

34

**ESCUELA SUPERIOR DEL PROFESORADO
«FRANCISCO MORAZAN»**

Departamento de Formación Técnica y Docente
Sección: Biología y Química
Profesor Asesor: ING. DANIEL BIGOT

Síntesis e Importancia de un Anticoagulante “El Dicumarol”

T E S I S

PRESENTADA POR EL ALUMNO

JOSE G. VALLADARES B.

TRABAJO PARA OPTAR AL TITULO DE

MAESTRO DE EDUCACION MEDIA EN BIOLOGIA Y QUIMICA

TEGUCIGALPA, D. C.

NOVIEMBRE DE 1968

HONDURAS, C. A.

S.R.T. 20 528
62.115 79

ESCUELA SUPERIOR DEL PROFESORADO
«FRANCISCO MORAZAN»

Departamento de Formación Técnica y Docente
Sección: Biología y Química
Profesor Asesor: ING. DANIEL BIGOT

Síntesis e Importancia de un Anticoagulante "El Dicumarol"

T E S I S

PRESENTADA POR EL ALUMNO

JOSE G. VALLADARES B.

TRABAJO PARA OPTAR AL TITULO DE

MAESTRO DE EDUCACION MEDIA EN BIOLOGIA Y QUIMICA

TEGUCIGALPA, D. C.

NOVIEMBRE DE 1968

HONDURAS, C. A.

D E D I C A T O R I A

A MIS PADRES :

Olimpia Banegas
Gonzalo Valladares

Por la fe que depositaron en mí
dándome el calor necesario para seguir adelante.

A MIS QUERIDOS HERMANOS:

Antonio,
Blanca,
Guadalupe,
Ondina.

Porque comparten conmigo todos los
triumfos y amarguras de mi familia.

A MIS PROFESORES:

Marco Tulio Mejía,
Doña Estela de Durón,
Doña Julia de Bustillo.

Y

En especial a mi Asesor
Ing. Daniel Bigot,

Con admiración y respeto, agradeciendo el apoyo
que me brindaron en todo momento.

A MIS COMPAÑEROS DE ORQUESTA:

Con aprecio y estimación.

A los alumnos de la "Escuela Superior del Profesorado" Francisco
Morasán, y en particular a mis compañeros de especialidad.

CON CARÍÑO

A todas las personas que en una u otra forma me dieron su aporte
desinteresado.

CON AGRADECIMIENTO

A mi PATRIA con Devoción Cívica.

EL AUTOR.

I N T R O D U C C I O N

Iniciada la reforma de la enseñanza media, gracias al movimiento - educativo de las nuevas escuelas, al progreso que se va realizando en ellas, y a la buena voluntad de estar en constante renovación; corresponde a la - enseñanza de las ciencias un campo de estudio con participación bien definida de las ramas científicas de investigación como la química y la biología.

Basándome en una de ellas preparé un pequeño trabajo experimental en el cual puse en práctica técnicas sencillas en laboratorio con el fin - de llegar a obtener la presente t^osis que intitulé:

"SINT^oISIS E IMPORTANCIA DE UN ANTICOAGULANTE" "EL DICUMAROL".

Este trabajo de título representa para mí un nítido esfuerzo de mis facultades, el cual reúne el progreso de todas las aspiraciones que uno como estudiante pretende alcanzar en sus experiencias educativas, con el anhelo de llegar a sobresalir y que lo tomen en cuenta este esfuerzo por mejorar la enseñanza.

Este trabajo de t^osis representa un aspecto principal en el desarrollo de un tema general que es el eje coordinador de muchos procesos en cuanto a trabajos que se realizan en laboratorio los cuales llegan a servir de base para los alumnos que realizan experiencias de este tipo.

Dentro de esta síntesis he procurado darle mayor realce a los trabajos de laboratorio, explicando ideas y hechos fundamentales en la descripción de propiedades y procedimientos de mucho interés para el estudio de este campo.

Espero que este trabajo sea considerado como un instrumento para formar conductas científicas en los alumnos. Justo es reconocer que los nuevos programas de ciencias puestos en práctica poco a poco van adquiriendo importancia; a tal grado de que este sencillo trabajo ayude a colocar una piedra más en el edificio de la enseñanza.

Siempre al tratar de exponer un trabajo, este para ser comprendido - debe de reunir objetivos a fines a los propósitos que se pretenden alcanzar; es decir a una exposición clara y precisa de todos los procedimientos que se llevaron a cabo, juntamente con las principales observaciones y resultados - de las reacciones verificadas en la obtención de tal síntesis, añadiendo tanto informaciones científicas básicas en cada técnica.

En esta ^xtésis doy a conocer una serie de materiales adecuados para el logro del fin que se encamina; como ser aparatos efectivos en la realización de una fase de combinación a otra y también de las sustancias más precisas que podamos obtener, sin necesidad de quebrantar nuestra pequeña economía; ahora bien las explicaciones de muchos experimentos se complementan por medio de esquemas sencillos y fáciles de comprenderse, los cuales dan un aspecto vistoso a cualquier trabajo.

Al presentar este trabajo para optar al título de profesor en educación media en la especialidad de Biología y química, deseo contribuir al progreso de la enseñanza de nuestro país. Y pienso que estos aspectos de trabajo de título contribuirán al proceso de reforma gradual de la enseñanza científica en este presente año; si así sucede esta escuela estará demostrando a la comunidad hondureña su razón de existir, para su progreso y ampliación de la educación en el correr del tiempo.

Solo espero con interés de que se me hagan las observaciones correspondientes si estoy errado en algún conocimiento, las cuales las tomaré en cuenta, y haré lo posible por lograr la completación del mismo.

No me resta más que agradecer a las personas que me dieron su apoyo en especial a mi Asesor por ayudarme a la elaboración y presentación de este trabajo, pidiendo excusas por los errores que mi persona haya expuesto en el mismo.

C A P I T U L O I

PARTE TEORICA

LOS ANTICOAGULANTES

Antes de entrar en materia sobre la teoría de los anticoagulantes trataré de explicar en que consiste la coagulación junto con su proceso o mecanismo.

COAGULACION DE LA SANGRE

Quando la sangre sale de los vasos y se recoge en un recipiente, se transforma, en pocos minutos, de un líquido fluido que era, en una masa gelatinosa altamente viscosa. Se dice, entonces, que la sangre ha coagulado.

El coágulo tiene, al principio, la misma forma y el mismo volumen de la sangre en su estado líquido. Al cabo de un cierto tiempo, comienza a contraer se y se separa en dos porciones: Una líquida, de color amarillo que es el suero y otra sólida formada por la trama de una proteína insoluble, la fibrina — que encierra los glóbulos.

Este proceso de Coagulación constituye un mecanismo de defensa contra — la hemorragia.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA COAGULACION

Diversos factores intervienen en el proceso de la Coagulación, cuyo conocimiento previo es necesario para poder establecer su mecanismo.

Fibrinógeno. Es la proteína del plasma que al transformarse en fibrina da lugar al fenómeno visible de la Coagulación. El lugar de la formación del fibrinógeno en nuestro organismo es el hígado; por eso antes se creía que la sangre provenía del hígado.

Después de la extirpación de este órgano, el fibrinógeno desaparece de la sangre y no se regenera. En la sangre normal, el fibrinógeno esta en solución. En la Coagulación actúa sobre el fibrinógeno una sustancia denominada Trombina y lo transforma en una nueva proteína; la fibrina cuyas moléculas se unen entre sí por un proceso de polimerización, dando lugar a la formación del Coágulo.

LA TROMBINA. Es una sustancia que se forma a partir de un precursor que existe en el plasma; la Protrombina.

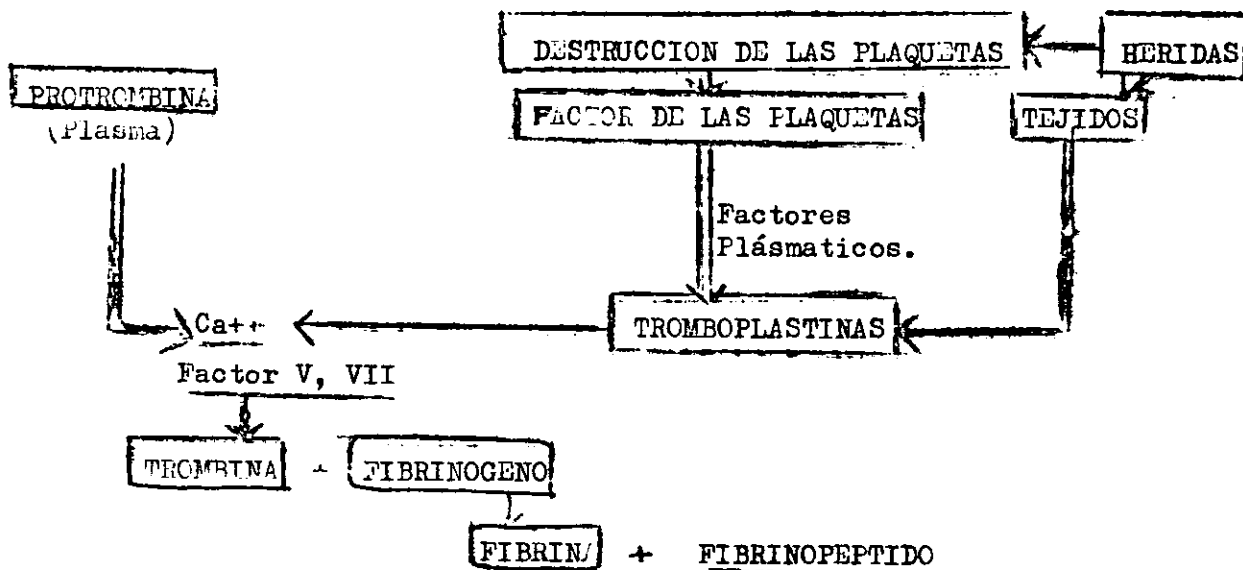
LA PROTROMBINA. Esta sustancia es un factor existente en el plasma; la cual, es producida en el hígado. Para su formación es necesaria la presencia de vitamina K.

TROMBOPLASTINAS. Son sustancias extraídas de los tejidos y de las plaquetas sanguíneas (Trombocitos); que, en presencia de iones calcio y de factores que aceleran su acción, transforman a la Protrombina en Trombina.

ION CALCIO. Este es indispensable para la Coagulación de la sangre; sobre él actúan sustancias como los oxalatos y fluoruros precipitándolos; ó bien que lo fijan eliminando su estado iónico; como los Citratos. Los iones calcio son necesarios para la formación de la Trombina. En el caso de una hemorragia, la Tromboplastina de los tejidos y de las plaquetas pueden contribuir a la formación de la Trombina, lo que determinará la Coagulación.

MECANISMO DE LA COAGULACION

Teniendo en cuenta los factores que intervienen en el proceso de Coagulación y los que determinan la formación de Trombina, puede llegarse a un esquema previsorio del mecanismo de Coagulación de la sangre.



EL DETALLE DEL PROCESO DE COAGULACION PUEDE DESCRIBIRSE EN LAS SIGUIENTES ETAPAS.

- 1) Liberación de Tromboplastina de los tejidos y del factor existente en las plaquetas, por destrucción de las mismas (heridas, agitación de la sangre en recipientes etc. El factor de las plaquetas se transforma en Tromboplastina plasmática por acción de los factores presentes en el plasma.
- 2) Las Tromboplastinas actúan sobre la protrombina y, en presencia de sales de calcio, la transforman en Trombina. Esta transformación es acelerada por los factores V, VII, y posiblemente por otros.
- 3) La Trombina actúa sobre el fibrinógeno y lo transforma en fibrina produciéndose simultáneamente fibrinopéptido.

LOS ANTICOAGULANTES

Se denominan anticoagulantes a diversas sustancias que impiden la coagulación; por eliminación de ciertos factores necesarios para la misma.

Estos anticoagulantes pueden actuar "IN VIVO" ó "IN VITRO"; y algunos en ambos casos:

Los más importantes son:

a) ANTITROMBINAS

Las antitrombinas son sustancias presentes en el plasma que inhiben la acción de la trombina. De naturaleza y mecanismos poco conocidos.

b) HEPARINA. (FLPTONAS)

Es una sustancia anticoagulante que se ha aislado del hígado, del pulmón y otros tejidos. Esta fué descubierta por Howeel y McLean en 1916 en extractor de hígado en fruto. La heparina no tiene gran acción anticoagulante si no en presencia de un factor proteico del plasma. Junto con éste inhibe la transformación de protrombina en trombina, también del fibrinógeno en fibrina; posiblemente por una acción de Antitrombina.

La acción Anticoagulante de la heparina, que se revela también "en vivo", pues su administración por vía intravenosa vuelve incoagulables a la sangre, ha determinado su empleo en medicina humana.

La heparina impide la aglutinación de las plaquetas, y, por lo tanto, -

la formación de Trombos.

c) HIRUDINA. (ALBUMOSA)

Es el principio activo de los extractos de cabeza de sanguijuela. Existe en las glándulas bucales de las mismas y se supone que es una albumosa

Es activa "in vivo" e "in vitro". Actúa neutralizando la trombina y - por lo tanto es una Antitrombina

d) FACTORES FISICOS

Como anticoagulante de orde físico podemos mencionar las bajas temperaturas como el frío; porque retardan el tiempo de coagulación. Es decir que a estas temperaturas la formación y combinación de las sustancias que han de dar lugar a la formación de Trombina son necesariamente más lentas. La Parafina sería otro factor físico, la cual elimina las rugosidades del vidrio donde es recolectada la sangre; tardando un cierto tiempo en que se vuelva coagulable.

e) AGENTES DESCALCIFICANTES

Son todos aquellos que evitan la Coagulación de la sangre por eliminación del ión cálcico, como los oxalatos y fluoruros, actúan por precipitación del calcio, con el cual dan sales insolubles. Otros, como los citratos porque dan sales no disociadas, que a pesar de estar disueltas no lo están al estado iónico. Todos ellos evitan la formación de Trombina.

La sangre oxalata es sangre a la cual se le ha agregado oxalato.

