

## Tesis de Posgrado

# Obtención industrial de aspirina a partir de ácido salicílico y cetena

Arux, Héctor Salvador

1963

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas 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](http://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](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Arux, Héctor Salvador. (1963). Obtención industrial de aspirina a partir de ácido salicílico y cetena. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1180\\_Arux.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1180_Arux.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Arux, Héctor Salvador. "Obtención industrial de aspirina a partir de ácido salicílico y cetena". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1963.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1180\\_Arux.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1180_Arux.pdf)

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES**

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales**

**"Obtención industrial de aspirina  
a partir de ácido salicílico y estena"**

**AUTOR: Héster Salvador Aruz**

**RESUMEN**

**Tesis presentada para optar al título de: Dr. en Química,  
orientación Química Tecnológica**

**1963**

El objeto de este trabajo fué estudiar las variables que afectan la producción de la aspirina (ácido acetilalicílico) mediante la acetilación del ácido salicílico con acetona.

Los métodos clásicos para obtener aspirina usan como agente acetilante el anhídrido acético, ya sea solo o con catalizadores.

El nuevo método estudiado tiene la ventaja de no dejar subproductos, de llevar a cabo la reacción más rápidamente y de permitir dar un empleo a la propanona que resulta como subproducto de distintas industrias (fermentación acetobutílica, oxidación catalítica del cumeno, etc.).

El trabajo se dividió en dos partes: una dedicada exclusivamente al aspecto preparativo y la otra fué un intento de estudiar la cinética de la reacción.

Esta se llevó a cabo en una columna con relleno de anillos Raschig de 6 mm. provista de una camisa por la que se circulaba agua para termostatar.

En dicha columna se colocó un determinado volumen de solución de ácido salicílico y se hicieron circular los gases que contenían acetona.-

Esta se obtuvo en un reactor tubular homogéneo, continuo, por pirólisis de propanona a unos 750°C.

Terminado el pasaje de los gases, se tomó una muestra de la solución y se tituló con NaOH usando fenolftaleína como indicador, luego se añadió un exceso conocido del álcali y se hirvió unos 10 minutos, se enfrió y tituló por retorno con  $H_2SO_4$ .-

El consumo de álcali en esta última operación se tomó como medida de la acetona unida al grupo -OH del ácido salicílico.

El resto del NaOH consumido, deducido el gastado en neutralizar el  $-CO_2H$  del ácido salicílico inicial, dió la medida de la acetona absorbida que no había reaccionado con el -OH.-

Cuando se estudió la fase preparativa se utilizaron como solventes el éter etílico, el ácido acético y la propanona.

En el caso de los dos primeros, después de absorber la acetona, se vació la columna, se lavó dos o tres veces, se unió al resto de la solución y de ésta se tomó una parte alícuota que luego

go se concentró.

Por enfriamiento se hizo cristalizar, luego se filtró al vacío, se lavó y secó.-

El uso del ácido acético no fué favorable por cuanto los rendimientos del producto separado fueron muy bajos y bastante impuros.

El éter etílico, si bien permitió recuperar entre un 70 y 90 % de la aspirina formada, ésta fué siempre impurificada - por pequeñas cantidades de sustancias que le impartieron colores oscuros y olor desagradable. Otro inconveniente lo representó la poca solubilidad del ácido salicílico y de la misma aspirina, aunque dicha solubilidad se vió aumentada por la presencia de propanona, arrastrada en parte por los gases que entraron a la columna.

La propanona como solvente permitió la separación de los productos mediante dos procedimientos.

En el primer caso, se añadió agua a la solución acetilada, con lo que se separó la aspirina al disminuir su solubilidad.

Esta técnica permitió recuperar hasta un 88% de la aspirina formada, pero no pudo evitarse la separación conjunta de resinas y polímeros de la cetera que impurificaron el producto dándole su color y olor característicos.

El otro método separativo consistió en concentrar la solución a presión reducida, calentando a B.M.-

Los cristales se separaron según se indicó en el caso del éter etílico y el ácido acético.

Esto permitió la obtención de aspirina pura pero con rendimientos del orden del 30-40 %.

El ácido sulfúrico como catalizador no mejoró las condiciones de acetilación; por el contrario, su presencia impartió a la solución color más oscuro.-

De lo que antecede, surgió la necesidad de estudiar la posibilidad de purificar el producto por cristalización.- Los ensayos se efectuaron utilizando los siguientes solventes: etanol, etanol-agua (1 + 1), propanona-agua (1 + 4), tetracloruro de carbono, tetracloruro de carbono-anhídrido acético (10 + 1); éter etílico y ácido acético glacial.-

Los resultados pueden resumirse del siguiente modo: las veces que se usó un solvente mezclado con agua se separó algo de líquido oscuro y no permitió obtener un producto puro, con tetracloruro de carbono y anhídrido acético no se consiguió hacer cristalizar, finalmente con los solventes orgánicos solos no siempre se pudo recuperar un producto puro y en general los rendimientos de recuperación fueron bajos.

Desde el punto de vista cinético se efectuaron distintos ensayos en los que se varió el tiempo de pasaje de los gases, su caudal, la concentración de ácido salicílico, la concentración de cetona en la fase gaseosa y la temperatura.

Se supuso que, como ocurre en la mayoría de las absorciones de gases con reacción química, no había resistencia en la película gaseosa y que en consecuencia el coeficiente volumétrico total era igual al coeficiente de película líquida para la transferencia de masa.-

Dicho de otro modo se supuso que

$$K'_{LA} \cdot a' = k'_{LA} \cdot a' = \frac{N_A}{V \cdot (C_{A_1} - C_{A_2})}$$

Donde:

- $K'_{LA} \cdot a'$  : Coeficiente volumétrico total de transferencia de masa ( $\text{min}^{-1}$ ).
- $k'_{LA} \cdot a'$  : Coeficiente volumétrico de película líquida para la transferencia de materia ( $\text{min}^{-1}$ ).
- $N_A$  : Cantidad de materia, cetona, transferida por unidad de tiempo ( $\text{g.mol/min.}$ )
- $V$  : Volumen del sistema líquido-gas (l).
- $C_{A_1}$  : Concentración de cetona en la interfase ( $\text{gmol./l.}$ )
- $C_{A_2}$  : Concentración de cetona en el seno del líquido ( $\text{gmol./l.}$ )

El valor de  $C_{A_1}$  se calculó con la fórmula establecida por N.S. Dinaburg y B.A. Porai-Koshits (Zhur.Fizikad.Khim.28,664 (1955)) que se supuso válida para las condiciones en que se llevaron a cabo las experiencias.

Se observó que la cetona absorbida, no se pudo eliminar ne-

diante el pasaje de aire a presión reducida.- Este hecho más otros detalles experimentales permitieron suponer que la cetena debía reaccionar de alguna forma con la propanona y por consiguiente que resultaba válida en primera aproximación suponer que su concentración en el seno del líquido era cero.

Con estas consideraciones se observó que el coeficiente volumétrico de transferencia de masa aumentaba al aumentar el flujo gaseoso, pero éste no pudo tomarse como dato concluyente de que la resistencia en la película líquida fuera la etapa controladora porque simultáneamente aumentaba el área de transferencia.

La velocidad de consumo de cetena, es decir la cantidad de cetena consumida, por absorción y reacción química, por unidad de tiempo y de volumen fué proporcional a la concentración de cetena en la interfase lo que probó que se trataba de una reacción de primer orden respecto de dicho reactante. También se comprobó que con respecto al ácido salicílico es de orden cero.

Finalmente, las variaciones del coeficiente volumétrico de transferencia de masa con la temperatura y la determinación del coeficiente de difusión de la cetena en propanona,  $D_{AL}$ , calculada con la fórmula de C. h. Wilke (A. I. Ch. E. Journal 1, 264<sup>L</sup> (1955)) permitieron establecer un valor de la energía de activación para la absorción y reacción química de la cetena en solución cetónica de ácido salicílico.- Este valor resultó ser igual a 2700 cal/gmol.

Conociendo este valor se calculó la siguiente ecuación para la velocidad de consumo de cetena en solución cetónica de ácido salicílico.-

$$\bar{P} = 4,58 C_{A_1} (D_{AL})^{0,5} e^{-\frac{1350}{RT}} \quad (\text{g.mol/l.seg.})$$



FCEN-BA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

"Obtención industrial de aspirina  
a partir de ácido salicílico y acetona"

AUTOR: Héctor Salvador Aruz

Tesis 1180

Tesis presentada para optar al título de: Dr. en Química,  
orientación Química Tecnológica

1963

FOYHBA.

El presente trabajo se llevó a cabo en los laboratorios del Departamento de Industrias de la Fac. de Ciencias Exactas y Naturales, U.N.B.A.-



# CONTENIDO

1	<u>INTRODUCCION HISTORICA Y BIBLIOGRAFICA</u>	
1.1.	<u>ACIDO SALICILICO</u>	1
1.2.	<u>CETENA</u>	1
1.3.	<u>ASPIRINA</u>	2
2.	<u>ANTECEDENTES Y OBJETO DEL TRABAJO</u>	
2.1.	<u>ESTADISTICAS:</u>	4
2.2.	<u>METODOS CLASICOS DE ACETILACION</u>	5
2.2.1.	ACETILACION CON CLORURO DE ACETILO	5
2.2.2.	ACETILACION CON ANH. ACETICO Y SOLVENTE	5
2.2.3.	ACETILACION CON ANH.ACETICO Y AC.SULFURICO.	5
2.2.4.	ACETILACION CATALITICA CON ANH.ACETICO	5
2.2.5.	ACETILACION CON ANH.ACETICO SOLO	6
2.3.	<u>ACETILACION CON CETENA</u>	6
2.4.	<u>CONCLUSIONES</u>	8
3	<u>PARTE EXPERIMENTAL</u>	
3.1.	<u>GENERALIDADES</u>	10
3.2.	<u>APARATOS</u>	10
3.2.1.	EQUIPO DE PIROLISIS	10
3.2.2.	EQUIPO DE ABSORCION	11
3.3.	<u>METODOS ANALITICOS UTILIZADOS</u>	13
3.4.	<u>MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS</u>	14
3.5.	<u>METODOS OPERATIVOS</u>	14
4.	<u>RESULTADOS EXPERIMENTALES</u>	
4.1.	<u>ESTUDIO DE LOS METODOS PREPARATIVOS</u>	16
4.1.1.	SOLVENTES Y SOLUBILIDADES	16
4.1.1.1.	<u>El éter etílico y el ácido acético como solventes.</u>	17
4.1.1.2.	<u>La propanona como solvente</u>	17
4.1.1.2.1.	Separación por agregado de agua	17
4.1.1.2.2.	Separación por evaporación de solvente	18
4.1.3.	EL ACIDO SULFURICO COMO CATALIZADOR	19
4.1.4.	ENSAYOS DE RECRISTALIZACION	19
4.1.5.	<u>CONCLUSIONES DEL ESTUDIO PREPARATIVO</u>	21
4.2	<u>ESTUDIO CINETICO DE LA ABSORCION DE CETENA</u>	22
4.2.1.	INTRODUCCION Y OBJETO	22
4.2.2.	DISCUSION DE LOS METODOS ANALITICOS Y DE LAS SUPOSICIONES	23

4.2.2.1.	<u>Concentración de cetena en la interfase</u>	23
4.2.2.2.	<u>Volumen</u>	25
4.2.2.3.	<u>Concentración de cetena en el seno del líquido</u>	25
4.2.2.4.	<u>Cantidad de materia transferida por unidad de tiempo.-</u>	27
4.2.3.	FORMULA APLICADA PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES VOLUMETRICOS DE TRANSFERENCIA DE MASA	27
4.3.	<u>RESULTADOS DEL ESTUDIO CINETICO</u>	28
4.3.1.	INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION DE CETENA	28
4.3.2.	INFLUENCIA DEL TIEMPO DE PASAJE Y DEL CAUDAL DE LOS GASES DE ENTRADA	29
4.3.3.	INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION INICIAL DE ACIDO SALICILICO	29
4.3.4.	INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA DE ABSORCION	30
4.4.	<u>CONCLUSIONES DEL ESTUDIO CINETICO</u>	31

## 1 - INTRODUCCION HISTORICA Y BIBLIOGRAFICA.

### 1.1. ACIDO SALICILICO

El ácido salicílico, materia prima indispensable para la obtención de la aspirina, fué descubierta por R. Piria (61) al hacer la fusión del alcohilo salicílico con hidróxido de potasio.- En 1869 H. Kolbe (45) y H. Kolbe y E. Lautmann (47) lo sintetizaron por la acción del dióxido de carbono sobre una mezcla de fenol y sodio metálico.- A partir de ahí se inició la fabricación en escala industrial que se mantiene hasta nuestros días, salvo pequeñas modificaciones.

La primera fábrica fué montada en 1874 por Hayden y Co. y en 1877 por H. Kolbe modificó en trabajo anterior utilizando fuente de sodio y dióxido de carbono a presión y temperaturas de 183-200° (46).

La mejora de R. Schmitt (68) consistente en preparar el fenato de sodio en frío y luego calentarlo a 120-140° a presión con dióxido de carbono, permitió hacer la reacción prácticamente cuantitativa.

En el mismo año, R. Seifert (69) modificó este procedimiento en la parte de la preparación del fenato de sodio al descubrir que no hacía falta enfriar la reacción.

El ácido salicílico libre se obtiene acidificando con ácido sulfúrico el salicilato de sodio obtenido en el proceso descrito anteriormente, y su purificación suele hacerse por sublimación.-

En nuestro país la única planta industrial instalada es la que posee Fensud S.A. en San Nicolás (Pcia. de Bs.As.) con capacidad para 600 Ton/año (35).

### 1.2. CETENA

Las cetenas fueron descubiertas por H. Staudinger en 1905 (72), pero el primero en preparar el primer término de la serie, la cetena propiamente dicha, fué W.T.H. Wilmore (80) que la descubrió al descomponer anh. acético, propanona e acetato de etilo en una espiral de platino calentada eléctricamente.

Desde entonces, la cetena ha sido preparada por muy diversos métodos, una interesante recopilación de los cuales puede consultarse en la tesis de F. Cruz (11) que provee además una abundante cita bibliográfica.

Schmidlin y Bergman (67) mejoraron la forma de obtener estera por pirólisis de propanona, al efectuarla en fase vapor y no líquida, como Wilmore.

Posteriormente se registraron numerosos trabajos y patentes que modificaron la forma de llevar a cabo esta reacción, la temperatura, el material del reactor y posibles catalizadores. (7) (10) (24) (26) (58) (62) (30).

Los rendimientos de esta reacción fueron estudiados con bastantes detalles (10) (12) (24) (37) (65).

Industrialmente, la pirólisis de propanona es una de los métodos más utilizados para producir estera (12) 21) (37) (42).

El otro, también muy generalizado, es el de la descomposición térmica del ác. acético, usando fosfatos de alquile como catalizadores. (42) (51).

A causa de que la estera tiende a polimerizarse con mucha rapidez (33) (65), no se la puede almacenar, por ello se la fabrica en el momento de su utilización.

El uso de la estera como agente acetilante, en escala industrial, es muy común en E.E. UU. y Europa, principalmente para obtener anh. acético (37). En nuestro país no se emplea.

### 1.3. ASPIRINA

La aspirina, nombre dado por Bayer al ácido acetilsalicílico (sinónimos: ác. acetil-1-benceno-carboxílico 2; ác. acetil-2-bencénico, acet. lin, acylonal) fue obtenida por primera vez por G. Gerhardt (25) y K. Kaut (48) mediante la acción del cloruro de acetilo sobre el salicilato de sodio o ác. salicílico.

La acetilación se llevó a cabo también en anh. acético (29) (81) y catalizadores como el ac. sulfúrico (4) (50) acetato de sodio (1), cloruro de zinc (41) o piridina (5).

También se obtuvieron buenos resultados usando anh. acético solo, sobre la solución benecénica del ác. salicílico (40).

La velocidad de acetilación con anhídrido acético fue medida por P.E. Tsakalotes y S. Horsch (73) quienes encontraron que en solución benecénica la reacción es de segundo orden. Por su parte J. A. Muller y E. Paytral (57) estudiaron la variación de la velocidad de reacción con la temperatura.-

La aspirina fué sintetizada también, con buen rendimiento calentando a 100-150°, cloruro de p-toluensulfonilo con una muestra de ácido salicílico (o salicilato de sodio) y acetato de sodio.  
(3).

Finalmente la cetona también se utilizó para acilar el ácido salicílico. (34) (65) (70) (59) (74) (77).

En 1899 Dreser descubrió las propiedades calmantes y febrífugas de la aspirina é introdujo su uso en medicina.-

Desde entonces se ha popularizado tanto su consumo que hoy en día, aspirina es sinónimo de analgésico.-

En nuestro país, la acilización del ácido salicílico se efectúa en gran, acética y prácticamente se cubren las necesidades

## 2.- ANTECEDENTES Y ESTADO DEL TRABAJO.-

### 2.1. ESTADÍSTICAS:

A.R. MARQUEZ y L.M. Alvarez (53), en un trabajo publicado en 1950 sobre la industria del ácido salicílico y sus derivados, en el país, mencionan una falta total de datos estadísticos.

