

Tesis de Posgrado

Contribución al estudio de la cloroacetofenona como agresivo de instrucción

Mermoz, Jorge Alberto

1944

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Mermoz, Jorge Alberto. (1944). Contribución al estudio de la cloroacetofenona como agresivo de instrucción. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0383_Mermoz.pdf

Cita tipo Chicago:

Mermoz, Jorge Alberto. "Contribución al estudio de la cloroacetofenona como agresivo de instrucción". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1944. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0383_Mermoz.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FAULTAD DE CIENCIAS EXACTAS FISICAS Y NATURALES

-- o --

"Contribución al estudio de la cloroacetofenona
como agresivo de instrucción"

Tesis: 383

Trabajo de tesis presentado por Jorge Alberto Nemes
para optar al título de Doctor en Química

--- 1944 ---

A MI ESPOSA

A MIS PADRES

FOEN-DA.

Deseo expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Ricardo Mastropaolo bajo cuya dirección ha sido realizado este trabajo. Agradezco tam - bien a los Dres. Rogelio A. Trelles y Daniel J. Bengolea el haber - me facilitado la ejecución de la parte potenciométrica en los Laboratorios de Obras Sanitarias de la Nación

INTRODUCCION

En la primera guerra mundial se empleó en gran escala, como es sabido, la agresión química, y como consecuencia de ello se efectuaron durante su transcurso y luego de su terminación gran cantidad de estudios sobre sustancias capaces de actuar como agresivos y sobre los medios para neutralizar su acción.

Durante los cinco lustros que separaron la actual contienda de la anterior, estos trabajos ocuparon preferente lugar en todas las revistas científicas, aparte de la profusión de folletos editados por instituciones oficiales y cuyo objeto era la instrucción del pueblo en la práctica de la defensa antigua.

Se consideraba pues a los gases de guerra como arma de segura aplicación en una próxima eventualidad, a pesar de que en 1925 casi todas las naciones europeas habían firmado en Ginebra un convenio por el que se comprometían a desterrar de sus ejércitos tal medio de agresión.

Posteriormente, los gases fueron usados, al decir de las crónicas, en la guerra Italo-Etíope y desde entonces en los cinco años transcurridos desde la iniciación de esta nueva conflagración no se tienen noticias oficiales sobre su empleo por los beligerantes.

Este hecho no puede llevar a suponer que el uso de dichos

CONFIDENTIAL

agentes tóxicos haya sido descartado. Jacobs⁽¹⁾ opina que si aun no han sido utilizados los gases ello es sólo por el mero hecho de que los europeos se han estado preparando durante años contra tales ataques, de tal suerte que los daños que pudieran ocasionarse serían de muy poca monta.

En cambio tales ataques contra pueblos que no han adquirido la experiencia necesaria e que no se hallan preparados tendrían consecuencias desastrosas, esto puede comprenderse si consideramos los objetivos que persigue un ataque con gases

- 1) Producir bajas por medio de los efectos del gas mismo.
- 2) Disminuir y hasta detener las actividades comerciales e industriales.
- 3) Inutilizar por contaminación, alimentos y sus materias primas.
- 4) Causar ansiedad, disconformidad, miedo, disminuyendo así la moral del pueblo. Todo esto naturalmente influye en el esfuerzo de guerra.

Los pueblos que no han recibido educación para estas contingencias ven en los gases de guerra un peligro terrible; en cambio aquellos que se hallan debidamente prevenidos los consideran como un arma muy poderosa pero cuyo uso y acción son bien conocidos y contra los cuales es posible defenderse con eficacia.

POFNA

No es desacertado pues, suponer que la preparación contra la guerra química sea el mejor medio para tratar de alejar y hasta eliminar un peligro siempre latente.

El objeto de este trabajo es el estudio general de un gas capaz de ser utilizado como elemento de instrucción contra la guerra química y en especial establecer un método para su determinación cuantitativa, ya que sobre esta base descansarán todos los otros trabajos sobre el particular.

Para ser utilizable con fines de instrucción una sustancia debe reunir algunas cualidades esenciales; de las cuales dos adquieren capital importancia. En primer lugar sus efectos tóxicos deben ser malos o infinitamente pequeños. En segundo lugar, los trastornos que pueda causar no deben ser persistentes.

Los compuestos cuyas características se acercan más a las exigidas, son los conocidos como gases lacrimógenos, los cuales constituyen, dentro de los distintos tipos de agresivos, un núcleo numeroso. (Vease la clasificación de Prentiss⁽²⁾). Dentro de ese conjunto de gases se encuentra clasificada la ω -cloroacetofenona cuyas propiedades la aproximan muchísimo al tipo de gas requerido para los fines precisados.

Más adelante la describiremos en detalle al ocuparnos de ella en particular, por ahora haremos un breve estudio de las propiedades del grupo al que pertenece.

LACRIMOGENOS

Efecto lacrimógeno : Las sustancias lacrimogenas determinan, cuando entran en contacto con la mucosa ocular, aun al estado de vapores - muy diluidos, una sensación de escozor más o menos fuerte, seguida - de inmediato, por reflejo defensivo, por la producción de lágrimas.

Si la concentración es suficiente el escozor se hace más intenso y obliga, sin posibilidad de resistencia, a cerrar completamente los párpados. Un hombre atacado de esta forma se encuentra, mientras esté dentro de la atmósfera activa, en la imposibilidad absoluta de accionar libremente, y en el caso de un hombre armado, impedido por completo de atacar o de defenderse.

El mecanismo de la acción de los lacrimógenos puede dividirse en 2 etapas :

1°) Un estímulo; Sensación dolorosa, picazón y dolor de los ojos.-

2°) Reflejo defensivo:

a) un reflejo motor: parpadeo imposible de contener.

b) un reflejo secretor: abundante lagrimeo.

Debido a esta propiedad, las sustancias lacrimógenas han hallado aplicación como arma de combate.

Relación entre la presencia de los elementos halógenos y efecto lacrimógeno.-

La propiedad lacrimógena parece estar estrechamente ligada

con la presencia de grupos halógenos en la molécula del agresivo -
pues los lacrimógenos contienen por lo menos uno de ellos. Stan Wiedling,⁽³⁾ hace notar que el poder lacrimógeno en general decrece según el compuesto contenga I, Br ó Cl. Los compuestos iodados son muy costosos de obtener, los bromados lo son menos, y los clorados son los más económicos, por este motivo los últimos han tenido un desarrollo mayor. En lo que respecta a la toxicidad, Wiedling hace notar que esta crece con el peso atómico del halógeno presente, es decir, crece en sentido inverso al poder lacrimógeno.

El mismo autor se refiere luego a la relación que existe entre el poder lacrimógeno y el número de átomos de halógeno presentes. Ha llegado a la conclusión de que decrece el poder lacrimógeno en cuanto crece el número de átomos de halógeno, pero en cambio la toxicidad aumenta; por ejemplo el cloroformato de clorometilo es más irritante pero menos tóxico que el cloroformato de triclorometilo. No obstante se presentan casos en que por aumento del número de átomos de halógeno se reduce la toxicidad de algunos gases como sucede con el sulfuro de clorodietilo (gas mestaza ó yperita).

La posición del halógeno tiene importancia en su relación con el efecto lacrimógeno, los compuestos activos tienen el cloro sobre cadenas laterales y no sobre el núcleo; el bromuro de bencilo ($C_6H_5-CH_2-Br$) es un lacrimógeno fuerte, en cambio sus isómeros lle -

vando el Br en el núcleo, los bromotoluenos ($\text{Br-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), no presentan actividad lacrimógena alguna.

Este hecho probablemente tiene su explicación en que el halógeno situado sobre cadenas laterales es mucho más labil que el situado sobre el núcleo.

Mediciones del poder lacrimógeno : El efecto lacrimógeno en los diversos compuestos que presentan esa propiedad, ha sido tema de numerosos estudios, habiéndose propuesto métodos para la medición y comparación de su actividad.

En 1915 Ch Dufrasse y J. Bougrand⁽⁴⁾ pusieron en práctica un método fisiológico para estudiar comparativamente el poder lacrimógeno de los agresivos empleados en campaña durante esa época.

Utilizaron como "patron" el Bromuro de bencilo químicamente puro. Se proponían hallar las concentraciones en la atmósfera del bromuro de bencilo y de la sustancia en estudio que producían la misma reacción sobre los órganos oculares. Consideraron el poder lacrimógeno del bromuro de bencilo como valor unitario; el de la sustancia era el cociente de las dos concentraciones equivalentes, poniendo en el numerador la correspondiente al bromuro de bencilo, pues era evidente que a igualdad de efectos producidos en las mismas condiciones, tendría mayor poder lacrimógeno el compuesto que estuviera presente en menor concentración.

Sea pues C_1 la concentración del bromuro de bencilo y C_2 la de la sustancia en estudio, el poder lacrimógeno estaba expresado - por :

$$P.L. = \frac{C_1}{C_2}$$

Para obtener la máxima precisión los autores se situaban en los alrededores del umbral de excitación, designando como "concentración umbral" la menor concentración en productos agresivos que en igualdad de condiciones daban la primera sensación en un lapso cercano a los 30 segundos.

Las experiencias efectuadas los llevaron a establecer los tres siguientes puntos :

- 1º) Pasa un cierto tiempo entre el momento en que los ojos entran en contacto con la atmósfera agresiva y el instante en que aparece la primera sensación característica.
- 2º) este lapso es tanto más corto cuanto mayor es la concentración.
- 3º) La duración más favorable para una observación es de 30 segundos.

Transcribimos a continuación los resultados obtenidos :

Sustancia	P.L.
Bromuro de bencilo	1
Ioduro de bencilo	2
Bromoacetona	1.8
Cloropierina	1/6
Cloroacetona	1/8

Poco tiempo después G. Bertrand⁽⁵⁾ comentando dicho trabajo hizo algunas objeciones al respecto. En su opinión, el mínimo de concentración perceptible o concentración umbral no depende solamente - (para un mismo observador supuesto de sensibilidad invariable) de la naturaleza de la sustancia considerada, depende también, y de una manera muy importante de la duración de la observación. Por otra parte, en las vecindades del mínimo, el escozor no aparece francamente sino por ondas sucesivas, separadas por intervalos de reposo; se percibe primeramente una sensación muy débil, muy fugaz, luego una nueva sen- sación seguida de una tercera y así sucesivamente, aumentando en ni- tides hasta que por último el escozor se hace lo suficientemente pre- ciso para ser registrado con exactitud. No es posible en esas condiciones utilizar una concentración "umbral" que sea verdaderamente la mínima concentración de producto agresivo que los órganos puedan señalar.

Todas las sustancias lacrimógenas no se comportan del mismo modo. Por ejemplo : la cloropierina actúa, siempre que la dosis no sea ínfima, bruscamente. La sensación dolorosa aparece de golpe y -

si se prolonga la estada en la atmósfera activa, su intensidad aumenta lentamente; en cambio la monocloroacetona ejerce una acción muy progresiva (en dosis comparables) y exige un mayor período de "incubación". Esta diferencia no la explica Bertrand como debida a diferencias en la solubilidad en el líquido lagrimal, pues según sus propias determinaciones la monocloroacetona es unas 50 veces más soluble en el agua que la cloropicrina.

Más adelante hace notar que la sensibilidad de la conjuntiva a los vapores lacrimógenos, un poco diferente para cada observador, varía para todos, en el mismo sentido con las horas del día. En diversas medidas le probaron que la sensación de escozor y las lágrimas aparecen más lentamente, para igual dosis, en la mañana que después del mediodía.

Efecto irritante sobre la piel: Aparte de su acción sobre las mucosas oculares, los gases lacrimógenos hacen sentir su efecto también sobre la piel y la mucosa nasal. El contacto de los agresivos con la piel no protegida produce trastornos que varían según la sustancia utilizada y el tiempo de contacto. P. Hanslick y J. Tarr,⁽⁶⁾ estudiaron cualitativa y cuantitativamente el poder irritante de varios gases sobre la piel, tomando como sustancia patrón el gas mostaza (sulfuro de diclorodietilo).

