



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

## Cinética de formación de complejos tetraciclínicos con el ion V(IV)

Elvira Gómez Valentín



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

DEPOSITOS GON  
Ref 23194

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE QUIMICA

CINETICA DE FORMACION DE COMPLEJOS  
TETRACICLICOS CON EL ION V(IV)

Memoria presentada para optar  
al Grado de Doctor en Ciencias  
Químicas por la Licenciada  
Elvira Gómez Valentín.

Barcelona, Marzo, 1983



BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700448837

José Virgili Vinadé, Catedrático y Director del Departamento de Química física de esta Universidad, CERTIFICA: Que el presente trabajo, titulado "CINETICA DE FORMACION DE COMPLEJOS TETRACICLINICOS CON EL ION V(IV)", ha sido realizado íntegramente en el Departamento de Química física bajo su dirección y la del Dr. D. Antonio Aguilar Navarro, por la licenciada en Ciencias Químicas Dña. Elvira Gómez Valentín. Constituye su memoria de tesis doctoral, cuya presentación autorizo.



Barcelona, Marzo, 1983

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de este trabajo Dr. Antonio Aguilar Navarro y Dr. José Virgili Vinadé, por la ayuda recibida durante el transcurso del mismo; al igual que a todos los compañeros del Departamento, que en uno u otro momento me han prestado su aliento.

A su vez deseo hacer constar mi reconocimiento a Antibióticos S.A. de León, Cyanamid Ibérica-Lederle y a Impex Ibérica, laboratorios que tuvieron la amabilidad de proporcionarnos las especies tetraciclínicas.



A todos los de la parte  
de "dentro".

INDICE

1.- OBJETIVOS.....	2
INTRODUCCION.....	4
2.- FUNDAMENTOS TEORICOS	
2.1. Teoría del complejos activado.....	10
2.2. Efectos del disolvente y de la fuerza iónica en reacciones ión-dipolo.	
2.2.1. Efecto del disolvente.....	13
2.2.2. Efecto de la fuerza iónica.....	24
2.3. Determinación de la composición de los complejos....	25
2.3.1. Método del logaritmo límite.....	26
2.3.2. Método de las variaciones continuas.....	27
2.4. Determinación del coeficiente de extinción y de las constantes de equilibrio de los complejos.....	28
3.- TECNICA EXPERIMENTAL	
3.1. Esquema del montaje experimental.....	33
3.1.1. Espectrofotómetro.....	33
3.1.2. Circuito de flujo.....	35
3.1.3. Célula de reacción.....	37
3.2. Disoluciones.....	37
3.3. Determinación de las longitudes de onda de trabajo..	41
4.- ESTEQUIOMETRIA DE LOS COMPLEJOS	
4.1. Método de las variaciones continuas.....	53
4.2. Método del logaritmo límite.....	62
5.- COEFICIENTES DE EXTINCTION Y CONSTANTES DE DEGRADACION DE LOS LIGANDOS.....	73
5.1. Identificación del producto de degradación.....	80
5.2. Cromatografía en capa fina de las disoluciones de los ligandos tetraciclínicos.....	95
6.- COEFICIENTES DE EXTINCTION Y CONSTANTES DE EQUILIBRIO DE LOS COMPLEJOS.....	98
7.- TRATAMIENTO CINETICO DEL COMPLEJO $OxTc-VO^{2+}$	
7.1. Ecuación de velocidad.....	108
7.2. Ordenes de reacción.....	108

7.3.	Constante de velocidad.....	115
7.3.1.	Efecto de la acidez del medio.....	119
7.3.2.	Efecto de la temperatura.....	122
7.3.2.1.	Energía de activación, Factor preex- ponencial.....	122
7.3.2.2.	Entalpía y entropía de activación...	125
7.3.3.	Efecto de la fuerza iónica.....	125
7.3.4.	Efecto de la constante dieléctrica.....	129
8.-	TRATAMIENTO CINETICO DEL COMPLEJO $DmTc-VO^{2+}$	
8.1.	Ecuación de velocidad.....	134
8.2.	Ordenes de reacción.....	134
8.3.	Constantes de velocidad.....	134
8.3.1.	Efecto de la acidez del medio.....	141
8.3.2.	Efecto de la temperatura.....	141
8.3.2.1.	Energía de activación, Factor preex- ponencial.....	141
8.3.2.2.	Entalpía y entropía de activación...	144
8.3.3.	Efecto de la fuerza iónica.....	144
8.3.4.	Efecto de la constante dieléctrica.....	147
9.-	TRATAMIENTO CINETICO DEL COMPLEJO $ClTc-VO^{2+}$	
9.1.	Ecuación de velocidad.....	154
9.2.	Ordenes de reacción.....	154
9.3.	Constante de velocidad.....	154
9.3.1.	Efecto de la acidez del medio.....	159
9.3.2.	Efecto de la temperatura.....	162
9.3.2.1.	Energía de activación, Factor preex- ponencial.....	162
9.3.2.2.	Entalpía y entropía de activación...	165
9.3.3.	Efecto de la fuerza iónica.....	165
9.3.4.	Efecto de la constante dieléctrica.....	168
10.-	TRATAMIENTO CINETICO DEL COMPLEJO $DxTc-VO^{2+}$	
10.1.	Ecuación de velocidad.....	172
10.2.	Ordenes de reacción.....	172
10.3.	Constante de velocidad.....	172

10.3.1. Efecto de la acidez del medio.....	179
10.3.2. Efecto de la temperatura.....	182
10.3.2.1. Energía de activación. Factor preex ponencial.....	182
10.3.2.2. Entalpía y entropía de activación..	182
10.3.3. Efecto de la fuerza iónica.....	185
10.3.4. Efecto de la constante dieléctrica.....	188
11.- MECANISMO Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	192
CONCLUSIONES.....	212
12.- TABLAS.....	215
13.- BIBLIOGRAFIA.....	247

## 1.OBJETIVOS

Este trabajo se inserta dentro de la línea experimental establecida en el Departamento sobre el estudio cinético de los complejos coloreados formados entre la Tetraciclina y sus derivados con distintos cationes de los metales de transición.

Concretamente se estudian los complejos formados entre el ión V(IV) y algunos de los derivados de la Tetraciclina, siendo éstos Oxitetraclina, Clorotetraciclina, Demetilclorotetraciclina y Doxiciclina.

Los datos experimentales se obtienen mediante medidas espectrofotométricas aprovechando el cambio de color que se produce durante la reacción. Debido a la rapidez de dichas reacciones se utiliza un sistema de flujo detenido para efectuar las medidas cinéticas.

A partir de los datos experimentales se obtiene la estequiometría de los complejos, coloración, constantes de equilibrio, etc., así como los órdenes de reacción, constantes de velocidad, etc., estableciendo como están afectadas éstas magnitudes por la variación de la temperatura, la acidez, la fuerza iónica y la constante dieléctrica de la disolución en cada uno de los casos, de manera que permitan evaluar las magnitudes termodinámicas de activación y realizar un estudio comparativo para las distintas reacciones del presente trabajo.

Con los resultados obtenidos se propone un mecanismo de reacción que se ajuste a la ecuación de velocidad experimental e interprete la formación del complejo.

## INTRODUCCION



Los primeros trabajos publicados sobre las Tetraciclinas, una vez descubiertas, versan sobre la elucidación de su estructura y el intento de sintetizar nuevos derivados, con la esperanza de que éstos poseyan mayor actividad biológica. Es curioso indicar que a pesar de hablar de Tetraciclina y sus derivados, la Tetraciclina fue sintetizada sustituyendo el cloro que posee la Clorotetraciclina en la posición 7, por un hidrógeno. Es decir se obtuvo a partir de uno de sus "derivados".

Como grupo, las Tetraciclinas son compuestos anfóteros que tienden a solubilizarse en disolución acuosa ácida o básica, pero que tienen una solubilidad muy baja cerca del punto isoeléctrico (pH=4-6). Las sales ácidas de las Tetraciclinas son frecuentemente solubles en alcoholes y cetonas.

La importancia de estos compuestos como agentes profilácticos y terapéuticos en farmacología estimuló los esfuerzos de muchos investigadores que intentaron esclarecer su efecto inhibitor en los procesos de reproducción bacteriana (1).

Algunos autores plantearon que la capacidad de estos compuestos para actuar como ligandos, formando complejos metálicos con algunos iones podía estar relacionado con el proceso de inhibición (2,3), sugiriendo que este efecto, además podía ser debido a la complejación por las Tetraciclinas de los iones magnesio de ciertos enzimas sin desplazarlos de sus posiciones en estos compuestos (4), lo cual está de acuerdo con las observaciones de Brody (5) quien demostró que la fosforilación oxidativa, "desacoplada", por las Tetraciclinas se prevenía si se agregaba un exceso de iones magnesio al medio de cultivo. Según el punto de vista de Albert (6) la complejación con iones metálicos juega un importante papel en el mecanismo de actuación de estos antibióticos.

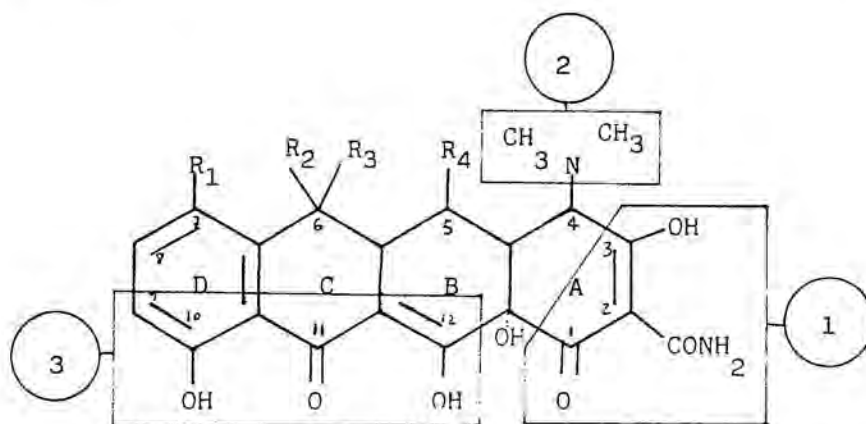
También se han llevado a cabo trabajos tendentes (7) a establecer las constantes de estabilidad de los distintos complejos formados por los derivados tetraciclínicos, con iones alcalinos y

de metales de transición. Otros estudios establecen la correlación existente entre las constantes de formación de los complejos metálicos de los distintos antibióticos derivados de la Tetraciclina y la actividad biológica de los mismos, determinada a partir de reacciones de tipo inhibitor en la división celular y en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos (8).

Los resultados llevan a la conclusión de que el efecto bacteriostático de las Tetraciclinas está asociado a la formación de complejos mixtos que implican al antibiótico, ribosomas e iones metálicos tales como el Mg(II).

Por estas razones, un objetivo de gran importancia en el estudio de los compuestos de coordinación de las Tetraciclinas es el de poder llegar a establecer los puntos de las moléculas en las que se produce la coordinación con los cationes metálicos.

Las moléculas de Tetraciclina o sus derivados poseen en principio tres puntos potenciales por donde podrían coordinarse los metales y que indicamos por 1, 2 y 3.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Oxitetraciclina	H	CH <sub>3</sub>	OH	OH
Demetilclorotetraciclina	Cl	H	OH	H
Doxiciclina	H	CH <sub>3</sub>	H	OH
Clorotetraciclina	Cl	CH <sub>3</sub>	OH	H

Las primeras investigaciones encaminadas a este fin con la Tetraciclina y los cationes metálicos se llevaron a cabo por Takeichi Sakaguchi y colaboradores (9) basándose en la información que proporcionaban los espectros IR de los complejos. La comparación de dicho espectro de la Tetraciclina con los de los compuestos quelatos de Th(IV) y Zr(IV) indica que la banda de absorción de  $1682\text{ cm}^{-1}$  que presenta la Tetraciclina desaparece en los quelatos. Esta absorción se considera debida al grupo carbonilo de la posición C11, con lo que concluyeron que dicha posición está implicada en la coordinación con el ión metálico.

Investigaciones llevadas a cabo por Stephens y colaboradores (10) y por Conover (11) pusieron de manifiesto la importancia del grupo  $\beta$ -dicetona para la formación del quelato, a partir de consideraciones sobre las constantes de disociación de la Tetraciclina.

Otra teoría descrita por Hochstein (12) supone la formación de una estructura de enlace de hidrógeno en las Tetraciclinas entre el sistema ceto-enólico del grupo tricarbonilmetano, adquiriendo así una cierta capacidad quelatante, hecho que parece no tener muchas probabilidades debido a que este grupo posee un pK bastante alto 3.3.

Por otra parte Doluisio y Martin (13) mediante valoraciones potenciométricas de la Tetraciclina y derivados en presencia y ausencia de iones metálicos llegan a la conclusión de que los grupos coordinantes por lo menos en el caso de los quelatos de Cu(II), Ni(II), y (Zn(II) son el dimetilamino del C4, o los hidroxilos de C3 o C12a. Los resultados se basan en la asignación de los pK (Stephens y colaboradores) para los distintos grupos funcionales de la molécula, que han sido cuestionados (14) posteriormente, por lo que si tales valores no son correctos las conclusiones a las que llegan los autores difícilmente lo serán.

Baker y Brown (15) abordan el problema de las posibles posiciones de coordinación a partir del estudio de los espectros de transición electrónica, descartando la posibilidad de coordinación del grupo 2, pero sin poder llegar a determinar cual de los otros dos es el grupo coordinante, decantándose por el grupo 1, pero sin razo-

nes definitivas. Admitiendo la posibilidad de existencia de más de una posición de coordinación tanto en estado sólido como en disolución.

Una de las últimas aportaciones en cuanto a establecer las posiciones de coordinación de la Tetraciclina en los quelatos metálicos que forma es el trabajo de Dale E. Williamson y Grover W. Everett (16) los cuales mediante una técnica de NMR protónica en disolución de DMSO  $d_6$ , utilizaron iones paramagnéticos como Nd(II), Tb(III), V(III), Cu(II), Mn(II) y Co(II) e iones diamagnéticos La(III), Ca(II) y Mg(II). El análisis de los efectos selectivos de estos iones en las señales de  $^1\text{H}$  NMR, llevaron a la conclusión de que en solución de DMSO el enlace ocurre en la función tricarbonilmetano del anillo A, probablemente a través de oxígenos dadores. Un trabajo posterior de Gulbis y Everett (17) con los mismos iones y algunos más de la serie de los lantánidos y derivados de la Tetraciclina como, Oxite-traciclina, 4-Epitetraciclina, Tetraciclina-metil-iodada y 4-Dedimetilaminotetraciclina obteniendo para los tres primeros que la unión en DMSO ocurre en o cerca del anillo A, por lo que afirman que es por éste último, mientras que para DD-Tc el análisis de los resultados no aclara la posición del enlace. Los mismos autores estudian la unión con el Mg(II) para estos compuestos para poder comparar la con la actividad biológica, que como hemos indicado antes, están relacionadas. La actividad para la DD-Tc es semejante a la de la ETc, es mucho menor que para Tc u OxTc, mientras que los derivados metiliodados tienen una actividad muy pequeña o nula. Por todo lo dicho, para estas Tetraciclinas no se encuentra una correlación evidente entre la naturaleza de la unión con el metal en DMSO y la actividad del antibiótico.

En un trabajo de interés sobre las propiedades de esos complejos, llevado a cabo por Takeichi Sakaguchi y col. (18), se expone la preparación de los complejos de varios cationes de metales de transición ( $\text{Th}^{4+}$ ,  $\text{Zr}^{4+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ , y  $\text{UO}_2^{2+}$ ), la relación estequiométrica metal ligando, su solubilidad y sus espectros tanto de IR como Visible-UV, haciendo hincapié en la dificultad que presenta la purificación de los compuestos debido a las dificul-

tades de su recristalización. Posteriormente los mismos autores (19) investigaron la composición y constantes de estabilidad de los compuestos de coordinación entre los cationes anteriores y la Clorotetraciclina y Oxitetraciclina estudiando en este caso los productos obtenidos a partir de estas sustancias por hidrólisis ácida o básica, y la posibilidad de actuar como complejantes.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de bibliografía que existe sobre la Tetraciclina y sus derivados en muy diversos aspectos, son muy pocos los que se refieren a datos cinéticos, y por eso en el Departamento se abrió una línea de trabajo dedicada a la cinética de estos complejos. Se han estudiado hasta el momento las cinéticas de la Tetraciclina con el Fe(III), Ti(III) y V(IV) (20), la de Oxitetraciclina con Fe(III) (21) y  $UO_2^{2+}$  (22) y Clorotetraciclina con el Fe(III) (23) por métodos espectrofotométricos aprovechando el cambio de color que se produce al mezclar los reactivos, se determinan en cada caso las constantes de velocidad a distintos pH y temperaturas, y en alguno de ellos el efecto de distintas fuerzas iónicas y constantes dieléctricas, así como las magnitudes de activación correspondientes y proponiendo en cada caso el correspondiente mecanismo.

Dentro de esta línea se sitúa el presente trabajo que pretende ampliar la serie estudiada y establecer relaciones entre el comportamiento cinético de los diferentes complejos.

## 2. FUNDAMENTOS TEORICOS



## 2.1 TEORIA DEL COMPLEJO ACTIVADO

El cálculo teórico riguroso de la constante de velocidad de una reacción elemental implicaría la resolución de la ecuación de Schöndinger del sistema "supermolécula" formado por todos los reactivos para sus diferentes estados, así como la determinación de las diferentes probabilidades de transición estado-estado, seguida de un promedio adecuado de los mismos.

Como es evidente, este proceso es muy complejo, por lo que conviene tener una teoría más sencilla, aunque sea aproximada para la constante de velocidad. Esta teoría es la del complejo activado, también llamada del estado de transición desarrollada en 1930 (24) y aplicada ampliamente por Eyring. Se basa en la aproximación adiabática según la cual un proceso cinético puede ser considerado como una redistribucción de los átomos al pasar de reactivos a productos, redistribucción que se produce sobre una superficie única de energía potencial  $V$ . En dicha teoría se elimina la necesidad de los cálculos de trayectorias y requiere que la superficie de energía potencial sea conocida solamente en la región de los reactivos y en la del estado de transición.

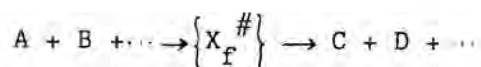
El cálculo de trayectorias se elimina en la teoría del C.A. mediante la elección de una superficie límite, llamada superficie crítica de división, localizada entre las regiones de productos y reactivos suponiendo: 1) que todas las supermoléculas que cruzan esta superficie límite originan productos, 2) que durante la reacción se mantiene la distribución de Boltzmann de energías para las moléculas reactivas, 3) que las supermoléculas que cruzan la superficie crítica desde los reactivos, tienen una distribución de Boltzmann de energía correspondiente a la temperatura del sistema reaccionante.

Para reacciones elementales de un gas ideal, el desarrollo de las bases anteriores permite obtener la expresión de la constante de velocidad  $k$

$$k = \frac{k_B T}{h} (c^0)^{1-n} e^{-\Delta G^{\circ\#}/RT} \quad /1/$$

A partir de esta expresión se pueden calcular  $\Delta G^{\circ\#}$ ,  $\Delta S^{\circ\#}$ , e  $\Delta H^{\circ\#}$  que son los cambios de G, S y H cuando se forma un mol de complejo activado ( $X_f^{\#}$ ) en su estado de referencia ( $1\text{mol/dm}^3$ ) desde los reactivos separados puros, excepto que se omiten las contribuciones de movimiento según la coordenada de reacción a las propiedades  $G^{\#}$ ,  $H^{\#}$ , y  $S^{\#}$  del complejo activado.

En el caso de reacciones en disolución debido a las fuertes interacciones intermoleculares en el estado líquido, la teoría está mucho menos desarrollada, y en general no se pueden calcular velocidades a partir de propiedades moleculares, excepto para reacciones controladas por difusión.



para la que se obtiene la expresión equivalente

$$k = \frac{k_B T}{h} \frac{y_A y_B}{y^{\#}} (c^0)^{1-n} K_a^{\#} \quad /2/$$

que difiere de /1/ en la presencia de los coeficientes de actividad en la escala de concentraciones, y donde n como siempre es la molecularidad de la reacción.

Debido a las fuertes interacciones intermoleculares en la disolución no podemos expresar  $K_a^{\#}$  en términos de funciones de partición individuales, por lo que el cálculo de k a partir de propiedades moleculares no resulta práctico.

La constante  $K_a^{\#}$  es función de T, P y disolvente (pues los estados normales de las especies A, B, ... y  $X_f^{\#}$  dependen de ellas en la escala de concentraciones) pero independiente de la concentración de soluto.

A dilución infinita todos los  $y=1$  y /2/ se transforma en:



$$k = \frac{y_A y_B}{y^\ddagger} k^\infty \quad /3/$$

que es la ecuación de Brönsted-Bjerrum y que predice que la constante de velocidad variará con las concentraciones de los reactivos, puesto que los  $y$  cambian al variar la composición de la disolución. La pequeña exactitud de los datos cinéticos hace que este efecto no tenga importancia, excepto para reacciones iónicas, ya que las disoluciones iónicas se desvían mucho de la idealidad, aún a concentraciones bajas. Por analogía se define  $\Delta G^{\circ\ddagger}$ .

$$\Delta G^{\circ\ddagger} = -RT \ln K_a^\ddagger \quad /4/$$

Entonces /2/ se convierte en:

$$k = \frac{k_B T}{h} \frac{y_A y_B}{y^\ddagger} (c^\circ)^{1-n} e^{-\Delta G^{\circ\ddagger}/RT} \quad /5/$$

para reacciones no iónicas en disoluciones diluidas  $y \approx 1$  y pueden desprejiciarse dada la imprecisión de la mayor parte de los datos cinéticos.

$$k = \frac{k_B T}{h} (c^\circ)^{1-n} e^{-\Delta S^{\circ\ddagger}/R} e^{-\Delta H^{\circ\ddagger}/RT} \quad /6/$$

la ecuación /6/ puede usarse para racionalizar los cambios observados en las constantes de velocidad para una serie de reacciones, en función de las variaciones de entropía y de entalpia de activación en su estado de referencia. La solvatación de los reactivos y del complejo activado debe tenerse en cuenta al estudiar  $\Delta S^{\circ\ddagger}$ , y  $\Delta H^{\circ\ddagger}$ .

La ecuación /2/ da:

$$E_a = RT^2 \frac{d \ln k}{dT} = RT^2 \left( \frac{1}{T} + \frac{d \ln K_a^\ddagger}{dT} \right) \quad /7/$$

Además

$$\frac{d \ln k_a^\#}{dT} \approx \frac{\Delta H^{\circ\#}}{RT^2} \approx \frac{\Delta U^{\circ\#}}{RT^2}$$

$$E_a = \Delta H^{\circ\#} + RT \quad /8/$$

Sabemos que  $A \equiv k e^{E_a/RT}$ , y a partir de /6/ y /8/

$$A = \frac{k_B T}{h} e^{(c^\circ)^{1-n}} e^{\Delta S^{\circ\#}/R} \quad /9/$$

Las ecuaciones /8/ y /9/ permiten el cálculo de  $\Delta H^{\circ\#}$  y de  $\Delta S^{\circ\#}$  y por tanto de  $\Delta G^{\circ\#}$  a partir de los valores experimentales de  $A$  y  $E_a$ .

## 2.2. EFECTOS DEL DISOLVENTE Y DE LA FUERZA IONICA EN REACCIONES ION-DIPOLO

### 2.2.1. Efecto del disolvente.

Las reacciones en fase líquida tienen unas características muy distintas a las de fase gas, debido a que las moléculas reaccionan en un medio en el que sufren una modificación de su mutua acción electrostática y están sometidas por otra parte a influencias más directas a causa de las moléculas vecinas.

En la reacción química, que supone una reorganización de enlaces, los reactivos serán sensibles a las propiedades generales del medio que afectarán su acción a distancia y su migración, pero también a la configuración electrónica de las moléculas del disolvente que en contacto íntimo con las especies reaccionantes modifican la reactividad.

El estudio de la interacción entre iones y moléculas y su influencia en la cinética fue llevada a cabo por Amis y Jaffé (25) y por Laidler y Eyring (25,26).

Para deducir la ecuación de Amis y Jaffé debemos obtener primero el potencial  $\psi_0$  en las proximidades de la molécula dipolar.

Para la atmósfera alrededor de dicha molécula despreciaremos la interacción entre dipolos, por lo tanto la ecuación para  $\psi_0$  será la misma que para el potencial alrededor de un ión. La diferencia entre los dos casos está en considerar las condiciones límite a la superficie de la molécula. El potencial alrededor de un ión deberá cumplir:

$$\nabla^2 \psi_0 = \kappa^2 \psi_0 \quad /10/$$

Una solución particular, tratando al ión como un punto de singularidad será de la forma:

$$\psi_0 = \frac{c_1 e^{-\kappa r}}{r} \quad /11/$$

Si idealizamos al dipolo representándolo por una esfera de radio  $a$ , y lo situamos en el origen de coordenadas y su dirección con el semieje positivo de las  $z$ , entonces para  $r \gg a$ , se puede obtener una solución particular que tiene la misma dependencia que el potencial de dipolo, derivando /11/ respecto a  $z$

$$\frac{d\psi}{dz} = \frac{\partial \psi}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial z} \quad /12/$$

pero  $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$

$$\frac{\partial r}{\partial z} = \frac{z}{r} = \cos \theta$$

$$\frac{d\psi}{dr} = \frac{-c_1 e^{-\kappa r}}{r^2} (1 + \kappa r) \frac{dr}{dz}$$

entonces

$$\psi_0 = \frac{c_1 e^{-\kappa r}}{r^2} (1 + \kappa r) \cos \theta \quad r \gg a \quad /13/$$

que es la expresión del potencial en un punto exterior al dipolo.

Tomando  $D$  como constante para el interior de una molécula dipolar y siguiendo el procedimiento de Debye-Hückel es posible obtener el potencial  $\psi_i$ , para el interior de la molécula, a partir de la ecuación.

$$\nabla^2 \psi_i = 0 \quad r \leq a \quad /14/$$

Onsager demostró que cualquier dipolo inmerso en un disolvente, actúa con un momento externo diferente de su momento en el vacío, sobre las cargas distantes. El medio modifica la acción de los momentos de los dipolos permanente e inducido. Por lo tanto es necesario combinar la teoría de Debye-Hückel de la atmósfera iónica con el modelo de Onsager de un dipolo inmerso en un líquido dieléctrico.

Supondremos una molécula esférica, con un momento dipolar,  $\mu_0$ , en el vacío y de polarizabilidad  $\alpha$ , referida a un índice de refracción interno,  $n$ :

$$\alpha = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} a^3 \quad /15/$$

Entonces debemos resolver el problema de encontrar una solución de la ecuación /14/ que tenga una singularidad de dipolo en  $r=0$ , así como a la solución dada por la ecuación /13/ en  $r=a$ . Para hacer ésto debemos determinar  $\mu^*$ , que presenta bajo la acción del campo creado por si misma.

Supongamos primero un dipolo rígido de momento  $m$ , introducido en una cavidad de radio  $a$ . Para el exterior, el potencial viene dado por la ecuación /13/. Para el anterior la solución es de la forma:

$$\psi_i = \left( \frac{m}{r^2} + Br \right) \cos \theta \quad r \leq a \quad /16/$$

Las constantes  $B$  y  $C$  las podemos determinar mediante las condiciones usuales de contorno del campo electrostático, tales:

$$\psi_i = \psi_0 \quad \frac{\partial \psi_i}{\partial r} = \frac{\partial \psi_0}{\partial r} \quad \text{en } r=a$$

con lo que

$$B = \frac{-m}{a^3} \left[ \frac{D(2 + 2\kappa a + \kappa^2 a^2) - 2(1 + \kappa a)}{D(2 + 2\kappa a + \kappa^2 a^2) + (1 + \kappa a)} \right] \quad /17/$$

$$C = \frac{3 m e^{\kappa a}}{D(2 + 2\kappa a + \kappa^2 a^2) + (1 + \kappa a)} \quad /18/$$

Debemos determinar  $m$ , Onsager da la condición para el equilibrio interno en la relación:

$$m = \mu_0 + \alpha F_z \quad /19/$$

donde  $F_z$  es el campo actuante sobre el dipolo debido a la polarización creada por el mismo. La ecuación /19/ expresa que el momento eléctrico total de una molécula en un campo eléctrico  $F$  es la suma del momento dipolar permanente y el momento inducido  $\alpha F_z$ .

El campo local  $F_z$  viene dado por:

$$F_z = - \frac{\partial}{\partial z} \left( \psi_i - \frac{m \cos \theta}{r^2} \right) = -B \quad /20/$$

Por lo que a partir de estos valores es posible encontrar la expresión para el potencial de la atmósfera iónica alrededor de una molécula dipolar de momento  $m$  como:

$$\psi_0 = \frac{\mu^* e^{-\kappa r} (1 + \kappa r)}{D r^2} \cos \theta \quad /21/$$

donde  $\mu^*$  viene dado por

$$\mu^* = \frac{\mu_0 (n^2 + 2) D e^{\kappa a}}{D(2 + 2\kappa a + \kappa^2 a^2) + n^2 (1 + \kappa a)} \quad /22/$$

La ecuación cinética para la velocidad de formación del complejo intermedio X a partir de una molécula B de momento dipolar  $\mu_0$  y de un ión de carga  $z_A e$ , la calcularemos a partir del potencial dado por la ecuación /21/. Seguiremos el procedimiento de Christian- sen y Scatchard, teniendo en cuenta que el potencial depende tanto de  $\theta$  como de  $r$ .

Si  $c_X$ ,  $c_A$ ,  $c_B$ , son las concentraciones de X, A y B respectivamente y utilizamos coordenadas polares, la probabilidad de encontrar un ión A en un elemento específico de volumen definido por  $r$  y  $r + dr$ ,  $\theta$  y  $\theta + d\theta$ , y  $\phi$  y  $\phi + d\phi$  de acuerdo con Maxwell-Boltzmann será proporcional a:

$$c_A c_B e^{-\frac{\psi_0 e z_B}{kT}} r^2 \sin \theta \, dr \, d\theta \, d\phi \quad /23/$$

Para obtener la velocidad de formación de X y por tanto la velocidad de reacción, debemos establecer algún criterio para la formación de X; lo cual puede hacerse por dos caminos, a) suponer que existen zonas "sensitivas" en la molécula, tales que al ser tocadas por A se produce X, y b) suponer que hay en cada dirección una distancia crítica de aproximación del ión A a la molécula B para que X se produzca.

Supongamos la primera alternativa, lo cual significa que  $r$ ,  $\theta$  y  $\phi$  deben suponerse valores específicos entre límites comparativamente próximos  $r_0$  y  $r_0 + \Delta r_0$ ,  $\theta_0$  y  $\theta_0 + \Delta \theta_0$ ,  $\phi_0$  y  $\phi_0 + \Delta \phi_0$ .

Para el caso de simetría rotacional alrededor del eje  $z$ ,  $\phi$  no necesita especificarse y podemos integrar /23/ respecto a  $\phi$ . Si la constante de proporcionalidad es  $k'$  tendremos,

$$c_X = 2\pi k' c_A c_B r_0^2 \sin \theta_0 \Delta r_0 \Delta \theta_0 e^{-\frac{\psi_0 e z_A}{kT}} \quad /24/$$

y poniendo

$$K = 2\pi k' r_0^2 \sin \theta_0 \Delta r_0 \Delta \theta_0$$

la ecuación /24/ se convierte en

$$\ln \frac{c_X}{c_A c_B} = \ln K - \frac{e z_A \psi_0(r_0, \theta_0)}{kT} \quad /25/$$

pero el valor de  $\psi_0$  para  $\lambda=0$  es

$$\psi_0 = \frac{\mu_0^*}{D r_0^2} \cos \theta \quad /26/$$

se elige  $\lambda=0$ , ya que este punto puede interpretarse como aquel en que todas las acciones electrostáticas han desaparecido. Donde  $\mu_0^*$  es el valor de Onsager y para  $\lambda=0$

$$\mu_0^* = \frac{\mu_0 (n^2 + 2) D}{2D + n^2} \quad /27/$$

Sustituyendo en /25/

$$\ln \frac{c_X^0}{c_A^0 c_B^0} = \ln K - \frac{e z_A \mu_0^* \cos \theta}{D k T r_0^2} \quad /28/$$

Entonces

$$\begin{aligned} \ln \frac{f_A f_B}{f_X} &= \ln \frac{c_X^0}{c_A^0 c_B^0} - \ln \frac{c_X^0}{c_A^0 c_B^0} = \frac{e z_A \cos \theta}{D k T r_0^2} \left( \mu_0^* - \mu_0^* e^{-\lambda a} (1 + \lambda a) \right) = \\ &= \mu_0 \frac{e z_A \cos \theta}{D r_0^2 k T} \left[ \frac{(n^2 + 2) D}{2D + n^2} - \frac{(1 + \lambda a)(n^2 + 2) D}{D(2 + 2\lambda a + \lambda^2 a^2) + n^2(1 + \lambda a)} \right] \quad /29/ \end{aligned}$$

Transformando /29/ sustituyendo  $\mu_0$  en función de  $\mu_0^*$  obtenien do.

$$\ln \frac{f_A f_B}{f_X} = \frac{e z_A \mu_0^* \cos \theta}{D r_0^2 k T} \left[ \frac{D \lambda^2 a^2}{2D(1 + \lambda a + \lambda^2 a^2/2) + n^2(1 + \lambda a)} \right] \quad /30/$$

Ahora bien

$$k' = k_0' \frac{f_A f_B}{f_X} \quad /31/$$

por lo que

$$\ln k' = \ln k_0' + \ln \frac{f_A f_B}{f_X} \quad /32/$$

Entonces:

$$\ln k' = \ln k_o' + \frac{e z_A \mu_o^* \cos \theta}{Dr_o^2 k_B T} \left[ \frac{D \kappa^2 a^2}{2D(1 + \kappa a + \kappa^2 a^2 / 2) + n^2(1 + \kappa a)} \right] \quad /33/$$

Si hubiésemos elegido la segunda alternativa se hubiera obtenido el mismo resultado.

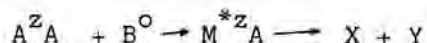
Si combinamos, /21/, /25/ y /28/ la ecuación /33/ puede ser escrita de la forma:

$$\ln k' = \ln k'_{\kappa=0} + \frac{z_A e \cos \theta}{Dk_B T r_o^2} \left( \mu_o^* - \frac{\mu^*(1 + \kappa r_o)}{e^{\kappa r_o}} \right) \quad /34/$$

En la ecuación /34/,  $\cos \theta$  se toma como +1, para que la ecuación esté de acuerdo con los datos experimentales.

Como  $\mu_o^* > \frac{\mu^*(1 + \kappa r_o)}{e^{\kappa r_o}}$ ,  $k'$  debe aumentar con la disminución de la constante dieléctrica del medio, para los iones positivos. Para los reactantes que sean iones negativos,  $k'$  debe disminuir con la disminución de la constante dieléctrica.

Otra ecuación para estudiar la influencia del disolvente en las velocidades de reacción entre iones y moléculas neutras, es la dada por Laidler y Eyring, autores que toman la reacción del tipo:



donde  $z_A$  es la carga de A y M. Expresando los coeficientes de actividad de los iones mediante las ecuaciones:

$$\ln f_A = \frac{z_A^2 e^2}{2r_A k_B T} \left( \frac{1}{D} - 1 \right) - \frac{z_A^2 e^2}{2k_B T D} \frac{\kappa}{1 + a_A \kappa} + b_A I + \frac{\phi_A}{k_B T} \quad /35/$$

$$\ln f_M^* = \frac{z_A^2 e^2}{2r_M k_B T} \left( \frac{1}{D} - 1 \right) - \frac{z_A^2 e^2}{2Dk_B T} \frac{\kappa}{1 + \kappa a_M} + b_M^* + \frac{\phi_M^*}{k_B T} \quad /36/$$



donde  $b_I$  representa el término semiempírico de Hückel y  $\gamma$  es un término no electrostático. Para obtener una expresión de  $f_B$  usaremos la expresión para la entalpia libre de transferencia de una molécula neutra del vapor a un medio de constante dieléctrica  $D_o$ , en el que se considera no hay iones presentes. A esto debe ser añadido el incremento de la energía libre de Gibbs debido a la adición de los iones. Para la primera de estas cantidades emplearemos la fórmula de Kirkwood, modificada por términos no electrostáticos y para la segunda la expresión aproximada de Debye y Mc Aulay expresión que da la relación entre la variación de entalpia libre del proceso y la extensión en que la constante dieléctrica viene alterada por la adición del no electrolito.

La fórmula de Kirkwood modificada por correcciones no electrostáticas es de la forma:

$$\Delta G_1 = -\frac{\mu_B^2}{r_B^2} \frac{D_o - 1}{2D_o + 1} + \frac{\phi_B}{kT} \quad /37/$$

y la expresión de Debye Mc Aulay es :

$$\Delta G_2 = \frac{e^2 \delta}{2D} \sum_i \frac{n_i z_i^2}{r_i} \quad /38/$$

donde  $n_i$  es el número de iones  $i$  por centímetro cúbico,  $z_i$  es la carga y  $r_i$  el radio de estas especies iónicas.

La cantidad  $\delta$  viene definida por la ecuación

$$D = D_o (1 - \delta n_B) \quad /39/$$

en la que  $D_o$  es la constante dieléctrica del disolvente puro, y  $D$  el de la disolución conteniendo  $n_B$  moléculas de  $B$  por centímetro cúbico.

El cambio total de energía libre de Gibbs, está dado por:

$$\Delta G = kT \ln f_B = \Delta G_1 + \Delta G_2 \quad /40/$$

para el que la expresión del coeficiente de actividad  $f_B$  de la molé-

cula resulta:

$$\ln f_B = -\frac{1}{kT} \frac{D_0 - 1}{2D_0 + 1} \frac{\mu_B^2}{r_B^3} + \frac{e^2 \delta}{2DkT} \sum_i \frac{n_i z_i^2}{r_i} + \frac{\phi_B}{kT} \quad /41/$$

La expresión para la constante de velocidad de la reacción, sustituyendo /35/, /36/ y /41/ en la ecuación:

$$k = k_0' \frac{f_A f_B}{f_M}$$

resulta ser:

$$\ln k' = \ln k_0' + \frac{z_A^2 e^2 N}{2RT} \left( \frac{1}{D} - 1 \right) \left( \frac{1}{r_A} - \frac{1}{r_M} \right) - \frac{N}{RT} \frac{\mu_B^2}{r_B^3} \frac{D_0 - 1}{2D_0 + 1} + \left( b_A + b_{M^*} + \frac{e \delta N}{DrRT} \right) + N \left( \frac{\phi_A + \phi_B - \phi_{M^*}}{RT} \right) \quad /42/$$

En /42/ el término de Debye-Hückel ha desaparecido bajo la suposición de que la distancia media de aproximación "a" es la misma para el ión A que para M\*.

La ecuación puede ser comprobada representando los valores de  $\ln k'$ , extrapolados a fuerza iónica cero, frente al inverso de la constante dieléctrica, eligiendo reacciones en que el momento  $\mu_B$  de B sea cero, para las que el término de Kirkwood en  $\ln f_B$  desaparece.

También podrían obtenerse resultados razonables si se representa  $\ln k'$  a una fuerza iónica dada, frente a  $1/D$  debido a la cancelación de los términos de Hückel y Mc Aulay.

Pero para reacciones donde la molécula reactante es polar debe ser aplicada la forma completa de la ecuación /42/.

La teoría predice que tanto en el caso de reacciones entre iones (negativos o positivos) y dipolos la velocidad de la reacción disminuye a medida que aumenta la constante dieléctrica.

De este modo hemos expuesto dos ecuaciones (27) prediciendo cada una diferentes resultados, para reacciones entre iones y moléculas dipolares. La diferencia principal en las conclusiones obteni-

das por los distintos autores sobre la influencia de la constante dieléctrica del disolvente sobre la constante de velocidad de la reacción ión molécula dipolar, la sintetizaremos en la tabla siguiente.

AUTOR		ION POSITIVO	ION NEGATIVO
		Aumento $\epsilon$	Aumento $\epsilon$
Amis y Jaffé	k:	Disminuye	Aumenta
Laidler y Eyring	k:	Disminuye	Disminuye

Lo que es evidente es que la constante dieléctrica influye sobre la constante de velocidad. Lo que ocurre es que es necesario mucho más trabajo tanto experimental como teórico en esta rama de la química para poder alcanzar conclusiones sólidas.

Sin embargo, aunque hagamos en cada caso las aproximaciones propuestas, las ecuaciones obtenidas son muy complejas y difíciles para darles una aplicación significativa a los datos experimentales.

Por todo ello se han usado distintas aproximaciones. La más sencilla (28) consiste en calcular la energía coulombiana del complejo de transición constituido por un ión positivo de carga  $z_A e$  y una molécula de momento dipolar  $\mu_B$ , lo cual proporciona una expresión para la entalpía libre de la forma:

$$\Delta G_{\ddagger} = \frac{z_A e \mu_B}{Dr^2} \cos \theta \quad /43/$$

donde  $\theta$  es el ángulo formado por el vector posición que une al ión con el centro del dipolo y la de la dirección del dipolo. En la ecuación, se desprecian las polarizaciones de las especies. La interacción es mínima para una orientación tal que  $\theta$  sea  $180^\circ$ . El estado de transición tiene la misma carga que el ión A, de manera que además de la energía de dipolo de la ecuación /43/ debería aparecer un término del tipo de Debye-Hückel debido a la carga, con la atmósfera iónica. Término, sin embargo, que se hará nulo para  $\bar{K}=0$ , de manera

que podemos escribir la influencia del disolvente en la constante de velocidad como :

$$\ln \left( \frac{k}{k_0} \right)_{\kappa=0} = \frac{-z_A e \mu_B}{D r^2 k T} \cos \theta \quad /44/$$

Dicha relación puede ser positiva o negativa dependiendo del valor de  $\theta$  o de la carga del ión. Para un ión de carga positiva puede esperarse generalmente que  $\theta = 180^\circ$  con lo que se conseguiría un valor mínimo de la energía, aunque la geometría de la reacción puede determinar otras orientaciones.

Según este modelo simplificado se predice que cuando la interacción ión dipolo es atractiva ( $\theta > 90^\circ$ ) un aumento de la constante dieléctrica del medio hará disminuir el valor de la constante de velocidad en tanto que si las fuerzas de interacción son repulsivas ocurrirá lo contrario. La dificultad real en la aplicación de este modelo para reacciones ión dipolo está en que el término dado por la ecuación /44/ es del mismo orden de magnitud que la diferencia entre las energías de hidratación del ión  $A^z$  y del complejo de transición  $X^zA$ .

Puede considerarse un buen modelo para la formación del complejo de transición, el que surge a partir del desplazamiento de una molécula de disolvente polar con momento  $\mu_s$  por una molécula polar de soluto B con momento  $\mu_B$ . Despreciando las interacciones dipolo-dipolo, se encuentra que la entalpía libre de formación del estado de transición es ahora:

$$\Delta G_i^\ddagger = \frac{z_A e \mu_B \cos \theta}{D r_B^2} \left( 1 - \frac{\mu_s r_B^2}{\mu_B r_s^2} \right) \quad /45/$$

Vemos por tanto que el efecto de la constante dieléctrica no es separable de la influencia  $\mu_s$  y  $r_s$  que son el momento dipolar y la distancia de aproximación mínima de una molécula del disolvente al ión. Cuando  $\mu_s/r_s^2 = \mu_B/r_B^2$ , no habrá efecto de cambio de disolvente, mientras que dependiendo de cual de las dos relaciones es mayor, pueden predecirse efectos opuestos.

### 2.2.2. Efecto de la fuerza iónica

Si uno de los reactantes es una molécula neutra tal que  $z_B=0$  la teoría de Debye-Hückel predice que no hay efecto de la fuerza iónica, sobre la constante de velocidad.

$$\log k = \log k_o + 1.02 z_A z_B \sqrt{I} \quad /46/$$

lo cual solo es cierto si las disoluciones son muy diluídas, sin embargo a una concentración iónica más alta, la constante de velocidad podría cambiar debido a cambios en los coeficientes de actividad de los iones, que no se tienen en cuenta en la teoría de Debye-Hückel y porque los coeficientes de actividad de las moléculas neutras están afectados también por las fuerzas iónicas altas (26).

El coeficiente de actividad de un ión está dado con una buena aproximación, si al término de Debye-Hückel se le añade un término correctivo del tipo  $bI$ , introducido por Hückel, con lo que la ecuación para el ión A debe ser escrita como:

$$\log f_A = -A z_A^2 \sqrt{I} + b_A I \quad /47/$$

Si B no tiene carga neta, su coeficiente de actividad puede ser expresado por la ecuación aproximada (Debye y Mc Aulay).

$$\log f_B = b_B I \quad /48/$$

El complejo activado, debe tener la misma carga neta que A, por lo que su coeficiente de actividad estará dado por una ecuación de la misma forma que /47/. Introduciendo estas ecuaciones en la constante de velocidad obtenemos:

$$\begin{aligned} \log k &= \log k_o + (b_A + b_B - b_{\#}) I = \\ &= \log k_o + bI \end{aligned} \quad /49/$$

El término de Debye-Hückel incluyendo la raíz cuadrada de

la fuerza iónica desaparece, ya que en las expresiones de  $\log f_A$  y  $\log f_{\#}$  es idéntico. La ecuación /49/ predice que el logaritmo de la constante de velocidad de la reacción entre un ión y una molécula neutra debe variar con la fuerza iónica, en vez de con su raíz cuadrada. El efecto entonces es mucho menor que para las reacciones entre iones.

La ecuación /49/ puede ser escrita como:

$$k = k_0 e^{b'I}$$

Como  $b'I$  es mucho menor que la unidad (como ocurre para fuerzas iónicas no excesivamente elevadas), la exponencial puede ser desarrollada en serie y tomar solo los dos primeros términos, con lo que resulta.

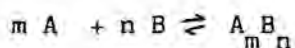
$$k = k_0 (1 + b'I) \quad /50/$$

variando entonces la constante de velocidad linealmente con la fuerza iónica bajo estas condiciones.

El término  $b_A I$  incluido por Hückel para los iones fue introducido sobre las bases de los efectos de saturación dieléctrica, y Stokes y Robinson han dado un tratamiento cuantitativo. El coeficiente  $b_B$  que aparece en la expresión para las moléculas neutras, ha sido discutido por muchos autores, pero todavía no pueden hacerse cálculos aceptables. Puesto que, por ahora,  $b_A$ ,  $b_B$  y  $b_{\#}$  son coeficientes empíricos, es difícil predecir el signo del efecto sobre la constante de velocidad.

### 2.3. DETERMINACION DE LA COMPOSICION DE LOS COMPLEJOS

Para determinar la composición de los complejos de coordinación formados en un proceso del tipo:





existen varios métodos generales, los cuales pueden aplicarse a datos espectrofotométricos, a fin de establecer la estequiometría de la nueva especie formada.

### 2.3.1. Método del logaritmo límite

Método que fue aplicado por Bent y French (29). Aplicando logaritmos a la expresión de la constante de equilibrio para un sistema como el escrito anteriormente se obtiene:

$$\log(A_m B_n) = m \log(A) + n \log(B) + \log K \quad /51/$$

Es evidente que si por ejemplo mantenemos constante (A), lo que se puede conseguir en la práctica añadiendo un exceso de A, el logaritmo de la concentración de complejo formado será función del logaritmo de la concentración de la especie en defecto; por lo que si vamos variando la concentración de este último y representamos  $\log(B)$  frente al correspondiente de  $(A_m B_n)$  o de una magnitud proporcional, como es la absorbancia, obtendremos una línea recta de la que podremos obtener n. Procediendo análogamente con (A) manteniendo un exceso de B podemos obtener m.

En las representaciones gráficas se utilizan los valores de las concentraciones totales de los reactivos A y B, en lugar de las concentraciones que corresponden al equilibrio, valores que por otra parte son imposibles de calcular en principio. Esto es aceptable ya que en disoluciones muy diluídas se puede suponer que el complejo está muy disociado, y por tanto las concentraciones de A y B son muy próximas a las iniciales.

Suelen observarse desviaciones de la linealidad si el complejo está formado por varias especies, o si las concentraciones de reactivos son muy altas, tal que en vez de emplear concentraciones se hace preciso utilizar actividades.

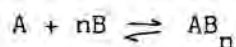
Una vez determinados m y n, es posible calcular el valor de la constante de equilibrio del sistema.

En el caso de que los reactivos presenten una absorción determinada, es necesario corregir el valor en la absorbancia total

medida experimentalmente.

### 2.3.2. Método de las variaciones continuas

El método de las variaciones continuas se conoce como método de Job (30), a pesar de que no es en principio debido a dicho autor. Hace uso de la medida de alguna propiedad aditiva de dos especies en disolución, siempre que la propiedad tenga diferentes valores para cada una. Un complejo formado por ambas especies puede dar un valor de esta propiedad que sea diferente al que dan las especies por separado. Para un complejo  $AB_n$ , siempre podemos escribir que su reacción de formación sea:



siendo A el ión metálico, B el ligando y n el número de coordinación del ión.

La constante de equilibrio es:

$$K = \frac{(AB_n)}{(A) (B)^n} \quad /10/$$

El principio del método está en que la fracción molar del ión metálico y del ligando se van variando entre cero y uno, con la restricción de mantener constante la concentración molar total inicial de ambas especies, en las dos distintas disoluciones que se forman. Los cambios de volumen normalmente se desprecian, es decir, se considera al volumen como una propiedad aditiva.

Cuando la concentración de  $AB_n$  es máxima, es decir,

$$\frac{d(AB_n)}{d(A)} = 0$$

se cumple:

$$(B)/(A) = n$$

En otras palabras, para una concentración total constante de ión metálico y ligando, la concentración de complejo es máxima



cuando metal y ligando se encuentran en la misma relación que la que corresponde al complejo.

Si el complejo es la única especie coloreada presente, la absorbancia de la disolución será proporcional a la concentración de complejo. Entonces distintos valores de absorbancia para distintas composiciones de la mezcla, según la restricción impuesta, darán una curva cuyo máximo representará la composición correspondiente a la estequiometría del complejo.

Cuando en la disolución existen otras especies que absorben radiación en la misma región de frecuencias en que lo hace el complejo, es necesario hacer una corrección y debe representarse entonces las diferencias entre la absorbancia del sistema y la de las otras especies coloreadas presentes, suponiéndolas separadas y como si no hubiesen reaccionado.

#### 2.4 DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE EXTINCION Y DE LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO DE LOS COMPLEJOS

La absorción ultravioleta visible se utiliza generalmente para la determinación de constantes de equilibrio de complejación (31), que podemos escribir como:

$$K = \frac{DA}{(A - DA)(D - DA)} \quad /53/$$

donde DA, A y D representan respectivamente la concentración del complejo en el equilibrio y las concentraciones iniciales de los reactivos. El método es válido únicamente para complejos de estequiometría (1:1).

Para una célula de un centímetro de paso de luz, la absorbancia de una disolución del complejo, en particular, a la longitud de onda de su máximo de absorción, puede escribirse como:

$$d = \epsilon_{DA} DA + \epsilon_A (A - DA) + \epsilon_D (D - DA) \quad /54/$$

donde  $\epsilon_{DA}$ ,  $\epsilon_A$ , y  $\epsilon_D$  son los coeficientes de extinción del complejo y de los reactivos iniciales respectivamente, a la longitud de onda de trabajo.

Consideremos dos experiencias en las cuales las concentraciones iniciales de reactivos son  $D_1$  y  $A_1$ , y  $D_2$  y  $A_2$  valores cualquiera con la condición de que  $A_1 \neq D_2$ , y  $A_2 \neq D_1$

$$\frac{DA_1}{(A_1 - DA_1)(D_1 - DA_1)} = \frac{DA_2}{(A_2 - DA_2)(D_2 - DA_2)} \quad /55/$$

Aceptemos igualmente, que la absorción de los ligandos no es despreciable, frente a la del complejo, en el máximo de absorción del complejo, por lo que:

$$\begin{aligned} d_1 &= DA_1 \epsilon_{DA} + (A_1 - DA_1) \epsilon_A + (D_1 - DA_1) \epsilon_D \\ d_2 &= DA_2 \epsilon_{DA} + (A_2 - DA_2) \epsilon_A + (D_2 - DA_2) \epsilon_D \end{aligned} \quad /56/$$

En consecuencia las concentraciones de complejo en cada una de las disoluciones son:

$$DA_1 = \frac{d_1 - A_1 \epsilon_A - D_1 \epsilon_D}{\epsilon_{DA} - \epsilon_A - \epsilon_D} \quad DA_2 = \frac{d_2 - A_2 \epsilon_A - D_2 \epsilon_D}{\epsilon_{DA} - \epsilon_A - \epsilon_D} \quad /57/$$

Si llamamos  $\Delta d$ , a la diferencia entre la absorbancia medida experimentalmente, y las absorbancias que tendrían cada uno de los reactivos por separado a las concentraciones iniciales respectivas, tendremos que:

$$\begin{aligned} \Delta d_1 &= d_1 - A_1 \epsilon_A - D_1 \epsilon_D \\ \Delta d_2 &= d_2 - A_2 \epsilon_A - D_2 \epsilon_D \end{aligned} \quad /58/$$

y si representamos por  $\Delta \epsilon$ , la diferencia entre el coeficiente de extinción del complejo y los coeficientes de extinción de cada uno de los ligandos a la longitud de onda considerada:

$$\Delta \epsilon = \epsilon_{DA} - \epsilon_A - \epsilon_D \quad /59/$$

podemos volver a escribir la ecuación /55/ bajo la forma:

$$\frac{\Delta d_1 / \Delta \epsilon}{(A_1 - \Delta d_1 / \Delta \epsilon)(D_1 - \Delta d_1 / \Delta \epsilon)} = \frac{\Delta d_2 / \Delta \epsilon}{(A_2 - \Delta d_2 / \Delta \epsilon)(D_2 - \Delta d_2 / \Delta \epsilon)} \quad /60/$$

Desarrollando esta ecuación y agrupando términos se obtiene una ecuación de segundo grado en  $\Delta \epsilon$ .

$$a \Delta \epsilon^2 + b \Delta \epsilon + c = 0 \quad /61/$$

donde los coeficientes son :

$$\begin{aligned} a &= \Delta d_2 A_1 D_1 - \Delta d_1 A_2 D_2 \\ b &= \Delta d_1 \Delta d_2 (A_2 + D_2 - A_1 - D_1) \\ c &= \Delta d_1 \Delta d_2 (\Delta d_1 - \Delta d_2) \end{aligned} \quad /62/$$

Resolviendo /61/ podemos obtener el valor del coeficiente de extinción del complejo, ya que al obtener  $\Delta \epsilon$ , como conocemos  $\epsilon_A$  y  $\epsilon_D$ , cuya determinación en principio es sencilla, el valor de  $\epsilon_{DA}$  es inmediato. Asimismo lo es el cálculo de la constante de equilibrio del complejo a partir de /60/ y del valor  $\Delta \epsilon$  calculado.

En la práctica podemos tener casos más simples, en los que la absorbancia debida a alguna de las especies constituyentes del complejo sea despreciable frente a la absorbancia total medida, de manera que.

$$\begin{aligned} \epsilon_D &\ll \epsilon_{DA} \\ \epsilon_A &\ll \epsilon_{DA} \end{aligned}$$

con lo que se obtiene una ecuación formalmente idéntica a la ecuación /62/

$$\Delta d = d - \Delta \epsilon_A \quad \text{ó} \quad \Delta d = d - \Delta \epsilon_D$$

Un caso más sencillo se podría presentar si los coeficientes de extinción de las dos especies reactivas fueran despreciables frente al valor del coeficiente del complejo, con lo que tendríamos:

$$\Delta d = d$$

$$\Delta \epsilon = \epsilon_{DA}$$

la ecuación que deberíamos resolver sería:

$$a \epsilon_{DA}^2 + b \epsilon_{IA} + c = 0 \quad /63/$$

donde

$$a = d_2 A_1 D_1 - d_1 A_2 D_2$$

$$b = d_1 d_2 (A_2 + D_2 - A_1 - D_1) \quad /64/$$

$$c = d_1 d_2 (d_1 - d_2)$$

Hay que tener presente a la vista de las ecuaciones /61/ y /63/, es decir de la forma de sus coeficientes, que el error experimental será importante, por lo que el método ha de ser aplicado a resultados experimentales obtenidos con todo cuidado. Por esta razón, es aconsejable efectuar varias medidas experimentales y hacer los cálculos para todas las series de dos valores posibles. Teniendo así la posibilidad de descartar aquellos valores que se alejen de una forma relativamente importante.

