



**COLEGIO NACIONAL DE EDUCACION
PROFESIONAL TECNICA**

PLANTEL LERMA

CLAVE 199

Síntesis y Caracterización de Compuestos Fluorados

T E S I S

Que, para obtener el título de :

PROFESIONAL TECNICO EN QUIMICA INDUSTRIAL

Presenta :

Maricela Martínez Carrillo



**COLEGIO NACIONAL DE EDUCACION
PROFESIONAL TECNICA**

PLANTEL LERMA

CLAVE 199

Síntesis y Caracterización de Compuestos Fluorados

T E S I S

Que, para obtener el título de :

PROFESIONAL TECNICO EN QUIMICA INDUSTRIAL

P r e s e n t a :

Maricela Martínez Carrillo

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares bajo la dirección de la Dra. S. Marisela Fernández Valverde y el Químico Alfonso Sánchez Ocampo del Departamento de Investigación Básica y bajo la dirección académica de la química Leticia Guadarrama González del Colegio Nacional de educación Profesional Técnica del plantel Lerma

Agradezco al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares ,
el apoyo económico brindado para la realización de este trabajo de
tesis.

De una manera muy especial deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. S. Marisela Fernández V. por la dirección y asesoramiento, por sus conocimientos brindados.

Al Químico Alfonso Sánchez Ocampo por su asesoramiento.

A la química Irma García Sosa por su ayuda y conocimientos brindados.

A la química Leticia Guadarrama González.

A la química Ayde Fuentes Benitez.

A las personas que de una manera u otra colaboraron para la realización de este trabajo.

A mis padres con cariño por el apoyo y la confianza que me han brindado.

A mis hermanos por su apoyo y comprensión brindada.

A mis amigos M.Santa, Silvia e Hilario por su valiosa amistad que siempre me han demostrado.

INDICE

página

INTRODUCCION.....	1
CAPITULO I GENERALIDADES	
I.1.-Acido fluorhídrico anhidro.....	2
I.2.-Flúor elemental.....	3
I.3.-El electrólito KF.2HF.....	3
I.4.-Usos del flúor.....	5
I.5.-Electrólisis.....	6
I.6.- ¹⁸ F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa para estudios del metabolismo.....	7
I.7.-Hipofluorito de acetilo.....	10
I.8.-Cromatografía en capa fina.....	11
I.9.-Espectroscopia infrarroja.....	14
I.10.-Análisis por activación neutrónica.....	17
I.11.-Resonancia magnética nuclear.....	19
CAPITULO II MATERIALES Y PARTE EXPERIMENTAL	
II.1a.-Materiales.....	22
II.1b.-Parte experimental.....	24
II.2.-Obtención de HF anhidro.....	24
II.2a.-Preparación de KF.2HF (electrólito).....	26
II.2b.-Regeneración del electrólito.....	27
II.3.-Obtención de flúor elemental a partir de sales fundidas.....	27
II.4.-Pruebas para identificar flúor.....	29

II.5. -Obtención de hipofluorito de acetilo y síntesis de TAG-F.	20
II.6. -Preparación de reactivos.....	31
II.7. -Métodos de análisis.....	32
a). -cromatografía en capa fina.....	32
b). -espectroscopia infrarroja.....	33
c). -análisis por activación neutrónica.....	34
d). -resonancia magnética nuclear.....	35

CAPITULO III RESULTADOS

III.1. -Rendimiento de HF.....	37
III.2. -Rendimiento del electrólito.....	38
III.3. -Rendimiento de flúor elemental.....	39
III.4. -Análisis del compuesto fluorado.....	40
III.4.1. -Cromatografía en capa fina.....	40
III.4.2. -Espectroscopia infrarroja.....	40
III.4.3. -Análisis por activación neutrónica.....	41
III.4.4. -Resonancia magnética nuclear.....	43

CAPITULO IV

conclusiones.....	45
glosario.....	46
bibliografía.....	48

INTRODUCCION

El [^{18}F] fluoro-2-deoxi-D-glucosa (^{18}F FDG) es un radiofármaco que se emplea en medicina nuclear, es utilizado en el metabolismo de la glucosa principalmente. Recientemente permite observar la acumulación y crecimiento de tumores.

La obtención de éste radiofármaco puede realizarse por un proceso nucleofílico o electrofílico mediante el empleo de diferentes agentes fluorinantes obtenidos como intermediarios para introducir el radionúclido ^{18}F en una etapa final de la síntesis. El primer método ya ha sido estudiado en el ININ, el segundo y en el cual se basa éste trabajo, se realiza a través de la reacción de hipofluorito de acetilo (CH_3COOF) con triacetil glucal (TAG) que a su vez, requieren de la obtención de varios compuestos fluorados que sirven como intermediarios para su obtención; por lo que el objetivo de este trabajo fue encontrar la técnica adecuada para la obtención de ácido fluorhídrico anhidro (HF), $\text{KF}\cdot 2\text{HF}$, y flúor elemental (F_2) así como el diseño y construcción de los sistemas y equipos empleados para llevar a cabo cada una de las reacciones. Además se diseñó el sistema que será empleado para la obtención de hipofluorito de acetilo y la síntesis del compuesto tetraacetilado 3,4,6 tri-D-glucopiranosil fluoruro (TAG-F) para que finalmente por hidrólisis se obtenga el 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (TAG) en inactivo, en este sistema se realizaron varias pruebas preliminares los resultados se muestran en el contenido de este trabajo, también se dan las técnicas para la caracterización de los compuestos obtenidos.

CAPITULO I

GENERALIDADES

I.1 ACIDO FLUORHIDRICO ANHIDRO

El HF anhidro fue sintetizado por Sheele en 1771, aunque la propiedad que poseen los vapores del ácido el cual se prepara al calentar espato flúor con ácido sulfúrico (H_2SO_4), de atacar el vidrio fue observado cien años antes que Sheele.

El HF se prepara a una escala industrial a partir de una mezcla de espato flúor (CaF_2) y ácido sulfúrico a temperaturas altas (400 a 450 °C) de acuerdo a la siguiente reacción:



El ácido sulfúrico debe ser de una pureza de 99 % y el espato flúor grado analítico. Inevitablemente las impurezas de la sal: carbonato de calcio, sílica y sulfuro de calcio reaccionan de la siguiente manera:



La superficie de la pared del recipiente en el cual se lleva a cabo la reacción se ataca con el ácido sulfúrico de acuerdo a la siguiente reacción:



El HF es un líquido fumante de punto de ebullición de 19.5 °C y de punto de fusión de -83 °C, el cual debe manejarse cuidadosamente y almacenar en recipientes especiales.

1.2 FLUOR ELEMENTAL

Siguiendo la preparación de Sheele para producir HF anhidro sir Humphry Davy fué el primero en reconocer la presencia de un nuevo elemento en el compuesto, el flúor.

Aunque Davy pasó una corriente eléctrica a través del ácido el cual contenía una cantidad apreciable de agua, no obtuvo flúor elemental.

Subsecuentes intentos para producir flúor se vieron impedidos por la dificultad de obtener flúor elemental a partir de la reacción de espato flúor y ácido sulfúrico. Estos obstáculos fueron superados por el descubrimiento de Fremy, él cual obtuvo el flúor elemental del ácido calentando bifluoruro de potasio, ya que sus antecesores establecieron que el HF puro no conduce la corriente eléctrica; de ahí su atención por la electrólisis de sales como fluoruro de potasio y fluoruro de calcio las cuales tienen un alto punto de fusión usando electrodos de platino y aplicando corriente eléctrica lo cual provocó la liberación de un gas picante el cual se absorbe en agua para producir HF acuoso.

1.3 EL ELECTROLITO KF.2HF

El primer método para preparar flúor elemental fue desarrollado por Moissan a partir de una mezcla de KF/HF variando su composición. Actualmente el flúor se prepara a una escala industrial usando un electrólito de composición KF. 2HF conteniendo aproximadamente 39 a 41 % de HF. La razón para tomar esta concentración es su punto de fusión (la figura 1 muestra un diagrama de los puntos de fusión para diferentes concentraciones de KF.HF).