El estudio fué efectuado sobre seres humanos y animales, -

aplicando el irritante en solución y directamente al estado de vapores.

Aplicación del irritante en solución

Para aplicar el irritante en solución y sobre la piel de animales, siguieron la técnica de Lynch; preparando 5 cm² de piel (rasurando y lavando) aplicaron 0,005 ml (de una pipeta graduada para emitir 0,005 a 0,05 ml) ó 5 mg del compuesto lo cual resulta equivalente a aplicar 0,001 ml por cm² (ó 1 mg/cm²) de piel. Notaron precauciones para confinar los vapores de los compuestos volátiles.

Se midió el tiempo de aparición de la hiperemia y de otros fenómenos y también se observó su extensión y su severidad expresando los resultados de cm cuadrados de area atacada. Sobre la piel humana las experiencias se hicieron tratando una pequeña superficie con una fina varilla redondeada humedecida en el irritante. Este método no puede usarse cuantitativamente.

Aplicación del irritante en forma de vapor

1) Métodos cualitativos.- Se hicieron dos ensayos con métodos debidos a Lynch.

Uno consistía en colocar una cantidad del agente en un trocito de algodón dentro de un tubo de ensayo de 1 cm de diámetro por 5 cm de profundidad hasta asegurar la saturación de la atmósfera en el tubo y luego aplicar éste durante tiempos variables contra la piel.

El otro método consistía en colocar una pequeña cantidad del agresivo en un poco de algodón en el fondo de un tubo de ensayo de 1 cm de diámetro por 10 cm de profundidad encerrado en un baño de agua formado por otro tubo de ensayo de mayor diámetro y profundidad. Se cerró el tubo por una hora hasta hacer la aplicación.

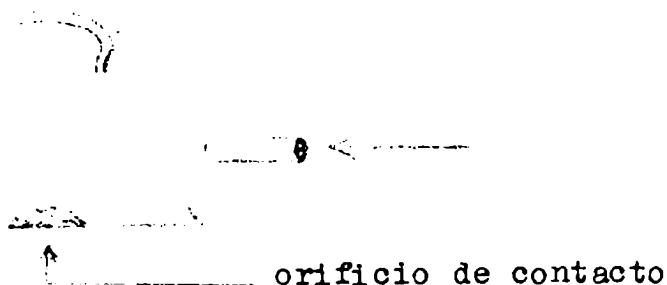
2) Método cuantitativo.- Se puso en práctica mediante un dispositivo ideado a tal efecto.

Consistía el aparato en un inyector a motor que insuflaba aire a través de ácido sulfúrico concentrado, luego a través de cloruro de calcio en terrones y por último pasaba por un burbujeador conteniendo el compuesto y sumergido en baño maría. El burbujeador estaba conectado a una serie de "aplicadores" por medio de tubos de vidrio.

Los aplicadores consistían en pequeños cilindros de vidrio de 1,5 a 2 cm de diámetro y 4 cm de longitud, con un asa para su manejo, dos tubos en oposición para entrada y salida del aire cargado con los vapores del compuesto, y una abertura circular para la exposición de la piel a dichos vapores (ver fig. 1)

La abertura tenía un diámetro de 1 cm y permanecía cerrada hasta que los vapores fueran de concentración constante, entonces se efectuaba el contacto con la piel por el tiempo deseado.

FIGURA 1



La concentración del vapor se determinaba por el cociente - entre la pérdida de peso del compuesto en el burbujeador y el volumen de aire que pasaba a través del mismo indicado por un "fluxímetro"

Este método resulta apropiado para estudiar el efecto de los anestésicos y otros agentes volátiles sobre la piel.

En cuanto a las especies animales utilizadas en el mencionado trabajo, Hanzlik y Tarr utilizaron principalmente perros, también monos (que reaccionaban los mismo que los anteriores) y caballos. La piel de caballo parece ser la más sensible a estos agentes. Los roedores no fueron utilizados.

Los ensayos efectuados con gran cantidad de agresivos llevaron a establecer una clasificación de acuerdo al efecto producido y a su intensidad:

Irritantes severos : hiperemia, hinchazón y edema, ulcera - ción y neerosis en piel de perro. En el hombre producen además vesica ción.

Irritantes suaves : hiperemia simple, sin vasodilatación, irritación articular leve y necrosis muy pequeña o nula.

Acción irritante sobre la mucosa nasal : S.H. Kats y E.J. (7)

Falbert que efectuaron estudios sobre los efectos irritantes e intensidad de olores, describen un odorímetro con el cual pueden medirse concentraciones de vapor entre 10% y 1 en 10^{13} partes de aire, investigaron así los efectos de 55 sustancias capaces de ser utilizadas como agresivos.

9)- CLOROACETOFENONA

Cloruro de fenacilo, 1-clorobenzoilcarbinol o clorometilfenilacetona es un sólido cristalino, incoloro, con olor aromático, semejante al de las manzanas, en pequeñas concentraciones.

Pué preparada por vez primera por Graebe en 1871 haciendo pasar una corriente de cloro a través de acetofenona hirviente, y desde entonces Staedel, Dyckerhoff, Gautier y Körner Scholl la prepararon de manera similar.

Friedel y Crafts la obtuvieron disolviendo cloro-cloruro de acetilo en benceno y añadiendo cloruro de aluminio anhidro (método que también siguió F. Tutin)⁽⁸⁾

Béhal y Detoeuff⁽⁹⁾ llegaron a ella por acción de la monoclorurea sobre una solución acuosa de acetofenona. Szper⁽¹⁰⁾ en cambio la obtiene por electrólisis de ácido clorhídrico en una solución acuosa de acetofenona y ácido acético, utilizando una diferencia de potencial de 5,6 a 6,5 volts y una densidad de corriente de 0,6 amperes por cm^2 .

Propiedades físicas : La cloroacetofenona cristaliza del alcohol diluido en placas rúbicas. Tiene un punto de fusión 59°C y un punto de ebullición 247°C . Su densidad relativa a 15°C (D_4^{15}) es de 1,3240 y a 25° (D_4^{25}) 1,198.

Es prácticamente insoluble en agua (alrededor de 1 mg por li-

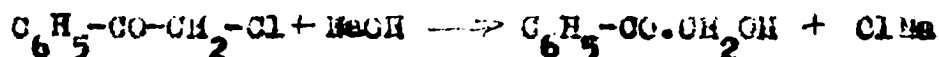
tro a temperatura ambiente) pero es fácilmente soluble en alcohol, etar y benceno.

Su presión de vapor a 0° es de 0,0028 atósfaras (2,12 mm Hg)

Un m³ de aire queda saturado con 30 mg y a 20° con 105 mg.

Propiedades químicas : Su oxidación produce ácido benzoico lo que prueba que el cloro se encuentra ubicado sobre la cadena lateral.

La relativa labilidad de sus cloro hace que sea posible desplazarlo por tratamiento con soluciones alcalinas calientes.



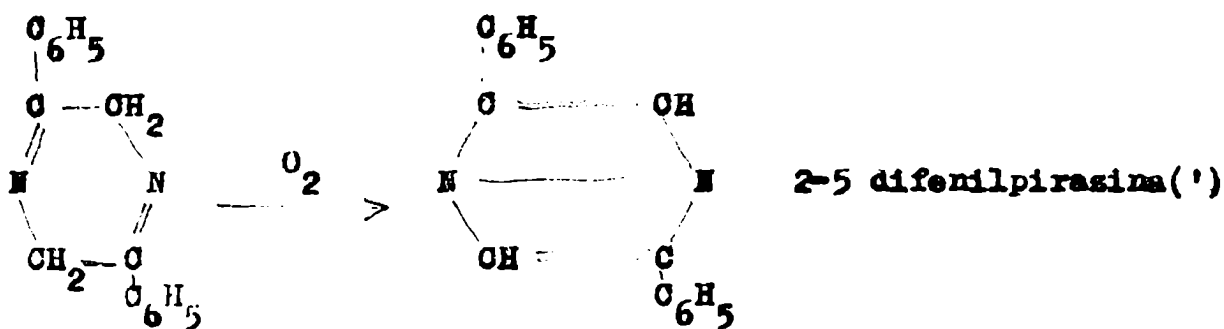
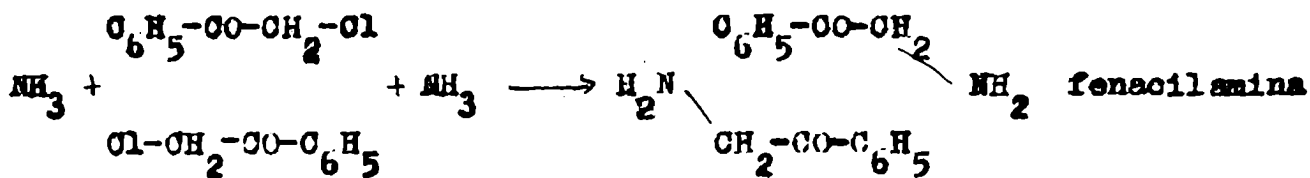
Por nuestra parte (ver más adelante) hemos podido comprobar que esta acción se ejerce también en grado apreciable a temperatura ambiente.

El agua no altera la cloroacetofenona sino cuando se hierve la la mezcla en tubo sellado produciéndose ácido oxalídrico y un sólido de alto punto de ebullición (Graebe)⁽¹¹⁾

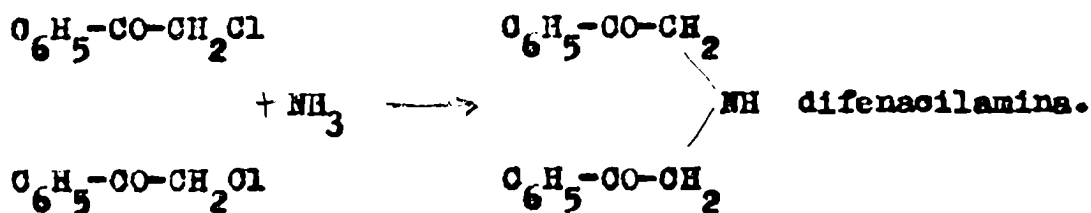
Calentando cloroacetofenona con amoníaco alcohólico en tubo sellado durante una hora a 100° se obtiene una mezcla compuesta por partes iguales a 2-5 y 2-6 difenilpirazinas. Gabriel⁽¹²⁾ estudiando la acción del amoníaco sobre la bromoacetofenona comprobó que por reemplazo del halógeno se producía la 3-6 dihidro 2-5 difenilpirazina la que por oxidación espontánea formaba 2-5 difenilpirazina y además observó la formación de la difenacilamina $(C_6H_5-CO-CH_2)_2NH$ pero no men-

cionaba la 2-6 difenilpirasina. Tutin⁽¹³⁾ hizo la experiencia con cloroacetofenona y halló los tres compuestos mencionados. Según dicho autor la difenacilamina es un producto intermedio de la formación de la 2-6 difenilpirasina.

