

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE CIENCIAS



NUEVA SERIE

VOLUMEN XIII

NUMERO 1

OVIEDO

1 9 7 2

SUMARIO

	<u>Páginas</u>
<i>J. Solans Huguet</i> : Efecto de la simetría en las propiedades físicas de los cristales	3
<i>Guillermo Suárez Fernández</i> : Efecto de las temperaturas de subpaste- rización sobre microorganismos indicadores en el molusco lame- libranquio "tapes decussatus"	9
<i>Carlos López Castellani</i> : Cinética y mecanismo de descomposición del ácido 6-amino pinicilánico en disolución acuosa	19
<i>M. Mayor, J. Andrés y R. Carbo</i> : Algunas plantas de la vertiente leo- nesa de los puertos de Vegarada y San Isidro	141

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

REVISTA

DE LA

FACULTAD DE CIENCIAS



NUEVA SERIE

VOLUMEN XIII

NUMERO 1

OVIEDO

1 9 7 2

Depósito legal: O. 45 - 1958

IMPRESA Y LIBRERÍA "GRÁFICAS SUMMA"
Avenida del Mar, 7 y Dr. Casal, 2 - OVIEDO

EFECTO DE LA SIMETRÍA EN LAS PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS CRISTALES

POR

J. SOLANS HUGUET

Departamento de Cristalografía y Mineralogía. Oviedo

Los cristales se caracterizan por ser medios periódicos esencialmente anisótropos presentando simetría en grado variable. Estos hechos influyen en las propiedades físicas de los cristales, las cuales serán anisótropas, y la simetría provoca una reducción del número de constantes necesarias para definir una propiedad determinada. Los métodos existentes para la deducción de estas reducciones de coeficientes producidas por la simetría del cristal son generalmente basados en construcciones geométricas. En el presente trabajo se indica un método distinto basado en la teoría de grupos.

Conceptos fundamentales

Las propiedades físicas de los cristales aparecen conceptualmente al estudiar las interacciones entre distintos campos energéticos y el ente periódico que es el cristal. En la tabla I se indican diversas causas y efectos que producen variaciones de distintos tipos de energía.

TABLA I

Energía	Causa	Efecto
Gravitatoria	Gravedad	Peso
Mecánica	Esfuerzo	Deformación
Térmica	Temperatura	Entropía
Eléctrica	Campo eléctrico	Polarización eléctrica
Magnética	Campo magnético	Inducción magnética

Las relaciones existentes entre estas magnitudes nos definen las distintas propiedades estáticas del cristal. Así, una deformación aparece al aplicar sobre el cristal un esfuerzo mecánico, y con ello puede definirse una propiedad; el coeficiente elástico del cristal ($d \epsilon = c d\sigma$). Pero el mismo efecto se produce por actuación sobre el cristal de otras causas como una variación de temperatura, o sea, dilatación térmica ($d \epsilon = \alpha dT$); por la aplicación de un campo eléctrico, efecto piezoeléctrico ($d \epsilon = \delta dE$); o por la aplicación de un campo magnético, magneto-estricción ($d \epsilon = p dH$).

Las magnitudes que hemos definido como causas y efectos se representarán mediante distintos tipos de tensores; por ello las propiedades estáticas de los cristales se representarán por tensores de distinto rango. El calor específico, definido a partir de la entropía y la temperatura, ambas magnitudes escalares, será un escalar y por lo tanto quedará definido por un solo coeficiente. Mientras que la constante piezoeléctrica definida a partir de un vector, campo eléctrico, y de un tensor de segundo rango el tensor deformación, será una propiedad tensorial de tercer rango, necesitándose en el caso más general dieciocho coeficientes para definirla.

Fundamento del método propuesto

Las propiedades físicas de los cristales y la simetría de éstos se relacionan por las siguientes leyes:

- Los elementos de simetría que posee una propiedad cristalina, contienen los elementos de simetría del grupo puntual del cristal. (Principio de Neumann).
- Una propiedad de un cristal permanece invariante al aplicar los elementos de simetría del cristal. (Ley de Curie).

Estas dos leyes son completamente equivalentes, ya que la ley de Curie es una consecuencia del Principio de Neumann, pues la propiedad debe permanecer invariante para los elementos de simetría del cristal, ya que por el principio de Neumann sabemos que son también elementos de simetría de la propiedad.

Usando la terminología de la teoría de grupos, puede enunciarse el principio de Neumann del siguiente modo:

- El grupo puntual de simetría del cristal es un subgrupo del grupo puntual de simetría de cada una de las propiedades físicas del cristal.

Sea G_p el grupo puntual de simetría de la propiedad y $D(G_p)$ su representación fiel. Sea G_c el grupo puntual de simetría del cristal y $D_1(G_c)$, $D_2(G_c)$, ... $D_i(G_c)$ las representaciones irreducibles de dicho grupo puntual. Podemos escribir el principio de Neumann así:

$$G_c \subset G_p$$

en cuyo caso se cumple

$$D(G_p) = \sum a_i D_i(G_c)$$

siendo a_i números enteros que nos indican la multiplicidad con que intervienen en $D(G_p)$ los distintos $D_i (G_c)$. Pero sabemos por la ley de Curie que las propiedades físicas son invariantes con respecto a todos los elementos del grupo puntual del cristal; dicho en otras palabras, las únicas representaciones de G_c que intervienen en dicha suma son aquellas cuyos caracteres son todos iguales a $+1$, y que se indican mediante el símbolo A_1 . Por ello, la expresión anterior pasa a ser

$$D(G_p) = a A_1$$

siendo a un número entero que nos indica las dimensiones de la representación fiel de G_p y A_1 la representación irreducible del grupo puntual del cristal que sea simétrica con respecto a todas las operaciones de dicho grupo.

Lo anterior nos lleva a la siguiente conclusión:

- Serán nulos los componentes de los tensores que pertenezcan, para un grupo puntual dado, a representaciones distintas de la A_1 de dicho grupo.

Método de deducción

Como ejemplo del modo práctico de llevar la operación de cálculo de las reducciones producidas en los tensores por la simetría, lo indicamos para el grupo puntual mm que corresponde al grupo C_{2v} en notación de Schoenflies.

El grupo puntual mm está formado por las siguientes operaciones de simetría: la identidad (1), un giro de π radianes sobre el eje OZ (2_z), una reflexión sobre el plano normal a OX (m_x), y una reflexión sobre el plano perpendicular al eje OY (m_y). La representación fiel de dicho grupo puntual en el espacio de tres dimensiones será el siguiente grupo de matrices:

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

La tabla de caracteres se indica en la tabla II.

TABLA II

	1	2_z	m_x	m_y
A_1	1	1	1	1
A_2	1	1	-1	-1
B_1	1	-1	-1	1
B_2	1	-1	1	-1

En la tabla III se indican a qué representaciones pertenecen los distintos componentes de los tensores. Dicha tabla se ha obtenido para los componentes de un

vector, de la inspección de la representación fiel, ya que ésta corresponde a la suma del espacio de las X, más el espacio de las Y más el espacio de las Z. Para los demás tipos de tensores empleando de modo generalizado la siguiente fórmula:

$$\chi(x) \cdot \chi(y) = \chi(xy)$$

siendo χ el carácter de cada operación para la representación a que pertenecen x , y , xy .

TABLA III

x	1	-1	-1	1	B_1
y	1	-1	1	-1	B_2
z	1	1	1	1	A_1
x^4	1	1	1	1	A_1
y^4	1	1	1	1	A_1
xy	1	1	-1	-1	A_2
x^3y	1	1	-1	-1	A_2
x^3z	1	-1	-1	1	B_1
xy^3	1	1	-1	-1	A_2
y^3z	1	-1	1	-1	B_2
xz^3	1	-1	-1	1	B_1
yz^3	1	-1	1	-1	B_2
x^2y^2	1	1	1	1	A_1
x^2z^2	1	1	1	1	A_1
y^2z^2	1	1	1	1	A_1
x^2yz	1	-1	1	-1	B_2
xy^2z	1	-1	-1	1	B_1
xyz^2	1	1	-1	-1	A_2
x^2	1	1	1	1	A_1
y^2	1	1	1	1	A_1
z^2	1	1	1	1	A_1
z^4	1	1	1	1	A_1
xz	1	-1	-1	1	B_1
yz	1	-1	1	-1	B_2
x^3	1	-1	-1	1	B_1
y^3	1	-1	1	-1	B_2
z^3	1	1	1	1	A_1
x^2y	1	-1	1	-1	B_2
x^2z	1	1	1	1	A_1
xy^2	1	-1	-1	1	B_1
y^2z	1	1	1	1	A_1
xz^2	1	-1	-1	1	B_1
yz^2	1	-1	1	-1	B_2
xyz	1	1	-1	-1	A_2

Nótese que si bien el orden en que se tomen x , y , z influye en indicar cuál es el lugar de dicho término en la matriz representativa del tensor, dicho orden no influye en la determinación de la representación del grupo puntual del cristal a que pertenece dicho componente. De la simple inspección de la tabla III se obtienen las matrices representativas de las propiedades tensoriales.

Propiedad vectorial (0 0 z)

Propiedad tensorial de segundo rango

$$\begin{pmatrix} a & 0 & 0 \\ 0 & b & 0 \\ 0 & 0 & c \end{pmatrix}$$

Propiedad tensorial de tercer rango

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & a & 0 \\ 0 & 0 & 0 & b & 0 & 0 \\ c & d & e & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Propiedad tensorial de cuarto rango

$$\begin{pmatrix} a & b & c & 0 & 0 & 0 \\ b & d & e & 0 & 0 & 0 \\ c & e & f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & g & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & h & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & k \end{pmatrix}$$

siendo las letras en cada matriz coeficientes distintos.

Vemos, por lo tanto, que debido a la presencia del grupo puntual mm se reduce el número de coeficientes necesarios para definir una propiedad vectorial a uno, tres para la propiedad tensorial de segundo rango, cinco para la propiedad tensorial de tercer rango y nueve para la propiedad tensorial de cuarto rango.

BIBLIOGRAFIA

- A. V. SHUBNIKOV.—*Simmetriya i Antisimmetriya konechnyj figur*. Moscú (1951).
 J. S. NYE.—*Physical Properties of Crystals* Oxford (1957).
 A. NIGGLI.—*Cryptosymmetry and tensors Acta Crys 13, 1084* (1960).
 J. P. SERRE.—*Représentations linéaires des groupes finis*. Paris (1967).

EFFECTO DE LAS TEMPERATURAS DE SUBPASTERIZACION SOBRE MICROORGANISMOS INDICADORES EN EL MOLUSCO LAMELIBRANQUIO "TAPES DECUSSATUS"

POR

GUILLERMO SUAREZ FERNANDEZ

Profesor Adjunto de Microbiología en la Facultad de Veterinaria de León (Universidad de Oviedo)
y Profesor encargado de Microbiología Industrial en la Facultad de Ciencias
(Sección Biológicas, de León)

1. INTRODUCCION Y REVISION DEL TEMA

El papel que desempeñan los moluscos lamelibranquios en la transmisión de enfermedades de origen bacteriano (enterobacteriáceas) y vírico (enterovirus), es bien conocido, en especial por lo que se refiere a infecciones de carácter microbiano. Algunos aspectos relativos a procesos de naturaleza viral vehiculados por este tipo de alimentos, han sido considerados anteriormente por nosotros mismos (1).

El mecanismo de infección de los moluscos de la clase *bivalvia*, subclase *lamelibranchia*, se explica por su especial forma de nutrición, en relación con el grado de contaminación del medio en que viven.

1.1. *Recuerdo anatómico y nutrición de los bivalvos*

Los lamelibranquios son moluscos bivalvos, peliciópodos, acéfalos, con branquias laminares. Comprimitos lateralmente poseen una concha con dos valvas articuladas por medio de un ligamento articular.

Cabe señalar en ellos las siguientes partes (2):

- a) Manto, con dos lóbulos laterales; cada uno produce una valva.
- b) Pie en forma de hacha, con suela, excavador en lechos de arena, lodo e incluso rocosos.
- c) Sistema digestivo, que consta de saco gástrico provisto de estilete, intestino con asas visibles, ano o porción terminal y hepatopáncreas.

- d) Cavidad palial, limitada por una línea de inserción de la musculatura del manto en la concha y que sigue un trazo regular entre los músculos aductores o bien forma un seno por incurvación hacia dentro, punto de inserción de los músculos retractores de los sifones.
- e) Sifones tubulares, inhalante y exhalante, paralelos, de longitud variable, provistos de cilios a su entrada y en comunicación con las branquias y sistema digestivo.
- f) Branquias laminares, bien desarrolladas, con la función de acumular alimento, además de la respiratoria.
- g) Sistemas circulatorio y nervioso elementales.

Los bivalvos, en general, son alimentadores de filtro, en los que las branquias, cubiertas de moco, realizan, además de la función respiratoria, la de atrapar materiales alimenticios. Tanto el oxígeno como las partículas orgánicas llegan a las branquias a través de los sifones o tubos, que se extienden a través de las valvas entreabiertas, alcanzando una longitud de varios centímetros. Los cilios vibrátiles de los propios sifones provocan una corriente de agua continua.

El caudal de estos filtros vivientes fue determinado por Eyre (3) en dos litros por hora.

Las partículas más gruesas de sedimento que llegan a los filamentos branquiales son desplazadas por un sistema de cilios a lo largo de las branquias, hacia el pie y al borde ventral del manto. El sedimento más fino se mezcla con las secreciones de las glándulas hipóbranquiales.¹ En las branquias se realiza por tanto una clasificación por tamaños, siendo seleccionadas para la ingestión las partículas más finas.

El material rechazado por las branquias abandona la cavidad del manto por el sifón de descarga (4). Siendo ésta la explicación fisiológica, los moluscos contaminados podrían purificarse por sí mismos permaneciendo en aguas salobres sin contaminar y, en efecto, así es, como demostraron Dodgson (5) y Allen *et al.* (6), de tal manera que es suficiente una permanencia de cuarenta y ocho horas en agua de mar exenta de gérmenes para que los bivalvos queden libres de bacterias.

Las partículas destinadas a la ingestión (entre ellas los virus, probablemente), pasan, mezcladas con moco, de las branquias al surco alimenticio y al saco gástrico, provisto de un estilete o bastoncillo compacto, largo, llamado estilete cristalino, de naturaleza proteínica y revestimiento mucoide. Dicho estilete gira debido a la acción de los cilios del saco y se apoya por su extremo anterior en el escudo gástrico. Durante el proceso se liberan enzimas diversos pero no proteasas que digerirían al mismo estilete. La digestión de las proteínas es intracelular (4).

Al llegar a este punto se nos ocurre la siguiente pregunta: ¿Son realmente asimilados los virus, provistos de una cubierta de naturaleza lipoproteica? No existe

(1) Este mecanismo podría explicar las dificultades que se presentan en la depuración de moluscos contaminados por enterovirus.

información en la literatura respecto a este extremo y sería por demás interesante su aclaración para un perfecto conocimiento del papel de estos animales en la transmisión de enfermedades víricas, de las que es prototipo la hepatitis infecciosa.

1.2. *Desarrollo de los gérmenes patógenos en el agua de mar*

Las zonas en donde se crían las almejas, ostras, mejillones, etc., se encuentran próximas al litoral, y para la cría artificial en parques y viveros se eligen lugares en los que abunda la materia orgánica, a fin de obtener un crecimiento más rápido.

La materia orgánica se debe, generalmente, al vertimiento al mar de aguas residuales, cloacas y de riego y ello significa con frecuencia la contaminación bacteriana de las aguas marítimas costeras.

La contaminación se favorece, además, por circunstancias diversas. Si las cloacas desembocan en zonas de escasa profundidad y soplan los vientos de mar a tierra, la contaminación tiende a extenderse a lo largo de la costa.

Si es un río contaminado el que penetra en el mar, sus aguas, de menor densidad, se mantienen superficiales y próximas a la costa, siempre que el mar se halle en calma relativa.

Los gérmenes responsables de infecciones e intoxicaciones de origen alimentario no encuentran un medio idóneo para su desarrollo en un substrato hipersalino si se trata de enterobacteriaceas, pero no puede decirse lo mismo de las variedades del *Streptococcus faecalis* (enterococos) o del *Staphylococcus aureus*.

Se ha mencionado extensivamente la acción antagonica del plancton marino sobre las bacterias patógenas, pero estudios realizados con motivo de la presentación de brotes tóxicos o infecciones de este origen han demostrado la posibilidad de supervivencia de los agentes causales en el medio marino (7).

Los gérmenes encuentran una protección especial al sedimentarse sobre el lecho marino, rico en material orgánico (8) y en nuestro país se han realizado algunos estudios que prueban el anterior aserto, encontrando sobre la superficie de sedimentos marinos las especies *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* y *Salmonella typhosa* (9).

1.3. *Microflora de los moluscos lamelibranquios.*

Debe distinguirse entre la microflora normal y la patógena. La primera pertenece a los géneros *Pseudomonas* y *Flavobacterium*, principalmente. Menos frecuentes son las especies pertenecientes a los géneros *Micrococcus*, *Bacillus*, *Serratia* y *Sarcina*.

La flora patógena, accidental, está representada por enterobacterias (géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* y *Proteus*), enterococos (estirpes patógenas del *Streptococcus faecalis*), género *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*, muy poco frecuente

a no ser en los mares orientales) y *Clostridiaceos* (*Cl. perfringens*, de manera preferente).

El agua intervalvar, las branquias y el hepatopáncreas son las partes del molusco más ricas en gérmenes (10).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la celebración del simposio sobre productos de la pesca, celebrado en el mes de agosto de 1970 en Santiago de Compostela, coincidiendo con la V Semana Nacional Veterinaria, polarizamos nuestra atención sobre el tema "contaminación y purificación de moluscos" intercambiando amplia información con especialistas nacionales y extranjeros. Posteriormente y siguiendo orientaciones allí recibidas, hemos realizado una amplia revisión bibliográfica sobre el aspecto que nos ocupa, llegando a la conclusión de que se carece de la debida información acerca de las consecuencias de un tratamiento térmico moderado sobre la microflora de los moluscos comestibles. Frente a esta situación contrasta la extrema atención que se presta en nuestro país a la depuración de moluscos, con la creación de un sinnúmero de estaciones depuradoras de todo tipo.

La depuración, siempre que se realice con el debido control, supone un gran avance en el campo de la higiene alimentaria; ahora bien, no puede garantizar nunca, de manera absoluta, la ausencia de gérmenes patógenos en los moluscos, aspecto que se comprende mejor si recordamos su forma de nutrición.

Con la aplicación de temperaturas elevadas, se consigue, sin embargo, fácilmente, el saneamiento de los moluscos; pero un nuevo inconveniente hace su aparición; la consistencia, textura y sabor se modifican profundamente por medio de la cocción, en especial en algunas especies de más fina calidad, como ostras y almejas, cuyo consumo en fresco es la norma, o, al menos, frecuente.

La aplicación de la relación equivalente tiempo/temperatura propia de la pasterización (71,7° C durante 15 segundos a 62,8° C por espacio de 30 minutos), es posible a temperaturas aproximadas a 65° C durante un tiempo que permita la permutación térmica entre el cuerpo del molusco y el agua a temperatura constante; y, la textura, sabor y calidad del producto pasterizado se asemejan mucho más, evidentemente, a su estado fresco.

En realidad, el concepto de pasterización industrial sigue en todos los casos las ideas de Dahlberg (11), quien eligió un cierto número de combinaciones de tiempo y temperatura como norma de pasterización, basándose en la idea de que el efecto térmico de reducción microbiana es una función logarítmica del tiempo, para una misma temperatura y en el punto letal térmico del *M. tuberculosis*. En la

actualidad, se sigue considerando válido el primer principio, pero se estima, por lo que se refiere al segundo, que existen especies patógenas más resistentes que el propio bacilo tuberculoso, como es el caso de la *Coxiella burnetti*, y ello ha creado una tendencia a elevar las temperaturas de pasterización de algunos productos (leche por ejemplo) con el fin de mantener un margen razonable de seguridad por encima de los puntos letales térmicos de las bacterias patógenas más resistentes.

Pero por lo que respecta a los moluscos, revisadas las obras de Tanner y Tanner (12), Dack (13), Dewerry (14), Hobbs (15) y Rieman (16), entre otras, no se encuentra un solo caso en que se cite a los moluscos como vehículo de la infección tuberculosa humana, ni de la fiebre Q, cuyos agentes figuran entre los más resistentes, dentro del grupo de gérmenes patógenos.

En realidad, en el caso de los moluscos, el saneamiento por pasterización se reduce haciendo abstracción de los enterovirus, a la eliminación, de alguna manera, de las enterobacteriaceas patógenas y, posiblemente, de cocos patógenos (estafilococos y enterococos).

En armonía con estas ideas hemos conducido nuestra investigación a fin de contribuir al conocimiento de los efectos de las temperaturas de subpasterización sobre ciertos gérmenes indicadores, con los que se habían contaminado experimentalmente lotes de bivalvo *Tapes decussatus*.

3. MATERIALES Y METODOS

La parte experimental se planeó con arreglo a las siguientes bases:

- a) Selección de lotes de almejas (*Tapes decussatus*), uniformes, de tamaño medio, vivas, exentas de gérmenes coliformes y enterococos.
- b) Mantenimiento en agua salada, a la que se adicionaban cultivos de *Escherichia coli* y *Streptococcus faecalis*, por espacio de 24 horas.
- c) Control bacteriológico del grado de contaminación.
- d) Calentamiento a temperaturas de subpasterización en agua potable.
- e) Efecto de las temperaturas sobre el número de microorganismos viables.

3.1. Características de los lotes de almeja (*Tapes decussatus*) seleccionados.

Se eligieron almejas del Cantábrico, vivas, de 5 cm de longitud por 3,5 cm de anchura, aproximadamente. Los lotes eran de 15 unidades de las cuales cuatro se destinaban al análisis bacteriológico inicial (determinación del número de coliformes y enterococos) y ocho a la contaminación artificial, seleccionando en ambos casos los individuos que abrían sus valvas y extendían los sifones y pie en agua adicionada de cloruro sódico en la proporción de 40 gramos por litro.

3.2. Condiciones del medio acuoso de mantenimiento.

Se empleó agua potable de pozo artesiano, cuyas características analíticas fueron las siguientes:

Cloruro sódico	10 mg
Oxido de cal	35 mg
Oxido de magnesio	3 mg
Sulfatos	2 mg
Materia orgánica	2 mg

Se adicionó cloruro sódico en la proporción de 40 gramos por litro en un recipiente de acero inoxidable de 30 cm de longitud, 20 de anchura y 20 de altura, conteniendo ocho litros de agua en agitación suave por medio de un dispositivo en hélice de vidrio, accionado por circuito de agua a presión.

3.3. Estirpes microbianas utilizadas en la contaminación y modo de realizar ésta.

Se emplearon las cepas de ATCC *Escherichia coli* subsp. *communior* n.º 4.350 y *Streptococcus faecalis* n.º 7.080. Ambas cepas son catalogadas como patógenas y capaces de producir toxi-infecciones de tipo alimentario por lo que a su cualidad de gérmenes indicadores unen la de su poder infectante directo.

Después de cultivadas, en varios pases, en caldo de corazón de buey y cerebro de ternera, se sembraba una gota de cultivo de 18 horas a 37° C, extendiendo con varilla de vidrio acodada sobre la superficie de una placa de agar nutritivo. Se incubaban las placas sembradas con ambas cepas a la temperatura de 37° C por espacio de 24 horas y obteníamos por lavado de la superficie de siembra, con solución salina fisiológica, una suspensión microbiana que se diluía por comparación con los tubos opacimétricos de Brown hasta 10⁸ gérmenes por c.c.

De cada una de las estirpes se añadían 8 c.c. para los ocho litros de agua salada, con lo que la concentración microbiana por c.c. del medio líquido era de 10.⁵

Para contaminar las almejas se observaba el comportamiento fisiológico de los individuos del lote en agua salada durante dos horas y se dejaban ocho entre los de mayor vitalidad aparente (movimiento de sifones, pie y valvas, formación de estalactitas de moco), extrayendo otros cuatro para realizar las pruebas de enumeración de coliformes y enterococos, con el fin de anular o corregir el resultado de la experiencia si existía una contaminación previa. Los ejemplares de menor viveza se eliminaron de la experiencia correspondiente en todos los casos.

Colocados dos individuos en posiciones equidistantes sobre el fondo del recipiente se conectaba al grifo el dispositivo hidráulico de agitación suave, se añadían los cultivos y se mantenía la relación molusco/gérmenes contaminantes por espacio de 24 horas. En este momento se retiraban cuatro almejas para realizar un segundo conteo, o de referencia, y las cuatro restantes se sometían a las pruebas de calentamiento.

3.4. *Efecto de las temperaturas de subpasterización sobre el número de gérmenes viables.*

Esta característica ha de deducirse de la diferencia entre el grado de contaminación anterior y posterior al tratamiento térmico.

En todos los casos se emplearon para realizar los contajes los mismos medios de cultivo y técnicas.

- a) Enumeración de coliformes: Medio de Agar Bilis Rojo neutro Cristal violeta (DIFCO), distribuido en placas de Petri de 10 cm de diámetro. Siembra en superficie. Incubación de 48 horas a 37° C.
- b) Determinación del número de enterococos: Medio de Agar Maltosa Azida Tetrazolio. Distribuido en placas de Petri de 10 cm de diámetro previa siembra en el espesor. Incubación por espacio de 48 horas a 37° C. La preparación del medio se realizó de acuerdo con las especificaciones de Kenner *et al* (17).
- c) Gérmenes totales: Medio de Agar Triptona Glucosa (DIFCO). Distribuido en placas de Petri de 10 cm de diámetro previa siembra en el espesor. Incubación durante 48 horas a 37° C.

3.4.1. *Técnica y temperaturas de calentamiento.*

Las relaciones de tiempo/temperatura elegidas fueron:

57,2 grados centígrados durante una hora.

60 grados centígrados durante cuarenta minutos.

62,8 grados centígrados durante veinticinco minutos.

Estas condiciones de calentamiento pueden considerarse como temperaturas de subpasterización de acuerdo con el monograma cronométrico de Dahlberg (11).

Para cada relación térmica se siguieron cinco experiencias en idénticas condiciones.

El calentamiento se efectuó en un baño termostático de una sensibilidad de 0,1 grado centígrado, depositando cuatro almejas en el agua a la temperatura requerida. Finalizado el calentamiento se extraían los ejemplares mediante pinzas y tomándolos con un paño estéril se vaciaba todo su contenido en el vaso de triturar mediante el empleo de un cuchillito flameado previamente.

3.4.2. *Índice de contaminación del molusco y su determinación.*

Este ensayo, básico en nuestra experimentación, se realizó en las fases de molusco fresco, contaminado y sometido a calentamiento, utilizando los medios ya citados, para coliformes, enterococos y gérmenes totales.

La determinación se realizó sobre el total del contenido de las almejas, triturando en vaso de vidrio estéril, mediante agitador eléctrico de cuchillas, el material extraído del lote de cuatro ejemplares.

En la realización de diluciones y siembra se siguieron las técnicas recomendadas por Harrigan y Mc. Cance (18).

4. RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos en los contajes iniciales, y después de someter al molusco *Tapes decussatus* a condiciones experimentales de contaminación artificial, y a pruebas de calentamiento a 57,2° C durante 60 minutos, de 60° C por espacio de 40 minutos y de 62,8° C por un tiempo de 25 minutos se resumen a continuación en el siguiente cuadro:

Resumen de la medida de 25 determinaciones para cada microorganismo ensayado.

	Contam. natural	Contam. artificial	57,2° C	60° C	62,8° C
			60 min.	40 min.	25 min.
<i>Esch. coli</i>	4	5.10 ⁰	3.10 ³	2.10	0
<i>Str. jæccalis</i>	1	3.10 ³	4.10 ⁴	6.10 ²	0
Gérmenes totales	7	2.10 ¹²	10 ⁵	10 ⁴	3

Los resultados obtenidos parecen ciertamente esperanzadores en cuanto al posible empleo de temperaturas de subpasterización en el saneamiento de moluscos.

La temperatura de 62,8° C aplicada por espacio de 25 minutos reduce la microflora contaminante en más de seis ciclos logarítmicos, lo que permite garantizar la eliminación de las bacterias de origen entérico, ya que no parece posible, en condiciones naturales, una contaminación tan intensa en los lamelibranquios.

La textura y el sabor de la almeja en estas condiciones se asemeja a los propios del molusco vivo, en especial por lo que se refiere al sabor. Se observa únicamente una ligera retracción del cuerpo, con ligera pérdida del líquido y un tono de coloración algo más oscuro, caracteres éstos comprobados en lotes testigo sometidos a un proceso de calentamiento análogo.

El significado del presente estudio parece, por tanto, prometedor por cuanto la temperatura de 62,8° C no produce una desnaturalización de las proteínas y enzimas del cuerpo de la almeja fina (*Tapes decussatus*).

RESUMEN

Se realiza un estudio experimental, en condiciones artificiales de laboratorio sometiendo veinticinco lotes del molusco lamelibranquio *Tapes decussatus*, previamente contaminado con una estirpe de *Escherichia coli* (ATCC n.º 4.350) y otra de *Streptococcus faecalis* (ATCC n.º 7.080), a la acción de diversas temperaturas de subpasterización.

Se obtienen resultados prometedores en cuanto al empleo de temperaturas próximas a 63° C en el saneamiento del molusco, por cuanto éste conserva su sabor fresco al tiempo que la microflora contaminante pierde su vitalidad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SUÁREZ, G.: *Alimentaria*. 28: 11, 1969.
- (2) KAESTNER, A.: *Lehrbuch der Speziellen Zoologie, Band I*. Gustav Fischer Verlag Viena, 1964.
- (3) EYRE, J.: *J. Hyg. Camb.* 33: 1, 1933.
- (4) BARNES, R. D.: *Zoología de los Invertebrados*. Editorial Interamericana, S. A., 1969.
- (5) DODGSON, R. W.: *Proc. R. Soc. Med.* 31: 925, 1938.
- (6) ALLEN, L. A., THOMAS, G., THOMAS, M. C. C., WHEATLAND, A. B., THOMAS, H. N., JONES, E. E., HUDSON, J. y SHERWOOD, H. P.: *J. Hyg. Cam.* 48: 431, 1950.
- (7) HOBBS, B. C.: *Food Poisoning and Food Hygiene*. Edward Arnold, Londres, 1968.
- (8) PEDEMONTE, L.: *Medicamenta. Ed. Farm.* 262: 259, 1969.
- (9) LEGARDE, E., y CASTELLVI, J.: *Rapp. C.I.E.S.M.M. XVIII*. 626, 1965.
- (10) IBARS, A.: *Rev. San. Hig. Publ.* 34: 682, 1960.
- (11) DAHLBERG, A.: *Tec. Bull. No. 203*, N. Y. St. Agr. Exp. St., 1932.
- (12) TANNER, F. W. y TANNER, L. F.: *Foodborne Infections and Intoxications*. Champaigns. Illinois, The Garrad Press, 1953.
- (13) DACK, G. M.: *Food. Poisoning*. Chicago, The Universiti Chicago Press, 1962.
- (14) DEWBERRY, E. B.: *Food. Poisoning*. Londres, Leonard Hill, 1959.
- (15) HOBBS, B. C.: *Food Poisoning and Food Hygiene*. Londres, Edward Arnold, 1968.
- (16) RIEMAN, H.: *Food borne Infections and Intoxications*. New-York, Academic Press, 1969.
- (17) KENNER, B. A., CLARK, H. F. y KABLER, P. W.: *Appl. Microbiol.* 9: 15, 1961.
- (18) HARRIGAN, W. F. y Mc CANCE, M. E.: *Métodos de Laboratorio en Microbiología*. León, Academia, 1968.