### 3. TECNICA EXPERIMENTAL

### 3.1. ESQUEMA DEL MONTAJE EXPERIMENTAL

Al mezclar las disoluciones que contienen al ligando y al ión metálico se observa inmediatamente la aparición de un cambio de color, lo que pone de manifiesto que la cinética de tales reacciones no puede estudiarse por los métodos clásicos, útiles en el caso de reacciones más lentas.

Como consecuencia de ello para poder obtener los datos experimentales fue necesario montar un sistema de circulación detenida, cuyo esquema se presenta en la fig.3.1..

Las disoluciones  $D_1$  y  $D_2$  alcanzan su equilibrio térmico en el termostato T, y una vez estabilizadas pasan a través de tubos de silicona, mediante una bomba peristáltica, a la célula de reacción (C.R.) termostatizada a su vez por T. Al circular las disoluciones con el espectrofotómetro en funcionamiento, en el registro R se obtiene una línea recta que corresponde aproximadamente a la suma de las absorbancias de las especies reaccionantes si no hay reacción. Cuando se interrumpe la circulación comienza la reacción y en el registro se obtiene una curva de absorbancia-tiempo, a partir de la cual se extraen los datos experimentales.

Para evitar que haya variaciones en la temperatura mientras dura la experimentación, la sala, también se mantiene termostatizada a la temperatura de trabajo mediante el correspondiente acondicionador de aire (A).

Debido a que la temperatura del agua corriente en muchas ocasiones no era suficientemente baja para refrigerar el termostato T, fue necesario disponer de un baño extra C, el cual se enfriaba por la unidad de frío (U), desde el cual mediante AG se enviaba a T el agua de refrigeración.

#### 3.1.1 Espectrofotómetro.

El espectrofotómetro con que se trabaja es un Varian, modelo

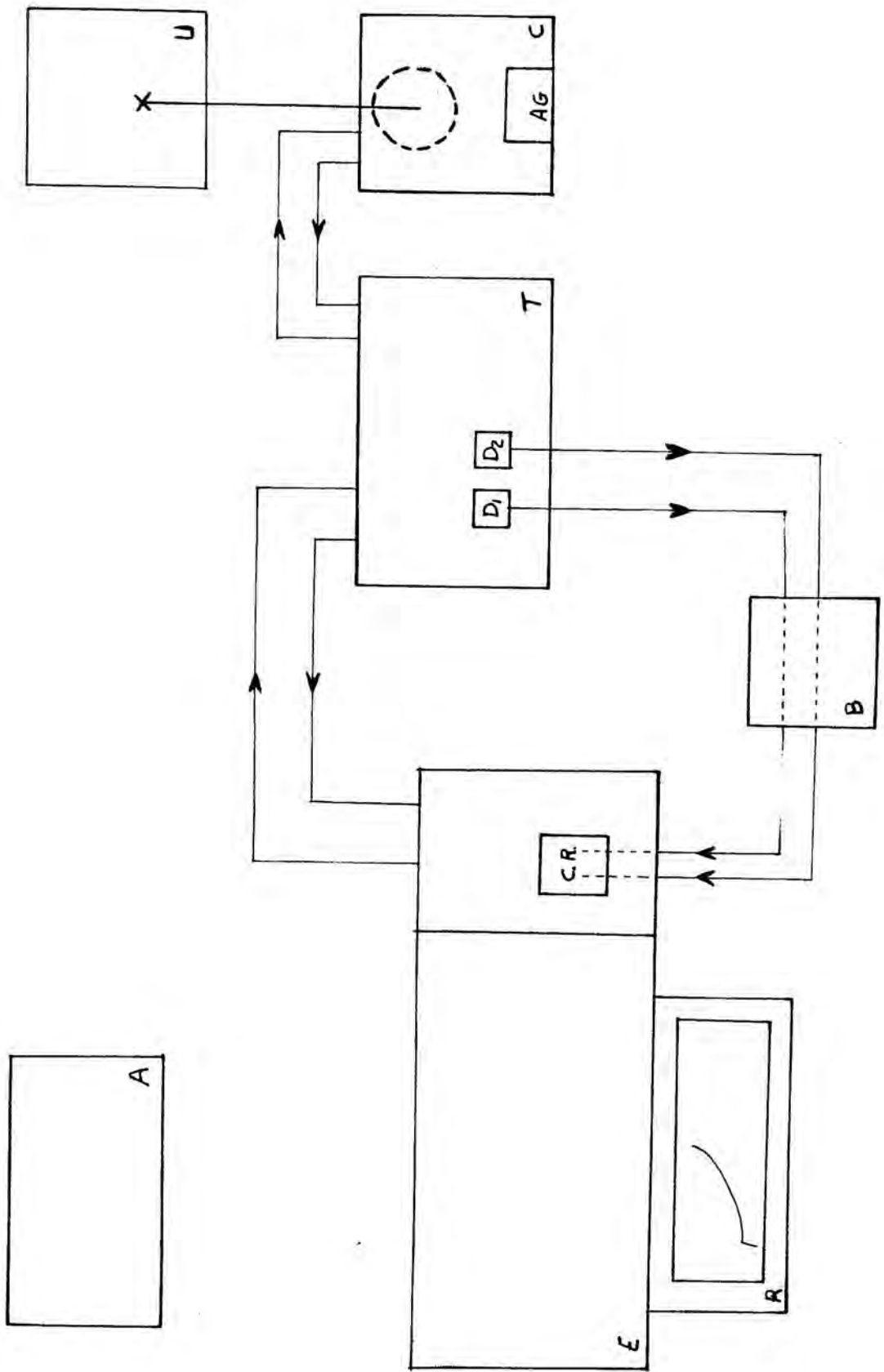


figura 3.1.

Cary 219 (fig 3.2) con lectura digital y precisión en pantalla de  $10^{-4}$  unidades, el cual lleva a su vez diversos accesorios incorporados como pueden ser, la opción de representación gráfica de la primera y segunda derivada de la curva absorbancia-tiempo; el selector programable de longitudes de onda, así como el registro automático de absorbancia, transmitancia o incluso concentraciones para distintas muestras sucesivamente, y la programación de ciclos de tiempo. Estos accesorios debido a la rapidez de las reacciones no es posible utilizarlos en el presente trabajo.

Tanto la célula de reacción como la de referencia se encuentran termostatzadas a la temperatura de trabajo, pudiéndose controlar ésta mediante un indicador de temperatura con lectura digital, que está conectado a un termopar y cuya sensibilidad es de  $0.01^{\circ}\text{C}$ , con capacidad de trabajo entre 0 y  $99.99^{\circ}\text{C}$ . El modelo 219 posee en el mismo módulo un registro incorporado.

El aparato trabaja en la zona del visible-ultravioleta próximo, entre las longitudes de onda de 187 y 875 nm. La fuente de radiación es una lámpara de haluro tungsteno o de deuterio, eligiendo automáticamente el mismo aparato la lámpara conveniente según la longitud de onda de trabajo. La radiación es recogida, enfocada y dirigida a través de un monocromador de doble paso, especial y patentado por la marca, que permite seleccionar la longitud de onda con una precisión de  $\pm 0.1$  nm siendo la exactitud del aparato de  $\pm 0.2$  nm.

Asimismo, el aparato registra automáticamente una línea base, la cual permite obtener espectros en los que se han compensado todas las posibles distorsiones debidas tanto a las substancias distintas a la que nos interesa y que están presentes en la disolución, como las debidas al propio sistema óptico para todas y cada una de las diferentes longitudes de onda del espectro.

### 3.2.2 Circuito de flujo

Las disoluciones de los reactivos se hacen llegar a la cubeta de reacción mediante la acción de una bomba peristáltica Minipuls-



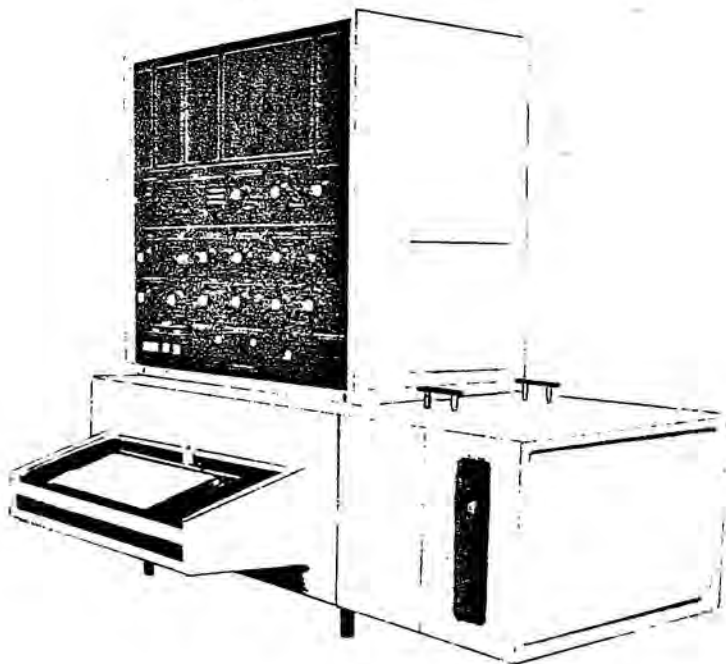
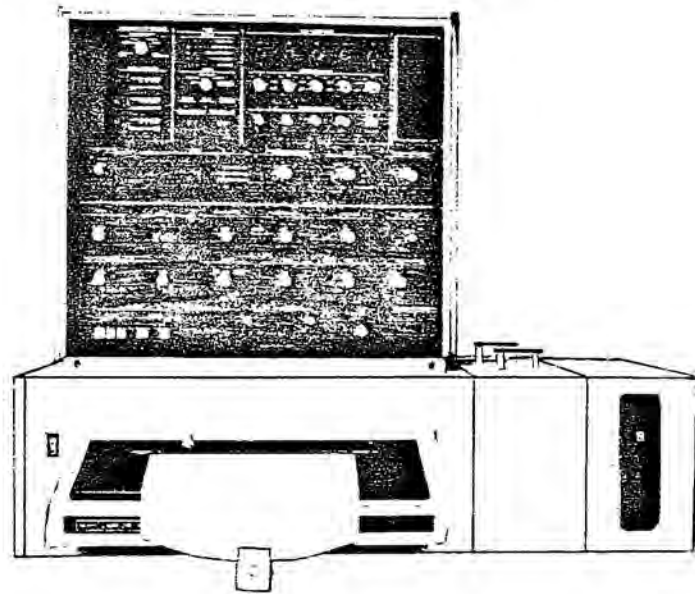


figura 3.2.

Gilson modelo HP 2/6 HF, (fig.3.3.) marcada en el esquema como B.

El cabezal de dicha bomba está diseñado para utilizar tubos de vinilo o silicona-vinilo, siendo los utilizados de esta última calidad, con un diámetro interior de 6 cm y exterior de 8 cm, ya que un espesor mayor o menor provocaba o flujos muy bajos o alteraciones del mismo.

Los tubos utilizados proporcionan un caudal de  $8.5 \text{ dm}^3/\text{h}$  entre los dos canales, y que para asegurar su perfecta elasticidad son renovados periódicamente. Además, antes y después de la utilización del sistema de flujo, siempre se realizó un calibrado para asegurar la reproducibilidad del flujo a lo largo de las diferentes medidas realizadas.

### 3.1.3. Célula de reacción.

La cubeta de reacción (fig.3.4) en la que se verifica la reacción y efectúan las medidas de absorbancia es una cubeta normal de flujo de cuarzo, con un paso de luz de 1 cm y con un volumen total aproximado de  $1.5 \text{ cm}^3$ .

Uno de los tubos se conecta con una aguja hipodérmica que tiene retorcido el extremo sobre sí mismo para que actúe como generador de vórtice; el otro de los tubos se une a un tubito de plástico rígido que está atravesado coaxialmente por la aguja hipodérmica, de forma que cuando circulan los reactivos las disoluciones se mezclan homogéneamente.

Dado que el mezclado no se produce en el mismo lugar en que se mide la absorbancia, la lectura de la misma, realizada al circular los reactivos no corresponderá exactamente al tiempo cero de reacción, es decir, a la suma de absorbancia de los reactivos por separado, sino a la de la mezcla reaccionante a cabo de un tiempo  $\Delta t$ . El calibrado de este valor muestra que queda dentro de la imprecisión en la medida de tiempos estimado en 0.4-0.2 segundos, dependiendo de la velocidad del registro.

## 3.2 DISOLUCIONES

Como se ha indicado anteriormente el trabajo propuesto con-

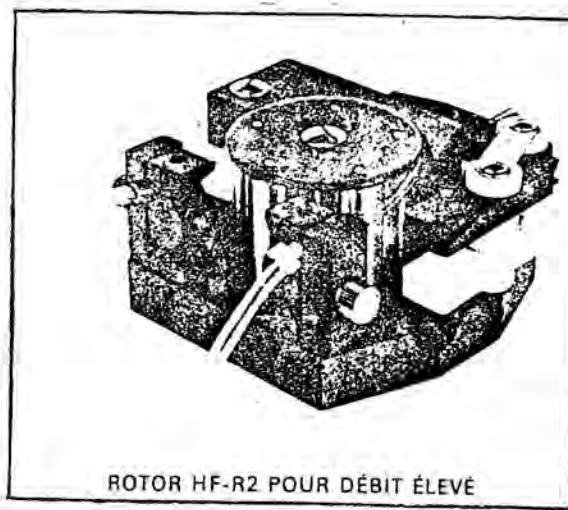
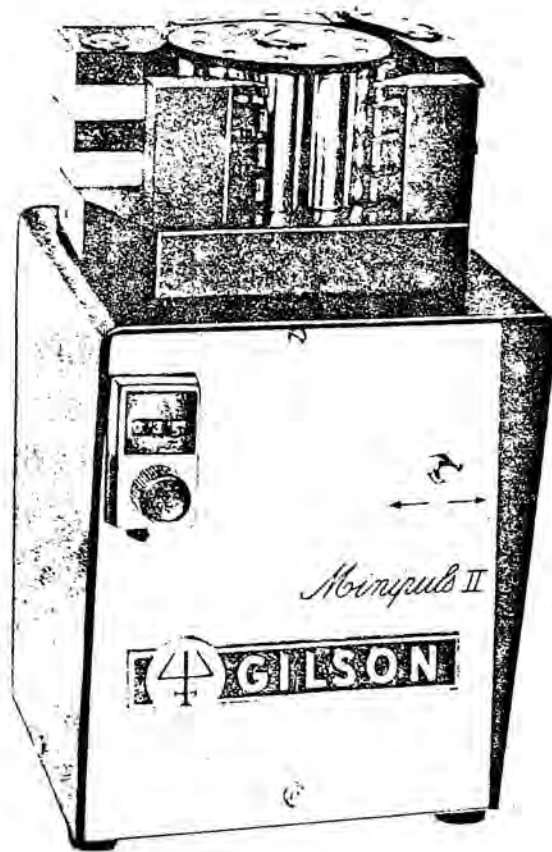


figura 3.3.

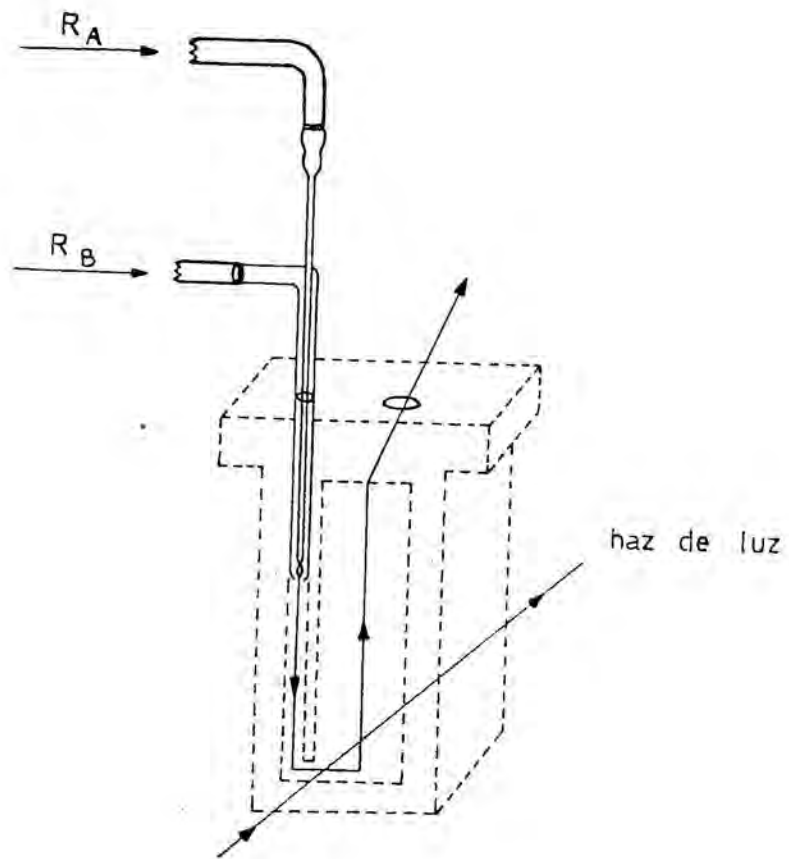
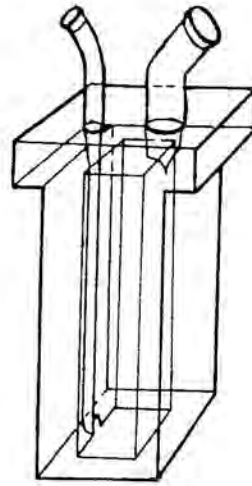


figura 3.4.

siste en el estudio de los complejos que forma el V(IV) con distintos ligandos tetracíclicos: Oxitetraciclina, Clorotetraciclina, Demetilclorotetraciclina y Doxiciclina.

El primer problema que se planteó, fue obtener dichas especies puras, pues son muy pocos los laboratorios que las comercializan o manejan en esta forma. Se obtuvieron de los siguientes laboratorios: de Antibióticos S.A. de León, la Oxitetraciclina, de Cyanamid-Ibérica-Lederle, la Clorotetraciclina y la Demetilclorotetraciclina y de Impex-Química S.A. la Doxiciclina, especies todas en forma de clorhidrato. El ión vanadilo (IV) se obtuvo a partir de sulfato de vanadilo marca Fluka y pureza analítica.

Debido a la inestabilidad de las tetraciclinas en disoluciones de pH muy ácidos y para asegurar la existencia de especies sencillas de V(IV), como ión vanadilo ( $\text{VO}^{2+}$ ), se ha restringido la zona de trabajo entre pH=2.0 y 3.0 aproximadamente.

Las disoluciones acuosas de los reactivos se preparan inmediatamente antes de ser utilizadas, con unas concentraciones entre  $5 \cdot 10^{-5}$  y  $4 \cdot 10^{-5}$  M aproximadamente, debido a la gran absorción que presentan tanto las especies reactivas como los productos de la reacción. También se consigue así que las disoluciones al ser muy diluídas, se comporten prácticamente como ideales.

Dado que uno de los objetivos es estudiar la influencia de la acidez del medio sobre la velocidad de reacción, las disoluciones se preparan a unos pH determinados. Para evitar posibles efectos competitivos con los componentes de las disoluciones reguladoras se optó por añadir a la disolución ácido perclórico en cantidades adecuadas.

Para establecer la influencia de la constante dieléctrica se utilizan mezclas agua-etanol, en distintas proporciones.

En todas las cinéticas estudiadas, se mantiene constante y suficientemente alta la fuerza iónica de las disoluciones, de manera que los coeficientes de actividad de las especies se mantengan aproximadamente constantes y para ello se adicionan las cantidades convenientes de perclorato sódico Merck. Al estudiar la influencia de la fuerza iónica sobre la constante de velocidad, también se ha

usado la misma sal.

El motivo de que tanto en el ácido como en la sal añadida se utilice el anión perclorato, está en la capacidad prácticamente nula de complejación que tiene dicho anión, debido a su gran volumen.

En toda la experimentación, las disoluciones se preparan con agua bidestilada obtenida en el Departamento, a partir de un tratamiento con permanganato.

### 3.3. DETERMINACION DE LAS LONGITUDES DE ONDA DE TRABAJO

El trabajo se ha realizado experimentalmente midiendo la absorbancia del sistema a una determinada longitud de onda. Al usar disoluciones diluídas es aplicable la ley de Lambert-Beer, que establece la proporcionalidad entre la absorbancia que presenta una muestra y su concentración (c).

$$A = \epsilon l c$$

ya que la absorbancia es una propiedad aditiva, para un sistema de varios componentes (i) que absorban a una misma longitud de onda se puede escribir:

$$A = l \sum_i c_i \epsilon_i$$

Como la absorbancia del sistema varía según la longitud de onda a la que se haga la medida, es preciso determinar previamente la más conveniente.

Es conocido que una buena medida será aquella que se realice en el máximo de una banda de absorción, de forma que con ello cubramos la posible imprecisión del aparato. Si en la disolución se encuentran otras sustancias, interesa a su vez que la absorbancia debida a éstas sea lo más pequeña posible.

Si la medida se efectúa en un máximo de una especie reactiva se observa un descenso de la absorbancia con el tiempo, mientras que si es en uno de productos ocurre todo lo contrario.

Los derivados tetraciclicínicos presentan un máximo alrededor

de 340 nm que podría ser útil para la medida, pero es tan marcado que una disolución del orden de  $10^{-5}$  M es demasiado concentrada para poder trabajar con ella, por lo que se ha desechado, pues el uso de concentraciones mas bajas introduciría un notorio error experimental.

Al comparar el espectro de la disolución de ligando con el de la disolución de ligando-V(IV), se observa en esta última en la zona del visible la aparición de un "hombro", es decir de una nueva banda, solapada a la principal de la especie tetraciclínica, la cual es atribuible a la formación del complejo (figuras 3.3.1. a 3.3.4.).

Para determinar mejor el máximo correspondiente al complejo formado, se registra la línea base teniendo en ambas cubetas una concentración suficientemente alta de ligando. Una vez hecho ésto se realiza otro espectro colocando en la cubeta de reacción una disolución que contiene inicialmente la misma concentración de ligando que teníamos antes y una cantidad de V(IV) suficientemente grande para obtener una concentración apreciable de producto pero, a la vez suficientemente pequeña como para que podamos hacer la suposición de que no ha variado la concentración de ligando. Por tanto, todo lo que se registra será la alteración del espectro del ligando debida a la formación del complejo, obteniéndose la banda correspondiente al mismo (figuras 3.3.5. a 3.3.8.), de manera que sea posible determinar el máximo de absorción de dicha especie.

Las longitudes de onda encontradas para los diferentes complejos de V(IV) son:

Oxitetraciclina	$\lambda = 402$ nm
Clorotetraciclina	$\lambda = 414$ nm
Demetilclorotetraciclina	$\lambda = 416$ nm
Doxiciclina	$\lambda = 408.5$ nm

En el rango de concentraciones de  $10^{-4}$  M, con las que trabajamos, las disoluciones de  $VO^{+2}$  son completamente transparentes, aunque a concentraciones bastante elevadas se observan dos bandas una en la zona del visible a 750 nm, y otra en la del ultravioleta

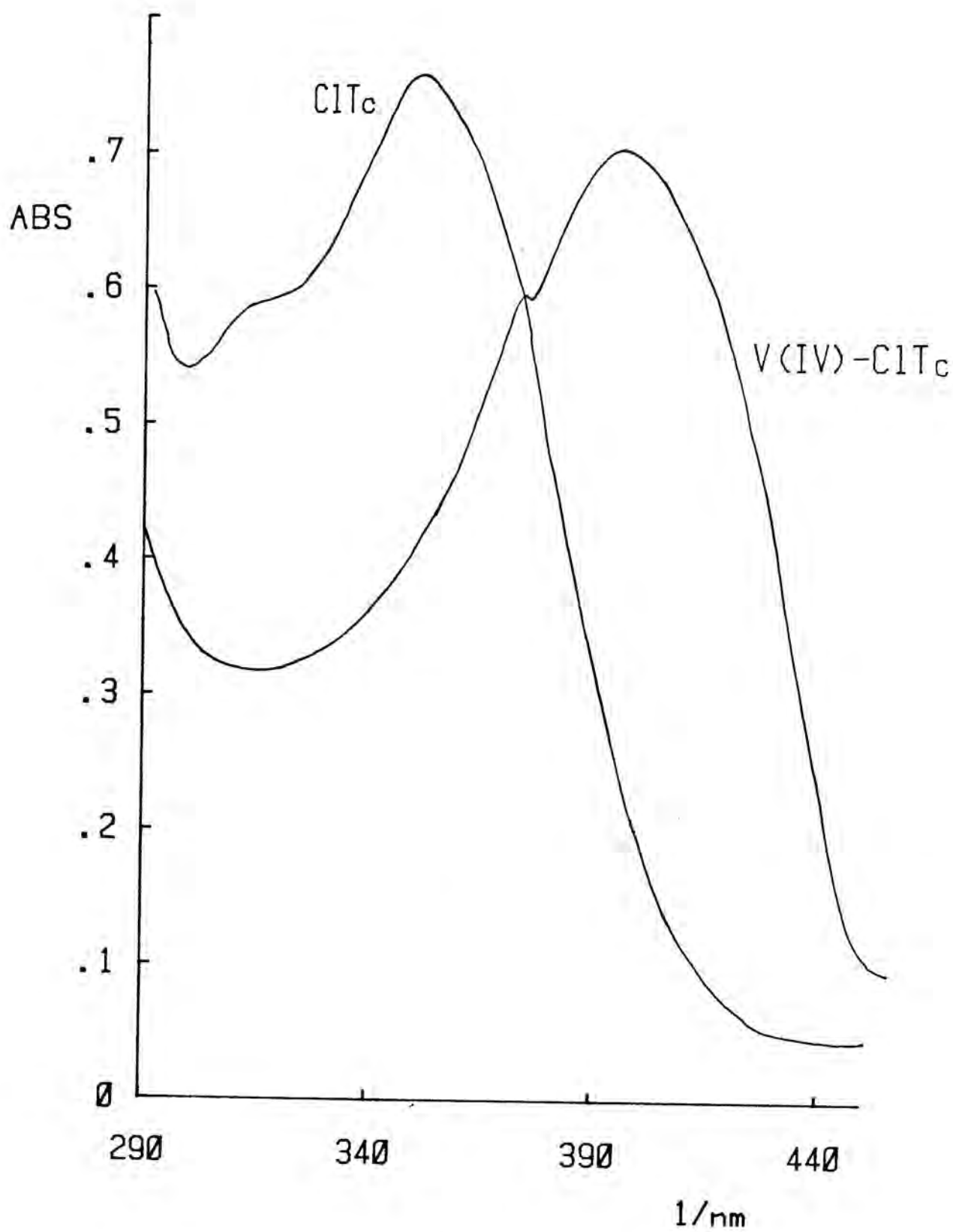


figura 3.3.1.



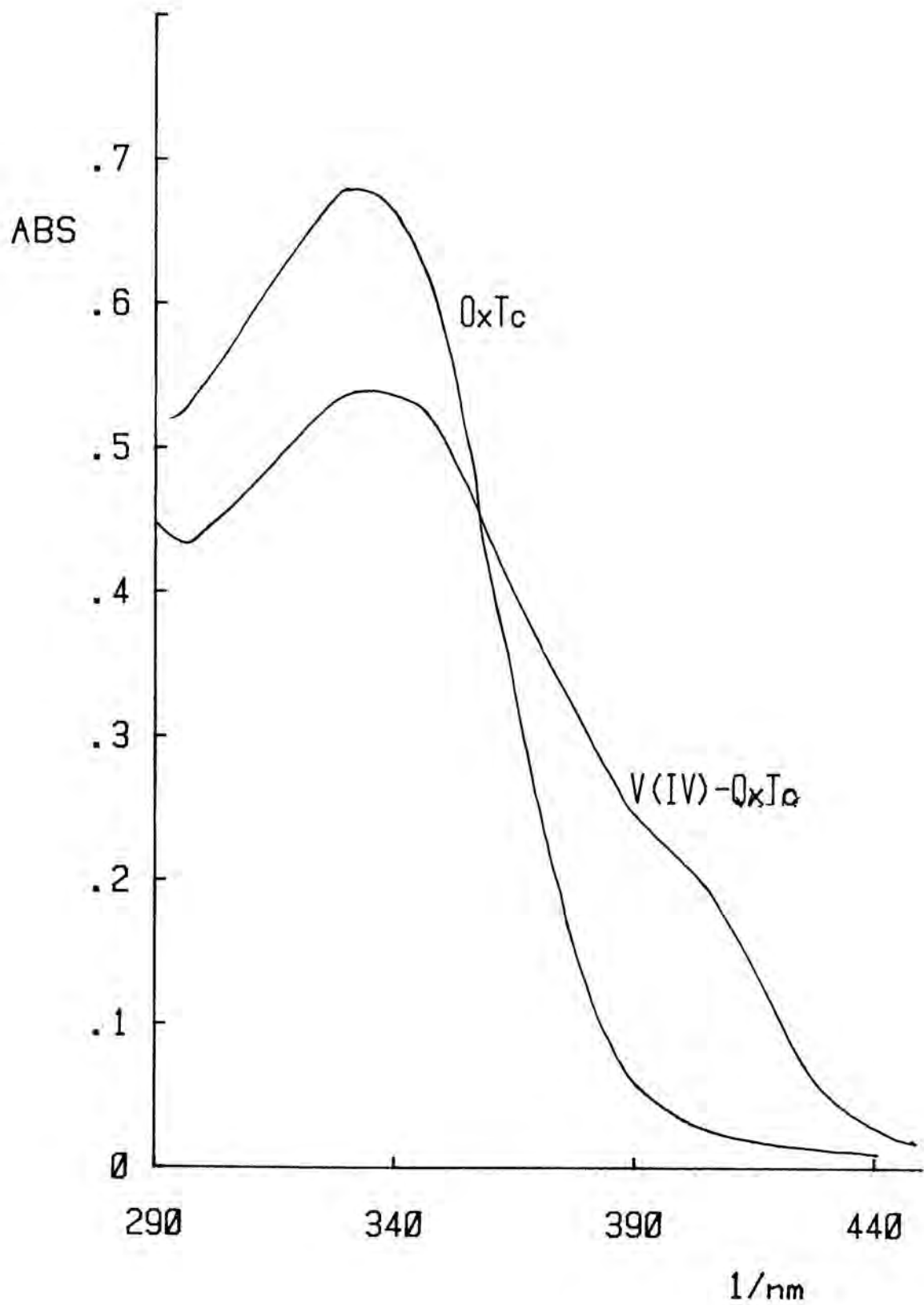


figura 3.3.2.

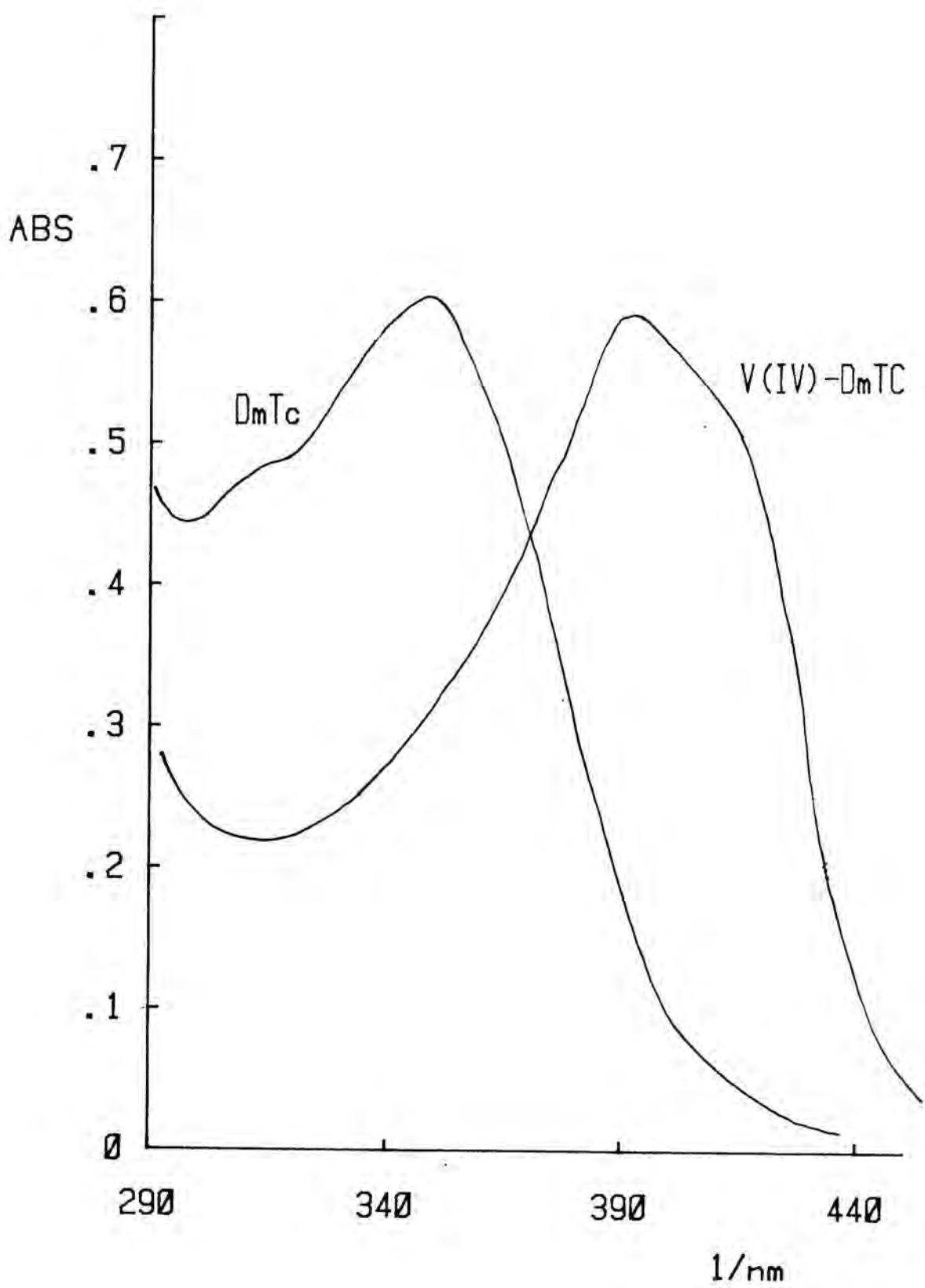


figura 3.3.3.

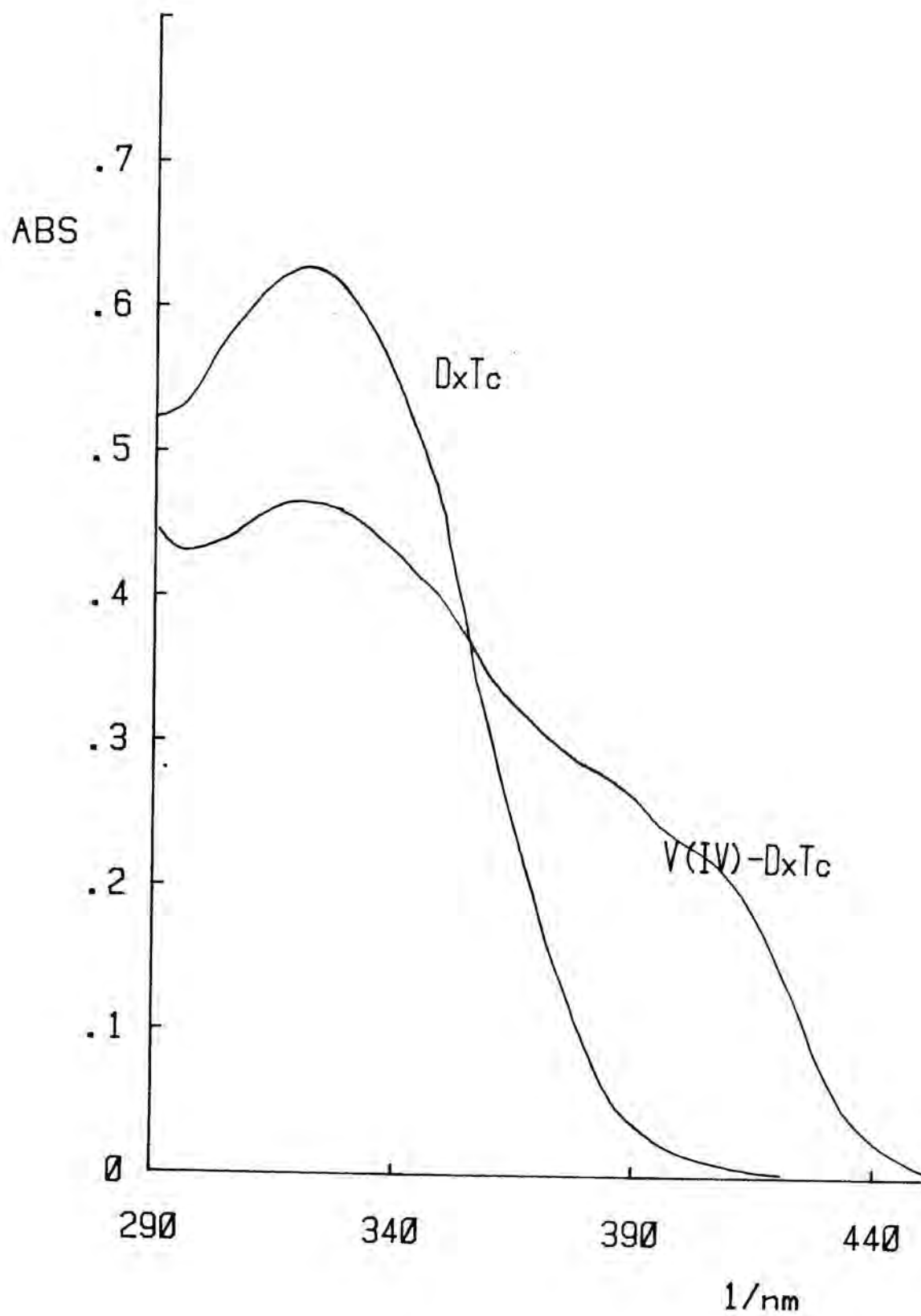


figura 3.3.4.

a 250 nm aproximadamente. De todo ello se infiere que no es preciso proceder a ninguna corrección en cuanto a dicha especie se refiere.

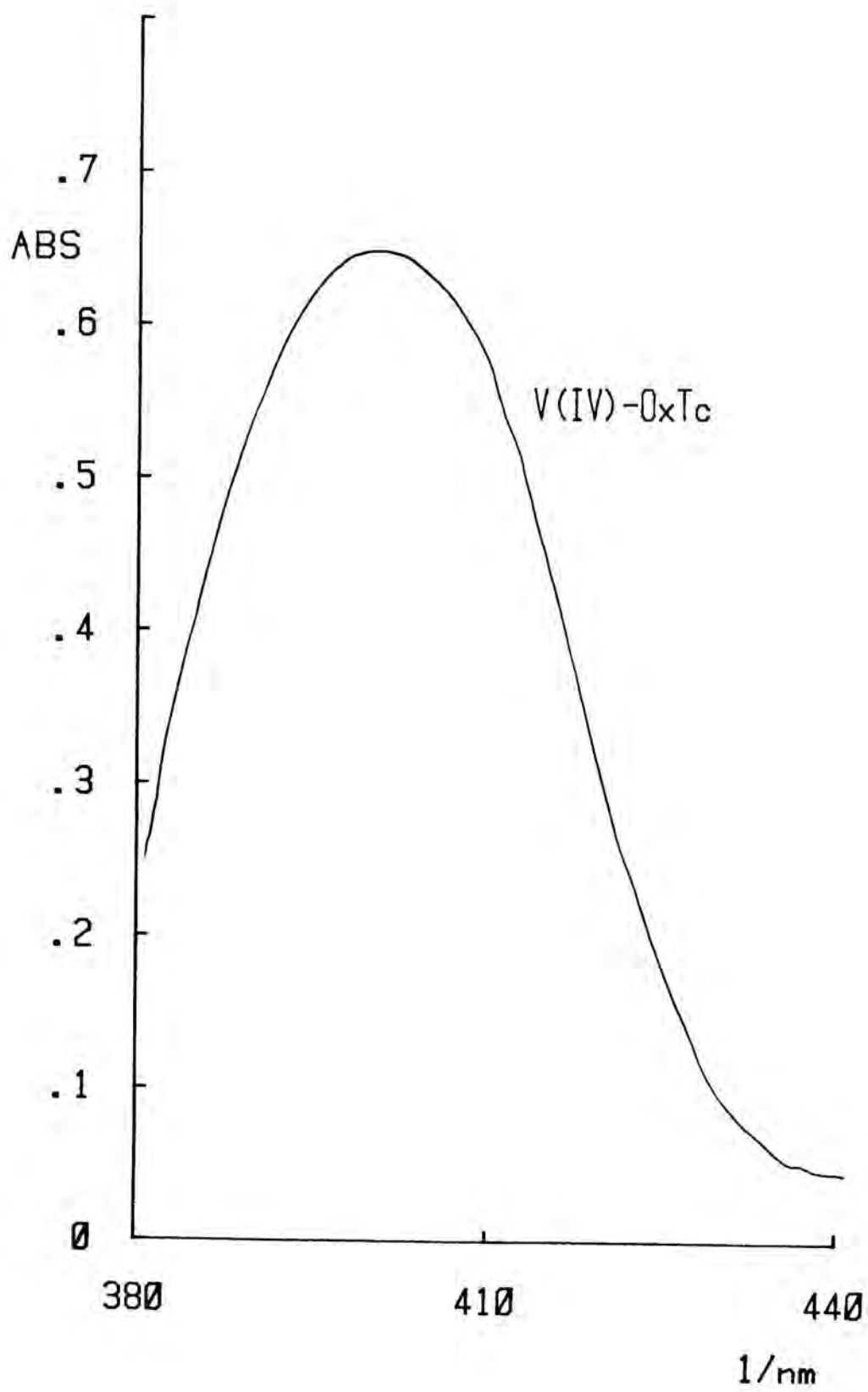


figura 3.3.5

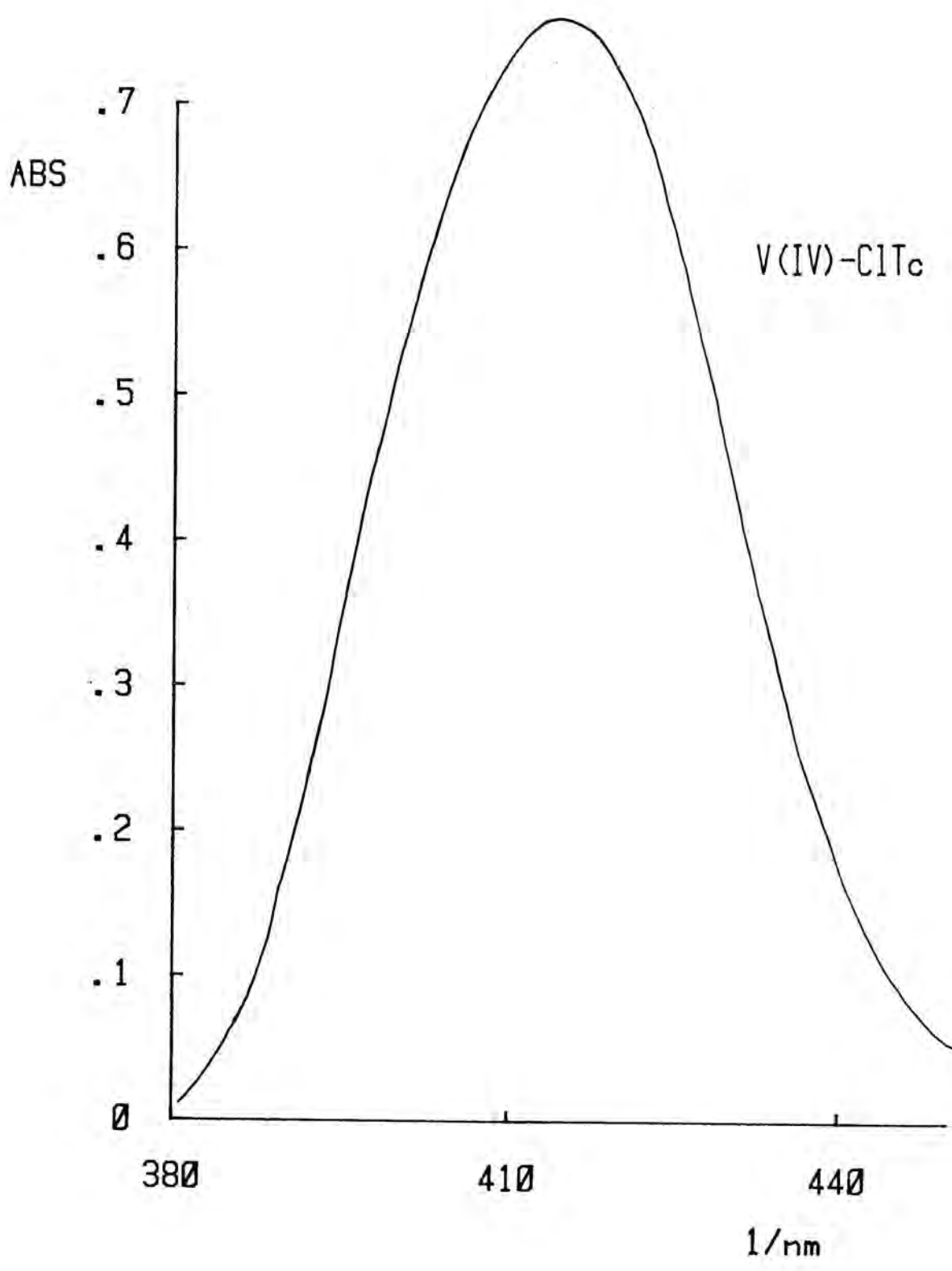


figura 3.3.6.

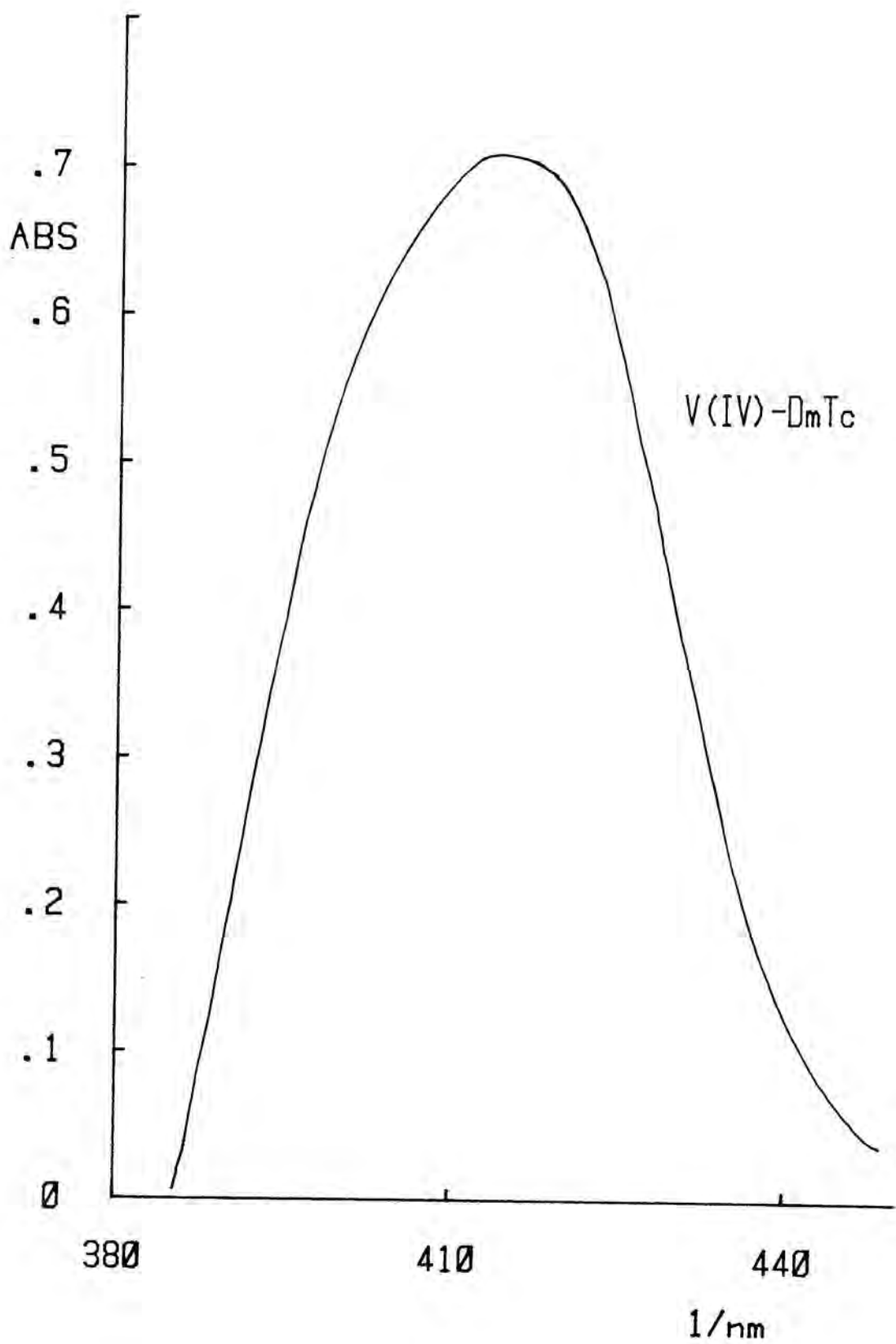


figura 3.3.7.

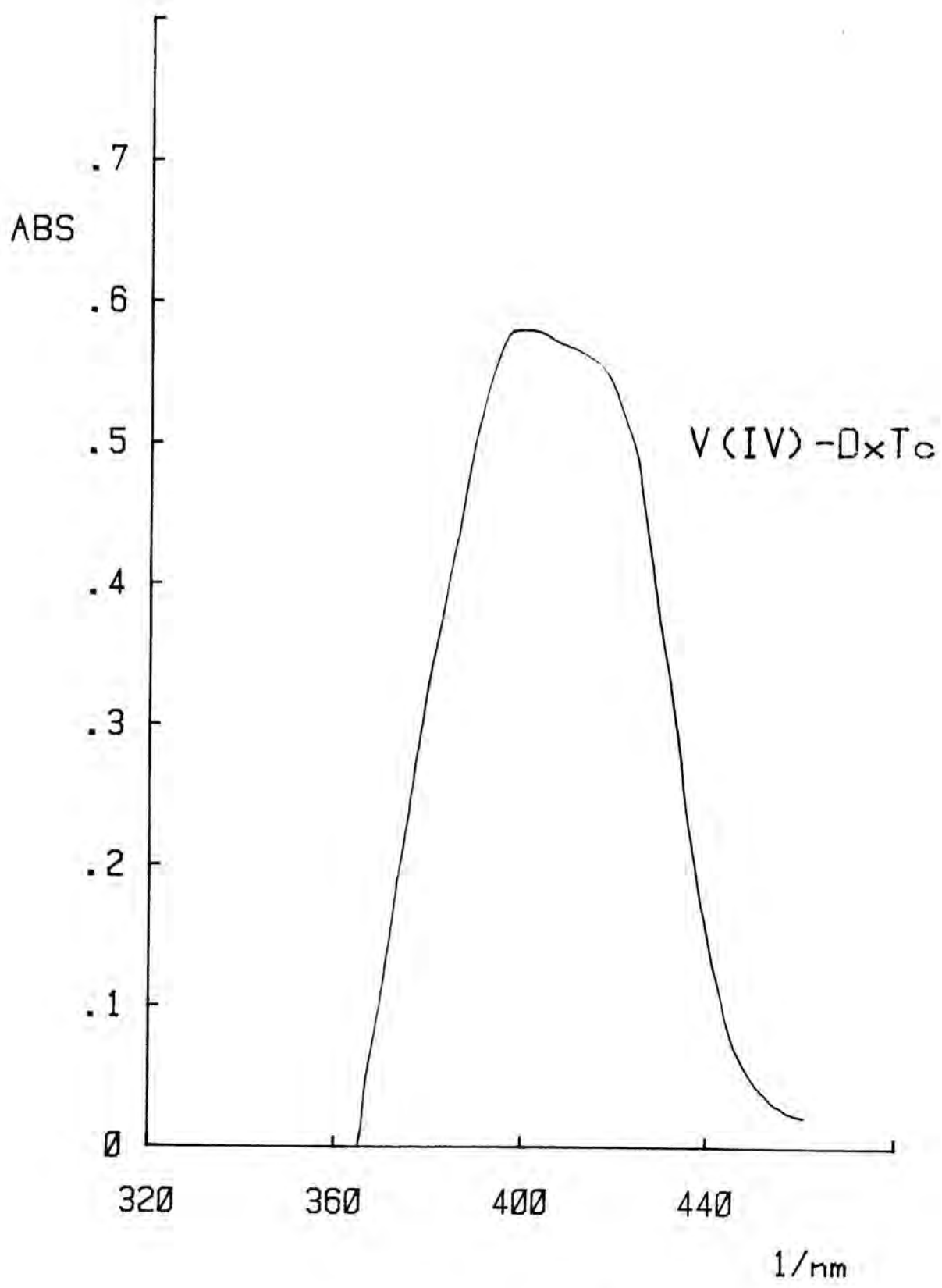


figura 3.3.8.



#### 4. ESTEQUIOMETRIA DE LOS COMPLEJOS

#### 4. DETERMINACION DE LA ESTEQUIOMETRIA DE LOS COMPLEJOS

La estequiometría de los complejos que se forman al hacer reaccionar al ión vanadilo (IV) con los distintos derivados tetracíclicos, se determina a partir de los métodos ya conocidos del logaritmo límite y de las variaciones continuas.

##### 4.1 Método de las variaciones continuas

Para el método de las variaciones continuas se preparan dos disoluciones, una de ligando y otra de catión metálico de concentración, acidez y fuerza iónica iguales. A partir de ellas se preparan once muestras en matraces de 25 centímetros cúbicos, a los que se añaden desde cero hasta diez  $\text{cm}^3$  de uno de los reactivos y desde diez hasta cero  $\text{cm}^3$  del otro, de forma que la concentración total de los dos reactivos se mantiene constante. La fuerza iónica se fija en  $10^{-1}$  M, para todos los complejos, el pH de las muestras para Clorotetraciclina, Demetilclorotetraciclina y Oxitetraciclina se ajusta a 2.7 y para la Doxiciclina en 2.3. La temperatura se mantiene constante a  $25^\circ\text{C}$  en todos los casos.

Una vez obtenidas las medidas de absorbancia a tiempo infinito, de cada una de las muestras, se hace la corrección lineal de éstas, representándolas frente a la fracción volumétrica de los reactivos. Trazando las tangentes a la curva obtenida, se encuentra la relación metal-ligando de cada caso, resultando dicha relación para la Demetilclorotetraciclina de 1.02:1, para la Oxitetraciclina de 1.06:1, y para la Doxiciclina de 1:1.04.

Las curvas obtenidas para la Clorotetraciclina son bastante aplanadas, presentando unos máximos poco definidos, que dificultan el trazado de las tangentes. No obstante las relaciones que se encuentran en dos experimentos distintos son de 1.06:1 y 1.04:1 para la relación metal-ligando.

