

# — ANALES —

## DE LA ASOCIACION DE QUIMICA Y FARMACIA DEL URUGUAY

Avda. AGRACIADA 1464 [Piso 14] MONTEVIDEO - URUGUAY

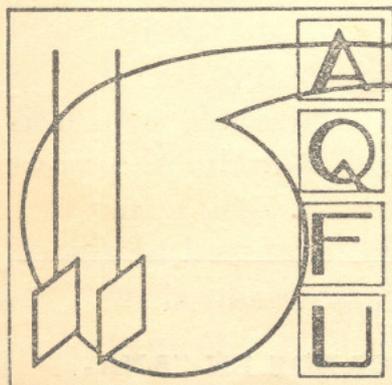
Director: Dr. JOSÉ ANTONIO GALLI



### SUMARIO

Págs.

CANO MAROTTA, CAYETANO. — El coeficiente térmico de la conductividad de la leche .....	3
CHIARINO, JUAN CARLOS. — Revisión de las reacciones de caracterización de las metilxantinas y modificaciones de algunas técnicas que permiten su individualización simultánea y comparativa .....	13
CHIARINO, JUAN CARLOS y MONFORT DE OLASCUAGA, HILDA. — Ensayo de un método para la determinación cuantitativa del poder proteolítico y amilolítico de las sustancias medicamentosas que contienen enzimas proteolíticas y amilolíticas .....	28
OLIVERO, JUAN J. — Sobre la preparación del cloramfenicol inyectable	31
ONETTO, ERCILIA I. y CATALDI, MARIA ESTER. — Estudio de los compuestos mercuriales utilizados como diuréticos .....	36
RODRIGUEZ, MARIA LUISA y BALESTIE, ISABEL. — Contribución al estudio químico funcional de analgésicos sintéticos de acción similar a la morfina .....	43
ROLANDO SUAREZ, LUIS. — Procedimientos y ensayos de dosificación hidrovolumétricos del metil arsenato sódico .....	49
SAREDO, JUAN F. — Ordenamiento de una marcha sistemática general simultánea para aniones y cationes .....	58
SAREDO, JUAN F. — Investigación rápida de aniones que dan productos volátiles en medio ácido .....	68



TOMO 51 N.º 2

AÑO 1951

# Procedimientos y Ensayos de Dosificación Hidrovolumetricos del Metil Arsinato de Sodio

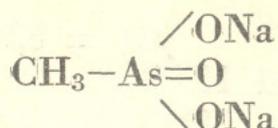
LUIS ROLANDO SUAREZ

JEFE DE SECCION DEL INSTITUTO DE QUIMICA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA. — MONTEVIDEO (URUGUAY)

## CONSTITUCION

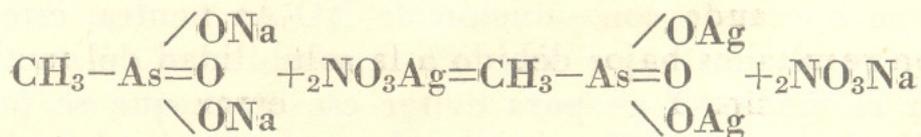
El metil arsinato de sodio tiene una constitución molecular:



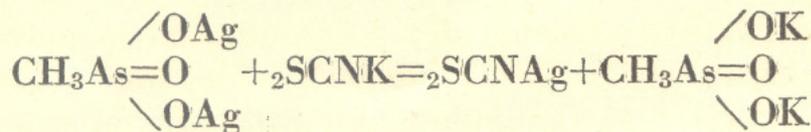
## DOSIFICACION

### A) Procedimiento de dosificación por precipitación

El procedimiento más seguido era el de precipitarlo como metilarsinato de plata:



Se hace un retorno o sea que se utiliza un volumen determinado y en exceso de solución de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  valorado y se determina el excedente de dicha solución mediante la adición de  $\text{SCN}^-$  0,1 N en presencia de alumbre férrico como indicador. Es necesario proceder a la filtración operando sobre una porción alícuota del filtrado para determinar el exceso de  $\text{NO}_3\text{Ag}$ . Si no se separa el metilarsinato de plata, al dejar caer el  $\text{SCN}^-$ , se produce la reacción:



por ser el SCNAg más insoluble.