CINETICA Y MECANISMO DE DESCOMPOSICION DEL ACIDO 6-AMINO PINICILANICO EN DISOLUCION ACUOSA

POR

CARLOS LOPEZ CASTELLANI

CAPITULO I

INTRODUCCION

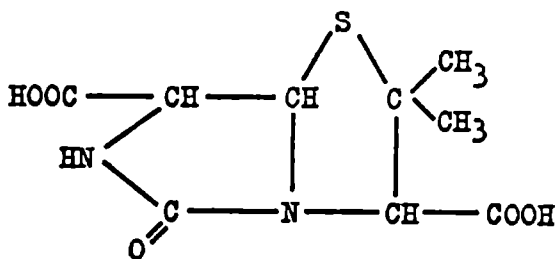
En 1953, Kato (7) publicó ciertas observaciones sobre la fermentación de penicilina sin adición de precursores demostrando que, en estas condiciones, se obtiene una "Penicilina imperfecta", es decir, sin ninguna propiedad antibiótica, pero capaz de actuar como sustrato frente a la penicilinasas, supuso que podría tratarse de un precursor de la penicilina, aunque no intentó aislarlo. Demain (2) confirmó la presencia del compuesto de Kato en fermentaciones con "Penicillium chrysogenum" sin precursor. Batchelor y col. (3) comprobaron la existencia de una discrepancia entre el ensayo químico y el biológico en las fermentaciones realizadas con "Penicillium chrysogenum" sin precursor y consideraron que tal discrepancia podía ser debida, al menos en parte, a la presencia de núcleos de la molécula de penicilina. Comprobaron que al extraer las penicilinas naturales del medio, empleando técnicas convencionales, quedaba en el caldo una sustancia que reaccionaba con el cloruro de ácido fenilacético para dar bencilpenicilina y, si se empleaba el cloruro de ácido fenoxiacético, fenoximetilpenicilina (Penicilina V). A partir de estos resultados, llegaron a la conclusión de que la sustancia debe contener el núcleo fundamental de penicilina, que consiguieron aislar y cristalizar para su posterior caracterización. Siguiendo la nomenclatura de Sheehan y col. (4), lo denominaron ácido 6-Aminopenicilánico. Su estructura comprende un doble anillo tiazolidín β -lactama, que corresponde al núcleo fundamental de todas las penicilinas.

Batchelor, Chain y Rolison (5), y Rolison (6) describen con detalle los métodos para detectar el ácido 6-Aminopenicilánico en fermentaciones carentes de pre-

mismas, realizados por diversos grupos de investigadores. Como resultado de intensos trabajos, el 6-APA fue obtenido así simultáneamente en cuatro laboratorios diferentes: (9), (10), (11) y (12). Se encontraron dos tipos distintos de enzimas capaces de desacilar penicilinas: el primero, ampliamente distribuido entre diversos tipos de actinomicetos, hongos filamentosos y ciertas levaduras, hidroliza rápidamente la pentil, la heptil y la fenoximetilpenicilina; en cambio, lo hace muy lentamente si el sustrato es la bencilpenicilina. El segundo tipo de enzima es de origen bacteriano, se encuentra principalmente en los géneros *Escherichia* y *Alcaligenes*, desacila muy rápidamente la bencilpenicilina y lentamente la fenoximetilpenicilina.

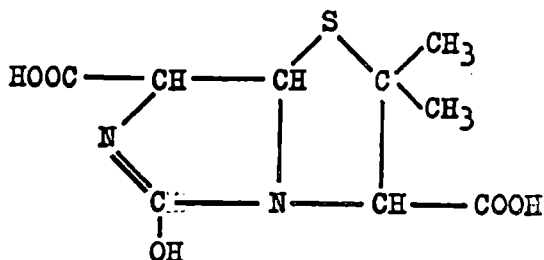
La preparación del 6-APA, por métodos microbiológicos, ofrece serias dificultades, tales como la posible contaminación con sustancias formadoras de penicilinas, que originan la ruptura del anillo β -lactámico de la penicilina de partida para dar el correspondiente ácido penicilinoico. En la actualidad, se va generalizando la obtención de 6-APA por métodos químicos basados primeramente en la protección del grupo carbonilo de la penicilina, al ser esterificado en medio anhidro, al objeto de poder actuar sobre el grupo amido de la cadena lateral para formar un aminoéter que, por hidrólisis, proporciona el 6-APA.

El 6-APA es un sólido blanco, no higroscópico, que funde con descomposición a 208-209° C; es ópticamente activo, aunque la rotación depende del pH, particularmente en el intervalo ácido; la valoración electrométrica nos indica un grupo ácido de pK_1 2,3 aproximadamente, y un grupo amino débilmente básico de pK_2 de alrededor de 5,1. Entre sus propiedades cabe destacar el hecho de que se destruye por las bases fuertes (como todas las penicilinas) pero, debido a su estructura, es relativamente estable en disolución ácida. Aunque el 6-APA es un sustrato para la penicilinas, es más resistente a la acción de este enzima que la propia penicilina G. Al grupo amino se atribuye la mayoría de las reacciones que tienen lugar en disolución acuosa, a pH neutro. Grant y col. (13) indican la formación de polímeros en disoluciones concentradas de 6-APA. Batchelor (14) y Johnson (15) descubren que el 6-APA reacciona con el dióxido de carbono, formando un compuesto de la siguiente fórmula estructural:

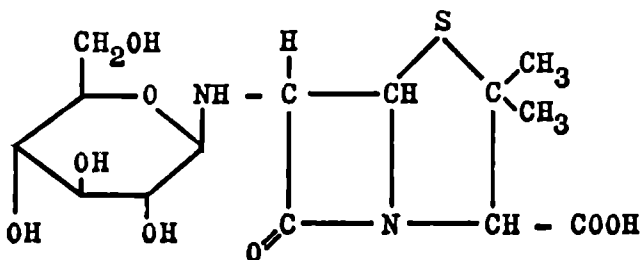


Este nuevo compuesto es el ácido 3,3-dimetil-8-oxo-4-tio-1,7-diazobicyclo (3,3,0)-octano-2,6-dicarboxílico, cuya fórmula empírica es $C_9H_{12}N_2O_5S$, y su peso

molecular 260,26. Aunque este compuesto se presenta principalmente según la estructura anteriormente indicada (un cetotautómero), también puede existir en la forma enólica, de fórmula:



Moss y ccl. (16) han encontrado que el 6-APA reacciona con azúcares reductores, a temperatura ambiente y pH neutro, dando lugar a derivados que son, probablemente, compuestos N-glucosídicos del 6-APA. La presencia de estas cadenas laterales glucosídicas no solamente protege al anillo β -lactámico de la hidrólisis por penicilinasas, sino que también hace decrecer, de forma sustancial, la actividad antibacteriana que exhiben las disoluciones concentradas de 6-APA, en una relación de actividades de glucósido-6-APA y 6-APA de 1:230 frente al *B. subtilis*, como podría esperarse de compuestos de estructura:



I.2. *Descomposición del ácido 6-Aminopenicilánico en disolución acuosa.*

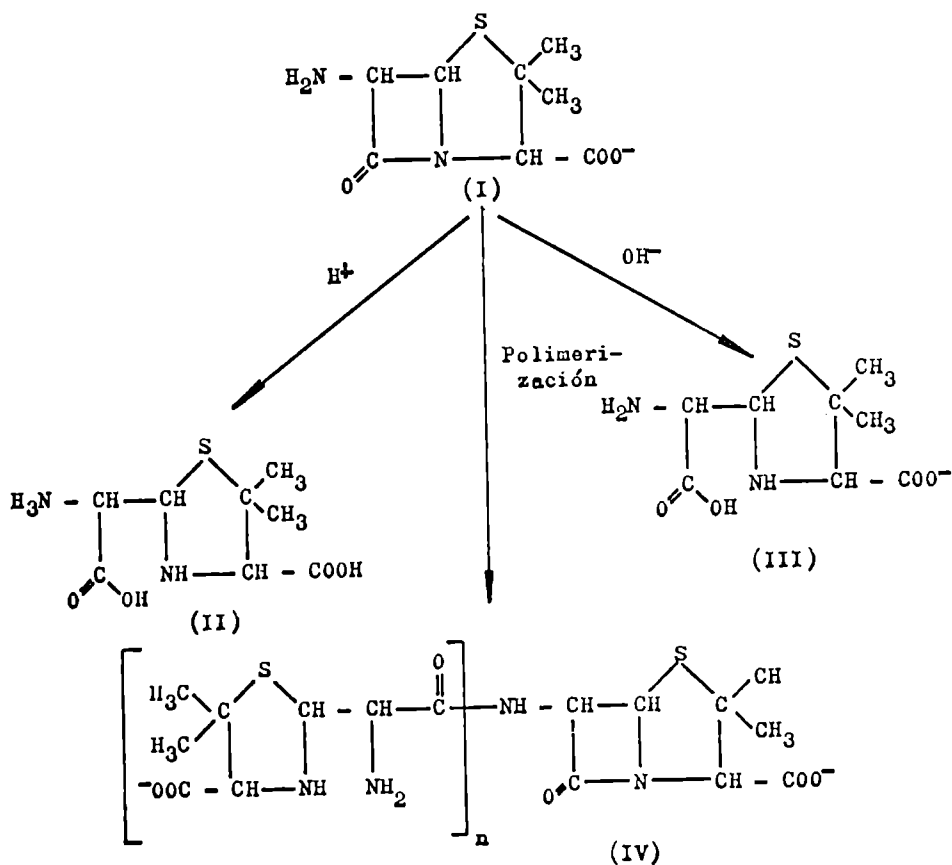
El ácido 6-Aminopenicilánico en disolución acuosa (I) es susceptible de ser atacado por reactivos nucleófilos, produciéndose la apertura del anillo β -lactámico. El ejemplo más simple es la reacción con iones hidroxilo, que da lugar a la sal de un β -aminoácido dicarboxílico, "Acido Penicico" (III). En disolución diluida esta reacción es rápida y cuantitativa, constituyen el fundamento de diversos métodos analíticos (17), (18), (19).

Debido a que el ácido 6-Aminopenicilánico no contiene cadenas laterales, no puede sufrir transformaciones intramoleculares para formar ácido penicénico o ácido penílico y, por esta razón, es relativamente estable frente a los ácidos. En medio ácido, empleando el reactivo de Pan (20) —ácido arsenomolibdico-cloruro

mercúrico—, Dennen y col. (21) comprueban la transformación del 6-APA a Acido Penicílico protonizado (II). El reactivo se reduce a “azul de arsenomolibdeno” y la reacción puede seguirse midiendo la absorción a 800 mμ.

La reacción más importante del 6-APA es, desde luego, su acilación para dar penicilinas. Un caso especial de N-acilación es el ataque nucleofílico de un grupo amino primario de una molécula de 6-APA sobre el anillo β-lactámico de otra molécula, formando poliamidas (IV). Grant y col. (22) observan esta reacción en disoluciones acuosas neutras de 6-APA y también en disoluciones reguladoras de fosfatos mantenidas en reposo algunos días a temperatura ambiente. La ruptura del anillo β-lactámico se comprueba por la desaparición de la banda 5,6-5,7 μ en espectro infrarrojo y la disminución de su capacidad de reacción frente a la hidroxilamina a pH neutro. La formación de enlaces de amina monosustituída provoca la aparición de bandas de absorción a 6,0 y 6,6 μ

El peso molecular del polímero, calculado a partir de los grupos β-lactama residuales, es 1.770, siendo 1.570 el encontrado por valoración de los grupos amino primarios; o que indica que el péptido está formado por la unión de siete a ocho



unidades de 6-APA. Por otro lado, Batchelor y col (23) encuentran que en disoluciones más diluidas, o para tiempos más cortos, se obtiene una mezcla de polímeros de menor peso molecular, de los cuales el componente más sencillo ($n = 1$), es biológicamente activo.

I.3 *Bibliografía sobre la descomposición del ácido 6-Aminopenicilánico.*

El único trabajo de tipo cinético es el de Dennen (24), el cual sigue la descomposición del ácido 6-Aminopenicilánico midiendo la pérdida del anillo β -lactámico, en disoluciones acuosas a pH neutro y básico, a diversas temperaturas, al hacer reaccionar la molécula de 6-APA con una disolución neutra de hidroxilamina para dar hidroxamato, seguida del desarrollo de color con cloruro férrico (25).

Las concentraciones de 6-APA empleadas están comprendidas entre 0,5 y 0,92 M; los pH entre 5,8 y 10, y las temperaturas entre 60 y 90° C. El autor encuentra que, entre pH 5,9 y 6,6 la cinética de descomposición es de primer orden, siendo de órdenes más elevados a pH superiores. La máxima estabilidad de la molécula, a todas las temperaturas examinadas, se encontró a pH 8, aproximadamente.

En determinadas condiciones, se forman productos de polimerización fácilmente detectables por absorción en el espectro ultravioleta. El producto descompuesto presenta un máximo de absorción a 304 m μ , mientras que el Acido Penicico apenas tiene absorción a esta longitud de onda.

Las disoluciones reguladoras empleadas en el trabajo fueron de fosfatos y de hidroximetil-aminometano (TRIS) en sus respectivos intervalos, siendo su concentración inicial sistemáticamente el doble de la concentración inicial de 6-APA.

No se determina ni se aísla el efecto producido por los componentes de estas disoluciones, ni se tiene en cuenta la influencia de las sales neutras en la velocidad de descomposición al no realizar los experimentos a fuerza iónica constante.

Parece, pues, conveniente profundizar en el estudio cinético de tal descomposición, y objeto de la presente Memoria es estudiar la estabilidad del ácido 6-Aminopenicilánico en disolución acuosa, en función del pH y de la temperatura, así como la influencia catalítica de los distintos aniones empleados, para fijar cada uno de los pH del intervalo, así como el efecto salino primario. Finalmente, se pretende encontrar las ecuaciones que permitan predecir la estabilidad del ácido 6-Aminopenicilánico en disolución acuosa, en función del pH y de la temperatura.

CAPITULO II

TECNICA EXPERIMENTAL

II. 1.—*Método analítico.*

La concentración de 6-APA en disolución, a las distintas temperaturas y pH estudiados, se ha determinado iodométricamente, de acuerdo con la técnica de Oerlenblad (26), introduciendo algunas modificaciones en la adaptación del método (27).

El procedimiento empleado es el siguiente: se toman dos Erlenmeyers con tapón esmerilado, de 125 cm³ de capacidad. A cada uno de ellos se le añaden 4 cm³ (1,53 mg) de la disolución problema de la sal sódica del ácido 6-Aminopenicilánico. Al primero de los Erlenmeyers (Ensayo) se le añade 1 cm³ de hidróxido sódico 1N y se deja a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al final de este tiempo, se neutraliza con 1 cm³ de ácido clorhídrico 1N y se añaden 5 cm³ de disolución reguladora de ftalato ácido de potasio de pH 4,5 y 10 cm³ de iodo 0,01N (recientemente preparado a partir de una disolución de tiosulfato sódico 0,1N), empleando almidón como indicador.

Al segundo Erlenmeyer (Blanco) se le añade directamente la disolución amortiguadora y la de iodo, valorando el exceso de iodo con tiosulfato sódico 0,01N, como en el caso anterior.

Las disoluciones de los reactivos se preparan de la siguiente forma:

a) Tiosulfato sódico 0,1N.

Se disuelven 50 g de tiosulfato sódico y 400 mg de carbonato sódico en agua destilada, en un matraz aforado de dos litros. Se deja dos días antes de su empleo y se valora frente a una disolución de 2 g de ioduro potásico, disueltos en 10 cm³ de una disolución valorada de iodato potásico 0,1N, acidulada con 3 cm³ de ácido clorhídrico al 50 %.

b) Iodo 0,1N.

Se disuelven 26 g de iodo y 72 g de ioduro potásico en la menor cantidad de agua posible y, a continuación, se enrasa con agua destilada hasta dos litros.

Se valora mediante el tiosulfato sódico 0,1N, empleando almidón como indicador.

c) Disolución reguladora de ftalato ácido de potasio de pH 4,5.

Se pesan 60 g de ftalato ácido de potasio, se disuelven en 500 cm³ de agua, se añaden 80 cm³ de hidróxido sódico 0,1N y se completa con agua destilada hasta un litro en un matraz aforado.

II. 2. *Preparación y características de los compuestos utilizados.*

Los reactivos empleados, tanto en la preparación de las mezclas reguladoras como en las disoluciones valoradas, son de la máxima pureza. En general, se han utilizado productos puros para análisis, de la casa "MERCK".

a) Bencilpenicilina potásica.

Se utilizó como materia prima para la síntesis del 6-APA, bencilpenicilina procedente de "ANTIBIOTICOS, S. A.", de una pureza del 99,6 %, controlada por nosotros mediante los métodos iodométrico y biológico.

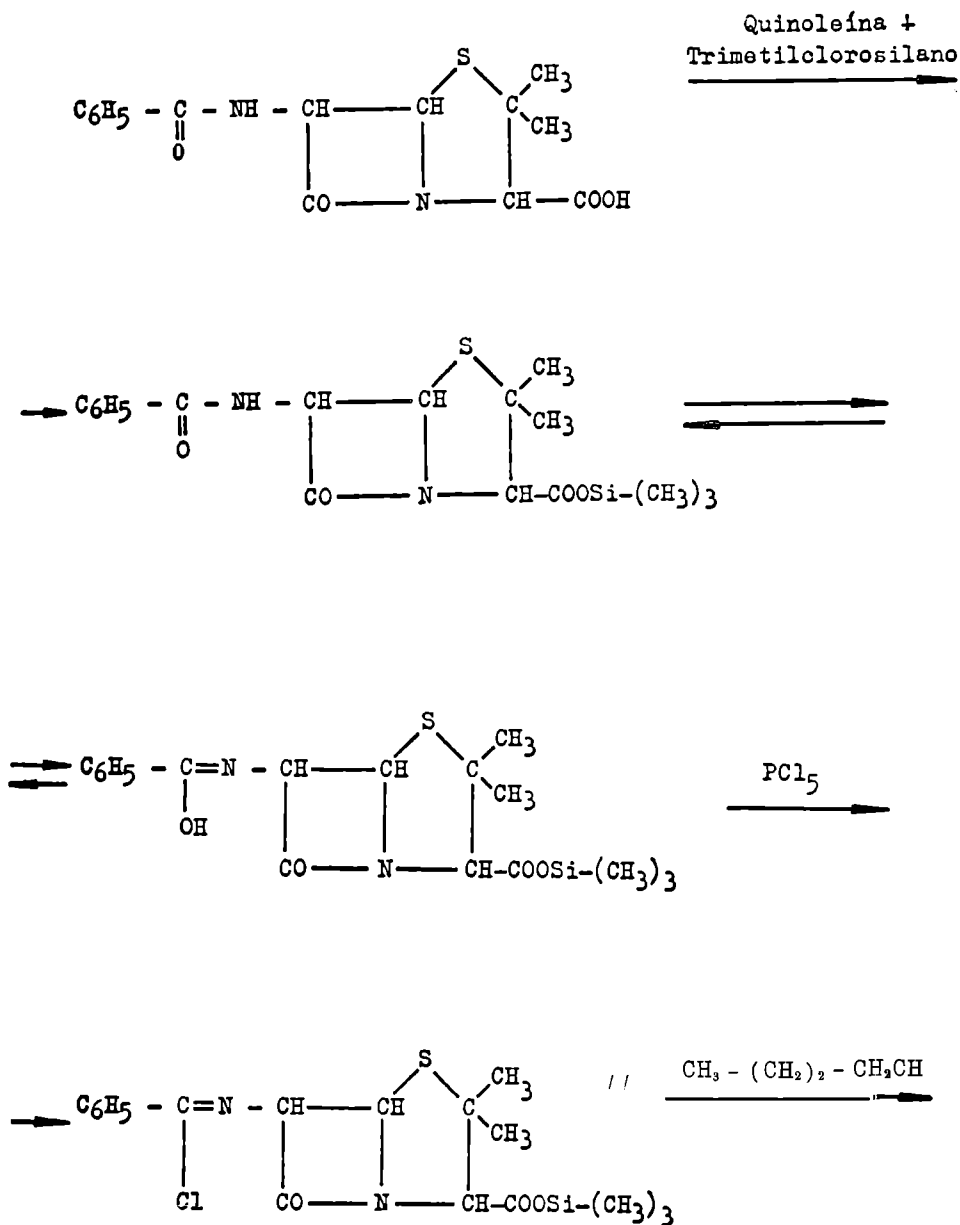
b) Acido 6-Aminopenicilánico (28).

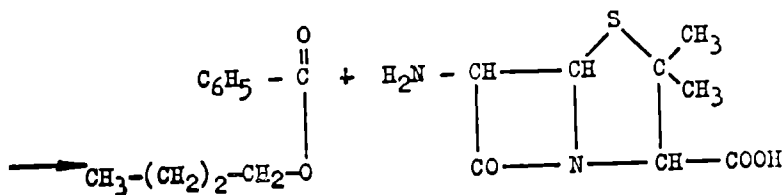
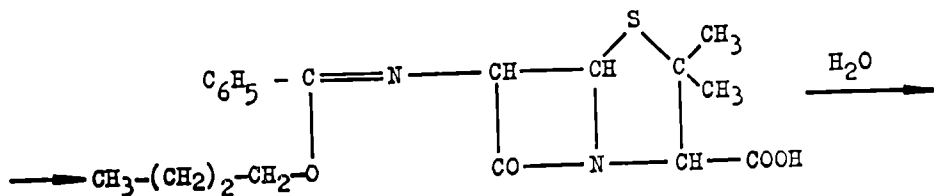
En un matraz de cuatro bocas, de un litro de capacidad, provisto de agitador, termómetro, embudo de adición, refrigerante y baño exterior de enfriamiento, se suspenden 29,8 g (0,08 moles) de bencilpenicilina potásica en 300 cm³ de cloroformo. A continuación, y manteniendo la agitación, se añaden, sucesivamente, 32 cm³ (0,271 moles) de quinoleína y 14,5 cm³ (0,116 moles) de dimetilclorosilano; este último reactivo se adiciona lentamente, manteniendo la temperatura entre 20 y 26° C. Después de agitar durante 40 minutos, se enfría la suspensión a -25° C. A esta temperatura se añaden 18 g (0,0866 moles) de pentacloruro de fósforo. Después de un período de reacción de tres horas, se añaden 200 cm³ de n-propanol con fuerte agitación, pero de tal forma que la temperatura no sea nunca superior a -20° C. Después de un período de reacción de dos horas, se añade, con agitación, la mezcla reaccionante sobre 175 cm³ de agua, y se mantiene el pH a 4,0 empleando bicarbonato amónico. Después de doce horas a 4° C, se filtra y se lava, primero con 65 cm³ de una mezcla de metanol-agua al 50 % y, finalmente, con 70 cm³ de acetona. Después de secado el producto así obtenido, en estufa de vacío a 35° C, se obtuvieron 13,85 g de ácido 6-Aminopenicilánico.

c) Sal sódica del ácido 6-Aminopenicilánico.

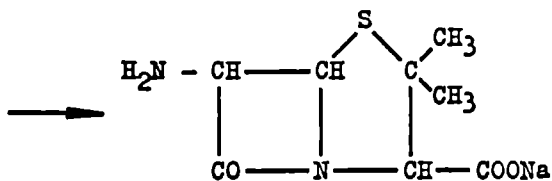
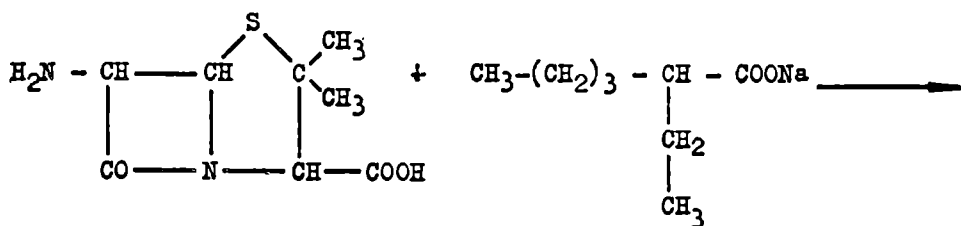
En un reactor de un litro de capacidad, provisto de termómetro, agitador, dispositivo de adición y baño exterior de enfriamiento, se suspenden 18,2 g (0,08 moles) de ácido 6-Aminopenicilánico en 380 cm³ de cloruro de metileno. A continuación, se añaden 23,7 cm³ de Trietilamina hasta disolución completa. Manteniendo la agitación, se baja la temperatura a 5° C y se adicionan 66 cm³ de una disolución de 2-Etilhexoato sódico al 40 % en butanol; después de tres horas de agitación, los cristales formados se separan por filtración, se lavan con 50 cm³ de cloruro de metileno y se secan a 60° C y 1 mm Hg de presión, obteniéndose 18 g de sal sódica del ácido 6-Aminopenicilánico.

El esquema de las reacciones que tienen lugar es el siguiente:





(6-APA)



6 Amino penicilinato sódico

La pureza del producto así obtenido se comprobó por:

- a) Determinación de nitrógeno.
- b) Valoración iodométrica.

En el primer caso, la determinación nitrógeno se hizo por medio de un micro Kjeldhal. En una serie de determinaciones, el valor medio encontrado fue 11,78 % de nitrógeno, siendo 11,77 % el valor teórico.

La pureza química del producto fue determinada iodométricamente, encontrando, para una serie de valoraciones, una pureza del 99,8 %.

El producto tiene una humedad del 0,1 %, determinada por el método de Karl Fischer, lo que supone una pureza del 99,9 % para la sal sódica del ácido 6-Aminopenicilánico.

II. 3. *Valoración del ácido 6-Aminopenicilánico en presencia de sus productos de descomposición.*

Para contrastar el método iodométrico en el estudio de la cinética de descomposición de la sal sódica del 6-APA, en medio acuoso, es necesario estudiar sus límites de validez cuando están presentes los productos de descomposición. Con este objeto, se han preparado una serie de disoluciones que tienen proporciones diferentes de 6-APA sódico y de sus productos de descomposición, tanto en medio ácido como en medio básico.

Se obtuvo primero una disolución de los productos de descomposición del 6-APA sódico en medio ácido, para lo cual se pesan 63 mg del mismo disolviéndolos en 80 cm³ de agua destilada; se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 5N y se enrasa a 100 cm³ con agua destilada en matraz aforado. La disolución se mantuvo a 35° C durante cuarenta y ocho horas, comprobándose después, mediante iodometría, que no contenía 6-APA sin degradar.

Distintas porciones de esta disolución se mezclan con los volúmenes adecuados de la disolución de 6-APA sódico, recientemente preparada, disolviendo 63 mg de la misma en 100 cm³ de agua destilada. De esta forma se consiguen una serie de disoluciones que contienen 6-APA en presencia de sus productos de descomposición en medio ácido, de tal manera que en todas ellas la suma de las concentraciones de 6-APA, sin descomponer y descompuesto, siempre es la misma.

Los valores hallados en las determinaciones realizadas se recogen en la tabla I.

TABLA I

Determinación de 6-APA en presencia de sus productos de descomposición en medio ácido.

6-APA puesto mol . l ⁻¹ × 10 ⁴	6-APA degra- dado puesto mol . l ⁻¹ × 10 ⁴	6-APA hallado mol . l ⁻¹ × 10 ⁴	% 6-APA
10,00	0,00	10,00	100,0
9,00	1,00	8,97	99,6
8,00	2,00	7,92	99,2
7,00	3,00	6,94	99,2
6,00	4,00	5,95	99,3
5,00	5,00	5,02	100,2
4,00	6,00	4,04	100,9
3,00	7,00	3,08	102,5
2,00	8,00	2,25	112,5

Esta tabla muestra que el método analítico empleado da resultados satisfactorios para la valoración del 6-APA en presencia de sus productos de descomposición en medio ácido.

Cuando el 6-APA está presente en menos de un 20 % de la muestra tomada para la valoración, los valores comparativos entre las cantidades puesta y hallada comienzan a mostrar una diferencia mayor. En nuestro caso, al operar en medio ácido, se han despreciado los análisis correspondientes a porcentajes de 6-APA inferiores al 25 %.

De la misma manera se preparó otra disolución que contenía el 6-APA y sus productos de degradación en medio básico. La disolución que contenía los productos degradados se obtuvo pesando 63 mg de 6-APA sódico, disolviéndolos en 50 cm³ de agua destilada, añadiendo después 50 cm³ de hidróxido sódico 0,1N y dejándolos veinte minutos a temperatura ambiente. Se neutralizó después a pH 6,5 con ácido clorhídrico 5N y se enrasó a 100 cm³ en un matraz aforado. Una vez comprobado que el 6-APA estaba completamente descompuesto, se mezclaron partes alícuotas de esta disolución con distintos volúmenes de otra, recientemente preparada, que contenía 63 mg de 6-APA sódico en 100 cm³.

Los resultados obtenidos para una serie de mezclas de 6-APA sódico y sus productos de degradación en medio básico están indicados en la tabla II.

Como puede observarse, aparece una ligera dispersión cuando más del 90 % de los productos de degradación están presentes en la muestra y, por consiguiente, los errores del método son despreciables con tal de mantener las condiciones de desactivación dentro de los márgenes expresados.

TABLA II

Determinación de 6-APA en presencia de sus productos de descomposición en medio básico.

6-APA puesto mol. l. ⁻¹ × 10 ⁴	6-APA degradado mol. l. ⁻¹ × 10 ⁴	6-APA hallado mol. l. ⁻¹ × 10 ⁴	% 6-APA
10,00	0,00	10,00	100,0
9,00	1,00	8,96	99,6
8,00	2,00	7,97	99,4
7,00	3,00	6,98	99,5
6,00	4,00	6,04	100,5
5,00	5,00	5,02	100,2
4,00	6,00	3,97	99,2
3,00	7,00	2,96	98,6
2,00	8,00	2,06	102,5
1,00	9,00	1,06	106,0

II. 4. *Disoluciones reguladoras.*

Con objeto de poder fijar el pH en cada experimento y mantenerlo constante durante el proceso de descomposición del 6-APA, se han utilizado disoluciones reguladoras en todos los ensayos. Se han empleado las siguientes:

Disoluciones reguladoras de ácido clorhídrico, cloruro sódico: (pH = 1 — 1,5).

Disoluciones reguladoras de ácido fosfórico, fosfato monosódico, cloruro sódico: (pH = 2,00 — 3,90).

Disoluciones reguladoras de ácido fosfórico, fosfato disódico, cloruro sódico: (pH = 6,00 — 8,00).

Disoluciones reguladoras de ácido acético, acetato sódico, cloruro sódico: (pH = 3,40 — 5,00).

Disoluciones reguladoras de ácido bórico, borato sódico, cloruro sódico, (pH = 7,80 — 9,10).

Todas las disoluciones se preparan calculando previamente las concentraciones de las especies químicas que intervienen, a partir del pK aparente de los ácidos minerales presentes en la disolución. Los valores de los pK' de dichos ácidos se tomaron de la literatura (29) para las temperaturas correspondientes y a fuerza iónica 0,5.

Los valores del pH se han medido siempre con un pH-metro Beckman GS, que permite apreciar centésimas de pH. En medio fuertemente básico, los pH ini-

ciales han sido determinados con el mismo aparato, equipado con electrodo especial para medidas en medio alcalino.

II. 5. *Aparatos.*

pH-metro Beckman GS.

Termostato de agua "GERMAN WEBER", Mod. Tecam, provisto de termómetro contrastado y que permite obtener una constancia de temperatura en $\pm 0,05^\circ\text{C}$.

Microbureta "AFORA" con certificado de garantía núm. 106.245, de 10 cm^3 , graduada en centésimas, con error máximo de $0,01\text{ cm}^3$ y contrastada por pesada a 20°C .

Espectrofotómetro de la casa "PERKIN-ELMER", Mod. 457.

Espectrofotómetro Beckman DK-2.

II. 6. *Datos cinéticos.*

En la mayoría de los ensayos, se ha seguido el procedimiento que transcribimos a continuación:

119 mg de 6-APA sódico, pesados en microbalanza, se disuelven a la temperatura correspondiente, en 250 cm^3 de disolución reguladora apropiada, exenta de oxígeno y que contiene, además, la cantidad suficiente de cloruro sódico para que la disolución tenga una fuerza iónica total de 0,5. Se ponen partes alícuotas de 40 cm^3 en ampollas de vidrio; se pasa una corriente de nitrógeno purísimo durante un minuto, cerrándolas a continuación. Seguidamente, se colocan en el baño, ajustando el termorregulador a las temperaturas correspondientes.

A intervalos adecuados, se sacan las ampollas del baño y, una vez abiertas, se neutraliza la disolución a pH 6,50, quedando "congelada", en este momento, la reacción. Se ajusta el volumen a 50 cm^3 con agua destilada en un matraz aforado y se guarda en nevera a 3°C para su posterior análisis, que se realiza por triplicado, de acuerdo con el método descrito anteriormente.

En aquellos ensayos en que la velocidad de descomposición es grande, para conseguir mayor precisión en la medida del tiempo se añade el 6-APA a la disolución correspondiente, eliminando el anhídrido carbónico inmediatamente antes de su empleo. Igualmente, en estos casos, se suprime el paso de la corriente de nitrógeno.

En la hidrólisis del 6-APA, a concentraciones iniciales de 0,07M, se ha encontrado que la reacción es invariablemente de primer orden. El método utilizado para determinar el orden de la reacción ha sido el de integración. Las cantidades de sustancia descompuesta al cabo de varios intervalos de tiempo, sustituidas en la ecuación de primer orden, muestran un valor constante para la k' correspondiente.