Al aplicar el método, lo que se pone de manifiesto es que se forma una sola especie, ya que no aparecen en las curvas obteni-

**TABLA 4.1**

$\lambda = 414 \text{ nm}$        $(\text{ClTc}) = (\text{VO}^{2+}) = 1.50 \cdot 10^{-3} \text{ M}$        $\text{pH} = 2.7$        $\text{I} = 0.1 \text{ M}$

<u>%ClTc/%VO<sup>2+</sup></u>	<u>A</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>
100/0	.608	-
90/10	.590	.04
80/20	.560	.072
70/30	.530	.102
60/40	.491	.120
50/50	.460	.145
40/60	.370	.128
30/70	.282	.102
20/80	.192	.072
10/90	.095	.035
0/100	-	-

$(\text{ClTc}) = (\text{VO}^{2+}) = 2.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$        $\text{pH} = 2.7$        $\text{I} = 0.1 \text{ M}$

<u>%ClTc/%VO<sup>2+</sup></u>	<u>A</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>
100/0	.864	-
90/10	.846	.067
80/20	.810	.120
70/30	.782	.180
60/40	.736	.220
50/50	.670	.240
40/60	.537	.195
30/70	.395	.160
20/80	.265	.095
10/90	.127	.045
0/100	-	-

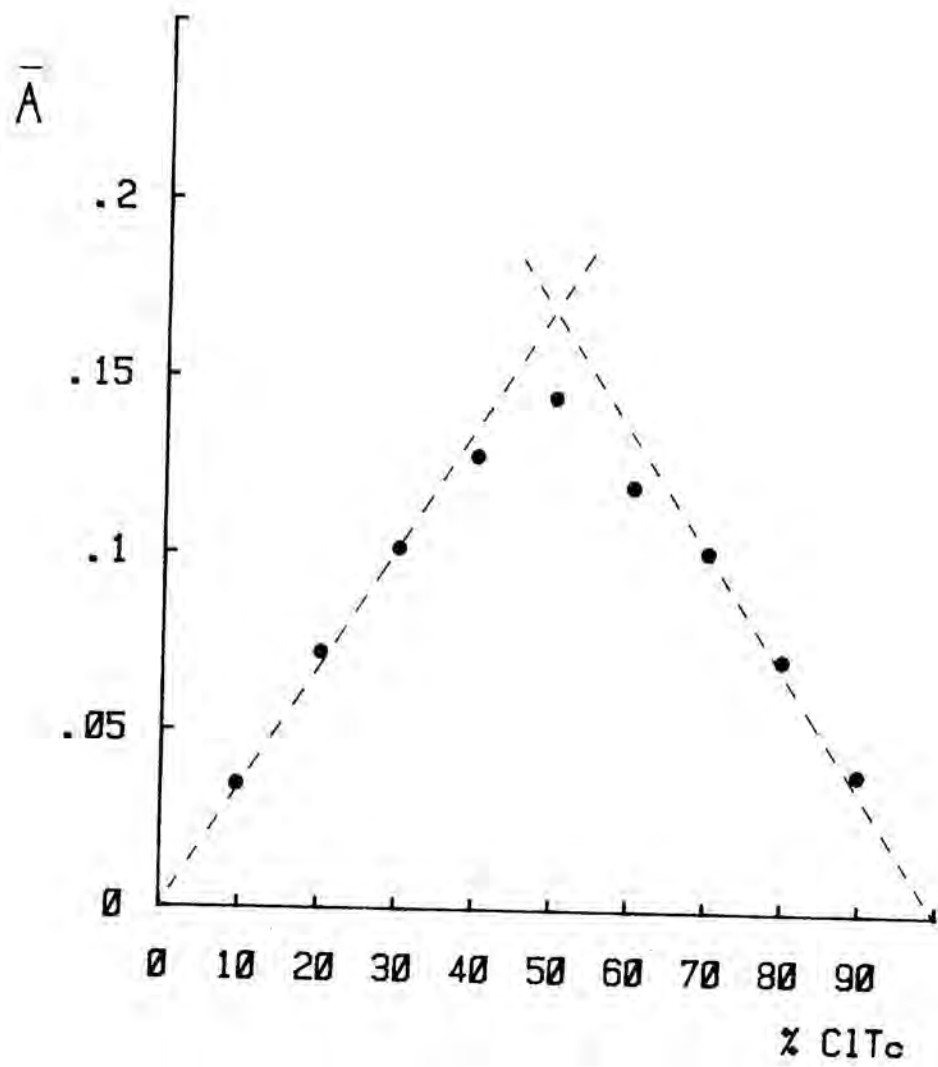


figura 4.1.1.

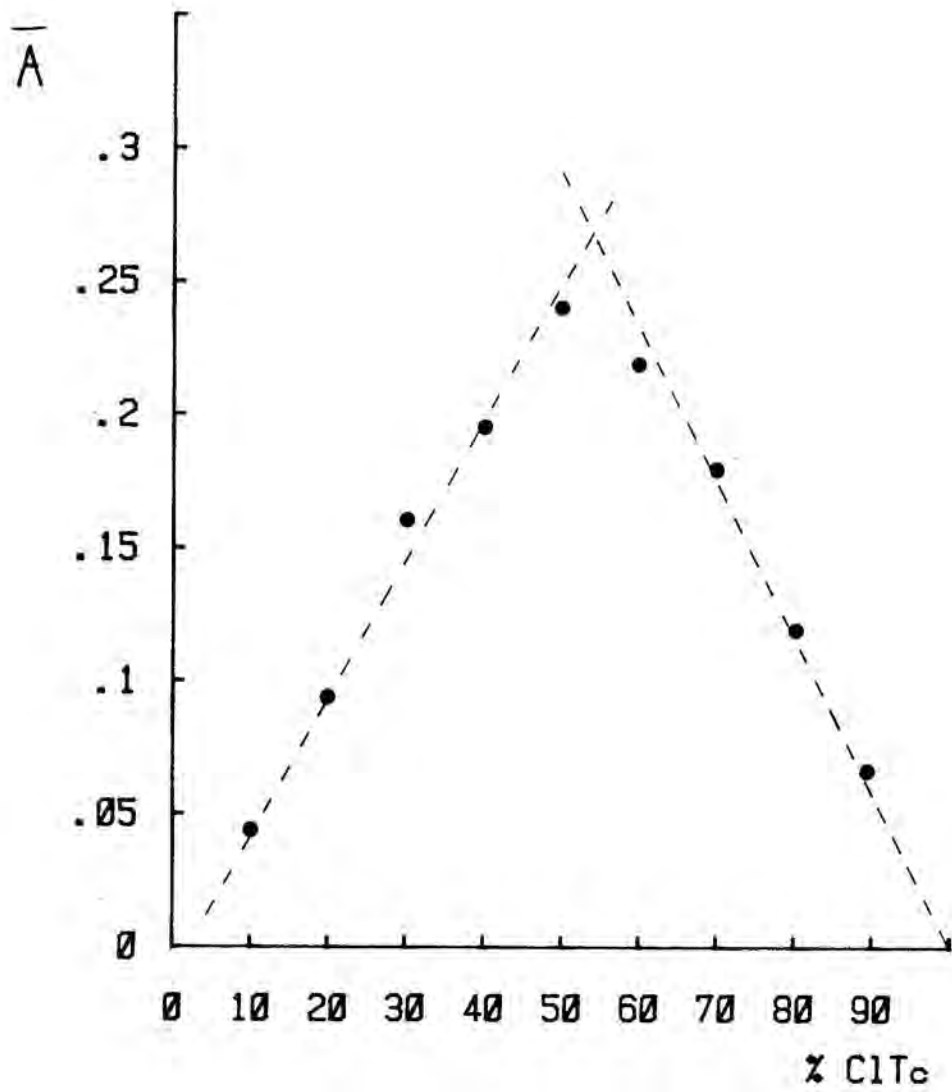


Figura 4.1.2.

**TABLA 4.2**

$\lambda = 416 \text{ nm}$        $(DmTc) = (VO^{2+}) = 1.50 \cdot 10^{-3} \text{ M}$        $pH = 2.7$        $I = 0.1 \text{ M}$

<u>%DmTc/VO<sup>2+</sup></u>	<u>A</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>
100/0	.350	—
90/10	.480	.161
80/20	.642	.359
70/30	.797	.549
60/40	.915	.700
50/50	.913	.734
40/60	.825	.682
30/70	.648	.540
20/80	.422	.350
10/90	.208	.170
0/100	—	—

$\lambda = 402 \text{ nm}$        $(OxTc) = (VO^{2+}) = 4.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$        $pH = 2.7$        $I = 0.1 \text{ M}$

<u>%OxTc/VO<sup>2+</sup></u>	<u>A</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>
100/0	1.260	—
90/10	1.342	.210
80/20	1.408	.398
70/30	1.490	.610
60/40	1.515	.760
50/50	1.400	.770
40/60	1.238	.730
30/70	0.950	.570
20/80	0.645	.390
10/90	0.340	.210
0/100	—	—

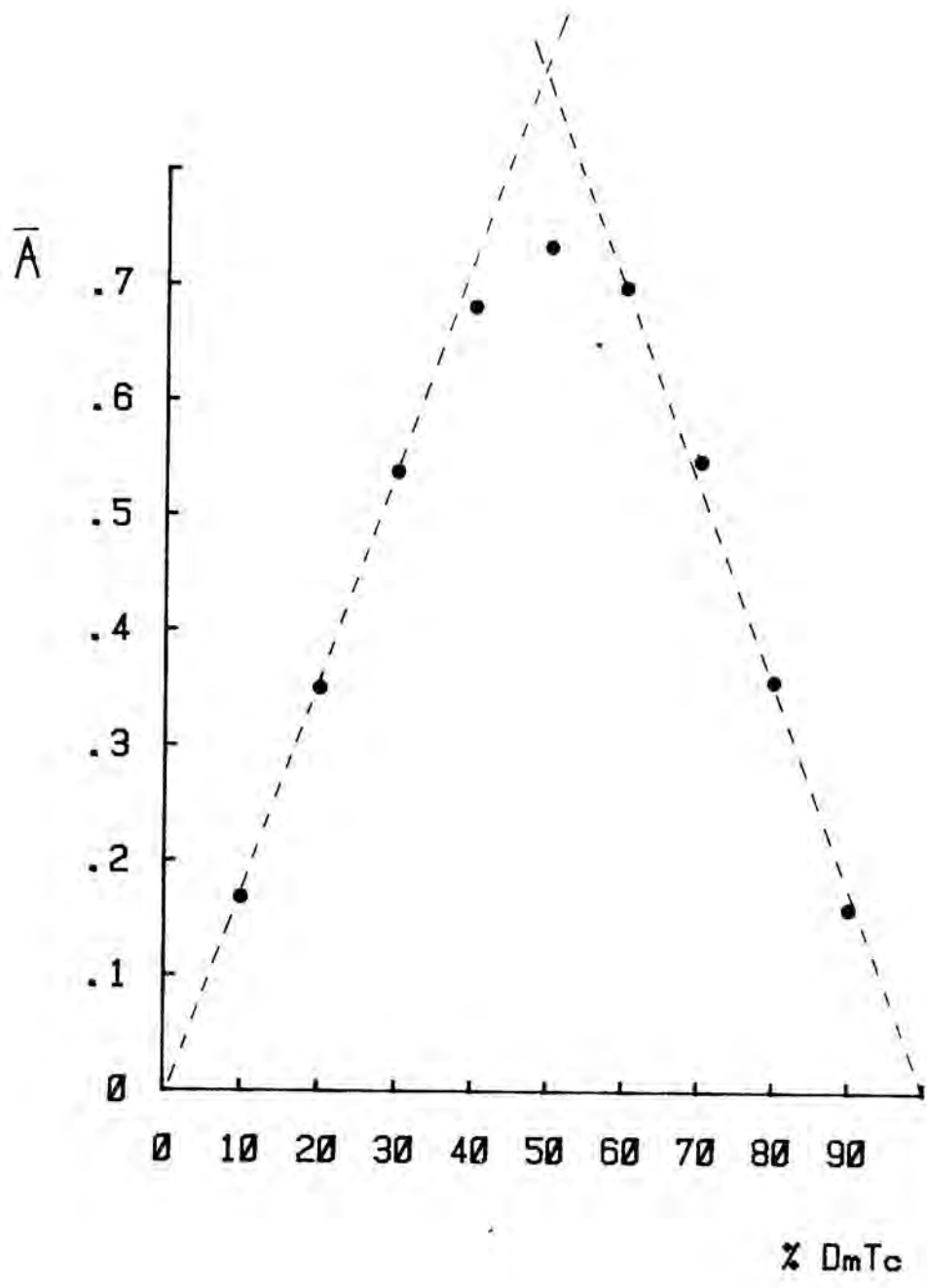


figura 4.2.1.

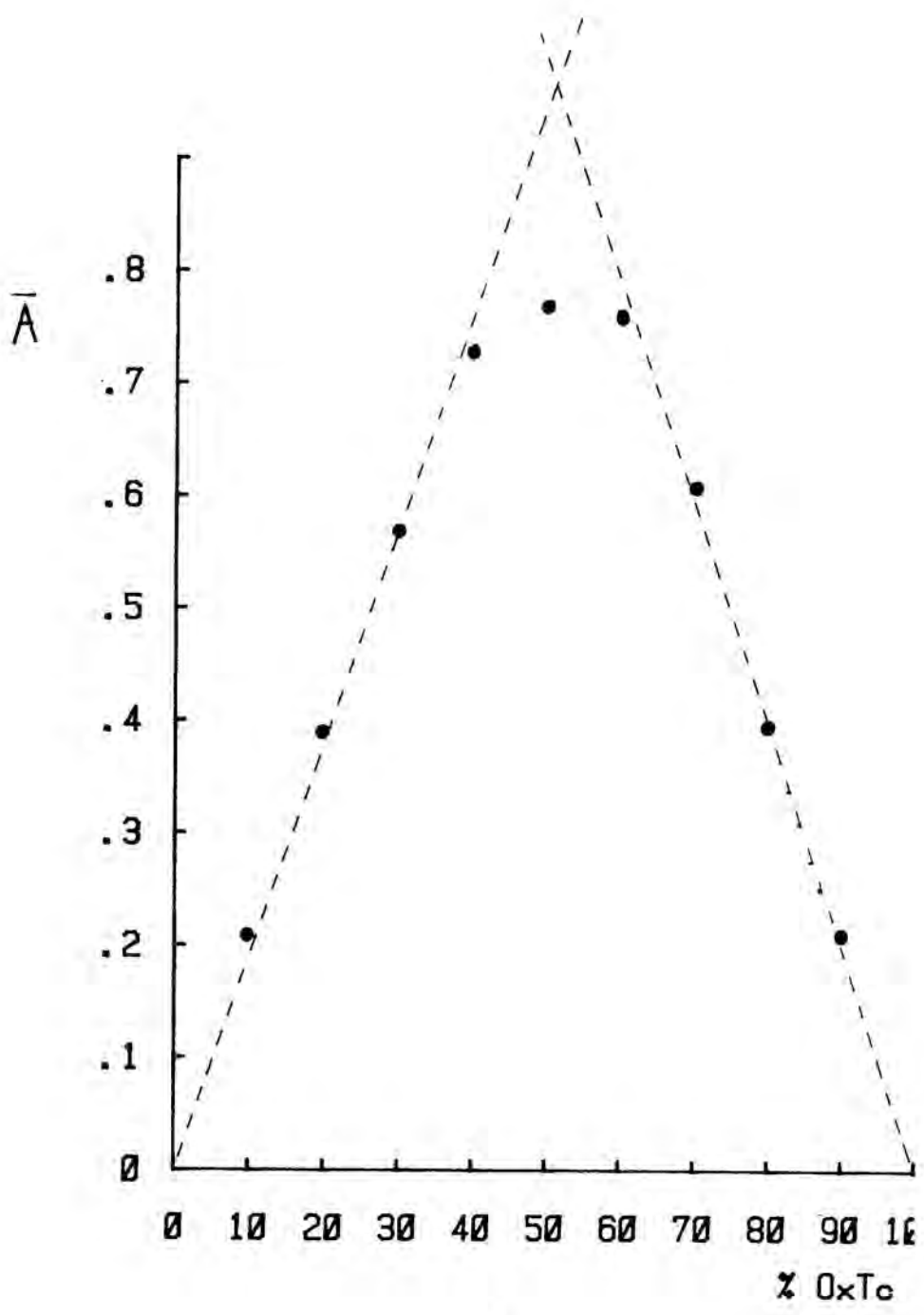


figura 4.2.2.



TABLA 4.3

$\lambda = 408.5$        $(DxTc) = (VO^{2+}) = 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ M}$        $pH = 2.3$        $I = 0.1 \text{ M}$

<u>%DxTc/%VO<sup>2+</sup></u>	<u>A</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>
100/0	.1884	-
90/10	.6750	.500
80/20	1.2150	1.060
70/30	1.740	1.605
60/40	2.270	2.160
50/50	2.630	2.560
40/60	2.337	2.240
30/70	1.729	1.660
20/80	1.1820	1.120
10/90	0.5740	0.540
0/100	-	-

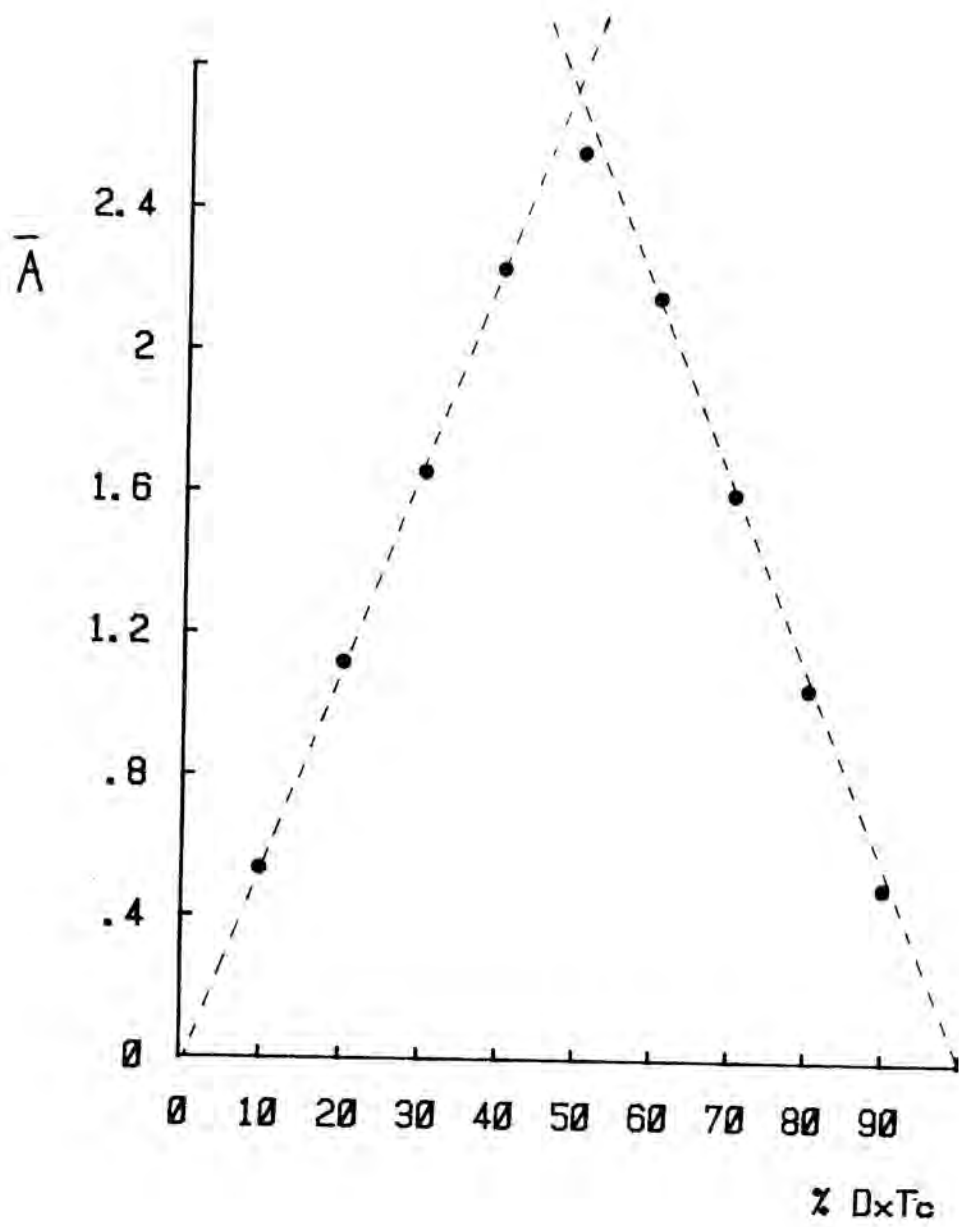


figura 4.3.1.

das distorsiones que pudieran atribuirse a otros posibles máximos correspondientes a nuevas especies distintas del complejo.

La estequiometría podemos resumirla, pues en una relación metal ligando de 1:1, es decir, los complejos están formados por el catión vanadilo (IV) y una molécula tetraciclínica.

#### 4.2. Método del logaritmo límite

Para corroborar los resultados proporcionados por el método de las variaciones continuas, aplicamos el del logaritmo límite. Para ello preparamos muestras del mismo volumen, que contienen la misma cantidad de sal de vanadio (IV) (o de clorhidrato de la especie tetraciclínica) y cantidades variables, que provienen de una disolución previamente preparada de la especie tetraciclínica (o de sal de vanadio (IV)), tal que el pH y la fuerza iónica sean iguales para todas las muestras (pH=2.4, I=0.1 M).

Una vez termostatzadas a 25.0°C, se mide la absorbancia de cada muestra. En el caso de que la especie en exceso sea el ligando tetraciclínico es necesario corregir los valores de las absorbancias obtenidas, lo cual no es preciso cuando lo es el vanadilo (IV) debido a su transparencia a las longitudes de onda de trabajo.

La expresión que se aplica en el método podemos escribirla como:

$$\log(A \frac{B}{m \ n}) = m \log(A) + n \log(B) + \log K$$

pero como en nuestro caso no interesa calcular la constante de equilibrio del complejo por este método, vamos a aplicarlo de una manera simplificada. Las cantidades variables añadidas a las muestras, provienen todas de una misma disolución y, por tanto la concentración final guarda una relación con el volumen añadido. Por tanto, también podemos obtener la relación molar, representando el logaritmo del volumen añadido frente al logaritmo de la absorbancia corregida del sistema, de manera que:

$$\log \bar{A} = n \log V + \text{cte}$$

TABLA 4.4

ClTc-VO<sup>2+</sup>

$\lambda = 414 \text{ nm}$

pH= 2.7

(ClTc) =  $1.60 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

<u>V(VO<sup>2+</sup>)/ml</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log(V(VO<sup>2+</sup>)/ml)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
3	.0458	.4771	-1.3391
5	.0783	.6990	-1.1062
8	.1249	.9031	-.9034
13	.2076	1.1339	-.6828

pH= 2.3

(VO<sup>2+</sup>) =  $1.0 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

<u>V(ClTc)/ml</u>	<u>(ClTc)</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log((ClTc)/M)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
2	$3.2 \cdot 10^{-5}$	.11	-4.4949	-.9586
5	$8.0 \cdot 10^{-5}$	.275	-4.0969	-.5607
7	$1.1210^{-4}$	.386	-3.9508	-.4134
10	$1.6 \cdot 10^{-4}$	.544	-3.7959	-.2644
15	$2.4 \cdot 10^{-4}$	.821	-3.6198	-.0857

figura 4.4.

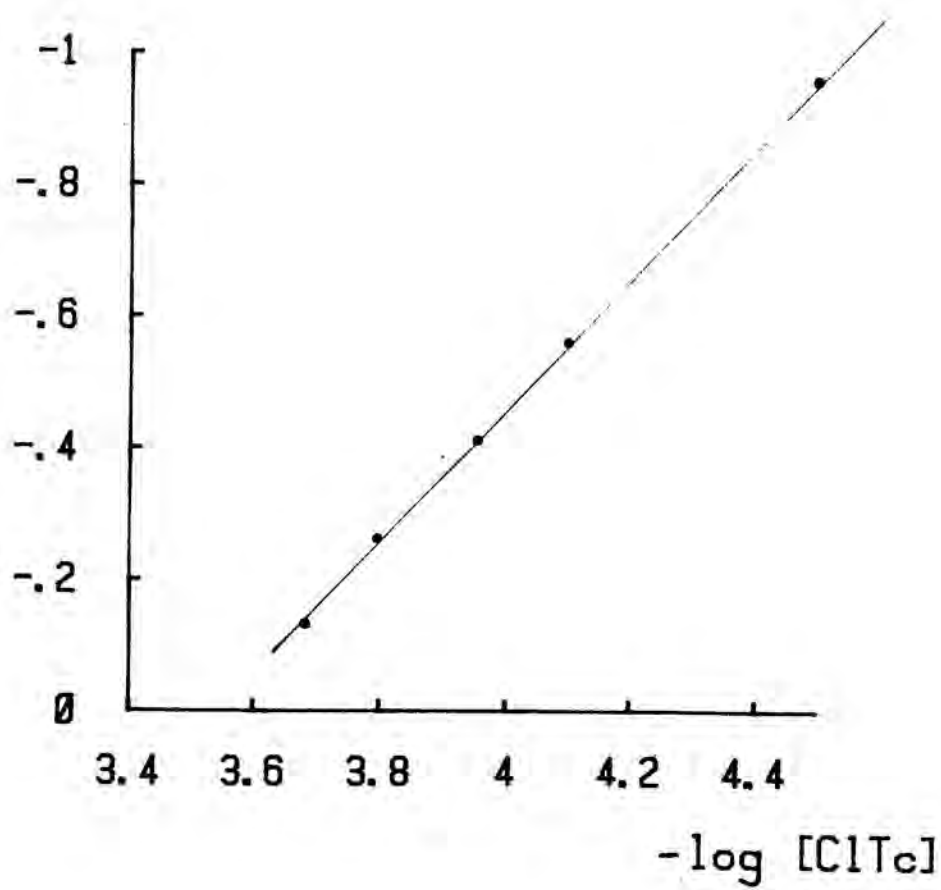
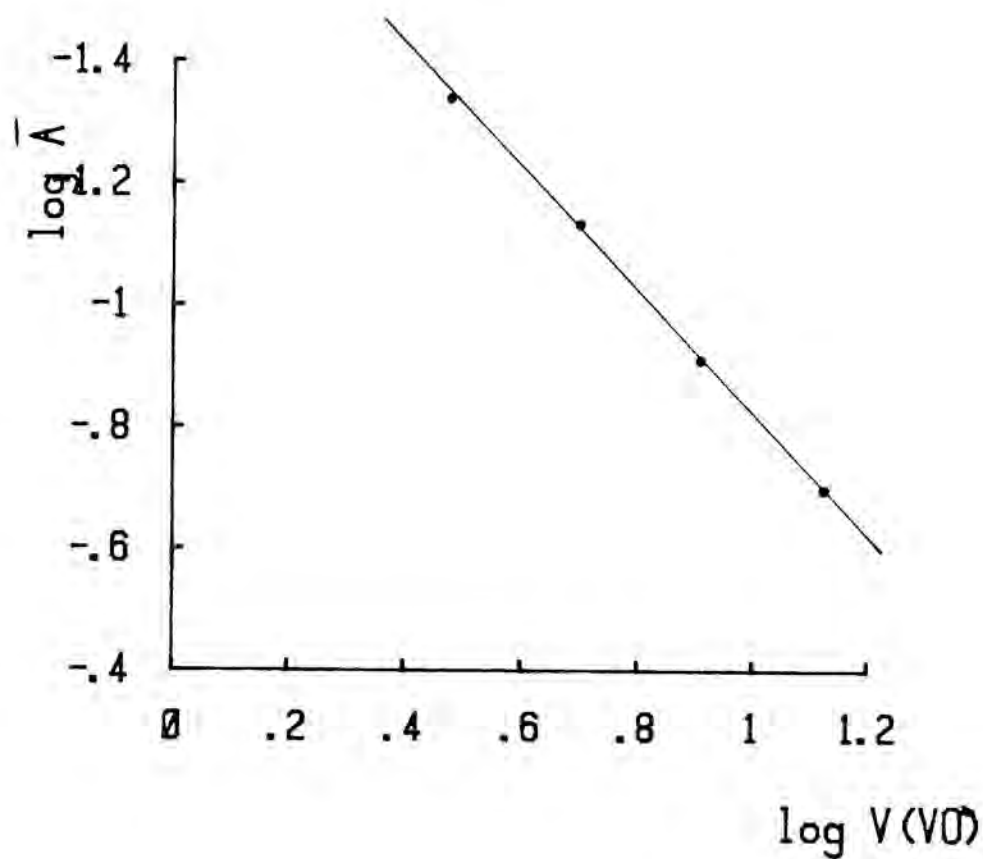


TABLA 4.5

DmTc-VO<sup>2+</sup>

$\lambda = 416 \text{ nm}$   
 pH= 2.7  
 $(VO^{2+}) = 8.0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

<u>V(DmTc)/ml</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log(V(DmTc)/ml)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
2	.1450	.3010	-.83863
5	.3800	.6990	-.42022
7	.5695	.8451	-.24451
10	.8500	1.0000	-.07058
15	1.3350	1.1761	.12548

pH= 2.7  
 (DmTc)= cte.

<u>v(VO<sup>2+</sup>)/ml</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log(V(VO<sup>2+</sup>)/ml)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
2	.006	.3010	-2.22185
5	.011	.6990	-1.95861
7	.022	.8451	-1.65758
10	.032	1.0000	-1.49485
15	.047	1.1761	-1.32790

figura 4.6.

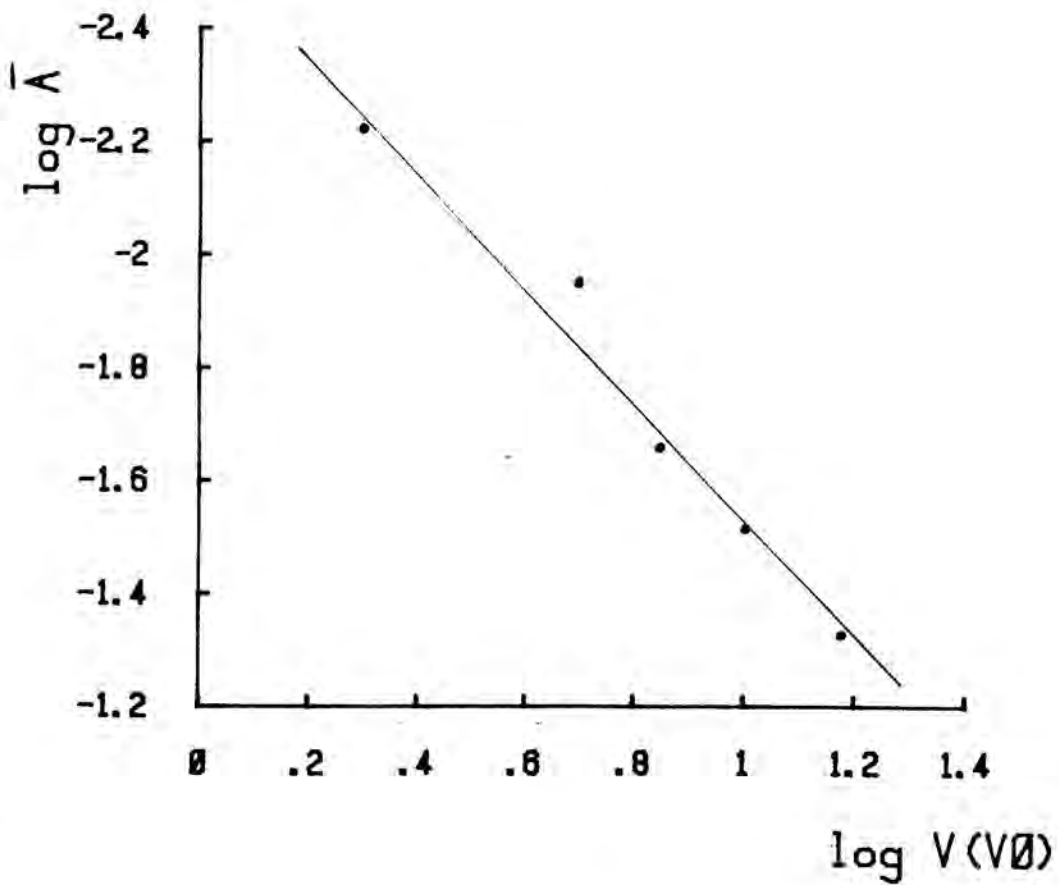
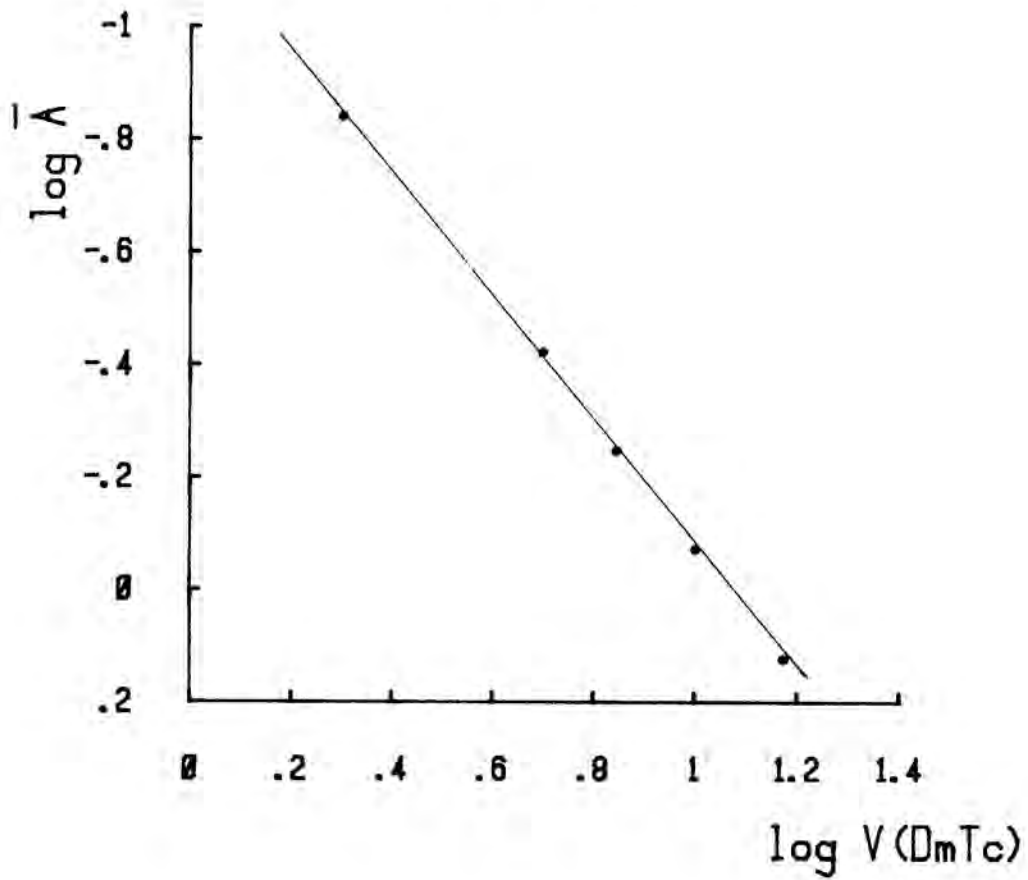


TABLA 4.6

OxTc-VO<sup>2+</sup>

$\lambda = 402 \text{ nm}$   
 pH= 2.7  
 (VO<sup>2+</sup>) = 1.0 10<sup>-2</sup> M

<u>V(OxTc)/ml</u>	<u>A</u>	<u>log(V(OxTc)/ml)</u>	<u>log A</u>
2	.2370	.3010	-.62525
5	.5995	.6990	-.22221
7	.8340	.8451	-.07883
10	1.2200	1.0000	.08636
15	1.7780	1.1761	.24993

pH = 2.7  
 (OxTc) = cte.

<u>V(VO<sup>2+</sup>)/ml</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log(V(VO<sup>2+</sup>)/ml)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
2	.008	.3010	-2.0969
5	.020	.6990	-1.6990
7	.030	.8451	-1.5286
10	.040	1.0000	-1.3979
15	.056	1.1761	-1.2518



figura 4.6.

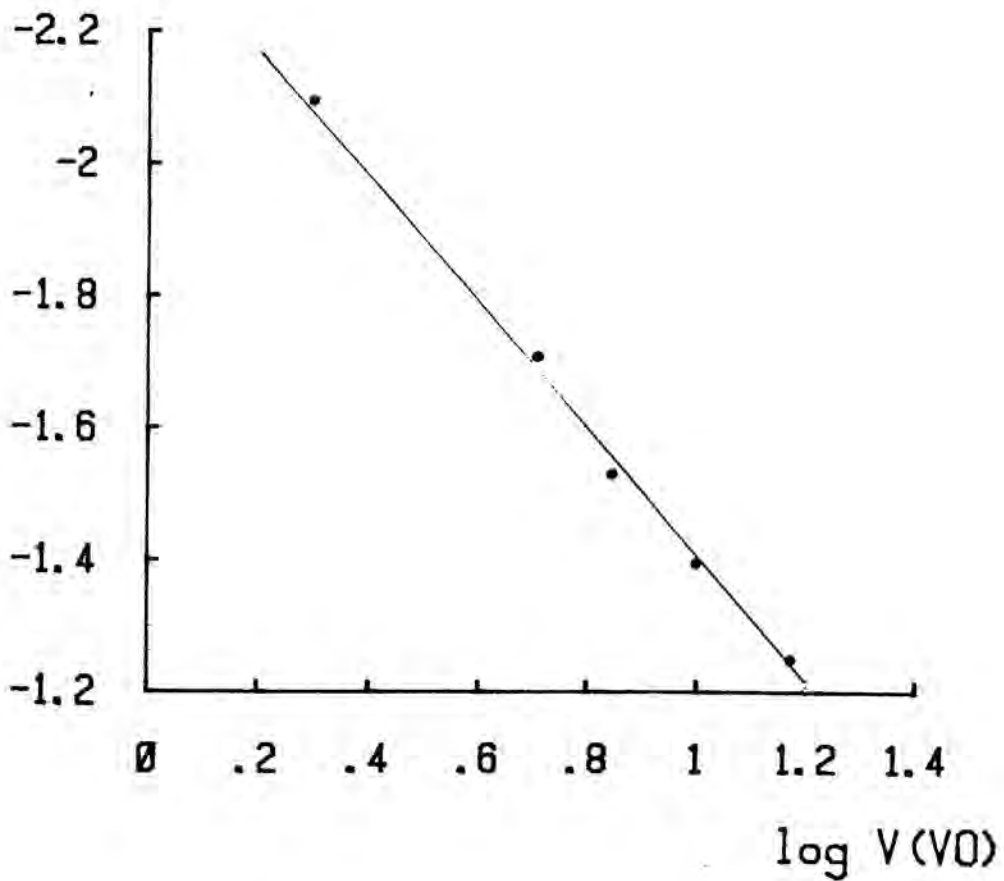
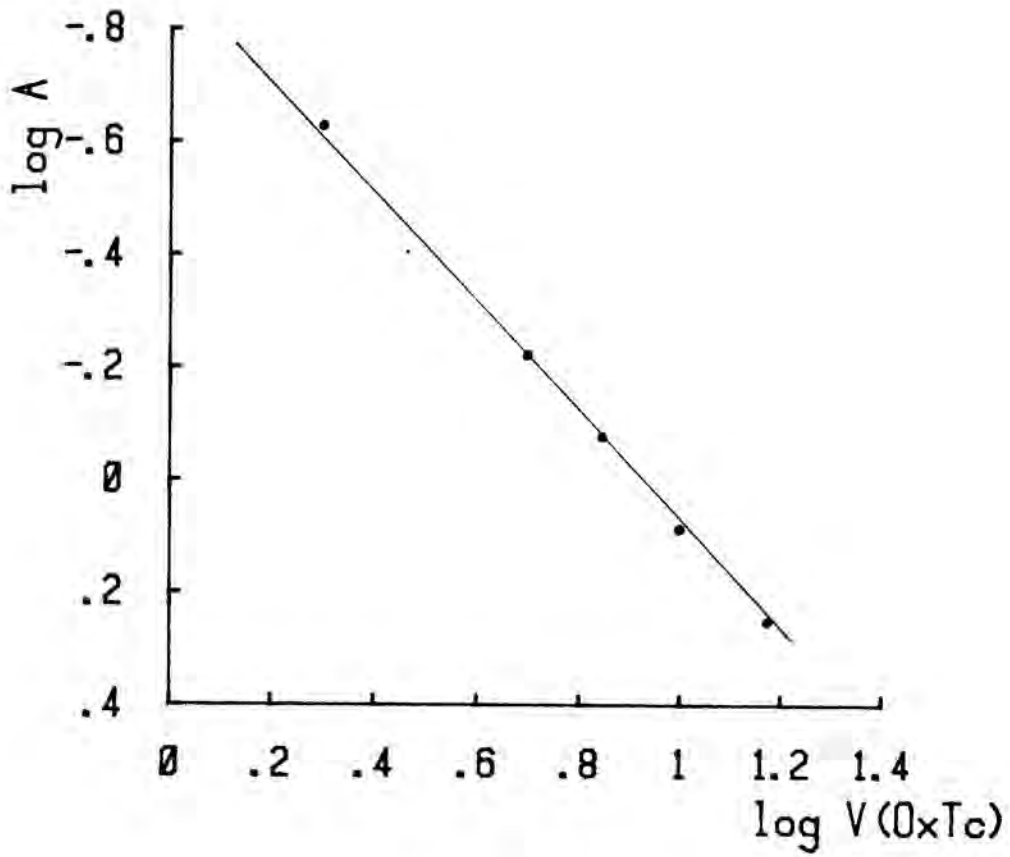


TABLA 4.7

DxTc-VO<sup>2+</sup>

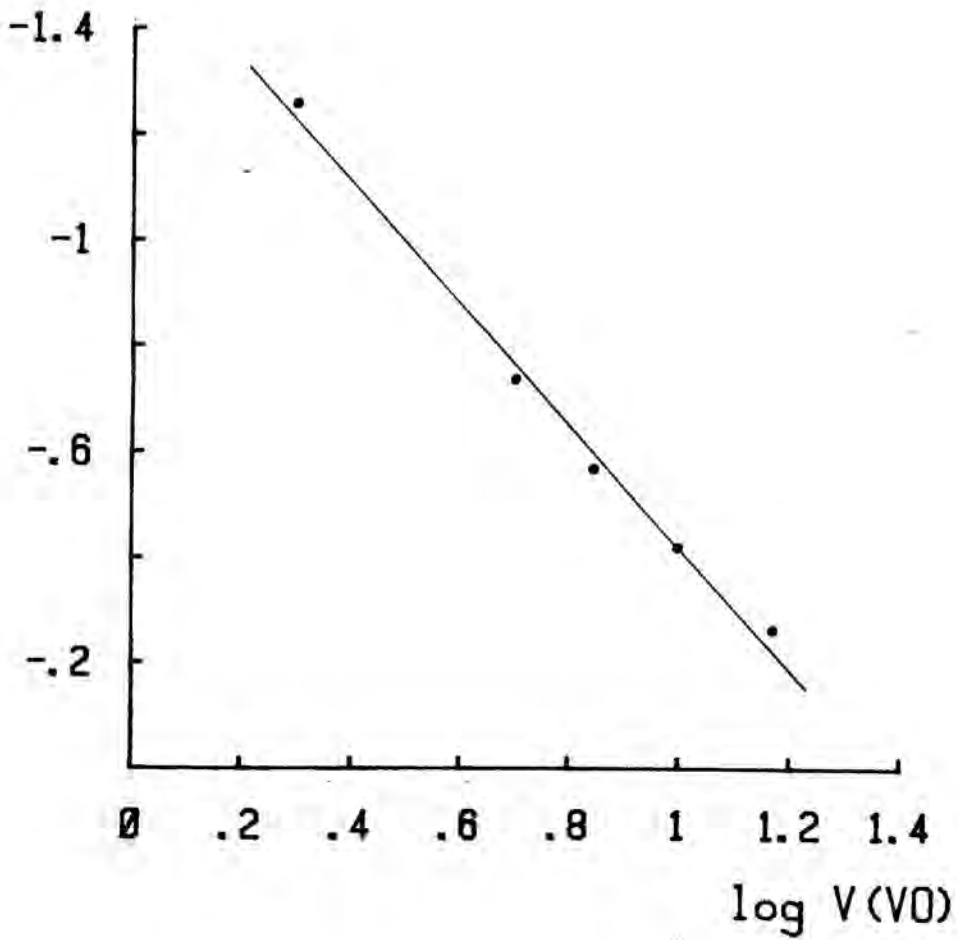
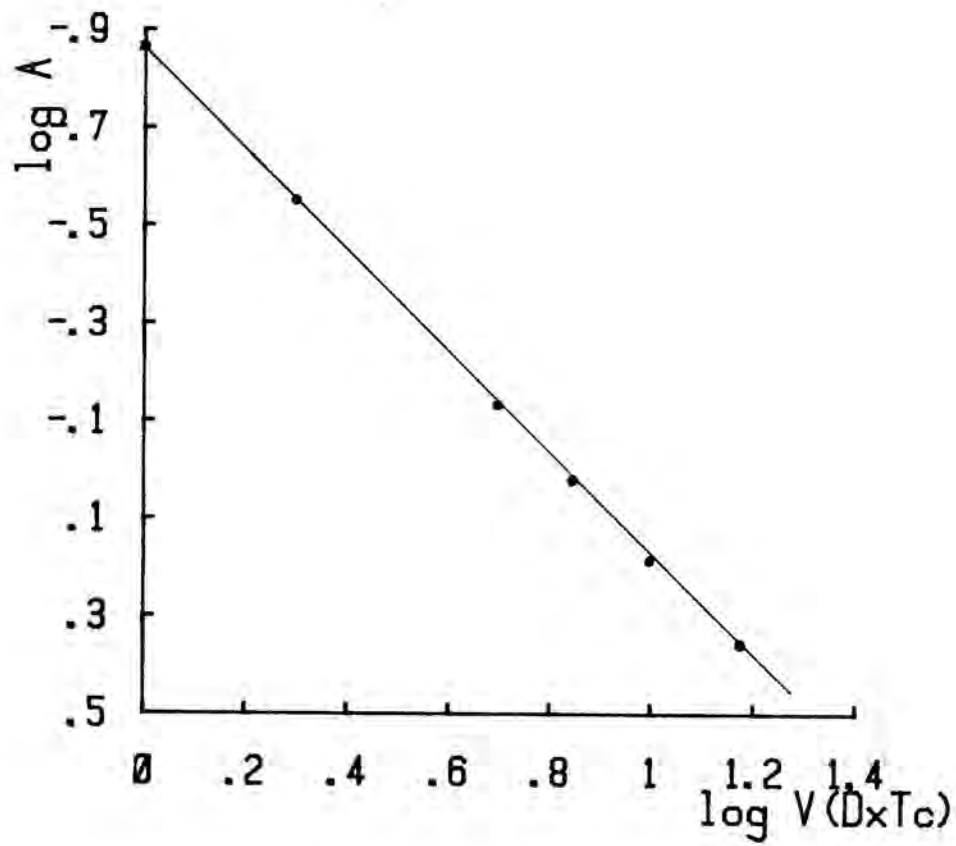
$\lambda = 408.5 \text{ nm}$   
 pH= 2.4  
 (VO<sup>2+</sup>)= cte.

<u>V(DxTc)/ml</u>	<u>A</u>	<u>log(V(DxTc)/ml)</u>	<u>log A</u>
1	.1353	-	-.8687
2	.2809	.3010	-.5515
5	.7322	.6990	-.1358
7	1.0448	.8451	.0190
10	1.5233	1.0000	.1828
15	2.2740	1.1761	.3568

pH= 2.4  
 (DxTc)= cte

<u>V(VO<sup>2+</sup>)/ml</u>	<u><math>\bar{A}</math></u>	<u>log(V(VO<sup>2+</sup>)/ml)</u>	<u>log <math>\bar{A}</math></u>
2	.0544	.3010	-1.2644
5	.1853	.6990	-0.7321
7	.2711	.8451	-0.5669
10	.3778	1.0000	-0.4227
15	.4981	1.1761	-0.3027

figura 4.7.



englobando dicha constante diversos factores que no presentan para nosotros interés especial.

Si llamamos  $n$  al coeficiente correspondiente al ligando y  $m$  al que corresponde al ión metálico los valores obtenidos son, para el complejo Clorotetraciclina- $\text{VO}^{2+}$ ,  $n=1.01$  y  $m=1.02$ ; para el complejo Doxiciclina- $\text{VO}^{2+}$   $n=1.08$  y  $m=1.04$ ; para el formado por Deme-tilclorotetraciclina- $\text{VO}^{2+}$   $n=1.06$  y  $m=1.08$ , y por último para el de Oxitetraciclina- $\text{VO}^{2+}$   $n=1.00$  y  $m=0.96$ .

Por tanto ya que los dos métodos dan resultados análogos podemos aceptar sin género de dudas que en nuestras condiciones de trabajo, la relación estequiométrica, en disolución, entre el catión metálico y los derivados tetraciclínicos es de 1:1 para cada uno de los complejos estudiados.

5. COEFICIENTES DE EXTINCION Y CONSTANTES  
DE DEGRADACION DE LOS LIGANDOS

## 5. DETERMINACION DE LOS COEFICIENTES DE EXTINCION DE LOS REACTIVOS Y SUS CONSTANTES DE EQUILIBRIO DE DEGRADACION

En el estudio que nos ocupa, los valores que experimentalmente se obtienen son los de la absorbancia total del sistema de reacción a diferentes tiempos. Para transformar dichos valores en sus correspondientes de concentraciones a manejar en las ecuaciones cinéticas, es necesario conocer la relación entre las dos magnitudes, es decir, los coeficientes de extinción molar de cada reactivo y de los complejos formados.

Los coeficientes de extinción de una sustancia estable en disolución se determinan preparando muestras de distinta concentración. Si se representa la concentración frente al valor correspondiente de la absorbancia obtenida, se tiene una línea recta de cuya pendiente se calcula su coeficiente de extinción a la longitud de onda de trabajo. Todo ello es válido siempre que se cumpla en el rango de concentraciones escogido la ley de Lambert Beer.

Al proceder de esta forma con el sulfato de vanadio (IV) el valor del coeficiente obtenido fue de  $2 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$ , lo cual como es evidente, lo hace transparente en las condiciones de trabajo.

Para con los ligandos el procedimiento no es tan sencillo. Al preparar las distintas muestras e intentar medir la absorbancia correspondiente, se observó, que para estas sustancias no se mantiene un valor constante pues disminuye con el tiempo hasta que se estabiliza.

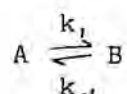
Este proceso induce a pensar en la posible degradación de dichas sustancias en disolución acuosa, pero el proceso también ocurre de forma análoga en mezclas etanol-agua en las que se ha ido variando la proporción de los componentes y en disolución alcohólica, aunque la extensión varía en cada caso. Asimismo varía con la acidez de la disolución, aunque prácticamente no lo hace con la fuerza iónica.

La única excepción a este efecto es la Demetilclorotetraciclina de la que es de destacar su estabilidad en disolución. El

valor de la absorbancia se mantiene constante con el tiempo, lo que hace suponer que no sufre ningún tipo de alteración en las condiciones de trabajo. Para asegurarlo, un barrido del espectro desde 450 a 240 nm, no presenta ningún tipo de modificación. Por lo tanto, el cálculo del coeficiente se puede realizar por el método habitual, encontrándose un valor de  $1.32 \cdot 10^4 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$  (tabla 5.1.).

Para el resto de los ligandos, evidentemente dicho cálculo no puede hacerse directamente. Como se ha indicado antes, la circunstancia de que se alcance un valor constante de la absorbancia hace pensar en la existencia de un equilibrio entre el reactivo y la especie resultante que posteriormente trataremos de identificar.

Suponiendo que se forma una única especie en un proceso de equilibrio, lo cual parece avalado por el hecho de que el espectro de la disolución una vez alcanzado el valor límite de la absorbancia, a pesar de haber experimentado una disminución relativa de absorbancia, conserva todas las características espectrales de la molécula original, podemos determinar el valor del coeficiente de extinción y de la constante de equilibrio de dicho proceso a través de datos cinéticos. El primero a partir del valor de  $A_0$ , y el segundo a través de éste y de la absorbancia del sistema en el equilibrio.



La expresión de la velocidad es:

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x) - k_{-1}x$$

siendo la concentración inicial de A que identificamos como ligando.

Alcanzado el equilibrio la velocidad global es nula.

$$\frac{dx}{dt} = 0 \quad k_1(a-x_e) - k_{-1}x_e = 0$$

de donde

$$k_{-1} = \frac{k_1(a-x_e)}{x_e}$$

TABLA 5.1

Coeficiente de extinción : DmTc

$$\lambda = 410 \text{ nm}$$

$$\text{pH} = 2.21$$

$$T = 25.0^\circ\text{C}$$

$$l = 0.1 \text{ dm}$$

<u>(DmTc)/M</u>	<u>A</u>	<u><math>\epsilon / \text{dm}^2 \text{ mol}^{-1}</math></u>
$1.745 \cdot 10^{-4}$	.2298	13169
$5.627 \cdot 10^{-4}$	.7497	13322
$3.004 \cdot 10^{-4}$	.9945	13243
$1.976 \cdot 10^{-4}$	.6454	13062

$$\epsilon = 13199 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$$

$$\lambda = 410 \text{ nm}$$

$$\text{pH} = 2.61$$

$$T = 24.0^\circ\text{C}$$

$$l = 0.1 \text{ dm}$$

<u>(DmTc)/M</u>	<u>A</u>	<u><math>\epsilon / \text{dm}^2 \text{ mol}^{-1}</math></u>
$1.471 \cdot 10^{-4}$	.1945	13225
$3.294 \cdot 10^{-4}$	.4335	13160
$5.039 \cdot 10^{-4}$	.6699	13294
$6.842 \cdot 10^{-4}$	.8998	13152
$3.784 \cdot 10^{-4}$	.4993	13194

$$\epsilon = 13205 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$$



$$y \quad k_1 a = x_e (k_1 + k_{-1}) \quad /5.1/$$

con lo que es:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 (a - x) \frac{k_1 (a - x_e)}{x_e} x = \frac{k_1 a (x_e - x)}{x_e}$$

Integrando dicha ecuación:

$$\int_0^x \frac{dx}{x_e - x} = \frac{k_1 a}{x_e} \int_0^t dt$$

resulta

$$\ln \left( \frac{x_e}{x_e - x} \right) = \frac{k_1 a t}{x_e}$$

Según /5.1/

$$a/x_e = k_1 + k_{-1}/k_1$$

$$\begin{aligned} \text{y como } x_e &\propto (A_0 - A_\infty) \\ x &\propto (A_0 - A_t) \end{aligned}$$

relacionando las tres condiciones tenemos:

$$(k_1 + k_{-1}) = 1/t \ln \left( \frac{A_0 - A_\infty}{A_t - A_\infty} \right)$$

con lo que:

$$\ln (A_t - A_\infty) = \ln (A_0 - A_\infty) - t (k_1 + k_{-1})$$

Representando  $\ln(A_t - A_\infty)$  frente a  $t$ , se obtiene una línea recta de la que a partir de su ordenada en el origen es posible calcular  $A_0$ .

