

que, en nuestras experiencias, la centrifugación resuelve el inconveniente de la precipitación de los complejos en la interfase y paredes de vidrio (2) y el de la formación de emulsiones.

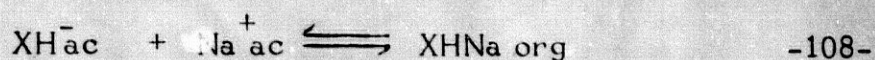
5.6.5. Reacciones laterales

La interferencia de sustancias extrañas cuando se obtienen complejos de asociación iónica, ha sido también discutida en muchos trabajos. Así por ejemplo, el ión sodio y el potasio interfieren en la determinación con dipicrilamina (46). Las sustancias anión activas tales como las proteínas, pueden reaccionar con los iones de amonio cuaternario dando compuestos que también pueden ser extraíbles (27). Los polietilenglicoles dan complejos solubles en cloroformo con azul de bromotimol (51). Los iones sodio potasio y amonio reaccionan también con azul de bromotimol (2). Los iones inorgánicos, tales como haluros ó nitratos, dan complejos con aminas que son extraíbles con cloroformo (14).

Por todos estos motivos siempre hemos evitado la presencia de los iones antes mencionados en los tampones empleados. Las disoluciones amortiguadoras usadas por nosotros han sido las constituidas por fosfato sódico e hidróxido sódico, y en algunas ocasiones, cuando se requirió pH alto, hemos utilizado el tampón de borato sódico e hidróxido sódico. La interferencia de los aniones de estos tampones no ha sido descrita en la bibliografía y nosotros no la hemos observado experimentalmente. Por otra parte, el Na^+ es el único catión presente y con él la interferencia puede hacerse mínima fijando las condiciones experimentales como ahora se indicará. También se trata de los tampones más comúnmente usados en la obtención de este tipo de complejos de asociación iónica, cuando se utiliza como contraión el azul de bromotimol. En este caso el catión Na^+ presenta menor interferencia que el potasio ó que el amonio, motivo por el cual se han elegido estos tampones que contienen, como único catión, el ión sodio (2) (13) (5)

La interacción del azul de bromotimol con ión sodio puede estudiarse a partir de las medidas de absorbancia en la fase

orgánica, puesto que la sal sódica del colorante presenta un máximo de absorción en la zona de 410 a 420nm. El máximo de absorción a la misma longitud de onda que el correspondiente a los complejos obtenidos con aminas ó iones de amonio cuaternario antes discutidos, permite suponer que la interacción ha de ser del mismo tipo que en estos complejos. De acuerdo con ello la reacción puede esquematizarse:



Interacción que parece aceptada en la bibliografía (13) (28) Este mecanismo justifica la banda correspondiente al anión monovalente del colorante en cloroformo.

En la tabla CXXXV-A se dan las medidas de absorbancia en la fase orgánica cuando se extrae la sal sódica del colorante a la misma concentración inicial de azul de bromotimol ($4,8 \cdot 10^{-4}$ M) en la fase acuosa y con el mismo tampón de fosfato con que se efectuaron las titulaciones fotométricas en dos fases. Por ello, las medidas de absorbancia a 410nm en la fase orgánica, a diferentes valores de pH, indican el valor exacto de la interferencia de la experiencia blanco en una posible titulación a cada valor de pH. Así, cuando el pH de la fase acuosa es 7,50, el valor de la absorbancia de la experiencia blanco es 0,035 (tabla CXXXV-A), que corresponde a la interferencia de la reacción lateral. Por eso, cuando hemos pretendido valorar a ese pH se ha preparado un blanco en cada caso y se ha medido frente a él.

La precisión analítica de un método de valoración es máxima cuanto menores son las interferencias. Por eso las determinaciones con la técnica puesta a punto en la presente memoria (apartado 5.6.2.) no pueden efectuarse por debajo de pH 7,50, pues la interferencia de la reacción lateral sería mucho mayor en perjuicio de la precisión de las medidas fotométricas. Obviamente, como se aprecia en la tabla CXXXV, si el pH es superior a 7,50 decrece aún más la interferencia en la reacción lateral hasta hacerse despreciable a pH 9,50; sin embargo, trabajar por encima de pH 7,50 significa un gran descenso en la extracción de los complejos (desciende ϵ aparente), lo cual tampoco es conveniente, porque parte de la amina ó ión de amonio cuaternario que se pretende valorar ó ensayar, permanece entonces sin reaccionar.

Otra circunstancia a considerar es la extracción del azul de bromotimol sin disociar por el disolvente orgánico. El estudio metodológico ha sido realizado anteriormente en el apartado 5.3.4. dedicado al colorante. En la tabla CCXXII puede apreciarse el alto valor del coeficiente de reparto de la forma libre del colorante, y por tanto la extracción de éste en la fase orgánica debe ser un factor a tener en cuenta. Los espectros UV-V de la especie no ionizada del colorante aparecen en la fig. 3 B. En ella puede apreciarse que el azul de bromotimol presenta dos únicos máximos a 250 y 275nm, y consecuentemente su extracción no significa una interferencia en las medidas fotométricas, puesto que estas se realizaron siempre a 410nm. Sin embargo, su extracción es un inconveniente, puesto que disminuye el exceso de éste en la fase acuosa, con el consiguiente perjuicio en el agotamiento de la amina que se va a valorar ó complejar. Por ello, las extracciones a pH inferior a 7,50 significan que el exceso de colorante es extraído por el disolvente orgánico y no resulta conveniente realizarlas. Además dicha extracción facilita la formación de emulsiones que dificultan las medidas espectrofotométricas. En la bibliografía aparecen similares razonamientos (2) (13)

Otro factor a considerar en las titulaciones por formación de complejos de asociación iónica de las aminas ó iones de amonio cuaternario estudiados por nosotros, es la corrección de la experiencia blanco, que ha sido supuesta idéntica a lo largo de todos los puntos de la curva de calibrado. En principio, la corrección del blanco no debe ser la misma en cada tubo puesto que, a medida que aumenta la concentración de amina, disminuye el exceso del azul de bromotimol. Así cuando el pH de la fase acuosa es 7,50, el valor de absorbancia del blanco correspondiente a la reacción lateral es de 0,035, cuando la concentración de azul de bromotimol es la máxima. En cambio el valor del blanco puede calcularse que sería 0,025 cuando el exceso de colorante remanente es mínimo, situación que ocurre cuando la amina que reacciona en la experiencia de la curva de calibrado aparece en su máxima concentración. Consecuentemente 0,01 unidades de absorbancia es el error cometido al suponer que en todos los puntos de la curva de calibrado la reacción lateral tiene la misma intensidad; dicho error puede considerarse prácticamente despreciable con el espectrofotómetro utilizado.

Otra circunstancia que podría producir errores es la diferencia entre el pH de la experiencia blanco y de la experiencia ensayo. Sin embargo, cuando el pH es 7,50 un error de 0,1 unidades de pH afecta despreciablemente al valor de absorbancia del blanco (tabla CXXXV-A). En cambio, si la determinación se efectúa a pH menor que 7,50, el error sería mayor, como puede comprenderse a la vista del efecto del pH en la magnitud de la reacción lateral según dicha tabla.

5.6.6. Efectos del tiempo y la temperatura en la estabilidad de los complejos formados

En todas las experiencias en las que se obtuvieron los complejos por extracción desde una fase acuosa a cloroformo (apartado 5.6.2.), se observó una gran estabilidad del complejo extraído por la fase orgánica. Dado que los complejos del azul de bromotimol con las sustancias investigadas son de color amarillo, puede decirse que visualmente no se apreciaron ni cambios de color, ni de intensidad del mismo; ni ningún otro efecto no previsto durante los ensayos.

Un estudio más completo de la estabilidad de los complejos puede hacerse sin más que medir la absorbancia de la fase orgánica a distintos intervalos de tiempo y distintas temperaturas, después de la extracción de los mismos. Los resultados de la tabla CXXXVI hacen suponer que los complejos son perfectamente estables, como inicialmente parecía. A idénticas conclusiones llega Gupta con el complejo azul de bromotimol-tiamina (3)

5.6.7. Extracción de pares iónicos

Cuando en un medio acuoso coinciden iones de distinto signo pueden asociarse mediante la formación de pares de iones de acuerdo con la teoría de Bjerrum.

En el apartado 5.6.1. se ha discutido la asociación de cationes tales como iones de amonio cuaternario ó de aminas mono-protonadas ó diprotonadas con el anión monovalente de azul de bromotimol. Puesto que el anión monovalente del colorante y los medicamentos en su forma catiónica tienen un tamaño considerable, el producto de asociación (par iónico) tiene la característica de ser

insolubles en agua y fácilmente solubles en disolventes orgánicos como ha quedado demostrado en el apartado 5.5. Por este motivo, en el apartado 5,6.2., los pares iónicos formados han sido extraídos con cloroformo, pues son muy solubles en este disolvente (3). Por ello ha sido posible la puesta a punto de una técnica de titulación en dos fases para valorar estos medicamentos mediante la formación de pares iónicos que son extraídos con cloroformo.

La reacción entre estos medicamentos y el azul de bromotimol tiene lugar en la fase acuosa y el complejo de asociación iónica formado (par iónico), es extraído totalmente por el disolvente inmiscible y por tanto valorado de forma cuantitativa espectrofotométricamente en la fase orgánica. En el capítulo 5.6.2. antes mencionado se observó la diferencia de reactividad de unos medicamentos a otros como puede apreciarse en las tablas CCXXXIII-CCXXXV. De acuerdo con la bibliografía (10) (13) (76) (22) (23), se sugirió el mecanismo de interacción entre los reactivos en la fase acuosa así como también se apuntó la naturaleza del par iónico extraído en el disolvente inmiscible atribuyéndole un carácter de complejo en el apartado 5.4.5. (21).

Como se indicó en el apartado de antecedentes bibliográficos (apartado 2.1.) son muchos los estudios fisicoquímicos realizados para la comprensión de estos equilibrios de formación-extracción de pares iónicos. Así han sido estudiados los coeficientes de partición de alquilamina y tropeclina 00 y otros azobencenos sulfonatos (10) (11). También ha sido investigada la disociación de picratos de amonio cuaternario (128) (147); las constantes de equilibrio aparentes (ó de extracción) de una amplia serie de iones de amonio cuaternario y aminas con azul de bromotimol ha sido estudiada por Schill y col. (13) (16). Gupta (76) calcula también las constantes de equilibrio aparentes de la tiamina y algunas aminas muy liposolubles y además calcula experimentalmente el mejor rango de pH para la extracción de los pares iónicos de éstas con azul de bromotimol. D. Westerlund y Borg (20) estudian las constantes de extracción de los pares iónicos de una serie de aminas antidepresivas con antraceno-2 sulfonato. Las constantes de extracción y disociación de los pares iónicos del ácido pícrico y aminas con actividad betaadrenolítica también se han estudiado (22),

así como también los parámetros que influyen en la extracción de colorantes ácidos con tri-n-octilamina (23) .

Sin embargo son pocos los estudios fisicoquímicos realizados acerca de la comprensión de los equilibrios de formación-extracción de una misma familia químico-farmacológica de medicamentos y colorantes de alto peso molecular. Por ello, en este apartado hemos utilizado varias series de familias farmacológicas con similitud estructural, para realizar un estudio suficientemente amplio, según nuestro criterio, de los pares iónicos formados por éstas y el azul de bromotimol. En este apartado se estudian los equilibrios antes aludidos entre un total de 11 derivados tropánicos, 5 aminas simpatomiméticas, 3 benzodiazepinas y otras 6 sustancias nitrogenadas las cuales han sido asociadas al anión monovalente del colorante empleado, obteniéndose pares iónicos que se extraen desde una fase acuosa por un disolvente inmiscible, cloroformo.

En los apartados precedentes se ha podido observar como la interacción entre el medicamento y el colorante se estudia mediante medidas de absorbancia en la fase orgánica en las que se supone que es extraído el complejo formado. Ha sido factible apreciar como algunas aminas son poco reactivas frente al azul de bromotimol y no se pueden valorar mediante la técnica de titulación en dos fases desarrollada en el apartado 5.6.2, por ser muy pequeña la extracción de complejo.

Esta circunstancia se atribuyó a un menor grado de interacción entre la amina y el azul de bromotimol, un reparto desfavorable de los complejos, un valor no adecuado del pK_a del medicamento ó extracción de amina como base libre. El conocimiento de todos estos factores conduce a la comprensión de la interacción entre los reactivos ya esbozado en el apartado 5.6.2. (-106- y -107-), incluyendo el estudio de las reacciones laterales abordado en el apartado 5.6.5. (ecuación -108-).

El método experimental empleado en este apartado se indicó en el apartado 3.6.3.3. , que junto con la base matemática dada por Ringbom y Schill (13) (148) (149) han permitido resolver seguidamente los amplios problemas antes mencionados referentes a los 25 complejos obtenidos por nosotros que son objeto de estudio del presente apartado.

5.6.7.1. Determinación de las constantes de extracción de pares iónicos.

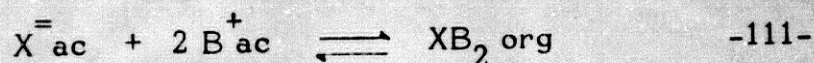
En el apartado 5.6.2. se hizo una descripción del equilibrio, entre fase acuosa y fase orgánica, de los complejos amina-azul de bromotimol considerados en esta Memoria. Allí se indicó que B^+ es, de forma general, el catión monovalente y XHB el complejo de asociación (par iónico) estabilizado en el disolvente orgánico, de acuerdo con la ecuación -106-. Dicha ecuación corresponde a un equilibrio cuya constante viene dada por:

$$E_{XHB} = \frac{|XHB|_{org}}{|XH^-||B^+|} \quad -109-$$

Si el catión es divalente B^{++} , el proceso viene regido por la ecuación -107- y la constante de equilibrio será

$$E_{(XH)_2B} = \frac{|(XH)_2B|_{org}}{|XH^-|^2 |B^{++}|} \quad -110-$$

Según Schill (13), también es posible la formación de complejos de asociación con el anión divalente del azul de bromotimol $X^{=}$ y un catión monovalente, B^+ , mediante la formación del par iónico XB_2 . La reacción puede suponerse también de la forma



interacción que, de acuerdo con el mismo autor, es posible solo con ciertos iones de amonio cuaternario y nunca con aminas, exigiendo también que el pH de la fase acuosa sea mayor que 10. El complejo formado, XB_2 , tiene su máximo de absorción en la fase orgánica a 630 nm (en buena concordancia con el anión divalente del azul de bromotimol en medio acuoso); por lo que en las condiciones de ensayo efectuadas aquí (todas a pH inferiores a 10) puede suponerse que no se formaron nunca, pudiéndose prescindir de ellos en los razonamientos que a continuación haremos. Además, recorriendo el espectro de absorción de los complejos obtenidos en el presente apartado, nunca se observó absorción en las proximidades de 630 nm (figuras 60 - 84)

Si se supone que tan solo se forman complejos 1:1 y que no se originan complejos con el anión divalente del colorante, es posible el cálculo de las constantes de extracción mediante el uso de la ecuación -109-. En ésta siempre se aplican valores de concentración experimental porque no se conocen los coeficientes de actividad de las distintas especies, si bien éstos deben considerarse muy próximos a la unidad, puesto que siempre se operó con disoluciones diluídas.

El cálculo de las concentraciones estequiométricas se ha de hacer teniendo en cuenta las reacciones laterales. En la fase orgánica se debe considerar que, de forma general, además del complejo, XHB, puede extraerse la sal monosódica del colorante, XHNa, el colorante libre, XH_2 , y la amina en forma de base libre, B. La concentración total de colorante en la fase orgánica, $C_{AB \text{ org}}$, viene dada por la suma de sus especies presentes en dicha fase

$$C_{AB \text{ org}} = |XHB|_{\text{org}} + |XHNa|_{\text{org}} + |XH_2| \quad -112-$$

De acuerdo con el estudio realizado en el apartado 5.6.5., la magnitud de la extracción de la sal sódica, XHNa, depende del pH de la fase acuosa y del exceso de colorante libre en esta fase. Así, si el pH es mayor que 7,50 y el exceso del colorante libre en dicha fase no sobrepasa la concentración de $2 \cdot 10^{-4} M$, es despreciable la extracción de XHNa a concentración de Na^+ no superior a 0,1M en la fase acuosa.

La extracción de colorante libre, XH_2 , por la fase orgánica, de acuerdo con los valores de coeficiente de reparto del mismo dados en el apartado 5.3.4. (Tabla CCXI), descende con el pH de la fase acuosa pudiendo considerarse totalmente despreciable en las proximidades de pH 7,70.

Por tanto, según estos condicionamientos, planteando adecuadamente las experiencias de distribución de los complejos, en lo que se refiere al pH y concentración de colorante, es posible el cálculo de $|XHB|_{\text{org}}$ a partir de medidas de absorbancia a 410nm, sin interferencia de las reacciones laterales. En estas condiciones experimentales:

$$C'_{AB\text{ org}} = |XHB|_{\text{org}} \quad -113-$$

siendo $C'_{AB\text{ org}}$ la concentración total de colorante en la fase orgánica únicamente como complejo.

En la fase acuosa, la concentración total de colorante remanente, $C_{AB\text{ ac}}$ es

$$C_{AB\text{ ac}} = |XH^-| + |X^-| + |XHB| \quad -114-$$

siendo $|XHB|$ la concentración del par iónico presente en la fase acuosa, la cual puede considerarse despreciable por la total insolubilidad de éste en medio acuoso (apartado 5.5.). Dada la gran liposolubilidad del mismo, todo el par iónico que se forma es inmediatamente extraído por el disolvente orgánico. Además, su presencia no se evidenció nunca ni por medidas de pH ni por fotometría. Consecuentemente sólo ha de ser tenido en cuenta, la protólisis del azul de bromotimol en la fase acuosa (10) (12) (13) (76) y la ecuación anterior queda simplificada

$$C_{AB\text{ ac}} = |XH^-| + |X^-| \quad -115-$$

La concentración inicial de catión, C_B^0 , es, después de considerar despreciable $|XHB|$, la siguiente

$$C_B^0 = |XHB|_{\text{org}} \cdot Q + |B^+| \quad -116-$$

donde Q es el cociente entre el volumen de la fase orgánica, V_{org} , y el volumen de la fase acuosa, V_{ac} , es decir $Q = V_{\text{org}} / V_{\text{ac}}$.

La concentración de catión no complejoado, C_B , viene dada por la ecuación

$$C_B = C_B^0 - C'_{AB\text{ org}} \cdot Q \quad -117-$$

Las ecuaciones anteriormente expuestas dan idea de la complejidad del problema planteado, cuando se pretende abordar el

cálculo de las constantes de equilibrio aparentes ó constantes de extracción. Las ecuaciones anteriormente dadas (ecuaciones -109- a -117-) son válidas cuando el catión es un ión de amonio cuaternario. Este es el caso más sencillo, y mediante ellas es posible el cálculo de E_{XHB}^x . En cambio, cuando el catión es una amina, los cálculos se complican aún más, porque ésta sufre protolisis en la fase acuosa y puede extraerse como base libre en la fase orgánica, circunstancias que deben tenerse en cuenta.

Sin embargo las anteriores discusiones pueden simplificarse y adquirir un carácter más general cuando se aplican los principios de Ringbom y Schill (13) (148) (149) mediante la utilización de las constantes de extracción condicionales, E_{XHB}^x , las cuales son expresadas en función de las concentraciones totales de colorante y catión de la fase acuosa y, a partir de ésta, por corrección de las reacciones laterales con unos coeficientes α , puede hallarse la constante de extracción estequiométrica E_{XHB} . Las siguientes expresiones son válidas cuando iones monovalentes forman complejos 1:1 con XH^-

$$E_{XHB}^x = \frac{C'_{ABorg}}{C_{ABac} \cdot C_B} = E_{XHB} \cdot \frac{\alpha_{XHB}}{\alpha_{XH} \cdot \alpha_B} \quad -118-$$

ó

$$E_{XHB} = \frac{C'_{AB}}{C_{ABac} \cdot C_B} \cdot \frac{\alpha_{XH} \cdot \alpha_B}{\alpha_{XHB}} \quad -119-$$

donde

$$\alpha_{XHB} = \frac{C'_{ABorg}}{|XHB|_{org}} \quad -120-$$

$$\alpha_{XH} = \frac{C_{ABac}}{|XH^-|} \quad -121-$$

$$\alpha_B = \frac{C_B}{|B^+|} \quad -122-$$

Las siguientes expresiones análogamente son válidas cuando iones divalentes forman complejos 2:1

$$\alpha_{(XH)_2 B} = \frac{C'_{ABorg}}{2 |(XH)_2 B|_{org}} \quad -123-$$

$$C_B = C_B^o - \frac{C'_{ABorg} \cdot Q}{2} \quad -124-$$

$$\frac{C'_{ABorg}}{2 C_{ABac}^2 \cdot C_B} = E_{(XH)_2 B}^x = E_{(XH)_2 B} \cdot \frac{\alpha_{(XH)_2 B}}{\alpha_{XH}^2 \alpha_B} \quad -125-$$

5.6.7.2. Constantes de extracción de aminas e iones de amonio cuaternario que forman pares iónicos 1:1.

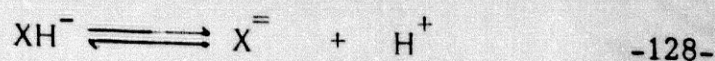
Cuando los cationes son compuestos de amonio monocuaternarios, la concentración de sustancia que no reacciona permanece en la fase acuosa como B^+ , lo cual implica que $\alpha_B = 1$ o sea $\alpha_B = \alpha_{XHB} = 1$ -126-

El cálculo de α_{XH} debe hacerse a partir de la ecuación -121-, teniendo en cuenta la -115-

$$\alpha_{XH} = \frac{|XH^+| + |X^-|}{|XH^-|} = 1 + \frac{|X^-|}{|XH^-|} \quad -127-$$

De acuerdo con el equilibrio de disociación del colorante en la

fase acuosa



de donde

$$K_{\text{XH}^-} = \frac{|\text{X}^-| |\text{H}^+|}{|\text{XH}^-|} \quad -129-$$

ó

$$10^{\text{pH} - \text{p}K_{\text{XH}^-}} = \frac{|\text{X}^-|}{|\text{XH}^-|} \quad -130-$$

sustituyendo en la -127- la-130- se tiene

$$\alpha_{\text{XH}} = \frac{C_{\text{ABac}}}{|\text{XH}^-|} = 1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_{\text{XH}^-}} \quad -131-$$

Las medidas de $\text{p}K_{\text{XH}^-}$ se efectuaron en tampones de fosfato sódico saturados de cloroformo (apartado 5.3.3 tabla CCX) con fuerza iónica entre 0,1 y 0,15 resultando ser $\text{p}K_{\text{XH}^-} = 7,20$, valor que es usado en todas las determinaciones.

Cuando el catión es una amina, se puede representar simbólicamente por BH^+ ; su protólisis, así como su extracción por la fase orgánica deben ser consideradas. Si la amina es monovalente (una posibilidad de protonación presente en la molécula) la ecuación que expresa la concentración total de amina en este sistema será

$$C_B^0 = |\text{XHBH}|_{\text{org}} \cdot Q + |\text{B}|_{\text{org}} \cdot Q + |\text{B}| + |\text{BH}^+| \quad -132-$$

siendo XHBH_{org} el par iónico constituido por la asociación del anión monovalente del colorante XH^- , y la especie protonada de la amina BH^+ ; $|\text{B}|_{\text{org}}$, es la concentración de la forma básica de la amina presente en la fase orgánica; $|\text{B}|$, es la concentración de la misma especie presente en la fase acuosa y $|\text{BH}^+|$ la concentración de la especie protonada de la misma en la fase acuosa y que por tanto es la especie reactiva.

La concentración total de amina no complejada en ambas fases, C_B , será entonces

$$C_B = |B|_{org} \cdot Q + |B| + |BH^+| \quad -133-$$

Teniendo en cuenta esta ecuación y de acuerdo con la -132-, resulta

$$C_B = C_B^0 - |XHBH|_{org} \cdot Q \quad -134-$$

Una ecuación análoga a la -119- se puede obtener cuando la sustancia extraída como par iónico es una amina y la constante de extracción, al tener en cuenta que el catión en este caso debe representarse como BH^+ , se expresará como sigue:

$$E_{XHBH} = \frac{C'_{ABorg}}{C_{ABorg} \cdot C_B} \cdot \frac{\alpha_{XH} \cdot \alpha_{BH}}{\alpha_{XHBH}} \quad -135-$$

en donde

$$\alpha_{XHBH} = \frac{C'_{ABorg}}{|XHBH|} = 1 \quad -136-$$

puesto que sólo se forman complejos 1:1.

Paralelamente a la definición hecha en la ecuación -122-, el valor de α_{BH} puede escribirse como

$$\alpha_{BH} = \frac{C_B}{|BH^+|} \quad -137-$$

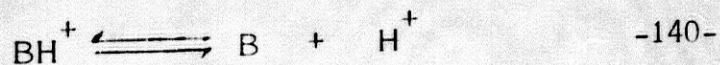
si se cumple la ecuación -133-, la ecuación anterior puede escribirse

$$\alpha_{BH} = \frac{|B|_{org} \cdot Q + |B| + |BH^+|}{|BH^+|} \quad -138-$$

ó

$$\alpha_{BH} = 1 + \frac{|B|_{org} \cdot Q + |B|}{|BH^+|} \quad -139-$$

La protólisis de la amina en la fase acuosa, se expresa



de donde

$$K_{BH^+} = \frac{|B| \cdot |H^+|}{|BH^+|} \quad -141-$$

ó

$$10^{pK_{BH^+} - pH} = \frac{|BH^+|}{|B|} \quad -142-$$

Si ahora en la ecuación -139- se sustituye $|BH^+|$ por su valor, a partir de la ecuación -142-, resulta

$$\alpha_{BH} = 1 + \frac{|B|_{org} \cdot Q + |B|}{|B| \cdot 10^{pK_{BH^+} - pH}} \quad -143-$$

ó

$$\alpha_{BH} = 1 + 10^{pH - pK_{BH^+}} \cdot \frac{|B|_{org} \cdot Q + |B|}{|B|} \quad -144-$$

Como se ha de cumplir la ley de reparto $k_{d(B)} = |B|_{org} / |B|$ (-29-) la ecuación anterior queda reducida a

$$\alpha_{BH} = 1 + 10^{pH - pK_{BH^+}} \cdot (k_{d(B)} \cdot Q + 1) \quad -145-$$

Haciendo uso de las ecuaciones precedentes, de acuerdo con los principios de Ringbom y Schill, las constantes de extracción, E_{XHBH} y E_{XHB} , pueden calcularse, tanto cuando el catión es una amina como cuando es un ión de amonio cuaternario; mediante la corrección de las reacciones laterales haciendo uso de los coeficientes α_{BH} , α_B , y α_{XH} calculados mediante las ecuaciones anteriormente dadas.

La concentración de complejo en la fase orgánica, $C'_{AB,org}$, se calcula en todos los casos directamente a partir de la medida de absorbancia a 410nm en dicha fase. El pH de la fase acuosa debe ser superior a 7,50 con el fin de que sea despreciable la extracción de sal sódica, $XHNa$, y colorante libre, XH_2 . La concentración remanente del mismo no debe ser superior a 10^{-4} M

en la fase acuosa. En estas condiciones se puede calcular C'_{ABorg} puesto que se conoce el coeficiente de extinción molar de la especie XH^- en cloroformo, discutido en el apartado 5.6.2.1. cuyo valor es 19173; por tanto, en todas las expresiones antes expuestas se cumple que

$$C'_{ABorg} = \frac{A_{410}}{\epsilon_{XH^-}} \quad -146-$$

La concentración de colorante remanente, C_{ABac} , se puede calcular por diferencia de la concentración C_{ABac} inicial del mismo y la anteriormente calculada C'_{ABorg} ; puesto que casi todas las experiencias se hicieron en ausencia de reacciones laterales del colorante siguiendo las condiciones de pH de la fase acuosa y concentración de éste antes discutidas:

$$C_{ABac} = C_{AB}^0 - C'_{ABorg} \cdot Q \quad -147-$$

No obstante, se debe señalar aquí que también es posible calcular C_{ABac} a partir de medidas de absorbancia en la fase acuosa, después de diluir una porción de ésta en hidróxido sódico 0,1M, dado que ha sido calculado el coeficiente de extinción molar del colorante en estas condiciones (apartado 5.3.1. fig. 114). Sin embargo, no se ha seguido este procedimiento en los cálculos correspondientes a este apartado, debido a que exige doble número de determinaciones y complica la técnica experimental, pues es necesario medir la absorbancia de la fase orgánica a 410nm frente a cloroformo y después medir la absorbancia de la fase acuosa a 615nm, una vez diluída ésta con hidróxido sódico 0,1M, frente a hidróxido sódico. Esta medida, si bien es segura, requiere una dilución y el uso de gran cantidad de material de vidrio de precisión; por lo que se prefirió el uso de la ecuación -147-, pues es un procedimiento seguro que simplifica el método experimental. No obstante en una serie de casos fueron efectuadas también dichas determinaciones como se expresó en la parte experimental, al objeto de contrastar los valores de absorbancia.