En la Estadística Industrial de 1939 (15) se indica que la producción de aspirina fué de 18.300 Kg. por un valor de m/n 195.330.- En 1941 (16) únicamente se da el valor del ácido acetilsalicílico producido: m/n 451.000.- Se indica además que el consumo de ácido salicílico fué de 96.591 Kg. por un valor de m/n \$ 393.000.-

Desde entonces, muy poco es el adelanto observado en este aspecto estadístico. A ello contribuye el hecho de que las importaciones de ácido salicílico están involucradas en la tarifa de aranceles N° 4268 que comprende: "Ácidos benzoico, salicílico y otros, puros, y sus derivados" .

De ahí que desde 1949 hasta 1958 no se puedan discriminar los datos correspondientes a la importación de esta materia prima que figuran en el Anuario Estadístico de la Rep. Argentina (17) (13).

En cuanto a la aspirina, comprendida en la tarifa N° 4344, "ASPIRINA y sus sinónimos", solamente figuran 25.162 Kg. importados en 1949 y 19.298 Kg. en 1952. En los restantes años no se importó.

Según datos más recientes (35) las importaciones de ácido salicílico en 1959 fueron de 460 Ton; en 1960 de 735 Ton. y hasta agosto de 1961 de 4 ton.

Esta brusca disminución se debió al hecho de que a partir de 1960 comenzó Fencod S.A. a producirlo en el país.

Se considera que las importaciones de 1960 son muy altas y no representan el consumo real, que se estima en unas 480 ton. anuales.-

De este consumo, puede estimarse que el 90 % se destina a la producción de analgésicos.-

A pesar de esta escasez de datos, puede comprobarse que contrariamente a lo que ocurre con la mayoría de los produc-

tos de uso medicinal, la aspirina se ha visto mermar su consumo, debido a la competencia de otros productos más recientes. Antes bien, su uso aumentó y de ahí su importancia desde el punto de vista industrial.

A pesar de esto y a que su empleo se remonta a 64 años atrás, los métodos industriales en uso (42) (76) son sólo modificaciones de los empleadas a principios de siglo.

## **2.2. METODOS CLASICOS DE ACETILACION.--**

### **2.2.1. ACETILACION CON CLORURO DE ACETILO:**

Se calienta una mezcla de ácido salicílico y cloruro de acetilo, muy lentamente hasta 50°, luego mas rápidamente a 90°, temperatura a la que se le mantiene 7 u 8 horas; luego se le deja cristalizar 3 ó 4 días. El cloruro de acetilo sin reaccionar y el ácido acético formado se recuperan. El rendimiento es del 75 % del teórico.

### **2.2.2. ACETILACION CON ANH. ACETICO Y SOLVENTES:**

Una mezcla de ácido salicílico, tolueno y anh. acético se calienta 90° durante 20 horas. La cristalización se efectúa en 3 ó 4 días. Tanto el solvente como el ácido acético formado, se recuperan totalmente. El rendimiento es casi teórico.

### **2.2.3. ACETILACION CON ANH. ACETICO Y AC. SULFURICO:**

Se mezclan ácido salicílico y anh. acético y se calienta a 60°, entonces se añade una pequeña cantidad de ácido sulfúrico mezclando con ácido acético y se eleva la temperatura a 85° a la que se le mantiene cierto tiempo. Se deja enfriar un poco y se agrega benceno, dejando enfriar luego lentamente durante un día. Rendimiento 92% del teórico.

Una variante, quizás la más usada, consiste en calentar a 60° una mezcla de ácido acético, anh. acético y ácido salicílico, y luego de agregarle un poco de ácido sulfúrico diluido en ácido acético se eleva su temperatura lentamente hasta 90°. Al enfriar a 20° cristaliza el producto.

### **2.2.4. ACETILACION CATALITICA CON ANH. ACETICO.**

(Método empleado por la Casa Dr. G.O. Cassner de Berlín).--

El catalizador, llamado "Ja Mel" lo provee la Casa G.W. Adam & Sohn de Magdeburg).

Se calienta en una caldera con agitador y dispositivo para destilar, ác. salicílico y anh. acético, rápidamente hasta 90°. Luego se agregan pequeñas porciones del catalizador (posiblemente una solución de piridina o dimetilanimilina en un ac. orgánico) y se aumenta la temperatura a 105-107° que se mantiene 25 minutos. Después se deja escapar el vapor y se enfría en media hora a unos 90°, agregando agua fría. Finalmente se agrega benceno calentado a 50-60° y se deja destilar el benceno y el ác. acético. Luego se enfría a 18° en unas 6 horas-Rendimiento alrededor de 75%.

Evaporando las aguas madres se recupera más aspirina.

#### 2.2.5. ACETILACION CON ANH. ACETICO 98% (60)

Este método más reciente consiste en hacer reaccionar ácido salicílico con anhídrido acético en recipientes cerrados a 85°-95° C a presión reducida, destilando la mezcla hasta sequedad y recuperando la aspirina en forma pura como cristales.- Estos tienen forma de aguja.

De todos estos métodos, el más comúnmente utilizado es el tercero que da rendimientos del 90 % o más y utiliza generalmente como solvente tetracloruro de carbono, ác. acético glacial, benceno o fracciones de hidrocarburos de petróleo.- En todos los casos, el producto una vez separado de las aguas madres, por filtración o centrifugación, se lava con agua e alguno de los solventes empleados, y es apto para su consumo sin necesidad de recristalización.

Normalmente los recipientes utilizados para llevar a cabo la reacción son de aluminio, acero inoxidable o hierro vidriado.

#### 2.3. ACETILACION CON CETENA.

La utilización de la cetena como agente acetilante y como materia prima para la obtención de su dínero, la dicetena, viene adquiriendo desde hace un tiempo, importancia cada vez mayor en la industria.

Tanto es así que desde hace pocos años, una empresa británica, la British Celanese Ltd., ha comenzado a producir dicetena, importante intermediario en síntesis orgánica, para la venta. Dada la facilidad con que la misma se dimeriza, se la vende en tubos refrigerados con nieve carbónica ó incluso se la exporta a otros países de Europa.-



A pesar de ésto, no ha podido confirmarse si realmente se utiliza la cetona en escala industrial para fabricar aspirina. Todo, hace suponer que no.- Los motivos principales parecen ser: (42).

1°) que la esterificación no se detiene en el grupo fenólico y  
2°) la formación de diacetona y demás polímeros resinosos de color oscuro y olores penetrantes.- Además el anh. acético es barato y puede manipularse más fácilmente.-

Muy pocos son los trabajos que se han efectuado hasta la fecha acerca del uso de la cetona como agente para acetilar el ácido salicílico.-

La primera referencia es la de D.A. Nightingale (79) que disuelve el ácido salicílico en un solvente inerte a la cetona y hace pasar ésta por la solución hasta saturación.- Luego de evaporar el solvente dice obtener aspirina muy pura.- Es un ejemplo citado utiliza éter como solvente.-

Los trabajos de carácter más científicos sobre este tema se inician con J. Van Alphen (77) quien hizo pasar cetona por una solución etérea de ácido salicílico y encontró que reaccionaba muy rápidamente. Evaporado el solvente, recristalizó de etanol diluido con agua y obtuvo cristales de P.F. 135°. El producto mezclado con aspirina pura no disminuyó su P.F. lo que probó la formación de ácido acetilsalicílico. Aparentemente resultó tan sencilla la síntesis que propugnó el método para hacerlo en escala industrial cuando se dispusiera de cetona más barata.

Estos trabajos fueron repetidos por F.O. Rice y colaboradores (65) que en lugar de etanol diluido recristalizaron de éter etílico anhidro y encontraron así cristales de P.F. 125°-130° que desprendían olor a anh. acético.- El análisis de los mismos, calentando a reflujó con álcali, <sup>reveló</sup> que se se trataba de aspirina mezclado sine del anh. mismo, cuya formación se les fue posible eliminar bajo <sup>o</sup>condiciones similares.

G.D. Hurd y J. W. Williams (34) usaron propanona como solvente e hicieron burbujear un número de equivalentes de cetona algo mayor que el doble de ácido salicílico disuelto.

Luego descompusieron el supuesto anh. mismo mediante el agregado de agua. Separaron así cristales de aspirina levemente en

lentes de amarillo de P.F. 132° - 133°.

Por eliminación de solvente a temperatura ambiente con una trampa de agua obtuvieron una nueva porción de cristales blancos, puros, de P.F. 134°.

Una mayor concentración de la solución dió producto menos puro.

El rendimiento de las 2 porciones primeras fue de un 79% respecto del ácido salicílico.

Un rendimiento del 96 % dicen haber obtenido F.P. Tschurvenik a I.A. Ermolche (74). En su trabajo dan los lineamientos generales seguidos para efectuar la acetilación de diversas sustancias, pero no los detalles específicos de la obtención de la aspirina. Mencionan además la acción catalizadora del cloruro de zinc, la quitolina y el ácido sulfúrico. Encontraron que los dos primeros no ejercen mayor influencia y que el último es desfavorable por inducir excesiva polimerización.

La patente U.S. B.R. 66328 (1946) de A.P. Skoldinov, N.V. Smirnova y B.D. Stalin (70) está basada en las observaciones de F.O. Rice y colaboradores, ya mencionadas. La acetilación con acetona la prolongaron hasta obtener el sub. nitrato de ácido acetil-salicílico y ácido acético y luego trataron éste, en solvente inerte, con la cantidad estequiométrica de ácido salicílico.

Aunque estrictamente constituye un método de fabricar ácido acético, cabe citar finalmente a J. Kuzlet (19) que utiliza la acetona para regenerar las aguas madres obtenidas en la acetilación del ácido salicílico con sub. acético en solvente orgánico; ácido acético o tolueno.

#### 2.4. CONCLUSIONES:

Estas son todas las citas bibliográficas que han podido ser recopiladas sobre este tema.

En ocasiones revalable poco que se ha estudiado la posibilidad de aplicar industrialmente la acetona en la fabricación de aspirina.

Las ventajas que esto representaría serían: 1°) la no-formación de subproductos como el ácido acético; 2°) la mayor rapidez con que se lleva a cabo la reacción; 3°) aprovechamiento de la propanona que aparece como subproducto en diversas industrias tales como la fermentación acetobutílica y la oxidación catalítica.

del examen:

Todo este conjunto de factores hizo despertar el interés de estudiar con mayor detenimiento la acetilación del ácido nucleico con esteroles.

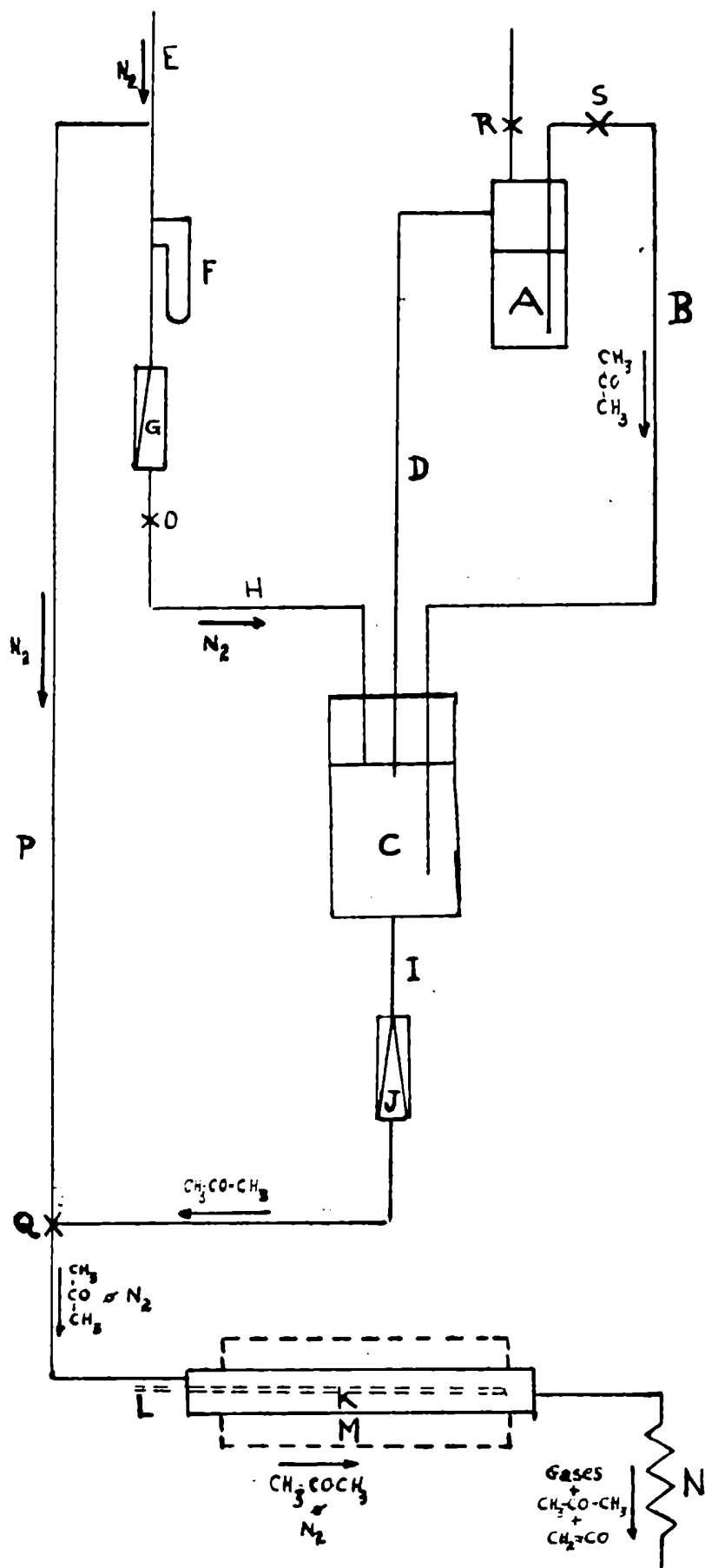


Fig. 1.- Equipo de pirólisis de propanona.

### 3 - PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.1. GENERALIDADES.-

A grandes rasgos, el procedimiento seguido consistió en producir estena en un reactor continuo tubular y homogéneo mediante pirólisis de propanona.-

Después de condensar la mayor parte de la propanona que no había reaccionado, los gases remanentes que contenían estena se hacían burbujear en una columna con relleno de anillos Raschig y cañica de refrigeración, que contenía una solución de ácido salicílico.

El producto se separaba luego por evaporación del solvente o mediante el agregado de agua.-

#### 3.2. APARATOS.

En el equipo utilizado podían distinguirse dos partes netamente diferenciadas: una destinada a la producción de estena y la otra a la acetilación del ácido salicílico.

##### 3.2.1. EQUIPO DE PIRÓLISIS

El primer reactor, salvo ligeras modificaciones, era igual al empleado por R. Cunningham (10) que a su vez era similar al descrito por G.H. Morey. (56) Consistía en un recipiente A de alimentación de propanona unido al regulador de caudal C mediante el sifón B y el tubo D que tenía por objeto igualar las presiones en A y C. Mediante el tubo H se comunicaba el regulador C con la entrada de nitrógeno E luego de pasar por la trampa G y el manómetro F usado como referencia.

El reactor K consistente en una corona de cobre de 2,3 cm. de diámetro externo y 0.96 cm. de diámetro interno y 89 cm. de largo, se hallaba unido al regulador C por el tubo I que tenía intercalado un caudalímetro J.

La parte central del reactor K estaba recubierta por un tubo de acero plata, introducido a presión, para darle mayor resistencia a la corrosión, ya que era la zona sometida a las temperaturas más elevadas.- Estas se medían con una termocupla de cromel-almel, introducida en L.-

El otro extremo de K estaba cerrado con una brida cónica que podía sacarse cuando era necesario limpiar el reactor o repararlo.

El equipo K era un horno de resistencia Lindberg de 44 cm. de ancho, provisto de una termocupla de cromel-alumel hasta  $1200^{\circ}$ , que medía la temperatura externa del reactor. El consumo de este horno oscilaba en los 2 Kwatt, disponía de 2 ajustes de punto, uno grueso y otro fino, para regular la corriente.

Finalmente, la salida de K estaba conectada a un refrigerante M, de cobre, en forma de hélice de 12 cm. de diámetro aprox. y 8 espiras, enfriado con agua y hielo, para condensar la propanona que se había reaccionado. (Fig. 1).

Para ponerlo en funcionamiento se encendía el horno K; se cerraba el robinete O; mediante Q se conectaba K con el desvío P y se introducía nitrógeno por N. Esto tenía por objeto purgar el aparato y evitar que cuando pasara propanona, se formaran mezclas explosivas con el aire.

Cuando la temperatura se elevaba a  $500/600^{\circ}$ , se comenzaba a hacer circular propanona. Para ello se cerraba R, que era una válvula de seguridad; se abrían O y S, por intermedio de Q se comunicaba K con I, con lo que la propanona, impulsada por el nitrógeno que entraba por N empezaba a pasar.

El tubo D se encontraba sumergido en la propanona, un poquito más que el H. de manera que cuando el nivel de ésta bajaba el nitrógeno pasaba por D y equilibraba la presión con A, lo que hacía funcionar el sifón B que restablecía el nivel de acetona en C.