Además la solución valorada de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  debe ser neutra. Generalmente se acostumbra agregar al prepararla como conservador 1 ml de  $\text{HNO}_3$  conc. ‰ para evitar una posible reducción. Y esa acidez es suficiente para que la precipitación del metilarsinato de plata sea incompleta, acusando unos resultados tan bajos que no se pueden considerar datos analíticos. Así operando con un metilarsinato de la casa "European Drug Company" obtuve con una solución de nitrato de plata neutro una pureza de 98,93 ‰ y si era ácido (contenía 1 ml de  $\text{HNO}_3$  ‰) los datos obtenidos para dos determinaciones realizadas en forma completamente idéntica fueron de 43,72 y 44,67 ‰. Luego de efectuado este ensayo, hallé un trabajo de Jacquemain y Mistroff referente a la influencia de la acidez en la dosificación del metilarsinato disódico por el nitrato de plata <sup>(1)</sup>.

Estos autores ensayaron este procedimiento argento sulfocianimétrico propuesto por Fallière y Adrian y Trillat para la dosificación del metilarsinato disódico. Jacquemain y Mistroff dosificaron el metilarsinato disódico usando una solución de nitrato de plata neutra 0,1 N (pH = 6,8), conteniendo 0,5 ml de ácido nítrico ‰ (pH = 2,8), con 1 ml de ácido nítrico ‰ (pH = 2,3) y con 2 ml de ácido nítrico ‰ (pH = 2). Y los datos que ellos obtuvieron fueron los siguientes:

$\text{NO}_3\text{Ag}$ 0,1 N neutro	pH = 6,8	Pureza 98,63 a 98,70
" "	y 0,5 ml $\text{HNO}_3$ ‰	" 72,15
" "	y 1 ml $\text{HNO}_3$ ‰	" 49,75
" "	y 2 ml $\text{HNO}_3$ ‰	" 19,19

Estos autores terminaban dicho trabajo diciendo que el método de Fallière, Adrian y Trillat daba *resultados satisfactorios* si la solución argéntica 0,1 N es *rigurosamente neutra*.

Pero aún operando con solución de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  neutra, este procedimiento daba resultados bajos debido a la solubilidad del metilarsinato disódico en el medio. Y es para evitar ese error que se propuso al hacer el cálculo, restar 0,25 ml del volumen gastado de sulfocianuro 0,1 N <sup>(2)</sup>.

#### B) Procedimiento de dosificación por oxidación-reducción

Actualmente se sigue más el procedimiento yodimétrico, que consiste en:

- Mineralizar la molécula por una acción oxidante en medio alcalino y vía húmeda;
- Llevar después el  $\text{As}^{++++}$  a  $\text{As}^{+++}$  por el KI en medio ácido;

- c) Efectuada la reducción del As se elimina la mayor parte del I liberado en la oxidación-reducción por volatilización al baño maría y el remanente por una adición exacta y gota a gota de  $S_2O_3^{=}$  aprox. 0,1 N;
- d) Se hace el medio de reacción bicarbonatado y se titula el  $As^{+++}$  con solución 0,1 N de I hasta tener un tinte amarillo claro.

Las reacciones que corresponden a cada una de esas etapas pueden considerarse así:

- a) 
$$\begin{array}{c} /ONa \\ CH_3-As=O \\ \backslash ONa \end{array} + NaOH + 3O = AsO_4HN a_2 + HCOONa + H_2O$$
- b)  $AsO_4HN a_2 + 2KI + 4HCl = HAsO_2 + 2KCl + 2NaCl + 2H_2O + 2I$  (3).
- c) Reacción de Spring:
- $$\begin{array}{c} O \backslash / ONa \\ S \\ O // \backslash SNa \\ S \\ O \backslash / SNa \\ S \\ O // \backslash ONa \end{array} + \begin{array}{c} I \\ I \end{array} = 2NaI + \begin{array}{c} NaO \backslash // O \\ S \\ S / \backslash O \\ | \\ S \backslash // O \\ S \\ NaO / \backslash O \end{array}$$
- d)  $HAsO_2 + CO_3HN a = AsO_2Na + CO_2 + H_2O$   
 $AsO_2Na + 2I + 3CO_3HN a = AsO_4HN a_2 + 2NaI + 3CO + H_2O$

Como el metilarsinato de sodio precipita con el catión  $Hg^{++}$ , comencé este trabajo pensando en la posibilidad de aplicar un procedimiento de dosificación mercurio-sulfocianimétrico para dicho compuesto. Si la precipitación fuera completa debería aventajar al procedimiento argento-sulfocianimétrico en la exactitud y al yodimétrico en la rapidez de ejecución.

Sin embargo, los resultados obtenidos fueron más bajos que los hallados por yodimetría. Debe atribuirse a la pequeña acidez nítrica libre que acompaña para la conservación del  $(NO_3)_2Hg$ , ya que en contacto del agua se altera fácilmente, siendo aun suficiente el agua de cristalización para comunicarle una coloración amarilla. Así operando con una muestra de la casa "European Drug Company", que por el procedimiento yodimétrico presentaba una pureza de 99,54 %, los porcentajes hallados por mercurio-sulfocianimetría fueron de 94,12; 94,83; 95,78; 92,92 y 94,35.