La función del oxalato de amonio es preservar ó conservar la sangre, su uso es muy eficiente en los hospitales; conserva muestras de sangre, las cuales serán estudiadas para beneficio del Diagnóstico. También son muy usadas en medicina tanto "in vitro" e "in vivo". Las soluciones anticoagulantes de Citrato-fosfato - Destrosa "C.P.D. y la solución anticoagulante de Acido - Citrato - Dextrosa A.C.D" para la conservación de la sangre.

La solución CPD se diferencia de A.C.D en que contiene un 20 % menos de iones de citrato.

La solución de A.C.D. es la más aceptada generalmente para la recolección de la sangre que se conserva en los bancos.

La comparación de las características "en vitro" de las sangres con ACD y con CPD son de gran importancia clínica. (haremos mención de ellas en capítulos posteriores).

F) DICUMAROL

Este anticoagulante reviste gran importancia en la realización de este trabajo; ya que lo que pretendemos es "Realizar su síntesis" antes de pasar a su etapa experimental; mencionaremos algunos conocimientos de vital importancia.

LA CUMARINA

Es la lactona del ácido cumarínico; se expone en forma de cristales blancos finos ó grandes, de olor fragante y característico, sabor amargo y ardiente. Importante en ésta síntesis porque de ella se deriva la obtención de la 4 oxícumarina ó Dicumarina.

En 1820 Vogel aisló del Haba tonca un compuesto que creyó que era ácido Benzoico; Guibourt, Boullay, Boutron - Charlard, dudaron que el compuesto antes aislado por Vogel era Acido Benzoico y Gerhard con otros investigadores hallaron que su composición correspondía a la fórmula $C_9 H_6 O_2$. Perkin sintetizó 1868 la cumarina partiendo del derivado Sódico del Salicilaldehído y el anhídrido acético.

PROPIEDADES

La cumarina es soluble en agua, en cloroformo, alcohol, absoluto, en Piridina, Quinolina, con temperatura de fusión de $70.6^{\circ}C$. pero el producto comercial lo hace entre $68-70^{\circ}C$. De punto de ebullición de $153,9^{\circ}$, la solubilidad de la cumarina depende del grado de temperatura y de la proporción empleada de tanto % ejemplo de alcohol como mezclas acuosas.

REACCIONES

La cumarina sólida ó en solución alcohólica expuesta largo tiempo a la luz forma DICUMARINA fundiendo la cumarina con alcali-caústico se obtienen las sales de los ácidos salicílico y acético. La cumarina reacciona con el empleo de H_2SO_4 fumante y ácido nítrico.

ESTADO NATURAL

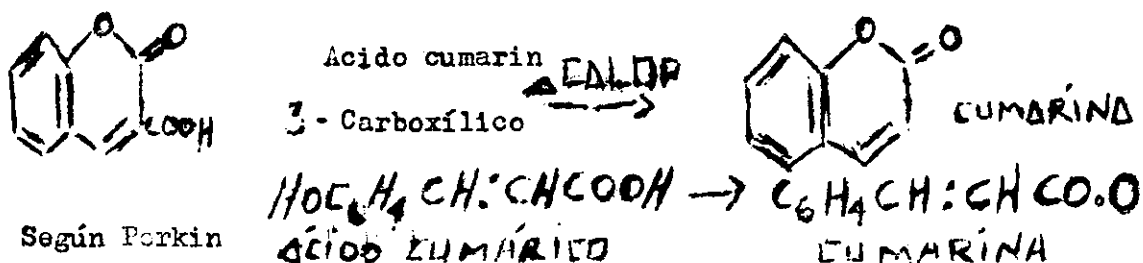
La cumarina se forma en muchas plantas; el Haba tonca planta en que se encontró primero contiene \sim 1.5 % en peso de cumarina.

En 1895, esta planta y la vainilla silvestre; fueron las únicas fuentes comerciales de cumarina. También las plantas familias del trébol contienen cumarina, y el olor que desprende el HENO recién segado se debe a la cumarina.

FABRICACION

Puede obtenerse de las habas molidas extrayendo primero el aceite graso con éter y después la cumarina con alcohol de 80%; pero en sí casi toda la cumarina en el comercio se obtiene sintéticamente.

FORMULAS (HAARMANN - REINBER)



Al calentar a reflujo aldehído salicílico, anhídrido acético y acetato sódico a 135 - 155 °C. durante algún tiempo; después se enfría la mezcla y se lava, y se extrae la cumarina con un disolvente ó por Destilación.

USOS Y APLICACIONES

La cumarina se utiliza en pequeñas cantidades por los fabricantes de - sabores para los alimentos; fijando y ampliando el sabor. Lo mismo para fijar los perfúmenes y para intensificar el olor de los aceites esenciales.

La cumarina se emplea en los jabones de tocador para darle olor agradable, también se utiliza en los productos del tabaco fija, mejora el aroma y - el sabor natural. La cumarina se utiliza en tintas de imprenta, insecticidas, pinturas y caucho sintético para ocultar olores desagradables.

DERIVADOS DE LA CUMARINA

DICUMAROL

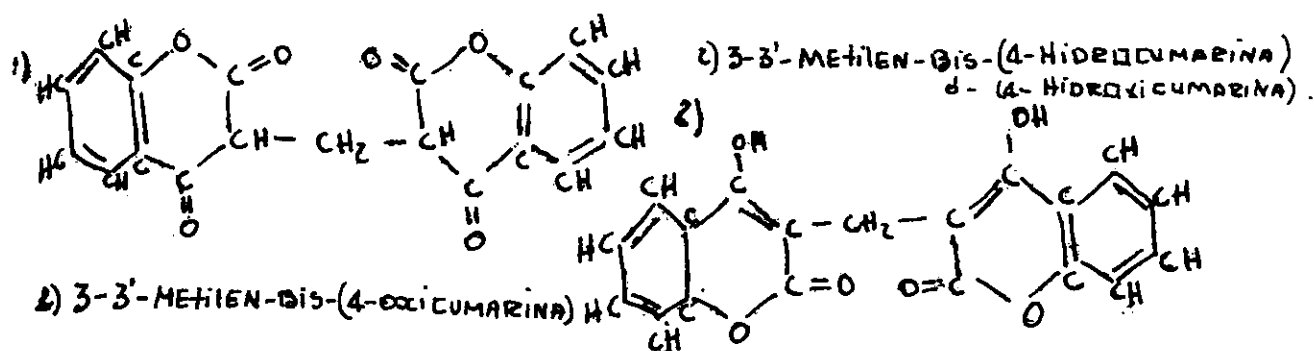
Cierta enfermedad hemorrágica del ganado vacuno se encontró que era producida por un agente tóxico que se encuentra en el heno mal curado del trébol dulce fermentado. La sustancia fue aislada, identificada y sintetizada por - K.P. Link y colaboradores, quienes demostraron que la sustancia hemorrágica El

Dicumarol, era un derivado de la cumarina, el componente de olor agradable - del trébol.

En 1941 se identificó este compuesto químicamente como: 3-3'-METILEN-BIS (4 - HIDROXICUMARINA), llamado DICUMAROL. De fórmula $C_{19}H_{12}O_6$, sólido cristalino blanco; punto de fusión 288 - 289°C, poco soluble en agua, -- más soluble en soluciones alcalinas.

FORMULA: $C_{19}H_{12}O_6$

FORMULAS DESARROLLADAS.



Se supone, que este producto es sintetizado biológicamente durante la alteración del heno al convertirse la cumarina en 4 - HIDROXICUMARINA (por oxidación y copularse ésta con formaldehído.

El Dicumarol administrado a animales experimentales al hombre por vía oral o parenteral, produce una disminución de protrombina plasmática, lo que determina un aumento del tiempo de coagulación; y se usa clínicamente en casos de trombosis alarmante para reducir la tendencia a formar coágulos. La acción del Dicumarol se debe a que inhibe la formación en el hígado de protrombina y posiblemente del factor VII, y es contrarrestada parcialmente por administración de vitamina K (vitamina de la coagulación). Esta propiedad del Dicumarol y de un grupo de sustancias con actividad semejante, ha encontrado aplicación en medicina para combatir la trombosis. La semejanza estructural de los sistemas de anillos condensados de la vitamina K y del Dicumarol hace pensar que puede tener lugar un efecto metabólico competitivo.

C A P I T U L O II

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

La parte experimental siempre es una de las etapas más difícil de realizar ya que el tiempo utilizado en su desarrollo presenta dificultades en cuanto a cumplir con los objetivos propuestos en la presentación de la guía en la elaboración de este trabajo.

La parte experimental requiere tiempo y precisión para llegar a la meta fijada, no desmayar ante cualquier obstáculo que se le atraviese y seguir con buen ritmo los pasos y recomendaciones que señalan las guías de experimentación.

A continuación pondré en práctica algunos de los caminos a seguir en el desarrollo de esta síntesis realizada en un laboratorio de poco montaje.

Este camino a seguir se dividirá en varios pasos que son todas las principales sustancias que se van a ir obteniendo; hasta la obtención de la sustancia anticoagulante llamada Dicumarol.

PRIMER PASO

OBTENCION DEL SALICILATO DE METILO

En la realización de ésta pequeña síntesis parte de las sustancias siguientes:

El ácido salicílico de forma cristalina, metanol anhidro, alcohol metílico, ácido sulfúrico.

Cada una de estas sustancias entraran a formar parte de ésta obtención con cantidades muy proporcionales a las que enuncia la guía.

El Procedimiento a seguir es el siguiente:

En un matraz balón de 250 ml. coloqué para obtener un buen rendimiento el doble de cantidad de las sustancias, tal como lo enuncia la guía; utilicé en vez de 14 gramos de ácido salicílico 28 gramos, lo mismo que 128 gramos de metanol anhidro (64 gr.) y 8 ml. de H_2SO_4 (4 ml.).

Todas estas proporciones las alteré porque cuando va experimentando y realizando varias combinaciones las sustancias se van gastando y cuando llega uno a la meta final casi no tiene producto.

Estas sustancias antes mencionadas, combinarse unas a otras, presentan algunas reacciones como; al agregar el ácido salicílico (sólido cristizable) y el metanol anhidro (líquido incoloro, de olor característico), nos dió una solución incolora, es decir que ambas se disolvieron, pero al agregarle el H_2SO_4 se presentó una coloración violácea, con la disolución de todo el sólido.

TECNICA POR REFLUJO

Acondicioné un refrigerante a reflujo (Fig. # 1) para obtener una mejor esterificación del contenido en el matraz por medio de un calentamiento a baño maría durante 4 horas.

Este montaje debe de ir bien asegurado para que los vapores de las sustancias no tengan una salida falsa pero si que lo hagan por medio del refrigerante el cual por medio de su zona fría condensará los vapores que lleguen a él.

Cosa contraria nos sucedería si calentáramos sin el montaje de este aparato, en primer lugar el alcohol se nos escaparía con facilidad; y en segundo lugar no obtendríamos un buen rendimiento en el cual se perdería una pequeña cantidad de estas sustancias.

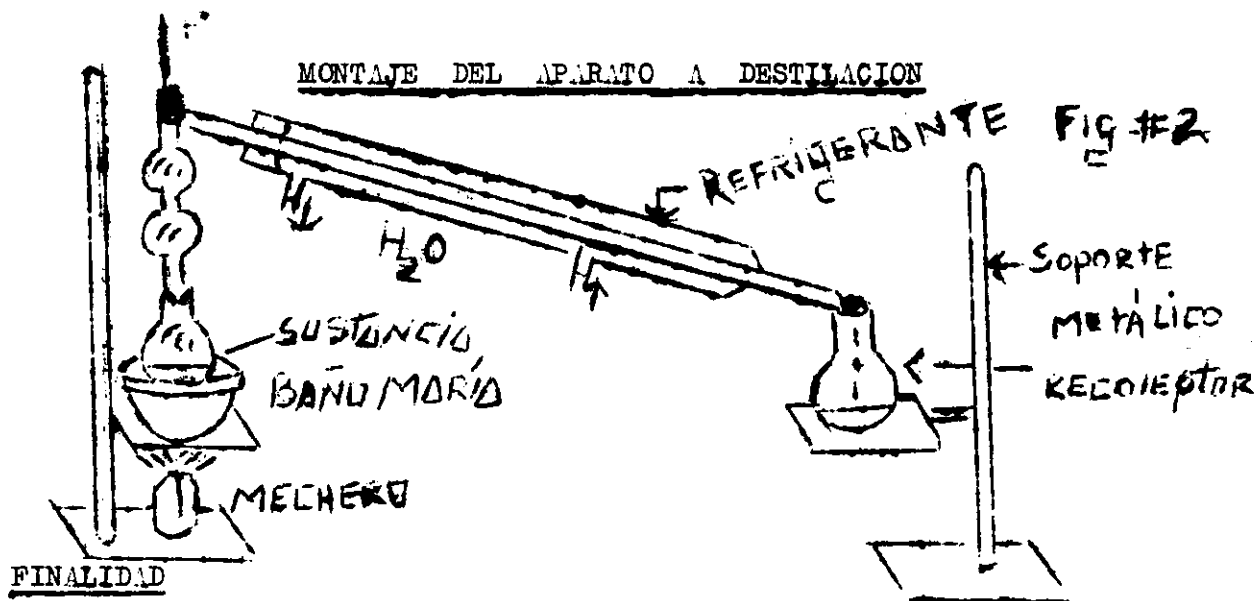


FINALIDAD

La finalidad de este montaje es purificar en mejor forma las sustancias contenidas en este balon y tratar de no perder los vapores por medio del calentamiento, ademas este calentamiento es en forma indirecta o sea por medio de un baño maría.- Los vapores aqui desprendidos son condensados por el refrigerante y de este modo se realiza mejor la purificación.

El aparato a reflujo consiste en un cierto números de piezas con sus accesorios donde las mas principales son un soporte metálico, un refrigerante con su entrada y salida de aguas, un recipiente metálico a baño de maría y un mechero para el calentamiento, los demas accesorios se observan en el dibujo anterior.

Al terminar el baño de las 4 horas se hizo un nuevo montaje en aparato de Destilación para eliminar el exceso de alcohol metílico; siempre por medio de un calentamiento a baño maría. Pero con una temperatura de 64,7°.