La distribución de la temperatura dentro del reactor, en función de la longitud del mismo, tenía aprox. la forma de campana.- Se ubicaba entonces la termocupla de manera de medir la del punto máximo y se elevaba la temperatura hasta  $740/760^{\circ}$  tratando de mantenerla mediante la regulación de la corriente con los ajustes del horno y la del caudal de propanona que dependía de la presión del nitrógeno que entraba. Este último ajuste se efectuaba con la válvula de reducción ubicada a la salida del tubo de nitrógeno a alta presión ( $100 \text{ Kg/cm}^2$ ) y con la tampa de vacío F al final del equipo de absorción (Fig. 2).-

### 3.2.2. EQUIPO DE ABSORCIÓN.

El aparato en que se llevó a cabo la absorción consistía fundamentalmente de una columna de vidrio A de 4,5 cm. de diámetro

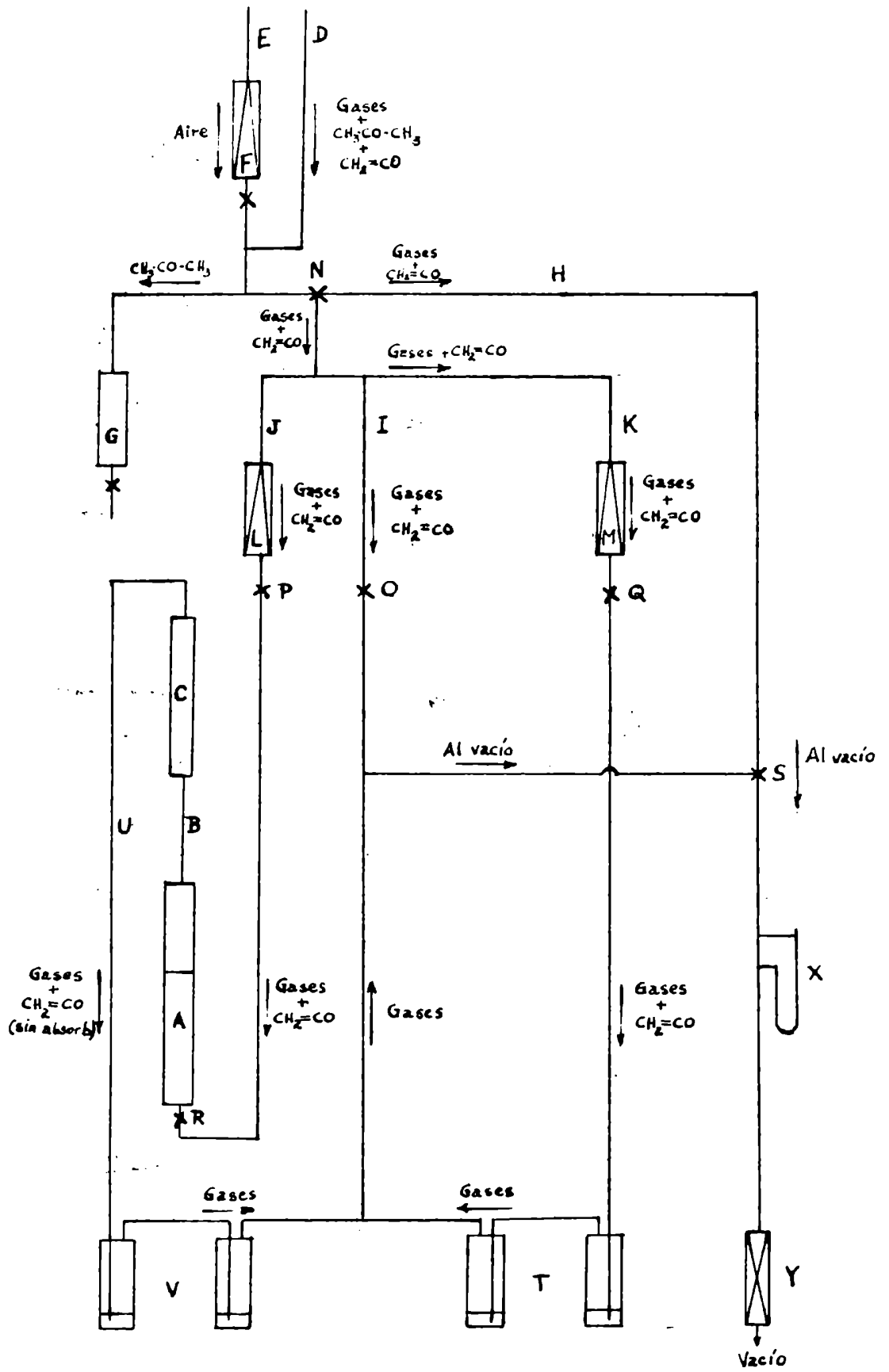


Fig. 2.- Equipo de absorción.

por 65 cm. de alta, con camisa por donde podía circular un fluido para regular la temperatura. Llevaba un relleno de anillos Raschig de 6 mm; de 49 cm. de alto, cuyo soporte estaba ubicado a 10 cm. de la base. En la parte central contenía un termómetro de alcohol.

La parte superior de la columna se conectaba con una unión esmerilada a una reducción de 13,5 cm. de alto (B) que a su vez, por otra unión esmerilada se ligaba a un refrigerante (C) de 44 cm. de alto, destinado a condensar el solvente que pudiera evaporarse durante la operación.

La cetena, junto con la propanona condensada, metano, y demás gases entraba por D- Por E se hacía entrar aire cuyo caudal se medía en F cuando se deseaba diluir la cetena en la fase gaseosa. En G se separaba la propanona condensada y se medía su volumen. La llave de 3 vías H permitía desviar la corriente gaseosa hacia E cuando no se necesitaba hacerla pasar por la columna.

Colocada la llave H en la otra posición, la corriente gaseosa se dirigía hacia I, J y K - Por este último, parte de la corriente de gases, cuyo caudal se medía en H y se regulaba con la llave G, se dirigía a una serie de 2 frascos lavadores T que contenían NaOH de título conocido. Esto permitía analizar los gases de entrada.

Por J. los gases se dirigían a la columna. Su caudal se medía en L. Los gases que abandonaban la columna se enviaban por el tubo U a otra serie de 2 frascos lavadores V con NaOH titulado, a fin de evaluar la estena que no era absorbida en la columna. La llave G tenía por objeto regular el caudal de gases que entraban a la columna, al desviar el resto de la corriente gaseosa por I.

(Y), era una trompa de vacío accionada con aire comprimido destinada a facilitar la circulación de los gases. La presión existente en el tubo de salida se medía con el manómetro X que tenía intercalada una trompa. Esta presión se regulaba con la trompa Y.

La llave de 3 vías S permitía comunicar la salida que da a la trompa Y, con el desvío H, o con los gases provenientes de I, y T y V según las necesidades.-



Cuando se ponía en marcha el equipo de pirólisis de acetona, H estaba comunicado con B mediante N y con la salida mediante L.

Llegada a régimen aquel equipo se iniciaba el pasaje de gases por la columna. Esto se efectuaba cerrando la llave O; abriendo P y Q; girando simultáneamente las llaves M y S para comunicar B con I, J y K y los frascos lavadores T y V con la salida Y; e inmediatamente abriendo L.

El aumento brusco de pérdida de carga que representaba la columna en todo el sistema, obligaba a aumentar la presión del nitrógeno de entrada al equipo de pirólisis.

Tal como se indicó antes, con las llaves O y Q se regulaban los caudales de entrada de gases a la columna y del desvío para análisis.

La llegada a régimen duraba unos 5 minutos.

### 1.3. MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS.-

La acetona en la fase gaseosa se dosaba, absorbiéndola en frascos con NaOH titulado (figs. 2, 3). El exceso de álcali se determinaba por titulación con  $H_2SO_4$  0,5 N con fenolftaleína de indicadores.

Cuando se terminaba el pasaje de acetona, se vaciaba la columna, y se lavaba 2 o 3 veces con unos 25 ml. de solvente que se unían a lo anterior.

Una vez homogeneizado el conjunto se titulaba del siguiente modo. Unos 5 o 10 ml. exactamente medidos en pipeta aforada, se diluían con 20/30 ml. de propanona y se titulaban la fenolftaleína con  $NaOH$  0,5 N ó 1 N \* hasta que el color rosado permanecía unos 45 seg; luego se añadía un exceso conocido del álcali y se llevaba a ebullición incipiente durante 10 min. al cabo de los cuales se enfriaba y titulaba por retorno con  $H_2SO_4$  0,5 N ó 0, 1 N

El consumo neto de NaOH, durante la hidrólisis efectuada en caliente, se consideró que medía la cantidad de acetona unida al grupo OH del ác. salicílico.

-----  
\* (El punto final resultaba difícil de observar porque desaparecía el indicador- Cera de dicho punto se agregaba siempre algo más de fenolftaleína).

El resto del álcali gastado se tomó como medida de la cantidad de  $\text{CO}_2$  proveniente de la aspirina y ácido salicílico, y de la estera que no había reaccionado con el grupo-OH.-

La aspirina obtenida se dosaba de manera similar, luego de disolver en propanona 1 ó 2 g. pesados con 0,1 mg. de precisión.-

El P.F. se medía pulverizando la muestra y cargando con ella un capilar de vidrio pyrex de 1,5 mm. de diámetro aproximadamente.- Cuando el P.F. del producto lo permitía, se precalentaba el baño de ácido sulfúrico hasta  $130^\circ$  y se introducía entonces el capilar con la muestra, adherido al termómetro y se continuaba el calentamiento en forma lenta.-

Con respecto a las variaciones del P.F. (6) (9) (23) (28) (31) (38) (43) (44) (52) (63) (75) es de hacer notar que la bibliografía registra valores muy dispares, desde  $131^\circ$  e incluso hasta  $143^\circ$  que parecen ser debidos al solvente del que se cristaliza, a la forma cristalina y a la manera de operar.-

#### 3.4. MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS.-

La propanona utilizada para efectuar la pirólisis, le siguió que la empleada como solvente, era del tipo técnico.

El ácido salicílico, tipo técnico, de pureza 96 % unas veces y de 99,9 % otras provenía de la industria nacional, y es el comúnmente utilizado en el país para la producción de aspirina, vía anhídrido acético.

Cuando se utilizó éter como solvente, era del tipo técnico: El ácido acético era P.A. IV.-

#### 3.5. MÉTODOS OPERATIVOS:

Las experiencias se realizaron con dos objetos. El primero, para estudiar las preparativas y el segundo, una vez seleccionada el solvente, para estudiar la cinética.

En general, los ensayos se llevaron a cabo del siguiente modo:

Se disolvía una determinada cantidad de ácido salicílico en 400 ml. de solvente; la solución bien homogeneizada, cuyo volumen se medía en una probeta, se introducía en la columna A-(Fig.2). Se despreciaba la solución que quedaba mojada las paredes de la probeta utilizada.-

Quando el equipo productor de acetona llegaba a régimen se hacía burbujear el gas durante un tiempo prefijado, al cabo del cual se vaciaba la columna y se medía el volumen al final de la operación. A continuación se lavaba la columna 3 ó 4 veces con unos 25 ml. del solvente y se unía el lavado con el conjunto de la solución.

De aquí se tomaban muestras que se titulaban según la técnica descrita en 3.3.- Por supuesto, este análisis tendiente a medir la fracción de ácido salicílico acetilado, y el total de acetona absorbida, sólo se efectuó en las soluciones etéreas y acéticas.

Quando se usó *ác. acético* como solvente, los errores que se hubieran cometido, habrían sido muy grandes, por lo que se se <sup>este</sup> efectuó análisis.

Hasta aquí era lo actual cuando se trataba de estudiar la cinética; en cambio, en el aspecto preparativo, se trataba de aislar el producto acetilado de la solución.

La separación se efectuaba de dos maneras generales: una, evaporando el solvente a presión reducida o atmosférica, según los casos; y otra, por agregado de agua.

Quando era necesario se recristalizaba el producto.

#### 4.- RESULTADOS EXPERIMENTALES.-

##### 4.1. ESTUDIO DE LOS METODOS PREPARATIVOS.-

##### 4.1.1. SOLVENTES Y SOLUBILIDADES.-

Según en trabajo (64) la polimerización de la cetona en solución, parece ser de segundo orden, y un velocidad específica varía con el solvente, existiendo cierto paralelismo entre la constante dieléctrica de éste y la velocidad de reacción.

Si bien el ácido salicílico es muy soluble en propanona, (2,5 g. se disuelven muy bien, a temperatura ambiente, en 10 ml.) comparado con otros solventes, induce mucha polimerización de la cetona.

Así, la velocidad específica de polimerización de la cetona en propanona a 20° C. es  $k_2 = 0,0602$  y a 0° C  $k_2 = 0,0148$ .  
l/min.gmol.

En otros solventes menos polares, la velocidad específica es mucho menor. Así en  $Cl_4C$   $k_2 = 0,0000465$ , tolueno  $k_2 = 0,000644$   
l/min.gmol.

Esto hizo pensar en su utilización como solventes, al tetracloruro de carbono, y al tolueno; pero un ensayo sobre la solubilidad del ácido salicílico demostró que la misma resultaba demasiado pequeña y por consiguiente poco económica el empleo de cualquiera de los dos solventes. Los valores encontrados fueron: 2g. de ácido salicílico se disolvieron en 44 ml. de tetracloruro de carbono a 63° C. (ebullición) y a temperatura ambiente, 23° C, no se disolvieron aún en 120 ml.- En 3 ml. de tolueno a 80° C (ebullición) se disolvieron 0,5 g de ácido salicílico. Esta cantidad de ácido salicílico no se disolvió aún en 30 ml. de tolueno a 24° C.

Un ensayo de la solubilidad del ácido salicílico en ácido acético reveló que 0,5 g se disolvían a temperatura ambiente de 4 ml. En caliente, la solubilidad era muy grande. Por otra parte, 1 g. de aspirina se disolvía a temperatura ambiente en 11 ml. de ácido acético y en 2 ml. en caliente.

Según datos de Farmacopea Nacional Argentina (23), 1 parte de ácido salicílico se disuelve en 3,5 partes de éter y 1 parte de ácido acetilsalicílico en 20 partes.

En consecuencia se decidió ensayar el uso de éter utili-

se y ácido acético como solventes, aparte de la propanona.- La elección del primero se debió a que el mismo se menciona en la patente de D. A. Nightingale (59) y el trabajo de Van Alphen(77).-

El ácido acético como solvente, surgió de la idea de formar anhídrido acético in situ que actuara como intermediario en la reacción de acetilación del grupo -OH del ácido salicílico.-

#### 4.1.1.1. El éter etílico y el ácido acético como solventes.-

Los resultados de la acetilación se pueden apreciar en la tabla N° 1.

Una vez acetilada la solución se tomaba una parte alícuota de ella y se evaporaba el solvente.- En el caso de usar éter, la evaporación se efectuaba bajo campana, calentando a B.M. a presión atmosférica.-

Quando se usó ácido acético, el solvente se destiló a presión atmosférica, condensándolo en un refrigerante de Liebig.-

Al enfriar la solución concentrada se separaban cristales que se filtraban y lavaban con el solvente utilizado.-

En la tabla N° 2 se indican los resultados.-

#### 4.1.1.2. La propanona como solvente.-

El uso de propanona como solvente requiere tratarlo en forma particular.- Esto está motivado por dos causas: la gran solubilidad del ácido salicílico y la aspirina, y la posibilidad de separar los productos mediante dos técnicas.

En la tabla N° 3, similar a la N° 1, se muestran los resultados de la acetilación.-

En la gran mayoría de los casos se formaba abundante espuma, lo que dependía del caudal de gases de entrada.

Para separar el producto acetilado, se utilizaron dos procedimientos distintos: 1°) agregado de agua; y 2°) evaporación de la propanona.

##### 4.1.1.2.1. Separación por agregado de agua.-

El agregado de agua se hacía de a poco y con continua agitación.- En todos los casos se separaba un líquido castaño oscuro, viscoso, denso y de fuerte olor, soluble en tetracloruro de carbono y en propanona.-

El monto de agua añadida excedía bastante a la cantidad necesaria para producir la separación del líquido oscuro.-

En general fué necesario agitar enérgicamente y dejar 24 horas el conjunto para que se formaran cristales.-

Cuando la cantidad de éstos era suficientemente grande, encerraban completamente al líquido oscuro, lo que les impartía dicho color así como también su fuerte olor característico.

Los cristales, siempre impurificados por ese motivo, eran filtrados al vacío y lavados con una mezcla de propanona-agua ( 1 + 4) tres o cuatro veces, usándose en la mayoría de los casos entre 40 y 70 ml. de mezcla, pero nunca se conseguía eliminar las manchas retenidas.-

A veces las aguas madres se concentraban al vacío, calentando a B.M., para obtener sucesivas porciones; en esos casos, los lavados se unían a ellas.-

Finalmente, los cristales se secaban por radiación debajo de un mechero Bunsen.-

Es de hacer notar que en el ensayo N° 4, el líquido oscuro mencionado, que mantenía disuelta una apreciable cantidad de ácido salicílico y seguramente aspirina también, se separó en un embudo de decantación al resto de la solución, una vez agregada el agua.

Su peso era de 122 g.-

Se evaporó en una cápsula la parte volátil, operación durante la cual se desprendió fuerte olor picante.

Después de evaporar 80 gr quedó un residuo amorfo, casi negro, blando cuando caliente y en frío duro, frágil, de aspecto vídrioso. A los costados de la cápsula había quedado abundante cantidad de ácido salicílico sublimado.

