



Dichromate oxidation of ethanol and phenol bromination: a tale of two reactions

Title in Spanish: *Oxidación de etanol por dicromato y bromación de fenol: historia de dos reacciones*

Purificación Sáez Plaza¹, Julia Martín¹, Agustín G. Asuero^{1*}

¹Departamento de Química Analítica, Universidad de Sevilla, 41012-Sevilla.

ABSTRACT: A brief account of the worth and history of two relevant reactions, the dichromatometric oxidation of ethanol and phenol bromination is attempted in this paper. Titrimetric analyses of ethanol and phenol are outlined.

RESUMEN: Un breve informe de la importancia e historia de dos reacciones relevantes, la oxidación de etanol con dicromato y la bromación de fenol se describe en este trabajo, en el que se perfilan las valoraciones volumétricas de etanol y fenol.

*Corresponding Author: asuero@us.es

Received: July 25, 2017 Accepted: October 18, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, Nº 3 (2017), pp. 313-320

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La importancia de la determinación volumétrica de etanol y fenol es indudable. Se han sugerido una variedad de procedimientos analíticos (1-6) para la determinación de etanol. La disolución de etanol referencia internacional (7-8) se prepara por el método de oxidación con dicromato. El método del dicromato (10-11) ha sido objeto de varios estudios colaborativos. Por otra parte, el método de Koppeschaar, en el que se usa una mezcla de bromato y bromuro en disolución ácida como sustituto de bromo libre (11-12), fue el primer método propuesto para la determinación de fenol.

2. DETERMINACIÓN DE ETANOL

La determinación de etanol (C₂H₅OH) es muy importante (13) en los procesos de control de fermentaciones y para especificaciones legales referentes a bebidas alcohólicas. Con la excepción de la cafeína, el alcohol etílico es la droga más ampliamente utilizada en nuestra sociedad, y la determinación de alcohol en fluidos corporales es quizás el método más comúnmente llevado a cabo (14) en análisis de drogas. El etanol ha ganado recientemente atención (15-16) como un producto energético atractivo. La oxidación de alcoholes por cromo(VI) se ha utilizado para enseñar algunos principios básicos de cinética (17-18). Esta reacción constituye también el principio básico del cambio de color en el ensayo químico de alcohol en el aliento (19-20), desarrollado por Borkentein en 1954, y que todavía se usa con propósitos de "screening" (21-22). Si el ensayo da negativo no se requiere búsqueda posterior de sustancias volátiles; si da positivo se requiere una confirmación del ensayo para asegurar la presencia del alcohol etílico.

Los métodos de determinación de etanol que utilizan

(Eqn. 1) un exceso de disolución patrón de dicromato de potasio en medio ácido



y posterior valoración por retroceso ofrecen (9) una buena reproducibilidad. La valoración directa no es posible incluso a elevadas temperaturas. Se prefiere una disolución de dicromato de potasio como agente oxidante ya que la disolución es estable indefinidamente, lo que evita la necesidad de una periódica nueva estandarización. Las disoluciones de dicromato poseen un color amarillo anaranjado, mientras que las disoluciones de Cr(III) suelen ser bien verdes o violetas, dependiendo de la composición del medio en el que se forma el producto de reacción. Se eligen las condiciones (23) de tal manera que se obtiene un máximo rendimiento de ácido acético y un mínimo de dióxido de carbono y acetaldehído. Para prevenir pérdidas de acetaldehído (producto intermedio en la oxidación) durante la digestión, el alcohol se oxida en un frasco cerrado. La reacción puede monitorizarse también espectrofotométricamente, vía absorbancia a 600 nm, frente a un blanco (24-25).

El exceso de dicromato se valora por adición de un exceso de yoduro y posterior valoración del yodo así formado (Opción 1) con disolución patrón de tiosulfato de sodio, añadiendo al final como indicador almidón recién preparado, después de que la mayor parte del yodo es consumida, i.e., cuando el color adquiere un tinte verdoso. Note que el almidón tiende a hidrolizarse en medio ácido y que se produce una lenta disolución del complejo yodo-almidón formado, si se absorben grandes cantidades de yodo. La disolución de tiosulfato se añade hasta que el color azul oscuro se torna en un verdoso azulado claro, lo que requiere cierta práctica para la detección del punto

final de la valoración.

Como segunda opción, se valora el exceso de dicromato con una disolución patrón de $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (sal de Mohr). La disolución de sulfato ferroso amónico, i.e., sal de Mohr, que también debe contener ácido sulfúrico, se oxida lentamente en contacto con el aire, lo que implica que el reactivo debe estandarizarse antes de su uso, cuando sea necesario.