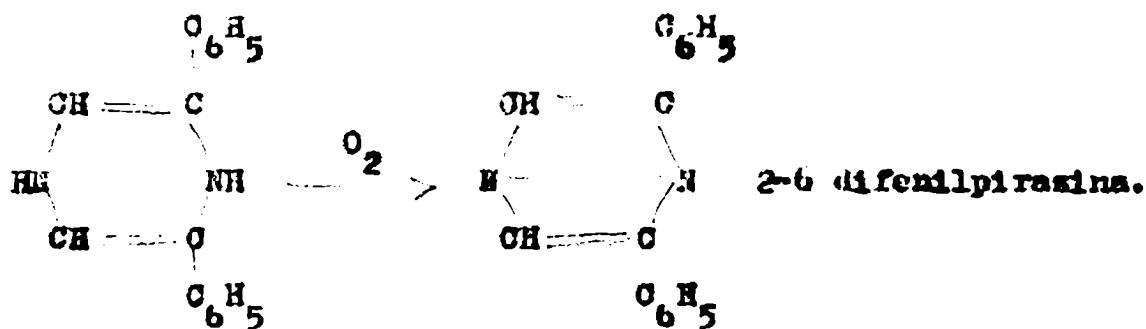
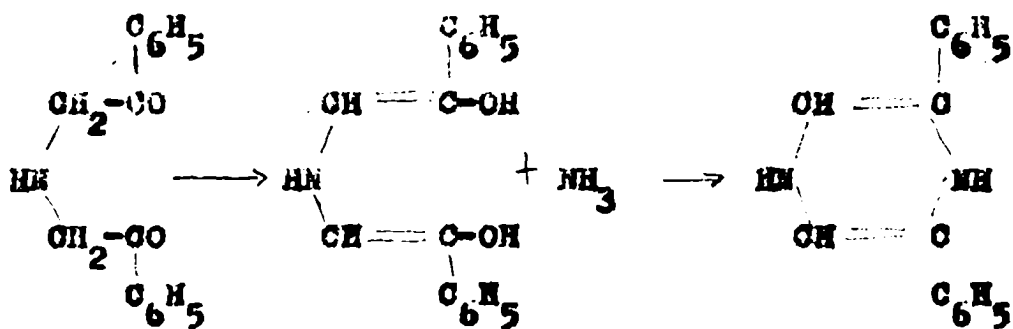
Las relaciones parecen ocurrir así:



y además :

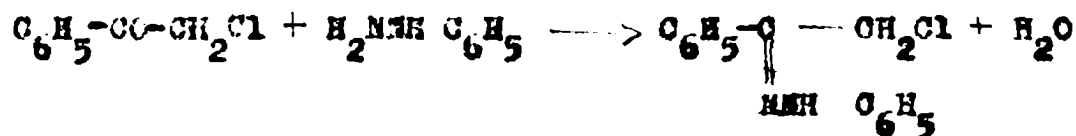


(') La 2-5 difenilpirasina fué preparada por primera vez por Staedel y Rügheiner(14) quienes la describieron como "isoindol"

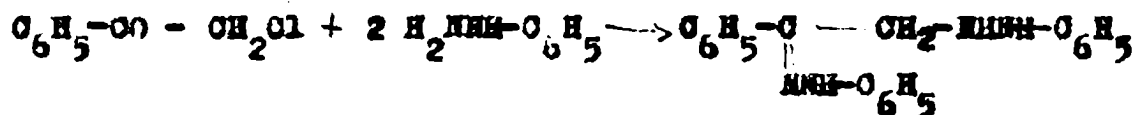


El grupo carbónilo le confiere reactividad con la fenilhidrazina y con la hidroxilamina. La reacción con la fenilhidrazina no sólo tiene lugar con el grupo CO sino que el Cl también toma parte

Podía suponerse que la reacción llevara a formar con una mo lécula de fenilhidrazina, la fenilhidrazona.

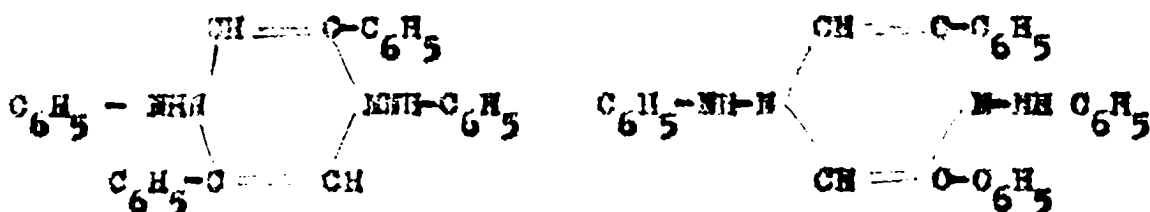


o bien con dos moléculas de fenilhidrazona:



Estas dos maneras de reaccionar no pudieron ser comprobadas. En con-

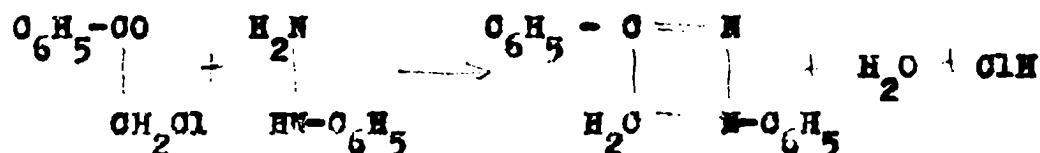
bio Scholz⁽¹⁵⁾ estudiando la acción de la fenilhidrazina sobre la ω -bromoacetofenona en alcohol hirviendo obtuvo un compuesto incoloro con punto de fusión 174°C y determinada en composición resultó ser $C_{28}H_{24}N_4$. Su constitución no fué determinada pero Hoogeveen⁽¹⁶⁾ supone que la reacción toma el mismo camino que la de cloroacetofenona con el amoníaco, formándose entonces la 2-5 o 2-6 difenilino dihidropirazina.



Ahora bien, Hess⁽¹⁷⁾ haciendo reaccionar la fenilhidrazina sobre la ω -bromoacetofenona obtuvo un compuesto amarillo con punto de fusión 137°C, correspondiendo a la composición $C_{14}H_{12}N_2$ o sea con la mitad del peso molecular del hallado por Scholz. Hess atribuyó a dicho compuesto una estructura cíclica con 4 átomos formando el anillo. Posteriores investigaciones de Oullman⁽¹⁸⁾, Bender⁽¹⁹⁾ y Freer⁽²⁰⁾ no les permitieron llegar a conclusiones precisas respecto de la constitución del compuesto. Dos décadas después Bodfors⁽²¹⁾ estudió el compuesto detalladamente, criticando las publicaciones de los anteriormente mencionados, y llegó a la conclusión de que la reacción se produce dando lugar a la formación del 1-3 difenil 1-2 diasociobuteno^(*)

(*) Bodfors lo llama 1-3 difenil Δ^2 diaseno 1-2

confirmando así la hipótesis de Hess.- Hoogveen obtuvo los mismos resultados utilizando la ω -cloroacetofenona. La reacción se produce entonces así :

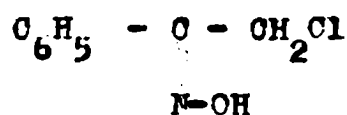


La cloroacetofenona reacciona con el clorhidrato de hidroxilamina en metanol diluido a temperatura ambiente produciendo la *syn*-fenilketoxima:



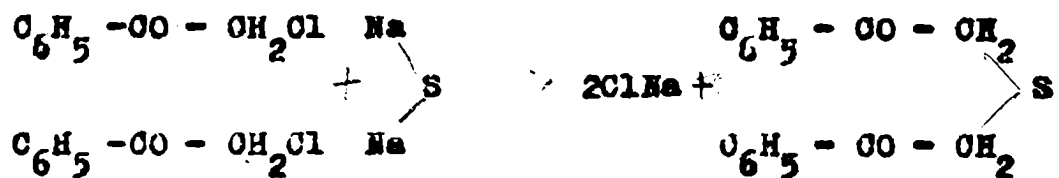
Esta sustancia cristaliza del sulfuro de carbono, fundiendo a 88,5 - 89°0. Sus vapores irritan fuertemente los ojos y coqueada sobre la piel, en estado sólido o disuelta, produce una persistente sensación de quemadura.

La reacción con la hidroxilamina en medio alcalino conduce junto a la formación de la glicoxima correspondiente, a la aparición de pequeñas cantidades de la *anti*-fenilketoxima:



Con el sulfuro de sodio, reacciona la cloroacetofenona produciendo según Chrasosewska y Chwalinski⁽²²⁾ sulfuro de difenacilo

(sulfuro de dietil 22'diketo 33'difenilo)



Propiedades fisiológicas. Sus vapores actúan fuertemente sobre los ojos. Katz y Falbert⁽⁷⁾ determinaron su poder irritante estimándolo en 0,021 partes por millón para irritar las mucosas nasales y 0,0083 partes por millón para las oculares. Para Hausliam⁽²³⁾ el efecto lacrimógeno comienza con 0,5 mg/m³ y la irritación nasal con 1 mg/m³. Medidas posteriores le asignan un valor de 0,3 mg/m³. De los datos anteriores y en comparación con los que resultan para otros agresivos se desprende que la cloroacetofenona es uno de los más poderosos agentes lacrimógenos, y de poder aproximadamente igual al del cianuro de bromo bencilo.

	<u>Concentración mínima irritante mg/m³</u>
Cianuro de bromobencilo	0,15 - 3
Cloroacetofenona	0,3
Bromuro de bencilo	4
Cloroacetona	18

Prentiss⁽²⁾ consigna otros datos interesantes: una concentración de 4,5 mg/m³ es ya francamente intolerable y la exposición por

diez minutos en una atmósfera de 850 mg/m^3 ($0,85 \text{ g/m}^3$) es de resultados fatales.

Efectos tóxicos : sobre los animales, se han efectuado trabajos con perros (Plury - Zernik)⁽²⁴⁾ Las altas concentraciones les producen irritación de ojos, nariz y garganta con lagrimeo y salivación intensos. Más tarde se produce la inflamación del aparato respiratorio especialmente de la tráquea acompañada de vómitos, temblores, edema pulmonar y finalmente el deceso. La córnea del ojo que es especialmente sensible es a veces atacada profundamente y se ulcera pudiendo llegar a la ceguera.

Sobre el organismo humano, su inhalación produce una gran irritación en la parte superior del aparato respiratorio. Sobre la piel, en las partes más sensibles, produce una persistente sensación de quemadura y otros efectos que fueron estudiados por Danzlick y Tarr,⁽⁶⁾ para quienes la cloroacetofenona es un irritante mediano, siendo sus efectos hiperemia simple sin vesicación, producción de un sar

pullido urticarial leve y escasísima o ninguna necrosis.

Por nuestra parte hemos podido comprobar que la estada continuada en la atmósfera conteniendo vapores de cloroacetofenona produce la formación de un eczema.

La cloroacetofenona como agresivo químico.

La utilización de la cloroacetofenona como agresivo fue pre

vista por los norteamericanos recién hacia la terminación de la primera guerra mundial por lo que no pudo alcanzarse a ser utilizada en esa emergencia. En la nomenclatura militar americana se la conoce por CN. Se han encontrado eficaces otros agresivos teniendo por base la cloroacetofenona en mezcla con otros lacrimógenos, tales como el CNS constituido por cloroacetofenona y cloropirina disueltas en cloroformo cuya composición es la siguiente :

Cloroacetofenona	%	23,2
Cloropirina	"	38,4
Cloroformo	"	38,4

y también la CNB que es una solución de cloroacetofenona en una mezcla de benceno y tetracloruro de carbono, de composición :

Cloroacetofenona	%	10
Tetracloruro de carbono	"	45
Benceno	"	45

El CNS es un líquido incoloro que se transforma en gas incoloro, de olor dulzón parecido al anís, irrita los ojos y el aparato respiratorio produciendo náuseas y vómitos. Es un agente semipersistente. (*) En el verano permanece una hora al descampado y 2 en los -

(*) Dicese de un agente químico que es persistente cuando diez minutos después de su dispersión al aire libre, bajo condiciones favorables, existe suficiente cantidad en el punto de dispersión para que las personas que se encuentren en su vecindad requieran protección. Pasado ese lapso, si no existe suficiente cantidad al agresivo es del tipo no-persistente. (Vedder)(25)

bosques y en invierno 6 horas y una semana respectivamente. El OMB tiene igual característica que el anterior, y olor a benceno, causando análogos efectos que la cloroacetofenona.

Existen diversas patentes sobre métodos para volatilizar la ^ω-cloroacetofenona, en general la base de ello es la mezcla con material combustible, por ejemplo pólvoras sin humo. Los cartuchos de dispersión son generalmente granadas de mano de las cuales emerge como gas incoloro, y municiones, de las cuales sale humo gris azulado. Según la temperatura y modo de dispersión puede ser persistente o no-persistente (véase nota anterior). Por su carácter está clasificado dentro de los agentes de hostigamiento⁽¹⁾

La cloroacetofenona como gas de instrucción.

