

DISCURSOS

LEIDOS EN LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUJÍA

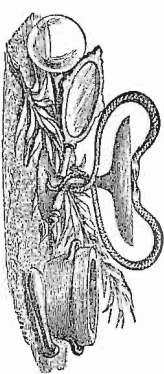
DE VALENCIA

PARA LA RECEPCIÓN PÚBLICA

DEL ACADÉMICO ELECTO

DR. D. FRANCISCO TORRENS Y ROIG

EL DÍA 28 DE MAYO DE 1905



VALENCIA

TIPOGRAFÍA MODERNA, A CARGO DE MIGUEL GIMENO

AVELLANAS, 11

ESTUDIO QUÍMICO-FARMACOLÓGICO

DEL FENOL Y DE SUS DERIVADOS DE USO MEDICINAL
clasificados según las reacciones químicas que los producen

DISCURSO

DEL ACADÉMICO ELECTO

DR. D. FRANCISCO TORRENS Y ROIG

~~~~~

M. T. Sr.

Señores Académicos:

La satisfacción vivísima que embarga mi ánimo al considerar la importanté trascendencia de este solemne acto que me eleva á vuestro lado, convirtiéndolo en hermosa realidad una ilusión de toda mi vida y siempre considerada como el límite de mis aspiraciones profesionales, no me envanece hasta el punto que deje de comprender que, faltar de méritos propios relevantes, á vuestra buena amistad y cariñoso afecto debo el verme honrado con unánime voto para mi ingreso en esta docta corporación. Sirvan, pues, mis primeras palabras para expresaros la inmensa gratitud que á todos os debo y las seguridades que os doy de aprovechar vuestros hábitos y enseñanzas para hacerme digno de la valiosa merced que me habéis concedido.

Los modernos trabajos de síntesis de los cuerpos orgánicos iniciados por M. Berthelot, así como los no menos notables que se refieren á las teorías de la valencia y estruc-

tura molecular por MM. Gerarth, Wurtz, Kekulé, Cooper y otros, no sólo sirvieron para demostrar lo innecesario de la fuerza llamada vital para transformar en compuestos orgánicos los elementos aislados y por qué medios podemos pasar del reino inorgánico al orgánico, sino que nos enseñan cómo á ciertos grupos moleculares se debe la razón de sus propiedades, los medios de introducción de estos grupos en moléculas ya formadas, la razón de la isomería, permiten reunir miles de cuerpos en ordenados grupos para su clasificación, y principalmente dan seguridades en los métodos adquiridos para la obtención de los compuestos que han servido de base para que los descubrimientos se sucedieran con tan notable rapidez, que se cuentan por millares y sobrepujan en número á los que en la Naturaleza existen, los compuestos nuevos con que en medio siglo se ha enriquecido el catálogo de los que el hombre puede preparar. Que esto necesariamente tenía que influir, como ha influido en el modo de ser de la Farmacia, viniendo estos compuestos nuevos, á medida que la casualidad, sabiamente aprovechada por los hombres de ciencia, demostraba sus propiedades fisiológicas, á sustituir á los preparados llamados galénicos ó de composición inconstante y no definida, todos lo sabéis, así como que á la gran ventaja de ser especies químicas ó de composición invariable presentan el grave inconveniente, la mayoría de ellos por lo menos, de haberseles asignado por sus autores nombres arbitrarios que nada significan y cuyo estudio se hace difícil por no consignárselos en los tratados de química. Se impone, por tanto, que, para conocer y recordar fácilmente su composición y constitución químicas, así como las relaciones que entre ellos existen y las que puedan deducirse de su naturaleza química y acción fisiológica, los vayamos agrupando ordenada y científicamente.

Preocupado en la elección del tema para el discurso que al ingresar impone vuestro reglamento, la expuesta consideración me sugirió la idea de que quizá sometiendo á vuestra benevolencia el **Estudio químico-farmacológico del fenol y de sus derivados de uso medicinal clasifi-**

**cados según las reacciones químicas que los producen,** é indicando sus sinónimas, tendría, á falta de otros méritos, ésta hasta cierto punto originalidad y principalmente un fin práctico; y confiando en que vuestra superior ilustración y la grandeza de vuestros sentimientos descartarán lo difuso y monótono de este trabajo, así como los demás defectos que le plagan, por él me decido, influido sin duda por lo esencialmente práctico de mi carrera, que me incita á inquirir esta condición en todos los estudios que con ella se relacionen.

**Sinonimia é Historia.**—El benzofenol, designado también con los nombres de fenol ordinario, ácido fénico, ácido carbólico, ácido fenoso, hidrato de fenilo, alcohol fénico, alcohol fenílico, óxido de feno, óxido fénico, salicóna, espirol, ácido fanólico, oxibencena, fué obtenido por primera vez al estado impuro con la destilación de la brea de la hulla por Runge en 1834, que por su procedencia le dió el nombre de ácido carbólico de *arbo-carbón*. El conocimiento exacto del fenol al estado de pureza se debe al ingeniero augusto Laurent, ayudante en la École centrale de arts et manufactures del célebre profesor y notable químico M. Dumas, que en 1840 lo analizó, descubrió sus propiedades y preparó un gran número de sus derivados; por provenir de los aceites pesados obtenidos por la destilación de la brea de la hulla producida en la preparación del gas del alumbrado, le dió el nombre de hidrato de fenilo ó ácido fénico (*phenol*, alumbrado).

El ilustre transformador de la química y profesor de la facultad de Ciencias y farmacia de Strasburgo, M. Gerhardt, fué el que propuso se le designara con el nombre de *fenol*, que debe ser preferido al impropio de ácido fénico con que usualmente se le conoce, porque su función química es intermedia entre la de los alcoholes y la de los ácidos.

M. Church fué el primero que obtuvo el fenol sintético; después lo prepararon MM. Dusart, Wurtz y Kekulé.

La terapéutica se apoderó muy pronto de este compuesto, pues desde el año 1856 reemplaza casi completamente á los

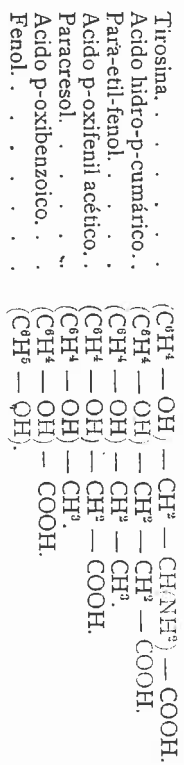
preparados de coaltar, que debían sus propiedades fisiológicas á la presencia de pequeñas cantidades de *fenol*.

Poco á poco su fabricación tomó grandes proporciones, debido al estudio que los descubrimientos de M. Pasteur sugirieron al profesor inglés Lister en busca de la verdadera causa de las infecciones quirúrgicas que con tanta frecuencia se sucedían en los hospitales, y habiendo encontrado que eran producidas por microbios, concibió el plan de destruirlos en y antes de penetrar en la herida, dando con ello origen á la aplicación de los métodos antisépticos, y siendo el *fenol* el antiséptico primitivo y casi solo empleado entonces, aunque ahora va substituyéndose por sus derivados y otros agentes.

Posteriormente la obtención de estos derivados, y especialmente el descubrimiento de Kolb y Laufmann, en 1860, de la preparación sintética del ácido salicílico por la acción del anhídrido carbónico sobre el fenato sódico, aumentó extraordinariamente su consumo, que se hizo más importante todavía por el descubrimiento de los salotes por M. Nencki, profesor de Berna, y sus aplicaciones en medicina; y téngase en cuenta que no mentamos los usos que el fenol y muchos de sus derivados tienen para la preparación de materias colorantes, que representa un consumo industrial de un cincuenta por ciento del fabricado.

**Estado natural.**—El benzofenol se encuentra ya formado en el castóreo, que le da en parte su olor particular (Wöhler) la orina del hombre, y la de la mayor parte de animales lo contienen también, encontrándose en la del hombre en cantidad de cuatro miligramos hasta un gramo y medio por litro en los casos patológicos (Munck), en forma de fenil-sulfato potásico (Baumann), procediendo de la *tyrosina* (ácido oxifenilamino propiónico ó para-oxifenilalanina)  $\text{OH}_4\text{—C}^9\text{H}_1\text{—CH}_2\text{—CH}(\text{NH}_2)\text{—COOH}$ , que se forma en la digestión pancreática en la proporción de 3'9 : 100 de fibrina (Kühne) y que en el interior del organismo se transforma en compuestos conjugados que se eliminan en la secreción urinaria.

Siendo, según Baumann, la serie de productos de transformación de la *tyrosina* la siguiente:



En la orina se ha patentizado la existencia de estos cuerpos, excepto el p-etil-fenol. Es este un buen ejemplo de la gradual destrucción de la cadena lateral acíclica y de la resistencia del núcleo cíclico.

También se encuentra el fenol en los excrementos humanos y en las materias albuminoides en putrefacción (Bruger, Baumann, Odermalt, etc.)

**Formación.**—Se forma en una multitud de reacciones, y ha sido descubierto el *fenol* en gran número de productos brutos. He aquí los casos más importantes. Por destilación seca de la brea de la hulla, del hueso, de la madera, del benjuí, de varias resinas, y en general es muy frecuente su presencia en los productos de la descomposición de las materias orgánicas vegetales por la influencia de la destilación seca.

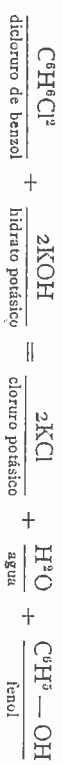
Cuando fundimos las materias albuminoides con hidrato potásico y al descomponer por la acción del calor los ácidos oxibenzoicos se forma *fenol*.



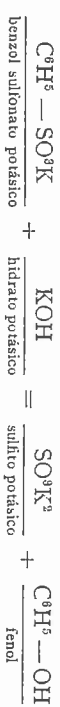
Del benzol deriva sintéticamente el *fenol* por oxidación directa ó indirecta. Directa, si se dirige una corriente de oxígeno seco ó aire seco al benzol sometido á la ebullición y adicionado de cloruro de aluminio anhídrido (MM. Friedel y Crafts), agitiándolo con hidrato sódico en presencia del aire (Radzizenki), tratándolo por el agua oxigenada ó el hidruro de paladio en presencia del agua y del aire (Hoppe-Seyler),

del mismo modo por el fósforo, agua y aire (Leeds) y por la acción del vapor de agua sobre el benzol al rojo, especialmente en presencia de un álcali (M. Berthelot).

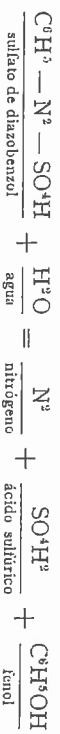
Por oxidación indirecta del benceno se forma, convirtiéndolo previamente en dicloruro (por la acción de una mezcla de bicromato potásico y ácido clorhídrico) y tratándolo por una solución alcohólica de potasa (M. Church).



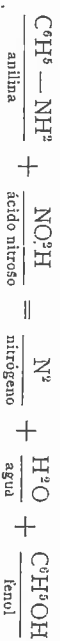
Convirtiendo el benzol en derivado sulfoconjugado y fundiéndolo con potasa en una cápsula de plata, se disuelve en el agua, se satura con ácido clorhídrico y se agita con éter, que por evaporación da el fenol. Este procedimiento es general para la obtención de los fenoles (Dusart, Wurtz y Kekulé).



Descomponiendo por el agua hirviente las sales de diazobenzol, derivado diazoico obtenido haciendo reaccionar el ácido nitroso sobre la anilina.



Por la acción del ácido nitroso sobre la anilina



por una reacción que es consecuencia de la anterior, el ácido nitroso transforma primeramente las sales de anilina en sales de diazobenzol que el agua descompone en seguida.



Como la anilina puede haber sido obtenida del benzol, de aquí que estas dos reacciones constituyen un procedimiento sintético del fenol (P. Griess).

De la glicerina puede obtenerse por oxidación (M. Gautier) ó por la acción deshidratante del cloruro de calcio (MM. Linemann y Zotta).

M. Berthelot ha realizado la síntesis total del fenol haciendo absorber el acetileno por el ácido sulfúrico fumante; saturando por la potasa se forma acetileno sulfato potásico, que fundido con potasa se produce *fenol*. El isotonato de potasio produce en las mismas condiciones una pequeña cantidad de *fenol*.

**Preparación.**—La preparación industrial del fenol de la brea, de la hulla y del lignito, se funda en que siendo 181° su punto de ebullición, necesariamente debe encontrarse en los aceites pesados que destilan entre 150 y 200°, y en que las bases alcalinas forman combinaciones bien definidas con el *fenol*, valiéndose de estas dos propiedades para separarle de los carburos de hidrógeno con los cuales se encuentra mezclado.

El procedimiento que se sigue es el siguiente: Extraídas las porciones de brea de la hulla y lignito que destilan entre 20-25 : 100 de sosa cáustica (que á veces se reemplaza parcial ó totalmente por la cal); el benzofenol y sus homólogos, que le acompañan en la brea, se disuelven en el líquido alcalino al estado de fenolatos solubles. Se deja en reposo, se decanta luego para separar los hidrocarburos que sobrenadan y se diluye para precipitar los que son bastante solubles en las disoluciones concentradas de los fenatos. Después de un nuevo depósito y nueva decantación, se añade al líquido un  $\frac{1}{6}$  ó  $\frac{1}{8}$  de la cantidad de ácido clorhídrico necesaria para neutralizar y precipitar enteramente los fenoles, y se le separa, después del reposo, de las materias pardas resinosas que le acompañaban. Se añade en seguida una segunda cantidad de ácido igual á la primera, que tiene por objeto separar del fenol á sus homólogos; se recoge por decantación el líquido oleoso obtenido, se acidula con ácido clorhídrico en exceso que separa todo el *fenol* en forma de una capa aceitosa y colorada que sobrenada en el líquido.

Se le aísla y deseca por una corriente de aire dirigida al líquido calentado á 150°, y por fin se le somete á la destilación fraccionada, recogiendo el producto que destila entre 175° y 185° que por enfriamiento cristaliza en gran parte.

Este fenol no resulta puro, y para los usos farmacéuticos debe purificársele.

**Purificación.**—Un procedimiento de fácil ejecución y que permite obtener buen producto es el propuesto por M. Church. Se toman 373 gramos de fenol, ya en parte purificado, y se mezclan con 20 litros de agua fría, cantidad insuficiente para disolverle completamente (debiendo, si el fenol es bastante impuro, aumentar su cantidad ó disminuir la del agua); después de una viva agitación se separa al fondo del vaso de 60 á 100 gramos de benzofenol que contiene todas las impurezas que le acompañaban, se filtra el líquido, se satura con cloruro de sodio pulverizado, agiténdolo con frecuencia, se deja luego en reposo para que se reúna en la superficie del líquido en forma de aceite amarillo que se recoge mediante un sifón. El benzofenol así obtenido retiene un cinco por ciento de agua y no cristaliza; para separarla completamente se destila en una retorta con un poco de cal; recogiendo el líquido que pasa á 182°, se obtiene un fenol puro de olor débil y nada desagradable.

Para no sufrir una pérdida tan considerable de materia, es conveniente someter á la destilación el agua salada, de la cual se ha separado el fenol, obteniéndose así una segunda porción de benzofenol puro desprovisto de mal olor.

El mismo autor del procedimiento que acabamos de citar, M. Church, aconseja para enmascarar el olor del fenol mezclarle con la esencia de geráneo (4 gotas de esencia por 30 gramos de fenol).

Cuando se trata de purificar grandes cantidades de fenol, el procedimiento indicado no resulta práctico por las enormes cantidades de líquido que habría que evaporar, y se verifica por sucesivas congelaciones á la temperatura de—10°, secán-

dolo después y reponiéndolo al abrigo de la acción del agua y del aire.

El fenol obtenido de las breas es difícil de purificar completamente, y es fácil encontrarle en el comercio acompañado de sus homólogos, especialmente el cresol, por cuya razón debe preferirse para los usos medicinales el fenol sintético.

**Fenol sintético.**—Éste se obtiene también industrialmente utilizando la reacción general que hemos indicado, propuesta por MM. Dusart, Wurtz y Kekulé para transformar en derivado hidroxílico un hidrocarburo.

Se le prepara tratando el benceno purificado, bajo presión y durante 24 horas á la temperatura de 100° con un volumen igual de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla se remueve mecánicamente, el benzol se disuelve poco á poco y se convierte en ácido benzol-sulfónico.

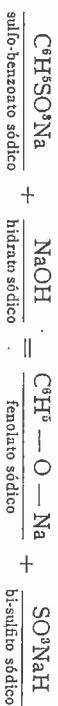


Mientras se efectúa la reacción se puede observar un desprendimiento de ácido sulfuroso; cualquiera que sea la importancia de este desprendimiento, él será la consecuencia de la formación de un cuerpo de olor desagradable que hemos de procurar evitar en la preparación del fenol puro. Es probable que el ácido benzol-sulfónico en presencia del ácido sulfuroso producido por el carbón del thiofeno descompuesto (que siempre acompaña al benceno del comercio) se reduzca para formar hidruro de sulfonilo  $\text{C}^6\text{H}^5\text{SO}^2\text{H}$  y thiofenol  $\text{C}^6\text{H}^5\text{SH}$ .

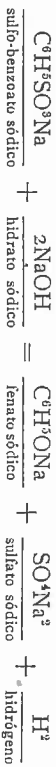
El thiofenol resiste á los demás tratamientos que tienen por objeto separar el ácido benzol-sulfónico del ácido sulfúrico y la fusión alcalina, y que consisten en tratar el ácido benzol-sulfónico por la cal, para separar por filtración el sulfato cálcico que con el ácido sulfúrico libre se forma, que como menos soluble se precipita y separa de la sal cálcica del ácido sulfo-benzoico; se trata luego por el carbonato sódico que lo transforma en sulfobenzoato sódico, se filtra para separar el

carbonato cálcico de la solución y se trata por sosa cáustica en exceso.

El todo se evapora á consistencia pastosa, y llevado á calderas especiales que se calientan de 250 á 300°, se convierte en fenato y bi-sulfito sódicos,



Este en contacto de la sosa se convierte por oxidación y sustitución de hidrógeno en sulfato sódico, con despreñimiento de hidrógeno.



Se disuelve el producto en la menor cantidad de agua posible, y se le trata por el ácido sulfúrico ó clorhídrico en exceso; el fenol puesto en libertad sobrenada en la superficie del líquido, que se separa por decantación de la solución salina.

Este fenol impuro se le destila en el vacío á 700-710 milímetros de presión en aparatos á columna, con el fin de separarle el agua que retiene con mucha avidéz, quedando las materias salinas como residuo de la destilación.

Y resulta que, después de las observaciones de M. Monnet, la hipótesis indicada de la reducción del ácido benzol-sulfónico estará perfectamente justificada por el mismo método empleado para su purificación. En efecto, si calentamos á 125°, durante dos horas, el *fenol* de la primera destilación, con un tres por ciento de litargirio, el olor desagradable desaparece y se forma sulfuro de plomo al mismo tiempo que se regenera el fenol, conforme indica la siguiente reacción:



El fenol, una vez privado de su olor desagradable, se destila una segunda vez en el vacío, recogiénolo en un recipiente plateado, cerrado todo lo rápida y más perfectamente posible, para evitar la absorción de la humedad.

**Ensayo.**—El *fenol* oficial debe responder á los siguientes ensayos:

Ser fusible de 40° á 42°.

Mezclado con un volumen de cloroformo ó éter, debe dar una solución clara y transparente; lo contrario indicaría que el *fenol* retenia más del 1 : 100 de agua.

Agitado con 15 veces su peso de agua, debe dar una solución igualmente límpida; ciertos indicios de cresol enturbiarían la solución sometida al ensayo.

No debe dejar residuo por la incineración, lo cual indicará ausencia de sales minerales.

**Propiedades físicas del fenol.**—Se presenta cuando puro en hermosas agujas cristalinas incoloras, de olor característico que recuerda el de la creosota, siendo tanto menos desagradable cuanto más puro es; su sabor, si está muy diluido, es algo dulce, pero concentrado es ardiente y obra como cáustico sobre la piel. Entra en fusión el anhídrido de 42 á 43°, si tiene agua; se licua á una temperatura inferior, y si la cantidad se eleva á un 8 : 100, es líquido á la temperatura ordinaria.

Su densidad á 15° es de 1'066. Según Laderburg á 46° es de 1'0561 y á 56° de 1'0469. Adrieenz la fija á 40° de 1'05433, á 60° de 1'03804, á 80° de 1'0195, y á 100° de 1'00116.

Entra en ebullición á la temperatura de 182°3, según Laderburg á la presión de 760<sup>mm</sup> y según Berthelot á 181°5.

Su vapor arde en el aire con llama brillante y fuliginosa.

El fenol mancha el papel, pero se evapora lentamente.

Es soluble en 14 partes de agua á 16°. Alexieff da los siguientes curiosos datos sobre su solubilidad en el agua; á 11°, 100 partes de agua disuelven 4'85 partes de fenol; á 35°, 5'36; á 58°, 7'33; á 77°, 11'83; á 84°, los dos líquidos se mezclan en todas proporciones. A la inversa, á 9°, 100 partes de fenol disuelven 23'3 partes de agua; á 32°, 26'75; á 53°, 31'99; á 71°, 40'72.

Es miscible en el alcohol, éter, cloroformo, sulfuro de



carbono y glicerina. El éter de petróleo, que lo disuelve poco en frío y mucho en caliente, permite obtenerlo en finas agujas cristalinas aisladas.

En el amoníaco se disuelve también sin combinarse, perdiendo todo el amoníaco por simple evaporación.

Un dos por ciento de agua en el fenol enturbia su solución con el cloroforno y sulfuro de carbono, y á la larga separa pequeñas gotas de agua.

Cuando se forma el fenol directamente de los elementos, desarrolla + 34'5 calorías en el estado sólido, y si deriva del benzol líquido y oxígeno + 48'1 calorías.

### Propiedades químicas de los fenoles en general.

El fenol ordinario es el tipo y primer término de una serie de compuestos orgánicos establecida por M. Berthelot en 1860, que por estar dotados de propiedades ácidas y alcohólicas á la vez, tan pronto eran confundidos con unos como con otros de estos compuestos, y así lo demuestran los nombres de ácido fénico y alcohol fénico asignados al fenol.

Con efecto: pueden considerarse los fenoles como resultado, por oxidación, de la sustitución de uno ó varios oxidrilos á otros tantos átomos de hidrógeno de los hidro-carburros aromáticos (compuestos que se caracterizan por tener en su molécula por lo menos seis átomos de carbono unidos entre sí, formando el núcleo cíclico que, según la hipótesis de Kekulé, se representa por un exágono, en cuyo vértice aparece el átomo de carbono neutralizando entre sí y alternativamente una y dos atomicidades y quedando otra libre, que en los hidro-carburros estará satisfecha por el hidrógeno), retiene por tanto el núcleo aromático, uno ó varios grupos mono-atómicos =C,OH que caracterizan la función fenólica, mientras que si el mismo grupo está comprendido en una cadena abierta caracterizará la función de alcohol terciario.

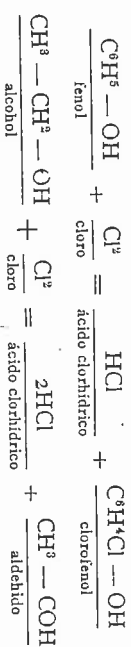
El parecido de los fenoles con los alcoholes terciarios no se limita á su semejante constitución, pues aquéllos se unen á los ácidos, dando combinaciones análogas á los éteres de los alcoholes terciarios, cuyo límite de eterificación es siem-

pre muy débil y no pasa del 10 : 100. Además, el fenol forma, como los alcoholes, por la acción del amoníaco, un alcali (la anilina).

Con las bases se combina también directamente el fenol, dando origen á los fenolatos análogos á los alcoholatos; pero (y aquí empiezan las verdaderas diferencias con los alcoholes) aun son más análogos á las combinaciones salinas, debido al desarrollo de calor que les acompaña en su formación, siendo de + 3 calorías al estado de disolución con la potasa, mientras que es casi nulo en el alcohol ordinario.

Los fenoles por oxidación no producen aldehído normal, ni cetona, ni ácidos, ni ninguno de los cuerpos engendrados por los verdaderos alcoholes, aunque los aldehídos y ketonas tampoco los producen los alcoholes terciarios, que son los alcoholes que tienen verdadero parecido con los fenoles; de éstos, la diferencia que más les separa es la ineptitud de los fenoles para producir por deshidratación los carburros de hidrógeno. El alcohol etílico engendra por deshidratación el etileno, pero los fenoles no pueden ser deshidratados regularmente, y sólo se cambian con dichos agentes en cuerpos condensados siempre oxigenados.

Además, los alcoholes no ofrecen otras reacciones que los fenoles producen: el cloro, el bromo, el ácido nítrico, dan con los fenoles fenómenos de sustitución directa, mientras que con los alcoholes, toda sustitución es precedida de una eliminación de hidrógeno, y por consecuencia no se efectúa sobre los alcoholes, sino sobre los aldehídos.



Estas diferencias, que separan á los fenoles de los alcoholes y de los ácidos, han servido para que se admitiera entre los químicos una nueva función llamada fenólica, y se agrupara con el genérico nombre de fenoles á todos los compuestos que posean esta característica función química.

Los fenoles derivan todos de los hidro-carburos aromáticos y la mayoría del benzol y sus homólogos; y se les designa con los nombres de monatómicos ó poliatómicos, según que una misma molécula posea una ó varias funciones fenólicas.

Las combinaciones de fenol con las bases diluidas desarrollan todas calor (M. Berthelot). Los fenoles monatómicos sólo se unen á una molécula de base alcalina, y la cantidad de calor producida es inferior á la mitad del que desarrollan las mismas bases con los ácidos fuertes. Los fenoles diatómicos, si sólo se unen á una molécula de base alcalina, desarrollan la misma cantidad de calor que los monatómicos, y en presencia de una segunda molécula, de base alcalina, las series para y meta reproducen igual cantidad de calor, mientras que en su isómero orto, el calor desarrollado es muy débil y comparable al que desarrollan los alcoholatos alcalinos. Hechos parecidos se observan en los fenoles de atomicidad superior.