#### 4.1.1.2.2ª Separación por evaporación de solvente.

La evaporación del solvente se efectuó en todos los casos salvo la excepción mencionada en la tabla N° 4 (19) a presión reducida y calentando a B.M.- En general la temperatura de la solución se mantenía alrededor de los 55°.

Este procedimiento hacía que la solución desprendiera olor más penetrante, particularmente en el caso del ensayo N° 12 donde se partió de una solución ya acetilada.

Esto tiene sus inconvenientes desde el punto de vista te-

xicológicas.- Así H.A. Webster y colaboradores, en un trabajo citado por L.F. Fairhall (20) encontraron que la cetona tiene marcada toxicidad, similar al fósforo, y afecta particularmente los ojos y los pulmones. Actúa sobre el tracto superior respiratorio y provoca la muerte por edema pulmonar y anoxia consecuente.

Ensayada sobre animales de laboratorio (ratas, conejos, langostas, cobayos y gatos) fué fatal en concentraciones de 116 p. p.m. cuando fueron expuestos durante 10 minutos.

Por ese motivo, la concentración máxima permitida de cetona en el aire, es de 1 p.p.m. (19).

En lo que a la dicetona se refiere, S.L. Danishevskii (13) encontró que la misma produce opacidad de la córnea en concentraciones de 2 p.p.m. al estudiar los efectos tóxicos de las distintas sustancias que se encuentran en las plantas que producen o usan la cetona.

La técnica de separar la aspirina, luego de evaporar el solvente en la forma mencionada más atrás, se prolongaba habitualmente hasta la aparición de los primeros cristales.-

Durante esta operación se producían abundantes sobresaltos aún cuando se agitaba.- La solución quedaba de color oscuro y al enfriar más o menos rápidamente se formaban cristales pequeños, blancos y más densos que los separados mediante el agregado de agua.

Se filtraban al vacío y lavaban con propanona fría (aprox. 5°), prácticamente hasta que el lavado pasaba incoloro.- El secado se efectuaba como en los demás casos.-

Los resultados obtenidos se observan en la tabla N° 4.-

#### 4.1.3..... EL ACIDO SULFURICO COMO CATALIZADOR.

El ácido sulfúrico se lo utilizó en un ensayo con ácido acético como solvente y en varios en los que se usó propanona con ese fin.-

No se observó ninguna mejora, por el contrario, la solución adquiría un color más oscuro, en un todo de acuerdo a lo ya observado. (ver 2.3.) (74).

#### 4.1.4..... ENSAYOS DE RECRISTALIZACION.-

Los solventes y las técnicas empleadas para purificar la aspirina han sido de los más diversos.- Así, por ejemplo, J. Van

Alpha (77) utilizó etanol diluido con agua.-

En el ensayo N° 9 (7) de la tabla N° 5 se siguió en forma modificada las indicaciones de una patente (55) en la que se trataba el producto crudo, tal como los barridos del suelo de una pieza de envaseamiento de aspirina, con una mezcla de etanol-agua (1+1) y 0,1 % de carbón decolorante.- El conjunto se calentaba a 50° durante 45 minutos se filtraba y enfriaba a 45°. Luego, con enfriamiento se iba agregando lentamente agua fría que contenía algún ácido polivalente  $H_3PO_4$ , cítrico, tartárico - (Ej. 1,4 partes de  $H_3PO_4$  diluidas en 170 partes de agua por cada 100 partes de aspirina). La pasta resultante enfriada a 15° se filtraba y lavaba con agua y hielo. Decían obtener una recuperación del 93 % de la aspirina pura.

Solventes no higroscópicos (benceno o tolueno) adicionales de anh. acético (20 a 60 %) se mencionan en una patente japonesa (36). La modificación de Brzozowski (8) que dice recuperar 88 - 90 % de la aspirina técnica cruda, consistía en disolver p. ejemplo 400 g. en una mezcla de 1054 ml. de benceno y 116 ml. de anh. acético a 82-85°, enfriar a 60° en 2 horas, y luego a 10° en 8 hs.

Luego se filtraba y lavaba con benceno hasta que estaba libre de ác. salicílico, y secaba a 35-40° durante 24 hs.

El éter etílico anhidro, como se mencionó anteriormente, fue utilizado por Rice, Greenberg, Waters y Vellrath, (65), quienes separaron en esas condiciones, lo que supone tratarse del anh. mixto del ác. acético y el ác. acetilsalicílico.

Por su parte H.R.Slagh (71) observó que la recristalización de I, 4 dióxido daba un producto grueso, de alta densidad y que fluía fácilmente, mientras que de benceno o tetracloruro de carbono daba un producto liviano difícil de usar en productos farmacéuticos.

En apariencia, los métodos hasta aquí desarrollados para purificar la aspirina tenían por objeto principal, separar el ác. salicílico libre.

En nuestro caso, no resulta ser ése, el problema más serio sino la eliminación de las resinas coloreadas y de fuerte olor desagradable.-

Es de observar, tabla N° 5, que en casi todos los casos en que se usó un solvente orgánico, mezclado con agua, se separó al-



ge de líquido oscuro: ensayos N° 1 (2), 2- (2), 4- (5) y 7-(6). En el 10-(7) el aspecto del producto recrystalizado hace suponer que se formó igualmente el líquido oscuro pero que se mezcló con los cristales.

El uso de solventes orgánicos anhidros no pareció dar mejores resultados.- El producto no resultó blanco en todos los casos y la pérdida por solubilidad de la aspirina, llegó a valores bastante elevados (ver tabla N° 5).

4.1.5. . . . CONCLUSIONES DEL ESTUDIO PREPARATIVO:

De la observación de las Tablas N° 1,2,3,4, y 5 y de lo expresado en los apartados precedentes se arriban a las siguientes conclusiones.

En primer lugar, desde un punto de vista económico y por su mayor poder disolvente, la propanona resultó ser el solvente más conveniente.

En segundo lugar, la acetilación del grupo - OH se efectuaba en forma suficientemente rápida y sin inconvenientes como para justificar el empleo de catalizadores.

Únicamente se podría considerar la búsqueda de sustancias que inhibieran o disminuyeran al menos, la polimerización de la acetona o reacciones paralelas de ésta con la propanona.

El resultado de los dos métodos de separación del ácido acetilsalicílico, de la solución etérea, se resume del siguiente modo.

El agregado de agua permite recuperar hasta el 88 % de la aspirina, pero resulta impurificada por la presencia de resinas que le imparten color oscuro y olor desagradable.

Por su parte, si bien la evaporación deja un producto puro, ello es a costa de un rendimiento bajo: 30 a 50 %.

Finalmente, los resultados poco satisfactorios de los ensayos de recrystalización ponen de relieve la necesidad de profundizar más en el estudio de toda esta parte.-

## 4.2 ESTUDIO CINÉTICO DE LA ABSORCIÓN DE CETENA

### 4.2.1 INTRODUCCION Y OBJETO

El estudio cinético de las reacciones está adquiriendo día a día, mayor importancia debido a la influencia decisiva que tiene en el mejor diseño de los reactores.

La falta absoluta de datos de este tipo referentes a la absorción de cetena, motivó el deseo de intentar estos estudios.-

Con ese fin se efectuaron diversos ensayos destinados a medir el coeficiente de transferencia de masa en la absorción de cetena en propanona y en solución etérea de ácido salicílico.

El coeficiente total de transferencia de masa, en unidades de fase líquida, queda definido como ya es habitual, por la fórmula:

$$K_{L_A} = \frac{N_A}{S (C_{A_G}^+ - C_{A_L})} = \frac{N_A}{a \cdot V (C_{A_G}^+ - C_{A_L})} \quad 1$$

Donde:

- $K_{L_A}$  : Coeficiente total de transferencia de masa, del componente A, cetena, (l./cm<sup>2</sup> min.)
- $N_A$  : Cantidad de materia A, cetena, transferida, por unidad de tiempo. (g.mol/min.)
- $C_{A_G}^+$  : Concentración del componente A, cetena, en equilibrio con la presión parcial de A en la fase gaseosa (g.mol/l.)
- $C_{A_L}$  : Concentración de la sustancia A, cetena, en el seno de la fase líquida (g.mol/l.)
- $S$  : Area de contacto (cm<sup>2</sup>)
- $a$  : Area de contacto por unidad de volumen (cm<sup>2</sup>/l.)
- $V$  : Volumen del sistema gas-líquido en contacto (l.)

De más utilidad que el coeficiente total de transferencia de masa, es el coeficiente individual de película líquida:

$$k_{L_A} = \frac{N_A}{S (C_{A_1} - C_{A_L})} = \frac{N_A}{a \cdot V (C_{A_1} - C_{A_L})} \quad 2$$

Donde:

$k_{L_A}$  : Coeficiente individual de película líquida de transferencia de masa . (l./cm.<sup>2</sup> min.)

$C_{A_1}$  : Concentración de la sustancia A, cetena, en la interfase (g.mol/l.)

Los demás símbolos tienen el significado dado anteriormente.

Como la determinación de la concentración de cetena en la interfase no era posible se supuso que la misma era igual a la concentración en equilibrio con la presión parcial de cetena en el gas, generalmente válido para la absorción con reacción química, lo que equivalía a suponer que la resistencia en la fase gaseosa era nula, aceptándose en consecuencia que:

$$C_{A_G}^+ = C_{A_1} \quad \text{y} \quad K_{L_A} = k_{L_A}$$

Además, puesto que el área de contacto no podía conocerse, lo que se determinó fué el coeficiente volumétrico de transferencia de masa que viene dado por el producto:  $k_{L_A}$  . a.

#### 4.2.2 DISCUSION DE LOS METODOS ANALITICOS Y DE LAS SUPOSICIONES

##### 4.2.2.1 Concentración de cetena en la interfase

El valor de  $C_{A_1}$  se calculó, suponiendo válida la ecuación

$$P = (1,36 T' - 301,3) C^{0,915} \quad 3$$

propuesta por M.S. Dinaburg y B.A. Porai-Koshits, (14), donde P, era la presión parcial de la cetena en el vapor, en mm.Hg; T', la temperatura absoluta en °K y C la concentración de cetena en propano expresada en g./100 ml. de solución.-

Si bien esta ecuación fué deducida empíricamente en base a experiencias efectuadas entre -36°C y 7°C, la falta de otros datos referentes a la solubilidad de la cetena en propano obligó a utilizarla aún, hasta 50°C.

La misma correlación se utilizó para estimar  $C_{A_1}$  en la solución de ác. salicílico en propano. Es decir; se supuso que la presencia de ác. salicílico no modificaba la constante ni el exponente en la ecuación de M.S. Dinaburg y B.A. Porai-Koshits. (14).

En ambas absorciones, P variaba con el tiempo y la altura de

la columna.- Como la relación de la variación no se conocía, se estimó que la misma era lineal tanto con el tiempo como con la altura.-

En consecuencia, medida la cetena que pasaba sin ser absorbida y dividida ésta por el caudal de los gases y el tiempo de pasaje, se tenía una concentración media de los gases a la salida de la columna.-

$$\bar{C}_G = \frac{M}{t \cdot G} \quad 4$$

Donde:

- $\bar{C}_G$  : Concentración media de cetena en los gases de salida (g.mol/l.)
- M : Cantidad de cetena sin absorber. (g.mol).
- t : Tiempo (min.)
- G : Caudal de gases (l/min.)

La concentración de cetena en los gases de entrada era constante y por lo tanto el promedio de la concentración de gases en la columna se tomó como la semisuma de esta concentración y  $\bar{C}_G$ .

$$\bar{C}_G = \frac{C_{G_e} + \bar{C}_G}{2} \quad 5$$

Donde:

- $\bar{C}_G$  : Concentración promedio de cetena en gases en la columna (mol/l.)
- $C_{G_e}$  : Concentración promedio de cetena en gases de entrada - (g.mol/l.)

Del valor de  $\bar{C}_G$  se calculaba P:

$$P(\text{mmHg}) = \bar{C}_G(\text{g.mol/l.}) \times 22,4(\text{l./g.mol}) \times 760(\text{mm.Hg}) \quad 6$$

Este era el valor de P utilizado en la fórmula de M.S.Dinaburg y B.A.Porai-Koshits (14) para determinar  $C_{A_1}$ .-

Se justifica tomar como volumen molar, el valor 22,4 l/g.mol. porque, si bien los gases salían del refrigerante a una temperatura de unos 15°C, la presión a que estaban sometidos, era algo mayor que la atmosférica: la necesaria para vencer la pérdida de carga en la columna y frascos lavadores.

#### 4.2.2.2 Volumen.-

La presencia de relleno en la columna de absorción, imposibilitaba la determinación del volumen del sistema en contacto, gas-líquido.-

Por ese motivo se prefirió referir todo al volumen de la solución líquida exclusivamente.

Dado que siempre se eliminaba algo de propanona de la solución, durante el pasaje de los gases que contenían cetena el valor asignado a V, fué el promedio entre el volumen inicial y el que quedaba al final de la corrida.

La diferencia entre ambos valores del volumen, oscilaba en la mayoría de los casos alrededor del 10 %, y en casos excepcionales, al 20 %.-

#### 4.2.2.3 Concentración de cetena en el seno del líquido.-

En forma similar a la descrita en 3.3., la cetena en propanona, se dosó agregando un exceso de NaOH 0,5 N y titulando por retorno con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,5 N luego de hervir unos 5 minutos. El indicador utilizado fué la fenolftaleína.

Se observó que la titulación directa con álcali daba resultados más bajos, lo que podría explicarse por la formación de polímeros de cetena o de algún compuesto con el solvente, que no se descomponían a temperatura ambiente, e reaccionaban muy lentamente con NaOH en esas condiciones.

La determinación de C<sub>A<sub>L</sub></sub> en presencia de ác. salicílico resultaba mucho más compleja, y ello se debía a la falta de un método específico para dosar cetena libre en la solución de ác. salicílico.

En efecto, el método utilizado por F.O. Rice y J.Greenberg(64) similar al de C.D. Hurd y M.F. Dull (32) para dosar cetena, basado en la descomposición del ácido oxálico en presencia de piridina como catalizador.



no era más que una modificación de la técnica desarrollada por E.L. Whitford (78) para el dosaje de anhídridos.-

En nuestro caso, la posibilidad de formación de un anhídrido mixto u otro compuesto que diera la misma reacción obligó a descartarlo como método de análisis.-

Per otra parte, si bien F.O. Rice, y colaboradores (65) mencionan la separación de un anh. mixto; C.D. Hurd y J.W. Williams (34) añaden agua a la solución de ácido salicílico acetilada con cetena para descomponer, como dicen ellos, el anhídrido mixto y aparte estudian la formación de anh. mixtos con ácidos mandélico y benzoico y finalmente A.P. Skoldinov, N.V. Smirnova y D.D. Smolin (70), hacen circular cetena por la solución de ácido salicílico hasta formar el anh. mirto y luego hacen reaccionar éste con más ácido salicílico para dar aspirina, los ensayos efectuados aquí no corroboraron lo anterior.-

En ningún caso logró separarse un anh. mixto de ácido acetil-salicílico y ácido acético, tampoco logró hacerse reaccionar el ácido salicílico agregado a una solución por la que habíase hecho circular un gran exceso de cetena, ni aún calentando y agregando ácido sulfúrico para que actuara como catalizador (Ensayos 13, 15, 41 y 50).-

Más curioso aún es el hecho de que, absorbida la cetena en propanona, el ácido salicílico añadido a ella de inmediato no se acetilaba (Ensayos 54 y 55); -contrario esto a lo establecido en las patentes de G.H., Law (49) en las que se absorbe cetena en propanona a temperatura menor de 30°C y se la pone luego en contacto con lo que se desea acetilar.-

Finalmente (Ensayo 41) una porción de solución que había absorbido un buen exceso de cetena, se colocó en un recipiente por el que se hizo circular aire mientras se producía un vacío parcial con una trompa de agua.-

Un degasaje de ese tipo debió haber producido una disminución en la concentración de cetena en exceso, luego de dos horas, cosa que no se observó.-

Todos estos detalles, unidos a lo que ya se mencionó que se observaba durante la titulación de cetena con hidróxido de sodio, dan pie para sospechar la formación de algún compuesto entre la cetena y la propanona como podría ser el acetato de isopropenilo (27) (54) o la formación de un aducto como el que forma con las o-quinonodiazidas (66) o el formado entre la dicetena y la propanona (2).-

Además permiten establecer, con un alto grado de seguridad,

que en el estado actual de la química analítica de la cetena, resulta imposible dosar ésta en forma específica.-

Como consecuencia de ello, y principalmente del ensayo de degasaje, de resultado negativo, se estimó como una primera aproximación que la concentración de la cetena en el seno del líquido,  $C_{AL}$ , era nula en todos los casos.-

Este último podría, en principio estar en contradicción con los valores de solubilidad dados por Dinaburg y Porai-Koshits(14) pero es necesario tener en cuenta que estos autores determinaron la cetena en solución por titulación directa con álcali, con lo cual se encontraban en iguales condiciones que en las experiencias realizadas aquí.