La cloroacetofenona posee las siguientes propiedades que la hacen muy apta para fines de instrucción:

A) Propiedades físicas

I - Posee un punto de fusión relativamente elevado lo que la hace apta en alto grado para la fabricación de granadas y cartuchos donde es esencial que la mezcla del agresivo con el material combustible - conserve permanentemente su homogeneidad. En las mezclas líquido-sólido

(1) Agentes de hostigamiento son aquellos, cuyas propiedades físicas y químicas son tales que obligan al uso de máscaras para resguardarse de sus efectos.

lido se producirían decantaciones atentatorias contra la efectividad del agresivo.

II - El calor produce la sublimación sin descomposición, por lo que conserva así su eficacia.

III - Su densidad de vapor que con respecto al aire es de 5,3 - evita que se produzca su rápida difusión.

IV - Los filtros contra nieblas la detienen fácilmente.

V - No es necesario emplear carbón activo en las máscaras para instrucción, obteniéndose así una ventaja económica.

B) Propiedades químicas.

I - No polimeriza o sea mantiene su poder con el tiempo. Esta propiedad la hace preferible a la acroleína que como es bien conocido polimeriza fácilmente.

II - Es estable en presencia de la humedad, condición que falta en varios agresivos, entre ellos, gas mostaza, lewisita, fósgeno, clo₂ reformatos de metilo, etc.

III - Algunos agresivos al ser descompuestos por la humedad (agua) dan lugar a la producción de ácidos, que como efecto inmediato produce la corrosión⁽¹⁾ en los metales de los envases. La cloracetofenona no ejerce efecto corrosivo, únicamente quita el brillo del acero.

(1) Entre los más corrosivos figuran: Bromuro de cianogeno, Cloruro de bencilo, Cloro, Fósgeno, etc.-

G) Propiedades fisiológicas :

I - Posee bajo límite inferior de irritación, de lo cual ya nos -
hemos ocupado anteriormente, esto significa que bastan pequeñas canti-
dades para que los cartuchos sean efectivos.

II - Su poder tóxico es prácticamente nulo. Según Prentiss la con-
centración mínima letal para diez minutos de exposición es de 0,85 mg/l
(850 mg/m³). La volatilidad está por debajo de esta dosis (especial -
mente en espacio abierto) pues como dijimos antes un m³ de aire a 20°0
se satura con 105 mg.

III - Los trastornos causados no son permanentes. Los efectos desa-
parecen a las 24 horas.

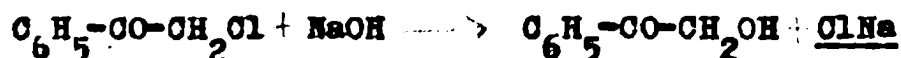
En el orden económico, su facilidad de obtención, así como -
el reducido costo de las materias primas utilizadas constituyen una -
ventaja positiva. De los métodos aplicables para su obtención, el de
Friedel-Crafts (') es a no dudar el mejor, su rendimiento alcanza a un
75% del valor teórico; en cambio su obtención por acción del cloro so-
bre la acetofenona es muy poco práctico ya que da lugar a la formación
de productos laterales (di y tricloroacetofenonas) que disminuyen con-
siderablemente el rendimiento.

(') Actualmente está en estudio por nuestra parte, el efecto de la
sustitución del cloruro de aluminio por cloruro férrico y mezclas de
ambos, sobre el rendimiento de la reacción de Friedel y Crafts para -
la obtención de la cloroacetofenona.

. Por los motivos expuestos se comprende entonces porqué se -
prefiere la cloroacetofenona, a los otros lacrimógenos conocidos pa-
ra usarla como gas de instrucción.

Reacciones para su identificación.

I - Operando sobre el extracto alcohólico, por tratamiento con
soluciones alcalinas calientes se producirá el desplazamiento del ha-
lógeno,



el cual puede entonces reconocerse con nitrato de plata, neutralizan-
do y acidificando previamente con ácido nítrico. Ensayos numerosos -
que hemos efectuado nos han permitido reconocer por este medio canti-
dades de cloroacetofenona del orden 0,15 mg. La visibilidad del pre-
cipitado coloidal se favorece mucho por agitación mecánica continua-
da.

Hemos operado como sigue: en un vaso de precipitados de 100
ml echamos 5 ml de la solución alcohólica y 5 ml de hidróxido de so-
dio 1 N. Calentamos por unos diez minutos a baño maría. Dejamos en-
friar, neutralizamos y acidificamos con 15 gotas de ácido nítrico -
concentrado (verificado al tornasol) y añadimos 40 ml de agua desti-
lada.

Procedimos entonces con agitación mecánica mediante un mo -

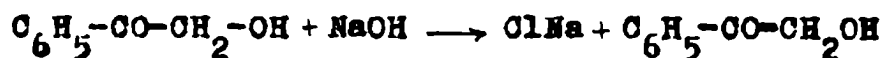
torcito que lleva acoplada una varilla aplastada en un extremo. efectuamos el agregado de nitrato de plata 0,005 N gota a gota por un total de 10 gotas, dejando entre una y otra un breve lapso para favorecer la homogeneización del líquido.

Hasta cantidades de cerca de 0,20 mg (equivalente a 0,07 mg ClNa), se pueden de esta manera constatar a la luz del día y sin precauciones especiales. Hasta alrededor de 0,12 mg (equivalente a 0,04 mg ClNa) son observables recurriendo al efecto Tyndall.

II - Al reaccionar el hidróxido de sodio sobre la cloroacetofenona se observa la aparición de una coloración que varía del amarillo al rojo, con la cantidad de sustancia presente, temperatura y tiempo de calentamiento. La literatura no hace mención de esta reacción pero Jacobs cita una análoga para las cloro y bromoacetonas donde se forman sustancias resinoides.

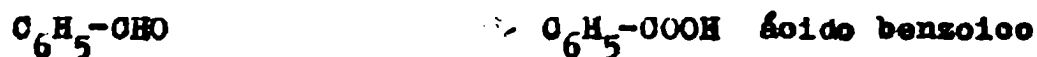
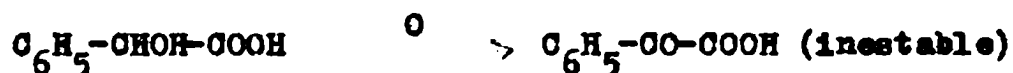
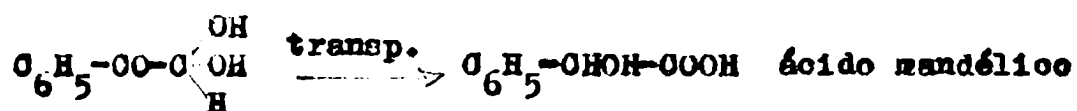
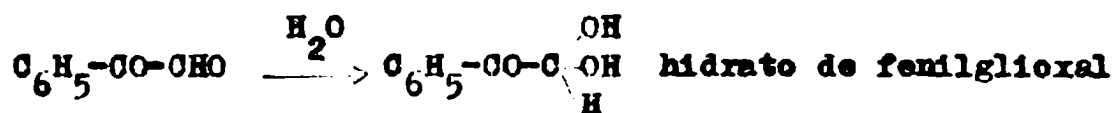
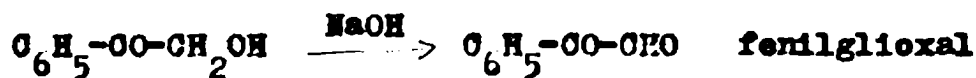
Sobre la naturaleza de los productos de la reacción proponemos dos hipótesis, destinadas únicamente a iniciar el estudio de esta cuestión.

1° - La reacción comienza por producirse como vimos más arriba dando lugar a la formación de ω hidroxiacetofenona (alcohol fenólico, benzoilcarbinol) :



La hidroxiacetofenona reacciona en presencia del exceso de

hidróxido sódico sufriendo una serie de oxidaciones.



2° - El hidróxido sódico puede obrar como agente polimerizante o condensante, dando lugar a la formación de compuestos de naturaleza resinosa similares a los producidos con la cloro y la bromoacetona, en este caso muy probablemente la reacción transcurre como antes hasta llegar al fenilglioxal y luego se produzca una condensación del tipo de la aldólica^(*) en la que también tome parte la hidroxiacetofenona que no llega a oxidarse.

(*) Karrer. Tratado de química orgánica, edic. 1937, pág. 182.-

Ahora bien ninguna de las dos hipótesis pudo ser comprobada fehacientemente. Nos encontramos en primer lugar en dificultades para separar los productos; no nos fué posible caracterizar el ácido benzóico sobre el producto del arrastre con vapor de agua, pero sobre el extracto etéreo fué puesta en evidencia la presencia del benzaldehído mediante la formación del anillo rojo violáceo (reacción con el β naftol y ácido sulfúrico).

También si el producto de la reacción de la cloroacetofenona con el hidróxido sódico se lo neutraliza con ácido sulfúrico y acidifica, al oxidar con permanganato se percibe un fuerte olor a almendras amargas, característico de la presencia del benzaldehído. Una vez efectuada la reacción entre la cloroacetofenona y el hidróxido de sodio, previo enfriamiento, extrajimos con eter, consiguiendo así que la mayor parte del color pasara a la capa etérea. Decantada ésta y dejado evaporar el eter a temperatura ambiente, nos encontramos frente a una masa sólida, de consistencia muy pegajosa y color rojo bordeaux. Esta masa dejada estar, comenzó a resinificar. Solamente soluble en alcohol y eter no nos fué posible determinar su constitución. Este hecho corroboraba la segunda hipótesis, hipótesis que se reforzaba en cuanto uno quisiera explicar la aparición del color, veamos porqué :

La primera manera de reaccionar no explica la formación del

color pues de todos los compuestos que aparentemente se formarían, el único coloreado es el fenilglicoxal, que tiene la apariencia de un aceite amarillo, y hemos visto que el color varía del amarillo al rojo oscuro, de modo que la sola presencia de ese compuesto no alcanza a proporcionar el color suficiente.

En cambio aceptando la segunda hipótesis podríamos explicar la formación del color, suponiendo que la condensación produce sistemas de dobles ligaduras conjugadas, que según la teoría cromófora de Witt constituyen grupos cromógenos.

Podría suponerse también que se cumplen las dos reacciones de ahí el porqué se obtengan ambos resultados.

Esta reacción es muy poco sensible; estando presentes cantidades menores de 0,5 mg no hay producción de color.

Técnica : La técnica seguida es la siguiente: En un tubo de ensayos se vierten 5 ml de la solución alcohólica de cloroacetofenona y 5 ml de NaOH N/1, calentando a baño maría por 10 minutos, se retira, puede observarse entonces la coloración. Para colores débiles es conveniente una vez enfriado añadir 5 ml de eter y agitar, el color pasará a la capa etérea intensificándose.

(26)

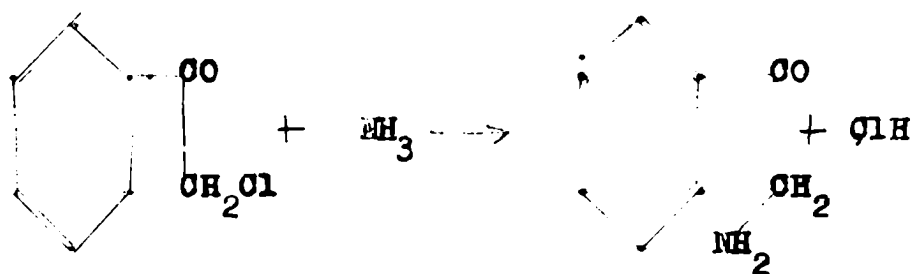
III - Cox menciona otra reacción coloreada de la cloroacetofenona. Pasando el gas por amoníaco alcohólico dice que se forma indol, el cual puede ser oxidado a índigo por acción del perhidrol, e reco-

nocerse por el color rojo producido al añadir p-dimetilamino benzaldehido en solución al líquido acidificado.

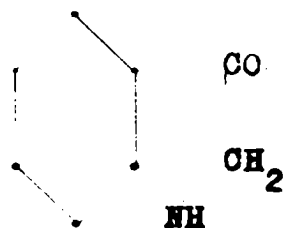
Hemos tratado de reproducir esta reacción, pero todos los esfuerzos han resultado estériles, pues no hemos podido observar la aparición del color por agregado de ambos reactivos.