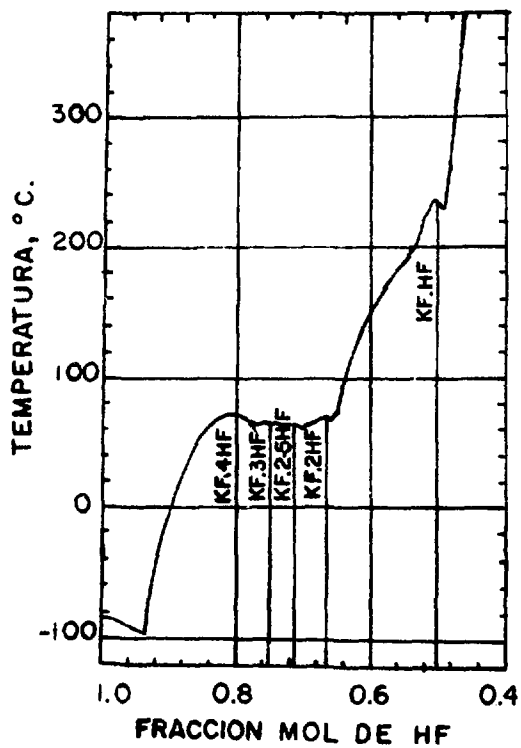


Fig.1. Diagrama de los puntos de fusión a diferentes concentraciones de KF.HF en función de la temperatura. (2)

Un electrólito de composición $KF.HF$ tiene las desventajas de que la temperatura a la cual se trabaja es demasiado alta (240-280 °C) y su punto de fusión cambia rápidamente con un pequeño cambio en su composición. Una fórmula aproximada a $KF.2HF$ es preferible ya que su punto de fusión es de aproximadamente 70 °C y es relativamente poco afectada en un cambio de concentración. Además, la corrosión que sufre la celda es más severa a 240-280 °C y los problemas de aislamiento son más fáciles de solucionar ⁽¹⁾

I.4 USOS DEL FLUOR

El flúor elemental como reactivo analítico, se emplea para fabricar hexafluoruro de uranio (UF_6), (compuesto importante para el ININ), hexafluoruro de azufre (SF_6), para aislamientos de alto voltaje, se emplea directamente o combinado con metales de alto peso molecular (cobalto, plata etc.) y halógenos (cloro, bromo), para fluorinaciones orgánicas, y para la creciente producción de fluorocarburos, en la preparación de fluoruros inorgánicos de flúor elemental y de muchos compuestos orgánicos ⁽²⁾

El flúor se encuentra localizado en el grupo VIIA de la tabla periódica. Debido a su reactividad química no se encuentra libre en la naturaleza, sino combinado con diferentes minerales como espato flúor (CaF_2), criolita (Na_3AlF_6) y apatita ($CaF_2.3Ca(PO_4)_2$).

Algunas de las propiedades físicas del flúor se listan en la tabla 1. ⁽³⁾

Tabla 1. Propiedades físicas del flúor

propiedad	flúor
apariciencia a temperatura ambiente	gas amarillo pálido
fórmula	F ₂
punto de fusión °C	-223
p. de ebullición °C	-187
radio atómico m	0.64
radio iónico m	1.36
electronegatividad	4.0
densidad g/cm ³	1.11 a -187 °C

En general todos los electrólitos usados en la producción de flúor elemental pueden ser soluciones de fluoruro de potasio y HF anhidro, el HF es poco ionizable y por tanto no conduce la corriente eléctrica por otro lado, puede esperarse que el fluoruro de potasio se ionize cuando se disuelve en el ácido fluorhídrico. la corriente que pasa a través de la solución puede conducirse por los iones fluoruro y potasio.

1.5 ELECTROLISIS

La electrólisis es un cambio químico en electrólitos disueltos o fundidos al establecer un campo eléctrico introduciendo en esos medios dos electrodos conectados a un generador de energía.

Los iones positivos (cationes) emigran hacia el electrodo negativo (cátodo) y los negativos (aniones) hacia el electrodo positivo (ánodo) con lo que se establece una corriente eléctrica. En los electrodos los iones se descargan y pasan a ser átomos o grupos de átomos que se desprenden, depositan o reaccionan químicamente; cuantitativamente este fenómeno se rige por las leyes de Faraday:

1.- La cantidad de un elemento depositado en el electrodo es

directamente proporcional a la cantidad de electricidad que en el circula.

2.- Las masas de las sustancias producidas por la cantidad de electricidad son proporcionales a sus equivalentes electroquímicos.

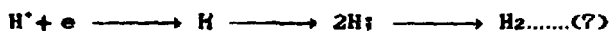
La cantidad de electricidad que libera un equivalente de cualquier sustancia es de 96500 coulombs y se denomina Faraday.

La electrólisis se emplea en la separación de compuestos, obtención, purificación de elementos, depósito de los mismos etc.

En la electrólisis de sales fundidas de fluoruro de potasio y HF anhidro, el proceso que ocurre en el ánodo es la descarga de iones fluoruro para formar átomos de flúor y finalmente moléculas de flúor:



el proceso que ocurre en el ánodo es:



El proceso puede expresarse así:



1.6 (¹⁸F) FLUORO 2-DEOXI-D-GLUCOSA PARA ESTUDIOS DEL METABOLISMO

La importancia de emplear glucosa marcada con ¹⁸F en estudios tales como la detección de tumores en el organismo es que se encuentra en una cantidad apreciable de 60 a 90 mg/100 ml en la sangre.

Desde hace más de 30 años Sols y Crane en sus investigaciones y observaciones del sustrato específico de hexoquinasa sentaron las bases de autorradiografía del ¹⁴C-2-deoxi-D-glucosa, el cual se usó ampliamente en estudios básicos para medir la glucosa regional

cerebral del metabolismo de animales. Al producirse en ciclotrones el ^{18}F , se introdujo en estudios humanos usando la tomografía por emisión de positrones (PET) por un grupo de investigadores de la Universidad de Pensilvania.

El primer estudio humano se llevo a cabo en 1976 usando 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxi-D-glucosa el cual es ahora fundamental y es ampliamente usado en el campo de PET.

La posición 2 para el ^{18}F marcado fue hecho porque es bien conocido que esta posición puede ser alterada reduciendo severamente la habilidad de esta molécula para servir como un substracto de hexoquinasa y que la ausencia de un grupo hidróxido (-OH) en el C-2 sea esencial para adherirse al metabolismo (fig.2).

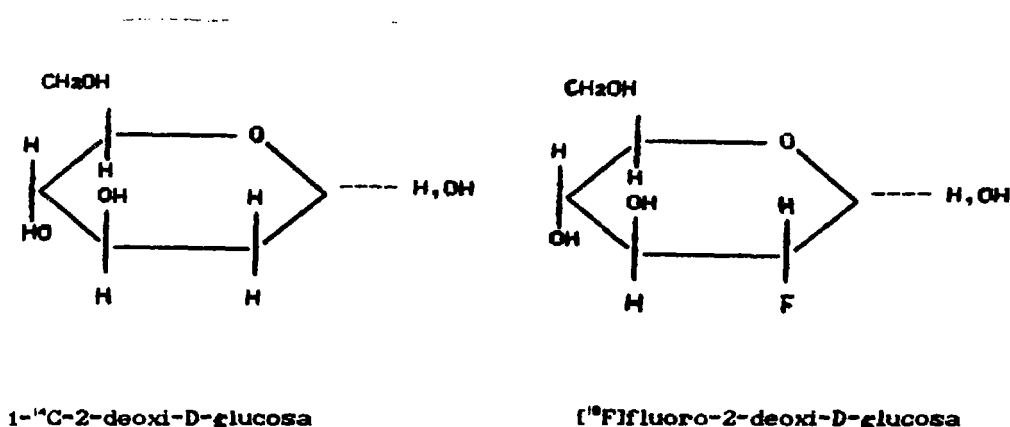


Fig 2

Las primeras dos síntesis para marcar FDG usando CF_3OF y KHF_2 , no fueron muy convenientes para preparar ^{18}F FDG, el flúor elemental mostró selectividad cuando fue usado, por lo cual fue investigado como agente fluorinante con 3,4,6 tri-O-acetil-D-glucal, lo cual sentó las bases para una nueva síntesis de 2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa. Desde entonces el ^{18}F -F₂ es preparado y usado en síntesis radiotrazadoras ya que se obtuvo un alto nivel de rendimiento.

Desde la fluorinación con ^{18}F -F₂ se introdujeron otros agentes fluorinantes, el más útil es el hipofluorito de acetilo (CH_3COOF), el cual tiene más ventajas sobre el ^{18}F -F₂ en términos de rendimiento, su reacción provee de aproximadamente 15 % de 2-deoxi-2-fluoro-D-manosa (FDM), un isómero con flúor ocupando una posición axial (fig.3).⁽⁴⁾

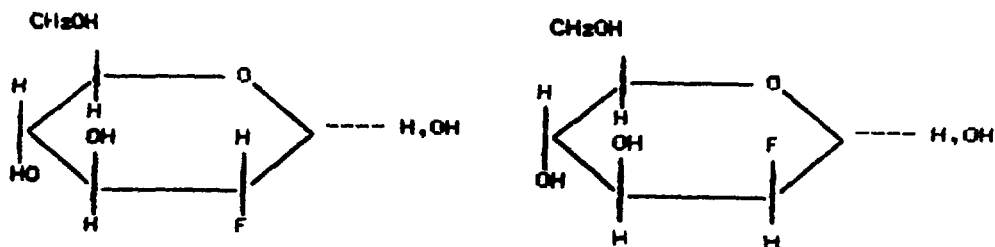
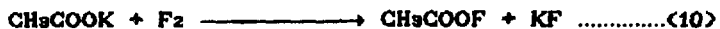
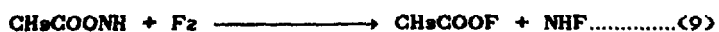


Fig 3

El ^{18}F es un radionúclido que decae por emisión de positones ó positrones, y es el más empleado en tomografía por emisión de positones debido a que tiene propiedades adecuadas para su empleo en el diagnóstico médico, cuenta con una vida media de 110 minutos lo que lo hace adecuado para uso médico.