Una tercera opción implica la adición de un exceso de sal de Mohr al exceso de dicromato y posterior valoración del hierro(II) remanente con una disolución patrón de KMnO_4 . Esta última opción, que implica el uso de tres disoluciones patrón cuidadosamente preparadas, fue la primera utilizada (26).

Maurice Nicloux (1873-1945) (Figuras 1 y 2) doctor en medicina y en ciencias (27), Jefe del Laboratorio de la Clínica Tarnier en rue d'Assas, antiguo nombre de la "Clinique d'accouchement" (o Maternidad) de la Facultad de Medicina. Desarrolla un interesante trabajo sobre el

paso de alcohol y otros venenos de la madre al feto, así como estudios sobre el valor nutritivo de la leche. Médico, físico y bioquímico, especialista en determinaciones gaseosas y alcohólicas sanguíneas (28). Fundador de la "Société de chimie biologique", hoy día "Sociedad francesa de bioquímica y biología molecular" (SFBBM). La SFBBM hace entrega cada año del premio Maurice Nicloux a un joven investigador o docente de su disciplina. Oficial de la Legión de Honor.

El sueco Widmard (29), fundador de la "etanología" forense (30), presentó en 1922 una modificación del procedimiento de oxidación de Nicloux (valoración por retroceso del yodo formado al añadir un exceso de ioduro del dicromato en exceso) en la que se han basado todas las posteriores procedimientos químicos (31-33). Esa mejora, de tanta importancia, contribuyó a la puesta en marcha (34) en 1920 del "Act on Alcohol Prohibition" impuesta en USA.



Source: GATELADULTY / BIBLIOTHÈQUE NATIONALE ET UNIVERSITAIRE DE STRASBOURG

Figura 1. Caricatura de algunos profesores (o encargados de curso) de la Facultad de medicina de Strasbourg, Carb, Librería de la Mésange (Strasbourg), 1931. Coll. de la BNUS. De izquierda a derecha, y de arriba abajo: Léo Ambard, Charles Kayser, Auguste Gunstett, Raymond Keller, Jean Alexandre Barré, Alfred Weiss, Prosper Merklen, Jean Røederer, André Forster, René Leriche, Fred Vlès, Paul Blum, Paul Rohmer, Alfred Hanns, Philippe Bellocq, Maurice Nicloux.



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

Figura 2. [De derecha a izquierda.] Pierre Masson, Pierre Dumont, Léon Blum, Paul [i.e. Pol] Bouin, Camille Duverger, Moriss [i.e. Maurice] Nicloux, Lucien[-Marie] Pautrier et Georges Weiss, Misión de estudios en los Estados Unidos (concerniente a la fabricación semiindustrial de insulina de origen extractivo; cliché Keystone: [fotografía de prensa] / [Agence Rol].

La opción 2 pudo ser aplicada una vez que se dispuso de indicadores redox reversibles para la detección del punto final. Cordebard (35) usa en 1939 un exceso de dicromato en ácido nítrico concentrado para oxidar el alcohol contenido en los destilados, aplicando a continuación una valoración iodométrica indirecta. El método de Cordebard de determinación de etanol en sangre llegó a ser método de análisis oficial (36-37) en Francia en 1955, el primero de los métodos oficiales.

Henri Cordebard (1891-1977) (Figuras 3 y 4), un gran farmacéutico y universitario (37-39), es un personaje discreto y poco conocido. Nace en 1891 en Gondrecourt en la Meuve. Decide seguir la carrera de Farmacia en memoria (40) de su tío abuelo Nicolas-Jean-Baptiste-Gaston Guibourt (1790-1867), titular de la cátedra de historia natural de los medicamentos (41), en la Escuela Superior de Farmacia de París desde 1832, reemplazando a Joseph Pelletier, hijo de Bertrand Pelletier, quien alcanza fama mundial junto con su colega farmacéutico Joseph Biebaimé Caventou (1795-1877) en el campo de los alcaloides, gracias a la fructífera colaboración que mantuvieron. Guibourt es conocido sobre todo por su enseñanza de la materia médica que más tarde vino a llamarse farmacognosia.