Hemos procedido variando, las proporciones de alcohol-amoniaco de (5+95) a (95+ 5) sin resultados y lo mismo sucedió en cuanto hicimos variar la temperatura de reacción entre 20° y 100°C y el tiempo entre 10 minutos y 2 horas.

Para que la reacción citada por Cox se produzca es necesario que siga el siguiente camino :



Ahora para que el extremo de la cadena se suelde al núcleo, haría falta que en la posición "orto" con respecto al origen de la cadena, se encontrara presente un halógeno u otro radical capaz de unirse al hidrógeno amínico para que entonces se tuviera indoxilo



Podría suponerse que el oxígeno del perhidrol obrara formando agua



pero esto es de todo punto de vista imposible pues lo primero que sucedería sería una oxidación sobre la cadena lateral conduciendo probablemente a la formación de ácido benzoico.

Por otra parte ya vimos, hablando de las propiedades químicas de la cloroacetofenona, en qué forma reacciona ésta en presencia del amoníaco para formar las difenilpirazinas pasando por la etapa previa de la difenacilamina.



En nuestra opinión, basada en las comprobaciones y consideraciones que preceden, tanto teórica como prácticamente, la reacción no se produce conforme a las afirmaciones de Cox.

IV - La literatura cita otras reacciones como la reducción del nitrato de plata amoniacal, y la oxidación de la cloroacetofenona a -

ácido benzoico mediante solución alcalina de permanganato, reconociendo posteriormente el ácido benzoico formado. Para su consultaremitamos al lector a Jacobs, pág. 107. Pero ambas reacciones tienen el inconveniente de requerir cantidades relativamente grandes de cloroacetofenona.

V - Mr. André Kling⁽³²⁾ director de los laboratorios municipales de París ha concebido una técnica de carácter general para el reconocimiento de los gases de combate, y que puede ser aplicada para el caso de la cloroacetofenona.

Es sabido que muchos agresivos son inestables en presencia de agua y se hidrolizan espontáneamente más o menos rápidamente poniendo ácidos en libertad, otros pueden ser descompuestos por el calor y producen en seguida la misma reacción, ésta se pone en evidencia por medio de un indicador de pH.

Como los productos agresivos son muy diferentemente descompuestos por el agua, se acelera su hidrólisis haciendo pasar la corriente gaseosa por un tubo de platino calentado; se produce una descomposición pirogenada que pone en libertad una cierta cantidad de hidrácido.

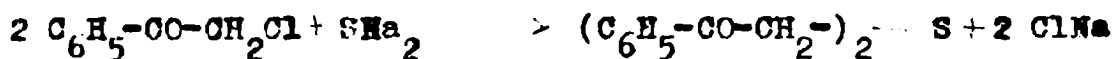
A favor de esta descomposición las sustancias lentamente o difícilmente hidrolizables y aun las no hidrolizables, actúan, en las condiciones de la experiencia, rápidamente sobre el reactivo

(Kling utiliza azul de bromofenol) con una sensibilidad tal que puede tenerse una idea si se considera que para obtener un viraje del azul al amarillo basta añadir a 2 ml de la solución alcohólica 0,02 ml de ClH $\sqrt{100}$ lo cual corresponde a 0,0071 mg de cloro, 0,0096 mg de fósforo o 0,0016 mg de O cloroacetofenona. El reactivo se prepara de acuerdo a las indicaciones de Clark y Lubs.

Kling opera con un pequeño aparato portátil (Polidetector - Kling) de unos 8 kg de peso compuesto por una bomba aspirante, el tubo conteniendo platino y un burbujeador con la solución de azul de bromofenol. Este aparato resulta práctico para ser ubicado en las entradas de los refugios y otros lugares importantes.

Determinación cuantitativa

La literatura menciona un sólo método propuesto para la de terminación cuantitativa de la O cloroacetofenona. Hoogeveen, adopta la reacción con el sulfuro de sodio, mencionada por Chrzasczewska y Chwalinski, en la cual además del sulfuro de difenacilo se obtiene la formación del cloruro de sodio.



Este cloruro de sodio lo determina Hoogeveen por titulación aplicando el método de Charpentier-Volhard por retorno. La técnica preconizada por el autor es la que sigue : "Se pesa una cierta canti-

cantidad de *o*) cloroacetofenona (alrededor de 0,5 gramos) se la disuelve en 50 ml de alcohol y a esta solución se añade una segunda solución consistente en 3 gramos de sulfuro de sodio disuelto en 50 ml de agua destilada y se acidifica con 25 ml de ácido nítrico N/1 (libre de cloro). Se expelle el ácido sulfhídrico hirviendo la solución diluida y reemplazando el agua evaporada, pues de lo contrario el SH_2 sería oxidado a ácido sulfúrico. Se titula la solución por el método de Volhard.

El autor consigna sólo dos resultados :

<u>Pesado</u>	<u>Hallado</u>
0,3855 g	0,3845 g
0,1206 g	0,1216 g

Experimental

Siguiendo la técnica citada hemos efectuado una serie de determinaciones. Una vez expulsado el ácido sulfhídrico (comprobado con papel de acetato de plomo) dejamos enfriar, llevamos exactamente a 500 ml en matraz aforado, y efectuamos titulaciones sobre 5 porciones de 100 ml cada una.

Para comodidad en las lecturas y cálculos, utilizamos soluciones de sulfocianuro de potasio y nitrato de plata 0,065 N, de las cuales un ml de la solución de nitrato de plata equivale a 10 mg de *o*)-Cloroacetofenona.

Los cuadros I a IV contienen los resultados obtenidos en nuestras experiencias.

CUADRO I

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,4832	9,70	0,4850	0,4850	0,0016	0,37
	9,65	0,4825			
	9,70	0,4850			
	9,70	0,4850			
	9,75	0,4875			
0,4620	9,20	0,4600	0,4595	0,0025	0,54
	9,15	0,4575			
	9,15	0,4575			
	9,25	0,4625			
	9,20	0,4600			
0,4792	9,50	0,4750	0,4775	0,0017	0,35
	9,50	0,4750			
	9,60	0,4800			
	9,55	0,4775			
	9,60	0,4800			
0,4254	8,60	0,4300	0,4280	0,0026	0,61
	8,50	0,4250			
	8,50	0,4250			
	8,60	0,4300			
	8,60	0,4300			
0,4486	9,00	0,4500	0,4510	0,0024	0,53
	9,10	0,4550			
	9,00	0,4500			
	8,95	0,4475			
	9,05	0,4525			

CUADRO II

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absolute	Error relativo %
0,3232	6,45	0,3225	0,3250	0,0018	0,55
	6,55	0,3275			
	6,45	0,3225			
	6,50	0,3250			
	6,55	0,3275			
0,3534	7,15	0,3575	0,3555	0,0021	0,59
	7,15	0,3575			
	7,10	0,3550			
	7,10	0,3550			
	7,05	0,3525			
0,3418	6,85	0,3425	0,3430	0,0012	0,35
	6,85	0,3425			
	6,90	0,3450			
	6,90	0,3450			
	6,80	0,3400			
0,3746	7,50	0,3750	0,3730	0,0016	0,42
	7,50	0,3750			
	7,40	0,3700			
	7,50	0,3750			
	7,40	0,3700			
0,3266	6,55	0,3275	0,3285	0,0019	0,57
	6,50	0,3250			
	6,50	0,3250			
	6,65	0,3325			
	6,65	0,3325			

CUADRO III

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,2752	5,55	0,2775	0,2770	0,0018	0,65
	5,55	0,2775			
	5,50	0,2750			
	5,60	0,2800			
	5,50	0,2750			
0,2620	5,20	0,2600	0,2610	0,0010	0,38
	5,25	0,2625			
	5,20	0,2600			
	5,20	0,2600			
	5,25	0,2625			
0,2668	5,35	0,2675	0,2655	0,0013	0,48
	5,20	0,2600			
	5,35	0,2675			
	5,30	0,2650			
	5,35	0,2675			
0,2514	4,95	0,2475	0,2500	0,0014	0,55
	5,05	0,2525			
	4,95	0,2475			
	5,00	0,2500			
	5,05	0,2525			
0,2942	5,85	0,2925	0,2930	0,0012	0,40
	5,90	0,2950			
	5,90	0,2950			
	5,80	0,2900			
	5,85	0,2925			

CUADRO IV

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,1940	3,90	0,1950	0,1950	0,0010	0,51
	3,90	0,1950			
	3,95	0,1975			
	3,90	0,1950			
	3,85	0,1925			
0,1722	3,40	0,1700	0,1710	0,0012	0,69
	3,45	0,1725			
	3,45	0,1725			
	3,40	0,1700			
	3,40	0,1700			
0,1038	2,10	0,1050	0,1045	0,0007	0,67
	2,10	0,1050			
	2,05	0,1025			
	2,10	0,1050			
	2,10	0,1050			
0,1204	2,40	0,1200	0,1215	0,0011	0,91
	2,45	0,1225			
	2,50	0,1250			
	2,40	0,1200			
	2,40	0,1200			
0,1774	3,55	0,1775	0,1765	0,0009	0,50
	3,50	0,1750			
	3,55	0,1775			
	3,55	0,1775			
	3,50	0,1750			

Pudiendo leer en la bureta hasta 0,05 ml las lecturas tendrán una aproximación de $\pm 0,5$ mg.

Si, para no entrar en cálculos que no se justifican en nuestro caso, admitimos que esa aproximación es igual al error máximo previsible en cada determinación, veremos que en razón del fraccionamiento precitado, pueden presentarse estos dos casos extremos : a) caso más desfavorable en que todos los errores tienen el valor máximo y son de igual signo, y b) caso más favorable en que teniendo igualmente todos el valor máximo dos errores son de un signo y tres del signo contrario. En el primer caso, para pesadas de alrededor de 0,5 g, el error máximo relativo sería igual a $\pm \frac{2,5}{500} = 0,5 \%$, y en el segundo a $\pm \frac{0,5}{500} = 0,1\%$.

En cuanto concierne a las pesadas, como la aproximación de la balanza empleada es de 0,2 mg, y las cantidades pesadas de más o menos medio gramo, el error máximo puede estimarse en $\pm \frac{0,2}{500} = 0,04\%$.

Del mismo modo puede calcularse para las pesadas del orden de 0,4 - 0,3 - 0,2 y 0,1 g.

No conocemos la aproximación que empleó el autor en sus trabajos, pero aun cuando nosotros no obtuvimos diferencias tan bajas como las que él menciona, consideramos que el método es bueno sobre todo trabajando con grandes cantidades.

El hecho de tratarse de un gas de guerra, hace que para nue

tros fines no consideremos utilizable este método. Si se observan las pequeñas cantidades en que actúa la cloroacetona (límite inferior de irritación alrededor de $0,5 \text{ mg/m}^3$) y colocándonos en el caso más favorable que se presenta en campaña, en que generalmente las cantidades presentes pueden ser hasta 10 o más veces mayores que ese límite, tendríamos concentraciones de 5 mg/m^3 .

Como los aparatos extractores de muestra tienen para tiempos cortos (1 - 2 minutos), una capacidad de extracción limitada, alrededor de un centenar de litros, tendríamos que trabajar con cantidades del orden de $0,5 \text{ mg}$ en el mejor de los casos, es decir con cantidades 1000 veces menores que las que el método, tal como lo presenta Hoogveen, permite determinar.

Como lo que en realidad se determina en el método citado es la cantidad de cloruro de sodio formado, pensamos en el primer momento adaptar la reacción para microdeterminaciones, empleando por ejemplo la turbidimetría, u otro procedimiento apropiado.