Las propiedades ácidas de los fenoles que sirvieron de base á que se les considerase como ácidos, se van acentuando rápidamente á medida que los elementos halógenos, y especialmente el radical nitrosilo sustituye á uno ó más átomos de hidrógeno fenílico del fenol, pues mientras las combinaciones alcalinas del fenol son descompuestas por el ácido carbónico, no lo son las de los fenoles polinitrados, que se conducen como verdaderos ácidos.

Ciertas reacciones comunes á todos los fenoles permiten caracterizar estos compuestos.

Cuando se añade á una pequeña cantidad de un mono ó polifenol una solución de nitrato potásico, 6 : 100 en ácido sulfúrico concentrado, y se calienta con precaución á 40 ó 50°, se producen coloraciones intensas. (Reacciones de Liebermann.)

Una solución de fenol en ácido sulfúrico produce, cuando se le añade un compuesto diazoico ó nitroso, coloraciones análogas, características para cada fenol.

El percloruro de hierro colora las disoluciones acuosas de fenol.

Una solución de nitrato de mercurio, cargada de vapores nitrosos, colora en rojo la mayoría de los fenoles (M. Plugge). El sulfuro de fósforo transforma los fenoles en thiofenoles.

## REACCIONES QUÍMICAS DEL FENOL

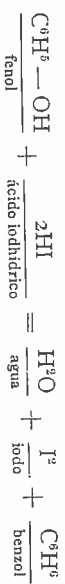
Y ESTUDIO DE LOS MEDICAMENTOS QUE DE ELLOS DERIVAN

El fenol forma con el agua un hidrato definido, que responde á la fórmula  $2C^6H^5OH + H^2O$ , cuando se agitan 4 partes de fenol y 1 parte de agua y se somete la mezcla á una temperatura de 4° centígrados (Colvert). Este hidrato de fenol cristaliza en prismas fusibles á 16°, y si se va aumentando la temperatura, al llegar á 100° empieza á deshidratarse poco á poco, hasta que llega al punto de ebullición del fenol.

El fenol resiste bastante á la acción del calor, pero si éste se eleva á la temperatura del rojo, se descompone, dando benzol y homólogos del benzol, naftalina, antraceno y un poco de fenantreno (Kramers).

### ACCIÓN DE LOS ELEMENTOS

**Hidrógeno.**—El fenol calentado con 20 partes de ácido iodhídrico á 280° reproduce el benceno (M. Berthelot).



Una acción más enérgica del mismo ácido da origen á los derivados de hidrogenación del benzol.

**Cloro.**—El cloro transforma el benzofenol en productos de sustitución que han sido estudiados por Laurent y por Kaerner.

|                          | T. de fusión.       | T. de ebullición. |
|--------------------------|---------------------|-------------------|
| Clorofenol orto. . . . . | $C^6H^4Cl_2 - OH_1$ | 7°                |
| » meta. . . . .          | $C^6H^4Cl_2 - OH_1$ | 28°               |
| » para. . . . .          | $C^6H^4Cl_2 - OH_1$ | 212°              |
| Diclorofenol. . . . .    | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 217°              |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 41°               |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 43°               |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 210°              |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 65°               |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 220°              |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 68°               |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 244°              |
| » . . . . .              | $C^6H^3Cl_3 - OH_1$ | 54°               |
| Tetraclorofenol. . . . . | $C^6H^2Cl_4 - OH_1$ | 152°              |
| » . . . . .              | $C^6H^2Cl_4 - OH_1$ | 278°              |
| Pentaclorofenol. . . . . | $C^6Cl_5 - OH_1$    | 186°              |
| » . . . . .              |                     | 310°              |

Estos cuerpos poseen propiedades ácidas tanto más marcadas cuanto más hidrógeno sustituido por el cloro tengan, y dan lugar á numerosos compuestos isoméricos. Con la potasa fundida sólo con dificultad puede el grupo hidroxílico sustituir al cloro.

La acción clorurante y oxidante de una mezcla de ácido clorhídrico y clorato potásico, cambia el fenol en un cuerpo que se produce en las mismas circunstancias á. expensas de la mayor parte de los compuestos aromáticos, la benzoquinona perclorada (Hoffmann).

De todos los derivados clorados, el único que hoy día tiene interés, bajo el punto de vista de sus aplicaciones medicinales, es el p-clorofenol  $OH_1 - C^6H_4 - Cl_1$ , que se obtiene reemplazando en el paranitrofenol el grupo nitrilo por el cloro (Schmitt y Cook). Es un cuerpo cristalino, fusible á 41°, que hierve á 217° y que á la temperatura de 20°5 tiene una densidad de 1'306. Con la potasa fundida da hidroquinona y resorcina.

La acción altamente desinfectante de este compuesto fué señalada por Walkhoff en 1887, y más tarde por Köhler en 1896. Se le atribuye un poder bactericida cinco veces más elevado que el del fenol, no obstante de ser menos tóxico y menos irritante que éste; pero su absorción da con bastante facilidad lugar á las orinas negras, lo cual exige mucha prudencia con el empleo de dicho agente (Le Dentu). Recientemente los profesores dentistas Roedemer, Greve y Dorn lo han recomendado como antiséptico y calmante en la práctica dentaria.

Para enmascarar el olor desagradable del p-clorofenol se

le asocia el mentol, siendo esta mezcla conocida con el nombre de *mentorol*.

**Bromo.**—El bromo, susstituyendo al hidrógeno fenílico del benzofenol, da igualmente origen á una serie de compuestos análogos á los derivados clorados (Kaerner). La sustitución del bromo al hidrógeno del fenol se opera por los tres primeros átomos de hidrógeno reemplazado, con un desarrollo de calor sensiblemente proporcional al número de átomos de hidrógeno sustituido; así, 12'3 calorías, 20'g calorías y 31'1 calorías, respectivamente. Pero la proporción desaparece para las sustituciones siguientes, que producen un desarrollo de calor mucho más bajo. Estas diferencias explican la estabilidad preponderante del fenol tribromado (M. Berthelot).

De esta serie únicamente se les reconocen acciones fisiológicas al *ortho-bromo-fenol*, que por la acción del bromo sobre el fenol se obtiene mezclado con para-bromofenol, y puede prepararse haciendo obrar el ácido nítrico sobre la orto-bromanilida (Fitter y Mager), líquido de color violeta fuerte, de olor desagradable, soluble en el alcohol, éter, los álcalis y el agua á 1-2 : 100; hierve á 194-195° C. Por fusión con la potasa da resorcina y pirocatequina. Empleado al exterior en la proporción de 0'30 gr. á 0'60 gr., mezclado con 30 gramos de vaselina, se usa con buen éxito en la erisipela. (Su fórmula química,  $OH_1 - C^6H_4 - Br_2$ ). Y al *fenol tribromado*, conocido además con los nombres de *bromol* y *tribromofenol*  $OH_1 - C^6H_2Br_3$ . Se obtiene disolviendo 1 parte de fenol en 50 ó 60 partes de agua, y añadiéndole otra solución de 5 partes de bromo en 150 partes de agua



el precipitado que se forma se le purifica disolviéndole en el alcohol débil caliente y haciéndole por enfriamiento cristalizar. El líquido filtrado se neutraliza con carbonato potásico y se evapora á sequedad, con lo que se obtiene una masa cristalina y de la cual puede aprovecharse el bromo que no ha reaccio-

nado, añadiéndole carbón y calentándolo al rojo sombra para que produzca bromuro potásico.

El bromol cristaliza en agujas capilares sedosas ó en prismas orto-rómbicos truncados sobre las aristas laterales. Su olor es fuerte y desagradable, funde á 95°, se sublima fácilmente, es insoluble en el agua, bastante soluble en alcohol; los álcalis también lo disuelven, y calentado con ácido nítrico produce ácido pírico.

El tribromofenol para usos terapéuticos debe ser incoloro, insoluble en el agua y poseer el punto de fusión indicado; es necesario conservarle al abrigo de la luz.

Se emplea en pomadas y en solución en el aceite de olivas como cáustico y antiséptico. La condición de atravesar el estómago y disolverse sólo gradualmente en el intestino, ha servido para usarlo en los casos de tifus y cólera á las dosis de 0,005 gr. á 0,015 gr. para los niños y 0,10 gr. en una vez y 0,50 gr. al día para los adultos. No obstante las pequeñas dosis indicadas, debe reputarse como poco tóxico, porque puede darse 0,80 gr. de una vez á un perro sin inconveniente alguno. El Dr. Rademaker lo recomienda en el tratamiento de la difteria.

Sobre las reacciones dadas por el bromo con el fenol, se fundan los métodos volumétricos del dosaje del *fenol*.

Si añadimos una solución alcohólica de *fenol tribromado* á otra solución acuosa (acidulada con ácido nítrico) de nitrato de bismuto á pesos iguales, se obtiene un precipitado que, recogido sobre un filtro, se lava y deseca á un calor moderado, resultando un polvo ligero, de color amarillito, casi inodoro, insípido, de reacción neutra, insoluble en el agua y alcohol, soluble en los ácidos nítrico y clorhídrico en proporción de 30 : 100, que con los álcalis cáusticos forma bromuros alcalinos, designado con los nombres de *tribromofenolato de bismuto* y de *xeroformo*, y representado por la fórmula  $\text{Bi}^2\text{O}_3(\text{C}^6\text{H}^3-\text{Br}^3-\text{OH})\text{BiOH}$ .

El Dr. Huppe, de Praga, fué el primero que en 1893 llamó la atención sobre las propiedades altamente notables como antiparasitario del xeroformo, considerándolo como específico

contra los bacilos coléricos. MM. Heuss y Beyer, en 1896, lo recomiendan eficazmente como antiséptico externo en sustitución del iodoformo.

Con efecto, el ser este compuesto poco venenoso, casi inodoro, algo anestésico y hemostático, descomponerse muy lentamente en el intestino sin atacar las mucosas digestivas y su gran poder antiséptico, sancionado por las experiencias de notables químicos y microbiólogos, explican el creciente éxito obtenido empleado al interior á las dosis de 0,50 gramos á 1 gramo varias veces al día, sin pasar de 6 gramos, y al exterior espolvoreando con el xeroformo las heridas previamente lavadas.

**Iodo.**—El iodo forma también derivados fenólicos iodados, aunque sólo indirectamente, y éstos poca importancia farmacológica tienen, pues únicamente tres de los derivados del *di-iodo-fenol* se recomiendan como medicinales y su empleo es poco frecuente.

El *di-iodo-fenol iodado*, conocido con el nombre de *annilina*, que después se ha aplicado al derivado correspondiente del timol, es el *aristol del fenol*. Se prepara disolviendo 10,16 partes de iodo en una solución de 12 partes de ioduro potásico, se calienta á 60° y se le añade una solución de 0,9 de fenol en 0,16 de sosa cáustica débil.

El precipitado coposo de color rojo pardo que se forma, se separa por filtración y se lava con agua fría. Después de lavado el polvo así obtenido, tiene un color violeta rojo, es insípido é insoluble en el agua y ácidos diluidos, y soluble en el alcohol y el éter, funde á 157° y se le puede representar por la siguiente fórmula:  $\text{OI}-\text{C}^6\text{H}^3-\text{I}^2$ .

Se indica como antiséptico en sustitución del iodoformo, pero se emplea más comúnmente que éste, el aristol del timol.

Con el nombre de *iodófero* (con que antes se distinguía también al nosofeno) preparó M. Henri Baraldi un compuesto que por su composición le corresponde el de *di-iodo-fenolato de bismuto y alumina*. Se presenta en polvo cristalino de color rojo anaranjado, sabor picante y olor fuerte en un principio;

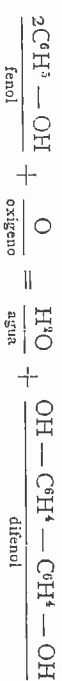
pero luego va reduciéndose hasta quedar á un ligero olor de fenol, y siempre menos intenso que el del iodoformo. Es insoluble en el agua, cloroformo, bencina, éter y alcohol; soluble en las grasas y soluciones ácidas. Agitándolo con el cloroformo da una bella coloración rojo rubí y con el éter una solución amarilla anaranjada. Las soluciones nítricas ó sulfúricas separan iodo. Al contacto del aire húmedo cambia de color, se hace más claro, perdiendo iodo, y al cabo de algún tiempo se encuentran gotitas de fenol débil. Conservado al abrigo del aire y humedad no se altera. Se emplea en polvo como antiséptico al exterior.

Otro compuesto parecido al anterior, é indicado para los mismos usos terapéuticos, es el preparado recientemente por los Dres. Rahola y Escofet, de Barcelona, con el nombre de *dermofeno*, pues se trata, al parecer, de un *iodofenato de bismuto*; se presenta en polvo ligero de color amarillo, olor débil de fenol, que casi desaparece completamente por su exposición al aire; no es soluble en el agua, alcohol ni aceites.

**Oxígeno.**—Oxidado por el permanganato potásico ó por el ácido crómico, el fenol produce la *fenocuinona*  $C^6H^4O^2$ .  $2C^6H^5-OH$ , cuyo producto se forma también por la unión del fenol con la benzoquinona,  $C^6H^4O^2$ .

El agua oxigenada lo cambia en dos oxifenoles, la pirocatequina y la hidroquinona  $C^6H^4=(OH)^2$ .

La potasa fundida obra también como oxidante separando hidrógeno y transformando el fenol en dos isómeros, los difenoles  $C^{12}H^{10}=(OH)^2$  (Bart y Schroeder.)



En las mismas condiciones la sosa da dos oxifenoles, la pirocatequina y la resorcina, y un dióxifenol, la floroglucina (Barth y Schroeder).

## CON LOS METALES Y BASES

El fenol es neutro al tornasol. No descompone los carbonatos. Se disuelve en los hidratos alcalinos, en el amoníaco y en los carbonatos alcalinos; pero no se disuelve en el carbonato amónico, propiedad que puede aprovecharse para separarle de los ácidos, con los cuales se encuentre mezclado.

Los metales alcalinos se disuelven en el fenol, dando origen á los fenatos ó fenolatos alcalinos con desprendimiento de hidrógeno (Laurent).

También se obtienen los fenatos haciendo obrar el fenol sobre los álcalis cáusticos, sobre las tierras alcalinas y sus diversos óxidos metálicos.

El procedimiento ordinario de preparación de los fenolatos consiste en disolver simultáneamente en el agua moléculas iguales de fenol y óxido alcálico, y evaporando luego á sequedad. Son higroscópicas, y el ácido carbónico atmosférico las descompone paulatinamente; de ahí sus dificultades para el uso de estos compuestos.

La mayor parte de los fenatos son solubles; el agua fría no los descompone, lo que les distingue también de los alcoholatos alcalinos.

Son los fenatos descompuestos por los ácidos.

El calor de formación de los fenatos es característico. El fenol disuelto desarrolla + 7'9 calorías uniéndose con las bases alcalinas en solución, ó sea próximamente una mitad del calor desarrollado por los ácidos fuertes.

Se recomiendan como medicinales, aunque su empleo no es muy frecuente, los siguientes:

*Fenato sódico, líquido y sólido.* Para obtener el primero, basta disolver 3 partes de sosa en 90 partes de agua y añadirle 7 partes de fenol. Evaporando esta solución y dejándola para que cristalice, se obtiene el fenato sólido. Se emplea en solución acuosa como astringente y antiséptico á la dosis de 10 á 20 centigramos.

*Fenato de zinc.* Obtenido con el fenol y óxido de zinc é indicado contra las blenorragias en inyecciones al 3 : 100.

*Fenolato ó fenato de mercurio.* Precipitando una solución alcohólica que contenga 94 partes de fenol por otra de 112 partes de cloruro mercúrico, se obtiene este compuesto en polvo de color anaranjado, insoluble en el agua, éter y cloroformo, que contiene 51'68 : 100 de mercurio. Empleáse como antiséptico á la dosis de 2 á 5 centigramos.

*Sublimo-fenol,* Cl—Hg—OC<sup>6</sup>H<sup>5</sup>. Se obtiene vertiendo una solución de fenolato potásico sobre otra de cloruro mercúrico, ambas acuosas y previamente calentadas; el precipitado rojo ladrillo amarillea rápidamente por agitación de la mezcla, y á las 24 horas de reposo queda completamente blanqueado; se disuelve en alcohol de 95° hirviendo, y por enfriamiento da unos cristales incoloros, fusibles á 210° descomponiéndose, muy solubles en el fenol fundido ó en una solución acuosa ó alcohólica de éste sometida á la ebullición. Antiséptico muy reputado.

*Fenato ó fenolato de bismuto,* Bi(OH)<sup>3</sup>C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>O. Se forma añadiendo una solución de fenato alcalino á otra de nitrato bismútico. Se presenta en polvo gris insoluble en el agua, conteniendo un 80 : 100 de óxido de bismuto.

Se emplea al interior, á las dosis de 0'30 gr. á 1 gramo, en los catarros intestinales, y al exterior en sustitución del iodoformo.

### CON LOS ALCALOIDES

*Fenato de quinina.* Obtenido añadiendo por pequeñas porciones, á una solución alcohólica de sulfato de quinina, otra también alcohólica de fenato potásico; á las 24 horas se deposita el sulfato potásico formado, se filtra y evapora el líquido al baño-maría para que resulte cristalizado el *fenato de quinina* que retiene el 77 : 100 de este alcaloide. Se presenta en agujas finas cristalinas poco solubles en el agua, solubles en

40 partes de alcohol. Se le asigna acción febrífuga y anti-séptica.

*Fenato de cocaína.* Se prepara disolviendo la cocaína pura en alcohol, y añadiéndole otra también alcohólica de fenol; por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto, que se recomienda como analgésico local.

*Fenato de pilocarpina.* Líquido oleoso, incoloro, soluble en el agua y en el alcohol, que se colora con el tiempo. M. Cyrus Edson lo preconizó en 1896 para el tratamiento de la tisis y fiebre intermitente, fundado en la siguiente reflexión. En las enfermedades infecciosas se observa un aumento de fenoles en la orina, que debe considerarse como un medio dado por la naturaleza para hacer inofensivas las toxinas bacterianas. Estimando como preferible la combinación fenólica de la pilocarpina, no sólo por su acción altamente expectorante, sino porque excita la actividad glandular, y empleándola en solución que denomina *asepholina*, compuesta de:

Fenolato de pilocarpina. . . . . 0'02 gr.  
Agua fenicada al 2'75 : 100. . . . . 100 cc.

Inyectándola bajo la piel del abdomen, no provoca ninguna reacción local y sólo un dolor pasajero.

*La asepholina* tiene una acción específica contra la malaria, que se considera más limpia y marcada que la de la quinina. Sin embargo, su uso no se ha extendido mucho.

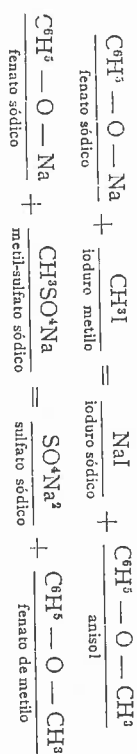
Todos los demás alcaloides pueden dar sus fenatos correspondientes, pero son preparaciones poco estimables.

### CON LOS ALCOHOLES Y FENOLES

El fenol se combina con los alcoholes y fenoles con eliminación de agua, para dar los éteres mixtos ó éteres oxidados de la misma manera que lo hacen los alcoholes.

El procedimiento general para obtenerlos consiste en

hacer obrar sobre los fenatos los ioduros alcohólicos ó las sales ácidas de los éteres sulfúricos de los alcoholes.



Calentados con los hidrácidos, se convierten en fenol y éter halogenado del alcohol.



La ebullición con los álcalis no les desdobra.

El ácido nítrico, sulfúrico y los halógenos obran sobre estos éteres de la misma manera que con los carburos aromáticos.

*Anisol, draccol, fenato de metilo, éter metil-fenílico.* Compuesto descubierto por Cahours; se obtiene por las dos reacciones indicadas.

Calentando el fenolato potásico con el ioduro de metilo entre 100 y 120° en un tubo cerrado á la lámpara, recogido el producto, se lava con una solución alcalina y luego con agua pura, someténdolo por fin á la destilación.

Se prepara más fácilmente mezclando el alcohol metílico y el ácido sulfúrico en volúmenes iguales; después de frío se añade agua y se neutraliza con sosa, se concentra para separar por cristalización la mayor parte del sulfato sódico formado, y tratando en caliente durante algunas horas á 150° el metil-sulfato sódico con la cantidad correspondiente de fenato sódico, se obtiene el anisol, que después de frío se lava y rectifica (H. Kolbe).

Se produce además, cuando se destila con exceso de cal ó de barita, los éteres mixtos metálicos de los tres ácidos oxibenzoicos, en particular el ácido metil-orto-oxibenzoico ó metil-salicílico y el ácido metil-para-oxibenzoico ó anísico.



Es un líquido incoloro, movable, de olor aromático, agrandable, insoluble en el agua y líquidos alcalinos, soluble en el alcohol y el éter á 15°. Su densidad es 0'991 y hierve á 152° sin descomponerse.

Por la acción del ácido sulfúrico da los derivados sulfonados, y por la del ácido nítrico los anisoles mononitrados (orto y para), que se transforman por el hidrógeno naciente (zinc y ácido clorhídrico) en anisidinas ó amino-éter metiloxifenílicos  $\text{NH}_2-\text{C}^6\text{H}^4-\text{O}-\text{CH}^3$ .

Los cuerpos halógenos dan derivados de sustitución; siendo de éstos el *orto-iodo anisol*  $\text{CH}^3-\text{O}-\text{C}^6\text{H}^4-\text{I}$ , aceite pesado, de olor aromático muy penetrante, insoluble en el agua, soluble en el alcohol, éter y cloroformo, de 1'80 de densidad y que destila á 24°, el único que nos interesa, pues según Reverdin, Heinz, Churchod y Dupraz, posee grandes propiedades antisépticas y provoca una fuerte irritación local, pero sus estudios no son concluyentes para poder precisar hasta qué punto pueden ser utilizadas en medicina.

*Fenetol, salibol, fenato de etilo, éter etil-fenílico*  $\text{C}^6\text{H}^5-\text{O}-\text{C}^2\text{H}^5$ . Cahours descubrió este compuesto en 1849, que se obtiene, como el anisol, empleando como es consiguiente los éteres etílicos. De preferencia se prepara por la acción á 150° de moléculas iguales de un etil-sulfato, fenol y sosa cáustica en solución de  $d=1'33$ ; se separa el éter oxi-etil-fenílico por destilación. Es un líquido oleaginoso, incoloro, muy movable, de olor aromático  $d=0'9822$ , que hierve á 172°, soluble en el alcohol y el éter. El ácido nítrico lo cambia en para-nitro-fenetol y el hidrógeno naciente (zinc y ácido clorhídrico) lo convierte en p-amino-fenetol ó para-fenetidina (de la que nos ocuparemos con más extensión al tratar de los éteres amido-fenoles), que calentada durante varias horas á 160° con cantidades equivalentes de urea  $\text{NH}^2-\text{CO}-\text{NH}^2$ , se produce la *Fenetol-urea, Dulcinea, Sacrol, Para-fenetol-urea, Para-fenetol-carbamina*



que se presenta en agujas cristalinas fusibles á 173° y dotadas de un poder edulcorante, doscientas veces superior al azúcar de caña, soluble en ochocientas veces su peso de agua fría, 55 de agua hirviente y 25 de alcohol.

Es substancia desprovista de acción nociva, que se emplea en sustitución del azúcar y sacarina, estando prohibido por nuestras leyes el uso de la dulcina y sacarina con este fin, y esta es la única condición que nos interesa, pues la *dulcina* no tiene aplicación en medicina y conviene conocerla para poder descubrir esta sofisticación en los alimentos.

El reactivo de Jorissien (solución de nitrato mercurico sin ningún exceso de ácido nítrico) revela hasta un miligramo de *dulcina* que contenga un líquido alimenticio. A 5 cc. de este líquido se le añaden 2 ó 4 gotas del reactivo, se calienta al baño-maría durante 10 minutos, con lo que adquiere el líquido una coloración violada más ó menos marcada; añádiéndole entonces una pequeña cantidad de bióxido de plomo, se obtiene un líquido con una magnífica coloración violeta.

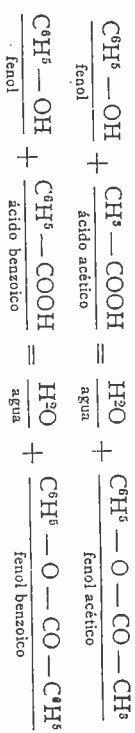
Morpurgo añade al líquido que se desea ensayar una vigésima parte de su peso de carbonato de plomo y evapora á consistencia siruposa; se trata por alcohol, se destila al disolvente, y tratado el residuo por el éter, abandona la *dulcina* por evaporación.

La *dulcina*, además de los caracteres físicos indicados, es reconocible; calentándola con ácido sulfúrico concentrado y fenol, hasta coloración parda, se echa el producto de la reacción en agua y se va agregando al líquido amoniaco ó sosa cáustica, apareciendo en la zona de contacto una coloración azul ó violeta.

Wender mezcla la substancia que tenga trazas de dulcina con ácido nítrico fumante y evapora la mezcla á sequedad en baño-maría; una pequenísima cantidad de fenol y ácido sulfúrico puro le comunica una coloración roja de sangre, estable y soluble en el cloroformo.

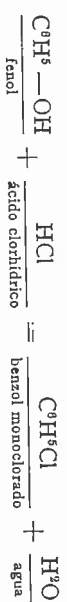
## ACCIÓN DE LOS ÁCIDOS

El fenol se combina directamente con los ácidos, con separación de agua y formación de compuestos comparables con los éteres de los alcoholes monatómicos (M. Berthelot).



Ya hemos dicho que el límite de eterificación directa del fenol es poco elevado (10 : por 100); para conseguirla nos valemos de un medio indirecto, ó sea del empleo de los cloruros ácidos.

Las reacciones susceptibles de producir los éteres á hidrácido, como la del percloruro de fósforo sobre el fenol, dan el benzol monoclorado, monobromado y moniodado



Estos productos se distinguen de los éteres á hidrácido por la resistencia que presentan á la mayor parte de los reactivos.

Ciertos ácidos, principalmente minerales, ejercen, además de la eterificación, acciones especiales sobre el fenol que interesan á nuestro objeto, porque dan por resultado la formación de compuestos de uso farmacéutico.

**Ácido sulfúrico.**—Los fenoles se unen todavía, con mayor facilidad que los hidrocarburos aromáticos, al ácido sulfúrico para formar ácidos sulfonados, y según sea la temperatura á que se verifica la reacción y la concentración del ácido sulfúrico, se obtienen los ácidos mono, di ó tri-sulfonados.

Cuando se hace actuar el ácido sulfúrico sobre el fenol á la temperatura ordinaria, se obtiene sobre todo el ácido orto-