Cordebard estudia farmacia en Nancy donde obtiene su Diploma en 1919, tras finalizar la guerra, en la que sirve como enfermero, ayudante químico y posteriormente farmacéutico auxiliar, ejerciendo funciones de médico auxiliar. Por este motivo recibe la cruz de guerra y la medalla de Verdún. Ya en 1913 había sido preparador

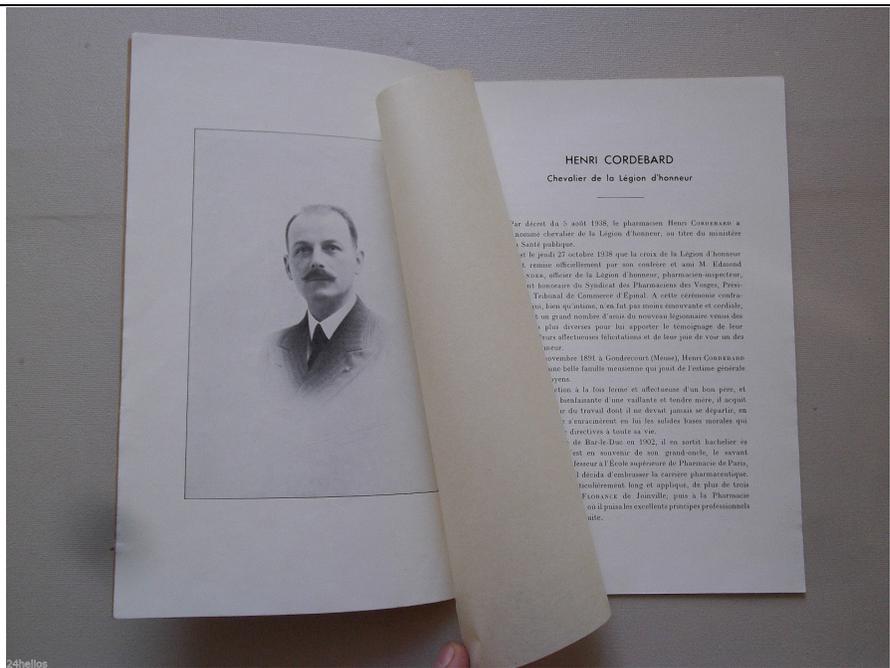
delegado (42) del curso de “Pharmacie chimique” en la Escuela de Farmacia de Nancy. Preparador de la Escuela de Farmacia de Nancy en 1919, a la que acude en noviembre de 1918 llamado por el profesor Louis Bruntz (1877-1944), encargado del curso de materia médica (43), titular de la cátedra desde 1911 y Director de la Escuela, con objeto de organizar un laboratorio militar de preparaciones galénicas. Cordebard, es jefe de trabajos prácticos de química y análisis químico desde 1919 a 1941. Durante estos años consagra su actividad de investigación a la búsqueda y estudio de las aplicaciones de la oxidación crómica a la determinación de alcohol. A estos trabajos se añaden otros de química mineral, orgánica, biológica y de toxicología. Doctor en Farmacia en 1922 con un trabajo sobre el empleo de la mezcla crómica en análisis químico. Encargado de curso complementario de análisis químico de 1927 a 1941. Caballero de la Legión de Honor en 1938 a propuesta del Ministerio de Salud (39). Movilizado como capitán farmacéutico en 1939-1940.

Tesis en Farmacia superior en 1941 sobre la oxidación crómica en análisis cuantitativo (44). Su método cromométrico de determinación de alcohol en sangre reemplaza a métodos empíricos, marcando el camino de las técnicas exactas y reproducibles, permitiendo la puesta a punto de un método oficial (38) de determinación aparecido en 1955. Encargado de cátedra de química analítica y toxicología en 1942, maestro de conferencias en 1946, y profesor honorario por decreto de 27 de febrero de 1950. Es también durante mucho tiempo farmacéutico de

la Casa departamental de Secours, y de la maternidad regional, e inspector de farmacia del Departamento de los Vosgos. Muere en Nancy en 1977.

Las condiciones de oxidación para la técnica del dicromato potásico oscilan entre calentamiento a 85 °C y reposo durante varias horas a 20 °C. Los resultados no son afectados por comparativamente largas variaciones de temperatura o de acidez. La velocidad de oxidación del etanol (17-18, 45) a ácido acético es proporcional a la concentración de etanol y a la de iones dicromato, y proporcional al cuadrado de la concentración de iones

hidrógeno. La reducción cuantitativa de dicromato por etanol puede lograrse a temperatura ambiente en un tiempo razonable, i.e. 10 minutos (23), si las concentraciones mínimas de ácido y dicromato son 5 y 0,3 M, respectivamente. La acidez sin embargo no puede incrementarse más en orden a evitar un incremento excesivo de la viscosidad, que origina una impedancia hidrodinámica. La reacción es completa si el exceso de dicromato es (46) más de un veinteavo de la cantidad inicial.