La concentración de sustancia libre en ambas fases, C_B , se calcula, cuando el catión es un ión de amonio cuaternario, mediante la ecuación -117- y mediante la -134- cuando es una amina.

Cuando el catión es un ión de amonio cuaternario α_B y α_{XHB} se calculan mediante la ecuación -122- y α_{XH} mediante la -131-, la cual requiere el conocimiento del pK_{XH^-} del colorante.

Si el catión es una amina monovalente α_{BH} se calcula mediante la ecuación -145-, ecuación que requiere el conocimiento de pK_{BH^+} de la amina, y el coeficiente de reparto, $k_{d(B)}$, de la misma. Estas constantes han sido calculadas para tal efecto en los apartados 5.1. y 5.2. ó recogidos de la bibliografía.

En general las determinaciones de pK_{BH^+} de las distintas aminas estudiadas se efectuó por potenciometría, a 20°C y a fuerza iónica 0,15 en el referido apartado 5.1. Las aminas cuyo pK_{BH^+} era conocido fue tomado de la bibliografía.

Los coeficientes de reparto $k_{d(B)}$ fueron todos calculados por nosotros en el apartado 5.2. y aparecen recogidos en las tablas CLXXXVII-CCV. Todas las determinaciones se efectuaron entre fases acuosas tamponadas y cloroformo a la temperatura de 20°C y fuerza iónica oscilando entre 0,1 y 0,15. Los principios generales de estas determinaciones de reparto de aminas fueron dados en el apartado antes dicho, y las aminas fueron determinadas fotométricamente en su máximo de absorción. Cuando esto último no fue posible, se recurrió a un método original puesto a punto por nosotros que consiste en la titulación de la amina presente en la fase orgánica con azul de bromotimol (véase apartado 5.2.2.)

Como consecuencia de lo expuesto, cuando se pretende abordar el cálculo de la constante de extracción de una amina, se requiere el conocimiento de pK_{BH^+} y $k_{d(B)}$ de la misma.

El valor de α_{XHBH} es igual a 1, tanto para aminas como para iones de amonio cuaternario, siempre y cuando sólo se formen complejos 1:1 con el azul de bromotimol.

Por último, como ya se ha dicho, el valor de α_{XH} sigue también la ecuación -131- pues que la protólisis del colorante en la fase acuosa no depende de que el catión sea una amina ó un ión de amonio cuaternario.

Por tanto, y merced a las consideraciones anteriormente hechas, han sido calculadas las constantes de extracción de tres iones de amonio cuaternario y 22 aminas estudiadas por nosotros, cuyos valores aparecen en las tablas CCXXXVII - CCLX.

TABLA CCXXXVII

Determinación de las constantes de extracción del complejo atropamina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXXXVII. $pK_{BH^+} = 10,39$; $pK_{XH^-} = 7,20$; $k_{d(B)} = 1,53 \cdot 10^5$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
0,50	0,25	2,35	2,65	0,15	4,63	359	$9,83 \cdot 10^8$	8,99
0,50	0,50	3,13	1,87	1,87	20,95	1972	$3,69 \cdot 10^9$	9,56
0,50	1,00	2,45	2,55	7,55	57,23	5556	$4,04 \cdot 10^9$	9,61
0,50	0,50	1,49	3,51	3,51	51,12	4952	$3,06 \cdot 10^9$	9,49
0,50	1,00	0,78	4,22	9,22	126,00	12437	$3,15 \cdot 10^9$	9,50

$\log E_{XHEH} = 9,54$

TABLA CCXXXVIII

Determinación de la constante de extracción del complejo atropina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXXXVIII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 10,21$; $k_{d(B)} = 491$; $\alpha_{XHBH^-} = 1$; $Q = 1$.

$\frac{C_{AB}^0 \cdot 10^5}{C_B^0 \cdot 10^4}$	$\frac{C_{AB}^0 \cdot 10^4}{C_B^0 \cdot 10^4}$	$\frac{C'_{AB.org} \cdot 10^5}{C_{AB.ac} \cdot 10^5}$	$\frac{C_{AB.ac} \cdot 10^5}{C_B \cdot 10^4}$	$\frac{C_B \cdot 10^4}{C_{XH}$	$\frac{\alpha_{BH}}{\alpha_{XH}}$	$\frac{E_{XHBH}}{E_{XHBH}}$	log
24,0	3,20	4,69	19,30	2,73	230,1	$2,18 \cdot 10^7$	7,35
14,4	1,92	1,90	1,25	1,73	230,1	$2,25 \cdot 10^7$	7,35
9,6	1,28	0,89	8,71	1,19	230,1	$2,19 \cdot 10^7$	7,34
9,6	3,20	2,03	7,57	3,00	230,1	$2,29 \cdot 10^7$	7,36

$$\log E_{XHBH} = 7,35$$

TABLA CCXXXIX

Determinación de la constante de extracción del complejo escopolamina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXL. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 8,05$; $k_{d(B)} = 111$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
0,50	1,50	2,76	0,22	1,22	2,99	32,51	$9,83 \cdot 10^5$	5,99
0,50	1,50	0,99	0,40	1,40	7,92	100,64	$1,40 \cdot 10^6$	6,14
0,50	1,50	0,18	0,48	1,48	29,18	435,90	$3,20 \cdot 10^6$	6,50
1,20	0,80	0,73	1,13	0,73	13,58	199,81	$2,41 \cdot 10^6$	6,38
1,20	1,60	0,78	1,12	1,52	13,58	199,81	$1,25 \cdot 10^6$	6,09
1,80	1,60	1,09	1,69	1,49	13,58	199,81	$1,17 \cdot 10^6$	6,07
2,40	3,20	3,23	2,08	2,88	13,58	199,81	$1,46 \cdot 10^6$	6,16

$\log E_{XHBH} = 6,19$

TABLA CCXL

Determinación de la constante de extracción de la escopolamina N-óxido-azul de bromotimol a partir de la tabla CXXI. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 5,88$; $k_{d(B)} = 0,03$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB} \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
(£) 1,92	5,12	2,29	1,61	4,83	2,99	44,25	38962	4,59
2,40	1,44	0,78	2,31	1,36	2,99	43,93	32695	4,51
2,40	3,20	2,35	2,16	2,96	2,99	44,77	49201	4,69
2,40	6,40	3,39	2,06	6,06	2,99	44,75	36607	4,56
2,40	2,60	4,33	1,96	9,16	2,99	44,77	32359	4,51

$$\log E_{XHBH} = 4,57$$

(£) $Q = 1,25$

TABLA CCXLI

Determinación de las constantes de extracción del complejo escopolina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLII. $pK_{XH^-} = 7,2+$; $pK_{BH^+} = 8,97$; $k_{d(B)} = 4,68$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^{\circ} \cdot 10^4$	$C_B^{\circ} \cdot 10^4$	$C'_{ABorq} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
1,0	1,5	3,28	6,72	1,17	2,99	1,19	14791	4,17
1,0	1,5	2,60	7,40	1,24	4,16	1,30	15380	4,18
1,0	1,5	1,43	8,57	1,36	7,92	1,66	15848	4,20
1,0	1,5	0,78	9,22	1,42	12,22	2,08	15181	4,18
1,0	1,5	0,18	9,82	1,48	29,18	3,72	13803	4,14

log $E_{XHBH} = 4,17$

TABLA CCXLII

Determinación de la constante de extracción del complejo hiosciamina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLIII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 10,16$; $k_{d(B)} = 395$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,40	1,60	2,35	2,16	1,36	230,1	100,47	$1,85 \cdot 10^7$	7,27
2,88	1,28	2,24	2,65	1,06	230,1	100,47	$1,84 \cdot 10^7$	7,27
2,40	3,20	4,38	1,96	2,76	230,1	100,47	$1,87 \cdot 10^7$	7,27
1,44	1,92	1,69	1,27	1,75	230,1	100,47	$1,76 \cdot 10^7$	7,24
3,36	1,92	3,75	2,98	1,54	230,1	100,47	$1,89 \cdot 10^7$	7,28
1,44	4,48	3,70	1,07	4,37	230,1	100,47	$1,83 \cdot 10^7$	7,26
2,88	2,56	4,27	2,45	2,13	230,1	100,47	$1,89 \cdot 10^7$	7,28

log $E_{XHBH} = 7,27$

TABLA CCXLIII

Determinación de la constante de extracción del complejo homatropina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLIV. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 10,10$; $k_{d(B)} = 299,46$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^o \cdot 10^5$	$C_B^o \cdot 10^5$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
4,8	3,2	2,55	2,25	0,65	6,62	3,13	$3,61 \cdot 10^6$	6,56
4,8	4,8	3,49	1,35	1,31	6,32	3,13	$4,08 \cdot 10^6$	6,61
12,0	8,0	3,65	4,70	7,00	6,62	3,13	$2,30 \cdot 10^6$	6,36 (*)
5,0	5,0	4,17	0,83	0,83	2,99	1,75	$3,17 \cdot 10^6$	6,50
5,0	5,0	3,75	1,25	1,25	7,31	3,38	$3,80 \cdot 10^6$	6,58
5,0	5,0	1,98	3,02	3,02	20,95	8,54	$3,88 \cdot 10^6$	6,59

log $E_{XHBH} = 6,57$

(*) $Q = 2$

TABLA CCXLIV

Determinación de la constante de extracción del complejo metilatropina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLV. $pK_{XH^-} = 7,20$; $\alpha_{XHB} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org.}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac.}} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHE}	log
2,40	3,20	5,74	18,30	2,63	230,1	1	274399	5,44
2,88	2,56	5,47	23,30	2,01	230,1	1	268729	5,42
1,92	3,84	5,47	13,70	3,29	230,1	1	279222	5,44
3,36	1,92	5,11	28,50	1,41	230,1	1	292574	5,46
1,44	4,48	4,79	9,61	4,00	230,1	1	286702	5,45
0,50	0,50	3,28	1,72	0,17	2,99	1	332057	5,52
0,50	0,50	2,55	2,45	0,24	7,92	1	336459	5,52
0,50	0,50	1,46	3,54	0,35	23,90	1	278448	5,44

$$\log E_{XHBH} = 5,46$$

TABLA CCXLV

Determinación de la constante de extracción del complejo metiloscoplamina-azul de bromotimol
a partir de la tabla CXLVI. $pK_{XH^-} = 7,20$; $\alpha_{XHB} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_B	E_{XHB}	log
5,0	5,0	2,45	2,55	2,55	2,99	1	112842	5,05
5,0	5,0	2,19	2,80	2,80	4,16	1	116204	5,06
5,0	5,0	1,77	3,23	3,23	7,92	1	134367	5,13
5,0	5,0	1,30	3,70	3,70	11,00	1	104661	5,02
5,0	5,0	0,76	4,24	4,24	20,95	1	88099	4,94

$$\log E_{XHB} = 5,04$$

TABLA CCXLVI

Determinación de la constante de extracción del complejo metilhomotropina-*e*-zul de bromotimol a partir de la tabla CXLVII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_B	E_{XHB}	log
0,50	0,50	2,50	0,25	0,25	2,99	1	119800	5,07
0,50	0,50	2,19	0,28	0,28	4,16	1	116204	5,06
0,50	0,50	1,56	0,34	0,34	7,92	1	104407	5,02
0,50	0,50	0,81	0,42	0,42	23,91	1	109770	5,04
1,92	2,56	2,35	1,68	2,32	230,08	1	138723	5,14
2,40	3,20	3,23	2,08	2,88	230,08	1	124058	5,09
1,44	4,48	2,90	1,15	4,19	230,8	1	138472	5,14
3,36	1,92	2,95	3,06	1,62	230,8	1	136919	5,14

$$\log E_{XHB} = 5,09$$

TABLA CCXLVII

Determinación de las constantes de extracción del complejo nortropina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLVIII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 11,18$; $k_{d(B)} = 0,13$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,4	1,6	0,62	2,34	1,54	13,59	1,00	2357	3,37
2,4	3,2	1,09	2,29	3,09	13,59	1,00	2093	3,32
2,4	4,8	1,64	2,24	4,64	13,59	1,00	2144	3,33
2,4	6,4	2,08	2,19	6,19	13,59	1,00	2085	3,32
2,4	9,6	3,13	2,08	9,29	13,59	1,00	2201	3,34

$\log E_{XHBH} = 3,33$

TABLA CCXLVIII

Determinación de la constante de extracción del complejo de tiglodina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXLIX. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 9,81$; $k_{d(B)} = 11105$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB} \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
5,0	5,0	4,27	0,73	0,73	2,99	54,39	$1,30 \cdot 10^8$	8,11
5,0	5,0	3,60	1,40	1,40	7,92	173,00	$2,50 \cdot 10^8$	8,40
5,0	5,0	1,62	3,38	3,38	29,18	752,90	$3,10 \cdot 10^8$	8,49
12,0	8,0	7,30	4,70	0,70	7,92	173,00	$3,04 \cdot 10^8$	8,48
4,8	4,8	3,49	1,30	1,30	7,92	173,00	$2,80 \cdot 10^8$	8,45
2,4	1,6	1,49	0,91	0,11	2,99	54,39	$2,40 \cdot 10^8$	8,38
2,4	3,2	2,16	0,24	1,04	2,99	54,39	$1,41 \cdot 10^8$	8,15
4,8	4,8	4,27	0,53	0,53	2,99	54,39	$2,47 \cdot 10^8$	8,39

$\log E_{XHBH} = 8,36$

TABLA CCXLIX

Determinación de las constantes de extracción del complejo tropina-azul de bromotimol a partir de la tabla CL. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 10,73$; $k_d(B) = 0,54$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB} \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
5,0	15,0	3,28	1,72	11,70	2,99	1,00	48864	4,69
5,0	15,0	2,19	2,81	12,80	7,92	1,00	48367	4,68
5,0	15,0	1,15	3,85	13,80	29,18	1,01	63981	4,80
5,0	15,0	0,34	4,66	14,70	230,90	1,10	126150	5,10
4,8	1,6	0,68	4,12	9,22	2,99	1,00	52481	4,72
12,0	8,0	4,38	7,62	3,62	2,5	1,00	46773	4,67
7,2	9,6	3,55	3,65	6,05	2,99	1,00	47863	4,68
9,6	9,6	4,48	5,12	5,12	2,99	1,00	51286	4,71
7,2	11,2	3,81	3,39	7,39	2,99	1,00	45473	4,65

log $E_{XHBH} = 4,69$

TABLA CCL

Determinación de las constantes de extracción del complejo bamehan-azul de bromotimol a partir de la tabla CLI. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{a_1} = 9,35$; $pK_{a_2} = 11,10$; $k_{d(B)} = 0,63$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^o \cdot 10^5$	$C_B^o \cdot 10^5$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
9,6	3,2	0,99	8,61	2,21	3,14	1,00	16428	4,21
7,2	4,8	1,17	6,03	3,63	3,14	1,00	16784	4,22
7,2	8,0	1,85	5,35	6,15	3,14	1,00	17655	4,25
12,0	8,0	2,87	9,13	5,13	3,14	1,00	19241	4,28
4,8	6,4	1,04	3,76	5,36	3,14	1,00	16204	4,21
5,0	10,0	1,85	3,14	8,15	2,99	1,00	21651	4,33
5,0	10,0	0,99	4,01	9,01	7,92	1,00	21701	4,33

log $E_{XHBH} = 4,26$ (media de 7 valores)

TABLA CCLI

Determinación de la constante de extracción del complejo efedrina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 9,99$; $k_d(B) = 20,14$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^c \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,40	3,20	1,20	2,28	3,08	230,1	8,85	347947	5,54
1,44	4,48	0,86	1,35	4,39	230,1	8,85	295616	5,47
3,36	,92	0,94	3,27	1,83	230,1	8,85	319664	5,50
2,88	2,56	1,12	2,77	2,45	230,1	8,85	336203	5,52
3,84	1,28	0,73	3,77	1,21	230,1	8,85	326813	5,51

log $E_{XHBH} = 5,51$

TABLA CCLII

Determinación de las constantes de extracción del complejo etilfenilefrina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLIII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{a_1} = 9,35$; $pK_{a_2} = 10,65$; $k_{d(B)} = 0,397$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $\alpha = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,4	3,2	6,52	1,75	2,55	2,99	1,00	4356	3,64
2,4	1,4	2,37	2,11	1,15	2,99	1,00	3542	3,55
2,4	0,8	1,64	2,24	0,64	2,99	1,00	3447	3,53
1,2	0,8	0,78	1,12	7,22	2,99	1,00	2896	3,46
1,2	1,5	1,56	1,04	1,36	2,99	1,00	3288	3,52

$$\log E_{XHBH} = 3,54$$

TABLA CCLIII

Determinación de las constantes de extracción del complejo fenilefrina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLIV. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{a_1} = 9,20$; $pK_{a_2} = 10,50$; $k_{d(B)} = 0$; $\alpha_{XHBH^-} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,4	1,4	0,73	2,33	1,37	3,04	1,00	695	2,84
2,4	3,2	1,59	2,24	3,04	3,04	1,00	710	2,85
2,4	6,4	3,23	2,08	6,08	3,04	1,00	776	2,89
4,8	6,4	6,26	4,17	5,77	3,04	1,00	790	2,90
4,8	3,2	3,23	4,48	2,88	3,04	1,00	762	2,88

$\log E_{XHBH} = 2,87$

TABLA CCLIV

Determinación de las constantes de extracción del complejo metaproterenol-azul de bromotimol a partir de la tabla CLV. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{a_1} = 8,88$; $pK_{a_2} = 10,28$; $pK_{a_3} = 11,70$; $k_{D(B)} = 0$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1,25$; $|XHNal| = 5,73 \cdot 10^{-6}$.

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C_B^o \cdot 10^4$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
9,0	1,2	0,39	8,88	1,15	2,99	1,00	114	2,05
9,0	2,4	0,73	8,84	2,31	2,99	1,00	76	1,80
9,0	3,6	1,82	8,69	3,24	2,99	1,00	193	2,28
9,0	4,8	2,08	8,67	4,54	2,99	1,00	158	2,19
9,0	6,0	2,71	8,59	5,66	2,99	1,00	166	2,26

$\log E_{XHBH} = 2,23$

TABLA CCLV

Determinación de la constante de extracción del complejo bromazepan-azul de bromotimol a partir de la tabla CLVI. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH_2^{++}} = 2,9$; $pK_{BH^+} = 11$; $k_{d(B)} = 4,24 \cdot 10^9$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^6$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^4$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	$\alpha_{BH} \cdot 10^{-6}$	E_{XHBH}	log
2,40	6,4	5,47	2,34	5,85	3,14	1,45	$1,82 \cdot 10^9$	9,25
2,40	9,6	8,60	2,31	8,74	3,14	1,45	$1,94 \cdot 10^9$	9,28
1,20	8,0	7,04	1,13	7,30	3,14	1,45	$3,88 \cdot 10^9$	9,59
0,96	9,6	5,21	0,91	9,08	3,14	1,45	$2,87 \cdot 10^9$	9,45
0,72	11,2	3,65	0,68	10,80	3,14	1,45	$2,20 \cdot 10^9$	9,35
0,48	12,8	2,08	0,46	12,60	3,14	1,45	$1,63 \cdot 10^9$	9,21

log $E_{XHBH} = 9,35$

TABLA CCLVI

Determinación de las constantes de extracción del complejo flurazepan -azul de bromotimol a partir de la tabla CLVII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^{++}} = 1,90$; $pK_{BH^+} = 8,16$; $k_{d(B)} = 4,82 \cdot 10^6$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AP} \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB\ org} \cdot 10^5$	$C_{AB\ ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
9,60	5,84	5,47	4,13	0,37	2,78	939825	$9,34 \cdot 10^{11}$	11,97
9,60	8,76	7,30	2,30	1,46	2,78	939825	$4,32 \cdot 10^{11}$	11,63
14,40	5,84	5,47	8,93	0,37	2,78	939825	$4,32 \cdot 10^{11}$	11,63
7,20	10,20	6,26	0,94	3,94	2,78	939825	$4,41 \cdot 10^{11}$	11,64
4,80	11,70	4,59	0,21	7,11	2,78	939825	$8,03 \cdot 10^{11}$	11,90
5,25	15,00	4,90	0,35	10,10	3,04	1079000	$4,54 \cdot 10^{11}$	11,65
5,25	15,00	3,80	1,45	11,20	7,91	3656000	$6,76 \cdot 10^{11}$	11,83
5,25	15,00	1,09	4,16	13,90	29,18	12111000	$6,66 \cdot 10^{11}$	11,82

log $E_{XHBH} = 11,76$

TABLA CCLVII

Determinación de la constante de extracción del complejo medazepan-azul de bromotimol a partir de la tabla CLVIII. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH^+} = 6,19$; $k_{d(B)} = 61,62 \cdot 10^3$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$

$C_{AB}^0 \cdot 10^4$	$C_B^0 \cdot 10^4$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{AB \text{ ac}} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^4$	α_{XH}	$\alpha_{BH} \cdot 10^6$	E_{XHBH}	log
1,20	0,80	0,73	0,11	0,73	2,78	1,09	$2,68 \cdot 10^9$	9,43
1,20	3,20	2,35	9,65	2,96	3,29	1,40	$3,79 \cdot 10^9$	9,57
0,72	4,48	2,00	5,20	4,28	10,12	5,57	$5,06 \cdot 10^{10}$	10,70
2,18	1,45	0,63	0,21	1,38	3,29	1,40	$3,07 \cdot 10^9$	9,48

$$\log E_{XHBH} = 9,49$$

TABLA CCLVIII

Determinación de la constante de extracción del complejo estriquina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLIX. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH_2^{++}} = 2,3$; $pK_{BH^+} = 8,1$; $k_d(B) = 12,34 \cdot 10^3$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

mal

$C_{AB}^0 \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB.org} \cdot 10^5$	$C_{AB.ac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
12,0	8,0	5,47	6,53	2,53	11,0	1619	$5,90 \cdot 10^8$	8,77
9,6	9,6	5,47	4,13	3,53	11,0	1619	$6,68 \cdot 10^8$	8,82
7,2	11,2	4,80	2,40	6,40	11,0	1619	$5,56 \cdot 10^8$	8,73
4,8	12,8	3,65	1,15	9,15	11,0	1619	$6,17 \cdot 10^8$	8,79
16,8	4,8	3,65	13,10	1,15	11,0	1619	$4,31 \cdot 10^8$	8,63
9,6	6,4	3,91	5,69	2,49	11,0	1619	$4,91 \cdot 10^8$	8,69

$\log E_{XHBH} = 8,74$

TABLA CCLIXX

Determinación de las constantes de extracción del complejo lobelina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLX. $\alpha_{\text{XHBH}} = 1$; $Q = 1$, $pK_{\text{XH}^-} = 7,20$, (*)

$C_{\text{AB}}^{\circ} \cdot 10^5$	$C_{\text{B}}^{\circ} \cdot 10^5$	$C'_{\text{AB.org}} \cdot 10^5$	$C_{\text{AB.ac}} \cdot 10^5$	$C_{\text{B}} \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
2,4	3,72	1,95	0,45	1,77	2,99	1903,7	$4,66 \cdot 10^8$	8,67
4,8	7,44	4,12	0,68	3,32	2,99	1903,7	$1,04 \cdot 10^9$	9,01
7,2	11,16	6,26	0,94	4,91	2,99	1903,7	$7,78 \cdot 10^8$	8,89
0,17	11,16	9,91	6,89	1,25	2,99	1903,7	$6,58 \cdot 10^8$	8,82
5,0	5,0	3,49	1,51	1,51	2,99	1903,7	$8,73 \cdot 10^8$	8,94
5,0	5,0	2,66	2,34	2,34	7,92	6600,8	$2,54 \cdot 10^9$	9,40
5,0	5,0	0,81	4,19	4,19	20,95	19036,9	$1,84 \cdot 10^9$	9,26

log $E_{\text{XHBH}} = 9,00$

$$(*) \alpha_{\text{BH}} = K_{\text{a(A)}} \cdot K_{\text{BH}^+} \cdot 10^{\text{pH}} \cdot Q$$

TABLA CCLX

Determinación de la constante de extracción del complejo quinina-azul de bromotimol a partir de la tabla CLXI. $pK_{XH^-} = 7,20$; $pK_{BH_2^{++}} = 4,4$; $pK_{BH^+} = 8,8$; $k_{d(B)} = 810$; $\alpha_{XHBH} = 1$; $Q = 1$.

$C_{AB}^0 \cdot 10^5$	$C_B^0 \cdot 10^5$	$C'_{AB \text{ org}} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^5$	$C_B \cdot 10^5$	α_{XH}	α_{BH}	E_{XHBH}	log
12,00	8,0	4,17	7,83	3,83	13,88	263	$5,01 \cdot 10^7$	7,70
9,60	9,6	5,11	4,49	4,49	13,88	263	$9,12 \cdot 10^7$	7,96
14,40	6,4	3,39	1,10	3,01	13,88	263	$3,71 \cdot 10^7$	7,57
7,20	11,2	5,47	1,73	5,73	13,88	263	$19,90 \cdot 10^7$	8,30
16,80	4,8	2,55	1,42	2,25	13,88	263	$28,80 \cdot 10^7$	8,46
7,20	4,8	2,50	4,70	2,30	13,88	263	$8,31 \cdot 10^7$	7,92

log $E_{XHBH} = 7,98$

En cabeza de dichas tablas aparecen las constantes utilizadas: en primer lugar, pK_{XH^-} del colorante; después, el valor de pK_{BH^+} y $pK_{BH_2^{++}}$ (si lo tuviera) de la amina, tomada de cálculos previos BH_2 ó de la bibliografía; a continuación, $k_{d(B)}$, tomado siempre de los cálculos previos realizados en el apartado 5.2 (estos valores no existen si la sustancia es un ión de amonio cuaternario); luego, α_{XHBH} ó α_{XHB} , que siempre es igual a 1, puesto que estas tablas recogen sólo aminas ó iones de amonio cuaternario que forman complejos 1:1 con azul de bromotimol; y, por último, el valor de Q , que en casi todos los casos fué igual a 1, puesto que esto simplifica el método experimental y los cálculos que han de efectuarse, como se ha visto en el desarrollo matemático efectuado. La temperatura no se da en estas tablas, aunque sí en la parte experimental de las que proceden, siendo siempre igual a 20°C; idéntica la temperatura de la experiencia en que se calcularon las otras constantes ó se tomaron de la bibliografía. Tampoco figura la fuerza iónica del medio acuoso, puesto que fué hecha constar en la parte experimental y osciló entre 0,1 y 0,15, intervalo en que análogamente son válidas las constantes anteriormente dichas.

Las distintas columnas de las referidas tablas CCXXXVII-CCLX muestran los cálculos parciales efectuados mediante la utilización de las ecuaciones precedentes. En primer lugar, aparecen las concentraciones iniciales de colorante y amina ó ión de amonio cuaternario, C_{AB}^0 y C_B^0 , calculadas a partir de los datos experimentales; después, la concentración de complejo, calculada siempre mediante la referida ecuación -146-; luego, las concentraciones de colorante y amina ó ión de amonio cuaternario remanentes, y, por último, los coeficientes correctores, α ; seguidamente, el valor de la constante de extracción E_{XHB} (ó E_{XHBH} para aminas) y su logaritmo, valor este último más cómodo de manejar en los estudios comparativos de distintos medicamentos. Por último, se da la media de las constantes de extracción obtenidas, despreciando los datos que más se dispersaban, de acuerdo con los principios de Chauvenet, (150).

Todas las determinaciones experimentales, como ya se ha dicho anteriormente, se han realizado a pH superior a 7,50 para hacer despreciables las reacciones laterales del colorante. La concentración remanente del mismo, C_{ABac} , no debe ser superior a $2 \cdot 10^{-4}$ M y, cuando se acerca a este límite ó se supera

el pH de la fase acuosa, se debe elevar por encima de 9 para contrarrestar dichas reacciones laterales. Tampoco la concentración de ión sodio, Na^+ , debe ser superior a 0,1M. Bajo estas condiciones puede aceptarse que no hay asociación de la especie XH^- del colorante en la fase acuosa (115). La concentración inicial de amina ó ión de amonio cuaternario no ha sido superior a 10^{-3} M, porque así se asegura la ausencia de asociaciones de las mismas (13)(76).

En cuanto al complejo presente en la fase orgánica, XHB_{org} para iones de amonio cuaternario ó XHBH_{org} para aminas, tampoco parece haber asociación del mismo en la fase orgánica, como se deduce de las curvas de calibración del apartado 5.6.2, en las que se demostró que hay linealidad entre la concentración inicial de la amina y la absorbancia del complejo en la fase orgánica, siendo esta linealidad más clara en la medida que la amina es extraída como complejo en mayor proporción. Este hecho, en definitiva, relaciona la concentración de complejo con la absorbancia y demuestra la no asociación del mismo. Una prueba más clara y definitiva de esta última afirmación, es la que se obtiene cuando estos complejos son obtenidos al estado sólido por precipitación en medio acuoso a $\text{pH} \approx 4$ (apartado 5.5). El producto sólido obtenido se disuelve en cloroformo a concentraciones distintas, midiéndose su absorbancia a 410nm, longitud de onda donde todos ellos, sin excepción, presentan su máxima absorción. La buena linealidad obtenida entre concentraciones de complejo desde $7,82 \cdot 10^{-6}$ M a $6,52 \cdot 10^{-5}$ M y las medidas de absorbancia indican de forma rotunda la ausencia de asociaciones en este rango de concentración de pares iónicos en cloroformo (el coeficiente de extinción molar de estos complejos es $\epsilon_{\text{XH}^-} = 19173$). Por ello éste fué el rango de concentración usado en la determinación de constantes de extracción; bajo estas condiciones puede asumirse que no hay asociación de los complejos extraídos en el cloroformo.