CAPITULO III

RESULTADOS EXPERIMENTALES

III. 1. *Determinación del pK'_1 y del pK'_2 del ácido 6-Aminopenicilánico a diversas temperaturas y $\mu = 0,5$.*

Con objeto de ser utilizados en cálculos posteriores, ha sido necesario determinar experimentalmente los valores de los pK'_1 y pK'_2 aparentes del 6-APA, a las temperaturas a las que ha sido estudiada su descomposición.

En la literatura sólo hemos podido encontrar los valores de los pK_1 y pK_2 aparentes del 6-APA a 25° C, determinados por Rapson y Bird (30). La circunstancia de haberse trabajado a una sola temperatura y no determinar la fuerza iónica, nos ha obligado a la medida experimental de los pK'_1 y pK'_2 en función de la temperatura, para una fuerza iónica constante de 0,5.

El pK'_1 del 6-APA se ha determinado midiendo el pH, a las temperaturas correspondientes, de una serie de disoluciones de ácido 6-Aminopenicilánico, parcialmente neutralizado con ácido clorhídrico y para una forma iónica de 0,5. El cálculo se efectúa mediante la ecuación de Henderson (31).

$$pK'_1 = \text{pH} - \log \frac{[A^-]_T - [\text{ClH}] + [\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{ClH}] - [\text{H}_3\text{O}^+]} \quad (\text{III.1})$$

donde $[A^-]_T$ representa los moles de 6-APA por litro de disolución, $[\text{ClH}]$ los moles de ácido clorhídrico añadido, y $[\text{H}_3\text{O}^+]$ la concentración molar de hidrogeniones, calculada a partir del pH. La fórmula incluye las correcciones para valores de pH inferiores a 4.

La fuerza iónica se ha calculado según la expresión de Lewis y Randall (32).

$$\mu = \frac{1}{2} \sum \text{Ci} \cdot \text{Zi}^2$$

en la que Ci representa la molalidad de cada ion y Zi su valencia.

Para nuestros fines, dado el carácter aproximado de algunas medidas y que se trata de disoluciones moderadamente diluidas, se ha sustituido la molalidad por la molaridad, sin que este suponga error apreciable en los resultados obtenidos.

En las tablas III, IV, V y VI se recogen los resultados hallados para una serie de medidas realizadas a diversas temperaturas, neutralizando las disoluciones de 6-APA de molaridad conocida con diferentes cantidades de ácido clorhídrico.

TABLA III

$\mu = 0,5$ $t = 25^\circ \text{C}$

[6-APA] mol 1^{-1} 10^{-3}	[ClH] mol 1^{-1} 10^{-3}	pH	[H ₃ O ⁺] mol 1^{-1} 10^{-3}	pK' ₁
9,52	4,56	2,62	2,40	2,09
9,52	4,56	2,61	2,46	2,08
9,52	4,56	2,62	2,40	2,09
9,52	3,65	2,73	1,86	2,10
9,52	3,65	2,73	1,86	2,10
9,52	3,65	2,74	1,82	2,12

pK'₁ medio = $2,10 \pm 0,02$

TABLA IV

$\mu = 0,5$ $t = 35^\circ \text{C}$

[6-APA] mol 1^{-1} 10^{-3}	[ClH] mol 1^{-1} 10^{-3}	pH	[H ₃ O ⁺] mol 1^{-1} 10^{-3}	pK' ₁
9,52	4,56	2,65	2,24	2,19
9,52	4,56	2,66	2,19	2,20
9,52	4,56	2,66	2,19	2,20
9,52	3,65	2,79	1,62	2,22
9,52	3,65	2,78	1,66	2,21
9,52	3,65	2,77	1,70	2,20

pK'₁ medio = $2,20 \pm 0,02$

TABLA V

$\mu = 0,5$

$t = 45^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	[ClH] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pH	[H ₃ O ⁺] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pK' ₁
9,52	4,56	2,76	1,74	2,39
9,52	4,56	2,76	1,74	2,39
9,52	4,56	2,76	1,74	2,39
9,52	3,65	2,88	1,32	2,38
9,52	3,65	2,89	1,29	2,41
9,52	3,65	2,88	1,32	2,38

$pK'_1 \text{ medio} = 2,39 \pm 0,02$

TABLA VI

$\mu = 0,5$

$t = 55^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	[ClH] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pH	[H ₃ O ⁺] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pK' ₁
9,52	4,56	3,01	9,98	2,80
9,52	4,56	3,02	9,55	2,85
9,52	4,56	3,01	9,98	2,80
9,52	3,65	3,13	7,07	2,86
9,52	3,65	3,14	7,25	2,79
9,52	3,65	3,14	7,25	2,79

$pK'_1 \text{ medio} = 2,82 \pm 0,03$

Cada resultado final es el promedio de una serie de seis valores de pK' respectivo, calculados según la expresión (III.1) a cada uno de los pH medidos durante la valoración. El valor medio y la desviación, a cada temperatura, se dan al final de la tabla respectiva.

El pK'₂ del 6-APA ha sido determinado mediante la ecuación

$$pK'_2 = \text{pH} - \log \frac{\text{sal}}{\text{ácido}}$$

que da resultados satisfactorios para disoluciones entre pH 4 y pH 10 (33).

Las tablas VII, VIII, IX y X recogen los valores de pK'_2 calculados según la expresión precedente. El valor medio y la desviación, a cada temperatura, se dan al final de la tabla correspondiente.

Para el posterior estudio del efecto catalítico de los iones presentes en las disoluciones reguladoras sobre la descomposición del ácido 6-Aminopenicilánico, también es necesario conocer las constantes de ionización de los ácidos minerales que constituyen estas disoluciones, a 35° C y a fuerza iónica 0,5. Los valores utilizados para los pK aparentes se han tomado de Schwartz (29), excepto en el caso de los ácidos acético y bórico, cuyas constantes han sido determinadas en un trabajo previo (34).

TABLA VII

$\mu = 0,5$ $t = 25^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l^{-1} 10^{-3}	[ClH] mol l^{-1} 10^{-3}	Sal mol l^{-1} 10^{-3}	Acido mol l^{-1} 10^{-3}	pH	pK'_2
6,96	3,21	3,75	3,21	4,76	4,70
6,96	3,21	3,75	3,21	4,76	4,69
6,96	3,21	3,75	3,21	4,75	4,69
6,96	4,28	2,68	4,28	4,50	4,70
6,96	4,28	2,68	4,28	4,51	4,71
6,96	4,28	2,68	4,28	4,51	4,71

pK'_2 medio = $4,70 \pm 0,01$

TABLA VIII

$\mu = 0,5$ $t = 35^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l^{-1} 10^{-3}	[ClH] mol l^{-1} 10^{-3}	Sal mol l^{-1} 10^{-3}	Acido mol l^{-1} 10^{-3}	pH	pK'_2
6,96	3,21	3,75	3,21	4,56	4,50
6,96	3,21	3,75	3,21	4,58	4,52
6,96	3,21	3,75	3,21	4,59	4,51
6,96	4,28	3,68	4,28	4,32	4,52
6,96	4,28	3,68	4,28	4,33	4,53
6,96	4,28	3,68	4,28	4,33	4,53

pK'_2 medio = $4,52 \pm 0,02$

TABLA IX

$\mu = 0,5$ $t = 45^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	[ClH] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	Sal mol l ⁻¹ 10 ⁻³	Acido mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pH	pK' ₂
6,96	3,21	3,75	3,21	4,44	4,38
6,96	3,21	3,75	3,21	4,43	4,37
6,96	3,21	3,75	3,21	4,43	4,37
6,96	4,28	3,68	4,28	4,15	4,35
6,96	4,28	3,68	4,28	4,18	4,38
6,96	4,28	3,68	4,28	4,16	4,37

pK'₂ medio = 4,37 ± 0,02

TABLA X

$\mu = 0,5$ $t = 55^\circ \text{C}$

[6-APA] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	[ClH] mol l ⁻¹ 10 ⁻³	Sal mol l ⁻¹ 10 ⁻³	Acido mol l ⁻¹ 10 ⁻³	pH	pK' ₂
6,96	3,21	3,75	3,21	4,25	4,19
6,96	3,21	3,75	3,21	4,25	4,19
6,96	3,21	3,75	3,21	4,26	4,20
6,96	4,28	3,68	4,28	4,01	4,21
6,96	4,28	3,68	4,28	4,00	4,20
6,96	4,28	3,68	4,28	4,01	4,21

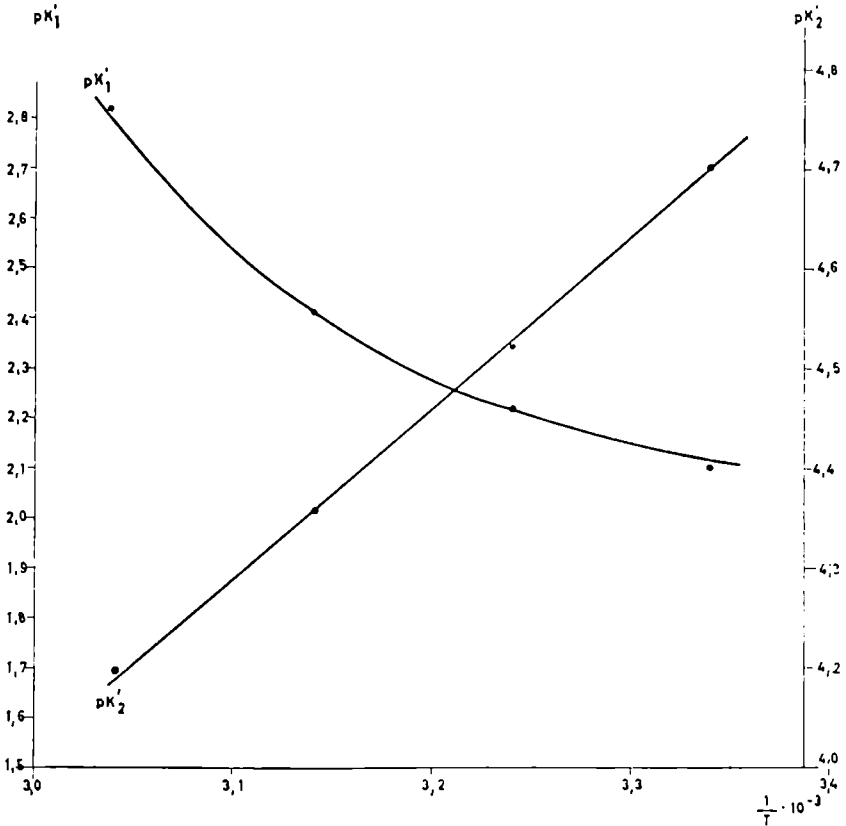
pK'₂ medio = 4,20 ± 0,01

La tabla XI recoge los valores hallados del pK'₁ y pK'₂ a las temperaturas de 25, 35, 45 y 55° C, y en la gráfica 1 se representan dichos valores frente a $\frac{1}{T}$. En esta gráfica, se observa que la variación del pK'₁, frente a $\frac{1}{T}$ sigue sensiblemente la ecuación de una parábola, tal como ha sido observado (35).

El pK'₂ del 6-APA corresponde a la ionización del ion amonio. Es, pues, de esperar que la variación del pK'₂ con la temperatura se asemeje, al menos cualitativamente, a lo que ocurre con el pK'₂ de los aminoácidos neutros (36), o el pK'₃ de los ácidos dicarboxílicos (37). En estos casos, la representación del pK'₂ frente a $\frac{1}{T}$ corresponde a una función lineal.

TABLA XI

t	pK' ₁	pK' ₂
25	2,10	4,70
35	2,20	4,52
45	2,39	4,37
55	2,82	4,20



GRAFICA 1

III. 2. *Descomposición hidrolítica del 6-APA en función del pH y de la temperatura.*

En la solvólisis, en general, y en la hidrólisis, en particular, es un hecho conocido que, además del efecto catalítico de los iones H_3O^+ y OH^- , puede haber otro específico de los aniones o las sales neutras que entran en la composición de las disoluciones reguladoras cuando se hace uso de las mismas.

En disoluciones fuertemente ácidas o alcalinas, las únicas especies catalíticas eficaces son los iones hidronio o hidroxilo, pero en disoluciones moderadamente ácidas o básicas es posible observar los efectos de otras especies presentes en la disolución, de acuerdo con el concepto de ácido y base de Broenster y Lowry. Por esta causa es obligado el cálculo de las constantes de velocidad específica k_0 en agua, cuando ninguna especie catalítica esté presente, mediante la extrapolación, a cada pH, a concentración cero de la recta obtenida, representando los K' frente a la concentración total del electrolito amortiguador para cada serie de disoluciones con una relación definida sal-ácido y fuerza iónica constante. Para estas disoluciones se puede suponer, en primera aproximación, que las concentraciones de iones hidronio e hidroxilo son constantes, lo que permite incluir su efecto catalítico con el de las moléculas de agua en la constante k_0 . El cálculo de los coeficientes catalíticos de las especies iónicas que componen las distintas disoluciones reguladoras se discuten en la sección III.5.

A temperatura, fuerza iónica y pH constantes, la hidrólisis del 6-APA, en el intervalo de pH estudiado, ha resultado una reacción de primer orden, a una concentración constante de 2.10^{-3} M. Para estabilizar el pH se han empleado, según los casos, disoluciones reguladoras de ácido clorhídrico, acetatos, fosfatos y boratos.

La representación gráfica, en escala logarítmica, de los tantos por ciento de 6-APA no descompuesto, frente a los tiempos, definen una línea recta en todos los casos estudiados.

En cada uno de los experimentos realizados, la constante de velocidad de descomposición se ha calculado como el valor medio de las constantes de velocidad específicas obtenidas para cada tiempo, siguiendo el método de integración. Los porcentajes de 6-APA descompuesto, empleados en el cálculo de estas constantes, han sido los valores correspondientes tomados en la recta interpolada por mínimos cuadrados del primer orden, poniendo en ordenadas los tantos por ciento de las concentraciones de 6-APA, y en abscisas los intervalos de tiempo correspondientes.

III. 2.1. *Valores numéricos de las constantes de velocidad a 35° C.*

Los valores de las constantes de velocidad de descomposición encontrados en el intervalo de pH 1,00 a 9,10 a 35° C y $\mu = 0,5$, están recogidos en las tablas XII a XXIX.

En las gráficas 2 a 6 pueden observarse el conjunto de líneas rectas correspondientes a la cinética de degradación a los distintos pH, a 35° C y a fuerza iónica 0,5, al representar en escala semilogarítmica los tantos por ciento de 6-APA encontrado frente al tiempo.

A los pH en que el electrolito amortiguador se ha considerado especie catalítica, se ha determinado la constante aparente de velocidad de primer orden, a concentración variable de disolución amortiguadora, manteniendo constantes el pH, la fuerza iónica y la temperatura.

En las gráficas 7, 8 y 9 se recogen el conjunto de rectas obtenidas al representar las constantes de velocidad observadas k' frente a la concentración total de disolución amortiguadora para cada pH de trabajo. La extrapolación a concentración cero de la disolución amortiguadora nos da el valor k_0 para cada pH.

TABLA XII

Disolución reguladora de Acido Clorhídrico

pH = 1,00; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	1	2	4	6	8
% 6-APA experim.	83,5	69,5	48,7	33,6	23,3

$$k' = 0,12 \pm 0,04 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XIII

Disolución reguladora de Acido Clorhídrico

pH = 1,50; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	2	4	6	8	10
% 6-APA experim.	95	60,3	47,9	36,3	28,2

$$k' = 0,126 \pm 0,007 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XIV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,00; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	2	4	6	8	10
% 6-APA experim.	82,5	68,3	56,4	46,6	38,5

$$k' = 0,095 \pm 0,006 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,30; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	8	12	14	16	22
% 6-APA experim.	67	51,6	47,9	43,1	31,3

$$K' = 0,052 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XVI

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,60; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	6	10	14	18	22
% 6-APA experim.	85,1	77,2	69,5	63,0	59,8

$$k' = 0,031 \pm 0,007 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XVII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,90; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	8	16	24	32	40
% 6-APA experim.	84,8	72,0	63,1	53,8	46,0

$$k' = 0,019 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XVIII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 3,30; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	8	16	24	32	40
% 6-APA experim.	89,5	78,0	69,6	62,0	56,5

$$k' = 0,015 \pm 0,005 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XIX

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 3,40; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

0,400	A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	40	50	70
		% 6-APA experim.	84,0	70,5	50,0	42,5	30,0
$k' = 0,037 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$							
0,300	A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	76,0	58,2	44,5	34,0	26,2
$k' = 0,019 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$							
0,200	A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	20	30	40
		% 6-APA experim.	86,0	73,5	54,2	39,5	29,2
$k' = 0,027 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$							
0,100	A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	20	30	40
		% 6-APA experim.	82,5	68,5	47,5	33,0	23,1
$k' = 0,031 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$							

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XX

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 4,30; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,100	% 6-APA experim.	81,0	66,2	53,8	43,5	35,5
	$k' = 0,020 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,200	% 6-APA experim.	75,0	56,8	43,0	32,2	24,5
	$k' = 0,028 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	20	25	30
0,300	% 6-APA experim.	84,0	69,2	47,2	39,0	32,1
	$k' = 0,037 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
0,400	% 6-APA experim.	78,0	61,5	48,0	38,2	30,0
	$k' = 0,048 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXI

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 5,00; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	50	70	80
	% 6-APA experim.	83,2	76,2	64,2	54,0	49,5
0,100	$k' = 0,009 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	50	70	80
	% 6-APA experim.	75,0	65,2	49,1	36,8	31,8
0,200	$k' = 0,014 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	82,0	66,2	54,1	43,8	35,8
0,300	$k' = 0,020 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	76,8	60,0	46,2	35,8	27,8
0,400	$k' = 0,026 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,00; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Ph _r mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
	% 6-APA experim.	89,8	81,0	72,5	65,2	59,0
0,6030	$k' = 0,0061 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _r mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
	% 6-APA experim.	84,2	71,2	59,8	50,5	42,5
0,0945	$k' = 0,0080 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _r mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
	% 6-APA experim.	80,0	64,0	59,2	41,0	32,7
0,1260	$k' = 0,0112 \pm 0,0004 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _r mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	40	60	80
	% 6-APA experim.	76,8	68,0	56,2	41,5	29,4
0,1890	$k' = 0,0153 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					

Ph_r = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXIII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,70; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,0375	% 6-APA experim.	94,2	89,8	85,0	80,2	76,5
	$k' = 0,0031 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,0495	% 6-APA experim.	90,0	84,0	80,2	76,5	71,3
	$k' = 0,0031 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,1010	% 6-APA experim.	89,5	79,1	70,5	63,0	56,2
	$k' = 0,0062 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,1500	% 6-APA experim.	81,0	71,2	62,2	54,8	48,2
	$k' = 0,0083 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXIV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 7,40; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	89,5	86,1	82,2	79,2	76,0
0,0375	$k' = 0,0022 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	86,2	78,2	71,8	66,0	63,1
0,0500	$k' = 0,0027 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	80,0	73,5	67,8	62,2	57,2
0,1000	$k' = 0,0044 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	76,5	69,8	62,8	56,2	51,2
0,1500	$k' = 0,0059 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					

$\text{Ph}_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 8,00; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,0495	% 6-APA experim.	95,0	90,1	86,2	83,0	80,2
	$k' = 0,0022 \pm 0,0004 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,084	% 6-APA experim.	93,8	88,2	83,5	79,0	74,5
	$k' = 0,0030 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,111	% 6-APA experim.	93,0	87,0	81,0	75,8	70,5
	$k' = 0,0035 \pm 0,0005 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
0,167	% 6-APA experim.	89,0	79,2	71,0	63,2	56,5
	$k' = 0,0050 \pm 0,0004 \text{ hr}^{-1}$					

$\text{Ph}_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXVI

pH = 7,80; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	89,5	86,0	82,5	79,2	75,8
0,0637	$k' = 0,0021 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	85,8	81,0	76,5	72,2	68,0
0,0956	$k' = 0,0030 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	87,8	83,2	79,5	75,5	72,0
0,1487	$k' = 0,0026 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	50	70	90	110	130
	% 6-APA experim.	83,8	78,2	73,0	68,1	63,5
0,1912	$k' = 0,0035 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXVII

Disolución reguladora de Boratos

pH = 8,20; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ\text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	40	48	54
	% 6-APA experim.	90,8	87,0	83,1	80,0	78,1
0,2023	$k' = 0,0089 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	40	48	54
	% 6-APA experim.	90,0	85,8	81,8	78,2	76,0
0,0567	$k' = 0,0040 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	30	40	48	54
	% 6-APA experim.	87,0	81,8	76,5	72,5	69,8
0,0962	$k' = 0,0051 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	12	20	30	40	48
	% 6-APA experim.	89,2	83,8	76,8	70,8	66,0
0,1361	$k' = 0,0067 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					

$B_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXVIII

Disolución reguladora de Boratos

pH = 8,70; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	20	25	30	35
	% 6-APA experim.	82,1	77,0	72,2	67,5	63,2
0,0587	$k' = 0,012 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	20	25	30	35
	% 6-APA experim.	80,0	74,2	69,0	63,9	59,1
0,1100	$k' = 0,015 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	20	25	30	35
	% 6-APA experim.	76,2	29,8	63,8	58,0	53,2
0,1512	$k' = 0,018 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

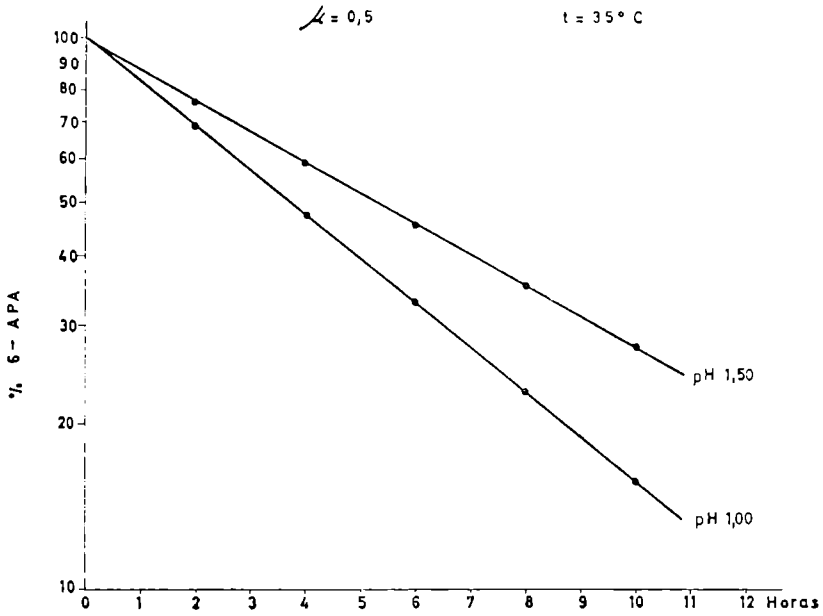
TABLA XXIX

Disolución reguladora de Boratos

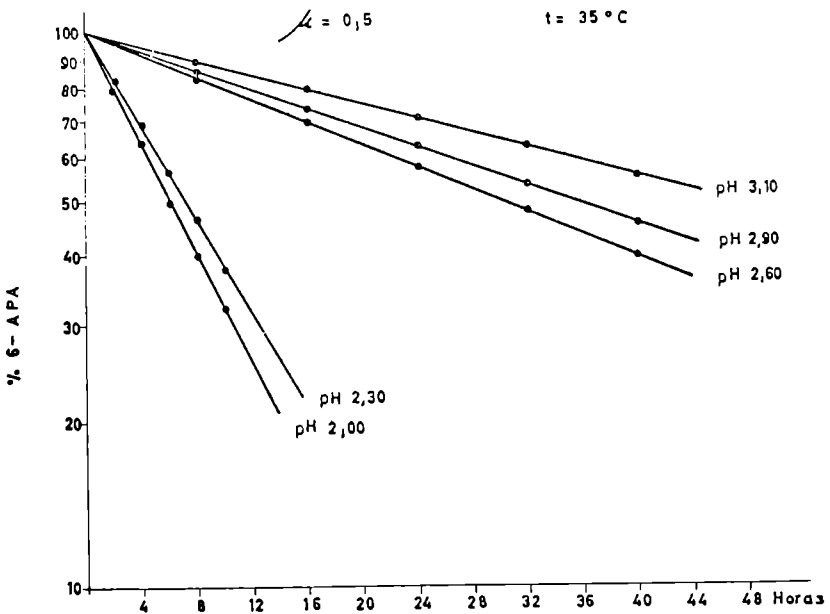
pH = 9,10; $\mu = 0,5$; $t = 35^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
0,0500	% 6-APA experim.	83,0	69,2	57,9	48,5	40,6
	$k' = 0,022 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
0,0650	% 6-APA experim.	82,1	68,3	55,8	46,3	37,9
	$k' = 0,024 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
0,0870	% 6-APA experim.	80,0	64,3	51,2	41,1	32,8
	$k' = 0,027 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
0,1010	% 6-APA experim.	77,0	59,5	45,5	35,0	26,8
	$k' = 0,033 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.



GRAFICA 2

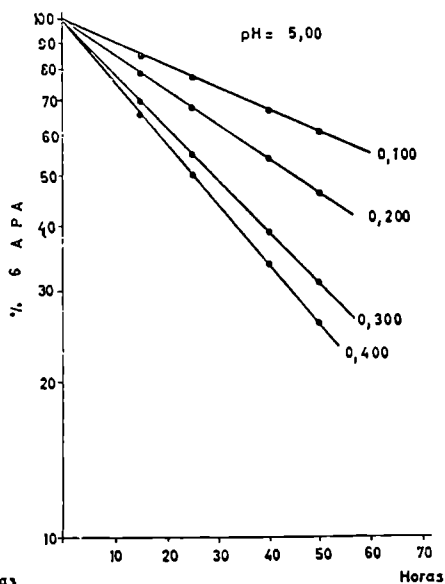
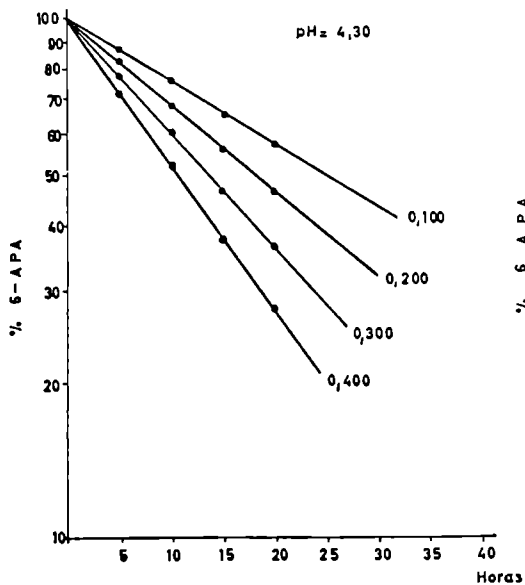
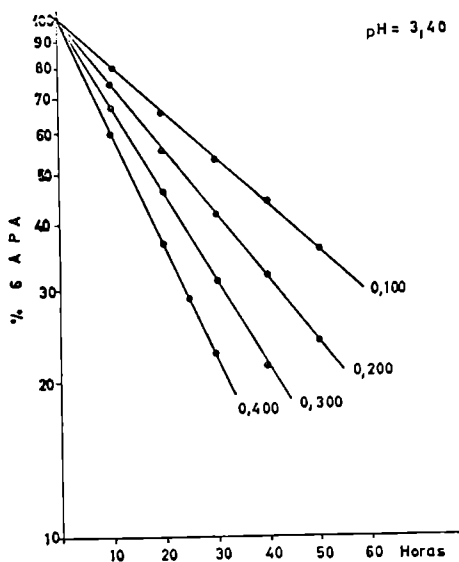


GRAFICA 3

$$\mu = 0,5$$

$$[A_T] = \text{mol l}^{-1}$$

$$t = 35^\circ \text{C}$$

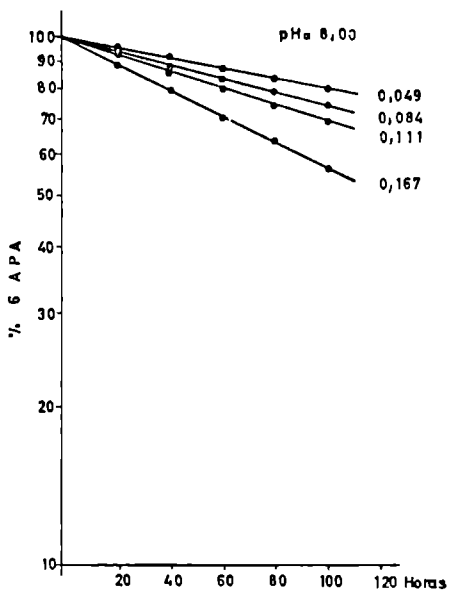
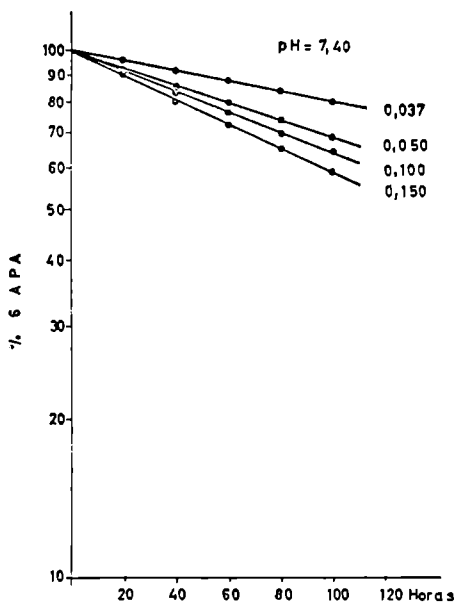
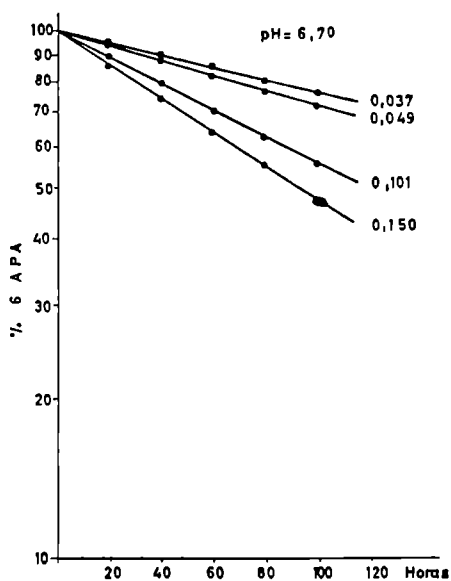
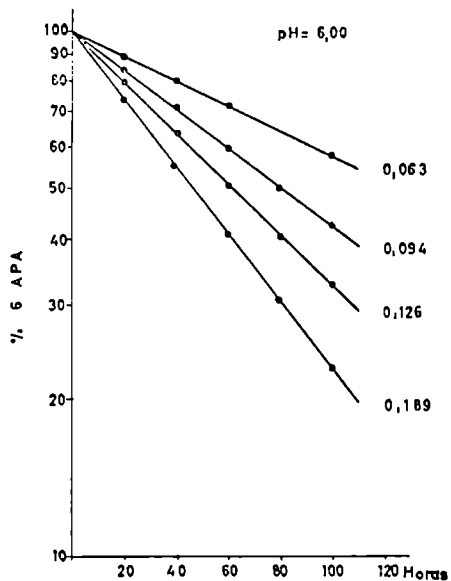