sulfonénico mezclado con un poco de ácido para-sulfonénico; si la reacción se acompaña por el calor á 150°, se obtiene sólo el ácido p-sulfonénico.

No debe confundirse el ácido sulfonénico con sus isómeros los éteres ácidos fenil-sulfúricos, que sólo son conocidos al estado de sal. La respectiva constitución de estos ácidos es la siguiente:



Los ácidos, *sulfofenicos*, *fenil-sulfónicos*, *oxi-fenil-sulfónicos*, *fenil-sulfúricos*, *oxi-fenil-sulfurosos* son en número de tres, pertenecientes á la serie orto, meta y para; el primero y el último tienen alguna importancia terapéutica, y ellos interesan al químico por sus propiedades reductoras, que presentan motivo para que se empleen en el procedimiento de Kjeldall, cuando tratamos de determinar el nitrógeno que está bajo la forma nítrica.

El *ácido orto-sulfofenico*, *ácido sosólico*, *aseptol*, *sulfo-carbol*,  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3\text{H}_2$  se obtiene, como hemos indicado, abandonando á una temperatura lo más baja posible, durante algunas semanas, una mezcla de partes iguales de fenol y ácido sulfúrico; si se vierte el producto de la reacción en agua destilada, se obtiene este compuesto con algunas pajitas de ácido p-fenil-sulfónico y ácido sulfúrico excedente; neutralizado con carbonato bórico, se precipita el ácido sulfúrico al estado de sulfato bórico, y el orto-fenol-sulfonato bórico queda en disolución, se filtra y descompone por la cantidad precisa de ácido sulfúrico que deja el *aseptol* en libertad.

A causa de su higroscopicidad, este ácido se encuentra en el comercio en solución al 33'5 : 100, de color pardusco, sabor y reacción ácida y ligero olor á fenol; su  $d = 1'153$  á 15° c., soluble en el agua, alcohol y glicerina.

El *aseptol medicinal*, disuelto en 10 partes de agua, no debe precipitar con la solución de cloruro de bario, y calentado al rojo sobre una lámina de platino no debe dejar residuo.

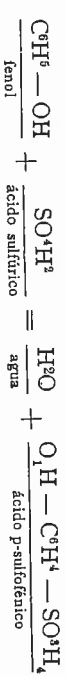
El *sulfo-carbol* se transforma con el tiempo gradualmente

en ácido para-sulfonénico y más rápidamente por la ebullición de su solución.

Es un buen reactivo de la albúmina, que precipita, y de la bilirrubina, que colora en verde con más intensidad que el ácido nítrico.

El *aseptol* es débilmente tóxico, menos cáustico y más antiséptico que el fenol; su solución al 5-10 : 100 podría ser empleada como un buen antiséptico quirúrgico, si no presentara el inconveniente citado de pasar fácilmente al estado para, que apenas posee propiedades antisépticas.

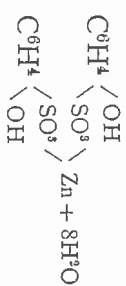
El *ácido para-sulfo, único*  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3\text{H}_4$  se produce calentando 100 partes de fenol puro cristalizado y 110 partes de ácido sulfúrico concentrado ( $d = 1'840$ ), hasta que una pieza de ensayo dé con el agua una solución completamente límpida.



Este ácido puede cristalizar en agujas delicuescentes (Kopp); fundidas sus sales con hidrato potásico á una temperatura superior á 320°, forman difenol  $\text{OH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$ , fenol diatómico derivado del difenilo  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_5$ . Nos interesa no como medicinal, sino porque se emplea para la preparación de los sulfofenatos.

*Para-sulfofenato cálcico*  $\text{OH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^2\text{Ca} + 6\text{H}_2\text{O}$ . Se obtiene saturando una solución diluida 1 : 10 de ácido p-sulfonénico por el carbonato cálcico, filtrando y evaporando el líquido. Se presenta en pequeños cristales foliáceos, incolores, transparentes, bastante solubles en el agua y en el alcohol hirviendo. Se prescribe contra el raquitismo y diarreas infantiles.

*Sozal. Para-sulfofenato aluminico*  $\text{OH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_3^2\text{Al}$ . Se prepara disolviendo en el ácido p-sulfonénico el óxido aluminico hidratado. Granos cristalinos de sabor fuertemente astringente y olor débil á fenol, fácilmente soluble en el agua, alcohol y glicerina, produciendo soluciones muy estables. Microbicida poco enérgico; se emplea en inyecciones al 1 : 100.

*Sulfofenato de zinc. Para-sulfofenato de zinc.*

El procedimiento que seguimos para prepararlo es el siguiente: obtenida la solución filtrada de p-sulfofenato cálcico, como se ha indicado, se la trata por otra solución acuosa de sulfato de zinc; recogido, después del reposo, por filtración el sulfato cálcico formado, se evapora á sequedad, añadiéndole algunas gotas de ácido sulfúrico diluído.



El residuo se disuelve en alcohol hirviente, que abandona el sulfofenato de zinc por enfriamiento; si el líquido tiene color, se añade un poco de carbón animal, se filtra y hace cristalizar, desecando los cristales á la temperatura ordinaria. Se presenta en prismas ó tablas rómbicas incoloras, inodoras y de sabor acre metálico; los cristales se efflorescen al aire, se disuelven en 2 partes de agua á la temperatura ordinaria y en 5 partes de alcohol de 90 : 100; al contacto del aire toman una coloración rojiza. Su solución acuosa se colora en violeta con el cloruro de hierro. El ácido sulfhídrico precipita todo el zinc y la solución no retiene más que ácido p-sulfofénico, que se le puede separar al estado cristalino por evaporación en un secador sobre ácido sulfúrico.

El p-sulfofenato de zinc, además de los caracteres físicos indicados, debe, para ser puro, responder á los siguientes ensayos: Que su solución acuosa, tratada por el cloruro bórico, no se enturbie; precipitar en blanco por el ácido sulfhídrico, así como por el carbonato amónico, siendo en esto último soluble con exceso de reactivo. Cuando se precipite un gramo de p-sulfofenato de zinc por el sulfhídrico ó sulfhidrato amó-

nico y se calcine el sulfuro, después de haberle humedecido con ácido nítrico y añadido un fragmento de carbonato amónico durante la calcinación, se obtiene un residuo de óxido de zinc de 0'14 á 0'15 gramos de peso.

Se emplea sobre todo al exterior en compresas, colirios é inyecciones, en sustitución y á las mismas dosis que el sulfato de zinc.

Se indican, además, en medicina algunos otros sulfofenatos, como el *sódico*,  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{SO}^3\text{Na}$ , obtenido por doble descomposición entre el p-sulfofenato bórico y el carbonato sódico, empleándolo como antiséptico.

El *sulfofenato magnésico*, que se produce también por doble descomposición entre el p-sulfofenato cálcico ó bórico y el sulfato de magnesio, indicado, como purgante de acción graduada y como antiséptico intestinal á la dosis de 1 á 2 gramos cada vez.

El *sulfofenato de binuto*, á dosis de 20 á 50 centigramos, como absorbente, astringente y desinfectante.

El *sibérol sulfofenato de plata* fué preparado por primera vez por Zanardi en 1897 é introducido por el mismo en medicina. Se obtiene neutralizando el ácido p-sulfofénico diluído en su peso de agua por pequeñas y sucesivas adiciones de carbonato de plata, á un calor suave en baño-maría; cuando ha cesado el desprendimiento de anhídrido carbónico y desaparecido la reacción ácida, se deja cristalizar en la estufa á una temperatura de 20 á 25°. Se presenta en agujas prismáticas muy finas, blancas, sin olor ni sabor, que se disuelven en 3 partes de agua y en 80 de alcohol, é insoluble en el éter y sulfuro de carbono. Como todas las sales de plata, se altera por la acción de la luz y del aire, y como todas, posee también propiedades antisépticas preciosas, teniendo sobre el nitrato de plata la ventaja de no ser cáustica, y sobre el *caseinato*, *ítról* y *actól*, las de ser más soluble y menos alterable que estas nuevas sales de plata.

Se emplea en oculística y cirugía, pero sus resultados no son todavía concluyentes.

Los alcaloides *quinina* y *cinchonina* forman también sus res-

pectivos *sulfofenatos* por doble descomposición entre sus sulfatos y el p-sulfofenato bórico, recomendándoseles como antisépticos y febrífugos.

*Subcutina, Para-fenol-sulfonato de anestesia.*



La casi insolubilidad de la anestesia (éter etílico del ácido p-amido benzoico) se presta poco á las preparaciones de los líquidos para inyecciones. Ritsert ha buscado en el grupo de sus sales la que fuese más soluble y obrara más benignamente sin provocar irritación, considerando como á tal la para-fenol sulfonato de anestesia, designada también con el nombre de *subcutina*, que es un polvo blanco cristalino en finas agujas, que funde á 195°6 c.; soluble en agua fría en la proporción de 1 : 100 y en agua á 35° en la de 2'5 : 100. Las soluciones son estables, resisten á la ebullición y provocan sobre la lengua una sensación de adormecimiento. Evitan el desarrollo de las bacterias, del tífus y cólera, y están exentas de acción tóxica sobre el organismo humano.

Según Becker, se presta á la anestesia subcutánea por infiltración, según el método de Schleich, en forma de una solución, á la que ha dado el nombre de *subcutol*, cuya composición es la siguiente:

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Subcutina. . . . .        | 0'80 á 1'0 |
| Cloruro de sodio. . . . . | 0'70       |
| Agua destilada. . . . .   | 100        |

Esta solución ha sido experimentada en gran número de operaciones como un excelente anestésico que en ningún caso ha producido inflamaciones y que puede por tanto aspirar á que su uso se haga más extensivo. (*Ann. Merck*, 1903.)

**Sozoiódoles.**—En la esperanza de encontrar un medicamento que reemplazara al iodoformo, se ensayó combinar el iodo con los fenoles sulfonados.

Quando se tratan los diferentes productos sulfonados de los fenoles ó de sus sales por una disolución apropiada de iodo, como la que resulta de hacer pasar una corriente de cloro por agua que tenga iodo en suspensión, se obtiene un precipitado cristalino, formado por la combinación de iodo con los sulfofenoles ó sus sales.

La solución de iodo puede obtenerse además disolviendo el ioduro potásico en el agua adicionada de ácido clorhídrico y de nitrato de sodio, ó también introduciendo el ácido nítrico en el ácido clorhídrico que tenga iodo en suspensión.

Tratando por el iodo los fenoles sulfonados ó sus sales en presencia de los álcalis, y en general en presencia de un cuerpo susceptible de fijar el ácido iodhídrico naciente, se separan después de la acidificación las sales ácidas de los fenoles sulfonados y bi-iodados. Evaporando las aguas madres, se obtienen las sales ácidas de los mismos productos mono-iodados.

Para obtener estas combinaciones se puede seguir el método aconsejado por A. Trillat (*Brevet Allemand*, n.º 49.739): 5 partes de iodo son mezcladas con 20 partes de ácido clorhídrico  $d=1'26$ , y se hace pasar por esta mezcla una corriente de ácido nítrico, hasta que todo el iodo se haya disuelto. Esta solución, que contiene el iodo al estado de ácido cloroiódico ICl, es saturado por un carbonato hasta que el iodo empiece á precipitar.

De otra parte, se disuelven 4'250 partes de sulfofenato potásico en 15 partes de agua y se descompone por la mitad de la solución de iodo indicada; se forma una masa cristalina; el ácido clorhídrico que resulta es saturado por el carbonato potásico; se añade entonces la segunda mitad de la solución de iodo, lo cual provoca una segunda precipitación de cristales que están formados de la sal potásica ácida del para-fenol bi-iodado; la sal ácida monoiodada queda en las aguas filtradas.

También podemos obtener el ácido sozoiódico disolviendo una molécula de para-sulfofenato potásico con un exceso de ácido clorhídrico algo diluído y añadiéndole una solución

de ioduro y iodato potásico en las proporciones exigidas para obtener en libertad todo el iodo que ellos retienen ( $KIO_3 + 5KI$ ). Después de un cierto tiempo, la solución deposita agujas cristalinas de sal potásica del ácido sozoidólico  $O_7H - C^6H^2 - I^2 - SO_3K_4$ .

Este es el producto conocido en la práctica con el nombre de *sozoidol difícilmente soluble*. Tratado por el ácido sulfúrico pone en libertad el *ácido sozoidólico*, que sirve para la preparación de sus diferentes sales.

El *sozoidol sódico*, por ser la sal más soluble, se le conoce con el nombre de *sozoidol fácilmente soluble*.

Las sales amónica, lítica, mercúrica, magnésica, zincica, plúmbica, aluminica, argéntica, etc., son empleadas alguna vez para uso externo; éstas, lo mismo que las sales potásica y sódica nombradas, obran como antisépticas y desinfectantes, teniendo sobre el iodoformo la ventaja de ser inodoras.

Gouladze recomienda el empleo del sozoidol sódico,  $O_7H - C^6H^2 - I^2 - SO_3Na_4$ , groseramente pulverizado, en vez de usarlo cristalizado ó en polvo fino, por haber obtenido en dichas condiciones una curación mucho más rápida en las afecciones de los órganos genitales externos, que empleando el iodoformo, el iodol, el dermatol y el eurófenó. El sozoidol sódico debe ser soluble en el alcohol y poco soluble en el éter. En suspensión en el agua, á la acción de la luz, forma un depósito de iodo después de una hora. Calentado con el ácido nítrico, se obtiene, después de la evaporación, un residuo que en el agua hirviente deposita cristales de ácido pírico; filtrado, se puede reconocer en el líquido el ácido sulfúrico.

*Hydrargyrol, Para-fenilionato de mercurio.* Es un compuesto fenólico mercurial que se obtiene haciendo reaccionar 105 gramos de ácido sulfúrico de  $66^\circ B.$  sobre 100 gramos de fenol puro, previamente fundido; se agita la mezcla y se la deja por espacio de ocho días en la estufa; transcurridos éstos, el líquido, que habrá tomado un color rojo, se diluye en 4 ó 5 veces su peso de agua y se agita con carbonato bórico en polvo. El carbonato bórico que queda en suspensión y el sulfato bórico que se precipita, se separan por filtración.

Queda en el líquido el ácido para-fenil-tiónico, que se le adiciona óxido mercurio recién obtenido por precipitación, se agita y deja en reposo por espacio de 24 horas, se filtra y se deseca en la estufa.

El producto de la evaporación es el *hydrargyrol* bajo forma de escamas pardo-rojizas, de olor ligeramente aromático  $d = 1.085$  y reacción neutra; retiene el 53 : 100 de mercurio. Es insoluble en el alcohol absoluto y soluble en el agua y glicerina, produciendo líquidos claros de color rojo.

M. Gautrelet, autor de este preparado, después de múltiples ensayos, le ha reconocido las propiedades siguientes, que le hacen el mejor de los antisépticos mercuriales: estabilidad perfecta, solubilidad muy grande en el agua, ausencia de causticidad, no coagulación de la albúmina, precipitación de las toxinas, no ataca á los metales y toxicidad relativamente muy reducida.

*Herniofenilo, Mercurio fenol-disulfonato sódico, Fenol-disulfonato de mercurio y sodio.* Este cuerpo, preparado por Berard, es un compuesto órgano-metálico que contiene el 40 : 100 de mercurio. Se presenta en polvo blanco, amorfó, soluble en el agua fría en la proporción de 15 á 22 : 100. Las reacciones propias del mercurio están encubiertas en este compuesto.

Es un bactericida enérgico que destruye en algunos minutos, en solución al 1 : 100, los principales microbios patógenos; sus soluciones al 1 : 1.000 obran menos rápidamente. Su posología es de 2 á 4 centigramos por vía subcutánea, y por ingestión de 4 á 8 centigramos al día.

M. Berard recomienda un jabón antiséptico con 1 : 100 de herniofenilo, que puede emplearse para la desinfección de las manos en sustitución de las soluciones de sublimado y fenol, por no producir los eritemas que éstos causan, y además no descomponer el jabón, como lo hace el sublimado en combinaciones insolubles.

Los algodones y gasas impregnadas de *herniofenil* pueden sufrir la temperatura de  $120^\circ$  para asepticarlos y sustituir á las gasas iodoformica y salicilica.

M. Berard se ha servido de una solución al 1 : 30 para el lavado de los ojos á los recién nacidos, en sustitución del sublimado, nitrato de plata, protargol y otros agentes.

*Asterol. Para-fenol-tartrato-sulfonato de mercurio y de amoníaco.*



Es este compuesto una combinación del para-sulfonato de mercurio ( $C^{12}H^{10}O^8S^2Hg$ ) con el tartrato amónico; contiene el 17 : 100 de óxido mercúrico. Se presenta en polvo blanco-rojizo, soluble en el agua caliente, y cuyas soluciones permanecen diáfanas después del enfriamiento. Sus soluciones no precipitan ni por el hidrógeno sulfurado, ni por el ferrocianuro potásico, ni por el ioduro potásico, ni por el amoníaco. El sulfuro amónico obra como reductor; después da, calentándole, un precipitado de sulfuro mercúrico. El cloruro estannoso separa desde luego los calomelanos, después el mercurio metálico. El mercurio se encuentra en el *asterol* enmascarado, lo mismo que hemos dicho sucede en el *hidrat-girol*, lo que explica que no precipiten las materias albuminoides.

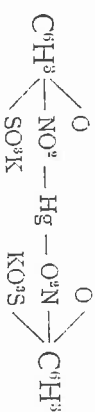
Steinmann, en 1899, creía haber descubierto con el *asterol* un antiséptico superior al sublimado fenol y lisol, sin presentar sus inconvenientes. Posteriormente los estudios de Vertun le juzgaron desfavorablemente, porque demostraban que el *asterol* no está desprovisto de acción sobre las materias albuminoides; ataca al hierro, aunque en menor grado que el sublimado, y su poder bactericida es inferior al de este compuesto hidragénico. F. Karcher y C. Bentrop, lejos de confirmar la opinión de Vertun, después de emplear el *asterol* en sustitución del sublimado en la práctica quirúrgica, se pronuncian en favor de este preparado.

Se usa en solución de 3 á 4 : 1.000.

*Egols.* Cuando se nitrán los derivados para-sulfónicos de los fenoles en general, se puede bastante fácilmente hacerles absorber un medio equivalente de mercurio por equivalente del fenol primitivo. Estos cuerpos, descubiertos por

Gautrelet en 1899, se conocen con el nombre genérico de *egols* y con el específico de *fungol*, *resogol* y *tingol*, según derivan del fenol, cresol ó timol. Son compuestos que no ofrecen ninguna de las reacciones químicas y fisiológicas propias de sus componentes; son estables y se presentan en polvo pardo rojizo, solubles fácilmente en el agua fría é insolubles en el alcohol concentrado. Sus soluciones acuosas son insípidas é inodoras, no son irritantes ni cáusticas, no precipitan la albúmina y sí las toxinas, y no sufren alteración por las sustancias orgánicas. Los *egols* son sólo un poco tóxicos; la dosis mortal en inyección subcutánea es de 2 gramos por kilogramo de animal. La eliminación por el organismo se hace rápidamente. En solución al 4 : 1.000 impiden el desarrollo de los microbios, y añadidos en la misma proporción á un líquido nutritivo esterilizado, lo mantienen al estado estéril. Nada se ha dicho aún sobre la eficacia terapéutica de los *egols*.

El *fungol* puede representarse por la siguiente fórmula:



**Ácido nítrico.**—El ácido nítrico obra sobre el fenol, sustituyendo, según sea su concentración y temperatura, uno ó varios átomos de hidrógeno, del grupo molecular fenilo, por otros tantos nitrosilos, dando origen á los diversos productos de sustitución nitrados, conocidos con los nombres de mono, di ó trinitrofenoles, y produciendo tres isómeros el primero, seis el segundo y cuatro el tercero. A medida que aumenta el número de átomos de hidrógeno sustituido se acentúa la acción ácida del compuesto, lo que permite á los fenoles nitrados descomponer á los carbonatos alcalinos y obrar los trinitrofenoles como verdaderos ácidos. Así como el cloro ataca fácilmente al fenol, para dar productos de sustitución clorados, los nitrofenoles difícilmente son atacados por el cloro.

Los mono-nitrofenoles,  $\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NO}_2$ , se obtienen: el orto-nitrofenol ó nitrofenol volátil y el para-nitrofenol, vertiendo 1 parte de fenol en una mezcla á  $0^\circ$  de 2 partes de ácido nítrico,  $d = 1.34$ , en 4 partes de agua; agitándolo se disuelve al principio, pero bien pronto se separa por el reposo una capa oleosa, negra, que se lava con agua, se neutraliza con carbonato sódico y se destila en una corriente de vapor de agua (Schmitt y Cook). Por la destilación es sólo arrastrado el orto, quedando su isómero para en la retorta.

El orto-nitrofenol  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NO}_2$  se presenta en grandes prismas de color amarillo canario, densidad de  $1.447$ , fusible á  $44^\circ 3$ , siendo de todos los nitrofenoles el de reacción más ácida.

El para-nitrofenol,  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NO}_2$  (Fritsche), isonitrofenol, se purifica; el obtenido por el anterior procedimiento, que será tanto más abundante en relación con el orto, cuanto más baja sea la temperatura á que se opere; por cristalización, primero en el ácido clorhídrico concentrado y caliente y después en agua caliente. Cristaliza en grandes agujas romboidales incoloras, inodoras de  $1.468$  de densidad; seco funde á  $114^\circ$ , con agua se liquida á  $40^\circ$ .

El meta-nitrofenol,  $\text{O}_2\text{H} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NO}_2$  (M. Bantlin), se obtiene indirectamente poniendo en suspensión en medio litro de ácido sulfúrico débil 1 : 10, 10 gramos de meta-nitranilina, y se añade á esta mezcla hasta disolución de la meta-nitranilina, nitrato potásico; se hace hervir la solución, y después de filtración abandona el nitrofenol al éter. Es cristalizado, amarillo, fusible á  $96^\circ$  y hierve á  $194^\circ$ , descomponiéndose. El vapor de agua tampoco le arrastra por destilación.

Los tres nitrofenoles, por la acción del hidrógeno naciente, se convierten en amino-fenoles ó amido-fenoles, siendo el para-nitrofenol el verdaderamente importante para nosotros, por ser muchos de los éteres amido-fenoles que produce de verdadero interés en farmacología.

*Para-amino-fenol*,  $\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{NH}_2$ . Reduciendo el p-nitrofenol por las limaduras de hierro y el ácido acético, ó mejor, por el estaño y ácido clorhídrico, se obtiene este compuesto,

que puede también producirse en la descomposición del ácido amino-salicílico por la acción del calor y en la transposición molecular de la  $\beta$ -fenilhidroxilamina por la acción de los ácidos minerales.

El p-aminofenol cristaliza en láminas sublimables, fusibles á  $184^\circ$ ; es soluble en 90 partes de agua á  $0^\circ$  y más soluble en el alcohol. Su solución acuosa se oxida al aire, tomando una coloración rojo-oscuro. Cuando se oxida el para-aminofenol por el bióxido de plomo y ácido sulfúrico, produce quinona  $\text{O} = \text{C}^6\text{H}^4 = \text{O}$ ; tratado por el cloruro de calcio en exceso da la quinona-cloromida; el líquido, al principio violeta, pasa á verde por la agitación (M. Lossen). Es reductor, cuya propiedad ha hecho se empleara en fotografía; no tiene aplicación medicinal directa, pero su derivado acético, el *acetil para-amidofenol*  $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{OH}$ , designado usualmente con el nombre de *Hipnoacetina*, que se presenta en cristales translúcidos, solubles en el alcohol y en el éter é insolubles en todos los demás líquidos, se ha propuesto como hipnótico y antitérmico á la dosis de  $0.50$  gr. á 3 gramos por día.

**Éteres amidofenoles.**—Si sustituimos el hidrógeno hidróxilo ó fenólico del para-nitrofenol por un radical alcohólico mediante el bromuro ó ioduro alcohólico correspondiente sobre el para-nitrofenolato sódico ó potásico, obtendremos los éteres del para-nitrofenol; reduciendo éstos, valiéndonos del estaño y ácido clorhídrico, se formarán los éteres amino-fenoles, que por sustitución del hidrógeno del grupo amido por radicales ácidos, se convertirán en los éteres amidofenoles que vamos á estudiar.

Si para la eterificación del para-nitrofenol empleamos ioduro ó bromuro de metilo, obtendremos el éter óxido-metilico del p-nitrofenol ó p-nitranisol, que por la acción de los reductores (zinc y ácido clorhídrico) se convertirá en p-anilina y por acetilación de ésta en

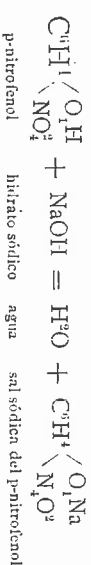
*Metactina*, *Para-acetanilidina*, *Acetoparalásina*, *Para-oximetil acetanilida*, que se presenta en pagitas cristalinas inodoras é insípidas, solubles en 500 partes de agua fría y 12 partes de

agua hirviente, en el alcohol, éter, cloroformo y glicerina, de sabor ligeramente amargo y fusible á 127°. El agua de cloro le comunica un color anaranjado, que pasa á rojo pardo por la adición de amoníaco. El ácido nítrico le colora en amarillo-rojizo. En caliente, el ácido sulfúrico lo tiñe en violeta. Mezclada por nitrato sódico y tocada en seguida con ácido sulfúrico se colora igualmente en violeta.

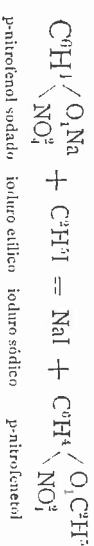