Figuras 3 (parte superior) y 4 (parte inferior). Henri Cordebard (1891-1977) en el Acto de entrega de la Legión de Honor (H. Cordebard, Discours Order de la Légion d'Honneur, Imprimerie Belger-Lavrault: Nancy-Paris-Strasbourg, 1939).

Las principales incertidumbres provenientes en la química de la oxidación del etanol por dicromato conciernen a (9, 47-49): i) la pureza del dicromato patrón; ii) la extensión de la reacción de oxidación; iii) la incertidumbre proveniente de la determinación del punto final de la valoración. En medios complejos (fluidos biológicos, bebidas alcohólicas), es necesario efectuar una separación preliminar del etanol por destilación, (micro)difusión o extracción por disolventes (16, 23), lo que no plantea ningún problema debido a su volatilidad.

3. DETERMINACIÓN DE FENOL

El fenol, conocido también como ácido carbólico, es un importante producto químico industrial (50) usado en la fabricación de resinas, madera contrachapada, plásticos y productos farmacéuticos. El fenol encuentra uso en aplicaciones médicas (51) como un desinfectante suave (mild). Se empleó ya en 1865 como antiséptico quirúrgico (52-53) por Lister, un médico escocés, de cuyo nombre derivó más tarde el nombre comercial de “Listerine”.

Formulaciones sencillas conteniendo fenol se han usado (54) en jabones germicidas, lociones y sprays aerosol. La actividad de la mayor parte de las sustancias germicidas se compara con (54-55) la de fenol como sustancia estándar. La máxima concentración de fenol y de sus sales alcalinas en jabones y champúes (56) se encuentra limitada por ley en el Reino Unido al 1%, calculada como fenol.

La mayor parte de las reacciones de bromación orgánicas analíticamente importantes implican la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno del fenol por átomos de bromo. En realidad son reacciones de sustitución electrofílica sobre el núcleo aromático (57), que son activadas por sustituyentes donadores de electrones. Podemos obtener de esta manera información tanto cualitativa como cuantitativa (58) en relación al compuesto. La bromación por fenol también suministra ejemplos importantes de cinética de disoluciones acuosa (59-62) y no acuosas (63).

El bromo se forma en reacciones estequiométricas entre bromato y bromuro en medio ácido (HCl), en frascos con tapón esmerilado para prevenir pérdidas de bromo debido a su volatilidad, $\text{BrO}_3^- + 5 \text{Br}^- + 6 \text{H}^+ = 3\text{Br}_2 + 3 \text{H}_2\text{O}$. La cantidad de bromato potásico utilizado determina la cantidad de bromo generado; un exceso de Br^- incrementa la disolución del bromo como ión tribromuro, Br_3^- . El bromato potásico es un sólido granular que puede ser exactamente pesado. El bromo liberado reacciona con el fenol presente en la muestra originando 2,4,6-tribromofenol



Se abre así la vía bien para el análisis (11) por pesado del producto bromado o para la determinación volumétrica de la cantidad de bromo consumida en la reacción de bromación. El método volumétrico es más satisfactorio, requiriendo de una valoración por retroceso ya que la reacción [2] es lenta y necesita su tiempo para proceder. El exceso de bromo se valora con un exceso de KI, y el yodo

formado se valora finalmente en una disolución patrón de tiosulfato sódico, conforme al método de Koppeschaar (64-67).

El método se encuentra todavía en uso (68, 51) y ha sido aplicado a una variedad de compuestos orgánicos. Tres tipos de errores se presentan (69): i) oxidación de sustancias fácilmente oxidables, i.e., o- y p-aminofenol; ii) precipitación incompleta de productos bromados, i.e., especialmente compuestos para sustituidos iii) reemplazo de algunos grupos tales como $-\text{COOH}$, $-\text{CHO}$, o $-\text{SO}_3\text{H}$, por bromo. Factores tales como el periodo de reacción y la cantidad de exceso de bromo deben regularse para evitar (12) resultados tanto bajos como elevados. El método de bromación es aplicable a la determinación de fenol y de cresol (70) en la mayor parte de los jabones comerciales. Kolthoff and Belcher (71) han revisado el desarrollo y la aplicación de este método clásico.

Willem Frederik Koppeschaar (1831-1909) (Figura 5) nace en Leiden y muere en La Haya. Estudia en la Universidad de Leyden (72), doctorándose el 8 de junio de 1867 con la tesis: “Sobre la determinación cuantitativa de ácido nítrico”. En 1868 fue nombrado profesor de química, zoología y botánica en la escuela de los ciudadanos mayores en La Haya, y desde 1874 a 1895 sólo de química. También fue director durante algunos años. Sus investigaciones se movían sobre todo en el área de la química analítica. Además del tema de su disertación, se pueden mencionar la determinación de fenol, y la separación y determinación de alcaloides chinchona (que no llegó a publicarse), determinación de sulfato de quinina y la de carbonato de magnesio en piedra caliza. Autor de varios libros de texto sobre la química, i.e., “Leerboek der Chemie”.