GRAFICA 4

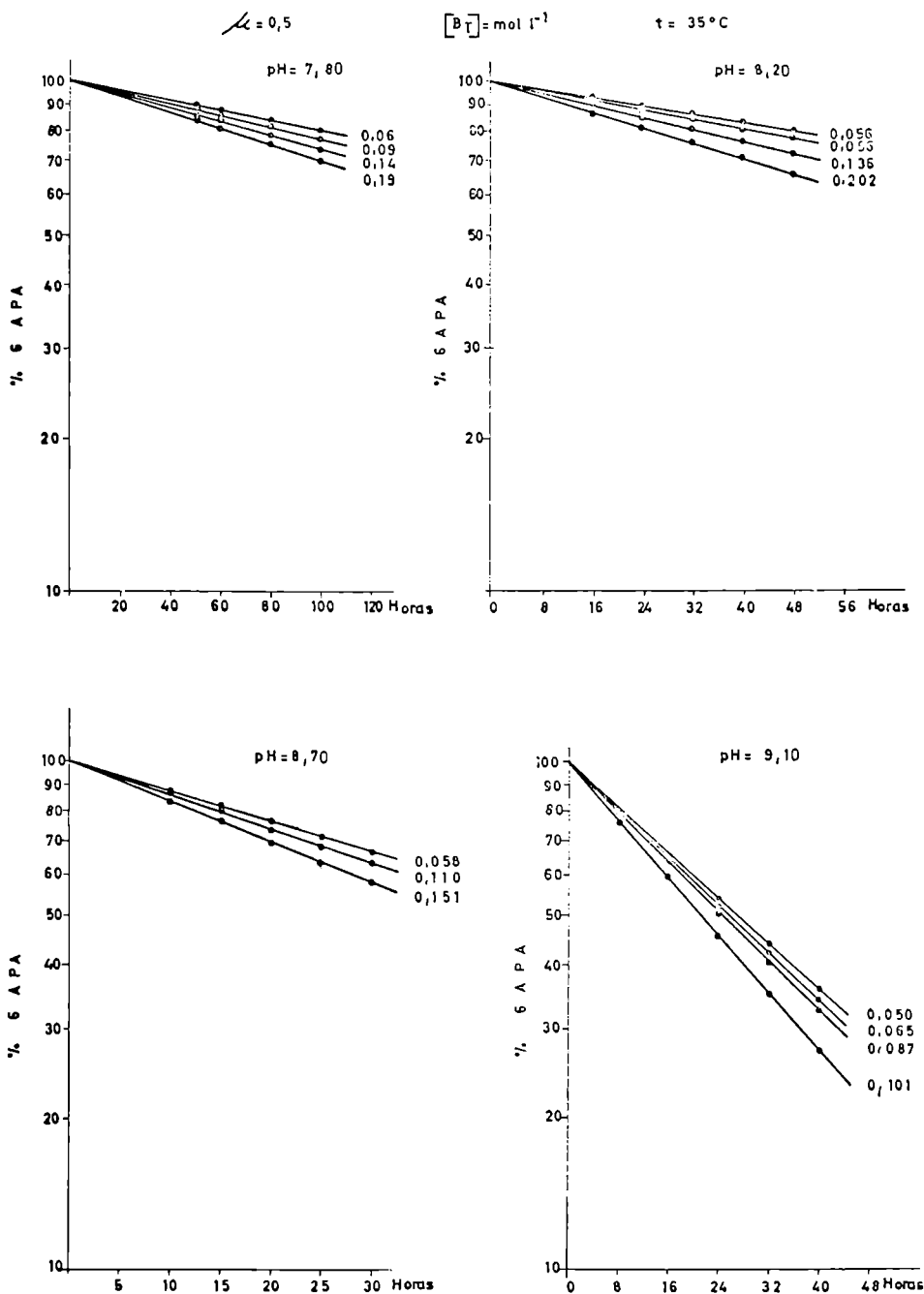
$k = 0,5$

$[Ph_T] = mol\ l^{-1}$

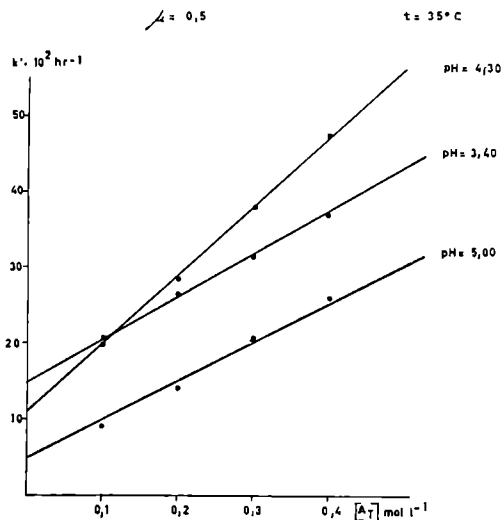
$t = 35^\circ C$



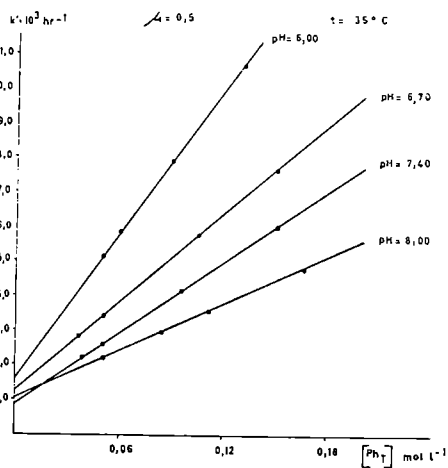
GRAFICA 5



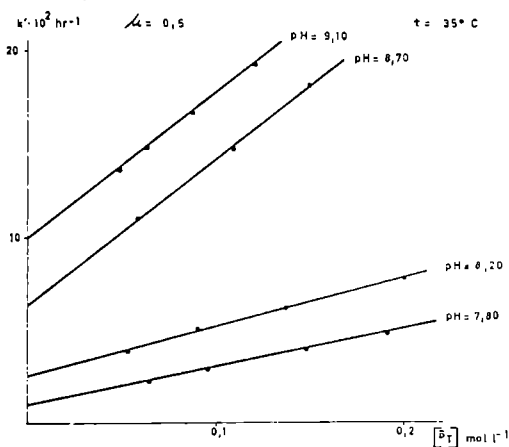
GRAFICA 5



GRAFICA 7



GRAFICA 8



GRAFICA 9

III. 2.2. Valores numéricos de las constantes de velocidad a 45°C .

Los valores de los tantos por ciento del 6-APA en función del tiempo, encontrados experimentalmente, están recogidos en las tablas XXX a XLV. Igualmente figuran en las mencionadas tablas, los valores de las constantes de velocidad de descomposición encontrados para los diversos pH, permaneciendo siempre constantes la temperatura a 45°C y la fuerza iónica a 0,5.

En las gráficas 10 a 14 pueden observarse el conjunto de rectas correspondientes a la descomposición del 6-APA, a los distintos pH, a 45°C y a fuerza iónica

ca 0,5. Las gráficas 15, 16 y 17 representan, para cada pH, la variación de las constantes de velocidad de primer orden observadas frente a la concentración total de electrolito amortiguador.

TABLA XXX

Disolución reguladora de Acido clorhídrico

pH = 1,00; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	0,5	1	1,5	2	2,5
% 6-APA experim.	86,1	74,2	62,1	55,6	22,5

$$k' = 0,55 \pm 0,02 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXI

pH = 1,50; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	0,5	1	1,5	2	2,5
% 6-APA experim.	74,0	54,3	40,0	30,1	48,4

$$k' = 0,263 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,00; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	2	4	6	7	8
% 6-APA experim.	86,5	72,1	64,1	56,0	48,1

$$k' = 0,166 \pm 0,007 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXIII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,30 $\mu = 0,5$; t = 45° C

Tiempo en horas	2	4	6	7	8
% 6-APA experim.	79,1	61,0	47,6	42,0	37,5

$$k' = 0,126 \pm 0,006 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXIV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,60; $\mu = 0,5$; t = 45° C

Tiempo en horas	2	4	6	7	8
% 6-APA experim.	75,5	56,0	43,1	37,1	32,5

$$k' = 0,099 \pm 0,005 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,90; $\mu = 0,5$; t = 45° C

Tiempo en horas	2	4	6	8	10
% 6-APA experim.	70,0	48,1	37,2	27,8	23,2

$$k' = 0,066 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XXXVI

Disolución reguladora de Acetatos

$pH = 3,40$; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ C$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	8	12	16	20
	% 6-APA experim.	78,5	62,0	49,1	38,8	30,8
0,100	$k' = 0,059 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	8	12	16	20
	% 6-APA experim.	74,5	56,8	43,0	32,5	24,5
0,200	$k' = 0,070 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	3	6	9	12	15
	% 6-APA experim.	77,0	59,2	45,5	34,8	26,8
0,300	$k' = 0,087 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	3	6	9	12	14
	% 6-APA experim.	74,5	55,0	40,8	30,0	24,5
0,400	$k' = 0,099 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

$A_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXXVII

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 4,30; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ\text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
0,100	% 6-APA experim.	80,0	64,8	52,5	42,5	34,3
	$k' = 0,043 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	13	18	23
0,200	% 6-APA experim.	73,5	54,2	45,2	33,3	24,7
	$k' = 0,061 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	3	6	9	12	15
0,300	% 6-APA experim.	74,2	56,0	42,3	32,0	24,1
	$k' = 0,079 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	5	8	10	12
0,400	% 6-APA experim.	80,0	57,8	41,5	33,5	27,0
	$k' = 0,110 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXXVIII

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 5,00; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	22	29	35
0,100	% 6-APA experim.	85,2	78,8	70,5	63,2	57,8
	$k' = 0,024 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
0,200	% 6-APA experim.	83,5	69,8	57,8	48,0	39,8
	$k' = 0,037 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	8	12	16	20
0,300	% 6-APA experim.	80,2	64,8	52,5	42,0	33,8
	$k' = 0,054 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	8	12	16	20
0,400	% 6-APA experim.	77,5	60,2	47,0	36,3	28,3
	$k' = 0,067 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XXXIX

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,00; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	25	30	35
0,0630	% 6-APA experim.	90,0	81,5	77,8	74,0	70,2
	$k' = 0,0122 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	25	30	35
0,0945	% 6-APA experim.	86,2	77,2	68,1	63,8	59,7
	$k' = 0,0166 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	25	30	35
0,1260	% 6-APA experim.	85,5	72,2	60,0	54,1	48,8
	$k' = 0,0211 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	14	20	26	32
0,1890	% 6-APA experim.	83,3	69,1	57,2	47,1	38,2
	$k' = 0,0271 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					

$\text{Ph}_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XL

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,70; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

0,3750	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	94,2	89,0	84,2	80,1	75,5
$k' = 0,0057 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$							
0,4950	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	94,0	88,2	82,5	77,2	72,2
$k' = 0,0064 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,1010	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	81,0	72,0	64,5	57,8	51,8
$k' = 0,0121 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,1500	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	85,0	72,8	62,2	53,5	45,8
$k' = 0,0162 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$							

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XLI

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 7,40; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ\text{C}$

Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	30	40	55	65
	% 6-APA experim.	93,0	87,2	83,8	78,0	74,8
0,0375	$k' = 0,0045 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	30	40	55	65
	% 6-APA experim.	95,8	86,0	80,2	72,8	68,0
0,0500	$k' = 0,0055 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	30	40	55	65
	% 6-APA experim.	89,2	79,5	74,0	76,0	61,5
0,1000	$k' = 0,0075 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	15	30	40	55	65
	% 6-APA experim.	88,8	75,0	67,0	56,5	50,5
0,1500	$k' = 0,0101 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XLII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 8,00; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

0,084	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	32	48	64	80
		% 6-APA experim.	91,2	84,5	78,0	72,1	67,1
$k' = 0,0052 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$							
0,111	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	32	48	64	80
		% 6-APA experim.	89,0	79,8	71,8	64,2	57,8
$k' = 0,0059 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,167	Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	32	48	64	80
		% 6-APA experim.	86,5	76,0	66,2	58,0	50,8
$k' = 0,0087 \pm 0,0004 \text{ hr}^{-1}$							

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XLIII

Disolución reguladora de Boratos

pH = 7,80; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	40	60	80	100	120
	% 6-APA experim.	83,2	76,2	70,0	64,1	58,2
0,0637	$k' = 0,0045 \pm 0,0004 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	40	60	80	100	120
	% 6-APA experim.	75,2	65,8	57,2	50,0	43,5
0,0956	$k' = 0,0956 \pm 0,0009 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
	% 6-APA experim.	85,5	73,2	63,0	54,1	46,3
0,1487	$k' = 0,0077 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	20	40	60	80	100
	% 6-APA experim.	81,8	67,2	55,2	45,5	37,5
0,1912	$k' = 0,0099 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA XLIV

Disolución reguladora de Boratos

pH = 8,70; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
0,0500	% 6-APA experim.	94,2	92,1	90,0	88,2	85,9
	$k' = 0,016 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
0,0650	% 6-APA experim.	84,1	79,0	72,0	68,5	72,1
	$k' = 0,0175 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
0,0870	% 6-APA experim.	80,3	72,3	64,1	57,9	51,8
	$k' = 0,022 \pm 0,006 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
0,1010	% 6-APA experim.	77,8	65,7	57,6	50,3	46,5
	$k' = 0,025 \pm 0,006 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

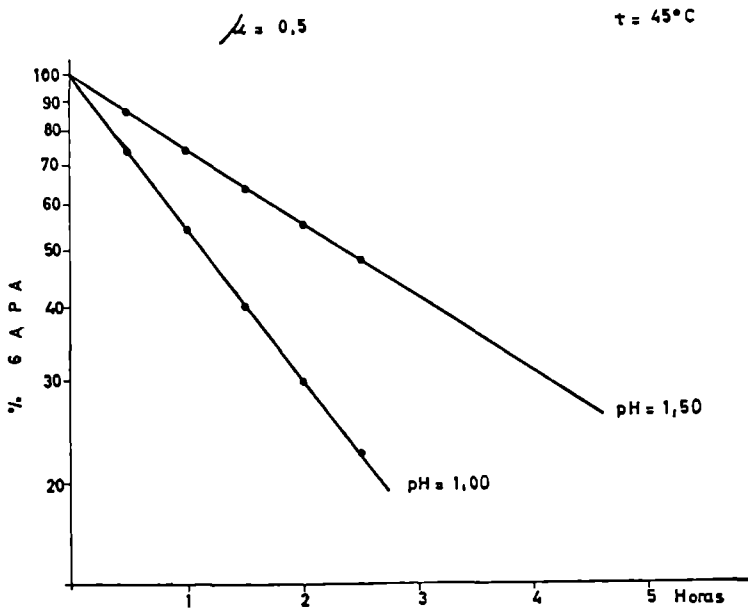
TABLA XLV

Disolución reguladora de Boratos

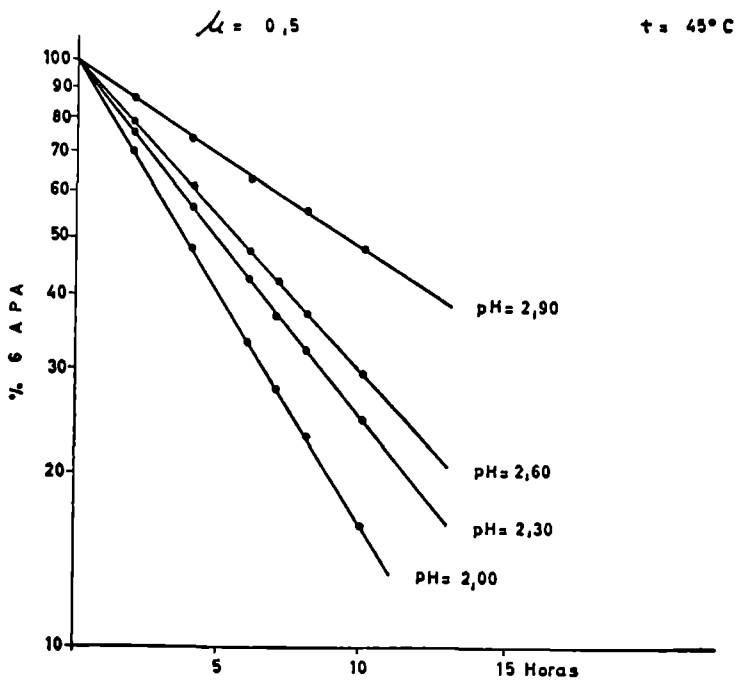
pH = 9,10; $\mu = 0,5$; $t = 45^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	6	12	16	24	30
	% 6-APA experim.	81,1	65,8	53,5	43,5	35,2
0,0587	$k' = 0,035 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	12	16	20	24
	% 6-APA experim.	80,5	60,2	51,2	43,0	36,5
0,1100	$k' = 0,042 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	12	16	20	24
	% 6-APA experim.	77,2	54,5	44,7	46,8	30,2
0,1512	$k' = 0,050 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.



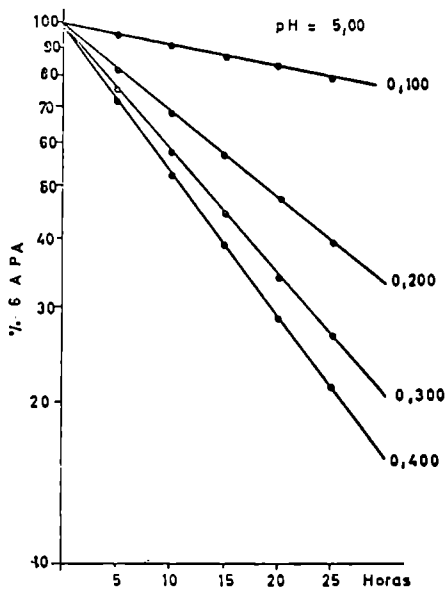
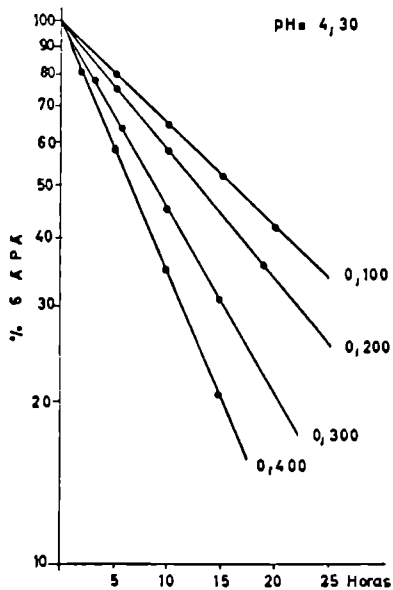
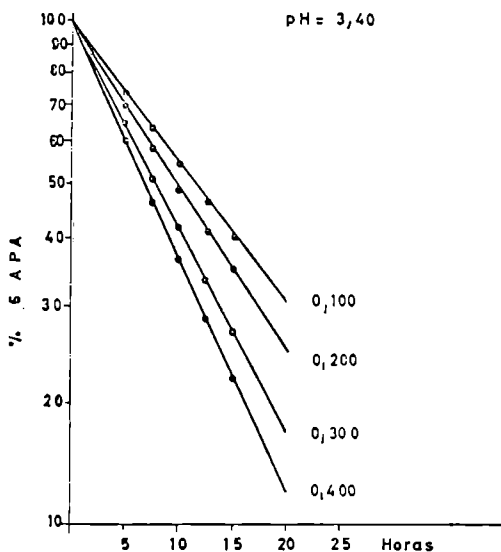
GRAFICA 10



GRAFICA 11

$\mu = 0,5$

$t = 45^{\circ} C$

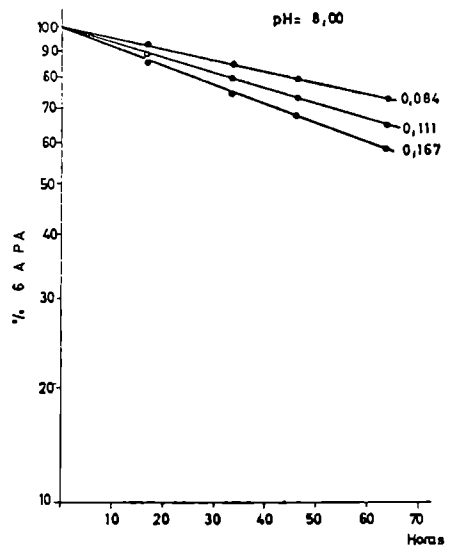
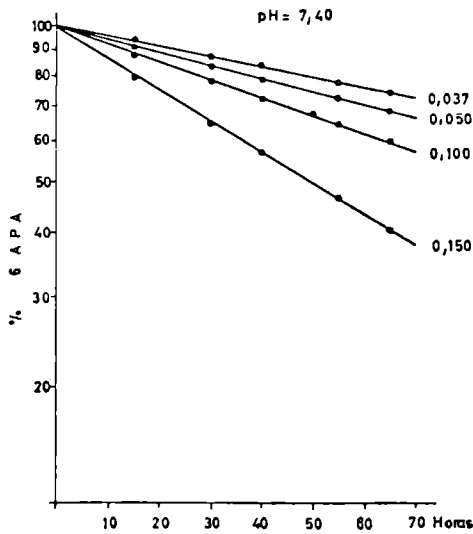
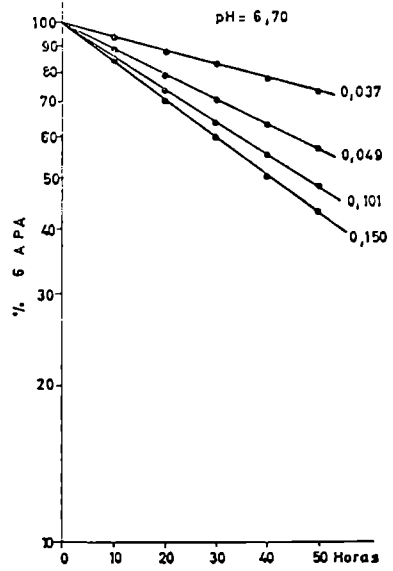
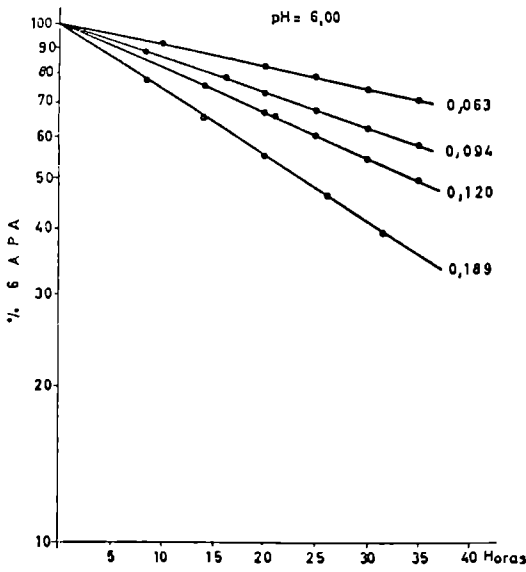


GRAFICA 12

$\mu = 0,5$

$[B_T] = \text{mol l}^{-1}$

$t = 45^\circ\text{C}$

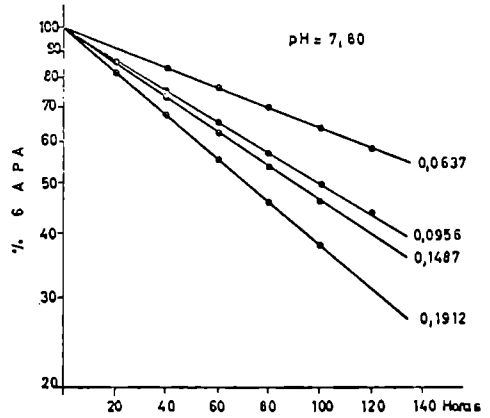
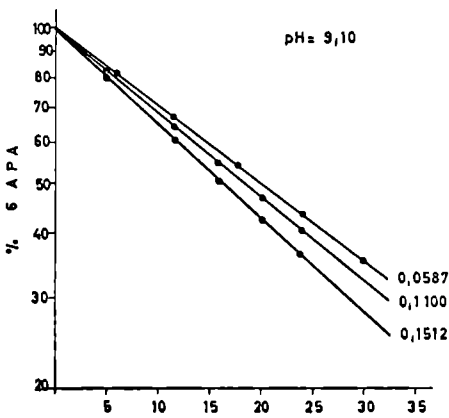
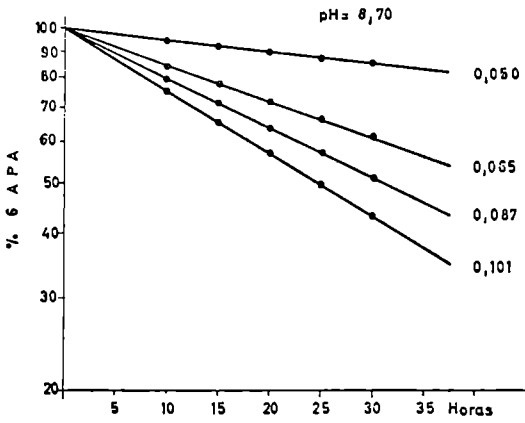


GRAFICA 13

$$\mu = 0,5$$

$$[B_T] = \text{mol l}^{-1}$$

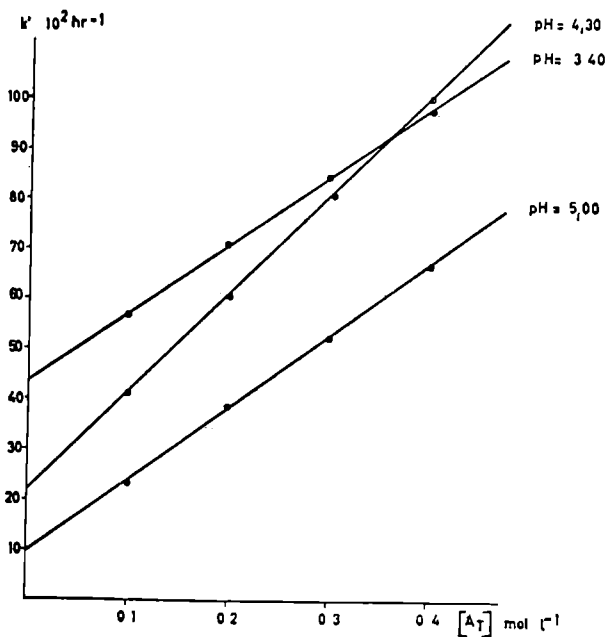
$$t = 45^\circ \text{C}$$



GRAFICA 14

$k = 0,5$

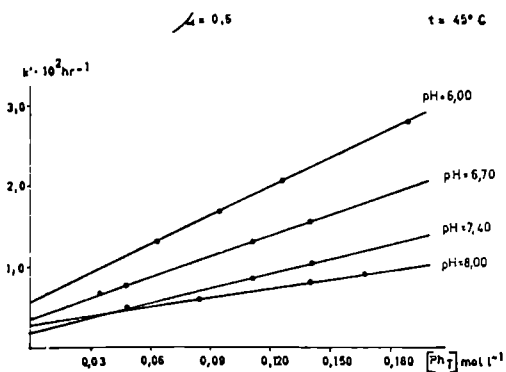
$t = 45^\circ \text{C}$



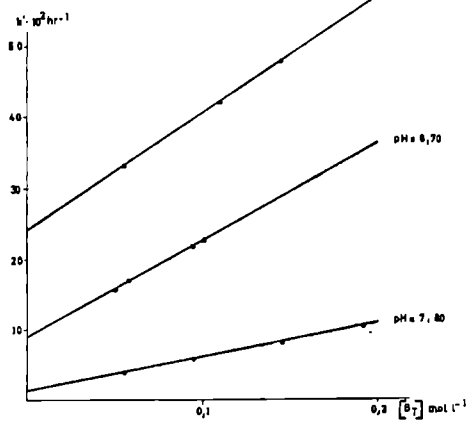
GRAFICA 15

$k = 0,5$

$t = 45^\circ \text{C}$



GRAFICA 16



GRAFICA 17

III. 2.3. Valores numéricos de las constantes de velocidad a 55° C.

Los valores de las constantes de velocidad de la descomposición del 6-APA encontrados en el intervalo de pH estudiados a 55° C y $\mu = 0,5$ están recogidos en las tablas XLVI a LXII.

En las gráficas 18 a 22 pueden observarse el conjunto de rectas correspondientes a la cinética de descomposición del 6-APA a los distintos pH, a 55° C y a fuerza iónica 0,5, y en las gráficas 23, 24 y 25 los valores de k' frente a la concentración total de disolución amortiguadora.

TABLA XLVI

Disolución reguladora de Acido clorhídrico

pH = 1,00; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	1/6	3/6	5/6	8/6	1
% 6-APA experim.	92	78,1	67,5	58,1	50,1

$$k' = 1,20 \pm 0,02 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XLVII

Disolución reguladora de Acido clorhídrico

pH = 1,50; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	1/6	3/6	5/6	8/6	1
% 6-APA experim.	86	66,5	50,8	40,0	30,5

$$k' = 0,708 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XLVIII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,00; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

Tiempo en horas	1	2	3	3,5	4
% 6-APA experim.	87,1	75,8	66,1	61,9	57,8

$$k' = 0,363 \pm 0,001 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA XLIX

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,30; $\mu = 0,5$; t = 55° C

Tiempo en horas	1	2	3	3,5	4
% 6-APA experim.	80,0	65,1	52,7	47,0	42,5

$$k' = 0,263 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA L

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,60; $\mu = 0,5$; t = 55° C

Tiempo en horas	1	2	3	3,5	4
% 6-APA experim.	74,3	58,8	42,0	36,5	31,8

$$k' = 0,191 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA LI

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 2,90; $\mu = 0,5$; t = 55° C

Tiempo en horas	1	2	3	3,5	4
% 6-APA experim.	66,5	45,5	32,6	26,1	21,3

$$k' = 0,132 \pm 0,004 \text{ hr}^{-1}$$

TABLA LII

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 3,40; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	76,0	58,1	44,0	33,5	25,5
0,100	$k' = 0,137 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	9
	% 6-APA experim.	71,5	52,0	37,5	27,0	23,0
0,200	$k' = 0,164 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	2	3	5	7
	% 6-APA experim.	83,5	69,5	58,0	40,1	27,8
0,300	$k' = 0,182 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	2	3	5	7
	% 6-APA experim.	82,0	67,2	54,5	36,5	24,4
0,400	$k' = 0,200 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					

$A_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LIII

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 4,30; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	5	8	10	12
	% 6-APA experim.	84,0	65,8	51,2	43,5	36,8
0,100	$k' = 0,083 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	76,5	58,5	44,6	34,0	25,8
0,200	$k' = 0,134 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	3	4	6	7
	% 6-APA experim.	84,4	61,0	52,2	37,8	32,0
0,300	$k' = 0,165 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	80,2	64,6	53,0	43,1	35,0
0,400	$k' = 0,214 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LIV

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 5,00; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	3	6	9	12	14
	% 6-APA experim.	82,2	78,5	70,0	62,2	57,5
0,100	$k' = 0,040 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	6	8	10	12
	% 6-APA experim.	77,2	68,0	60,0	52,5	46,1
0,200	$k' = 0,064 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	80,5	64,8	52,0	41,8	33,5
0,300	$k' = 0,109 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
A_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	76,0	58,2	44,1	33,7	25,5
0,400	$k' = 0,136 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

A_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LV

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,00 $\mu = 0,5$; t = 55° C

Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
	% 6-APA experim.	80,0	71,2	64,1	57,2	51,2
0,0630	$k' = 0,0223 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	15	20	25	30
	% 6-APA experim.	75,5	63,0	52,5	43,4	36,2
0,0945	$k' = 0,0316 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	82,2	68	56,5	47,1	38,8
0,1260	$k' = 0,0383 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	75,2	56,3	42,1	31,6	23,5
0,1890	$k' = 0,0575 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LVI

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 6,70; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ\text{C}$

Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,0375	% 6-APA experim.	90,1	81,5	73,8	66,5	60,2
	$k' = 0,0102 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,0495	% 6-APA experim.	87,2	76,0	66,8	58,3	50,7
	$k' = 0,0135 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,1010	% 6-APA experim.	79,8	63,9	51,0	41,0	34,8
	$k' = 0,0222 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					
Ph_T mol l^{-1}	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
0,1500	% 6-APA experim.	72,8	52,5	38,1	27,4	19,6
	$k' = 0,0322 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					

$\text{Ph}_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LVII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 7,40; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	24	32	40	48
	% 6-APA experim.	84,0	77,8	71,5	66,0	60,5
0,0375	$k' = 0,0105 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	24	32	40	48
	% 6-APA experim.	83,8	76,8	70,0	64,2	59,1
0,0500	$k' = 0,0111 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	24	32	40	48
	% 6-APA experim.	76,8	67,5	59,2	52,0	45,8
0,1010	$k' = 0,0160 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
Ph _T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
	% 6-APA experim.	81,5	66,0	53,9	43,8	35,5
0,1500	$k' = 0,0260 \pm 0,0001 \text{ hr}^{-1}$					

Ph_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LVIII

Disolución reguladora de Fosfatos

pH = 8,00; $\mu = 0,5$; $t = 55^{\circ}\text{C}$

0,037	Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	91,9	87,1	81,2	74,9	70,5
$k' = 0,0085 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,050	Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	90,5	80,1	71,9	65,3	58,4
$k' = 0,0100 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,100	Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	85,3	70,3	59,8	50,2	45,1
$k' = 0,0160 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							
0,167	Ph_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
		% 6-APA experim.	78,9	61,5	49,1	38,2	30,1
$k' = 0,0240 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$							

$\text{Ph}_T =$ Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LIX

Disolución reguladora de Boratos

pH = 7,80; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	16	24	32	40	48
	% 6-APA experim.	80,8	73,0	65,8	59,2	53,2
0,0637	$k' = 0,0171 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
	% 6-APA experim.	85,2	73,0	62,5	53,8	46,0
0,0956	$k' = 0,0190 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
	% 6-APA experim.	85,2	71,2	61,8	52,5	44,8
0,1487	$k' = 0,0201 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
	% 6-APA experim.	80,0	65,1	52,8	43,0	34,8
0,1912	$k' = 0,0271 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LX

Disolución reguladora de Boratos

pH = 8,20; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	8	16	24	32	40
	% 6-APA experim.	80,0	62,8	49,5	39,0	30,8
0,0567	$k' = 0,0290 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	4	8	16	24	32
	% 6-APA experim.	87,5	76,5	59,2	45,5	35,0
0,0962	$k' = 0,0331 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	6	12	18	24	30
	% 6-APA experim.	70,2	50,1	37,2	22,1	21,1
0,1361	$k' = 0,0420 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	6	12	18	24	30
	% 6-APA experim.	72,0	53,1	39,0	28,5	21,0
0,2023	$k' = 0,0531 \pm 0,0003 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

TABLA LXI

Disolución reguladora de Boratos

pH = 8,70; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ \text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	83,5	68,0	58,1	48,5	41,9
0,0587	$k' = 0,087 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	80,0	63,8	50,8	41,5	32,5
0,1100	$k' = 0,112 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	2	4	6	8	10
	% 6-APA experim.	77,2	60,8	47,2	37,0	29,2
0,1512	$k' = 0,126 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

B_T = Concentración de la disolución reguladora.