1.7 HIPOFLUORITO DE ACETILO

Algunas sales de sodio, amonio ó potasio en ácido acético y freón 11 (CFC1s) cuando son tratadas con flúor elemental producen hipofluorito de acetilo de acuerdo a la siguientes reacciones:



El flúor elemental no reacciona con el ácido acético y es prácticamente insoluble en este, ni se disuelve en una mezcla de CH_3COOH y CFC1s a -78°C y, sin embargo, al pasar flúor sobre una mezcla o suspensión de ácido acético y freón a -78°C , la suspensión es oxidada⁽⁹⁾

El CH_3COOF se hace reaccionar con el TAG formando 3,4,6-tri-D-glucopiranosil fluoruro y finalmente por hidrólisis FDG de acuerdo a la reacción de la figura 4.

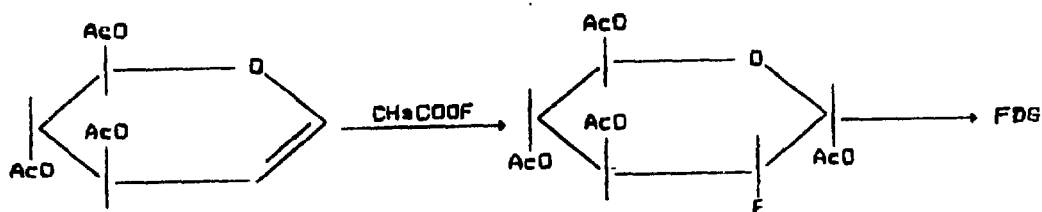


fig 4

El TAG-F es un compuesto orgánico el cual se puede caracterizar utilizando varias técnicas analíticas entre ellas cromatografía en capa fina, análisis por activación neutrónica, resonancia magnética nuclear y espectroscopia infrarroja.

A continuación se describe brevemente los principios básicos de estas técnicas analíticas que se emplearon para identificar el compuesto obtenido.

LA CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

El término cromatografía fue ideado por Towett en 1906 a partir de dos palabras que significan "color" y "estructura".

El término cromatografía se refiere a un método para separar

los componentes de una muestra distribuyéndolos entre dos fases una fase estacionaria y otra móvil. Las separaciones se efectúan porque los componentes de la muestra tienen diferentes polaridades y se desplazan a diferentes velocidades y distancias a lo largo del adsorbente empleado. El disolvente que se hace pasar a través de la placa se denomina eluyente o acarreador. El proceso mediante el cual el eluyente hace que un compuesto se desplace a lo largo de la columna empleada se denomina elución.

La cromatografía en capa fina requiere de una placa de vidrio u hoja de plástico recubierta con algún material adsorbente como gel de sílice, alúmina, polvo de celulosa ó poliamida; se usan micropipetas para colocar gotas de la muestra en la placa a una distancia corta de la parte inferior, a continuación se sumerge en algún disolvente o mezcla de disolventes en el cual la muestra sea soluble y al fluir arrastre en forma distinta los componentes de la muestra de acuerdo a la polaridad del compuesto con relación al disolvente.

Se han encontrado diferentes métodos para hacer visibles los compuestos entre ellos el que se usa para muestras orgánicas, en el cual se rocía la placa con algún reactivo universal como ácido sulfúrico o solución de ácido sulfúrico y sulfato cérico $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$. Durante el calentamiento subsiguiente al rociado de la placa, el ácido sulfúrico actúa carbonizando los compuestos orgánicos presentes en la muestra produciendo manchas negras de carbón.

En la figura 5 se muestra el proceso que ocurre en este tipo de cromatografía.

La figura (a) muestra una placa en la cual aparece la separación de tres sustancias que se supone constituyen la mezcla.

La figura (b) muestra como finalmente la separación es mucho mayor y el frente a alcanzado el más alto nivel. Además se ve el cálculo del R_f para cada sustancia de acuerdo a la distancia recorrida por la misma entre el frente alcanzado.

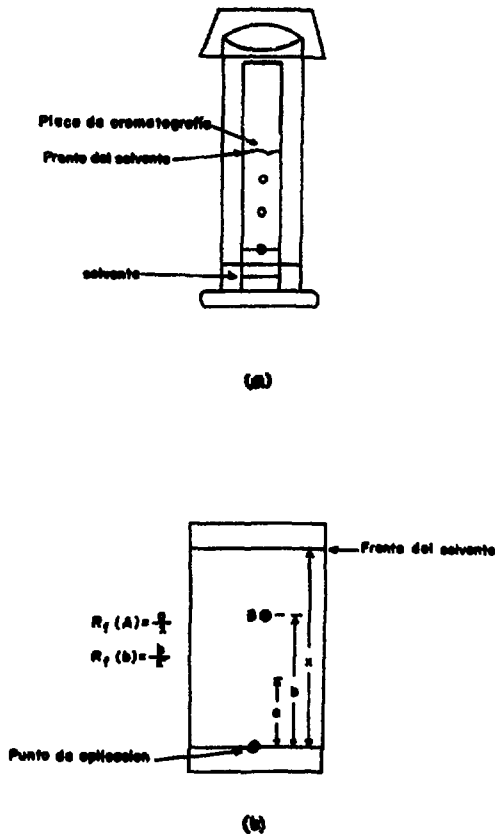


Fig 5. Diagramas de un proceso de cromatografía en capa fina

1.9 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Uno de los métodos espectroscópicos más ampliamente usados para investigar una estructura molecular es la espectroscopia infrarroja (I.R).

Una molécula no es una estructura rígida, a temperatura ordinaria los átomos que la forman oscilan o vibran constantemente alrededor de sus posiciones de equilibrio. Al interactuar con la radiación infrarroja y cuando la longitud de onda de la radiación incidente es equivalente a la frecuencia de algunos de los movimientos antes citados, se produce una absorción de la misma. La multiplicidad de las vibraciones que ocurren en forma simultánea produce un espectro de absorción altamente complejo que depende de las características de los grupos funcionales que integren la molécula.

El registro gráfico del porcentaje de radiación absorbido o transmitido por una sustancia en función de la longitud de onda de la radiación incidente, es lo que se llama espectro infrarrojo que es característico y único para cada sustancia, esto permite realizar tanto análisis cualitativos como cuantitativos.

El análisis cualitativo se basa en que el espectro infrarrojo las frecuencias, intensidades y forma de las bandas hace imposible una coincidencia casual. De aquí que el contraste de los espectros infrarrojos de una sustancia desconocida con una muestra patrón se considere como la prueba más segura de la identidad de la primera.

Como es lógico, los compuestos de estructura análoga, en particular si son relativamente complejos, tienen espectros muy parecidos pero siempre difieren en algunos detalles.

Una parte sencilla pero muy importante, de la obtención de espectros es la preparación de muestras, ya que de ella depende la

calidad del espectro. Pueden registrarse espectros infrarrojos de sustancias de fase gaseosa, líquida y sólida así como en solución, normalmente para un sólido la muestra cuyo espectro se desea obtener, se coloca en una ventana adecuada entre la fuente de radiación y la rejilla de entrada del monocromador. La ventana es una cavidad, dos de cuyas paredes están hechas de un material transparente a la radiación infrarroja permite la absorción de parte de ella por la muestra colocada en su interior.

La forma más sencilla de obtener espectros infrarrojos de un sólido consiste en pulverizar una pequeña cantidad del mismo con unas gotas de un líquido no volátil que presente pocas bandas de absorción (parafina líquida o nujol), hasta formar una pasta clara que se coloca entre dos placas transparentes sujetas en un soporte metálico.

La técnica de empastillado consiste en pulverizar las muestras generalmente de 1 a 100 mg con polvo de KBr en un troquel a vacío a presión suficientemente alta para producir un disco o tableta uniforme y transparente. También se puede usar otros haluros en especial CsI, o CsBr el cual debe estar perfectamente seco a bajas temperaturas. Actualmente se utilizan ventanas de CsI, CsBr ó parafina donde se coloca directamente la muestra a determinar.

La figura 6 muestra un diagrama de un espectrómetro de infrarrojo.

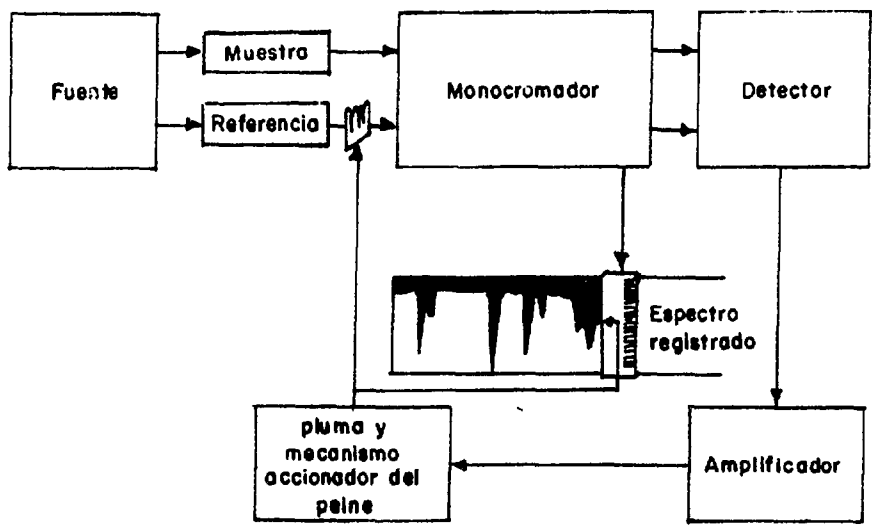


Fig.6. Diagrama de un espectrómetro de infrarrojo

1.10 ANALISIS POR ACTIVACION NEUTRONICA

En el análisis por activación neutrónica (A x A), el principal protagonista es el neutrón el cual es una partícula constituyente del núcleo de los átomos junto con los protones, y desprovisto de carga, el neutrón es una partícula de masa unitaria y de carga 0, se representa por el símbolo "n" y tiene una carga $Z=0$, un número de masa $A=1$, y una masa de 1.0086654 unidades de masa atómica⁽⁸⁾

El principio básico del A x A es que al irradiar un isótopo estable con neutrones térmicos producidos en un reactor nuclear se produce una reacción (n, γ) originando núclidos radiactivos que emiten radiación gamma (γ) y que son detectadas en un equipo de detección de radiación. como se muestra en la figura 7. Se recurre a tablas de energías para identificar el radionúclido o radionúclidos formados.