Ahora bien, prácticamente nos hallamos con un inconveniente en lo que se relaciona con la duración de la experiencia: cuando se trataba de eliminar por evaporación el ácido sulfúrico formado, nos encontramos con que el procedimiento era francamente tedioso, se empleaba de hora y media a dos horas para que el papel de acetato de plomo no acusara la presencia de ácido sulfhídrico en el vapor de

agua (*)

Decidimos entonces probar el resultado obtenido reemplazando el sulfuro de sodio por el hidróxido de sodio ya que según vimos, por esa vía también se produce cloruro de sodio y no se tiene el inconveniente de la formación del sulfhídrico :



La literatura consultada no menciona ninguna técnica cuantitativa basada en esa reacción, y no acertamos a explicarnos la razón que ^{movió} a Hoogeveen a elegir justamente una reacción de técnica tan larga pues según nos fué dado observar, la reacción entre la cloracetofenona y el hidróxido de sodio es lo bastante rápida como para que ya a temperatura ambiente y al poco tiempo de contacto, se pueda poner en evidencia el cloro por medio del nitrato de plata.

Los primeros ensayos, efectuados groseramente para formarnos una idea, nos dejaron vislumbrar la posibilidad de que la reacción llegara a tener aplicación real.

En efecto; no disponiendo de una técnica ya establecida para esta reacción y basándonos en que la acción principal es debida a los iones sodio que se combinan con el halógeno del compuesto, tomamos co-

(*) Podía acortarse la duración de la experiencia aplicando el vacío pero esto complicaba la técnica.-

no punto de partida las cantidades, tiempos y temperatura dados por Hoogveen, por lo que comenzamos por utilizar el hidróxido de sodio equivalente en su contenido del ion sodio a los tres gramos del sulfuro respectivo.-

Por consiguiente la primera técnica utilizada, es la que damos a continuación :

50 ml de la solución de ω -cloroacetofenona en alcohol se mezclaron con 50 ml de una solución de hidróxido de sodio al 6%⁽¹⁾ se calentó la mezcla unos 10 minutos a 60°C. Se dejó enfriar, se neutralizó con ácido nítrico concentrado y luego se acidificó levemente, llegando por último a 500 ml en matraz aforado. Prosiguiendo luego como de costumbre titulando en 5 porciones de 100 ml.

En la titulación por el método de Volhard se presentó el primer inconveniente. Una vez añadido el exceso de nitrato de plata, y al agregar el indicador (sulfato férrico amoniacal) se observó la formación de un color rojizo que justamente interfería con el que se produce al llegar la titulación con sulfocianuro de potasio a su punto equivalente. Felizmente obviamos con facilidad este inconveniente después de algunos ensayos. Llegó a representar una muy satisfactoria solución el añadido de eter o benceno⁽²⁾ previamente al agregado del exceso de nitrato de plata. Ambos tienen la propiedad de disolver la materia orgánica cuya presencia confiere color a la solución, al mismo tiempo que facilitan la coagulación del cloruro de plata formado, evitando errores en la titulación posterior con sulfocianuro⁽³⁾ de potasio. En los cuadros V a VIII figuran los resultados obtenidos siguiendo el procedimiento mencionado. De su examen se desprende que el hidróxido de sodio produce resultados comparables a los obtenidos con el método de Hoogveen.

(1) Equivalente a una solución 1,5 N.

(2) Unos cinco ml.

(3) Esta no es sino la modificación de Rothmund y Bargthaler al método Volhard - Véase Kohlthoff y Sandell.-(27)

QUADRO V

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,4168	8,35	0,4175	0,4180	0,0012	0,28
	8,35	0,4175			
	8,40	0,4200			
	8,30	0,4150			
	8,40	0,4200			
0,4720	9,50	0,4750	0,4740	0,0020	0,42
	9,50	0,4750			
	9,50	0,4750			
	9,45	0,4725			
	9,45	0,4725			
0,4292	8,60	0,4300	0,4275	0,0017	0,39
	8,60	0,4300			
	8,50	0,4250			
	8,50	0,4250			
	8,55	0,4275			
0,4812	9,70	0,4850	0,4840	0,0028	0,58
	9,70	0,4850			
	9,60	0,4800			
	9,70	0,4850			
	9,60	0,4800			
0,5048	10,05	0,5025	0,5070	0,0022	0,43
	10,15	0,5075			
	10,20	0,5100			
	10,10	0,5050			
	10,20	0,5100			

CUADRO VI

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,3436	6,85	0,3425	0,3450	0,0014	0,41
	6,95	0,3475			
	6,95	0,3475			
	6,90	0,3450			
	6,85	0,3425			
0,3056	6,20	0,3100	0,3075	0,0019	0,62
	6,10	0,3050			
	6,15	0,3075			
	6,20	0,3100			
	6,10	0,3050			
0,3704	7,45	0,3725	0,3715	0,0011	0,29
	7,45	0,3725			
	7,40	0,3700			
	7,40	0,3700			
	7,45	0,3725			
0,3540	7,10	0,3550	0,3555	0,0015	0,42
	7,05	0,3525			
	7,15	0,3575			
	7,10	0,3550			
	7,15	0,3575			
0,3862	7,70	0,3850	0,3875	0,0013	0,33
	7,70	0,3850			
	7,80	0,3900			
	7,75	0,3875			
	7,80	0,3900			

CUADRO VII

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,2008	4,05	0,2025	0,2015	0,0007	0,34
	4,05	0,2025			
	4,00	0,2000			
	4,05	0,2025			
	4,00	0,2000			
0,2376	4,75	0,2375	0,2365	0,0011	0,46
	4,70	0,2350			
	4,70	0,2350			
	4,75	0,2375			
	4,75	0,2375			
0,2232	4,50	0,2250	0,2245	0,0013	0,58
	4,50	0,2250			
	4,50	0,2250			
	4,45	0,2225			
	4,50	0,2250			
0,2828	5,60	0,2800	0,2835	0,0007	0,24
	5,70	0,2850			
	5,65	0,2825			
	5,70	0,2850			
	5,70	0,2850			
0,3202	4,60	0,2300	0,2320	0,0018	0,78
	4,60	0,2300			
	4,65	0,2325			
	4,70	0,2350			
	4,65	0,2325			

CUADRO VIII

Cantidad pesada g	NO ₃ Ag 0,065 N gastado ml	Cantidad hallada g	Promedio	Error Absoluto	Error relativo %
0,1878	3,75	0,1875	0,1870	0,0008	0,42
	3,75	0,1875			
	3,70	0,1850			
	3,80	0,1900			
	3,70	0,1850			
0,1526	3,10	0,1550	0,1535	0,0009	0,59
	3,05	0,1525			
	3,05	0,1525			
	3,10	0,1550			
	3,05	0,1525			
0,1602	3,20	0,1600	0,1595	0,0007	0,43
	3,15	0,1575			
	3,20	0,1600			
	3,25	0,1625			
	3,15	0,1575			
0,1224	2,40	0,1200	0,1210	0,0014	1,43
	2,40	0,1200			
	2,45	0,1225			
	2,45	0,1225			
	2,40	0,1200			
0,0962	1,90	0,0950	0,0970	0,0008	0,83
	1,95	0,0975			
	1,95	0,0975			
	1,95	0,0975			
	1,95	0,0975			

Posteriormente ensayos efectuados nos permitieron reducir los volúmenes de solución y reactivo hasta 5 ml cada uno pudiendo llegar a determinar hasta 5 mg con una diferencia del 5%.

Creimos conveniente estudiar el método en lo que se refiere a las influencias que pudieran ejercer en sus resultados, variables como; temperaturas, tiempos de calentamiento y concentración de hidróxido de sodio, tratando de buscar los valores de tales parámetros que suministraran los resultados más exactos. Comenzamos por ensayar la influencia de la temperatura y el tiempo manteniendo constante la concentración del hidróxido de sodio. (6%). Para ello operamos en la siguiente forma :

Pesamos exactamente una cierta cantidad de cloroacetofenona (6,9502 g), la disolvemos en suficiente alcohol y llevamos el volumen a exactamente 500 ml.

Después de colocar 20 porciones de 5 ml en otros tantos tubos de ensaye les añadimos 5 ml de solución de hidróxido de sodio al 6% sometiendo los 20 tubos a una temperatura de 20°C ($\pm 2^\circ$) y retirando de a 5 tubos cada diez minutos. Acidificamos con HNO_3 añadiendo luego 5 ml de eter, agitando y pasando el total de cada tubo a un erlenmeyer de 250 ml. Enjuagado cada tubo tres veces con agua destilada, pasamos el agua de enjuague al erlenmeyer; añadimos en seguida a los 20 erlenmeyer 5 ml de AgNO_3 0,065 N, y 2 ml de indicador férrico

co, titulando luego por retorno con KSCN 0,065 N. Del mismo modo procedimos calentando previamente temperaturas de 40° y 60°C.

Los resultados obtenidos los consignamos en el siguiente cuadro :

CUADRO IX

TIEMPO	AgNO ₃ 0,065 N gastado (promedios de 5 titulaciones)		
	20°0	40°0	60°0
10'	1,32	1,37	1,42
20'	1,35	1,44	1,40
30'	1,39	1,44	1,39
40'	1,37	1,39	1,40

El primer examen del cuadro nos hizo notar la muy pequeña variación de los valores obtenidos. Por otra parte en este caso estamos en condiciones de conocer con exactitud el volumen de reactivo que teóricamente habieramos debido utilizar. Teniendo en cuenta que 1 ml de AgNO₃ 0,065 N equivale a 10 mg de cloroacetofenona ese valor resulta ser 1,38 ml (el promedio total del cuadro resulta ser 1,39). Los valores extremos del cuadro (1,32 para 10 minutos a 20°C y 1,44 para 20 y 30 minutos a 40°C.) están separados de 1,38 por 0,06 ml. Por otra parte ya hemos dicho que las lecturas podían ser hechas con

FORMA

una aproximación de $\pm 0,05$ ml; se ve entonces que ambas diferencias son prácticamente iguales, por lo que se pueden considerar como debidas al método en sí. Este resultado obtenido nos indica que en realidad es poca la influencia que ejercen los tiempos y temperaturas de calentamiento. Sin embargo, adoptando un margen de seguridad y para abreviar la duración de la técnica, creemos conveniente elegir un tiempo de 10 minutos y una temperatura de 60°C.

Las experiencias efectuadas para fijar la concentración del hidróxido de sodio dieron un resultado semejante, como se desprende de la observación del cuadro siguiente.

CUADRO X
Experiencias hechas a 60°C durante 10 minutos
titulaciones por quintuplicado

Normalidad del hidróxido de sodio (')	NO ₃ Ag 0,065 N ml gastados (promedio)
1 N	1,40
2 N	1,36
3 N	1,36

No se utilizaron soluciones 4 y 5 normales por resultar poco prácti-

(') Recuérdese que hasta ahora hemos usado NaOH, 1,5 N.-

cas, en especial llegado el momento de la neutralización y acidificación. Aquí también se ve que en realidad es poco importante la influencia que puede ejercer la concentración del reactivo. Para nosotros es suficiente la primera, sobre todo si tenemos en cuenta que nuestro fin es investigar si el método es adecuado para determinar cantidades de cloroacetofenona muchísimo más pequeñas, en que esa concentración ejercerá la acción de masa suficiente para desplazar la reacción en el sentido deseado que es la evaluación total del ion cloro obtenido en la reacción.

La técnica tal cual queda entonces establecida, es la siguiente :

Se toma un cierto volumen de la solución alcoholica de cloroacetofenona y se añade igual volumen de solución N/1 de hidróxido de sodio, se somete la mezcla durante 10 minutos a baño maria a 60°C. Se neutraliza y acidifica con ácido nítrico y se deja enfriar. Se lleva la solución resultante a volumen y se titulan partes alícuotas convenientes por el método de Volhard, añadiendo previamente 5 ml de eter y agitando para favorecer la solución de la materia orgánica en el disolvente.

Adaptación del método al microanálisis :

Efectuamos ensayos para probar si el método daba resultados para cantidades que se aproximaran a los 0,05 mg. Utilizamos una bureta graduada al centésimo de centímetro cúbico y procedimos como anteriormente pero utilizando soluciones de nitrato de plata y sulfocianuro de potasio 0,0065 N en vez de las anteriores (0,065 N), un ml de la solución de nitrato de plata equivalía pues a 1 mg de cloroacetofenona.