Los datos experimentales debidamente transformados y repre-

Figura 5.1

pH=2.61

I=0.1 M

Curvas a) T=20.2°C, gr ClTc=0.0696

b) T=25.0°C, gr ClTc=0.0430

c) T=30.2°C, gr ClTc=0.0504

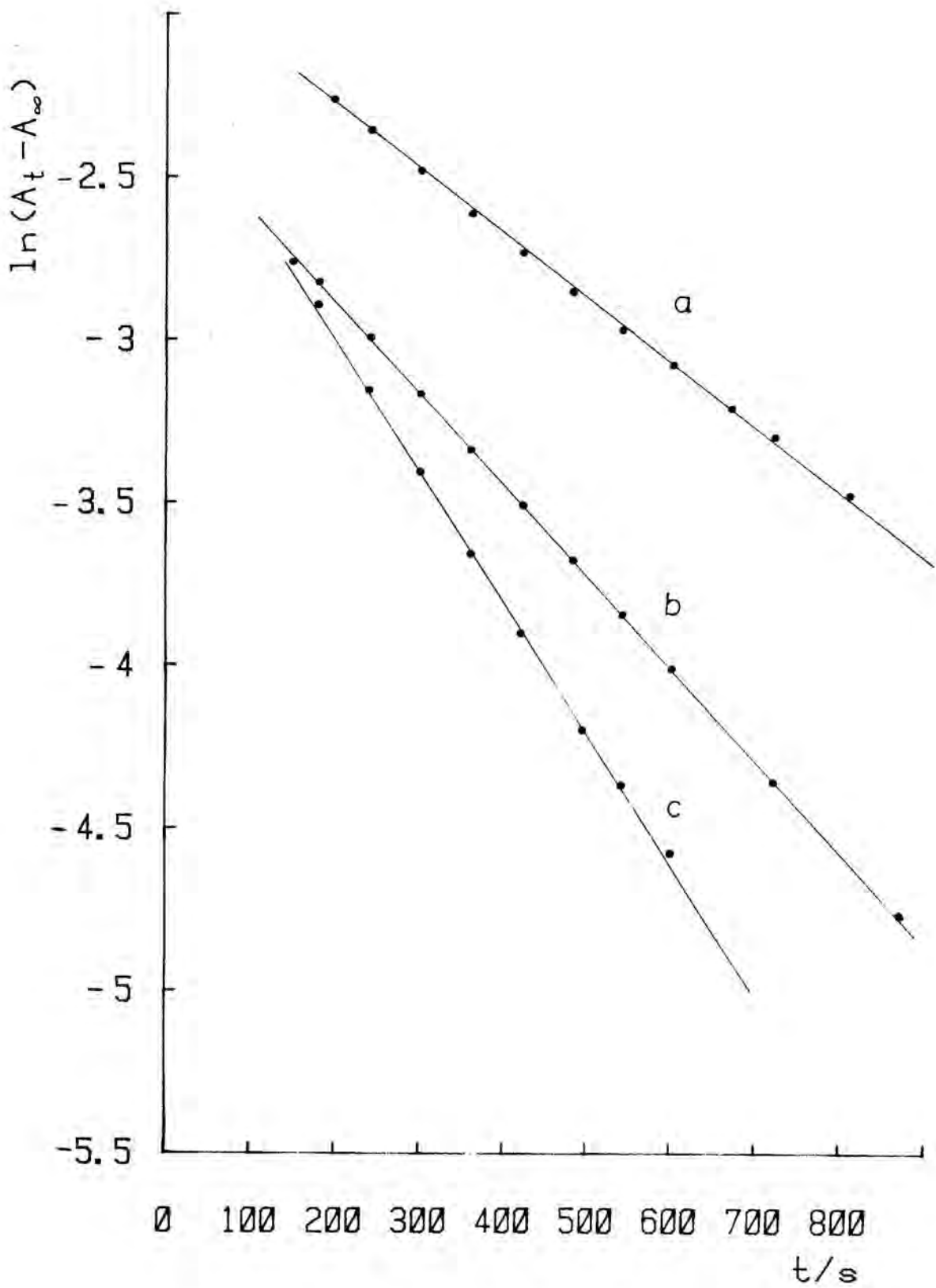


figura 5.1.

sentados para cada tiempo, presentan una buena linealidad lo que parece confirmar la hipótesis de que se trata de una cinética reversible de primer orden. Un ejemplo de ello lo tenemos en la figura (5.1).

Como la concentración inicial de las muestras utilizadas es conocida por pesada, el cálculo del coeficiente de extinción es inmediato. Los valores que se obtienen de éste son muy semejantes para las distintas muestras estudiadas y el valor aceptado en cada caso corresponde a la media de los valores hallados.

La constante de equilibrio del proceso puede escribirse como:

$$K = \frac{x_e}{a - x_e}$$

siendo  $x_e$  la concentración en el equilibrio de la llamada especie B y "a" la concentración inicial del ligando A de que se trate.

Como:

$$\begin{aligned} A_\infty &= (a - x_e) \mathcal{E}_A l \\ A_0 - A_\infty &= a \mathcal{E}_A l - (a - x_e) \mathcal{E}_A l = x_e \mathcal{E}_A l \end{aligned}$$

ya que puede adelantarse que la nueva especie formada es transparente en el margen de longitudes de onda de trabajo, es obvio que la constante de equilibrio del proceso será:

$$K = \frac{A_0 - A_\infty}{A_\infty}$$

de forma que el valor obtenido de K no comporta ningún otro factor que deba considerarse.

Como este estudio cinético solo se utiliza como utensilio de trabajo y no es en él mismo en el que radica el interés principal, sino en uno de los resultados que proporciona, se omite el cálculo de las constantes de velocidad de dicho proceso. En líneas generales puede indicarse que la velocidad del proceso directo aumenta con el aumento de pH, o de la temperatura, permaneciendo aproxima-

damente constante con la fuerza iónica y disminuyendo con la constante dieléctrica.

Un estudio previo completo realizado con la Clorotetraciclina ha demostrado que el valor del coeficiente de extinción no varía con el pH, ni con la temperatura, dentro del error experimental, como puede deducirse de la tabla 5.2.; no obstante para corroborar estos resultados en cada una de las condiciones de trabajo a la par que se calcula la constante de equilibrio, se recalcula el coeficiente de extinción para cada caso.

Los valores obtenidos permiten utilizar para todos los ligandos un valor medio único, en los casos en que se variaba temperatura, acidez o fuerza iónica, manteniendo el resto de las condiciones constantes. No es así en el caso de la variación de la constante dieléctrica con la cual se aprecian variaciones en el valor del coeficiente de absorción.

Para la Clorotetraciclina el valor medio del coeficiente de extinción molar que se obtiene es de  $1.5 \cdot 10^4 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$ , siendo dicho valor para la Doxiciclina y Oxitetraciclina de  $4.2 \cdot 10^3$  y  $9.4 \cdot 10^3 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$  respectivamente.

Los valores que corresponden a las distintas constantes dieléctricas se presentan junto a los valores de las correspondientes constantes de equilibrio de degradación en la tabla correspondiente. Asimismo las constantes de equilibrio obtenidas para cada una de las condiciones de trabajo se presentan en las tablas (5.3. a 5.6.). Algunos de los valores experimentales de los que se obtienen las correspondientes constantes se presentan en la sección final de tablas.

### 5.1. Identificación del producto de degradación

El que los derivados tetraciclínicos sufren una degradación o transformación, en nuestras condiciones de trabajo, experimentalmente se hace evidente. En la bibliografía (32) se encuentra que las posibles transformaciones que las tetraciclinas pueden presentar en disolución son: oxidación, epimerización, deshidratación,

TABLA 5.2

T pH	-ε <sub>1</sub> -		
	20.25	25.25	30.05
2.19	1494 1499	1496 1503	1498 1488
	1516 1513	1496 1501	1508 1501
	1518 1523	1484 1488	1501 1503
	1505 1493		1520 1499
2.41	1503 1507	1488 1488	1501 1507
	1504 1505	1487 1485	1508 1503
	1484 1486	1498	1502 1506
	1490 1494		
2.59		1503 1504	1472 1482
		1499 1503	1499 1501
	1506 1490	1500 1501	1508 1500
		1504 1501	1468 1487
2.89	1499 1504	1482 1499	1482 1481
	1478 1479	1498 1498	1492 1504
	1496 1499	1479 1486	1483 1477
	1481 1482		1500 1485

El coeficiente de extinción molar medio  
de ClTc  $\epsilon = 14960 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$   
( $l=0.1 \text{ dm}$ )

TABLA 5.3

Variación de la constante de equilibrio de degradación con la concentración de protones

OxTc ( $\epsilon = 9.4 \cdot 10^3$ )

T= 25.0°C, I=0.1 M

Para todos las (H<sup>+</sup>)  
de trabajo

$$k_d = 4.9 \cdot 10^{-2}$$

ClTc ( $\epsilon = 1.5 \cdot 10^4$ )

T= 25.0°C I=0.1 M

<u>- log (H<sup>+</sup>)</u>	<u>k<sub>d</sub></u>
2.01	.216
2.31	.235
2.61	.256
2.82	.273
2.98	.287

DxTc ( $\epsilon = 4.2 \cdot 10^3$ )

T= 25.0°C I=0.1 M

<u>- log (H<sup>+</sup>)</u>	<u>k<sub>d</sub></u>
2.04	.319
2.34	.357
2.64	.399
2.84	.430
3.01	.458

TABLA 5.4

Variación de la constante de equilibrio de degradación con la temperatura

OxTc ( $\mathcal{E} = 9.4 \cdot 10^3$ )  
 $-\log(\text{H}^+) = 2.56$  I=0.1M

<u>T/°C</u>	<u><math>k_d</math></u>
15.48	$4.8 \cdot 10^{-2}$
20.04	$4.9 \cdot 10^{-2}$
25.2	$4.9 \cdot 10^{-2}$
29.6	$5.4 \cdot 10^{-2}$

ClTc ( $\mathcal{E} = 1.5 \cdot 10^4$ )  
 $-\log(\text{H}^+) = 2.61$  I=0.1M

<u>T/°C</u>	<u><math>k_d</math></u>
20.15	.249
25.0	.256
30.2	.263

DxTc ( $\mathcal{E} = 4.2 \cdot 10^3$ )  
 $-\log(\text{H}^+) = 2.64$  I=0.1M

<u>T/°C</u>	<u><math>k_d</math></u>
20.0	.332
25.0	.399
30.0	.495



TABLA 5.5.

Variación de la constante de degradación con la fuerza iónica

T = 25.0°C

OxTc (  $\epsilon = 9.4 \cdot 10^3$  )  
 $-\log(H^+) = 2.52$

<u>I/M</u>	<u><math>\frac{k_d}{d}</math></u>
0.103	} 4.64 $10^{-2}$
0.083	
0.063	
0.043	
0.023	

ClTc (  $\epsilon = 1.5 \cdot 10^4$  )  
 $-\log(H^+) = 2.52$

<u>I/M</u>	<u><math>\frac{k_d}{d}</math></u>
0.103	} .243
0.083	
0.063	
0.043	
0.023	

DxTc (  $\epsilon = 4.2 \cdot 10^3$  )  
 $-\log(H^+) = 2.52$

<u>I/M</u>	<u><math>\frac{k_d}{d}</math></u>
0.103	} .383
0.083	
0.063	
0.043	
0.023	

TABLA 5.6

Variación de la constante de degradación y del coeficiente de extinción con la constante dieléctrica D.

T = 25.0°C

I = 0.1 M

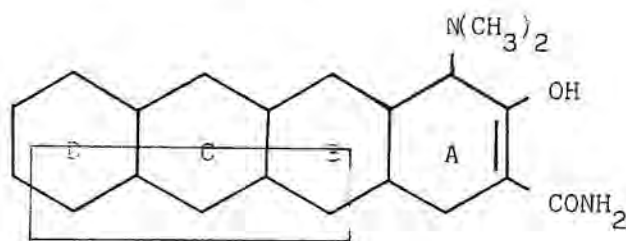
-log(H<sup>+</sup>) = 2.47

OxTc		
<u>D</u>	<u><math>\xi 10^{-4}</math></u>	<u><math>\frac{k_d}{\bar{d}}</math></u>
78.5	.94	5 10 <sup>-2</sup>
73.2	.98	
67.5	1.03	
61.5	1.06	
55.3	1.06	
48.7	1.08	
43.9	1.08	
ClTc		
<u>D</u>	<u><math>\xi 10^{-4}</math></u>	<u><math>\frac{k_d}{\bar{d}}</math></u>
78.5	1.52	.227
73.2	1.58	.190
67.5	1.64	.163
61.5	1.68	.134
55.3	1.71	.103
48.7	1.73	.072
43.9	1.74	.047
DxTc		
<u>D</u>	<u><math>\xi 10^{-3}</math></u>	<u><math>\frac{k_d}{\bar{d}}</math></u>
78.5	4.20	.380
73.2	4.37	.303
67.5	4.54	.244
61.5	4.60	.191
55.3	4.60	.157
48.7	4.39	.099
43.9	4.28	.069

e hidrólisis, reacciones que comentaremos a continuación, con objeto de determinar cual o cuales son las que puedan estar más favorecidas en las condiciones de trabajo.

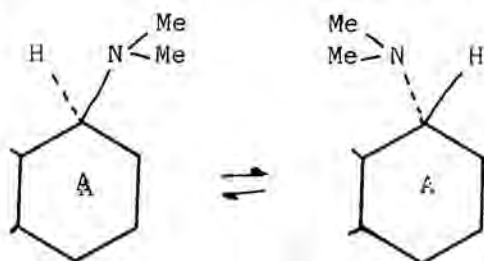
Las moléculas tetraciclínicas presentan dos grupos cromóforos principales (34), el que corresponde al anillo A que afecta a longitudes de onda entre 250-300, y el que corresponde a las posiciones recuadradas de B-C-D que están asociadas a longitudes de onda de 340-380, y 250-300, datos que hay que tener en cuenta a la hora de analizar posibles resultados.

La reacción de oxidación queda descartada de principio ya que las condiciones en que trabajamos no provocan ni justifican dicho proceso.



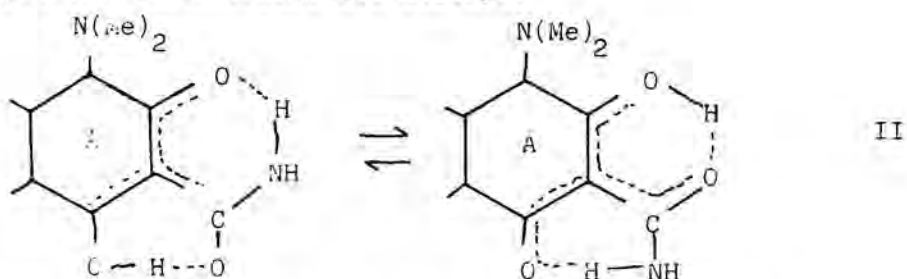
La epimerización es la reacción más estudiada entre las posibles ya que fue la primera en detectarse. En 1955 Doerschuck y colaboradores (33) ya observaron en la Tetraciclina, Clorotetraciclina, Bromotetraciclina y Oxitetraciclina una reacción de isomerización reversible, a cuyos productos les llamaron quatrímicas en los que se presentaba una variación del espectro con respecto al de las tetraciclinas en la zona del ultravioleta. Más tarde en los laboratorios Pfizer (34) se determinó el producto del que se trataba. Como el espectro era afectado en la zona del ultravioleta se dedujo que se trataba de una alteración en el anillo A, atribuyéndolo a la formación de un epímero, llamándolos epi-tetraciclinas.

En el anillo A hay dos posibles epimerizaciones, una corresponde al cambio de conformación entre el grupo dimetilamino y el hidrógeno de C-4.



I

y otra al posible tautomerismo que incluye:



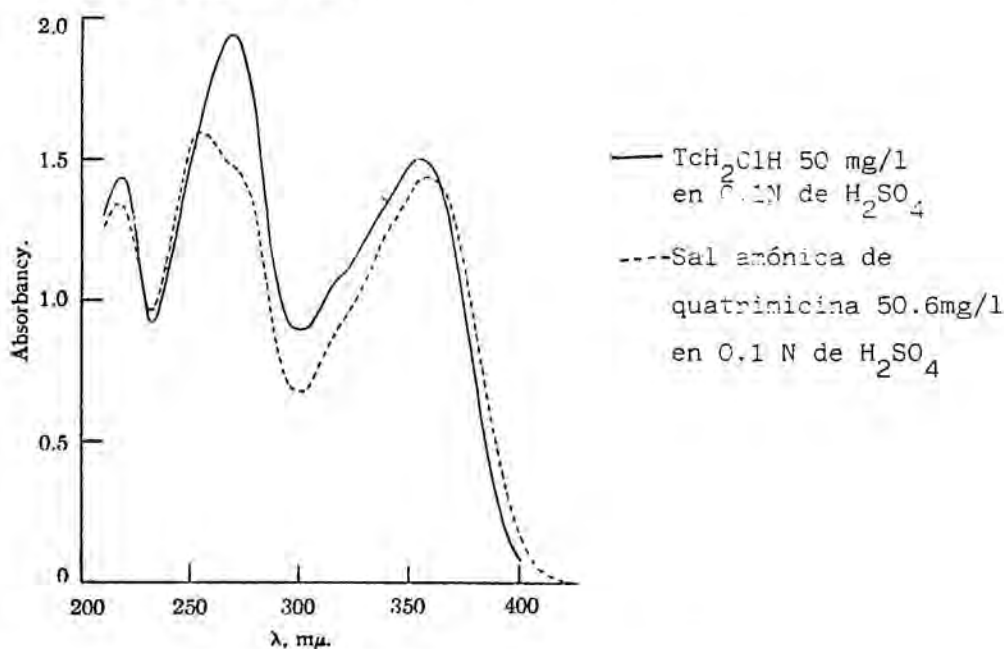
descartándose este último (II) ya que una de las especies involucradas se trata de un derivado nitrilo y éstos en ultravioleta dan absorbancias muy distintas de las amidas. Se demostró además (35) que dos especies como las propuestas en (II) no alcanzarían nunca un equilibrio, ya que debido a la estereoquímica de los sustituyentes no es posible interconvertir una en la otra. Por tanto, se concluye que el epímero de las tetraciclinas corresponde a la posición C-4 entre el hidrógeno y el grupo dimetilamino.

En distintos trabajos (35,36,37) se estudia la cinética de epimerización, considerándola reacción reversible de orden uno, para la que se encuentra que es una reacción que ocurre entre valores de pH de 2 y 6, alcanzando su máxima velocidad a valores de pH próximos a 4. Está catalizada por la presencia de citratos, fosfatos, acetatos, etc. aniones de tipo regulador en general, siendo su velocidad en disoluciones acuosas, que no contengan dichos aniones, prácticamente nula. A pH más de 2, aún en presencia de disoluciones reguladoras no es posible en un tiempo razonable, seguir la cinética debido a su lentitud.

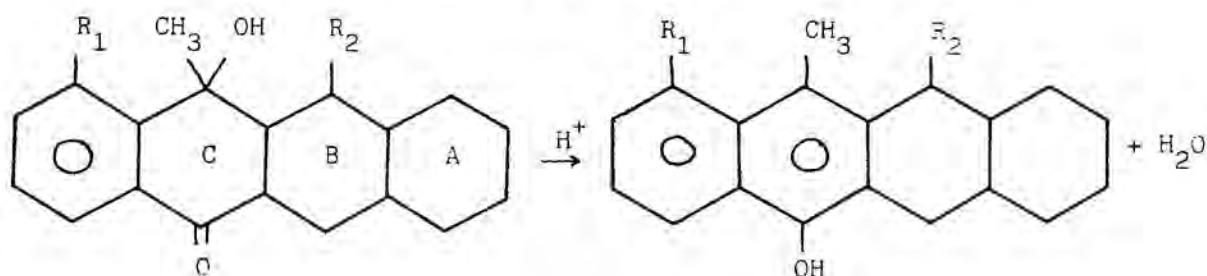
Un dato sobre la epimerización es el de que la Tetraciclina y Demetilclorotetraciclina se epimerizan mucho más que los derivados que presentan el grupo hidroxilo en C-5, sugiriéndose que la presencia de éste en dicha posición provoca un enlace de hidrógeno con el grupo dimetilamino de C-4 que inhibe la tendencia a la epimerización.

Por todo lo anterior puede afirmarse que en las condiciones de trabajo no se produce la reacción de epimerización, y que si ello ocurre es en un porcentaje mínimo, ya que no existe ningún factor catalizador, puesto que se ha evitado usar disoluciones reguladoras para evitar éste y otros posibles procesos. Ello queda corro-

borado al comparar los espectros de las disoluciones de ligando a tiempos distintos (figuras 5.2. a 5.4), pues las variaciones que se observan no son las observadas en un proceso de epimerización como en el de la figura adjunta (33).



Una tercera reacción es la deshidratación, (35,37).



reacción en la que el producto, anhidro-tetraciclina posee un segundo anillo aromático el C, y que está catalizada por ácido, pero que no transcurre mas que en condiciones de acidez muy fuerte, del orden de 0.5 M y no siendo catalizada por disoluciones reguladoras (32). La aparición de la anhidro-tetraciclina puede seguirse por la aparición de una banda cuyo máximo oscila entre 420-440, banda que ni pasado un tiempo importante se aprecia en nuestras condiciones, lo cual es de esperar, pues éstas no son tan extremas.

Mientras la reacción de deshidratación aumenta su extensión

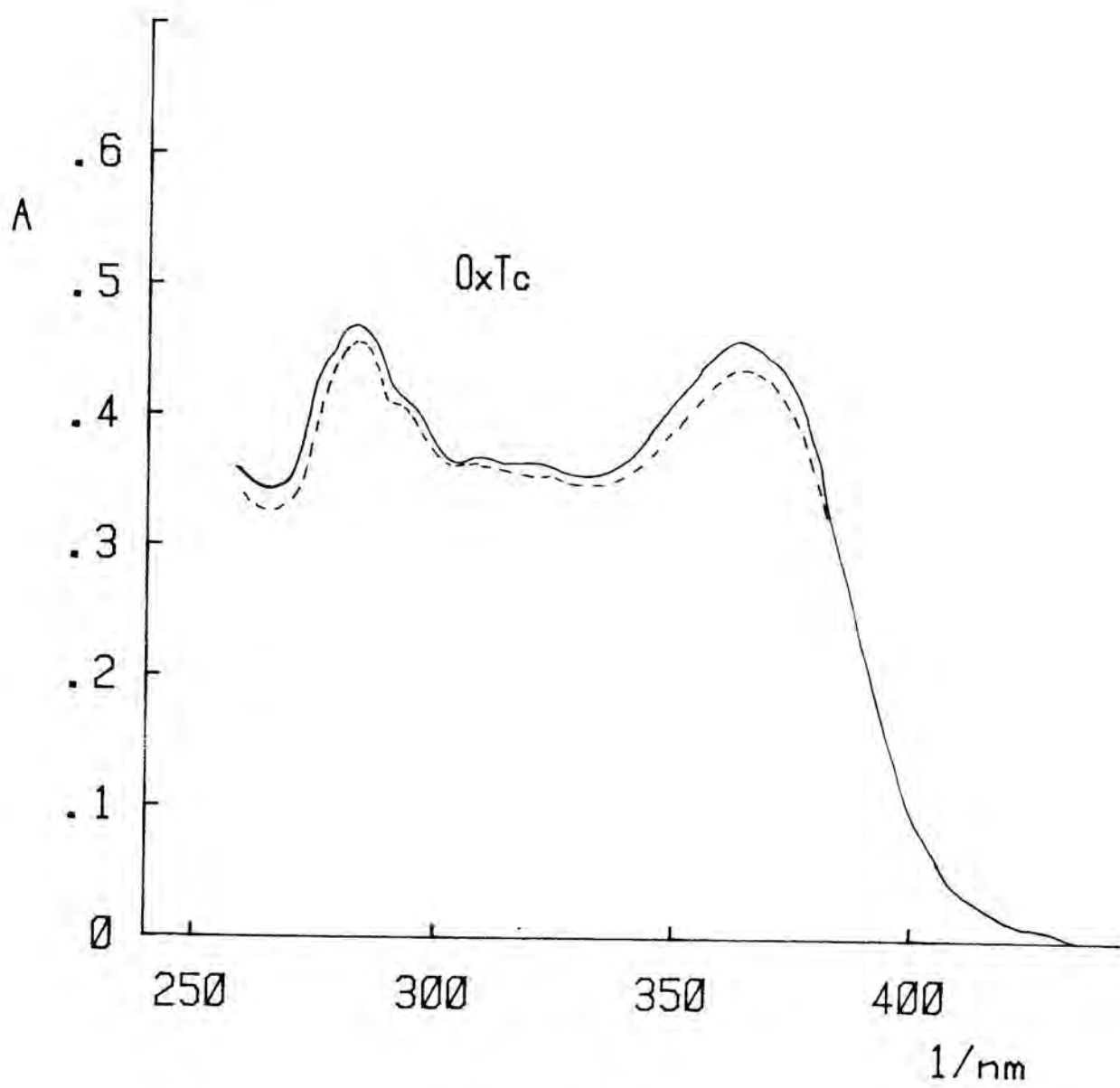


figura 5.2.

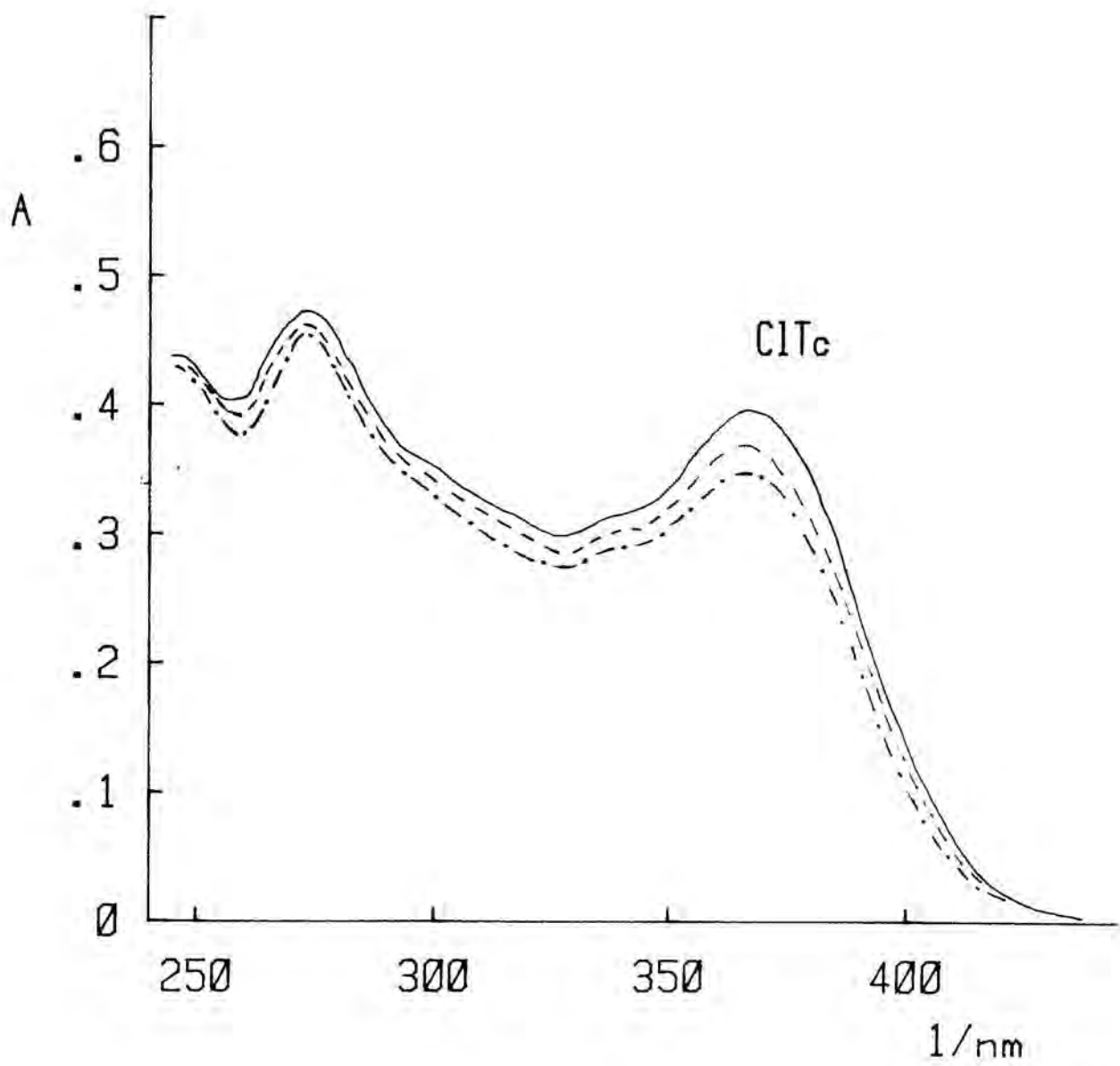


figura 5.4.

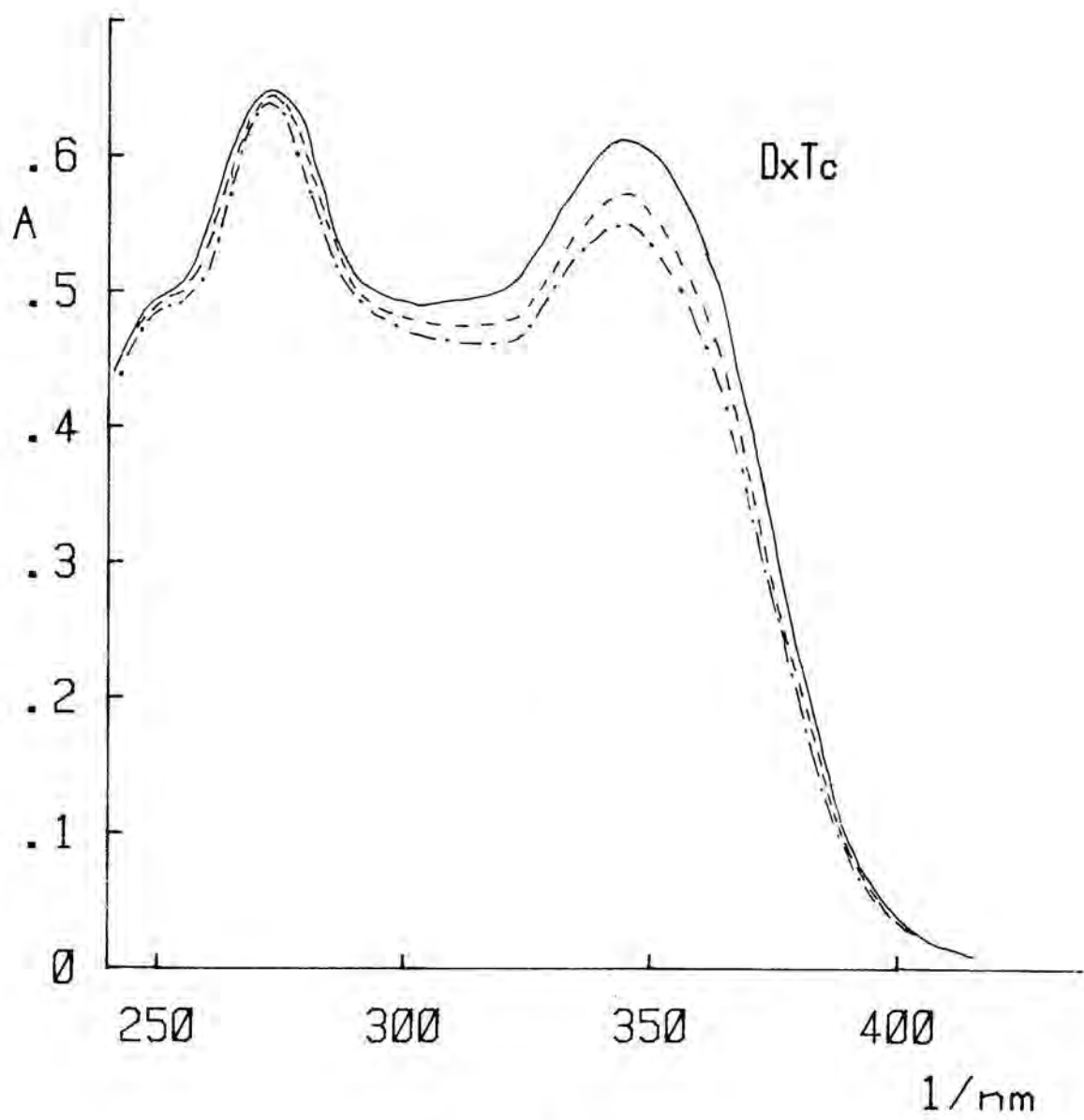
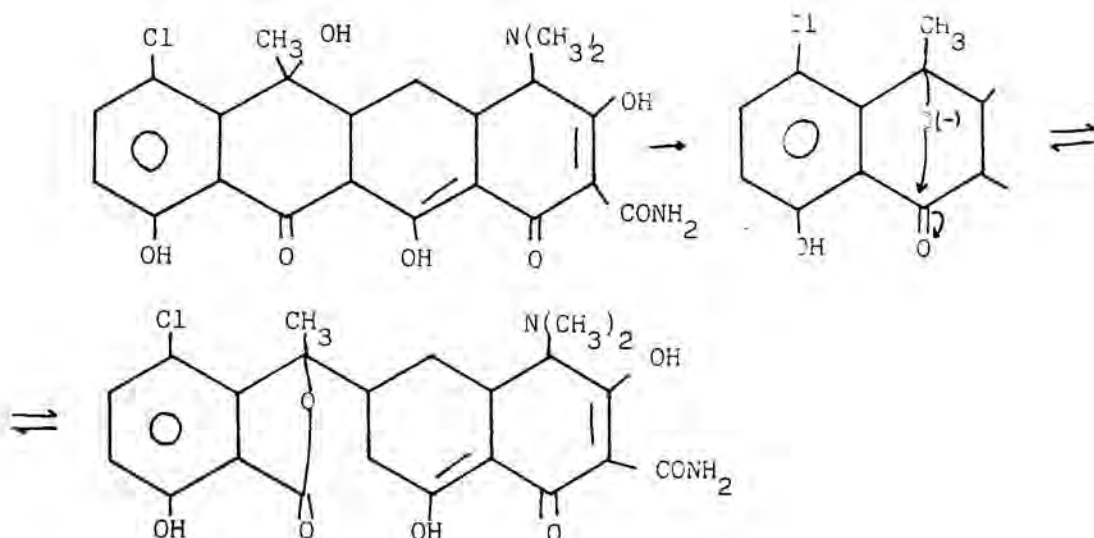


figura 5.3.

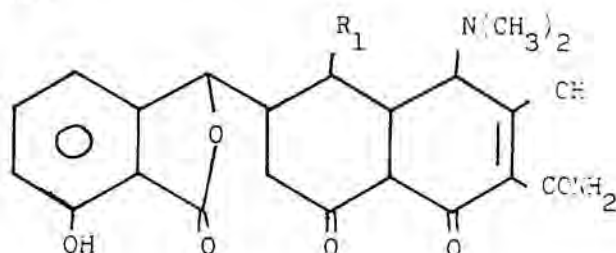


a medida que disminuye el pH, en el progreso de la degradación que nos ocupa ocurre todo lo contrario. A medida que el pH disminuye, el proceso merma en extensión.

El tipo de reacción que se ajusta más a las características de la degradación que se produce es la hidrólisis Stephens y colaboradores (38,39) estudia la reacción para la Clorotetraciclina que puede escribirse como:



El derivado resultante se le conoce como iso-aureomicina. Aunque dicha reacción en principio sólo se detectó para la Clorotetraciclina, más tarde (40) se encontró para la Tetraciclina, produciéndose iso-tetraciclina. Lo mismo ocurre para la Oxitetraciclina aunque en ésta la reacción se da en menor proporción que para la Clorotetraciclina.

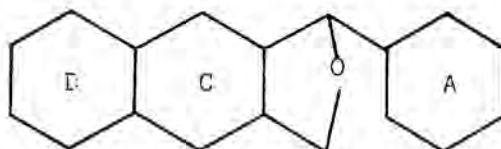


La reacción se justifica, como consecuencia de la presencia de grupos vecinos en las posiciones C-7 ó C-5. Existe una repulsión

entre éstos y los sustituyentes de C-6, de forma que la molécula alcanza una estabilidad que facilita la reacción indicada, y que está favorecida por el aumento de pH, es decir cuanto más fácilmente pueda desprenderse el hidrógeno del grupo hidroxilo.

Cuando se forman las iso-tetraciclinas se observa la desaparición de la banda de 340-380 nm y una variación en la zona de 250-300 nm, longitudes de onda asociadas al grupo cromóforo formado por los anillos B-C-D, lo cual concuerda perfectamente con nuestro caso, en el que se observa una disminución de la altura de las bandas hasta que se alcanza el equilibrio.

Para la Doxiciclina es evidente que la reacción de formación de isoderivados es imposible, debido a la falta del grupo hidroxilo en C-6. En líneas generales las doxiciclinas (41,42) presentan ciertas peculiaridades en la reaccionabilidad, atribuibles a la falta del grupo hidroxilo en C-6, no comportándose en muchos casos de forma análoga a aquellos derivados, que presentan dicho grupo en la posición mencionada. Son estables en medio ácido frente a una hipotética aromatización del anillo C, estando la posición 11 muy estabilizada en medio ácido. Se encuentra sin embargo, que sufre una degradación muy importante en medio neutro o básico en la que el producto formado es del tipo:



reacción que es probable también para aquellos derivados que posean la función hidroxilo en C-5, como puede ser la Oxitetraciclina.

Acercas de los espectros de esta especie formada no se ha encontrado información en la bibliografía, pero suponemos que al tratarse de una reacción semejante a la de formación de iso-derivados las alteraciones en el espectro serán del mismo tipo, ya que en el caso de la Doxiciclina se encuentra que a lo largo del tiempo ocurren variaciones en el espectro similares a las que suceden para la Oxi y Clorotetraciclina. La reacción puede justificarse en función

de los impedimentos estéricos con C-4 y C-6, de manera análoga a como se hizo para los demás derivados.

Nuestro objetivo, además de conocer cual es la especie formada en cada caso, estriba en saber si dichas especies reaccionan o no con el catión metálico objeto de estudio.

Como los productos de degradación no son comerciales, se optó por prepararlos en disolución (9,35); de esa forma a la vez que puede estudiarse que ocurría al añadir disolución de ión vanadilo (IV), puede obtenerse el espectro particular de cada isoderivado y compararlo con el obtenido en cada proceso cinético.

Para poder descartar los derivados tipo anhidro-tetraciclina se procedió también a la preparación de tales especies. Pero como era de preveer, sus espectros presentan diferencias tan sustanciales que los hacen incompatibles con las variaciones que en nuestro caso se presentan, mientras que en el caso de las iso-ciclinas, sus espectros concuerdan con lo esperado, ya que éstos en la zona de 310-370 nm presentan una absorción nula a las concentraciones y rango de pH de trabajo.

Cuando a dichas sustancias (iso-ciclinas) se les adiciona disolución de sulfato de vanadilo en distintas concentraciones, no se observan modificaciones en el espectro al compararlo con el del presunto ligante, lo que parece indicar que no hay reacción entre ambas especies, hecho que era de esperar pues trabajos anteriores (9,43) conducían a resultados similares entre la isoclorotetraciclina y cationes metálicos como Ca, Th, Zr y Al(III)

La Doxiciclina de la que no existen datos bibliográficos sobre su correspondiente "iso-derivado", al ser sometida a un tratamiento análogo al de las demás, dió un espectro con las mismas características que los de aquellos, en el que tampoco se apreciaron variaciones que hicieran sospechar la formación de quelato entre dicho derivado y el ión V(IV).

En consecuencia puede deducirse que los ligandos que sufren una degradación, ésta alcanza un equilibrio estable con el tiempo. Tales productos de degradación pueden asimilarse a derivados del tipo iso-tetraciclinas, las cuales no reaccionan con el catión metálico de forma apreciable en el tiempo que dura la experimentación.

## 5.2. Cromatografía en capa fina de las disoluciones acuosas de los ligandos tetraciclicínicos.

Para poder asegurar que la degradación de las tetraciclinas en las condiciones de trabajo no conduce más que a un producto mayoritario, se recurre a la cromatografía en capa fina de cada una de las especies tetraciclicínicas, una vez se ha alcanzado el equilibrio. A partir de referencias bibliográficas (44,45) se conocen los valores relativos de los  $R_f$  para las distintas especies.

La cromatografía en capa fina se realiza sobre placas de silicagel G Merck, activadas previamente mediante calentamiento a 100°C. Los eluyentes recomendados para los productos tetraciclicínicos (46,47) utilizados son: a) ácido cítrico-10%, b) n-butanol, metanol, a.cítrico 10% (4.1.2), y c) n-butanol, metanol, a.cítrico 10% (4.2.2).

Se prepara la cubeta colocando en su interior un papel de filtro empapado en el eluyente, tal que cubra las paredes interiores de la misma para conseguir que la atmosfera esté saturada. Se añade disolvente hasta una altura de 0.5 a 1 cm, y después de un período de tiempo en el que se establece el equilibrio se introduce la placa, en la que mediante un capilar muy fino, se ha depositado una gota de disolución conteniendo la sustancia, a una altura e 1.5 cm del borde de la placa.

Cuando el frente del eluyente alcanza una altura conveniente (unos 10 cm desde la línea de origen) se extrae la placa y se procede a su secado y revelado.

El revelado se ha realizado unas veces por fluorescencia, y en otras con vapores de  $I_2$ , colocando la placa en una cubeta que contiene en el fondo unos pocos cristalitos de iodo, y dejándola allí unos minutos. Como el iodo tiende a concentrarse en los lugares donde están los compuestos, en ellos aparece una mancha marrón oscura sobre fondo amarillo pálido.

Antes de realizar las experiencias que interesan, se disolvieron tres especies (Tc, OxTc y ClTc) en una única disolución, a fin de comprobar que los eluyentes propuestos tenían poder sepa-

rador. Al revelar las placas con  $\text{FeCl}_3$ , se obtuvieron tres manchas distanciadas del origen, y una en dicha posición lo cual indica que los eluyentes utilizados son capaces de separar a las distintas especies.

En las pruebas realizadas con los ligandos por separado, siempre se obtenía una mancha a una altura determinada, y otra mucho menos intensa en el origen, o a una distancia muy próxima a él, obteniéndose el mismo resultado para las diferentes especies y para cada uno de los eluyentes.

Estas pruebas no son concluyentes, y a lo sumo lo que indican es la presencia de dos únicas especies, en la disolución. Pero con los datos obtenidos no es posible dar una identificación de la sustancia, de forma tajante.

En un trabajo sobre Tc de Lanman (45) se cita un producto no identificado con  $R_f=0$ , distinto a la epitetraciclina, anhidrotetraciclina y epianhidrotetraciclina, productos que como se hace patente no coinciden con la iso-tetraciclina antes mencionada. Por lo tanto, un dato a tener en cuenta es que con el valor  $R_f \neq 0$  obtenido no se descarta la sustancia propuesta.

6. COEFICIENTE DE EXTINCION Y CONSTANTE DE  
EQUILIBRIO DE LOS COMPLEJOS



## 6. DETERMINACION DEL COEFICIENTE DE EXTINCION Y DE LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO DE CADA COMPLEJO EN DISTINTAS CONDICIONES.

Una vez conocidos los coeficientes de extinción para los reactivos, es necesario determinar los correspondientes a cada uno de los complejos que se forman, a las respectivas longitudes de onda de trabajo.

La técnica empleada ha sido descrita en el capítulo 2, por lo que es necesario preparar muestras que contengan cantidades variables de ligando y catión metálico en cada una de ellas, y una vez alcanzado el equilibrio se mide el valor de la absorbancia resultante. Como el método en general presenta una cierta dispersión es aconsejable trabajar con varias muestras para tener la posibilidad de conjuntar valores y estudiar la dispersión mencionada. El número de muestras que se han manejado para cada una de las condiciones ha sido de por lo menos cinco.

El cálculo del coeficiente de extinción y de la correspondiente constante de equilibrio se ha realizado para cada condición de trabajo, es decir, en cada punto, con unos valores concretos de acidez, temperatura, fuerza iónica y constante dieléctrica, pues todos ellos, en nuestro caso son causa de modificación o variación de la correspondiente constante de equilibrio.

El método ofrece mayor reproducibilidad en cuanto al cálculo del coeficiente de extinción en aquellas condiciones experimentales en las que la cantidad de complejo formada es proporcionalmente mayor. Esto ocurre cuando la acidez es menor, por lo que se obtiene menos dispersión en los valores del coeficiente para valores de pH próximos a 3, siendo aquella mayor cuando dichos valores están alrededor de 2. Este problema no se presenta en el cálculo de la constante de equilibrio de formación del complejo, para la que una vez establecido su coeficiente, la reproducibilidad de resultados en cada serie de muestras es buena.

Al medir la absorbancia para las distintas muestras de Doxiciclina-vanadio(IV), se observa que la absorbancia del sistema va aumentando continuamente hasta que alcanza un valor fijo en el

que se estabiliza. El tiempo que se tarda en alcanzar dicho valor puede cifrarse en varias horas y excede en mucho al de los demás casos para llegar a una situación análoga. Al aplicar a los datos obtenidos el método de cálculo se obtuvieron unos valores del coeficiente de extinción tales que al calcular los valores de las constantes de equilibrio se obtenían valores muy altos, pero dispersos, lo cual hizo pensar en la posibilidad de un proceso irreversible.

Supuesta dicha irreversibilidad, el cálculo del coeficiente de extinción se efectúa de una manera directa, ya que la cantidad de complejo formada está condicionada por la especie en menor cuantía, aceptando que la concentración de complejo formada será igual a la concentración de la especie minoritaria. Por tanto dividiendo la absorbancia corregida del sistema por dicha concentración se obtiene de forma inmediata el coeficiente de absorción correspondiente. Los valores obtenidos son coherentes entre sí, ratificando de esta forma la suposición efectuada. El valor medio obtenido es de  $1.07 \cdot 10^5 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$ . (106500).

Para el caso de la Demetilclorotetraciclina el cálculo no presenta problemas, ya que dicho ligando no sufre ningún tipo de degradación. Las concentraciones iniciales de cada componente se conocen por pesada y el cálculo es sencillo. Para este complejo  $\text{DmTc-VO}^{2+}$  el valor calculado es de  $1.96 \cdot 10^5 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$ . (195500).

Para los dos ligandos restantes Oxi y Clorotetraciclina el planteamiento es esencialmente el mismo que en los casos anteriores. La dificultad, se presenta al calcular las concentraciones iniciales de dichos ligandos, pues ambos sufren una cierta degradación.

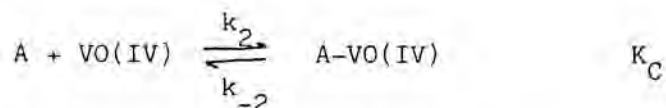
En este proceso, entre el ligando tetraciclínico y la especie llamada iso-ciclina, se establece un equilibrio del que conocemos sus constantes de velocidad directa e inversa, y la correspondiente constante de equilibrio.



Al añadir el vanadilo (IV) a una disolución de ligando



se establece un nuevo equilibrio, que es el correspondiente al complejo formado.



del cual debe determinarse su constante de equilibrio a la par que el coeficiente de extinción del complejo A-VO(IV) en cada caso.

Puesto que del segundo proceso no hay datos numéricos ni del equilibrio, ni cinéticos, ni la posibilidad de conocer la cantidad de complejo en cada momento, es necesario aceptar un modelo de cálculo a partir de consideraciones de tipo experimental.

Experimentalmente se observa que la cinética de degradación del ligando discurre mucho más lentamente que la de formación del complejo. Para calcular las constantes de equilibrio se prepara la disolución de ligando, termostalizándola a la temperatura conveniente y esperando el tiempo necesario para que se alcance el equilibrio. A partir de la correspondiente constante de equilibrio de degradación se determina la concentración de ligando presente en ese momento.

Alcanzado el equilibrio se añade una cantidad determinada de VO(IV), con lo que comienza la reacción de formación de complejo, observándose que la absorbancia aumenta con el tiempo hasta llegar a un valor fijo aproximadamente constante que va aumentando con muchísima lentitud. El tiempo que emplea una reacción en alcanzar dicho valor "fijo" varía con las condiciones de trabajo, pero en ningún caso es comparable con el tiempo que tarda el ligando en alcanzar el equilibrio.

Cuando el valor de absorbancia queda semiestabilizado puede suponerse que se ha alcanzado un quasi-equilibrio. El aumento de absorbancia tan lento es atribuible a que el ligando intenta reestablecer su equilibrio de degradación a partir del producto degradado formando nuevo ligando que a su vez reacciona con el VO<sup>2+</sup>, variando la posición del equilibrio. También puede ser debido a una alteración del complejo por envejecimiento, efecto que es muy corriente en los complejos de Tetraciclina y derivados (9).

El espectrofotómetro utilizado presenta la ventaja de una lectura digital con cuatro cifras decimales, lo cual permite detectar variaciones muy pequeñas de absorbancia, permitiendo establecer posiciones respecto al comportamiento del complejo.

Este modelo empleado para la cinética de formación de los complejos que nos ocupa ofrece una buena reproducibilidad en cuanto a las constantes de equilibrio calculadas para unas mismas condiciones y una coherencia en los valores correspondientes a distintas series. Dichos valores se presentan en las tablas (6.1 a 6.4).

Más adelante a partir de los datos cinéticos podremos justificar de una forma más exacta el modelo escogido.

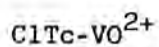
Los valores de los coeficientes de extinción obtenidos son  $1.45 \cdot 10^5 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$  para  $\text{ClTc-VO}^{2+}$ , y  $1.54 \cdot 10^5 \text{ dm}^2 \text{ mol}^{-1}$  para  $\text{OxTc-VO}^{2+}$ .

Estos valores son reproducibles para cada una de las condiciones de trabajo. Aunque en el caso de los ligandos se encontró una variación del coeficiente de extinción con la constante dieléctrica, esta variación no se ha presentado, por lo menos de forma evidente para el caso de los complejos, lo que parece indicar que si existe es tan pequeña que queda incluida dentro del error experimental.

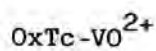
Como hecho digno de mención podemos apuntar que a la vista de los valores de las constantes de equilibrio para las distintas series, la Demetilclorotetraciclina forma un complejo con el vanadio (IV) que presenta los valores de constantes de equilibrio más altos a igualdad de condiciones experimentales con los demás, lo cual se traduce sin duda en la mayor cantidad de complejo formado.

TABLA 6.1

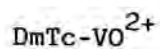
Variación de  $K_c$  con la acidez



<u><math>-\log(H^+)</math></u>	<u><math>K_c</math></u>	T=25.0°C I=0.1 M
2.01	246	
2.31	734	
2.61	2150	
2.82	4560	
2.98	7996	



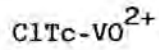
<u><math>-\log(H^+)</math></u>	<u><math>K_c</math></u>	T=25.2°C I=0.1 M
2.01	182	
2.25	377	
2.53	991	
2.81	2030	
3.06	3705	



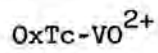
<u><math>-\log(H^+)</math></u>	<u><math>K_c</math></u>	T=25.2°C I=0.1 M
2.01	1315	
2.25	2350	
2.55	4580	
2.85	9630	
3.13	19200	

TABLA 6.2

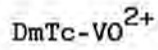
Variación de  $K_c$  con la temperatura



<u>T/°C</u>	<u><math>K_c</math></u>	
20.15	1830	$-\log(H^+) = 2.61$
25.0	2150	$I = 0.1 \text{ M}$
30.18	2520	



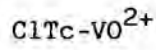
<u>T/°C</u>	<u><math>K_c</math></u>	
15.48	770	$-\log(H^+) = 2.56$
20.04	870	$I = 0.1 \text{ M}$
25.20	990	
29.57	1100	



<u>T/°C</u>	<u><math>K_c</math></u>	
20.22	2230	$-\log(H^+) = 2.25$
25.20	2350	$I = 0.1 \text{ M}$
30.0	2480	

TABLA 6.3

Variación de  $K_c$  con la fuerza iónica

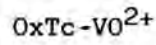


I/M

- .103
- .083
- .063
- .043
- .023

$K_c = 1500$

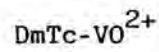
$T = 25.0^\circ C$   
 $-\log(H^+) = 2.52$



I/M

- .103
- .083
- .063
- .043
- .023

$K_c = 970$



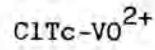
I/M

- .103
- .083
- .063
- .043
- .023

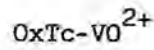
$k_c = 4230$

TABLA 6.4

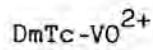
Variación de  $K_c$  con la constante dieléctrica



<u>D</u>	<u><math>\frac{K_c}{-}</math></u>	
78.5	1210	T=25.0°C
73.2	1670	I=0.1 M
67.5	2600	-log(H <sup>+</sup> )=2.47
61.5	4430	
55.3	6530	
48.7	8490	
43.9	9640	



<u>D</u>	<u><math>\frac{K_c}{-}</math></u>
78.5	750
73.2	1170
67.5	1920
61.5	3150
55.3	4380
48.7	6170

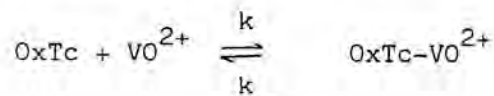


<u>D</u>	<u><math>\frac{K_c}{-}</math></u>
78.5	4100
73.2	4880
67.5	6070
61.5	8500
55.3	11200
48.7	14100
43.9	15600

7. TRATAMIENTO CINETICO del  
COMPLEJO OxTc-VO<sup>2+</sup>.

### 7.1. ECUACION DE VELOCIDAD

Teniendo en cuenta que los compuestos de coordinación en disolución son capaces de disociarse regenerando de nuevo las especies que los forman, la ecuación de velocidad para la formación del complejo es un proceso reversible:



de forma que la velocidad neta de aparición del complejo o de la desaparición de ligando será:

$$v = \frac{d(\text{V-OxTc})}{dt} = - \frac{d(\text{OxTc})}{dt} = k (\text{V(IV)})^\alpha (\text{OxTc})^\beta - k_- (\text{V(IV)-OxTc})^\gamma$$

donde los paréntesis indican las concentraciones totales de las especies presentes en cada instante y,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son los órdenes parciales respecto a cada participante en el proceso. Puesto que la velocidad así escrita es la global, en cada instante,  $k$  y  $k_-$  son las constantes globales para los procesos directo e inverso respectivamente, siendo, a su vez función de las magnitudes que permanezcan constantes a lo largo de la reacción, verificada siempre en condiciones definidas. Para estudiar la dependencia con tales magnitudes deberán encontrarse sus valores al variar cada una de ellas y que en nuestro caso son la acidez, la temperatura, la fuerza iónica de la disolución y la constante dieléctrica del disolvente.

### 7.2. ORDENES DE REACCION

Para obtener los valores de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de la ecuación de velocidad, hemos recurrido a la medida de la velocidad de reacción a tiempo cero, en cuyo momento las concentraciones de los reactivos son las iniciales y nulas las de los productos.

Como consecuencia de ello, la ecuación de velocidad puede



escribirse en esas condiciones como:

$$v_o = k (OxTx)_o^\beta (V(IV))_o^\alpha$$

Aplicando logaritmos resulta:

$$\log v_o = \log k + \beta \log(OxTc)_o + \alpha \log(V(IV))_o$$

Para dos reacciones realizadas en las mismas condiciones, que difieren únicamente en las concentraciones de uno de los reactivos, por ejemplo la del catión metálico, y de las que  $v_{o1}$  y  $v_{o2}$  son sus velocidades iniciales se tiene:

$$\log \frac{v_{o1}}{v_{o2}} = \alpha \log \frac{(V(IV))_1}{(V(IV))_2}$$

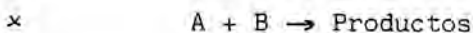
de donde el valor de  $\alpha$  es inmediato. De forma análoga se procede para

$\beta$ .

Dichas relaciones son válidas, siempre que se conserven las condiciones que presumiblemente afecten a  $k$ .

La dificultad se presenta en determinar la velocidad de reacción a tiempo cero.

Para una reacción del tipo:



la absorbancia total de la disolución en cualquier instante es la suma de las absorbancias individuales de cada especie implicada en el proceso:

$$A_t = A_A + A_B + A_P = \epsilon_A l (a-x) + \epsilon_B l (b-x) + \epsilon_P l x$$

Diferenciando esta expresión respecto al tiempo, resulta:

$$\frac{d A_t}{dt} = (\epsilon_P l - \epsilon_A l - \epsilon_B l) \frac{dx}{dt}$$

que agrupando valores puede escribirse como:

$$\frac{d A_t}{dt} = \theta \frac{dx}{dt}$$

Con ello resulta que la variación de la absorbancia de una disolución durante una reacción química está directamente relacionada con la velocidad de reacción, por lo que:

$$\frac{d A_t}{dt} = \theta v$$

de donde, considerada la absorbancia total como una función del tiempo  $A_t = f(t)$ , la derivada de dicha función respecto al tiempo a  $t=0$ , proporciona la velocidad de reacción a tiempo cero.