#### 4.2.2.4 Cantidad de materia transferida por unidad de tiempo.-

El valor de la cantidad de materia transferida por unidad de tiempo,  $N_A$ , en el caso de absorción en propanona sola, se calculó, midiendo por titulación con hidróxido de sodio y retornando luego con ácido sulfúrico, tal como se expresó con anterioridad, la cantidad de cetena en la fase líquida y dividiendo luego por el tiempo de duración de la corrida.-

En el caso de absorción en presencia de ácido salicílico,  $N_A$  representaba la suma de la cetena unida al grupo - OH, del ácido salicílico y la que podría estar libre o unida de otra forma, todo dividido por el tiempo de la corrida.-

En ambos casos, la cantidad de cetena absorbida se controlaba mediante la determinación de la cetena que pasaba sin ser absorbida, (fig. 2 V) y la que entraba, calculada a partir de los datos recogidos de la absorción en los frascos T ( Fig. 2).-

En la mayoría de los casos, los valores concordaban dentro de un 10%.-

#### 4.2.3 FORMULA APLICADA PARA EL CALCULO DE LOS COEFICIENTES VOLUMETRICOS DE TRANSFERENCIA DE MASA.-

Como resultado de lo anterior, la fórmula 2 para determinar el coeficiente volumétrico de transferencia de masa, en unidades de fase líquida, tanto para la absorción de cetena en propanona sola, como en ácido salicílico disuelto en la misma, queda:

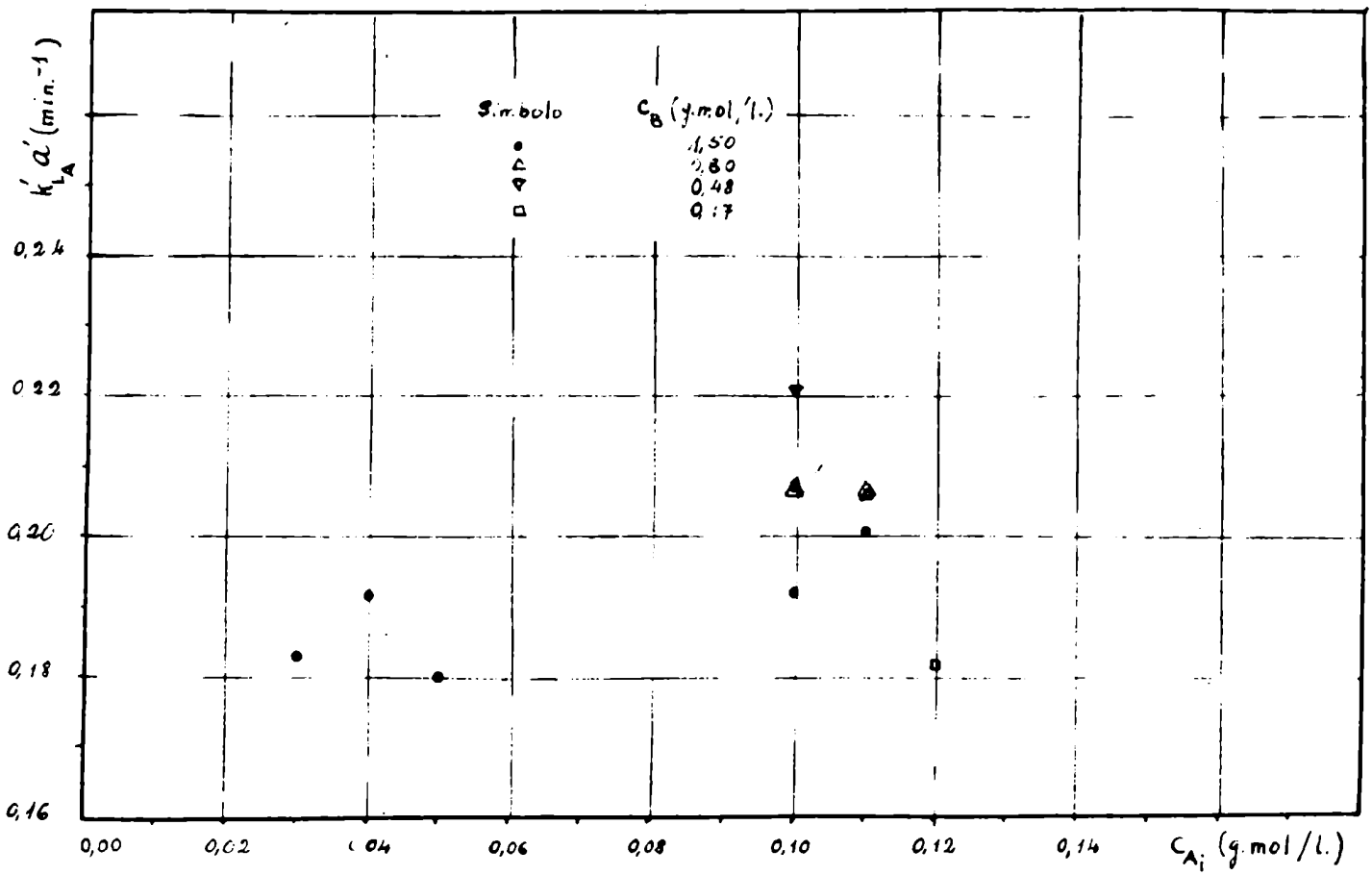


Fig. 3.- Variación del coeficiente volumétrico de transferencia de masa en función de la concentración de ceteno en la interfase.-



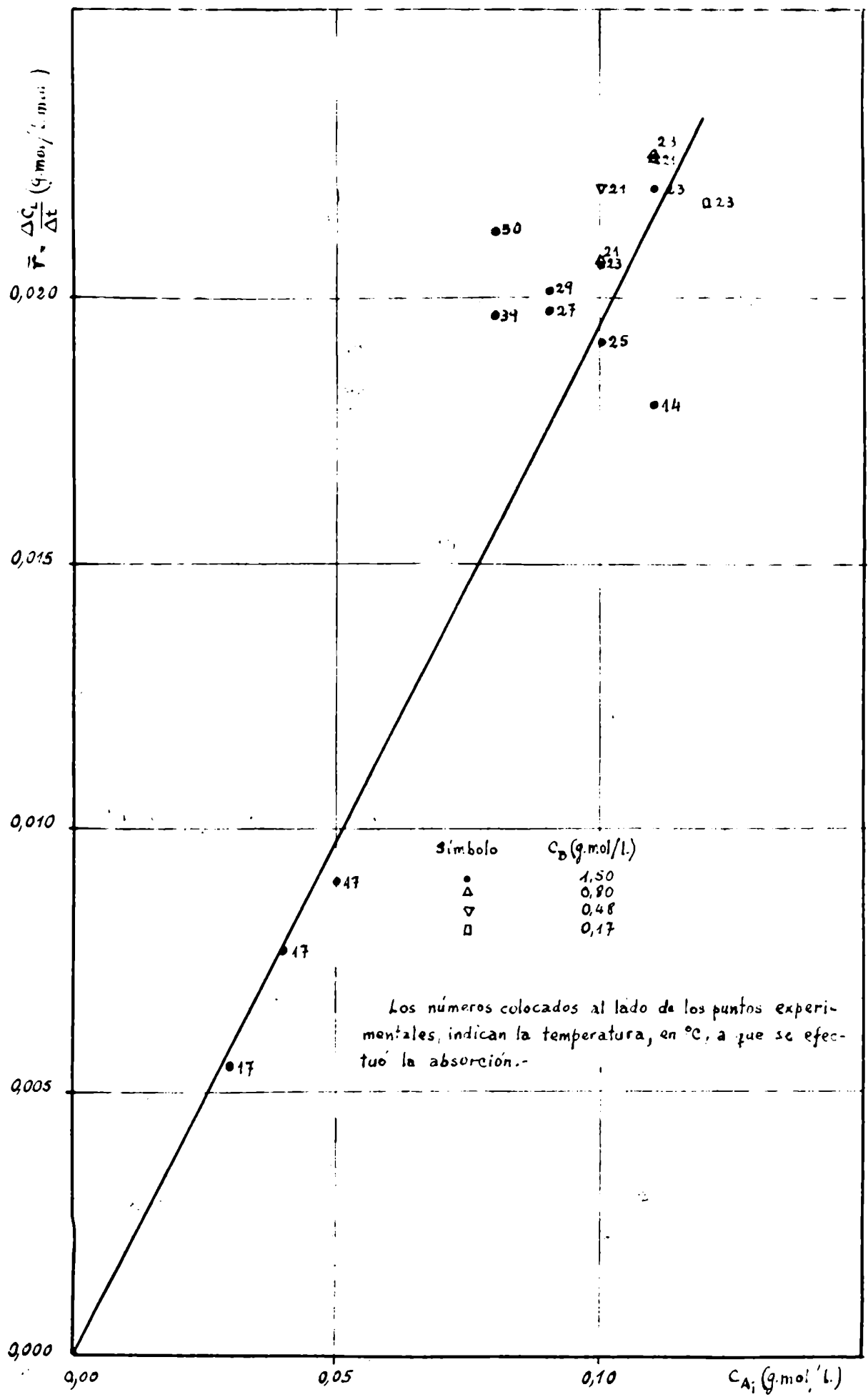


Fig. 4.- Variación de la velocidad de consumo de cetena en solución cetónica de ácido salicílico, en función de la concentración de cetena en la interfase.-

$$k_{L_A} \cdot a = \frac{N_A}{V \cdot C_{A_1}}$$

7

Para individualizar uno de otro se usará como nomenclatura  $k_{L_A} \cdot a$  para la absorción en propanona sola y  $k'_{L_A} \cdot a'$  para la absorción en presencia de ácido salicílico.-

#### 4.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO CINETICO.-

Se efectuaron diversos ensayos en los que se varió el tiempo de pasaje de los gases, el caudal de los mismos, la concentración de ácido salicílico inicial, la concentración de cetena en los gases y la temperatura a que se efectuó la absorción.-

Los resultados obtenidos están tabulados en la tabla N° 6.-

##### 4.3.1 INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION DE CETENA.-

Con el objeto de estudiar cómo afectaba la concentración de cetena en la cantidad absorbida por unidad de tiempo y de volumen

$\frac{\Delta C_L}{\Delta t}$  (siendo  $\Delta C_L$  la cantidad total de cetena absorbida por unidad de volumen y  $\Delta t$  el tiempo de pasaje de gases), y en el coeficiente volumétrico de transferencia de masa en presencia de ácido salicílico,  $k'_{L_A} \cdot a'$ , se inyectó aire por E (fig. 2).-

De esta manera se diluía la cetena en la fase gaseosa, puesto que no se la podía concentrar.- La concentración se variaba modificando el caudal de aire.-

Los ensayos se efectuaron a un caudal total de gases de 1,8 l/min. aprox. y con una concentración inicial de ácido salicílico,  $C_B$ , 1,5 molar.-

En la fig. 3 se representó  $k'_{L_A} \cdot a'$  en función de  $C_{A_1}$ .- Las pequeñas variaciones que se observaron pueden deberse al hecho de que las experiencias se efectuaron a distinta temperatura.- Es muy posible también que esas variaciones estuvieran dentro del error experimental.-

En la fig. 4 se graficó la cantidad de cetena absorbida por unidad de tiempo y de volumen  $\frac{\Delta C_L}{\Delta t}$ , vs. la concentración de cetena en la interfase,  $C_{A_1}$ .-

La relación entre ambos se asimiló a una recta que pasaba por

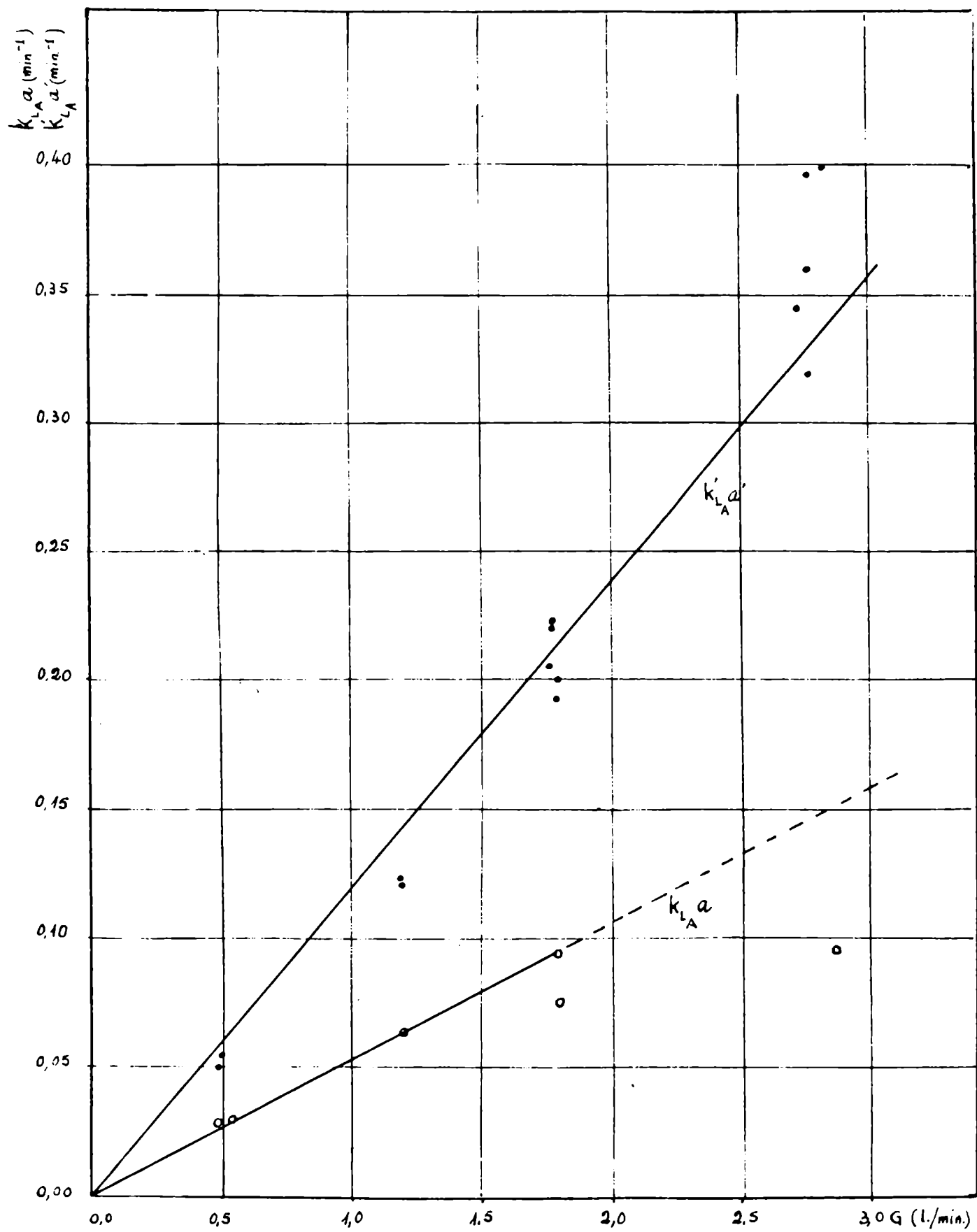


Fig 5.- Variación de los coeficientes volumétricos de transferencia de masa en función del flujo gaseoso.-

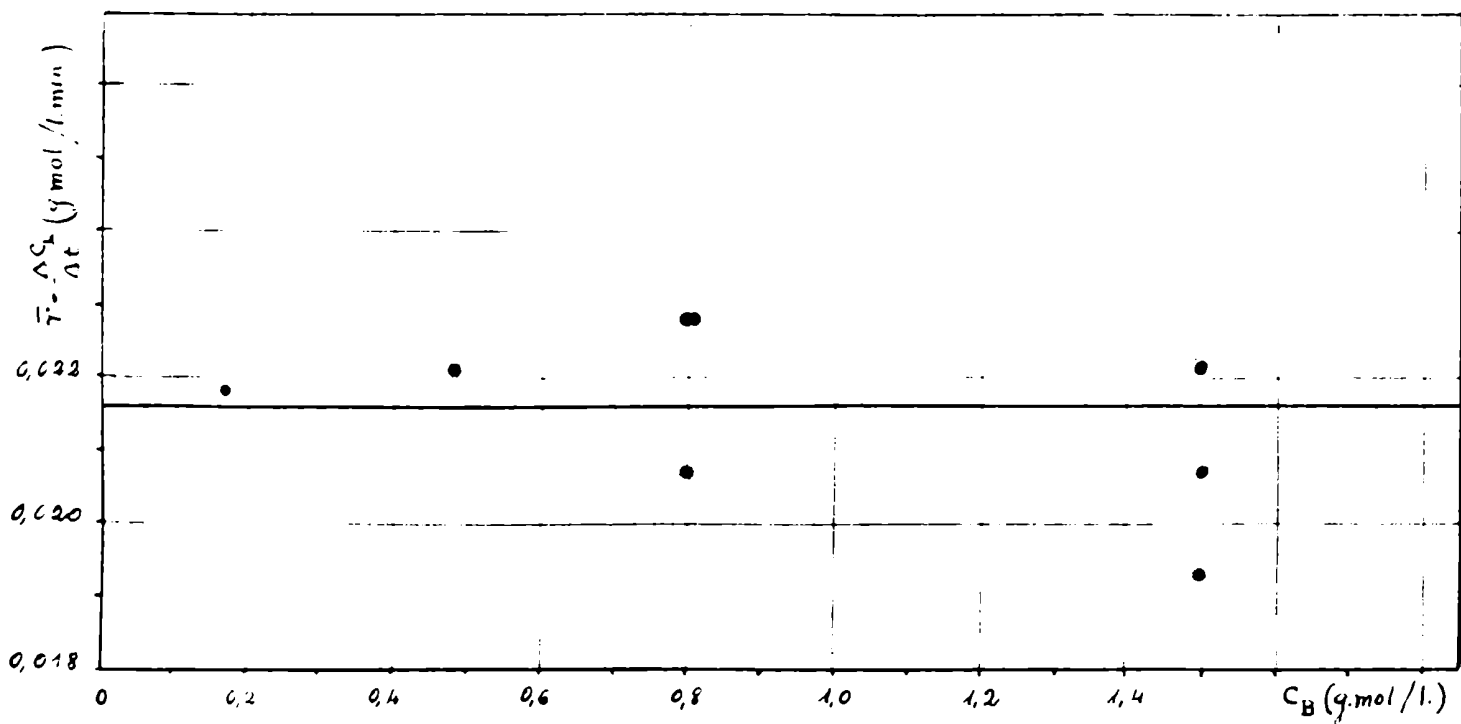


Fig. 7. - Variación de la velocidad de consumo de ceteno en solución cetónica de ácido salicílico, en función de la concentración inicial de éste -