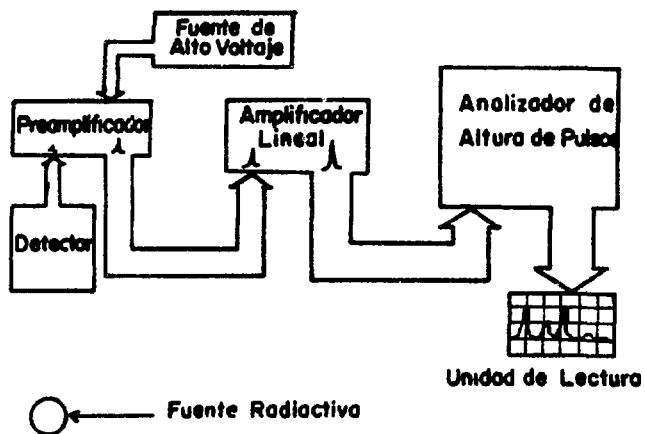


fig 7. Diagrama de un sistema de análisis por activación neutrónica.

La formación de los isótopos radiactivos en el reactor está regido por la siguiente ecuación:

$$N = N_0 \sigma \theta (1 - e^{-\lambda t})$$

$$N_0 = \frac{m (g) N}{M (g)}$$

N_0 = número de átomos iniciales

σ = sección eficaz

$(1 - e^{-\lambda t})$ = factor de saturación

λ = constante de decaimiento

$$N = 0.6027 \times 10^{24}$$

m = g de muestra irradiada

M = masa atómica del isótopo

En el método de comparación, cuando la muestra se irradia en la misma posición y se cuenta en las mismas condiciones permite después de hacer las correcciones por tiempo de decaimiento relacionando directamente las áreas de los picos la cantidad del elemento a determinar.

I.11 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La utilidad de la resonancia magnética nuclear (rmn), en la química explica su rápido desarrollo desde su descubrimiento en 1946. La rmn ha revolucionado la identificación de moléculas.

Esta técnica de análisis se basa en que los núcleos atómicos, además de tener masa y carga poseen espín, los núcleos que tienen espines no apareados ($^1H, ^{19}F, ^{13}C, ^{31}P$), se comportan como pequeños magnetos y asumen diferentes orientaciones cuando se les aplica un campo magnético.

Las transiciones entre los diferentes niveles de energía están asociados con la absorción o emisión de radiofrecuencias y puede ser detectado en un espectrómetro adecuado en el cual la

muestra se rota en un campo magnético para promediar los efectos de no uniformidad, al mismo tiempo que se irradia con un emisor de radiofrecuencias mientras que el campo magnético se aumenta o disminuye lentamente por el embobinado de barrido. La resonancia o variación de espín de los diferentes núcleos se detecta por el voltaje inducido en la bobina receptora de radiofrecuencia y se registra como una serie de señales máximas en un papel previamente calibrado como se muestra en la figura 8^(*)

Se debe elegir un disolvente que no produzca un espectro de rnm que interfiera en el análisis, debe ser inerte desde un punto de vista químico y si es posible carente de átomos de hidrógeno. El CCl_4 es el disolvente ideal; cuando algunos compuestos son poco solubles en CCl_4 se puede usar CS_2 o CDCl_3 , los cuales se utilizan como referencia.

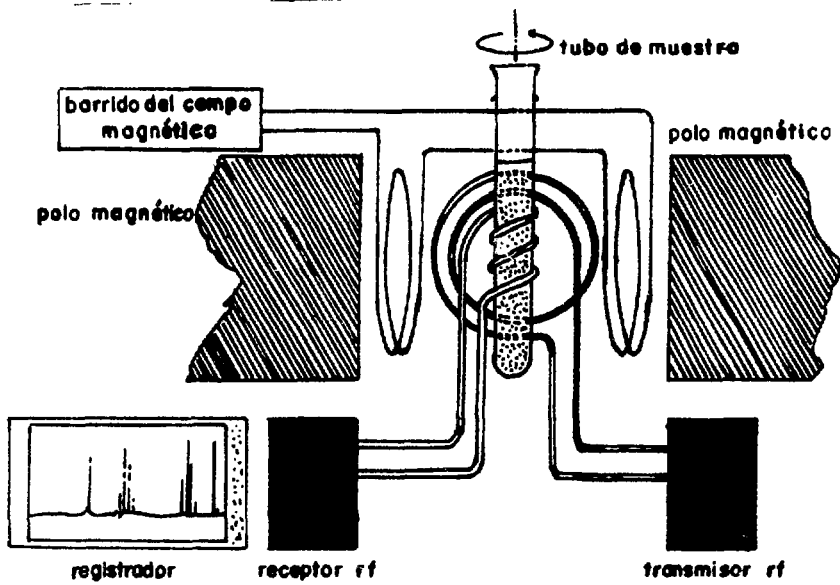


Fig. 6. Diagrama de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear

CAPITULO II MATERIALES Y PARTE EXPERIMENTAL

II.1 a) MATERIALES

1.- Material de laboratorio

arena

celda de cobre en "u" (fig. 10)

electrodo de nicromel

electrodo de platino

termo

tubo de cobre (fig. 9)

placas de silica gel 60F 254 Merk (5714)

recipiente de plástico

2) REACTIVOS

2.1.-INORGANICOS

ácido sulfúrico

ácido nítrico

agua destilada

cloruro de calcio

difosfato de potasio

hidruro de calcio

fluoruro de calcio

fluoruro de potasio

freón gaseoso

nitrate de plata

2.2.-ORGANICOS

acetato de sodio

ácido acético glacial

triacetil glucal

MEZCLAS

hexano/cloroformo 95:5

piregalol al 5 %

sulfato cérico

3.-EQUIPO

agitador automático

analizador multicanal Camberra serie 30 de 1024 canales

caja de guantes

espectrómetro infrarrojo Perkin-elmer 283 B

espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian EM 360 A

fuelle de voltaje

fuelle de voltaje Camberra modelo 3105

teletipo

reactor Triga Mark III fabricado por Gulf General Atomic

detector de germanio hiperpuro

III.1 b) PARTE EXPERIMENTAL

La parte experimental de este trabajo, consistió en encontrar condiciones óptimas para la obtención de ácido fluorhídrico anhidro a partir de la reacción (1) mencionada en las generalidades, la preparación del electrólito, la obtención de flúor elemental, además diseño y construcción del material y equipo, así como los sistemas que se emplearon para cada reacción en los cuales se realizaron algunas pruebas para la obtención de hipofluorito de acetilo, y la síntesis del compuesto tetraacetilado 3.4.6 tri-O-glucopiranosil fluoruro.

II.2 OBTENCIÓN DE HF ANHIDRO

Para la obtención de HF se llevó a cabo la reacción de CaF_2 y H_2SO_4 . El H_2SO_4 que se empleó fue Baker de 95 % de pureza y el H_2SO_4 Monterrey de 95-98 % de pureza.

Para efectuar la reacción, se construyó un sistema el cual se calentó en un baño de arena; el sistema consta de un tubo de cobre de 3 cm de diámetro por 11 cm de largo con una salida de 3 mm de diámetro por la parte superior hecha del mismo material, al cual se le adaptó un tubo de plástico (fig.10) y un recipiente de polietileno que sirvió para recibir el HF que se desprende durante la reacción y el cual se condensó enfriando el recipiente de polietileno con aire líquido.

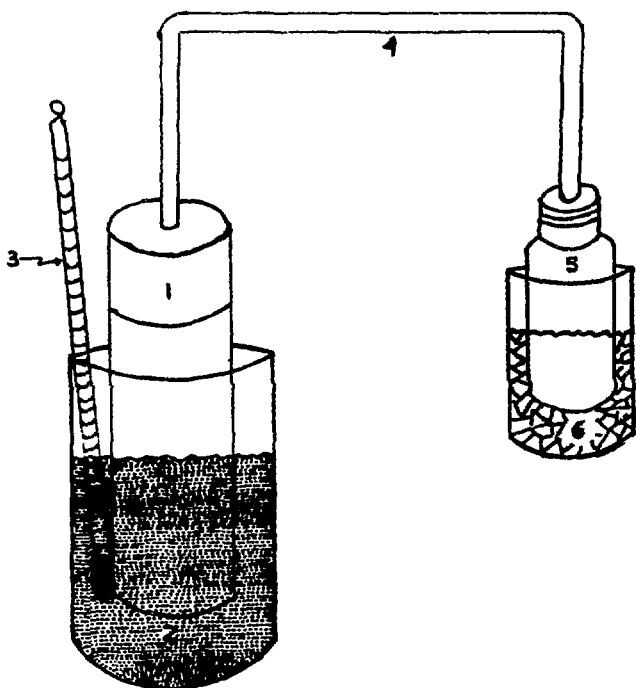
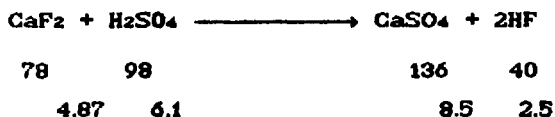


Fig. 9. Sistema empleado para la obtención de HF anhidro. 1-tubo de cobre. 2-baño de arena. 3-termómetro, 4-tubo de teflón, 5-recipiente de polietileno, 6-termo para aire líquido.