La finalidad de este montaje es purificar la sustancia por medio de la eliminación de otra sustancia, en este caso el exceso de alcohol metílico; El aparato consiste en dos soportes, uno que sostiene el balon a baño de maría con su tubo de desprendimientos; y el otro donde esta colocado el matraz recolector unidos por un refrigerante bien acondicionado.- Fig. # 2:

Una vez eliminado el exceso de alcohol metílico se procedió a dejar enfriar por un cierto tiempo; al terminar su enfriamiento se observó :

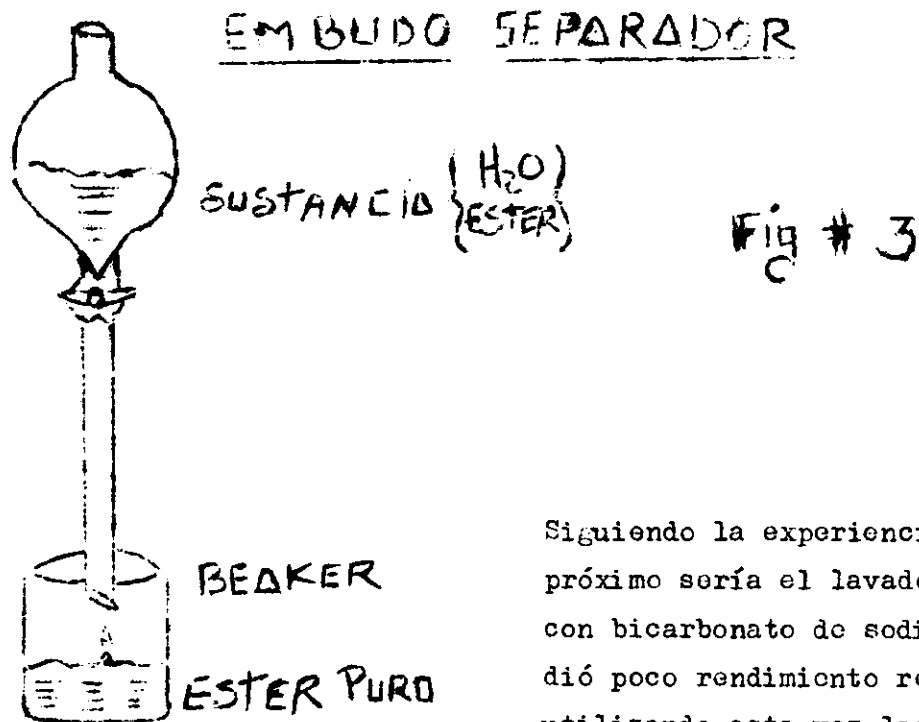
Que en el matraz aparecieron dos capas una clara que era el alcohol - metílico aún no eliminado, y otra más oscura que contenía el éster.

Después siguiendo este ritmo de combinaciones heché ó agregué esta mezcla sobre 100 ml. de agua helada.

¿Qué creen ustedes que se observó?

- a) Al caer esta mezcla sobre el agua helada dió una coloración blanca de nube ó sea como si se formara un precipitado.
- b) En la parte inferior del recipiente se destacó una capa amarilla oscura (aceite) que contenía el éster.

A continuación se separó el éster del agua por medio de la técnica del embudo separador Fig. N° 3 y nos quedó aproximadamente unos 23 gramos.



Siguiendo la experiencia, el paso — próximo sería el lavado de este éster con bicarbonato de sodio pero como me dió poco rendimiento repetí el paso; utilizando esta vez las proporciones siguientes:

En vez de 14 gr. de ácido salicílico utilicé 42 gramos.

" " " 64 " de metanol anhidro utilicé 192 gramos.

" " " 4 ml. de ácido sulfúrico utilicé 12 ml.

O sea el triple de lo que anuncia la guía.

Trabajé con las proporciones anteriores dándome un buen rendimiento; - al que siguiendo el procedimiento del lavado lo hice con una cantidad de 50 ml. en vez de 12 ml. de solución de Bicarbonato de Sodio CONC. porque el rendimiento fué mayor y por eso tuve que aumentar su proporción.

El método de utilizar el Bicarbonato de Sodio es para eliminar la acidez de la mezcla; en la cual intervino el H_2SO_4 como catalizador.

El rendimiento obtenido al emplear las nuevas proporciones fué de 31 gramo más lo obtenido anteriormente suman 54 gramos, pero no al estado bien puro si no con sustancias que se pretenden eliminar en los pasos posteriores.

Una vez agregado esta solución para eliminar la acidez se coloca en un embudo separados, en el cual se separan dos capas; y entre ellas se observan un sinnúmero de burbujas que nos revelan que está ocurriendo una eliminación de la acidez de esta solución. Fig. 4

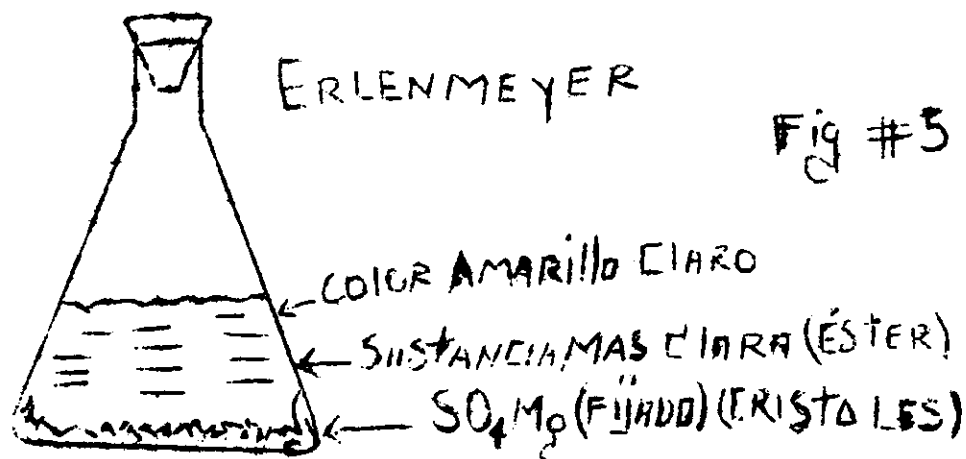


Eliminada la acidez y la separación la solución quedó en un medio básico pero en grado inferior, lo cual para neutralizarlo agregué una solución de cloruro de sodio con una cantidad de 20 ml. dividida en dos proporciones.

Este breve paso se observó una pequeña separación de capas, la que contenía el cloruro de sodio se volvió más clara y la del éster siempre conservando su color.

Método para eliminar el agua al Éster

Para quitar el agua existente en el éster se le agrega sulfato magnesio, sustancia que tiene la propiedad de robar el agua al éster dejándolo más claro, donde el magnesio se fija en las paredes del recipiente. (El sulfato de magnesio, su forma es cristalina). Fig # 5



OBSERVACION

Esta fijación de agua se llevó a cabo durante 48 horas en la cual se mantuvo guardada en un armario.

Al fijarse el agua se procedió a filtrar para eliminar algunas de las impurezas donde a continuación se hizo un gran montaje de aparato a Destilación con las especificaciones siguientes:

ESPECIFICACIONES

- 1) El montaje del aparato es igual al anterior con sus respectivos accesorios; con la diferencia de que en este caso no se usó a baño maría, pero sí con la red de albesto.
- 2) La temperatura de ebullición o presión ambiente de la sustancia a destilar varía entre 221 - 224°C. según lo enuncia la guía.
- 3) El éster a destilar estaba sin agua, su calentamiento fué en forma indirecta.
- 4) El matraz receptor era de un volumen de 250 ml.
- 5) El termómetro usado era de (-20° - 300°C.).

OBSERVACIONES PREVIAS AL MONTAJE

Trató de dar una explicación a este montaje y de hacer conocer que en esta destilación fué uno de los pasos más difíciles ya que tuve que hacer dos montajes porque en el laboratorio tuvimos dificultades con la tubería de agua pero de aquí viene el ingenio de poner en práctica nuestros conocimientos.

Con ayuda de mi Asesor y de un compañero montamos una tubería de hule

con drenos llenos de agua, y basándonos en el principio de los SIFONES.

Una vez realizado este experimento, la sustancia resultante la recogí en un matraz tarado, pero antes se debe conocer el peso del matraz recolector para que cuando se termine la destilación se pese con todo su contenido y de este modo saber cuántos gramos obtuvimos de sustancia; que en este caso sería el salicilato de metilo.

Técnica	Peso del Matraz lleno	157 gramos.
para	Peso del Matraz vacío	103 "
Anotar		<hr/>
los Resultados:	Peso total (por diferencia) de la sustancia obtenida.	54 "

OBSERVACIONES GENERALES DEL EXPERIMENTO ANTERIOR

Este procedimiento de destilar el éster a temperaturas elevadas resulta costoso porque en el laboratorio no se tienen los aparatos especiales para que la destilación sea más eficaz y precisa.

Ocurrió el caso que al calentar con varios mecheros a fuego indirecto esta sustancia; la temperatura solo alcanzaba a 150°C. De momento supe que si iba a utilizar esa forma de calentar, tendría problemas en cuanto a su realización. Lo cual cometí las siguientes Desventajas:

- a) El gasto inútil del alcohol que estaba en los mecheros
- b) Pérdida de tiempo, ya que tenía que necesitar horas extras fuera de mi poco tiempo que tenía para mi estudio.
- c) y; que, viendo que la temperatura no subía justamente lo que yo necesitaba para que se cumpliera este paso, donde llegué al extremo de suponer que este experimento no me iba a resultar.

Pero con el entusiasmo de que para bien de este trabajo; acoplé fuerzas, y me llené de valor para calentar a fuego directo, (paso que no pedía la guía). Lo cual lo hice con el cuidado debido porque si lo hiciera a la ligera las sustancias contenidas en el matraz se inflamarían y teniendo presente la ebullición del contenido es muy fuerte se corría el peligro de que se desbordarse fuera del recipiente.

La temperatura que se quería obtener era de 221 - 224°C como punto de

ebullición de dicha sustancia y solo de la manera antes indicada podría lograrse.

El resultado de este segundo intento fué el siguiente:

- 1.- Se pasó por un momento crítico al empezar a calentar entre una temperatura de 90 - 100°C; dicha temperatura subía y bajaba a causa del constante burbujeo de las sustancias que se querían desbordar.
- 2.- Al seguir calentando las reacciones continuaron en la misma forma pero sí con un aumento de temperatura de 150° - 170°C.
- 3.- Al llegar a la temperatura - de 170° a 210°C. el momento crítico pasó, donde ya las reacciones no eran muy fuertes, pero si los vapores salían con presión, y esto ayudo a que se comenzara a destilar el líquido.
- 4.- En este último paso se llegó a una conclusión que: nunca hay que aceptar una reacción dada, sin antes haberla comprobado, la cual es enunciada por un libre ó una guía cualquiera.

Porque en este caso se deduce que la guía decía que el fenómeno de ebullición iba a comenzar, entre las temperaturas de 221° a 224°C; lo cual no fué así; porque conseguí que la sustancia empezara a ebullicir y destilar al mismo tiempo con una temperatura de 212°C. la que se mantuvo constante durante el proceso de la destilación. Una de las explicaciones de el porqué no alcancé el punto de destilación de 221° a 224° como enunciaba la guía era que siempre la temperatura varía conforme a las presiones donde en Tegucigalpa la presión es inferior a la presión normal.

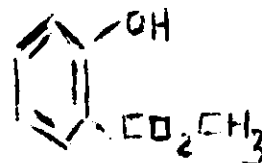
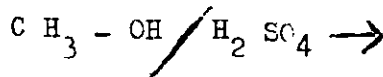
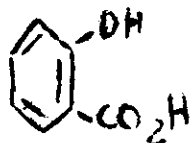
Ej. La presión en la orilla del mar es mayor que en cualquier punto sobre el nivel del mar.

LOS RESULTADOS FUERON LOS SIGUIENTES:

- a) Obtuve un producto puro de salicilato de metilo, en forma líquida, de olor agradable y característico e inodoro con un rendimiento de 54 gramos, el cual lo alcé en un matraz tarado como muestra respectiva.
- b) Me quedó un residuo negro en el matraz donde le apliqué el calor; el cual se comprueba de que el líquido a destilar estaba impuro.

REACCION DE LA PREPARACION DEL SALICILATO DE METILO

ACIDO SALICILICO + METANOLANHIDRO + ACIDO SULFURICO



SEGUNDO PASO

PREPARACION DEL ACETILSALICILATO DE METILO

MATERIALES

SUSTANCIAS

- | | |
|------------------------------|----------------------|
| a) Matraz Erlenmeyer 300 ml. | Salicilato de metilo |
| b) Varilla de vidrio | Anhídrido acético |
| c) Termómetro | Agua y hielo |
| d) Recipientes | Ácido sulfúrico |
| e) Filtros. | |

Las proporciones usadas en este paso son las siguientes:

20 gramos de salicilato de metilo

20 " " Anhídrido acético

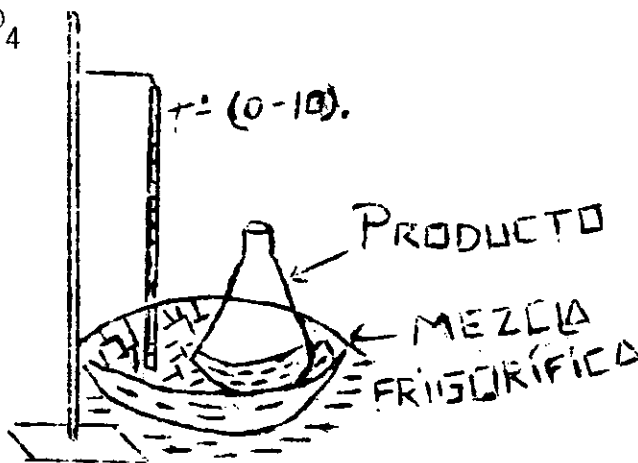
1,5 ml. " Acido sulfúrico.

DESARROLLO

En un matraz Erlenmeyer de 300 ml. de volumen, sumergidos en un baño de hielo, mezcló agitandc 20 gr. de salicilato de metilo, 20 gramos de anhídrido acético y 1,5 ml. de H_2SO_4

MCNTAJE A BAÑO DE HIELO

FIG. #6.