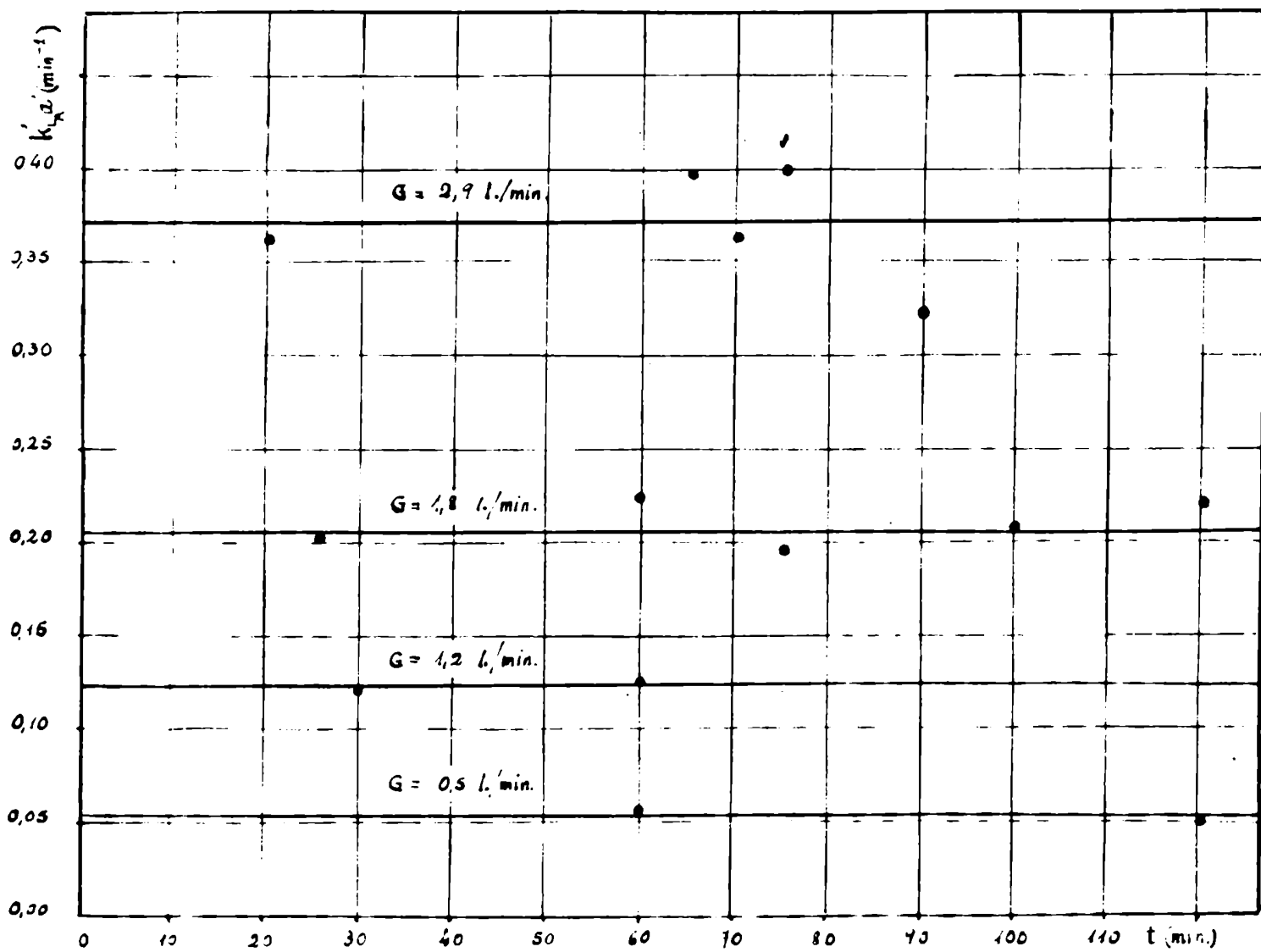


Fig. 6. - Variación del coeficiente volumétrico de transferencia de masa en función del tiempo de purga, de los gases que contienen ceteno a distintas caudales gaseos.

el origen.-

Los valores que más se apartaron fueron aquellos que correspondían a experiencias efectuadas a temperaturas más alejadas del promedio, en el caso de absorción con ácido salicílico.-

Los números que se hallan al lado de cada punto en la fig. 4 indican la temperatura, en °C, a que se realizó la experiencia.-

#### 4.3.2 INFLUENCIA DEL TIEMPO DE PASAJE Y DEL CAUDAL DE LOS GASES DE ENTRADA.-

Se realizaron ensayos a los siguientes caudales: 2,9; 1,8; 1,2 y 0,5 l./min. aprox. tanto para las absorciones con ácido salicílico como para las otras.-

Además, en el primer caso se variaron los tiempos de circulación de gases entre 20 y 90 min. para el caudal de 2,9 l./min ; entre 26 y 120 min. para 1,8 l./min.; 30 y 60 min. para 1,2 l./min y 60 y 120 min. para 0,5 l./min.-

En las fig. 5 y 6 se representaron los coeficientes de transferencia de masa en función de las dos variables, caudal, G, y tiempo, t.-

Se ve que el coeficiente en presencia de ácido salicílico no varía con el tiempo, dentro del rango estudiado y que aumenta en forma lineal al aumentar el caudal.- La mayor dispersión de valores al aumentar el caudal se justifica por la formación de espuma.-

En primera aproximación, el coeficiente volumétrico de transferencia de masa en propanona sola se asimiló a una recta, ya que al máximo caudal sólo se determinó un punto que podría estar afectado de error.-

#### 4.3.3 INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION INICIAL DE ACIDO SALICILICO.-

A un caudal de 1,8 l./min. aprox. se realizaron distintos ensayos variando la concentración inicial de ácido salicílico entre 0,17 y 1,5 mola%.-

Dentro de ese rango de concentraciones podía decirse que la cantidad de materia transferida por unidad de tiempo y de volumen en función de la concentración inicial de ácido salicílico, permanecía constante.

Las variaciones observadas en la fig. 7 se debían más a las diferencias de  $C_{A_1}$  .-

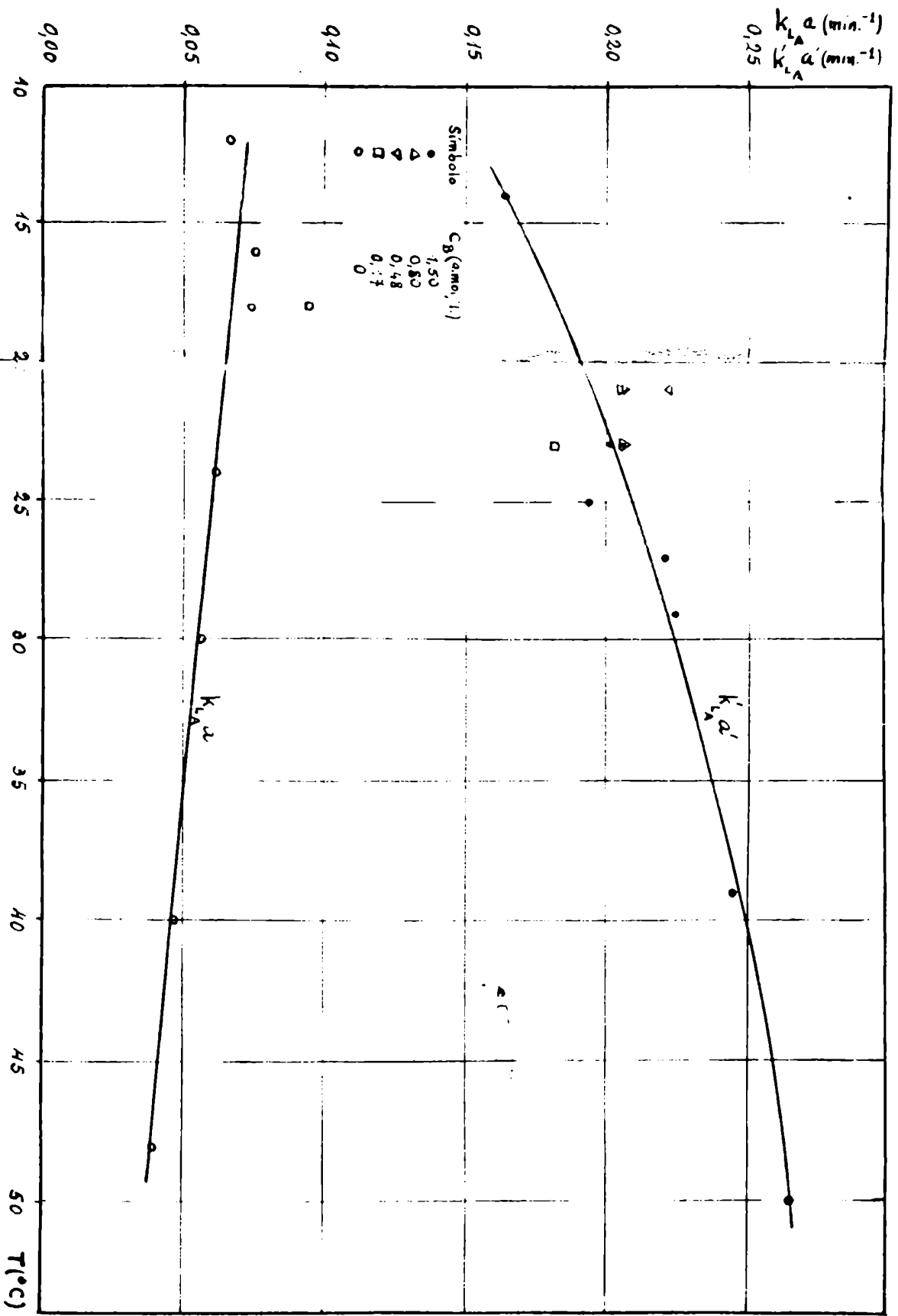


Fig 8.- Variación de los coeficientes volumétricos de transferencia de masa en función de la temperatura.-

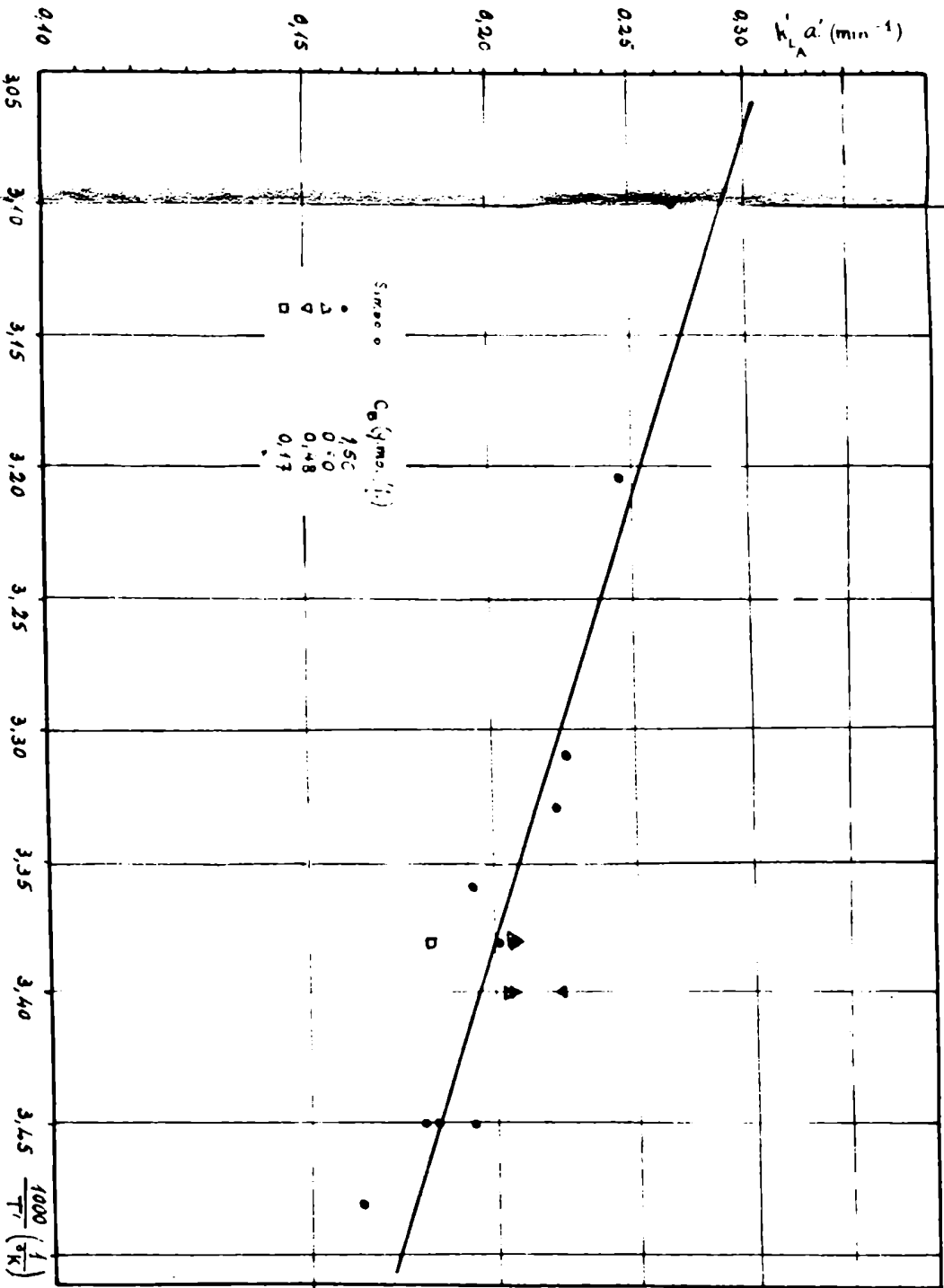


Fig. 2.- Variación del coeficiente volumétrico de transferencia de masa en función de la temperatura.

#### 4.3.4 INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA DE ABSORCIÓN.-

Con un caudal de gases de 1,8 l./min. aprox. se llevaron a cabo distintas experiencias de absorción en propanona y en solución 1,5 molar de ácido salicílico en propanona, a temperaturas comprendidas entre 12° y 50°.-

Llevados a un gráfico (fig. 8) se observó que el coeficiente de transferencia de masa en propanona disminuía en forma prácticamente lineal al aumentar la temperatura, lo que podría explicarse si se supone que el compuesto formado con propanona fuera reversible y se descompusiera con la temperatura.

Por el contrario, el coeficiente de transferencia de masa en presencia de ácido salicílico, aumentaba al aumentar la temperatura.

También se trazó el gráfico de la fig. 9 donde se colocó en ordenadas  $\log k'_{L_A} \cdot a'$  y en abscisas  $\frac{1000}{T'}$  estando  $T'$  expresada en °K.-

Trazada una recta, utilizando el método de cuadrados mínimos resultó:

$$\log k'_{L_A} \cdot a' = 1,127 - 0,54 \frac{1000}{T'} \quad 8$$

Para las reacciones de primer orden se cumple la relación

$$k'_{L_A} = B (k_I D_{A_L})^{0,5} \quad 9$$

Donde:

$k_I$  : Velocidad específica de reacción de primer orden  
(seg.<sup>-1</sup>)

$D_{A_L}$  : Coeficiente de difusión del componente A, ceteno en el líquido (cm.<sup>2</sup> / seg.)

B = Constante para la transformación de unidades  
(0,06 seg.l. / min.cm.<sup>3</sup>)

En consecuencia, multiplicando y dividiendo por el área de contacto por unidad de volumen,  $a'$ , y reordenando, resulta:

$$k_I a'^2 = \frac{(k'_{L_A} \cdot a')^2}{D_{A_L} B^2} \quad 10$$

El coeficiente de difusión podía conocerse aplicando la fórmula de C.R. Wilke (79) y como  $k'_{L_A} \cdot a'$  se midió, pudo determinarse el valor de  $k_I$ .