En primera aproximación puede desarrollarse la absorbancia  $A_t$  como una función polinómica del tiempo:

$$A_t = f(t) \quad A_t = a + bt + ct^2 + \dots$$

Si limitamos el desarrollo hasta los términos de orden dos, lo cual equivale a suponer que la absorbancia es una función cuadrática del tiempo, que es una buena aproximación para el tipo de curvas obtenidas, absorbancia-tiempo, diferenciando respecto al tiempo, se tiene:

$$\frac{d A_t}{dt} = b + 2ct$$

y para  $t=0$

$$\left( \frac{d A_t}{dt} \right)_{t=0} = b = \theta v_0$$

Experimentalmente se obtienen las curvas absorbancia-tiempo que permiten medir los valores de la absorbancia a distintos tiempos de reacción. Para saber el valor de la derivada a tiempo cero se ha utilizado un método numérico de ajuste de puntos experimentales  $(A,t)$ , según una función polinómica de segundo grado, previamente programado para un calculador HP-9820 A que proporciona directamente el valor de la derivada de la función en el punto de interés.

Una vez obtenidas las pendientes de las curvas  $A/t$  a  $t=0$  para diversas concentraciones iniciales de los reactivos fácilmente pueden obtenerse los órdenes parciales de reacción.

En las tablas 7.1 y 7.3 se presentan los valores obtenidos

TABLA 7.1.

pH= 2.50

T= 25.0°C

I= 0.1 M

(OxTc)=  $2.670 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)=  $1.019 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>=  $1.588 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>3</sub>=  $2.118 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>4</sub>=  $3.406 \cdot 10^{-4}$  M

Muestra	$\theta_{v_o}$
1.1	$8.1 \cdot 10^{-4}$
1.2	$8.05 \cdot 10^{-4}$
1.3	$8.15 \cdot 10^{-4}$
2.1	$1.27 \cdot 10^{-3}$
2.2	$1.24 \cdot 10^{-3}$
2.3	$1.24 \cdot 10^{-3}$
2.4	$1.28 \cdot 10^{-3}$
3.1	$1.70 \cdot 10^{-3}$
3.2	$1.72 \cdot 10^{-3}$
3.3	$1.68 \cdot 10^{-3}$
3.4	$1.67 \cdot 10^{-3}$
4.1	$2.83 \cdot 10^{-3}$
4.2	$2.77 \cdot 10^{-3}$
4.3	$2.80 \cdot 10^{-3}$

TABLA 7.2.

Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$
1.1 2.1	1.01	2.1 3.1	1.01	3.2 4.2	1.00
2.2	0.96	3.2	1.05	4.3	1.03
2.3	0.96	3.3	0.97	3.3 4.1	1.10
2.4	1.03	3.4	0.95	4.2	1.05
3.1	1.01	4.1	1.05	4.3	1.08
3.2	1.03	4.2	1.02	3.4 4.1	1.11
3.3	1.00	4.3	1.04	4.2	1.07
3.4	0.99	2.2 3.1	1.10	4.3	1.09
4.1	1.04	3.2	1.14		
4.2	1.02	3.3	1.06		
4.3	1.03	3.4	1.03		
1.2 2.1	1.03	4.1	1.08		
2.2	0.97	4.2	1.05		
2.3	0.97	4.3	1.07		
2.4	1.04	2.3 3.1	1.10		
3.1	1.02	3.2	1.14		
3.2	1.04	3.3	1.06		
3.3	1.01	3.4	1.03		
3.4	1.00	4.1	1.08		
4.1	1.04	4.2	1.05		
4.2	1.02	4.3	1.07		
4.3	1.03	2.4 3.1	0.99		
1.3 2.1	1.00	3.2	1.03		
2.2	0.95	3.3	0.95		
2.3	0.95	3.4	0.92		
2.4	1.02	4.1	1.04		
3.1	1.01	4.2	1.01		
3.2	1.02	4.3	1.03		
3.3	0.99	3.1 4.1	1.07		
3.4	0.98	4.2	1.03		
4.1	1.03	4.3	1.05		
4.2	1.01	3.2 4.1	1.05		
4.3	1.02				

TABLA 7.3.

pH=2,31

T= 25.0°C

I= 0.1 M

$(VO^{2+})=2.620 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(OxTc)_1=7.702 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

$(OxTc)_2=1.101 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(OxTc)_3=1.745 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(OxTc)_4=2.128 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Muestra

$\theta v_o$

1.1

$2.15 \cdot 10^{-3}$

1.2

$2.15 \cdot 10^{-3}$

1.3

$2.20 \cdot 10^{-3}$

2.1

$3.20 \cdot 10^{-3}$

2.2

$3.30 \cdot 10^{-3}$

2.3

$3.34 \cdot 10^{-3}$

2.4

$3.30 \cdot 10^{-3}$

3.1

$5.05 \cdot 10^{-3}$

3.2

$5.20 \cdot 10^{-3}$

3.3

$5.34 \cdot 10^{-3}$

4.1

$6.30 \cdot 10^{-3}$

4.2

$6.44 \cdot 10^{-3}$

TABLA 7.4.

Muestras	$\bar{y}$	Muestras	$\bar{y}$		
1.1	2.1	1.11	2.1	3.1	0.99
	2.2	1.20		3.2	1.05
	2.3	1.23		3.3	1.11
	2.4	1.20		4.1	1.03
	3.1	1.04		4.2	1.06
	3.2	1.06	2.2	3.1	0.92
	3.3	1.11		3.2	0.99
	4.1	1.06		3.3	1.05
	4.2	1.08		4.1	0.98
1.2	2.1	1.11		4.2	1.01
	2.2	1.20	2.3	3.1	0.91
	2.3	1.23		3.2	0.96
	2.4	1.20		3.3	1.02
	3.1	1.04		4.1	0.96
	3.2	1.08		4.2	1.00
	3.3	1.11	2.4	3.1	0.92
	4.1	1.06		3.2	0.99
	4.2	1.08		3.3	1.05
1.3	2.1	1.05		4.1	0.98
	2.2	1.13		4.2	1.01
	2.3	1.17	3.1	4.1	1.11
	2.4	1.13		4.2	1.23
	3.1	1.02	3.2	4.1	0.97
	3.2	1.05		4.2	1.08
	3.3	1.08	3.3	4.1	0.93
	4.1	1.04		4.2	0.98
	4.2	1.06			

En las tablas 7.1 y 7.3 se presentan los valores obtenidos de velocidades iniciales para cada una de las diferentes muestras y especies. En las tablas 7.2 y 7.4 se encuentran los órdenes correspondientes al vanadio (IV) y a la Oxitetraciclina. Los valores medios encontrados para cada uno de ellos es de 1.01 y 1.06 respectivamente, lo que permite admitir que los órdenes parciales respecto a cada reactivo son la unidad.

Es evidente, que el método de las velocidades iniciales no proporciona información alguna respecto al orden parcial del complejo formado, ya que inicialmente no está presente dicho producto.

En principio puede aceptarse un orden uno respecto al producto y justificarlo a través de la coherencia con los datos cinéticos.

### 7.3. CONSTANTE DE VELOCIDAD

Para la ecuación planteada y puesto que los órdenes parciales son la unidad la expresión de la ecuación de velocidad en el caso en que las concentraciones iniciales de ligando e ión metálico sean iguales será:

$$\frac{dx}{dt} = k (a-x)^2 - k_{-} x \quad /7.1/$$

Si las concentraciones iniciales son diferentes, la expresión de la velocidad de aparición del complejo viene dada por:

$$\frac{dx}{dt} = k (a-x)(b-x) - k_{-} x \quad /7.2/$$

siendo  $k$  la constante global de velocidad para el proceso de formación y  $k_{-}$  la constante para el proceso contrario.

Anteriormente ya se ha puesto de manifiesto que, la Oxitetraciclina, sufre un proceso de degradación en disolución, y por ese motivo al poner una cantidad fijada de Oxitetraciclina en disolución, ésta irá variando su concentración hasta que se alcance el equilibrio a partir del cual dicha concentración se mantendrá constante.

En el cálculo de la constante de velocidad de ha tomado como concentración inicial de ligando aquella que corresponde al equilibrio, ya que una vez preparadas las disoluciones, se han termostatizado y se ha esperado a que se alcanzara dicha circunstancia, dependiendo el tiempo requerido en cada caso de las condiciones de trabajo.

Asimismo, la concentración en equilibrio del complejo correspondiente se ha calculado suponiendo como concentración inicial de Oxitetraciclina la que corresponde al equilibrio de degradación ignorando en dicho cálculo la posible retrodegradación del ligando degradado, que de hecho inevitablemente sucederá debido a que en la formación de complejo hay un gasto que provoca disminución en la concentración de ligando. Por tanto el valor de A que pudiera emplearse no se obtiene experimentalmente sino a través de un cálculo. Esta aproximación empleada es válida, ya que la cinética de formación de complejo es muchísimo más rápida que la de degradación o retrodegradación del ligando, siendo el intervalo de tiempo utilizado para el cálculo de los parámetros cinéticos muy pequeño del orden de 40 segundos como máximo, en el caso de las condiciones más "lentas".

Este tiempo, es totalmente insuficiente para que la concentración de ligando sufra variaciones importantes a causa de modificaciones debidas a la reacción de degradación.

La ecuación de velocidad integrada, para el caso de concentraciones iniciales iguales de ambos reactivos, es:

$$t = \frac{x_e}{k(a^2 - x_e^2)} \ln \frac{x_e(a^2 - x_e x)}{a^2(x_e - x)}$$

/7.3/

$$\frac{t k (a^2 - x_e^2)}{x_e} = \ln \frac{x_e(a^2 - x_e x)}{a^2(x_e - x)}$$

Dicha ecuación debe transformarse en la correspondiente expresada en absorbancias, ya que éstas son las medidas experimentales de que se dispone:

Al ser la absorbancia una magnitud aditiva puede escribirse:



$$\begin{aligned}
 A_0 &= \mathcal{E}_{0xTc} \int_0^a \\
 A &= \mathcal{E}_{0xTc} \int_0^{(a-x)} + \mathcal{E}_{0xTc-V} \int_0^x \\
 A_\infty &= \mathcal{E}_{0xTc} \int_0^{(a-x_e)} + \mathcal{E}_{0xTc-V} \int_0^{x_e}
 \end{aligned}$$

Operando adecuadamente resulta:

$$x = \frac{A - A_0}{A_\infty - A_0} x_e \quad /7.4/$$

Sustituyendo /7.4/ en una de las igualdades /7.3/ se tiene:

$$\begin{aligned}
 \frac{x_e (a^2 - x_e^2)}{a^2 (x_e - x)} &= \frac{x_e a^2 - x_e^3 \frac{A - A_0}{A_\infty - A_0}}{a^2 (x_e - \frac{A - A_0}{A_\infty - A_0} x_e)} = \\
 &= \frac{a^2 - x_e^2 \left( \frac{A - A_0}{A_\infty - A_0} \right)}{a^2 \left( \frac{A_\infty - A_0}{A_\infty - A_0} \right)} = \frac{a^2 (A_\infty - A_0) - x_e^2 (A - A_0)}{a^2 (A_\infty - A_0)} = \\
 &= \frac{a^2 (A_\infty - A_0) + x_e^2 A_0 - x_e^2 A}{a^2 (A_\infty - A_0)} \quad /7.5/
 \end{aligned}$$

Llamando:

$$\begin{aligned}
 B &= a^2 (A_\infty - A_0) + x_e^2 A_0 \\
 C &= x_e^2 \\
 D &= a^2 A_\infty \\
 F &= a^2
 \end{aligned}$$

la expresión puede escribirse como:

$$\frac{k (a^2 - x_e^2)}{x_e} t = \ln \frac{B - CA}{D - FA} \quad /7.6/$$

que de forma simplificada puede representarse por:

$$m t = \ln P \quad /7.7/$$

De acuerdo con dicha ecuación los valores experimentales que conducen a  $\ln P$ , frente a  $t$  deben definir una línea recta, de cuya pendiente  $m$ , calculada por mínimos cuadrados, puede obtenerse el valor de  $k$ .

En general, es útil utilizar la ecuación correspondiente a concentraciones iniciales distintas, que integrada adecuadamente conduce a la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{2x + B - \sqrt{-q}}{2x + B + \sqrt{-q}} = k \sqrt{-q} t + \text{cte} \quad /7.8/$$

donde:  $B = -(a + b + 1/K)$

$$\sqrt{-q} = 4ab - (a + b + 1/K)^2 \quad q < 0$$

Sustituyendo /7.4/ en la igualdad /7.8/ resulta:

$$\ln \left( \frac{2 \frac{A-A_0}{A_\infty-A_0} x_e + B - \sqrt{-q}}{2 \frac{A-A_0}{A_\infty-A_0} x_e + B + \sqrt{-q}} \right) = \ln \frac{(2(A-A_0)x_e + (B-\sqrt{-q})(A_\infty-A_0))}{(2(A-A_0)x_e + (B+\sqrt{-q})(A_\infty-A_0))} = \ln R$$

por lo que puede escribirse que :

$$\ln R = k \sqrt{-q} t + \text{cte} \quad /7.9/$$

Representando  $t$  frente a  $\ln R$  deben obtenerse líneas rectas de cuyos pendientes se podrán conocer las  $k$  a distintas condiciones de trabajo.

Tanto para el caso de concentraciones iniciales iguales, como para el de concentraciones distintas, las expresiones correspondientes de  $\ln P$  y  $\ln R$  resultan muy complicadas y laboriosas, por cuya razón para obtenerlas se han utilizado sendos programas sencillos que transforman el valor de absorbancia experimental en

los correspondientes  $\ln P$  o  $\ln R$ . Dichos programas adaptados a un calculador HP-25, que han proporcionado una agilidad de cálculo importante se encuentran en el apartado de tablas.

Una vez determinados los valores correspondientes de  $t/\ln P$  o  $t/\ln R$  para cada serie, se ha realizado un ajuste por mínimos cuadrados, utilizando en cada caso un número suficiente de puntos.

### 7.3.1. Efecto de la acidez del medio

Como experimentalmente se observa que la velocidad de reacción es función de la acidez del medio, para determinar la constante de velocidad para el proceso de formación del complejo Oxite-traciclina-vanadio (IV), se estudia la cinética a distintas concentraciones de protones, manteniendo constantes el resto de las condiciones para observar únicamente el efecto de la acidez sobre la velocidad y en consecuencia sobre la constante de velocidad (tabla 7.5.). Posteriormente se determinan las constantes de velocidad a distintas temperaturas, a uno de los pH en que se ha trabajado anteriormente, manteniendo a su vez constantes el resto de magnitudes susceptibles de variación (tabla 7.6.).

Una observación atenta de los valores calculados de la constante de velocidad, muestra que presenta una dependencia inversa con la acidez de la disolución, puesto que al aumentar la acidez, la velocidad, la constante disminuye.

En la figura 7.1 puede observarse que hay una dependencia de tipo lineal entre  $\log k$  y  $-\log (H^+)$ , tal que si admitimos:

$$\log k = S \log (H^+) + b \quad /7.10/$$

y ajustamos los puntos experimentales a una recta, a 25.2°C obtenemos un valor de  $S = -0.93$ .

Por tanto podemos aceptar en primera aproximación, que para los primeros tiempos de reacción y en el intervalo utilizado de concentraciones de protones, la relación entre constante de velocidad y la concentración de protones será del tipo:

$$\log k = - \log (H^+) + b$$

TABLA 7.5.

T=25.0°C

I=0.1 M

<u>log((H<sup>+</sup>)/M)</u>	<u>k/u</u>	<u>log k</u>
2.01	4.85	.6857
2.25	7.9	.8976
2.53	14.5	1.1637
2.81	24.7	1.3927
3.06	44.7	1.6503

TABLA 7.6.

pH=2.53

<u>T/°C</u>	<u>k/u</u>
15.5	5.6
20.0	8.9
25.2	14.5
29.6	20.7

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

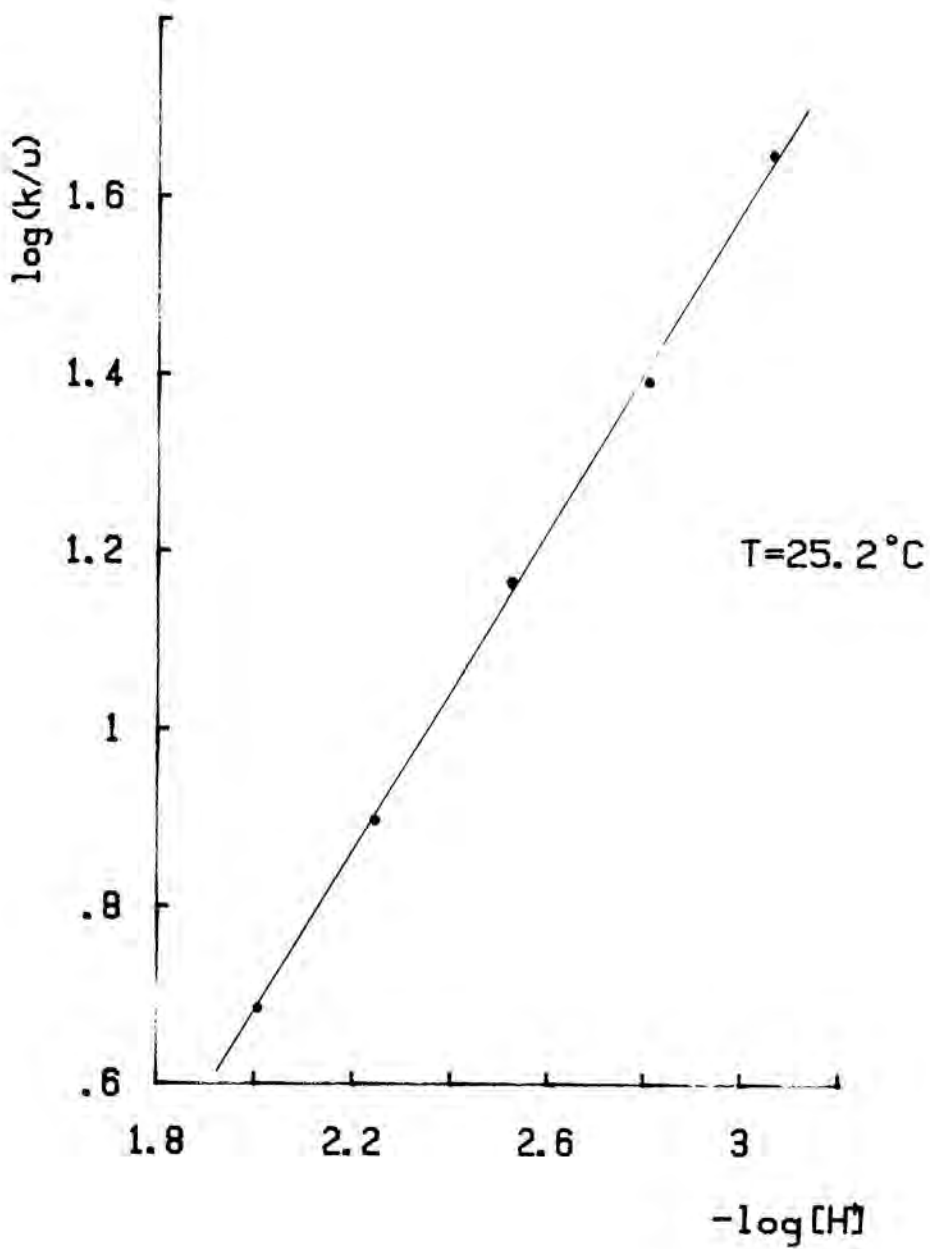


figura 7.1.

### 7.3.2. Efecto de la temperatura

Según los valores que se presentan en la tabla 7.6, puede observarse que como era de prever, un aumento en la temperatura provoca un aumento en la constante de velocidad.

La magnitud indicativa de tal variación es el coeficiente de temperatura, que se calcula a partir de la relación entre las constantes de velocidad correspondientes a temperaturas entre T y T + 10°C.

En este caso las relaciones encontradas entre  $k_{25}$  y  $k_{15}$ , y entre  $k_{30}$  y  $k_{20}$  son de 2.5 y 2.3 respectivamente. Es decir, la velocidad de reacción aumenta aproximadamente dos veces y media su valor, con un aumento de 10°C de temperatura.

#### 7.3.2.1. Energía de activación. Factor preexponencial

A partir de la expresión dada por Arrhenius, cuya forma logarítmica es:

$$\ln k = \ln A - E_A^{\#}/RT \quad /7.11/$$

es posible hallar el valor de la energía de activación, representando a una concentración de protones determinada (se ha elegido  $(H^+) = 10^{-2.53}$  M) y demás condiciones fijas, los valores del logaritmo neperiano de las constantes obtenidas frente al inverso de la temperatura absoluta correspondiente (tabla 7.7). Ajustando tales valores a una recta (figura 7.2) por mínimos cuadrados, se obtiene la energía de activación y el factor preexponencial:

$$E_A^{\#} = - \text{pendiente } R$$

$$\ln A = \text{ordenada en el origen}$$

siendo los valores encontrados para dichas magnitudes:

$$E_A^{\#} = 16.14 \text{ Kcal/mol}$$

$$= 67.53 \text{ KJ/mol}$$

$$A = 9.5 \cdot 10^{12} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

TABLA 7.7.

$$-\log(\text{H}^+) = 2.53$$

<u>K/T</u>	<u>ln k/u</u>
3.464 $10^{-3}$	1.7228
3.411 $10^{-3}$	2.1861
3.352 $10^{-3}$	2.6741
3.303 $10^{-3}$	3.030

TABLA 7.8.

<u>K/T</u>	<u>kh/k<sub>B</sub>T</u>	<u>ln(kh/k<sub>B</sub>T)</u>
3.364 $10^{-3}$	9.31 $10^{-13}$	-27.702
3.411 $10^{-3}$	1.44 $10^{-12}$	-27.265
3.352 $10^{-3}$	2.33 $10^{-12}$	-26.784
3.303 $10^{-3}$	3.28 $10^{-12}$	-26.443

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

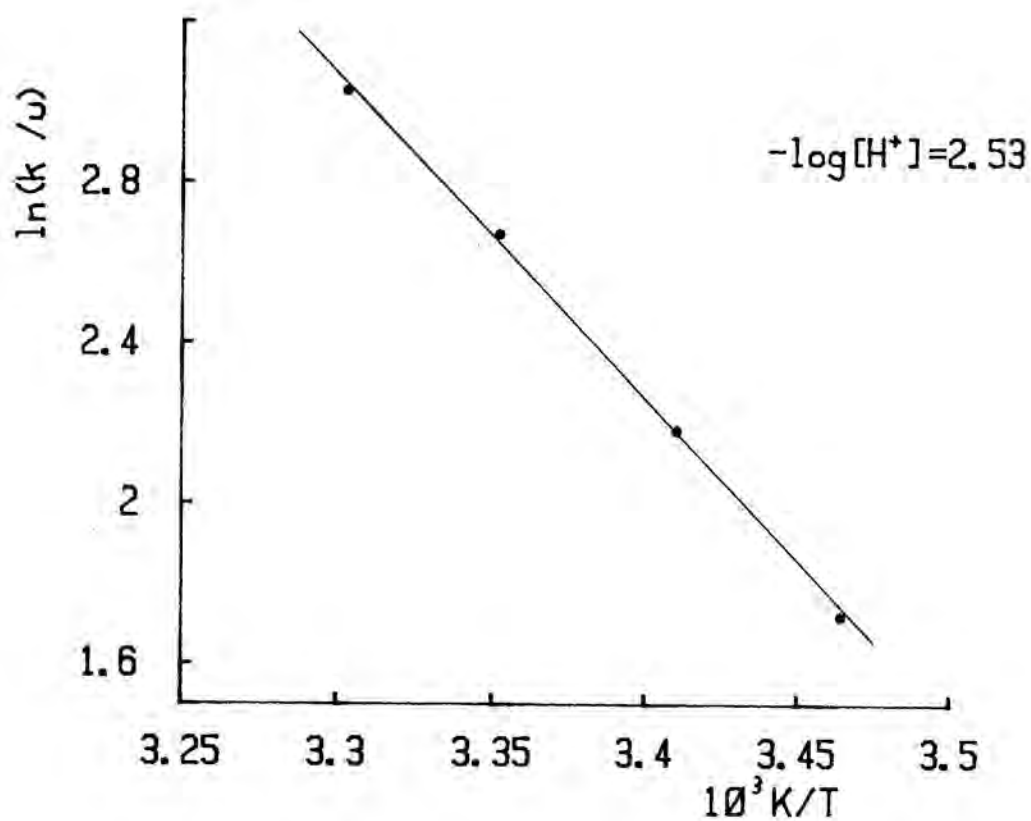


figura 7.2.

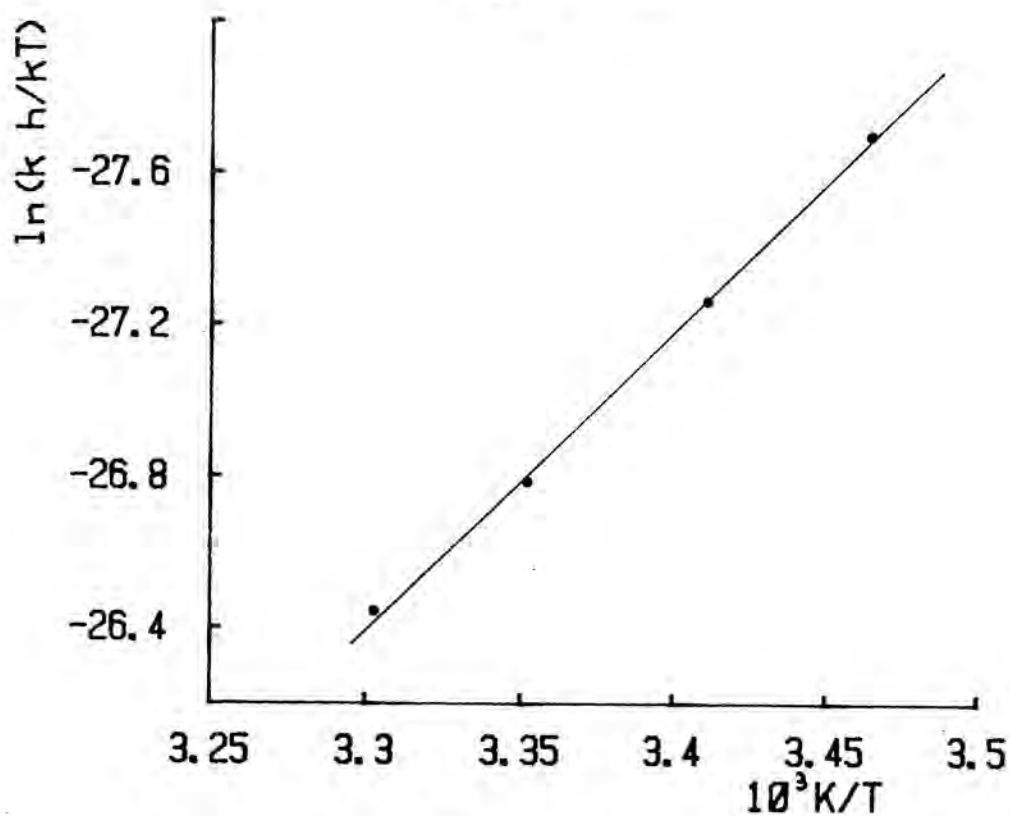


figura 7.3.



### 7.3.2.2. Entalpía y entropía de activación

Asimismo a partir de las constantes de velocidad a las distintas temperaturas de trabajo, podemos establecer el valor de las magnitudes termodinámicas de activación, utilizando la ecuación

$$\ln \frac{kh}{k_B T} = \Delta S^\ddagger/R - \Delta H^\ddagger/RT \quad /7.12/$$

deducida a partir de la teoría de las velocidades absolutas.

Como se desprende de dicha ecuación, de la representación gráfica de  $\ln kh/k_B T$  frente al inverso de la temperatura absoluta (figura 7.3) podemos obtener la entropía y entalpía de activación a partir de la ordenada en el origen (a) y de la pendiente (b), respectivamente. Los valores transformados se encuentran en la tabla 7.8.

A partir del ajuste lineal se obtiene que  $a = -0.509$  y  $b = 7846$  a partir de los cuales:

$$\begin{aligned} \Delta H^\ddagger &= -bR = 15.59 \text{ Kcal/mol} \\ &= 65.24 \text{ Kcal/mol} \\ \Delta S^\ddagger &= aR = -1.01 \text{ cal/K mol} \\ &= -4.23 \text{ J/K mol} \end{aligned}$$

### 7.3.3. Efecto de la fuerza iónica

La reacción de formación del complejo Oxitetraciclina-vanadio (IV) implica la interacción de una especie iónica, el catión V(IV), y la molécula de Oxitetraciclina de la que en principio se desconoce la forma en que se encuentra en las condiciones de trabajo.

La ecuación que relaciona la constante de velocidad con la fuerza iónica de la disolución de un proceso químico en el que intervienen dos especies iónicas se escribe como:

$$\log k = \log k_o + 1.02 z_A z_B \frac{I^{1/2}}{1 + I^{1/2}}$$

Una forma más aproximada en la que no se tiene en cuenta el tamaño de los iones, aplicable a disoluciones de electrolito muy diluídas, es:

$$\log k = \log k_o + 1.02 z_A z_B \sqrt{I} \quad /7.13/$$

Si la reacción involucra una especie iónica y una polar, es decir, se trata de una reacción ión-dipolo, la ecuación que se debe cumplir es:

$$\begin{aligned} \log k &= \log k_o + (b_A + b_B - b_{\#}) I = \\ &= \log k_o + b' I \end{aligned} \quad /7.14/$$

En ambas expresiones  $k$  es la constante de velocidad a la fuerza iónica  $I$ , a 25.0°C, siendo  $k_o$  la constante de velocidad a fuerza iónica nula.

Con objeto de estudiar la dependencia de la constante de velocidad con la fuerza iónica de la disolución, se ha calculado el valor de la constante para el proceso directo a  $T=25.0^\circ\text{C}$  y  $\text{pH}=2.52$  en disoluciones en que se ha variado la fuerza iónica desde 0.103 a 0.023 M, mediante la adición conveniente de perclorato sódico, teniendo siempre en cuenta la cantidad de ácido presente en cada caso.

Los valores obtenidos para la constante de velocidad se indican en la tabla 7.9, encontrándose en las tablas 7.10 y 7.11 los correspondientes a  $\sqrt{I}/\log k$  y  $I/\log k$ . Las figuras 7.4 y 7.5 muestran la correspondiente representación gráfica.

Como puede observarse, las constantes de velocidad varían de una forma muy suave, al variar la fuerza iónica de la disolución, no siendo muy diferentes entre sí para diferentes valores de aquella.

La pendiente que se obtiene al representar  $\log k$  frente a  $\sqrt{I}$  es, como se aprecia en la figura 7.5 muy pequeña, del orden de 0.24. Si se trata e ajustar dicho valor a la pendiente de la ecuación /7.13/, resultaría una localización de cargas fraccionarias en la especie tetraciclínica, lo que carece de sentido e induce

TABLA 7.9.

T=25.0°C  
-log(H<sup>+</sup>)=2.52

<u>I/M</u>	<u>k/u</u>
0.103	14.96
0.083	14.6
0.063	14.3
0.043	13.9
0.023	13.6

TABLA 7.10.

<u>√I/M</u>	<u>log(k/u)</u>
0.321	1.1732
0.288	1.1644
0.251	1.1553
0.207	1.1446
0.152	1.1335

TABLA 7.11.

<u>I/M</u>	<u>log(k/u)</u>
0.103	1.1732
0.083	1.1644
0.063	1.1553
0.043	1.1446
0.023	1.1335

$$k = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

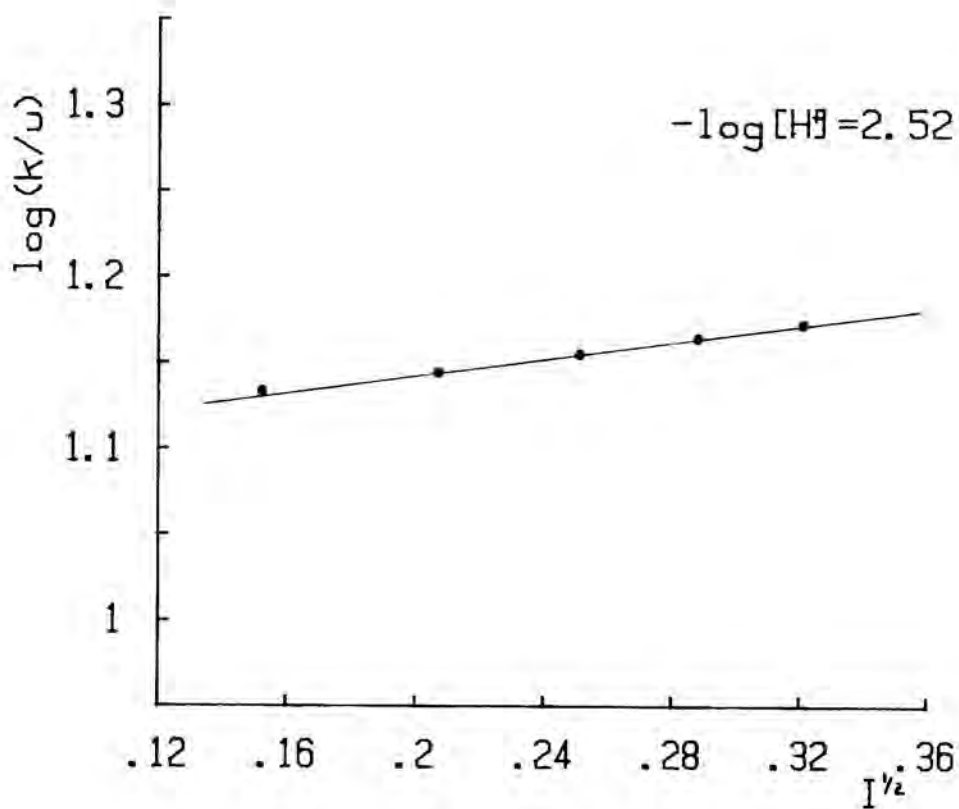


figura 7.4.

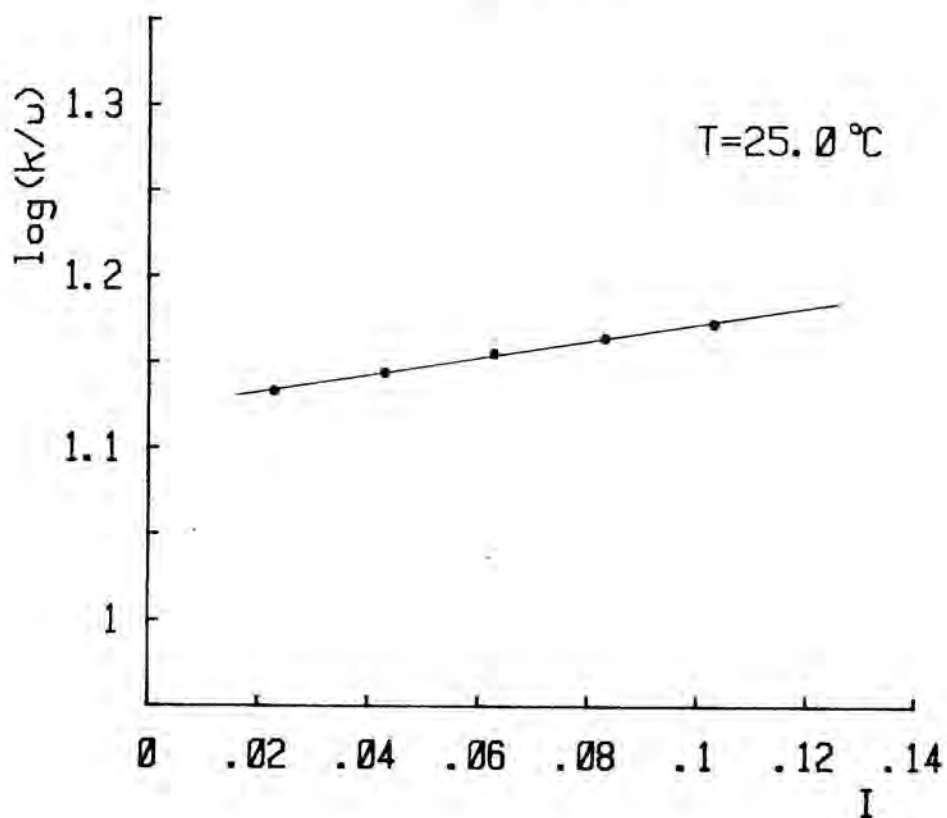


figura 7.5.

a suponer que las interacciones correspondientes se ajusten mejor a una reacción de tipo ión-dipolo.

De la recta  $\log k$  frente a  $I$  puede encontrarse el valor de  $b'$ , resultando de 0.50, lo cual indica un aumento de la velocidad con la fuerza iónica al ser  $b'I$  un término aditivo.

#### 7.3.4. Efecto de la constante dieléctrica

En las reacciones en que los reactivos presentan interacciones electrostáticas entre ellos influye de forma importante en la velocidad del proceso, la variación de la constante dieléctrica del medio.

Como se indica en el capítulo 2, las reacciones en las que intervienen iones y moléculas polares tienen una dependencia de la constante de velocidad con la naturaleza del disolvente dada en primera aproximación por la ecuación:

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{z_A e \mu_B \cos \theta}{D r^2 k_B T} \quad /7.15/$$

donde  $k_0$  es la constante de velocidad a constante dieléctrica infinita y a fuerza iónica cero,  $z_A$  la carga del ión positivo,  $\mu_B$  el momento dipolar permanente de la molécula,  $D$  la constante dieléctrica del medio y  $r$  la distancia mínima de aproximación, dando  $\theta$  la orientación relativa con que se acercan los reactivos.

La reacción Oxitetraciclina-vanadio (IV), al igual que se hará con los demás complejos, se ha estudiado en medios de distinta constante dieléctrica, utilizando como disolvente mezclas en proporciones distintas de etanol-agua, hasta una disolución con aproximadamente el 60% de etanol.

Si el ángulo está comprendido entre  $90^\circ < \theta < 180^\circ$ , la dependencia de la velocidad con la constante dieléctrica del disolvente, es tal que en el caso de iones positivos, a medida que disminuye esta última la constante de velocidad aumenta.

En la tabla 7.12 se dan los valores de la constante de velocidad a  $25.0^\circ\text{C}$  y  $\text{pH}=2.47$  para las distintas mezclas etanol-agua, con las que se ha trabajado, junto con su correspondiente constante

TABLA 7.12.

T = -25.0°C

pH = 2.47

<u>% etanol</u>	<u>D</u>	<u>k/u</u>
0	78.5	10.2
9.3	73.2	11.9
19.0	67.5	14.5
29.1	61.5	17.5
39.6	55.3	19.7
50.9	48.7	20.3

TABLA 7.13.

<u>1/D</u>	<u>ln k/u</u>
1.273 10 <sup>-2</sup>	2.3224
1.367 10 <sup>-2</sup>	2.4765
1.482 10 <sup>-2</sup>	2.6741
1.636 10 <sup>-2</sup>	2.8622
1.807 10 <sup>-2</sup>	2.9806
2.054 10 <sup>-2</sup>	3.0106

$$t_0 = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

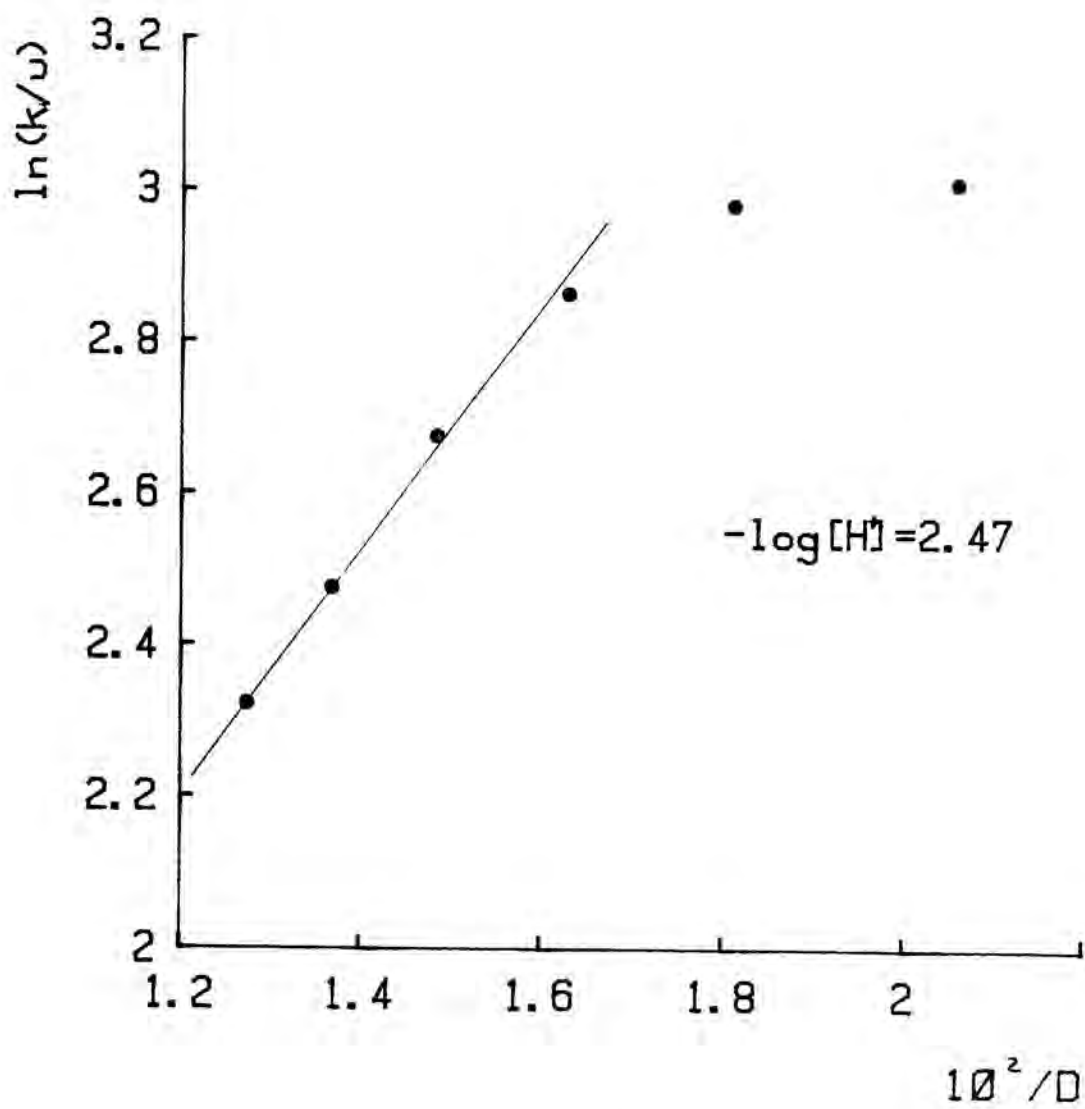


figura 7.6.

dieléctrica. La figura 7.6 muestra gráficamente la dependencia de  $\ln k$  frente a  $1/D$  según los valores de la tabla 7.13.

La dependencia de  $\ln k$  frente a  $1/D$  presenta una linealidad para las mezclas con bajo contenido de alcohol, desviándose después el comportamiento previsto.

Ajustando a una recta los primeros valores, se obtiene un valor de 0.37 para la ordenada en el origen y de 154 para la pendiente. De ello se deduce que  $k_0 = 1.45 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$  a constante dieléctrica infinita.

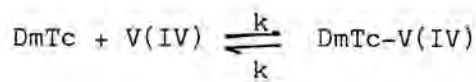
Según la ecuación, la pendiente puede proporcionar una medida del valor del momento dipolar de la molécula.



8. TRATAMIENTO CINETICO DEL  
COMPLEJO DmTc-VO<sup>2+</sup>

### 8.1. ECUACION DE VELOCIDAD

Como se ha visto anteriormente el proceso de formación del complejo  $\text{DmTc-VO}^{2+}$  puede escribirse como:



de forma que la velocidad de aparición del complejo viene dada por:

$$v = k \text{V(IV)}^\alpha (\text{DmTc})^\beta - k_- (\text{V-DmTc})^\gamma$$

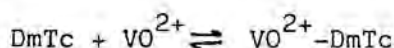
### 8.2. ORDENES DE REACCION

Para obtener los valores de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  se han medido, como en caso de la Oxitetraclina y tal como se procederá para con los demás ligandos, la velocidad de reacción a tiempo cero.

En las tablas (8.1) y (8.3) se encuentran los valores obtenidos de las velocidades iniciales para diferentes concentraciones de los reactivos, mientras que en las tablas (8.2) y (8.4) se encuentran los órdenes parciales correspondientes al vanadio (IV) y Demetilclorotetraciclina. Los valores medios encontrados son 1.04 para el vanadio (IV) y 1.03 para el ligando, lo cual permite admitir como igual a la unidad el valor de cada uno de los órdenes parciales respecto a cada reactivos.

### 8.3. CONSTANTES DE VELOCIDAD

Como ya se ha visto, la ecuación que se plantea para el caso de la reacción entre Demetilclorotetraciclina y vanadio (IV) es del tipo:



Las expresiones de la ecuación de velocidad convenientemente integradas se dan en el capítulo 7.

TABLA 8.1.

pH=2.50

T=25.0°C

I=0.1 M

$(DmTc)=5.668 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=2.900 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})_2=5.848 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})_3=8.076 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})_4=1.104 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Muestra

$\theta_{v_o}$

1.1

$7.45 \cdot 10^{-3}$

1.2

$7.66 \cdot 10^{-3}$

1.3

$7.70 \cdot 10^{-3}$

1.4

$7.32 \cdot 10^{-3}$

1.5

$7.28 \cdot 10^{-3}$

2.1

$1.55 \cdot 10^{-2}$

2.2

$1.49 \cdot 10^{-2}$

2.3

$1.49 \cdot 10^{-2}$

2.4

$1.52 \cdot 10^{-2}$

2.5

$1.52 \cdot 10^{-2}$

3.1

$2.11 \cdot 10^{-2}$

3.2

$2.13 \cdot 10^{-2}$

3.3

$2.09 \cdot 10^{-2}$

3.4

$2.09 \cdot 10^{-2}$

3.5

$2.11 \cdot 10^{-2}$

4.1

$2.97 \cdot 10^{-2}$

4.2

$2.99 \cdot 10^{-2}$

4.3

$2.97 \cdot 10^{-2}$

TABLA 8.2.

Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$
1.1 2.1	1.04	1.3 3.3	0.97	2.1 3.1	0.96
2.2	0.99	3.4	0.97	3.2	0.98
2.3	0.99	3.5	0.98	3.3	0.93
2.4	1.02	4.1	1.01	3.4	0.93
2.5	1.02	4.2	1.01	3.5	0.96
3.1	1.01	4.3	1.01	4.1	1.02
3.2	1.02	1.4 2.1	1.07	4.2	1.03
3.3	1.00	2.2	1.01	4.3	1.02
3.4	1.00	2.3	1.01	2.2 3.1	1.08
3.5	1.01	2.4	1.04	3.2	1.11
4.1	1.03	2.5	1.04	3.3	1.05
4.2	1.04	3.1	1.03	3.4	1.05
4.3	1.03	3.2	1.04	3.5	1.08
1.2 2.1	1.04	3.3	1.02	4.1	1.08
2.2	0.95	3.4	1.02	4.2	1.09
2.3	0.95	3.5	1.03	4.3	1.08
2.4	0.98	4.1	1.05	2.3 4.1	1.08
2.5	0.98	4.2	1.05	3.2	1.11
3.1	0.99	4.3	1.05	3.3	1.05
3.2	1.00	1.5 2.1	1.08	3.4	1.05
3.3	0.98	2.2	1.02	3.5	1.08
3.4	0.98	2.3	1.02	4.1	1.08
3.5	0.99	2.4	1.05	4.2	1.09
4.1	1.01	2.5	1.05	4.3	1.08
4.2	1.02	3.1	1.04	2.4 3.1	1.02
4.3	1.02	3.2	1.05	3.2	1.05
1.3 2.1	1.00	3.3	1.03	3.3	0.99
2.2	0.94	3.4	1.03	3.4	0.99
2.3	0.94	3.5	1.04	3.5	1.02
2.4	0.97	4.1	1.05	4.1	1.05
2.5	0.97	4.2	1.06	4.2	1.06
3.1	0.98	4.3	1.05	4.3	1.05
3.2	0.99	2.1 3.1	0.96	2.5 3.1	1.02

TABLA 8.2 bis

Muestras	$\alpha$
2.5 3.2	1.05
3.3	0.99
3.4	0.99
3.5	1.02
4.1	1.05
4.2	1.06
4.3	1.05
3.1 4.1	1.09
4.2	1.11
4.3	1.09
3.2 4.1	1.06
4.2	1.08
4.3	1.06
3.3 4.1	1.12
4.2	1.14
4.3	1.12
3.4 4.1	1.12
4.2	1.14
4.3	1.12
3.5 4.1	1.09
4.2	1.11
4.3	1.09

TABLA 8.3.

pH=2.50

T=25.0°C

I=0.1 M

$(VO^{2+})=1.128 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

$(DmTc)=1.412 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(DmTc)_2=1.931 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(DmTc)_3=5.801 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Muestra

$\theta_{v_o}$

1.1	$7.38 \cdot 10^{-3}$
1.2	$7.68 \cdot 10^{-3}$
1.3	$7.59 \cdot 10^{-3}$
1.4	$7.79 \cdot 10^{-3}$
1.5	$7.85 \cdot 10^{-3}$
2.1	$1.06 \cdot 10^{-2}$
2.2	$1.07 \cdot 10^{-2}$
2.3	$1.05 \cdot 10^{-2}$
2.4	$1.09 \cdot 10^{-2}$
2.5	$1.05 \cdot 10^{-2}$
2.6	$1.07 \cdot 10^{-2}$
3.1	$1.53 \cdot 10^{-2}$
3.2	$1.66 \cdot 10^{-2}$
3.3	$1.65 \cdot 10^{-2}$
3.4	$1.58 \cdot 10^{-2}$
3.5	$1.63 \cdot 10^{-2}$
3.6	$1.63 \cdot 10^{-2}$
3.7	$1.67 \cdot 10^{-2}$

TABLA 8.4.

Muestras	3	Muestras	3	Muestras	3			
1.1	2.1	1.16	1.3	3.1	1.07	1.5	3.7	1.04
	2.2	1.19		3.2	1.10	2.1	3.1	0.88
	2.3	1.13		3.3	1.06		3.2	1.08
	2.4	1.25		3.4	1.01		3.3	1.06
	2.5	1.13		3.5	1.05		3.4	0.96
	2.6	1.19		3.6	1.05		3.5	1.03
	3.1	1.00		3.7	1.08		3.6	1.03
	3.2	1.11	1.4	2.1	0.98		3.7	1.09
	3.3	1.10		2.2	1.01	2.2	3.1	0.86
	3.4	1.04		2.3	0.95		3.2	1.05
	3.5	1.09		2.4	1.07		3.3	1.04
	3.6	1.09		2.5	0.95		3.4	0.94
	3.7	1.12		2.6	1.01		3.5	1.01
1.2	2.1	1.03		3.1	0.93		3.6	1.01
	2.2	1.06		3.2	1.04		3.7	1.07
	2.3	1.00		3.3	1.03	2.3	3.1	0.90
	2.4	1.12		3.4	0.97		3.2	1.10
	2.5	1.00		3.5	1.01		3.3	1.09
	2.6	1.06		3.6	1.01		3.4	0.98
	3.1	0.95		3.7	1.05		3.5	1.06
	3.2	1.06	1.5	2.1	0.96		3.6	1.06
	3.3	1.05		2.2	0.99		3.7	1.11
	3.4	0.99		2.3	0.93	2.4	3.1	0.81
	3.5	1.03		2.4	1.05		3.2	1.01
	3.6	1.03		2.5	0.93		3.3	1.00
	3.7	1.07		2.6	0.99		3.4	0.89
1.3	2.1	1.07		3.1	0.92		3.5	0.97
	2.2	1.10		3.2	1.03		3.6	0.97
	2.3	1.04		3.3	1.02		3.7	1.02
	2.4	1.16		3.4	0.96	2.5	3.1	0.90
	2.5	1.04		3.5	1.00		3.2	1.10
	2.6	1.10		3.6	1.00		3.3	1.09

TABLA 8.4. bis

Muestras	$\beta$
2.5 3.4	0.98
3.5	1.06
3.6	1.06
3.7	1.11
2.6 3.1	0.86
3.2	1.05
3.3	1.04
3.4	0.94
3.5	1.01
3.6	1.01
3.7	1.07



Como la Demetilclorotetraciclina no sufre ninguna reacción de degradación en disolución, el cálculo de la concentración inicial de ligando se realiza directamente a partir de los valores obtenidos por pesada.

### 8.3.1. Efecto de la acidez del medio

Los valores de la constante de velocidad aumentan a medida que la acidez disminuye (tabla 8.5), apreciándose como puede observarse en la figura (8.1) una linealidad muy aceptable entre  $\log k$  y  $\log (H^+)$ , lo cual permite admitir una dependencia lineal del logaritmo de la constante de velocidad frente al logaritmo de la concentración de protones, tal que:

$$\log k = S \log (H^+) + b$$

La pendiente de la recta resulta ser de  $-1.06$ , tal que en primera aproximación para tiempos cortos de reacción la relación de la constante de velocidad con la concentración de protones será del tipo:

$$\log k = - \log (H^+) + b$$

### 8.3.2. Efecto de la temperatura

Asimismo se determinan las constantes de velocidad a distintas temperaturas (tabla 8.6) a una concentración de protones fija ( $(H^+) = 10^{-2.25}$ ) manteniendo a su vez constantes el resto de magnitudes susceptibles de variación.

El valor del coeficiente de temperatura que se obtiene es de 2.5, muy semejante al encontrado anteriormente.

#### 8.3.2.1. Energía de activación. Factor preexponencial

Haciendo uso de la ecuación /7.11/ y representando en condiciones de acidez constante el logaritmo neperiano de la constante

TABLA 8.5.

T=25.2°C

I=0.1 M

<u><math>-\log((H^+)/M)</math></u>	<u>k/u</u>	<u><math>\log(k/u)</math></u>
2.01	3.85	0.5855
2.25	6.90	0.8388
2.55	14.0	1.1461
2.85	31.1	1.4955
3.13	60.0	1.7782

TABLA 8.6.