Los valores de las constantes de extracción obtenidos arrojan en casi todos los casos desviaciones no superiores a 0,1 unidades en el logaritmo de esta constante, las cuales pueden atribuirse a errores experimentales, dada la complejidad y sofisticación de la metodología empleada. Así se significa una concordancia aceptable con las suposiciones hechas. Las constantes de extracción de acuerdo con las determinaciones experimentales y los cálculos anteriormente realizados parecen ser independientes de la concentración de reactivos y del pH del medio acuoso.

Algunas determinaciones se efectuaron fuera de las condiciones anteriormente expuestas, tales como el complejo azul de bromotimol-metaproterenol (tabla CCLIV), en la cual las concentraciones iniciales de colorante están muy por encima de las permitidas ($9 \cdot 10^{-4}$ M), debido a la baja reactividad de la amina. En este caso se preparó una experiencia en blanco que figura en dicha tabla para medir la concentración de sal sódica, $|\text{XHNa}|$, extraída y medir los valores de absorbancia del complejo frente a este blanco. En este caso se calcularon las concentraciones remanentes de colorante y amina

$$C_{\text{ABac}} = C_{\text{AB}}^{\circ} - C'_{\text{ABorg}} - |\text{XHNa}|_{\text{org}} \quad -148-$$

$$C_{\text{B}} = C_{\text{B}}^{\circ} - C'_{\text{ABorg}} \quad -149-$$

La concentración de sal sódica, $|\text{XHNa}|_{\text{org}}$, puede medirse si se supone que esta reacción lateral tiene idéntico mecanismo que la principal, aunque en menor extensión, de acuerdo con lo dicho en el apartado 5.6.5 (ecuación -108-). Esto significa que la sal sódica del colorante puede considerarse como un par iónico estabilizado en el cloroformo. En la bibliografía (115) se encuentran estudios análogos de esta reacción entre agua y cloruro de metileno, suponiendo mecanismos análogos a los dados por la referida ecuación -108-. En el trabajo citado se muestra que la sal sódica estabilizada en el cloruro de metileno no sigue la ley de Lambert-Beer, lo que demuestra que haya asociaciones del soluto (XHNa); no obstante, cuando la disolución es diluida, se comprobó que dichas asociaciones son despreciables y la sal sódica, XHNa , extraída por el disolvente orgánico se comporta como monómero exclusivamente. Admitiendo la validez de este principio, la concentración de sal sódica, $|\text{XHNa}|$, puede calcularse dividiendo el valor de absorbancia a 410 nm (su máximo de absorción en el visible) entre el coeficiente de absorción de la especie XH^- en cloroformo; por tanto la concentración será

$$|\text{XHNa}| = \frac{A_{410}}{\epsilon_{\text{XH}^-}} \quad -150-$$

La experiencia para este complejo (metaproterenol-azul de bromotimol) se efectuó a pH 7,50, por lo que, de acuerdo con lo dicho anteriormente, también se extrae en alguna extensión colorante libre, XH_2 . Sin embargo esta corrección no se efectuó por

considerarse despreciable frente al gran exceso de colorante empleado. También, en este rango de concentraciones, la especie XH^- puede formar dímeros y tetrámeros (115) que tampoco fueron tenidos en cuenta a efectos de cálculo por ser pequeñas correcciones frente al gran exceso de colorante empleado.

Los valores de las constantes de extracción obtenidos en este caso aparecen reflejadas en la tabla CCLIV, donde puede verse que hay constancia en los valores de E_{XHBH} para este complejo cuando la magnitud de la reacción principal es muy superior a la lateral (tres últimos valores), dispersándose más aquéllos en que la magnitud de la reacción lateral es comparable ó superior a la principal (dos primeros valores). La constancia obtenida en los valores de E_{XHBH} para este complejo indica la validez de las suposiciones hechas, así como que el esquema de cálculo, a pesar de lo sofisticado, es aceptable. Sin embargo, dadas las limitaciones anteriormente expuestas, parece indicarse que los valores obtenidos deben considerarse como aproximados y ya veremos más adelante que son útiles para relacionar la magnitud de esta constante con la constitución de las aminas.

Otra amina que requirió un tratamiento especial fue la Lobelina, porque no se conocía su valor de pK_{BH^+} . No fue encontrado en las recopilaciones bibliográficas efectuadas (34) (35) (36) y no pudo calcularse por la completa insolubilidad en agua de la forma básica. Como se indicó anteriormente, es necesario el conocimiento del pK_{BH^+} y de $k_{d(B)}$ para el cálculo de α_{BH} mediante la ecuación -145-. La lobelina, como casi todas las aminas que precipitan en agua al alcalinizar, tiene presumiblemente un valor alto de $k_{d(B)}$, como parece deducirse de la experiencia de reparto efectuado con ella en la tabla CCI, en la cual la amina es retenida únicamente en la fase acuosa en medio muy ácido. Por ello, a pH 7,50 ó más alto en que se realizan estas experiencias para calcular E_{XHBH} , puede considerarse que la concentración total de Lobelina que no se ha asociado al colorante como par iónico, C_B , es extraída enteramente como base libre, B, es decir

$$C_B = |B|_{org} \cdot Q \quad -151-$$

que sustituido en la ecuación -137- resulta

$$\alpha_{BH} = \frac{|B|_{org} \cdot Q}{|BH^+|} \quad -152-$$

sustituyendo la concentración de la especie BH^+ por su valor dado en la ecuación -142-, la anterior ecuación queda

$$\alpha_{BH} = \frac{|B|_{org} \cdot Q}{|B| \cdot 10^{pK_{BH^+} - pH}} \quad -153-$$

e introduciendo en ella el valor de $k_{d(B)}$, dado por la ecuación -29-, la anterior ecuación adopta la forma

$$\alpha_{BH} = k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} \cdot 10^{pH} \cdot Q \quad -154-$$

Esta ecuación explica el motivo por el cual en las experiencias de reparto de las aminas, (tablas CLXXXVII-CCV), se calcularon los productos $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}$ si se cumple la condición dada por la ecuación -151-, se determinan por cálculo sin conocer el valor de la constante de disociación de la amina, como se explicó en la discusión hecha en el apartado 5.2.1.4. Una vez calculado este producto, puede hallarse α_{BH} para aminas muy liposolubles de constante de disociación desconocida. El valor de α_{BH} de la lobelina se calculó entonces mediante la ecuación -154-, apareciendo en la 7ª columna de la tabla CCLIX.

Los valores de E_{XHBH} obtenidos para la lobelina arrojaron mayor dispersión que para otras aminas ensayadas, circunstancia que no debe atribuirse a la aproximación hecha por la ecuación -154- sino más bien al alto valor de α_{BH} , debido, sin duda, a que la extracción de la amina como base libre tiene lugar en gran extensión, y quizá a una posible asociación de la misma.

La validez de la ecuación -154- ha sido estudiada también para otras aminas que poseen las mismas características de solubilidad que la lobelina, pero que se conocía su valor de pK_{BH^+} , tales como atropamina, tigloidina ó medazepan comprobándose que se obtiene el mismo valor de α_{BH} mediante la aproximación de la ecuación -154-, que utilizando el valor de pK_{BH^+} en la ecuación -145-. Por tanto, ésta es una confirmación experimental de la ecuación -154- por lo que puede considerarse válida. Por tanto, a efectos de estos cálculos no es necesario el conocimiento de la constante de disociación de las aminas muy liposolubles.

La quinina, amina divalente (dos posibilidades de protonación adcritas a dos nitrógenos existentes en la molécula) ha sido también incluida en este grupo de aminas que dan complejos 1:1 con el azul de bromotimol. Sin embargo, tal como indica la biblio-

grafía (76) y como se ha demostrado anteriormente (apartados 5.4.3. , 5.5.2 y 5.6.2.), la quinina es capaz de asociar dos moléculas de azul de bromotimol . Sin embargo, dados los valores de sus pK ($pK_{BH_2^{++}} = 4,4$ y $pK_{BH^+} = 8,3$) forzosamente a pH 8,30, en que se efectuaron las experiencias de reparto de sus complejos (tabla CCLX), la quinina se comporta exclusivamente como catión monovalente BH^+ y, por tanto, puede aceptarse que a este pH la extracción de complejos 2:1 es mínima . Sin embargo deben tenerse en cuenta las dos posibilidades de protonación a efectos del cálculo de α_{BH} , que se hace a partir de la ecuación (13)

$$\alpha_{BH} = \frac{1 + 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH}}{1 + 10^{pH - pK_{BH^+}}} (k_{d(B)} \cdot Q + 1) - 155 -$$

que se deducirá más adelante .

La determinación de la constante de extracción efectuadas aparece en la tabla CCLX, donde puede apreciarse que la dispersión respecto al valor medio oscila al rededor de 0,5 unidades logarítmicas y aún hay dos valores que se dispersan más , los cuales se han despreciado al hacer la media de acuerdo con el criterio de Chauvenet (150). La quinina es pues la sustancia que menos ha seguido el tratamiento de datos efectuados, lo cual probablemente sea debido a las limitaciones antes expuestas, así como a un posible error en las medidas experimentales, puesto que no debe olvidarse que la metodología es muy laboriosa .

Se han estudiado también otras aminas de parecido comportamiento a la quinina, como la estriquina, bromazepan y flurazepan (tablas CCLVIII, CCLV, y CCLVI. Los valores de las constantes de disociación (expresados como pK) son: estriquina $pK_{BH_2^{++}} = 2,3$ $pK_{BH^+} = 8,1$; bromazepan $pK_{BH_2^{++}} = 2,9$ $pK_{BH^+} = 11$; y flurazepan $pK_{BH_2^{++}} = 1,90$ $pK_{BH^+} = 8,16$. El motivo de la inclusión en este grupo de aminas que forman complejos 1:1 con azul de bromotimol radica en que nunca evidenciaron la formación de complejos 2:1 (colorante-amina) durante el estudio en las curvas de titulación realizadas en el apartado 5.6.2, ni tampoco en otros apartados previos en los que se ha estudiado la estequiometría (apartado 5.4.3. , fig. 145 y 146) ó se obtienen los complejos al estado sólido (apartado 5.5.2) . Debe señalarse que, a efectos de los cálculos de las constantes de extracción, aunque se tomaran los complejos 2:1 de estas tres aminas con azul de bromotimol, como el primer valor de $pK_{BH_2^{++}}$ es muy bajo y todas las

determinaciones experimentales de constantes de extracción se efectuaron por encima de pH 7,50 ó como mínimo este pH, las concentraciones de complejos 2:1 serían muchísimo más despreciables que como ocurría con los complejos de quinina, puesto que el valor de $pK_{BH_2^{++}}$ de esta última es mucho más alto. En cuanto al valor α_{BH} de α_{BH} para estas tres aminas, puesto que $pK_{BH_2^{++}}$ es muy bajo en los tres casos, puede no considerarse y calcular α_{BH} mediante la ecuación -145- como si solo tuvieran una posibilidad de protonación ó, mediante la aproximación dada por la ecuación -154-, puesto que estas aminas tienen también un alto coeficiente de reparto (tablas CXCIV y CXCV). La buena constancia en los valores de E_{XHBH} obtenidos con los complejos de estas tres sustancias aparece en las tablas CXLVIII; CXLV-CXLV en las cuales las dispersiones, como ocurre en la mayor parte de las sustancias, son lo suficientemente bajas como para aceptar que proceden de errores experimentales.

Mediante las deducciones anteriormente efectuadas, como ha quedado demostrado, es posible el cálculo de forma algebraica de las constantes de extracción de aminas ó iones de amonio cuaternario que forman complejos 1:1 con azul de bromotimol. No obstante, los resultados experimentales pudieron analizarse gráficamente por un método semejante al utilizado para el ácido pícrico (22). Dicho método, aunque válido, no aporta nada frente al antes desarrollado, motivo por el cual se prefirió el ya explicado método algebraico por ser más directo y más cómodo basado en los principios dados por Ringbom y Schill (13)(148)(149).

5.6.7.3. Constantes de extracción de aminas que forman complejos 2:1 con azul de bromotimol

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior y en apartados precedentes, las aminas que poseen dos nitrógenos protonables pueden formar complejos 2:1 (colorante:amina) con azul de bromotimol, si bien muchas aminas divalentes sólo forman complejos 1:1, como ya se ha discutido tanto en el apartado anterior como en los capítulos de estequiometría (apartado 5.4.3.) y compuestos sólidos (apartado 5.5.2) anteriormente dados. De todas las aminas estudiadas en la presente Memoria, sólo dos de ellas mostraron la formación de complejos 2:1 a lo largo de los distintos capítulos del presente trabajo: quinina y belladonina.

Para la determinación de la constante de extracción de estos complejos deben tenerse en cuenta análogos principios a los dados para los complejos 1:1. Así, las determinaciones experimentales deben hacerse dentro de los rangos de concentración empleados anteriormente y el pH de la fase acuosa debe ser superior a 7,50 para minimizar las reacciones laterales del azul de bromotimol. Análogamente, ha de tenerse en cuenta la protólisis del colorante y de la amina, así como su extracción por la fase orgánica.

La amina, dependiendo de sus valores de $pK_{BH_2^{++}}$ y pK_{BH^+} , existe en la fase acuosa como cationes BH_2^{++} y BH^+ , y por tanto es extraída por el disolvente orgánico formando a la vez complejos 1:1 y 2:1. Las ecuaciones que definen ambos procesos son la -109- y la -110- sin más que sustituir B^+ y B^{++} por BH^+ y BH_2^{++} dado que, en estos casos, los cationes son la amina monoprotónada y diprotónada. Dichas constantes se expresan entonces (13).

$$E_{XHBH} = \frac{|XHBH|_{org}}{|XH^-| |BH^+|} \quad -156-$$

y

$$E_{(XH)_2BH} = \frac{|(XH)_2BH_2|_{org}}{|XH^-|^2 |BH_2^{++}|} \quad -157-$$

De forma análoga a como se razonó anteriormente, la concentración total de complejo presente en la fase orgánica, medida como concentración de la especie XH^- en cloroformo, viene dada por la ecuación -146-, ya que la absorción del complejo se debe también a la especie XH^- estabilizada como par iónico con los cationes BH_2^{++} y BH^+ en la fase orgánica. La concentración $|XH^-|$ en la fase orgánica, análogamente, queda designada como C'_{ABorg} , y si se extraen ambos complejos a la vez se ha de cumplir que

$$C'_{ABorg} = |XHBH|_{org} + 2 |(XH)_2BH_2|_{org} \quad -158-$$

La concentración de amina libre en ambas fases C_B es

$$C_B = |B|_{\text{org}} \cdot Q + |BH_2^{++}| + |BH^+| + |B| \quad -159-$$

La concentración inicial de la misma C_B^0 debe ser

$$C_B^0 = |XHBH|_{\text{org}} \cdot Q + |(XH)_2BH_2|_{\text{org}} \cdot Q + C_B \quad -160-$$

De forma semejante a como se definía el coeficiente α_{BH} para las aminas que forman complejos 1:1, se define el coeficiente α_{BH_2} como

$$\alpha_{BH_2} = \frac{C_B}{|BH_2^{++}|} \quad -161-$$

Sustituyendo C_B por su valor dado por la ecuación -159- resulta

$$\alpha_{BH_2} = \frac{|B|_{\text{org}} \cdot Q + |BH_2^{++}| + |BH^+| + |B|}{|BH_2^{++}|} \quad -162-$$

ó

$$\alpha_{BH_2} = 1 + \frac{|B|_{\text{org}} \cdot Q + |BH^+| + |B|}{|BH_2^{++}|} \quad -163-$$

y, si se tienen en cuenta los dos equilibrios de disociación de la amina divalente, se ha de cumplir

$$\frac{|BH_2^{++}|}{|BH^+|} = 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH} \quad -164-$$

y

$$\frac{|BH^+|}{|B|} = 10^{pK_{BH^+} - pH} \quad -165-$$

Sustituyendo en la ecuación -163- la concentración de BH_2^{++} en función de la especie B dada por las ecuaciones -164- y -165- resulta

$$\alpha_{\text{BH}_2} = 1 + \frac{|\text{B}|_{\text{org}} \cdot Q + |\text{BH}^+| + |\text{B}|}{|\text{B}| \cdot 10^{\text{pK}_{\text{BH}^+} + \text{pK}_{\text{BH}_2^{++}} - 2\text{pH}}} \quad -166-$$

Teniendo en cuenta la ley de reparto dada por la ecuación -29- y de nuevo las ecuaciones -164- y -165-, la expresión -166- adopta la forma

$$\alpha_{\text{BH}_2} = 1 + (k_{\text{d}(\text{B})} \cdot Q + 10^{\text{pK}_{\text{BH}^+} - \text{pH}} + 1) \cdot 10^{2\text{pH} - \text{pK}_{\text{BH}^+} - \text{pK}_{\text{BH}_2^{++}}} \quad -167-$$

$$\text{ó}$$

$$\alpha_{\text{BH}_2} = 1 + K_{\text{BH}^+} \cdot K_{\text{BH}_2^{++}} \cdot 10^{2\text{pH}} (k_{\text{d}(\text{B})} \cdot Q + 1) + K_{\text{BH}_2^{++}} \cdot 10^{\text{pH}} \quad -168-$$

Las ecuaciones anteriormente expuestas dan idea de la complejidad del problema planteado para la determinación de las constantes de extracción de estas aminas, que son extraídas como complejos 1:1 y 2:1 simultáneamente con azul de bromotimol. Dichas constantes, dadas por las ecuaciones -156- y -157-, pueden ser expresadas, en virtud de las ecuaciones precedentes, en función de los datos experimentales que se obtienen de las experiencias de distribución de los complejos de las dos aminas antes mencionadas, recogidas en la parte metodológica.

Pudiendo así ser calculadas, merced a los razonamientos que se transcriben a continuación (13).

Multiplicando la ecuación -160- por 2 y restando de la -158- multiplicada por Q resulta

$$2C_{\text{B}}^{\circ} - C'_{\text{AB org}} \cdot Q = |\text{XHBH}|_{\text{org}} \cdot Q + 2C_{\text{B}} \quad -169-$$

Sustituyendo $|\text{XHBH}|_{\text{org}}$ y C_{B} por sus valores a partir de las ecuaciones -156- y -161- se obtiene

$$2C_{\text{B}}^{\circ} - C'_{\text{AB org}} \cdot Q = E_{\text{XHBH}} \cdot |\text{BH}^+| \cdot |\text{XH}^-| \cdot Q + 2\alpha_{\text{BH}_2} \cdot |\text{BH}_2^{++}| \quad -170-$$

Teniendo en cuenta la ecuación -164-, $|\text{BH}^+|$ puede sustituirse por su valor en función del pH y $K_{\text{BH}_2^{++}}$; entonces la anterior ecuación adopta la forma

$$2C_B^0 - C'_{\text{ABorg}} \cdot Q = E_{\text{XHBH}} \cdot |\text{BH}_2^{++}| \cdot K_{\text{BH}_2^{++}} \cdot 10^{\text{pH}} \cdot |\text{XH}^-| \cdot Q + 2\alpha_{\text{BH}_2} \cdot |\text{BH}_2^{++}| \quad -171-$$

Despejando $|\text{BH}_2^{++}|$ resulta

$$|\text{BH}_2^{++}| = \frac{2C_B^0 - C'_{\text{ABorg}} \cdot Q}{2\alpha_{\text{BH}_2} + E_{\text{XHBH}} \cdot K_{\text{BH}_2^{++}} \cdot 10^{\text{pH}} \cdot |\text{XH}^-| \cdot Q} \quad -172-$$

La cual indica que la concentración de la especie BH_2^{++} puede expresarse en función de E_{XHBH} y de otros parámetros que pueden calcularse a partir de datos experimentales.

Por otro lado, restando de la ecuación -158- multiplicada por Q , la -160- resulta

$$C'_{\text{ABorg}} \cdot Q - C_B^0 = |(\text{XH})_2\text{BH}_2|_{\text{org}} \cdot Q + C_B \quad -173-$$

Sustituyendo $|(\text{XH})_2\text{BH}_2|_{\text{org}}$ y C_B por sus valores dados por sus ecuaciones -157- y -161- se llega a

$$C'_{\text{ABorg}} \cdot Q - C_B^0 = E_{(\text{XH})_2\text{BH}_2} \cdot |\text{XH}^-|^2 \cdot |\text{BH}_2^{++}| \cdot Q - 2\alpha_{\text{BH}_2} \cdot |\text{BH}_2^{++}| \quad -174-$$

Despejando $|\text{BH}_2^{++}|$

$$|\text{BH}_2^{++}| = \frac{C'_{\text{ABorg}} \cdot Q - C_B^0}{E_{(\text{XH})_2\text{BH}_2} \cdot |\text{XH}^-|^2 \cdot Q - \alpha_{\text{BH}_2}} \quad -175-$$

y si se igualan las ecuaciones -172- y -175-

$$\frac{2C_B^0 - C'_{ABorg} \cdot Q}{E_{XHBH} \cdot K_{BH_2}^{++} \cdot 10^{pH} \cdot |XH^-| \cdot Q} = \frac{C'_{ABorg} - C_B^0}{E_{(XH)_2BH_2} \cdot |XH^-|^2 \cdot Q - \alpha_{BH_2}}$$

-176-

Operando en esta última y haciendo a continuación

$$Y = C'_{ABorg} \cdot Q - C_B^0 \quad -177-$$

$$Z = 2 C_B^0 - C'_{ABorg} \cdot Q \quad -178-$$

$$X = |XH^-| \cdot 10^{-pH} \quad -179-$$

la ecuación -176- adopta la forma, de acuerdo con Schill (13),

$$E_{(XH)_2BH_2} = \frac{Y \cdot E_{XHBH} \cdot K_{BH_2}^{++}}{X \cdot Z} + \frac{C'_{ABorg} \cdot \alpha_{BH_2}}{Z \cdot |XH^-|^2}$$

-180-

ecuación en la cual $E_{(XH)_2BH_2}$ y E_{XHBH} aparecen en función de otros parámetros que pueden medirse experimentalmente. Así, C'_{ABorg} como ya se dijo antes se puede conocer a partir de la ecuación -146-; $|XH^-|$ puede obtenerse a partir de la concentración de colorante remanente, C_{ABac} , que de igual forma que en el otro apartado, se calcula por la ecuación -147-, puesto que también aquí la determinación se hace en tales condiciones que las reacciones laterales del colorante son despreciables.

Despejando $[XH^-]$ de la ecuación -131- resulta

$$[XH^-] = \frac{C_{ABac}}{1 + 10^{pH - pK_{XH^-}}} \quad -181-$$

ecuación que permite el cálculo de $[XH^-]$ conocidos el pH de la fase acuosa y el pK_{XH^-} del colorante a partir de C_{ABac} ; en cuanto α_{BH_2} puede calcularse a partir de la ecuación -168-.

Sin embargo todas estas ecuaciones pueden simplificarse cuando las aminas son altamente hidrofóbicas, como es el caso de belladonina (apdo. 5.2.1.4.), la cual a pH 7,50 ó más alto puede considerarse que la cantidad de ésta que no ha reaccionado, ha sido extraída por la fase orgánica como base libre, B, por tanto se cumplen las condiciones dadas por la ecuación -151- ($C_B = |B|_{org} \cdot Q$) y sustituyendo C_B en la ecuación -161- por su valor se obtiene

$$\alpha_{BH_2} = \frac{|B|_{org} \cdot Q}{|BH_2^{++}|} \quad -182-$$

teniendo en cuenta los equilibrios de disociación de la amina dados por las ecuaciones -164- y -165- resulta

$$\alpha_{BH_2} = \frac{|B|_{org} \cdot Q}{|B| \cdot 10^{pK_{BH_2^{++}} + pK_{BH^+} - 2pH}} \quad -183-$$

y considerando la ley de reparto dada por la ecuación -29- y eliminando potencias

$$\alpha_{BH_2} = k_{d(B)} \cdot K_{BH_2^{++}} \cdot K_{BH^+} \cdot Q \quad -184-$$

ecuación que puede considerarse como una forma simplificada de la -168- aplicable a aminas altamente hidrofóbicas como la belladonina. Si ahora se sustituye este valor de α_{BH_2} en la ecuación -180- resulta

$$\frac{E_{(XH)_2BH_2}}{k_{d(B)} \cdot K_{BH_2^{++}} \cdot K_{BH^+}} = \frac{Y \cdot E_{XHBH}}{X \cdot Z \cdot k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}} + \frac{C'_{ABorg} \cdot Q}{Z \cdot [XH^-]^2 \cdot 10^{-2pH}} \quad -185-$$

Si se tiene en cuenta la ecuación -179-

$$\frac{E_{(XH)_2BH_2}}{k_{d(B)} \cdot K_{BH_2^{++}} \cdot K_{BH^+}} = \frac{Y \cdot E_{XHBH}}{X \cdot Z \cdot k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}} + \frac{C'_{ABorg} \cdot Q}{Z \cdot X^2} \quad -186-$$

La anterior ecuación ha sido utilizada como tratamiento de los datos experimentales obtenidos por la belladonina, dado que esta amina, como se dijo anteriormente, es altamente hidrofóbica y cumple la condición dada por la ecuación -151-.

En la ecuación -186- la representación de $C'_{ABorg} \cdot Q / Z \cdot X^2$ frente a $Y / X \cdot Z$ debe conducir a una línea recta, de cuya pendiente se puede obtener la constante k'_e definida como

$$k'_e = \frac{E_{XHBH}}{k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}} \quad -187-$$

y cuya ordenada en el origen define la constante k''_e

$$k''_e = \frac{E_{(XH)_2BH_2}}{k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} \cdot K_{BH_2^{++}}} \quad -188-$$

En la tabla CCLXI se recogen los cálculos parciales a partir de los datos experimentales obtenidos en la distribución de los complejos de belladonina (tabla CXXXIX) utilizando los principios de cálculo antes discutidos. Al final de la tabla aparecen los valores de $Y / X \cdot Z$ y $C'_{AB,org} \cdot Q / X^2 \cdot Z$ que han sido utilizados en la representación gráfica de la fig. 177 en donde aparecen los valores de b , m , y r^2 de la recta ajustada. A partir de b y m se han obtenido las constantes k'_e y k''_e , definidas por la ecuaciones -187- y -188-, que también aparecen en dicha figura y, por último, a partir de éstas, los valores de las constantes de extracción del complejo belladonina-azul de bromotimol: $E_{(XH)_2BH_2}$ y E_{XHBH}

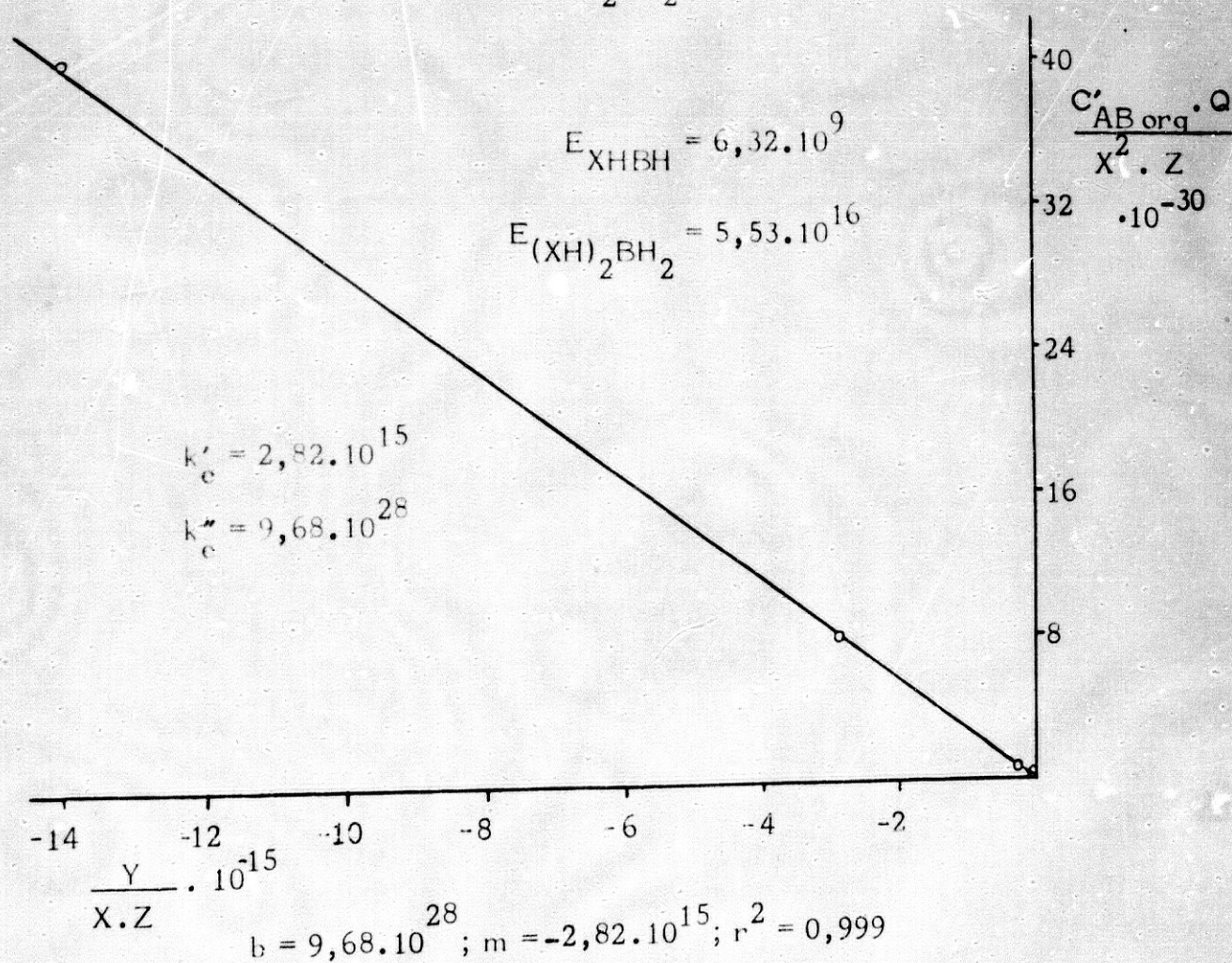


Figura 177. Determinación de las constantes de extracción del complejo belladonina-azul de bromotimol por el método de Schill a partir de los resultados de la tabla CCLXI.