La técnica que adopté fué:

En un matraz aforado de 100 ml puse una toma de 0,30 gr de metilarsinato de sodio, disolví en 20 ml de agua, se agregó 50 ml de sol. de nitrato mercuríco 0,1 N, se enrasó y filtró. En 50 ml del filtrado se adicionó 1 ml de sol. saturada de alumbre férrico; 10 ml de ácido nítrico 6 N, se enfrió a  $15^\circ$  (4) y se determinó el exceso de solu-

ción mercúrica con  $\text{SCN}^-$  0,1 N. Repetí las dosificaciones agregando una sustancia insoluble en el medio pero que pudiera neutralizar la acidez existente. Elegí como tal el  $\text{CaCO}_3$  porque es de uso corriente por análogo motivo en el procedimiento de Mohr. Ensayé poniendo primero la sal mercúrica, después 1 gr de  $\text{CaCO}_3$ , y al adicionar la solución acuosa de arrhenal se produjo un precipitado mercurial rojo. La presencia de  $\text{CaCO}_3$  condicionó la precipitación total del Hg, pues a pesar de existir un exceso de solución mercúrica, en el filtrado no se encontró dicho catión. Por eso invertí el orden, poniendo primero el metilarsinato de sodio en solución acuosa, luego el  $\text{CaCO}_3$  y a continuación la solución mercúrica, pero en estas condiciones se formó un precipitado amarillo mercurial y en el filtrado prácticamente no había catión mercúrico. No pude ensayar con otros sales mercúricas que son estables en medio neutro como  $\text{HgCl}_2$ , porque son menos disociadas que el  $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  y por consiguiente no reaccionan cuantitativamente con el  $\text{SCN}^-$  <sup>(5)</sup>.

### CUADRO I

#### *Determinaciones yodimétricas y argento-sulfocianimétricas*

Muestra	Yodimetría	Argento-sulfocianimetría	
		Sin corrección	Con corrección
European Drug Company	99,25	99,10	100,23
	100,03	98,75	99,90
	99,44	99,00	100,15
	99,43		
British Drug Houses	99,63	98,67	99,61
	100,22	99,41	100,12
	99,41		
	100,22	98,80	99,53
Poulenc	99,47	96,61	97,88
	99,47	96,31	97,50
	98,95	95,82	96,92
Merck	99,85	99,27	99,97
	98,95	99,47	100,05
	100,02	99,17	99,89

Me orienté entonces a efectuar determinaciones yodimétricas y argento-sulfocianimétricas de diferentes muestras de metilarsinato para comparar entre sí los datos obtenidos.

## CUADRO II

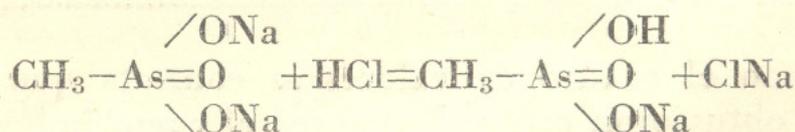
*Promedio de las determinaciones indicadas y desviaciones por ciento con respecto a los datos obtenidos por yodimetría*

Muestra	Yodimetría	Argento-sulfocianimetría			
		Sin correc.	Desv. %	Con correc.	Desv. %
European Drug	99,54	98,93	-0,61	100,09	+0,55
British Drug Houses	99,89	98,96	-0,93	99,75	-0,14
Poulenc	99,29	96,25	-3,04	97,43	-1,80
Merck	99,94	99,37	-0,67	99,97	+0,03

Dejando de lado la muestra de Poulenc, que se separa en un 3 % del porcentaje hallado por argento-sulfocianimetría, en las condiciones experimentales es inferior al yodimétrico en una relación de -0,6 a -0,9 % y si se utiliza la corrección indicada la separación en los datos obtenidos va de +0,55 a -0,14 % con respecto al yodimétrico. Desde el punto de vista cuantitativo el procedimiento yodimétrico presenta ventaja sobre el argento-sulfocianimétrico, pero tiene el inconveniente de ser más largo en su ejecución.