Hecho esto a 2 temperaturas distintas, supuesto que  $a'$  no variaba se pudo determinar una energía de activación que resultó ser de 2.700 cal/g.mol.-

En consecuencia, la formula 10 podía escribirse así:

$$k_L \cdot a'^2 = a'^2 A e^{-\frac{2700}{RT}} = A' e^{-\frac{2700}{RT}} \quad 11$$

De donde resultó que

$$A' = 20,9 \text{ seg.}^{-1} \text{ cm}^{-2}$$

#### 4.4 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO CINETICO.-

De los resultados obtenidos en los párrafos anteriores, fué relativamente poco lo que pudo deducirse.-

En primer lugar, el aumento de los coeficientes volumétricos de transferencia de masa, tanto en propanona como en solución de ácido salicílico al aumentar el caudal de gases, no resultaba una prueba acerca de que se trataba de una absorción controlada por la resistencia de la película líquida.- Elle se debía al hecho de que, si bien se aumentaba la turbulencia en el líquido, también se producía un aumento en el área de contacto.-

De la observación de la fig. 4, puesto que  $\frac{\Delta C_L}{\Delta t}$  era en forma global una medida de la velocidad de reacción, se podía deducir que se trataba de una reacción de primer orden respecto de la cetena.-

Esto último concuerda con el trabajo de V.B. Falkovskii y V. I. Volkov (22) quienes encontraron que la reacción de la cetena con alcoholes (metílico, etílico, butílico, isobutílico e isocamílico), agua y ácido acético era de primer orden.-

Al mismo tiempo, por igual razón que la expuesta anteriormente, de la fig. 7 podía concluirse que se trataba de una reacción de orden cero respecto del ácido salicílico.-

Por último, mediante la combinación de las fórmulas 9, 11 y 12 y recordando que la velocidad de consumo de cetena por absorción y reacción química podía expresarse  $\bar{r} = \frac{\Delta C_L}{\Delta t} = k_L' \cdot a' C_{A_1}$

queda finalmente:

$$\bar{r} = 4,58 C_{A_1} (D_{A_1})^{0,5} e^{-\frac{1350}{RT}} \text{ (g.mol/l.seg.)}$$

Que resume los resultados cinéticos obtenidos.-

**AGRADECIMIENTO:**

A Fensud S.A. por haber facilitado el ácido salicílico que se utilizó en la mayoría de las experiencias.-



## N O M E N C L A T U R A

- a**: Area de contacto por unidad de volumen, para la absorción de cetena en propanona ( $\text{cm}^2/\text{l.}$ )
- a'**: Area de contacto por unidad de volumen, para la absorción de cetena en soluciones de ácido salicílico ( $\text{cm}^2/\text{l.}$ )
- A**: Constante en la ecuación 11 ( $\text{seg.}^{-1}$ )
- A'**: Constantes en la ecuación 11 ( $\text{seg.}^{-1} \text{cm}^{-2}$ )
- B**: Constante en la ecuación 9 para la transformación de unidades ( $0,06 \text{ seg.l./min. cm}^3$ )
- C**: Concentración de cetena en la fase líquida, en equilibrio con la presión parcial de la cetena en la fase vapor en la ecuación 3 ( $\text{g./100 ml. de solución}$ ).
- C<sub>A G</sub><sup>+</sup>**: Concentración de cetena en la fase líquida en equilibrio con la presión parcial de la cetena en la fase vapor ( $\text{g.mol/l.}$ )
- C<sub>A I</sub>**: Concentración de cetena en la interfase ( $\text{g.mol/l.}$ )
- C<sub>A L</sub>**: Concentración de cetena sin reaccionar, en el seno del líquido ( $\text{g. mol/l.}$ )
- C<sub>B</sub>**: Concentración inicial de ácido salicílico ( $\text{g.mol/l.}$ )
- C<sub>G</sub><sup>-</sup>**: Concentración promedio de la cetena en los gases dentro de la columna ( $\text{g.mol/l.}$ )
- C<sub>G e</sub>**: Concentración de cetena en los gases de entrada ( $\text{g.mol/l.}$ )
- C<sub>G s</sub><sup>-</sup>**: Concentración promedio de la cetena en los gases de salida de la columna ( $\text{g. mol/l.}$ )
- C<sub>L</sub>**: Concentración de la cetena total absorbida ( $\text{g.mol/l.}$ )
- D<sub>A L</sub>**: Coeficiente de difusión de cetena en propanona ( $\text{cm}^2/\text{seg.}$ )
- G**: Caudal de gases ( $\text{l./min.}$ )
- k<sub>I</sub>**: Velocidad específica de reacción de primer orden ( $\text{seg.}^{-1}$ )
- k<sub>L A</sub>**: Coeficiente de película líquida de transferencia de masa para la absorción de cetena en propanona ( $\text{l./min.cm}^2$ )
- k<sub>L A</sub>'**: Coeficiente de película líquida de transferencia de masa para la absorción de cetena en solución de ácido salicílico ( $\text{l./min.cm}^2$ ).
- K<sub>L A</sub>**: Coeficiente total de transferencia de masa en unidades de fase líquida ( $\text{l./min.cm}^2$ )
- M**: Cantidad de cetena que atravesó la columna sin ser absorbida ( $\text{g.mol.}$ )

- $M_A$  : Cantidad total de cetena absorbida (g.mol.)  
 $M_t$  : Cantidad de cetena que entró a la columna (g. mol.)  
 $N_A$  : Cantidad de cetena total absorbida por unidad de tiempo  
 (g.mol/min.)  
 $P$  : Presión parcial de la cetena en la fase gaseosa en la ecuación 3 (mm.Hg)  
 $S$  : Area de contacto gas-líquido (cm<sup>2</sup>).  
 $t$  : Tiempo de pasaje de los gases (min.)  
 $T$  : Temperatura (°C)  
 $T'$  : Temperatura (°K)  
 $V$  : Volumen del sistema gas-líquido en contacto y volumen de la solución líquida sola (l).

#### ABREVIATURAS

ác.	ácido
anh.	anhidrido
aprox.	aproximadamente
B.M.	Baño de María
P.F.	Punto de fusión
p.p.m.	partes por millón

## B I B L I O G R A F I A

- (1) Archetti, A. - Boll. Chim. Farm. 55, 585 y 713 (1916).
- (2) Bader, A.R.; H.S. Gutowsky e I.P. Heeschen - J. Org. Chem. 21, 821 (1956).
- (3) Balthazard, B. - U.S. 749.980 (1904).
- (4) Bayer Co. - Brit. 27.088 (1898). Chem. Ztg. 24, 376, (1900).
- (5) Bayer Co. - Ger. 386.679 (1921).
- (6) Beal, G.D.; y Ch. R. Szalkowski - J. Am. Pharm. Assoc. 22, 36 (1933).
- (7) Berl, E. y A. Kullmann - Ber. 65, 1114 (1932).
- (8) Brzozowski, Z. - Farm. Polska 14, 97 (1958).
- (9) Carswell, T.S. - J. Am. Pharm. Assoc. 16, 306 (1927)
- (10) Cunningham, R.E. - Tesis N° 410. Fac. de Química y Farmacia, La Plata (1959). - Rev. Fac. Cs. Qcas., La Plata 32, 87 (1959).
- (11) Cruz, F. - Tesis N° 229, Escuela de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Médicas, Buenos Aires (1943).
- (12) Daroux, W.G. - J. Appl. Chem. 3, 241 (1953).
- (13) Danishevskii, S.L. - Gigiena i Sanit 21, N° 9, 27 - 32 (1956). C.A. 51, 3884d
- (14) Dinaburg, M.S. y B.A. Porai-Koshits - Zhur. Priklad. Khim. 28, 664 (1955). C.A. 49, 12926f. J. Appl. Chem. U.S.S.R. 28, 631 (1955).
- (15) Dir. Gral. de Estadística de la Nación - Estadística Industrial de 1939, Bs. Aires (1942).
- (16) Dir. Gral. de Estadística de la Nación - Estadística Industrial de 1941, Bs. Aires (1944).
- (17) Dir. Nac. de Estadística y Censos - Anuario Estadístico de la Rep. Argentina, tomo 2, Comercio, 1949 - 1950.
- (18) Dir. Nac. de Estadística y Censos - Anuario Estadístico de la Rep. Argentina, Comercio Exterior, 1951-1954, 1954-1957, 1958.
- (19) Elkins, H.B. - "The Chemistry of Industrial Toxicology" p. 121 - J. Wiley & Sons, Inc., New York - Chapman & Hall, London. 2a. Ed. (1959).
- (20) Fairhall, L.T. - "Industrial Toxicology" p. 368 - The Williams & Wilkins Co., Baltimore, U.S.A. (1949).
- (21) Faith, W.L.; D.B. Keyes y R.L. Clark - "Industrial Chemicals" p. 24. J. Wiley & Sons, Inc., New York - Chapman & Hall, London. 2a Ed. (1957).
- (22) Falkovskii, V.B. y V.I. Volkov - Zhur. Priklad. Khim. 29, 1757 (1956) - C.A. 51, 7071b.

- (23) Farmacopea Nacional Argentina - p. 26-7 y 44-6 - Guillermo Kraft Ltda. Bs. Aires 4a. Ed. (1956).
- (24) Froment, G.; H. Pijcke y G. Goethals - Chem. Eng. Sci. 13, 173-9 y 180-9 (1961).
- (25) Gerhardt, C. - Ann. Chim. Phys. 37, N° 3, 322 (1853).
- (26) Grignard, V.; G. Dupont y R. Loquin - "Traité de Chimie Organique" - t. 8 p. 47 y 72 Ed. (1938), t. 11, fascículo 2, p. 596, 616 y 635 Ed. (1945), Masson & Cie., Paris.
- (27) Gwynn, B.H. y E.F. Degering - J. Am. Chem. Soc. 64, 2216 (1942).
- (28) Hayman, J.L.; L.R. Wagener y E.F. Holden - J. Am. Pharm. Assoc. 14, 388 (1925)
- (29) Hoffmann, F. - U.S. 644.077 (1900).
- (30) Hoffmann, F. - La Roche & Co. Akt. Ges. (A. Sturzenegger) Brit. 858.485 (1961). U.S. 2.863.922 (1958).
- (31) Huntress, E.H. y S.P. Mulliken - "Identification of Pure Organic Compounds" p. 151. J. Wiley & Sons. Inc. New York Chapman & Hall, London. Ed. (1957).
- (32) Hurd, C.D. y M.F. Dull - J. Am. Chem. Soc. 54, 3427 (1932).
- (33) Hurd, C.D.; A.D. Sweet y Ch L. Thomas - J. Am. Chem. Soc. 55, 335 (1933).
- (34) Hurd, C.D. y J.W. Williams - J. Am. Chem. Soc. 58, 962 (1936).
- (35) Industria y Química 21, N° 5/6, 315 (1962).
- (36) Ishihara, K.- Japan 93.490 (1931).
- (37) Jeffreys, G.V. - "The Manufacture of Acetic Anhydride" - The Institution of Chemical Engineers, London, la. Ed. (1961)
- (38) Johnson, H.W. y C.N. Ballard - Pharm. J. 157, 88 (1946)
- (39) Kamlet, J. - U.S. 2.731.492 (1956).
- (40) Kaufmann, A. - Ber. 42, 3482 (1909).
- (41) Kippenberger, C. - Chem. Ztg. 25, 1046 (1901).
- (42) Kirk, R. y D.F. Othmer - "Encyclopedia of Chemical Technology" - t.1 p. 124 ; t.5 p. 797; t. 8 p.109; t.12 p.45 - The Interscience Encyclopedia Inc., New York, la. Ed.
- (43) Kofker, L. - Pharm. Zentralhalle 89, 223 (1950).
- (44) Kofler, L. y H. Sitte - Monatsh. 81, 619 (1950).
- (45) Kolbe, H.- Ann. 113, 125 (1860).
- (46) Kolbe, H. - Ger. 426 (1877),
- (47) Kolbe, H. y E. Lautemann - Ann. 115, 157 (1860).
- (48) Kraut, K. - Ann. 150, 1 (1869).
- (49) Law, G.H. (Carbide & Carbon Chemicals Corp.) - Brit. 397.025 (1933) - Can. 355.618 (1936).

- (50) Lederer, L. - U.S. 671.759 (1901).
- (51) Lonza Elektrizitätswerke und Chemische Fabriken Akt.Ges. Brit. 826.491 (1960).
- (52) Madsen, E.H. - Pharm. Ztg. 54, 209 (1909).
- (53) Márquez, A.R. y L.M. Alvarez - Industria y Química 12, 86 y 127 (1950).
- (54) Mawer, F.C. - U.S. 2.684.980 (1954) - Ger. 934.825 (1955).
- (55) Monsanto Chem. Co. - Brit. 784.277 (1957).
- (56) Morey, G.H. - Ind. Eng. Chem. 31, 1129 (1939).
- (57) Muller, J.A. y E. Peytral - Bull. Soc. Chim. 2, N° 5, 1462 (1935).
- (58) Nametkin, S.S. y A.J. Fedoseeva - Sintezy Dushistykh Veshchestv, Sbornik Statei 1939, 199 Khim. Referat. Zhur. 1940, N° 4, 116.
- (59) Nightingale, D.A. (Ketoid Co.) - U.S. 1.604.472 (1924) Brit. 237.574 (1925).
- (60) Norwich Pharmacal Co. - Brit. 896.715 (1962).
- (61) Piria, R. - Comp. Rend. 7, 935 (1838) - Ann. Chim. Phys. 69, N° 2, 298 (1838).
- (62) Polly, O.L. (Union Oil Co. of California) U.S. 2.963 412 (1960).
- (63) Putnam, M. - Ind. Eng. Chem. 16, 778 (1924).
- (64) Rice, F.O. y J. Greenberg - J. Am. Chem. Soc. 56, 2132 (1934).
- (65) Rice, F.O.; J. Greenberg, Ch. E. Waters y R.E. Vollrath - J. Am. Chem. Soc. 56, 1760 (1934).
- (66) Ried, W. y R. Dietrich - Naturwissenschaften 47, 445 (1960)
- (67) Schmidlin, J. y M. Bergman - Ber. 43, 2821 (1910).
- (68) Schmitt, R. (Heyden Co.) - Ger. 33.635 (1886).
- (69) Seifert, R. (Heyden Co.) - Ger. 38.742 (1886).
- (70) Skoldinov, A.P.; N.V. Smirnova y D.D. Smolin - U.S.S.R. 66.328 (1946).
- (71) Slagh, H.R. (Dow Chemical Co.) - U.S. 2.209.019 (1940).
- (72) Staudinger, H. - Ber. 38, 1735 (1905).
- (73) Tsakalotos, D.E. y S. Horsch - Bull. Soc. Chim. 17, N° 4, 186 (1915).
- (74) Tsukervanik, I.P. e I.A. Ernolenko - Bull. Univ. Assie Centrale 22, 215 (1938).
- (75) Tsuzuki, Y. y M. Sawada - Science (Japan) 20, 86 (1950).
- (76) Ullmann, F. - "Enciclopedia de Química Industrial" - t.4, Sección 3, p. 55; trad. española, Ediciones G.Gili S.A., Bs. Aires, 2a. Ed. (1959).-

- (77) Van Alphen, J. - Rec. Trav. Chim. P. Bas 44, 838 (1925)  
(78) Whitford, E.L. - J. Am. Chem. Soc. 47, 2939 (1925).  
(79) Wilke, C.R. - A.I. Ch. E. Journal 1, 264 (1955).  
(80) Wilmore, N.T.M. - J. Chem. Soc. 91, 1938 (1907).  
(81) Wehlgemuth, J. - Therapeut. Monatsch. 13, 276 (1899)  
Chem. Zentr. 1, 1294 (1899).--

*Dunningham*

*Ly*

*W. A. Rief*



Tabla N° 1. - Acetilación de ácido salicílico con cetena en soluciones de éter y ácido acético.

Ensayo N°	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	Observaciones	
	g/mol	g/mol/l.	Cataliz	Vol. inicial	Vol. final	Vol. des-pues de lavar columna	Temp. inicial	Temp. final	Caudal promedio acetona entrada al horno	Temp. máx. promedio del horno	Temp. de salida de cetena	Velocidad de salida	Columna entrada	Concentrac. cetena en gas de entrada	Cetena sin absorbt.	Cetena unida al grupo -OH	Cetena absorbida no unida al grupo -OH		
13	0,10	0,247	-	405	220	245	13	12	8,4	753	30	2,85	0,35	4,1	0,20	0,10	0,056	Se formaba mucha espuma, sobre todo al comienzo. - Luego disminuía al bajar el volumen de la solución. Al final la solución quedaba de tono amarillento. A la solución entraba propanona arrastrada por los gases.	
14	0,10	"	-	405	310	350	13	12	8,0	761	15	2,80	0,19	4,5	0,10	0,05	0,040		
15	0,15	0,370	-	405	225	287	13	13	7,3	771	30	2,90	0,36	4,1	0,14	0,144	0,078		
16	0,15	"	-	405	210	270	14	14	6,5	780	30	2,90	0,34	3,9	0,14	0,124	0,073		
17 <sup>a</sup>	0,09	---	-	396	185	243	14	14	6,7	786	30	2,98	0,28	3,1	0,10	0,15	0,136		
18 <sup>a</sup>	0,250	0,618	-	425	440	487	19	19	7,4	725	30	2,40	-	-	0,08	-	-		No se formaba espuma. La solución era inicialmente amarillenta y luego se oscurecía más. Entraba propanona arrastrada por los gases.
19	0,30	0,69	(H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> 98% 2 gotas)	435	468	515	22	24	6,9	737	30	3,24	-	-	0,09	-	-		

\* Se partió de aguas madres del ensayo N° 16 que tenían 0,06 moles de aspirina y 0,05 moles de cetena no unida al -OH. - El valor de M se obtuvo deduciendo de P y Q estos valores.

