocimiento del ácido cítrico, como el del ác. aconítico siguiendo la técnica de Fürth y Heinz no ofrece inconveniente alguno obteniéndose reacciones cromáticas de alta sensibilidad que permiten diferenciar ambos cuerpos con facilidad. Los autores afirman que utilizando luz ultravioleta se puede llegar a reconocer por su fluorescencia amarilla hasta 1 gamma de estos ácidos dicarboxílicos. Pero modificando los componentes y substituyendo la piridina con alcaloides derivados de esta base nos llamó la atención que todos ellos, así como otros derivados de la oxiquinoleína o del

grupo fenantrénico, dieran regularmente una reacción análoga. Este hecho nos llevó a controlar la reacción en blanco, es decir sin adición alguna de piridina, calentando ác. cítrico en presencia de sulfúrico y anhídrido acético obteniéndose, aunque talvez algo más lentamente, análoga coloración rojo carmín. La piridina no tenía, pues, ninguna intervención en la reacción propuesta por **Fürth y Heinz**.

Esta observación parece estar en un todo de acuerdo con los hechos señalados por los mismos autores, los que han logrado separar de la mezcla reaccionante dos compuestos cristalinos de fórmulas $C_8H_{10}O_{10}$ y $C_{12}H_{10}O_{11}$, en hermosos cristales rojos agrupados en núcleos estrellados, que corresponden por sus caracteres a los derivados acetilados de los anhídridos dihydroxycítrico y aconítico respectivamente, sin que haya tenido intervención para nada en ello la base nitrogenada presente. El rol de la piridina parece ser el de activador de la reacción, facilitando la formación de los cuerpos antes mencionados, hecho que sería injusto no reconocer, pero la reacción se produce normalmente sin adición de ella. Otras bases además como la anestésina, la novocaína, etc. tienen una acción similar. Es interesante, por otra parte, mencionar que si se oxida según la técnica de **Denigés**, el ácido cítrico transformándolo en acetondicarbónico, la reacción se inhibe, no produciéndose ya la coloración roja. Este hecho corroboraría la anterior interpretación respecto al mecanismo que engendra en el medio reaccionante, la formación del compuesto coloreado.

Menos afortunados hemos sido al pretender repetir el ensayo con ácido tártrico, pues a pesar de haber ejecutado la reacción reiteradamente en la forma en que indican los autores o con ligeras variantes, no hemos podido obtener el tinte verde que debe producirse.

Por consiguiente somos de opinión que la reacción anterior constituye un procedimiento excelente para reconocer los ácidos cítrico y aconítico, pero que no es necesaria la adición de piridina para efectuar la reacción.

Dentro del grupo de los ácidos que dan coloraciones amarillas o marrones con la mezcla de anhídrido acético y piridina de que hablan **Fürth** y **Heinz**, nos llamó la atención el comportamiento del reactivo anterior con el ác. malónico. Sabido es que **Kleemann** (3) propuso, hace ya algunos años, una reacción de extraordinaria sensibilidad para reconocerlo, basada en la condensación del mismo con el anh. acético en caliente, y en una atmósfera inerte de anh. carbónico.

Se obtiene así una materia amarillo-rojiza, que diluída en ácido acético presenta una fluorescencia amarillo-verdosa como la de la fluoresceína. La sensibilidad de la misma es tal, que **Kleemann** manifiesta poder reconocer fácilmente hasta 1 mg. del ácido con ella.

En frío, mezclando ácido malónico con Anhídrido Acético, no se produce ninguna reacción aparente, (grs. 0,5 con 2,5 cc.), pero si efectuamos el ensayo en presencia de Piridina, (0,25 cc.), la masa empieza enseguida a colorearse en amarillo-anaranjado intenso, hasta adquirir un tinte rojizo de tintura de iodo, y en el seno del líquido no tardan en aparecer masas cristalinas esféricas típicas, que observadas al microscopio entre Nicoles cruzados presentan todas ellas nítidamente, fenómenos de birrefringencia. (Cruces de Malta). El líquido así obtenido se diferencia asimismo del de la reacción de **Kleemann** porque concentrado no presenta fluorescencia verde sino azul, fácilmente apreciable a la luz solar y extraordinariamente intensa con luz U. V.

Por dilución con agua, ninguno de los dos líquidos precipita, ni viran por la acción de los álcalis fuertes. Los ácidos decoloran, sin embargo, las soluciones amarillas.