### C) Procedimiento de dosificación por neutralización

Como el metilarsinato de sodio es una sal que proviene de un ácido débil y una base fuerte, pensé que por alcalimetría existía la posibilidad de determinar su pureza. En efecto, determinando el pH de una solución acuosa de metilarsinato sódico mediante papel reactivo, observé que le correspondía un valor alrededor de 9. Observé también que la reacción



tenía lugar a un pH inferior a 7 (mediante papel reactivo) al dejar caer en cantidad equivalente HCl 0,2 N sobre un vol. conocido de sol. acuosa tipo de metilarsinato de sodio cuya pureza conocía por yodimetría. Si el vol. de HCl puesto correspondía a 2, equivalentes para 1

de arrhenal, el pH de la solución era inferior a 2, valor no apropiado para el uso de indicadores coloreados de la neutralización. El primer indicador ensayado fué el azul de bromotimol; la reacción procede lentamente y una vez alcanzado el punto final, se debe esperar unos instantes agitando ya que reaparece el verde azulado, lo que nos indica que aun es necesario agregar 1 a 2 gotas más de sol. ácida valorada. Los resultados obtenidos con una muestra Merck que tenía una pureza de 99,94 % por yodimetría fueron malos, ya que oscilaron entre 91 a 93 %. Procedí paralelamente por retorno, la reacción procedió así rápidamente pero igualmente los resultados fueron bajos.

Se ensayó entonces con indicadores que viran a un pH inferior de 7 y de ellos elegí 2; el púrpura de bromocresol y el rojo de metilo. El púrpura de bromocresol presenta un tinte de transición verde púrpura que corresponde a una zona de pH entre 5,2 a 6,8, en tanto que el rojo de metilo es rojo amarillento o naranja para unos valores de pH entre 4,2 a 6,3.

### CUADRO III

*Datos obtenidos por alcalimetría directa y por retorno*

Muestra	Púrpura de bromocresol		Rojo de metilo	
	Directa	Retorno	Directa	Retorno
European Drug Company	100,68	99,49	100,63	101,66
	100,93	98,54	100,63	101,77
British Drug Houses	101,02	100,73	101,12	101,50
	101,12	100,62	101,76	101,31
Poulenc	98,72	97,86	98,35	98,50
	98,72	96,88	98,73	98,28
Merck	100,54	99,55	99,50	100,24
	100,54	99,32	99,50	100,24

Observando el cuadro de valores se constata que los resultados más bajos se obtuvieron con el bromocresol como indicador operando por retorno; pero si compara con los promedios obtenidos por yodimetría y argento-sulfocianimetría con la corrección indicada, son los que más se les aproximan.

## CUADRO IV

### *Datos promedios de los procedimientos*

<i>Muestra</i>	<i>Yodométrico</i>	<i>Argento-sulfocianimétrico</i>	<i>Bromocresol (Retorno)</i>
European Drug	99,54	100,09	99,01
British Drug Houses	99,89	99,75	100,67
Poulenc	99,29	97,43	97,37
Merck	99,94	99,97	99,43

O sea que la separación va de un  $-0,5$  a un  $+0,8$  % con respecto a los datos obtenidos por yodimetría, alejándose más la muestra Poulenc, aunque ésta presenta un valor que concuerda prácticamente con el obtenido por argento-sulfocianimetría.

Conviene tener presente aquí, a propósito de esa separación, que este trabajo comprende la ejecución de tres procedimientos hidrovolumétricos con reacciones básicas diferentes. Podría entonces existir causas de error, ajenas al procedimiento en sí o sea derivadas del producto a analizar:

- 1.° Se cometería error por yodimetría si el As no estuviera todo como metilarsinato, ya que lo que se determina es el metaloide total existente y se expresa el resultado en dicho compuesto.
- 2.° En el procedimiento argento-sulfocianimétrico, la posibilidad de error se desprende del hecho que haya además de metilarsinato otros radicales que precipiten como compuestos argénticos.
- 3.° Si se determina la pureza por la alcalinidad, la causa de error deriva de si el producto se encuentra bien neutralizado o sea si existe 2 equivalentes de sodio para 1 de ácido metilarsínico.

### TECNICAS SEGUIDAS

#### 1) ARGENTO-SULFOCIANIMETRIA

Solución tipo de arrhenal: 1,5 gr %. Toma alícuota: 20 ml equivalente a 0,30 gr. Colócase en un matraz aforado de 100 ml, luego 50 ml de  $\text{NO}_3\text{Ag}$  0,1 N. Se agita y enrasa a 100 ml.

Se homogeniza y se filtra, despreciando los 10 a 15 primeros ml de filtrado. A 50 ml de filtrado se le agrega 1 ml de sol. sat. de alumbre férrico y 10 ml de  $\text{HNO}_3$  6 N. Déjase caer  $\text{SCN}^-$  0,1 N hasta obtener un tinte rojo claro persistente. El vol. de  $\text{SCN}^-$  empleado será vecino a 15 ml. La corrección mencionada consiste en restar 0,25 ml del número de ml de sol. 0,1 N de  $\text{SCN}^-$  empleado <sup>(6)</sup>.