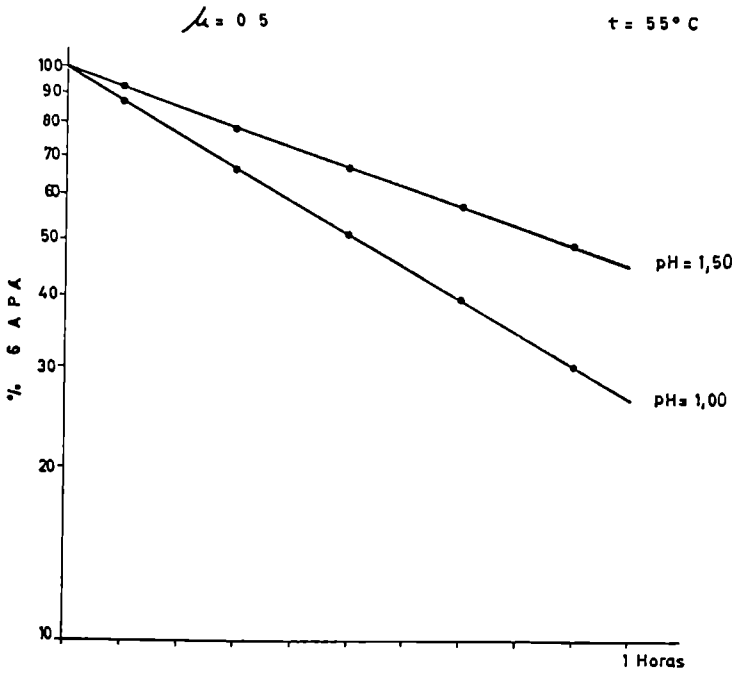
TABLA LXII

Disolución reguladora de Boratos

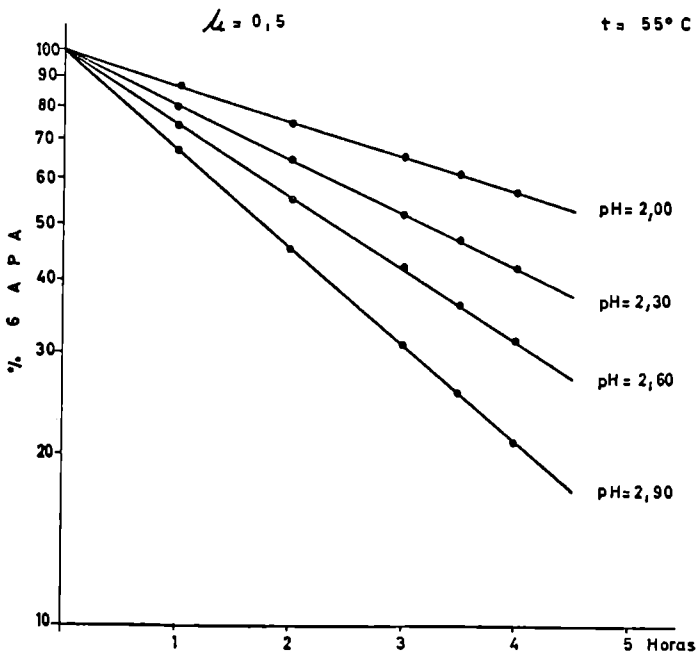
pH = 9,10; $\mu = 0,5$; $t = 55^\circ\text{C}$

B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	3	5	7	9
0,0500	% 6-APA experim.	83,0	57,5	40,0	27,7	19,2
	$k' = 0,018 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	3	5	6	8
0,0650	% 6-APA experim.	82,0	56,1	38,0	32,3	21,2
	$k' = 0,019 \pm 0,003 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	3	4	5	6
0,0870	% 6-APA experim.	80,0	51,5	41,5	33,5	26,8
	$k' = 0,022 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
B_T mol l ⁻¹	Tiempo en horas	1	3	4	5	6
0,1010	% 6-APA experim.	79,2	50,5	40,3	32,0	25,8
	$k' = 0,023 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					

$B_T =$ Concentración de la disolución reguladora.



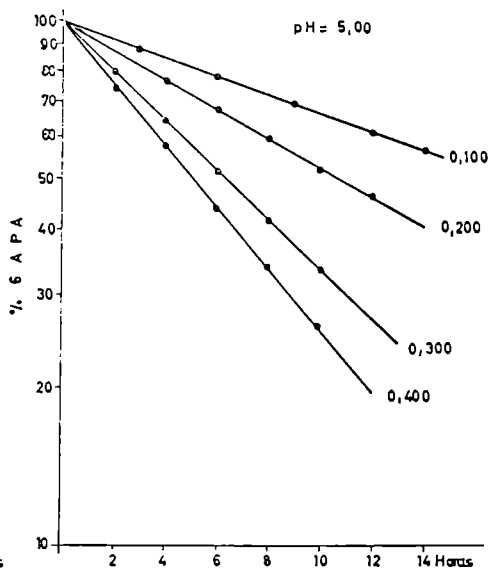
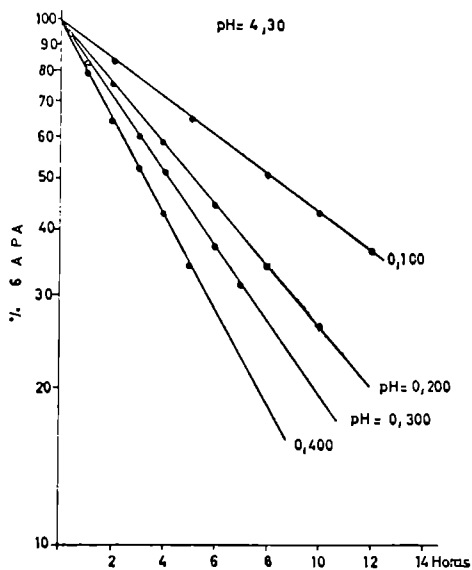
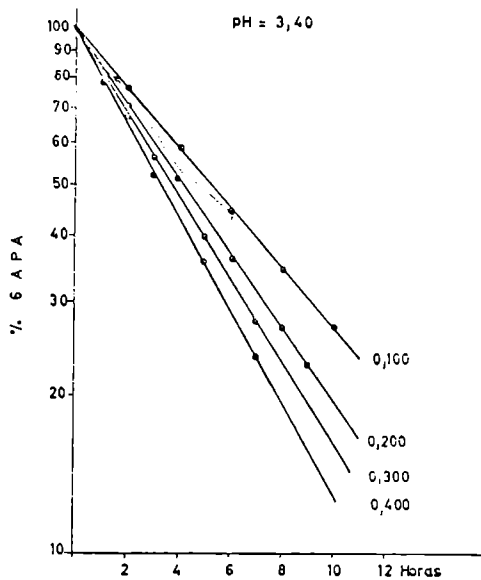
GRAFICA 18



GRAFICA 19

$\alpha = 0,5$

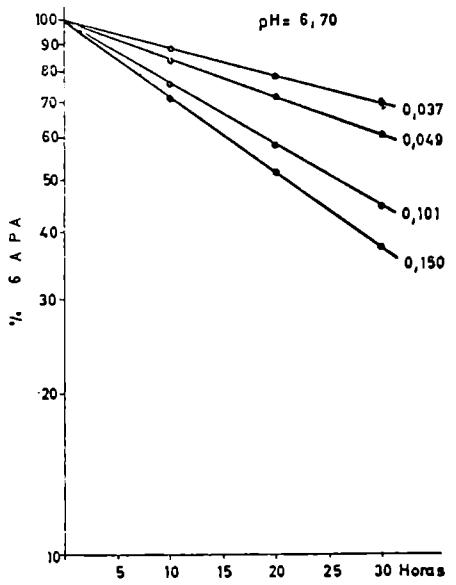
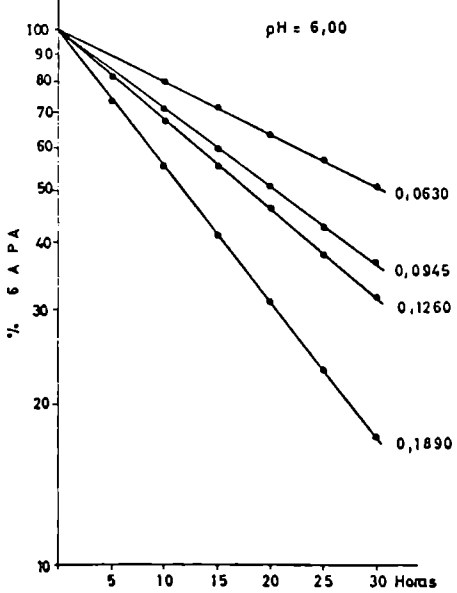
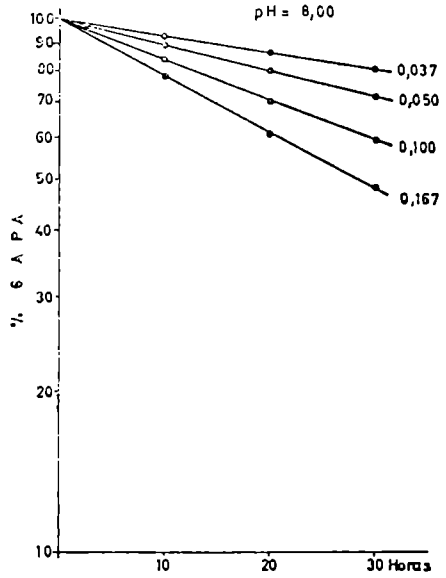
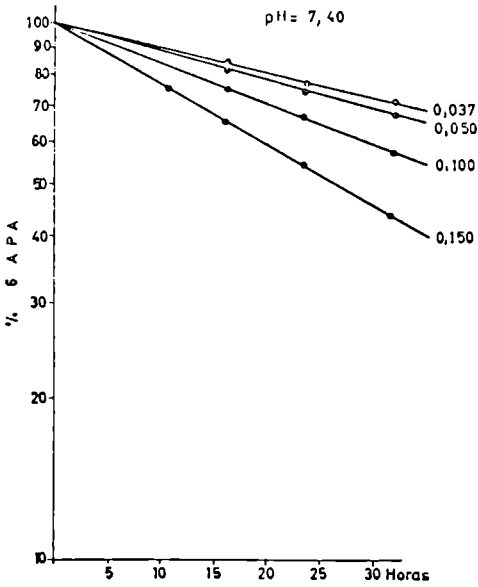
$t = 55^{\circ}C$



GRAFICA 20

$\mu = 0,5$

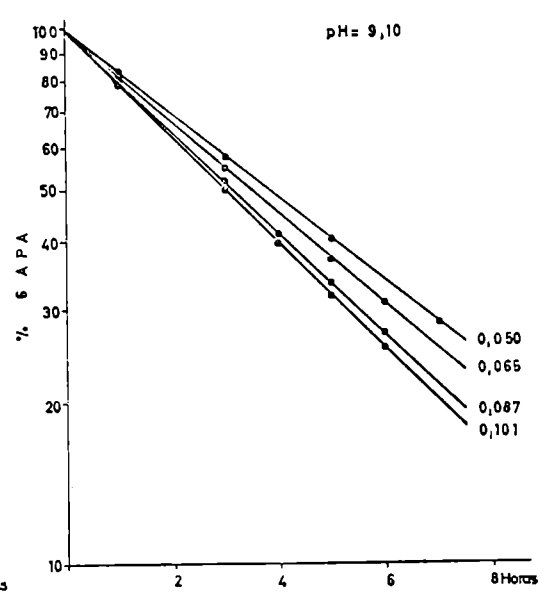
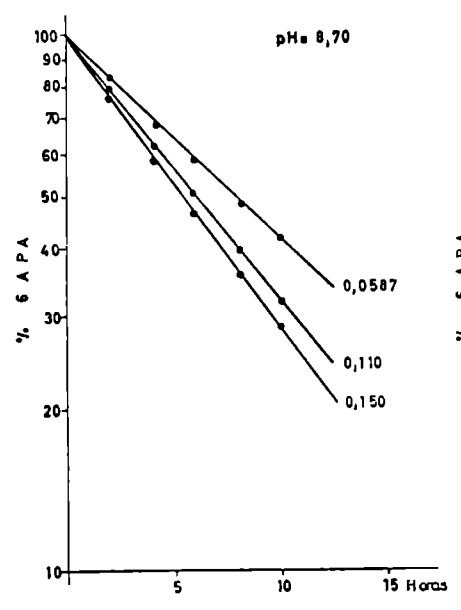
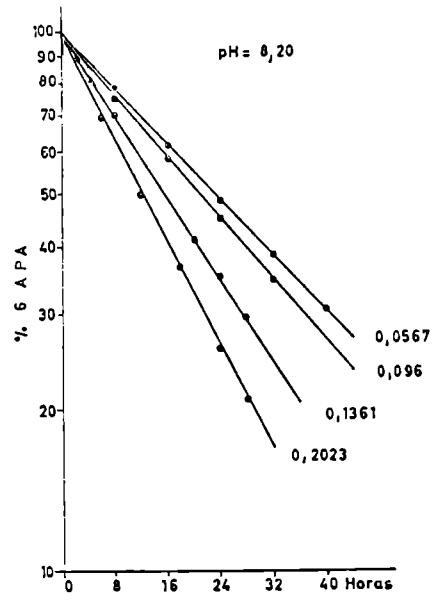
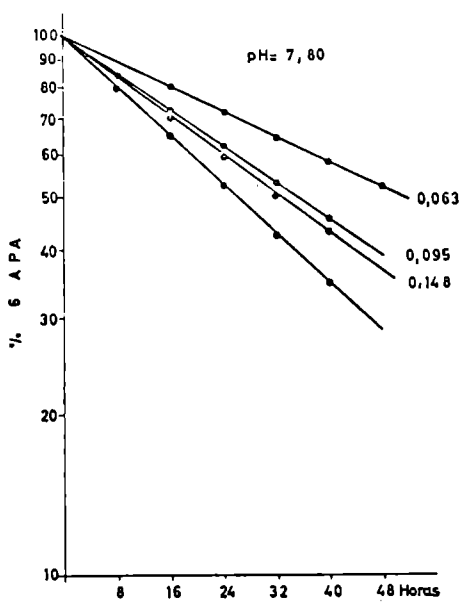
$t = 55^{\circ}\text{C}$



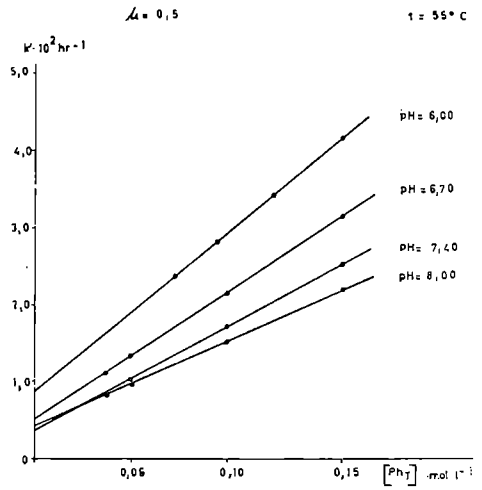
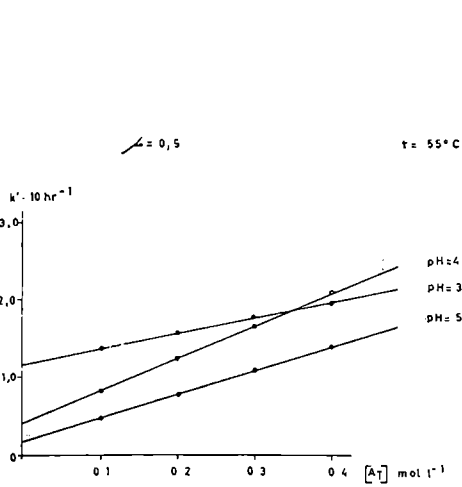
GRAFICA 21

$\lambda = 0,5$

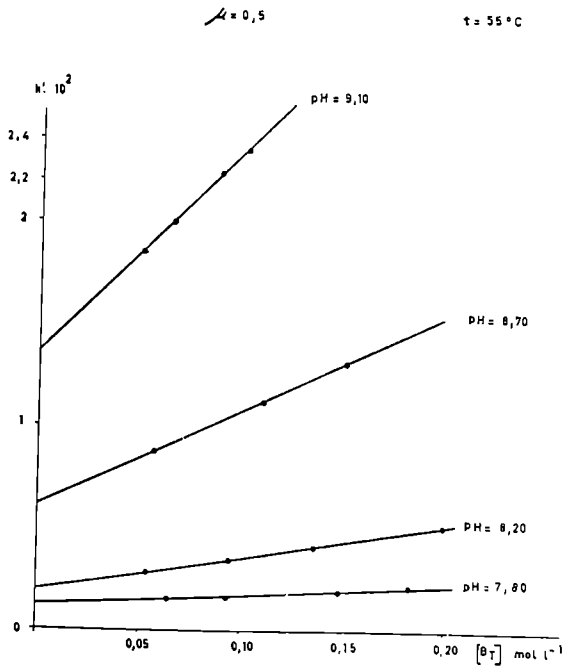
$t = 55^{\circ}C$



GRAFICA 22



GRAFICA 24



GRAFICA 25

III. 3. *Efecto del pH sobre la velocidad de descomposición, a distintas temperaturas.*

De los resultados experimentales obtenidos anteriormente se deduce, por una parte, que el pH influye notoriamente en la velocidad de descomposición y, por otra, que algunas de las disoluciones amortiguadoras empleadas ejercen un efecto catalítico.

Con objeto de aislar el primero de estos efectos, cuando simultáneamente hay el catalítico, se extrapola el valor de las constantes de velocidad hasta concentración cero de disolución reguladora. De esta forma, o bien directamente (en ausencia de catálisis), se han obtenido los valores de k' a cada pH, a distintas temperaturas y a fuerza iónica constante de 0,5, los cuales están agrupados en las tablas LXIII, LXIV y LXV.

La representación gráfica del logaritmo de k' frente al pH nos muestra cómo la velocidad de degradación depende de dicha magnitud. En la gráfica 26, y especialmente en la curva de 35° C, se observan dos puntos de inflexión en la zona ácida, los cuales coinciden sensiblemente con los dos pK' del ácido 6-Aminopenicilánico. Como veremos más adelante, la forma de la curva queda justificada si se tiene en cuenta que el 6-APA puede existir en tres formas, según la zona de pH en que se opere: catiónica, neutra y aniónica.

TABLA LXIII

$t = 35^{\circ} \text{C}; \quad \mu = 0,5$

pH	k'	k_0	$\log k'$
1,00	0,1820		— 0,72
1,50	0,1260		— 0,89
2,00	0,0956		— 1,02
2,30	0,0526		— 1,28
2,60	0,0288		— 1,55
2,90	0,0195		— 1,71
3,30	0,0135		— 1,87
3,40		0,0150	— 1,83
4,30		0,00110	— 1,96
5,00		0,00437	— 2,22
6,00		0,00182	— 2,74
6,70		0,00132	— 2,88
7,40		0,00099	— 3,00
7,80		0,00089	— 3,05
8,00		0,00105	— 2,89
8,20		0,00144	— 2,70
8,70		0,00631	— 2,19
9,10		0,0126	— 1,90

TABLA LXIV

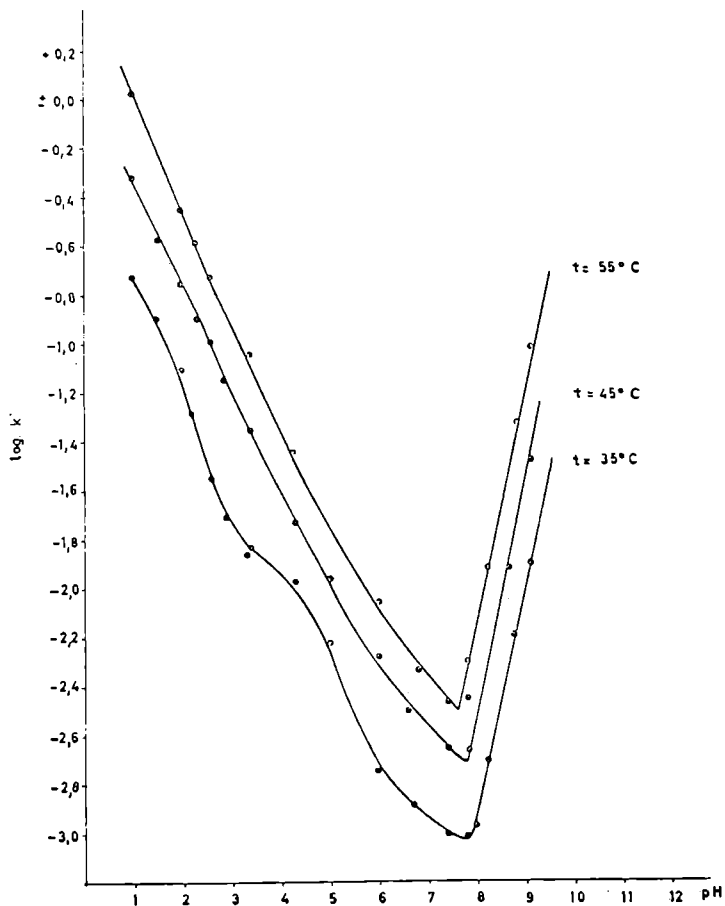
$t = 45^{\circ} \text{C}$ $\mu = 0,5$

pH	k'	k_0	log k'
1,00	0,550		— 0,30
1,50	0,263		— 0,56
2,00	0,166		— 0,78
2,30	0,126		— 0,90
2,60	0,099		— 1,00
2,90	0,066		— 1,18
3,40		0,044	— 1,36
4,30		0,022	— 1,74
5,00		0,110	— 1,96
6,00		0,0062	— 2,26
6,70		0,0032	— 2,50
7,40		0,0021	— 2,67
7,80		0,0018	— 2,73
8,00		0,0026	— 2,58
8,20		—	—
8,70		0,00794	— 2,10
9,10		0,0229	— 1,64

TABLA LXV

$t = 55^{\circ} \text{C}; \quad \mu = 0,5$

pH	k'	k_0	$\log k'$
1,00	1,20		+ 0,1
1,50	0,708		— 0,15
2,00	0,363		— 0,44
2,30	0,263		— 0,58
2,60	0,132		— 0,72
2,90			— 0,88
3,40		0,118	— 0,93
3,90		0,063	— 1,21
4,30		0,035	— 1,44
5,00		0,021	— 1,68
6,00		0,0087	— 2,06
6,70		0,00457	— 2,34
7,40		0,00347	— 2,46
7,80		0,00364	— 2,44
8,00		0,00436	— 2,36
8,20		0,00603	— 2,22
8,70		0,0151	— 1,82
9,10		0,0479	— 1,32

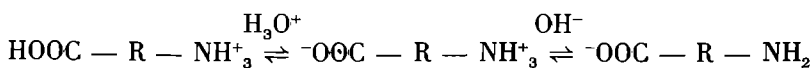


GRAFICA 26

III. 4. *Cinética de la hidrólisis catalítica del ácido 6-Aminopenicilánico en disolución acuosa.*

La descomposición del 6-APA, en disolución acuosa, catalizada por los iones H_3O^+ y OH^- , viene afectada por la clase y proporción de cargas que pueda poseer dicho ácido. Puesto que el 6-APA es un "aminoácido neutro", a partir de los pK'_1 y pK'_2 , a cada temperatura, se pueden calcular las proporciones de la forma dipolar en equilibrio con las formas aniónica o catiónica, en función del pH.

Considerando los equilibrios:



resulta para las correspondientes constantes:

$$K_{a_1} = \frac{[\text{OOC}^- - \text{R} - \text{NH}_3^+][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HOOC} - \text{R} - \text{NH}_3^+]} \quad K_{a_2} = \frac{[\text{OOC}^- - \text{R} - \text{NH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{OOC}^- - \text{R} - \text{NH}_3^+]}$$

Si llamamos

$$x_{\text{R}}^+ = \text{fracción molar del 6-APA como catión}$$

$$x_{\text{R}}^\pm = \text{fracción molar del 6-APA como ion dipolar}$$

$$x_{\text{R}}^- = \text{fracción molar del 6-APA como anión}$$

v. teniendo en cuenta que las formas aniónica y catiónica no se presentan simultáneamente a pH inferior a 3, en este caso se cumple:

$$x_{\text{R}}^+ + x_{\text{R}}^\pm = 1$$

y si representamos, abreviadamente, por $[\text{H}^+]$ la concentración de ion hidronio, resulta:

$$K_{a_1} x_{\text{R}}^+ = (1 - x_{\text{R}}^+) [\text{H}^+]$$

de donde

$$x_{\text{R}}^+ = \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_{a_1}} \quad (\text{III.2})$$

Análogamente

$$K_{a_1}(1 - x_{\text{R}}^\pm) = x_{\text{R}}^\pm [\text{H}^+]$$

de donde

$$x_{\text{R}}^\pm = \frac{K_{a_1}}{[\text{H}^+] + K_{a_1}} \quad (\text{III.3})$$

De la misma forma, a pH superior a 3, donde $x_{\text{R}}^+ = 0$, obtendríamos:

$$x_{\text{R}}^\pm = \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_{a_2}} \quad (\text{III.4})$$

$$x_{\text{R}}^- = \frac{K_{a_2}}{[\text{H}^+] + K_{a_2}} \quad (\text{III.5})$$

Ecuaciones que nos permiten hallar las distintas fracciones iónicas en función del pH, y que se encuentran recogidas en las tablas LXVI y LXVII.

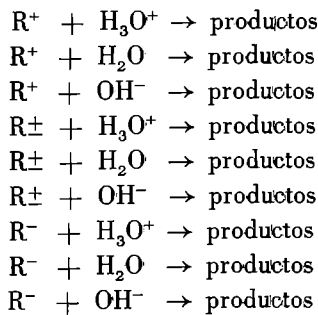
TABLA LXVI

°C	pH	[H ⁺]	k'	$\frac{k'}{[H^+]}$	x _R +
35	1,00	1,00.10 ⁻¹	0,182	1,82	0,945
35	1,50	3,17.10 ⁻²	0,126	4,10	0,835
35	2,00	1,00.10 ⁻²	0,0956	9,56	0,613
35	2,60	2,51.10 ⁻³	0,0288	12,30	0,284
35	2,90	1,25.10 ⁻³	0,0195	15,60	0,163
35	3,10	7,95.10 ⁻³	0,0155	19,50	0,113
45	1,00	1,00.10 ⁻¹	0,550	5,50	0,962
45	1,50	3,17.10 ⁻²	0,275	8,65	0,886
45	2,00	1,00.10 ⁻²	0,166	16,60	0,762
45	2,60	2,51.10 ⁻³	0,099	39,80	0,382
45	2,90	1,25.10 ⁻³	0,067	53,50	0,238
55	1,00	1,00.10 ⁻¹	1,200	12,00	0,985
55	1,50	3,17.10 ⁻²	0,912	28,60	0,956
55	2,00	1,00.10 ⁻²	0,525	52,50	0,865
55	2,60	2,51.10 ⁻³	0,275	110,00	0,674
55	2,90	1,25.10 ⁻³	0,191	153,00	0,453
55	3,10	7,95.10 ⁻³	0,151	190,00	0,382

TABLA LXVII

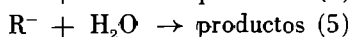
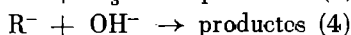
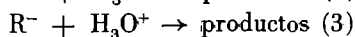
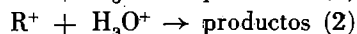
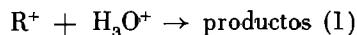
°C	pH	[H ⁺]	k'	$\frac{k'}{[H^+]}$	x _R ±
35	3,40	3,98.10 ⁻⁴	0,0150	37,6	0,94
35	3,80	1,62.10 ⁻⁴	0,0251	69,3	0,84
35	4,30	5,02.10 ⁻⁵	0,0110	219	0,62
35	4,52	3,02.10 ⁻⁵	0,00794	260	0,50
35	5,00	1,00.10 ⁻⁵	0,00500	500	0,25
45	3,40	3,98.10 ⁻⁴	0,0436	110	0,91
45	3,90	1,26.10 ⁻⁴	0,0302	240	0,75
45	4,37	4,27.10 ⁻⁵	0,0234	534	0,50
45	5,00	1,00.10 ⁻⁵	0,0141	1410	0,192
45	5,60	2,51.10 ⁻⁶	0,00661	2640	0,056
55	3,40	3,98.10 ⁻⁴	0,115	290	0,863
55	3,90	1,26.10 ⁻⁴	0,0692	548	0,665
55	4,20	6,32.10 ⁻⁵	0,0501	792	0,500
55	5,00	1,00.10 ⁻⁵	0,0209	2090	0,137
55	6,50	2,51.10 ⁻⁶	0,0126	5020	0,038
55	6,00	1,00.10 ⁻⁶	—	—	0,015

La velocidad total de la reacción de hidrólisis vendrá dada, en principio, por la suma de las velocidades de cada uno de los siguientes procesos posibles:



Sin embargo, teniendo en cuenta la proporción de cada una de las formas del 6-APA en función del pH del medio y considerando que, de acuerdo con los

resultados precedentes, el ataque del agua a las formas catiónica y dipolar es despreciable frente al del ion hidronio, podemos admitir que únicamente contribuirán a la velocidad total de hidrólisis los procesos siguientes:



Resultando para la constante aparente de velocidad, medida en relación a la cantidad total del 6-APA, representada por R_T :

$$-\frac{dR_T}{dt} = k' [R_T] = k_1 [H^+] x_{R^+} + k_2 [H^+] x_{R^\pm} + k_3 [H^+] x_{R^-} + k_4 x_{R^-} [OH^-] + k_5 H_2O \cdot x_{R^-} \quad (\text{III.6})$$

Sustituyendo x_{R^+} , x_{R^\pm} , x_{R^-} , por sus valores respectivos (III.2, III.3 y III.4), la ecuación general para el cálculo de la velocidad de hidrólisis total, llamado k_0 a k_{H_2O} será:

$$k' = k_1 [H^+] \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{a_1}} + k_2 [H^+] \left[\frac{K_{a_1}}{K_{a_1} + [H^+]} + \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{a_2}} \right] + \left[k_0 + k_3 [H^+] + k_4 [OH^-] \right] \frac{K_{a_2}}{[H^+] + K_{a_2}} \quad (\text{III.7})$$

que nos permite calcular las constantes aparentes (k') para cualquier valor del pH, conociendo las constantes k_1 , k_2 , k_3 , k_4 y k_0 , que determinaremos a continuación:

III. 4.1. Determinación de las constantes k_1 , k_2 , k_3 y k_4 .

En las series realizadas en medio ácido puede admitirse que la reacción sea catalizada únicamente por iones hidronio. En este caso, la ecuación (III.6) quedará reducida a:

$$-\frac{dR_T}{dt} = k' [R_T] = k_1 [H^+] x_{R^+} + k_2 [H^+] x_{R^\pm} + k_3 [H^+] x_{R^-}$$

donde k_1 , k_2 y k_3 pueden ser consideradas como las constantes de velocidad de la hidrólisis de las formas catiónica, dipolar y aniónica del 6-APA, y k' la constante aparente de velocidad de primer orden deducida experimentalmente.