Por dilución en alcohol, la fluorescencia se exalta extraordinariamente, haciéndose casi imperceptible el color amarillento de las mismas. Esta fluorescencia de las diluciones alcohólicas es verdoso clara y de igual tinte para ambas, presentando a la luz solar y a las irradiaciones de una lámpara "Philora" de Dark Light H. P. W. 120, los siguientes límites de sensibilidad:

		Reacción de KLEEMANN	Rección con Piridina en frío
Luz solar	Límite	25 [D] 5 cc.	100 [D] 5 cc.
	Sensibilidad	1/200.000	1/50.000
Luz U. Violeta	Límite	5 [D] 5 cc.	5 [D] 5 cc.
	Sensibilidad	1/1.000.000	1/1.000.000

La acción del agua de bromo y del Lugol demuestran también la formación de un complejo en la reacción efectuada en presencia de piridina, distinto del que se forma en la reacción de **Kleemann**, pues su solución acuosa reacciona con ambos reactivos depositándose con la primera una materia coloreada en rojo amarillento, formada por cristales aciculares que no aparecen con el líquido de la primera, ni en los testigos.

CONCLUSIONES. —

El ácido malónico engendra en frío con Anh. acético en presencia de piridina, una materia rojizo-amarillenta, que diluída en alcohol permite con luz U. V. reconocer hasta 5 [D] 5 cc.

La reacción de **Furth** y **Heinz** da con los ac. cítrico y aconítico coloración rojiza, aunque más lentamente, sin agregado alguno de piridina.

CONCLUTIONS. —

L'acide malonique produit en froid, avec l'anhydride acétique en présence de la pyridine une substance rouge jaunâtre laquelle dilué en alcohol permet avec lumière U. V. de reconnaître jusque 5 [D] ⁵.

La reaction de **Fürt** y **Heinz** donne aussi, avec les acides

citrique et aconitique coloration rougeatre en chaud, sans addition de pyridine.

SUMMARY. —

The malonic acid generates in cold with acetic anhydride in presence of pyridine a reddish yellow matter, which diluted in alcohol permits the U. V. light to recognize up to 5 [D]⁵.

Furth and Heins reactions give though more slowly, a reddish colour with citric and aconitic acids without adding pyridine.

ZUSAMMENFASSUNG —

Die Malonsäure, in kaltem Zustand mit Essigsäureanhydrid, in gegenwart des Pyridins, ergibt eine rötlich - gelbliche Substanz, die mit Alkohol verdünnt, unter ultravioletter Bestrahlung, bis zu 5 [D]⁵ erkennbar ist.

Mit der Fürth - Heinz' schen Reaktion, bei Zugabe von Citronen - und Aconitinsäure, erzielt man eine rötliche Farbe, die wohl langsamer zu Stande kommt, aber ohne jede Pyridinbeigabe.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Furth y Heinz — Biochem. Z. 280 - 448, 57.
- (2) Furth y Heinz — Chemical Abstracts. XXX - 1 - 54.
- (3) Kleemann — Zeitsch f. analitich. Chemie 27 - 72.

NUEVAS REACCIONES CROMATICAS DE LA CRIOGENINA BASADAS EN SU DESCOMPOSICION POR EL CALOR

La criogenina, o sea la fenilsemicarbacida, se caracteriza desde el punto de vista analítico por su extraordinario número de reacciones, tanto de precipitación como cromáticas, en las que sin duda juega un rol importante su resto hidracímico, el que confiere a la molécula, asimismo, propiedades reductoras energicas que se ponen de manifiesto ya en frío ante numerosos reactivos.

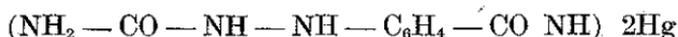
Así **Barral** (1), señala la reacción formol sulfúrica, que también la da con la urotropina, la de la criogenina con el ácido nítrico concentrado; la del agua oxigenada con SO_4H_2 ; la del peróxido de sodio con ácido clorhídrico; la de los persulfatos teñida en rojo, con el reactivo de Mandelin; la del agua de Br; la de **Fröhde**; la de **Ehrlich** por diazotación y la de reducción con el ácido fosfomolibdico.

Es mediante este último reactivo que **Courand** (2) la investiga en la orina, líquido en el cual también la descubre **Denigés** (3) oxidándola en medio alcalino con peróxido de plomo y **Jüstin - Muller** (4) por medio del acetato de mercurio.

Patein (5) la busca por medio de un compuesto de condensación con el formol y **Pegurier** (6) lo hace con dicromato y ácido sulfúrico, pero la reacción más conocida y que a criterio nuestro más eficaz resulta, es la de **Primot** (7) basada en la acción del reactivo vainillín-clorhídrico y la que permite reconocerla así como a la antipirina. Una interesante modificación de la reacción anterior ha sido propuesta por el Profesor **Juan A. Sánchez** entre nosotros (8) y da igualmente excelentes resultados.