Esta mezcla la dejé en reposo durante 45 minutos con una temperatura de (0)-10°C. bajo cero.

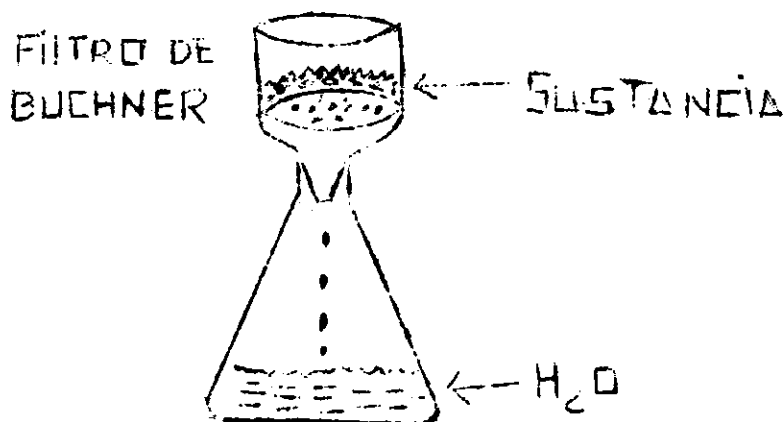
Este montaje consiste en un soporte metálico que sostiene un termómetro a una temperatura ya indicada; un matraz erlenmeyer con la sustancia sometida a baño de hielo, el cual es a base de una mezcla frigorífica de cloruro de so dio + hielo. Fig. # 6.

Pasados los 45^o minutos se vierte este producto sobre 150 gramos de hielo picado hasta que se llegue a una cristalización.

Este producto no se mezcla con el hielo porque es insoluble en agua y -- solo se sirve como un medio de temperatura para la cristalización.

FILTRACION

Una vez cristalizado este producto procedí a su separación por medio del método de filtración; su montaje lo detalla la Fig. N° 7



Se utiliza en este método un filtro muy especialísimo que se llama filtro de Buchner donde en su fondo tiene bastante agujeritos para la salida de lo filtrado; y sobre el cual se coloca un papel filtro para que lo filtrado sea más eficaz; encima del papel filtro se hecha el producto cristalizab^le.

Siguiendo el procedimiento de este paso procedí a lavar el producto echán^dole una pequeña cantidad de agua para que lo limpiase y solo me dejase sólc el producto.

Este producto que obtuve es de color Blanco (nieve) de olor aromático y muy penetrante; para sacarlo hubo necesidad de aplicarle una fuerza para elimiⁿar el agua y someterlo a la luz solar durante unas horas.

Una vez seco este producto se alzó y por consiguiente se terminó la -- obtención del Acetil salicilato de metilo con un rendimiento de 35 gramos de producto húmedo, pero ya secado ~ 24 gramos.

OBSERVACIONES

Este procedimiento lo repetí dos veces porque la sustancia que yo iba combinando en los pasos posteriores se me fué gastando y llegué al grado de desviarme del camino porque la guía no fué muy precisa en la explicación de estos pasos ó fases, por lo consiguiente para darle mayor seguridad a estos experimentos tuve que volverlo a repetir partiendo de la obtención del acetil salicilato de metilo.

Las proporciones usadas en este segundo intento fueron:

25 gr. de salicilato de metilo	en vez de 20 gr.
25 gr. de anhídrido acético	" " " 20 gr.
1,9 ml. de ácido sulfúrico	" " " 1,5 ml.

Tal como lo dije en la explicación de este paso de las maneras de secar un producto húmedo, una de ellas y la principal es "La exposición a los rayos solares" pero como uno siempre anda buscando maneras más precisas para resolver estos experimentos hice también de otra manera:

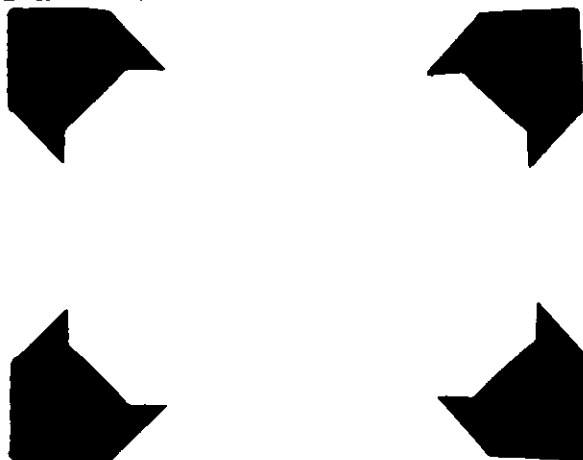
La primera como ya lo dije, es la exposición de la sustancia a la luz solar, para que éste se encargué de secarlo, es una manera eficaz porque las sustancias expuestas no sufren ninguna modificación.

La segunda es por medio de un aparato Desecador el cual contiene una sustancia al fondo que elimina la humedad, y no la altere como puede ocurrir cuando se usa ácido sulfúrico, el cual reacciona con la sustancia que se está secando. Un aparato desecador solo puede desecar cuando el producto es -- casi seco, y así permite que la sustancia no robe humedad del medio ambiente.

Las sustancias secadoras que más se usan son: Silicatos ó sílice y cloruros.

Estos procesos no ofrecen ningún peligro y riesgo, en cuanto a que sufra alguna alteración la sustancia a secar.

FIG. 1-B



Este aparato para que de buen resultado debe estar herméticamente cerrado para que la sustancia secadora actúe bien.

Una condición para secar este producto es que el siguiente paso hay que trabajar con sodio metálico el cual si hay humedad reacciona violentamente y nos podría alterar la sustancia.

El rendimiento de este segundo intento fué de 3½ gramo de Acetil salicilato seco, con las mismas propiedades que la anterior; lo cual para muestra alcó 1 gramo y fracciones,

ALGUNAS PROPIEDADES DEL ACETIL SALICILATO DE METILO
Y DE LAS SUSTANCIAS USADAS

- El color → Blanco (nieve)
- Forma → cristales
- olor → Penetrante y aromático; lo penetrante se debe a los ácidos diluidos que intervinieron en su formación.
- Consistencia → Blanda
- Insoluble en agua.

Es antiséptico medicinal, no muy definida como sustancia para aplicaciones medicinales aunque tiene propiedades parecidas con el salicilato de metilo, éste con vaselina es usado para el reuma ó dolores reumáticos de los músculos del cuerpo.

El olor penetrante es análogo al ácido acético porque en su composición entra el anhídrido acético, el cual es incoloro de olor penetrante, muy utili

zado para la obtención del acetyl salicilato y también para la obtención de la aspirina.

El anhídrido acético es soluble en el agua y muy volátil si se le calienta, de punto de ebullición baja, pero la del salicilato es mayor ó sea - que se puede someter a altas temperaturas (P. Eb. 212°C).

El salicilato de metilo es insoluble en el agua, ya que su composición es un éster y estas son solubles en los solventes orgánicos.

El salicilato es líquido (éster) su olor es agradable, aromático anti-séptico.

TERCER PASO

OBTENCIÓN DE LA 4 OXICUMARINA

Materiales

Matraces de 300 - 500 ml.

Termómetros

Morteros

Filtros

Sustancias

Aceite de Ricino (Baño)

Sodio metálico

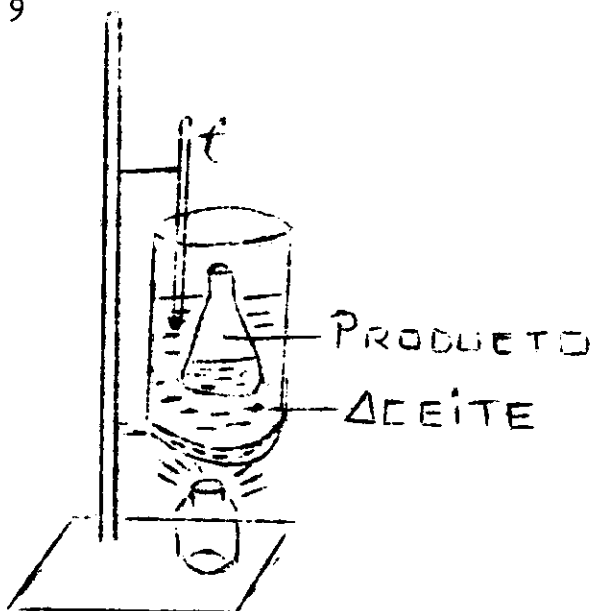
Metanol o etanol

Solución Hcl (5%)

DESARROLLO

MONTAJE DE APARATO A BAÑO DE ACEITE

Fig. # 9



PROPORCION UTILIZADA EN ESTE PASO:

24 gramos de Acetilsalicilato en vez de 20 gramos
28 gramos de sodio metálico " " " 2.4 "

Agregué este acetilsalicilato a un matraz erlenmeyer de 300 ml. de volumen hice el montaje respectivo a baño de aceite a una temperatura de 165°C, cuando alcanzó esta temperatura, fué agregando el sodio metálico con la precaución de que la temperatura no pasara de 175°C. y al mismo tiempo agitando para que todo el sodio reaccionara ; esta agregación se hizo lentamente en pequeños trocitos de sodio durante 20 minutos donde observé que al caer el sodio al fondo del recipiente producía unos humos blancos, la causa es que el sodio aun en temperatura normal es inflamable.

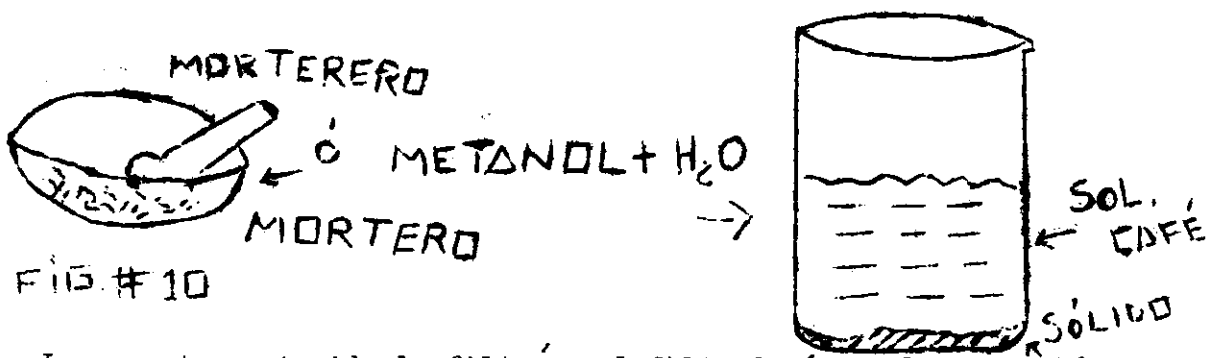
Al terminar la adición se formó tal como lo enuncia la guía un compuesto pastoso de color café, que al final de la reacción solidifica.

Este producto café lo trituré en un mortero hasta convertirlo en polvillo, esto es con el objeto de que todas las partículas de estas sustancias puedan estar libres para que cuando le agregue el metanol pueda reaccionar con todas las sustancias.

El objeto de agregarle el metanol es para tratar que todo el sodio que no haya actuado reaccione y se convierta en metanolato de sodio que es una sal, lo cual no le afecta si le agregamos agua.

Suceda el caso de que agregáramos agua y se encontrara sodio sin reaccionar nos produciría una acción violenta en su contenido.

Al terminar de agregar metanol se formó una solución concentrada de estas dos sustancias, donde al final de este experimento le añadí 50 ml. de agua para lavarlo del frasco donde se encontraba ó sea en el mortero. Fig. # 10



Luego este contenido lo filtré y el filtrado ó sea la parte líquida la

la acidulé con ácido clorhídrico en solución al 5% (Hcl). Fig. # 11

Para probarlo si estaba en medio ácido le acerqué un papel tornasol - de color morado, el cual se me volvió de color rosado.

FILTRACION



OBSERVACION IREVIA

A partir de esta acidulación fué cuando me desvié porque la guía no -- fué precisa y no indicó que sustancia tomar. Si la que me quedó arriba ó la parte líquida que cayó en el erlenmeyer.

Las dificultades que tuve las explicaré en observaciones posteriores. Como aquí fué donde me desvié seguiré el procedimiento pero ya no siguiendo la guía porque la guía no es muy eficaz.

CONTINUACION DEL PROCEDIMIENTO

PASOS VERDADEROS

Al equivocarme en los procedimientos anteriores, volví a comenzar a -- partir del acetil salicilato de metilo con las proporciones ya enunciadas.

Pero en el segundo intento para la preparación de la 4 - Oxycumarina -- utilicó las proporciones siguientes:

30 gramos de Acetilsalicilato en vez de 20 gramos
3.6 " " sodio metálico " " " 2.4 "

En vez de utilizar metanol, usé etanol y me dió el etonolato de sodio.

En este procedimiento observe que era un poco distinto al anterior, -- porque en este caso el alcohol solubilizó la sustancia y se nos formó una so- lución café oscura. También poco soluble en agua, aquí la cantidad que usé --

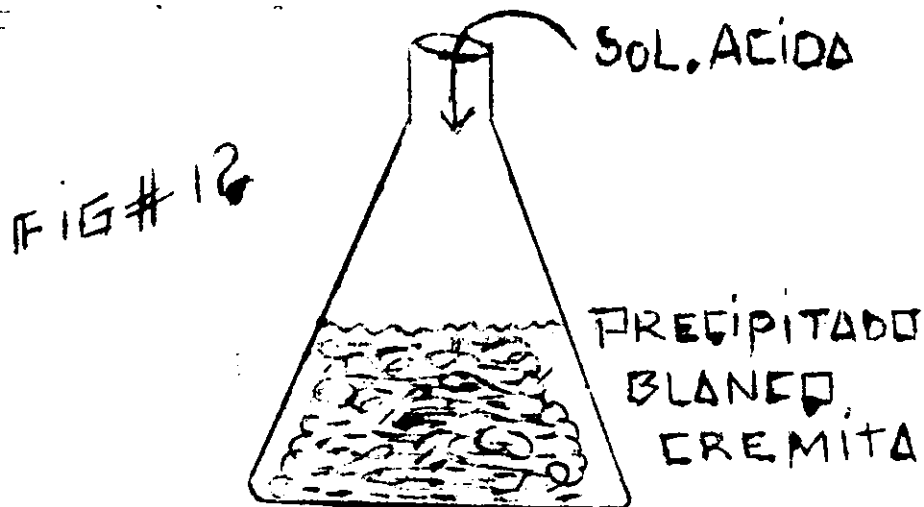
fué de 75 ml. en vez de 50 ml.