TABLA CCLXI

Determinación de la constante de extracción del complejo belladonina-azul de bromotimol a partir de la tabla CXXXIX. $pK_{XH^-} = 7,20$; $k_{d(B)} \cdot K_{BH_2^{++}} \cdot K_{BH^+} = 5,71 \cdot 10^{-13}$; $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} = 2,24 \cdot 10^{-6}$; $Q = 1$.

C_{AB}^0	C_B^0	$C'_{AB.org}$	$C_{AB.ac}$	XH^-	Y	X	Z	Y		$C'_{AB.org}$
								X · Z	Z	
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$4,80 \cdot 10^{-5}$	$2,00 \cdot 10^{-6}$	$2,74 \cdot 10^{-7}$	$-2,00 \cdot 10^{-6}$	$2,74 \cdot 10^{-15}$	$5,20 \cdot 10^{-5}$	$-1,40 \cdot 10^{13}$	$1,23 \cdot 10^{29}$	
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$4,06 \cdot 10^{-5}$	$9,40 \cdot 10^{-6}$	$3,84 \cdot 10^{-7}$	$-9,40 \cdot 10^{-6}$	$1,03 \cdot 10^{-15}$	$5,94 \cdot 10^{-5}$	$-1,54 \cdot 10^{14}$	$6,44 \cdot 10^{29}$	
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$1,46 \cdot 10^{-5}$	$3,54 \cdot 10^{-5}$	$2,85 \cdot 10^{-7}$	$-3,54 \cdot 10^{-5}$	$1,46 \cdot 10^{-16}$	$8,54 \cdot 10^{-5}$	$-2,84 \cdot 10^{15}$	$5,00 \cdot 10^{30}$	
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$4,43 \cdot 10^{-6}$	$4,55 \cdot 10^{-5}$	$1,57 \cdot 10^{-7}$	$-4,56 \cdot 10^{-5}$	$3,43 \cdot 10^{-17}$	$9,56 \cdot 10^{-5}$	$-1,39 \cdot 10^{16}$	$3,94 \cdot 10^{31}$	
$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,0 \cdot 10^{-5}$	$5,00 \cdot 10^{-5}$	-	-	-	-	-	-	-	

El alto valor de r^2 indica la validez de las suposiciones efectuadas para el complejo belladonina-azul de bromotimol, y demuestra que la distribución de este complejo viene regida por la ecuación -186-. Las constantes de extracción obtenidas, al igual que ocurre con las aminas del apartado anterior (aminas que sólo forman complejos 1:1), han demostrado ser independientes de la concentración de reactivos y del pH de la fase acuosa. La linealidad de la fig.177 indica la validez de los equilibrios formación-extracción supuestos en las ecuaciones -156- y -157- y demuestra que, efectivamente, la belladonina es extraída simultáneamente en forma de complejos 1:1 y 2:1.

La quinina como se ha mencionado anteriormente puede formar complejos 2:1 con el anión monovalente del azul de bromotimol; sin embargo los resultados experimentales no siguen la ecuación -186-, por lo que fue incluida en el grupo de aminas que solo forman complejos 1:1. Este hecho puede explicarse mediante la consideración de las constantes de disociación de la quinina, pues su pK_{BH^+} de 4,4 es lo suficientemente bajo como para suponer que a $2 \text{ pH } 8,30$ (en que se efectuaron las experiencias de distribución de este complejo) la extracción del complejo 2:1 es despreciable.

5.6.7.4. Determinación del grado de extracción de las aminas estudiadas como pares iónicos con azul de bromotimol.

Como se ha insistido anteriormente, las aminas e iones de amonio cuaternario son extraídos por el disolvente orgánico formando complejos de asociación iónica con la especie XH^- del azul de bromo-timol. Es de interés, tanto desde el punto de vista teórico como desde el punto de vista práctico, en todo tipo de determinaciones cuantitativas, el conocimiento del grado de extracción de los medicamentos como pares iónicos con el azul de bromotimol.

Si se considera el problema general (13) de una amina que pueda formar complejo 1:1 y 2:1 porque tiene dos posibilidades de protonación, como se ha explicado en el apartado anterior, ésta se extrae simultáneamente como complejos 1:1 y 2:1.

El grado de extracción como complejo 1:1, F_1 , del catión monovalente de la amina BH^+ y el anión monovalente del azul de bro-

motinol, XH^- , puede definirse como:

$$P_1 = \frac{|XHBH|_{org} \cdot Q}{C_B^o} \quad -189-$$

Puesto que en el caso general que estames considerando son válidas las ecuaciones -158-, -159-, -160-, el coeficiente α_{BH} para una amina divalente puede definirse de acuerdo con la ecuación -122-, si bien para desarrollarla se deben tener en cuenta las dos posibilidades de disociación; de acuerdo con la -122- y sustituyendo C_B por su valor dado por la ecuación -159-, se obtiene

$$\alpha_{BH} = \frac{C_B}{BH^+} = \frac{|B|_{org} \cdot Q + |BH_2^{++}| + |BH^+| + |B|}{|BH^+|} \quad -190-$$

ó

$$\alpha_{BH} = 1 + \frac{|B|_{org} \cdot Q + |BH_2^{++}| + |B|}{|BH^+|} \quad -191-$$

De acuerdo con las ecuaciones de disociación de la amina, -164- y -165-, se obtiene

$$\alpha_{BH} = 1 + \frac{|B|_{org} \cdot Q}{|B| \cdot 10^{pK_{BH^+} - pH}} + 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH} + 10^{pH - pK_{BH^+}} \quad -192-$$

Agrupando términos, sacando factor común, y teniendo en cuenta la ley de reparto (-29-), se obtiene finalmente

$$\alpha_{BH} = 1 + 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH} + 10^{pH - pK_{BH^+}} (k_{d(B)} \cdot Q + 1) \quad -193-$$

ecuación esta última que permite el cálculo de α_{BH} de una amina divalente en función de parámetros que se calculan experimentalmente.

El coeficiente α_{XHBH} definido en la ecuación -120- es también de interés calcularlo en función de parámetros y constantes experimentales. Así, de acuerdo con la ecuación -120- y la -158- resulta

$$\alpha_{XHBH} = \frac{C'_{ABorg}}{|XHBH|_{org}} = \frac{|XHBH|_{org} + 2|(XH)_2BH_2|}{|XHBH|_{org}} \quad -194-$$

ó

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2|(XH)_2BH_2|_{org}}{|XHBH|_{org}} \quad -195-$$

y, sustituyendo $|(XH)_2BH_2|$ por su valor dado en la ecuación -157-, se obtiene

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2 \cdot E_{(XH)_2BH_2} \cdot |BH_2^{++}| \cdot |XH^-|^2}{|XHBH|_{org}} \quad -196-$$

teniendo en cuenta la disociación de la amina dada por la ecuación -164-

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2 \cdot E_{(XH)_2BH_2} \cdot |BH_2^+| \cdot 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH} \cdot |XH^-|^2}{|XHBH|_{org}} \quad -197-$$

si se considera la ecuación -146- se llega a

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2 \cdot E_{(XH)_2BH_2} \cdot 10^{pK_{BH_2^{++}} - pH} \cdot |XH^-|}{E_{XHBH}} \quad -198-$$

ó

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2 \cdot E_{(XH)_2BH_2} \cdot 10^{-pH} \cdot |XH^-|}{K_{BH_2^{++}} \cdot E_{XHBH}} \quad -199-$$

que teniendo en cuenta las ecuaciones -187- y -188- se reduce a

$$\alpha_{XHBH} = 1 + \frac{2 \cdot |XH^-| \cdot 10^{-pH} \cdot k''_e}{k'_e} \quad -200-$$

ecuación que permite el cálculo de α_{XHBH} a partir de resultados experimentales. Combinando las ecuaciones -158- y -160- se obtiene

$$C_B = C_B^o - \frac{C'_{ABorg} \cdot Q + |XHBH| \cdot Q}{2} \quad -201-$$

y al introducir la ecuación -194-

$$C_B = C_B^o - \frac{\alpha_{XHBH} \cdot |XHBH|_{org} \cdot Q + |XHBH|_{org} \cdot Q}{2} \quad -202-$$

ó

$$C_B = C_B^o - \frac{|XHBH|_{org} \cdot Q (1 + \alpha_{XHBH})}{2} \quad -203-$$

De acuerdo con la expresión dada para E_{XHBH} (-156-), puesta en función de α_{BH} , y el valor de C_B , dado por la -203-, se puede escribir

$$E_{XHBH} = \frac{|XHBH|_{org} \cdot \alpha_{BH}}{|XH^-| \cdot \left[C_B^o - \frac{|XHBH|_{org} \cdot Q \cdot (1 + \alpha_{XHBH})}{2} \right]} \quad -204-$$

Si en la ecuación -204- se efectúan las operaciones indicadas en los paréntesis se despeja P_1

$$\frac{|XHBH|_{org} \cdot Q}{C_B^o} = \frac{1}{\frac{1 + \alpha_{XHBH}}{2} + \frac{\alpha_{BH}}{E_{XHBH} \cdot |XH^-| \cdot Q}} \quad -205-$$

ecuación que permite el cálculo del grado de extracción P_1 a partir de parámetros que se pueden determinar experimentalmente.

Análogamente con la ecuación -189-, puesto que la amina puede extraerse como complejo 2:1 con azul de bromotimol, el grado de extracción P_2 de ésta será

$$P_2 = \frac{|(XH)_2BH_2| \cdot Q}{C_B^0} \quad -206-$$

El coeficiente $\alpha_{(XH)_2BH_2}$ definido en la ecuación -125- en general para cationes divalentes es de interés calcularlo a partir de parámetros que se determinan experimentalmente. Así, de acuerdo con la -125- y la -158-, se obtiene

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = \frac{C'_{ABorg}}{2|(XH)_2BH_2|} = \frac{|XHBH|org + 2|(XH)_2BH_2|org}{2|(XH)_2BH_2|org} \quad -207-$$

6

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = 1 + \frac{|XHBH|org}{2|(XH)_2BH_2|org} \quad -208-$$

Sustituyendo $|XHBH|org$ por su valor dado por la ecuación -156-

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = 1 + \frac{E_{XHBH} \cdot |BH^+| \cdot |XH^-|}{2|(XH)_2BH_2|org} \quad -209-$$

y reemplazando $|BH^+|$ por su valor a partir de la ecuación -164- del equilibrio de disociación de la amina y multiplicando numerador y denominador por $|XH^-|$ se obtiene

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = 1 + \frac{E_{XHBH} \cdot |BH_2^{++}| \cdot 10^{pH - pK_{BH_2^{++}}} \cdot |XH^-|^2}{2|(XH)_2BH_2|org \cdot |XH^-|} \quad -210-$$

Teniendo en cuenta el valor $E_{(XH)_2BH_2}$ dado en la ecuación -157- la anterior ecuación se puede escribir

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = 1 + \frac{E_{XHBH} \cdot 10^{pH - pK_{BH_2^{++}}}}{2 \cdot E_{(XH)_2BH_2} \cdot [XH^-]} \quad -211-$$

ó de acuerdo con las ecuaciones -187- y -188- la -211- puede significarse como

$$\alpha_{(XH)_2BH_2} = 1 + \frac{10^{pH} \cdot k'_e}{2 \cdot [XH^-] \cdot k''_e} \quad -212-$$

ecuación que permite el cálculo de $\alpha_{(XH)_2BH_2}$ a partir de parámetros y constantes que se calculan experimentalmente. Combinando las ecuaciones -158- y -160- se obtiene

$$C_B = C_B^o - [(XH)_2BH_2]_{org} \cdot Q - (C'_{ABorg} - 2[(XH)_2BH_2]_{org} \cdot Q) \quad -213-$$

sustituyendo C'_{ABorg} por su valor dado por la ecuación -207- se llega a

$$C_B = C_B^o + [(XH)_2BH_2]_{org} \cdot Q \cdot (1 - 2 \cdot \alpha_{(XH)_2BH_2}) \quad -214-$$

De acuerdo con el valor de $E_{(XH)_2BH_2}$ dado en la ecuación -157-, expresado en función de C_B y α_{BH_2} , se llega a

$$E_{(XH)_2BH_2} = \frac{[(XH)_2BH_2]_{org} \cdot \alpha_{BH_2}}{[XH^-]^2 \cdot \left(C_B^o + [(XH)_2BH_2]_{org} \cdot Q \cdot (1 - 2 \cdot \alpha_{(XH)_2BH_2}) \right)} \quad -215-$$

Efectuando ahora las operaciones indicadas por los paréntesis, se puede despejar el grado de extracción P_2

$$\frac{[(XH)_2BH_2]_{org}}{C_B^o} = P_2 = \frac{1}{\frac{\alpha_{BH_2}}{E_{(XH)_2BH_2} \cdot [XH^-]^2 \cdot Q} + 2 \alpha_{(XH)_2BH_2}^{-1}} \quad -216-$$

Las ecuaciones -205- y -216- permiten el cálculo de los grados de extracción de aminas que son extraídas simultáneamente como complejos 1:1 y 2:1 (colorante: amina) asociadas como pares iónicos con el anión monovalente del azul de bromotimol (13), siendo dichos casos los más generales que pueden presentarse. Dichas ecuaciones serán utilizadas por nosotros para los cálculos de P_1 y P_2 en las particularidades de cada caso de los veinticinco complejos obtenidos y descritos en esta Memoria.

Pero, antes de iniciar estos cálculos, debemos señalar que en ninguna de las experiencias se extrajeron pares iónicos con el anión divalente del azul de bromotimol, X^{2-} , tal como se justifica seguidamente. Schill (13) describe la formación de estos complejos para algunos iones de amonio cuaternario siempre y cuando las experiencias de reparto de los complejos se efectúen por encima de pH 10, señalando también que éstos complejos tienen un máximo de absorción a 630nm ($\epsilon_X = 4,1 \cdot 10^4$ litro. $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) en cloruro de metileno. Referido autor indica, además, que nunca se obtuvieron con aminas, ni aún a pH superior a 11. Por este motivo todos los complejos estudiados por nosotros fueron registrados entre 700 y 200 nm y en ningún caso se observó absorción a 630 nm ni en sus proximidades (figuras 60 a 84); por ello podemos asegurar la no interferencia de estos pares iónicos del anión divalente del colorante empleado, X^{2-} . Dado que, además, ninguna experiencia se efectuó por encima de pH 10, la formación de estos complejos ha sido excluida en todas las consideraciones anteriormente hechas.

5.6.7.5. Grado de extracción de iones de amonio cuaternario y aminas que forman complejos 1:1 con el anión monovalente de azul de bromotimol XH^- .

El grado de extracción, P_1 , cuando un ión de amonio cuaternario es extraído asociado a la especie XH^- del colorante como par iónico, puede calcularse a partir de la referida ecuación -205- teniendo en cuenta las circunstancias particulares que concurren en este caso. Como no hay disociación del ión de amonio cuaternario, según la ecuación -122- $\alpha_B = 1$, y como son cationes monovalentes, B^+ , según la ecuación 120, $\alpha_{XHB} = 1$. Por tanto, la ecuación -205- adopta la forma simplificada

$$P_{1q} = \frac{1}{1 + \frac{1}{[XH^-] \cdot E_{XHB} \cdot Q}} \quad -217-$$

en la cual P_{1q} es el grado de extracción de ión de amonio cuaternario que es $1q$ extraído como complejo 1:1 con azul de bromotimol.

El cálculo de P_{1q} , mediante la ecuación -217- ha sido aplicado a los tres iones de $1q$ amonio cuaternario estudiado por nosotros: metilatropina, metilescopolamina, y metilhomatropina, bajo las condiciones de ensayo dadas en el apartado 5.6.2., en donde se puso a punto una técnica de titulación en dos fases para estos tres compuestos de interés farmacéutico. Los cálculos de P_{1q} aparecen consignados en las tablas CCLXII, CCLXIII, y CCLXIV en cuya cabeza se muestra en primer lugar el ión de amonio cuaternario investigado, $\log E_{XHB}$ calculado en el apartado 5.6.7.2., el valor de Q que siempre fue 2, y por último, la concentración de sal sódica correspondiente a la reacción lateral, $|XHNal|$, calculada a partir del valor de absorbancia de la experiencia blanco mediante la ecuación -150-. En la primera columna de dichas tablas aparece el valor de C_{AB}^0 que en los tres casos investigados fué de $4,8 \cdot 10^{-4}$ M, concentración comúnmente usada en las curvas de titulación; en la segunda, el valor de C_{ABorc}^1 calculado mediante la ecuación -146-, a partir del valor de absorbancia de cada punto de la curva de calibrado; en la tercera columna, la concentración remanente de colorante, C_{ABac} , calculado mediante la ecuación -147-; en cuarto lugar, el valor de $|XH^-|$ calculado a partir de la ecuación -181- (que se obtiene al dividir los valores de concentración de la tercera columna entre el valor de α_{XH} del colorante a pH 7'50); y, en último lugar, el grado de extracción de P_{1q} para cada una de las experiencias de la curva de calibrado de $1q$ las tablas CXVI-CXVIII del apartado 5.6.2.

TABLA CCLXII

Cálculo del grado de extracción P_1 de metilatropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXVI.

$$\alpha_B = 1; \alpha_{XH} = 2,99; \log_{XHB} = 5,46; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_{1q}
4,8	0,78	4,60	1,53	0,988
4,8	1,56	4,44	1,48	0,988
4,8	3,13	4,13	1,38	0,987
4,8	4,80	3,80	1,27	0,986
4,8	6,26	3,51	1,17	0,985

$$\bar{P}_{1q} = 0,99$$

TABLA CCLXIII

Cálculo del grado de extracción P_1 de metilescopolamina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXVIII.

$$\alpha_B = 1; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHB} = 5,04; Q = 1.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_{1q}
4,8	0,78	4,60	1,53	0,971
4,8	1,56	4,44	1,48	0,970
4,8	3,13	4,13	1,38	0,968
4,8	4,80	3,80	1,27	0,965
4,8	6,26	3,51	1,17	0,962

$$\bar{P}_{1q} = 0,97$$

TABLA CCLXIV

Cálculo del grado de extracción P_{1q} de metilhomatropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXVII.

$$\alpha_B = 1; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHB} = 5,08; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_{1q}
4,8	0,78	4,60	1,53	0,974
4,8	1,56	4,44	1,48	0,973
4,8	3,13	4,13	1,38	0,970
4,8	4,80	3,80	1,27	0,968
4,8	6,26	3,51	1,17	0,965

$$\bar{P}_{1q} = 0,97$$

Los correspondientes cálculos con aminas son bastante más complicados y el grado de extracción P_1 puede calcularse haciendo uso de la ecuación -205-. En los casos de aminas que forman sólo complejos 1:1 se ha de cumplir que $\alpha_{XHBH} = 1$; puesto que no ocurre la formación de complejos 2:1, la anterior ecuación general queda simplificada

$$P_1 = \frac{1}{1 + \frac{\alpha_{BH}}{E_{XHBH} \cdot [XH^-] \cdot Q}} \quad -218-$$

ecuación que se puede considerar como general para el cálculo de P_1 de aminas extraídas formando únicamente complejos 1:1 con azul de bromotimol.

Mediante la ecuación -218- se han calculado los grados de extracción P_1 de las aminas: atropina, escopolamina, escopolamina N-óxido, escopolina, hiosciamina, homatropina, y efedrina que aparecen en las tablas CCLXV-CCLXXI. Todos los cálculos se efectuaron bajo las condiciones de ensayo dadas en el apartado 5.6.2. Para este grupo de aminas hemos seguido los mismos principios de cálculo dados para los iones de amonio cuaternario.

Las mencionadas tablas, que recopilan los resultados de estas aminas, han sido confeccionadas de igual manera que para los iones de amonio cuaternario, y el grado de extracción P_1 hallado para cada punto de la curva de titulación se ha determinado de forma semejante que con éstos. Análogamente en cabeza de dichas tablas, se han consignado las aminas y a continuación se dan los valores de $\log E_{XHBH}$, α_{BH} , α_{XH} y Q . A diferencia de los iones de amonio cuaternario se ha requerido el cálculo de α_{BH} , que puede efectuarse mediante la ecuación general -145-, puesto que todas estas aminas son monovalentes.

TABLA CCLXV

Cálculo del grado de extracción P_1 de la atropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CIX.

$$\alpha_{BH} = 2,91; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 7,35; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,81	4,60	1,54	1,00
4,8	1,62	4,44	1,48	1,00
4,8	3,13	4,14	1,38	1,00
4,8	4,79	3,80	1,27	1,00
4,8	6,25	3,51	1,17	1,00

$$\bar{P}_1 = 1,00$$

TABLA CCLXVI

Cálculo del grado de extracción P_1 de la escopolamina N-óxido como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXII.

$$\alpha_{BH} = 45,2; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 4,57; Q = 1,67$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{AB\text{org}} \cdot 10^6$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
8,00	2,60	7,88	2,63	0,265
8,00	4,69	7,84	2,62	0,265
8,00	8,60	7,76	2,59	0,262
8,00	12,80	7,68	2,56	0,260
8,00	18,00	7,57	2,53	0,258

$$\bar{P}_1 = 0,26$$

TABLA CCLXVII

Cálculo del grado de extracción P_1 de la escopolamina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXI.

$$\alpha_{BH} = 63,73; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 6,19; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{AB\text{org}} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,62	4,62	1,54	0,882
4,8	1,46	4,46	1,49	0,878
4,8	2,32	4,28	1,43	0,874
4,8	3,60	4,03	1,34	0,867
4,8	5,00	3,75	1,25	0,858

$$\bar{P}_1 = 0,87$$

TABLA CCLXVIII

Cálculo del grado de extracción P_1 de la escopolina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXIII.

$$\alpha_{BH} = 1,35; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 4,17; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,60	4,64	1,55	0,772
4,8	1,15	4,53	1,51	0,768
4,8	2,35	4,29	1,43	0,758
4,8	3,49	4,06	1,35	0,747
4,8	4,79	3,80	1,27	0,735

$$\bar{P}_1 = 0,76$$

TABLA CCLXIX

Cálculo del grado de extracción P_1 de la hiosciamina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXIV.

$$\alpha_{BH} = 2,73; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 7,27; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,70	4,62	1,54	0,999
4,8	1,51	4,46	1,49	0,999
4,8	3,08	4,15	1,38	0,999
4,8	4,64	3,83	1,28	0,999
4,8	6,26	3,51	1,17	0,999

$$\bar{P}_1 = 1,00$$

TABLA CCLXX

Cálculo del grado de extracción P_1 de la homatropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXV.

$$\alpha_{BH} = 2,51; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 6,57; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,70	4,60	1,53	0,997
4,8	1,49	4,45	1,48	0,997
4,8	3,08	4,13	1,38	0,997
4,8	4,59	3,83	1,28	0,997
4,8	6,25	3,50	1,17	0,997

$$\bar{P}_1 = 1,00$$

TABLA CCLXXI

Cálculo del grado de extracción P_1 de la efedrina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXIII.

$$\alpha_{BH} = 1,13; \alpha_{XH} = 2,99; \log E_{XHBH} = 5,51; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,73	4,62	1,54	0,988
4,8	1,56	4,44	1,48	0,988
4,8	2,97	4,17	1,39	0,988
4,8	4,69	3,82	1,28	0,986
4,8	6,25	3,50	1,17	0,985

$$\bar{P}_1 = 0,99$$

La ecuación -218- es aplicable a todas las aminas siempre y cuando cumplan la condición de formar únicamente complejos 1:1. Sin embargo, como ha podido verse sólo ha sido aplicada a las aminas citadas anteriormente; la razón de ello reside en que la ecuación general puede simplificarse de acuerdo con las particularidades de las distintas aminas ensayadas en este trabajo. Así, aparecen dos tendencias claramente definidas:

- Aminas que poseen un alto valor de $k_{d(B)}$ y que, por tanto, a pH 7,50 la concentración de amina que no ha reaccionado, C_B , con el azul de bromotimol ha sido extraída por el disolvente orgánico como base libre ($C_B = |B|_{org} \cdot Q$). En este caso, es aplicable para el cálculo de α_{BH} la ecuación -154-, tanto si las aminas son monovalentes como si son divalentes, siempre y cuando cumplan las condiciones de formar tan sólo complejos 1:1 y seguir la ecuación -151-. Para las aminas que cumplen estas condiciones la ecuación -218- de conformidad con la -154- y, teniendo en cuenta el valor de k'_e dado por la ecuación -187-, se ha de cumplir que

$$P_1 = \frac{1}{1 + \frac{k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} \cdot 10^{pH}}{E_{XHBH} \cdot |XH^-|}} = \frac{1}{1 + \frac{10^{pH}}{k'_e \cdot |XH^-|}}$$

-219-

la ecuación -219- ha sido utilizada para el cálculo de P_1 de las siguientes aminas: atropamina, tigloidina, bromazepan, flurazepan, estricnina, medazepan, y lobelina; los resultados aparecen en las tablas CCLXXII-CCLXXVIII. Todas estas aminas cumplen la condición requerida $C_B = |B|_{org} \cdot Q$, a pH 7,50, como se puede deducir de las experiencias de reparto de éstas, efectuados en el apartado 5.2.

No obstante, debe aclararse que el valor de P_1 también puede calcularse a partir de la ecuación -218-, hallando α_{BH} mediante las ecuaciones -145- y -193- según sean aminas monovalentes ó divalentes. El resultado obtenido es el mismo que mediante la aplicación de la ecuación -219-, puesto que ésta es una forma simplificada de la -218- para aminas que cumplen las condiciones anteriormente dichas

TABLA CCLXXII

Cálculo del grado de extracción P_1 de la atropamina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CVIII.

$$pK_{BH^+} = 10,39; k_{d(B)} = 1,53 \cdot 10^4; \log E_{XHBH} = 9,54; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,68	4,63	1,54	1,00
4,8	1,59	4,44	1,48	1,00
4,8	3,18	4,13	1,38	1,00
4,8	4,80	3,80	1,27	1,00
4,8	6,26	3,51	1,17	1,00

$$\bar{P}_1 = 1,00$$

TABLA CCLXXIII

Cálculo del grado de extracción P_1 de la tigloidina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXX.

$$pK_{BH^+} = 9,81; k_{d(B)} = 11105; \log E_{XHBH} = 8,36; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,68	4,61	1,54	0,998
4,8	1,64	4,44	1,48	0,998
4,8	3,13	4,14	1,38	0,998
4,8	4,64	3,81	1,28	0,998
4,8	6,26	3,51	1,17	0,998

$$\bar{P}_1 = 1,00$$

TABLA CCLXXIV

Cálculo del grado de extracción P_1 de flurazepan como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXVIII.

$$pK_{BH^+} = 8,16; k_{d(B)} = 4,82 \cdot 10^6; \log E_{XHBH} = 11,76; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,78	4,59	1,53	0,988
4,8	1,51	4,44	1,48	0,988
4,8	2,81	4,18	1,40	0,987
4,8	4,17	3,91	1,31	0,986
4,8	5,74	3,60	1,20	0,985

$$\bar{P}_1 = 0,99$$

TABLA CCLXXV

Cálculo del grado de extracción P_1 de estriocina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXX.

$$pK_{BH^+} = 8,1; k_{d(B)} = 12,84 \cdot 10^3; \log E_{XHBH} = 8,74; Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,81	4,62	1,54	0,963
4,8	1,69	4,45	1,49	0,962
4,8	3,13	4,16	1,39	0,959
4,8	4,80	3,82	1,28	0,956
4,8	6,26	3,53	1,18	0,953

$$\bar{P}_1 = 0,96$$

TABLA CCLXXVI

Cálculo del grado de extracción P_1 de bromazepan como complejo con XH^- a partir de los resultados de la tabla CLVI.