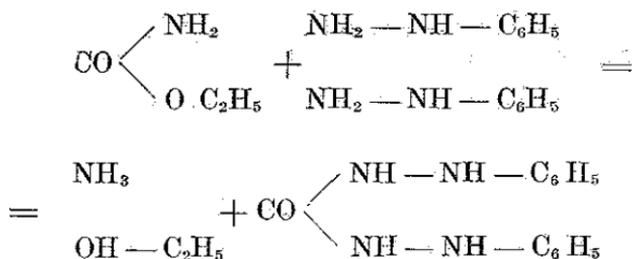
La criogenina, como mencionábamos anteriormente es un reductor enérgico que actúa sobre el Fehling, las sales de oro y plata, el ácido yódico, el permanganato, etc., dando un hermoso compuesto amarillo de oro con el reactivo de **Déniges** y un precipitado blanco cremoso con el acetato de mercurio (9).

Sánchez cita igualmente otra reacción de **Barral** en su "Química Analítica de Medicamentos Orgánicos" basada en la obtención de un compuesto nitrosado que por el reactivo de Millon daría una coloración violácea, recalando igualmente la propiedad de esta droga de disolver el óxido amarillo de mercurio, el que según el autor antes citado, enegendraría un compuesto mercúrico de fórmula:



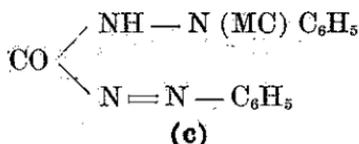
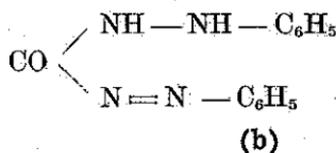
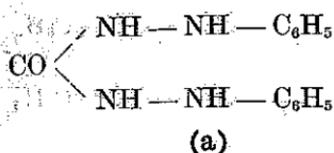
Las dos nuevas reacciones que se detallan a continuación, por su sensibilidad y fácil técnica, creemos pueden ser incorporadas ventajosamente a la lista anteriormente descripta y permiten asimismo establecer una íntima correlación entre la fenilsemicarbacida y los reactivos de **Stock** (10) para el mercurio (difencilcarbazona) y **Cazeneuve** (11) (difencilcarbácida), para los cromatos y dicromatos.

Fué en efecto, la necesidad de obtener este último reactivo, la que motivó el presente trabajo, a cuyo efecto quisimos repetir la síntesis de condensación entre el uretano y la fenilhidracina, la que se efectúa según la ecuación:



Esta síntesis de inmediato nos sugirió la idea de si la criogenina (fenilsemicarbacida), no reaccionaría también sobre el

mismo cuerpo, ya que su constitución es tan similar a la fenilhidracina. De formarse el grupo dicarbácido (a), éste debería por la potasa alcohólica, pasar a carbazona (b) grupo que con los metales engendra derivados del tipo (c) como el de **Stock**.



En efecto, fundida la criogenina con uretano en partes iguales a 180°-190° durante varios minutos, se desprende amoníaco y queda un residuo resinoides, débilmente coloreado de amarillo que alcalinizado con potasa alcohólica se tinte en rojo intenso. Ensayando la especificidad de esta reacción nos encontramos que ella no era propia únicamente del uretano, siendo también producida en grado mayor o menor por otros cuerpos y que la criogenina sola fundida moderadamente también la engendraba. Posiblemente la acción del primero se reducía al hecho físico de regular la temperatura de la masa fundida, pues hierve a 182° y moderaría así la reacción.

Así por ejemplo, fundiendo la naftalina y agregándole Criogenina en la que es perfectamente soluble, se nota después de unos minutos de ebullición (P. E. 218°), que el líquido se colorea en amarillo claro y hay desprendimiento abundante de amoníaco. Si se toma ahora el residuo por alcohol potásico el líquido también se colorea en rojo intenso.

Luego, pues, no puede admitirse sino que la transformación de la Criogenina en Difenilcarbazona no es sino debida a la acción térmica, por doble descomposición de aquella y que debe descartarse la intervención de otra molécula reaccionante en su formación.

Wolher, con pérdida de amoníaco y formación de semicarbácida, pensamos que sería posible aplicar nuestra reacción al reconocimiento de aquel cuerpo.

De engendrarse así Criogenina y Maretina, según lo supone **Sánchez**, al ser elevada la temperatura hasta los 212° de ebullición de la naftalina, debe fatalmente producirse a otra faz de la descomposición de acuerdo con los hechos por nosotros observados, o sea la transformación de la semicarbácida en difenilcarbácida la que a su vez por la acción de la potasa alcohólica engendraría la intensa coloración roja antes descripta.

Estos hechos los hemos podido constatar en principio, sin mayores dificultades, faltándonos sólo precisar las condiciones más favorables de temperatura, concentración y tiempo para que la reacción sea prácticamente total en relación a la úrea y poderla así utilizar desde el punto de vista cuantitativo.