## 2) YODIMETRIA

Toma igual al anterior, en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, adiciónase 10 ml de lejía de NaOH al 30 % y sobre la mezcla 9 grs de persulfato de sodio o de potasio y 30 ml de agua. Agítase. Se adapta al matraz un embudito y se mantiene en el baño maría hirviendo unas 4 horas. Se deja enfriar y se agrega a la mezcla 8 ml de HCl conc. y 12,5 gr de IK. Se agita y se lleva 20' al baño maría para eliminar la mayor parte del yodo liberado. Déjase enfriar y se vierte gota a gota sol. 0,1 N de hiposulfito hasta decoloración exacta de la solución, evitando poner un exceso. Se agrega a la mezcla de a pequeñas porciones bicarbonato de sodio hasta neutralizar todo el ácido (no se produzca más efervescencia). Se titula con I 0,1 N hasta que un tinte amarillo claro persiste 30'' con agitación constante. En esta técnica sustituí el agregado de solución reciente de persulfato de sodio por la adición de persulfato de sodio o de potasio sólido y después el agua equivalente. Procedí así porque si se trata de la sal K no se disuelve en ese vol. de agua aunque produce correctamente la oxidación. En lugar de especificar 13 gr de bicarbonato de sodio prefiero proceder mediante el agregado de pequeñas porciones de la cantidad que realmente se requiere o sea hasta que una nueva adición de bicarbonato de sodio no produce más efervescencia. Débese indicar el tiempo en el punto final, porque si se continúa la agitación, luego de haber llegado a él y por un tiempo mayor de 1', el color amarillo desaparece y el dato obtenido se hace apreciablemente elevado.

## 3) ALCALIMETRIA

*Con bromocresol (púrpura).*

### a) Directa.

Toma alícuota igual que en técnicas anteriores. Se agrega II gotas de sol. acuosa al 0,1 % de indicador. Se produce coloración violeta. Se deja caer HCl 0,2 N hasta tener un tinte amarillo verdoso.

### b) Retorno.

Se operó con 20 ml de sol. tipo de metilarsinato de sodio. Agregándole 20 ml de HCl 0,2 N y II gotas de sol. de indicador. Se deja caer NaOH 0,2 N hasta tener coloración lila.

*Con rojo de metilo.*

### a) Directo.

Se operó con 20 ml de solución acuosa adicionándole V a VI gotas de solución acuosa de indicador al 0,02 %. Déjase caer HCl 0,2 N hasta obtener el viraje al amarillo naranja.

b) Retorno.

Toma alícuota de 20 ml de solución de metilarsinato de sodio más V a VI gotas de sol. de indicador más 20 ml de HCl 0,2 N. Se deja caer NaOH 0,2 N hasta viraje del rojo al amarillo.

## CONCLUSIONES

- I) El dato obtenido siguiendo el procedimiento argento-sulfocianimétrico con la corrección indicada concuerda con el yodimétrico dentro de un margen inferior al 0,5 %.  
Si no se aplica la corrección, se obtiene un dato que es inferior al deducido por yodimetría.
- II) Se puede determinar la pureza por alacalimetría usando como indicador el púrpura de bromocresol o rojo de metilo, procedimiento directo o por retorno. Según los datos obtenidos es preferible usar el púrpura de bromocresol por retorno o el rojo de metilo por el procedimiento directo. Si se opera con el bromocresol por retorno se obtienen datos cuya separación con el yodimétrico no exceden de un 0.8 %.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Jacquemain et Mistroff. Bulletin de Sciences Pharmacologiques. Tome 43, p. 115, 1936.
- (2) D. Darrasse. L'Industrie Chimique. Tome 21, page 691, 1934.  
D. Darrasse. Journal de Pharmacie et de Chimie. Tome 20, page 147, 1934.
- (3) Curtman. Análisis Químico Cualitativo. 2.<sup>a</sup> edición, página 184, 1941.
- (4) Kolthoff & Sandell. Textbook of Quantitative Inorganic Analysis. Página 480, 1943.
- (5) Kolthoff & Sandell, página 575.
- (6) Lebeau et Courtois. Traité de Pharmacie Chimique. Tome II, page 959; 1938. 2.<sup>a</sup> édition.
- (7) Pharmacopée Française. Tome II. 6.<sup>a</sup> édition, 1937. page 261.