Dividiendo por $[H^+]$ y teniendo en cuenta que al expresar las concentraciones como fracciones molares, su suma es la unidad, resulta:

$$\frac{k'}{[H^+]} = k_1 x_{R^+} + k_2 x_{R^\pm} + k_3 x_{R^-} \quad (\text{III.8})$$

A pH inferior a 3, en que $x_{R^-} = 0$

y puesto que

$$x_{R^+} = 1 - x_{R^\pm}$$

podemos escribir la ecuación precedente de la forma:

$$\frac{k'}{[H^+]} = -(k_1 - k_2)x_{R^+} + k_2 \quad (\text{III.9})$$

La tabla LXVI recoge los valores de $\frac{k'}{[H^+]}$ y los calculados de x_{R^+} para pH a 35, 45 y 55° C. La representación de $\frac{k'}{[H^+]}$ frente a x_{R^+} puede observarse en las gráficas 27, 29 y 31. Son líneas rectas de pendiente $-(k_1 - k_2)$ y ordenada en el origen k_2 . Las constantes se determinaron a partir de la mejor recta obtenida por el método de mínimos cuadrados. Los valores encontrados para k_1 y k_2 se recogen en la tabla LXVIII.

TABLA LXVIII

°C	$-(k_1 - k_2)$	k_1	k_2
35	19,8	1,12	21
45	70	2,00	72
55	283	2,34	286

De la misma forma, a pH superior a 3, en que $x_{R^+} = 0$ y $x_{R^-} = 1 - x_{R^\pm}$ podemos escribir la ecuación (III.6) de la forma siguiente:

$$\frac{k'}{[H^+]} = -(k_2 - k_3)x_{R^\pm} + k_2 \quad (\text{III.10})$$

La tabla LXVII recoge los valores de $\frac{k'}{[H^+]}$ y los calculados de x_{R^\pm} para cada pH, a 35, 45 y 55° C. La representación de $\frac{k'}{[H^+]}$ frente a x_{R^\pm} puede observarse en las gráficas 28, 30 y 32. Son líneas rectas de pendiente $-(k_2 - k_3)$ y ordenada en el origen k_2 . Los valores de k_2 y k_3 se recogen en la tabla LXIX.

TABLA LXIX

°C	$-(k_2 - k_3)$	k_2	k_3
35	560	20	580
45	1290	65	1225
55	2060	280	2340

En medio básico, donde la totalidad del 6-APA está en forma aniónica, la velocidad vendrá dada por la ecuación

$$-\frac{dR}{dt} = k' [R_T] = k_4 [OH^-] x_R$$

y como a pH básico puede admitirse que

$$x_R = [R_T]$$

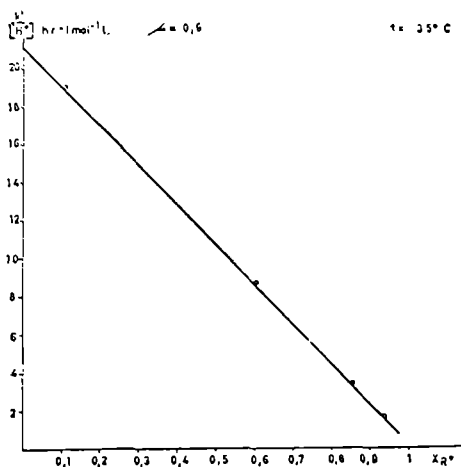
tendremos

$$k' = k_4 [OH^-] \tag{III.11}$$

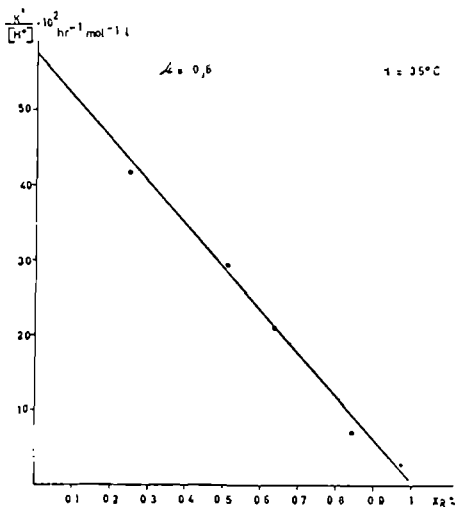
Introduciendo la corrección de la concentración de iones hidroxilo para $\mu = 0,5$ y a la temperatura correspondiente, de acuerdo con los valores tabulados por Harned y Hamer (38), la fórmula precedente puede escribirse

$$k' = \frac{k_4}{[H^+]} \cdot k_w$$

En las tablas LXX, LXXI y LXXII se recogen el conjunto de valores de k_4 a 35, 45 y 55° C, a tres pH, así como el valor medio.



GRAFICA 27



GRAFICA 28

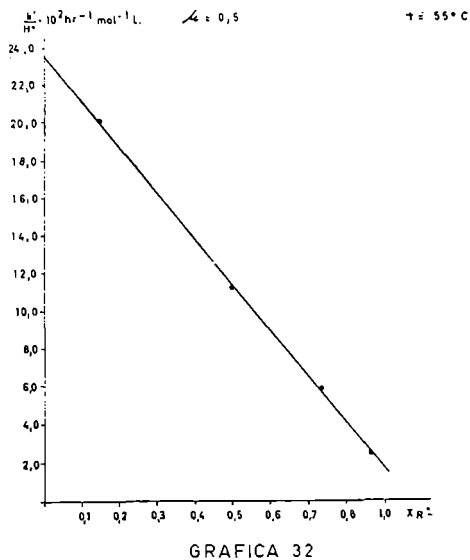
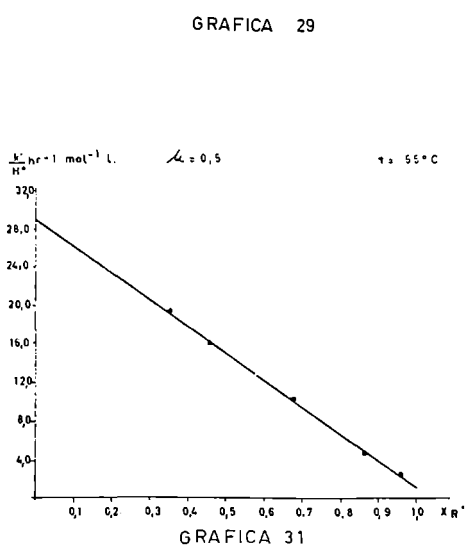
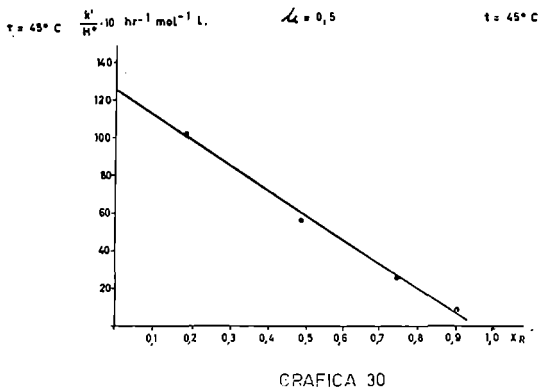
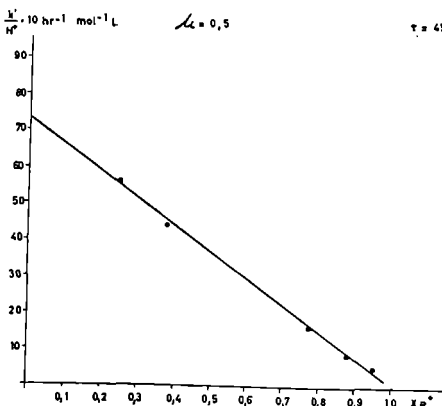


TABLA LXX

$t = 35^\circ \text{C}$

$\mu = 0,5;$

$k_w = 3,98 \cdot 10^{-14}$

pH	OH^-	k'	k_4
8,0	$3,98 \cdot 10^{-6}$	0,094	236
8,5	$1,25 \cdot 10^{-5}$	0,027	222
9,0	$3,98 \cdot 10^{-5}$	0,010	252

$$k_{4 \text{ medio}} = 233 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

TABLA LXXI

$t = 45^\circ \text{C}; \quad \mu = 0,5; \quad k_w = 7,60 \cdot 10^{-14}$

pH	OH ⁻	k'	k ₄
8,0	$7,6 \cdot 10^{-6}$	0,0302	398
8,5	$2,4 \cdot 10^{-5}$	0,105	416
9,0	$7,6 \cdot 10^{-5}$	0,300	398

$$k_{4\text{medio}} = 403 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

TABLA LXXII

$t = 55^\circ \text{C}; \quad \mu = 0,5; \quad k_w = 11,4 \cdot 10^{-14}$

pH	OH ⁻	k'	k ₄
8,0	$11,4 \cdot 10^{-6}$	0,0063	553
8,5	$3,5 \cdot 10^{-5}$	0,022	614
9,0	$11,4 \cdot 10^{-5}$	0,063	553

$$k_{4\text{medio}} = 572 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

III. 4.2. Determinación de k₀ y pH de mínima degradación.

La representación de la curva log k' frente al pH (gráfica 26), presenta un mínimo en las proximidades de los pH 7 a 8. Si tenemos en cuenta que a pH superiores a 5,5 no existe, prácticamente, el 6-APA en forma dipolar, la ecuación general (III.6) nos conduce a:

$$k' = k_3 [\text{H}^+] + k_4 [\text{OH}^-]$$

y

$$k' = k_3 [\text{H}^+] + \frac{k_4 k_w}{[\text{H}^+]}$$

Derivando k' con respecto a [H⁺] e igualando a cero, resulta la expresión

$$\frac{dk'}{d[\text{H}^+]} = k_3 - \frac{k_4 \cdot k_w}{[\text{H}^+]^2} = 0$$

de donde

$$[\text{H}^+] = \sqrt{\frac{k_4 \cdot k_w}{k_3}} \quad (\text{III.12})$$

Substituyendo en esta fórmula k_3 y k_4 por los valores encontrados para cada temperatura en la presente Memoria, y k_w por sus correspondientes valores (38), podemos determinar el pH de mínima degradación a cada temperatura. La tabla LXXIII recoge los valores experimentales leídos directamente de la gráfica 26 y los calculados por la expresión (III.12), juntamente con los valores experimentales y calculados de k_0 .

TABLA LXXIII

t °C	k_3	k_4	k_w exp. 10^{14}	pH min. calc.	pH min. exp.	k_0 calc.	k_0 exp.
35	580	233	2,088	7,05	7,8	0,0011	0,0010
45	1290	403	4,020	6,90	7,7	0,0013	0,0018
55	2060	572	7,29	6,86	7,6	0,0050	0,0042

Como puede observarse, existe suficiente concordancia entre los valores experimentales y los calculados.

Para cada una de las temperaturas estudiadas, los períodos de semi-descomposición del 6-APA en disolución acuosa y a los pH de máxima estabilidad son:

$$t_{1/2} = 703 \text{ hrs. a } 35^\circ \text{C}$$

$$t_{1/2} = 384 \text{ hrs. a } 45^\circ \text{C}$$

$$t_{1/2} = 164 \text{ hrs. a } 55^\circ \text{C}$$

III. 4.3. Variación de la velocidad de descomposición con la temperatura.

Disponiendo de los valores de la constante de velocidad a varias temperaturas, a varios pH y a $\mu = 0,5$ (tablas LXIII, LXIV y LXV), la relación más sencilla entre estas magnitudes viene dada por la ecuación de Arrhenius.

$$k_i = A e^{-\frac{\Delta E_a}{RT}}$$

donde k_i es la constante de velocidad, T la temperatura absoluta, R la constante de los gases (1,987 calorías grado⁻¹ mol⁻¹), A una constante denominada factor de frecuencia y ΔE_a la energía de activación.

La forma logarítmica de la ecuación anterior

$$\log k_i = \frac{\Delta E_a}{2,303R} \cdot \frac{1}{T} + \log A$$

indica que si se cumple la ecuación de Arrhenius, la representación de $\log k$ frente

a T da, en cada caso, una recta de pendiente $\frac{\Delta E_a}{2,303R}$, que permite calcular el valor correspondiente de la energía de activación aparente.

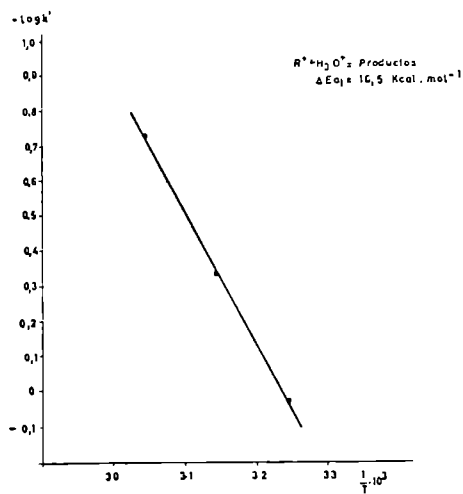
Al representar frente a $\frac{1}{T}$ los logaritmos de las constantes aparentes de velocidad, correspondientes a los pH 1,0, 3,2 y 9,0, para los cuales el 6-APA existe en una sola forma, resulta en cada caso una línea recta de cuya pendiente puede calcularse la energía de activación correspondiente. La pendiente de la recta de la gráfica 33, donde se representa $\log k'$ a pH 10,0 frente a $\frac{1}{T}$, nos permite el cálculo para la reacción de hidrólisis del 6-APA catión. De la pendiente de la recta de la gráfica 34 deducimos la energía de activación aparente de la reacción entre los protones y la forma dipolar del 6-APA y, por último, de la pendiente de la recta de la gráfica 35, la energía de activación para la reacción entre los iones hidroxilo y la forma aniónica del 6-APA.

Los valores encontrados son:

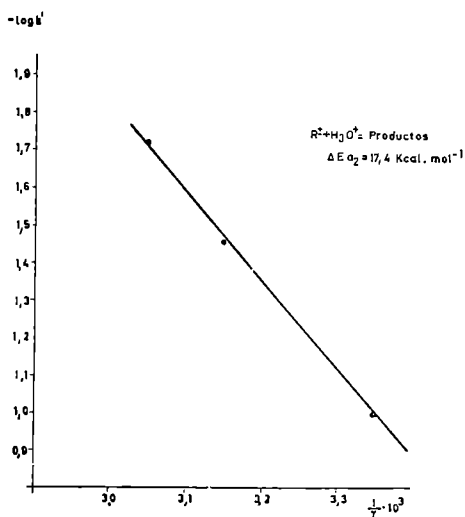
$$\Delta E_{a_1} = 16,1 \pm 0,2 \text{ Kcal mol}^{-1}$$

$$\Delta E_{a_2} = 17,4 \pm 0,5 \text{ Kcal mol}^{-1}$$

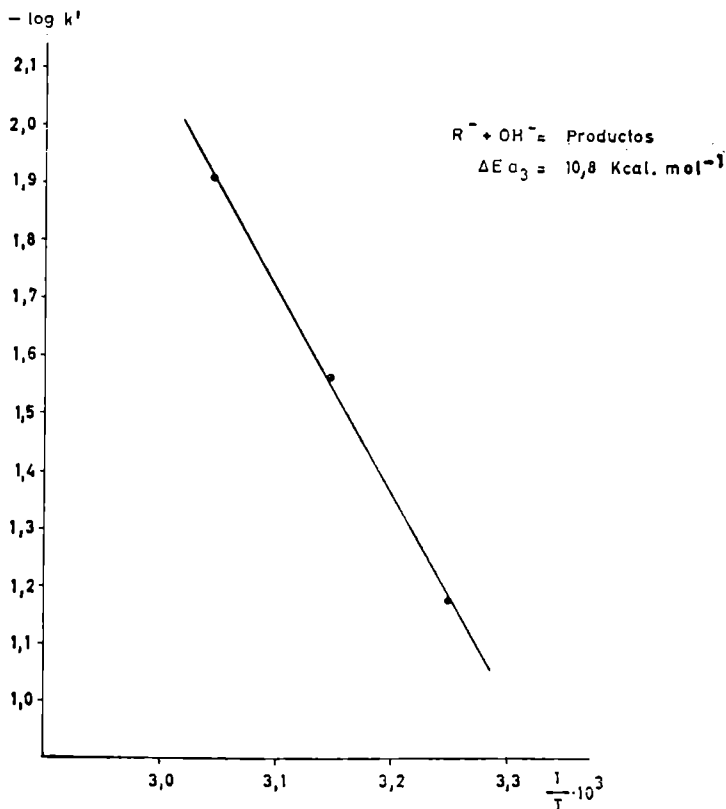
$$\Delta E_{a_3} = 10,0 \pm 0,5 \text{ Kcal mol}^{-1}$$



GRAFICA 33



GRAFICA 34



GRAFICA 35

III. 5. Efecto catalítico de las disoluciones reguladoras empleadas.

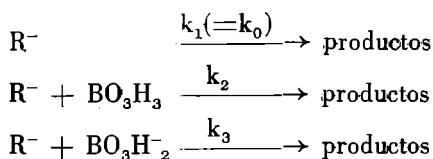
En las reacciones que tienen lugar en disolución acuosa, cuando se presenta una catálisis ácido-base, los efectos más importantes son, generalmente, los producidos directamente por los iones hidronio e hidroxilo de la disolución. De hecho, hay muchas reacciones en las que estos iones son los únicos catalizadores efectivos. Sin embargo, además de los efectos específicos de los iones hidronio e hidroxilo, es posible detectar, frecuentemente, los efectos catalíticos de otras especies ácidas o básicas en el sentido de la teoría de Broensted-Lowry.

En las secciones siguientes se estudia el efecto catalítico de las especies químicas de las disoluciones reguladoras empleadas. Para ello se han determinado las constantes de velocidad, variando su concentración y manteniendo constante el pH, la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de 6-APA en cada serie.

III. 5.1. Disolución reguladora de "Boratos".

La disolución reguladora de Boratos presenta la dificultad derivada de las diversas especies químicas presentes, ya que contiene no solamente ácido bórico, BO_3H_3 , y iones ortoborato BO_3H_2^- , sino también iones metaborato BO_2^- y tetraborato $\text{B}_4\text{O}_7^{=}$. Para trabajar a fuerza iónica constante y poder determinar ésta, ha sido necesario utilizar concentraciones pequeñas de disolución reguladora con objeto de que la fuerza iónica venga determinada principalmente por la concentración de la sal.

En el intervalo de pH estudiado (7,80 a 9,10), el 6-APA se encuentra, fundamentalmente, en forma aniónica. Las reacciones posibles, partiendo del supuesto de que el ácido bórico se encuentra solamente en la forma neutra y como ion ortoborato, serán:



La velocidad total del proceso será:

$$-\frac{d\text{R}_T}{dt} = k_1 [\text{R}^-] + k_2 [\text{R}^-] [\text{BO}_3\text{H}_3] + k_3 [\text{R}^-] [\text{BO}_3\text{H}_2^-]$$

teniendo en cuenta que en esta región de pH $[\text{R}_T] = [\text{R}^-]$, que la ecuación cinética es de primer orden, y que $k_1 = k_0$.

$$-\frac{d\text{R}_T}{dt} = k' [\text{R}_T] = k' [\text{R}^-]$$

y substituyendo

$$k' [\text{R}^-] = k_0 [\text{R}^-] + k_2 [\text{R}^-] [\text{BO}_3\text{H}_3] + k_3 [\text{R}^-] [\text{BO}_3\text{H}_2^-]$$

y

$$k' = k_0 + k_2 [\text{BO}_3\text{H}_3] + k_3 [\text{BO}_3\text{H}_2^-]$$

que, combinada con las ecuaciones

$$K_a = \frac{[\text{BO}_3\text{H}_2^-] [\text{H}^+]}{[\text{BO}_3\text{H}_3]} = 6,4 \cdot 10^{-10} \quad (\text{III.13})$$

$$[\text{BO}_3\text{H}_2^-] + [\text{BO}_3\text{H}_3] = [\text{B}_T] \quad (\text{III.14})$$

se obtiene:

$$k' = k_0 + k_2 \frac{[\text{B}_T]}{1 + \frac{K_a}{[\text{H}^+]}} + k_3 \frac{\frac{K_a}{[\text{H}^+]} \cdot [\text{B}_T]}{1 + \frac{K_a}{[\text{H}^+]}}$$

$$k' = k_0 + \frac{[B_T] \cdot (k_2 + k_3 \frac{K_a}{[H^+]})}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}}$$

$$k' = k_0 + [B_T] \frac{[H^+] k_2 + k_3 \cdot K_a}{[H^+] + K_a}$$

Si representamos k_2 por $k_{B_2O_3H_3}$ y k_3 por $k_{B_2O_3H_2^-}$, nos queda la ecuación en la forma siguiente:

$$k' = k_0 + [B_T] \frac{[H^+] k_{B_2O_3H_3} + k_{B_2O_3H_2^-} \cdot K_a}{[H^+] + K_a} \quad (\text{III.15})$$

La representación gráfica de las constantes de velocidad observadas (k') frente a las concentraciones totales de disolución reguladora respectivas, según la ecuación, nos da una recta para cada pH, y extrapolando a concentración cero de disolución reguladora, la constante de velocidad k_0 en agua, para las concentraciones de iones hidronio e hidroxilo en la mezcla sal/ácido dada.

En la gráfica 6 y en las tablas XXVI a XXIX se muestran los porcentajes de 6-APA en función del tiempo, así como los valores de las constantes de velocidad (k') para cada pH. Las medidas se realizaron a fuerza iónica, concentración de 6-APA, relación sal/ácido y temperatura constantes, variando solamente la concentración total de disolución reguladora a un pH dado.

El conjunto de representaciones gráficas de las constantes de velocidad de primer orden (k') halladas en las condiciones experimentales, frente a la concentración total de disolución reguladora, se recogen en la gráfica 25 y en la tabla LXXIV.

El hecho de que la pendiente sea positiva en este tipo de representación gráfica indica que, por lo menos, una especie de la disolución reguladora tiene efecto catalítico sobre la descomposición del 6-APA. En la tabla LXXV se dan los valores de k_0 para las series realizadas, juntamente con los de k' obtenidos a concentración total de boratos mol l^{-1} .

TABLA LXXIV

$[\text{BO}_3\text{H}_3]$ mol l ⁻¹	$[\text{BO}_3\text{H}_2^-]$ mol l ⁻¹	$[\text{Br}]$ mol l ⁻¹	$[\text{ClNa}]$ mol l ⁻¹	k' hr ⁻¹
pH = 7,80				
0,055	0,008	0,063	0,496	0,0021
0,083	0,012	0,095	0,949	0,0030
0,131	0,018	0,149	0,491	0,0026
0,167	0,024	0,191	0,488	0,0035
pH = 8,20				
0,042	0,014	0,057	0,493	0,0040
0,072	0,024	0,096	0,489	0,0051
0,104	0,032	0,136	0,484	0,0067
0,166	0,036	0,202	0,483	0,0089
pH = 8,70				
0,020	0,036	0,059	0,481	0,012
0,080	0,030	0,110	0,470	0,015
0,070	0,082	0,151	0,459	0,018
pH = 9,10				
0,015	0,035	0,050	0,465	0,022
0,020	0,045	0,065	0,455	0,024
0,027	0,066	0,087	0,440	0,027
0,031	0,070	0,101	0,420	0,033

TABLA LXXV

pH	[H ₃ O ⁺]	[B _T]	k'hr ⁻¹ · 10 ²	k ₀ hr ⁻¹ · 10 ³
7,80	3,01 10 ⁻⁹	0,100	0,25	0,89
8,20	6,31 10 ⁻⁹	0,100	0,55	1,44
8,70	2,00 10 ⁻⁹	0,100	1,40	6,31
9,10	7,95 10 ⁻⁹	0,100	2,95	12,60

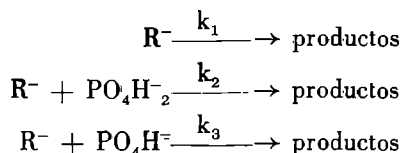
Resolviendo el sistema de ecuaciones obtenidas al substituir k', k₀ y [B_T] en la ecuación (III.15) por los correspondientes valores hallados a dos pH distintos, obtendremos los valores de los coeficientes catalíticos:

$$k_{\text{BO}_3\text{H}_3} = 0,008 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_{\text{BO}_3\text{H}^{-2}} = 0,3 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

III. 5.2. *Disolución reguladora de Fosfatos.*

Las constantes catalíticas de cada especie iónica implicada han sido determinadas de forma análoga a la utilizada en la disolución reguladora de Boratos. Las determinaciones se han realizado a pH comprendidos entre 5,8 y 8,2. Si tenemos en cuenta que en este intervalo el 6-APA existe fundamentalmente en forma aniónica y que las especies catalíticas de la disolución reguladora son los iones PO₄H⁻² y PO₄H⁼, las reacciones posibles son:



De aquí podemos deducir que la velocidad total del sistema es:

$$-\frac{dR_T}{dt} = k' [R_T] = k_1 [R^-] + k_2 [R^-] [\text{PO}_4\text{H}^{-2}] + k_3 [R^-] [\text{PO}_4\text{H}^=] \quad \text{(III.16)}$$

Como quiera que en esta región de pH, [R_T] = [R⁻] y que la ecuación cinética es de primer orden, se deduce que:

$$k' = k_1 + k_2 [\text{PO}_4\text{H}^{-2}] + k_3 [\text{PO}_4\text{H}^=] \quad \text{(III.17)}$$

Razonando como en el caso anterior, resulta k₁ = k₀, y si sustituimos k₂ por k_{PO₄H⁻²} y k₃ por k_{PO₄H⁼}, nos queda la ecuación (III.17) en la forma siguiente:

$$k' = k_0 + k_{\text{PO}_4\text{H}^{-2}} [\text{PO}_4\text{H}^{-2}] + k_{\text{PO}_4\text{H}^=} [\text{PO}_4\text{H}^=]$$

que, combinada con las ecuaciones

$$K_{a_2} = \frac{[H^+][PO_4H^-]}{[PO_4H_2^-]}$$

)

$$[PO_4H_2^-] + [PO_4H^-] = [Ph_T]$$

permite llegar a la expresión

$$k' = k_0 + [Ph_T] \frac{[H^+] k_{PO_4H_2^-} + k_{PO_4H^-} K_{a_2}}{[H^+] + K_{a_2}} \quad (III.18)$$

mediante la cual es posible calcular los coeficientes catalíticos $k_{PO_4H_2^-}$ y $k_{PO_4H^-}$ resolviendo el sistema formado al sustituir los valores experimentales k' , k_0 y $[H^+]$ obtenido a dos pH distintos dentro del intervalo efectivo de la disolución amortiguadora.

En la gráfica 5 y en las Tablas XXII, XXIII, XXIV y XXV se muestran los porcentajes de 6-APA en función del tiempo, así como los valores de las constantes de velocidad (k') correspondientes a las series cinéticas realizadas a pH 6,00, 6,70, 7,40 y 8,00.

TABLA LXXVI

$[\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}]$ mol l ⁻¹	$[\text{PO}_4\text{HNa}]$ mol l ⁻¹	$[\text{Ph}_T]$ mol l ⁻¹	$[\text{ClNa}]$ mol l ⁻¹	k' hr ⁻¹
pH = 6,00				
0,0525	0,0105	0,0630	0,4160	0,006
0,0788	0,0157	0,0945	0,3741	0,008
0,1050	0,0210	0,1260	0,3220	0,011
0,1575	0,0315	0,1890	0,2480	0,015
pH = 6,70				
0,0169	0,0206	0,0375	0,4213	0,003
0,0220	0,0275	0,0495	0,3850	0,003
0,0450	0,0560	0,0950	0,2900	0,006
0,0675	0,0825	0,1500	0,1850	0,008
pH = 7,40				
0,0053	0,0322	0,0375	0,3971	0,0022
0,0071	0,0429	0,0500	0,3642	0,0027
0,0142	0,0858	0,1000	0,2284	0,0044
0,0213	0,1287	0,1500	0,0926	0,0059
pH = 8,00				
0,002	0,047	0,049	0,460	0,0022
0,004	0,080	0,084	0,256	0,0030
0,005	0,106	0,111	0,177	0,0035
0,008	0,159	0,167	0,013	0,0050

Los resultados obtenidos para k' , a cada concentración de disolución reguladora, para los cuatro pH estudiados, se recogen en la tabla LXXVI.

Las representaciones de las constantes de velocidad k' en función de las concentraciones respectivas de disolución reguladora dan líneas rectas (ecuación III.18) de pendiente positiva, mostrándose el efecto catalítico de las especies integrantes de la disolución reguladora (gráfica 8). Extrapolando a concentración cero de disolución reguladora, obtendremos el valor de k_0 en cada caso. En la tabla LXXVII se dan los valores de k_0 para los experimentos realizados, juntamente con los valores de k' a concentración total de disolución reguladora $[\text{Ph}_T]$ 0,100 moles l⁻¹.

TABLA LXXVII

pH	$[H_3O^+]$	$[Ph_T]$	$k' \text{hr}^{-1} \cdot 10^2$	$k_0 \text{hr}^{-1} \cdot 10^3$
6,00	$1,00 \cdot 10^{-6}$	0,100	8,70	1,80
6,70	$1,00 \cdot 10^{-7}$	0,100	5,55	1,30
7,40	$3,98 \cdot 10^{-8}$	0,100	4,35	0,99
8,00	$1,00 \cdot 10^{-8}$	0,100	3,40	1,05

Resolviendo el sistema de ecuaciones obtenidas, al sustituir k' , K_0 y $[Ph_T]$ en la ecuación III 18 por los correspondientes valores hallados a dos pH distintos, obtendremos los valores de los coeficientes catalíticos correspondientes:

$$k_{PO_4H^-} = 0,07 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_{PO_4H} = 0,02 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

III.5.3. Disolución reguladora de Acetatos.

En la gráfica 7 y en las tablas XIX, XX y XXI se muestran porcentajes de 6-APA en función del tiempo, así como los valores de las constantes de velocidad (k') para cada pH, y a temperatura de 35° C. Las determinaciones se realizaron a fuerza iónica, concentración de 6-APA, relación sal/ácido y temperatura constantes, variando solamente la concentración total de disolución reguladora a un pH dado.

En la tabla LXXVII se recogen el conjunto de datos para las representaciones de las constantes de velocidad de primer orden (k') hallados en las condiciones experimentales, frente a las concentraciones de ácido acético no disociado y iones acetato, respectivamente, los cuales corresponden a las gráficas 36 y 37.

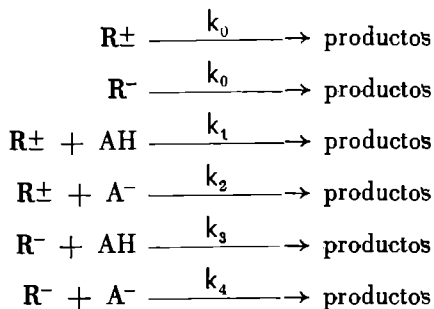
El hecho de que las pendientes sean positivas en este tipo de representaciones indica que, tanto el ion acetato como el ácido acético no disociado tienen efecto catalítico sobre la descomposición del 6-APA.

En el intervalo de pH a que se ha trabajado con la disolución reguladora de Acetatos (pH 3,40 a 5,00), el 6-APA se encuentra en las formas moleculares dipolar (R^\pm) y aniónica (R^-).