Figura 5. Willem Frederik Koppeschaar (1831-1909). <http://www.biografischportaal.nl/persoon/40181450>

Hans Heinrich Landolt (1831-1910), químico suizo (73-74) fue quien primero encontró que la reacción del fenol con bromo es satisfactoria tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo (11, 75-77), antes de que se aplicara con fines volumétricos. Landolt es descubridor de la reacción del reloj de yodo ($\text{HIO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_3$), autor de uno de los estudios cuantitativos más certeros sobre la ley de la conservación de la masa en las reacciones químicas (78), y fundador de la base de datos Börnstein. Fue profesor de química en la Academia de Agricultura y posteriormente profesor de la Universidad de Berlín. Los últimos trabajos de Landolt se situaron en el ámbito de la químico-física y su handbook de constantes en sus ediciones actualizadas están en uso hoy día (11).

4. COMENTARIOS SOBRE AMBAS REACCIONES

La determinación cuantitativa de etanol en muestras de sangre y orina se lleva a cabo (3, 79) en laboratorios clínicos y forenses, en conexión con ingestión de bebidas y legislación sobre ingestión, y condiciones patológicas (80) de los pacientes. El contenido de etanol es muy importante para la sensación bucal y el aroma (4) de las bebidas alcohólicas. Los métodos volumétricos, aunque populares hasta la década de 1970, han sido reemplazados casi enteramente por métodos enzimáticos y de cromatografía de gases (22). Los analizadores químicos de etanol en aliento ya no se encuentran en uso (81); están basados ahora en absorción infrarroja y posterior confirmación por GC y LC de ser necesario. La determinación de etanol en vino y licores es crítica en el control de calidad en la industria de la alimentación y puede también llevarse a cabo (82-83) por el método del dicromato. Los métodos de Corderbard (con destilación previa) y de GC son los dos métodos legales aprobados en Francia (84). El único método legal en análisis forense en casos de ingestión de alcohol por conductores en Bélgica, se basa (3) en la oxidación química. El método de Cordebard es también oficial (2) en Rumania.

Los métodos antiguos de análisis de fenol en mezclas derivadas de "alquitrán de hulla" no son específicos y determinan el contenido fenólico total. Estos métodos químicos por vía húmeda implican el aislamiento preliminar y destilación o extracción líquida seguido por volumetría o colorimetría. Las más recientes aplicaciones analíticas de fenoles están basadas en técnicas de separación cromatográficas. Sin embargo, los métodos de bromación se utilizan todavía para la determinación residual de fenol (85) en plásticos y resinas. Las valoraciones por desplazamiento con el uso de bromo se utilizan en ensayos farmacológicos (86-88) de fenoles y compuestos relacionados en diversas farmacopeas.