Tabla N° 2. - Aspirina obtenida de soluciones de éter y ácido salicílico. - (ver Tabla N° 1)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J		
Ensayo N°	Ac. salicílico inicial	Vol. solue. original	Vol. parte alícuota	Vol. concn. trado	Cetena entrada a grupo -OH	Cantidad obtenida	Aspirina contenida en la cantidad obtenida	Aspirina obtenida 100%	Rendim. aspirina respecto ac. salicílico inicial.	Rendim. aspirina respecto a E		
	g.mol	ml.	ml.	ml.	g.mol	g.	%	g.mol.	%	%		
								$\frac{E \times G \times B}{100 \times C \times D}$	$\frac{H \cdot 100}{A}$	$\frac{H \cdot 100}{E}$		
43	0,10	245	100	--	0,10	7,19	94,5	0,093	93	93		
14	0,10	350	100	80	0,05	1,14	96,5	0,021	21	42		
14	0,10	350	100	aprox. 12	0,05	2,77	--	--	--	--		
16 (2)	0,15	287	200	--	0,144	13,83	99,3	0,109	73	36		
16	0,15	270	200	10	0,124	9,41	98,1	0,069	46	56		
17 (3)	0,09	243	238	50	0,15	11,5	99,0	0,064	71	43		
18	0,25	487	477	147	--	14,8	96,4	0,081	32	--		
19	0,30	515	480	150	--	9,8	95,6	0,056	18	--		

- (1) Respecto a las variaciones del P.F. de la aspirina ver bibliografía. [(6), (9), (23), (28), (31), (38), (44), (52), (55), (65), (75)]
- (2) La evaporación se efectuó dejando la solución al descubierta, a temperatura ambiente.
- (3) Se partió de aguas madres del ensayo N° 1 que contenían 0,06 moles de aspirina.

Aspecto de los cristales	P.F. (1)	Observaciones
Aspecto de los cristales		
	°C	
Aspirina, pulverulentos, de fuerte olor	--	
Aspirina, pulverulentos, de olor picante	133-135	Contenían ac. salicílico libre.
Aspirina, picante	--	
Aspirina, grandes. - Los más grandes al microscopio.	135-136	La evaporación se hizo en forma lenta.
Aspirina, levemente amarillentos, de olor picante.	135-136	
Aspirina, claro, de olor picante	128-130	
Aspirina, blanco, liviano	126-127	El lavado se hizo con agua. - Contenían ac. salicílico libre.
Aspirina, grisáceo, liviano	128-129	El lavado se hizo primero con ac. acético y luego agua. - Contenían ac. salicílico libre.

Tabla N° 3.- Acetilación de ácido salicílico con cetena en s

Ensayo N°	A Ac. salicílico (1)	B Concentr. g.mol/L	C Cataliz. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 96%	D Vol. inicial ml.	E Vol. final ml.	F Vol. después de lavar la columna ml.	G Temp. inicial °C	H Temp. final °C	I Caudal promedio proporcional a la entrada al horno ml./min.	J Temp. máx. promedio del horno °C
1	0,35	1,27	10	-	-	-	21	45	8,5	733
2	0,70	1,27	2	-	-	-	24	26	7,2	795
3	0,70	1,27	2	-	-	-	27	29	7,0	765
4	0,70	1,27	2	-	-	-	23	28	7,5	741
5	0,70	1,27	2	-	580	-	24	27	7,5	775
6	0,70	1,5	2	-	-	-	26	27	7,8	780
7	0,70	1,5	2	447	{ 360 <sup>(2)</sup> 427	-	28	26	8,2	- -
8	0,70	1,5	2	450	425	-	22	26	7,7	733
9	0,70	1,5	2	457	370	-	25	28	8,3	766
10	0,70	1,5	0	457	375	-	24	27	8,1	752
11	0,70	1,5	2	445	370	432	24	25	8,0	740
12	0,43	0,9	vestigio	468	450	-	21	21	8,0	763
20	0,70	1,5	0	463	423	487	30	28	6,9	758
21	0,70	1,5	0	468	407	493	24	24	7,1	777

(1) En los ensayos del 1 al 7 y del 10 al 12 inclusive se utilizó ác. salicílico comercial de 96% de

(2) El valor 360 ml. es el realmente medido.- El de abajo es el que se supone que debería

(3) Es dudoso este valor.

(4) Es evidente que la cetena formó otro compuesto porque no pudo acetilarse más de

(5) No pudo calcularse porque en la solución inicial había cetena.-

(6) Idem. (4).

cetena en solución de propanona.-

I	J	K	L	M	N	O	P	Q	
Caudal promedio propanona entrada al horno	Temp. máx. promedio del horno	Tiempo pasaje cetena	Caudal gas entrada	Cetena entrada	Concentrac. cetena en gas de entrada	Cetena sin absorber	Cetena unida al grupo -OH	Cetena absorbida no unida al grupo -OH	Observaciones
ml./min.	°C	min.	l./min.	g.mol	$\frac{M}{K.L}$	g.mol	g.mol	g.mol	
8,5	733	30	-	-	-	-	-	-	No se refrigeró la columna.
7,2	795	60	-	-	-	0,03	-	-	
7,0	765	60	-	-	-	-	-	-	
7,5	761	45	-	-	-	0,03	-	-	La propanona usada como solvente era destilada.
7,5	775	56	-	-	-	0,05	-	-	
7,8	780	90	-	-	-	0,07	-	-	
8,2	-	120	-	2,23	-	0,26	0,64	1,14	
7,7	733	23	-	0,38	-	0,02	0,16	0,17 <sup>(5)</sup>	Durante la acetilación se fueron sacando muestras.
8,3	766	60	-	0,79	-	0,05	0,45	0,30	
8,1	752	90	-	1,36	-	0,07	0,70	0,58	
8,0	740	118	-	1,95	-	0,10	0,77 <sup>(4)</sup>	1,08	Se partió de aguas madres del Ens. N° 11 con 0,27 g.mol de aspirina.
8,0	763	55	-	-(8)	-	0,04	0,66	0,73	
6,9	768	30	2,58	0,22	4,1	0,02	0,29	0,01	
7,1	777	90	2,86	1,18	4,6	0,05	0,73 <sup>(6)</sup>	0,40	

comercial de 96% de título.- En el 8 y 9 ác. salicílico bro-análisis.- En el 20 y 21 ác. salicílico técnico de título 99,9%.-  
 pose que debía haber tenido si no se hubieran sacado muestras.-

tilarse más de 0,70 g.mol.

Tabla N° 4.- Aspirina obtenida de soluciones de pirocena (ver tabla N° 3)

Ensayo N°	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	P.F.	
	g/ml	ml.	ml.	ml.	ml.	g/ml.	g.	%	g/ml.	%	$\frac{I \cdot J}{K}$	°C	
	Aspirina	Vol. original soluc. Cita	Vol. parte alicuota	Amez. agregada	Vol. concentrado	Conc. entrada	Cantidad por cada unidad	Aspirina controlada	Aspirina contenida	Aspirina respecto a la cantidad potencial	Aspirina respecto a la cantidad potencial	Aspecto de los cristales	
1	0,35	-	total	400	-	-	0	-	-	-	-	-	127-129
2	0,70	-	total	1000	-	-	430	-	-	-	-	-	136-138
3	0,70	-	total	-	para analizar	-	320	100	0,18	25	-	-	133-134
4	0,70	-	total	-	para analizar	-	233	73,2	0,12	17	-	-	-
5	0,70	580	total	1000	320	-	412	75	-	-	-	-	-
							387						
							2216	57,7	0,33				114-116
							814	52,1	0,27				113-124
							966	73,7	0,25				114-121
							477	76,4	0,12				-
							0,69	72,6	0,16				-
							0,22	41,3	0,11				-
							303	31,1	0,08				-









Tabla N° 5. - Ensayos de recristalización de aspirina.

Ensayo N°	Cantidad aspirina cruda	Aspecto de la aspirina cruda	P. F. aspirina cruda	Título aspirina cruda	Solvente	Cantidad de solvente	Carbon vegetal	Cantidad obtenida	Aspecto de la aspirina recristaliz	P. F. aspirina recrist.	Título aspirina recrist.	Rendim.	Observaciones
1-(2)	-	Blancos, algo sucios	127-129	-	Etanol-agua (4+4)	-	Si	-	Blancos.	131°	-	-	Se separó una pequeña porción de liq. oscuro y denso.
10-(7)	30	Color castaño, gris	-	99,2	"	-	Si	2,37	Blancos, algo sucios	-	100	79	Se disolvió a 45-60° durante 1/2-3/4 hr. reposando el solvente. Luego se fue enfriando con hielo hasta 45° mientras se agregaban 11 ml. de H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> -H <sub>2</sub> O (4+90).
9-(7)	20	Color castaño, gris	-	99,2	Etanol 96°	4	no	0,38	Blancos	-	-	19	
2-(2)	-	Blanco, sucios	127-129	-	Propanona-agua (4+4)	-	Si	-	Blancos	131-132	-	-	Se separó una pequeña porción de liq. oscuro y denso.
3-(2)	43,0	Blancos, sucios	127-129	-	"	-	Si	32,0	-	130-132	100	74	Los crist. obtenidos son los (d)(e)(f)(g)(h) e (i) del ensayo N° 5 de la Tabla N° 4.
4-(5)	50,0	Castaño, gris.	-	-	"	200	no	-	Blancos	-	-	-	Se separó primero liq. oscuro que solidificó. Al agregar más agua se separaron cristales blancos.
7-(6)	-	Castaño, gris	-	99,2	"	-	Si	-	Blancos	-	-	-	
5-(6)	10,0	Castaño, gris	-	99,2	Cl <sub>2</sub> C-Ac <sub>2</sub> O (10+1)	80	Si	-	-	-	-	-	No cristalizó nada (1)
6-(6)	-	Castaño, gris	-	99,2	Cl <sub>2</sub> C	-	no	-	Amarillentos	-	-	-	
8-(6)	5,0	Castaño, gris	-	99,2	Cl <sub>2</sub> C	124	Si	1,3	Blancos	127	-	26	
11-(13)	6,1	grises, fuerte olor	-	94,5	Eter etílico	105	no	2,16	Griseses, olor.	132-135	100	35	
12(57)	9,0	Castaño, gris	-	98,0	Acético glacial	21	no	4,3	Blancos, livianos	132-133	100	47	Se lavó primero con 19 ml. de ac. acético y luego con 600 de agua.

(1) Se concentro la solución, pero al enfriar se formó una opalescencia sin llegar a precipitar. Concentrado más tiempo se formó una jalea color negra y olor similar al salicilato de metilo que enfriado se transformó en un sólido frágil de aspecto vidrioso, insoluble en propanona, pero en caliente.

Tabla N° 6.- Absorción de cetena en propanona y en solución

	t	M <sub>t</sub>	M <sub>A</sub>	M	G	C <sub>g1</sub>	C <sub>g2</sub>	C <sub>g3</sub>
Ensayo N°	Tiempo de pasaje de gases	Cetena circulada	Cetena absorbida	Cetena sin absorber	Caudal de gas	Concentr. cetena en gases de entrada	Concentr. promedio cetena en gases de salida	Conc. prom. cetena en gas
						$\frac{M_t}{t \times G}$	$\frac{M}{t \times G}$	$\frac{C_{g1}}{C_{g2}}$
	min.	g.mol	g.mol	g.mol	l./min.	g.mol/l.	g.mol/l.	g.mol
21	90	1,18	1,13	0,05	2,86	0,0046	0,0002	0,00
22	65	0,77	0,75	0,02	2,87	0,0041	0,0001	0,00
23	70	0,74	0,71	0,03	2,82	0,0037	0,0001	0,00
24	20	0,166	0,16	0,006	2,87	0,0029	0,0001	0,00
25	75	0,93	0,90	0,03	2,92	0,0042	0,0001	0,00
26	60	0,56	0,54	0,02	1,78	0,0052	0,0002	0,00
27	120	1,10	1,07	0,03	1,78	0,0051	0,0001	0,00
28	100	0,95	0,92	0,03	1,77	0,0054	0,0002	0,00
29	75	0,68	0,65	0,03	1,79	0,0051	0,0002	0,00
30	26	0,27	0,26	0,01	1,79	0,0058	0,0002	0,00
31	25	0,25	0,24	0,01	1,79	0,0056	0,0002	0,00
32	40	0,37	0,35	0,02	1,81	0,0051	0,0003	0,00
33	50	0,50	0,48	0,02	1,78	0,0066	0,0002	0,00
34	60	0,36	0,34	0,02	1,19	0,0050	0,0003	0,00
35	30	0,18	0,166	0,014	1,20	0,0050	0,0004	0,00
36	60	0,16	0,15	0,01	0,50	0,0053	0,0003	0,00
37	120	0,35	0,33	0,02	0,49	0,0060	0,0003	0,00
38	30	0,28	0,26	0,02	1,79	0,0052	0,0004	0,00
39	30	0,27	0,25	0,02	1,80	0,0050	0,0004	0,00
40	10	0,10	0,087	0,013	1,76	0,0057	0,0007	0,00
41	60	0,56	0,54	0,02	1,78	0,0052	0,0002	0,00
48	60	0,26	0,24	0,02	1,78	0,0024	0,0002	0,00

50	05	0,27	0,24	0,03	1,78	0,0014	0,0002	0,001
51	35	0,35	0,33	0,02	1,79	0,0056	0,0003	0,002
42	20	0,18	0,16	0,08	1,80	0,0050	0,0022	0,003
43	10	0,046	0,062	0,034	1,78	0,0054	0,0019	0,003
44	15	0,18	0,08	0,10	2,81	0,0042	0,0023	0,003
45	20	0,12	0,077	0,045	1,20	0,0050	0,0019	0,003
46	20	0,066	0,048	0,018	0,48	0,0069	0,0019	0,004
47	20	0,068	0,047	0,021	0,53	0,0064	0,0020	0,004
52	20	0,17	0,04	0,13	1,81	0,0047	0,0036	0,004
53	30	0,17	0,054	0,116	1,69	0,0050	0,0034	0,004
54	30	0,18	0,07	0,11	1,76	0,0051	0,0031	0,004
55	20	0,18	0,08	0,10	1,79	0,0050	0,0028	0,003
56	20	0,17	0,09	0,08	1,80	0,0047	0,0022	0,003
57	20	0,18	0,10	0,08	1,78	0,0051	0,0022	0,003

60000  
 50000  
 40000  
 30000  
 20000  
 10000  
 0  
 10000  
 20000  
 30000  
 40000  
 50000  
 60000

Mezcla de ácido salicílico.-

P	C <sub>Ai</sub>	V	T	C <sub>B</sub>	
Presión parcial	Concentr. cetena en la interfase	Volumen promedio solución	Temp.	concentr. inicial de ác. salicílico	Coficiente volumétrico de transferencia de masa k <sub>LA</sub> y k' <sub>LA</sub>
22,4x760	$\left(\frac{P}{1,36T-301,3}\right)^{0,75}$				$\frac{M_A}{t \times V \times C_{A_i}}$
mm. Hg	g.mol/l.	L.	°C	g.mol/l.	min. <sup>-1</sup>
40,9	0,09	0,437	24	1,5	0,319
35,7	0,07	0,416	29	1,5	0,396
32,3	0,07	0,420	26	1,5	0,345
25,6	0,05	0,445	26	1,5	0,360
36,6	0,07	0,430	28	1,5	0,399
46,0	0,09	0,446	29	1,5	0,224
44,3	0,09	0,449	27	1,5	0,221
47,7	0,10	0,445	23	1,5	0,206
45,1	0,10	0,453	25	1,5	0,193
51,1	0,11	0,453	23	1,5	0,201
49,4	0,11	0,423	21	0,8	0,206
46,0	0,10	0,422	21	0,8	0,207
49,4	0,11	0,422	23	0,8	0,207
45,2	0,10	0,460	22	1,5	0,123
46,0	0,10	0,457	21	1,5	0,121
47,7	0,10	0,456	23	1,5	0,055
54,5	0,12	0,456	23	1,5	0,050
47,7	0,08	0,440	34	1,5	0,246
46,0	0,11	0,462	14	1,5	0,164
54,5	0,12	0,400	23	0,17	0,181
46,0	0,10	0,407	21	0,48	0,221
32,1	0,05	0,444	17	1,5	0,180
47,7	0,08	0,430	17	1,5	0,194

8	25
8	25
8	55
8	75
8	55
8	65
8	17
8	24
8	54
8	44
8	34
8	24
8	15
8	05

13,6	0,03	0,416	17	15	0,183
50,2	0,08	0,443	50	1,5	0,266
61,3	0,15	0,438	16	0	0,076
62,1	0,15	0,438	18	0	0,094
55,3	0,13	0,433	18	0	0,095
58,7	0,14	0,436	17	0	0,093
75,0	0,19	0,437	16	0	0,029
71,5	0,18	0,437	17	0	0,030
70,6	0,12	0,422	48	0	0,040
71,5	0,13	0,430	40	0	0,048
69,8	0,14	0,434	30	0	0,058
66,4	0,15	0,434	24	0	0,061
58,8	0,14	0,435	18	0	0,074
62,1	0,17	0,438	12	0	0,067

87
17
40
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Tabla N

Tier  
d  
pas  
L 9