TABLA LXXVIII

[AH] mol l ⁻¹	[A ⁻] mol l ⁻¹	R [±] mol l ⁻¹	R ⁻ mol l ⁻¹	k' · 10 ³ hr ⁻¹
pH = 3,40				
0,095	0,005	0,94	0,06	19
0,190	0,010	0,94	0,06	27
0,285	0,015	0,94	0,06	31
0,380	0,020	0,94	0,06	37
pH = 4,30				
0,068	0,032	0,62	0,38	20
0,106	0,064	0,62	0,38	28
0,204	0,096	0,62	0,38	37
0,272	0,128	0,62	0,38	48
pH = 5,00				
0,036	0,064	0,25	0,75	9
0,072	0,128	0,25	0,75	14
0,108	0,192	0,25	0,75	20
0,144	0,256	0,25	0,75	26

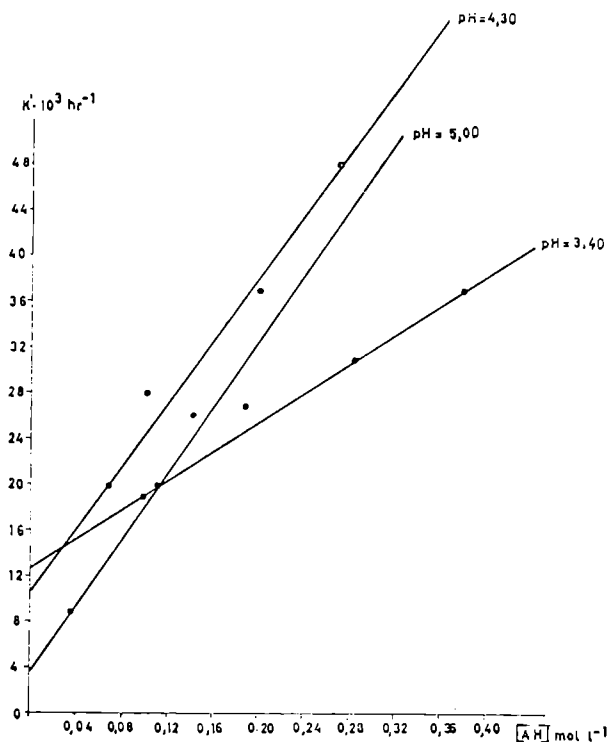
Las fracciones molares de cada una de estas formas, a los distintos pH estudiados, se recogen en la tabla LXXV. Por consiguiente, las reacciones que pueden ocurrir, representando por AH el ácido acético molecular y por A⁻ el anión acetato, son:



A pH 3,40, todo el 6-APA está, prácticamente, en la forma dipolar y el único componente de la disolución reguladora es el ácido acético no disociado; por tanto,

la pendiente de la recta obtenida al representar k' frente a la concentración de AH (gráfica 36), procedente de los datos de la tabla, nos da directamente la constante catalítica del ácido acético sobre la hidrólisis de la forma dipolar del 6-APA:

$$k_1 = 0,06 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$



GRAFICA 36

Las pendientes (S) de las rectas obtenidas al representar k' en función de la concentración de ácido acético no disociado, a pH 4,30 y 5,00, de la misma gráfica, representan la acción catalítica del AH sobre las formas aniónica y dipolar del 6-APA, pudiendo escribirse:

$$S = k_{\text{AHXR}^{\pm}} + k_3 \text{XR}^{-}$$

Como conocemos el valor de k_1 , las fracciones molares de 6-APA, a cada pH, y las pendientes (S) de las rectas correspondientes a cada pH estudiado, podemos calcular el valor de k_3 al sustituir dichos valores en la ecuación precedente. El valor medio encontrado es

$$k_3 = 0,23 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

Los efectos catalíticos de los iones acetatos sobre cada una de las formas existentes de 6-APA, para cada uno de los pH estudiados, están representados por las pendientes de las rectas obtenidas al representar k' frente a la concentración de iones acetato (gráfica 37).

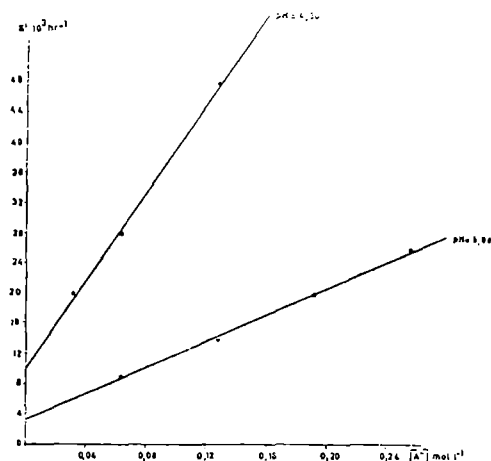
$$S = k_2 X_{R^{\pm}} + k_4 X_{R^{-}}$$

Resolviendo el sistema de ecuaciones obtenido al sustituir los valores correspondientes de las pendientes y fracciones molares respectivos a los pH 4,30 y 5,00, hallamos los coeficientes catalíticos k_2 y k_4 .

Los valores encontrados son:

$$k_2 = 0,46 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_4 = 0,057 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$



GRAFICA 37

III. 6. Efecto salino primario.

Con objeto de obtener resultados comparables en todas las determinaciones realizadas hasta ahora, se ha operado siempre a fuerza iónica constante de 0,5, completando con cloruro sódico la concentración total del soluto. Sin embargo, es conveniente llevar a cabo el estudio del efecto salino, tanto por tratarse de una variable que siempre debe ser tomada en cuenta, como por las consecuencias que pueden deducirse de su conocimiento.

La ecuación de Broensted-Christiansen-Scatchard (39)

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{Z_a Z_b \epsilon^2}{DkTr} + \frac{Z_a Z_b \epsilon^2}{DkT} \cdot \frac{K}{1 + K}$$

expresa el efecto de la constante dieléctrica y de la fuerza iónica sobre las velocidades de reacción cuando ambos reactantes son iones.

En las condiciones límites, es decir, para disoluciones muy diluidas, cuando la constante dieléctrica del medio es infinita, y empleando logaritmos decimales, se llega a la ecuación.

$$\log k'_{D_{\infty}} = \log k_0 + Z_a Z_b A \sqrt{\mu}$$

donde k_0 es la constante de velocidad para fuerza iónica nula, y A es una constante que a 35° C, y en medio acuoso, vale 1,038. En tales disoluciones, la representación de $\log k'$ frente a $\sqrt{\mu}$ debe dar una línea recta de pendiente positiva para iones con carga del mismo signo, de pendiente negativa para iones con carga de distinto signo y de pendiente nula, si uno o ambos reaccionantes no presentan carga.

La ecuación precedente ha sido confirmada por varias reacciones, las más representativas de las cuales han sido recogidas por Livingston (40) en un diagrama en el que se muestran los tres tipos de comportamiento de la constante de velocidad, de acuerdo con lo indicado anteriormente.

Aunque en sentido estricto, la validez de esta ecuación se limita a disoluciones muy diluidas, no es sorprendente el hecho de que sensiblemente se cumpla para fuerzas iónicas superiores a 0,2.

A fin de realizar un estudio experimental del efecto salino, se han preparado una serie de disoluciones a tres pH distintos: 1,00, 3,30 y 9,10, donde el ácido 6-APA se encuentra, prácticamente en su totalidad, en cada una de las tres formas: catiónica, dipolar y aniónica, respectivamente. Para cada uno de estos pH, en las disoluciones se mantienen constantes la temperatura y las concentraciones de 6-APA, variando únicamente la fuerza iónica del medio por adición de las cantidades adecuadas de cloruro sódico. Las diferencias de pH producidas por el aumento de la concentración de las sales neutras son tan pequeñas que no tienen significado en la variación de las velocidades de reacción.

En las tablas LXXIX, LXXX y LXXXI se recogen los datos para el cálculo de las constantes de velocidad aparente correspondientes a los experimentos realizados a cada pH; en la gráfica 38 está indicada la representación del tanto por ciento de penicilina activa en relación al tiempo, a las fuerzas iónicas que se indican.

TABLA LXXIX

Disolución reguladora de Acido clorhídrico

pH = 1,00

t = 35° C

μ	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	88,3	77,9	68,8	60,7	53,5
0,2	$k' = 0,13 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					
0,3	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	87,6	76,7	67,2	58,9	51,6
0,3	$k' = 0,14 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					
0,4	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	86,7	75,1	65,1	56,4	48,5
0,4	$k' = 0,16 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					
0,5	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	85,5	73,1	62,5	53,5	45,7
0,5	$k' = 0,16 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					
0,6	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	84,4	71,1	60,0	50,6	42,7
0,6	$k' = 0,17 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					
0,7	Tiempo en horas	1	2	3	4	5
	% 6-APA experim.	84,7	71,3	60,2	50,4	42,3
0,7	$k' = 0,17 \pm 0,01 \text{ hr}^{-1}$					

TABLA LXXX

Disolución reguladora de Acetatos

pH = 3,30

t = 35° C.

μ	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,5	76,2	66,5	58,1	50,7
0,2	$k' = 0,014 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
0,3	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,4	76,7	67,2	58,8	51,6
0,4	$k' = 0,0127 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
0,5	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,6	76,8	67,4	57,7	51,8
0,6	$k' = 0,0126 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
0,7	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,6	76,7	67,2	58,8	51,6
0,8	$k' = 0,0129 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
0,9	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,4	76,5	66,8	58,6	51,3
1,0	$k' = 0,0128 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					
1,1	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	87,8	76,9	67,6	58,9	52,0
1,2	$k' = 0,010 \pm 0,0002 \text{ hr}^{-1}$					

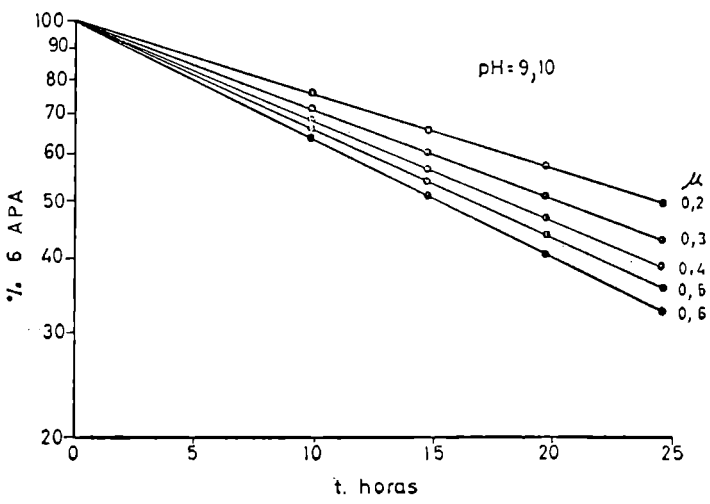
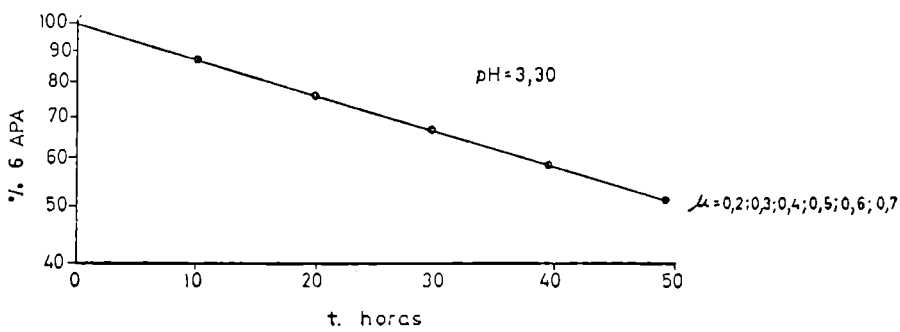
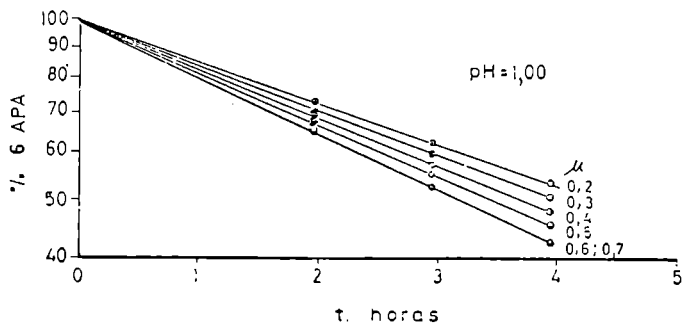
TABLA LXXXI

Disolución reguladora de Boratos

pH = 9,10

t = 35° C

μ	Tiempo en horas	10	20	30	40	50
	% 6-APA experim.	75,7	57,3	43,4	32,8	24,9
0,2	$k' = 0,028 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
0,3	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	84,5	71,5	60,4	51,1	43,2
0,3	$k' = 0,034 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
0,4	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	83,2	68,9	57,2	47,5	39,4
0,4	$k' = 0,038 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
0,5	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	81,7	66,5	54,3	44,2	36,1
0,5	$k' = 0,041 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
0,6	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	80,1	63,9	51,1	40,9	32,7
0,6	$k' = 0,045 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					
0,7	Tiempo en horas	5	10	15	20	25
	% 6-APA experim.	80,6	64,2	50,5	40,3	32,1
0,7	$k' = 0,045 \pm 0,002 \text{ hr}^{-1}$					



GRAFICA 38

Los resultados obtenidos experimentalmente se resumen en las tablas LXXXII, LXXXIII y LXXXIV, para cada uno de los pH; en la gráfica 39 se representan los log k' frente a $\sqrt{\mu}$.

Como puede observarse en la gráfica, hay un efecto salino claramente comprobable, a los pH 1,00 y 9,10, no observándose efecto alguno a pH 3,30.

TABLA LXXXII

pH = 1,00 t = 35° C

μ	$\sqrt{\mu}$	k'hr ⁻¹	log k'
0,2	0,447	0,13	$\bar{1},130$
0,3	0,547	0,14	$\bar{1},165$
0,4	0,632	0,15	$\bar{1},190$
0,5	0,707	0,16	$\bar{1},215$
0,6	0,775	0,17	$\bar{1},240$
0,7	0,837	0,17	$\bar{1},240$

TABLA LXXXIII

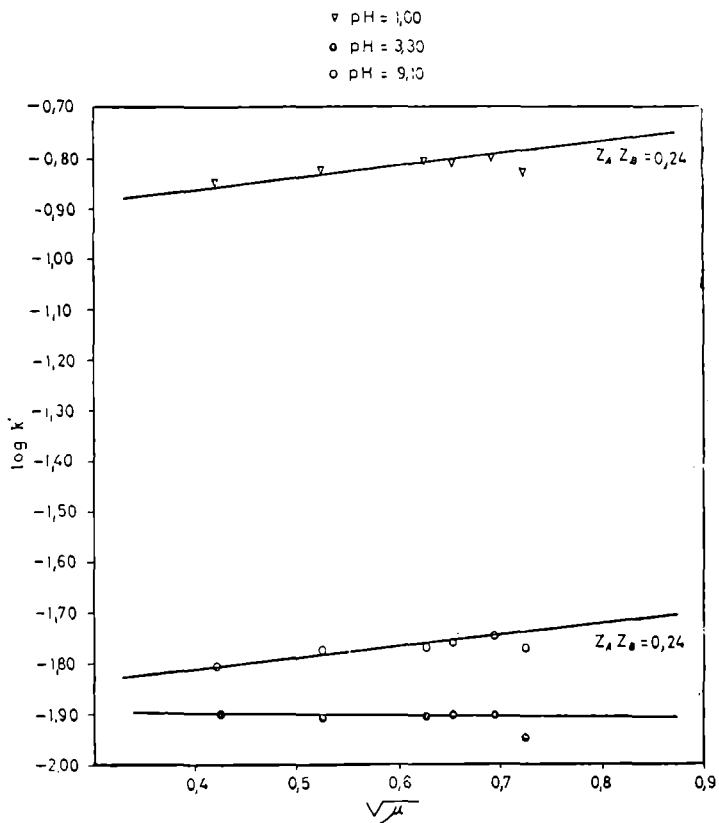
pH = 3,30 t = 35° C

μ	$\sqrt{\mu}$	k'hr ⁻¹	log k'
0,2	0,447	0,0140	$\bar{2},146$
0,3	0,547	0,0127	$\bar{2},104$
0,4	0,632	0,0126	$\bar{2},101$
0,5	0,707	0,0129	$\bar{2},103$
0,6	0,775	0,0128	$\bar{2},109$
0,7	0,837	0,0101	$\bar{2},160$

TABLA LXXXIV

pH = 9,10 t = 35° C

μ	$\sqrt{\mu}$	k'hr ⁻¹	log k'
0,2	0,447	0,028	$\bar{2},19$
0,4	0,547	0,034	$\bar{2},24$
0,4	0,632	0,038	$\bar{2},24$
0,5	0,707	0,041	$\bar{2},26$
0,6	0,775	0,045	$\bar{2},28$
0,7	0,837	0,045	$\bar{2},28$



GRAFICA 39

CAPITULO IV

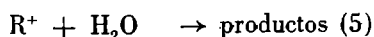
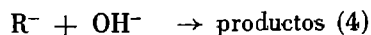
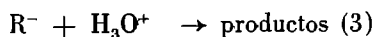
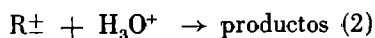
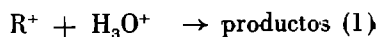
DISCUSION E INTERPRETACION DE RESULTADOS

IV. 1.—*Resultados cinéticos.*

Los resultados experimentales obtenidos anteriormente deben ser elaborados a la vista de la cinética del proceso de descomposición de 6-APA con objeto de lograr un esquema del mecanismo de la reacción. Por otra parte, este estudio permitirá igualmente una predicción de la estabilidad del ácido 6-Aminopenicilánico en función de las diversas condiciones de concentración, pH, temperatura, etc. Tal predicción es consecuencia directa del estudio cinético y se concreta en una expresión matemática que relaciona las distintas variables consideradas.

IV. 1.1. *Cinética de la hidrólisis del ácido 6-Aminopenicilánico.*

Como ya se indicó en el capítulo III, la velocidad total de la hidrólisis del 6-APA será la suma de las velocidades correspondientes a cada uno de los siguientes procesos:



Resultando para la constante de velocidad:

$$k' = k_1 [H^+] x_{R^+} + k_2 [H^+] x_{R^\pm} + k_3 [H^+] x_{R^-} + k_4 x_{R^-} [OH^-] + k_{H_2O} \cdot x_{R^+}$$

Sustituyendo x_{R^+} , x_{R^\pm} , x_{R^-} , por sus valores respectivos (III.2, III.3, III.4) y k_{H_2O} por k_0 , la ecuación general para el cálculo de la velocidad de hidrólisis es:

$$k' = k_1 [H^+] \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{a_1}} + k_2 [H^+] \left[\frac{K_{a_1}}{K_{a_1} + [H^+]} + \frac{[H^+]}{[H^+] + K_{a_2}} \right] + \left[k_0 + k_3 [H^+] + k_4 [OH^-] \right] \frac{K_{a_2}}{[H^+] + K_{a_2}}$$

que nos permite calcular las constantes k_0 para cualquier valor del pH, conociendo las constantes k_1 , k_2 , k_3 , k_4 y k_{H_2O} , que se determinaron a las temperaturas de 35, 45 y 55°C, en el capítulo III, y cuyos valores se indican en la tabla LXXXV.

TABLA LXXXV

°C	k_1 hr ⁻¹ mol ⁻¹ l	k_2 hr ⁻¹ mol ⁻¹ l	k_3 hr ⁻¹ mol ⁻¹ l	k_4 hr ⁻¹ mol ⁻¹ l	k_{H_2O}
35	1,12	20,5	580	233	0,0011
45	2,00	68,5	1.225	403	0,0013
55	2,34	283	2.340	572	0,0050

De los valores de las constantes catalíticas anteriores se deduce que la catálisis por iones hidroxilo es más intensa que la debida a los iones hidronio.

IV. 1.2. Curva log k_0 — pH.

La representación gráfica frente al pH de las constantes de velocidad k_0 , obtenidas directamente cuando las especies de las disoluciones reguladoras no ofrecen actividad catalítica, o mediante extrapolación a concentración cero de disolución reguladora, en el caso contrario, nos da una curva (gráfica 26) con dos puntos de inflexión en la zona ácida y un mínimo en la zona de pH próxima a la neutralidad.

El perfil de la curva log k_0 — pH justifica las reacciones parciales postuladas anteriormente. A pH muy bajos, inferiores a 1, la única forma prácticamente existente del 6-APA es la catiónica, por lo que el proceso total se igualará al (1). Se trata de una recta cuya ordenada en el origen nos dará aproximadamente k' , ya que su ecuación, según se deduce de (III.6), sería:

$$\log k_0 = \log k_1 + \log [H_3O^+]$$

El primer punto de inflexión, a pH 2,20, aproximadamente, coincide prácticamente con el pK_1 del 6-APA. En las proximidades de este pH coexisten las formas catiónica y dipolar del 6-APA que, al ser atacadas por los iones hidronio con distinta intensidad, hacen que cambie la pendiente y aparezca el punto de inflexión precisamente cuando existe el 50 % de cada una de las formas R^+ y R^\pm , lo que ocurre cuando el pH es igual al pK_1 .

Alrededor de pH 3,50, la única forma existente del 6-APA es la dipolar, por lo que el proceso que exclusivamente tiene lugar es el (2). A pH superior a 3,50 comienza a tener importancia la forma R^- , y como ambas especies son atacadas por los iones hidronio con distinta intensidad, hay un cambio de pendiente, apareciendo un nuevo punto de inflexión a pH 4,50, aproximadamente, coincidiendo con pK_2 .

Entre pH 5,00 y 6,00 todo el 6-APA está prácticamente en forma iónica, y los procesos posibles son el (3) y el (5); pero, como se deduce de los valores de los coeficientes catalíticos, el proceso predominante es el ataque de los protones a la forma aniónica; por esto, este tramo es prácticamente una recta. A partir de pH 6,00, la concentración de iones hidronio ha disminuido lo suficiente para que el proceso (3) apenas tenga significación, siendo la reacción dominante la puramente hidrolítica, zona achatada de la curva próxima al mínimo. Por el contrario, a temperaturas más altas, al ser el coeficiente catalítico de ataque de los iones hidronio a la forma aniónica considerablemente mayor, el proceso hidrolítico tiene comparativamente menos significación y el mínimo es más pronunciado. A partir de pH 7,00, la concentración de iones hidronio es despreciable, comenzando a adquirir importancia la concentración de iones hidroxilo y, consecuentemente, el ataque de éstos a la forma aniónica. Este tramo de la representación $\log k_0 - pH$ será una recta de ecuación $\log k_0 = \log k_4 \cdot p_{H^+}$, cuya ordenada en el origen será $\log k_4$.

IV. 1.3. *Efecto catalítico de las disoluciones amortiguadoras.*

Además de los efectos específicos de los iones hidrógeno e hidroxilo, se ha comprobado la existencia de una actividad catalítica de otras especies ácidas o básicas, en el sentido de Broensted-Lowry.

La disolución de Boratos ha sido la primera de las estudiadas (II.5.1). El efecto catalítico de las disoluciones reguladoras de Boratos, a los pH comprendidos entre 7,80 y 9,10, está indicado en la gráfica 25, y las pendientes positivas muestran que algunas de las especies de la disolución reguladora tienen efecto catalítico.

La evaluación del efecto de la disolución de Boratos supone ciertos problemas, ya que la misma contiene no solamente ácido bórico no disociado, BO_3H_3 , y iones BO_3H^- , sino también iones BO_2^- y $B_4O_7^-$. La concentración real de cada uno de estos iones es de difícil determinación en las condiciones en que se opera, resultando prácticamente imposible realizar con exactitud el cálculo de la fuerza iónica de tales disoluciones reguladoras y, por tanto, el de las constantes catalíticas de cada una de las especies. Para obviar la primera de estas dificultades, se ha trabajado a concentraciones de disolución reguladora relativamente bajas, añadiendo una gran cantidad de sal neutra. La fuerza iónica vendrá determinada, principalmente, por la concentración de la sal. En nuestros experimentos, la concentración total de di-

solución reguladora nunca ha excedido de 0,200 M y, en la mayoría de los casos, ha sido bastante menor.

En los pH considerados, el 6-APA se encuentra en forma aniónica, por lo que las reacciones que principalmente pueden ocurrir son las de ataque de los iones Borato y del ácido bórico sin disociar sobre dicha forma.

El hecho de que las pendientes vayan aumentando a medida que aumenta la concentración de iones Borato, indica que la catálisis más intensa es debida a estos iones. Los valores de los coeficientes catalíticos hallados en (III.5.1) confirman lo dicho e indican, además, que el ácido bórico sin disociar no muestra, prácticamente, actividad catalítica.

En (III.5.2) se ha estudiado el efecto catalítico de Fosfatos entre pH 6,00 y 8,00. La representación gráfica de su concentración total frente a k' en hr^{-1} (gráfica 24) nos da rectas de pendientes distintas y positivas en todos los casos. En esta región, el 6-APA existe en forma aniónica y las especies de la disolución reguladora que están presentes son el PO_4H_2^- y el PO_4H^- . El cálculo de los coeficientes catalíticos realizado en (III.5.2) indica que la catálisis más intensa es debida a esos iones PO_4H_2^- y que, en términos absolutos, ambas especies iónicas PO_4H_2^- y PO_4H^- muestran una actividad catalítica poco intensa sobre la descomposición de la forma aniónica del 6-APA.

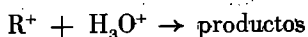
El estudio de la disolución reguladora de Acetatos (III.5.3) se ha hecho a los pH 3,40, 4,30 y 5,00. A estos pH existen las formas dipolar y aniónica del 6-APA, y las especies de la disolución reguladora que están presentes son el ion Acetato y el ácido acético sin disociar. En principio, son posibles las combinaciones entre las dos especies del 6-APA y las de la disolución reguladora; sin embargo, el cálculo de los coeficientes catalíticos indica que la catálisis del ion Acetato sobre la forma aniónica y la del ácido acético sobre la forma dipolar no tienen casi significación, mientras que la acción de los iones Acetatos sobre la forma dipolar y las del ácido acético sobre la forma aniónica son más importantes, y especialmente la de la primera.

IV. 1.4 Efecto salino.

En III.6 se hizo el estudio de la influencia de las sales neutras del medio a los pH 1,00, 3,30 y 9,10, donde el 6-APA se encuentra, prácticamente, en su totalidad en las formas catiónica, dipolar y aniónica, respectivamente.

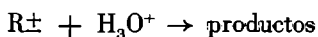
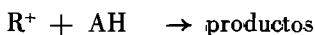
Los resultados obtenidos experimentalmente se resumen en las tablas LXXXII, LXXXIII y LXXXIV, para cada uno de los pH, y en la gráfica 39 se representan los $\log k'$ frente a $\sqrt{\mu}$.

A pH 1,00 se observa un efecto salino primario positivo, tal como cabía esperar para interacciones entre iones con cargas del mismo signo.



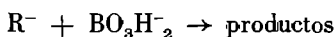
La pendiente de la recta $\log k' - \sqrt{\mu}$ nos permite evaluar el producto $Z_a Z_b$ que resulta ser de 0,24.

A pH 3,30, prácticamente todo el 6-APA está en la forma dipolar y el único componente de la disolución reguladora es el ácido acético. Por consiguiente, las reacciones que pueden ocurrir son:



A este pH, el efecto salino es nulo, lo que nos confirma el hecho de que ambos pueden tener lugar, tal como se desprende de los datos cinéticos, que indican que cada una de las reacciones anteriores contribuyen a la velocidad total con un 38 % y 62 %, respectivamente. La representación $\log k' - \sqrt{\mu}$ para este pH nos da una recta de pendiente cero y el producto $Z_a Z_b$ será, por tanto, nulo.

Por último, se estudió la influencia de las sales neutras sobre la descomposición del 6-APA en disolución reguladora de Boratos a pH 9,10, encontrándose un efecto salino positivo. La pendiente de la recta $\log k' - \sqrt{\mu}$ es igual a la obtenida a pH 1,00 y, por lo tanto, $Z_a Z_b$ es idéntica a la hallada para dicho pH. Todo ello nos indica que son los aniones borato con una carga negativa y los iones hidroxilo los responsables de la degradación del 6-APA en forma aniónica.

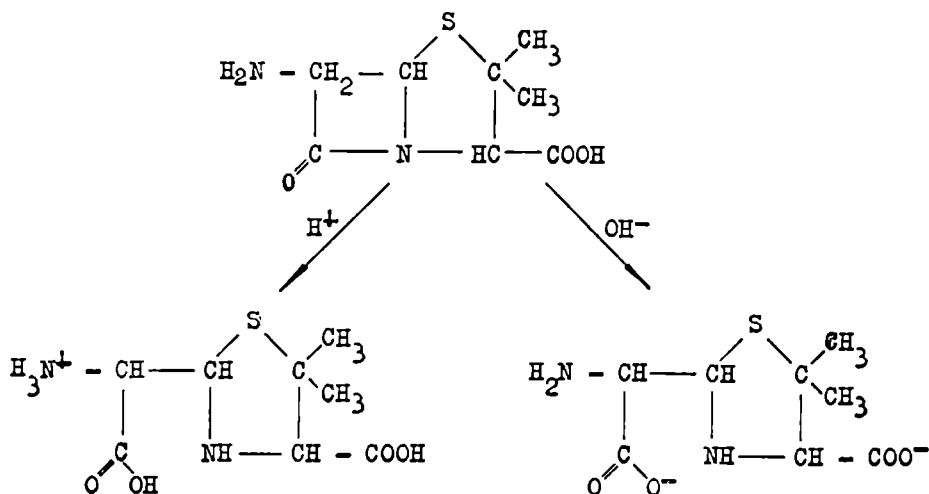


Los datos cinéticos confirman todo lo dicho, encontrándose que el anión borato es el principal responsable del proceso.

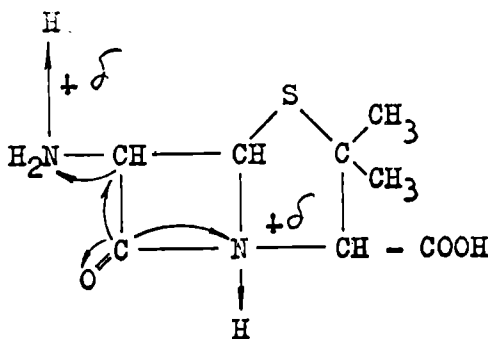
IV. 2. *Mecanismo de degradación del ácido 6-Aminopenicilánico.*

En la descomposición del 6-APA por el agua o sus iones, tiene lugar la formación de un β -aminoácido dicarboxílico denominado ácido penicico.

En medio ácido, empleando el reactivo de Pan (20), Dennen y col. (21) comprueban la transformación del 6-APA a ácido penicico protonizado. La hidrólisis del anillo β -lactámico está influenciada por la concentración de protones del medio que, al compartir los electrones libres de los átomos de nitrógeno del grupo amino primario y del anillo tiazolidínico, originan centros cationoides que actúan sobre el anillo β -lactámico facilitando su ruptura. Por otra parte, como han demostrado Bell y Bayles (41), el grupo RNH_3^+ forma fácilmente puentes de hidrógeno con las moléculas de agua del medio, estabilizando la molécula. Basados en el espectro de absorción en el I.R. Austin y col. (42) y Grant y Alburn (43) señalan que la carga del grupo amino puede estar asociada con moléculas de agua para formar hidratos de D- α -aminobencilpenicilina. Nosotros creemos posible la forma-

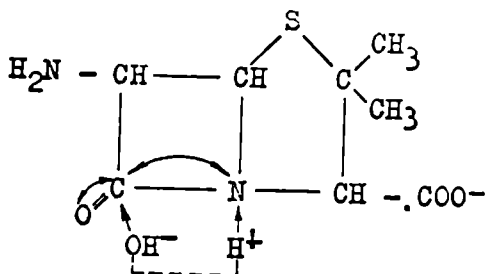


ción de estos hidratos en la molécula de 6-APA, como obviamente se puede deducir de la semejanza de sus estructuras. En ambos casos sería necesaria la comprobación de estas hipótesis para la formación de puentes de hidrógeno.

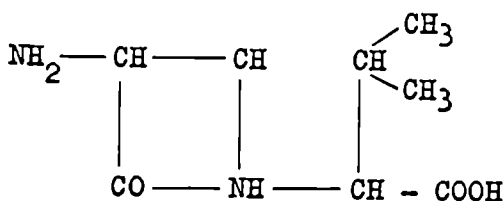


La estabilidad del 6-APA en medio ácido es superior al de todas las penicilinas conocidas hasta el momento, aproximándose más a la D- α -aminobencilpenicilina, aunque no son comparables debido a que tienen mecanismo diferente de degradación, ya que el 6-APA no contiene cadena lateral y, por lo tanto, carecen del grupo carbonilo de enlace amida, que da lugar a transformaciones intramoleculares que conducen a la formación de ácido penicílico en las penicilinas.

En medio básico, la formación de ácido penicílico y sus derivados, a partir del 6-APA, no presenta ninguna dificultad estructural, ya que estas sustancias son, en todos los casos, los productos esperados por una ruptura normal de anillo β -lactámico.

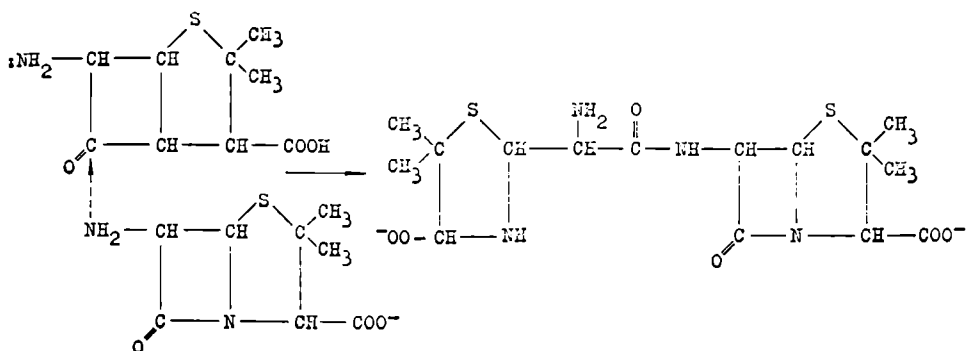


En este medio, el mecanismo de descomposición del 6-APA es el mismo que el de las penicilinas, es decir, la ruptura del anillo β lactámico. La labilidad de este anillo contrasta con la acusada estabilidad de las sustancias que contienen β -lactama en cadena abierta, tal como la destiobencilpenicilina (44), sumamente estable en medio ácido y básico, confirmandose la idea de que es la falta de la resonancia normal del enlace amida, debida a la no coplanaridad de los anillos β -lactama-tiazolidino condensados, la causa principal de la inestabilidad de la β -lactama del 6-APA. En las penicilinas, a este efecto hay que sumar el de la cadena lateral, que con su efecto inductivo contribuye a aumentar la labilidad del anillo β -lactámico en medio alcalino.