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C_{AB\text{org}}' \cdot 10^6$	$C_{AB\text{ac}} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	---	---	---	---
4,8	1,56	4,78	1,60	0,211
4,8	2,60	4,77	1,59	0,210
4,8	4,43	4,75	1,59	0,210
4,8	5,48	4,74	1,58	0,209

$$\bar{P}_1 = 0,21$$

TABLA CCLXXVII

Cálculo del grado de extracción P_1 de medazepan como complejo con XH^- a partir de los resultados de la tabla CLVIII.

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C_{AB\text{org}}' \cdot 10^6$	$C_{AB\text{ac}} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	1,56	4,78	1,60	0,282
4,8	2,60	4,77	1,59	0,281
4,8	4,69	4,76	1,59	0,281
4,8	6,78	4,75	1,59	0,281
4,8	9,64	4,70	1,57	0,278

$$\bar{P}_1 = 0,28$$

TABLA CCLXXVIII

Cálculo del grado de extracción P_1 de lobelina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXXI.

$$k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} = 1904; \log E_{XHBH} = 9,00; Q = 2.$$

$C_{AB}^c \cdot 10^4$	$C_{ABorg}^c \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$[XH^-] \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,73	4,62	1,54	0,988
4,8	1,46	4,47	1,49	0,987
4,8	3,02	4,16	1,39	0,986
4,8	4,48	3,87	1,29	0,985
4,8	6,00	3,56	1,19	0,984

$$\bar{P}_1 = 0,99$$

La utilidad de introducir la ecuación -219- estriba en que las aminas que pertenecen a este grupo ofrecen dificultad en el conocimiento de las constantes de disociación, pues sus bases precipitan en agua dificultando su cálculo mediante los métodos clásicos. En la ecuación -219- aparece el producto $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}$ que se puede conocer a partir de las experiencias de reparto de las aminas, sin necesidad de la determinación de la constante de disociación de las mismas (apartado 5.2.1.4.). De esta manera la ecuación -219- es imprescindible para el cálculo del grado de extracción de aminas con pK_{BH^+} desconocido, y para tal efecto, ha sido usada en el caso de lobelina cuyos resultados aparecen en la tabla CCLXXVIII. Otra utilidad de introducir esta ecuación es que permite el estudio de la influencia del pH de extracción de los pares iónicos de las aminas que satisfacen esa ecuación.

- Aminas que tienen bajos valores de $k_{d(B)}$ y altos valores de pK_{BH^+} . En estos casos, a pH 7,50 en que se trazan las curvas de calibración, puede considerarse que la concentración de amina que no ha reaccionado, C_B , está presente enteramente en la fase acuosa como especie BH^+ y por tanto, de acuerdo con la ecuación -190-, $\alpha_{BH} = 1$ y la ecuación general -218- adopta la forma simplificada

$$P_1 = \frac{1}{1 + \frac{1}{E_{XHBH} \cdot |XH^-| \cdot Q}} \quad -220-$$

ecuación en todo análoga a la -217-, lo que equivale a decir que estas aminas se comportan como iones de amonio cuaternario. Las aminas estudiadas que cumplen la condición anteriormente dada son: nortropina, tropina, fenilefrina, etilfenilefrina, bame-
than, y metaproterenol. Los valores de P_1 calculados mediante la ecuación -220- para estas aminas aparecen en las tablas CCLXXIX - CCLXXXIV en cuyo pie se da el valor medio de P_1 calculado.

TABLA CCLXXIX

Cálculo del grado de extracción P_1 de la nortropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXIX.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 3,33; \quad Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
6,86	0,44	6,75	2,25	0,407
6,86	0,91	6,68	2,23	0,405
6,86	1,51	6,59	2,20	0,402
6,86	1,88	6,54	2,18	0,400
6,86	2,29	6,48	2,16	0,397

$$\bar{P}_1 = 0,40$$

TABLA CCLXXX

Cálculo del grado de extracción P_1 de la tropina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXI.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 4,69; \quad Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,65	4,63	1,55	0,938
4,8	1,41	4,48	1,49	0,935
4,8	2,76	4,21	1,40	0,932
4,8	4,27	3,90	1,30	0,927
4,8	5,74	3,61	1,21	0,922

$$\bar{P}_1 = 0,93$$

TABLA CCLXXXI

Cálculo del grado de extracción P_1 de fenilefrina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXV.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 2,87; \quad Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^6$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	3,13	4,70	1,57	0,188
4,8	4,69	4,67	1,56	0,188
4,8	7,04	4,62	1,54	0,186
4,8	9,12	4,58	1,53	0,185
4,8	11,50	4,53	1,51	0,183

$$\bar{P}_1 = 0,18$$

TABLA CCLXXXII

Cálculo del grado de extracción P_1 de etilfenilefrina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXIV.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 3,54; \quad Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,36	4,69	1,56	0,519
4,8	0,63	4,64	1,55	0,518
4,8	1,54	4,45	1,48	0,506
4,8	2,29	4,30	1,43	0,498
4,8	3,18	4,13	1,38	0,489

$$\bar{P}_1 = 0,51.$$

TABLA CCLXXXIII

Cálculo del grado de extracción P_1 de bamethan como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXXII.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 4,26; \quad Q = 2.$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
4,8	0,47	4,65	1,55	0,849
4,8	1,20	4,51	1,50	0,845
4,8	2,37	4,27	1,42	0,838
4,8	3,75	4,00	1,33	0,828
4,8	5,00	3,75	1,25	0,819

$$\bar{P}_1 = 0,83$$

TABLA CCLXXXIV

Cálculo del grado de extracción P_1 de metaproterenol como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CXVI.

$$\alpha_{BH} = 1; \quad XH = 2,99; \quad \log E_{XHBH} = 2,23; \quad Q = 1,25$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{ABorg} \cdot 10^5$	$C_{ABac} \cdot 10^4$	$ XH^- \cdot 10^4$	P_1
9,0	0,39	8,81	2,94	0,058
9,0	0,73	8,74	2,92	0,058
9,0	1,82	8,52	2,84	0,057
9,0	2,08	8,47	2,83	0,057
9,0	2,71	8,34	2,78	0,056

$$\bar{P}_1 = 0,06$$

5.6.7.6. Grado de extracción de aminas que forman complejos 2:1 con el anión monovalente del azul de bromotimol.

El cálculo de los grados de extracción, P_1 y P_2 , de estas aminas se efectúa mediante las ecuaciones -205- y -216- puesto que son extraídas como complejos de asociación iónica 1:1 y 2:1 simultáneamente.

De todas las aminas estudiadas sólo belladonina y quinina han evidenciado la formación de complejos 2:1, como se discutió anteriormente. Puesto que son altamente liposolubles se pueden modificar convenientemente las ecuaciones -205- y -216- de la misma forma que se hizo en el apartado anterior.

El grado de extracción P_1 viene dado por la ecuación -205- en la cual, puesto que hay extracción simultánea de complejos 1:1 y 2:1, el valor de α_{XHBH} no vale 1 como ocurría en el apartado anterior, sino que viene dado por la ecuación -200-. En cuanto al valor de α_{BH} , puesto que éstas aminas son altamente liposolubles cumplen la condición dada por la ecuación -151-, pudiéndose calcular este término mediante la ecuación -154-, que es válida como se discutió anteriormente para aminas monovalentes y divalentes. Por tanto, la ecuación general -205-, teniendo en cuenta -200-, -154-, y -187-, adopta la forma

$$P_1 = \frac{1}{1 + \frac{|XH^-| \cdot 10^{-pH} \cdot k_e''}{k_e'} + \frac{10^{pH}}{|XH^-| \cdot k_e'}} \quad -221-$$

ecuación general para el cálculo de P_1 de aminas que son extraídas simultáneamente como complejos 1:1 y 2:1 y que cumplen la condición $C_B = |B|_{org} \cdot Q$. Cuando la ecuación 221- se aplica al cálculo del grado de extracción de belladonina se comprueba que el tercer sumando del denominador es despreciable respecto al segundo, debido a los valores de k_e' y k_e'' , por ello, para este caso la -221- puede simplificarse

$$P_1 = \frac{1}{1 + \frac{[\text{XH}^-] \cdot 10^{-\text{pH}} \cdot k_e''}{k_e'}} \quad -222-$$

La ecuación -222- ha sido utilizada para el cálculo de P_1 de belladonina cuyos resultados aparecen en la tabla CCLXXXV que ha sido confeccionada siguiendo los mismos principios que en el apartado anterior en lo que se refiere al cálculo de $[\text{XH}^-]$. Los valores de k_e' y k_e'' fueron tomados de la figura 177. donde se determinan las constantes de extracción para esta amina.

El grado de extracción P_2 , en estas mismas condiciones, para esta amina se puede calcular mediante la ecuación -216- en la cual, el valor de $\alpha_{(\text{XH})_2\text{BH}_2}$ puede obtenerse de la ecuación -212-, y el valor de α_{BH_2} puede calcularse mediante la -154-, puesto que la belladonina BH_2 cumple la condición $C_B = |\text{B}|_{\text{org}} \cdot Q$ dada por la ecuación -151-. Sustituyendo $\alpha_{(\text{XH})_2\text{BH}_2}$ y α_{BH_2} por sus valores dados por las ecuaciones -212- y -154-, la -216- se escribe

$$P_2 = \frac{1}{\frac{K_{d(\text{B})} \cdot K_{\text{BH}^+} \cdot K_{\text{BH}_2^{++}} \cdot 10^{2\text{pH}} \cdot Q}{E_{(\text{XH})_2\text{BH}_2} \cdot [\text{XH}^-]^2 \cdot Q} + 2 \left[1 + \frac{E_{\text{XHBH}} \cdot 10^{\text{pH} - \text{p}K_{\text{BH}_2^{++}}}}{2 \cdot E_{(\text{XH})_2\text{BH}_2} \cdot [\text{XH}^-]} \right] - 1} \quad -223-$$

teniendo en cuenta la -187- y 188- y simplificando la -223- se puede escribir

$$P_2 = \frac{1}{\frac{10^{2\text{pH}}}{k_e'' \cdot [\text{XH}^-]^2} + \frac{10^{\text{pH}} \cdot k_e'}{[\text{XH}^-] \cdot k_e''} + 1} \quad -224-$$

ecuación que permite el cálculo de P_2 para aminas que son extraídas simultáneamente como complejos 1:1 y 2:1. Al aplicar dicha ecuación a la belladonina, el primer sumando es despreciable respecto al segundo (debido a los valores de k'_e y k''_e) y la -224- queda reducida a

$$P_2 = \frac{1}{1 + \frac{10^{\text{pH}} \cdot k'_e}{[\text{XH}^-] \cdot k''_e}} \quad -225-$$

ecuación ésta última que ha sido utilizada para el cálculo de grado de extracción P_2 de la belladonina, el cual aparece en la misma tabla CCLXXXV, donde se da el valor de P_1 para la misma curva de calibrado.

TABLA CCLXXXV

Cálculo de los grados de extracción P_1 y P_2 de Belladonina como complejo con XH^- a partir de los datos de la tabla CX.

$$k'_e = 2,82 \cdot 10^{15}; k''_e = 9,68 \cdot 10^{28}; Q = 2$$

$C_{AB}^o \cdot 10^4$	$C'_{AB\text{org}} \cdot 10^5$	$C_{AB\text{ac}} \cdot 10^4$	$[\text{XH}^-] \cdot 10^4$	P_1	P_2
4,8	0,47	4,67	1,56	0,006	0,994
4,8	1,12	4,54	1,52	0,006	0,994
4,8	2,97	4,17	1,39	0,007	0,993
4,8	4,48	3,87	1,29	0,007	0,993
4,8	6,00	3,56	1,19	0,008	0,992
		$\bar{P}_1 = 0,007$			$\bar{P}_2 = 0,993$

5.6.7.7. Estudio comparativo de las diversas modalidades de cálculo de grados de extracción.

Las ecuaciones -217-, -218-, -219-, -220-, y -223-, anteriormente utilizadas para el cálculo del grado de extracción de aminas e iones de amonio cuaternario con azul de bromotimol, tienen todas un esqueleto ó parte común que según Schill (13) puede expresarse como

$$P = \frac{1}{1 + T} \quad -226-$$

La ecuación -226- es el esqueleto común de todas las ecuaciones utilizadas, siendo el parámetro T el que varía de unos complejos a otros según la naturaleza y propiedades fisicoquímicas de las aminas farmacéuticas complejadas.

En la tabla CCLXXXVI se resumen los valores que ha tomado T para las distintas aminas e iones de amonio cuaternario complejados con el azul de bromotimol y en su pie se especifica la ecuación seguida por cada amina cuando es extraída como complejo de asociación iónica (par iónico) con el anión monovalente del azul de bromotimol.

Mediante las ecuaciones que aparecen resumidas en dicha tabla CCLXXXVI se han determinado los grados de extracción P de las distintas aminas e iones de amonio cuaternario bajo las condiciones de ensayo dadas en el apartado 4.6.2.

En las tablas CCLXII-CCLXXXV puede observarse que tanto el grado de extracción P_1 de las aminas que forman complejos 1:1 como los grados de ¹ extracción P_1 y P_2 de la belladonina que forma complejos 1:1 y 2:1 simultáneamente, permanecen sensiblemente constantes a lo largo de una curva de calibrado en dos fases. Ello significa que el grado de extracción no varía con la cantidad de amina, circunstancia que se confirma por las ecuaciones dadas para P en la tabla CCLXXXVI, en donde se puede apreciar que en todos los casos estudiados el grado de extracción P es función de $|XH^-|$.

TABLA CCLXXXVI

Valores de T para los cálculos de P por la ecuación -226-

Válido para	Obtenido a partir de la ecuación	T
① Iones de amonio cuaternario	-217-	$\frac{1}{ XH^- \cdot E_{XHB} \cdot Q}$
② Aminas monovalentes con $\alpha_{BH} = 1$	-220-	$\frac{1}{ XH^- \cdot E_{XHBH} \cdot Q}$
③ Aminas mono y divalen- tes que sólo forman complejos 1:1	-219- -151-	$\frac{10^{pH}}{ XH^- \cdot k'_e}$
④ Otras aminas mono- valentes	-218-	$\frac{\alpha_{BH}}{ XH^- \cdot E_{XHBH} \cdot Q}$
⑤ Aminas divalentes ex- traídas como XHBH	-222-	$\frac{ XH^- \cdot 10^{-pH} \cdot k''_e}{k'_e}$
⑥ Aminas divalentes ex- traídas como $(XH)_2BH_2$	-225-	$\frac{10^{pH} \cdot k'_e}{ XH^- \cdot k''_e}$

TABLA CCLXXXVI (cont.)

- ① Metilatropina, metilescopolamina, y metilhomatropina
- ② Nortropina, tropina, fenilefrina, etilfenilefrina, bamethan, y metaproterenol
- ③ Atropamina, tigloidina, flurazepan, bromazepan, medazepan, estriocina, lobelina.
- ④ Escopolamina N-óxido, escopolamina, atropina, hiosciamina, homatropina, escopolina, y efedrina.
- ⑤⑥ Be ladonina.

Bajo las condiciones de ensayo en que se efectúan las determinaciones de P (apartado 4.6.2.) $C_{AB}^0 = 4,8 \cdot 10^{-4} M$, $pH = 7,50$ y C_B^0 comprendido entre $1,6-12,8 \cdot 10^{-5} M$; $|XH^-|$ oscila entre 1,54 y $1,17 \cdot 10^{-4} M$ como máximo.

Puede considerarse que $|XH^-|$ es sensiblemente constante a efectos de los cálculos de P. Este es el motivo por el cual cuando en el apartado 5.6.2. se representó la absorbancia del complejo amina-azul de bromotimol presente en la fase orgánica frente a concentraciones iniciales de amina en la fase acuosa, las gráficas correspondientes (figuras 151-175) dieron experimentalmente líneas rectas. Bajo las condiciones de ensayo dadas en estas curvas de titulación en dos fases, el grado de extracción es constante para las distintas concentraciones de aminas a lo largo de una curva de calibrado, lo que explica la linealidad obtenida aún en el caso de que el grado de extracción sea bajo y parte de la amina permanezca sin reaccionar.

Estos hechos han quedado ampliamente demostrados en las referidas figuras 151 - 175, en las cuales siempre se apreció linealidad si bien, cuando el grado de extracción era bajo, el coeficiente de extinción aparente era menor que cuando el grado de extracción era alto (tablas CCXXXIII- CCXXXVI).

En el apartado 5.6.2. se indicó que el coeficiente de extinción molar aparente, $\epsilon_{\text{aparente}}$, de las distintas aminas ó iones de amonio cuaternario valorados mediante formación de pares iónicos en dos fases, representa el grado de extracción de la amina o ión de amonio cuaternario complejado con azul de bromotimol. Y así es en efecto, pues el grado de extracción medio a lo largo de una curva de titulación puede obtenerse dividiendo $\epsilon_{\text{aparente}}$ entre ϵ_{XH^-} , siendo este el valor de P medio obtenido experimentalmente

$$P_{\text{investigado}} = \frac{\epsilon_{\text{aparente}}}{\epsilon_{\text{XH}^-}} \quad -227-$$

Los valores de P calculados en este apartado se han efectuado mediante la ecuación -226- teniendo en cuenta las condiciones de equilibrio de los complejos amina e ión de amonio cuaternario-azul de bromotimol dados por las ecuaciones -109- y -110-; por tanto, la comparación de los valores de P obtenidos de esta manera (tablas CCLXII-CCLXXXV) y los obtenidos experimentalmente por la ecuación -227- pueden también dar un indicio de la veracidad de los principios de equilibrio aplicados.

Como se dijo anteriormente, los valores de P se calcularon en cada punto de la curva de calibrado (apartado 5.6.7.6.) para apreciar la influencia de la concentración de XH^- en el valor de P, resultando ser prácticamente constante, dado que la variación de $|\text{XH}^-|$, en el rango $1,54-1,17 \cdot 10^{-4} \text{M}$, sensiblemente no afecta al valor de P. No obstante, para comparar el valor de P obtenido, supuestas ciertas las condiciones de equilibrio dadas por las ecuaciones -109- y -110-, con el experimental obtenido por la simple división de la ecuación -227-, resulta útil el valor de P medio dado al final de las tablas CCLXII - CCLXXXV.

En la tabla CCLXXXVII se compara el valor de P medio calculado mediante la ecuación -226- en base a las condiciones de equilibrio y el investigado experimentalmente para cada complejo dado por la ecuación -125-.

En dicha tabla, que se muestra a continuación, se han hecho constar, además de los grados de extracción calculados e investigados, los valores de las constantes de extracción de los complejos considerados.

TABLA CCLXXXVII

Constantes de extracción de aminas e iones de amonio cuaternario que forman complejos 1:1 con el anión monovalente del azul de bromotimol.

Grados de extracción P_1 calculados e investigados

Substancia	$\log E_{XHBH}$	Grado de extracción P_1	
		Calculado	Investigado
atropamina	9,54	0,999	0,995
atropina	7,35	0,999	0,995
escopolamina	6,19	0,872	0,760
escopolamina N-óxido	4,57	0,262	0,270
escopolina	4,17	0,756	0,747
hiosciamina	7,27	0,999	0,988
homatropina	6,57	0,997	0,987
nortropina	3,33	0,402	0,319
tigloidina	8,36	0,998	0,968
tropina	4,69	0,930	0,905
metilatropina *	5,46	0,987	0,985
metilescopolamina *	5,04	0,967	0,985
metilhomatropina *	5,08	0,970	0,972
bromazepan	9,35	0,210	0,085
medazepan	9,49	0,280	0,142
flurazepan	11,76	0,987	0,960

* E_{XHB}

bamethan	4,26	0,835	0,807
efedrina	5,51	0,987	0,973
etilfenilefrina	3,54	0,506	0,509
fenilefrina	2,87	0,186	0,146
metaproterenol	2,23	0,057	0,078
estricnina	8,74	0,959	0,971
lobelina	9,00	0,986	0,979

Puede observarse concordancia entre los valores de P_1 calculados, a partir de la situación de equilibrio, y los obtenidos experimentalmente; con la excepción de las aminas bromazepan y medazepan. Ambas aminas se han venido comportando a lo largo de las experiencias de forma diferente a las demás, pues dieron negativa la reacción en cloroformo (apdo. 5.4.), no precipitaron los complejos de las mismas con azul de bromotimol (apdo. 5.5.), y por último, siendo aminas altamente liposolubles, se mostraron muy poco reactivas en este estudio de reparto en dos fases (los valores de \mathcal{E} aparente son 1625 y 2717), lo que significa un comportamiento opuesto a las demás. Todos estos hechos indican que estas benzodiazepinas no siguen los modelos propuestos o al menos que la reacción con azul de bromotimol sucede de forma irregular.

Cuando los valores de P_1 se multiplican por 100, se obtiene el tanto por ciento de extracción de amina o ión de amonio cuaternario extraído como par iónico con azul de bromotimol. Así por ejemplo, a partir de los valores de P de la tabla CCLXXXVII puede apreciarse que la atropamina se extrae como complejo de acuerdo con la ecuación -226- en un 99,9% y en el 99,5% con la técnica experimental montada (valor experimental a partir de la ecuación -227-).

Al igual que ocurre con la atropamina, la mayor parte de las sustancias estudiadas anteriormente muestran concordancia en los valores de P calculados e investigados y las desviaciones no son nunca superiores a un 3%.

Dos sustancias se desvían ostensiblemente: escopolamina y

nortropina. La desviación de la escopolamina asciende a un 11% y la nortropina a un 8%. La desviación de esta última puede atribuirse al bajo coeficiente de correlación obtenido experimentalmente mediante la titulación fotométrica en dos fases, $r^2 = 0,973$, que es bastante inferior a los demás complejos (tablas CCXXX - CCXXXVI), lo cual se traduce en un error del valor de ϵ aparente y un error en el valor de P calculado por la ecuación -227-.

La desviación del 11% en la escopolamina no puede explicarse más que como un error experimental de esta magnitud en alguna de las constantes calculadas para esta sustancia o para su complejo con el colorante empleado. Esta desviación, no obstante, no quiere decir a nuestro juicio que el complejo escopolamina-azul de bromotimol no cumpla las condiciones de equilibrio implicadas en la ecuación -226-, puesto que anteriormente se hicieron otras pruebas que lo demostraban, tales como la linealidad de la curva de titulación en dos fases de la fig. 154 y la constancia de E_{XHBH} de ésta sustancia dada en la tabla CCXXXIX.

Resumiendo las ideas anteriormente expuestas, se concluye que los complejos amina ó ión de amonio cuaternario-azul de bromotimol estudiados por nosotros cumplen las condiciones de equilibrio dadas por las ecuaciones estudiadas anteriormente. Esto es porque en las titulaciones fotométricas en dos fases siempre se obtuvo una línea recta, realidad experimental que está en concordancia con los valores de P dados en las ecuaciones de la tabla CCLXXXVII que sugieren linealidad si $|XH^-|$ es constante. Esta conclusión está en concordancia con los resultados obtenidos en los apartados 5.6.7.2. y 5.6.7.3. .

Por otra parte, de acuerdo con las ecuaciones de esta última tabla, se puede estudiar la influencia del pH y $|XH^-|$ en el grado de extracción P de las distintas sustancias de interés farmacéutico que se han asociado como pares iónicos con el anión monovalente de azul de bromotimol. A partir de la ecuación -226- es obvio que cuanto T disminuye asciende P. En todos los casos se aprecia que T disminuye con el ascenso de $|XH^-|$, a excepción de la ecuación número 5 en que ocurre al contrario. El efecto de Q puede también evaluarse en dicha tabla, el incremento en Q significa incremento en T, para las sustancias que siguen las ecuaciones ①, ②, y ④ las cuales se dan al pie de la tabla CCLXXXVI y que corresponden, tanto a los iones de amonio cuaternario que siguen la ecuación -217-, como a las aminas monovalentes con $\alpha_{BH} = 1$ y a las aminas que siguen la ecuación -218-.

Mediante la ecuación -226- se puede estudiar también el efecto del pH en el equilibrio de formación-extracción de los pares iónicos aquí considerados. Pero este estudio, por su interés, se realiza más adelante en el apartado 5.6.8., en el cual se determinará este efecto teórica y experimentalmente.

5.6.7.8. Relación entre la constante de extracción de los pares iónicos y el coeficiente de reparto de las aminas.

En el apartado 5.2. se determinaron los coeficientes de reparto de las aminas estudiadas y en los apartados 5.6.7.2. y 5.6.7.3. se calcularon las constantes de extracción de los pares iónicos de las mismas con azul de bromotimol. Puesto que estudios anteriormente realizados sobre estos temas de investigación (13) (60) (22) demostraron relación entre el coeficiente de reparto, el número de átomos de carbono, y las constantes de extracción, en las tablas CCLXXXVIII - CCXC hemos recogido los resultados numéricos de las constantes calculadas a partir de medidas experimentales de las veinticinco sustancias objeto de estudio de la presente Memoria.

TABLA CCLXXXVIII

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , y el coeficiente de reparto de las aminas simpatomiméticas.

Sustancia	$\log E_{XHBH}$	$\log k_{d(B)}$	$n^{\circ} C$	$\log \frac{E_{XHBH}}{k_{d(B)}}$
bamethan	4,26	0,04	12	4,22
efedrina	5,51	1,30	10	4,20
etilfenilefrina	3,54	-0,53	10	4,07
fenilefrina	2,87	- - -	9	- - -
metaproterenol	2,23	- - -	11	- - -

TABLA CCLXXXIX

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , y el coeficiente de reparto, $k_{d(B)}$, de los derivados tropánicos.

Sustancia	$\log E_{XHBH}$	$\log k_{d(B)}$	$n^{\circ} C$	$\log \frac{E_{XHBH}}{k_{d(B)}}$
atropamina	9,54	5,18	17	4,35
atropina	7,35	2,69	17	4,66
belladonina	9,80	- --	34	- --
escopolamina	6,19	2,04	17	4,14
escopolamina N-óxido	4,57	-1,70	17	6,27
escopolina	4,17	0,66	8	3,51
hiosciamina	7,27	2,60	17	4,67
homatropina	6,57	2,47	16	4,09
nortropina	3,33	0,89	7	4,22
tigloidina	8,36	4,04	13	4,31
tropina	4,69	-0,27	8	4,95
metilatropina	5,46	- --	18	- --
metilescopolamina	5,04	- --	18	- --
metilhomatropina	5,09	- --	17	- --

TABLA CCXC

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , y el coeficiente de reparto, $k_{d(B)}$, de benzodiazepinas y alcaloides.

Sustancias	$\log E_{XHBH}$	$\log k_{d(B)}$	$n^{\circ} C$	$\log \frac{E_{XHBH}}{k_{d(B)}}$
bromazepan	9,35	9,62	14	-0,27
medazepan	9,49	4,79	16	4,70
flurazepan	11,76	6,68	21	5,07
estricnina	8,74	4,09	20	4,65
lobelina	9,00	---	22	---
quinina	8,10	2,91	20	5,19

Cuando se examinan los resultados numéricos anteriores es evidente que el aumento de peso molecular de la amina conduce a un aumento de la constante de extracción de su complejo con azul de bromotimol. El incremento en la constante de extracción parece depender del incremento en la liposolubilidad de la amina que forma parte del complejo, y por tanto de su valor de $k_{d(B)}$. Otra circunstancia que se advierte es que el cociente, entre la constante de extracción y el coeficiente de reparto de la amina, $E_{XHBH} / k_{d(B)}$, es prácticamente constante con tendencia a incrementarse con el aumento en el número de átomos de carbono presentes en la amina ($n^{\circ} C$) que es complejada con el colorante empleado.

Los valores de $\log E_{XHBH} / k_{d(B)}$ que aparecen en la última columna de las tablas CCLXXXVIII - CCXC oscilan entre 4 y 5 para la mayor parte de las aminas complejadas. Valores mayores que 5 se obtuvieron con escopolamina N-0xi (6,27), flurazepan (5,07), y quinina (5,19). El alto valor obte-

nido de dicho cociente para la escopolamina N-óxido es atribuible a la particular estructura de este compuesto, pues es un óxido de amina, además su coeficiente de reparto es excesivamente bajo y probablemente el valor dado de $k_{d(B)}$ no sea demasiado preciso (tabla CXC).

La razón de las pequeñas diferencias en el logaritmo de $E_{XHBH} / k_{d(B)}$ de los distintos complejos estudiados en la presente Memoria no es explícita (13) (22), pero ello puede ser debido a las diferencias en las constantes de asociación de estos complejos en la fase acuosa. Dichas constantes no se pudieron calcular, debido a que estos complejos son insolubles en agua (apdo. 5.5.) y la precipitación sucede normalmente antes de obtener concentraciones medibles de los mismos.

Como acabamos de mencionar, la constante de extracción de las distintas aminas estudiadas se incrementa con el aumento del coeficiente de reparto $k_{d(B)}$ de las mismas, y puesto que éste se incrementa con el número de átomos de carbono y disminuye con el número de grupos polares, tales como grupos alcohólicos o funciones oxigenadas presentes en la amina (apdo. 5.2.3.), puede suponerse que la constante de extracción varía del mismo modo, en concordancia con lo esperado en varias publicaciones con diversas sustancias (10) (60).