Es antiséptica, antipirética y antirreumática; siendo notable el descenso de temperatura que produce en los procesos febriles, y bien tolerada por los niños en la tifoidea, neumonía, tisis é influenza; pero presenta los inconvenientes de ser tóxica á dosis un poco elevadas y de provocar á la hora ó dos horas de su ingestión un sudor copioso. Su posología es de 10 á 20 centigramos, y como máxima 30 centigramos dos ó tres veces al día, no debiendo pasar de 20 centigramos para los niños.

*Fenacetina, Acetil-fenetidina, Para-acetofenetidina, Para-oxi-etil-acetaminida.* El éter etílico del p-aminofenol es el p-aminofenol  $C^6H^5-O_2-C^6H^4-NH_2$  (M. Hallock), llamada también p-fenetidina, que hierve á 244° y se colora en rojo por el percloruro de hierro; si en ésta sustituimos un átomo de hidrógeno del grupo amido por el acetilo, se formará la *fenacetina*  $C^2H^5-O_1-C^6H^4-NH_4-CO-CH^3$ , descubierta por Hinsberg.

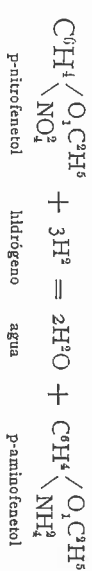
Para obtenerla, se parte del p-nitrofenol (preparado conforme hemos expuesto), que por medio de la sosa cáustica se transforma en p-nitrofenol sodado.



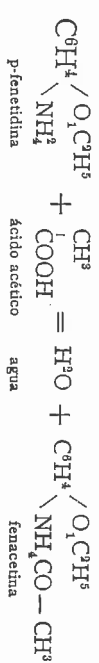
La combinación sódica por la acción del yoduro ó bromuro de etilo, calentado en autoclave, da el éter etílico del p-nitrofenol ó p-nitrofenetol



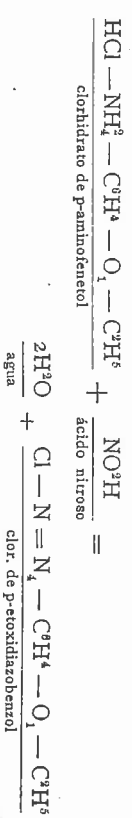
que reducido por una corriente de hidrógeno en estado nascente, producida por el estaño y ácido clorhídrico, se convierte en p-fenetidina ó p-aminofenol



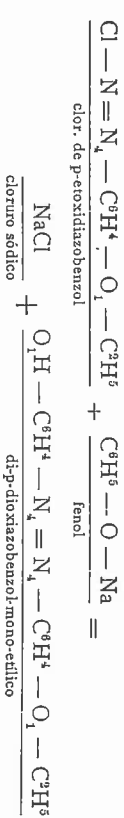
y calentándola durante algún tiempo con ácido acético glacial, es fácilmente transformada en *fenacetina*.



M. Riedel ha tenido la ingeniosa idea de aumentar el rendimiento del p-aminofenol empleando el siguiente procedimiento que hoy día aprovecha la fabricación: 13'700 partes de p-aminofenol procedente de una operación anterior son tratados por 37'500 partes de ácido clorhídrico (20 : 100) y 6'300 partes de nitrato sódico, con lo cual se forma un compuesto diazoico, el cloruro de p-etoxidiazobenzol

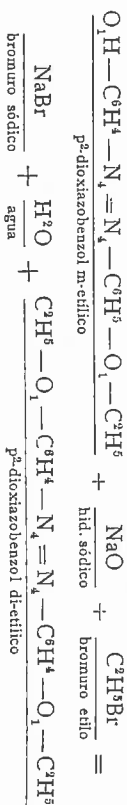


cuya solución es tratada por 9'500 partes de fenol y 20 partes de carbonato sódico; después de una hora se obtiene el di-para-dioxiazobenzol-mono-etílico.

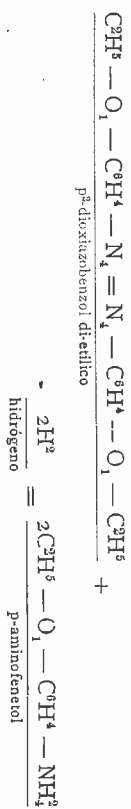


Este producto desecado es transformado en combinación dietilica, para lo cual 10 partes son disueltas en 50 partes de alcohol etílico y 1'660 partes de sosa cáustica, y se añade 4'600 partes de bromuro de etilo; calentado á 150°

bajo presión durante 10 horas, se obtiene el producto dietílico

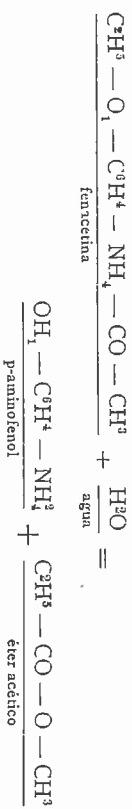


Se destila con alcohol, se lava con agua para separar el bromuro de sodio; después se lava con una solución débil de sosa que separa el di-para-dioxiazobenzol mono-etílico no transformado. El derivado dietílico queda insoluble, y si lo tratamos por estano y ácido clorhídrico, cada molécula de este compuesto se desdobra en dos de p-aminofenol.

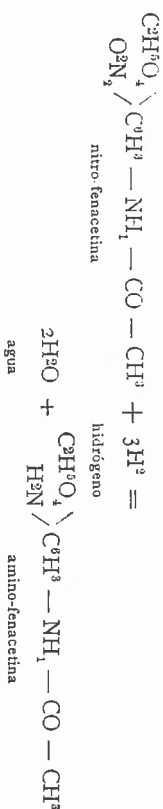


La *fenacetina* forma laminitas cristalinas, blancas, brillantes, inodoras é insipidas, casi insolubles en el agua (1.400 partes); solubles en 70 partes de agua hirviendo, en 16 partes de alcohol frío y muy soluble en los ácidos, lo cual explica su rápida absorción en el estómago; fusibles á 135°.

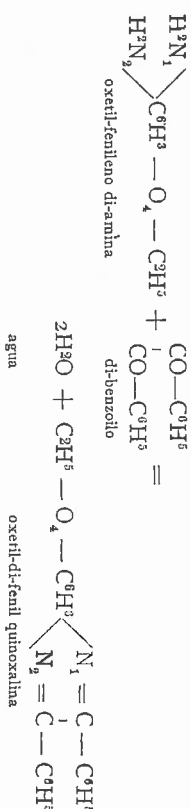
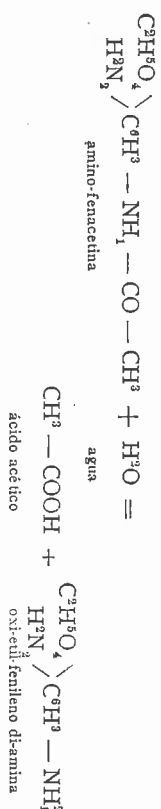
Se disuelve en el ácido sulfúrico concentrado sin colarse, en el que tenga de 20 á 30 : 100 de agua; se desdobra en éter acético y p-aminofenol, pasando una parte de este último al estado de derivado sulfónico (M. Cohn).



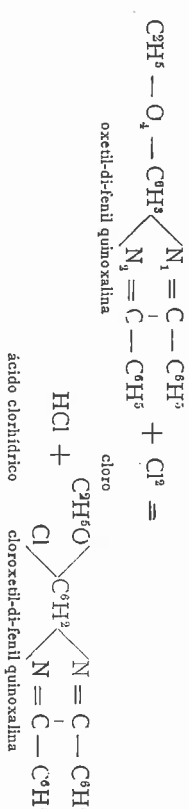
*Inteol*. Por la acción del ácido nítrico caliente, la *fenacetina* se convierte en la amida acética del orto-nitro-para-oxetil-fenilamina ó nitro-fenacetina, que los reductores cambian en amino-fenacetina



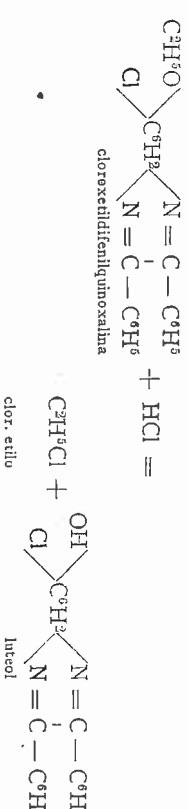
ésta, hervida con una solución alcohólica de di-benzoilo, la diamina libre se transforma en oxi-etil-difenil quinoxalina, como indican las siguientes ecuaciones



que por el cloruro de fósforo á 80° se convierte en cloroxetil-difenilquinoxalina



Este éter oxidado, calentado con el ácido clorhídrico, da el fenol correspondiente, ó sea el cloroxidifenil quinoxalina ó luteol (M. Autenrieth).

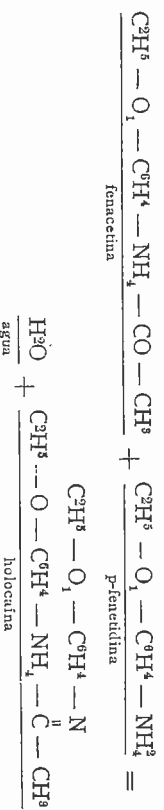




Cuerpo cristalizado en agujas fusibles á 246°; sublimable, insoluble en el agua, poco soluble en el alcohol; los álcalis y el amoniaco lo disuelven con una coloración amarilla intensa que los ácidos hacen desaparecer, cuya propiedad se aprovecha en alcalimetría, sirviéndose del *luteol* como indicador en solución alcohólica al 1 : 300. A. Riza Bey impregna papeles con la solución alcohólica de luteol al 1 : 500, empleándolos, después de la desecación, con preferencia á la fenoltaleína y al papel de tornasol, para la determinación de la acidez de las orinas y líquidos alcohólicos.

*Iodojenina.* La solución de *fenacetina* acidulada por el ácido clorhídrico precipita, por la adición de una solución de ioduro potásico iodurado, un polvo cristalino de color pardo, fusible á 131°, descomponible por el agua y que se purifica por cristalización en el ácido acético, nombrada *Iodojenina*, *Iodo-fenacetina*, *fenacetina iodada*, *tri-iododifenacetina* C<sup>20</sup>H<sup>23</sup>I<sup>3</sup>N<sup>2</sup>O<sup>4</sup>. Este derivado iodado retiene el 25 : 100 de iodo y se emplea alguna vez en sustitución de la tintura de iodo, por la propiedad de descomponerse en todos los disolventes con separación de iodo. Es más irritante que las soluciones de iodo, y por tanto no ofrece ventaja sobre ellas.

*Holocaina.* El protocloruro ú oxícloruro de fósforo obran sobre una mezcla de fenacetina y p-fenetidina, provocando la combinación de las dos substancias con eliminación de agua (M. Tauber 1897).



Esta base compleja así obtenida es cristalina, fusible á 121°, insoluble en el agua y tiene propiedades de base energética, dando con los ácidos sales cristalizables que son poco solubles. El nombre de *holocaina* que se le ha dado, es debido á que su clorhidrato, que se presenta en agujas blancas cristalinas, solubles en el agua fría en la proporción de 2'50 : 100,

se emplea en terapéutica oculística y dentaría por sus propiedades anestésicas, como sucedáneo del clorhidrato de cocaína, siendo su acción superior á éste, pero con el grave inconveniente de ser mucho más tóxica.

Se usa generalmente en solución al 1 : 100, que posee un ligero sabor amargo, es neutra á los reactivos y no se modifica por la ebullición; debe prepararse en el acto, pues, según hace observar M. Chevallier, á los 15 días de preparada disminuye su eficacia de una manera notable.

La *fenacetina* es transformada por el polvo de zinc, ayudado por la acción del calor en ácido salicílico.

*Ensayo de la fenacetina.* La fenacetina oficial debe responder á los siguientes ensayos: fundirse á 135°, arder en una lámina de platino, cuando se la calcina, sin dejar residuo. Calentada con un poco de agua, el líquido filtrado no debe obrar sobre los papeles reactivos. Con la sosa y el cloroformo, auxiliados por el calor, no debe dar la reacción del isonitrilo por formación de feni-carbiamina, C $\equiv$ N—C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>, de olor desagradable, propio de la antifebrina (Schwartz). Fundida con hidrato de cloral, no debe tomar color violeta, como lo hace la fenetidina (Rental). Tampoco debe enturbiarse por el agua de bromo, ni colorar el sesquicloruro de hierro, bicromato potásico y ácido sulfúrico puro.

*Reacciones de identidad de la fenacetina.* 1 cc. de una solución obtenida calentando durante un minuto 2 centigramos de fenacetina con 2 cc. de ácido clorhídrico 25 : 100, da, cuando se le añade, previo enfriamiento, 5 gotas de agua de cloro reciente, una coloración rojo violeta que pasa gradualmente á rojo rubí.

El Códex modifica este ensayo, sustituyendo el agua de cloro por una solución al 1 : 100 de bicromato potásico, siendo en este caso la coloración violeta, que pasa á rojo vinoso. 1 cc. de la misma solución clorhídrica indicada, diluída en 10 cc. de agua, da una coloración roja rubí con algunas gotas de solución de ácido crómico al 3 : 100.

Si á la mezcla clorhídrica se le añaden 3 cc. de agua, se filtra después del enfriamiento, el líquido se colora en rojo

carnin cuando se le trata por algunas gotas de disolución al 1 : 100 de hipoclorito cálcico.

Una mezcla á partes iguales de fenacetina y nitrato sódico da, con el ácido sulfúrico, una coloración violeta que pasa en seguida á verde.

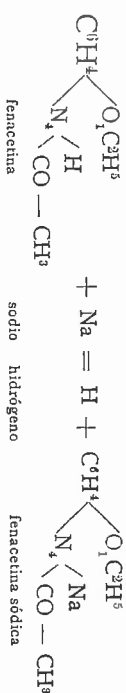
La eliminación de la *fenacetina* se efectúa, en parte por lo menos, por la orina, á la cual el percloruro de hierro le comunica la coloración roja de Bourgogne; empieza á los veinte minutos de su administración (Grueorignievsky) y se efectúa en forma de para-fenetidina (F. Muller).

Es poco tóxica; de 0'50 gr. á 1 gramo por kilogramo en inyecciones, no produce en el conejo más que una debilidad muscular, que desaparece en algunas horas; á dosis de 3 gramos ocasiona la muerte de dicho animal (Mahert).

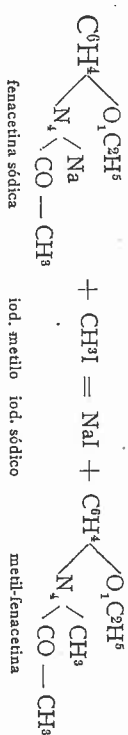
Las experiencias de C. Wood demuestran que á la dosis de 0'50 gr. por kilogramo ocasiona la muerte en el perro por parálisis de la respiración.

Sus efectos antitérmicos se manifiestan al poco tiempo de su administración y duran de 7 á 8 horas, sin ir acompañados de ningún fenómeno desagradable, á excepción de un ligero sudor. Según Heusner, 1 gramo de fenacetina corresponde al mismo equivalente antitérmico que 0'50 gramos de anti-febrina y 2 gramos de antipirina. Su acción analgésica es comparable á la de la antipirina, pero puede ser más general. Se utiliza también su acción sedativa en gran número de afecciones nerviosas. Su posología es de 1 á 2 gramos, fraccionados en dosis de 25 á 50 centigramos. Lepine la prescribe de 3 á 4 gramos por día á dosis de 50 centigramos sin inconviente alguno.

*Metil-fenacetina.* En la fenacetina podemos sustituir el hidrógeno del grupo molecular imido NH por los radicales metilo y etilo, obteniéndose en el primer caso la *metil-fenacetina*. Para prepararla nos valemos de la combinación sódica de la fenacetina. Se disuelve la fenacetina en el xileno y se le añade una molécula de sodio; á medida que el hidrógeno se desprende, va depositándose la combinación de fenacetina y sodio.

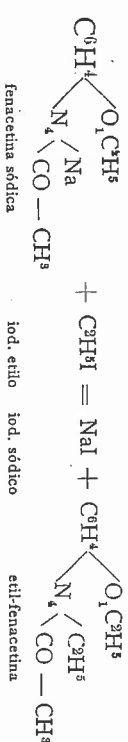


directamente podemos metilar el producto á beneficio del ioduro de metilo, formándose ioduro sódico y *metil-fenacetina*



se filtra, y por una corriente de vapor de agua se separa el xileno, se deseca y destila á una temperatura de 300°, recogiendo en el recipiente la *metil-fenacetina*, que tiene el aspecto de aceite y no tarda en solidificarse y cristalizar. Para purificarla se prensan los cristales y se disuelven en el éter ó en el alcohol, presentándose entonces la *metil-fenacetina* en cristales incoloros poco solubles en el alcohol y éter, siendo 40° su punto de fusión.

*Etil-fenacetina.* Si en vez de emplear los derivados halógenos metilados nos valemos de los etilados, obtendremos la *etil-fenacetina*



líquido oleoso que destila á una temperatura más alta que la *metil-fenacetina*.

Se les atribuye por unos autores, á estos dos compuestos, las mismas virtudes terapéuticas que á la fenacetina, mientras que otros indican que en vez de analgésicos están dotados de propiedades narcóticas, siendo en la *metil-fenacetina* más energías; todo lo cual les da una importancia teórica, pues en medicina no tiene por ahora aplicación.

*Fesina*  $\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}^6\text{H}_4(\text{SO}_3\text{Na}) - \text{O} - \text{C}^2\text{H}_5$ . Sulfo-derivado de la fenacetina, polvo amorfo ligero, de color

pardo obscuro, inodoro, de sabor salado ligeramente astringente, y fácilmente soluble en el agua. Medicamento no tóxico, propuesto por su mayor solubilidad y acción más rápida para reemplazar las indicaciones de la fenacetina á la dosis de 0'50 á 1 gramo. Sus efectos terapéuticos son de corta duración, pudiéndose evitar este inconveniente administrándolo á dosis pequeñas y frecuentes.

*Benzacetina. Fenacetina-carbónica. Acido fenacetino-carbónico. Acido aceto-amido salicílico*



Polvo blanco cristalino, poco soluble en el agua, muy soluble en el alcohol, fusible á 205°. Forma sales solubles con las bases, de las cuales se emplea como medicinal por sus propiedades antineurálgicas, lo mismo que la *benzacetina*, á la dosis de 0'50 gr. á 1 gramo al día, la *litio-benzacetina*. Tienen poco uso.

*Fenocola.* También puede considerarse derivada de la fenacetina, por sustitución de un átomo de hidrógeno del radical acetilo por el grupo amido, la *Glicocol-fenetina*, *Amido-aceto-fenetina* ó *fenocola*.

Con efecto, Schering la prepara, transformando el paraaminofenol por el cloruro de cloracetilo en ácido clorhídrico y fenacetina clorada.



Separado el ácido y tratando ésta por el amoniaco, se produce cloruro amónico y fenocola.



La *fenocola* se une fácilmente á los ácidos, dando sales cristalizables.

*Acetato de fenocola.* El acetato de fenocola  $\text{C}^6\text{H}_5 - \text{O} - \text{C}^6\text{H}_4 - \text{NH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{NH}^+ - \text{CH}_3 - \text{COOH}$  se presenta en pequeñas agujas delgadas y ligeras, solubles en tres y media veces su peso de agua y dotadas de un sabor más dulce que el clorhidrato de *fenocola*.

*Clorhidrato de fenocola.* Este, que es la sal de *fenocola* más comúnmente empleada, se presenta en polvo blanco, finamente cristalino, soluble en 16 partes de agua á 17°, siendo la solución incolora y neutra recién preparada, pero pasados algunos días se vuelve alcalina.

Su absorción por el organismo es sumamente rápida, pues á la media hora de ingerido 1 gramo de *clorhidrato de fenocola*, el hipobromito de sodio acusa su presencia en la orina, colorándola en rojo rubí, no manifestándose esta reacción más que dentro las cinco primeras horas de su ingestión, lo cual indica que su eliminación es igualmente rápida. Si elevamos la dosis á 5 gramos, toma la orina una coloración parda, que se obscurece mucho por la adición de percloruro de hierro, no siendo sensible la reacción más allá de las doce horas de su administración.

En opinión de Kobert, la *fenocola* es muy poco tóxica. La dosis á que se emplea el clorhidrato es de 0'50 á 1 gramo en sellos, siendo la máxima 5 gramos al día como analgésica, antitérmica y antiséptica.

Puede administrarse el *clorhidrato de fenocola* en inyecciones hipodérmicas, disolviéndolo en glicerina en la proporción de 1 : 2. Siendo necesario calentar la solución antes de emplearla.

*Salocola. Salicilato de fenocola*  $\text{C}^6\text{H}_5 - \text{O} - \text{C}^6\text{H}_4 - \text{NH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{NH}^+ - \text{OH} - \text{C}^6\text{H}_4 - \text{COOH}$ , cristaliza de sus disoluciones hirvientes en largas agujas de sabor dulce agradable. Se emplea á la dosis de 0'60 á 1 gramo varias veces al día, y es preferido al clorhidrato de *fenocola* en los reumatismos y neuralgias por no producir dolores gástricos ni cianosis. Se le ha considerado como específico de la gripe.

*Carbonato de fenocola.*  $(C^6H^1 \diagdown O_1 \text{---} C^2H^3 \diagup NH_2 \text{---} CO \text{---} CH^2 \text{---} NH^2) CO^2$  cris- taliza en finas láminas. Es menos soluble en el agua que el clorhidrato, pero se disuelve fácilmente en presencia de los ácidos orgánicos débiles. Empleándose para los mismos usos y dosis que el clorhidrato.

La *fenocola* es soluble en 18 partes de agua. Da la mayor parte de reacciones coloradas de la fenacetina. Es soluble en el ácido sulfúrico, tomando el líquido una coloración amarilla y por adición de nitrato sódico rojo-parda. Sus soluciones precipitan por la solución de iodo. Con el bicloruro de mercurio y nitrito sódico da un precipitado amorfo de color amarillo.

*Fenosal.* Por la misma razón dada al tratar de la fenocola, puede hipotéticamente considerarse al *fenosal*, *salicil-acetato de p-fenetidina*  $C^6H^1 \diagdown O_1 C^2H^3 \diagup NH_2 \text{---} CO \text{---} CH^2 O \text{---} C^6H^4 \text{---} COOH$  como deriva- do de la fenacetina.

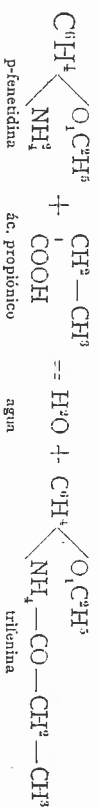
Es este compuesto una combinación de los ácidos acético y salicílico con la p-fenetidina. Se presenta en polvo blanco cristalino poco soluble en el agua, alcohol y éter, fusible á 182°, descomponiéndose por la acción del calor en presencia de los álcalis.

En el tubo digestivo se descompone en sus partes consti- tuyentes, que se reabsorben rápidamente según lo demuestra la reacción del ácido salicílico en la orina.

La sal de sosa del *fenosal* es la más soluble en el agua. El sabor agrio-amargo que posee puede encubrirse por la leche, café ó cacao.

Empléase al parecer con buen éxito en el reuma articular y sus complicaciones.

*Trifenina.* Calentando una mezcla de p-fenetidina con el ácido propiónico, se obtiene la *propionil-fenetidina*, más cono- cida con el nombre de *trifenina*.



Como su fórmula indica, difiere de la fenacetina por retener en su molécula el grupo propionilo  $(CO \text{---} CH^2 \text{---} CH^3)$  en vez del acetilo  $(CO \text{---} CH^3)$ . Este compuesto, homólogo de la fena- cetina, se presenta en polvo blanco, inodoro, brillante y cris- talino, de sabor ligeramente amargo, soluble en 2.000 veces su volumen de agua, fácilmente soluble en el alcohol y fusible á 120-121°. M. Ivon Mering, en 1896, fué el primero que reconoció las propiedades antipiréticas y antineurálgicas de la *trifenina*, estimándolas de gran valor, y posteriormente los estudios de M. Gaudé la han hecho considerar como un anti- pirético seguro y un rápido antineurálgico.

Las ventajas que este analgésico presenta sobre otros son las de obrar rápidamente, mientras que su absorción es lenta á causa de su escasa solubilidad, y además de no ir acompa- ñada su ingestión de fenómenos accesorios, debiendo por todo ello ser considerada la *propionil-fenetidina* como un sucedá- neo inofensivo de esta clase de medicamentos.

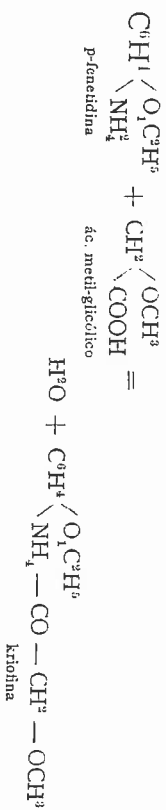
Se administra á la dosis de 0'50 á 1 gramo en sellos, no debiendo pasar la dosis diaria de 3 gramos.

*Sedatina.* Si tratamos por el p-amino-fenetol el ácido vale- riánico, el cloruro de valerilo ó el anhídrido valeriánico ó el valerianato sódico por la p-fenetidina clorada, se produce el *valeril p-amino-fenetol*, *valeril fenetidina* usualmente designada.



Compuesto cristalizado en agujas blancas, entrecruzadas, poco soluble en la bencina, éter, cloroformo y acetona, y bas- tante más soluble en los alcoholes metílico y etílico calientes. A la temperatura de 350-360° hierve, descomponiéndose par- cialmente. Su acción terapéutica es sedante y antipirética.

*Kriofina.* Bischler distinguió con el nombre de *Kriofina* al *metil-glicolato de p-fenetidina*, compuesto resultante de la con- densación de la p-fenetidina y el ácido metil-glicólico



que se presenta en forma de agujas cristalinas, incoloras, inodoras é insípidas, solubles en 600 partes de agua fría y 52 partes de agua caliente, fusibles á 98-99°.

Eichhorts en 1897 experimentó las propiedades antipiréticas y antineurálgicas de este compuesto, que á la dosis de 50 centigramos rebaja la temperatura tanto como un gramo de *fenacetina*. Es generalmente bien tolerada, pero provoca transpiraciones abundantes.

*Lactofenina*. Haciendo actuar el ácido láctico y la p-fenetidina á la temperatura de 130 á 180°, ó esta última sobre los anhídridos lácticos, obtendremos una fenacetina en la que el radical acético estará reemplazado por el radical láctico, ó sea la *lactil-fenetidina* ó *lacto-fenina*



polvo blanco cristalino, inodoro, insípido, soluble en 330 partes de agua fría y 55 partes de agua hirviente, fusible á 117-118°.

La *lactofenina* obra como antitérmica, analgésica y sedativa á pequeñas dosis (von Jacksch), y como hipnótica á altas dosis (Landowski) es bien tolerada por los enfermos que no soportan la antipirina; no ocasiona casi nunca colapsos, cianosis, ni fuertes transpiraciones, y sólo á veces provoca algunos estornudos y algo de sudor.

La *lactofenina* se elimina por la orina, que presenta la reacción del p-amino-fenol. Su posología es de 0'50 á 1 gramo, repetida tres veces al día, siendo ésta la máxima.

*Reacciones de identidad de la lactofenina*. La *lactofenina* oficial debe responder á los siguientes ensayos: Su solución con el ácido sulfúrico concentrado, ser incolora. No dejar residuo por incineración. Hervido durante un minuto 1 cen-

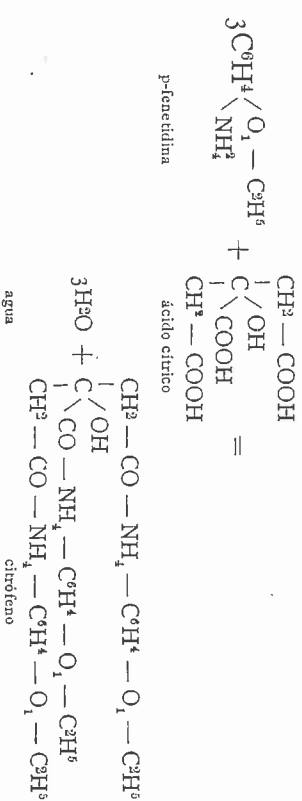
tígramo de *lactofenina* en 1 cc. de ácido clorhídrico y 10 cc. de agua, filtrada la solución después de fría y añadidas 3 gotas de ácido crómico (3 : 100), debe producir una coloración rojo rubí. Disolviendo 1 centígramo de *lactofenina* en 10 cc. de agua caliente, si al líquido filtrado en frío se le añade agua bromada hasta coloración amarilla, puede producir un enturbiamiento que desaparezca por la adición de agua.

*Apobisina*. El ácido cítrico y el p-amino-fenetol pueden, al combinarse, dar origen á dos derivados, uno monobásico, que se produce al reaccionar estos dos compuestos por moléculas iguales, conocido con los nombres de *apobisina* y *citrofenetidina*



que se presenta en polvo cristalino blanco amarillento de sabor ácido, soluble en 55 partes de agua fría y fácilmente soluble en agua caliente, alcohol y glicerina, y fusible á 181°, que se recomienda como antipirético y antineurálgico á la dosis de 0'50 á 1'50 gramos en una vez y 6 gramos al día, como máxima, obrando más rápidamente que la fenacetina y siendo menos tóxica que ésta.

*Citrofeneno*. Y otro tribásico descubierto por Ross, que se obtiene al hacer actuar una molécula de ácido cítrico sobre tres moléculas de fenetidina denominado *citrofeneno*.



presentándose este compuesto, que retiene 3 grupos fenetí-

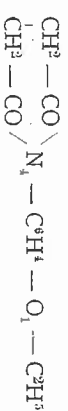
dicos, en polvo blanco, con un ligero sabor de ácido cítrico, soluble próximamente en 250 partes de agua y fusible á 181°.

Fué introducido en farmacología en 1895 y estudiado desde 1897 por Pinggera, J. W. Frieser Freudenberg, Böhm, Stoschich, y especialmente por Tittel, que lo preconizó como específico para el tratamiento de la coqueluche, opinión que M. Schreiner confirma después de sus observaciones, añadiendo que en los casos en que el citrófeno no ha dado resultado ha sido debido á la insuficiencia de la dosis empleada, que él elevó á 70 centigramos, repetida tres veces al día en niños menores de 5 años, sin que se notara ninguna acción nociva sobre el aparato digestivo, y en cambio su influencia fué muy benéfica contra los vómitos de la tos ferina y la duración de la enfermedad. Aconseja la dosis de 15 á 20 centigramos, tres veces al día, por cada año de edad que tenga el niño, y en caso de no obtener resultado, aumentarla hasta 0'25 gr., no debiendo exceder de 0'70 gramos para niños menores de 8 á 10 años.

Administrado á la dosis de 0'50 gr. á 1 gramo determina, sin fenómenos de colapso, una baja en la temperatura de 1 á 1'50°, que persiste durante algunas horas.

Su absorción es rápida; al igual que la fenacetina, á los 20 minutos de su ingestión puede en las orinas descubrirse por el cloruro férrico la existencia de la para-fenetidina.

*Pirantina*. Piutti, de Nápoles, presentó, con el nombre de *pirantina*, *para-etoxifenilsuccinida*, un compuesto resultante de la acción del ácido succínico sobre la p-fenetidina



que se presenta en agujas incoloras, fusibles á 155°, solubles en el agua en la proporción de 1 : 1.300 á 17° y de 1 : 84 á 100°, soluble en el alcohol y ácido acético.

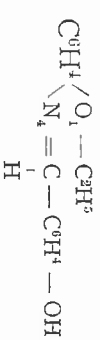
La sal sódica de la *pirantina* es muy soluble, por lo cual se la conoce con el nombre de *pirantina soluble*.

Sus propiedades fisiológicas fueron estudiadas por Grioffredi, que señaló como dosis mortal la de 1'25 gramos para el

perro, 2'60 gramos para el conejo y 3'25 gramos para el conejo de Indias por kilogramo de animal.

La *pirantina* tiene sobre los grandes animales una acción sedativa y antipirética.

*Malarina*. El compuesto resultante de la combinación del aldehído salicílico con la p-fenetidina, se le conoce con los nombres de *malarina*, *malarina* y con el científico de salicilfenetidina



Cristaliza en agujas sedosas, de color amarillo claro, insolubles en el agua y alcohol, y dotadas de sabor dulce pronunciado.

En el organismo se descompone en aldehído salicílico y p-amino-fenetol, por lo cual se la preconiza, en sustitución de los salicilatos que son menos tolerados que este éter amidado, en los reumatismos de forma aguda en sellos de 1 gramo cuatro veces al día. En contra su acción antitérmica y antineurálgica es inferior á la de la antipirina.

En los Annales de E. Marck 1895, se citan los estudios de Ottolenghi en demostración de las propiedades vermífugas de este medicamento al descomponerse en el estómago á beneficio del ácido clorhídrico, pero esta propiedad no ha sido aún experimentada bajo el punto de vista clínico.