Siguiendo el curso del experimento filtré este contenido y observé que casi todo el producto coloreado me paso y quedo poco en el papel filtro.

Esto pase en el primer intento lo acidulé hasta neutralizarlo y llegué a obtener un precipitado de color amarillo cafeoso pero en poca cantidad.

Para una vez con ayuda de mi Asesor que la guía estaba mal redactada, porque solo decía acidular con poca cantidad y no bastante.

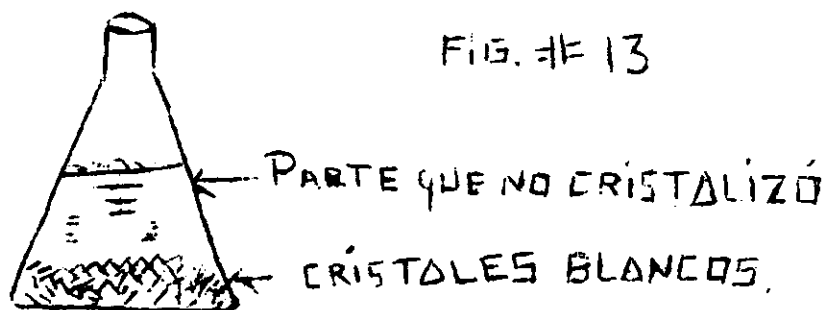
Entonces por una casualidad le agregamos más cantidad de solución de **Cl** hasta acidularlo demasiado y se nos formó un precipitado blanco (cremita); su formación procede a un precipitado AMORFO porque no tuvo que calentarse, ni enfriar si no que lo hice a temperatura ambiental. Fig. # 12



Este precipitado amorfo lo disolví en agua caliente a una temperatura de 90°C. para inducir de este modo la recristalización.

Lo que obtuve fue que se disolvió todo con una cantidad de agua de 250 ml. Luego lo dejé enfriar y de una manera lenta fueron apareciendo los cristales, - son más definidos y bonitos cuando el enfriamiento es lento, pero si lo hacemos rápidamente en un baño de hielo puede suceder lo contrario.

Este enfriamiento se verificó en pocas horas; pero para que me resultará mejor, lo dejé en reposo dos días.



Hice otro intento con las sustancias que me habían sobrado en el paso anterior los cuales eran de color amarillo - café en poca cantidad, esta sustancia le agregué la parte amarilla líquida que no recristalizó, hice el mismo procedimiento antes detallado, lo disolví, lo calenté lo dejé en reposo un día y me recristalizó obteniendo cristales vistosos y definidos, y con un -- buen rendimiento de ellos.

Dicho contenido lo filtré, saqué el producto y lo dejé secando en unos vidrios de reloj (recipientes circulares).

Sumando estas dos obtenciones me dió de 5 gramos.

De estos 5 gramos tome 1 gramo para muestra y la alcó en un frasco pequeño.

CARACTERÍSTICAS DE ESTE PRODUCTO

Los cristales son definidos de color blancos amarillosos, aunque se presentan en unas pequeñas porciones en granulos de polvo; su consistencia es blanda y de aspecto brillante, de olor aromático y característico a las soluciones anteriores, es poco soluble en agua al ambiente, pero si a altas temperaturas.

CUARTO PASO

OBTENCION DEL DICUMAROL (DICUMARINA)

<u>Materiales</u>	<u>Sustancias</u>
Beaker de 1,000 ml.	4 - Oxycumarina
Termómetro	Formaldehido (40%)
Montaje simple para calentamiento	Acetona
Filtros (papel)	Agua en abundancia
Balanzas, matraces.	

Las proporciones usadas en este último paso fueron:

3.6 gr. de 4 - Oxycumarina en vez de 2.4 gramos

300 ml. de agua caliente " " " 750 ml.

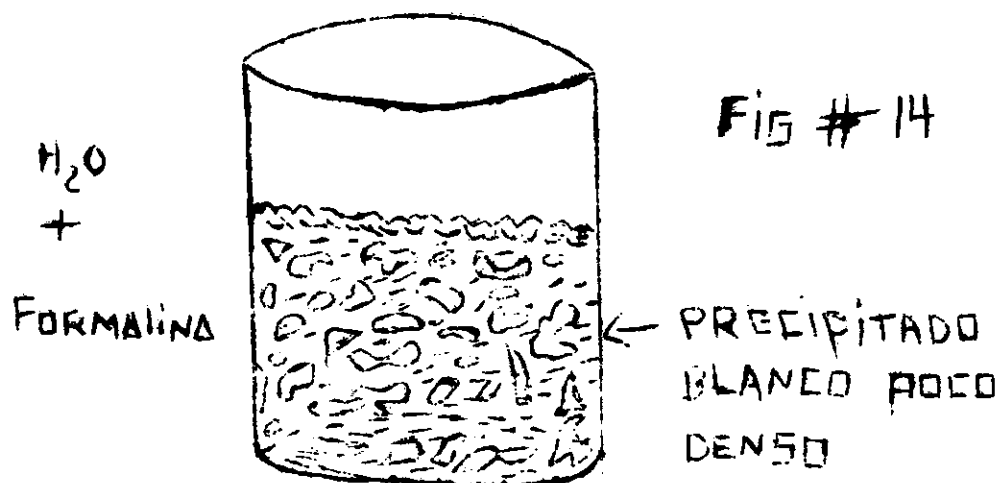
15 ml. de formalina " " " 10 ml.

DESARRULLO

Disolví los 3.6 gramos de 4-Oxicumarina en un volumen de 800 ml. de -- agua caliente a una temperatura de 90°C, a la que previamente le añadí 15 ml. de formalina.

De momento me resultó un precipitado blanco a los pocos minutos de haberlo disuelto; el precipitado era de color blanco, dando una apariencia de un blanco de nubes. Fig. 14

CALENTAMIENTO Y DISOLUCION



Volví a verificar este procedimiento con otras muestras que me habían sobrado y me resultó el producto un poco más claro y vistoso.

Siguiendo la ruta de esta obtención, saque este precipitado, luego lo lavé con agua en abundancia ca. (aproximadamente) como 800 ml. de agua, una vez agregada el agua lo dejé en reposo para que este precipitado se sedimentara; una observación previa es que esta sustancia no es muy densa y tardó -- en que se asentara.

La guía emuncia que el precipitado hay que recogerlo por succión, pero como carecemos de aparatos propios para ello, lo hice mejor por el método sencillo de la filtración de este modo eliminé el agua y sólo me quedó el producto al cual lo tuve que secar.

Luego para recristalizar esta sustancia de apariencia en polvo, usé una cierta cantidad de acetona, pero no me resultó lo que verdaderamente se esperaba, ya que la acetona no disolvió bien la sustancia que se pretendía recristali

zar. Al no disolver bien la sustancia probé con mayor cantidad de acetona y la dejé en reposo hasta que la acetona se escapó.

El producto que obtuve fué un polvillo que estaba adherido a las paredes del beaker; ahora bien, este producto al estarlo tratando de recristalizar con acetona fué disminuyendo en cantidad, por lo consiguiente dejé de hacer más intentos porque de seguirlo haciendo así perdería mucho producto.

Para probar si la sustancia podía cristalizar un poco más, hice una solución de acetona con esta sustancia y dejé nuevamente se secase, pero antes le sometí a calentamiento indirecto por medio del montaje a reflujo durante 1 hora.

Una vez que se evaporara la acetona tomé una muestra y la observé al microscopio y miré que habían pequeños cristales.

De esta manera mi Asesor y yo aseguramos que esta recristalización que hicimos fué al estado microscópico.

Esto podría ser, debido a que las sustancias que usamos estaban impuras, ó bien a que lo mejor cometí algún error en el desarrollo de alguno de los procedimientos, y por último podría ser de que la guía no fué muy específica y nos proporcionó un dato malo.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO OBTENIDO

Color blanco opaco, pero al tenerlo guardado un cierto tiempo se me volvió más opaco; consistencia blanda, apariencia en polvo; con cristales al estado microscópico; el producto obtenido no es muy puro debido a la inseguridad de algunos pasos, con un rendimiento de 2,5 gramos, poco soluble en agua, acetona y alcohol pero sí en soluciones alcalinas.

DICUARCEL VISTO AL ESTADO MICROSCOPICO

Al no poder observar a simple vista los cristales de este producto procedí a realizarlo mediante el empleo del microscopio.

Las observaciones las hice en diferentes magnificaciones (aumento); para ver las formas de cristales que se presentaban, y realizar en mejor forma su dibujo.

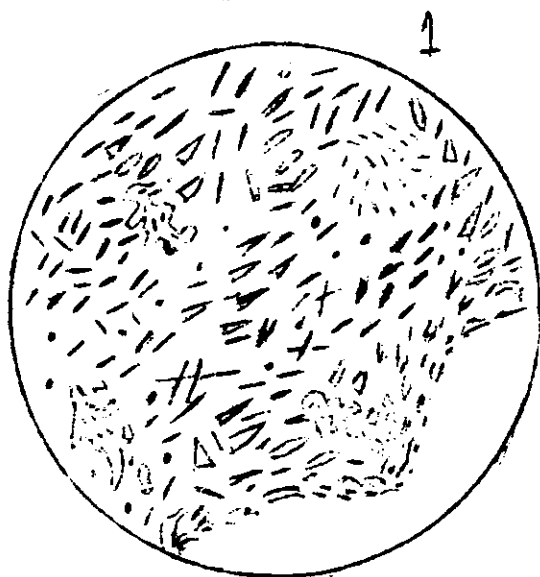
PREPARACION

Tomó con un gotero una muestra de solución con acetona, y la agregué sobre un porta objeto; esperó un ciertos minutos para que se escapara la acetona y de este modo poder observar bien esta preparación.

OBSERVACIONES AL MICROSCOPIO

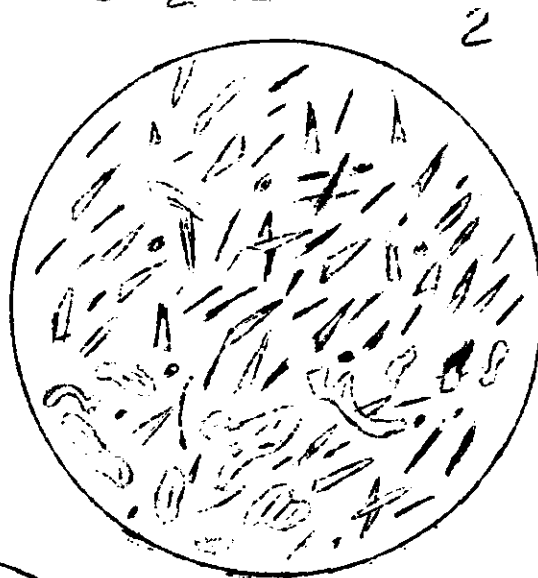
MAGNIFICACIÓN

10 x 10 = 100



MAGNIFICACIÓN

10 x 20 = 200



MAGNIFICACIÓN

10 x 45 = 450

3

La magnificaciones que usé fueron de 100, 200 y 450 de aumento del campo observado. La magnificación de 10 x 100 no se pudo realizar porque para esta observación hay que usar un cierto líquido que ayuda a que los cuerpos ó partículas observadas sean más definidas. Llegué a mirar un poco pero se veía muy oscuro y para establecer su dibujo se necesita ser visto más definido.

OBSERVACIONES EN EL CAMPO MICROSCOPICO

En la primera observación se miraron cristales pequeños poco definidos con zonas semi-oscuras de sustancias que no cristalizaron ó que estaban impuras, en la segunda y tercera observación miré más cristales pero más grandes y definidos; las áreas vistas fueron muchas pero me dediqué a una en especial, que es la que se representan en la Fig. N^o 15.

REALIZANDO UNA EXPERIENCIA



ESP. NIFICACIONES

En estas observaciones al microscopio se presentan algunas zonas semi-oscuras, las cuales son analizándolas bien, aglomeraciones de cristales.

Dicho precipitado formado no presenta cristales al ojo, pero si al microscopio.

Pero a veces hay precipitados que se presentan en forma cristalina.

Los precipitados se forman en ciertas veces, bien por un calentamiento ó un enfriamiento.

EXPLICACION DE LOS PASOS EQUIVOCADOS

El punto de partida de los pasos falsos fueron dados, desde que comencé a acidular la solución filtrada que era una de las fases de experimentación

de la obtención de la 4-Oxicumarina.

REALIZACION Y JUSTIFICACION

En este filtrado estableceré dos puntos de vista

Seguendo este camino procedí a realizar dos reacciones:

En la primera utilicé la parte líquida que cayó en el erlenmeyer la acidulé y me resultó un poco de precipitado que se fué al fondo pero no recristalizó.

En la segunda reacción utilicé la parte sólida que me quedó en el papel filtro, esta la eché en un beaker y lo acidulé con HCl al 5% hasta neutralizarlo.

Sucedió que no se podía neutralizar esta sustancia -- con la parte líquida de solución de ácido que le agregué porque dicha sustancia no es muy soluble y casi no se unía ó se solubilizara; por lo consiguiente no pude conseguir con exactitud una zona donde poder neutralizar y convertir el papel azul tornasol en un color rosado, tal es el resultado cuando una solución está en el medio ácido.

El resultado final de estas dos pruebas es que no recristalizó.

Volví a probar si me daba la recristalización pero esta vez lo sometí a calentamiento, tal vez de este modo podría dar buenos resultados.

Al enfriarse esta solución y en los primeros minutos de este proceso casi no observé nada. Seguí experimentando en otras maneras, llegué también al caso de filtrar para eliminar impurezas pero volví a fracasar.

Hice un nuevo intento con el producto oleoso que separé del solvente, lo calenté donde observé que esta parte sólida ni en caliente se volvía soluble lo único que se formó fueron bastantes gotitas en suspensión. Ya caliente este contenido a más de 80° grados le introduje en un baño de hielo para saber si de un paso caliente a uno más frío precipitase ó cristalizase pero lo que resultó fué una distinción ó separación de tres capas.