$-\log(H^+) = 2.25$

<u>T/K</u>	<u>k/u</u>
293.4	4.3
298.4	6.9
303.2	10.5

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

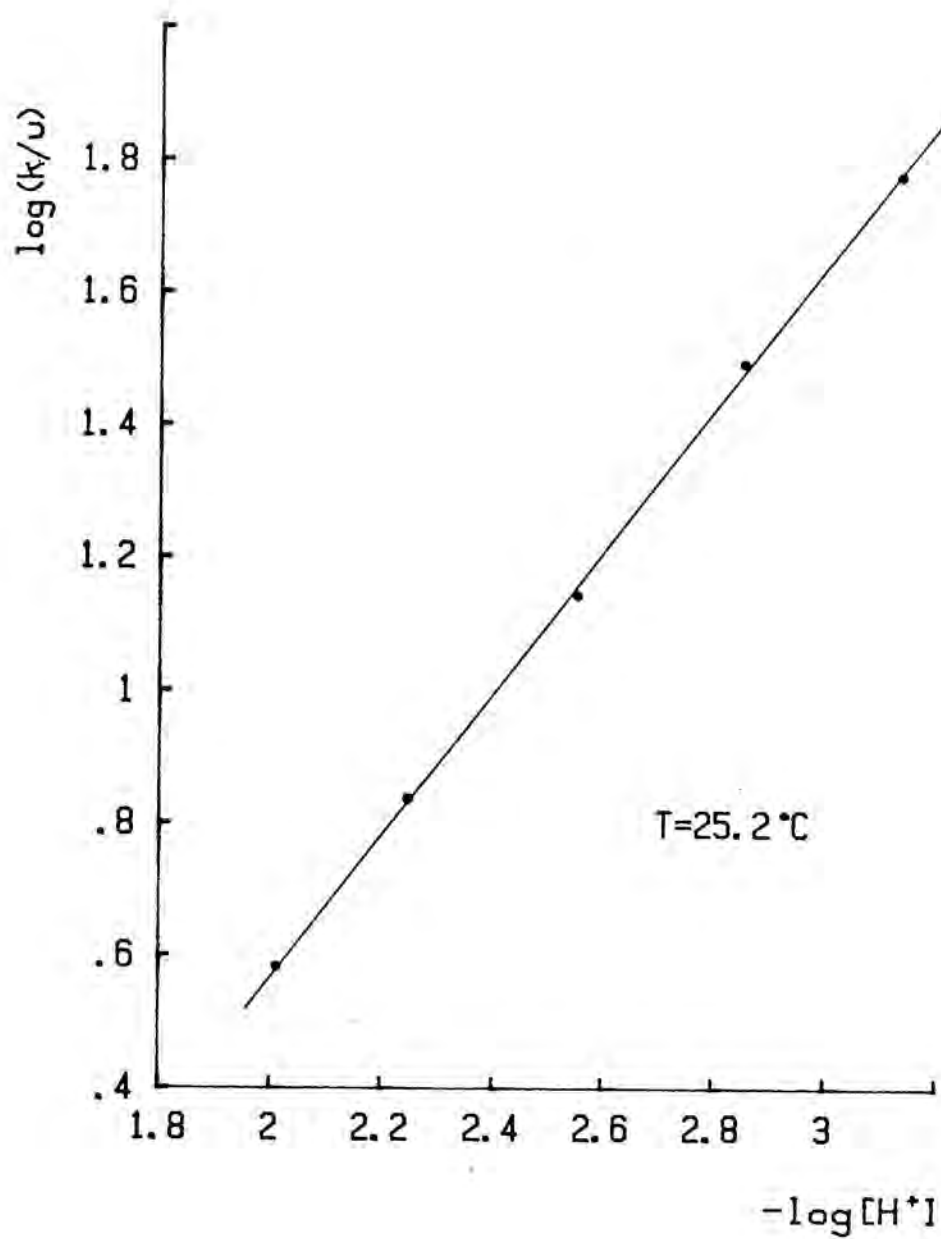


figura 8.1.

de velocidad frente al inverso de la temperatura absoluta (fig.8.2), cuyos valores se encuentran en la tabla (8.7), se obtiene:

$$\text{ordenada en el origen} = 29.44$$

$$\text{pendiente} = - 8210$$

que corresponden a :

$$A = 6.1 \cdot 10^{12} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

$$E_A^\# = 68.26 \text{ KJ/mol}$$

$$= 16.31 \text{ Kcal/mol}$$

### 8.3.2.2. Entalpía y entropía de activación

Las magnitudes termodinámicas de activación se calculan utilizando la relación básica /7.12/ que proporciona la teoría de las velocidades absolutas.

Los valores transformados se encuentran en la tabla (8.8), y la correspondiente representación lineal en la figura (8.3). La pendiente de la recta, obtenida por mínimos cuadrados, es de 7911 y la ordenada en el origen -1.02. Valores a los cuales les corresponden:

$$\Delta S^\# = -2.03 \text{ cal/K mol}$$

$$\Delta H^\# = 65.8 \text{ KJ/mol}$$

$$= 15.7 \text{ Kcal/mol}$$

### 8.3.3. Efecto de la fuerza iónica

Como la formación del complejo entre la Demetilclorotetraciclina y el vanadio (IV) implica la interacción de por lo menos una especie cargada eléctricamente, la reacción se verá afectada por la fuerza iónica de la disolución en mayor o menor extensión, según sea la forma en que se encuentre en dicha disolución la especie tetraciclínica en las condiciones de trabajo.

Para estudiar la dependencia de la constante de velocidad con la fuerza iónica de la disolución, se han determinado a 25.0°C

TABLA 8.7.

$\log(H^+) = 2.25$

<u>K/T</u>	<u><math>\ln(k/u)</math></u>
$3.409 \cdot 10^{-3}$	1.4493
$3.352 \cdot 10^{-3}$	1.9036
$3.299 \cdot 10^{-3}$	2.3523

TABLA 8.8.

<u>K/T</u>	<u><math>\ln(kh/k_B T)</math></u>
$3.409 \cdot 10^{-3}$	-27.9920
$3.352 \cdot 10^{-3}$	-27.5266
$3.299 \cdot 10^{-3}$	-27.1208

$$u = \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$$

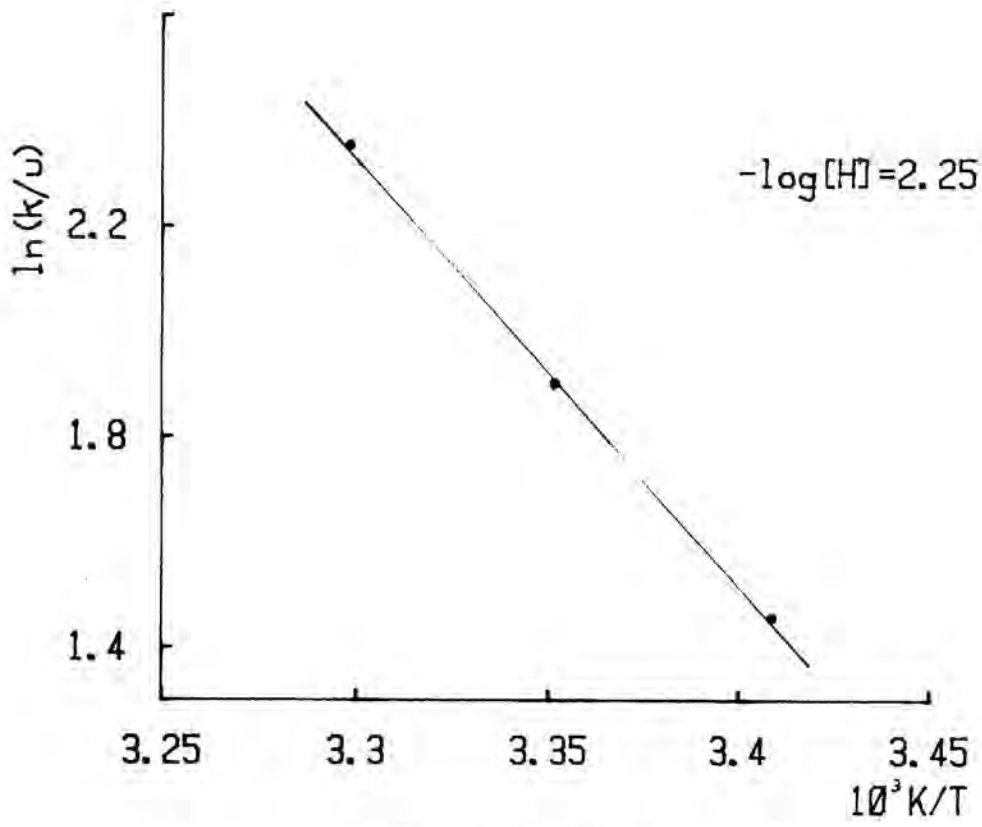


figura 8.2.

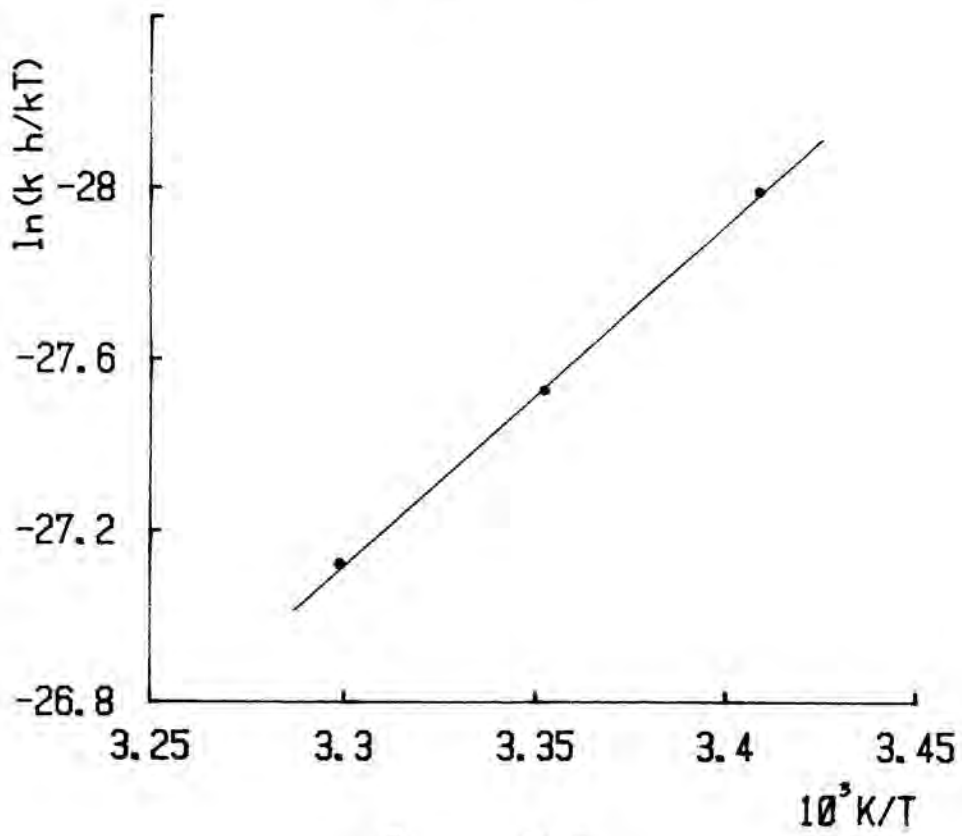


figura 8.3.

y  $-\log(\text{H}^+) = 2.52$ , las constantes de velocidad a distintas fuerzas iónicas (tabla 8.9). Los valores de fuerza iónica de la disolución debida a la sal han sido corregidos teniendo en cuenta los efectos iónicos del ácido presente en cada experiencia.

Al aplicar la ecuación /7.13/ se encuentra que la pendiente es muy pequeña como puede apreciarse en la figura (8.4), tal que permite descartar, que la DmTc se encuentre en forma iónica en las condiciones de trabajo.

Al ajustar los datos experimentales a la ecuación correspondiente a reacción tipo ión-dipolo /7.14/, se encuentra un valor de 13.5 para  $k_0$  y 0.08 para  $b'$ , siendo la figura (8.5) la representación gráfica correspondiente. Aunque el valor de la pendiente es ligeramente positivo, lo que equivale a decir que un aumento de la fuerza iónica incrementa la velocidad, la alternancia de valores impide dar un pronóstico sobre la forma exacta en que la fuerza iónica de la disolución afectará a la velocidad del proceso, aunque si puede asegurarse que de una u otra forma, esta influencia será pequeña.

#### 8.3.4. Efecto de la constante dieléctrica

En las reacciones en las que intervienen iones y moléculas polares la dependencia de la constante e velocidad de una reacción con la naturaleza del disolvente, se expresa de forma aproximada por la ecuación /7.15/.

En la tabla (8.12) se presentan los valores obtenidos de constante de velocidad para cada una de las constantes dieléctricas de trabajo. Como era previsible a partir de la ecuación, un aumento de la constante dieléctrica provoca una disminución de la constante de velocidad, indicando con ello que la aproximación entre especies reactivas se hace en el sentido favorable ( $90^\circ < \theta < 180^\circ$ ).

La dependencia de  $\ln k$  frente a  $1/D$  (fig.8.6) presenta una linealidad hasta mezclas en que la proporción de etanol es de un 30%. Ajustando aquellos puntos que cumplen dicha condición se obtiene un valor de 153 para la pendiente y 0.53 para la ordenada en el origen. De lo que puede deducirse que a  $25.0^\circ\text{C}$  en un medio de constante dieléctrica infinito a  $\text{pH}=2.47$  y fuerza iónica 0.1 M el valor de  $k_0$  sería de 1.7 aproximadamente.

TABLA 8.9.

$$-\log(\text{H}^+) = 2.52$$

<u>I/M</u>	<u>k/u</u>
0.103	13.6
0.083	14.0
0.063	13.8
0.043	13.5

TABLA 8.10.

<u><math>\sqrt{I}</math></u>	<u><math>\log(k/u)</math></u>
0.321	1.1335
0.288	1.1461
0.251	1.1399
0.207	1.1305

TABLA 8.11.

<u>I/M</u>	<u><math>\log(k/u)</math></u>
0.103	1.1335
0.083	1.1461
0.063	1.1399
0.043	1.1305

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$



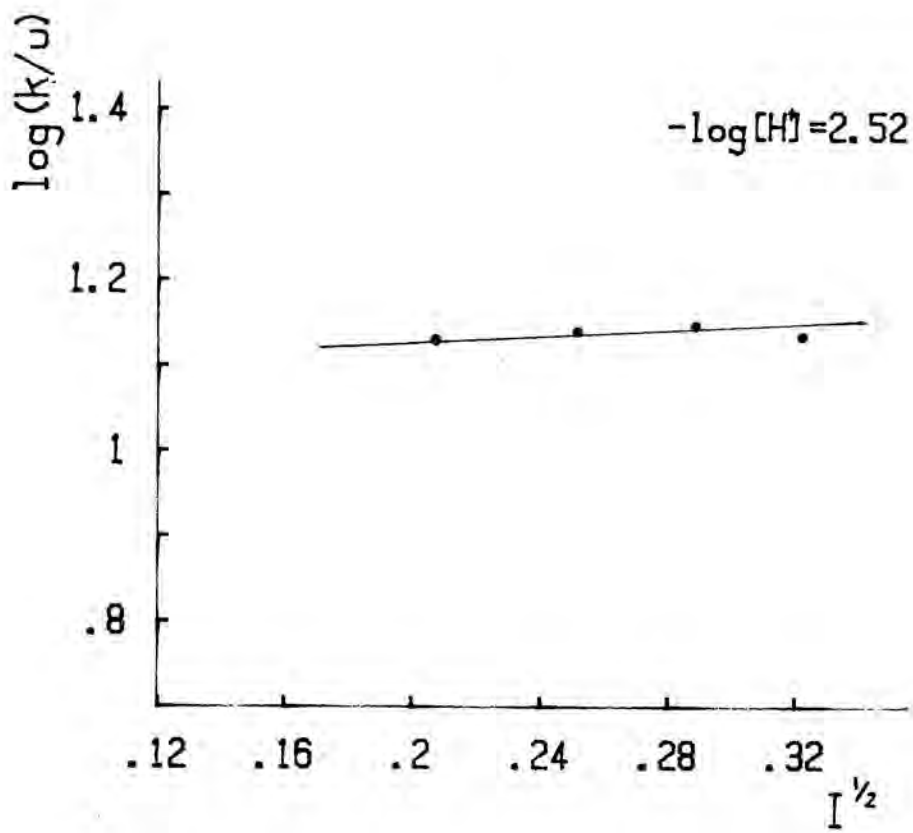


figura 8.4.

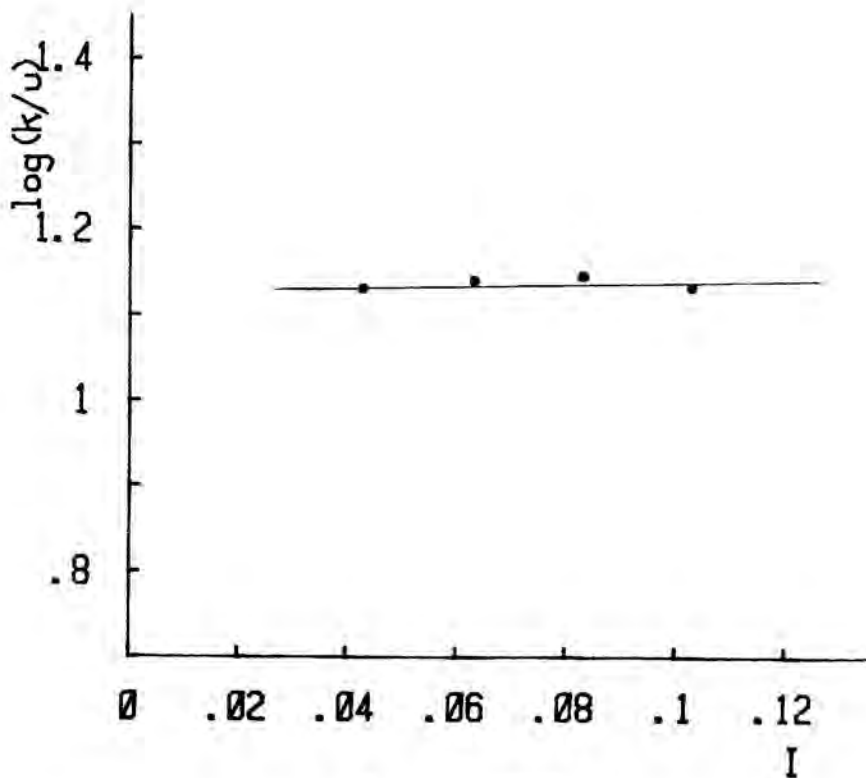


figura 8.5.

TABLA 8.12.

$$-\log(H^+) = 2.47$$

<u>% etanol</u>	<u>D</u>	<u>k/u</u>
0	78.5	11.9
9.3	73.2	13.9
19	67.5	16.4
29.1	61.5	20.5
39.6	55.3	21.7
50.9	48.7	25.8
58.9	43.9	30.6

TABLA 8.13.

<u>1/D</u>	<u>ln(k/u)</u>
$1.273 \cdot 10^{-2}$	2.4765
$1.367 \cdot 10^{-2}$	2.6319
$1.482 \cdot 10^{-2}$	2.7973
$1.626 \cdot 10^{-2}$	3.0204
$1.807 \cdot 10^{-2}$	3.0773
$2.054 \cdot 10^{-2}$	3.2504
$2.276 \cdot 10^{-2}$	3.4210

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

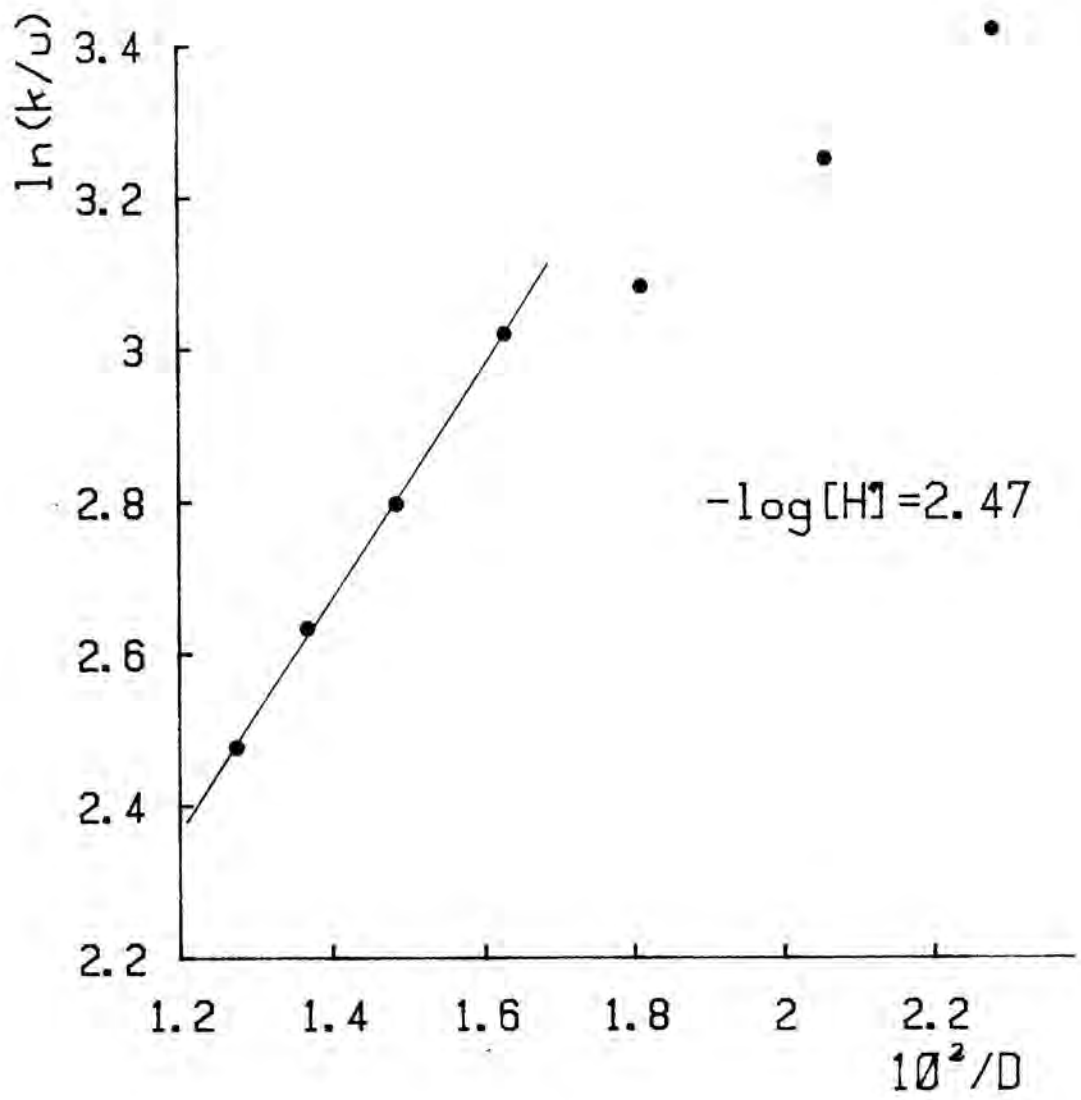
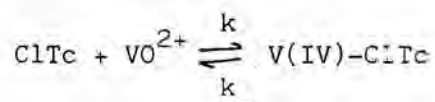


figura 8.6.

9. TRATAMIENTO CINETICO DEL  
COMPLEJO ClTc-VO<sup>2+</sup>

### 9.1. ECUACION DE VELOCIDAD

Análogamente a los procesos anteriores estudiados, la formación del complejo entre la Clorotetraciclina y el vanadio (IV) puede escribirse en principio como un proceso de equilibrio:



por lo que la ecuación empírica de velocidad de reacción puede expresarse como:

$$v = \frac{d(\text{V(IV)-ClTc})}{dt} = k (\text{V(IV)})^\alpha (\text{ClTc})^\beta - k_- (\text{V(IV)-ClTc})^\gamma$$

### 9.2. ORDENES DE REACCION

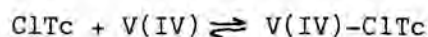
Para establecer los órdenes parciales se recurre al método ya citado de la medida de las velocidades de reacción a tiempo cero.

Una vez obtenida la magnitud relacionada con las velocidades iniciales ( $\Theta v_0$ ), tablas (9.1) y (9.3), es inmediato deducir los órdenes de reacción a partir de la ya conocida relación logarítmica.

Según se observa en las tablas (9.2) y (9.4), los valores medios de los órdenes de reacción respecto al ligando y al ión metálico son de 1.01 y 1.03 respectivamente, por lo que se toman los órdenes parciales respecto a cada reactivo como la unidad.

### 9.3. CONSTANTE DE VELOCIDAD

La formación del complejo vanadio (IV)-Clorotetraciclina:



se ajusta a una ecuación de velocidad que corresponde a una reacción reversible de orden dos para el proceso directo y de orden uno

TABLA 9.1.

pH=2.79

I=0.1 M

T=25.0°C

(ClTc)=4.405  $10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>1</sub>=2.513  $10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>=3.129  $10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>3</sub>=4.109  $10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>4</sub>=5.548  $10^{-4}$  M

Muestra

$\sigma_o$

1.1

3.07  $10^{-3}$

1.2

3.15  $10^{-3}$

1.3

3.10  $10^{-3}$

2.1

3.88  $10^{-3}$

2.2

3.95  $10^{-3}$

2.3

3.93  $10^{-3}$

2.4

3.87  $10^{-3}$

2.5

3.93  $10^{-3}$

2.6

3.91  $10^{-3}$

3.1

5.07  $10^{-3}$

3.2

5.08  $10^{-3}$

3.3

5.13  $10^{-3}$

4.1

7.14  $10^{-3}$

4.2

7.12  $10^{-3}$

4.3

7.20  $10^{-3}$

TABLA 9.2.

Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$
1.1 2.1	1.07	1.3 3.3	1.02	2.5 4.2	1.04
2.2	1.15	4.1	1.05	4.3	1.06
2.3	1.13	4.2	1.05	2.6 3.1	0.95
2.4	1.06	4.3	1.06	3.2	0.96
2.5	1.13	2.1 3.1	0.98	3.3	1.00
2.6	1.10	3.2	0.99	4.1	1.04
3.1	1.02	3.3	1.03	4.2	1.05
3.2	1.02	4.1	1.07	4.3	1.07
3.3	1.04	4.2	1.06	3.1 4.1	1.14
4.1	1.07	4.3	1.08	4.2	1.13
4.2	1.06	2.2 3.1	0.92	4.3	1.17
4.3	1.08	3.2	0.92	3.2 4.1	1.13
1.2 2.1	0.95	3.3	0.96	4.2	1.12
2.2	1.03	4.1	1.03	4.3	1.15
2.3	1.01	4.2	1.03	3.3 4.1	1.10
2.4	0.94	4.3	1.05	4.2	1.09
2.5	1.01	2.3 3.1	0.93	4.3	1.05
2.6	0.99	3.2	0.94		
3.1	0.97	3.3	0.98		
3.2	0.97	4.1	1.04		
3.3	0.99	4.2	1.04		
4.1	1.03	4.3	1.06		
4.2	1.03	2.4 3.1	0.99		
4.3	1.04	3.2	1.00		
1.3 2.1	1.02	3.3	1.03		
2.2	1.10	4.1	1.07		
2.3	1.08	4.2	1.06		
2.4	1.01	4.3	1.08		
2.5	1.08	2.5 3.1	0.93		
2.6	1.06	3.2	0.94		
3.1	1.00	3.3	0.98		
3.2	1.00	4.1	1.04		

TABLA 9.3.

T=24.7°C

pH=2.31

I=0.1 M

$(VO^{2+})=1.536 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

$(ClTc)_1=1.559 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(ClTc)_2=2.032 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(ClTc)_3=2.847 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(ClTc)_4=3.664 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Muestra

$\theta_{v_o}$

1.1

$2.10 \cdot 10^{-2}$

1.2

$2.15 \cdot 10^{-2}$

1.3

$2.12 \cdot 10^{-2}$

1.4

$2.08 \cdot 10^{-2}$

2.1

$2.74 \cdot 10^{-2}$

2.2

$2.80 \cdot 10^{-2}$

2.3

$2.77 \cdot 10^{-2}$

2.4

$2.76 \cdot 10^{-2}$

3.1

$3.84 \cdot 10^{-2}$

3.2

$3.90 \cdot 10^{-2}$

3.3

$3.93 \cdot 10^{-2}$

3.4

$3.86 \cdot 10^{-2}$

4.1

$5.10 \cdot 10^{-2}$

4.2

$5.07 \cdot 10^{-2}$

4.3

$5.19 \cdot 10^{-2}$



TABLA 9.4.

Muestras	$\beta$	Muestras	$\beta$	Muestras	$\beta$
1.1 2.1	0.97	1.3 4.3	1.04	2.3 4.3	1.07
2.2	1.05	1.4 2.1	1.01	2.4 3.1	0.99
2.3	1.01	2.2	1.09	3.2	1.03
2.4	1.00	2.3	1.05	3.3	1.05
3.1	0.99	2.4	1.03	3.4	1.00
3.2	1.02	3.1	1.01	4.1	1.05
3.3	1.03	3.2	1.03	4.2	1.04
3.4	1.00	3.3	1.05	4.3	1.08
4.1	1.03	3.4	1.02	3.1 4.1	1.12
4.2	1.02	4.1	1.04	4.2	1.10
4.3	1.05	4.2	1.04	4.3	1.19
1.2 2.1	0.89	4.3	1.06	3.2 4.1	1.06
2.2	0.97	2.1 3.1	1.01	4.2	1.04
2.3	0.93	3.2	1.05	4.3	1.13
2.4	0.91	3.3	1.08	3.3 4.1	1.03
3.1	0.95	3.4	1.02	4.2	1.01
3.2	0.98	4.1	1.06	4.3	1.10
3.3	0.99	4.2	1.05	3.4 4.1	1.10
3.4	0.96	4.3	1.09	4.2	1.08
4.1	1.00	2.2 3.1	0.94	4.3	1.17
4.2	1.00	3.2	0.99		
4.3	1.02	3.3	1.01		
1.3 2.1	0.94	3.4	0.96		
2.2	1.02	4.1	1.02		
2.3	0.98	4.2	1.01		
2.4	0.97	4.3	1.05		
3.1	0.98	2.3 3.1	0.97		
3.2	1.00	3.2	1.02		
3.3	1.01	3.3	1.04		
3.4	0.98	3.4	0.99		
4.1	1.02	4.1	1.04		
4.2	1.01	4.2	1.03		

respecto al inverso, cuya forma integrada y transformada se encuentra en /7.7/ y /7.9/.

La Clorotetraciclina sufre un proceso de degradación en disolución, por lo que su concentración en ésta nunca será la inicial calculada a partir de la pesada. Por este motivo una vez preparadas las disoluciones se dejan termostatar un tiempo suficiente para que alcancen el equilibrio de degradación (cap.5), en cuyo momento a partir de la correspondiente constante la concentración inicial para el proceso cinético es totalmente conocida.

Al comenzar la reacción de formación de complejo, como consecuencia del gasto de ligando que esto supone, es lógico pensar que se alterará el equilibrio de degradación, desplazándose hacia la formación de ligando (sin degradar). Este hecho no se ha tenido en cuenta ya que la velocidad de retrodegradación es mucho menor que la velocidad para el proceso directo de formación de complejo, y puesto que en el cálculo se emplean intervalos de tiempo pequeños, debido a la rapidez de la reacción de formación de complejo, en ellos el posible cambio en la cantidad de ligando procedente de dicho equilibrio es mínima.

Debido a estos hechos la concentración de complejo en el equilibrio se calcula a partir de la constante de equilibrio de formación del complejo, utilizándose como concentración inicial de ligando la correspondiente al equilibrio de degradación.

### 9.3.1. Efecto de la acidez del medio

Se estudia la cinética a diferentes concentraciones de protones, permaneciendo constantes el resto de variables con objeto de determinar el efecto de la acidez del medio sobre la velocidad de reacción.

Como puede observarse en la tabla (9.5) los valores de la constante de velocidad aumentan a medida que disminuye la acidez, lo cual puede apreciarse en la figura (9.1), en la que además se observa que hay una dependencia lineal, entre el logaritmo de la concentración de protones y el valor correspondiente de la constante de velocidad.

TABLA 9.5.

T=25.0°C

I=0.1 M

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>	<u>log(k/u)</u>
2.01	5.1	0.7076
2.31	11.1	1.0453
2.61	22.1	1.3444
2.82	37.0	1.5682
2.98	56.5	1.7520

TABLA 9.6.

-log(H<sup>+</sup>)=2.61

<u>T/K</u>	<u>k/u</u>
293.4	14.1
298.2	22.1
303.3	34.0

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

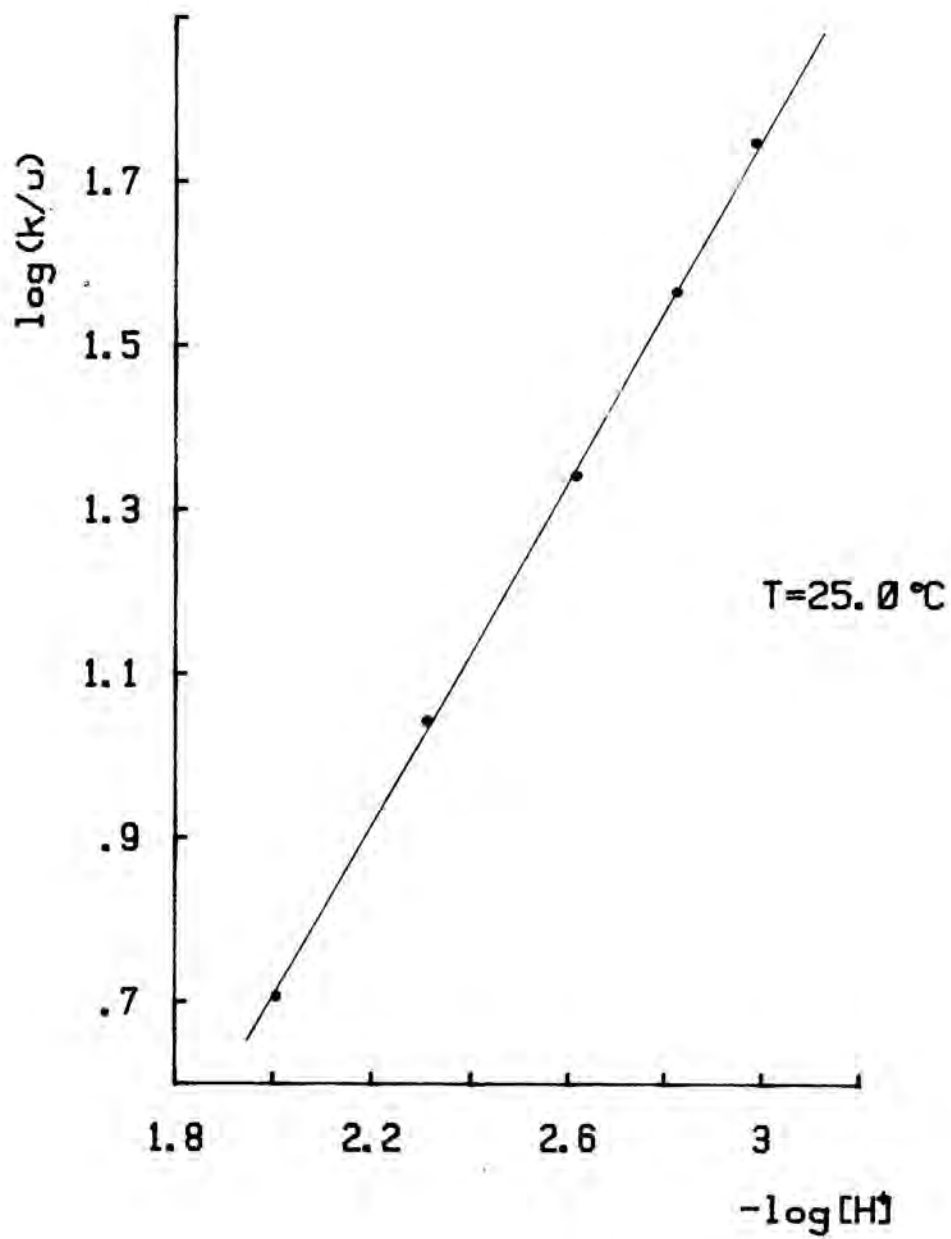


figura 9.1.

tal que si ajustamos los puntos experimentales obtenidos a una recta, por mínimos cuadrados, el valor obtenido a una temperatura de 25,0°C para la pendiente es de -1.06.

Este valor hace suponer una dependencia inversa de orden uno respecto a la concentración de protones para el proceso directo, de manera que:

$$v = k' \frac{(ClTc) (V(IV))}{(H^+)}$$

### 9.3.2. Efecto de la temperatura

A uno de los pH anteriores (pH=2.61), se determinan las constantes de velocidad a diferentes temperaturas (tabla 9.6).

El valor del coeficiente de temperatura obtenido es de 2.4. La reacción aumenta su velocidad aproximadamente en dos veces y media al aumentar 10°C la temperatura.

#### 9.3.2.1. Energía de activación. Factor preexponencial

Para hallar el valor de la energía de activación utilizamos la expresión dada por Arrhenius /7.11/.

Representando a acidez constante  $\ln k$  frente a  $1/T$  (fig.9.2) cuyos valores se encuentran en la tabla (9.7), de la pendiente (p) se obtiene la energía de activación, y a partir de la ordenada en el origen (a), el factor de frecuencia, siendo éstos:

$$a = 29.39$$

$$p = -7845$$

A partir de ellos se obtienen los correspondientes valores de A y  $E_A^\#$  a pH=2.61

$$A = 5.8 \cdot 10^{12} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

$$E_A^\# = 15.6 \text{ Kcal/mol}$$

$$= 65.2 \text{ KJ/mol}$$

TABLA 9.7.

$$-\log(H^+) = 2.61$$

<u>K/T</u>	<u>ln(k/u)</u>
3.409 10 <sup>-3</sup>	2.6462
3.354 10 <sup>-3</sup>	3.0956
3.297 10 <sup>-3</sup>	3.5264

TABLA 9.8.

<u>K/T</u>	<u>ln(kh/k<sub>B</sub>T)</u>
3.354 10 <sup>-3</sup>	-26.7954
3.354 10 <sup>-3</sup>	-26.3622
3.297 10 <sup>-3</sup>	-25.9486

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

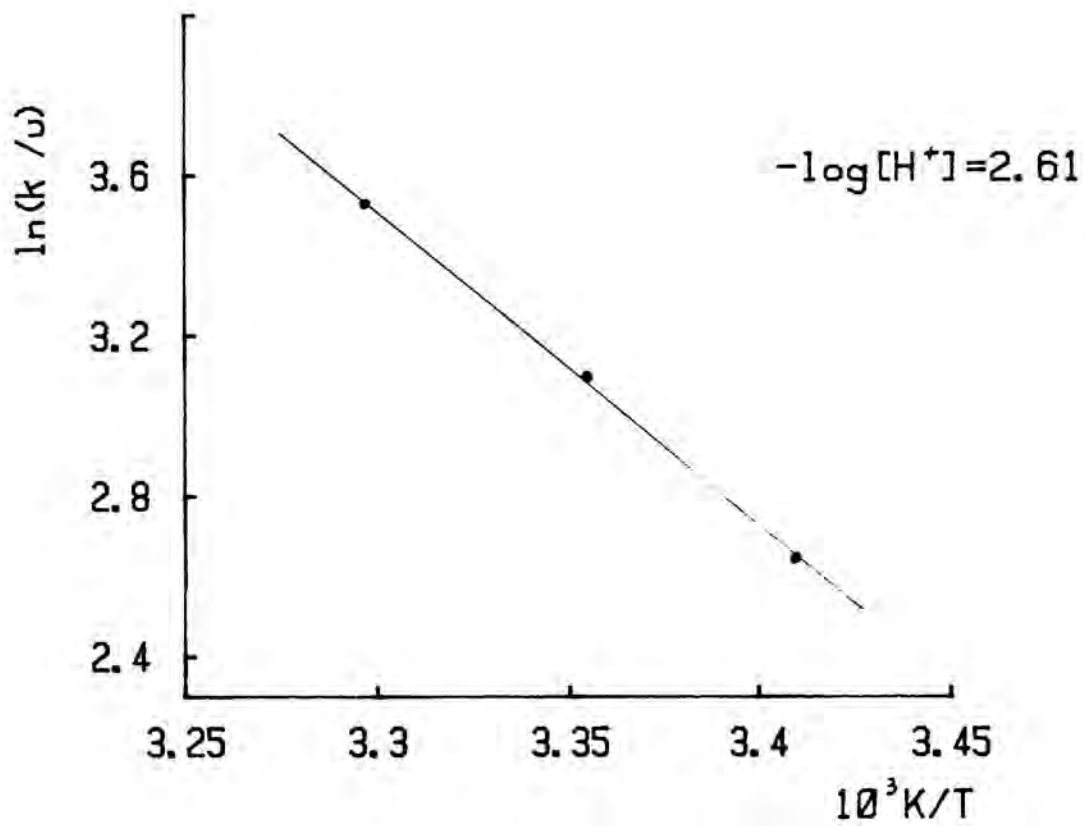


figura 9.2.

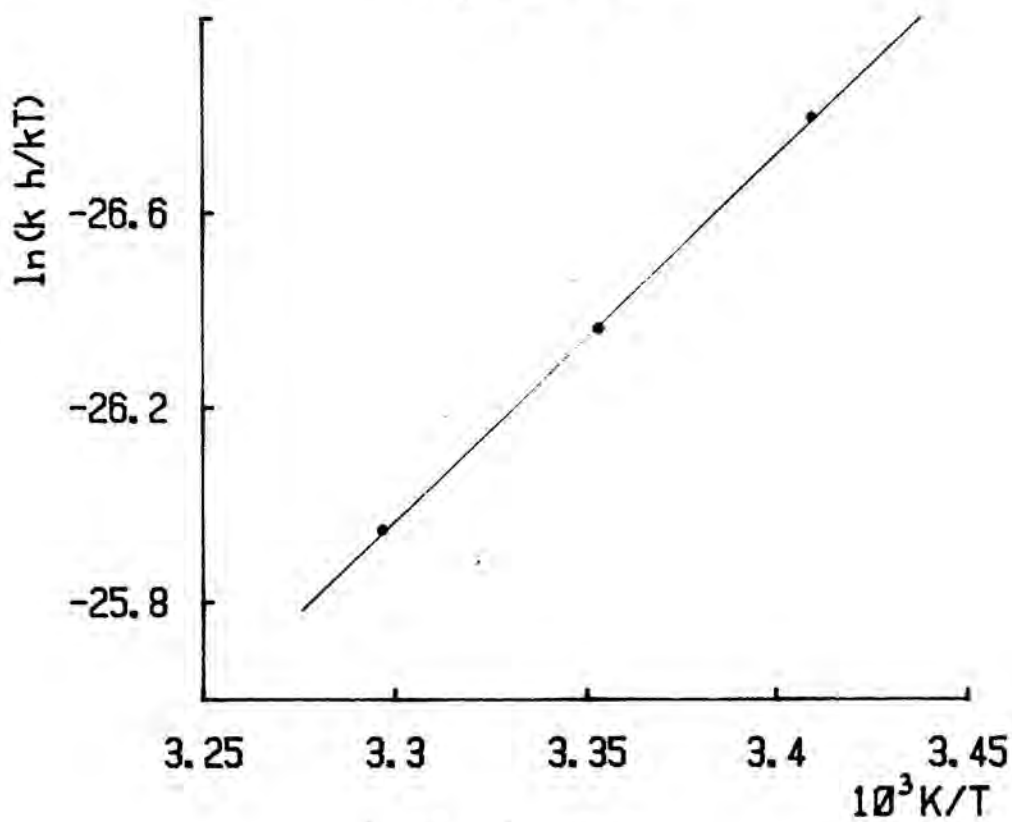


figura 9.3.

### 9.3.2.2. Entalpía y entropía de activación

Las magnitudes termodinámicas de activación se calculan empleando la relación obtenida a partir de la teoría de las velocidades absolutas /7.12/.

Los correspondientes valores transformados se encuentran en la tabla (9.8), siendo su representación gráfica la figura (9.3).

Los valores obtenidos son los siguientes:

$$\text{ordenada origen} = -1.19$$

$$\text{pendiente} = -7510$$

a los que corresponden los siguientes valores de los parámetros de activación:

$$\Delta S^\ddagger = -2.36 \text{ cal/K mol}$$

$$= -9.87 \text{ J/K mol}$$

$$\Delta H^\ddagger = 14.92 \text{ Kcal/mol}$$

$$= 62.44 \text{ KJ/mol}$$

### 9.3.3. Efecto de la fuerza iónica

Para determinar la forma en que la fuerza iónica de la disolución afecta a la velocidad de reacción estudiada, y a su vez tener un dato para determinar el tipo de interacción electrostática que tiene lugar entre los reactivos, a las constantes de velocidad obtenidas a distintas fuerzas iónicas se les aplican las relaciones entre constante de velocidad-fuerza iónica, correspondientes a dos tipos de reacciones posibles en el caso presente, es decir, ión-ión /7.13/, o ión-dipolo /7.14/.

Se ha medido el valor de la constante de velocidad para el proceso directo (tabla 9.9.), a 25.0°C y pH=2.52, variando la fuerza iónica entre 0.103 y 0.023 M mediante la adición conveniente de perclorato sódico. En las tablas (9.10) y (9.11) se presentan los valores transformados aplicables a las ecuaciones anteriores, y en las figuras (9.4) y (9.5) las correspondientes representaciones gráficas.



TABLA 9.9.

$$-\log(\text{H}^+) = 2.52$$

<u>I/M</u>	<u>k/u</u>
0.103	17.8
0.083	17.5
0.063	17.6
0.043	17.2
0.023	17.1

TABLA 9.10.

<u><math>\sqrt{I}</math></u>	<u>log(k/u)</u>
0.321	1.250
0.288	1.243
0.251	1.246
0.207	1.236
0.152	1.233

TABLA 9.11.

<u>I/M</u>	<u>log(k/u)</u>
0.103	1.250
0.083	1.243
0.063	1.246
0.043	1.236
0.023	1.233

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

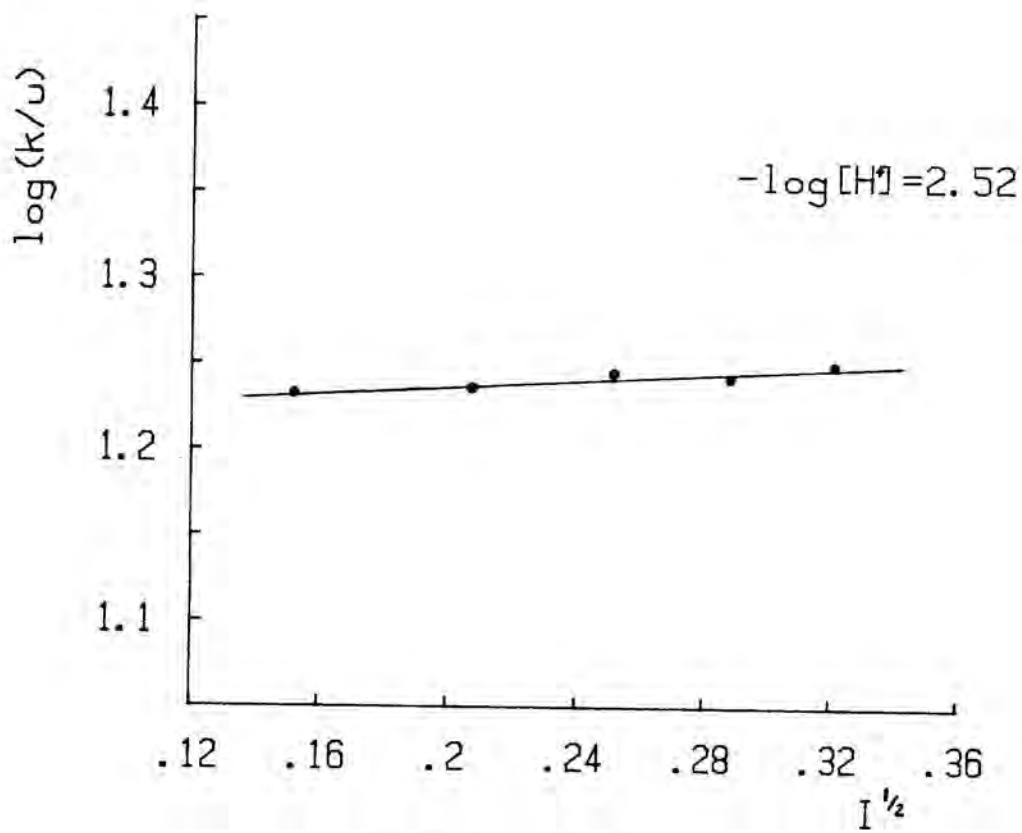


figura 9.4.

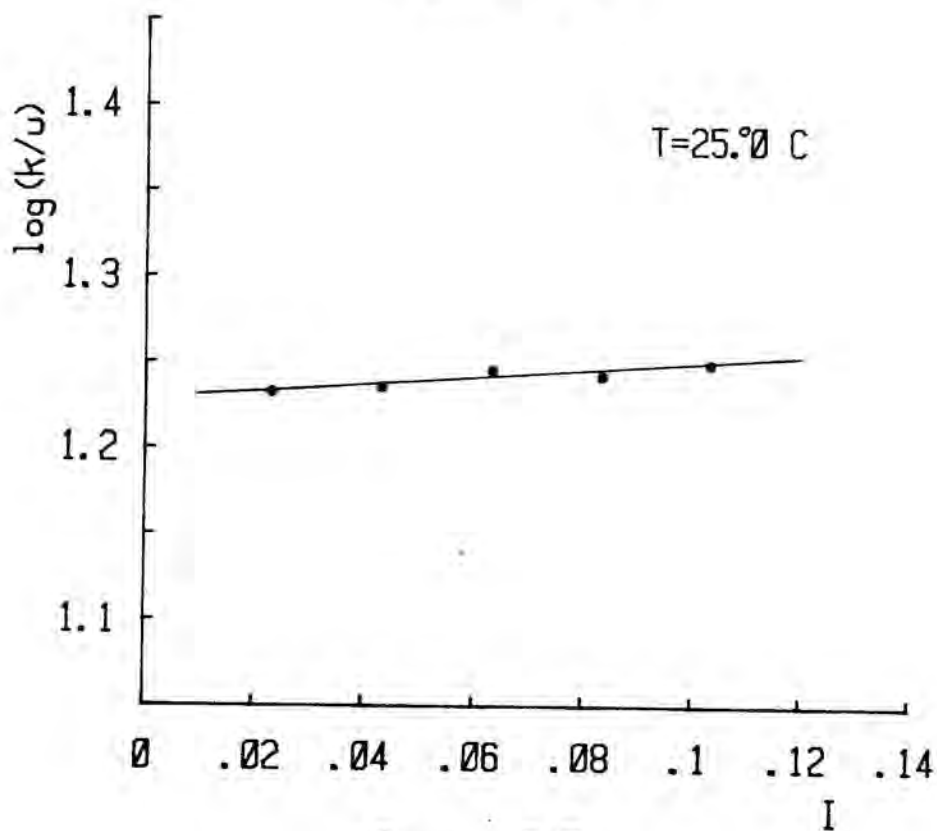


figura 9.5.

Como puede apreciarse en la tabla (9.9), los valores de las constantes de velocidad no son muy diferentes entre sí al variar la fuerza iónica. Como en los casos anteriores, al ajustar los valores del logaritmo de la constante de velocidad frente a la raíz cuadrada de la fuerza iónica a una recta, la pendiente de ésta es muy pequeña (0.1), lo cual indica que dicho modelo de interacción no es el más adecuado. Este hecho obliga a descartar la interacción ión-ión y proponer que la reacción es de tipo ión-dipolo, para la que se obtiene un valor de  $k_o=17.0$  y  $b=0.21$ .

#### 9.3.4. Efecto de la constante dieléctrica

La constante dieléctrica influye sobre la velocidad de reacción de aquellos procesos en los que intervienen iones y moléculas polares de forma que la variación que se experimenta está dada aproximadamente por la ecuación /7.15/.

Experimentalmente se encuentra que la velocidad aumenta a medida que disminuye la constante dieléctrica, (tabla 9.12), lo cual era de prever si la aproximación entre reactivos es favorable  $\theta$  ( $90^\circ < \theta < 180^\circ$ ).

Al representar gráficamente (fig.9.6), los valores de la tabla (9.13), vemos que las mezclas con bajo contenido en alcohol presentan una buena linealidad, mientras que aquellas que tiene un contenido en alcohol mayor se apartan del comportamiento previsto.

Ajustando las primeras a una recta, se obtiene un valor de 0.57 para la ordenada ( $k_o=1.78$ ) y de 162.7 para la pendiente.

TABLA 9.12.

$$-\log(\text{H}^+) = 2.47$$

<u>% etanol</u>	<u>D</u>	<u>k/u</u>
0	78.5	14.0
9.3	73.2	16.6
19.0	67.5	19.7
29.1	61.5	21.2
39.6	55.3	24.5
50.9	48.7	29.5
58.9	43.9	19.5

TABLA 9.13.

<u>1/D</u>	<u>ln(k/u)</u>
$1.273 \cdot 10^{-2}$	2.639
$1.367 \cdot 10^{-2}$	2.809
$1.482 \cdot 10^{-2}$	2.981
$1.626 \cdot 10^{-2}$	3.054
$1.807 \cdot 10^{-2}$	3.199
$2.054 \cdot 10^{-2}$	3.384
$2.276 \cdot 10^{-2}$	2.970

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

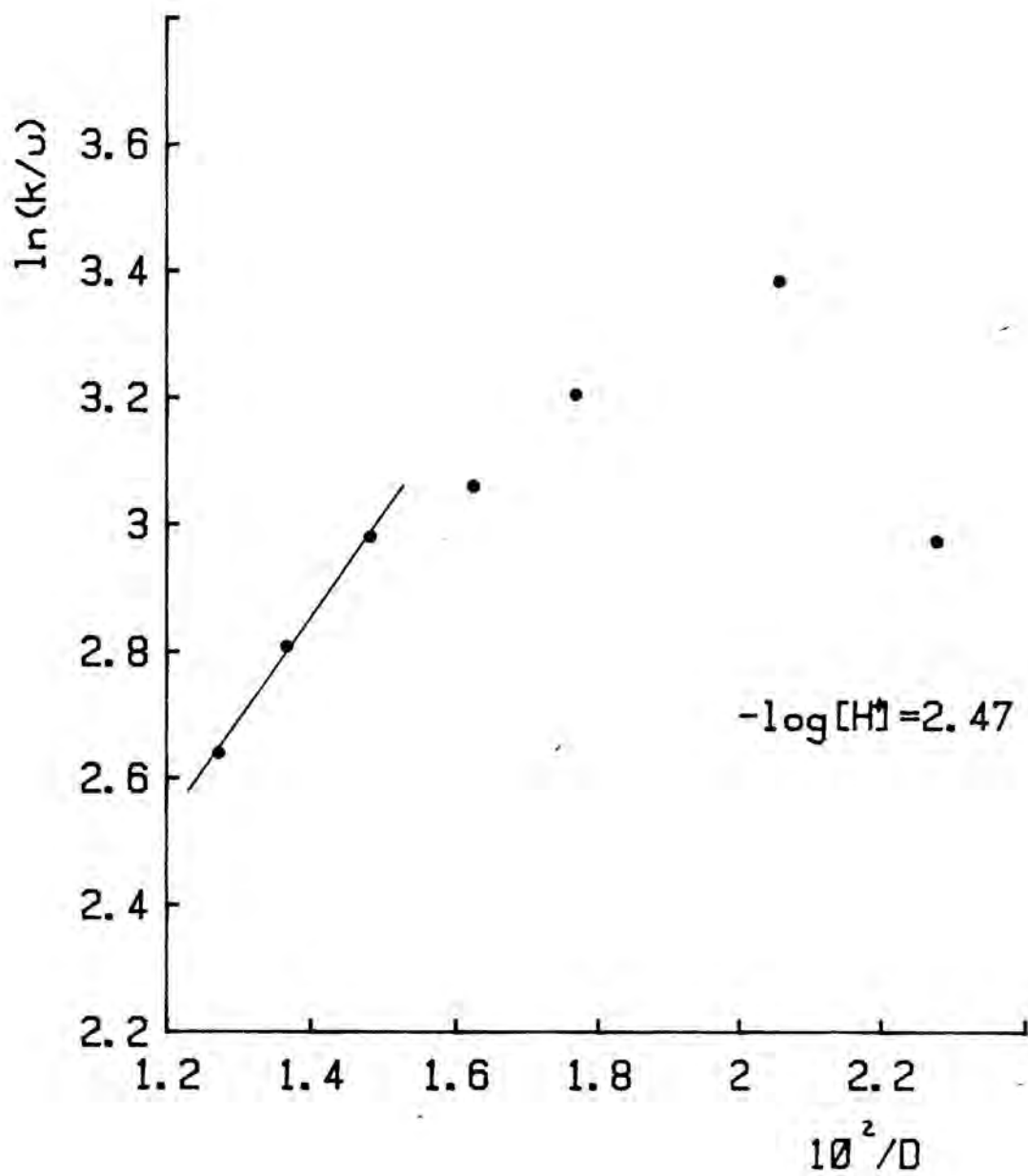


figura 9.6.