Se preparó una mezcla de 4.87 g de CaF_2 y 3.3 ml de H_2SO_4 la cual se colocó en el tubo de cobre, y se selló perfectamente para evitar fugas durante la reacción. La temperatura que nos fue la más adecuada para la obtención fue de $300\text{ }^\circ\text{C}$ ya que a esta temperatura se observó un desprendimiento moderado de HF el cual fue condensado con aire líquido a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se llevó a cabo por una hora.

La cantidad de reactivos empleados se calculó tomando en cuenta el peso atómico de cada uno de los reactivos.



Por tanto empleamos 4.87 g de CaF_2 y 6.1 g de H_2SO_4 que corresponde a 3.3 ml para producir 8.5 g de CaSO_4 y 2.5 g de HF.

II.2a PREPARACION DE $\text{KF} \cdot 2\text{HF}$ (ELECTROLITO)

Se empleó KF Baker de 99 % de pureza el cual se secó perfectamente en un horno tubular para eliminar la humedad que pudiera contener.

Se tomó 7.26 g de la sal y se colocó en el recipiente de polietileno (fig.9) (este procedimiento se llevó a cabo rápidamente evitando la hidratación de la sal con la humedad del ambiente), esto se hizo con el fin de hacer reaccionar directamente la sal con HF obtenido y evitar así pérdidas de ambos reactivos. Como la reacción es demasiado exotérmica, fue controlada enfriando con aire líquido. La reacción se llevó a cabo por un tiempo de una hora, el procedimiento anterior se tenía que repetir nuevamente para tener una concentración aproximada a $\text{KF} \cdot 2\text{HF}$.

La concentración del electrolito se calculó de la siguiente

manera:



De acuerdo al cálculo echo en base a la reacción, empleamos 7.26 g de KF y 5 g de HF para tener una concentración en el electrólito de KF.2HF.

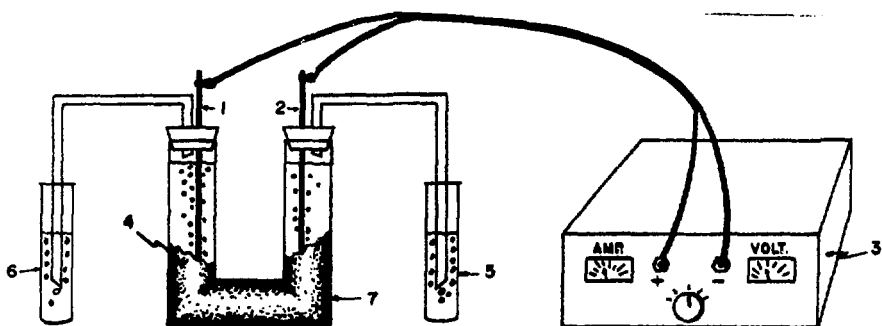
II.2b REGENERACION DEL ELECTROLITO

A medida que se trabajó con la electrólisis fué necesario regenerar constantemente el HF que se ionizó. La manera como se regeneró fue: al HF condensado se le aplicó calentamiento (18 °C) y se hizo burbujear lentamente en la sal fundida (electrólito).

II.3 OBTENCION DE FLUOR ELEMENTAL A PARTIR DE SALES FUNDIDAS

Para obtener flúor elemental se construyó una celda de cobre en forma de "u" de 5 cm de ancho por 5 cm de largo y 1 cm de diametro (fig 10). El electrólito obtenido se colocó en la celda en la cual, por la parte superior se le colocaron dos tapones de hule con un tubo de teflón de 2 mm de diámetro para el desprendimiento de los gases formados durante la electrólisis, un electrodo de nicromel y platino y Para calentamiento usamos un baño de arena. Trabajamos a una temperatura de 80 a 100 °C con una densidad de corriente de 150 mA/cm².

Teniendo las condiciones anteriores el flúor se desprende en el electrodo positivo de nicromel (ánodo) y el hidrógeno en el electrodo negativo de platino (cátodo).



- 1.- ELECTRODO DE NICROMEL
- 2.-ELECTRODO DE PLATINO
- 3.-FUENTE DE PODER
- 4.-ELECTROLITO DE $KF-2HF$
- 5.- H_2
- 6.- F_2
- 7.-CELDA ELECTROLITICA DE COBRE

Fig.10.Sistema empleado para la obtención de flúor elemental

II.4 PRUEBAS PARA IDENTIFICAR FLUOR

Las pruebas que se realizaron para flúor fueron:

1.-En el tubo donde se desprende flúor se colocó una solución saturada de CaCl_2 (0.47 g) acidificada con CH_3COOH , se dejó burbujear por aproximadamente una hora y posteriormente la solución se retiró dejándola reposar por un tiempo. La presencia de flúor se comprobó por la formación de un precipitado blanco correspondiente a CaF_2 .

2.-Se colocó una solución saturada de AgNO_3 acidificada con HNO_3 se le hizo burbujear flúor por un cierto tiempo posteriormente la solución se retiró y se dejó reposar por un tiempo. La presencia de flúor se comprueba por la formación de un precipitado blanco.

II.5 OBTENCION DE HIPOFLUORITO DE ACETILO Y SINTESIS DE TAG-F

Para la obtención de CH_3COOF se llevó a cabo la reacción (11) mencionada en las generalidades.

Debido al estado gaseoso del CH_3COOF se construyó un sistema en el cual este gas reaccionara inmediatamente con el siguiente reactivo orgánico, la figura (11) muestra el sistema que empleamos el cual consta de dos tubos de vidrio de 10 cm de largo por 0.5 cm de diámetro sellados perfectamente por la parte superior y unidos entre si por tubos de teflón de 2 mm de diámetro mismo que se unió a la celda electrolítica. Este sistema se colocó en ambas salidas de la celda con el propósito de mantener constantes las presiones en el sistema.

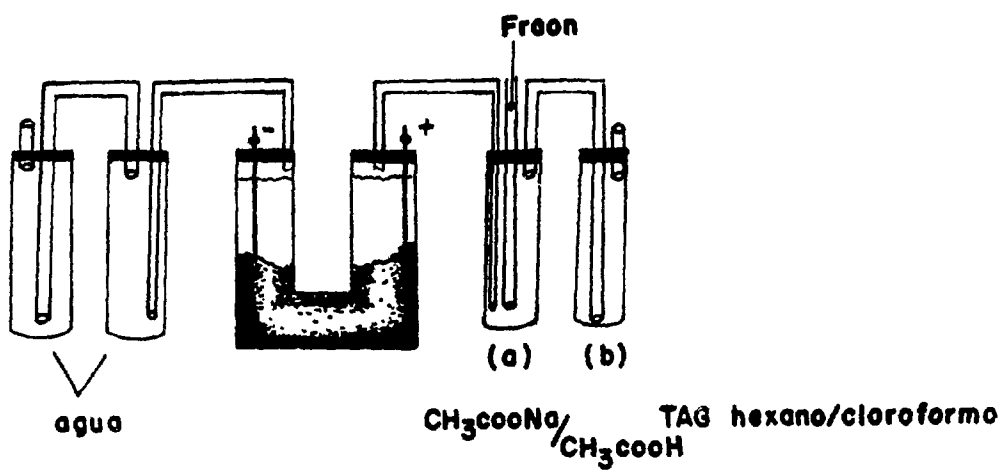


Fig 11. Sistema empleado para la obtención de hipofluorito de acetilo y síntesis de TAG-F

II.6 PREPARACION DE REACTIVOS

1) se preparó una suspensión de 1 g de CH_3COONa en 4 ml de CH_3COOH el cual se agitó durante varias horas, posteriormente se colocó en un desecador con pentóxido de fósforo ⁽¹⁰⁾.

2) se secó hexano y cloroformo con hidruro de calcio mismo que se eliminó por filtración y se preparó una mezcla de ambos en una concentración de 4:1 y aproximadamente 0.3 g de TAG.

Para colocar cada una de las mezclas anteriores en el sistema de la figura (11), se empleó una caja de guantes con una atmósfera de nitrógeno al cual se le eliminó el oxígeno pasándolo por una solución de pirogalol al 5 % y posteriormente se secó con ácido sulfúrico.

Se tomaron 2 ml de la suspensión 1 y se colocaron en el tubo (a), del sistema que se muestra en la figura 11; 2 ml de la mezcla 2 se colocaron en el tubo (b), entre estos tubos se hizo una conexión en serie y se selló todo perfectamente para evitar la humedad y la absorción de la misma por los reactivos.