- 1.- Caja formada por solo gotitas en suspensión
- 2.- " " por una solución turbia, café lechoza.
- 3.- " " por una parte sólida que no es soluble.

Creyendo en la posibilidad de que yendo a los pasos finales de la obtención de la dicumarina me daría buenos resultados, pero lo que conseguí fué lo siguientes:

El producto pastoso no soluble, lo agregué a 750 ml. de agua caliente a una temperatura de 90° grados a la que previamente se le había añadido 10 ml. de formalina al 40%.

Este producto tampoco se disolvió en estas condiciones de temperatura. Hice un intento más agregando mayor cantidad de agua y de formalina, pero aquí sí observé que se nos formo un precipitado de color café claro; seguí calentando y agregando formalina pero no obtuve un resultado provechoso.

Estos experimentos los hice sin que resultara algo provechoso, lo cual - los alcé durante dos días al cabo de estos días apareció un sólido que tomó - la forma del frasco que lo contenía de aspecto gelatinoso y estructura copulada, es decir que la formalina tiene la propiedad de unir las moléculas de estas sustancias y copularlas ó sea dándole una forma sólida. El color obtenido por esta sustancia fue entre amarillo y amaranzado. Lo provechoso de este experimento es que aun realizando estos procesos falsos pude aprender que la formalina tiene la propiedad de polimerizar y formar sólidos.

Hasta aquí fue cuando supe que todo lo que había hecho era equivocado y tuve que volver a comenzar a partir de la obtención del acetil salicilato de metilo utilizando las reservas de salicilato de metilo que había dejado antes con buen rendimiento de producto.

SINTE SIS GLOBAL DE LA OBTENCION DEL DICUMAROL. NOMBRE CIENTIFICO 3,3'

METILEN-BIS (4-OXICUMARINA). O bien puede presentarse como 3,3' METILEN-BIS (4 Hidrocumarina), según sea que lleve oxígeno como grupo oxido ó el radical (OH) como hidróxido. (Sus especificaciones las daré más adelante).

El Dicumarol es una sustancia anticoagulante aislada del trébol dulce en descomposición. La estructura del dicumarol fué determinada en 1941 por -- Stahman y Huebner quienes además efectuaron sus síntesis. El Dicumarol es antagonico del grupo de vitamina K₃ . Sus pasos principales fueron resumidos - en la forma siguiente:

El acetil salicilato de metilo es acetilado con anhídrido acético en presencia de hidróxido de sodio, el acetil salicilato formado es condensado con sodio a una Temp.. de 165° - 175° grados C., para dar la sal sódica de la --

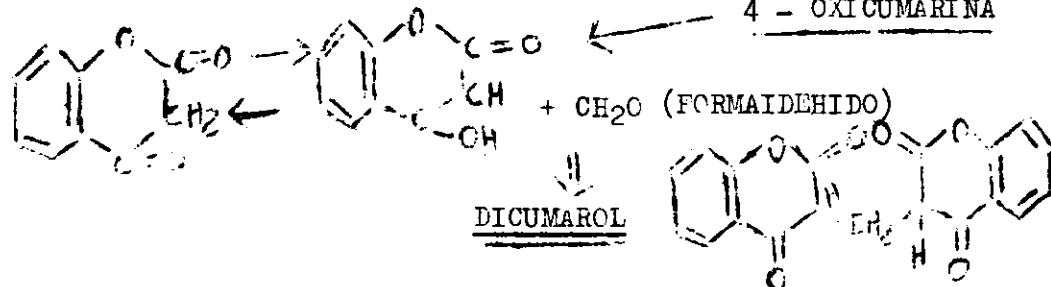
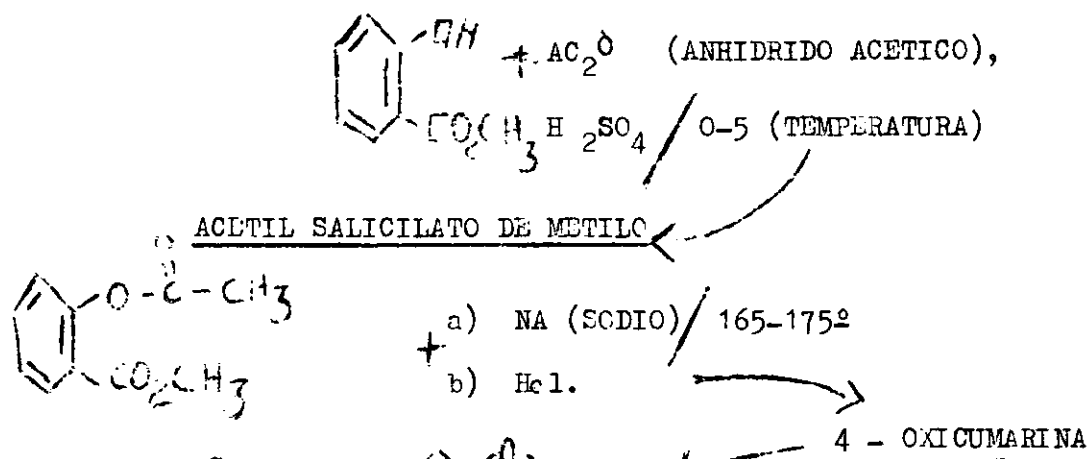
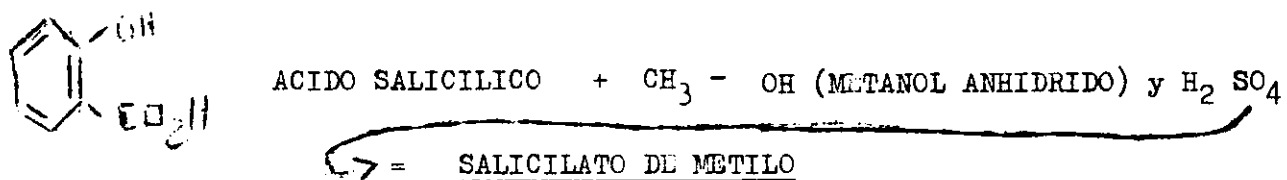
4-Oxicumarina, la cual se libera acidulándola con ácido clorhídrico; la condensación del acetil salicilato de metilo ha sido modificado, efectuándose con sodio y parafina y a una temperatura de 240-250 gradosC. La 4-Oxicumarina se condensa una solución acuosa de formaldehido, obteniéndose la dicumarina (dicumarol).

Su punto de fusión es de 288 - 290 grados C.

GRAFICO

SINTESIS DEL DICUMAROL

PREPARACION DEL SALICILATO DE METILO

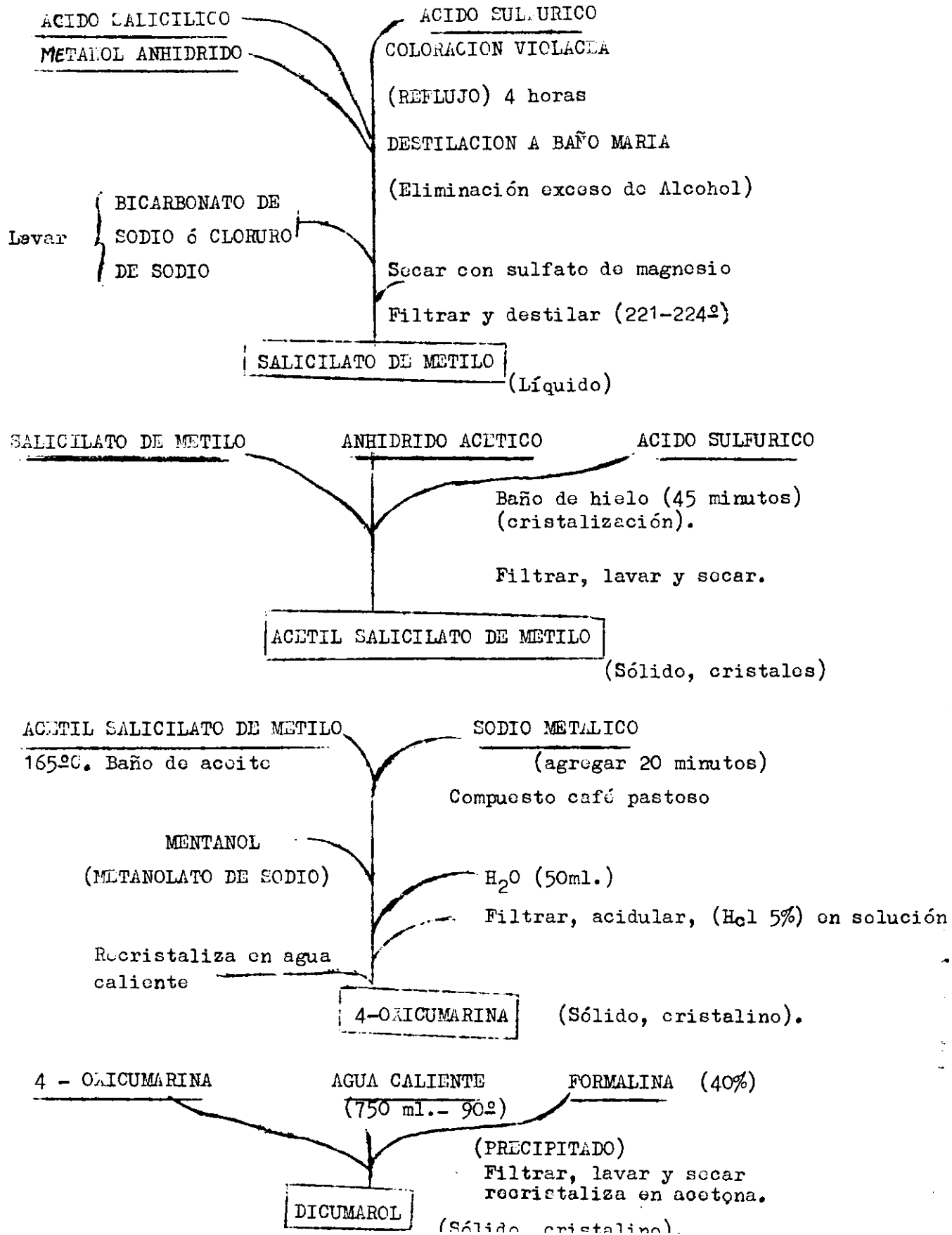


ESPECIFICACIONES DE LA FORMULA 3-3' - METILEN-BIS (4-OXICUMARINA)

Se describe 3-3'-METILEN; porque va unido por los carbonos 3,3' de cada 4-OXICUMARINA, por medio del radical metilo (CH₂).

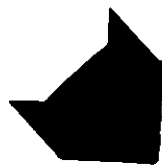
- BIS (4-OXICUMARINA); porque BIS quiere decir dos veces (4-OXICUMARINA) y 4-OXICUMARINA, porque el grupo óxido lo llevan en el carbono cuatro. Este grupo puede presentarse a veces como óxido (C = O); o bien como Hidróxilo (C = OH).

DIAGRAMA



PRINCIPALES APARATOS Y MATERIALES USADOS

- Aparato a. reflujo.
- " A destilación a baño maría ó a baño de aceite.
- Embudo separador; mecheros de alcohol y de Bunsen.
- Montaje para mezcla frigorífica.
- Filtros sencillos (papel) y filtro de Buchner.
- Morteros, cápsulas de porcelana
- Soportes metálicos, termómetros, lavadores
- Beaker, probetas, Erlenmeyer, Balones (matraces)
- Aparato desecador
- Balanzas sencillas y precisas.



C A P I T U L O I I I

DIVERSAS APLICACIONES DEL DICUMAROL Y DE ALGUNOS ANTICOAGULANTES

El dicumarol como ya lo dije en el capítulo anterior su obtención fué en cristales pero al estado microscópico, donde su aplicación no puede ser muy eficaz en ciertos procesos de pruebas de sangre.

En este capítulo trataré de demostrar alguna de las propiedades de esta sustancia anticoagulante para demostrar que en la realización de esta síntesis no pudo lograr lo que se quería; y la mejor manera de probar su identificación es por medio de la demostración de sus propiedades para llegar a su reconocimiento total.

Las principales propiedades que logré identificar fueron:

- El Dicumarol es soluble en bases diluídas, poco en agua, alcohol y acetona.

Ejemplos para probar esta propiedad:

- a) Solubles en bases diluídas: Tome unas cuantas pastillas de hidróxido de potasio y las eché sobre una cierta cantidad de agua para preparar la solución básica de Hidroxido de Potasio, a la cual le agregué una pequeña cantidad de sustancia anticoagulante obtenida y observé que al agitar esta solución, se tornó clara dando a conocer, que esta solución era el medio propicio para probar su solubilidad en medios alcalinos; ahora bien la solubilidad depende de las cantidades de sustancia que se usan para establecer las proporciones adecuadas de solución básica. También hice con otras soluciones de este mismo medio y en el mismo caso dió resultado. (HIDROXIDOS).

- b) Poca solubilidad en agua. Esta propiedad la observé cuando tuve que lavar este producto para eliminar ciertas impurezas y de allí seguir su recristalización con la acetona; porque si fuera muy soluble en agua al lavarlo se perdería mucha cantidad lo cual no sucedió así, solo una poca parte se tornó turbia y la otra se conservó en el fondo del recipiente.

- c) Solubilidad en alcohol. Esta la probé al agregar una cierta cantidad - de alcohol etílico sobre una cierta cantidad de dicumarol, al momento se volvió un poco opaca la solución pero al calentar y dejar escapar el alcohol solo quedo la sustancia antes mencionada perdiendo poca can tidad.
- d) Solubilidad en acetona. Este solvente orgánico que es la acetona era el paso final en el cual me tenía que recrystalizar la sustancia, pero por su poco poder solvente para esta sustancia sólo disolvió una cierta can tidad.

El procedimiento que usé fué agregar bastante cantidad de acetona sobre el dicumarol, y dejé a las pocas horas que la acetona se escapara, a - los pocos momentos de haber agregado la acetona la solución se tornó tur**bi**a y llegó en cierto tiempo a volverse claro, pero al dejar en reposo, se volvió a tornar turbia y la sustancia se sedimentó en el fondo, una - vez eliminada la acetona aparecieron los cristales al estado microscópi**co**.