Esta simple regla, puede aplicarse a las distintas aminas investigadas, a pesar de que difieren grandemente en estructura; si bien la relación entre la constante de extracción y los dos factores antes mencionados, lógicamente, no es una relación sencilla.

En la tabla CCXCI hemos recogido $\log E_{XHBH}$, número de átomos de carbono ($n^{\circ} C$), número de OH fenólicos y número de OH alcohólicos de los catorce derivados tropánicos estudiados. Todos estos derivados, tienen en común ser aminas heterocíclicas terciarias, a excepción de nortropina, que es secundaria y metil-atropina, metilescopolamina y metilhomatropina que son bases de amonio cuaternario. La escopolamina N-óxido es un óxido de amina como ya se dijo anteriormente

TABLA CCXCI

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , número de átomos de carbono ($n^{\circ}C$), número de OH fenólicos y número de OH alcohólicos de los derivados tropánicos

Sustancia	$\log E_{XHBH}$	$n^{\circ}C$	$n^{\circ}OH$ fenol.	$n^{\circ}OH$ alcohol.
atropamina	9,54	17	-	-
atropina	7,35	17	-	1
belladonina	9,80	34	-	-
escopolamina	6,19	17	puente O_2	1
escopolamina N-óxido	4,57	17	puente C_2	1
escopolina	4,17	8	puente O_2	1
hiosciamina	7,27	17	-	1
homatropina	6,57	16	-	1
nortropina	3,33	7	-	1
tigloidina	8,36	13	-	-
tropina	4,69	8	-	1
metilatropina	5,46	18	-	1
metilescopolamina	5,04	18	-	1
metilhomatropina	5,08	17	-	1

En esta tabla puede apreciarse cómo la constante de extracción disminuye con el descenso del número de átomos de carbono, lo cual puede apreciarse claramente con la belladonina, atropamina y tigloidina; descendiendo también cuando en la molécula hay OH alcohólicos o puentes de oxígeno; siendo estos dos factores más importantes desde el punto de vista cuantitativo que el descenso del número de átomos de carbono. Así, por ejemplo,

$\log E_{XHBH}$ de tigloidina con 13 átomos de carbono vale 8,36 y el de la atropina 7,35, teniendo ésta última 17 átomos de carbono, lo que equivale a decir que la presencia de un solo OH alcohólico ha disminuído una unidad logarítmica el valor de $\log E_{XHBH}$, a pesar de que la atropina tiene 4 átomos de carbono más que la tigloidina. Algo parecido ocurre con la presencia de un puente de oxígeno en el anillo heterocíclico, si bien en menor extensión. Así, la homatropina arroja un valor de $\log E_{XHBH}$ igual a 6,57 con 17 átomos de carbono y un OH alcohólico, que también posee la escopolamina que con 17 átomos de carbono da $\log E_{XHBH}$ igual a 6,19; lo cual significa que la constante de extracción disminuye 0,38 unidades logarítmicas a pesar del aumento en 1 átomo de carbono, debido a la presencia de un puente de oxígeno en la escopolamina. Análoga situación a ésta última sucede con las bases de amonio cuaternario metilhomatropina, con 17 átomos de carbono, y metil escopolamina, con 18 átomos de carbono y un puente de oxígeno. También ocurre igual con la tropina y la escopolina, ambas con 8 átomos de carbono y 1 OH alcohólico; la escopolina tiene probablemente inferior constante de extracción por la presencia de un puente de oxígeno.

Otra circunstancia que parece afectar a la constante de extracción, y por consiguiente a $\log E_{XHBH}$ es la oxidación de nitrógeno, como ocurre en la escopolamina N-óxido, único óxido de amina ensayado. A pesar de tener 17 átomos de carbono posee una constante de extracción inferior a todos los demás derivados tropánicos con el mismo o parecido número de átomos de carbono y también inferior al de la tropina con 8 átomos de carbono.

De todos los derivados tropánicos, el complejo nortropina-azul de bromotimol fué el que presentó una menor constante de extracción, lo cual se explica no sólo por ser el que tiene menor número de átomos de carbono (7 carbonos), sino también por ser una amina secundaria (única ensayada).

Estos mismos factores pueden estudiarse con las aminas simpatomiméticas recogidas en la tabla CCXCII, donde aparecen ordenadas de mayor a menor $\log E_{XHBH}$ y para las que se puede apreciar el efecto del OH fenólico.

TABLA CCXCII

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , número de átomos de carbono ($n^{\circ}C$), número de OH fenólicos y número de OH alcohólicos de las aminas simpatomiméticas.

Sustancia	$\log E_{XHBH}$	$n^{\circ}C$	$n^{\circ}OH$ fenol	$n^{\circ}OH$ alcohol
efedrina	5,51	10	-	1
bamethan	4,26	12	1	1
etilfenilefrina	3,54	10	1	1
fenilefrina	2,87	9	1	1
metaproterenol	2,23	11	2	1

Para este grupo de aminas simpatomiméticas el valor más alto de $\log E_{XHBH} = 5,51$ corresponde a la efedrina con 10 átomos de carbono, que no tiene ningún OH fenólico. El bamethan con 12 átomos de carbono desciende en 1,25 unidades logarítmicas de $\log E_{XHBH}$ por la presencia de un OH fenólico respecto a la efedrina; después aparecen etilfenilefrina y fenilefrina, situación que puede justificarse en virtud del descenso paulatino en el número de átomos de carbono de las mismas, puesto que al igual que bamethan tienen un OH alcohólico y otro fenólico. La última sustancia de este grupo es el metaproterenol, en el cual, a pesar del aumento en el número de átomos de carbono, hay un enorme descenso en la constante de extracción, lo cual sin duda se debe atribuir a que tiene dos OH fenólicos.

Estas consideraciones acerca de las aminas simpatomiméticas aportan la idea respecto al anterior grupo de los derivados tropánicos, que la presencia de OH fenólicos disminuye en gran extensión la constante de extracción de estos complejos, siendo este efecto de mayor importancia que el correspondiente al OH alcohólico.

En la tabla CCXCIII aparecen ordenados, también de mayor a menor $\log E_{XHBH}$, las benzodiazepinas y alcaloides estudiados; en cada caso se aprecia paralelismo entre el descenso experimentado por E_{XHBH} y el descenso del número de átomos de carbono

TABLA CCXCIII

Relación entre la constante de extracción, E_{XHBH} , número de átomos de carbono ($n^{\circ}C$), número de OH fenólicos y número de OH alcohólicos de benzodiazepinas y alcaloides.

Sustancia	$\log E_{XHBH}$	$n^{\circ}C$	$n^{\circ}OH$ fenol.	$n^{\circ}OH$ alcohol.
flurazepan	11,76	21	-	-
medazepan	9,49	16	-	-
bromazepan	9,35	14	-	-
lobelina	9,00	22	-	1
estricnina	8,74	20	-	-
quinina	8,10	20	-	1

Como se desprende de todo lo expuesto anteriormente, las sustancias utilizadas aunque algunas tienen partes comunes estructuralmente, como las derivadas del propanol, feniletilaminas ó benzodiazepinas, no pueden considerarse series homólogas. Por ésto resulta difícil el estudio cuantitativo de la relación entre la constante de extracción y el número de átomos de carbono.

Sin embargo, un estudio cualitativo puede llevarse a cabo para todas las aminas estudiadas sin discernir el grupo químico al que pertenecen; comparando los valores de la constante de extracción entre aminas que posean una de las características antes señaladas (OH alcohólico u OH fenólico).

En las figuras 178, 179, y 180 se han representado el logaritmo de las constantes de extracción, $\log E_{XHBH}$, frente al número de átomos de carbono de las aminas $XHBH$, que no poseen OH fenólicos, alcohólicos ó puentes de oxígeno; que poseen un OH alcohólico; y un OH fenólico. (El número de cada amina se da en el apéndice).

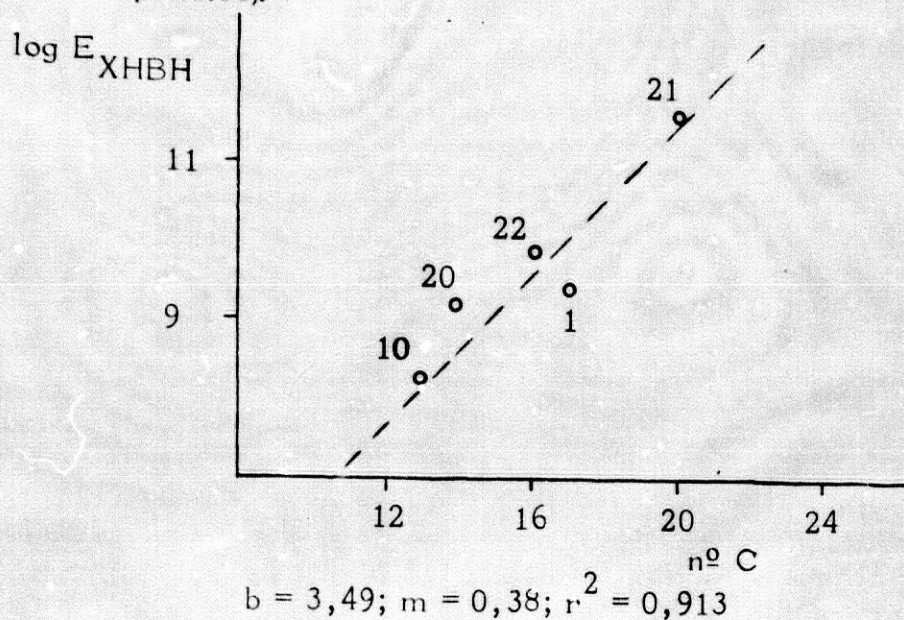


Figura 178. Relación entre la constante de extracción y número de átomos de carbono de aminas sin grupos OH.

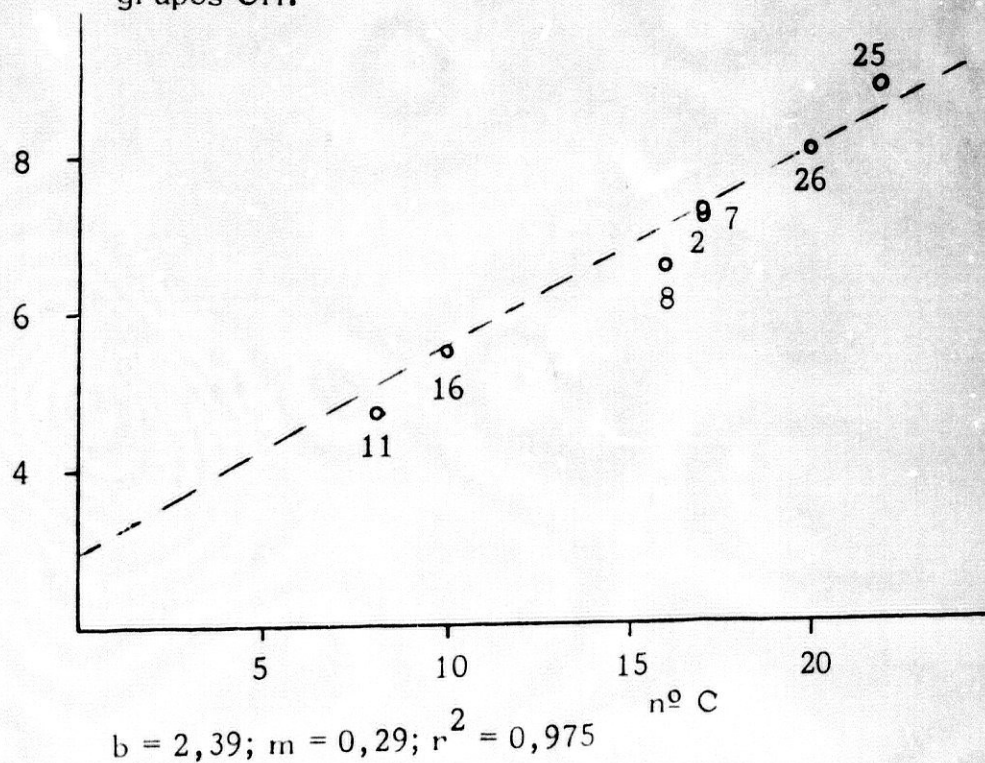


Figura 179. Relación entre la constante de extracción y número de átomos de carbono de aminas con OH alcohólico.

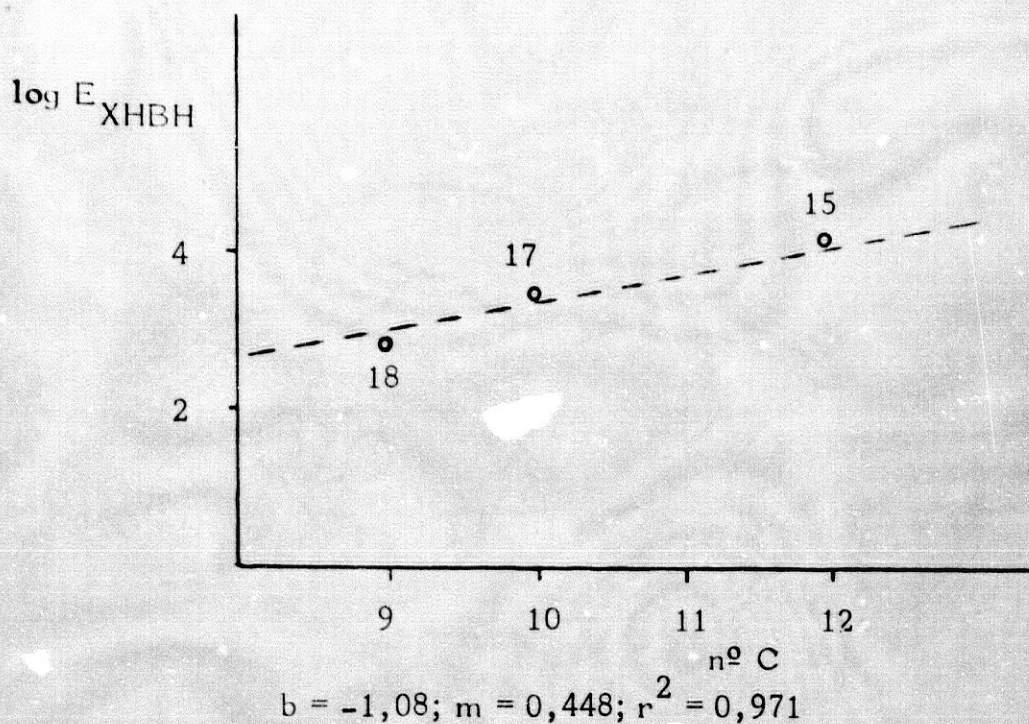


Figura 180. Relación entre la constante de extracción y número de átomos de carbono de aminas con un OH fenólico.

En todos los casos se observa cierta linealidad puesto que los coeficientes de determinación, r^2 , son próximos a la unidad. Este hecho reafirma los resultados anteriormente discutidos, y en definitiva significa que existe proporcionalidad entre la constante de extracción y el número de átomos de carbono de la amina.

Comparando las pendientes de las rectas se observa que la constante de extracción aumenta en mayor cuantía, con el número de átomos de carbono, cuando la amina posee un OH fenólico que cuando no posee ningún OH. Y por último, que aquella se incrementa en mayor proporción, con el número de átomos de carbono, cuando la amina no posee ni OH alcohólicos ni fenólicos que cuando posee un OH alcohólico.

5.6.8. Efecto del pH en la extracción de los complejos

Por lo general es muy poca la bibliografía disponible que aborda experimentalmente el efecto del pH de la fase acuosa en la extracción de complejos colorantes-aminas ó bases de amonio cuaternario por un disolvente orgánico.

Como se dijo anteriormente, este tipo de interacciones dan lugar a complejos de asociación iónica (pares iónicos) que, clásicamente se han intentado utilizar con fines analíticos, ya que el complejo formado en la fase acuosa, a un pH determinado, se puede extraer cuantitativamente por un disolvente orgánico.

La magnitud de la extracción por la fase orgánica de estos complejos (pares iónicos) es dependiente del pH de la fase acuosa y de la naturaleza del par iónico, así como de la del disolvente orgánico empleado, como queda patente en la bibliografía (51) (2) (71) (76) (23).

Sin embargo, rara vez se intenta un estudio amplio y serio que explique de forma clara y definitiva el efecto del pH en la extracción de este tipo de complejos. En la mayor parte de los trabajos antes citados se efectúa este estudio de forma marginal, puesto que normalmente lo que se pretende es el montaje de una técnica analítica (semejante a la discutida anteriormente en el apartado 5.6.2.) en la que se estudia experimentalmente el efecto del pH en la sensibilidad de la técnica, en la absorbancia del blanco, en la formación de emulsiones, etc. Pero nunca se efectúa un estudio que dé normas claras sobre éste particular.

El azul de bromotimol es un colorante que ha sido usado con cierta amplitud como contraión de aminas e iones de amonio cuaternario con fines analíticos, de forma semejante a como se ha hecho en la presente Memoria.

Los distintos trabajos que aparecen en la bibliografía no dan un estudio acabado del efecto del pH en la extracción de sus complejos de asociación iónica, motivo por el cual nos decidimos a completar estos estudios utilizando cloroformo como fase orgánica.

La bibliografía consultada con respecto a este colorante tiene los mismos inconvenientes que los señalados en general con otros colorantes, en lo que se refiere al efecto de pH en la extracción de sus complejos de asociación iónica con aminas e iones de amonio cuaternario.

La información existente acerca del efecto del pH en la extracción de los complejos de asociación iónica del azul de bromotimol se refieren, principalmente, a la recomendación dada por distintos autores. Así, Helgren, P.F. (51) en 1957 recomienda un pH de 8,5 cuando se utiliza cloroformo en la fase orgánica; en cambio Higuchi y Bodin (44) recomienda un pH entre 7 y 7,50 con esta misma fase. Schill (13) estudia, mediante ecuaciones análogas a las -226-, el pH óptimo de extracción de varios complejos amina-azul de bromotimol. Así, para el complejo quinina-azul de bromotimol recomienda un pH de 8,3; para el complejo tiamina-azul de bromotimol el pH óptimo de extracción es 7,6; 7,7 para el complejo pirilamina-azul de bromotimol; 8,3 para el cinchonina-azul de bromotimol; y 7,8 para el amydrina-azul de bromotimol. Si bien, de forma general y con fines analíticos recomienda $\text{pH} = 7,50$ en la extracción con cloruro de metileno para los complejos amina-azul de bromotimol.

L. G. Chatten y K. O. Okamura (4) recomiendan pH 7 para la valoración de iones de amonio cuaternario con azul de bromotimol utilizando cloruro de metileno como fase orgánica. E. H. Girgis (79) utiliza el complejo etambutol-azul de bromotimol con fines analíticos recomendando pH 7, tanto si la extracción se efectúa con cloroformo, como con cloruro de metileno ó dicloroetano. Zui L. Chang (5) recomienda pH 8,4 en la extracción del complejo de una amina derivada del benzopirano, para fines analíticos.

Como se deduce de lo expuesto, hasta ahora no existe ningún trabajo que lé normas completas para el conocimiento del pH óptimo de extracción con azul de bromotimol basadas en principios racionales ó datos experimentales; además, como se puede observar, existe gran diferencia de las recomendaciones dadas por unos y otros autores.

El único estudio con base experimental realizado en este sentido es el llevado a cabo en 1.973 por Gupta utilizando cloro-

formo como fase orgánica. Se inician estos estudios con la determinación experimental del pH óptimo de extracción del complejo tiamina-azul de bromotimol (3), efectuando extracciones de complejo a diferentes valores de pH entre 2 y 10. Experiencia esta última, que no se había efectuado anteriormente con ningún complejo del azul de bromotimol, demostrando experimentalmente que el pH óptimo del complejo tiamina-azul de bromotimol oscila entre 5,8 y 6,2, el cual no coincide con el anteriormente dado por Schill para el mismo complejo. Gupta amplía después estos estudios a los complejos atropina, codeína, emetina, efedrina, pilocarpina, procaína, quinina, y estriquina-azul de bromotimol (76) en los que hace determinaciones experimentales análogas a las realizadas con el complejo de tiamina, observando que los valores de pH óptimo oscilan entre 3 y 6,4. Este estudio se ilustra con la deducción de una complicada ecuación que requiere la utilización de una computadora IBM. Para la resolución de esta ecuación se precisan, además, de las constantes fisico-químicas del azul de bromotimol y de la amina que se va a complejar, tales como constantes de disociación y coeficientes de reparto de ambos; las constantes de interacción (constantes de extracción) entre aminas y colorante. Esta última necesidad obliga a hacer extracciones del complejo amina-colorante y calcular la constante de extracción. Así, con todos estos datos, Gupta utiliza su ecuación y deduce un valor de pH óptimo que denomina "teórico", el cual compara con el experimental anteriormente realizado.

La concordancia obtenida por este procedimiento entre el pH óptimo teórico y el determinado experimentalmente no resulta del todo satisfactoria llegando a existir dispersiones de hasta 1,4 unidades de pH, como ocurre con el complejo estriquina-azul de bromotimol. El estudio es concluido por Gupta, con la recomendación de pH óptimo 5,2-6,4 para complejos 1:1, y la de 5,2 para los complejos 2:1 (colorante: amina), tras comparar los resultados teóricos y los experimentales.

Con independencia de las razones anteriormente aludidas respecto a las deficiencias y complejidad del método aplicado por Gupta, existen varias razones que generan incertidumbre en todos los estudios realizados para la determinación de pH óptimo. En principio no existe una base teórica suficientemente clara que permita el conocimiento del pH óptimo de extracción y que pueda aplicarse a cualquier tipo de amina ó base de amonio

cuaternario susceptible de formar complejos de asociación iónica con colorantes ácidos. La segunda razón, consecuencia de la anterior, es que hasta ahora no se ha conseguido a partir de las propiedades fisicoquímicas de la amina y el colorante, predecir el pH óptimo de extracción del complejo sin efectuar experiencias previas con éste último.

5.6.8.1. Efecto del pH en la extracción de complejos 1:1 de azul de bromotimol.

La resolución de los dos problemas expuestos precedentemente se ha intentado en este trabajo, para lo cual se ha determinado, en primer lugar, el pH óptimo experimental de la mayor parte de los complejos estudiados aquí, constituidos por el anión monovalente del azul de bromotimol y las aminas o iones de amonio cuaternario asociados como pares iónicos.

Las sustancias estudiadas experimentalmente en este apartado son las bases de amonio cuaternario: metilatropina, metiles copolamina y metilhomatropina; los derivados tropánicos: atropina, belladonina, escopolamina, escopolamina N-óxido, escopolina, homatropina, hiosciamina, nortropina, tigloidina, y tropina; las aminas simpatomiméticas: bamethan, etilfenilefrina, y fenilefrina; la benzodiazepina: flurazepan; y el alcaloide: lobelina.

Todas las determinaciones de pH óptimo experimental se efectuaron entre volúmenes iguales de fases acuosas tamponadas conteniendo la amina o base de amonio cuaternario a pH entre 0 y 10, y cloroformo conteniendo azul de bromotimol a concentración igual o similar.

La concentración inicial de colorante en la fase orgánica fue generalmente $0,5 \cdot 10^{-4}M$ y la de la amina en la fase acuosa igual o similar, si bien en algún caso (por ejemplo nortropina o escopolamina N-óxido) dada la baja reactividad de la amina se incrementó la concentración de ésta última, al objeto de poder seguir la reacción

Todas las determinaciones se efectuaron a $20^{\circ}C$. La fuerza iónica de la fase acuosa osciló entre 0,1-0,15.

El efecto del pH en la extracción de los complejos se estudió a partir de las medidas de absorbancia en la fase orgánica, puesto que estos complejos, como se ha dicho anteriormente, se extraen cuantitativamente por razones de solubilidad y presentan un máximo de absorción a 410 nm. Por esta razón todas las medidas de absorbancia se efectuaron a esa longitud de onda en la cual, como como ha quedado demostrado , presentan todos los complejos su máxima absorción. Como fase orgánica se utilizó siempre cloroformo y las medidas de absorbancia se efectuaron utilizando cloroformo puro como blanco.

El hecho de no considerar la extracción de sal sódica, $XHNa$, es debido a que, a concentración $0,5 \cdot 10^{-4} M$, la absorbancia del blanco a 410 nm es prácticamente despreciable a todos los valores de pH a que se efectúan las experiencias; además, dado que la concentración de colorante es igual o más baja que la de amina o base de amonio cuaternario, la concentración de colorante remanente del mismo es mucho más baja que el inicial en casi todas las experiencias realizadas.

En la tabla CXXXV-B se indican los valores de absorbancia de los blancos de estos ensayos, a concentración inicial de azul de bromotimol, $C_{AB}^0 = 0,5 \cdot 10^{-4} M$. Se puede apreciar que el máximo valor de absorbancia del blanco es 0,030, prácticamente despreciable frente a las medidas usuales de absorbancia. Además, como la concentración de colorante remanente es mucho menor porque parte se consume en la formación del complejo, el valor máximo de absorbancia real correspondiente a esta reacción lateral es mucho más bajo.

A partir de los valores de absorbancia en la fase orgánica de los diferentes complejos estudiados a distintos valores de pH, que aparecen en las tablas CLXII - CLXXX , puede construirse mediante la representación de A_{410} frente a valores de pH, la curva experimental que indica el efecto del pH en la extracción de los complejos aminas-azul de bromotimol aquí considerados. Estas representaciones aparecen en las fig. 181 - 198 donde se hacen constar las concentraciones iniciales de aminas o iones de amonio cuaternario, C_B^0 , así como la concentración inicial de azul de bromotimol, C_{AB}^0 . Dado que en la representación de absorbancia frente a pH aparece generalmente una meseta, más o menos amplia, según la amina de que se trate no se ha especificado un valor concreto de pH óptimo experimental.

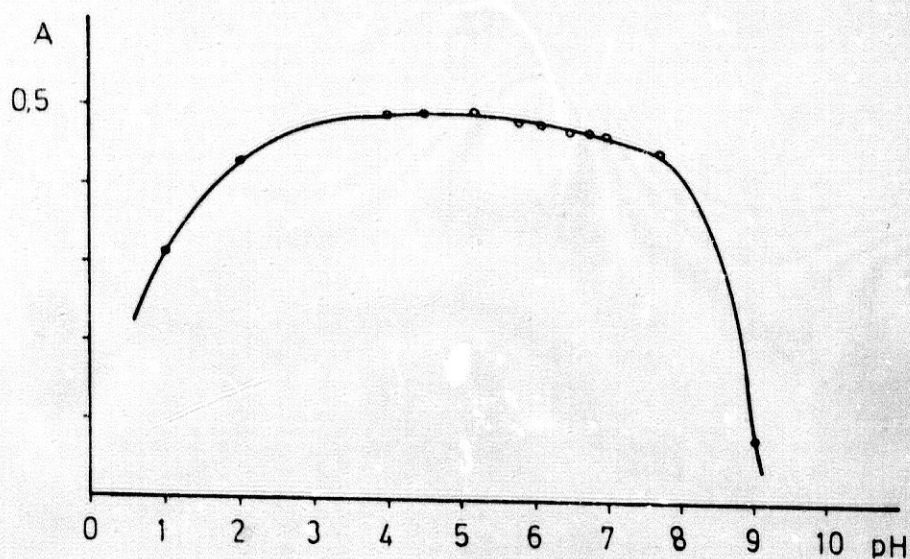


Figura 181. Efecto del pH en la extracción del complejo atropamina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 2,5 \cdot 10^{-5} M$.