10. TRATAMIENTO CINETICO DEL  
COMPLEJO D $\alpha$ Tc-VO<sup>2+</sup>

### 10.1. ECUACION DE VELOCIDAD

La Doxiciclina y el ión vanadilo (IV) dan lugar en disolución a un complejo cuyo proceso de formación puede escribirse como:



La ecuación de velocidad para la reacción de formación del complejo puede expresarse como:

$$v = \frac{d(\text{V(IV)-DxTc})}{dt} = k (\text{V(IV)})^{\alpha} (\text{DxTc})^{\beta} - k_{-} (\text{V(IV)-DxTc})^{\gamma}$$

### 10.2. ORDENES DE REACCION

Operando de forma análoga a la llevada a cabo con los demás complejos, se han obtenido los valores de los órdenes de reacción respecto al metal y al ligando, a partir de los datos que se presentan en la tabla (10.1) y (10.3). A partir de ellos se ha calculado un orden parcial respecto al ión vanadilo de 1.04, y para la Doxiciclina de 1.00. Esto permite aceptar que la reacción presenta un orden global de dos para el proceso directo.

### 10.3. CONSTANTE DE VELOCIDAD

La formación de complejos entre el V(IV) y los ligandos tetraciclínicos se puede considerar como un proceso de equilibrio entre los reactivos y el complejo formado:

Cuando se determinan sus constantes se observó que este equilibrio está tan desplazado hacia la formación de complejo, que una vez transcurrido el tiempo suficiente, la concentración de producto formado correspondía prácticamente a la concentración inicial de la especie minoritaria.

Por este motivo se concluyó que la formación del complejo V(IV)-DxTc es un proceso esencialmente irreversible. En consecuencia el tratamiento de cálculo que se ha dado a los datos experimentales

TABLA 10.1

T=25.0°C

I=0.1 M

pH=2.79

(DxTc)=7.934 10<sup>-4</sup>

(VO<sup>2+</sup>)<sub>1</sub>=1.304 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>2</sub>=2.015 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>3</sub>=2.323 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)<sub>4</sub>=3.114 10<sup>-4</sup> M

Muestra

$\Theta_{v_o}$

1.1

9.70 10<sup>-3</sup>

1.2

9.40 10<sup>-3</sup>

1.3

9.68 10<sup>-3</sup>

1.4

9.47 10<sup>-3</sup>

2.1

1.50 10<sup>-2</sup>

2.2

1.46 10<sup>-2</sup>

2.3

1.45 10<sup>-2</sup>

2.4

1.53 10<sup>-2</sup>

3.1

1.71 10<sup>-2</sup>

3.2

1.74 10<sup>-2</sup>

3.3

1.71 10<sup>-2</sup>

3.4

1.71 10<sup>-2</sup>

4.1

2.31 10<sup>-2</sup>

4.2

2.29 10<sup>-2</sup>

4.3

2.42 10<sup>-2</sup>

4.4

2.40 10<sup>-2</sup>



TABLA 10.2.

Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$	Muestras	$\alpha$
1.1 2.1	1.00	1.3 4.3	1.05	2.3 3.4	1.16
2.2	0.94	4.4	1.04	4.1	1.07
2.3	0.92	1.4 2.1	1.06	4.2	1.05
3.1	0.98	2.2	0.99	4.3	1.18
3.2	1.01	2.3	0.99	4.4	1.16
3.3	0.98	2.4	0.98	2.4 3.1	0.88
3.4	0.98	3.1	1.02	3.2	0.90
4.1	1.00	3.2	1.05	3.3	0.88
4.2	0.99	3.3	1.02	3.4	0.88
4.3	1.05	3.4	1.02	4.1	0.95
4.4	1.04	4.1	1.02	4.2	0.93
1.2 2.1	1.07	4.2	1.01	4.3	1.05
2.2	1.01	4.3	1.08	4.4	1.03
2.3	1.00	4.4	1.07	3.1 4.1	1.03
2.4	1.12	2.1 3.1	0.92	4.2	1.00
3.1	1.04	3.2	1.04	4.3	1.19
3.2	1.07	3.3	0.92	4.4	1.16
3.3	1.04	3.4	0.92	3.2 4.1	0.97
3.4	1.04	4.1	0.99	4.2	0.94
4.1	1.03	4.2	0.97	4.3	1.13
4.2	1.02	4.3	1.10	4.4	1.10
4.3	1.09	4.4	1.08	3.3 4.1	1.03
4.4	1.08	2.2 3.1	1.11	4.2	1.00
1.3 2.1	1.01	3.2	1.18	4.3	1.19
2.2	0.94	3.3	1.11	4.4	1.16
2.3	0.93	3.4	1.11	3.4 4.1	1.03
2.4	1.05	4.1	1.05	4.2	1.00
3.1	0.99	4.2	1.03	4.3	1.19
3.2	1.02	4.3	1.10	4.4	1.16
3.3	0.99	4.4	1.14		
3.4	0.99	2.3 3.1	1.16		
4.1	1.00	3.2	1.20		
4.2	0.99	3.3	1.16		

TABLA 10.3.

T=25.0°C

I=0.1 M

pH=2.79

$(VO^{2+})=2.528 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

$(DxTc)_1=1.155 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(DxTc)_2=1.903 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(DxTc)_3=2.825 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(DxTc)_4=3.564 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Muestra

$\theta_{v_o}$

1.1

$1.10 \cdot 10^{-2}$

1.2

$1.12 \cdot 10^{-2}$

1.3

$1.11 \cdot 10^{-2}$

1.4

$1.13 \cdot 10^{-2}$

2.1

$1.82 \cdot 10^{-2}$

2.2

$1.85 \cdot 10^{-2}$

2.3

$1.83 \cdot 10^{-2}$

2.4

$1.85 \cdot 10^{-2}$

3.1

$2.71 \cdot 10^{-2}$

3.2

$2.75 \cdot 10^{-2}$

3.3

$2.77 \cdot 10^{-2}$

4.1

$3.39 \cdot 10^{-2}$

4.2

$3.46 \cdot 10^{-2}$

4.3

$3.48 \cdot 10^{-2}$

4.4

$3.40 \cdot 10^{-2}$

TABLA 10.4.

Muestras	$\beta$	Muestras	$\beta$	Muestras	$\beta$
1.1 2.1	1.01	1.4 2.1	0.95	2.4 3.2	1.00
2.2	1.04	2.2	0.99	3.3	1.02
2.3	1.02	2.3	0.96	4.1	0.97
2.4	1.04	2.4	0.99	4.2	1.00
3.1	1.01	3.1	0.98	4.3	1.01
3.2	1.02	3.2	0.99	4.4	0.97
3.3	1.03	3.3	1.00	3.1 4.1	0.96
4.1	1.00	4.1	0.97	4.2	1.05
4.2	1.02	4.2	0.99	4.3	1.08
4.3	1.02	4.3	1.00	4.4	0.98
4.4	1.00	4.4	0.98	3.2 4.1	0.90
1.2 2.1	0.97	2.1 3.1	1.01	4.2	0.99
2.2	1.00	3.2	1.05	4.3	1.01
2.3	0.98	3.3	1.06	4.4	0.91
2.4	1.00	4.1	0.99	3.3 4.1	0.90
3.1	0.99	4.2	1.02	4.2	0.96
3.2	1.00	4.3	1.03	4.3	0.98
3.3	1.01	4.4	1.00	4.4	0.90
4.1	0.98	2.2 3.1	0.97		
4.2	1.00	3.2	1.00		
4.3	1.01	3.3	1.02		
4.4	0.99	4.1	0.97		
1.3 2.1	0.99	4.2	1.00		
2.2	1.02	4.3	1.01		
2.3	1.00	4.4	0.97		
2.4	1.02	2.3 3.1	0.99		
3.1	1.00	3.2	1.03		
3.2	1.01	3.3	1.05		
3.3	1.02	4.1	0.98		
4.1	0.99	4.2	1.02		
4.2	1.01	4.3	1.02		
4.3	1.01	4.4	0.99		
4.4	0.99	2.4 3.1	0.97		

corresponde a un proceso irreversible de segundo orden. La formación del complejo puede escribirse por tanto, como:



cuya ecuación de velocidad será:

$$\frac{dx}{dt} = k (a - x) (b - x)$$

donde a y b son las concentraciones de ligando e ión metálico respectivamente, a tiempo cero de reacción y x la cantidad de complejo formada a tiempo t.

Dicha ecuación integrada convenientemente conduce a la ecuación siguiente:

$$kt = 1/b-a \ln(a/b) + 1/b-a \ln(a-x/b-x) \quad /10.1/$$

Debido a que los valores que se obtienen experimentalmente son los de absorbancia, la ecuación ha de ser adecuada a dichos valores. Llamando  $\epsilon_{\text{Dx}}$  al coeficiente de extinción molar de la Doxiciclina y  $\epsilon_{\text{C}}$  al del complejo formado; a un tiempo determinado el valor de la absorbancia del sistema está dada por:

$$A_t = (a-x) \epsilon_{\text{Dx}} + x \epsilon_{\text{C}} = a \epsilon_{\text{Dx}} + x (\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}})$$

de la que se deduce:

$$x = \frac{A_t - a \epsilon_{\text{Dx}}}{\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}}$$

Por ello es:

$$b - x = b - \frac{A_t - a \epsilon_{\text{Dx}}}{\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}} = \frac{b(\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}) - A_t + a \epsilon_{\text{Dx}}}{\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}}$$

y

$$a - x = a - \frac{A_t - a \epsilon_{\text{Dx}}}{\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}} = \frac{\epsilon_{\text{C}} a - A_t}{\epsilon_{\text{C}} - \epsilon_{\text{Dx}}}$$

con lo que:

$$\ln \frac{b-x}{a-x} = \ln \frac{A_t - (a \mathcal{E}_{Dx} + b (\mathcal{E}_C - \mathcal{E}_{Dx}))}{A_t - a \mathcal{E}_C} = \ln X$$

Llevando dicha expresión a la ecuación /10.1/ resulta:

$$k t = 1/b-a \ln(a/b) + 1/b-a \ln X$$

de donde:

$$\ln X = (b-a) kt + \ln(a/b)$$

Por lo tanto, la representación gráfica de  $\ln X$  frente a  $t$  debe dar una recta de cuya pendiente se obtiene el valor de la constante de velocidad,  $k$ . Dicha pendiente se ha calculado ajustando por mínimos cuadrados un número suficiente de puntos en cada caso:

Para obtener los valores transformados de  $\ln X$  se utiliza un programa sencillo adaptado a una calculadora HP-25, que se incluye en el capítulo de tablas.

Ahora bien, puesto que la Doxiciclina se degrada en disolución, y ante la dificultad de seguir ambas cinéticas y determinarlas conjuntamente se ha escogido el siguiente modelo de cálculo.

Una vez preparadas las disoluciones de ligando y de ión metálico, se termostatan convenientemente, esperando el tiempo adecuado en cada caso, para que el ligando alcance su equilibrio de degradación. Una vez se encuentra en esta situación, se hacen circular las disoluciones de los reactivos, obteniéndose las curvas experimentales de absorbancia-tiempo.

Dado que, la reacción de formación del complejo, es muy rápida, en los instantes iniciales es la reacción principal y mayoritaria. Al continuar dicha reacción, como la cantidad de ligando disminuye, el equilibrio de degradación se rompe, desplazándose hacia la formación de ligando, lo que implica que habrá variaciones en la concentración de ligando, que afectarán a la cinética de formación del complejo y en consecuencia al valor final de la absorbancia.

Para poner en evidencia si tal efecto es o no importante, el valor de la absorbancia final del sistema se obtiene por cálculo, a partir del coeficiente de extinción del complejo, previamente calculado. Suponiendo en el caso de que la concentración inicial mayor sea la de Doxiciclina, que ésta es la correspondiente a la del equilibrio de degradación antes de comenzar la reacción. Esta condición es válida debido al diferente orden de magnitud entre las constantes de velocidad de uno y otro proceso.

En los primeros tiempos de la reacción, tiempos que son los utilizados en los cálculos cinéticos, y en los que ha habido una transformación muy importante de reactivos a productos, la cantidad de sustancia degradada que se convierte en Doxiciclina es mínima, y no afecta en nada a los valores obtenidos, lo cual no sería cierto si la reacción de formación de complejo fuera más lenta, lo cual complicaría el procedimiento a seguir.

#### 10.3.1. Efecto de la acidez del medio

Puesto que experimentalmente se ha observado que la acidez del medio modifica la velocidad de reacción, se han determinado a 25.0°C las constantes de velocidad a distintas concentraciones de protones (tabla 10.5).

La representación gráfica de los logaritmos de las constantes encontradas frente al logaritmo de la concentración de protones da una buena linealidad (fig. 10.1).

Ajustando dichos valores a una recta, se encuentra un valor de -0.98 para la pendiente. De ello se puede deducir que la relación será del tipo:

$$\log k = - \log (H^+) + b$$

la constante de velocidad encontrada  $k$ , es la constante de velocidad que corresponde a una concentración de protones 1M dividida por la concentración de protones presentes en las condiciones de trabajo, por lo tanto:

$$b = k (H^+)$$

TABLA 10.5.

T=25.0°C

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>	<u>log(k/u)</u>
2.02	11	1.0414
2.32	25.5	1.4065
2.61	46	1.6628
2.81	65	1.8129
2.99	105	2.0212

TABLA 10.6.

-log(H<sup>+</sup>)=2.61

<u>T/K</u>	<u>k/u</u>
293.2	31
298.2	46
303.2	65

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

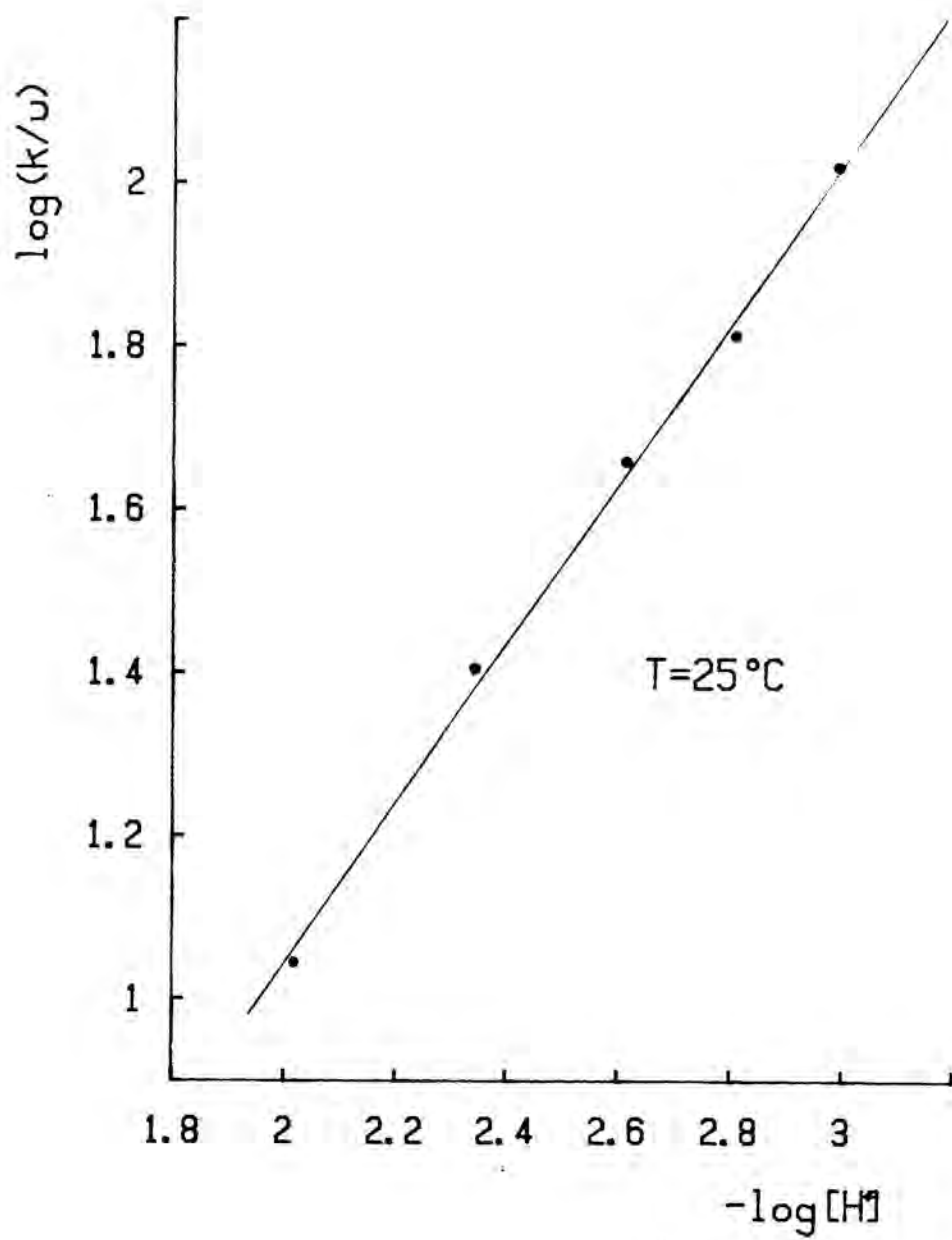


figura 10.1.



a partir de la cual puede escribirse la ecuación de la velocidad de reacción como:

$$v = b \frac{(A)(B)}{(H^+)}$$

ecuación según la cual, se observa que la velocidad de reacción aumenta a medida que la concentración de protones disminuye.

### 10.3.2. Efecto de la temperatura

Como puede observarse en la tabla (10.6), las constantes de velocidad aumentan cuando lo hace la temperatura.

El valor del coeficiente de temperatura correspondiente a este proceso es de 2.1. A igualdad de condiciones, la velocidad se duplica al aumentar la temperatura 10°C, lo cual ocurre en la mayoría de las reacciones.

#### 10.3.2.1. Energía de activación. Factor preexponencial

Para el cálculo de la energía de activación que le corresponde a la reacción, se recurre a la expresión dada por Arrhenius.

Representando (fig. 10.2) en condiciones de acidez determinada (pH=2.61) el logaritmo de la constante de velocidad, frente al inverso de la temperatura absoluta (tabla 10.7) se obtiene una línea recta, cuya pendiente y ordenada en el origen son:

$$\text{ordenada origen} = 25.89$$

$$\text{pendiente} = -6582$$

Resultando de ellos que:

$$A = 1.8 \cdot 10^{11} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

$$E_A^\# = 13.1 \text{ Kcal/mol}$$

$$= 54.7 \text{ KJ/mol}$$

#### 10.3.2.2. Entalpía y entropía de activación

A partir de los mismos valores experimentales pueden

TABLA 10.7.

$$-\log(\text{H}^+) = 2.61$$

<u>K/T</u>	<u>ln(k/u)</u>
$3.411 \cdot 10^{-3}$	3.4640
$3.354 \cdot 10^{-3}$	3.8286
$3.299 \cdot 10^{-3}$	4.1744

TABLA 10.8.

<u>K/T</u>	<u>ln(kh/k<sub>B</sub>T)</u>
$3.411 \cdot 10^{-3}$	-26.0066
$3.354 \cdot 10^{-3}$	-25.6288
$3.299 \cdot 10^{-3}$	-25.2997

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$

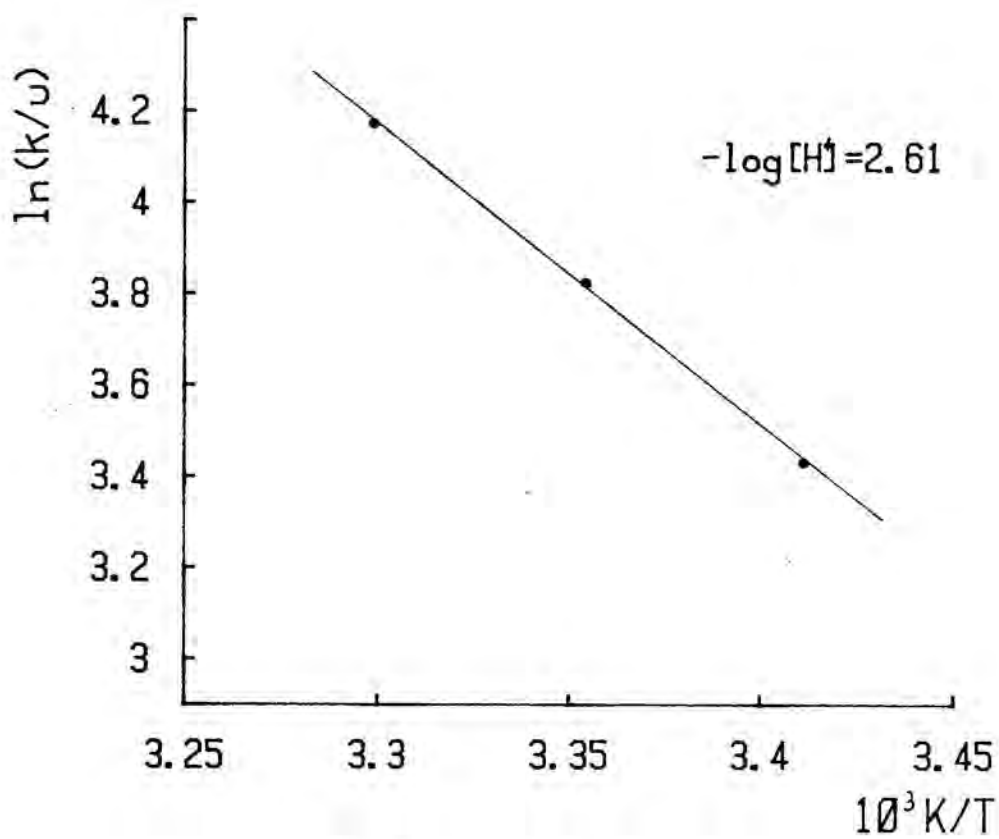


figura 10.2.

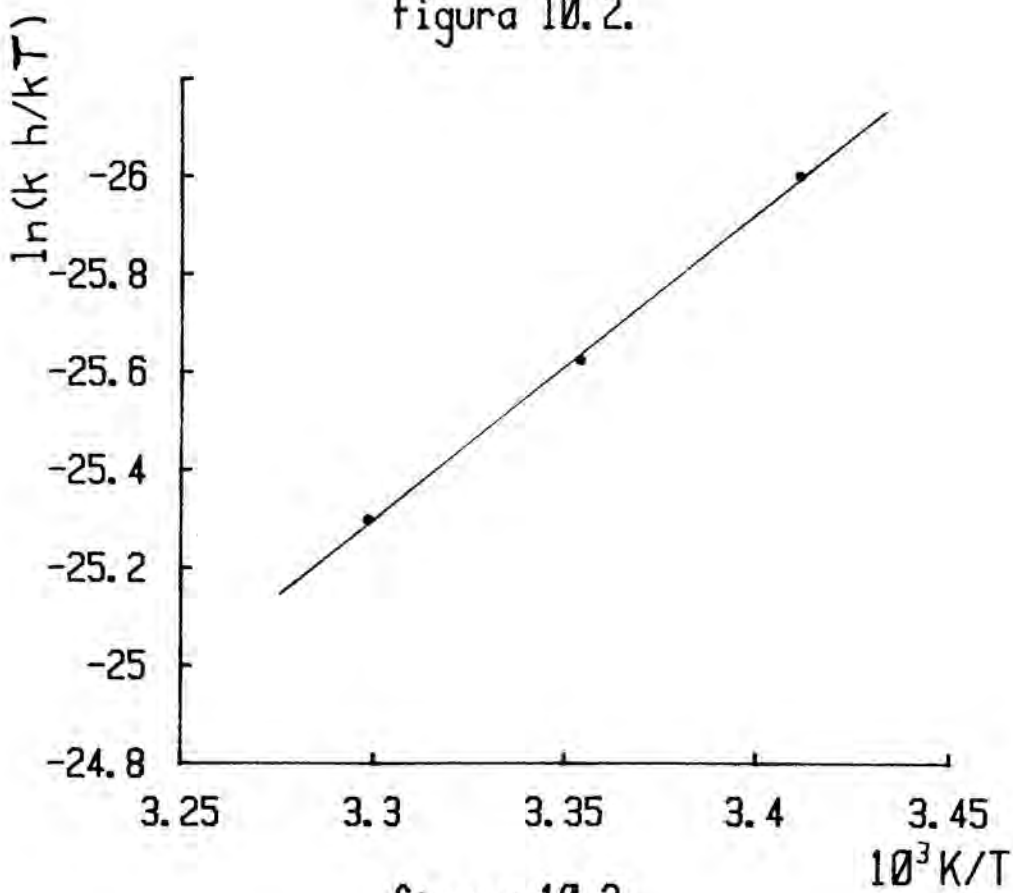


figura 10.3.

determinarse las magnitudes termodinámicas de activación, utilizando la expresión /7.12/.

Representando  $\ln(kh/k_B T)$  frente al inverso de la temperatura (fig. 10.3), valores que se encuentran en la tabla (10.8), se obtienen  $\Delta H^\ddagger$  y  $\Delta S^\ddagger$  a partir de la pendiente y la ordenada en el origen de la recta resultante:

$$\text{ordenada origen} = -4.56$$

$$\text{pendiente} = -6284$$

De los que se calcula:

$$\Delta S^\ddagger = -9.07 \text{ cal/K mol}$$

$$\Delta H^\ddagger = 52.3 \text{ KJ/mol}$$

$$= 12.5 \text{ Kcal/mol}$$

### 10.3.3. Efecto de la fuerza iónica

La reacción de formación del complejo Doxiciclina-V(IV) implica la interacción de por lo menos una especie iónica el V(IV), no conociéndose a priori la forma en que se encuentra la Doxiciclina.

Con objeto de determinar la dependencia de la velocidad de reacción con la fuerza iónica, se ha trabajado a una temperatura de 25.0°C y acidez correspondiente a un pH=2.52, con distintas disoluciones en las que la fuerza iónica se ha ido variando.

En la tabla (10.9), se presentan los valores de las constantes a distintas fuerzas iónicas, mientras que los aplicables a las expresiones /7.13/ y /7.14/, se encuentran en las tablas (10.10) y (10.11) respectivamente. Las figuras (10.4) y (10.5) muestran gráficamente la variación de  $\log k$  frente a  $\sqrt{I}$  y de  $\log k$  frente a  $I$ .

Como ocurre con los demás ligandos, las constantes de velocidad obtenidas para las diferentes fuerzas iónicas, no difieren mucho entre sí, siendo destacable que al contrario de lo que ocurre con los demás ligandos, la velocidad disminuye a medida que aumenta la fuerza iónica.

TABLA 10.9.

T=25.0°C

-log(H<sup>+</sup>)=2.52

<u>I/M</u>	<u>k/u</u>
0.103	38.0
0.083	38.6
0.063	39.3
0.043	39.8
0.023	41.4

TABLA 10.10.

<u>√I</u>	<u>log(k/u)</u>
0.321	1.5798
0.288	1.5866
0.251	1.5944
0.207	1.5999
0.152	1.6170

TABLA 10.11.

<u>I/M</u>	<u>log(k/u)</u>
0.103	1.5798
0.083	1.5866
0.063	1.5944
0.043	1.5997
0.023	1.6170

$$u = \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$$

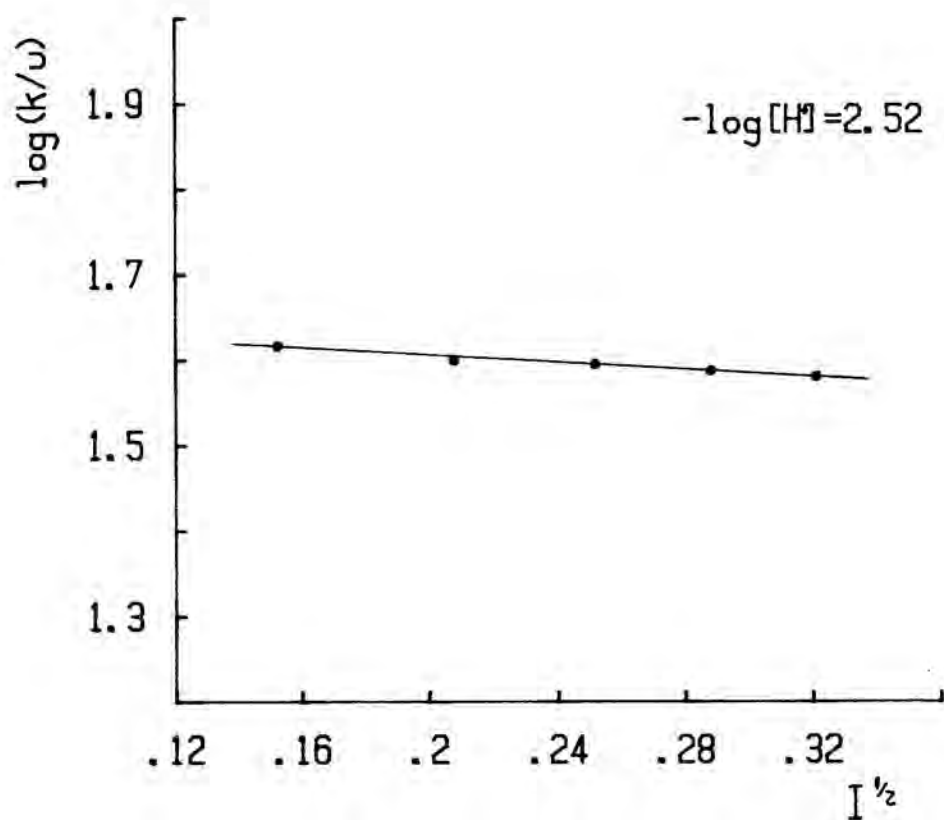


figura 10.4

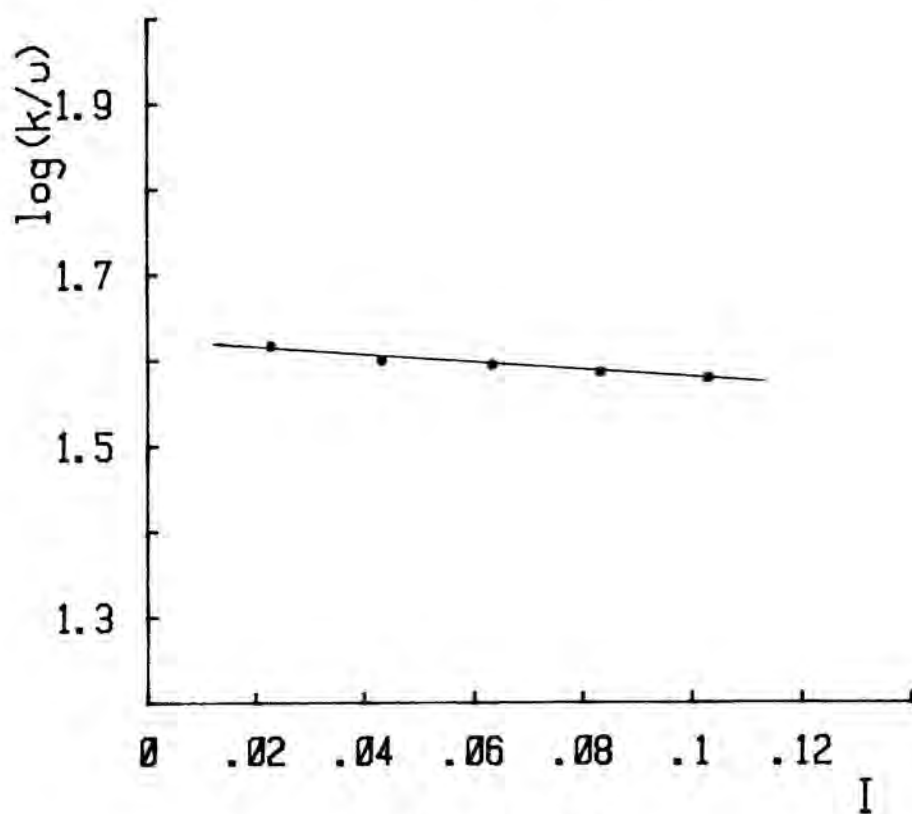


figura 10.5.

Cuando se ajustan los valores experimentales a la ecuación /7.13/, el valor de la pendiente de la recta resultante, inclina a hacer suponer que la reacción no será del tipo ión-ión, ya que la carga calculada sería de la décima, hecho que carece de sentido. Cuando se ajustan a la ecuación /7.14/, los resultados son más coherentes, obteniéndose un valor de 41.7 para  $k_0$  y -0.44 para b, motivo por el que se acepta que la reacción es fundamentalmente de tipo ión-dipolo.

#### 10.3.4. Efecto de la constante dieléctrica

Las reacciones ión-dipolo, como se ha visto anteriormente obedecen a la ecuación /7.15/.

La reacción  $DxTc-V(IV)$  se ha estudiado en medios en los que se ha variado la constante dieléctrica, a una temperatura de 25.0°C y acidez correspondiente a un pH=2.47.

La velocidad aumenta a medida que la constante dieléctrica disminuye, al igual que ocurre con los demás ligandos, lo que indica una aproximación favorable de los reactivos. En la figura (10.6) se observa que en mezclas con más de un 30% de alcohol, la desviación es ostensible.

Ajustamos a una recta los puntos que parecen cumplir la linealidad de  $\ln k$  frente a  $1/D$  (tabla 10.13), obteniéndose un valor de 60.3 para la pendiente y de 2.63 para la ordenada en el origen. De ellos se deduce que a 25.0°C y en un medio de constante dieléctrica infinito, el valor de  $k_0$  es 13.8.

TABLA 10.12.

T=25.0°C

$-\log(\text{H}^+) = 2.47$

<u>% etanol</u>	<u>D</u>	<u>k/u</u>
0	78.5	29.8
9.3	73.2	31.4
19.0	67.5	33.8
29.1	51.5	36.8
39.6	55.3	38.5
50.9	48.7	38.5

TABLA 10.13.

<u>1/D</u>	<u>ln(k/u)</u>
$1.273 \cdot 10^{-2}$	3.3945
$1.367 \cdot 10^{-2}$	3.4468
$1.482 \cdot 10^{-2}$	3.5205
$1.626 \cdot 10^{-2}$	3.6055
$1.807 \cdot 10^{-2}$	3.6507
$2.054 \cdot 10^{-2}$	3.6507

$$u = \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$$



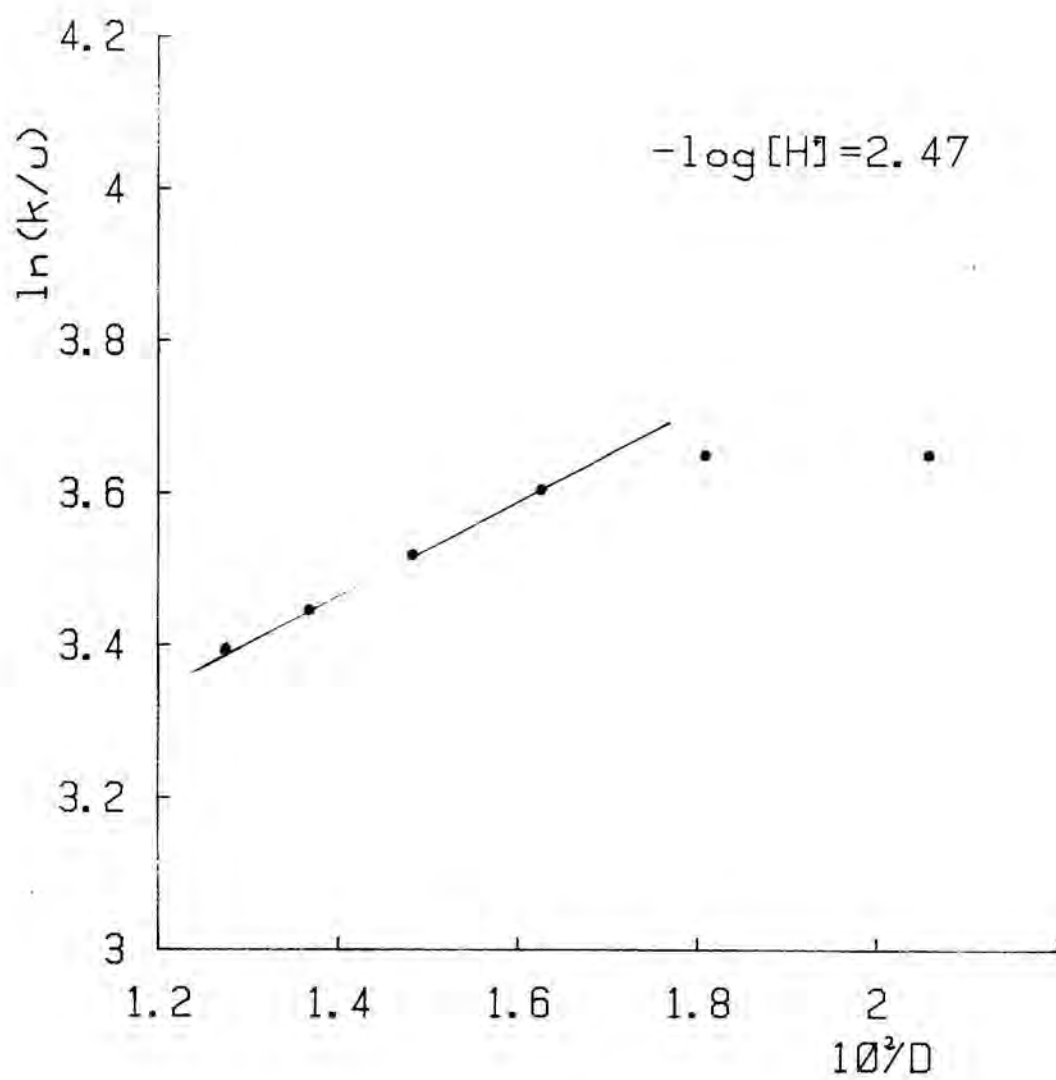


figura 10.6.

11. MECANISMO Y DISCUSION DE  
RESULTADOS

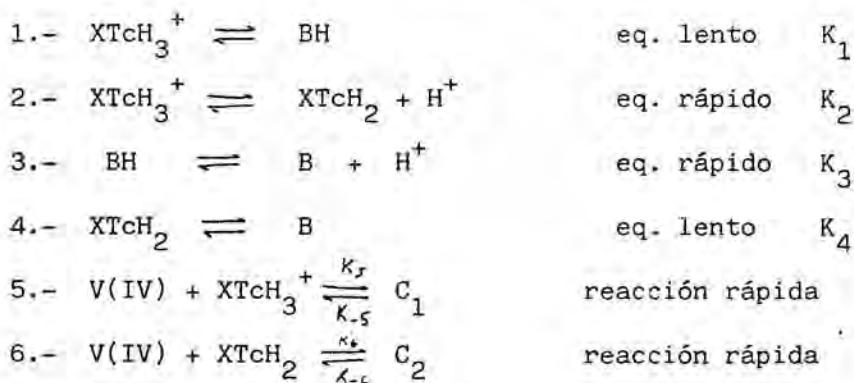
Obtenidas las constantes de velocidad observadas para cada una de las condiciones de trabajo y establecidas las relaciones que cumplen frente a cada una de las variables consideradas, se intenta conjuntar y comparar el comportamiento de las diferentes reacciones de formación de los complejos estudiados.

En principio, todas ellas se ajustan a la misma ecuación cinética, siendo la velocidad de formación del complejo directamente proporcional a la concentración de cada uno de los reactivos, ya que los órdenes de reacción obtenidos experimentalmente son la unidad, siendo característico en todos los casos la reversibilidad del proceso, excepto en el de la Doxiciclina en el que no se observa descomposición del complejo para regenerar reactivos.

Una vez que se poseen estos datos es necesario plantearse que término o términos incluyen las constantes experimentales, determinar un posible mecanismo de la reacción, así como la posibilidad de cálculo de la constante de velocidad para la etapa elemental determinante de la velocidad del proceso.

Para ello se plantea primero el balance total macroscópico de las especies que intervienen en la reacción, estableciendo los equilibrios correspondientes a las distintas reacciones que tienen lugar.

En primer lugar consideremos el balance y posible mecanismo para las dos especies que tienen un comportamiento análogo:



$\text{XTcH}_3^+$  representa la especie tetraciclínica protonada y  $\text{XTcH}_2$  la especie en forma zwitteriónica; siendo BH y B las especies degradadas correspondientes.  $\text{XTcH}_3^+$  representa ClTc o OxTc que como se ha visto tienen un comportamiento semejante.

$$K_1 = \frac{(\text{BH})}{(\text{XTcH}_3^+)}$$

$$K_2 = \frac{(\text{XTcH}_2) (\text{H}^+)}{(\text{XTcH}_3^+)}$$

$$K_3 = \frac{(\text{B}) (\text{H}^+)}{(\text{BH})}$$

$$K_4 = \frac{K_1 K_3}{K_2}$$

a tiempo cero la concentración inicial, a, antes de que comience la reacción de formación del complejo está dada por:

$$\begin{aligned} a &= (\text{XTcH}_3^+) + (\text{XTcH}_2) + K_1 (\text{XTcH}_3^+) + \frac{K_3}{(\text{H}^+)} (\text{BH}) = \\ &= (\text{XTcH}_3^+) + (\text{XTcH}_2) + K_1 (\text{XTcH}_3^+) + \frac{K_3 K_1}{(\text{H}^+)} (\text{XTcH}_3^+) = \\ &= \left( 1 + K_1 + \frac{K_3 K_1}{(\text{H}^+)} \right) (\text{XTcH}_3^+) + (\text{XTcH}_2) \end{aligned}$$

Como es:

$$(\text{XTcH}_2) = K_2 \frac{(\text{XTcH}_3^+)}{(\text{H}^+)}$$

resulta:

$$a = \left( 1 + K_1 + \frac{K_1 K_3}{(\text{H}^+)} + \frac{K_2}{(\text{H}^+)} \right) (\text{XTcH}_3^+)$$

por lo que la concentración de  $\text{XTcH}_3^+$  cuando se ha alcanzado el equilibrio, o sea cuando se estudia la cinética de formación del complejo será:

$$(XTcH_3^+) = \frac{a}{1 + K_1 + K_1 K_3 / (H^+) + K_2 / (H^+)}$$

De forma análoga puede deducirse que la concentración de  $XTcH_2$  en el mismo momento está dada por:

$$(XTcH_2) = \frac{K_2 a}{(H^+) + K_1 (H^+) + K_1 K_3 + K_2}$$

Si nos centramos en la ecuación cinética, podemos escribir que la velocidad de desaparición del ión metálico es:

$$\begin{aligned} - \frac{d(V(IV))}{dt} &= k_5 (XTcH_3^+) (V(IV)) + k_6 (XTcH_2) (V(IV)) - \\ &\quad - k_{-5} (C_1) - k_{-6} (C_2) = \\ &= (k_5 (XTcH_3^+) + k_6 (XTcH_2)) (V(IV)) - k_{-5} (C_1) - k_{-6} (C_2) \end{aligned}$$

Suponiendo que en todo momento existe equilibrio en la reacción (2).

$$\begin{aligned} - \frac{d(V(IV))}{dt} &= (k_5 (XTcH_3^+) + k_6 K_2 \frac{(XTcH_3^+)}{(H^+)}) (V(IV)) - k_{-5} (C_1) - k_{-6} (C_2) \\ &= (k_5 + \frac{k_6 K_2}{(H^+)}) (XTcH_3^+) (V(IV)) - k_{-5} (C_1) - k_{-6} (C_2) \end{aligned}$$

La concentración inicial de ión metálico, b, será en todo momento:

$$b = (V(IV)) + (C_1) + (C_2)$$

de donde:

$$0 = \frac{d(V(IV))}{dt} + \frac{d(C_1)}{dt} + \frac{d(C_2)}{dt}$$

siendo evidente que:

$$-\frac{d(V(IV))}{dt} = \frac{d(C_1)}{dt} + \frac{d(C_2)}{dt}$$

Como inicialmente no existe cantidad alguna de productos será:

$$t = 0 \quad (C_1) = (C_2) = 0$$

$$-\left(\frac{d(V(IV))}{dt}\right)_0 = \left(k_5 + \frac{k_6 K_2}{(H^+)}\right) (XTcH_3^+) (V(IV))$$

que corresponde a la ecuación cinética de partida con  $\alpha = \beta = 1$ . Por lo tanto:

$$k = k_5 + \frac{k_6 K_2}{(H^+)} = k_{obs.}$$

De ello se deduce que de la representación gráfica de  $k_{obs}$  ( $k$ ) frente al inverso de la concentración de protones correspondiente pueden obtenerse  $k_5$  y  $k_6$ , siendo la dependencia de tipo lineal.

Al llevar a cabo dicha representación el valor de  $k_5$  obtenido a partir de la ordenada en el origen resulta muy pequeño, próximo a cero, contrastando con el de  $k_6$  que resulta del orden de  $10^2$ , lo que permite suponerla prácticamente nula, y despreciar la reacción correspondiente (5).

Por lo tanto podemos aceptar que la especie que reacciona mayoritariamente es  $TcH_2$ , con lo que la ecuación correspondiente a la velocidad directa puede resumirse a:

$$v_d = \left(\frac{k_6 K_2}{(H^+)}\right) (XTcH_3^+) (V(IV))$$

Resultado que era de esperar, puesto que a lo largo del trabajo hemos visto que los datos obtenidos para las distintas cons-

tantes de velocidad se ajustaban muy bien a ecuaciones correspondientes a las reacciones ión-dipolo, tanto en el caso de fuerza iónica como en el de la constante dieléctrica.

Si el valor de  $k_5$  es pequeño frente al de  $k_6$ , la concentración de  $C_1$  será también muy pequeña frente a la de  $C_2$ . Como experimentalmente se encuentra que el equilibrio está desplazado hacia la formación de complejo, se deduce que  $k_{-5}$  y  $k_{-6}$  son pequeñas, pudiéndose aceptar que:

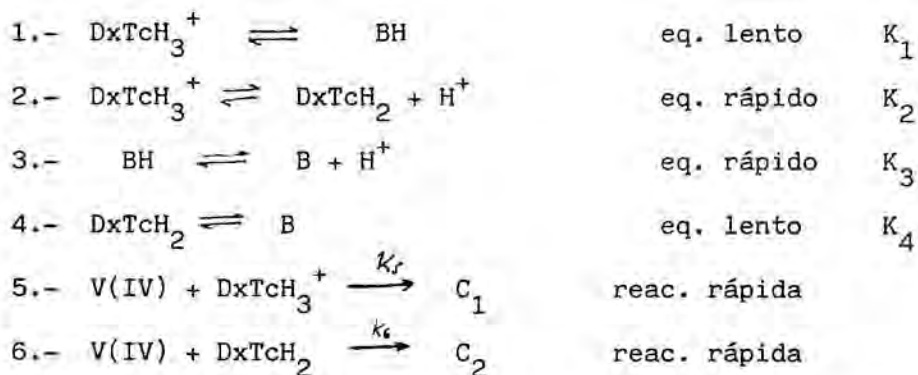
$$k_{-5} (C_1) \ll k_{-6} (C_2)$$

Aceptando esta aproximación puede escribirse:

$$\begin{aligned} - \frac{d(V(IV))}{dt} &= \left( \cancel{k_5} + \frac{k_6 K_2}{(H^+)} \right) (XTcH_3^+) (V(IV)) - k_{-6} (C_2) = \\ &= k_d (XTcH_3^+) (V(IV)) - k_{-6} (C_2) \end{aligned}$$

que resulta ser la ecuación cinética de partida:

Para el caso de la Doxiciclina, se puede escribir un balance análogo, teniendo en cuenta únicamente presente la irreversibilidad de la formación de los complejos  $C_1$  y  $C_2$ .



Operando de la misma forma que en el caso anterior se obtiene:

$$(DxTcH_3^+) = \frac{a}{1 + K_1 + K_1 K_3 / (H^+) + K_2 / (H^+)}$$

siendo la ecuación cinética:

$$\begin{aligned} - \frac{d(V(IV))}{dt} &= \left( k_5 + \frac{k_6 K_2}{(H^+)} \right) (DxTcH_3^+) (V(IV)) \\ &= k_{obs} (DxTcH_3^+) (V(IV)) \end{aligned}$$

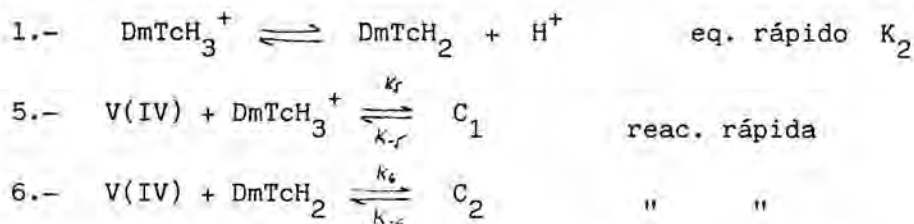
Al representar  $k_{obs}$  frente a  $1/(H^+)$ , se obtienen resultados análogos a los anteriores, que pueden justificarse con los mismos razonamientos, por lo que:

$$k_{obs} \cong \frac{k_6 K_2}{(H^+)}$$

siendo pues, la ecuación de velocidad de la forma:

$$v_d = \frac{k_6 K_2}{(H^+)} (DxTcH_3^+) (V(IV))$$

En el caso del cuarto ligando, la Demetilclorotetraciclina, el balance macroscópico a plantear es mucho más sencillo, pues en ella no se da el proceso de degradación. Así pues, pueden escribirse las siguientes reacciones:



Antes de que se añada el ión metálico, la concentración inicial será:



$$a = (\text{DmTcH}_3^+) + (\text{DmTcH}_2)$$

$$a = (\text{DmTcH}_3^+) + \frac{K_2}{(\text{H}^+)} (\text{DmTcH}_3^+)$$

$$a = \left( 1 + \frac{K_2}{(\text{H}^+)} \right) (\text{DmTcH}_3^+)$$

con lo que es:

$$(\text{DmTcH}_3^+)_0 = \frac{a (\text{H}^+)}{K_2 + (\text{H}^+)}$$

Tal y como experimentalmente se encuentra, la ecuación cinética correspondiente a un proceso reversible tomará la misma forma que para el caso de OxTc y ClTc.

$$k_{\text{obs}} = k_5 + \frac{k_6 K_2}{(\text{H}^+)}$$

siendo también  $k_5$  despreciable frente a  $k_6$ , de forma que aceptando los mismos supuestos que en aquellos casos puede escribirse que:

$$- \frac{d(\text{V(IV)})}{dt} = k_{\text{obs}} (\text{DmTcH}_3^+) (\text{V(IV)}) - K_{-6} (\text{C}_2)$$

Por lo tanto, para los cuatro ligandos se encuentra una ecuación semejante para  $k_{\text{obs}}$ , y en todos los casos puede determinarse de la misma forma el valor de  $k_6$ , a partir de la pendiente de la representación gráfica de  $k_{\text{obs}}$  frente a  $1/(\text{H}^+)$ , (figura 11.1), cuyos valores correspondientes se encuentran en la tabla 11.1.

Los valores de las pendientes obtenidas en cada caso son:

OxTc	$m = 3.77 \cdot 10^{-2}$
DmTc	$m = 4.54 \cdot 10^{-2}$
ClTc	$m = 5.98 \cdot 10^{-2}$
DxTc	$m = 1.04 \cdot 10^{-1}$

TABLA 11.1

OxTc T=25.2°C

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>M/(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>
2.01	102.3	4.85
2.25	177.8	7.9
2.53	338.8	14.5
2.81	645.7	24.7
3.06	1148.2	44.7

DmTc T=25.0°C

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>M/(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>
2.01	102.3	3.85
2.25	177.8	6.9
2.55	354.8	14.0
2.85	707.9	31.3
3.13	1349.0	60.0

ClTc T=25.0°C

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>M/(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>
2.01	102.3	5.1
2.31	204.2	11.1
2.61	407.4	22.1
2.82	660.7	37.0
2.98	955	56.5

DxTc T=25.0°C

<u>-log(H<sup>+</sup>)</u>	<u>M/(H<sup>+</sup>)</u>	<u>k/u</u>
2.02	104.7	11
2.32	208.9	25.5
2.61	407.4	46
2.81	645.7	65
2.99	977.2	105

figura 11.1.

- - OxTc
- ▲ - DmTc
- \* - ClTc
- - DxTc

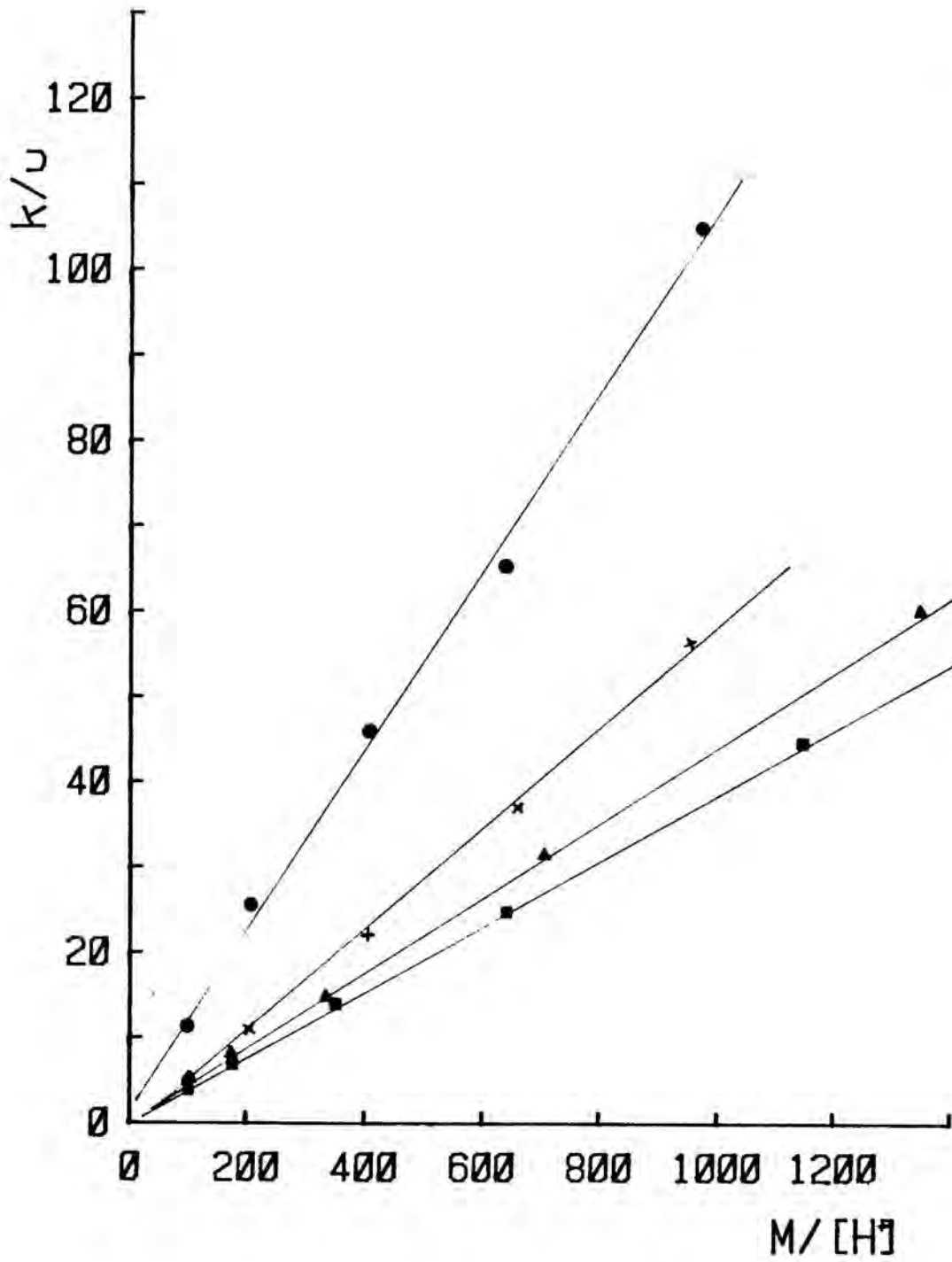


FIGURA 11.1.

El valor de dicha pendiente es evidentemente,  $m = k_6 K_2'$ , donde  $K_2$  es la constante de equilibrio de la primera ionización del ligando, valores que se encuentran ya, establecidos en la bibliografía (7,10, y 48).