En resumen estas propiedades, las mencionan algunos libros que hablan de esta sustancia y que para su reconocimiento debe cumplirlas con excep**ción** de la acetona que dice que es un medio propicio para disolver ésta sustancia y volverla en forma de cristales. Otra sustancia de pare**ci**da acción como la acetona es la CICLOHEXANONA. La propiedad de su solubili**dad** en bases alcalinas sí la mencionan con seguridad en algunos libros, lo mismo, porque para su aplicación en la sangre, como la heparina tie**ne** como medio propicios soluciones salinas en concentraciones isotónicas para dar buenos resultados.

Otra propiedad es que es un sólido blanco en forma cristalina, propie**dad** que no la cumplí a cabalidad debido a impurezas de la sustancia; pe**ro** como Ud(s) verán algo logré de ello. (Su explicación está en los Ca**p**ítulos anteriores).

Nombre de algunos Anticoagulantes conocidos:

a) Oxalatos de amonio, b) citratos de sodio en dos presentaciones como CPD y ACD. c) heparina, d) Dicumarol. etc. (Los demás no es que no sean importantes pero en este capítulo solo relacionaré estos escritos).

APLICACIONES. GENERALIDADES.

El Dicumarol como ya dije es un anticoagulante muy usado en medicina en caso de aglutinamiento de la sangre en los vasos sanguíneos, no tiene mucha eficacia su uso en los laboratorios en la conservación y realización de pruebas con sangre, pero sí en los humanos ó sea en "in vivo".

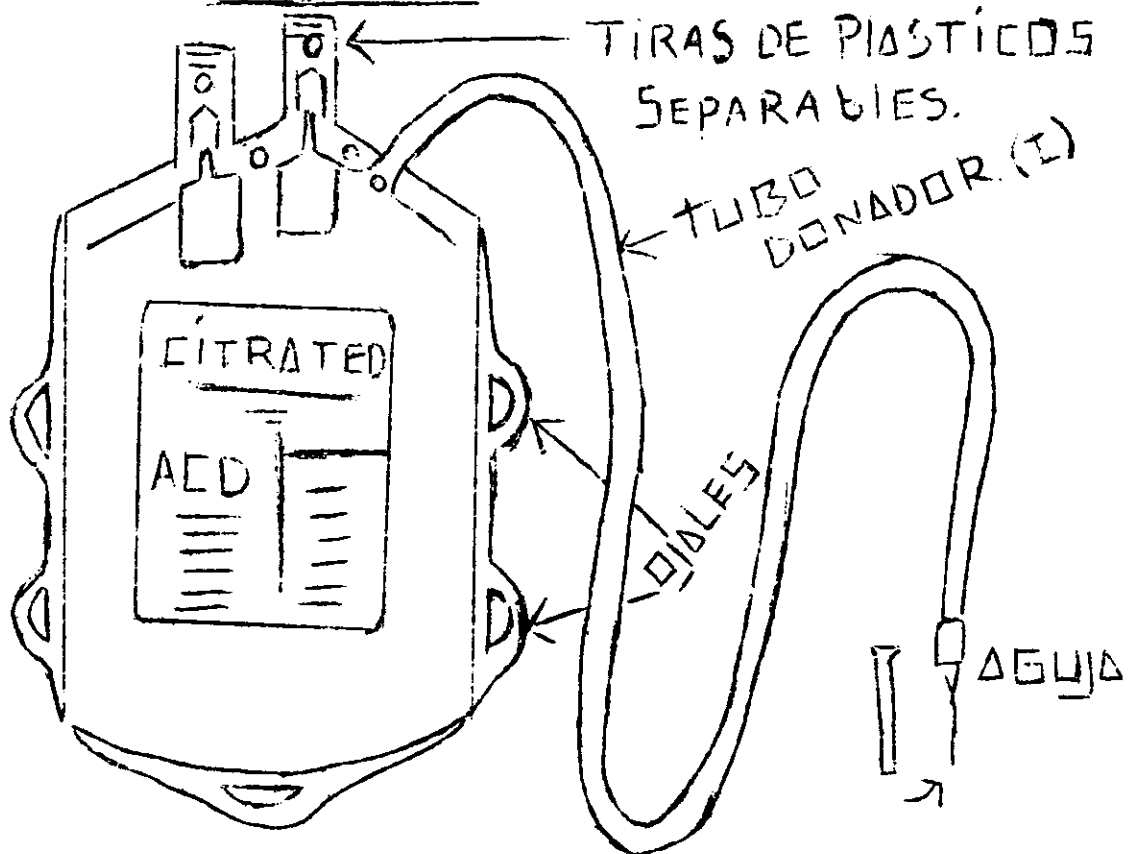
Los más eficaces para la conservación de la sangre son los oxalatos, fluoruros y los citratos. Estos anticoagulante en especial los citratos preservan los glóbulos de la sangre sin destruirlos, los cuales se almacenan - en lugares húmedos (refrigeración) en un tiempo adecuado: este anticoagulante en mención su estado es líquido y vienen en dos formas:

Como C.F.D. que quiere decir CITRATO - FOSFATO - DEXTROSA.
" A.C.D. " " " ACIDO - FOSFATO - DEXTROSA

Las diferencias entre ellas es muy poco teniendo en cuenta su composición; el medio con el cual se aplica es líquido.

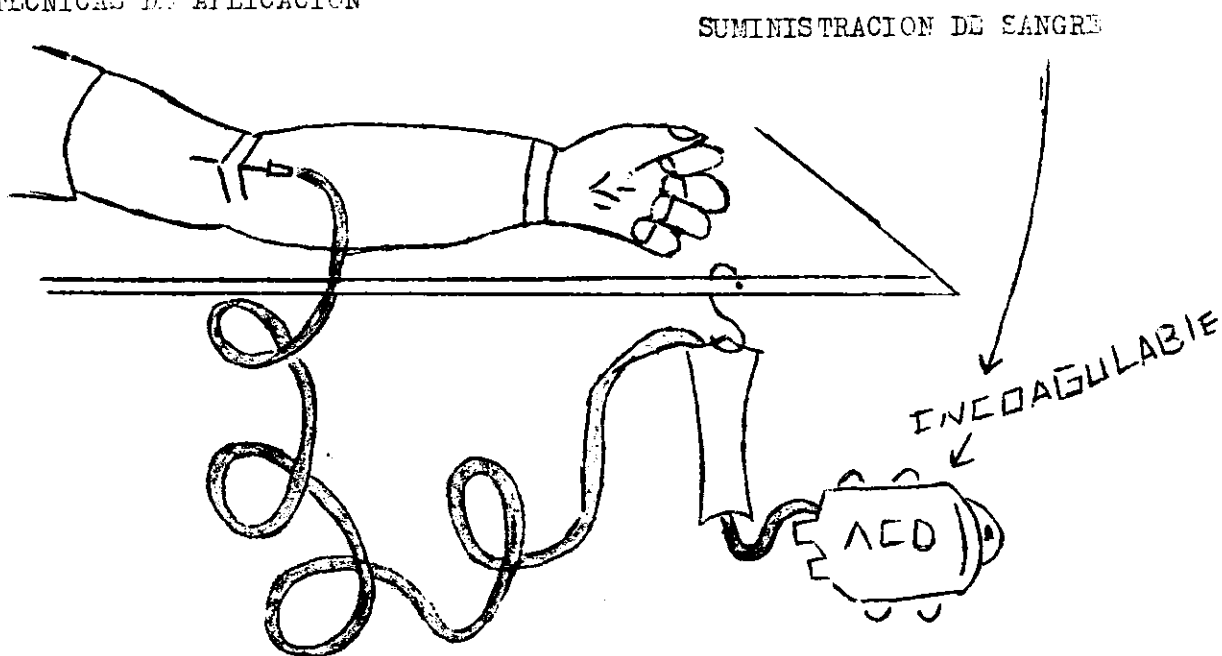
FORMAS DE PRESENTACION

Los citratos como ya lo dije tiene dos formas de presentación (ACD y CPD). Vienen en bolsas plásticas en diferentes modelos



También vienen en botes con sus accesorios, las bolsas y los botes vienen al vacío. Desde la introducción de estas unidades simples se han desarrollado rápidamente nuevos métodos y técnicas en la terapéutica a base de la sangre. Mediante la investigación y el perfeccionamiento, se ha tenido la satisfacción de anticiparse a los métodos modernos de recolección preparación y transfusión de la sangre y sus componentes.

TECNICAS DE APLICACION



Pero con las nuevas técnicas se usan aparatos más eficaces para la transfusión de sangre, que los nuevos laboratorios los están poniendo en práctica.

El medio de disolución, para la aplicación de los citratos es el agua, unida con otras sustancias como ingredientes; de tonicidad ó concentración isotónica para que no se destruyan las células de la sangre.

Los oxalatos; como el oxalato de amonio su presentación es en frascos conteniéndolos en forma de cristales blancos, los cuales son solubles en agua, usando este medio de disolución para la aplicación en los laboratorios, su concentración es isotónica. Los fluoruros tienen las mismas características que los oxalatos. El Dicumarol su presentación en el comercio es en pastillas unida a otros ingredientes, en laboratorio lo es en forma de cristales blancos (si es posible al estado microscópico como ya lo obtuve) al ojo tiene la apariencia de un polvo insoluble en agua, de color blan

co opaco debido a impurezas; su medio de DISOLUCIÓN para aplicaciones en laboratorio, es de concentraciones isotónicas con PH ALCALINO, el Dicumarol es de buena aplicación en medicina ó sea en "in vivo".

ANTICOAGULANTES MUY USADOS EN MEDICINA

El Dicumarol es muy usado en medicina en caso de enfermedad de trombos, bajo un tratamiento previo para cuando se presentase cualquier anomalía de este tipo, en la sangre la forma de aplicarlo al paciente es oral.

La Heparina es de propiedades muy similares al dicumarol, muy usada en medicina para transfusiones de sangre, es decir su uso tanto como el Dicumarol es más eficaz en "in vivo" que en "in vitro". También muy usado en transfusiones de sangre están los citratos en sus dos formas de presentación

En Laboratorio (In vitro) son más usados: los citratos para conservar y preservar la sangre durante algún tiempo; conservan los glóbulos ó células de la sangre sin destruirlo hasta que se puedan aplicar otra vez al torrente sanguíneo cuando se presenta la necesidad de su uso. También muy usados en el laboratorio son los oxalatos y fluoruros, para la conservación de la sangre y también de las muestras de estudio que se hacen a los pacientes en sus exámenes.

En Honduras los anticoagulantes más usados son:

En Laboratorio están . Los Oxalatos, poco los fluoruros y los citratos para conservación y preservación de la sangre.

En medicina están: La Heparina para la prevención y tratamiento de la trombosis, endocarditis bacteriano, embolia pulmonar post-operatoria.

El Dicumarol no es muy usado en Honduras porque el Gobierno de la República compra un determinado producto; aunque otros sean más eficaces.

En vez del Dicumarol es muy usado en Honduras, la Heparina.

C A P I T U L O I V

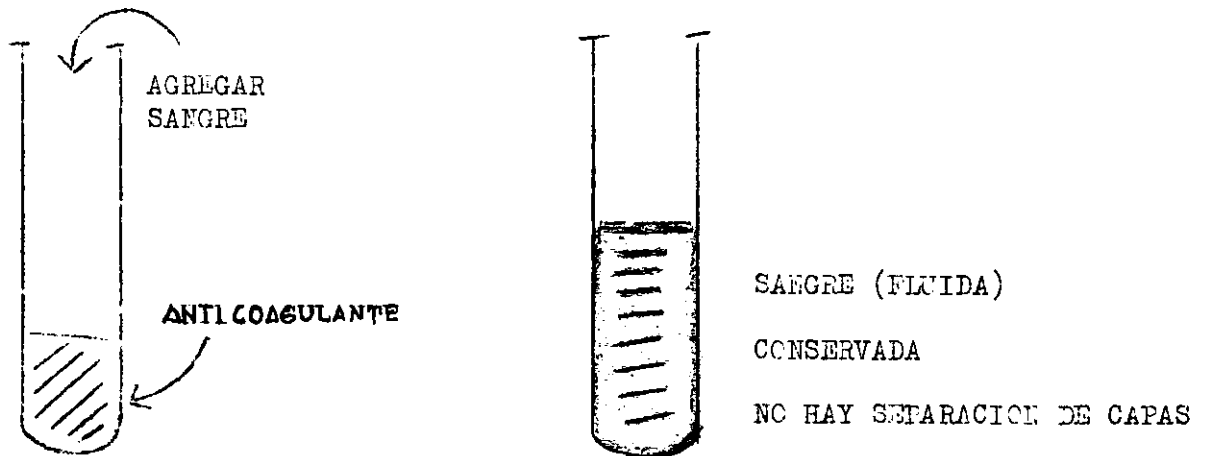
ACTIVIDAD DEL DICUMAROL EN PRUEBAS HECHAS CON SANGRE

Como es de saberse uno de los objetos de este trabajo es probar si la sustancia antes sintetizada puede dar buenos resultados en la aplicación a distintas clases de sangre; porque según la teoría este anticoagulante es una de las sustancias más usadas para este fin, aunque es muy poco su uso - en nuestro medio.

En las distintas pruebas que realicé haré mención de las más interesantes:

PRUEBAS HECHAS CON SANGRE DE ANIMALES

TECNICA; Sobre la solución de anticoagulante ya preparada se agrega la sangre. Caso contrario nos dá buen resultado. La sangre empleada debe ser fresca la cual en contacto con el aire ambiental tiende a coagularse pero al caer en el tubo de ensayo con preparación anticoagulante se presentan bien sus reacciones al volverse fluida la sangre, la cual antes pretendía coagularse. Si la sangre es vieja, usada ó coagulada no da los efectos esperados.



Las pruebas hechas con la sangre de los siguientes animales dió un resultado no tan excelente pero si regular; por lo consiguiente anotaré las principales observaciones previstas en cada aplicación.

a) Con sangre de vaca. La sangre utilizada fué fresca; al agregarle el anticoagulante se miró que al principio se mantuvo la fluidez de la sangre, pero al cabo de unos 20 minu-

...tos se empezó a perder esa fluidez.