Abriríase así una nueva ruta para el dosaje colorimétrico de la úrea y pensamos que disuelta la Difenilcarbazona formada en ácido acético glacial podría muy bien utilizarse, por ejemplo, la sensibilísima reacción de **Cazeneuve** de los cromatos, de que ya nos ocupamos anteriormente.

Por otra parte el comportamiento similar a la Difenilcarbácida, de la substancia formada, con las sales de Cd^{++} (13) y con el anión MoO_3^{--} (14), nos ha permitido posteriormente robustecer nuestra hipótesis antes enunciada.

RESUMEN —

La criogenina puede ser reconocida fácilmente, manteniéndola en fusión durante unos minutos, y tratando la masa:

- 1°. Por alcohol potásico; tíñese en rojo escarlata y su solución alcohólica da en presencia de sales mercuríacas una intensa coloración azul violácea como el reactivo de **Stock**, soluble en cloroformo.
- 2°. Por ácido acético glacial, da en presencia de vestigios del ion CrO_4^{--} , una intensa coloración roja que no desaparece por dilución en agua.

3°. Las sales de Cd^{++} y el anion MoO_3^{--} , se comportan de manera similar.

Las reacciones anteriores son, al parecer, debidas a la formación de difenilcarbocida por condensación de dos moléculas de criogenina.

RESUMÉ. —

La **cryogénine** chauffée modérément et maintenue en fusion quelques minutes se disocie, donne lieu à la formation de NH_3 et d'autres composés gazeux en laissant un résidu amorphe constitué possiblement par diphénylcarbazine

La formation de ce corps a été démontré par sa transformation en diphénylcarbazonne par l'action de la KOH alcoolique et sa similitude avec le reactif de **Stock** en présence des sels mercurielles et d'accord avec **Cazeneuve** par le comportement de la solution acétique en présence du ion CrO_4 .

SUMMARY. —

Phenylsemicarbacide (Cryogenine) may be recognized by maintaining it in fusion for a few minutes and treating the whole:

1) By potasic alcohol, it becomes dyed scarlet and its alcoholic solution gives in the presence of mercurial salts an intense violet colouring, like the Stock reactive, soluble in chloroform.

2) By glacial acetic acid gives in the presence of CrO_4 vestiges, an intense red colour which does not disappear by diluting it in water.

3) Cadmium salts and the anion MoO_3^{--} give a similar reaction.

The previous reactions are apparently due to the formation of diphenyl carbazide by the condensing of two phenylsemicarbacide molecules.

ZUSAMMENFASSUNG. —

Das **Cryogenin** ist leicht erkennbar, wenn man es einige Mi-

nuten bis zum Schmelzen erhitzt und dann die Masse, wie folgt, behandelt:

1°.) Mit kalihaltigen Alkohol färbt sie sich scharlachrot und seine Alkohollösung, in Gegenwart von Quecksilbersalzen erzeugt eine stark blauviolette Färbung, löslich in Chloroform.

2°.) Mit Essigsäure glacialis und in Gegenwart von Cr O_4 Spuren erhält man eine intensive rote Farbe, die bei Wasserverdünnung nicht verschwindet.

3°.) Mit einer Cadmiosalz -oder Molibdatlösung verhält sie sich in ähnlicher Weise wie das Diphenylcarbazon.

Die drei genannten Reaktionen scheinen durch Bildung des Diphenylcarbocids hervorgerufen zu sein, und zwar durch Kondensation von zwei Cryogeninmolekülen.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) **Barral** — Journal de Pharm. et de Chimie, 1903. (6) 18 - 302.
- (2) **Courand** — Journal de Pharm. et de Chimie. 1904. (19) 344.
- (3) **Dénigés** — Repert. de Pharm., 1910. 441.
- (4) **Justin Muller** — Journ. de Pharm. et de Chimie. 1917. 16 - 52.
- (5) **Patein** — Chem. Zeit., 1903. Rep. 328.
- (6) **Pegurier** — Chem. Zeit., 1904. Rep. 307.
- (7) **Primot** — Repert. de Pharmacie, 1909, 306.
- (8) **Sánchez** — Química Analítica de Medicamentos, pág. 416.
- (9) **Malmy** — Diagnose des Medicaments, pág. 62.
- (10) **Stock** — Zeitsch. fur angew. Chemie, 1926. 461 - 466.
- (11) **Cazeneuve** — Compt. Rendus. 131 - 436.
- (12) **Sánchez** — La Semana Médica. — Junio 1930, pág. 1485.
- (13) **Feigl y Neubauer** — Zeitsch. f. analyt. Chemie.
- (14) **Feigl** — Qualitative Analysis by Spot Test., págs 101 y 256.