Posteriormente el sistema se unió a la celda electrolítica y se hizo burbujear el flúor producido en la electrólisis a través de las soluciones contenidas en cada una de los tubos a las cuales se les hizo pasar freón gaseoso antes y durante el flujo de flúor, los tubos que contenían las soluciones (1) y (2) y se enfriaron durante la reacción.

Las condiciones de trabajo fueron las siguientes:

TUBO	TEMPERATURA
a	- 7 °C
b	-70 °C

ya que el tubo (a) se congelaba a -70 °C impidiendo el paso del flúor a través de la solución.

La reacción se llevó a cabo durante varias horas, posteriormente al compuesto orgánico del tubo (b) se le eliminaron los disolventes evaporándolos a temperatura ambiente y se recrystalizó en hexano a la misma temperatura.

II.7 METODOS DE ANALISIS

El análisis del compuestos obtenido se realizó con las siguientes técnicas:

a) CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Se realizó en placas de sílica gel Merck 60F 254 (5714) de 15 cm de ancho por 5 cm de largo las cuales se impregnaron con NaH_2PO_4 al 10 % en agua dejando secar a temperatura ambiente y volviendo a impregnar varias veces, se aplicaron las muestras y se corrieron en una mezcla de acetonitrilo/agua 95:5 las placas se atomizaron con sulfato cérico y se les aplicó calentamiento, produciendo así manchas negras de carbón correspondientes a los compuestos orgánicos presentes en la muestra.⁽¹¹⁾

Se corrió un estandar de TAG y el compuesto obtenido con ayuda de un capilar a una distancia de 4 mm de la parte inferior de la placa.

Los resultados obtenidos con esta técnica analítica, se presentan en el capítulo III.

b) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Este análisis se llevó a cabo en un equipo de infrarrojo Perkin-Elmer 283B. El extracto obtenido ya perfectamente seco, se pulverizó y se colocó directamente una pasta delgada entre dos ventanas de CsI haciendo un barrido entre 4000 y 200 cm^{-1} .

Se tomó como estandar una muestra de TAG de la cual se hizo un espectro de la misma manera.

Los espectros obtenidos se muestran en la figura 13 del capítulo III.

c) ANALISIS POR ACTIVACION NEUTRONICA

EL AxA se realizó en el reactor Triga Marck III del Centro Nuclear de México, sito en Salazar Edo. de México, con el fin de determinar cualitativamente la presencia del flúor en el compuesto tetraacetilado. El flúor 19 tiene una sección eficaz de 0.01 barns, una composición isotópica de 100 %, por lo que al ser irradiado con neutrones produce ^{20}F que tiene un tiempo de vida media de 10 segundos y una energía de 1633 KeV, lo que lo hace muy conveniente para este análisis.

Las muestras se irradiaron en cápsulas de polietileno por separado en el sistema neumático estación 2 por 10 segundos y posteriormente se colocó en un detector de Germanio hiperpuro con una eficiencia relativa de 10 % y resolución de 1.80 KeV en el pico de 1.33 MeV de ^{60}Co , este sistema a su vez acoplado a una fuente de voltaje Camberra modelo 3105 y con un voltaje de operación de 2000 V y un analizador multicanal Camberra serie 30 de 1024 canales acoplado a graficador y a un teletipo para sacar la información.

Las muestras irradiadas fueron: 5ml de HF comercial (2.6 mg) y 51 mg del compuesto tetraacetilado

La curva de calibración del equipo empleado se muestra en la figura 12, los puntos corresponden a las energías de 59.2 KeV para el americio (^{241}Am), 511 KeV y 1275.6 KeV para sodio (^{22}Na), así como el de 611 KeV de cesio (^{137}Cs).

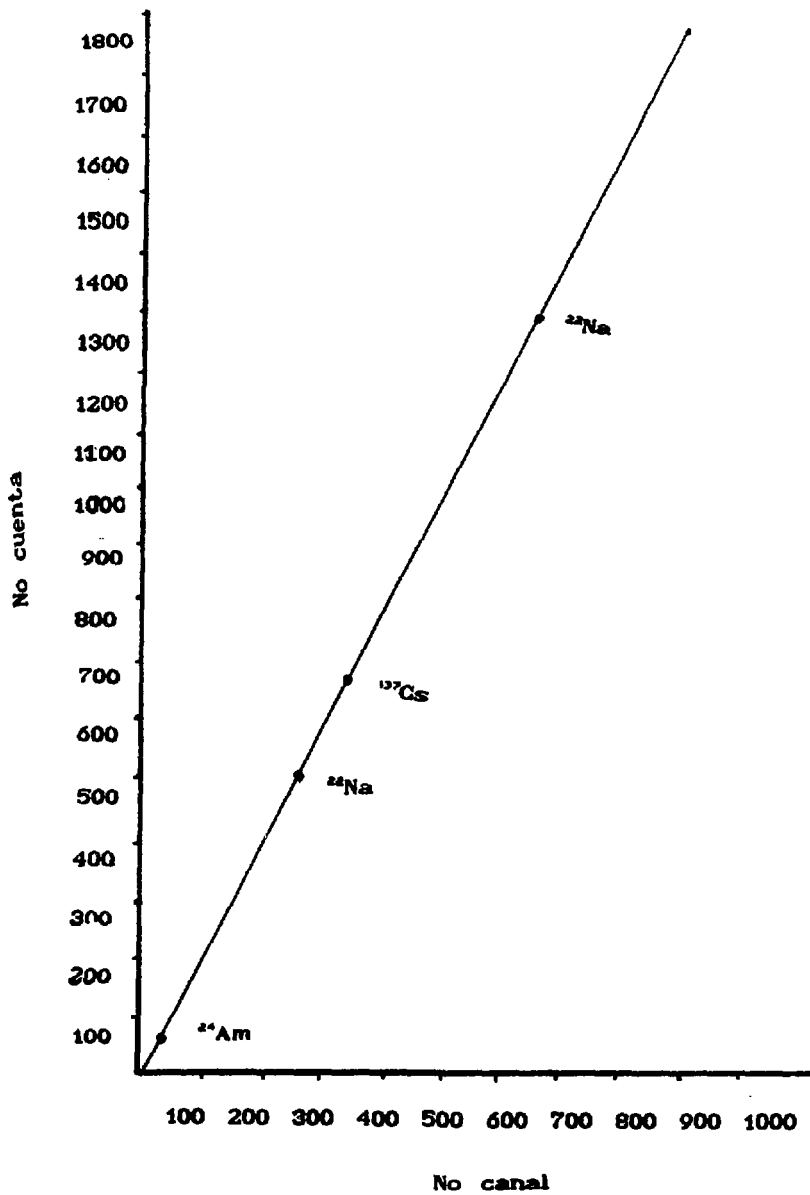


Fig. 12. curva de calibración para el equipo Camberra.

Los espectros obtenidos en este análisis se muestran en el capítulo III.

d) RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Para este análisis se empleo un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian EM 300A,

Se realizó el análisis por resonancia magnética nuclear protónica del extracto obtenido TAG-F (75 mg) y TAG (75 mg) como estandar, cada una de las muestras se disolvieron en cloroformo deuterado y se colocaron en tubos especiales para este análisis. se tomó como referencia el tetrametilsilano (TMS).

La amplificación del espectro para el compuesto obtenido fue de 100 x 10 y para el TAG de 100 x 7. Estos espectros se muestran en las figuras 15 y 16 del capítulo III.

CAPITULO III RESULTADOS

Con las técnicas empleadas para caracterizar el compuesto sintetizado, se obtuvieron los siguientes resultados:

III.1 RENDIMIENTO DE HF

De acuerdo a la reacción (1) de las generalidades para producir HF se hizo el cálculo del rendimiento obtenido de la siguiente forma:

Se sacó por diferencia de peso el peso total de flúor , al reaccionar con 7.26 g de KF directamente en la celda electrolítica

peso de la celda	30.45 g
peso de la celda + KF.HF	40.19 g
peso de la sal KF	7.26 g

cálculos:

40.19	
- 30.45	
<hr/>	
9.74 g	de KF .XHF
- 7.26 g	de KF
<hr/>	
2.48 g	de HF.

Si la reacción (1) se llevara al 100 % entonces:

g de HF		%
2.5 g	_____	100
2.48 g	_____	x
x = 99.2 %		

El rendimiento obtenido experimentalmente al llevar a cabo la reacción (1) fue de 99.2 %.

III.2 RENDIMIENTO DEL ELECTROLITO

Para la obtención del electrolito se trabajó un tiempo de 2 horas, La sal obtenida tomó un punto de fusión de 80 a 90 °C lo que indica según la figura (1) que la concentración práctica es KF.2HF.

III.3 RENDIMIENTO DE FLUOR ELEMENTAL

Las pruebas realizadas en la parte experimental para caracterizar flúor fueron positivas, en el caso del CaCl₂ (con una solubilidad de 74.5 g/100 ml), se precipitó el fluoruro de calcio (solubilidad de 0.0016 g/100 ml), mientras que en la prueba (b) se obtuvo un precipitado correspondiente a difluoruro de plata⁽¹²⁾. Por tanto se comprueba la obtención de flúor en la electrólisis.

con la prueba (a) se realizó un análisis cuantitativo para determinar el rendimiento de flúor trabajando un tiempo de electrólisis de una hora y con una densidad de corriente de 150 mA/cm² de acuerdo con los siguientes cálculos:

En la prueba (a) se obtuvo un peso total de 0.04020 g de CaF₂

$$\begin{array}{r} \text{g de CaF}_2 \qquad \text{g de F}_2 \\ 78 \text{ ————— } 38 \\ 0.04020 \text{ ————— } x \end{array}$$

$x = 0.0195$ g de F₂ en el tiempo de reacción considerada.