Como podíamos leer de a media gota, utilizando precauciones especiales, (una gota = 0,02 ml = 0,02 mg) se podía tal vez llegar a apreciar cantidades de cerca de los 0,05 mg. Las experiencias fracasaron completamente, en virtud de que la apreciación del punto final era muy dificultosa no obteníamos un viraje neto al rojo característico, la lectura estaba pues afectada de errores muy grandes.

Había entonces que buscar algún método de determinación de cloruros en pequeñas cantidades que llevara la sensibilidad de nuestras determinaciones a un límite inferior, al orden requerido para nuestro objeto.

Los métodos aplicables para tan pequeñas cantidades de cloruros (0,050 mg de cloroacetofenona equivalen a 0,018 mg de ClNa) son en general nefelométricos, pero también se pueden determinar cloruros

en esas cantidades recurriendo a la volumetría potenciométrica.

Los métodos nefelométricos se basan en la obtención de un precipitado coloidal de cloruro de plata en determinadas condiciones y la comparación de las intensidades de la luz emergente al atravesar la solución en estudio y una solución tipo.

Hemos revisado dos métodos ; uno debido a Richards y Wells (28) y el otro a Lamb, Carleton y Meldrum. (29)

El método de Richards y Wells no es muy satisfactorio para determinaciones nefelométricas precisas, por otra parte es aplicable sólo para soluciones acuosas. El método de Lamb, Carleton y Meldrum es idéntico en principio al anterior. Fue desarrollado en conexión con el estudio de los gases de guerra, los cuales se absorben en general en alcohol resultando práctico aplicar el método a esta solución.

Los autores efectúan la precipitación del cloruro de plata en solución alcohólica al 50% añadiendo un gran exceso de nitrato de plata 0,005 N (10 ml), colocando la solución en baño maría inmediatamente después de la precipitación mantenida a 40° C durante 30 minutos, luego enfriado rápidamente a temperatura ambiente y después de treinta minutos se la compara en un nefelómetro con standards apropiados similarmente preparados.

Este método tiene una serie de restricciones principalmente en lo que respecta a la intensidad de la luz incidente, que debe ser lo más constante posible, y en la dificultad para conseguir la misma

iluminación en las dos porciones del campo del aparato.

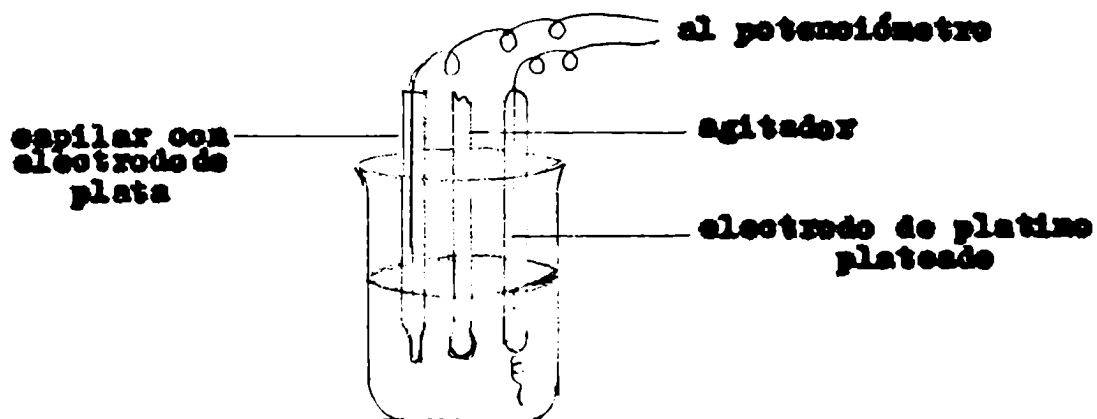
Por otra parte los métodos nefelométricos aunque sensibles - son muy poco exactos, estando afectados por muchas condiciones, y en este caso en que el precipitado obtenido no es de gran magnitud molecular, será muy difícil alcanzar mucha exactitud ya que la reproducibilidad de la suspensión será pequeña y este es justamente uno de los más importantes factores que condicionan el grado de error de los métodos nefelométricos.

Tratamos por consiguiente de aplicar un método volumétrico - a nuestro trabajo, los métodos volumétricos resultan ser más exactos. En potenciometría el indicador está reemplazado por la lectura de los incrementos de potencial después del agregado de cada porción del reactivo, hasta el momento que se produzca un "salto" que denota que se ha llegado al punto equivalente.

El método utilizado fué la titulación directa con nitrato de plata. Los potenciales fueron medidos utilizando un potenciómetro a - válvula termoiónica⁽³⁰⁾ y siguiendo el método diferencial⁽³¹⁾ que nos - ha presentado ventajas en la práctica.

En este método se toma como potencial de referencia el que - se desarrolla entre los electrodos y la solución antes de comenzar la titulación.

Para ello se utiliza el siguiente dispositivo.



El tubo capilar lleva en su interior un alambre de plata y la diferencia de potencial que se desarrolla entre éste y la solución será la que se tome como referencia. El otro electrodo está constituido por una espiral de platino plateada, y posteriormente sometida a electrólisis en una solución débil de ácido clorhídrico.

Antes de comenzar la titulación se pipetea varias veces mediante el tubo capilar hasta que la solución se ponga en contacto con el alambre de plata, la columna líquida se mantiene por capilaridad y este potencial no varía durante el curso de la titulación. En vista de que ambos electrodos están, al principio, en contacto con la misma solución el potencial inicial será cero, a medida que se avanza la titulación, el líquido del capilar será más o menos el mismo que al principio (difusión muy pequeña) pero como la solución exterior ha variado su composición, tendremos diferencias de potencial cada vez mayores, que llegarán a un máximo cuando se haya alcanzado el punto de equivalencia.

Aquí se comete un pequeño error por el volumen de líquido - del capilar que no se titula, en este caso, en las cercanías del punto final se homogeneiza la solución retirando el electrodo de plata y soplando el capilar, se agita, se secciona y se pone otra vez el - electrodo. Esta operación se repite antes de cada agregado, desconecando previamente los electrodos. Nosotros hemos despreciado ese error por juzgar que es de pequeña magnitud frente a otros que se producen en el conjunto de las operaciones desde el momento en que se extraen las muestras, por lo que no hemos realizado esa operación.

Los resultados de una serie de determinaciones efectuadas - figuran en los cuadros XI al XIV en los que se han omitido las cifras inútiles, haciendo mención únicamente de aquellos valores cercanos - al intervalo donde se produce el "salto".

Empleamos nitrato de plata 0,00644 N cuyo título fué exactamente determinado por titulación potenciométrica.

Las determinaciones se efectuaron por quintuplicado, sobre 5 ml de solución alcohólica de cloroacetofenona tratada con 5 ml de hidróxido de sodio N/1, calentando a baño maría a 60°C durante 10 mi nutos, neutralizando y acidificando con ácido nítrico N/1 (libre de cloro).

La solución se pasa al vaso de titulación enjuagando el tubo con agua destilada sobre vidrio un par de veces e incorporando -

esa agua al vase, completando en esa forma un volumen aproximado de 50 ml; procediéndose luego a la titulación.

Agregamos el reactivo nitrato de plata desde una microbureta graduada al 0,01 ml, el dispositivo fué completado con un agitador accionado por un pequeño motor.

Un ml de la solución de nitrato de plata 0,00644 N equivale a 0,995 mg de cloroacetofenona.

QUADRO II

ml	mV	ΔE	ΔE/ΔC	Dif..
0,1	3			
...	...			
0,9	28			
1,0	37	8	80	
1,1	45	10	100	20
1,2	55	9	90	10
1,3	64			
1,4	72			
1,5	79			
1,6	84			

Cantidad tomada : 1,16 mg

Máximo = $1,10 \frac{20}{20} \times 0,1 = 1,166$ ml

$1,166 \times 0,995 = \underline{1,160}$ mg

QUADRO XII

ml	mV	ΔE	ΔE/ΔC	Dif.
0,1	2			
...	...			
0,9	29			
1,0	37			
1,1	46	10	100	
1,2	56	10	100	0
1,3	66			
1,4	74			
1,5	79			
1,6	83			

Cantidad tomada : 1,16 mg

Máximo = 1,200 ml

$1,200 \times 0,995 = 1,194$ mg

CUADRO XIII

ml	mV	ΔE	ΔE/ΔC	Dif
0,1	3			
...	...			
0,9	32			
1,0	40	8	80	30
1,1	48	11	110	20
1,2	59	9	90	
1,3	68			
1,4	75			
1,5	81			
1,6	85			

Cantidad tomada : 1,16 mg

$$\text{Máximo} = 1,10 \frac{30}{30 \ 20} \times 0,1 = 1,160 \text{ ml}$$

$$1,160 \times 0,995 = \underline{1,154} \text{ mg}$$

CUADRO XV

ml	mV	ΔE	ΔE/ΔC	Dif.
0,1	4			
...	...			
0,9	33			
1,0	40	8	80	40
1,1	48	12	120	20
1,2	60	10	100	
1,3	70			
1,4	79			
1,5	88			

Cantidad tomada : 1,16 mg

$$\text{Máximo} = 1,10 \frac{40}{40 \ 20} \times 0,1 = 1,166 \text{ ml}$$

$$1,166 \times 0,995 = \underline{1,160} \text{ mg}$$

CUADRO IV

ml	mV	ΔE	$\Delta E/AC$	Dif.
0,1	3			
...	...			
0,9	28			
1,0	37	8	80	20
1,1	45	10	100	10
1,2	55	9	90	
1,3	64			
1,4	72			
1,5	79			
1,6	84			

Cantidad tomada : 1,16 mg

Máximo = $1,10 \frac{20}{20} \frac{10}{10} \times 0,1 = 1,166$ ml

$1,166 \times 0,995 = 1,160$ mg

RESUMEN DE LOS RESULTADOS (CUADROS II AL IV)

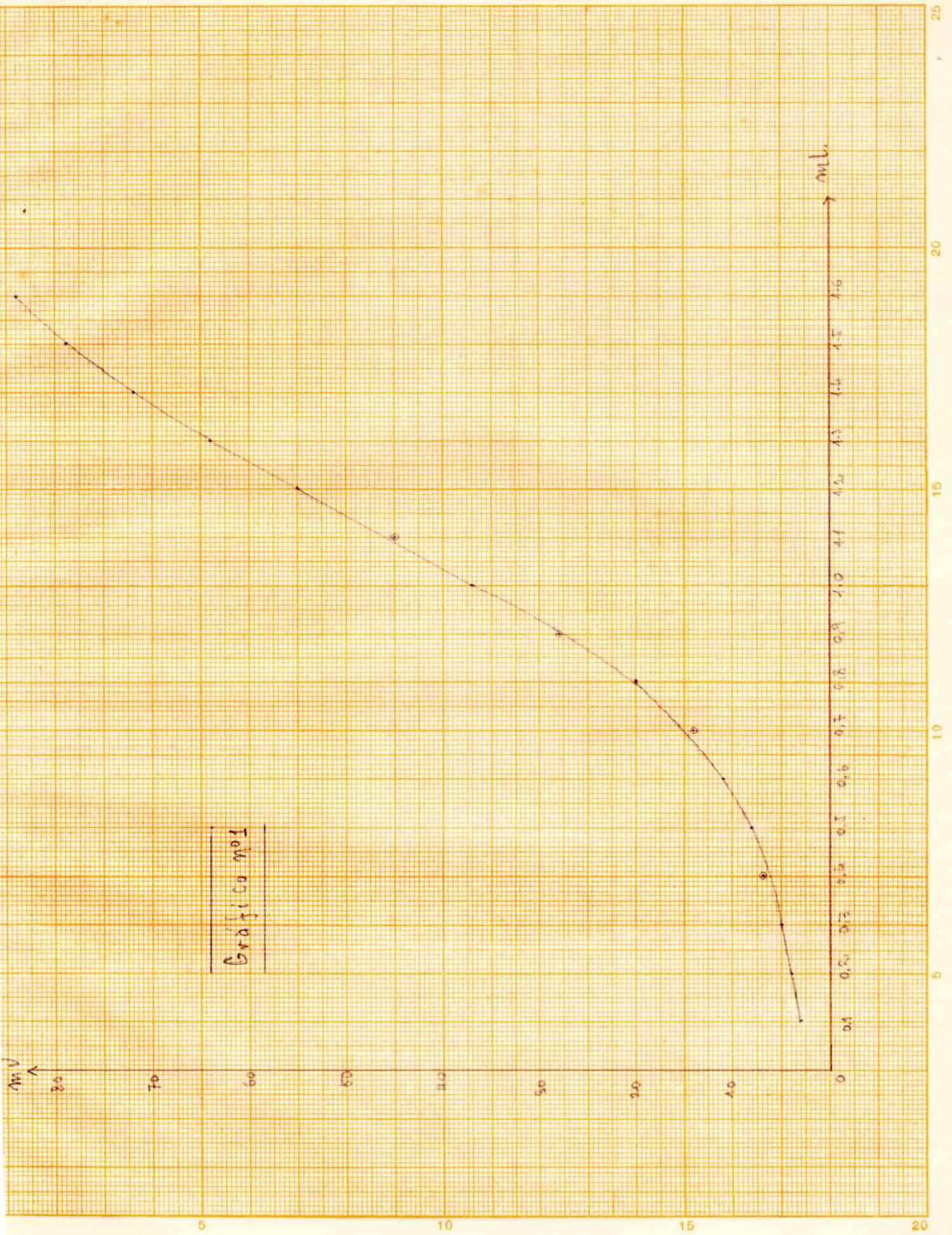
Cantidad tomada mg	NO ₃ Ag 0,064 N gastado ml	Cantidad hallada mg	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
1,160	1,166	1,160	1,179	0,019	1,63
	1,200	1,194			
	1,160	1,154			
	1,166	1,160			
	1,233	1,226			