5. REFERENCIAS

1. Michalowski T, Asuero AG, Ponikvar-Svet M, Michalowska-Kazcmarczyk AM, Wybraniec S. Some examples of redox back titration. *Chem. Educator* 2014; 19: 1-6.
2. Dorubet D, Mircea C, Astarastoe V, Butnaru E. Validation of a GC/MS method for ethanol quantitative analysis using as internal standard tert-butanol. *Farmacia* 2011; 59 (5): 721-728.
3. Devleeschouwer N, Libeer JC, Martens FK, Neels H, van Damme M, Verstraete A, Deveaux M, Wallemeq PE. Blood alcohol testing: comparison of the performance obtained with the different methods used in the Belgian external quality assessment schemes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42 (1): 57-61.
4. Wang M, Choong Y-M, Su N-W, Lee M-H. A rapid method for determination of ethanol in alcoholic beverages using capillary gas chromatography. *J. Food Drug Anal.* 2003; 11 (2): 133-140.
5. Crowell EA, Ough CS. Research Note. A modified procedure for alcohol determination by dichromate oxidation. *Am. J. Enol. Vit.* 1979; 30 (1): 61-63.
6. Jain NC, Cravey RH. Analysis of alcohol I. A review of chemical and infrared methods. *J. Chromatogr. Sci.* 1972; 10 (5): 257-262.
7. Archer M, de Vos B-J, Viser MS. The preparation, assay and certification of aqueous ethanol reference solutions. *Accred. Qual. Assur.* 2007; 12 (3-4): 188-193.
8. Dubowski KM. Manual for Analysis of Ethanol in Biological Fluids, Report No. DOT-TSC-HHTSA-76,4, University of Oklahoma Health Sciences Center 1977; pp. 89-91.
9. King B, Lawn R. International interlaboratory study of forensic ethanol standards. *Analyst* 1999; 124 (7): 1123-1130.
10. Pilone GJ. Determination of ethanol in wine by titrimetric and spectrophotometric dichromate methods: collaborative study. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1985; 68 (2): 188-190.
11. Szabadváry F. History of Analytical Chemistry. Yverdon, Switzerland: Gordon and Breach 1992; pp. 254.
12. Chatten LG. (Ed.). *Pharmaceutical Chemistry, Vol. I, Theory and Application.* New York: Edward Arnold 1966; pp. 141-145.
13. Jacques KA, Lyons TP, Keksall DR. *The Alcohol Textbook.* 4th ed.; Nottingham: Nottingham University Press 2003.
14. Hawks RL, Chiang CN. *Urine Testing for Drugs of Abuse, NIDA Research Monograph Series 73;* Maryland: Rockville 1986; pp. 103.
15. Quan C, Li HM, Huang T, Zhang W, Ding Z-T, Shen YX. High-precision analysis of ethanol in bioethanol by gas chromatography with flame ionization detector. *Accred. Qual. Assur.* 2012; 17 (5): 535-541.
16. Seo H-B, Kim H-J, Lee O-K, Ha J-H, Jung K-H. Measurement of ethanol concentration using solvent extraction and dichromate oxidation and its application to bioethanol production process. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2009; 36 (2): 285-292.
17. Finlayson ME, Lee DG. Oxidation of ethanol by