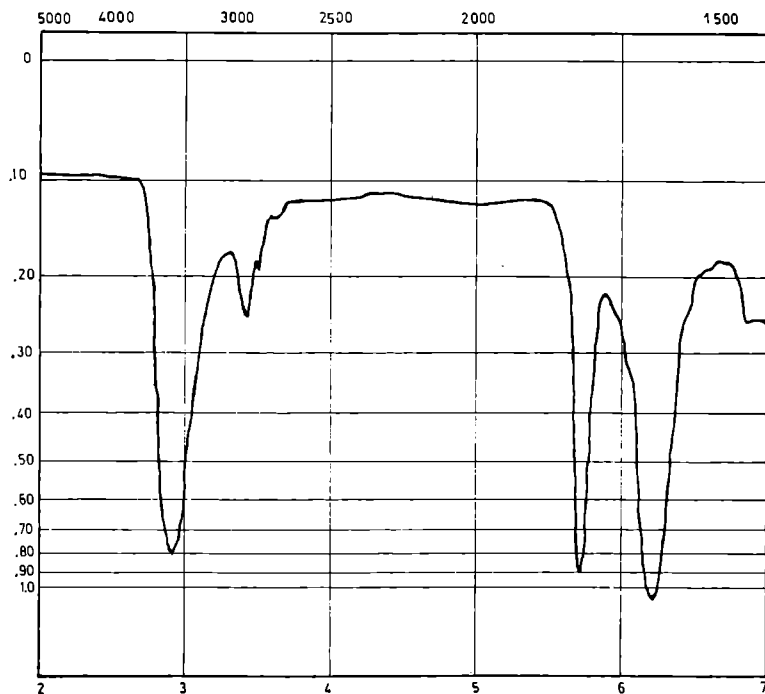
Destiobencilpenicilina.

En medio neutro, donde la hidrólisis del anillo β -lactámico es mínima, puede tener lugar una reacción secundaria que consiste en un ataque nucleofílico por el grupo amino primario sobre la β -lactama de una molécula próxima, formando poliamidas de longitudes de cadena variables.



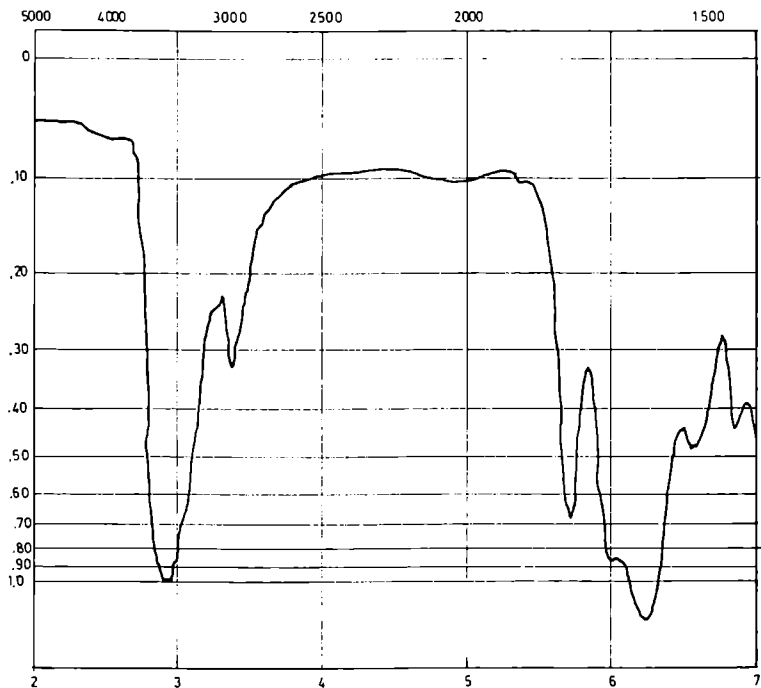
En este caso, la reacción de polimerización se sigue directamente en el espectro ultravioleta a 304 $m\mu$, donde el producto polimerizado presenta un máximo absorción, mientras que el 6-APA y el ácido penicílico apenas tiene absorción a esta longitud de onda (U.V. 1). Simultáneamente se ha seguido el espectro infrarrojo en las disoluciones de 6-APA (al 20 %) liofilizadas, dejadas una semana a temperatura ambiente. Las medidas en el infrarrojo nos revelan la aparición de amida monosustituida a 6 y 6,6 μ , y la pérdida del anillo β -lactámico a 5,6 — 5,7 μ , como puede comprobarse en los espectros I.R.-1 e I.R.-2. Puesto que la polimerización es función de la concentración, se ha seguido la reacción a pH 8,00, a 35° C, y a distintas concentraciones iniciales de 6-APA, desde $2 \cdot 10^{-3}$ M hasta disoluciones de 6-APA del 20 %, observándose que hasta $5 \cdot 10^{-2}$ M no aparece absorción a 304 $m\mu$ con el tiempo.

La cinética de degradación se ha seguido cuantitativamente por iodometría, y cualitativamente por el espectro ultravioleta en la banda de 304 $m\mu$ donde, ni el 6-APA ni sus productos de degradación a ácido penicílico ejercen absorción alguna, como se desprende del espectro adjunto (U.V. 2). Por consiguiente, al emplear una concentración inicial de sustrato $2 \cdot 10^{-3}$ M, todas las constantes calculadas en esta Memoria corresponden a la cinética de descomposición del 6-APA a ácido penicílico.

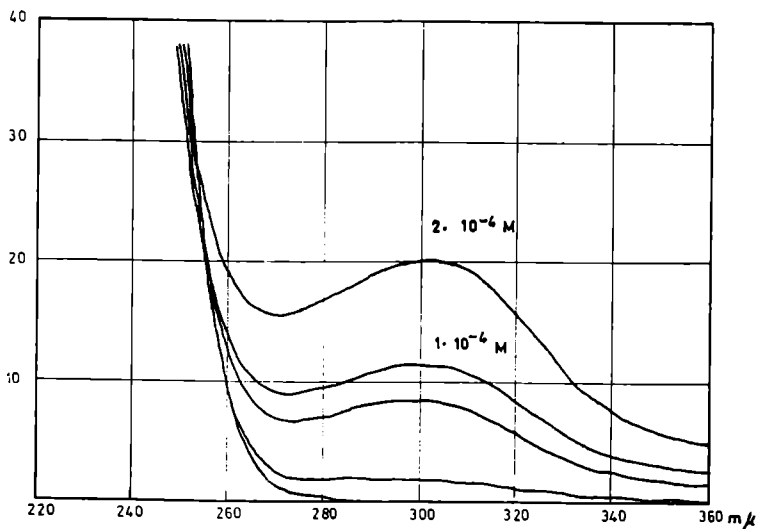


6 - A P A

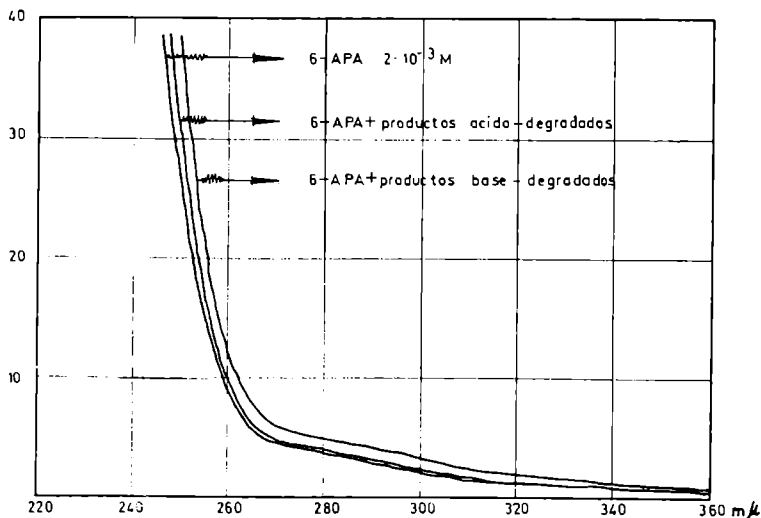
I.R.-1



6-APA Polímero
I. R. - 2



U. V - 1



U. V - 2

CONCLUSIONES

1.^a—Se ha puesto a punto una técnica para la valoración del ácido 6-Aminopenicilánico en presencia de sus productos de degradación, siendo suficientemente satisfactoria la precisión conseguida.

2.^a—La hidrólisis del ácido 6-Aminopenicilánico corresponde a una cinética de primer orden para una concentración de $2 \cdot 10^{-3}$ M, en el intervalo de pH 1,00 a 9,10. Esta velocidad depende, invariablemente, de la concentración de iones hidronio.

3.^a—Las velocidades de hidrólisis, a las tres temperaturas estudiadas, presentan un mínimo a pH 7,70, aproximadamente. En esta región, los períodos de semi-descomposición del 6-APA tienen los siguientes valores:

$$t_{1/2} = 703 \text{ hr a } 35^{\circ} \text{ C}$$

$$t_{1/2} = 384 \text{ hr a } 45^{\circ} \text{ C}$$

$$t_{1/2} = 164 \text{ hr a } 55^{\circ} \text{ C}$$

4.^a—Las formas catiónica, dipolar y aniónica del 6-APA se hidrolizan a velocidades distintas. Los valores de las constantes catalíticas de ataque de los iones hidronio a cada una de las tres formas, a las temperaturas estudiadas, son los siguientes:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= 1,12 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 35^\circ \text{ C} \\
 k_2 &= 20,5 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 35^\circ \text{ C} \\
 k_3 &= 580 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 35^\circ \text{ C} \\
 k_1 &= 2 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 45^\circ \text{ C} \\
 k_2 &= 68,5 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 45^\circ \text{ C} \\
 k_3 &= 1225 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 45^\circ \text{ C} \\
 k_1 &= 2,64 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 55^\circ \text{ C} \\
 k_2 &= 283 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 55^\circ \text{ C} \\
 k_3 &= 2340 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 55^\circ \text{ C}
 \end{aligned}$$

5.^a—En medio alcalino, la hidrólisis de la forma aniónica del 6-APA está catalizada por iones hidroxilo. Los valores de las constantes catalíticas de ataque de los iones hidroxilo al 6-APA, para cada temperatura, son los siguientes:

$$\begin{aligned}
 k_4 &= 233 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 35^\circ \text{ C} \\
 k_4 &= 403 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 45^\circ \text{ C} \\
 k_4 &= 572 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l a } 55^\circ \text{ C}
 \end{aligned}$$

6.^a—Para cada temperatura, la ecuación que nos da la constante de velocidad de la catálisis específica ácido-base del 6-APA en disolución acuosa, en función del pH, es:

$$\begin{aligned}
 k' &= k_1 [\text{H}^+] \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_{a_1}} + k_2 [\text{H}^+] \left[\frac{K_{a_1}}{K_{a_1} + [\text{H}^+]} + \frac{[\text{H}^+]}{[\text{H}^+] + K_{a_2}} \right] + \\
 &+ \left[k_0 + k_3 [\text{H}^+] + k_4 [\text{OH}^-] \right] \frac{K_{a_2}}{[\text{H}^+] + K_{a_2}}
 \end{aligned}$$

7.^a—La hidrólisis del ácido 6-Aminopenicilánico presenta una catálisis general ácido-base. En disolución reguladora de Boratos se ha encontrado que el anión Borato muestra una intensa actividad catalítica en la hidrólisis del 6-APA, en la forma aniónica. Por el contrario, el ácido bórico puede considerarse, prácticamente, como especie no catalítica. Los coeficientes catalíticos hallados son:

$$\begin{aligned}
 k_{\text{BO}_3\text{H}_3/\text{R}^-} &= 0,008 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l} \\
 k_{\text{BO}_3\text{H}_2/\text{R}^-} &= 0,3 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}
 \end{aligned}$$

8.^a—En disolución reguladora de Fosfatos se ha encontrado que los iones PO_4H_2^- y PO_4H^- muestran una ligera actividad catalítica sobre la forma aniónica del 6-APA. Los valores encontrados para los coeficientes catalíticos respectivos son:

$$\begin{aligned}
 k_{\text{PO}_4\text{H}_2/\text{R}^-} &= 0,07 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l} \\
 k_{\text{PO}_4\text{H}/\text{R}^-} &= 0,02 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}
 \end{aligned}$$

9.^a—Respecto a los componentes de la disolución reguladora de Acetatos, los resultados muestran que el anión Acetato tiene una intensa actividad catalítica so-

bre la forma dipolar, y muy ligera frente a la forma aniónica. En cuanto al ácido acético no disociado, cataliza la hidrólisis de la forma aniónica del 6-APA, mientras que su acción frente a la forma dipolar es muy escasa. Los valores calculados para los coeficientes catalíticos son:

$$k_{AH/R^{\pm}} = 0,06 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_{AH/R^{-}} = 0,23 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_{A/R^{\pm}} = 0,46 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

$$k_{A/R^{-}} = 0,057 \text{ hr}^{-1} \text{ mol}^{-1} \text{ l}$$

10.^a—Se ha encontrado, experimentalmente, que en medio alcalino pH 9,10 y es medio ácido pH 1,00 existe un efecto salino positivo. A pH 3,30 no se ha encontrado influencia de las sales neutras.

11.^a—A partir de las constantes catalíticas a 35, 45 y 55° C, se han determinado las correspondientes energías de activación, cuyos valores son:

$$\Delta E_{a_1} = 16,2 \pm 0,2 \text{ Kcal mol}^{-1} \text{ l}$$

$$\Delta E_{a_2} = 17,4 \pm 0,5 \text{ Kcal mol}^{-1} \text{ l}$$

$$\Delta E_{a_3} = 10,0 \pm 0,5 \text{ Kcal mol}^{-1} \text{ l}$$

12.^a—Se discuten los resultados obtenidos, así como los mecanismos posibles de la descomposición hidrolítica del ácido 6-Aminopenicilánico, presentando un esquema coherente con todos los datos experimentales obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) K. KATO.: *J. Antibiotics*, 6, 130 (1953).
- (2) A. L. DEMAIN.: *Advances in Applied Microbiology*, 1, 23 (1959).
- (3) F. R. BATCHELOR, F. P. DOYLE, J. H. C. NAYLER y G. N. ROLISON: *Nature*, 183, 257 (1959).
- (4) J. C. SHEENAN, K. R. HENERY-LOGAN, D. A. HOUSON: *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 3:292 (1953).
- (5) F. R. BATCHELOR, E. B. CHAIN y G. N. ROLISON: *Proc. Roy. Soc.*, 154, 478 (1961).
- (6) G. N. ROLISON: *Chemotherapy*, 2, 52 (1961).
- (7) K. SAKAGUCHI y S. MURAO: *J. Agric. Chem. Soc. Japan.*, 23, 411 (1950).
- (8) F. R. BATCHELOR, F. P. DOYLE, J. H. C. NAYLER y G. N. ROLISON: *Nature*, 183, 257 (1959).
- (9) C. A. CLARIDGE, A. GOUREVITCH y J. LEIN: *Nature*, 187, 237 (1960).
- (10) T. H. HUANG, R. A. ENGLISH, T. A. SETO, G. M. SHULL y B. A. SOBIN: *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3.790.
- (11) G. N. ROLISON, F. R. BATCHELOR, D. BUTTERWORTH, J. CAMERON-WOOD, M. COLE, C. C. EUSTACE, M. V. HART, M. RICHARDS y E. B. CHAIN: *Nature*, 187, 236 (1960).
- (12) G. M. ROLISON y S. STEVENS *Brit. Med. J.*, 191 (1961 a.).
- (13) N. H. GRANT, L. E. CLARK y H. E. ALBURN: *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 876 (1962).
- (14) F. R. BATCHELOR, D. GAZZARD y J. H. C. NAYLER: *Nature*, 191, 910 (1961).
- (15) D. A. JOHNSON y G. A. HARDCASTLE: *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 3.534 (1961).
- (16) M. O. MOSS y M. COLE: *The Biochemical J.*, 92, 643 (1964).
- (17) J. F. ALICINO: *Industr. Eng. Chem. (Anal. Ed.)*, 18, 619 (1946).
- (18) R. G. TUCKER: *Nature*, 191, 1.161 (1954).
- (19) G. J. PERRET: *Nature*, 174, 1.012 (1954).
- (20) S. C. PAN *Analyt. Chem.*, 26, 1.438 (1954).
- (21) D. W. DENNEN y W. W. DAVIS: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 531 (1961).
- (22) N. H. GRANT, D. E. CLARK y H. E. ALBURN. *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 876 (1962).
- (23) F. R. BATCHELOR, M. COLE, D. GAZZARD y G. N. ROLISON: *Nature*, 195, 954 (1962).
- (24) D. W. DENNEN: *J. Pharm. Sci.* 56, 1.273 (1967).
- (25) J. H. FORD: *Anal. Chem.*, 19, 1.004 (1947).
- (26) D. OERTENBLADT: *Acta Chem. Scand.*, 4, 518 (1950).
- (27) J. M. GARCIA DE LA PEÑA: Tesis Doctoral, Universidad de Oviedo (1969). *Revista Facultad de Ciencias*, 11 - 2, 3 (1970).
- (28) Patente 672927, 1967. South Africa.

- (29) M. A. SCHWARTZ, E. BARA, J. RUBIJCZ y A. P. GRANATEK: *J. Pharm. Sci.*, 51, 149 (1965).
- (30) H. D. C. RAPSON y A. E. BIRD: *J. of Pharmacy and Pharmacology*, 222T - 231T (1963).
- (31) G. N. HENDERSON y M. RANDALL: *J. Am. Chem. Soc.*, 43, 1.112 (1921).
- (32) G. M. LEWIS y M. RANDALL: *J. Am. Chem. Soc.*, 43, 1.328 (1921):
- (33) J. INGERSOLL y M. ADAMS: *J. Am. Chem. Soc.*, 47, 1.168 (1925).
- (34) F. SALTO MALDONADO: Tesis Doctoral, Universidad de Oviedo (1969). *Revista Facultad de Ciencias*, 11 - 2, 119 (1970).
- (35) E. R. B. SMITH y P. K. SMITH: *J. Biol. Chem.*, 146, 187 (1942):
- (36) J. T. EDSALL y J. WYMAN: *Biophysical Chemistry*, I, p. 452 (1958).
- (37) J. LLOPIS y D. ORDÓÑEZ: *J. Electroanal. Chem.*, 5, 129 (1962).
- (38) H. S. HARNED y R. A. ROBINSON: *Trans. Faraday Soc.*, 36, 973 (1940).
- (39) G. SCATCHARDS *Chem. Rev.*, 10, 229 (1932).
- (40) R. LIVINGSTON: *J. Chem. Educ.*, 7, 2.887 (1930).
- (41) R. P. BELL y J. W. BAYLES: *J. Chem. Soc.*, 1.518 (1952).
- (42) K. W. B. AUSTIN, A. C. MARSHALL y H. SMITH: *Nature*, 208, 999 (1965).
- (43) N. H. GRANT y H. E. ALBURN: *Nature*, 207, 645 (1965).
- (44) E. KACZKA y K. FOLKERS: *The Chemistry of Penicillin*, Princeton University Press, 1949, pp 265-6.

El presente trabajo constituye la Tesis Doctoral del autor, realizada bajo la dirección del Prof. Dr. D. José Virgili Vinadé, Catedrático de Química Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Oviedo, y fue presentada el día 8 de noviembre de 1971 ante el Tribunal constituido por:

PRESIDENTE:

Prof. Dr. D. José Virgili Vinadé.

VOCALES:

Prof. Dr. D. Julián Rodríguez de Velasco.

Prof. Dr. D. José Manuel Pertierra Pertierra.

Prof. Dr. D. Siro Arribas Jimeno.

SECRETARIO:

Prof. Dr. D. José María Costa Torres.

Habiendo obtenido la calificación de "Sobresaliente cum laude".

ALGUNAS PLANTAS DE LA VERTIENTE LEONESA DE LOS PUERTOS DE VEGARADA Y SAN ISIDRO

POR

M. MAYOR, J. ANDRES Y R. CARBO
Departamento de Botánica

SUMMARY

20 species recolected in Vegarada and S. Isidro (León) are recorded with some brief indications about their ecology. A bibliographical revision of each of the specie early mentioned in similar ecological areas are also performed.

Los puertos de Vegarada y San Isidro se encuentran enclavados en plena Cordillera Cantábrica, ocupando parte de la mitad occidental del límite entre las provincias de Asturias y León.

Consultada ampliamente la bibliografía, pudimos observar que la vertiente leonesa de dichos puertos, fue muy poco visitada por los botánicos nacionales y extranjeros. Ello nos movió a herborizar la zona, en los meses de julio y agosto de los años 1969 y 1970, recogiendo gran cantidad de material destinado a la confección del herbario de la Cátedra de Botánica de la Facultad de Ciencias Biológicas.

Entre todas las especies recogidas, seleccionamos algunas, que consideramos de mayor interés.

Dryopteris villarii (Begardi) Woyнар

Recogido en la falda del Monte de la Silva (P. de Lillo), en fisuras de rocas calizas. Determinado por el profesor Rivas Martínez.

Losa y Montserrat no lo citaron para la región. Lawalree lo encontró en Picos de Europa a 1.400 m. El P. Lainz lo señaló en Peña Ubiña y Somiedo como zona más occidental.

Gymnocarpium robertianum (Hoffm.) Newman

Recolectado en el término de la Fumbea (P. de Lillo). Losa no lo cita para la Cordillera Cantábrica. Litardière lo señaló en Covadonga (Lago Enol) y Guinea en la sierra de Ricacaviello. Ambas citas al oriente de nuestra recolección.

Aconitum lamarckii Reichenb

En el borde de un arroyo, en los prados de siega de respina (Puebla de Lillo), no lejos del hayedo y poco abundante.

Existe cierto confucionismo en cuanto a la nomenclatura de este taxon. Seguimos para su determinación las claves de Flora Europaea.

Silene macrorhiza Gay/Durieu

En la Collada del Viento (Vegarada), por encima de los 1.600 m., sobre suelos silíceos. Muy postrada y bastante abundante.

En Arbas por Durieu, Bourgeau y más tarde por Rivas Goday y Rivas Martínez. Laínz la encontró en San Isidro.

Losa, que no la citó en su trabajo en los montes cántabros y leoneses, dudaba que esta planta se encontrara en España, a pesar de las citas del Prodrómus. Es Bellot quien le saca de la duda al citarla en Galicia y también P. y S. Dupont que la encontraron en Torrebarrio y Torrestio.

Silene acaulis L.

En la cumbre de la Collada del Viento (Vegarada) formando masas muy compactas.

Leresche y Levier la habían recogido en Peña Vieja. Losa en Peña Prieta, Mampodre y Coriscao. Lascombes y Guinea en los Picos de Europa. P. y S. Dupont en Puerto Ventana y Peña Ubiña.

El Prodrómus de Willkomm y Lange no la citan en la Cordillera Cantábrica. No conocemos citas de la extensa zona que separa Mampodre de Puerto Ventana.

El encontrarla ahora en Vegarada supone una nueva localidad hacia el oeste en la Cordillera Cantábrica.

Androsace villosa L.

Recogida en el mismo lugar que la especie anterior.

Existen algunas citas de Gandoger, Lascombes y Dresser en los Picos de Europa, así como de Losa en alturas superiores a los 2.000 metros.

Willkom y Lange la sitúan en el Pico de las Corvas, cerca del convento de Arbas.

Veronica ponae Gou

En la Collada del Viento (Vegarada). Por encima de los 1.700 m.

Gandoger, Dresser y Guinea la citan en los Picos de Europa. Por su parte, Losa lo hace en Crémenes. En *Prodromus Florae Hispanicae*, aparece una cita vaga en Asturias. Todas las localidades precisadas están al este de la nuestra.

Veronica aphylla L.

En la Collada del Viento (Vegarada). Por encima de los 1.700 m.

Lascombes la había encontrado en el piso alpino de los Picos de Europa. Losa en Peña Prieta y Mampodre. Laínz la recogió en Peña Ubiña y Puerto de Somiedo. El resto de las citas que conocemos de esta especie son del Pirineo catalán y aragonés.

Homogyne alpina Coss

En el puerto de Vegarada hacia los 1.500 m. Muy poco abundante. Losa la señaló en el puerto de Tarna en matorrales de *Erica* y *Calluna*. Laín anotó su presencia en Pajares, San Isidro y Sajambre. No conocemos más citas en la Cordillera Cantábrica.

Aceras hircina Ldl.

En el monte de la Cofradía (Puebla de Lillo), sobre calizas y cerca del hayedo. Losa la encontró en Riaño. Pereda en Santander y P. y S. Dupont en el Puerto de Somiedo. Lange la cita de Asturias.

Veratrum album L.

En el Collado del Viento (Vegarada) y en la falda de Peña Nevares (Puebla de Lillo). Relativamente poco abundante.

Losa lo señaló en la umbria de Peña Labra. Willkomm en Pico de Arbas y Vicioso en los alrededores del puerto de Tarna.

Juncus squarrosus L.

En turberas en formación en Las Colladillas (Puebla de Lillo).

Losa (al igual que Boissier y Reuter) lo cita en praderas turbosas en Curavacas. Durieu en el pico de Arbas y Rivas Goday y Rivas Martínez en la laguna del mismo nombre. Los Dupont en la vertiente leonesa del puerto Ventana. No conocemos citas de la parte central de la Cordillera Cantábrica.

Juncus trifidus L.

En la Collada del Viento (Vegarada) por encima de los 1.800 m. y en la cumbre de Peña Nevares, muy abundantes. Losa y Montserrat lo encontraron en alturas superiores a los 1.800 m., al este de nuestra cita. El Prodrómus de Willkomm no lo señala en la Cordillera Cantábrica.

Luzula spicata DC.

En la cumbre de Peña Nevares (Puebla de Lillo) forma con el *Juncus trifidus* la casi totalidad de la vegetación existente. Laínz la señaló en Leitariegos. Losa y Montserrat en Mampodre. Willkomm y Lange no la citan en la Cordillera Cantábrica.

Iris xiphioides Ehrh.

En el borde del hayedo de Respina (Puebla de Lillo).

Lascombes lo cita en el piso subalpino de la región. Losa lo había encontrado en Peña Redonda, Riaño y Corisco. Laínz, en Santander.

Orchis odoratissima L.

En el hayedo de La Cofradía (P. de Lillo). No conocemos citas en la región.

Scirpus caespitosus L.

Abundantísima en el borde de una laguna al este de Peña Nevares, formando grandes céspedes. Allorge lo da en Arbas y turberas debajo del lago Ausente. Losa en Cubil del Can. El Prodrómus Florae Hispanicae lo señalan en el Pirineo aragonés.

Dupont indica que esta planta es muy rara en España. La mayor parte de sus localidades son del Pirineo, dice; a pesar de que él la encontró en la vertiente leonesa del Puerto Ventana.

Rivas Martínez la señaló en el pinar de Puebla de Lillo (León).

BIBLIOGRAFIA

- ALLORGE, V. P. (1941): "Plantes rares ou interessantes du N. W. de l'Espagne, principalement du pays Basque". Bull. Soc. Bot. Franfe, 88: 226-254.
- BELLOT, F. (1951): "Adiciones a la flora gallega". Ann. Inst. Bot. Cavan., X, pp.: 383-388.
- BELLOT, F. (1951): "Sinopsis de la vegetación de Galicia". Ann. Inst. Bot. Cavan. X: 389-444.
- BELLOT, F. (1966): "La vegetación de Galicia". Ann. Inst. Bot. Cavan., XXIV: 1-306.
- BELLOT, F. y CASASECA, B. (1954): "Adiciones a la flora de Galicia". Trab. Jard. Bot. Santiago, 7: 20.
- BORJA, J. (1953): "Datos para la flora cantábrica. Plantas de Nocedo (León)". Ann. Inst. Bot. Cavan. XI (1): 419-436.
- CAMARA NIÑO, F. (1955): "Plantas de las montañas españolas". Ann. Est. Exper. Aula Dei.
- COSTE, H. (1937): "Flore descriptive et illustrée de la France". Libraire des sciences et des arts. Paris. T: I, II, III.
- DRESSER, D. W. (1959): "Notes on the prealpine flora the Picos de Europa, Spain I". Not. R. Bot. Gard. Edimb., 23: 25-46.
- DUPONT, P. et S. (1956): "Aditions a la flore du Nord Ouest de l'Espagne, I". Bull. Soc. Hist. Nat. Toulouse, 91: 313-334.
- GANDOGER, M. (1895): "Voyage botanique aux Picos de Europa (Monts cantabriques) et dans les provinces du Nord Ouest de l'Espagne". Bull. Soc. Bot. France, 42: 1-49.
- GANDOGER, M. (1898): "Notes sur la flore espagnole. III. Mon sixième voyage dans la Pen. Iber." Bull. Soc. Bot. France. 45: 591.
- GUINEA, E. (1946): "De mi primer viaje botánico a Picos de Europa". Ann. Jard. Bot. Madrid, VII: 335-356.
- LACAITA, C. (1928-1930): "Novitia quaedam et notabilia hispanica. I, II". Cavanillesia, I: 6-15. III: 20-47.
- LACAITA, C. (1929): "Observations sur la flore des Picos de Europa". Bull. Soc. Bot. Geneve 2.^a ser. 21: 135-142.
- LAINZ, M. (1957): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (II)". Collect. Bot. Barc. Vol. V, Fase. 3, 671-691.
- LAINZ, M. (1960): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (IV)". Bol. Inst. Est. Astur. ser. C, 1: 3-42.
- LAINZ, M. (1961): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (V)". Bol. Inst. Est. Astur. ser. C., 3: 147-186.
- LAINZ, M. (1962): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (VI)". Bol. Inst. Est. Astur. ser. C. 5: 3-43.

- LAINZ, M. (1963): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (VII)". Bol. Inst. Est. Astur. ser. C. 7: 35-81.
- LAINZ, M. (1964): "Aportaciones al conocimiento de la flora cántabro-astur (VIII)". Bol. Ins. Est. Astur. ser. C., 10: 173-218.
- LAINZ, M. (1951): "Datos florísticos sobre la cuenca media del río Carrión". Collect. Bot. Barc. 3: 85-94.
- LAINZ, M. (1956): (Aportaciones al conocimiento de la flora montañesa (I)". Collect. Bot. Barc. V, (L), 7: 147-158.
- LASCOMBES, G. (1944): "La vegetation des Picos de Europa. Les paysages forestiers". Bull. Soc. Hist. Nat. Toulouse, T. 79.
- LAWALREE, A. (1956): "Quelques fougères d'Espagne". Ergebnisse der 10. I.P.E. durch Spanien, 1953, Zurich.
- LERESCHE, L. et LEVIER, E. (1880): "Deux excursions botaniques dans le nord de l'Espagne et le Portugal". Imprimerie Georges Bridel. Lausanne.
- LITARDIERE, R. de (1911): "Contribution a l'etude de la flore pteridologique de la Peninsule Iberique". Bull. Acad. Int. Geogr. Bot., 12-30.
- LOSA ESPAÑA, T. M. (1957): "Catálogo de las plantas que se encuentran en los montes palentino-leoneses". Ann. Inst. Bot. Cvan. XV: 243-376.
- RIVAS GODAY, S. y RIVAS MARTINEZ, S. (1958): "Una visita a la laguna de Arbas". Ann. Inst. Bot. Cavan. XV: 243-376.
- RIVAS MARTINEZ, S. (1964): "Relaciones entre los suelos y la vegetación en la comarca de la Puebla de Lillo (León)". Anales de Edafología y Agrobiología. Tomo XXIII, núms. 5-6; p. 323-333. Madrid.
- TUTIN, T. G.: HEYWOOD, V. H. (1968): "Flora Europaea". Vol: I, II. Cambridge University Press.
- VICIOSO, C. (1945): "Notas sobre la flora española". Anal. Jard. Bot. Madrid. VI (2): 5-88.
- WILLKOMM, M. et. LANGE, J. (1870): "Prodromus florae Hispanicae". Vol. I; II; III. Stuttgartiae.

REVISTA
DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD DE OVIEDO (ESPAÑA)

REDACCION:

DIRECTOR: *Prof. Dr. Siro Arribas Jimeno*

SECRETARIA: *Srta. Dr. R. Moro García*

La suscripción anual es de 150 pesetas para España y de 250 pesetas para el extranjero (comprendidos los gastos de envío)