*Malarina*. El producto de la condensación de la acetofenona y la p-fenetidina se le designa con el nombre de *acetofenon-fenetidina*



Se presenta cristalizada en preciosas láminas de color amarillo de limón, fusibles á 88°, insolubles en el agua, poco solubles en el alcohol frío y éter, y muy solubles en el alcohol caliente, benzol y cloroformo. El ácido clorhídrico en frío no le ataca, pero en caliente lo separa en sus componentes.

Con el ácido cítrico forma una sal, citrato de *acetofenon-fenetidina*, llamada *malarina*, que cristaliza en romboedros,

soluble en 800 veces su peso de agua fría y más soluble en la caliente. Su solución acuosa al 1 : 800 toma una coloración rojiza con el cloruro férrico; la misma solución al 1 : 500 adquiere, con el agua bromada, ácido crómico, ioduro potásico iodurado, una coloración violeta al principio que rápidamente pasa á violeta púrpura obscura. La segunda solución indicada, caliente, reduce el nitrato de plata amoniacal.

El Dr. Schwarz considera la *malaria* como uno de los mejores antipiréticos empleados en la actualidad, administrándola en sellos de 20 centigramos hasta diez de ellos al día. En contra M. Erdmann desaconseja su empleo por su acción brutal y propiedades tóxicas.

*Amigdofenina*. Si en el p-aminofenol reemplazamos el hidrógeno fenólico por el radical carbo-ético y un hidrógeno del grupo amido por el radical del ácido amigdalico ó fenil-glicólico, obtendremos la *etil-amigdofenina* ó *amigdofenina*



polvo cristalino de un color blanco grisáceo, muy poco soluble en el agua.

Conforme demuestran los estudios de R. Stüvel en 1895, presta la amigdofenina buenos servicios en el reumatismo articular á la dosis de 6 gramos al día, sin que su acción vaya acompañada de ningún fenómeno secundario. También puede emplearse como antineurálgico; su acción antipirética es muy escasa.

*Neurodina*. Entre la numerosa serie de compuestos oxifenil-uretanos que ha preparado E. Merck, dos han merecido, por sus propiedades terapéuticas reconocidas, ser incluidos en farmacología: la *neurodina* y la *ternodina*.

La *neurodina*, *acetil-para-oxifenil-uretano*,

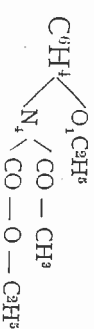


se produce acetilando en caliente por el anhídrido acético el p-oxifenil-uretano. Cuerpo que se presenta en prismas inco-

loros, inodoros, fusibles á 87° c., poco solubles en el agua (á 17° se disuelve en la proporción de 1 : 1.500, á 100° de 1 : 140).

Después de los trabajos de von Mering, demostrativos de la inmunidad sobre los animales á dosis de 2 á 3 gramos, ha sido empleada como antipirética y antineurálgica. Su acción antipirética no es utilizable por ser poco intensa é ir acompañada de accidentes desagradables. En cambio se recomienda como un buen antineurálgico á la dosis de 1 gramo en sellos, repetida 4 á 6 veces al día.

*Ternodina*. *Fenacetina-uretano*. *Acetil-etoxifenil-uretano*. Es el éter etílico del ácido acetil-oxifenil-uretano.



Merck la obtiene acetilando en caliente con el ácido acético anhidro el p-etoxifenil-uretano.

Se presenta en cristales aciculares blancos, inodoros é insípidos al principio, pero luego, según indica Schmitt, tienen un dejo amargo, son poco solubles 1 : 2.600 á 20° c., algo más en agua caliente á 100° 1 : 450, bastante solubles en el alcohol y éter, muy solubles en el cloroformo. La *ternodina* es insoluble en frío en los ácidos clorhídrico y láctico, disolviéndose en este último á la temperatura de 35°. Con el ácido sulfúrico produce una coloración amarilla clara, y amarilla con el ácido nítrico.

La absorción de la *ternodina*, no obstante su casi insolubilidad, es bastante rápida, puesto que sus efectos se manifiestan á la hora, y á veces menos, de su administración. En la economía se descompone lentamente en aminofenol ó un derivado de éste. Si la dosis ingerida ha sido muy elevada, parte de ella se elimina por la orina sin descomposición (Schmitz).

La eliminación empieza á las 3 ó 4 horas de la ingestión, como lo atestigua la reacción del indo-fenol. La orina adiccionada de 1 ó 2 cc. de ácido clorhídrico se calienta á la ebullición; una vez fría se le añaden 3 ó 5 gotas de una solución saturada de fenol y 1 á 2 gotas de otra solución de ácido

crómico al 3 : 100, lo cual da lugar á una coloración roja. Si se vierte en seguida y con precaución, gota á gota, amoniaco, en la superficie de los dos líquidos aparece una corona azul verdosa, que se obscurece poco á poco (Schmitt, después de las indicaciones de Hinsberg y Treupel). La eliminación continúa muy lentamente, pues se manifiesta la reacción hasta pasadas 8 horas, siendo aún apreciable después de las 20 á 26 horas (Schmitt).

La *ternobina* es poco tóxica, pues permite ingerir hasta 3 gramos por kilogramo á un conejo, sin provocar efectos nocivos.

Su acción analgésica es nula ó poco marcada; en cambio es un buen antipirético, indicado en sustitución de la quinina, por no provocar los accidentes que á veces ocasiona este alcaloide. Es, como dice Schmitt, un antitérmico no peligroso, de acción constante poco considerable y lenta en producirse, pero bastante duradera.

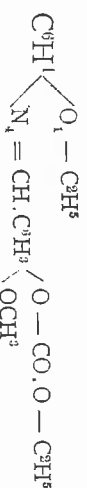
Se recomienda emplearla á las dosis de 2 á 3 gramos al día para niños menores de 10 años y 0'50 gr. como dosis simple, y de 3 á 5 gramos y 1 gramo, respectivamente, para los adultos.

G. D. Spineanu recomienda que después de cada dosis se haga tomar otra, para los niños menores de 10 años, de la solución siguiente:

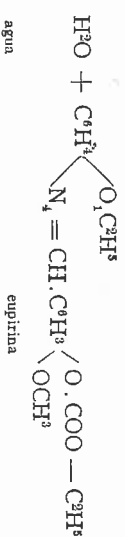
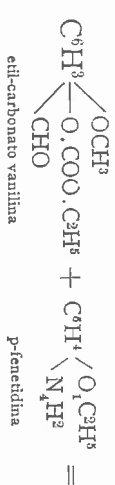
Cloruro de acetilo. . . . . 1 gramo.  
 Agua destilada. . . . . 2 »

10 ó 20 gotas en 100 á 150 cc. de agua destilada, fundado en que los ácidos que se forman en la descomposición del cloruro de acetilo aumentan la solubilidad de la *ternobina*, y el cloruro de acetilo ejerce una acción peptonizante en los alimentos.

*Eupirina*. *Etil-carbonato de vanilina-p-fenetidina*. *Vanilina del etil-carbonato de p-fenetidina*



es el producto resultante de la combinación del etil-carbonato de vanilina con la p-fenetidina



La fábrica Vereinigte chininfabriken Zimmer & C.<sup>ie</sup>, introdujo, prepara y expende este compuesto con el nombre de *eupirina*.

Se presenta cristalizado en agujas de color verde amarillo pálido, es insípido, de olor débil de vainilla, fusible á 87-88°, difícilmente soluble en el agua y fácilmente soluble en el alcohol, éter y cloroformo.

La *eupirina* se une á algunos ácidos para formar sales.

Las experiencias de Overlach (1900) de la *eupirina* sobre los animales, han hecho que se la considere como una p-fenetidina desprovista de toxicidad, pues la cantidad de 15 gramos de este compuesto no es suficiente para producir efectos tóxicos en el perro.

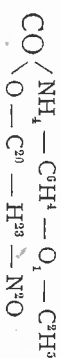
La acción antipirética de la p-fenetidina se encuentra en la *eupirina*, unida á la acción vivificante del etil-carbonato de vanilina, resultando un antitérmico dotado á la vez de propiedades estimulantes muy marcadas y persistentes, pudiéndose, por lo tanto, emplear sin inconveniente alguno en los cardíacos, personas viejas y débiles y afecciones febriles de la infancia.

Su posología es de 1 gramo á 1'50 gr. para los adultos y de 0'30 gr. á 0'50 gr. para los niños, administrándose en polvo ó interpuesta con un poco de agua. A la hora ó dos horas de su ingestión, manifiéstase un descenso en la temperatura de 1 á 1'50° y al mismo tiempo una notable mejora en el estado general. No ocasiona fenómenos accesorios, es muy



bien tolerada por los niños y provoca una abundante secreción por la piel.

*Quina-fenina*. Fenetidi-carbonato de quina. Carbonato de quina y *p-fenetina* es como su fórmula indica el *maxifenil-carbonato de quina*



se obtiene por la acción de la quina sobre el clorhidrato del ácido etoxifenil-carbámico ó sobre el éter etoxifenil-isocianico.

Se presenta en polvo blanco, insípido, difícilmente soluble en el agua y fácilmente soluble en el alcohol, éter, cloroformo y ácidos, formando con estos últimos sales (la que resulta de su unión con el ácido sulfúrico está constituida por cristales amarillos, fácilmente solubles en el agua). Con los reactivos de la quina da la quina-fenina precipitados. Hervida con lejía alcanina-alcohólica se descompone.

Su valor terapéutico fué establecido por von Noorden, indicándolo contra la coqueluche, neuralgias, ciática diabética, etc., á las dosis de 5 á 15 centigramos, tres veces al día, para los niños de pecho, y de 20 á 30 centigramos para los niños mayores.

También se recomienda como antipirética en sustitución de la quina, por su mayor acción y no ir acompañada su ingestión de ningún accidente importuno, á dosis en relación con la cantidad de quina que contiene 78 : 100.

*Fenoles dinitrados*. El fenol dinitrado ordinario  $\text{OH}_1 - \text{C}^6\text{H}_3 = (\text{NO}^2)_{2,4}$ , se obtiene por la acción del ácido nítrico sobre el fenol ó sobre los fenoles mononitrados orto y para.

Los otros tres fenoles dinitrados se producen por la acción del ácido nítrico sobre el metanitrofenol: calentado éste con su peso de ácido nítrico ( $d = 1.377$ ), se obtiene un producto que, lavado con agua y combinado con la barita, contiene las sales de los tres fenoles isómeros dinitrados. Para separarles, se agotan las sales de barita secas por el alcohol de 95° hirviente; las sales báricas del fenol dinitrado 1-2-3, restan insolubles. Las sales de los otros dos dinitrofenoles son sepa-

radas por cristalización en el agua; la 1-3-6 es muy poco soluble, mientras que la 1-3-4 lo es extremadamente.

Hoy día ninguno de ellos tiene aplicación en medicina.

*Fenoles trinitrados*. Sometiéndolo á la acción del ácido nítrico varios fenoles mononitrados ó dinitrados, se obtienen tres fenoles trinitrados, que presentan mucho menos interés que el cuarto isómero obtenido por la acción del ácido nítrico sobre el fenol, y conocido con los nombres de *ácido pírico*, *fenol trinitrado ordinario*, *fenol trinitrado simétrica*, *ácido carbazólico*, *amargo de Welter*, *ácido crisoleptico*, *ácido nitrofenético*, *ácido trinitrofenico ordinario*, *amargo de indigo*, etc., etc.

Este compuesto, de fórmula  $\text{OH}_1 - \text{C}^6\text{H}_2 = (\text{NO}^2)_{3,4,6}$ , fué descubierto por Woulfe en 1771, que lo obtuvo por la acción del ácido nítrico sobre el índigo. En 1778 Hausmann lo preparó por el mismo procedimiento, creyendo era el ácido oxálico. Welter en 1799 lo obtuvo tratando la seda por el ácido nítrico, de donde procede el nombre de amargo de Welter con que durante mucho tiempo se le conoció. Fourcroy y Vauquelin estudiaron su naturaleza, distinguiéndole del ácido oxálico, y dieron el procedimiento para obtenerle regularmente del índigo. Bartholdi lo obtuvo tratando el sauce blanco por ácido nítrico. En 1809 Chevreul estudió nuevamente el obtenido por el índigo y describió las combinaciones que forma con la potasa, amoniaco, los óxidos terrosos y metálicos. Liebig en 1827 le dió el nombre de ácido carbazótico, describió sus sales é hizo conocer su composición centesimal. Dumas en 1833 y 1841 lo analizó y fijó su fórmula y la de los picratos de plata, bario y potasio. Voehler lo obtuvo del áloes y le dió el nombre de ácido crisoleptico. Schunch reconoció la identidad del ácido pírico y crisoleptico. Stenhouse lo preparó de la resina de Xanthorrhæa hastilis, procedimiento que en 1859 fué estudiado por Carey Lea. Piria lo obtuvo con la salicina é hidruro salicílico. Delalande con la cumarina, Kop con el benjuí... En fin, las relaciones del ácido pírico fueron establecidas por Laurent con sus trabajos sobre el fenol, y probó que el ácido pírico era el fenol trinitrado. Se forma por la acción del ácido nítrico

sobre el fenol y muchos de sus derivados (anilina, salicina, ácido salicílico, etc.), y sobre el índigo, la seda, la lana, el álces, el benjuí, el bálsamo del Perú, etc.

Se puede preparar haciendo hervir el fenol sobre el ácido nítrico.



hasta que no se desprendan vapores rutilantes, concentrándolo y haciéndolo cristalizar. Por ser esta reacción demasiado energética, se prefiere en la práctica hacer obrar el ácido nítrico sobre los fenoles sulfonados. Se calientan en vasos *ad hoc* 3 partes de fenol y 5 partes de ácido sulfúrico concentrado; cuando el derivado sulfonado está formado, el producto es soluble en el agua, se le deja enfriar y se diluye en 8 partes de agua, añadiendo el todo por pequeñas porciones á 21'5 partes de ácido nítrico ( $d = 1'26$ ); se le deja reaccionar y se termina calentándolo hasta que no desprenda vapores nitrosos; una vez frío, la masa resinosa cristalina se agota y lava con agua, y se la hace cristalizar en el agua caliente. Para purificar el ácido pítrico así obtenido se le transforma en sal sódica, que cristaliza fácilmente, descomponiéndola después por el ácido sulfúrico diluido, y haciéndolo cristalizar nuevamente en el agua hirviente.

El ácido pítrico se presenta en forma de prismas ó pajitas cristalinas brillantes de color amarillo, solubles en 81 partes de agua á 20° y en 160 partes á 5°, dando un líquido de color amarillo intenso; la coloración es todavía perceptible en una solución de 1 miligramo en 1 litro de agua. La solución de ácido pítrico posee reacción ácida, sabor amargo y es tóxica. Es fácilmente soluble en el agua hirviente, alcohol, éter, bencina, tolueno, así como en el ácido nítrico caliente. Las soluciones en el éter, cloroformo y esencia de petróleo, apenas tienen color. Calentado á 122'50° se funde, á temperatura superior; en pequeña cantidad y con precaución, puede obtenerse sublimado sin alteración, pero si la acción del calor es brusca, detona con violencia y desprende nitrógeno,

bióxido de nitrógeno, anhídrido carbónico, ácido cianhídrico y un gas combustible, dejando un residuo de carbón.

Las soluciones de *ácido pítrico* coloran fuertemente las fibras y tejidos animales (piel, lana, seda) en amarillo, pero no los tejidos vegetales (algodón, papel), ó por lo menos la coloración desaparece por el agua.

El ácido sulfúrico concentrado lo disuelve, sin que sus soluciones tengan color amarillo.

El ácido nítrico disuelve grandes cantidades de *ácido pítrico*. El cloro, cloruro de calcio, la mezcla de ácido clorhídrico y clorato potásico, lo transforman en cloropítrica (nitrocloroformo)  $\text{C}.\text{Cl}^3\text{NO}^2$  y cloranilo, percloroquinona. Con el agua de bromo forma bromopítrica y perbromopítrica. El ácido sulfhídrico transforma el picrato amónico, en solución alcohólica, en picraminato amónico  $\text{C}^6\text{H}^2(\text{NO}^3)^2\text{NH}^2\text{ONH}^+$ , que es descompuesto por el ácido acético, dejando en libertad el ácido picrámico ó dinitro amino-fenol.  $\text{C}^6\text{H}^2(\text{NO}^3)^2\text{NH}^2\text{OH}$ . El hidrógeno en estado naciente (estaño y ácido clorhídrico) transforma el *ácido pítrico* en un compuesto poco estable, llamado triamino-fenol  $\text{C}^6\text{H}^2(\text{NH}^3)^3\text{OH}$  ó picramina. Cuando se calienta á 60° una solución de 2 partes de cianuro potásico con 4 partes de agua, y se le añade una solución hirviente de 1 parte de *ácido pítrico* en 9 partes de agua, la mezcla se colora en rojo obscuro, y por enfriamiento se separan escamas rojopardas de brillo metálico, que constituyen la sal potásica de un ácido no aislado todavía, el ácido picrocianico ó isopurpúrico, cuya fórmula es  $\text{C}^6\text{H}^4\text{K}.\text{N}^5\text{O}^5$ .

El *ácido pítrico* se caracteriza especialmente por su acción sobre las fibras animales, la formación de ácido isopurpúrico, el precipitado verde cristalino que con el sulfato de cobre amoniacal produce, y por los sulfuros alcalinos que en presencia de un exceso de ácido dan el ácido picrámico.

El *ácido pítrico* es un reactivo muy sensible de los alcaloides. La brucina, estricnina, veratrina, quinina, quinidina, cinconina, etc., son precipitadas por el *ácido pítrico*. La morfina y atropina sólo lo son en soluciones neutras y concentradas y el precipitado es fácilmente soluble en el agua.

El *fenol trinitrado* es un ácido característico, enrojece la tintura de tornasol; sus sales son amarillas ó amarillo-rojizas y muchas hacen explosión por la acción del calor.

Su unión con las bases desarrolla en el estado de solución, á poca diferencia, las mismas calorías que la solución de ácido nítrico cuando se une á aquéllos, ó sea + 13'7 calorías con la potasa y la sosa (M. Berthelot).

También forma combinaciones cristalinas con algunos hidrocarburos aromáticos.

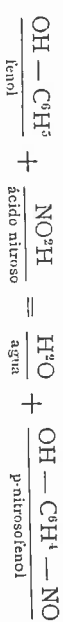
Es empleado al interior á la dosis máxima de 0'30 gramos contra la malaria y triquinosis; al exterior, en las erisipelas, quemaduras y demás afecciones de la piel. MM. Antonelli y Scatolari lo ensayaron con éxito en la blenorragia aguda, inyectando tres veces al día un medio litro de una solución filtrada de *ácido pícrico* de 2 á 5 : 1.000. Esta solución, además de antiséptica, posee una acción calmante, penetra fácilmente en los tejidos, y por consiguiente tiene sobre los gonococos una acción directa.

En una comunicación de V. Milward (1903) se indican nuevas aplicaciones del *ácido pícrico* en solución acuosa saturada, imbibida compresas de boata en esta solución y las emplea principalmente en las afecciones eczematosas que rezumen abundantemente; el *ácido pícrico* coagula la albúmina y determina la formación de una capa membranosa protectora.

El *ácido pícrico* es especialmente empleado para el tinte de la lana y seda, como reactivo de la albúmina, por el albuminómetro de Esbach (ácido pícrico 1 gramo, ácido cítrico 2 gramos, agua destilada caliente 100 cc.) y para la obtención de los picratos que se emplean como explosivos, y algunos han sido propuestos como medicinales.

*Picratos.* Los picratos cristalizan con facilidad, son poco solubles en el agua, poseen sabor amargo, tiñen la piel de color amarillo y la orina de color anaranjado intenso; calentados con rapidez funden y detonan. Los picratos de mercurio y de plata arden con luz viva; el de potasio es muy poco soluble, y los de amonio, hierro y quinina se han recomendado como febrífugos y tónicos, siendo muy escaso su uso.

**Acción del ácido nitroso.**—El ácido nitroso, obtenido por la acción de un ácido sobre un nitrato, se une directamente al fenol para dar un producto de sustitución nitroso, el *para-nitrosofenol* ó benzquinoxina (Baeyer y Caro)



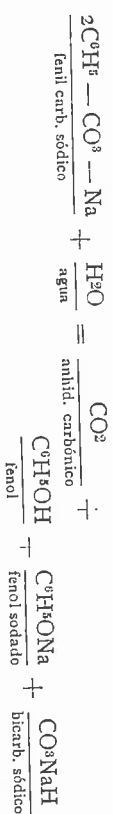
no tiene aplicaciones farmacéuticas.

**Acción del ácido carbónico.**—El ácido carbónico bíbasico  $\text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}^2$  da dos éteres de fenol, uno ácido  $\text{C}^6\text{H}_5 - \text{CO}_2 - \text{H}$  y otro neutro  $\text{C}^6\text{H}_5 - \text{CO}_2 - \text{C}^6\text{H}_5$ .

El primero, ácido fenilcarbónico, sólo se conoce al estado de sal. Su sal de sodio se forma cuando se ponen en contacto en frío el fenol sodado bien seco con el gas carbónico fuertemente comprimido, tal como lo produce el gas carbónico líquido mantenido en vaso cerrado (Schmitt).



El fenil carbonato sódico constituye un polvo cristallino que en contacto del agua se descompone en anhídrido carbónico, fenol, fenol sodado y bicarbonato sódico.



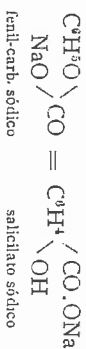
Calentado á 120° á presión normal se desdobra en anhídrido carbónico y fenol sodado por una reacción inversa á la que sirve para su formación.



Si se calienta en vaso cerrado ó mejor en presencia del anhídrido carbónico y presión á 120-130°, se transforma integralmente en su isómero el salicilato de sodio  $\text{OH}_1 - \text{C}^6\text{H}_4 -$

CO-Na<sub>2</sub> (R. Schmitt). En esta reacción está fundada la actual fabricación del salicilato sódico y la del ácido salicílico.

Kolbe y Lanterman en 1860 observaron la formación del ácido salicílico por la acción del anhídrido carbónico sobre el fenol en presencia del sodio, y reemplazando este metal y el fenol por el fenato sódico empezó la preparación en grande escala del ácido salicílico, pero con el grave inconveniente de que sólo la mitad del fenol era transformado en ácido salicílico. Schmitt demostró que ello era debido á que parte del fenil-carbonato experimentaba la reacción antes indicada, y que calentado rápidamente y bajo presión, el fenil-carbonato sódico se transformaba cuantitativamente en salicilato sódico. Después de sus estudios, Schmitt hizo registrar el procedimiento anunciado de desecar los fenatos metálicos alcalinos ó alcalino-térreos y someterlos á la acción del anhídrido carbónico, también seco, á la temperatura ordinaria y por bastante tiempo para que se efectuase la absorción del gas carbónico y se convirtieran aquéllos en sales de los éteres fenil-carbónicos. Calentados éstos durante algunas horas á la temperatura de 120 á 140° en vasos cerrados, se verificaba una transformación intramolecular del fenil-carbonato en salicilato.



El salicilato al estado de polvo lo disolvía en el agua y precipitaba por un ácido mineral, purificándolo por cristalización en el alcohol.

El *ácido salicílico* ó *ácido orto-benzóico* tiene por sí y por los numerosos derivados que produce una importancia grandísima en farmacología, que no nos permite detallar lo extenso que va resultando este trabajo, limitándonos por dicho motivo á dar una somera idea de su preparación y del compuesto resultante de su acción sobre el fenol ó sea el salol.

De los muchos medios de que podemos valernos para la obtención del *ácido salicílico*, como son: Por oxidación del alcohol salicílico, saligenina (Gerhardt), del aldehído salicílico

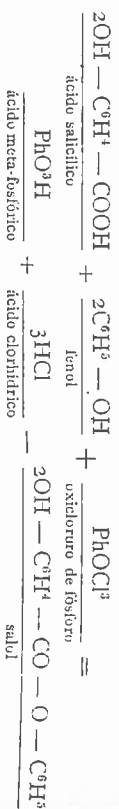
(Piria), de la salicina ó glucósido saligénico por el bicromato potásico y ácido sulfúrico (Gerhardt). Por saponificación del salicilato de metilo (Cahors). Por la acción del ácido orto-amino-benzóico en solución caliente (Gerland). Por la acción de los hidratos alcalinos en fusión sobre los orto-derivados halogenados del tolueno ó sobre el ácido benzoico orto-sulfonado (Wolkow). Por la acción oxidante de la potasa en fusión sobre el orto-cresilol (Barth). Por oxidación de los álcalis hidratados en fusión sobre la cumarina (Delalande) y del indigo (Cahours). Por destilación del benzoato de cobre (Etling), etc., etc., sólo se aprovecha en la fabricación el indicado por Kolbe, modificado por Schmitt y empleando el anhídrido carbónico líquido en vez del gas carbónico seco. Se empieza por la producción del anhídrido carbónico líquido, el cual se coloca en un recipiente que, mediante un tubo, comunica con un autoclave cargado de fenol sodado; el gas se encuentra así mantenido constantemente á una fuerte presión en el autoclave, y el anhídrido se va evaporando en el recipiente á medida que es absorbido por el fenol sodado. El calor producido por la reacción no tarda en calentar autoclave y contenido á la temperatura necesaria para la transformación intramolecular del fenil-carbonato en salicilato.

Para decolorarlo y purificarlo se descompone el salicilato por el ácido clorhídrico, y á beneficio del carbonato de calcio se le convierte en salicilato cálcico, fácilmente cristizable y soluble, cuya solución, después de decolorada por el carbón animal, se la descompone por el ácido clorhídrico (ácido salicílico decolorado), que puede hacerse cristalizar en agua caliente (ácido salicílico cristalizado), y para que resulte completamente puro se le destila bajo presión á beneficio del vapor de agua (ácido salicílico sublimado), ó dializa su solución en el alcohol diluido (ácido salicílico dializado) (Berthelot y Jungfleisch).

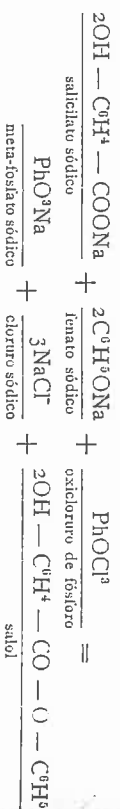
**Acción del ácido salicílico.**—*Sabores.* Se sabe que los ácidos, tanto los de la serie grasa como los de la serie aromática, calentados con los fenoles en presencia de ciertos

deshidratantes (ácido sulfúrico, cloruro de zinc, de estaño ó de aluminio, etc.), dan ketonas; pero si el deshidratante empleado es el oxiclورو de fósforo, descubrió M. Nenki que en vez de formarse una ketona se obtiene un éter ácido ó salol.

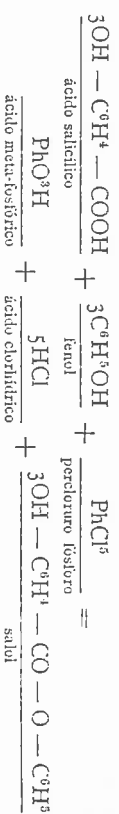
M. Nenki estudió la marcha de esta reacción y reconoció que eran necesarias dos moléculas de ácido, otras dos moléculas de fenol y una molécula de oxiclورو de fósforo, ayudadas por el calor á 120-130°, pudiéndose representar la reacción por la siguiente ecuación:



El ácido meta-fosfórico que se forma da muy fácilmente lugar á la producción de éteres fosfóricos, y para evitar este inconveniente se puede reemplazar el ácido salicílico y el fenol por sus respectivas sales sódicas.



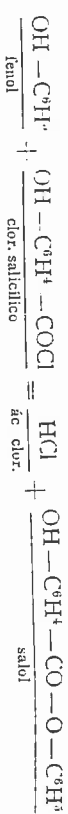
El oxiclورو de fósforo, por otra parte, puede ser reemplazado por el perclورو de fósforo, necesitándose en este caso 3 moléculas de ácido salicílico, otras 3 de fenol y 1 de perclورو.



Verosímilmente puede admitirse que los dos reactivos forman con el ácido salicílico el cloruro salicílico