Que corresponde a 0.000513 moles de F₂.

El peso del electrolito antes de la reacción fue de 9.74 g y después de la misma de 9.24 g, de acuerdo a la figura (1) de las generalidades se determinó la fracción en moles de KF/HF, en la cual el electrolito produce flúor, sin cambiar su temperatura de fusión; la fracción mol KF/HF 0.66 corresponde a 2 moles de HF,

por lo que el intervalo es de 0.04 lo que la cantidad de ácido fluorhídrico de acuerdo a la gráfica (1) produce el siguiente flúor:

$$\begin{array}{r} 0.66 \text{ ————— } 2 \\ 0.04 \text{ ————— } x \end{array}$$

x = 0.121 moles de HF sería

$$\begin{array}{r} \text{mol} \qquad \qquad \text{moles} \\ 1 \text{ ————— } 0.5. \\ 0.121 \text{ ————— } x. \\ x = 0.06207 \end{array}$$

$$\begin{array}{r} \text{mol} \qquad \qquad \% \\ 0.0625 \text{ ————— } 100 \\ 0.00513 \text{ ————— } x \\ x = 8.2 \% \end{array}$$

Teóricamente el tiempo de electrólisis debe ser:

$$t = \frac{m n F}{IM}$$

m = cantidad en g que se van a oxidar o reducir
 n = número de electrones que intervienen en la reacción
 F = 96490 coulombs
 I = intensidad de corriente (mA/cm²)
 M = peso atómico de la muestra

$$t = \frac{9.74 \text{ g} \times 1 \times 96490}{150 \text{ mA/cm}^2 \times 19} = \frac{9398126}{2850} = 329.758$$

$$\frac{329.758}{120} = 2.74 \text{ hrs.}$$

Del resultado anterior:

$$\begin{array}{r} h \qquad \qquad \% \\ 1 \text{ ————— } 8.2 \\ 2.75 \text{ ————— } x \\ x = 22.5 \% \end{array}$$

Por lo que el tiempo teórico determina un rendimiento del 22.5%

III.4 ANALISIS DEL COMPUESTO FLUORADO

III.4.1 CRÓMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Los Rf obtenidos con esta técnica de análisis en las condiciones descritas en la parte experimental fueron: para el TAG 0.95 y para el compuesto obtenido 0.85.

Estos resultados parecen indicar que se estaba obteniendo en efecto el compuesto aunque la polaridad del compuesto esperado debería aumentar debido a la electronegatividad del flúor y del enlace C=O del acetilo agregado, sin embargo el aumento considerable del peso molecular del compuesto que es del 30 % supera al peso molecular del TAG.

III.4.2 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

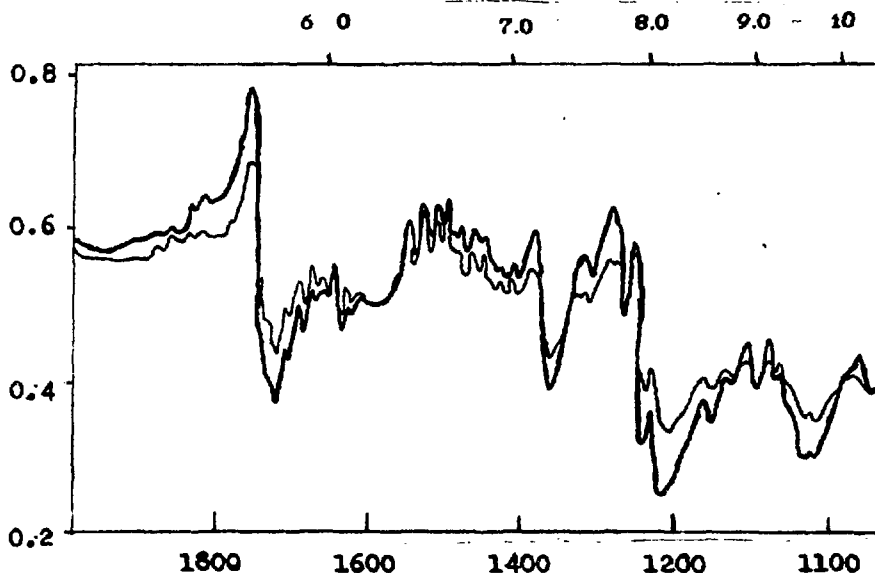


Fig.13 Espectro de I.R para el compuesto obtenido y para el estándar de TAG.

— compuesto obtenido

— TAG

En el espectro de la figura 13 podemos observar que es prácticamente el mismo para el compuesto obtenido y para el triacetil glucal, en la región entre 1270 y 1100 correspondiente a la vibración C-F en compuestos aromáticos se observa una pequeña diferencia, que pudiera corresponder al flúor que entra a la molécula del triacetil glucal.

III.4.3 ANALISIS POR ACTIVACION NEUTRONICA

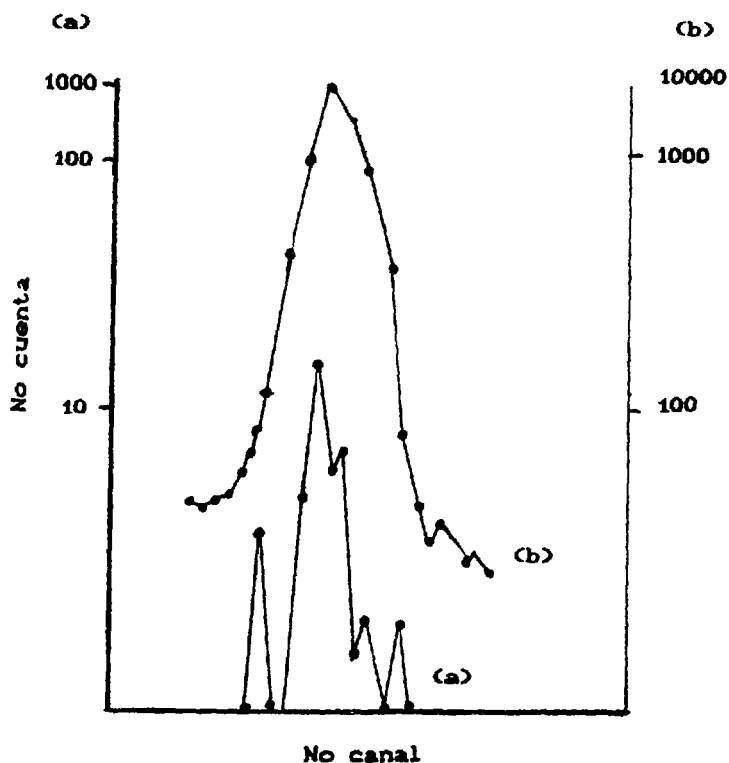


Fig. 14 Espectro de radiación γ para el estándar de HF (b) y del compuesto obtenido (a)

se calculó la actividad a la hora de salida del reactor mediante la siguiente ecuación:

$$A_0 = A_0 e^{-\lambda T}$$

A_0 = actividad de la muestra al salir del reactor

$\lambda = 0.693$ tiempo de vida media (para el ^{19}F por 10 segundos)

$\tau =$ tiempo de decaimiento

se calculó el área total de los picos correspondientes a flúor en la muestra de HF y del compuesto obtenido de la siguiente manera:

Área del pico de flúor

$$\lambda = \frac{0.693}{10} = 0.069 \text{ seg} \times 22 = 1.52 \text{ seg}^{-1}$$

$$60 + 80 = 140/2 = 70 \times 12 = 840$$

$$7720 - 840 = 6880 \text{ (área total del pico de } ^{19}\text{F)}$$

$$A_0 = 6880 \times 1.5 = 10320$$

Área del pico de flúor correspondiente al compuesto obtenido:

$$\lambda = \frac{0.693}{10} = 0.069 \times 18 = 1.2$$

$$\lambda = 2/2 = 1 \times 3 = 3$$

$$36 - 3 = 33 \text{ (área total del pico correspondiente a } ^{19}\text{F)}$$

$$A_0 = 33 \times 1.2 = 39.6$$

Se determinó la cantidad de flúor de la siguiente manera:

$$\begin{array}{r} 10320 \text{ ————— } 2.66 \text{ mg de flúor} \\ 39.6 \text{ ————— } x \end{array}$$

$x = 0.01$ mg de flúor en la muestra.

si 272 g de TAG (PM del TAG) reaccionaran con 19 g de flúor (19 corresponde al PM del flúor) tendríamos que :

$$\begin{array}{r} 19 \text{ g de F}_2 \text{ ————— } 272 \text{ g de TAG} \\ 0.01 \text{ mg de F}_2 \text{ ————— } x \\ x = 0.143 \text{ mg de TAG} \end{array}$$

Se irradiaron 51 mg del compuesto obtenido

$$\begin{array}{r} 51 \text{ mg ————— } 100 \% \\ 0.143 \text{ mg ————— } x \end{array}$$

$x = 0.2 \%$ de rendimiento del compuesto obtenido.