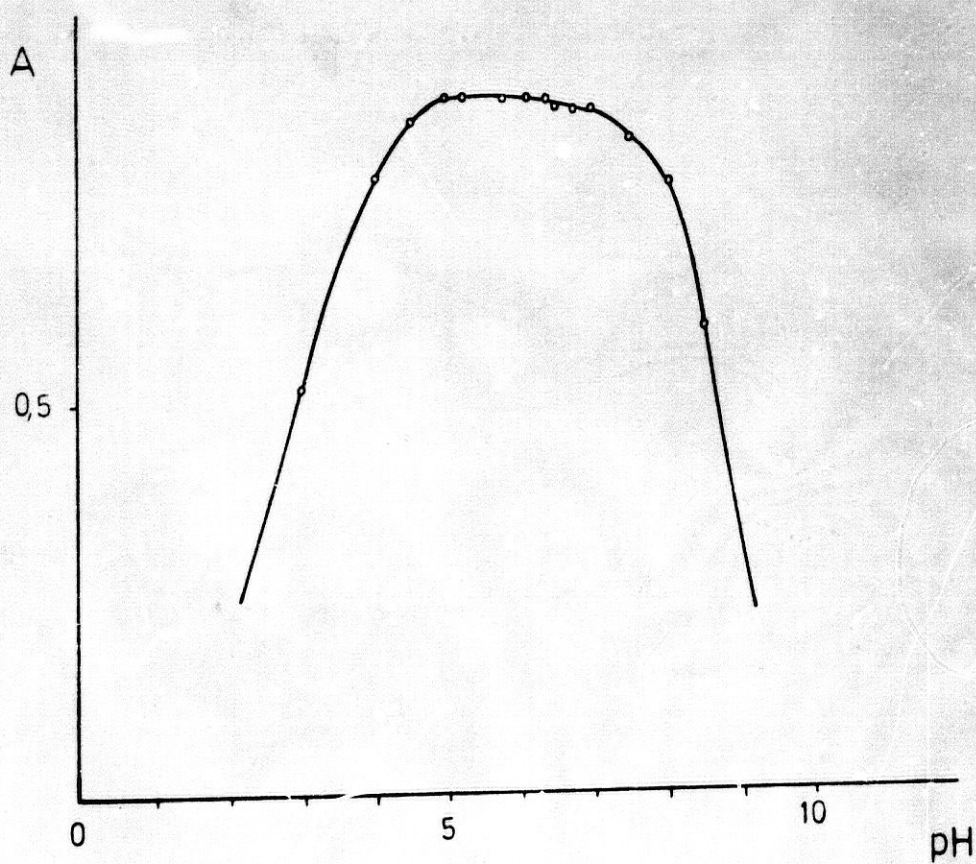


Figura 182. Efecto del pH en la extracción del complejo atropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

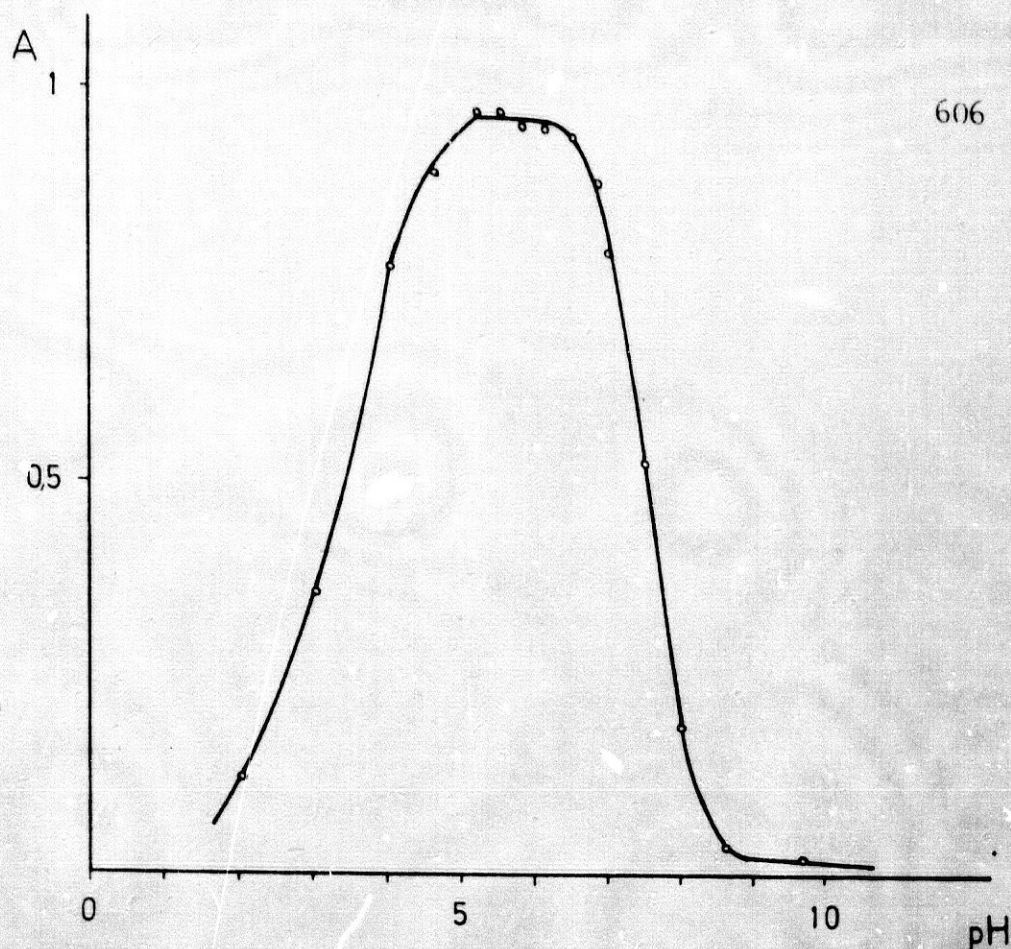


Figura 183. Efecto del pH en la extracción del complejo escopolamina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 1,5 \cdot 10^{-5} M$.

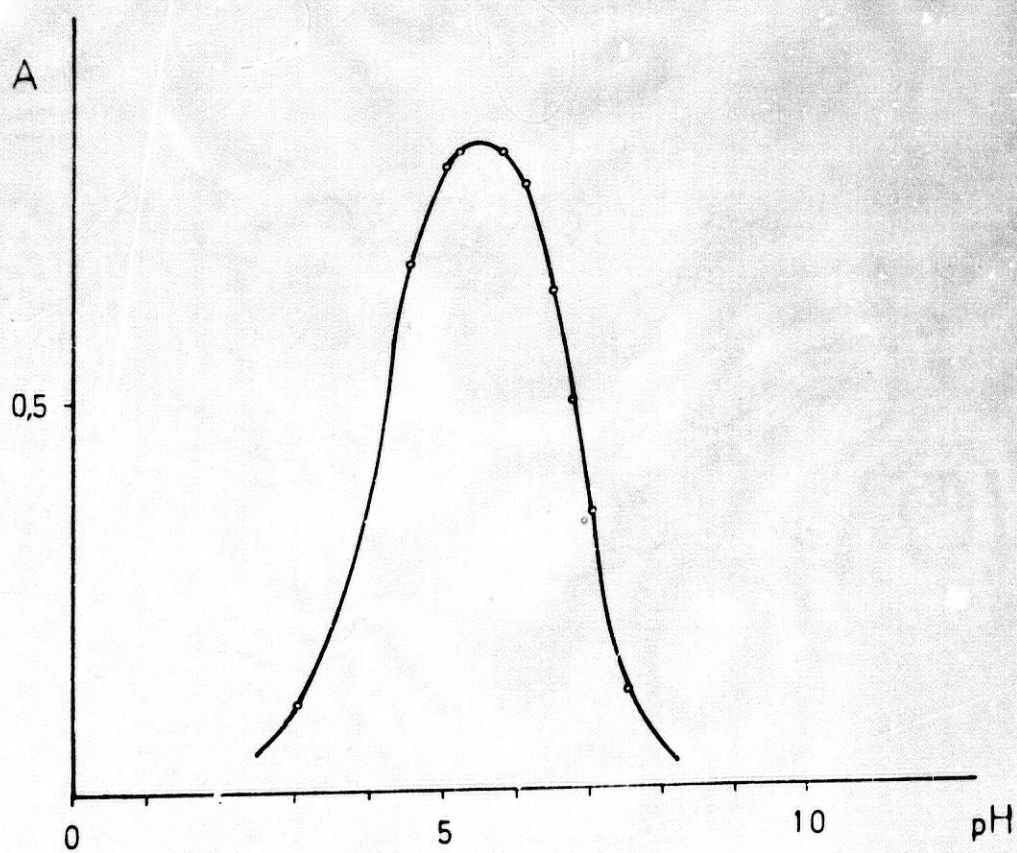


Figura 184. Efecto del pH en la extracción del complejo escopolamina N-óxido-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 2,5 \cdot 10^{-4} M$.

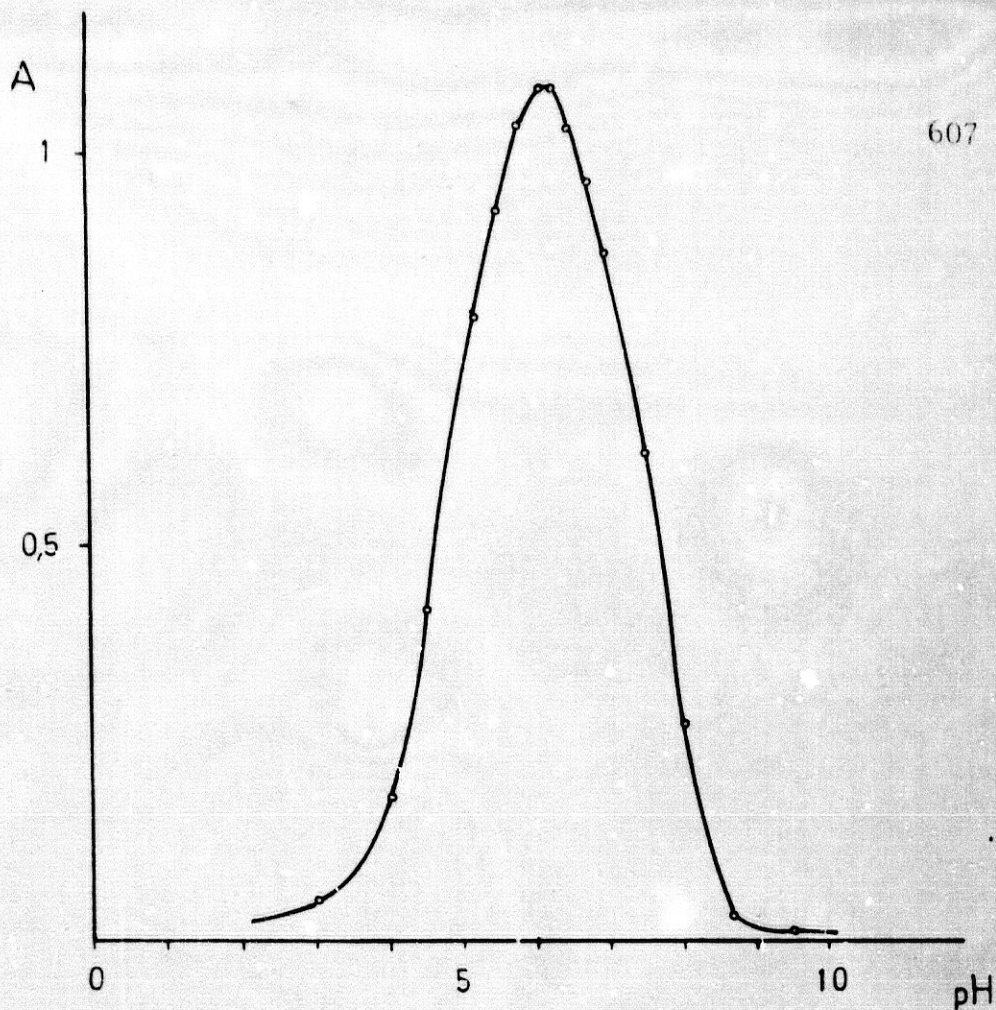


Figura 185. Efecto del pH en la extracción del complejo escopolina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 1 \cdot 10^{-4} M$ y $C_B^o = 1,5 \cdot 10^{-4} M$.

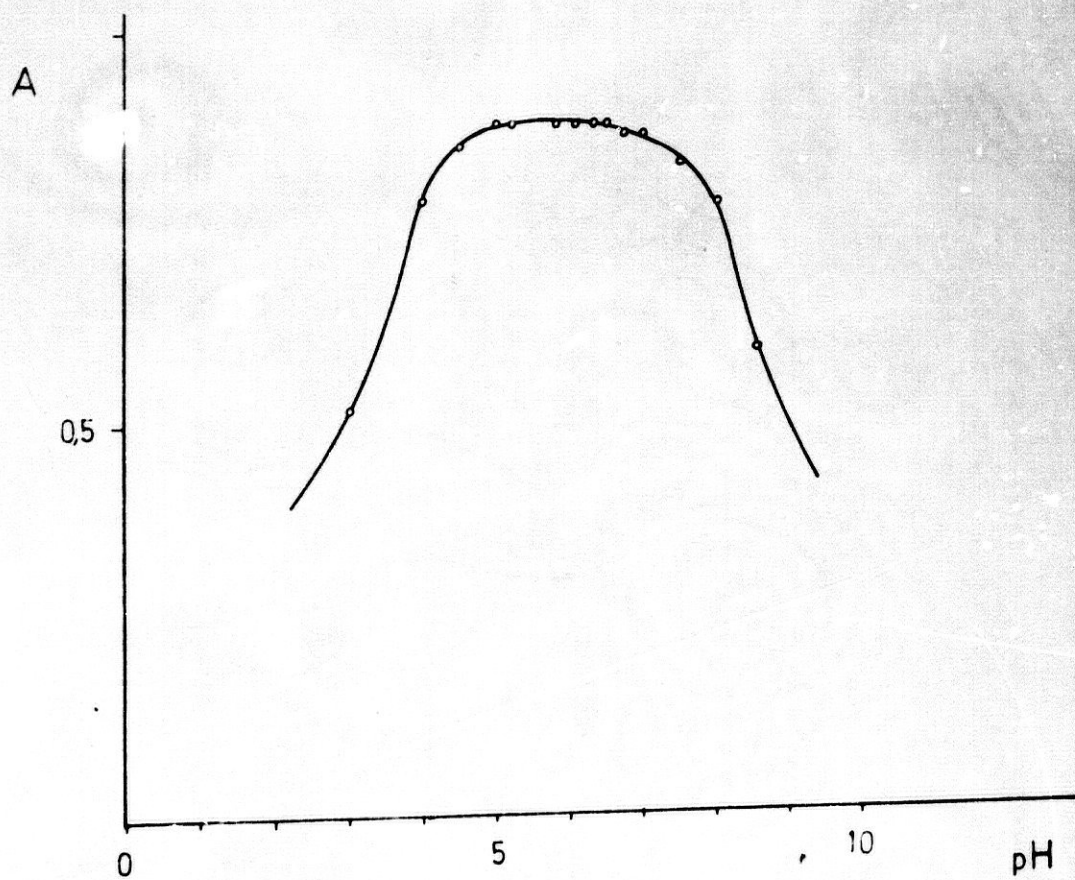


Figura 186. Efecto del pH en la extracción del complejo hiosciamina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

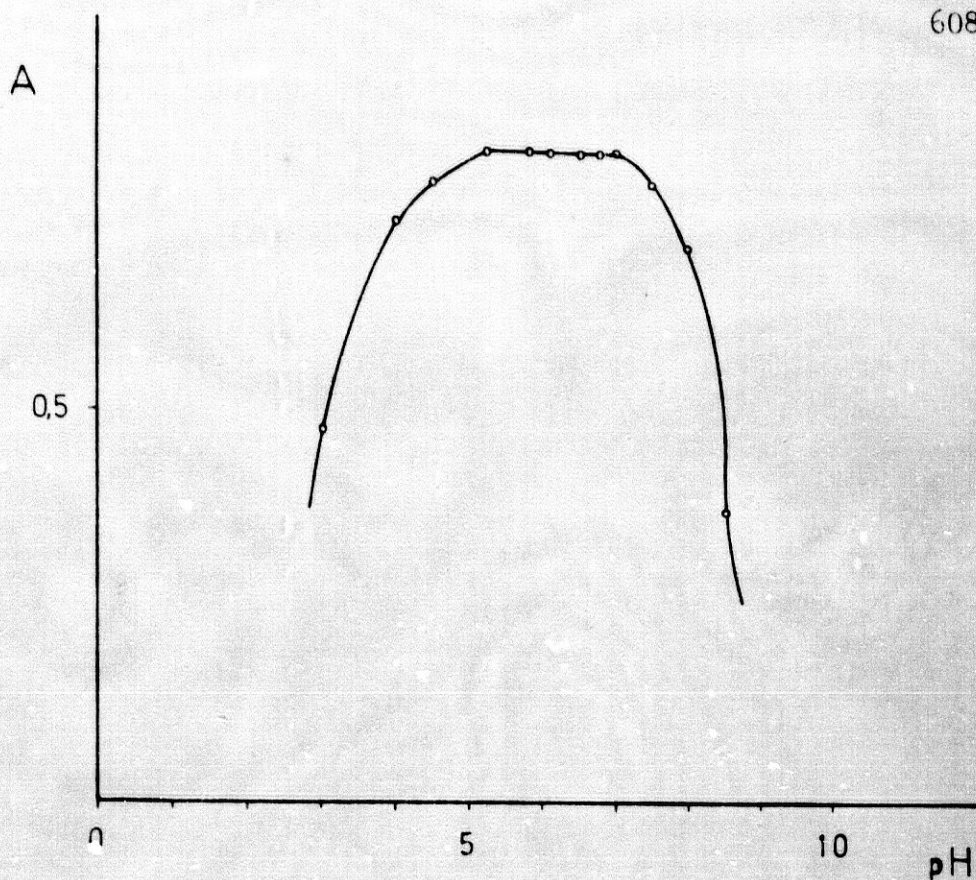


Figura 187. Efecto del pH en la extracción del complejo homatropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

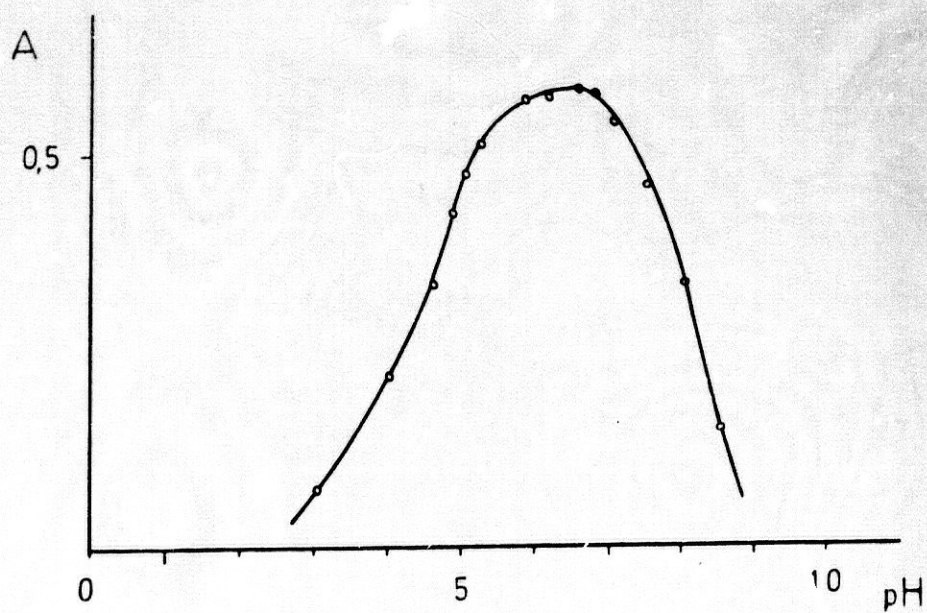


Figura 188. Efecto del pH en la extracción del complejo metil escopolamina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

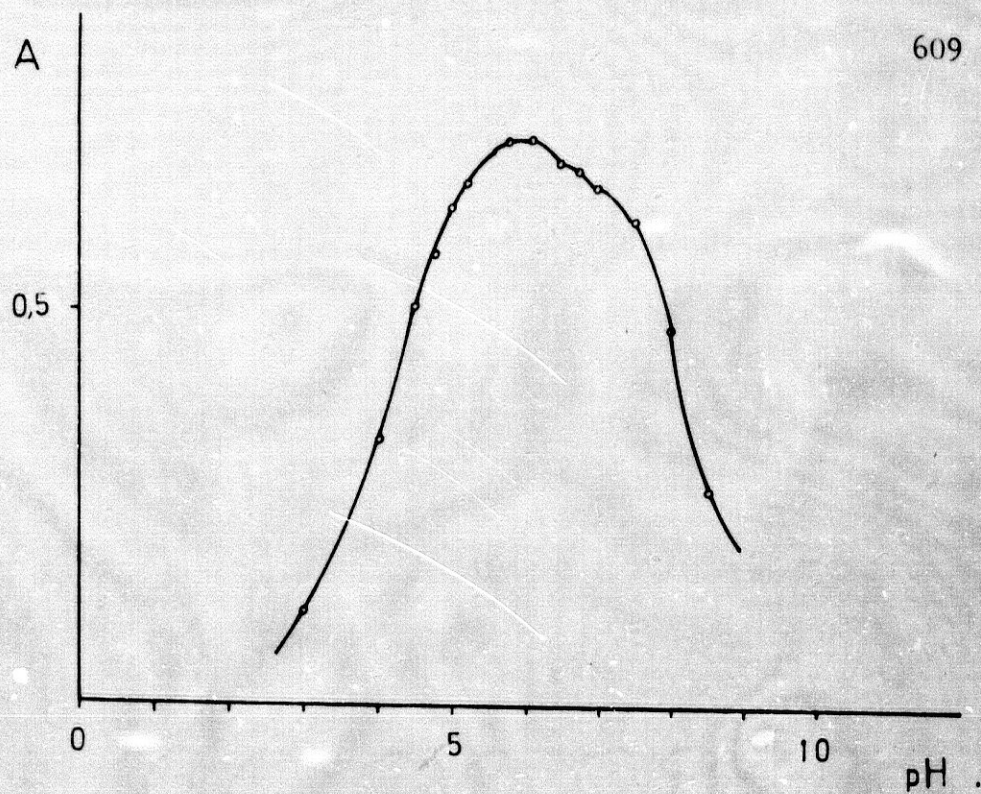


Figura 189. Efecto del pH en la extracción del complejo metil-atropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

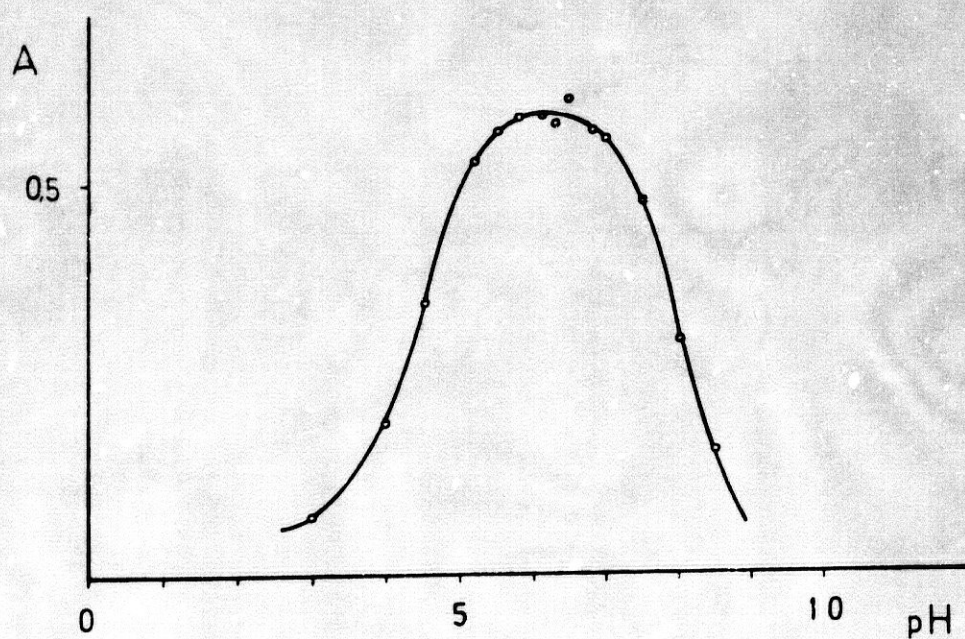


Figura 190. Efecto del pH en la extracción del complejo metil-homatropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

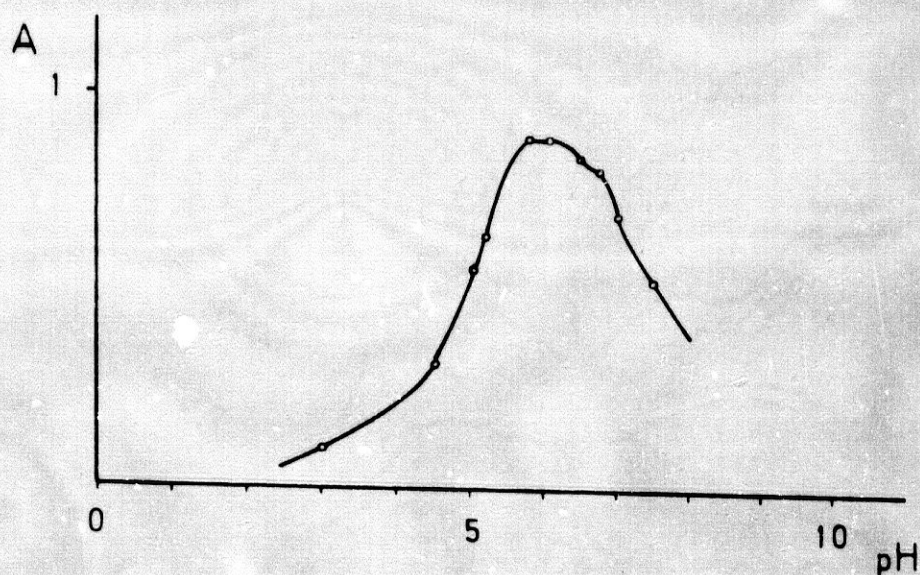


Figura 191. Efecto del pH en la extracción del complejo nor-tropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-4} M$.

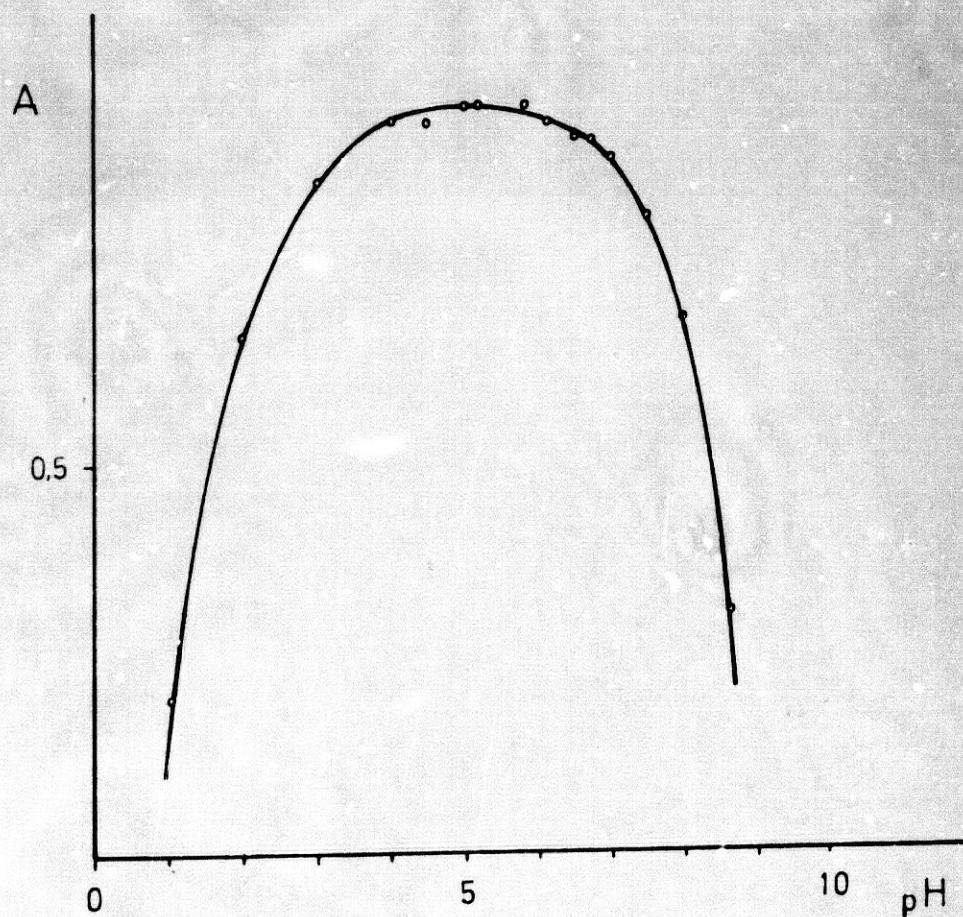


Figura 192. Efecto del pH en la extracción del complejo tigloidina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 5 \cdot 10^{-5} M$.

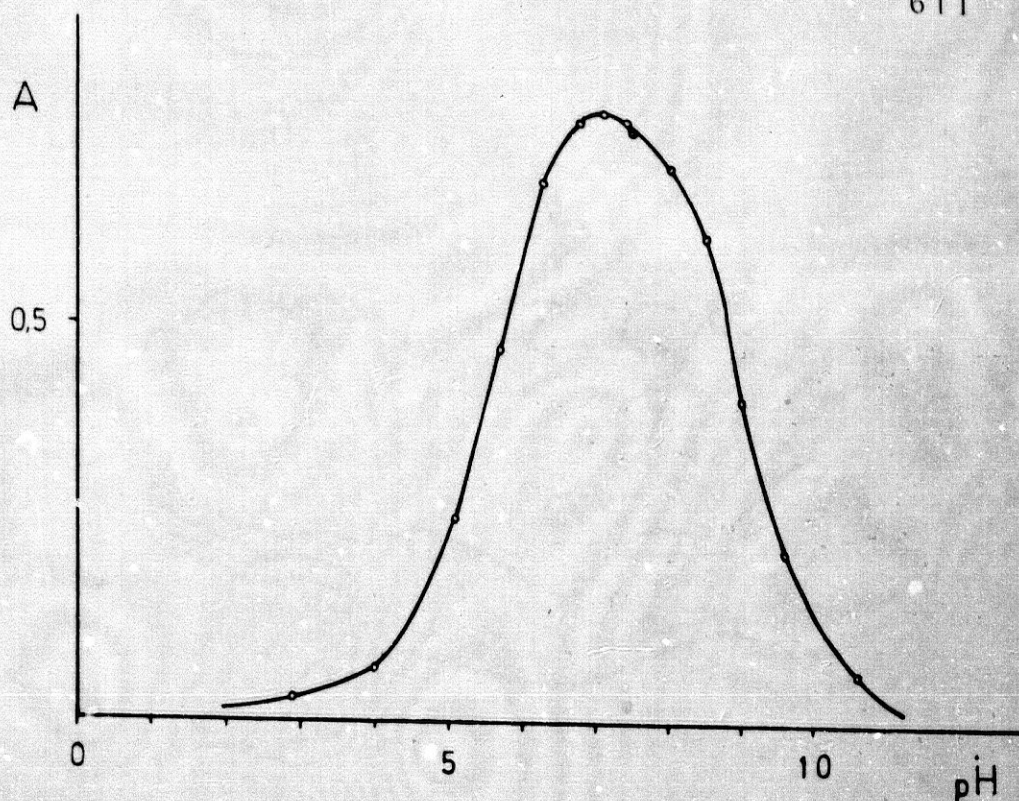


Figura 193. Efecto del pH en la extracción del complejo tropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 1,5 \cdot 10^{-4} M$.