- chromium(VI), a kinetics experiment for freshmen. *J. Chem. Educ.* 1971; 48 (7): 473-474.
18. Lanes MR, Lee DG. Chromic acid oxidation of alcohols: A simple experiment on reaction rates. *J. Chem. Educ.* 1968; 45 (4): 269-271.
 19. Bessonneau V, Thomas O. Assessment of exposure to alcohol vapor from alcohol-based hand rubs. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012; 9 (3): 868-879.
 20. Levine B. (Ed.). *Principles of Forensic Toxicology*, 3rd ed.; Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry 2010.
 21. Swift R. Direct measurement of alcohol and its metabolites. *Addiction* 2003; 98 (S2): 73-80.
 22. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Galichet LY. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Materials*; London, Chicago: Pharmaceutical Press 2002; pp. 8.
 23. Wilkinson L. Optimum conditions of the acid dichromate method for determining ethanol in body fluids. *Analyst* 1958; 83 (7): 390-396.
 24. Marquez A, Dueñas M, Serratos MP, Merida J. Formation of visitins and anthocyanin flavonol adducts during the red grapes drying. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60 (27): 6866-6874.
 25. Caputi A, Ueda M, Brown T. Spectrophotometric determination of ethanol in wine. *Am J. Enol. Vit.* 1968; 19 (3): 160-165.
 26. Nicloux M. Dosage de l'alcool éthylique. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1896; 43: 841.
 27. Roche J. Maurice Nicloux, 1873-1945, Titres et travaux scientifiques. Paris: Masson 1904.
 28. Rochat J. Le dosage de l'alcool éthylique sanguin: une modification de la méthode de Nicloux. *Helv. Chim. Acta* 1946; 29 (4): 819-830.
 29. Andréason R, Jones AW, Erik MP. Widmark (1888-1945): Swedish pioneer in forensic alcohol toxicology. *Forensic Sci. Int.* 1995; 72 (1): 1-14.
 30. Krause D, Wehner H-D. Blood alcohol/congeners of alcoholic beverages. *Forensic Sci. Int.* 2004; 144 (2): 177-183.
 31. Ricordel I, Pailler PM, Baquet C, Warnet JM. Le point analytique en matière d'alcoolémie. *Bull. Soc. Franç. d'Alcoolologie* 1990; 12 (3): 114-119.
 32. Friedemann TE. Chemical testing procedures for the determination of ethyl alcohol. *J. Am. Med. Assn.* 1959; 170 (1): 47-71.
 33. Jaulmes P, Mestres R. Dosages des alcools par oxidation. *Chim. Anal.* 1958; 40: 413-424.
 34. Vycudilik W. Historical development of expertise in forensic chemical analysis. General survey, illustrated by case studies from the Viennese Institute. *Fres. J. Anal. Chem.* 2000; 368 (6): 550-552.
 35. Cordebard H. Titrimetric determination of organic substances by chromic acid oxidation. Use of stable nitro-chromic solution. *J. Pharm. Chim.* 1939; 30: 236-272.
 36. Vaubourdolle M. *Toxicologie*, 3eme ed.; Wolters Kluwer S.A. 2007; pp. 205-206.
 37. Freund H. Henri Cordebard, un Pharmacien Célèbre. Vie, Oeuvre, Dosage de l'Alcool dans le Sang. Th. Dipl. D'Etat Dr Pharm. Univ. Nancy I, Fac. des Sciences Pharm. et biol. 1991.
 38. Labrude P. Henri Cordebard et le dosage de l'alcool dans le sang : Hélène Freund, Henri Cordebard, un pharmacien célèbre. Vie, œuvre, dosage de l'alcool dans le sang. *Revue d'histoire de la pharmacie* 1991; 79 (291): 484.
 39. Cordebard H. *Discours Order de la Légion d'Honneur*. Nancy-Paris-Strasbourg: Imprimerie Belger-Levrault 1939.
 40. Labrude P. Les pharmaciens des établissements hospitaliers de Nancy autres que le Centre hospitalier universitaire. *Revue d'histoire de la pharmacie* 1996; 84 (312): 123-125.
 41. Lafont O. *Dictionnaire d'Histoire de la Pharmacie, Société d'Histoire de la Pharmacie*. Paris: Pharmathèmes 2007.
 42. Labrude P. De quelques pharmaciens célèbres, aux noms sur des plaques de Rues ou ignorés par elles, a Nancy et dans l'agglomération nancéienne. *Bulletin des Académie et Société Lorraine des Sciences* 1997; 36 (4): 171-181.
 43. Labrude P. Le professeur Bruntz, la transformation des Ecoles supérieures de pharmacie en Facultés et la question de la création du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie. *Revue d'histoire de la pharmacie* 2000; 88 (328): 509-519.
 44. Cordebard H. L'oxydation chromique en analyse quantitative: essais de généralisation des dosages chromométriques des substances organiques, PhD Thèses, Société d'Impressions Typographiques 1941, pp. 405.
 45. Lee DG. Mechanism of the Chromic Acid Oxidation of Alcohols, PhD Thesis, Department of Chemistry, The University of British Columbia 1963.
 46. Guymon JF, Crowell EA. The chemical determination of alcohol in wines and spillage by dichromate. *J. Ass. Off. Agr. Chem.* 1959; 42: 393-398.
 47. Barwick VJ, Ellison SLR. Estimating measurement uncertainty using a cause and effect reconciliation approach. Part 2. Measurement uncertainty estimates compared with collaborative trial expectation. *Anal. Commun.* 1998; 35 (11): 377-383.
 48. King B. Review of the potential of titrimetry as a primary method. *Metrologia* 1997; 34 (1): 77-82.
 49. Williams A. Measurement uncertainty in chemical analysis. *Anal. Proc.* 1993; 30: 248-250.
 50. Hirano K, Masakatsu A. Phenolic resins -100 years of progress and their future. *React. Funct. Polym.* 2013; 73 (2): 256-269.
 51. Sweetman SC. (Ed.). *Martindale, The Complete Drug*