Representamos tan sólo una curva correspondiente a los resultados dados en el cuadro XI pues las demás son del mismo tipo. La curva figura en el gráfico N°1 en el cual hemos representado los potenciales en función de los volúmenes de reactivo agregados.

Para determinar gráficamente el punto final resulta más clara la representación de los cocientes entre los incrementos de potencial en función del reactivo gastado, (gráfico n°2) el punto de equivalencia estará dado en este caso por un máximo en la curva, que corresponde al valor hallado anteriormente por cálculo (Primera derivada de -

$$\frac{\Delta E}{\Delta C} = 0).$$

Repetimos estas determinaciones utilizando cantidades progresivamente menores de cloracetofenona. En cada caso se efectuaron cinco determinaciones que no detallamos para no aumentar innecesariamente la longitud de esta exposición, concretándonos a dar los resultados.

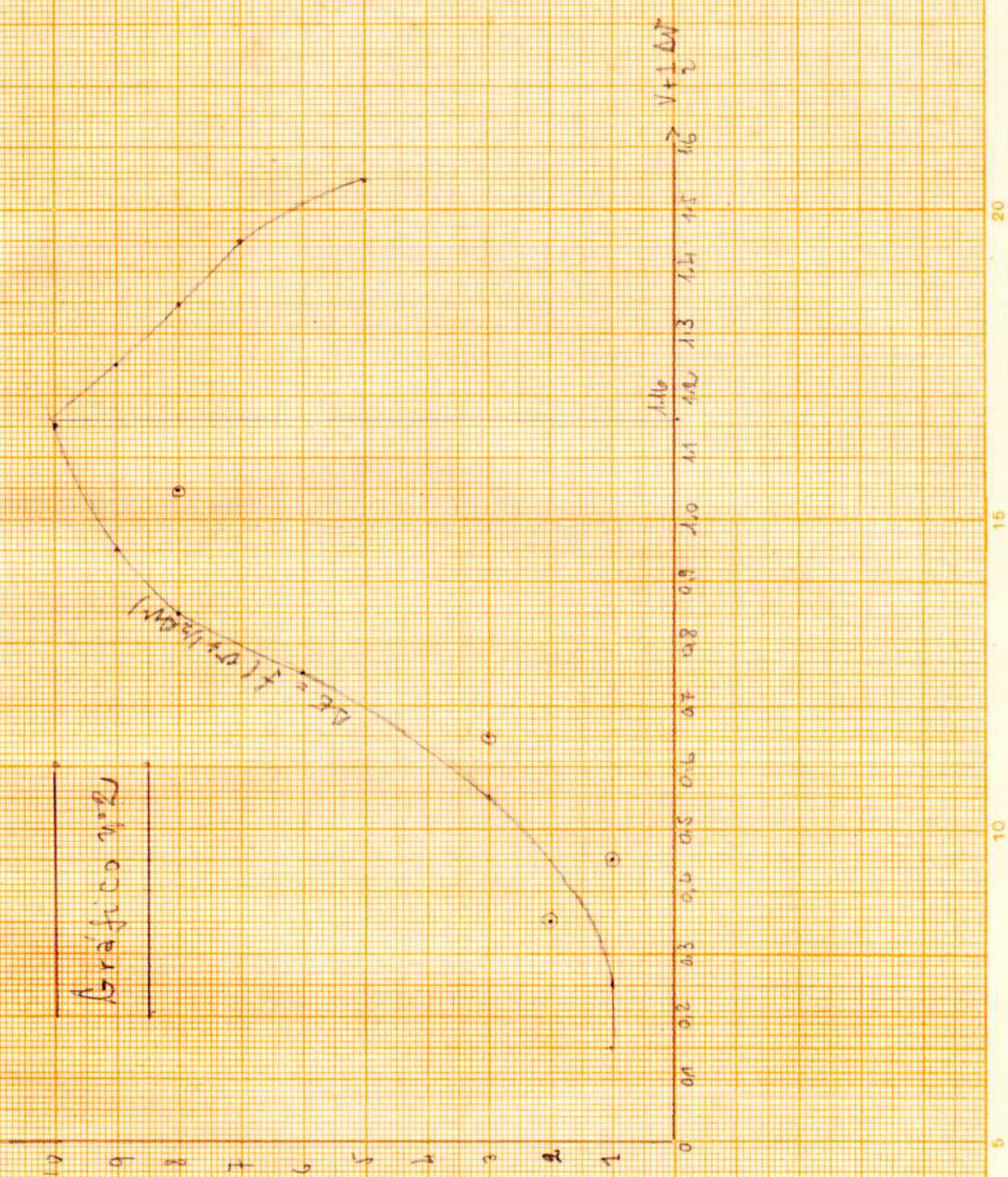


AE

Gráfico nº 2

$AE = f(V + \frac{1}{2} \Delta V)$

$V + \frac{1}{2} \Delta V$



FOFNA

Cantidad tomada mg	NO ₃ Ag 0,00644 N gastado ml	Cantidad hallada mg	Promedio	Error absoluto	Error relativo %
0,870	0,846 0,876 0,852 0,848 0,872	0,842 0,872 0,847 0,843 0,867	0,854	0,016	1,83
0,580	0,564 0,552 0,582 0,591 0,566	0,561 0,549 0,579 0,588 0,563	0,568	0,012	2,06
0,290	0,279 0,288 0,292 0,273 0,292	0,278 0,286 0,290 0,272 0,290	0,283	0,007	2,41
0,058 ^(*)	0,056 0,060 0,055 0,058 0,054	0,055 0,059 0,054 0,057 0,053	0,053	0,003	5,17
0,047 ^(*)	0,049 0,050 0,049 0,047 0,049	0,049 0,050 0,049 0,047 0,049	0,049	0,002	4,08

(*) Estas titulaciones se efectuaron añadiendo 0,02 ml por vez.-

CONCLUSIONES

1) Por su baja toxicidad, fácil manipulación y obtención, la cloroacetofenona resulta ser prácticamente apta para ser utilizada como gas de instrucción.

2) No existe hasta la fecha ninguna reacción específica para su detección en pequeñas cantidades.

Encontrándose sola en la atmósfera, puede ser reconocida mediante tratamiento de su solución alcohólica con hidróxido de sodio y posterior reconocimiento del cloruro de sodio formado, con nitrato de plata. Por este método puede reconocerse la cloroacetofenona en cantidades cercanas al 0,1 mg. Esta reacción la dan también todos aquellos gases conteniendo halógenos en su molécula.

3) Partiendo del procedimiento, arriba mencionado, para el reconocimiento de la cloroacetofenona, se ha estudiado un método cuantitativo, que presenta sobre el de Hoogeveen, único que hemos hallado en la literatura, las siguientes ventajas:

a) Rapidez - su técnica permite una gran economía de tiempo.

b) Sensibilidad - Permite valorar el agente en cantidades cercanas a 0,05 mg con un error relativo máximo del 5% aproximadamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jacobs - War Gases - Ed. 1942.-
- 2) Prentiss - Chemicals in War.-
- 3) Sten Wiedling - Svenska Läkartidningen - 51 6 (1940).-
O.A. 7575 (1941)
- 4) Ch. Dufraisse-J. Bougrand - Compte Rendu 171 817-9 (1920).-
- 5) G. Bertrand - Compte Rendu 171 965 - 67 (1920)
- 6) P. Hanzlick - J. Farr - Journal of Pharmacology 14 221 - 8 (1919)
- 7) S.H.Katz - E.J.Talbert - Bureau of Mines technological paper
n°480 (1930) C.A. 547 (1931)
- 8) Beilstein VII 281-82.-
- 9) Behal - Detoeuf - Compte Rendu 153 1229-31 (1911)
- 10) J. Szper - Bulletin de la société Chimique 51 653 (1932)
- 11) Graebe - Berichte 4 34-5 (1871).
- 12) Gabriel - Berichte 41 1127 (1908) - 46 3859 (1913).-
- 13) F. Tutin - Journal of Chemical Society 97 2495 (1910).-
- (14) Staedel - Rügheimer - Berichte 9 563 (1876).-
- (15) Scholz - Berichte 51 - 1646 (1918).-
- 16) Hoogeveen - Recueil des travaux chimiques des pays bas 50 669-78
(1931)
- 17) Hess - Ann 232 234 (1896) Hoogeveen (Loc.Cit.)
- 18) Cullmann Ann 258 235 (1890) " " "
- 19) Bender - Ber. 52 1762 (1887), 21 2496 (1888) " " "

F. O. F. N. - B. A.

- 20) Freer - J. Am Chem. Soc. 21 56 (1899) Hoogeveen (Loc.Cit.)
- 21) Bodfors - Berichte 52 1762 (1919)
- 22) Chrzasczewska - Chwalinski - Roczniki Chemji 7 67-73 (1927)
- 23) R. Hauslian - Der Chemische Krieg - (1930)
- 24) Flury - Zernik - Schaedliche Gase - pag. 396.-
- 25) Vedder - Medical aspects of chemical warfare - Ed. 1925 - pag. 170.
- 26) Cox - Analyst - 64 807 - 13 (1939).-
- 27) Kolthoff - Sandell - Textbook of quantitative inorganic analysis
Ed. 1938 - pag. 455.-
- 28) Yoe - Photometric Chemical Analysis - pag. 131.-
- 29) Lamb - Carleton - Meldrum - Journal of Am. Chem. Soc. 42 251 -
(1920) Yoe (Loc. cit.) pag. 137.-
- 30) Bengolea - Gonzalez Pocard - Boletin de Obras Sanitarias de la Na-
ción N.º 36 - 604-12 (1940).-
- 31) Kolthoff - Furman - Potentiometric Titrations 2^a Ed. (1931) pag. 112.-
- 32) G. F. Jaubert - Gaz Combat defense passive, feu secur. 4 245-50
(1938).-

OTROS LIBROS Y PUBLICACIONES CONSULTADOS

- Huntress - Mulliken - Identification of pure organic compounds.-
- K y M Jackson - Chemical Reviews - 16 195-242 (1935).-
- Magne et Cordier - Les gaz de combat au point de vue physiologique
médical et militaire.
Condensado en: Bulletin des Sciences pharmacolo-
giques 43 457 (1936).-
- Moynier - Les gaz de combat - Paris médical - Marzo 1935 - pag. 258