- b) Con sangre de gallina. Esta sangre dió los efectos esperados, pero solo por breves minutos donde después empezó a tornar se granulosa como en el caso anterior. La sangre utilizada fue fresca, aunque también probé con sangre coagulada pero no pude volverla otra vez fluida.
- c) Con sangre de cerdo. Los resultados y observaciones hechas con sangre de este animal fueron casi similares a los anteriores.

PRUEBAS HECHAS CON SANGRE HUMANA

TECNICA. La técnica usada en este caso es muy similar a la aplicada en los animales cuando se refiere a muestras de sangre para realizar en el laboratorio, pero sí distinta cuando se realiza en "in vivo" porque hay que hacer uso de aparatos de explicación muy difícil y que no pude observar por falta de los medios adecuados

Ahora bien, siempre que se realiza un experimento se corre el riesgo de que le salga malo o bien bueno; en el caso en que quiera hacerlo en el humano no creo que nadie se aprestaría a servir de "conejillos de indias" porque en todo hecho se llega a un riesgo y peligro, porque pueda ser que la sustancia sea impura y en vez de ayudarlo lo empebre, además carezco de conocimiento en cuanto a su dosis (Dato que lo daré posteriormente); el único modo de administrarlo es en forma oral, pero cuando se presentan las anomalías antes dichas.

También como en nuestro medio no es muy usado este anticoagulante no se conoce a fondo sus distintas aplicaciones que se puedan dar; porque dado el caso de que se presentase una enfermedad que pueda ser tratada con este anticoagulante, mejor usan otros anticoagulantes más conocidos ó que estan más en uso.

a) PRUEBA HECHA CON SANGRE HUMANA

En esta prueba me limitaré a explicar las únicas dos pruebas que hice:

Primero las hice con sangre recién extraída, lo que observé fué que volvió fluida un poco la sangre, pero luego sucedió como en los casos anteriores, que se coaguló.

En la segunda la hice con sangre ya coagulada; y lo que me resultó fueron efectos negativos; es decir que no se observó una reacción favorable para probar la eficacia de esta sustancia.

ESPECIFICACIONES

Como dije en datos anteriores que su forma de administrar el Dicumarol es por vía oral ó bien en ciertas transfusiones de sangre, el cual puede ir solo ó asociado con la Heparina.

Por ejemplo si se llega el caso de aplicarlo a un paciente hay que saber el PH de la sangre para buscar el tipo que se complemente y no cause trastornos. En los animales no hice aplicaciones en "in vivo" por que para saber si está enfermo o nó el animal es muy difícil lo cual es que no se observa nada y es un método de pérdida de tiempo.

1 mgr. (miligramo) de Heparina disuelve 10 c.c. de sangre, el Dicumarol en proporciones parecidas a la Heparina.

La dosificación que presenta en su tratamiento el Dicumarol es: al principio con una cantidad de 0.3 gramos ó de 0.2 gramos de Dicumarina (ó 200 - 300 mgr.) y después con una dosis de 60 a 70 miligramos.

Conclusiones de estas pruebas

Las técnicas que usé en laboratorio me dieron resultados aunque no muy precisos, pero si regulares; pero anotaré que para encontrar resultados excelentes hay que batallar y hacer muchísimas pruebas tal es el caso que yo realice pocas con los resultados ya antes dichos.

Para no tener dificultades en estas pruebas es mejor usar sangre fresca o recién extraída, la cual tiene las condiciones adecuadas para tal caso. Las pruebas que realicé no solo las hice con esta sustancia que obtuve si no que también lo realicé con oxalatos y citratos para así saber cuales son los más efectivos en este tipo de pruebas de este modo doy una verdadera observación de este anticoagulante y es: "Que el Dicumarol no tiene mucha eficacia su uso en el laboratorio ó sea para conservar y preservar la sangre". Por eso es que en las pruebas que realicé al principio se volvían

fluidos y momentos después cesaba esa acción.

De este modo concluyo diciendo que el Dicumarol es más usado en me
dicina en aplicaciones en "In Vivo" y no en "In Vitro".

C A P I T U L O V

IMPORTANCIA DE ESTA TESIS A LOS PROGRAMAS DE SEGUNDA ENSEÑANZA Y ALGUNOS OTROS ASPECTOS EDUCATIVOS

En este capítulo que es de vital importancia daré a conocer algunas de las aplicaciones que esta tesis puede favorecer a alguno de los programas de segunda enseñanza abarcando otros sectores educativos.

Como es de saberse cada trabajo de tesis tiene que tener un objetivo "servir ó dar un aporte a la enseñanza" porque en este caso no solo se pretende repetir una guía para elaborar ó realizar un síntesis sino que las técnicas usadas en la misma sirvan de base ó estímulo para otros trabajos prácticos donde se da como pan de cada día a la educación.

Este trabajo que lo mencionaré como una "labor experimental" lo digo así porque el mayor tiempo de este trabajo fué solo a base de experimentos, hace que los métodos cambien de lo teórico que antes se realizaba a lo práctico que hoy en día se pretende llegar a culminar en su totalidad, donde los alumnos antes si conocían un fenómeno químico o un aparato usado en laboratorio era porque su profesor se lo decía ó se lo dibujaba. Ahora teniendo la oportunidad de nuevos centros para experimentar todo se lleva a que el alumno conozca y descubra esos fenómenos por sí mismo, y palpee a diario los instrumentos que se usan en el laboratorio para que conociéndolos bien llegué a triunfar en todos sus trabajos de laboratorio.

Como dije al principio trataré de dar algunas rectificaciones y agregaciones que se puedan hacer en algunos de los programas para que la enseñanza día a día sea más eficaz.

También poder llenar los requisitos que esta tesis puede introducir valores en esos programas.

APLICACION EN LOS PROGRAMAS

EN EL PRIMERO CURSO CICLO COMUN DE CULTURA GENERAL. Pueden aplicarse al programa de ciencias naturales, porque allí se enseñan algunos fenómenos físicos como la influencia de las presiones que provoca cambios en las sustancias - que se usan en cada experimento, lo mismo el papel que juega la temperatura ambiental, todo esto podría ser aplicado en este programa y fomenta al alumno

para que se interese en este tipo de trabajos.

EN EL SEGUNDO CURSO BASICO. Es de vital importancia porque aunque no especifica el programa algún estudio sobre la sangre pero sí lo hace con las -- hormonas y algunas funciones de nuestro organismo. Lo que se podría aplicar es haciéndole saber al alumno el papel que puede desempeñar la sangre en -- estas funciones, y que anomalías pueden ocasionarse en nuestro organismo.

EN EL TERCER CURSO TAMBIEN BASICO. Se les presenta una somera explicación de los principios químicos, que ellos sepan que es una mezcla, combinación, que es una solución, que proporciones se pueden usar, que es una concentración filtración de cantación ó sea los principales métodos para separar estas mezclas ó combinaciones. Lo mismo que ellos ya pueden ir aprendiendo -- que provoca un enfriamiento ó calentamiento en los cuerpos.

Una observación previa antes de seguir anotando algunas de las im-- portancias en los programas es = Que mi tésis lo que interesa en sí no es solo su síntesis, sino que por medio de sus técnicas se aprendan mejores -- métodos de enseñanza y sirvan de modelo para aquellos individuos que se interesen en tales trabajos.

EN EL PRIMER CURSO DE BACHILLERATO EN LA RAMA DE BIOLOGIA. Puede introdu-- cirse cuando se esta aprendiendo que es una célula, donde se puede explicar las células de la sangre como los glóbulos rojos y la importancia que tienen en la sangre de nuestro organismo; yo supongo que a esta etapa ya el alumno debería de aprender esta importancia porque se supone que el puede tener en formación el espíritu de investigación.

EN EL PRIMER AÑO DE BACHILLERATO EN LA RAMA DE LA QUIMICA. Puedo hacer el -- conocimiento de las sustancias que se usan en un laboratorio para que de -- allí tenga bases para reconocer sus reacciones.

EN EL SEGUNDO CURSO DE BACHILLERATO EN LA RAMA DE LA BIOLOGIA. Mencionaré que en este programa es cuando más de debería de usar las técnicas para co-- nocer los grupos sanguíneos y la importancia de los anticoagulantes en el fenómeno de coagulación.

EN EL SEGUNDO CURSO DE BACHILLERATO EN LA RAMA DE LA QUIMICA. Se puede in-- troducir en su programa el origen de algunas materias primas ó sustancias usadas en el laboratorio ó bien en la industria por medio de una síntesis corta, sencilla e instructiva que les enseñe los procesos que ya con difi--

cultad trato de explicarles. Lo mismo que sepan cuales son las principales sustancias orgánicas que se usan como los principales solventes orgánicos (alcohol, acetona, etc.) ó bien las principales medios donde se realizan - las reacciones: medio ácido, básico, salinos... y por último que conozcan las estructuras cíclicas que se usan en los diferentes compuestos que como por ejemplo los pondría "el Dicumarol".

EN LOS CURSOS DE PREPARACION NORMAL. Podrían ser mucho de los conocimientos que introduje ó que explique anteriormente en los cursos de Bachillerato, pero no con la profundidad que se hace en este, sino más que todo aplicando técnicas de laboratorio para que cuando les toque dirigir un pequeño laboratorio fuera de las escuelas sepan hacerlo bien como la demostración de pequeños trabajos experimentales.

También no solo a los programas podría hacerles útil sino que a los profesores mismos graduados en educación media para la preparación de sus prácticas y clases sobre esto tipo y por lo consiguiente ya teniendo - la idea de una síntesis puede realizarla sin tropezar con alguna dificultad por falta de experiencia.

Lo mismo le puede servir a los profesores que nos imparten clases como un estímulo de la ayuda que nos proporcionaron, y que también sigan haciéndolo con otras personas.

Y a nivel Superior puede ser aplicado ó servir en algo en el primer año de ciencias exactas y naturales, lo mismo que al primer año colectivo en sus prácticas de laboratorio ya que muchas de las técnicas usadas en esta tesis son parecidas.

A nosotros mismos no puede seguir sirviendo, porque este es el comienzo de una serie de técnicas que puede seguir aprendiendo.

También como alumno que fuí de tercer año de ciencias naturales, -- nos enseñaron en la clase de Bio-Química los mecanismos de coagulación, los anticoagulantes etc. También puede aplicarse en el programa de fisiología cuando se habla de la sangre, nosotros no lo vimos con exactitud pero el -- programa si lo estipula.

En resumen esta tesis puede servir para la enseñanza en lo ya señalado, no solo su síntesis, sino sus métodos, su contenido teórico, sus técnicas y procedimientos empleados.

C O N C L U S I O N E S

- 1.- La verdadera enseñanza científica es una educación activa, en la cual además de lograr la adquisición de conocimientos, logra la participación de los alumnos ejerciendo a la vez una gran función formativa para el desempeño de su profesión.
- 2.- La enseñanza práctica basada en métodos de laboratorio infunde confianza en la propia capacidad de los alumnos y los permite actuar en la vida con optimismo, seguridad y decisión.
- 3.- Debe de evitarse el trabajo exclusivamente teórico y dar importancia al estudio práctico de fórmulas y ecuaciones.
- 4.- Se pretende con sana intención, descartar la idea de que solo con un laboratorio lleno de aparatos modernos se puede experimentar, donde todos los experimentos y pequeñas técnicas presentes en este trabajo de título son factibles de realizar en los laboratorios de poco montaje.
- 5.- La enseñanza de la química ofrece al profesor inigualables posibilidades de captar vivamente el interés del alumno, mejorar sus métodos de trabajo y ejercer gran acción formativa.
- 6.- Como dije anteriormente que para trabajar científicamente no es necesario contar con laboratorios modernos, bastan los recursos de la comunidad toda vez que el maestro sepa aprovecharlos inteligentemente.
- 7.- El maestro de ciencias que desee formar nuevas conductas, debe renovar constantemente, esto implica, estar al día con los adelantos científicos, procurar ser claro y conciso en sus explicaciones tanto si pretende elaborar un trabajo como este, buscando métodos eficientes para la enseñanza científica.
- 8.- El método experimental se empeña en dar a los alumnos una participación directa y constante en los trabajos prácticos, de este modo desarrollando para su conocimiento un determinado campo de estudio y formando en él un espíritu de investigación.
- 9.- Estos trabajos de síntesis para la mayoría de los especializados en este campo, resulta ser fácil aparentemente, porque no es solo el hecho de verificar su guía, sino que tomar la debida importancia de los métodos, técnicas y procedimientos que se usan en laboratorio y así de este modo ejercer un poco de práctica en el conocimiento de este mundo de experimentaciones.

S U M A R I O

DEDICATORIA

INTRODUCCION

CAPITULO I

Pág.

PARTE TEORICA

a) Coagulación de la sangre.....	1
b) Los Anticoagulantes.....	3
c) La cumarina.....	5
d) Derivados de la cumarina "Dicumarol".	6

CAPITULO II

PARTE EXPERIMENTAL

a) Generalidades.....	8
Primer Paso b) Obtención del salicilato de metilo..	8
c) Observaciones generales.....	14
Segundo Paso	
a) Preparación del acetil salicilato de metilo.....	16
b) Propiedades del acetil salicilato de metilo.....	19
Tercer Paso	
a) Obtención de La 4-Oxicumarina.....	20
b) Pasos verdaderos.....	22
Cuarto Paso	
a) Obtención del Dicumarol.....	24
b) Observaciones al microscopio.....	27
Explicaciones de los pasos equivocados.....	28
Síntesis global de la obtención del Dicumarol.....	30
Gráfico.....	31
Diagrama.....	32

CAPITULO III

DIVERSAS APLICACIONES DE (DICUMAROL Y DE ALGUNOS ANTICOAGULANTES.....	34
---	----

CAPITULO IV	Pág.
ACTIVIDAD DEL DICUMAROL EN PRUEBAS HECHAS CON SANGRE.....	39
CAPITULO V	
APLICACION EN LA ENSEÑANZA DE LOS PROGRAMAS EDUCATIVOS.....	42
CONCLUSIONES	
SUMARIO	
BIBLIOGRAFIA	

_____00o00_____