- Reference, 36th ed.; London: The Pharmaceutical Press 2009; pp. 1656-1657.
52. Brian H, Marguerite D. Why celebrate Joseph Lister? *Lancet* 2012; 379: E39-E40.
 53. Weimer WR. Lister Centennial. *J. Chem. Educ.* 1927; 4 (5): 666-668.
 54. Troy DB. (Ed.). Remington. *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ⁿ ed., Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005; pp. 1087-1088.
 55. Block JH, Beale JM. *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, Philadelphia, PA: 12th revised North American ed. 2010.
 56. Reynolds JEF. (Ed.). *Martindale, The Extra Pharmacopeia*, 29th ed.; London: The Pharmaceutical Press 1989; pp. 968.
 57. Burgot J-L. *Ionic Equilibria in Analytical Chemistry*. New York: Springer 2012; pp. 373-375.
 58. Trischler F. Quantitative determination of phenols by bromination surveyed from an unusual perspective. *Acta Pharm. Hung.* 2000; 70 (1): 19-22.
 59. Guo G, Lin F. The bromination kinetics of phenolic compounds in aqueous solutions. *J. Hazard. Mat.* 2009; 170 (2-3): 645-651.
 60. Gallard H, Pellizzari F, Croué JP, Leguve B. Rate constants of reactions of bromine with phenols in aqueous solutions. *Water Res.* 2003; 37 (12): 2883-2892.
 61. Clarke JR. The kinetics of the bromate-bromide reaction. *J. Chem. Educ.* 1970; 47 (11): 775-778.
 62. Burgess AE, Latham JL. Kinetics of fast brominations. A potentiometric study. *J. Chem. Educ.* 1969; 46 (6): 371-374.
 63. Cohen R, Matzek C, Schlossec S, Huber CO. Amperometric determination of phenol bromination kinetics. *J. Chem. Educ.* 1981; 58 (10): 823-824.
 64. Koppeschaar WF. Maassanalytischen Bestimmung des Phenols. *Z. Anal. Chem.* 1876; 15: 233-245.
 65. Koppeschaar WF. Volumetric determination of phenol. *Analyst* 1876; 1: 116-117.
 66. Koppeschaar WF. Analyse volumétrique du phénol. *Le Moniteur Scientifique* 1878; 20: 412-417.
 67. Koppeschaar WF. Volumetric estimation of phenol. *Journal of Chemical Society* 1877; 31: 746-747.
 68. Abdulkadir MQ. Proceeding bromometric phenol assay without starch indicator. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 2009; 18 (1): 72-75.
 69. Laitinen HA, Harris WE. *Chemical Analysis: an Advanced Text and Reference*, 2nd ed.; New York: McGraw-Hill 1975; pp. 371.
 70. AMC The determination of phenol in soaps. *Analyst* 1946; 71 (7): 301-305.
 71. Kolthoff IM, Belcher R. *Volumetric Analysis. Volume III. Titration Methods: Oxidation-Reduction Reactions*. New York: Interscience Publishers, Inc. 1957; pp. 534-539.
 72. NNBW. Willen Frederik Koppeschaar, *Nieuw Nederlandsch Biografisch Woordenboek*; <http://www.biografischportaal.nl/person/40181450>
 73. Oesper R. Hans Landolt (1831-1910). *J. Chem. Educ.* 1945; 22 (4): 158-162.
 74. Rinard G. Landolt, Hans Heinrich. *En Dictionary of Scientific Biography*, Vol. 7, New York: Charles Scribner's Sons 1973, pp. 619-620.
 75. Landolt H. Bromwasser als Reagens auf Phenol und verwandte Körper. *Berichte der deutschen Chemischen Gessellschaft* 1871; 4: 770-773; *Zeitschrift für analytische Chemie* 1872; 11: 93-96.
 76. Landolt H. Detection of phenol and bodies related thereto by means of bromine-water. *Chem. News* 1871; 24: 217.
 77. Prescott AB, Schimpf HW. *Organic Analysis: A manual of the descriptive and analytical chemistry of certain carbon compounds in common use*, 5th ed., New York: Van Nostrand 1901.
 78. Oesper R. Some famous balances. *J. Chem. Educ.* 1940; 17 (7): 312-322.
 79. Jones AW. Measuring alcohol in blood and breath for forensic purposes –a historical review. *Forensic Sci. Rev.* 1996; 8 (1): 13-44.
 80. Agapejev S, Vassilieff I, Curi PR. Alcohol levels in cerebrospinal fluid and blood samples from patients under pathological conditions. *Acta Neurol. Scand.* 1992; 86 (5): 496-500.
 81. Lister T. One Hundred Tried and Tested Experiments, *Classical Chemical Demonstration* 69. The 'Breathalyzer' Reaction. London: The Royal Society 1995; pp. 174-176.
 82. OIV – Organisation Internationale de la Vigne et du Vin, Resolution OENO 56-2000 V Wine Vineyards – Determination of the residual alcohol content.
 83. AOAC, Association of Official Analytical Chemists. *Official Methods of Analysis*, 16th ed.; Gaithersburg, MD: AOAC 1997; pp. 28.1-28.3.
 84. Goullé J-P, Lacroix C. Alcoolémie: aspects médico-légaux Blood éthanol in légal médecine. *Journal de médecine légale droit médical* 2000; 43 (1): 54-66.
 85. Gardziella A, Pilato LA, Knop A. *Phenolic Resins: Chemistry, Applications, Standardization, Safety, and Ecology*, 2nd ed.; Berlin: Springer-Verlag 2000; pp. 501.
 86. The United States Pharmacopeial Convention USP 32, NF 27, USP NF 2009 (Spanish translation), Vol. 2, pp. 2580.
 87. *British Pharmacopeia. Volume V*; Her Majesty's The Stationary Office. London: HMSO 2008; 1701-1702.
 88. Watson DG. *Pharmaceutical Analysis, a Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists*, 2nd ed.; Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone 2005; pp. 72.