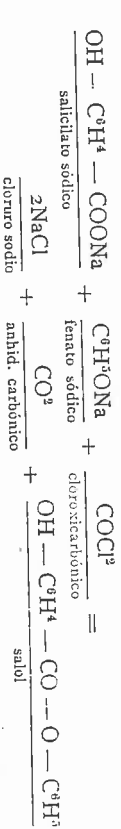


que obra inmediatamente sobre el fenol, eterificándole.



En las preparaciones de los saloles se ha reconocido que el oxiclورو de fósforo puede ser reemplazado, además del perclورو de fósforo, por el oxiclورو de azufre, ciertos bisulfatos alcalinos, el oxiclورو de carbono, etc.

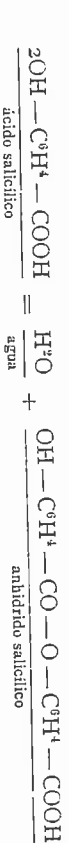
El procedimiento de M. Eckenroth, explotado por Hoffmann, se funda en la acción del gas clorocarbónico sobre una mezcla de fenato y salicilato, ambos de sodio.



La vivísima reacción que se produce desarrolla una notable elevación de temperatura, que hace que sólo al final sea necesario acompañarla moderadamente por el calor.

El ácido salicílico, calentado á 160-240°, da salol á condición de privarle del agua á medida que se forma durante la eterificación y de dificultar lo más posible el acceso del aire atmosférico; se consiguen estas dos condiciones por el procedimiento de M. Riedel, que consiste en hacer pasar un gas indiferente por la retorta que contenga el ácido salicílico, la cual se une por un lado con un depósito de dicho gas y por el otro con un inspirador.

Es probable que esta producción de salol descansa sobre la formación en un principio de ácido disalicílico



que pierde después anhídrido carbónico y se convierte en salol.



Si en vez del ácido salicílico solo, hacemos reaccionar el ácido

salicílico y fenol, el anhídrido salicílico formado en un principio eterifica á éste.

En todos estos procedimientos se separa el éter fenil-salicílico por una corriente de vapor de agua, y se deposita bajo este líquido en forma de gotas aceitosas que se solidifican muy pronto por la adición de un cristal de salol, y se le purifica por cristalizaciones en el alcohol.

También en todos los procedimientos descritos para la preparación del salol se puede reemplazar el fenol por la resorcina, el timol, el pirogallol, el naftol, etc., así como el ácido salicílico por sus isómeros ó sus homólogos, formándose con todos estos derivados una serie extensísima de saloles, cuyo primer término es el éter fenil-salicílico ó salol, que se presenta en tablas romboidales incoloras, de olor agradable, fusibles á 42°, hierven á 173° en el vacío y se descomponen á la presión normal. Son insolubles en el agua fría, solubles en el alcohol, muy solubles en el éter y cloroformo. Calentándolo con una solución alcalina cáustica, regenera el fenol y ácido salicílico. En contacto del ácido sulfúrico caliente, cámbiase en xantona ú oxidifenilenece-tona  $\text{CO} - \text{C}^6\text{H}^+ - \text{O} - \text{C}^6\text{H}^+$ ;

producto de condensación que producen el ácido salicílico y el fenol.

El salol atraviesa el estómago sin alteración, descomponiéndose en el intestino por influencias diversas en ácido salicílico y fenol, ambos fácilmente absorbidos por la mucosa intestinal. La coloración violada, que por adición de algunas gotas de percloruro de hierro toman las orinas, demuestra la presencia del ácido salicílico en ellas, como consecuencia del desdoblamiento del salol en el organismo.

Las influencias diversas que producen esta descomposición son la alcalinidad y presencia del jugo gástrico, ayudada por los microbios del intestino. Puede no producirse en un animal en ayunas, y en cambio se desdobra en el mismo animal después de comer (Gley). La dilatación y la inercia motriz del estómago la retardan (Ewald). Estas circunstancias hacen que los efectos del salol sean variables é inconstantes,

pues en la fiebre y en los casos que disminuya la producción de jugo gástrico, la cantidad de salol descompuesto y absorbido será menor.

La eliminación del ácido salicílico del salol empieza de la hora y media á diez horas después de la ingestión, y dura de 25 á 46 horas, según la dosis (Cornet).

La urea y el ácido úrico aumentan sensiblemente después de la administración del salol (Cornet).

La toxicidad del salol variará según sea la cantidad que se descomponga. Por contener el salol un 40 : 100 de fenol, su intolerancia irá acompañada de los mismos fenómenos que ocasiona la intoxicación por el fenol (orinas oscuras, hipotermia, vértigos, coma, etc.).

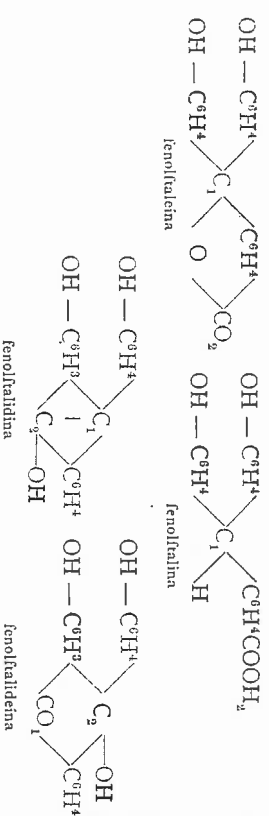
Aparte de la inconstancia del desdoblamiento, el salol es un antiséptico intestinal enérgico, cuyo uso prolongado (bien dirigido) no ofrece inconvenientes; es un buen antirreumático, y al exterior se emplea para los mismos usos que el iodoformo, pues impide la putrefacción, aunque no la detenga, una vez exista (Cornet). Es, además, un buen tópico para el tratamiento de las quemaduras.

**Acción del anhídrido ftálico.**—*Fenol ftaleína.* Por la acción del anhídrido ftálico sobre los fenoles, en presencia ó sin ella de un deshidratante (ácido sulfúrico concentrado, cloruro de estaño, ácido oxálico seco, etc.), se producen las ftaleínas, á las que sirve de tipo la *dibidroxifftalotona*, *dioxidifftalida*, *fenol ftaleína*, *ftaleína del fenol* ó simplemente *ftaleína*.

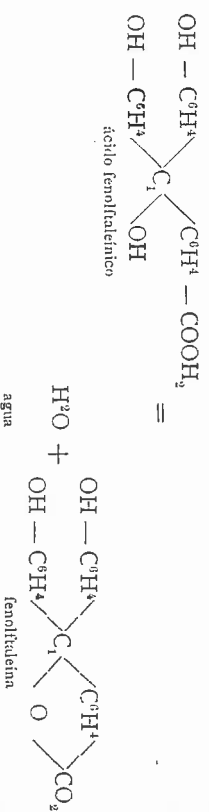
Este compuesto, descubierto por Baeyer en 1871 y estudiado posteriormente por H. Caro, Fischer, Grim y otros, era interesante por las materias colorantes á que daba origen, y bajo el punto de vista químico, utilizable como indicador en los análisis volumétricos; pero el conocimiento de sus propiedades fisiológicas es reciente (1901), y se debe en primer lugar y una vez más á la casualidad. Aprovechando las propiedades de ser inofensiva para los animales y dar una pequeña cantidad de ftaleína con algunas gotas de un álcali una her-

mosa coloración roja, el gobierno húngaro hizo uso de este compuesto para marcar los vinos procedentes del orujo de uvas, resultando que todos los consumidores sufrieron diarreas que persistían mientras duraba el consumo del producto, sirviendo este hecho de base para que M. Vamosy estudiara y demostrara la acción purgante en pequeñas dosis de la fenolftaleína.

Su constitución molecular quedó bien definida después de los estudios de Baeyer en 1880, así como las de sus derivados ftalinas, ftalidinas y ftalideínas, las primeras por fijación de dos átomos de hidrógeno, las segundas por sustracción de una molécula de agua y las terceras por fijación de oxígeno. Siendo sus fórmulas desarrolladas las siguientes:



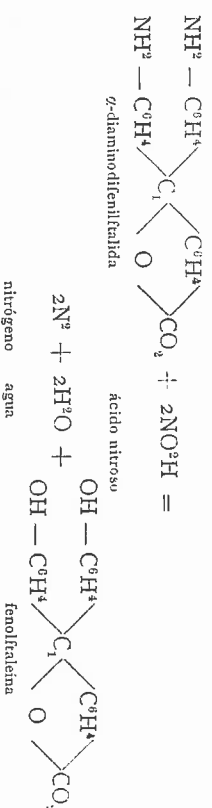
De la fórmula asignada á la ftaleína resulta que es la lactona del ácido fenolftaléinico ó ácido dioxitritfenilcarbínol-carbónico.



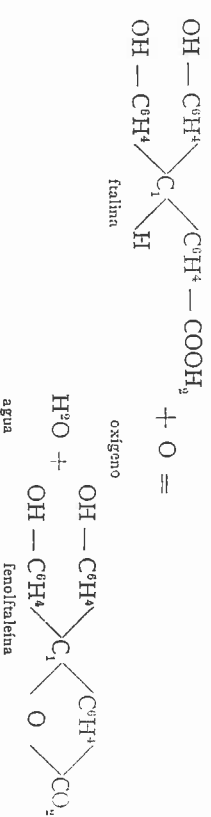
Además de la reacción indicada del anhídrido ftálico sobre el fenol



resulta igualmente la ftaleína tratada por el ácido nítrico ó el  $\alpha$ -diaminodifenilftalida



y se produce también en la oxidación por el permanganato potásico ó por el oxígeno del aire de una solución alcalina de ftalina.



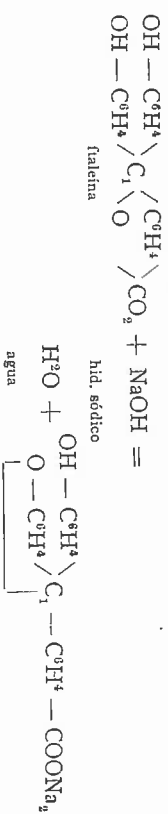
Se la prepara disolviendo 250 partes de anhídrido ftálico en 200 partes de ácido sulfúrico concentrado, se deja enfriar y se añaden 500 partes de fenol fundido y seco, calentando la mezcla durante 10 ó 12 horas á la temperatura de 115 á 120°. La masa fundida se lava en el acto con agua hirviendo que no disuelve la ftaleína, y se mantiene la ebullición hasta que el vapor de agua arrastre fenol. El residuo es agotado por una solución débil de sosa que disuelve la ftaleína y no el fluorano, que por pérdida de una molécula de agua se forma en esta

reacción:  $\text{O} \begin{array}{c} \text{C}^9\text{H}^4 \\ \diagdown \\ \text{C}_1 \\ \diagup \\ \text{C}^9\text{H}^4 \end{array} \text{CO}_2$ ; el líquido filtrado se precipita por el ácido acético, adicionado de algunas gotas de ácido clorhídrico, y se purifica el producto disolviéndolo en alcohol absoluto caliente en presencia de carbón animal, se filtra y se precipita por el agua después de concentrado el líquido por destilación.

La fenolftaleína constituye un polvo cristalino incoloro, fusible á 250-260°. Precipitada de la solución alcohólica por

el agua, es amorfa y funde en el agua hirviendo, es insoluble en el agua, soluble en 10 partes de alcohol, en el espíritu de madera, en el ácido acético, etc.

Los álcalis, carbonatos alcalinos, las aguas de cal y de barita, la disuelven empleadas en cantidad próximamente equivalente, con una coloración rojo fucsina intensa. Este compuesto colorado está formado por la eliminación de una molécula de agua, cuando se ha hecho intervenir un hidrato alcalino.



La adición de un ácido efectúa la reacción inversa con decoloración rápida del líquido; de aquí su empleo en química (disolución hidro-alcohólica 1 : 100) como indicador en los dosajes alcalimétricos, si no hay anhídrido carbónico ni amoníaco. El ácido carbónico no produce esta reacción. El amoníaco da compuestos dissociables que desaparecen completamente por la evaporación del líquido.

Muchos álcalis orgánicos (anilina, toluidina, los alcaloides) no coloran la faleína.

La solución alcalina de fenoltaleína es decolorada por un exceso de alcali, debido á la formación de una sal del ácido fenoltaleínico.

El ácido sulfúrico la disuelve en frío con una coloración rojiza; si se calienta la solución, da primeramente el derivado sulfonado; después á 200° se cambia en oxiantroquinona.



Esta reacción da idea de la generación de otros derivados antracénicos, pasando por la falina y ftalidina.

Hemos dicho ya que Zoltan Vámosy reconoció las propiedades purgantes de este compuesto; de sus trabajos sobre

los animales resulta que no ejerce la fenoltaleína ninguna acción, y en cambio la pequeña dosis de 15 centigramos basta para provocar una deposición líquida en el hombre. La explicación debe buscarse en el siguiente hecho: la fenoltaleína se transforma en el intestino humano en fenoltaleinato sódico, difícilmente soluble, mientras que en los animales no se forma esta sal, ó lo hace sólo en muy pequeña cantidad. Esta sal es sólo absorbida por las células del epitelium intestinal, y provoca en ellas tales modificaciones, que las células no pueden resistir la propia presión hidrostática y dejan difundir el contenido en el intestino. La acción purgante de los sulfatos se explica de la misma manera.

La faleína sólo aparece en la orina y en pequeña cantidad cuando se administran grandes dosis; en este caso la simple adición de un alcali demostrará por el color subido de púrpura ó color rosa la presencia de este compuesto.

El medicamento no absorbido se encuentra intacto en las materias fecales. Vámosy halló que dicha cantidad representa el 87'17 : 100 de la dosis ingerida, resultando que la cantidad absorbida por el organismo es insignificante.

El Dr. Tunncliffe experimentó la acción purgante de este medicamento en la ictericia, sentando la conclusión que es un laxante que no irrita los riñones, y cuya acción depresiva sobre la circulación es menos intensa que la del sulfato de magnesia.

Von Unterberger considera indicada la fenoltaleína en los casos en que el purgante debe ser administrado en busca de una acción rápida y segura, durante mucho tiempo ó cuando otros purgantes ocasionan vómitos, y en contra que su acción es dudosa cuando se trata de enfermos que han abusado de los purgantes ó han tomado durante mucho tiempo medicamentos opiáceos.

P. Schwaz, fundándose en que siendo un derivado fenólico debe emplearse con mucha prudencia en la medicina infantil por la predisposición á las convulsiones y diarreas en la primera edad, se muestra refractario á su empleo. A este argumento replica Vámosy que, aunque la fenoltaleína es



un derivado del fenol, no separa fenol en el organismo, ni puede, á causa de su difícil absorción, ser considerado como dañino. Esta opinión es corroborada por Wenhardt, que refiere el caso de un niño de dos años y medio de edad, que por equivocación tomó varias pastillas de las llamadas «Purgen», representando 70 centigramos de fenolfaleína, sin experimentar, aparte de la diarrea, ningún accidente desagradable, y por los buenos resultados obtenidos de sus experiencias sobre cien enfermos, considera la fenolfaleína como uno de los mejores purgantes y más seguros.

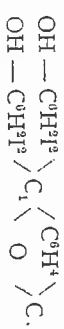
Corbi (Nouveaux remedes, 1903) se pronuncia también en favor del tratamiento por la ftaleína.

Recomiendase emplearla á las dosis de 0'025 á 0'05 gramos para los niños de pecho, de 5 á 15 centigramos para los niños mayores y de 10 á 50 centigramos para los adultos. Dándose en dos dosis de 10 centigramos cada una mañana y tarde en los casos de estreñimiento habitual. Es preferible emplear pequeñas dosis cuando se trate de regularizar las deposiciones, reservando las dosis elevadas para cuando sean necesarias las evacuaciones completas.

Hemos dado una mayor extensión al estudio de este compuesto, porque no estamos sobrados de medicamentos purgantes fáciles de administrar, principalmente á los niños, y los que actualmente se emplean no dejan de tener sus ventajas; así, hemos creído de interés llamar la atención sobre uno que, por las pequeñas dosis á que se administra, su difícil y escasa absorción por los intestinos, su no menos difícil disociación molecular y lo fácilmente que se expulsa con las materias fecales, el no ser asimilado, hace concebir esperanzas de que por lo menos puedan aprovecharse sus propiedades, cuando las condiciones del enfermo no consentan ó no den resultado los purgantes y laxantes hasta de ahora empleados.

*Nosógeno.* Si en la fenolfaleína sustituimos cuatro de sus átomos de hidrógeno por otros tantos de iodo, obtenemos el compuesto conocido con los nombres de *nosógeno tetraiodofenolfaleína*, y en otro tiempo *iodógeno*. Obtenido por primera vez por MM. Classen y W. Loeb, haciendo actuar el

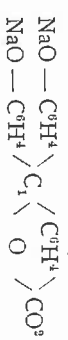
iodo sobre soluciones de fenolfaleína, precipitándose el derivado iodado en forma de polvo ligeramente amarillento, inodoro, insoluble en el agua y en los ácidos y muy poco soluble en el alcohol, éter y cloroformo, funde á 235° con desprendimiento de iodo. Puede asignársele la siguiente fórmula:



Sus sales alcalinas y alcalino-térricas son solubles y estables, las de los demás metales son insolubles en el agua.

El *nosógeno* contiene el 60 : 100 de iodo combinado íntimamente. Atraviesa el organismo sin descomponerse, pudiéndosele emplear para uso interno ó externo, por estar desprovisto de toda irritación local y acción tóxica. De las experiencias hechas sobre los animales, resulta que, dado durante ocho días hasta 300 gramos de *nosógeno* á un perro, no presentó el menor accidente perjudicial. El Dr. Seifert ha administrado al hombre de 25 á 30 centigramos de este preparado sin provocar fenómenos de irritación en el estómago é intestinos, recomendándolo por sus propiedades bactericidas y desinfectantes. Se emplea además en insufflaciones ó dejándole caer en capas delgadas con un pincel.

*Antinosina.* La sal sódica de la tetraiodofenolfaleína se la conoce con los nombres de *antinosina* y *nosógeno sódico*.

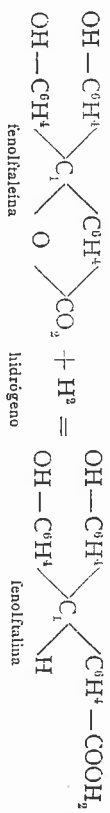


Se presenta en polvo azul soluble en el agua, á la que comunica su color. No se emplea en medicina.

*Eudoxina.* A la sal bismítica del nosógeno se le ha dado el nombre de *eudoxina*, y está constituida por un polvo blanco rojizo, completamente insoluble, sin sabor ni olor, desdoblándose en presencia de los álcalis en antinosina y óxido de bismuto, cuerpos que entran en actividad en el intestino por

su administración interna. Se indica en el catarro intestinal á las dosis de 30 á 50 centigramos para los adultos, de 10 á 20 centigramos para los niños de 5 á 10 años, y 1 centigramo por año de edad para los niños menores, repetidas varias veces al día. Al exterior, en sustitución del iodoformo.

*Fenolfalaina.* Reducida por el polvo de zinc en líquido alcalino caliente, la fenolfalaina se convierte en ácido *divertrijemilmetano-orto carbonico* ó *fenolfalaina*.



Este compuesto no nos interesa (hoy día por lo menos) como medicamento sino bajo el punto de vista químico legal para el reconocimiento de las manchas de sangre. Con efecto, la fialina se disuelve en los líquidos alcalinos sin colorarse; con el peróxido de hidrógeno no da tampoco lugar á ninguna coloración roja; pero si á esta mezcla se le añade á la temperatura ordinaria un líquido que contenga oxidadas ó sangre, inmediatamente producirá, como dicen Meyer y Utz, una coloración rojiza ó rosa.

Para servir como reactivo se la puede preparar fácilmente en el acto tratando una solución alcalina de fenolfalaina por polvo de zinc. En una pequeña cantidad de este reactivo se agita la tela manchada de sangre, ó la sangre coagulada que, raspando con cuidado con un cuchillo, pueda obtenerse; se filtra y se añade al líquido algunas gotas de peróxido de hidrógeno al 1 : 1.000. En presencia de la sangre, la solución amarilla toma inmediatamente un color rosado, mientras que no cambia de color si aquélla no existe.

Constituye un reactivo muy sensible, de sensibilidad superior á los de von Deen y Rosell. Según Meyer, puede demostrarse con este reactivo la presencia de la materia colorante de la sangre en la orina.

## ACCIÓN DE DIVERSOS AGENTES

El percloruro de fósforo transforma, ayudado por el calor, el fenol en benzol monoclorado y éter *trifenilfosfórico* neutro ( $\text{C}^6\text{H}_5^3 \equiv \text{PhO}^+$  (Semgham)).

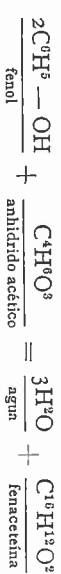
Haciendo reaccionar en el seno del agua á 60-70°, durante 7 ú 8 horas, un fenato alcalino sobre el pirusulfato de potasio, se forma el *fenilsulfato potásico* (Baumann), compuesto isómero de los ácidos fenolsulfónicos.

Destilando el fenol con el pentasulfuro de fósforo, se obtiene el fenilmercaptan ó tiofenol  $\text{C}^6\text{H}_5\text{SH}$  y el sulfuro de fenilo ( $\text{C}^6\text{H}_5^2 \equiv \text{S}$ . (Kekulé y Szuch)).

Por la acción del cloruro acético sobre el fenol se forma el éter *fenil-acético*, líquido aceitoso de olor agradable que hierve á 193°.



Calentando con el anhídrido acético en presencia del cloruro de zinc, el fenol se cambia en una materia amorfa roja carmin, la fenacetelina ó fenacetolina, que se emplea como indicador en alcalimetría. La solución es amarilla con los ácidos y roja con los álcalis.



El cloruro de succino sobre el fenol forma el éter *fenil-succínico* neutro ( $\text{C}^6\text{H}_5^2 \equiv \text{C}^4\text{H}^4\text{O}^4$ , que se presenta en láminas brillantes fusibles á 118° y que hierven á 330°.

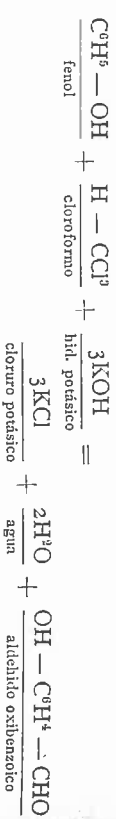
De la acción del cloruro ftálico sobre el fenol resulta el éter fenilftálico  $\text{C}^6\text{H}_5 - \text{CO}^2 - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CO}^2 - \text{C}^6\text{H}_5$ . Cristaliza en finas agujas fusibles á 70°. Los álcalis lo desdoblan en ácido ftálico  $\text{C}^6\text{H}^4 \equiv (\text{COOH})^2$  y fenol. Es isómero de la fenolfalaina.

El fenol calentado con alcohol y cloruro de zinc ó anhi-

drido fosfórico (Kastrop), produce fenato de etilo, y cuando se calienta solo, éter fenílico (Merz y Weith).

Esta reacción tiene lugar á la temperatura de 350 á 400°, y á temperatura más baja los alcoholes de la serie grasa reaccionan con el *fenol*, con producción de agua y homólogos del fenol. Procedimiento del cual nos valemos para obtener fenoles complicados, partiendo de otros que tienen fórmula más sencilla. Así, el *fenol* con el alcohol isobutílico ó isoamílico producen el isobutilfenol é isoamilfenol.

El cloroformo en presencia de los álcalis al obrar sobre el fenol crea una función aldehídica.



El producto es una mezcla de orto y para aldehído oxibenzolico que se aislan por la destilación.

Mezclado con la cafeína, á moléculas iguales, forma el *fenol* una combinación cristalina, muy soluble en el agua y desprovista de acción irritante (A. Petit).

El *fenol* coagula la albúmina, debido á una simple sustracción de agua, sin combinarse con ella, pues basta un lavado con el alcohol para separar el *fenol*. La intervención del calor es necesaria para la formación de un albuminato de fenol (Hoppe-Seyler).

#### REACCIONES DE IDENTIDAD

Las soluciones acuosas de fenol que no bajen del 1 : 1.000 dan, con una solución diluída de cloruro férrico neutro, una coloración azul violeta. Esta reacción no se produce en presencia de los ácidos, sales metálicas, alcohol, éter, glicerina, etc.

La solución de 2 partes de *fenol* por una parte de alcohol,

es colorada en verde por el cloruro férrico. Si se añade agua, el color pasa á violeta.

Con el acetato de plomo precipita abundantemente.

Cuando se añade un exceso de agua de bromo saturada á una solución acuosa de *fenol*, se precipita tribromofenol, en forma de copos, si la solución no es muy débil, y de enturbiamiento lechoso, cuando el líquido sólo tiene trazas de fenol. El enturbiamiento se hace sensible, según Gilkinet, aun cuando la solución sea de 1 : 100.000. De todos modos no se manifiesta hasta pasado algún tiempo. Por el reposo, el tribromofenol toma una textura grumosa cristalina, que al microscopio se ve está formada por pequeñas agujas. Es insoluble en los ácidos, soluble en los álcalis, alcohol absoluto y éter.

Si se añade á algunas gotas de ácido clorhídrico una pequeña cantidad de solución fenólica y una gota de ácido nítrico y se calienta, se produce una solución roja carmesí.

Vertiendo en un tubo de ensayo 1 ó 2 cc. de ácido sulfúrico é igual volumen de solución de *fenol*, añadiéndole unos cristales de nitrato potásico, cada uno de estos granos cristalinos produce una estría violeta en el líquido, y por agitación, la solución entera toma color violeta intenso.

Hirviendo la solución acuosa de *fenol*, durante uno ó dos minutos, con otra solución, lo más neutra posible, de nitrato mercurico, y añadiendo otra solución que sólo tenga trazas de nitrato potásico, se produce una solución roja sensible á 1 : 100.000.

Si se tratan 5 á 10 gramos de solución fenólica diluída por 1 á 3 gotas de amoniaco acuoso, y se añade un poco de agua de bromo ó se calienta con hipoclorito sódico ó cálcico, se obtiene una coloración azul intensa, que pasa á roja por la acción de los ácidos.

Cuando se evapora á sequedad una solución de *fenol*, después de haberle añadido un cuarto de su volumen de ácido nítrico fumante, se obtiene un residuo de ácido pítrico que, tratado por una gota de solución de cianuro potásico, da una

coloración roja intensa (según hemos indicado al ocuparnos del ácido pícrico).

Una astilla de madera de abeto impregnada de *fenol* y ácido clorhídrico concentrado, toma una coloración intensa azul. Andouard dice que esta coloración se produce alguna vez sobre el abeto mojado en ácido clorhídrico. Tommasi indica que, para reconocer el *fenol* por esta reacción, es conveniente añadir al ácido clorhídrico, al momento de hacer el ensayo, un poco de clorato potásico, que no perjudica la coloración azul é impide se forme una coloración verde que la enmascara.

Kingzett y Hake hacen constar que el fenol presenta la reacción de Pettenkofer con la sacarosa y el ácido sulfúrico concentrado. Esto es que el espectro de la solución de estos tres cuerpos presenta bandas de absorción característica.

La solución acuosa de *fenol*, adicionada de una solución al 1 : 100 de ferricianuro potásico con 10 á 20 : 100 de amoníaco, da un precipitado pardo. Las substancias reductoras como fosfitos, hipofosfitos, sulfitos alcalinos y formaldehído impiden la reacción, lo que igualmente sucede con el cloruro férrico; pero aquél tiene sobre éste la ventaja de que, tanto en las soluciones fenólicas alcalinas como en las débilmente ácidas, no es precisa la neutralización (S. Candussio).

Si á una solución de fenol en clorofórmico se añade potasa, ésta toma una coloración rojiza.

El ácido tungstíco en solución sulfúrica lo colora en rojo intenso (DeIacqz).

Mezclado el *fenol* al alcohol de menta, le comunica al cabo de cierto tiempo una coloración azul verdosa, que desaparece por el calor y reaparece al enfriamiento (Flora).

La tintura de iodo, añadida gota á gota á una solución alcohólica de *fenol* ligeramente amoniacal, toma un color verdoso estable (Manseau).

Pollaci indica las siguientes cantidades de fenol como mínimas para ser descubiertas por los respectivos reactivos: 1 : 3.000, coloración azul por el cloruro de calcio; 1 : 2.000, coloración violeta por el cloruro férrico; 1 : 6.000, coloración parda por el ácido nítrico; 1 : 15.500, precipitado por el agua

de bromo; 1 : 3.000, precipitado pardo por el ácido sulfúrico y bicromato potásico.

Constantino Rollo propone, para establecer la identidad de los compuestos orgánicos, descomponerlos en agrupaciones fáciles de distinguir, de suerte que por el conjunto de estas reacciones sea caracterizable el compuesto inicial; así, limitándonos al *fenol* que estudiamos, caracteriza el agrupamiento  $C^6H^5$  (fenilo), transformándolo en bencina  $C^6H^6$ , para lo cual calienta algunos decigramos de *fenol* en un aparato destilatorio con polvo de zinc y ácido acético, y se separa la bencina, que se recibe en un poco de ácido nítrico para que se convierta en nitro-bencina, reconocible por su olor. Para reconocer el grupo OH (oxidrilo), se calientan 5 decigramos de *fenol* con sulfuro de fósforo, con lo cual se desprenden vapores desagradables de thiofenol.