Los valores aceptados son: para OxTc y ClTc,  $pK=3.26$ , para DmTc,  $pK=3.46$ , y para DxTc,  $pK=3.11$ . A partir de los cuales pueden obtenerse los correspondientes de  $k_6$ .

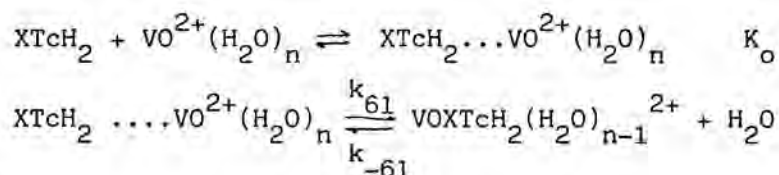
OxTc	$k_6 = 68.6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
DmTc	$k_6 = 130.9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
ClTc	$k_6 = 108.8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
DxTc	$k_6 = 134.2 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Un posible mecanismo por el que puede ocurrir la reacción entre el  $VO^{2+}$  y cualquiera de los ligandos tetraciclínicos tratados, sería del tipo Eigen-Tamm-Wilkins (49,50), siguiendo la ley de velocidad de segundo orden.

$$v_d = k_6 (VO^{2+}) (XTcH_3^+)$$

donde la constante  $k_6$  es una magnitud compuesta de dos términos, por una parte la constante de equilibrio de preasociación de los reactivos y por otro de la constante de velocidad de la que se establece como etapa limitante de la reacción, que corresponde al paso de intercambio entre la molécula de agua de la esfera de coordinación interna y el ligando situado en la esfera exterior de solvatación.

Según dicho planteamiento, podríamos suponer el proceso en dos etapas:



de forma que:

$$\frac{d(\text{VOXTcH}_2(\text{H}_2\text{O})_{n-1})}{dt} = k_{61} (\text{XTcH}_2 \dots \text{VO}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_n) - k_{-61} (\text{VOXTcH}_2(\text{H}_2\text{O})_{n-1})$$

y como:

$$K_o = \frac{(\text{XTcH}_2 \dots \text{VO}^{2+}(\text{H}_2\text{O})_n)}{(\text{XTcH}_2) (\text{VO}^{2+})}$$

$$\frac{d(\text{VOXTcH}_2(\text{H}_2\text{O})_{n-1})}{dt} = k_{61} K_o (\text{XTcH}_2) (\text{VO}^{2+}) - k_{-61} (\text{VOXTcH}_2(\text{H}_2\text{O})_{n-1})$$

tal que :

$$k_6 = k_{61} K_o$$

Como es evidente en el caso de la Doxiciclina no existirá el segundo término, como consecuencia de la irreversibilidad del proceso.

Según dicho mecanismo de reacción, para poder conocer el valor de la constante de velocidad de la etapa determinante, será necesario calcular  $K_o$ , ya que no puede ser determinado experimentalmente. Una aproximación bastante buena puede ser obtenida utilizando la expresión (51,52).

$$K_o = \frac{4\pi N a^3}{3000} e^{-U(a)/k_B T}$$

donde  $U(a)$ , es el potencial de interacción de un ión con un dipolo, que puede escribirse como:

$$U(a) = \frac{ze\mu \cos \theta}{a^2 D}$$

si se desprecian los términos de interacción de la atmósfera iónica de Debye-Hückel con la molécula dipolar.

En dicha ecuación  $N$  es el número de Avogadro,  $a$  la distancia

de mínima aproximación ión-dipolo,  $z$  la carga del ión,  $\mu$  el momento dipolar y  $D$  la constante dieléctrica.

Es necesario por tanto para calcular dicha constante, conocer el valor de los momentos dipolares de cada especie ligante.

Como dichos valores no se encuentran en la bibliografía fue necesario calcularlos, a partir de los datos de longitud de enlace y momentos dipolares de enlace existentes en la bibliografía (53), aceptando la conformación propuesta mayoritariamente (17,32) para la tetraciclina y sus derivados en general. Los valores encontrados son:

	$\mu/D$	
OxTc	2.7	( $\mu_x = -0.1972$ , $\mu_y = 2.6878$ , $\mu_z = -0.0701$ )
DmTc	2.4	( $\mu_x = 1.046$ , $\mu_y = 1.550$ , $\mu_z = 1.4769$ )
ClTc	2.4	( $\mu_x = 1.036$ , $\mu_y = 1.550$ , $\mu_z = 1.4869$ )
DxTc	2.9	( $\mu_x = 0.977$ , $\mu_y = 2.3683$ , $\mu_z = -1.434$ )

En el estudio del efecto de la constante dieléctrica sobre la velocidad de reacción, a partir de la pendiente de la recta  $\ln k$  frente a  $1/D$ , es directo, calcular el valor de  $\mu \cos \theta$  para cada uno de los ligandos. Siendo dichos valores para una distancia de mínima aproximación de 4 Å:

	pendiente	$ \mu \cos \theta $
OxTc	154.1	10.56D
DmTc	153.1	10.49D
ClTc	162.7	11.15D
DxTc	60.3	4.13D

valores que comparados con los calculados parecen anormalmente altos.

Ahora bien, el cálculo del momento dipolar que se ha hecho corresponde a la molécula base, molécula que en las condiciones de trabajo no existe como tal, ya que la especie tetraciclínica se encuentra en dichas condiciones en forma zwitteriónica, la cual

aunque en su conjunto es neutra tiene localizadas dos cargas iguales de signo contrario, lo que provoca la existencia de un momento dipolar del orden de 25 D, mucho mayor que el debido a la simple separación de cargas en la molécula.

El momento dipolar aparente de la molécula estará constituido pues, por la contribución de ambos momentos dipolares, y si fuera factible conocerlo permitiría establecer el ángulo con que se acercan las especies reactivas.

Utilizando, pues, los valores de  $\mu \cos \theta$  obtenidos y suponiendo una distancia de mínima aproximación de  $4\text{\AA}$ , lo cual es coherente con los datos manejados en la bibliografía, se calcula  $K_o$  para cada uno de los ligandos, siendo los valores obtenidos a una temperatura de  $25^\circ\text{C}$ .

	$K_o$
OxTc	1.15
DmTc	1.14
ClTc	1.28
DxTc	0.35

con los que pueden calcularse las correspondientes constantes de velocidad  $k_{61}$  a  $25^\circ\text{C}$ , para la etapa limitante del proceso, de los diferentes complejos.

	$k_{61}/\text{s}^{-1}$
OxTc	59.7
DmTc	114.8
ClTc	85.0
DxTc	383.4

los valores de  $k_{61}$  que se obtienen, describen el proceso de eliminación de una molécula de agua de la esfera de coordinación interna del ión metálico, y son válidas al menos con un factor de 2 ó 3 que



corresponde habitualmente al error que se comete al llevar a cabo el cálculo de  $K_o$ , a causa de la poca exactitud de los datos.

El valor de la constante de velocidad que corresponde al intercambio de agua en el ión  $VO^{2+}$  ( $k_s$ ), a 25°C, ha sido establecida en valores que oscilan entre 500 y 550  $s^{-1}$  (57,58,59 y 60).

La velocidad con que un aquo-ión se combina con un ligando para formar un complejo depende poco y en todo caso en un factor menor de diez, de la naturaleza del ligando; es decir, para un ión dado, las velocidades de formación de complejo, son del mismo orden que la velocidad de intercambio de agua de ese ión (54,55 y 56).

Para determinar si los valores obtenidos son aceptables para dicho ión, se calcula el parámetro R ( $R = \frac{4k_6}{3k_s k_{61}}$ ) (61), que nos indica la mayor o menor proximidad a la velocidad de sustitución normal de moléculas de agua, siendo un índice de la prelación de velocidades para los distintos ligandos. El término 4/3 en R, es un factor estadístico introducido por Neely y Connick (62). El valor más extendido y utilizado de  $k_s$  es 500 $s^{-1}$ , del cual hacemos uso, Siendo los valores calculados de R:

	R
OxTc	0.16
DmTc	0.31
ClTc	0.23
DxTc	0.99

Estableciendo como reacción más rápida aquella en que el ligando es Doxiciclina, hecho que tiene una relación directa con lo observado experimentalmente.

Al estar la reacción global compuesta de varias etapas elementales, los valores de magnitudes de activación calculados a partir de la constante de velocidad observada, no tienen un sentido físico tan simple como se presenta, siendo en realidad cada uno una

suma de términos correspondientes a los procesos sencillos. Por ello sería más correcto que se les llamara magnitudes de activación empíricas o efectivas. Igual ocurre con el factor de frecuencia (A), que debe expresarse como un productorio de términos de factores de frecuencia elementales.

El valor establecido para las magnitudes de activación en la reacción de intercambio de una molécula de agua de la esfera interna en el ión  $\text{VO}^{2+}$ , es de  $13.3 \pm 0.3$  Kcal/mol para  $\Delta H^\ddagger$  y  $-1.5 \pm 1.0$  cal/K mol para  $\Delta S^\ddagger$  (63).

A falta de datos para poder determinar  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  correspondientes a la etapa elemental y a base de los valores anteriores, aceptando la analogía de las reacciones, podemos apuntar que la mayor contribución a las magnitudes de activación efectivas se debe a la etapa elemental, existiendo en todo caso una compensación entre los valores debidos a la ionización y a la preasociación de los reactivos.

Los valores de las magnitudes efectivas de activación que se han presentado anteriormente corresponden al valor de pH en que se ha trabajado en cada caso. Como tanto  $\Delta S^\ddagger$  como A dependen de las condiciones de trabajo se ha creído conveniente referirlas todas a unas mismas condiciones de acidez, con el fin de tener una visión más general de sus valores. Sin olvidar en ningún momento que todos ellos corresponden a un conjunto de términos, como se ha dicho anteriormente.

	$A_{\text{obs}}$	$E_A^\ddagger(\text{obs})/u$	$\Delta H^\ddagger(\text{obs})/u$	$\Delta S^\ddagger(\text{obs})/u'$
OxTc	$1.15 \cdot 10^{13}$	16.14	15.59	-0.60
DmTc	$1.47 \cdot 10^{13}$	16.31	15.72	-0.18
ClTc	$5.81 \cdot 10^{12}$	15.60	14.92	-2.36
DxTc	$1.75 \cdot 10^{11}$	13.08	12.49	-9.07

$u = \text{Kcal/mol}$

$u' = \text{cal/K mol}$

$-\log(\text{H}^+) = 2.61$

$I = 0.1 \text{ M}$

$D = 78.5$

En las reacciones en disolución, las entalpías y entropías presentan una tendencia general a compensarse, de manera que los cambios en la energía libre de Gibbs de activación son muy pequeños.

$$\Delta G^\# = \Delta H^\# - T \Delta S^\#$$

Si representamos  $\Delta H^\#$  frente a  $T\Delta S^\#$  para cada ligando, se obtiene una línea recta de pendiente 1.2 (figura 11.2.), relación lineal entre la energía y la entropía de activación que se ha encontrado en muchas reacciones. Que el valor de la pendiente sea próximo a la unidad indica que la variación que sufre la entalpía libre para cada ligando es mucho menor que la que se presenta tanto en la entalpía como en la entropía de activación.

Existen explicaciones a esta compensación en términos puramente cinéticos, aduciendo que si se encuentra tal linealidad el mecanismo por el que ocurren tales reacciones es análogo.

Debido a que están enmascarados por el disolvente, es difícil observar experimentalmente los efectos a los que se deben tales compensaciones, pero en principio parece arriesgado llegar a la conclusión mencionada a partir únicamente de estos datos, y más correcto sería decir que la linealidad entre  $\Delta H^\#$  y  $\Delta S^\#$  sugiere que las entalpías y entropías están afectadas por un factor común (64,65,66,67 y 68), que incluye probablemente la interacción soluto-disolvente.

La explicación de tal compensación puede basarse en el hecho de que en disolución, las interacciones disolvente-soluto son tales que una disminución en la variación de entalpía, debida a una fuerte interacción provoca a menudo una restricción en la libertad de las moléculas de disolvente y como consecuencia, una disminución en los cambios de entropía.

Como ya se ha dicho, los posibles lugares en los que puede ocurrir la unión entre el ión metálico y los ligandos tetraciclicónicos son el grupo tricarbonilmetano del anillo A, y el sistema C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> del grupo BCD. Posiciones que provocan una cierta controversia entre los autores, los cuales actualmente parecen decantarse

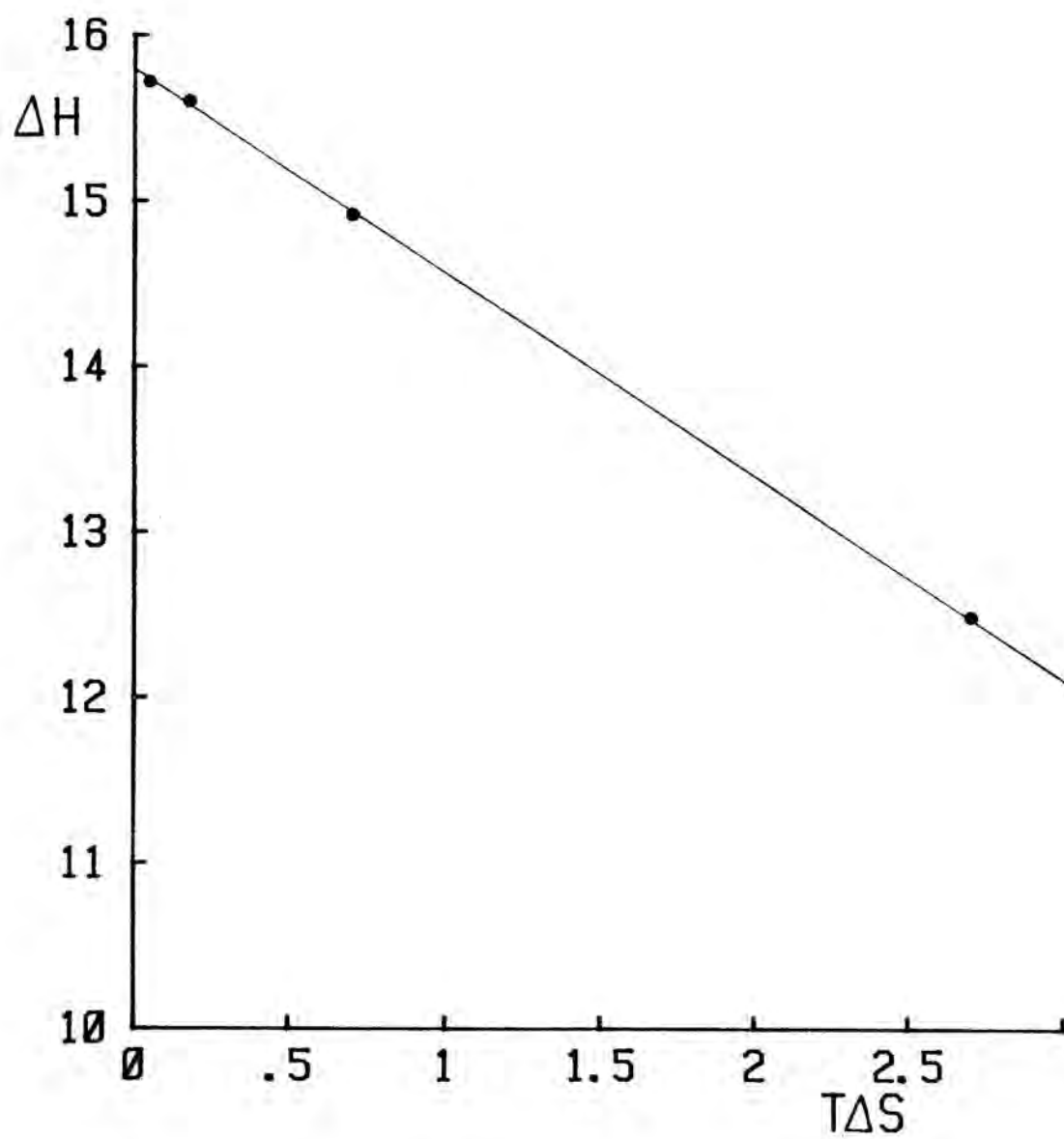


FIGURA 11.2.

a favor del segundo (69).

Las iso-ciclinas, productos de degradación de las tetraciclinas, sin embargo, no poseen el grupo  $C_{11}-C_{12}$ , manteniendo intacto el grupo tricarbonilmetano del anillo A, posibilidad alternativa de grupo quelatante.

Experimentalmente, se ha encontrado que los productos de degradación que se producen en nuestras condiciones de trabajo, y que hemos identificado como iso-ciclinas, no forman ningún tipo de complejo con el ión  $VO^{2+}$ ; hechos que no son sorprendentes, puesto que comportamiento semejante presenta la isoclorotetraciclina y el Ca(II) (70,71), al no haberse tampoco, encontrado formación de quelato entre ellos.

Estos datos permiten establecer la hipótesis de que el lugar por donde ocurre la quelación con el ión vanadilo (IV) en los diferentes derivados tetraciclínicos tratados es el grupo  $C_{11}-C_{12}$ .

El que el espectro del complejo, de cada ligando, sea del mismo tipo, y que presente las mismas alteraciones respecto al del ligando correspondiente, es un aval para suponer que el lugar de enlace es el mismo para cada una de las tetraciclinas estudiadas.

El sistema  $C_{11}-C_{12}$ , por el que planteamos se realiza la unión con el ión metálico, es análogo, como se ha indicado, a un sistema  $\beta$ -dicetónico, cuyas reacciones con el vanadilo (IV), han sido ampliamente estudiadas. En la mayoría de ellas, se postula la formación de un anillo de seis miembros (72), planteándose como etapa lenta la formación del enlace sencillo intermedio, y muy rápida la correspondiente al subsiguiente cierre del anillo.

CONCLUSIONES

- 1.- La estequiometría de los complejos formados entre el ión vanadilo (IV) y los derivados tetraciclínicos estudiados, presenta una relación metal-ligando de 1:1 para todos ellos en las condiciones de trabajo.
- 2.- Doxiciclina, Clorotetraciclina y Oxitetraciclina sufren en disolución un proceso de degradación reversible, cuya extensión disminuye con la acidez del medio, sensible a los cambios de temperatura y a la constante dieléctrica del medio.
- 3.- La formación de los complejos obedece a la ley cinética correspondiente a un proceso reversible de orden uno respecto a cada reactivo, excepto para el formado por  $VO^{2+}$  y Doxiciclina que se comporta irreversiblemente.
- 4.- La reacción ve afectada su velocidad por la acidez del medio de forma que la constante de velocidad observada presenta una dependencia inversa respecto a la concentración de protones.
- 5.- La dependencia de las constantes de velocidad observadas con la fuerza iónica del medio, induce a suponer fundamentalmente una interacción de tipo ión-dipolo.
- 6.- Las reacciones aumentan su velocidad al disminuir la constante dieléctrica del medio, indicando una interacción de tipo atractivo entre las especies; ajustándose igualmente los datos experimentales a una reacción de tipo ión-dipolo.
- 7.- A partir del balance macroscópico de materia y de los datos experimentales se deduce que la especie tetraciclínica que fundamentalmente reacciona es del tipo  $XTcH_2$ , o sea la especie ionizada respecto al grupo tricarbonilmetano, lo cual resulta concordante con las dependencias observadas de las constantes de velocidad con la fuerza iónica y la constante dieléctrica.
- 8.- El hecho de que el producto de degradación en cada caso, identificado como iso-ciclina, (el cual se caracteriza por la no presencia del grupo  $C_{11}-C_{12}$  típico de las tetraciclinas), no se coordine con el ión metálico, induce a pensar que la

unión de las tetraciclinas con el ión vanadilo (IV) se realiza a través de dicho grupo.

- 9.- El mecanismo de reacción para la formación de los cuatro complejos estudiados es análogo, proponiéndose uno del tipo Eigen-Tamm-Wilkins, que obedece a una reacción  $S_{N1}$ .





12. TABLAS

En este apartado se presentan alguno de los datos experimentales en los que se basa este trabajo.

Incluyéndose los correspondientes a las diferentes concentraciones de protones para la Oxitetraciclina, a las diferentes fuerzas iónicas manejadas para la Clorotetraciclina, a las diferentes constantes dieléctricas para la Demetilclorotetraciclina y a la diferente acidez y temperaturas para la Doxiciclina. Se ha hecho ésto, ya que el incluir una tabla correspondiente a cada condición y ligando las haría excesivamente numerosas.

Solamente decir que los valores de constantes de velocidad que se dan en cada caso, están obtenidos a partir de cuatro cinéticas en las que se han variado las concentraciones iniciales de los reactivos, manteniendo constantes el resto de variables, y que de cada una de ellas, se han obtenido seis curvas experimentales absorbancia-tiempo.

TABLA 12.1

pH=2.01

T=25.2°C

I=0.1 M

(OxTc)=5.092  $10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)=5.303  $10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.499	
2	.5205	5.0882
4	.549	5.1406
6	.5795	5.1999
8	.609	5.2609
10	.6375	5.3235
12	.664	5.3856
14	.691	5.4531
16	.7155	5.5186
18	.736	5.5770
20	.7575	5.6421
22	.7755	5.7001
24	.792	5.7564
26	.8095	5.8199
28	.822	5.8678
30	.837	5.9286

TABLA 12.2

pH=2.25

T=25.2°C

I=0.1 M

$(OxTc) = 2.525 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+}) = 3.161 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.240	
2	.250	4.8824
4	.262	4.9175
6	.279	4.9694
8	.293	5.0142
10	.309	5.0682
12	.323	5.1179
14	.339	5.1780
16	.3505	5.2236
18	.362	5.2713
20	.373	5.3193
22	.383	5.3697
24	.393	5.4129
26	.4025	5.4607
28	.4105	5.5028
30	.4195	5.5523

TABLA 12.3

pH=2.53

T=25.2°C

I=0.1 M

(OxTc)= $1.976 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)= $2.892 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u>A<sub>t</sub></u>	<u>ln(R)</u>
0	.190	
2	.203	3.6368
4	.221	3.6689
6	.2425	3.7088
8	.2625	3.7514
10	.286	3.7949
12	.306	3.8373
14	.325	3.8794
16	.3415	3.9175
18	.3585	3.9584
20	.373	3.9947
22	.3885	4.0351
24	.401	4.0690
26	.414	4.1055
28	.426	4.1404
30	.4385	4.1783

TABLA 12.4

pH=2.81

T=25.2°C

I=0.1 M

(OxTc)= $1.926 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)= $2.173 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{A_\infty}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.193	
2	.2145	2.8803
4	.2455	2.9171
6	.2795	2.9594
8	.3105	2.9997
10	.341	3.0411
12	.3695	3.0817
14	.395	3.1196
16	.420	3.1583
18	.444	3.1971
20	.4665	3.2349
22	.487	3.2709
24	.505	3.3036
26	.5235	3.3385
28	.541	3.3728
30	.557	3.4052

TABLA 12.5

pH=3.06

T=25.2°C

I=C.1 M

(OxTc)=1.335 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)=1.723 10<sup>-4</sup> M

<u>t/s</u>	<u>A<sub>t</sub></u>	<u>ln(R)</u>
0	.131	
2	.157	2.5417
4	.181	2.5703
6	.227	2.6280
8	.261	2.6733
10	.293	2.7182
12	.323	2.7685
14	.350	2.8043
16	.3745	2.8441
18	.398	2.8840
20	.4205	2.9239
22	.441	2.9619
24	.4605	2.9996
26	.480	3.0389
28	.496	3.0725
30	.511	3.1062

TABLA 12.6

pH=2.52

T=25.0°C

I=0.1 M

$(ClTc) = 2.5703 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+}) = 3.9465 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{A_\infty}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.393	
2	.420	2.73979
4	.461	2.77774
6	.503	2.81840
8	.5445	2.86048
10	.582	2.90029
12	.6195	2.94196
14	.6515	2.97911
16	.681	3.01477
18	.710	3.05124
20	.736	3.08523
22	.761	3.11916



TABLA 12.7

pH=2.52

T=25.0°C

I=0.083 M

(ClTc)= $3.493 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)= $3.868 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.529	
2	.568	2.80337
4	.621	2.84760
6	.676	2.89594
8	.7285	2.94465
10	.773	2.98812
12	.8185	3.03483
14	.857	3.07632
16	.892	3.11576
18.2	.930	3.16059
20.2	.960	3.19759
22.2	.989	3.23483

TABLA 12.8

pH=2.52

T=25.0°C

I=0.063 M

(ClTc)= $2.708 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)= $4.295 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.423	
2	.453	2.54286
4	.500	2.57886
6	.547	2.61643
8	.593	2.65486
10	.638	2.69418
12	.6775	2.73021
14	.7125	2.76342
16	.750	2.80045
18	.7805	2.83176
20	.811	2.86421
22	.840	2.89619

TABLA 12.9

pH=2.52

T=25.0°C

I=0.043

$(ClTc) = 2.589 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+}) = 3.326 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/S</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.400	
2	.423	2.68830
4	.457	2.72096
6	.491	2.75489
8	.527	2.79230
10	.560	2.82804
12	.591	2.86298
14	.620	2.89695
16	.6475	2.93040
18	.671	2.96001
20	.694	2.98995
22	.719	3.02367

TABLA 12.10

pH=2.52

T= 25.0°C

I=0.023 M

(ClTc)=3.123 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)=4.230 10<sup>-4</sup> M

<u>t/s</u>	<u>A<sub>t</sub></u>	<u>ln(R)</u>
0	.444	
2	.484	2.58024
4	.539	2.62008
6	.5945	2.66224
8	.646	2.70328
10	.691	2.74079
12	.7315	2.77597
14	.7685	2.80939
16	.801	2.83982
18	.831	2.86886
20	.8595	2.89736

TABLA 12.11

pH=2.47

T=25.0°C

I=0.1 M

D=78.54

$(DmTc)=1.504 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=1.767 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{i}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.199	
2	.2095	2.32887
4	.2205	2.33971
6	.232	2.35121
8	.243	2.36236
10	.2545	2.37417
12	.264	2.38406
14.2	.2745	2.39513
16.2	.2845	2.40581
18.2	.2925	2.41446
20.2	.3015	2.42429
22.2	.3095	2.43313

TABLA 12.12

pH=2.47

T=25.0°C

I=0.1 M

D=73.17

$(DmTc)=1.389 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=2.442 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.212	
2	.2245	2.09809
4	.2385	2.10893
6	.255	2.12190
8	.2705	2.13429
10	.286	2.14687
12	.302	2.16007
14	.316	2.17180
16	.330	2.18371
18	.344	2.19580
20	.3565	2.20675
22	.3695	2.21830

TABLA 12.13

pH=2.47

T=25.0°C

I=0.1 M

D=67.46

(DmTc)= $1.421 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>)= $2.402 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.205	
2	.220	1.89983
4	.236	1.91057
6	.255	1.92352
8	.2745	1.93705
10	.294	1.95083
12	.312	1.96378
14	.3305	1.97732
16	.3475	1.98999
18	.365	2.00325
20	.3805	2.01519
22	.396	2.02732

TABLA 12.14

pH=2.47  
T=25.0°C  
T=0.1 M  
D=61.52

(DmTc)=1.695 10<sup>-4</sup> M  
(VO<sup>2+</sup>)=1.554 10<sup>-4</sup> M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.283	
2	.297	1.66684
4	.312	1.67690
6	.330	1.68917
8	.3475	1.70131
10	.3655	1.71403
12	.3835	1.72698
14	.4005	1.73944
16	.4175	1.75212
18	.434	1.76466
20	.4495	1.77664
22	.4645	1.78843



TABLA 12.15

pH=2.47

T=25.0°C

$\bar{c}=0.1$  M

$\tau=55.33$

$(DmTc)=1.243 \cdot 10^{-4}$  M

$(VO^{2+})=2.434 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{\tau}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.180	
2	.193	1.55358
4	.211	1.56355
6	.2325	1.57565
8	.254	1.58799
10	.277	1.60145
12.2	.302	1.61639
14.2	.324	1.62982
16.2	.345	1.64290
18.2	.365	1.65559
20.2	.385	1.66852
22.2	.403	1.68038

TABLA 12.16

pH=2.47

T=25.0°C

C=0.1 M

τ=48.68

(DmTc) =  $1.247 \cdot 10^{-4}$  M

(VO<sup>2+</sup>) =  $1.062 \cdot 10^{-4}$  M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.183	
2	.1975	1.40301
4	.2155	1.41262
6	.236	1.42377
8	.2585	1.43628
10	.2805	1.44858
12	.3035	1.46196
14	.325	1.47463
16	.346	1.48726
18	.366	1.49953
20	.3855	1.51173
22	.4055	1.52449

TABLA 12.17

pH=2.47

T=25.0°C

I=0.1 M

D=43.93

$(DmTc)=1.452 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=1.352 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(R)</u>
0	.218	
2	.232	1.33673
4	.2455	1.34460
6	.264	1.35555
8.2	.2845	1.36793
10.2	.3045	1.38026
12.2	.3245	1.39285
14.2	.3445	1.40570
16.2	.363	1.41785
18.2	.3815	1.43023
20.2	.3995	1.44253
22.2	.417	1.45473
24.2	.4345	1.46717

TABLA 12.18

pH=2.01

T=25.0°C

I=0.1 M

$(DxTc)=3.019 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=3.966 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A}{t}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.121	
2	.1355	.273473
4	.159	.275311
6	.1845	.277334
8	.2115	.279509
10	.239	.281759
12	.2615	.283628
14	.2855	.285649
16	.3055	.287355
18	.3265	.289169
20	.346	.290874

TABLA 12.19

pH=2,32

T=25.0°C

I=0,1 M

$(DxTc)=2.192 \cdot 10^{-4} \text{ M}$   
 $(VO^{2+})=3.122 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{A_\infty}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.0915	
2	.1105	.355973
4	.140	.359990
6	.172	.364453
8	.208	.369609
10	.239	.374168
12	.269	.378691
14	.296	.382856
16	.3215	.386877
18	.346	.390821
20	.370	.394764

TABLA 12.20

pH=2.61

T=25.0°C

I=0.1 M

(DxTc)=2.502 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)=3.014 10<sup>-4</sup> M

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{A_\infty}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.100	
2	.1425	.188794
4	.211	.193585
6	.277	.198438
8	.3365	.203027
10	.389	.207257
12	.4345	.211069
14	.477	.214759
16	.516	.218260
18	.5515	.221549
20	.586	.224842

TABLA 12.21

pH=2.81

T=25.0°C

I=0.1 M

$(\text{DxTe})=1.506 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(\text{VO}^{2+})=4.023 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.0615	
2	.106	1.000256
4	.180	1.032581
6	.252	1.066297
8	.318	1.099395
10	.374	1.129306
12	.428	1.159907
14	.478	1.189935
16	.525	1.219790
18	.5695	1.249652
20	.6115	1.279394

TABLA 12.22

pH=2.99

T=25.0°C

I=0.1 M

$(DxTc)=1.719 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=3.161 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{A_\infty}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.072	
1	.092	.614435
2	.135	.626011
3	.187	.640626
4	.240	.656268
5	.2905	.671927
6.1	.341	.688381
7.1	.3845	.703241
8.1	.426	.718055
9.1	.465	.732583
10.1	.5015	.746747
11.1	.536	.760672
12.1	.5705	.775153



**TABLA 12.23**

pH=2.61

T=20.0°C

I=0.1 M

$(DxTc)=1.638 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

$(VO^{2+})=3.171 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

<u>t/s</u>	<u><math>\frac{A_t}{t}</math></u>	<u>ln(X)</u>
0	.071	
2	.085	.664988
4	.110	.672389
6	.140	.681499
8	.171	.691186
10	.201	.700836
12	.2305	.710604
14	.258	.719969
16	.282	.728354
18	.3075	.737491
20	.330	.745753

TABLA 12.14

pH=2.61

T=30.0°C

I=0.1 M

(DxTc)=1.842 10<sup>-4</sup> M

(VO<sup>2+</sup>)=2.082 10<sup>-4</sup> M

<u>t/s</u>	<u>A<sub>t</sub></u>	<u>ln(X)</u>
0	.070	
2	.1085	.124379
4	.159	.127650
6	.204	.130714
8	.245	.133637
10	.281	.136313
12	.313	.138784
14	.3435	.141224
16	.372	.143583
18	.400	.145979

Figura 12.1

$$\begin{aligned} \text{a/ } (OxTc) &= 1.090 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.012 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b/ } (OxTc) &= 1.516 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.296 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c/ } (OxTc) &= 1.673 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.636 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

Figura 12.2

$$\begin{aligned} \text{a/ } (OxTc) &= 1.301 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.502 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b/ } (OxTc) &= 1.477 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.478 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c/ } (OxTx) &= 1.600 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 1.960 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{d/ } (OxTc) &= 1.926 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 2.173 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

Figura 12.3

$$\begin{aligned} \text{a/ } (OxTc) &= 1.976 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 2.892 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{b/ } (OxTc) &= 2.191 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 3.406 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{c/ } (OxTc) &= 2.786 \cdot 10^{-4} \text{ M} \\ (VO^{2+}) &= 2.813 \cdot 10^{-4} \text{ M} \end{aligned}$$

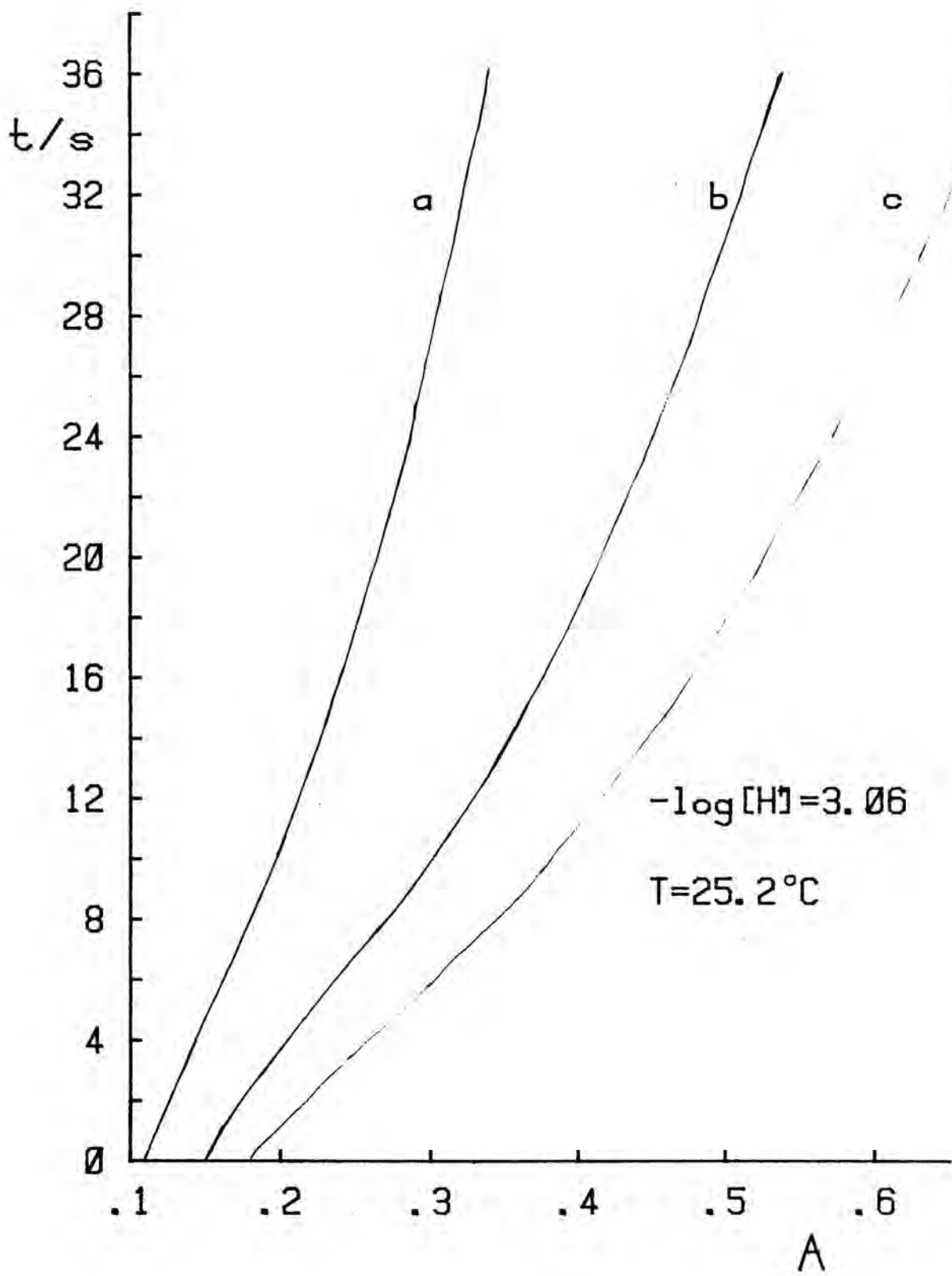


figura 12.1.

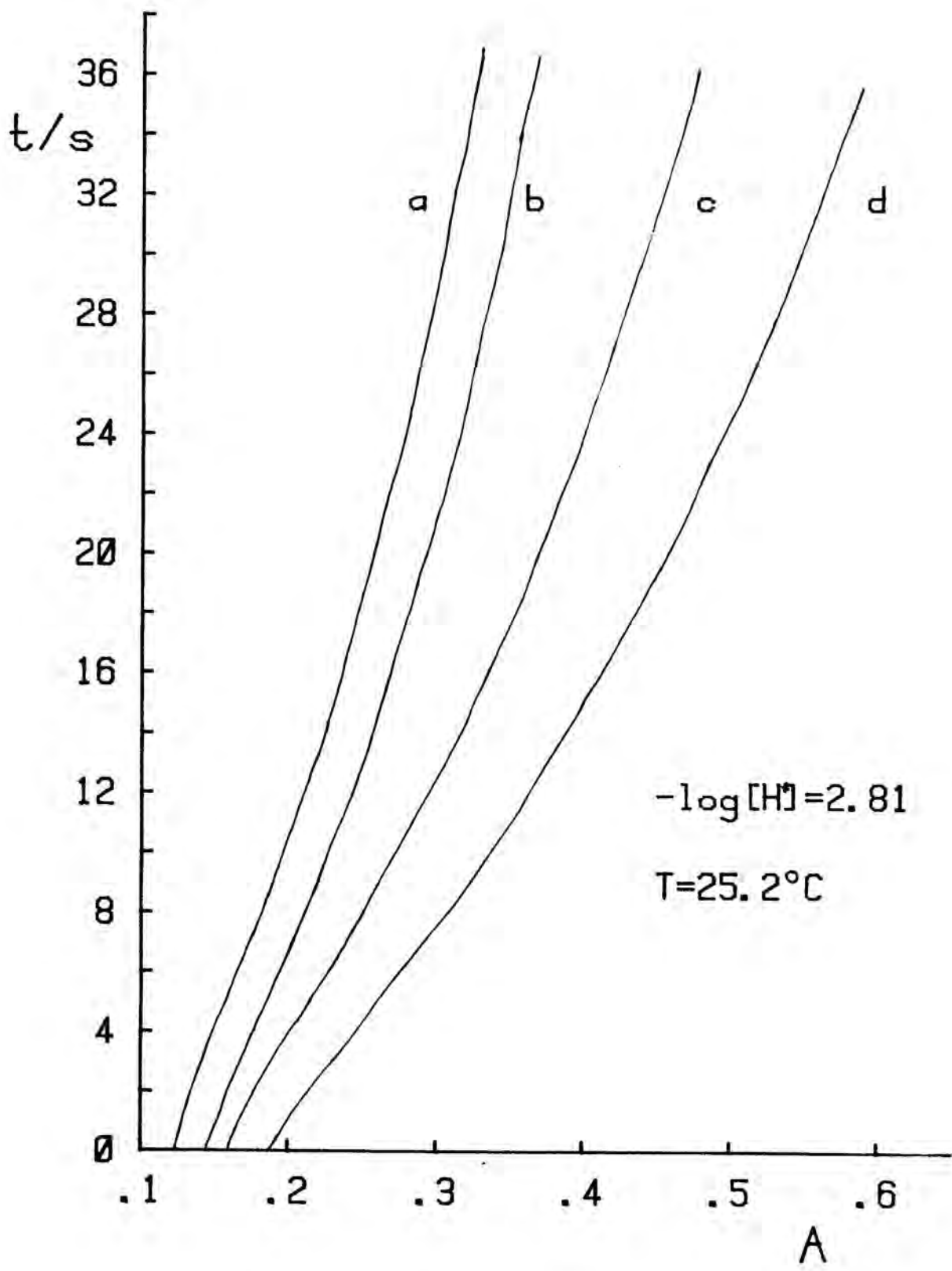


figura 12.2.

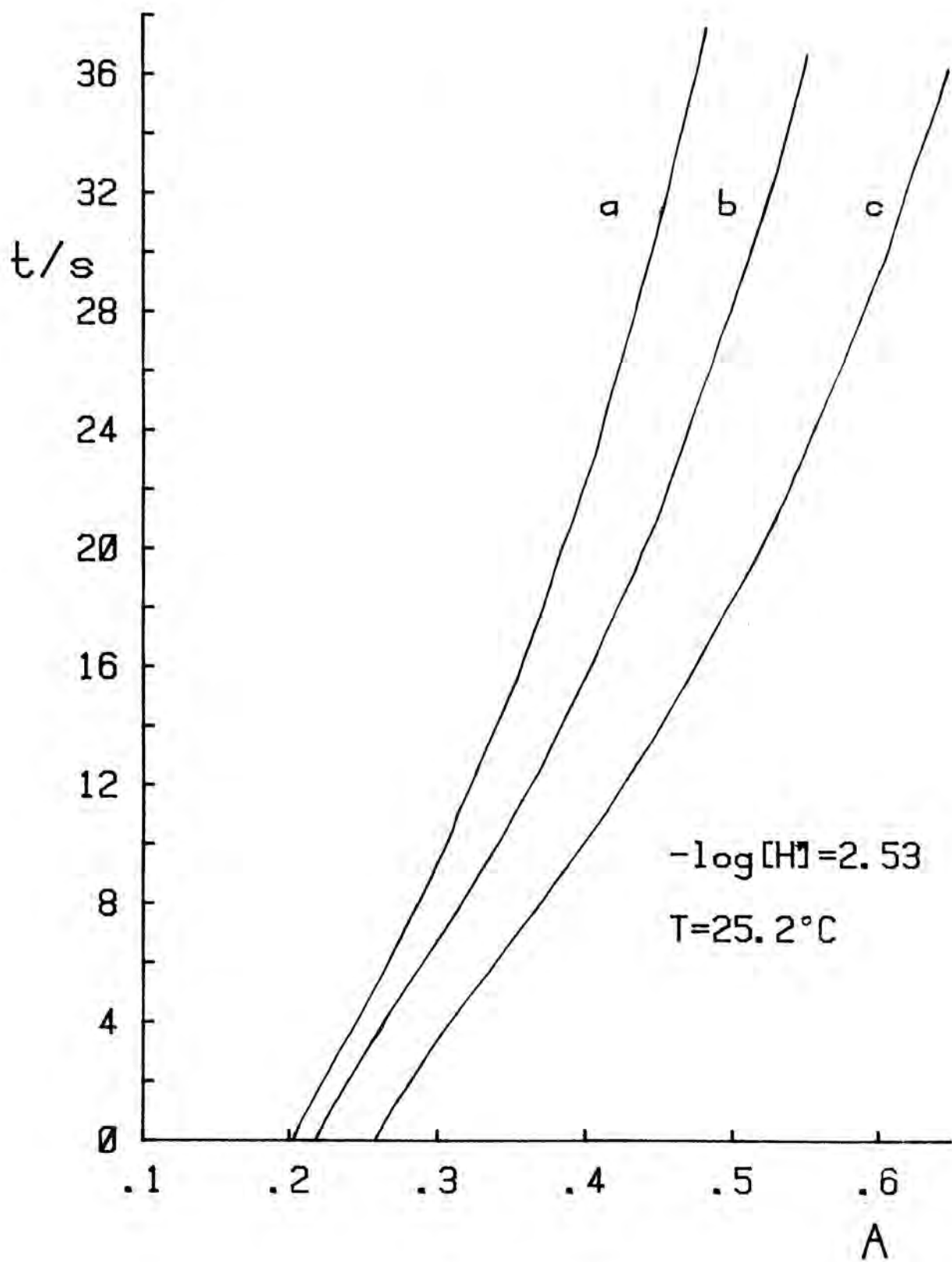


figura 12.3.

$$\ln \frac{b - x}{a - x} = \ln \frac{A_t - a \mathcal{E}_A - b (\mathcal{E}_B - \mathcal{E}_A)}{A_t - \mathcal{E}_B a}$$

- 1.- STO 6
- 2.- RCL 3
- 3.- RCL 1
- 4.- \*
- 5.- RCL 4
- 6.- RCL 2
- 7.- \*
- 8.- +
- 9.- CHS
- 10.- RCL 6
- 11.- +
- 12.- STO 7
- 13.- RCL 2
- 14.- RCL 5
- 15.- \*
- 16.- CHS
- 17.- RCL 6
- 18.- +
- 19.- RCL 7
- 20.- %
- 21.- g 1/x
- 22.- f ln

STO 1 = b

STO 2 = a

STO 3 =  $(\mathcal{E}_B - \mathcal{E}_A) = 10230$

STO 4 =  $\mathcal{E}_A = 420$

STO 5 =  $\mathcal{E}_B = 10650$

$$\ln \frac{2(x - A_0)x_e + (B - \sqrt{-q})(A_\infty - A_0)}{2(x - A_0)x_e + (B + \sqrt{-q})(A_\infty - A_0)}$$

1.- STO 6  
 2.- RCL 3  
 3.- RCL 4  
 4.- -  
 5.- RCL 5  
 6.- RCL 1  
 7.- -  
 8.- \*  
 9.- RCL 6  
 10.- RCL 1  
 11.- -  
 12.- RCL 2  
 13.- \*  
 14.- 2  
 15.- \*  
 16.- +  
 17.- STO 7  
 18.- RCL 3  
 19.- RCL 4  
 20.- +  
 21.- RCL 5  
 22.- RCL 1  
 23.- -  
 24.- \*  
 25.- RCL 6  
 26.- RCL 1  
 27.- -  
 28.- RCL 2  
 29.- \*  
 30.- 2  
 31.- \*  
 32.- +  
 33.- RCL 7  
 34.- %  
 35.- g 1/x  
 36.- f ln

STO 1 =  $A_0$   
 STO 2 =  $x_e$   
 STO 3 = B  
 STO 4 =  $\sqrt{-q}$   
 STO 5 =  $A_\infty$

$$q = 4ab - (a + b + 1/K_c)^2 \quad q < 0$$

$$B = - (a + b + 1/K_c)$$



### 13. BIBLIOGRAFIA

- 1.- LASKIN A.I. Antibiotic Mechanisms of Action, Vol. 1, Ed. Gottlieb y P.D. Shaw, Springer-Verlag, New York. 1967.
- 2.- CONOVER L.H. Chem. Soc.(London) Spec. Public. 5,(1965).
- 3.- ZASSHI N. J. Pharm.Soc. Japan 79,1381,(1959).
- 4.- HUNTER F.E, LOWRY O.H. Pharmacol.Rev. 8,89, (1956)
- 5.- BRODY T.H., HURWITZ R. & BAIN J.A. Antibiot. Chemoterapy 4,484, (1956)
- 6.- ALBERT A. "Strategy and Chemotherapy", Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1958, pag. 112-138.
- 7.- FRAUSTO da SILVA J.J.R. & MENDOCA DIAS H., Rev.Port. Quim.14(3), 159, (1972)
- 8.- FRAUSTO da SILVA J.J.R.& MENDOCA DIAS H.,Rev. Port. Quim. 15(1), 1, (1973)
- 9.- TAKEICHI SAKAGUCHI, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 1-9, (1958)
- 10.- STEPHENS C.R.,MURAI K.,BRUNINGS K.J.,& WOODWARD R.B. J.Am. Chem. Soc. 78,4155,(1956).
- 11.- CONOVER L.H., Nature 77,1059, (1956)
- 12.- HOCHSTEIN F.A. J. Am. Chem. Soc. 75,5455, (1953)
- 13.- DOLUISIO J.T.& MARTIN A.A. J. Med. Chem.,6, 16, (1963)
- 14.- LEESON L.J. ,KINGER J.E., NACH A., Tetrahedron Letters, No.18, 1155, (1963)
- 15.- BAKER W.A.Jr. & Patrick M. BROWN, J. Am. Chem. Soc. 88(2),1314-17, (1966)
- 16.- WILLIAMSON Dale E. & Grover W. Everett Jr. ,J. Am. Chem. Soc. 97 (9),2397; (1975)
- 17.- GULBIS J. & Grover W. Everett Jr. , Tetrahedron 32(8),913-17, (1976).
- 18.- TAKEICHI SAKAGUCHI & KIYOMI TAGUCHI: Yakugaku Zasshi,79,1381-5 (1959)
- 19.- TAKEICHI SAKAGUCHI, KIYOMI TAGUCHI, SHOJI FUKUSHIMA, Yakugaku Zasshi, 78,177-82, (1958)
- 20.- AGUILAR A.,CENTRICH M. y VIRGILI J., Anales de Quim. 78(1),44-48 (1982)
- 21.- GOMEZ E.,AGUILAR A.,CENTRICH M.,VIRGILI J.,Anal. Quim, 78(2),144 148 (1982)

- 22.- MAESTRE J.M. Tesina Licenciatura.
- 23.- MONTALT S. Tesina Licenciatura
- 24.- FISICOQUIMICA. Ira N. Levine. Mc Graw-Hill. Bogotá. (1978)
- 25.- KINETICS OF CHEMICAL CHANGE IN SOLUTION. Edward S. AMIS. The Macmillan Company. New York. (1949)
- 26.- CHEMICAL KINETICS. Keith J. LAIDLER. Mc. Graw-Hill Publ. C. New Delhi. (1965)
- 27.- KINETICS & MECHANISMS. Arthur A. FROST, R.G. PEARSON. John Wiley Sons. New York. (1960)
- 28.- THE FOUNDATIONS OF CHEMICAL KINETICS. S.W. BENSON. Ed. Mc. Graw Hill. New York. (1960).
- 29.- HARVEY P., MANNING D.L., J. Am. Chem. Soc. 72, 4488, (1950)
- 30.- JOB P., Ann. Chim. Phys. 9,113, (1928)
- 31.- BARIGAND M., ORSZAGH J., TONDEUR J.J., Bull. Soc. Chim. France n. 12, 4864-6, (1972)
- 32.- HOENER B.A., SOKOLOSKI T.D., MITSCHER L.A, MALPEIS L., J. Pharm. Sci., 63 (12), 1901-4, (1974)
- 33.- DOERSCHUK A., BITLER B., Mc CORNICK J.M., J. Am. Chem. Soc. 77 4687, (1955)
- 34.- STEPHENS C.R., CONOVER L., GORDON P., PENNINGTON F., WAGNER R., BRUNINGS J., PILGRIM J., J. Am. Chem. Soc. 78 (5), 1515, (1956).
- 35.- Mc. CORNICK J., FOX S.M., SMITH L.L., BITLER B.A., REICHTHAL J ORIGONI V.E., MULLER W.H., WINTERBOTTON R., DOERSCHUK A.P., J. Am. Chem. Soc., 79 (5), 2849, (1957).
- 36.- REMMERS E.G., SIEGER G.M., DOERSCHUK A.P., J. Pharm. Sci., 52 (8), 753, (1963)
- 37.- HUSSAR D.A., NIEBERGALL P.J., SUGITA E.T., DOLUISIO J.T., J. Pharm. Pharmac. 20, 539-546, (1968)
- 38.- STEPHENS C., CONOVER H., HOCHSTEIN A., REGNA P., PILGRIM F., BRUNINGS J., WOODWARD R., J. Am. Chem. Soc. 74, 4976, (1952).
- 39.- STEPHENS C., CONOVER H., PASTERNAK R., HOCHSTEIN A., MORELAND W., REGNA P., PILGRIM J., BRUNINGS J., WOODWARD R., J. Am. Chem. Soc. 76, 3568, (1954)

- 40.- BLACKWOOD R., BEERREBOON J., RENHARD H., SCHACH M., STEPHENS C.  
J. Am. Chem. Soc. 83, 2774, (1961)
- 41.- STEPHENS C., BEERREBOON J., RENHARD H., GORDON P., MURAI K.,  
BLACKWOOD R., SCHACH M., J. Am. Chem. Soc., 85, 2643, (1963)
- 42.- ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY, Kirk-Othmer, Vol.20, 2ª edi-  
ción (1969)
- 43.- STEPHENS C., MURAI K., BRUNINGS J., WOODWARD R., J. Am. Chem.  
Soc., 78, 4155, (1956)
- 44.- DIJKHUIS I. BROMET M.R., J. Pharm. Sci. 59(4), 558, (1970)
- 45.- LANMAN R.C., LUDDEN T.M., SCHANKER L.S., J. Pharm. Sci. 62(9),  
1461-3 (1973)
- 46.- AKHREEM A.A., KUZNETSOVA A.I., Thin Layer Chromatography, Ed. Si-  
van Press. Jerusalem (1965)
- 47.- CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA . Enciclopedia de la Qu'ímica Indus-  
trial. Tomo 8. Ed. Urmo. Bilbao (1969)
- 48.- RIGLER N.E., BAG S.P., LEYDEN D.E., SUDMEIER J.L., REILLEY C.N.  
Analyt. Chem., 37, 872, (1965)
- 49.- EIGEN M., TAMM K., Z. Elektrochem., 66, 93, (1962)
- 50.- WILKINS R.G., Acc. Chem. Res., 3, 408, (1970)
- 51.- HAMMES G.G., STEMDELD J.I., J. Am. Chem. Soc., 84, 4639, (1962)
- 52.- PATEL R.C., TAYLOR R.S., J. Phys. Chem., 77, 2318, (1973)
- 53.- LANDOLT-BORNSTEIN. Zahlenwertw und Funktionen. Springer-Verlag,  
Berlin. 1964
- 54.- QUIMICA INORGANICA AVANZADA. Cotton A. y Wilkinson J. Ed. Limusa  
Mexico, (1980)
- 55.- EIGEN M., TAMM K., Z. Elektrochem., 66, 107, (1962)
- 56.- EIGEN M., Z. Elektrochem., 64,115, (1960)
- 57.- WUTRICH K., CONNICK R.E., Inorg. Chem. 6, 583, (1967)
- 58.- WUTRICK K., CONNICK R.E., Inorg. Chem., 7, 1377, (1968)
- 59.- ZELTMAN A.H., MORGAN L.O., Inorg. Chem., 10, 2379, (1971)
- 60.- TOMIYASU H., DREYER K., GORDON G., Inorg. Chem. 11, 2409, (1972)
- 61.- CHATTOPADHYAY P.K., COETZEE J.F., Inorg. Chem., 12, 113, (1973)
- 62.- NEELY J., CONNICK R., J. Am.Chem. Soc. 92, 3476, (1970)

- 63.- KLOTZ I.M., LOH-MING W.C., J. Am. Chem. Soc. 76, 805, (1954)
- 64.- LAIDLER K.J., Trans Faraday, 55, 1725, (1959)
- 65.- MORTIMER C.T., LAIDLER K.J., Trans Faraday, 55, 1731, (1959)
- 66.- PAPEE H.M., CANADY W.J., ZAWIDZKI T.W., LAIDLER K.J., Trans Faraday, 55, 1734, (1959)
- 67.- ZAWIDZKI T.W., PAPEE H.M., CANADY W.J., LAIDLER K.J., Trans Faraday, 55, 1738, (1959)
- 68.- ZAWIDZKI T.W., PAPEE H.M., LAIDLER K.J., Trans Faraday, 55, 1743 (1959)
- 69.- MARTIN S.R., Biophys Chem, 10, 3-4, 319-326, (1979)
- 70.- BURSTALL M.L., Mfg. Chemist, 31, 4741, (1960)
- 71.- DOLUISIO J.T., MARTIN A.N., J. Med. Chem. 6, 20, (1963)
- 72.- HYNES J.M., O'REGAN B.D., J. Chem. Soc. Dalton Trans. 7-13, (1) (1980).