III.4.8 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

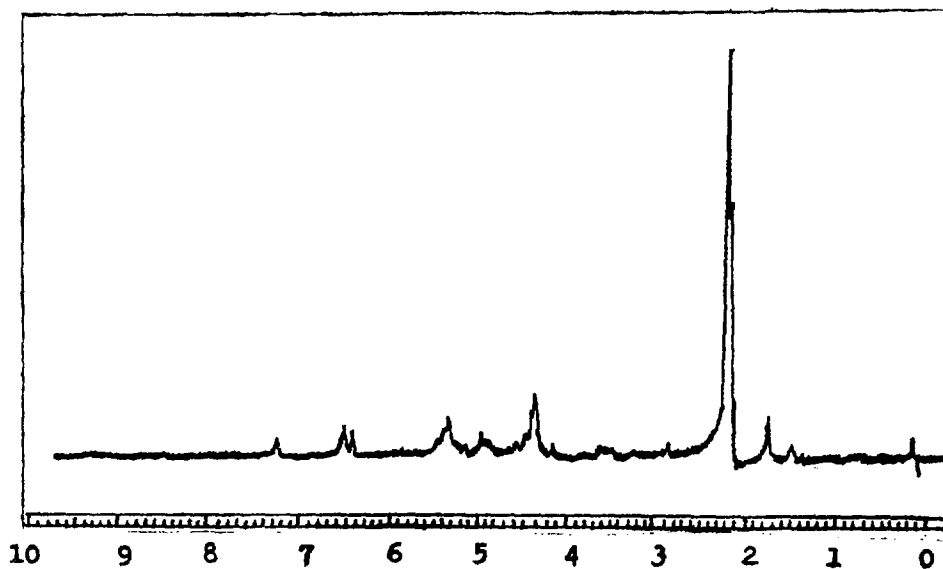


Fig. 15 Espectro de RMN del TAG

ppm

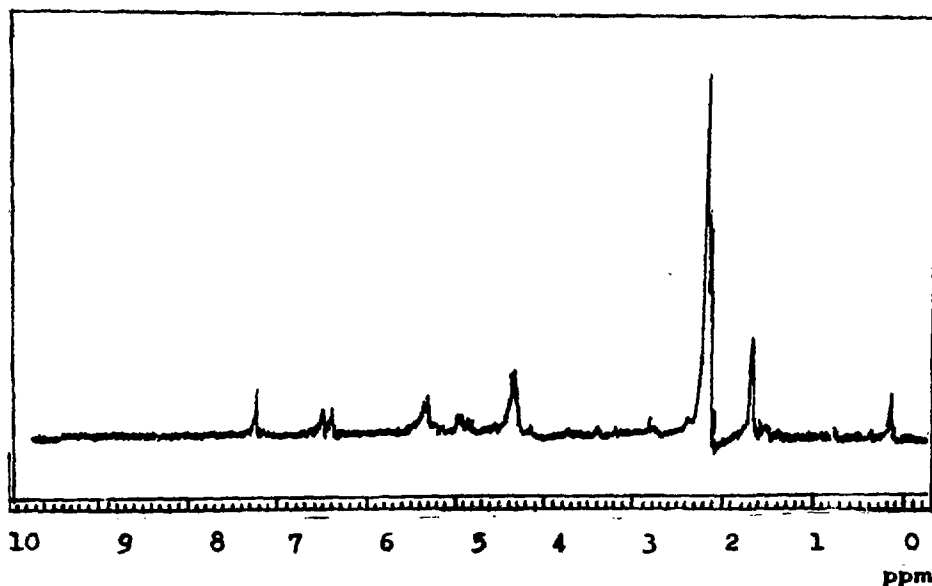


Fig. 16 Espectro de RMN para el compuesto obtenido

La comparación de los espectros de resonancia magnética protónica muestran sólo ligeras variaciones tomando como referencia el pico de 2.15 ppm correspondientes al CHs de los grupos acetilo del compuesto, sin mostrar en forma concluyente la formación del enlace C-F para la formación del 3,4,6 glucopiranosil fluoruro.

IV CONCLUSIONES

- 1.- Se sintetizó el ácido fluorhídrico con un rendimiento de 99.8 % construyendo también un sistema para su obtención.
- 2.- A partir del HF se obtuvo el $KF \cdot xHF$ ($x = 2$), que sirvió como electrólito
- 3.- El electrólito sintetizado se utilizó para la obtención de flúor
- 4.- Se construyó una celda electrolítica y se establecieron las condiciones para la obtención de flúor elemental.
- 5.- Se diseñó el sistema para la obtención de hipofluorito de acetilo y del 3,4,6 tri-D-glucopiranosil-fluoruro.
- 6.- Se analizó el compuesto obtenido por las técnicas de AxA, IR y RMN
- 7.- De los resultados obtenidos se recomienda para la continuación de éste trabajo un estricto control sobre la humedad en el sistema de reacción.

GLOSARIO

ACTIVIDAD (O RADIATIVIDAD): Fenómeno por el cual los núcleos atómicos emiten partículas subnucleares con masa y carga o radiación electromagnética.

BARN: Unidad que mide la sección eficaz o probabilidad de ocurrencia de un evento determinado cuando núcleos característicos son bombardeados con iones, partículas subnucleares o rayos γ de una energía precisa. El barn es equivalente a 10^{-28} cm.

ELECTROFILICO: Un átomo o molécula capaz de formar un nuevo enlace al aceptar un par de electrones de un nucleófilo, es llamado también ácido de lewis.

ESPIN: Movimiento rotacional de los núcleos en un eje imaginario.

ISOTOPO: Especies nucleares con igual número atómico pero diferente número de masa (cambia el número de neutrones) pertenecientes al mismo elemento químico.

MOMENTO ANGULAR: Se origina debido al movimiento traslacional que tienen las partículas cargadas (núcleos) respecto a un punto dado, ocasionado por el movimiento rotacional que tiene todo cuerpo.

MOMENTO MAGNETICO: Fenómeno ocasionado por el movimiento rotacional de un núcleo que tiene carga. En otras palabras todo movimiento de una carga genera un campo magnético.

NEUTRON: Nucleón cuya carga eléctrica es nula su masa en reposo es de 1.00136 veces la del protón, interviene en la constitución de los núcleos atómicos y es inestable fuera de ellos, su símbolo es n^0 .

NUCLEOFILO: Un átomo o una molécula que puede ofrecer un par de electrones para la formación de un enlace covalente, es llamado también base de lewis.

NUCLIDO: Una especie nuclear caracterizada por su número de masa y su número atómico.

NUMERO DE AVOGADRO: Número de átomos contenidos en un átomo gramo de cualquier elemento o molécula en un molécula gramo o mol de cualquier compuesto. El número de Avogadro es igual a $6\ 0225 \times 10^{23}$ átomos o moléculas.

POSITRON: Nombre del electrón con carga eléctrica +1.

PROTON: Partícula con carga eléctrica positiva y masa de 1.007277. u.m.a contenida en el núcleo atómico cuyo número determina el número atómico y caracteriza a los diferentes elementos químicos.

REACCION NUCLEAR: Reacción entre partículas en las que las fuerzas que intervienen son de naturaleza nuclear .

REACTOR NUCLEAR: Instalación en la que puede iniciarse mantener y controlarse una reacción nuclear en cadena.

RADIACION INFRARROJA: Radiación electromagnética situada más allá de la parte roja de la región visible.

VIDA MEDIA: Intervalo de tiempo necesario para que el número de átomos de un núcleo inestable se reduzca a la mitad por desintegración espontánea.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rudge, A., The Manufactures and Use of Fluorine and its Compounds, New York , Oxford, University press, 1962. pp.87.
- 2 George Austin T, Manual de los procesos Químicos en la industria, 5a ed., Ed. Mc. Graw Hill, México, 1988, pp. 648.
- 3 Miller Augustine, Química Básica , Ed Harla, México, 1980, pp, 376.
- 4 Joanna S. Fowler, et al., Appl, Radiat Isot, Vol. 37. No 8, 1986, pp, 663-668.
- 5 Sholomo Rozen et al., J.C.S. Chemical Communications, 1981. pp. 443-444.
- 6 James Fritz S. , Química Analítica, 3a ed., Ed. limusa, México 1979, pp. 241.
- 7 Jesús Morcillo Rubio, Espectroscopia Infrarroja, Mon. No 12. Programa Regional de desarrollo Científico y tecnológico, Departamento de Asuntos Científicos, Secretaría de la organización de Estados Americanos, Washington D.C., 1974, pp. 72
- 8 Antonio Travesi, Análisis por Activación Neutrónica, Teoría, práctica y Aplicaciones, Servicio de Publicaciones de la J.E.N, Madrid 1975, pp. 706.
- 9 William Reussech, Química Orgánica, Ed. Mc. Graw Hill, México, 1988, pp. 250.
- 10 Douglas M Jewett et al., Synthetic Communications, 14 (1) , 1985, pp. 45-51.
- 11 Cornelis et al., Int. J. Appl. Radiat. Isot. Vol. 36, No 2 pp, 111-115.
- 12 Mellors, Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Vol II, Supplement I The halogens .pp 1153.