#### PODER ANTISÉPTICO Y ANTIFERMENTESCIBLE

DEL FENOL IN VITRO

De las experiencias hechas por infinidad de autores sobre el poder microbicida del fenol in vitro, resulta que las propiedades de los fermentos químicos (pepsina, tripsina, pitalina, emulsina, etc.), no son destruídas por la acción prolongada de soluciones bastante concentradas de *fenol* (2'5 : 100 para la pepsina y la tripsina, según von Geuns). Para detener la fermentación láctica por el *fenol* es necesaria la proporción de 0'60 : 100.

Los microbios de la putrefacción son atajados en su desarrollo por soluciones mucho más débiles de *fenol*; pero para destruir su poder de reproducción, sólo á dosis fuertes se consigue; de 4 : 100, según Buchholtz, Sanderson, etc.

Referente á los microbios patógenos, Kitasato indica que es necesario de 0'28 á 0'34 : 100 para matar los bacilos tíficos y de 0'14 á 0'20 : 100 para los del cólera. C. Paul señala la proporción de 0'50 : 100 para impedir la cultura del

bacilo de la fiebre tifoidea y de 0'25 : 100 para oponerse al desarrollo del bacilo virgula. Para los de la difteria, cólera, tisis, carbunco y los streptococos, Behring indica que al 0'50 : 100 son necesarias algunas horas de contacto, debiendo ascender la proporción á 1 ó 1'50 : 100 si queremos que obre en un minuto, y 2 á 3 : 100 para los staphylococos.

Para destruir el colibacilo de las materias fecales, precisa por lo menos un 3 : 100 (Vincet).

En cuanto á las bacterias con esporos, son todavia más resistentes á la acción del *fenol*, (Koch). Las soluciones al 5 : 100 no destruyen la vitalidad de los esporos ni al cabo de varios dias (O. Riedel, Fränkel, Nocht).

La linfa variolosa no pierde su actividad por el *fenol* más que á la proporción de 2 : 100 (Rothe Michelson).

### MODIFICADORES DEL PODER ANTISÉPTICO

#### DEL FENOL

Es importante hacer constar que el poder antiséptico del *fenol* puede variar por la temperatura y las sustancias que se le asocian.

La temperatura, á partir de 37°, aumenta considerablemente el poder antiséptico del *fenol*, á 37°5, una solución al 5 : 100 mata en 3 horas los esporos del carbunco (Behring).

El alcohol (Koch, Weber), el aceite (Wolffthugel, Koch) y la glicerina lo disminuyen extraordinariamente. Y en cambio la posibilidad de aumentar la fuerza bactericida de los antisépticos en general, mezclándolos entre sí, fué entrevista por muchos autores.

Bouchard encontró que podría duplicarse el poder antiséptico, sin aumentar la toxicidad en las mismas proporciones, mezclando diferentes sustancias antisépticas. Hammer, que ha estudiado particularmente diversos cresoles, confirma que las mezclas aumentan la fuerza antiséptica. Laplace mezcló á una solución de 2 : 100 de fenol, 1 gramo de ácido

clorhídrico ó 2 de ácido tartárico, observando que á las 24 horas mata los esporos del bacillus anthracis, mientras que estas sustancias aisladas no los matan en 30 dias. Christmas da la intensidad antiséptica de algunas sustancias antisépticas comparadas á una mezcla de fenol ácido salicílico y láctico. La proporción indica en milésimas la dosis necesaria de sustancia en solución acuosa para matar el staphylococcus aureus después de un minuto de contacto. Cloruro mercurico, 2'5. *Mezcla indicada*, 7'5. Creolina, 17'5. Solveol ó lisol, 15. *Fenol*, 25. Cresol francés, 50. Nalfolato de sodio ó aseptol, 30. Resorcina, 40.

Estos hechos de importancia práctica, no sólo bajo el punto de vista económico, pues el aumento de fuerza antiséptica permite disminuir la cantidad de medicamento, sino bajo el punto de vista fisiológico, porque está demostrado que estas mezclas son al mismo tiempo menos tóxicas que las sustancias aisladas, pueden explicarse teniendo en cuenta que las mezclas de antisépticos, tal como se indican por muchos autores, parecen ser más bien combinaciones (totales ó parciales) entre los elementos que la integran que simples mezclas, en cuyo caso no puede sorprendernos que el poder antiséptico y tóxico sufran modificación.

Muchas son las mezclas antisépticas que, empleando como uno de los factores el *fenol*, se han propuesto por varios autores; para dar una idea de ellas, expondremos las que han merecido más aceptación.

Según Christmas y Raspant, la mejor mezcla antiséptica en relación á su solubilidad y acción bactericida es la llamada fenolsalil ó salifenol, de la que se han propuesto diferentes fórmulas: la primera se debe á Christmas y apareció en los Annales de l'Institut Pasteur con el epígrafe «*Sobre algunas mezclas antisépticas y su valor microbicida*»: está compuesta de:

|                                |                 |
|--------------------------------|-----------------|
| Fenol. . . . .                 | 9 gramos.       |
| Acido salicílico. . . . .      | 1 »             |
| » láctico. . . . .             | 2 »             |
| Mentol. . . . .                | 10 centigramos. |
| Esencia de eucaliptus. . . . . | 50 »            |

El mismo Dr. Christmas publicó la fórmula del *fenolsalil* Ter-cinet, que sólo difiere de la anterior por contener esencia de Wintergreen 50 centigramos y rebajarse á 1 centigramo la cantidad de mentol.

El formulario de Lorient suprime el ácido láctico y las esencias (esta última condición favorece la obtención de un compuesto diáfano) y le añade glicerina.

|                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| Fenol. . . . .            | 60 gramos.                    |
| Acido salicílico. . . . . | 7 »                           |
| Glicerina. . . . .        | 10 »                          |
| Mentol. . . . .           | } aa. . . . . 10 centigramos. |
| Eucaliptol. . . . .       |                               |
| Agua, c. s. para 100 cc.  |                               |

El Dr. Soulier en su Memento formulario da esta sencilla fórmula del fenolsalil:

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Fenol. . . . .            | 8 gramos.  |
| Acido salicílico. . . . . | 1 »        |
| Esencia menta. . . . .    | XII gotas. |

Y por último, Mr. Combes aconseja el empleo del borato sódico disuelto en glicerina ó el ácido bórico, con el fin de aumentar la solubilidad del ácido salicílico. He aquí las dos fórmulas que propone:

FÓRMULA N.º 1

|                                |            |                             |            |
|--------------------------------|------------|-----------------------------|------------|
| Fenol níveo. . . . .           | 60 gramos. | Fenol níveo. . . . .        | 50 gramos. |
| Acido láctico. . . . .         | 20 »       | Acido láctico. . . . .      | 5 »        |
| » benzoico. . . . .            | 10 »       | » bórico. . . . .           | 10 »       |
| » salicílico. . . . .          | 10 »       | » benzoico. . . . .         | 5 »        |
| Glicero-borato sódico. . . . . | 20 »       | » salicílico. . . . .       | 5 »        |
| Glicerina neutra. . . . .      | 30 »       | Glicerina neutra. . . . .   | 25 »       |
| Agua destilada. . . . .        | 15 »       | Agua destilada. . . . .     | 10 »       |
| Magnesia calcinada. . . . .    | 2 »        | Magnesia calcinada. . . . . | 1 »        |

Para obtener 150 gramos.

Para obtener 100 gramos.

El fenolsalil comúnmente empleado es el preparado, según la fórmula de Christmas, en solución al 1 : 100. Su poder

antiséptico ya hemos visto que es sólo inferior al de las sales de mercurio.

*Fenol resorcina.* Reverdin ha propuesto con este nombre una mezcla antiséptica de 2 partes de fenol y 1 parte de resorcina.

*Fenol alcanforado.* La mezcla de fenol y alcanfor en partes iguales, según unos autores, ó 2 partes de fenol y 1 de alcanfor, según otros, constituye después de filtrada el *alcanfor fenico*, *lanro fenol* ó *fenol alcanforado*, líquido siruposo, insoluble en el agua, soluble en el alcohol y en el éter, miscible en todas proporciones en los aceites, mantecas y vaselina y que hincha el algodón pólvora (piroxalina), dando un producto análogo al colodión. Se emplea como germicida y anestésico.

El fenol alcanforado, ideado por Soulez, se compone de 5 gramos de *fenol* triturado con 20 gramos de alcanfor, y una vez licuada la mezcla, se le añade 30 gramos de aceite de olivas. Retarda los cultivos, sin impedirlos, después de tres minutos de contacto.

Manquat recomienda como muy superior la mezcla de 5 gramos de fenol en 20 de alcanfor y 25 de glicerina, calentada al baño de maría; al enfriamiento se separa en dos capas, de las que sólo se aprovecha la superior blanca viscosa, formada por un glicerolado de fenol y alcanfor. Introducido un hilo de seda impregnado de virus diférico durante 20 segundos en dicho glicerolado y después en alcohol de 95° é inoculado á un tubo de caldo, no da ninguna cultura.

*Mento-fenol.* Fundiendo una parte de fenol y 3 de mentol se obtiene un líquido incoloro, transparente, aromático, poco soluble en el agua y glicerina y mucho en el alcohol y cloroforno, conocido con el nombre de *mento-fenol*, y empleado como antiséptico y anestésico en solución al 3-6 : 100 y en gargarismos, 15 gotas en un vaso de agua.

*Sulfo-ricinato de fenol sódico.* *Fenol sulfo-ricinado* al 20-25-30 : 100. Se prepara disolviendo, según la designación, 20-25-30 : 100 de fenol sintético en 80-75-70 : 100 de sulfo-ricinato sódico. MM. Bertioz y Josias lo recomiendan como

tópico en la difteria. MM. Ruault y Hering en la tuberculosis laríngea y afecciones de las cuerdas bucales.

*Estersol*. Un barniz ideado por Berlioz (1893) como tópico precioso para las regiones donde sea difícil retener el medicamento, y particularmente en el tratamiento de la difteria, es el que se obtiene con la siguiente fórmula y se conoce con el nombre de *estersol*:

|                               |     |         |
|-------------------------------|-----|---------|
| Goma laca. . . . .            | 270 | gramos. |
| Benjuí purificado. . . . .    | 10  | »       |
| Bálsamo toli. . . . .         | 10  | »       |
| <i>Fenol</i> . . . . .        | 100 | »       |
| Esencia canela china. . . . . | 6   | »       |
| Sacarina. . . . .             | 5   | »       |
| Alcohol, c. s. para 1 litro.  |     |         |

## PODER ANTISÉPTICO Y ANTIFERMENTESCIBLE

DEL FENOL (IN VIVO)

El valor antiséptico y antifermentescible del fenol *in vivo* es mucho mayor del que resulta de la experiencia *in vitro*. Esto se explica por las reacciones químicas que en el organismo se desarrollan. En efecto, hemos dicho que el fenol coagula las materias albuminoides por sustracción de agua y quedando el fenol mecánicamente interpuesto en la albúmina; 5 : 100 de fenol precipita de las soluciones las substancias gelatinosas y albuminoides. Podría ser, dice Pettenkofer, que las materias virulentas quedaran aprisionadas en una malla de albúmina; también podría admitirse que por la acción coagulante del fenol sobre el protoplasma resultara éste más resistente, ó que la misma acción, sobre la sangre, provoque un depósito por coagulación en los capilares, que modifique los fenómenos de absorción y eliminación (Gosselin y Bergeron). Además de su acción sobre las substancias albuminoides, el fenol desarrolla en el organismo otras reacciones que influyen seguramente en el aumento de su poder bactericida.

El fenol ingerido y el aplicado sobre la piel, mucosas, tejido celular, heridas, etc., es fácilmente absorbido y obra sobre el ácido sulfúrico procedente de la oxidación del azufre de las materias albuminoides, produciendo derivados sulfocongjugados, de los cuales uno es el ácido fenol sulfúrico (Baumann), que se transforma en fenilsulfato alcalino. A falta de suficiente ácido sulfúrico, dirige su acción sobre el ácido gluconúrico. (C. OH(CH—OH)<sup>+</sup>—COOH) producido por oxidación de la glucosa (COH—(CH—OH)<sup>+</sup>—CH<sup>+</sup>OH), que el fenol, lo propio que el cloral, alcanfor, naftol, benzol, etc., interrumpe en su primer grado de oxidación para dar lugar á compuestos copulados, que en este caso será el ácido fenol-gluconúrico (C<sup>+</sup>H<sup>+</sup>O<sup>+</sup>). Todos estos compuestos conjugados se eliminan por la orina.

Por otra parte, el fenol se oxida en el organismo, transformándose en hidroquinona, pirocatequina, paracresol, y probablemente ácido oxálico y anhídrido carbónico. Estos fenoles se eliminan también por la orina en forma de combinaciones sulfatadas, que muy pronto después de la micción quedan libres debido probablemente á un proceso de fermentación, sufriendo entonces fenómenos de oxidación que dan origen al color verde-pardusco, más ó menos subido, de la orina, característico del envenenamiento por el fenol. El cloruro férrico produce ordinariamente una coloración azul con la orina, que elimina una cierta cantidad de fenol ó de sus productos de oxidación. La eliminación de los productos de transformación del fenol por la orina es muy rápida y se completa por el sudor, saliva y mucosa respiratoria.

## TOXICIDAD É INTOLERANCIA DEL FENOL

El equivalente tóxico del fenol es de 0'07 gr. por kilogramo de animal (Bouchard), correspondiendo por tanto á un hombre de 70 kilos de peso 4'90 gramos; sin embargo, á dosis muy inferiores de 1 á 2 gramos, y á veces menores,

puede provocar fenómenos de intolerancia. Diferentes causas influyen para variar considerablemente la susceptibilidad del organismo para el fenol. La impureza del compuesto es un factor que la aumenta (Billroth, Lucas-Championnière). La predisposición individual la hace muy variable. Los niños, principalmente los de corta edad, presentan á la acción del *fenol* una susceptibilidad particular. La mujer la tiene mayor que el hombre. El estado patológico del sujeto presenta una importancia no menos considerable. Y en general puede decirse que todo individuo que por su edad, sexo, temperamento ó estado patológico sufra fácilmente una depresión nerviosa, tendrá una susceptibilidad muy grande para el *fenol*; pues aunque éste, en dosis tóxicas, ejerce acción sobre el aparato digestivo (ocasionando vómitos, diarreas, etcétera), sobre el circulatorio (alterando el pulso, que en los casos graves se hace casi imperceptible), acelera la respiración, aumenta las secreciones salivales y lagrimales, la temperatura puede descender hasta 3 ó más grados, y el aumento de color de la orina que ya hemos citado (ocasionado por las eliminaciones de los productos de oxidación del fenol), puede ir acompañada de albuminuria, hemoglobinuria y hematuria; su acción más marcada y profunda es sobre el sistema nervioso, produciendo en el hombre una acción paralizante inmediata sobre los centros nerviosos. El predominio de los fenómenos nerviosos en la intolerancia é intoxicación por el *fenol*, se explica por la acumulación de *fenol* en el sistema nervioso central, que contiene 0'026 : 100, mientras que el hígado no retiene más que 0'009 : 100 y los riñones 0'013 (Gies).

Lander Bruton aconseja examinar las orinas bajo el punto de vista de los sulfatos, añadiéndoles una solución de cloruro bórico, que da un precipitado insoluble en el ácido nítrico en presencia de los sulfatos ordinarios y no lo da con los sulfatos conjugados. Si el precipitado indica abundancia de sulfatos, aun cuando aparezca el color característico del fenol en la orina, no hay que temer ningún fenómeno de intoxicación, y si por el contrario están en poca cantidad, deberán en seguida

darse al enfermo como antídoto los sulfatos de magnesia ó sodio. Aunque este empleo sea muy racional, no resulta en la práctica y hoy día se consideran como los mejores antídotos del fenol el sacaruro de cal y el alcanfor, recomendándose también la leche, los huevos, substancias albuminoides, etc., después de haber procurado con lavados, vomitivos, etc., la eliminación del *fenol* no absorbido.

#### USOS DEL FENOL

La escasa solubilidad del fenol y su toxicidad impelió á los químicos á buscar entre sus numerosos derivados alguno que, careciendo de estos inconvenientes, poseyera las indiscutibles propiedades terapéuticas del fenol, y á pesar de que muchos de éstos han sido sancionados como excelentes fármacos, es lo cierto que ninguno ha logrado su crédito, y si bien pasó la época en la que el fenol era casi el único antiséptico empleado y se le consideraba por muchos como el específico universal contra todas las enfermedades virulentas ó infecciosas, vuelve hoy día á aumentar el número de sus partidarios, y recientemente (1903), el uso externo del *fenol* concentrado y en soluciones fuertes así como el empleo á altas dosis de este compuesto al interior, ha sido recomendado por diferentes autores (J. M. Atkinson y J. Bell al interior contra la peste bubónica; Neech, Petraraja, Carrière, Seymour, etc., al exterior en la viruela negra; A. Scheuer como calmante de los dolores consecutivos á las extracciones dentarias; Nentchenkoff en oculística, etc., etc.).

El *fenol* reúne muchas propiedades terapéuticas; uno de los antiguos métodos de anestesia consistía en recubrir con *fenol* concentrado la región que se trataba de operar, con lo cual se aprovechaban, además de la acción antiséptica, la acción anestésica del *fenol*; otro tanto sucede cuando se le emplea como calmante seguro y desinfectante en los dolores producidos por la caries dentaria.



Al interior, además de antiséptico, obra como analgésico, habiendo sido recomendado en muy diversas enfermedades contagiosas y empleado como antiséptico intestinal de los mejores. Dosis de 0'50 gr. á 1 gramo.

Al exterior obra como antiséptico, antipútrido, antipsóricico y cáustico, pero su acción principal es como antiséptico en la práctica quirúrgica en soluciones acuosas del 1 : 1.000 al 5 : 100, en solución alcohólica (ácido fénico líquido) al 1 : 9, en aceite al 5 : 100, en vaselina al 4 : 100, en glicerina al 1 : 30, en algodón y gasa al 10 : 100, en jabón al 5 : 100, en colodión (30 colodión, 15 fenol y 15 aceite de ricino), etc.

Además de los citados, forma parte de un gran número de medicamentos.

En Química puede aprovecharse la acción coagulante del fenol sobre las materias albuminoideas para descubrir la albúmina en la orina, sea empleando el reactivo de Méhu ó el de Meynott-Tidy.

Además de la obtención de las materias colorantes, la industria emplea el fenol para la conservación de la madera, pieles, papel, etc.

## RELACIONES

ENTRE LA CONSTITUCIÓN QUÍMICA Y LA ACCIÓN FISIOLÓGICA

Si nos fijamos en las series de compuestos que acabamos de exponer, se observa que la introducción de oxígeno en forma hidróxila en la molécula del benzol aumenta su poder bactericida al convertirse en *fenol*. Si á éste sustituimos uno ó más átomos de hidrógeno fenílico por los cuerpos halógenos, hemos visto, al tratar de los derivados clorados y bromados, que su valor antiséptico es mayor. La introducción del grupo carboxílico en los *fenoles* aumenta también su acción fisiológica, confirmando el ácido salicílico compuesto más antiséptico que el *fenol*. En cambio, sustituyendo el hidrógeno

fenílico por el amidógeno, su acción bactericida disminuye y se hacen más aprovechables las propiedades antitérmicas y analgésicas del compuesto, aumentando éstas todavía si hacemos crecer su peso molecular, sustituyendo el hidrógeno amidado por radicales de los cuerpos grasos.

## CONCLUSIONES

De lo expuesto resulta que, aunque no se conozca hoy día la ley que regula las relaciones entre la constitución química y la acción fisiológica, es lo cierto que dichas relaciones existen y cada día van descubriéndose nuevos hechos que las confirman.

Todos los derivados del fenol tienen una constitución química parecida, y á esto seguramente se deben las propiedades antisépticas que en mayor ó menor grado poseen, sólo en parte modificadas por los nuevos grupos que integran sus respectivas moléculas.

El grupo de los éteres amido-fenoles, estudiado, á pesar del crecido número de compuestos que lo forman, por derivar todos ellos del para-amino-fenol, están dotados de acciones terapéuticas análogas á la que se considera como tipo de ellos, la fenacetina; y son también parecidas la descomposición que experimentan en el organismo humano y las dosis á que se administran. Y si añadimos que es también analógico el procedimiento que seguimos para la obtención de estos compuestos, necesariamente ha de deducirse el interés sumo que tanto para el médico como para el farmacéutico tienen el establecimiento de estas agrupaciones químicas, no ya como meros auxiliares de la memoria, sino por la importancia químico-farmacológica de las causas que los determinan en su producción serial.

HE DICHO.

DISCURSO

DEL

DR. D. FRANCISCO CASTELL MIRALLES

ACADÉMICO NUMERARIO

EN CONTESTACIÓN AL DEL ELECTO

DR. D. FRANCISCO TORRENS ROIG

M. T. Sr.

Señora Académica:

Apresurémonos á dar la bienvenida al compañero que desde hoy comparte con nosotros los trabajos académicos; y que si recibe honor al entrar en esta docta corporación, brillo y honor ha de darla con el caudal de los conocimientos que aporta, con la fe que le anima y con sus juveniles energías. Bien venido sea á esta casa el Dr. D. Francisco Torréns, licenciado de premio por oposición en la Facultad de Farmacia, Subdelegado de Sanidad, Secretario del Colegio de Farmacéuticos, laureado por el Excmo. Ayuntamiento de Valencia por servicios prestados durante la última epidemia cólera, vocal que fué de las juntas de Sanidad provincial y municipal, etc., etc.

Por la breve relación de los méritos del Dr. Torréns, por el examen de sus antecedentes universitarios y profesionales, por su brillante hoja de servicios, por el alto concepto social en que todos le tenemos, por lo que es y vale, habéis puesto de manifiesto una vez más vuestro acierto en la elección. Celebremos con júbilo la fiesta de hoy.

Pero es ley de naturaleza: junto á la flor que nos deleita con sus colores y sus perfumes, nace la espina que desgarrará la piel y nos atormenta con el dolor del pinchazo: por eso yo no puedo apartar de mí en estos momentos de alegría y satisfacción el recuerdo del amigo del alma, del compañero inteligente, del ilustrado cuanto modesto académico D. Domingo Greus, cuya muerte lloramos. Como os he pedido un abrazo de bienvenida para el que llega, os ruego que elevéis por un momento el pensamiento á la memoria del que partió para jamás volver, á la memoria del que fué compañero querido, del que honró á la Academia con los laureles de sus triunfos alcanzados en públicas oposiciones, conquistados con el vigor de su talento y el esfuerzo de su aplicación.

Dignos son uno de otro: el que viene nos trae lo que se llevó el que ya no existe; honrando el pasado del Dr. Greus, honramos el presente del Dr. Torrén: dejemos caer una lágrima en la tumba de aquél: demos á éste un fuerte y elusivo abrazo.

\*\*\*

Cumplido el deber que, si la cortesía no lo demandara, me lo impondrían en la ocasión presente cariños que el tiempo no borra y respetos que nacen del íntimo reconocimiento del mérito ajeno, he de cumplir el deber reglamentario, grato por lo que honra, penoso por la responsabilidad que envuelve y por las dificultades que entraña. No, no es tarea sencilla contestar á un discurso como el que acaba de leer el Dr. Torrén, discurso irreprochable en el que su autor ha agotado la materia que se propuso estudiar, cerrando con muros tan altos su campo de acción, que es imposible invadirle con esperanzas, siquiera remotas, de éxito. Discurso erudito, trabajo puramente descriptivo y limitado á la monografía de un solo cuerpo y de sus derivados de aplicación médica, el Sr. Torrén llena el espacio sobre el que extiende su jurisdicción, y á mí no me queda en este noble torneo otro recurso que bordear el recinto ocupado, exponiendo breves consideraciones acerca

del fenol como compuesto químico y acerca del desarrollo, en mi concepto exagerado, que va tomando el modernismo en Terapéutica.

\*\*\*

¿Qué es el fenol ordinario? Nada más sencillo que definirlo y nada más complicado que penetrar en el fondo de su molécula. El fenol es un cuerpo terciario, compuesto de seis átomos de carbono, seis de hidrógeno y uno de oxígeno: su fórmula bruta es  $C_6H_6O$ , pero cuando queremos conocer su constitución íntima, saber cómo están agrupados esos átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, cuáles son las fuerzas que los mantienen unidos, qué leyes rigen esas fuerzas, qué cantidad de energía encierra la molécula, de qué manera y en virtud de qué actividades se verifican sus transformaciones, surge la dificultad insuperable.

El análisis y la magnitud de la molécula nos dan la fórmula empírica admitida dentro de la certeza á la que en el presente momento histórico ha llegado la Química; pero nuestro deseo no se satisface con esto. Pide más: quiere que penetremos en el seno de esa molécula, que lleguemos á su génesis, que conocida su constitución, nos sean conocidas también sus transformaciones con las causas que las determinan y los fenómenos físico-químicos que las acompañan; y la Química, que ha dejado de ser arte, empirismo, conjunto de monografías, que ha dejado de ser ciencia nos ofrece dilatado espacio para satisfacer aquellas necesidades del espíritu, si bien esta satisfacción es provisional, limitada, transitoria, porque el conocimiento químico se funda en la hipótesis, hermosa hipótesis que subyuga, que detiene el pensamiento en su veloz carrera, que constituye ciclopeo cimiento de edificio de monumental grandeza y de belleza incomparable, pero hipótesis al fin, que no llegará probablemente á verdad absoluta ni aun cuando la Química se convierta en ciencia matemática, aplicando las leyes de la mecánica al movimiento atómico en la masa, al pasar ésta de un estado inicial cual-

quiera á otro final: el átomo es una hipótesis, pero hipótesis también el dinamismo puro que pregona la derrota del atomismo contemporáneo. Sobre hipótesis, y faltandó á las reglas baconianas, se ha fundado todo lo que impera en el campo de la Química.

No os asombre que hable en términos tan categóricos respecto á las hipótesis: las ciencias naturales, las físicas, las químicas, las biológicas entre las experimentales están muy lejos de poseer la verdad absoluta; viven de la hipótesis, y picando todavía más alto, ¿que es la Gravitación universal, sino una gran hipótesis que ha reducido los fenómenos astronómicos á problemas de Mecánica, sujetos, por lo tanto, al cálculo matemático? ¿Qué es el éter, sino otra gran hipótesis, necesaria para explicar los fenómenos de la luz? ¿Qué es la vibración de los átomos y moléculas para explicar los fenómenos del calor y dictar las leyes de la termodinámica, sino una de tantas hipótesis, siquiera esta última tenga hoy contradictores decididos?

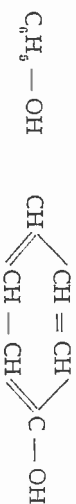
Determinada la fórmula empírica ó bruta del fenol, si queremos fijar su fórmula de constitución, tenemos que acudir al rico arsenal de las hipótesis y aplicarlas sin prejuicio alguno, caminando poco á poco de lo conocido y cierto á lo desconocido y probable. Admitido está que el fenol en la clasificación de los cuerpos orgánicos ocupa el primer lugar del grupo de los fenoles instituido por Berthelot al observar que los ácidos fénico y tímico no eran verdaderos ácidos ni tampoco podían considerarse como alcoholes, aunque participaban de algunas de las propiedades de unos y de otros, porque no las reunían todas, y estaban dotados en cambio de caracteres que les diferenciaban de aquéllos, y que eran bastante importantes para formar una clase de cuerpos separada de todos los demás. La primera consecuencia que deducimos de aquí es que el fenol ordinario no puede ser el resultado de la simple adición de un átomo de oxígeno á una molécula de bencina, mejor llamada feno en opinión de Behal, sino que es el producto que resulta de sustituir un átomo de hidrógeno del feno por una molécula de oxhidrilo, concepto al que se ha llegado por medio de los trabajos de síntesis, de desintegra-

ción de moléculas de composición muy complicada, y por la observación de sus transformaciones, todo hecho con arreglo á los cánones del método experimental, principal instrumento de investigación en Química que no reprocha, antes bien solicita, el apoyo del conocimiento matemático, garantía completa de verdad y base de acierto en todos aquellos casos en que la experiencia y el cálculo llegan á un mismo resultado.

¿Cómo se verifica la sustitución? Comencemos por fijar la fórmula del feno, y otra vez invaden nuestro espíritu la confusión y la duda, porque aun siendo el feno un compuesto binario, nos es desconocida la posición que ocupan los átomos de carbono é hidrógeno en su molécula, y tenemos que acudir al repertorio de las hipótesis para escoger una de ellas.

El feno es un trimero del acetileno que forma á la cabeza de los dos grupos fundamentales de los carburos pirogenados, ó sea el de los derivados poliméricos del acetileno y el de los derivados de este carburo de hidrógeno cuando se asocia á uno ó más carburos saturados. Los seis átomos del carbono están unidos en la molécula del feno, sin intermedio del hidrógeno y sin formar cadena lineal ni contenerla, como lo comprueba el estudio de los cuerpos Biallennylo, Dipropargylo, Allennyallyleno, Allylennyallyleno, Hexanedienino, Diallennylo. Hemos de admitir, por consiguiente, la cadena cerrada en la constitución del feno, y entonces, estudiando sus derivados por sustitución, aparecen cuatro fórmulas representadas por los esquemas de Kekulé, Claus, Dewar y Lademburg, á los que podríamos todavía añadir el de Thomsen, de todos los cuales se prefiere el de Kekulé, por más sencillo y porque dentro de esta sencillez responde á las propiedades fundamentales del feno; así lo dice y demuestra Gautier en su tratado de Química orgánica. A Bayer, sin embargo, no le convencen del todo estas razones, y como por otra parte no es posible admitir la constitución del feno bajo la forma de cadena lineal ni arborescente, concibe una nueva manera de unión de los átomos de carbono, admitiendo ciertas afinidades suplementarias, por medio de las cuales llega á sintetizar, así lo dice, las fórmulas de Kekulé, de Dewar y de Claus.

Y aquí es de advertir que, siendo la molécula del feno abierta, puede dar dislocándose y da derivados por adición, incluso el carburo saturado ó hexano  $C_6H_{14}$ , conociéndose también sus combinaciones con los halógenos y desde luego su combinación con el oxígeno que lo fija directamente, según Friedel, sin perjuicio de que se considere este óxido de feno ó fenol ordinario, no como producto de simple adición, sino como resultado de la sustitución de un átomo de hidrógeno por oxhidrilo, siendo sus fórmulas



y otras que no consignamos por dificultades tipográficas fáciles de vencer en un trabajo de alguna importancia y que la de este modestísimo no merece.

Hemos llegado á fijar la fórmula del fenol ordinario, y para ello ha habido que aprovechar todas las hipótesis y teorías de la Química moderna, y en particular las que sirven de fundamento á la Química orgánica, después de la evolución que realizó esta ciencia al destruir Gay-Lussac, Woehler y Liebig la leyenda de la fuerza vital. La síntesis química permite producir en los laboratorios casi todos los compuestos que se elaboran en el seno de los seres orgánicos y ha obtenido extraordinario número de los no creados mediante el influjo de la fuerza vital.

El hecho fué anterior á la teoría, y ésta á la vez ha multiplicado hasta el infinito el número de hechos, estudiando la constitución íntima de los cuerpos, sentando hipótesis acerca de las fuerzas en virtud de las cuales se realizan las transformaciones químicas y fijando las leyes que las rigen.

¿Qué principios fundamentales hemos de poner á contribución para conocer la constitución íntima del fenol, y por tanto sus propiedades y las de sus derivados? Repetimos que todos los que han llegado á tomar carta de naturaleza en la

ciencia química, y por modo directo los que se llaman fundamentales de la Química orgánica.

Decadente la hipótesis de la cuantivalencia de los átomos, todavía constituye piedra angular del edificio de la Química del carbono la tetravalencia de este elemento, y á partir de ella, admítase la equivalencia de sus cuatro dinamicidades, y la concatenación de los átomos del carbono que se unen entre sí al acumularse y condensarse en la molécula por medio de enlaces diversos, dando lugar al concepto de las cadenas abiertas, arborescentes y cerradas; y no siendo todavía bastante para explicar los fenómenos de la Química orgánica las citadas propiedades del carbono, ha habido necesidad de establecer la representación tetraédrica de aquel elemento, suponiendo que ocupa el centro de un tetraedro regular y que sus cuatro valencias se ejercitan en la dirección de los ángulos sólidos, fundándose últimamente la hipótesis del carbono asimétrico, en virtud de las previsiones de Pasteur anunciadas en 1856 y de los trabajos posteriores de Wislicenus, y constituida en cuerpo de doctrina por Le Bel y Van't Hoff.

Las teorías de las series y de los tipos químicos contribuyeron á los progresos de la Química, así como también la de la sustitución formulada por Dumas, desarrollada por Laurent y definitivamente afirmada por Gerard, y la de la isomería establecida por Berzelius al buscar la explicación de hechos señalados por Lavoisier, Chevreul, Gay-Lussac y Thénard, que ha alcanzado gran desarrollo en Química orgánica, admitiéndose gran número de isomerías con nombres propios que responden á formas diversas del fenómeno.

No menos interesante y fundamental en Química orgánica es la teoría de los radicales, que por cierto se enlaza con la novísima de la función química, admitida hoy por casi todos los autores, que sujetan el plan de sus libros al concepto de función.

No he de hablar de la influencia que en el estudio de la Química están ejerciendo los trabajos acerca de los equilibrios químicos y velocidades de reacción, porque esto me apartaría mucho de los límites que quiero poner á mi modesto trabajo.

Una de las funciones á la que antes me referí es la fenólica, que caracteriza el grupo interesantísimo de los fenoles y que facilita extraordinariamente el estudio de la constitución y transformaciones de estos cuerpos.

Al llegar aquí he de permitirme una observación, que es-timo interesante. La nomenclatura en Química ha de responder necesariamente á la teoría de constitución de los cuerpos, y por lo tanto muda con el tiempo. No existe hoy en la Química mineral y orgánica verdadera nomenclatura; nos servimos en la mineral de aquella que estableció la Academia de París á últimos del siglo XVIII, con las emiendas y adiciones que han hecho necesarias nuevos descubrimientos, y en la orgánica tenemos la convenida en el Congreso de Ginebra, aplicable principalmente á los cuerpos de la serie grasa ó acídica: por eso creo de absoluta necesidad la reunión de un Congreso químico encargado de establecer las bases de una nomenclatura, para lo cual habrá que principiar por el descarte de las hipótesis y teorías que ya no sirven, estableciendo sobre sus ruinas, y por convenio, aquellos principios fundamentales que obtengan el sufragio de los sabios más ilustres, y que sin cerrar, porque esto es imposible, el camino del progreso ni detener la marcha del pensamiento, hagan un alto en el trabajo de construcción del edificio de la Química. Tal vez fuera hoy conveniente, mientras llega ese día de completa renovación, volver los ojos á las ecuaciones generatrices.

A partir de los carburos de hidrógeno, teóricamente es indefinido el número de sus derivados, y prácticamente ha llegado á cifra tan alta, que los aislados y estudiados en Química orgánica pasan de 100.000, según Mourou, el cual añade que, dados los métodos de síntesis tan maravillosamente fecundos, no es posible asignar límite alguno al número de los cuerpos orgánicos que pueden producirse.

Concretándonos al grupo de los fenoles, ya veis cuánto ha escrito el Dr. Torrén, tratando sólo de un fenol y de sus derivados de aplicación médica: tened ahora en cuenta que ese fenol ordinario corresponde al grupo de los fenoles de función simple, orden de los monatómicos, familia de los bencénicos,

y que, conociéndose fenoles de funciones mixtas, y en unos y otros órdenes y familias, sin salir del grupo de los fenoles, se cuentan por centenares las especies.

\* \* \*

Todos los fenoles y todos los derivados de ellos pueden tener aplicación médica ó por lo menos pueden ensayarse, y por fortuna ó por desgracia, se ensayan cuando llegan á manos de médicos que, movidos por el noble afán de aumentar el arsenal de los medicamentos y contaminados por ese modernismo terapéutico que si no se le pone dique hará necesario que las boticas se instalen en edificios de enormes dimensiones, exigiendo capitales cuantiosísimos su instalación y re-puesto, no se detienen ante nada, y bástales saber que se ha descubierto un cuerpo orgánico para buscar en seguida su aplicación terapéutica. Lo que decimos respecto á los fenoles, podemos repetirlo respecto á todos los cuerpos de la Química, cada día más numerosos: en la mineral, por el descubrimiento de nuevos cuerpos simples y por las nuevas combinaciones que se obtienen; en la orgánica, porque, como antes decíamos, la síntesis es manantial inagotable de nuevos productos.

Claro es que no he de preconizar las excelencias de los viejos preparados galénicos, ni limitar el empleo de los químicos á los que señalan las farmacopeas y formularios antiguos; pero tampoco es cosa de abandonarles al olvido, porque muchos de ellos tienen en su abono los resultados satisfactorios obtenidos en largas experiencias clínicas. Una terapéutica que seleccionara aquello que responde á leyes de relación entre la constitución química y la acción fisiológica, y entre ésta y las propiedades médicas estudiadas en la clínica y sancionadas por la estadística completa y verídica, prestaría un señalado servicio á la medicina y, por lo tanto, á la humanidad.

Experiencias y observaciones realizadas á veces durante siglos en los pueblos civilizados, y en muchos casos fundadas en la tradición y prácticas de pueblos salvajes, dotaron á la

terapéutica de gran número de productos vegetales y animales, aparte de los que corresponden al reino mineral, estos últimos tal y como la naturaleza los da, ó transformados en especies químicas definidas y puras. Podían depender las virtudes medicinales de los primeros del conjunto de sus componentes ó de alguno de ellos; pero el hecho es que el estudio químico-farmacéutico tomó la dirección del análisis inmediato, y á los cocimientos, infusiones, extractos y tinturas siguió el uso de los alcaloides y glucósidos, que tenía en favor suyo los éxitos que en el campo de la experimentación clínica habían alcanzado los cuerpos naturales de que procedían: progreso fué este que se realizó por el procedimiento de la evolución que crea, afirma y en parte destruye, pero sin sacudidas peligrosas y sin el riesgo del retroceso y de la reacción. Muchos años después de usarse con éxito el opio, la belladona, el haba de San Ignacio, la digital, el acónito, las quinas, etc., se descubren los principios inmediatos á los que deben sus virtudes y se aplican estos alcaloides y glucósidos, quedando aún en pie la duda si el opio y la quina pueden ser equivalentemente sustituidos por la morfina y la quinina.

No quiero hablar de los medicamentos minerales, porque todos sabéis que, á pesar del influjo de la moda, todavía no han perdido una pulgada de terreno muchos de ellos, como el fósforo, el arsénico, el antimonio, el hierro, el mercurio y otros, y aun pudiera añadir que de muy reciente se ha pretendido utilizar la plata y el oro en inyecciones hipodérmicas, pregonándose sus virtudes como panacea para la curación de muchas enfermedades, y se ha vuelto á los preparados de arsénico, mercurio y hierro, principalmente bajo la forma de combinaciones órgano-metálicas, por las cuales se acentúa su eficacia terapéutica, ya modificando favorablemente su acción directa, ó ya corrigiendo inconvenientes que la práctica clínica había revelado.

El fenol ordinario, descubierto en 1834, se aplicó á la terapéutica veinte años después, cuando ya se usaba como medicamento el alquitrán que lo contiene, y á pesar de esto, todavía no está bien definido su poder antiséptico y antifer-

mentescible, según las mismas manifestaciones del Dr. Torrén, su valiente campeón.

Las experiencias hechas *in vitro* no resultan espléndidas: la estadística de Christmas, citada por nuestro compañero, no le deja en lugar airoso, y cuando con honrada lealtad manifiesta éste que las mezclas de distintas sustancias, constituyendo algo remotamente parecido á los antiguos polifármacos, resultan en la práctica más eficaces y más tóxicas, se viene á demostrar la conveniencia, por lo menos, de que no nos entreguemos con pasión al modernismo terapéutico, empeñado en multiplicar hasta el infinito el número de medicamentos receptables.

Y que el estudio del fenol y de sus derivados, desde el punto de vista médico, no es completo, lo dice el hecho, también citado por el Dr. Torrén, de que cambia el poder bactericida y antifermentescible del fenol, según la experimentación se haga en el laboratorio químico ó en ese laboratorio de tan especiales aparatos y de tan múltiples reactivos que llamamos organismo, teniendo necesidad de inventar hipótesis para explicar esas diferencias.

Afortunadamente la misma historia terapéutica del fenol nos exhibe los vaivenes y mudanzas de la moda, poniendo de manifiesto de qué manera un medicamento nuevo que alcanza gran boga cae en desprestigio, aunque siempre queden almas enamoradas que no le olvidan y vuelven á hacerlo objeto de sus ansias. Al número de éstos pertenecen los médicos, que recomiendan el fenol para la curación de la peste bubónica y de la viruela negra, dos enfermedades que harían la gloria y la fortuna de quien descubriera el medicamento ó agente terapéutico para curarlas.

Mucho de lo antiguo en terapéutica vive y mucho de lo moderno desaparece con vertiginosa rapidez, aunque no sin daño. La madre tierra cubre no pocas ligerezas de los modernistas terapeutas. Preguntad en las boticas, y os dirán que tienen centenares de substancias nuevas arrinconadas: pasa la frontera la Revista en la que se pregona las excelencias de un producto al que en muchas ocasiones, para que el engaño sea



mayor, se le bautiza con un nombre raro; el farmacéutico lo prepara ó lo adquiere, y allí está el frasco casi lleno ó lleno del todo; una receta, dos, y á buscar otra novedad más nueva.

Siempre es difícil observar y experimentar, aunque el vulgo no lo crea, y las dificultades crecen en medicina por la condición del campo en el que ha de verificarse la experimentación. Una de las causas de error, tanto en la observación como en la experimentación, es el prejuicio, y sin embargo, con prejuicio se hacen investigaciones y se sientan como verdades de funestas consecuencias lo que no ha pasado de suposición más ó menos fundada; porque el cloroformo es el anestésico por excelencia, se ha pretendido que lo sean casi todos los derivados del formeno; porque el fenol es antiséptico y antifermentescible, nos empeñamos en que todos los fenoles y todos sus derivados lo sean, y aun les adornamos con nuevas propiedades y les damos nombres más ó menos agradables al oído. Y en este punto hemos llegado á más: ¿no es el fenol antiséptico? ¿No son antipiréticos y analgésicos algunos de sus derivados? Pues consecuencia al canto: la combinación de la antipirina con los fenoles ha de ser una maravilla terapéutica. Todos conocéis la historia de la antipirina, de esa amidohidrazínica llamada técnicamente 1 fenil, 2 . 3 dimetyl, 5 pirazolona y bautizada con los nombres de analgesina, metazina, anodynina, etc. Al año de descubierta, Guttman predicaba sus virtudes, y poco después se convertía en medicamento casero, haciendo infinito número de víctimas. Hoy se va abandonando con extraordinaria rapidez, pero todavía ha habido tiempo para que los modernistas fijen la vista en las combinaciones que forma con los fenoles para producir las cresolantipirinas, y en los productos de su reacción, con algunos aldehidos, el formopirina, por ejemplo.

En este orden de novedades terapéuticas el último éxito corresponde al ácido fórmico ó metanoico, cuyo imperio pretenden restaurar algunos médicos, entre los que figura, y esto me ha llamado la atención, el Dr. Huchard, de la Academia de París, el cual lo califica de panacea para la curación de ciertas enfermedades. ¿Y sabéis la causa de este reverdeci-

miento de los laureles en otra época conquistados por el ácido de las hormigas? En primer lugar, su antigüedad: recuerdan los modernistas que hace tiempo lo usaban los médicos; que las viejas farmacopeas enseñaban la manera de preparar medicamentos á base del ácido fórmico; que los homeópatas lo incluyen en la lista de sus tinturas y glóbulos, señalándole acción terapéutica en los casos de albuminuria, gota y reumatismo, y que la tradición habla de la aplicación de hormigas vivas en los miembros doloridos por el reuma.

Con este historial y unos cuantos casos clínicos no bien definidos, ya no se contentan nuestros modernistas con reconocerle virtud para curar un corto número de enfermedades, sino que lo elevan á la categoría de medicamento portentoso é irremplazable para combatir, además del reumatismo, la gota y la albuminuria, el cáncer, la tuberculosis, la neumonía y la bronconeumonía, considerándole como el tónico reconstituyente por excelencia, y se da el caso de que, todavía no satisfechos con tales y tan importantes aplicaciones, se le quiere llevar á la práctica agraria, como el primero de los estimulantes de la vida.

Tal vez me digáis que aquí claudico, puesto que no se trata de un medicamento nuevo, sino antiguo, muy antiguo; pero qué, ¿defiendo yo acaso que todo lo viejo, por serlo, es bueno, ni que todo lo moderno debe rechazarse hasta que no lo cubra la pátina del tiempo? Lejos de mí sostener semejante absurdo: lo que pretendo es que no pase nada en terapéutica sin que se haya depurado en el crisol de la experiencia clínica, y que este es el camino, nos lo demuestra el caso del hierro. Se usó empíricamente; la experimentación clínica le otorgó patente de medicamento prodigioso: la ciencia encontró más tarde una contradicción palmaria entre su acción fisiológica y sus virtudes medicinales; pero tal fuerza tenía la ley deducida de la experiencia clínica, que, contra la ley que pudiéramos llamar fisiológica, según la cual cuando se administra en estado metálico ó de sal no se asimila y es precipitado íntegramente en estado de sulfuro en los intestinos, continuó imperando, cada día con más prestigios, y hoy nuevas leyes químico-fisiológicas esta-

blecen la relación desconocida, estableciendo la función marcial y la función hemática, y demostrando que el hierro ingerido en estado de cuerpo mineral impide la eliminación del hierro, que penetra en el cuerpo de los animales, formando parte de principios inmediatos orgánicos.

Por otra parte, mientras la química orgánica no disponga de una nomenclatura racional, la sinonimia constituye un peligro en la práctica: no hay memoria que retenga los nombres, raros unos, largos otros, de difícil pronunciación no pocos, caprichosos algunos y parecidos muchos, y esto, repito, representa en la práctica médica y en el ejercicio de la farmacia un peligro constante é inconvenientes grandes.

Sin las dificultades que origina el elevado precio del Radio, es posible que ya hubiéramos abusado de su poder terapéutico, caso de que lo tenga, en vista de los sorprendentes efectos que producen sus radiaciones sobre la piel y sobre los ojos, de los resultados que ha dado al Dr. Daulos en el hospital de Saint-Louis aplicándolo á la curación del lupus y del cáncer, y de los trabajos que se realizan en el Instituto Pasteur acerca de su acción sobre la médula y el cerebro; pero afortunadamente el Radio no está todavía al alcance de todas las fortunas y de todos los médicos, y esto hace que se pueda proseguir, con grandes cuidados y admirable serenidad, el proceso fisiológico-terapéutico del precioso metal encontrado en la Pechblenda por M. y Mad. Curie.

•Aguardamos—dice uno de los que más esperan de la eficacia curativa del Radio—á que venga de París, Londres, Viena y Nueva York la *sanación de la experiencia* para entregarlo á la Medicina como remedio heroico ó para dejarlo en el campo de otras ciencias que tanto y tanto han de aprovechar sus extraordinarias propiedades.» Seguir otros procedimientos, es correr á ciegas por los bordes de escarpado despeñadero.

Todos no podemos ser investigadores: dejemos que los químicos hagan su camino descubriendo nuevas especies; dejemos que los fisiólogos descubran las leyes que regulan la relación entre el hecho químico y el hecho fisiológico; dejemos

que los patólogos ensayen con prudencia y la estadística exprese con honradez el resultado de la experimentación clínica, y aprovechemos con calma, con cautela, siempre con mucha cautela, esos trabajos, sin que nos perturbe el histerismo terapéutico de que habla Huchard para combatirlo como funesto, y que puede dar realidad á la ingeniosa frase de nuestro compañero electo el Dr. Bartrina, según el cual son novelas muchos libros de Medicina.

*Primo non nocere*: tengamos siempre y en todo momento presente esta máxima, y cuando los modernistas nos ofrezcan una novedad terapéutica sin las ejecutorias de completa, conocida y honrada experimentación clínica, pensemos que *latet hic anguis sub herba*, y que si el peligro oculto no existe siempre, basta con que pueda existir para que nos haga prudentes y precavidos.

HE DICHO.