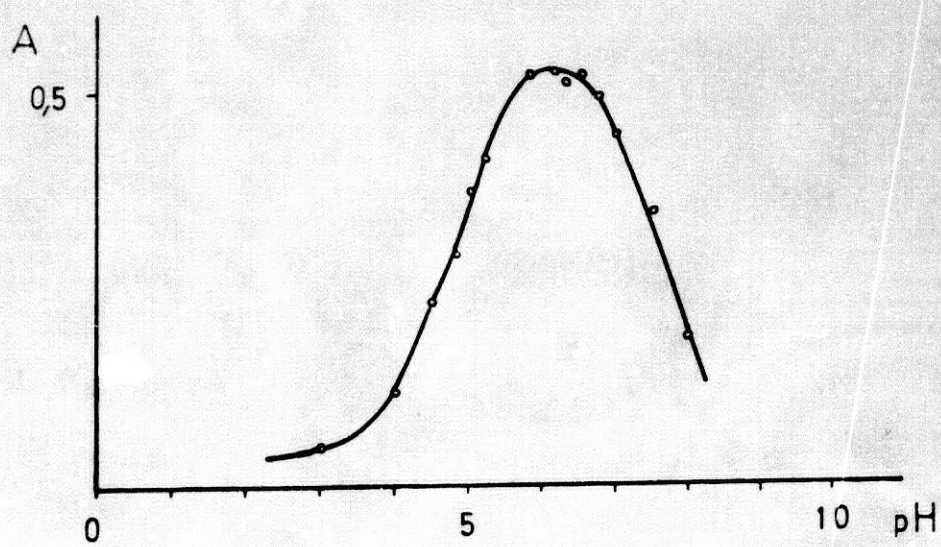


Figura 194. Efecto del pH en la extracción del complejo bame than-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 1 \cdot 10^{-4} M$.

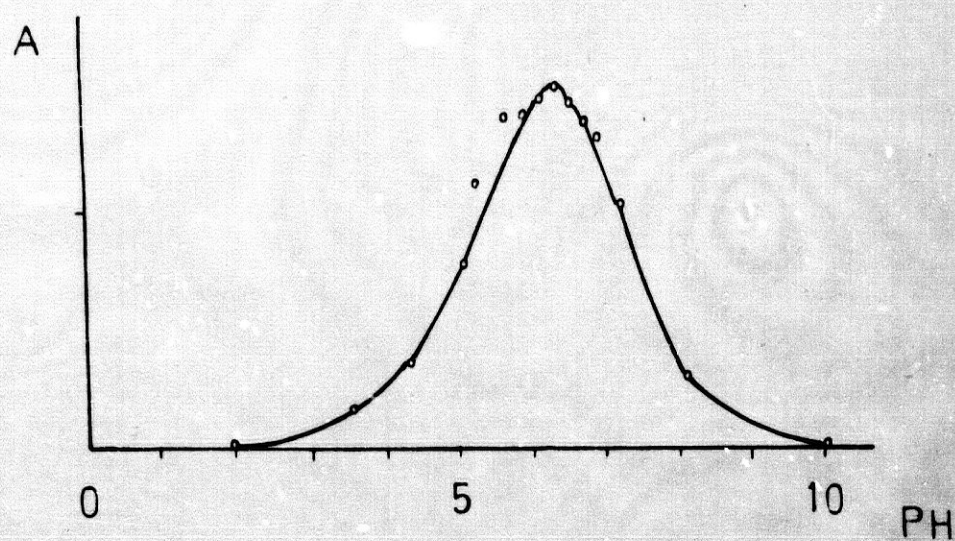


Figura 195. Efecto del pH en la extracción del complejo etilfrina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 1 \cdot 10^{-4} M$ y $C_B^o = 1,4 \cdot 10^{-4} M$.

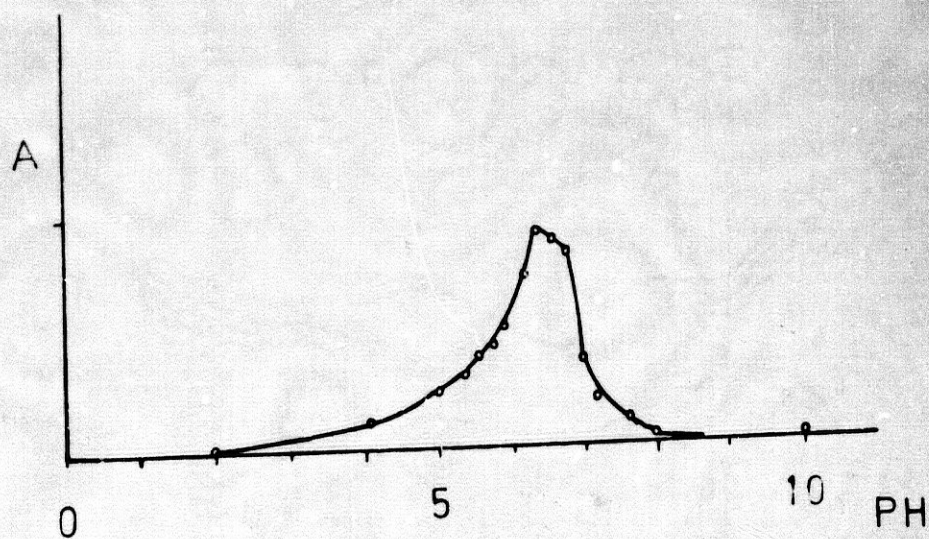


Figura 196. Efecto del pH en la extracción del complejo fenilfrina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 1 \cdot 10^{-4} M$ y $C_B^o = 1,5 \cdot 10^{-4} M$.

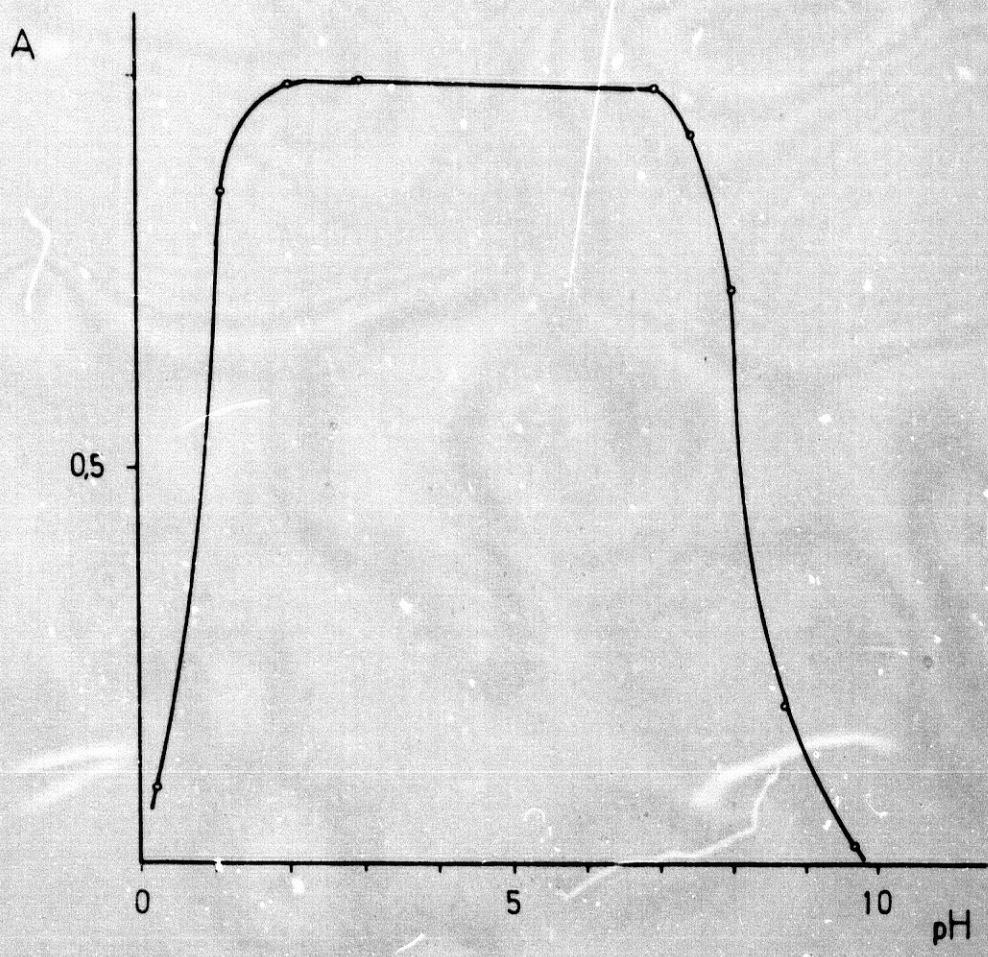


Figura 197. Efecto del pH en la extracción del complejo flura-zepan-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^o = 1,5 \cdot 10^{-4} M$.

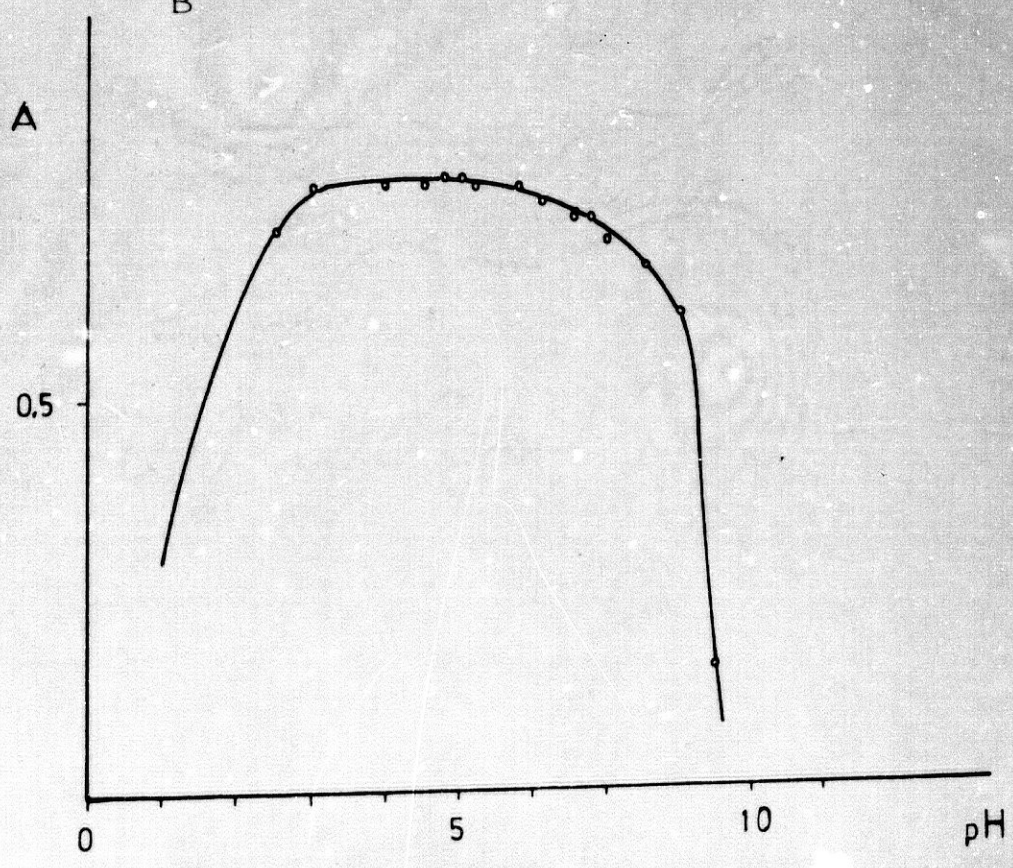


Figura 198. Efecto del pH en la extracción del complejo lobelina-azul de bromotimol. $C_{AB}^o = 5 \cdot 10^{-5} M$ y $C_B^c = 5 \cdot 10^{-5} M$.

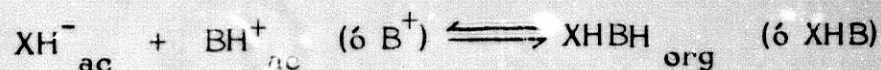
Observando las anteriores figuras, se deduce que el margen más alto de pH óptimo experimental lo alcanzan las bases de amonio cuaternario metilatropina, metilescopolamina, y metilhogmatropina, así como las aminas con altos valores de pK_{BH^+} y bajos, o relativamente bajos, de $k_{d(B)}$, tales como atropina, hiosciamina, homatropina, nortropina, tropina, bamethan, etilfenilefrina, y fenilefrina. Los valores de pH óptimo de todas estas sustancias oscilan entre 5 y 7.

Las aminas que poseen altos valores de $k_{d(B)}$ y/o bajos valores de pK_{BH^+} muestran un intervalo de pH óptimo experimental de 3 a 5,8. Tales son los casos de los complejos de atropamina, tigloidina, lobelina, y flurazepan.

Otro hecho que se advierte a la vista de estas gráficas es que los complejos de aminas altamente liposolubles (altos valores de $k_{d(B)}$) tienen un intervalo de pH óptimo más amplio que las que poseen valores de $k_{d(B)}$ reducidos, siendo el mayor de todos el correspondiente al complejo flurazepan-azul de bromotimol que abarca un intervalo de 3 a 7. El flurazepan es la sustancia de mayor coeficiente de reparto ensayada ($k_{d(B)} = 4,82 \cdot 10^6$).

Todas estas discusiones se simplifican cuando se aplican los principios de equilibrio discutidos anteriormente. A través de ellos como ya se sugirió puede obtenerse información acerca del pH óptimo de extracción de los complejos amina ó ión de amonio cuaternario—azul de bromotimol.

Tal y como se ha demostrado anteriormente, la reacción entre la amina ó ión de amonio cuaternario y el azul de bromotimol transcurre de la siguiente forma para complejos 1:1 (-106-)



Este equilibrio entre reactivos y complejo en ambas fases es reconocido en toda la bibliografía consultada para complejos similares (10) (13) (22) (23) (24).

Si se acepta la validez del anterior equilibrio de formación-extracción para los pares iónicos del azul de bromotimol con las sustancias investigadas en este apartado, es obvio que la cantidad

de complejo en la fase orgánica será máxima cuando la reacción no esté limitada por ninguno de los dos reactivos XH^- y BH^+ (ó B^+).

Puesto que las concentraciones de XH^- y BH^+ se modifican con el pH de la fase acuosa es lógico pensar que el pH óptimo de extracción pueda ser, en principio, aquél en que las concentraciones de XH^- y BH^+ sean iguales, ya que si la concentración de una especie respecto a la otra es inferior, la reacción queda limitada por la especie que está en defecto. Por tanto, el pH óptimo de extracción es aquél en que se verifica

$$[XH^-]_{ac} = [BH^+]_{ac} \quad -228-$$

En el caso de que una de las dos especies esté en exceso, el pH óptimo será el valor de pH en que la otra especie presente su máxima concentración, de acuerdo con el hecho de que la reacción queda limitada por la especie que está en defecto.

A través de estas sencillas ideas se comprende que el pH óptimo de extracción depende de las concentraciones de sustancias reaccionantes, circunstancia comprobada experimentalmente por Gupta (11). Su valor puede predecirse sin efectuar la reacción a través de la expresión -228-.

Así resulta que para predecir el pH óptimo es necesario calcular la concentración de ión monovalente a cada valor de pH, junto con la de la especie protonada de la amina, efectuando la representación gráfica de la concentración de cada especie frente al pH. En el punto de intersección de las curvas así obtenidas se verifica la igualdad propuesta en la expresión -228-. El pH correspondiente a referido punto, es el pH óptimo de extracción de la amina y colorante empleado.

El cálculo de la concentración de XH^- en una experiencia de reparto del colorante a distintos valores de pH, utilizando cloroformo como fase orgánica, puede efectuarse con el apoyo del coeficiente de reparto aparente, $k'_d(XH_2)$, del azul de bromotimol entre fase acuosa tamponada y cloroformo cuyo valor ha sido obtenido en el apartado 5.3.4.1. y resulta ser $3,91 \cdot 10^5$. El cálculo aquí propuesto se basa en el razonamiento que se expresa a continuación, cuyo mecanismo hemos diseñado con este fin.

La razón de reparto, D_{AB} , del azul de bromotimol entre agua y cloroformo dada por la ecuación -41- puede escribirse

$$D_{AB} = \frac{C_{ABorg}}{C_{ABac}} = \frac{C_{AB}^o - C_{ABac}}{C_{ABac}} \quad -229-$$

Despejando C_{ABac}

$$C_{ABac} = \frac{C_{AB}^o}{D_{AB} + 1} \quad -230-$$

se escribe D_{AB} en función de $k'_d(XH_2)$ dado por la ecuación -44- y se obtiene

$$C_{ABac} = \frac{C_{AB}^o}{\frac{k'_d(XH_2) \cdot a_{H^+}^2}{a_{H^+} + K_{XH^-}} + 1} \quad -231-$$

Esta ecuación permite el cálculo de la concentración total de colorante en la fase acuosa, C_{ABac} , en una experiencia de reparto a cualquier valor de pH.

Para calcular la fracción de colorante disociado como XH^- es preciso tener en cuenta la ecuación -131- en donde $|XH^-|$ vendrá dado

$$|XH^-| = \frac{C_{ABac}}{\alpha_{XH^-}} = \frac{C_{ABac}}{1 + 10^{pH - pK_{XH^-}}} \quad -232-$$

sustituyendo seguidamente C_{ABac} por su valor dado por la ecuación -231- se obtiene

$$[XH^-] = \frac{C_{AB}^0 \cdot [a_{H^+} + K_{XH^-}]}{\left[k'_{d(XH_2)} \cdot a_{H^+}^2 + a_{H^+} + K_{XH^-} \right] \left[1 + 10^{pH - pK_{XH^-}} \right]} \quad -233-$$

que facilita el cálculo de la fracción monodisociada del azul de bromotimol en la fase acuosa, $[XH^-]$, en una experiencia de reparto a cualquier valor de pH, conocidos $k'_{d(XH_2)}$ y pK_{XH^-} . Estos valores fueron calculados en los apartados 5.3.3. y 5.3.4.1. resultando ser $k'_{d(XH_2)} = 3,91 \cdot 10^5$ y $pK_{XH^-} = 7,20$.

El cálculo de la concentración de la especie BH^+ de las aminas monovalentes, en una experiencia de reparto, requiere análogas discusiones a las realizadas con el colorante. Así, la razón de partición de la amina, D_B , vendrá dada

$$D_B = \frac{C_{Borg}}{C_{Bac}} = \frac{C_B^0 - C_{Bac}}{C_{Bac}} \quad -234-$$

6

$$C_{Bac} = \frac{C_B^0}{1 + D_B} \quad -235-$$

Sustituyendo D_B por su valor dado en la ecuación -78- se obtiene

$$C_{Bac} = \frac{C_B^0}{1 + \frac{k_{d(B)}}{1 + 10^{pK_{BH^+} - pH}}} \quad -236-$$

Esta ecuación permite el cálculo de la concentración total de amina en la fase acuosa en una experiencia de reparto a cualquier valor de pH. Para calcular la fracción de amina protonada, BH^+ , teniendo en cuenta la ecuación -165- será

$$\frac{C_{Bac}}{|BH^+|} = \frac{|B| + |BH^+|}{|BH^+|} = 1 + 10^{pH - pK_{BH^+}} \quad -237-$$

ó

$$|BH^+| = \frac{C_{Bac}}{1 + 10^{pH - pK_{BH^+}}} \quad -238-$$

Sustituyendo ahora C_{Bac} por su valor dado en la ecuación -236- se obtiene

$$|BH^+| = \frac{C_B^o}{\left(1 + \frac{k_{d(B)}}{1 + 10^{pK_{BH^+} - pH}}\right) \cdot \left(1 + 10^{pH - pK_{BH^+}}\right)} \quad -239-$$

Ecuación que permite el cálculo de la concentración de BH^+ de una amina monovalente a cualquier valor de pH en una experiencia de reparto, conocidos el pK_{BH^+} y $k_{d(B)}$ de la misma.

Cuando se trata de una amina divalente, con dos constantes de disociación, $pK_{BH_2^{++}}$ y pK_{BH^+} , el cálculo de la concentración de BH^+ se efectúa siguiendo análogos razonamientos que los dados para la monovalente. La concentración total de amina en la fase acuosa, C_{Bac} , en una experiencia de reparto será la siguiente teniendo en cuenta la ecuación -235-, y el valor dado para D_B en la ecuación -87-

$$C_{Bac} = \frac{C_B^0}{1 + D_B} = \frac{C_B^0}{1 + \frac{k_d(B)}{1 + 10^{\text{pK}_{BH^+} - \text{pH}} + 10^{\text{pK}_{BH^+} + \text{pK}_{BH_2^{++}} - 2\text{pH}}}}$$

-240-

De esta forma se realiza el cálculo de la concentración total de amina en la fase acuosa, C_{Bac} , a cualquier valor de pH. La fracción de amina que está como especie monoprotonada, BH^+ , de acuerdo con las ecuaciones -164- y -165- será

$$\frac{C_{Bac}}{|BH^+|} = \frac{|B| + |BH^+| + |BH_2^{++}|}{|BH^+|} = 1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{BH^+}} + 10^{\text{pK}_{BH_2^{++}} - \text{pH}}$$

-241-

o

$$|BH^+| = \frac{C_{Bac}}{1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{BH^+}} + 10^{\text{pK}_{BH_2^{++}} - \text{pH}}}$$

-242-

Sustituyendo C_{Bac} por su valor dado por la ecuación -240- se obtiene finalmente la concentración de BH^+ ;

$$|BH^+| =$$

-243-

$$= \frac{C_B^0}{\left[1 + \frac{k_d(B)}{1 + 10^{\text{pK}_{BH^+} - \text{pH}} + 10^{\text{pK}_{BH_2^{++}} + \text{pK}_{BH^+} - 2\text{pH}}} \right]} \cdot \left[1 + 10^{\text{pH} - \text{pK}_{BH^+}} + 10^{\text{pK}_{BH_2^{++}} - \text{pH}} \right]$$

expresión que facilita el cálculo de la concentración de la especie BH^+ de una amina divalente, conocidos $\text{pK}_{\text{BH}_2^{++}}$, pK_{BH^+} , y $k_{\text{d}(\text{D})}$ de la misma.

Mediante las ecuaciones -233-, -239-, y -243- se pueden representar gráficamente las concentraciones de XH^- y BH^+ (tanto de aminas monovalentes como divalentes) a distintos valores de pH, teniendo en cuenta tanto la protólisis, como la extracción de colorante y amina en la fase orgánica.

La curva obtenida correspondiente a la concentración de colorante monodisociado, $[\text{XH}^-]$, dada por la ecuación -233- tiene forma acampanada, como se aprecia en la fig. 199, con un máximo a pH 6,4, siendo la concentración de XH^- nula a valores de pH inferiores a 3 ó superiores a 10.

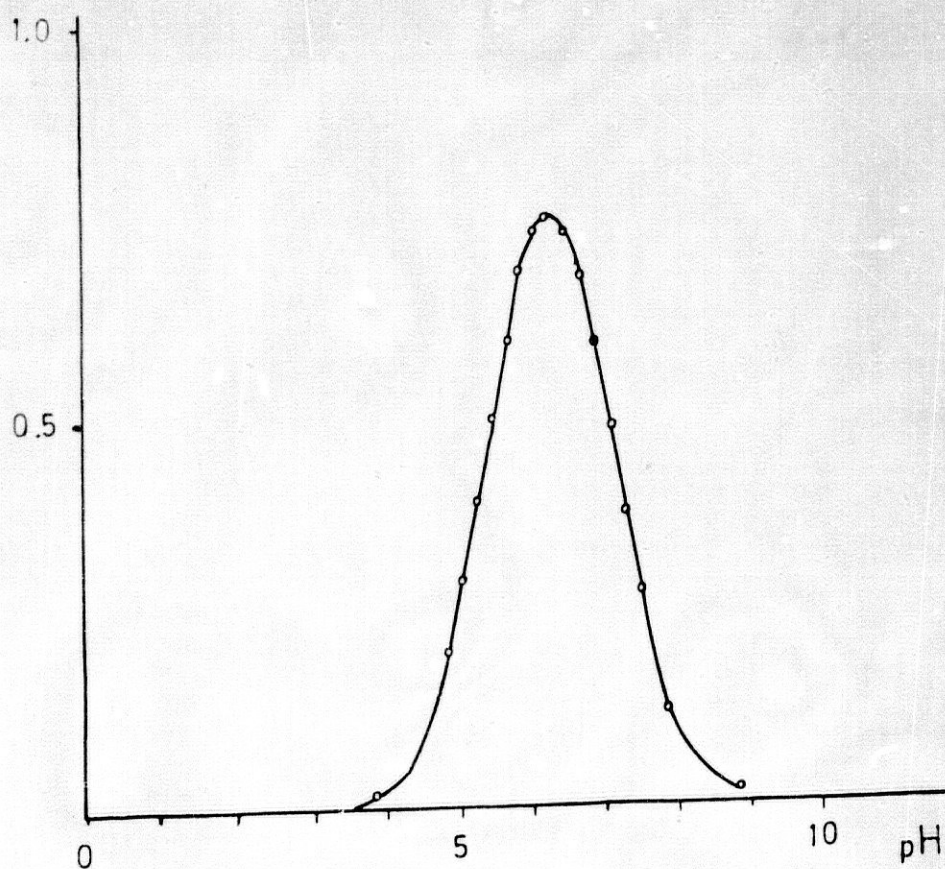


Figura 199. Concentración de la especie XH^- de azul de bromotimol en la fase acuosa a diferentes valores de pH.

El descenso de $|XH^-|$ con el pH se explica por el alto coeficiente de reparto del azul de bromotimol ($k'_d(XH_2) = 3,91 \cdot 10^5$) y significa que a pH inferiores a 3 todo el colorante es extraído por la fase orgánica en una experiencia de reparto. El descenso de $|XH^-|$ a partir de pH 6,4 en adelante se explica por el valor de $pK_{XH^-} = 7,20$, lo que significa que el ascenso de pH, si bien reduce la extracción de colorante por la fase orgánica, disminuye en mayor extensión la concentración de XH^- ya que empieza a aparecer el anión divalente del colorante, $X^{=}$; y se puede considerar cero a partir de pH=10.

Las curvas correspondientes a las concentraciones de BH^+ de aminas monovalentes, dadas por la ecuación -239-, tienen todas ellas formas sigmoideas (aparecen en las fig. 200-215 con la XH^-) con una zona horizontal de máxima concentración de BH^+ a pH ácido, debido a que a esa concentración protónica no es posible la extracción de la amina por la fase orgánica. La zona de menor concentración se presenta casi siempre, según la amina de que se trate, a pH alcalino ó próximo a la neutralidad.

La única curva correspondiente a la concentración de BH^+ , investigada para aminas divalentes, regidas por la ecuación -243-, es la del flurazepan que no es sigmoidea (fig. 214), teniendo un máximo por sus particulares constantes de disociación y coeficiente de reparto.

Mediante la representación conjunta de las curvas de concentración del anión monovalente del azul de bromotimol, $|XH^-|$ y de amina monoprotonada, $|BH^+|$ de las sustancias objeto de estudio, frente al pH, se obtienen las figuras 200 - 215. En ellas la curva acampanada con máximo a pH=6,4 corresponde siempre a la especie monodisociada del colorante, $|XH^-|$ considerando siempre, al objeto de facilitar los cálculos, que se parte de una concentración inicial del mismo C_{AB}^0 , igual a la unidad. Las curvas sigmoideas corresponden a las aminas en las cuales al objeto de simplificar se supuso también que se partía de una concentración inicial de las mismas, C_B^0 , unidad, doble, etc. Cuando la amina era una base de amonio cuaternario se obtuvieron líneas rectas paralelas al eje de abscisas, ya que esta última no sufre protólisis ni extracción por la fase orgánica y por tanto su concentración, $|B^+|$, permanece constante e igual a la que se supone como concentración de partida.

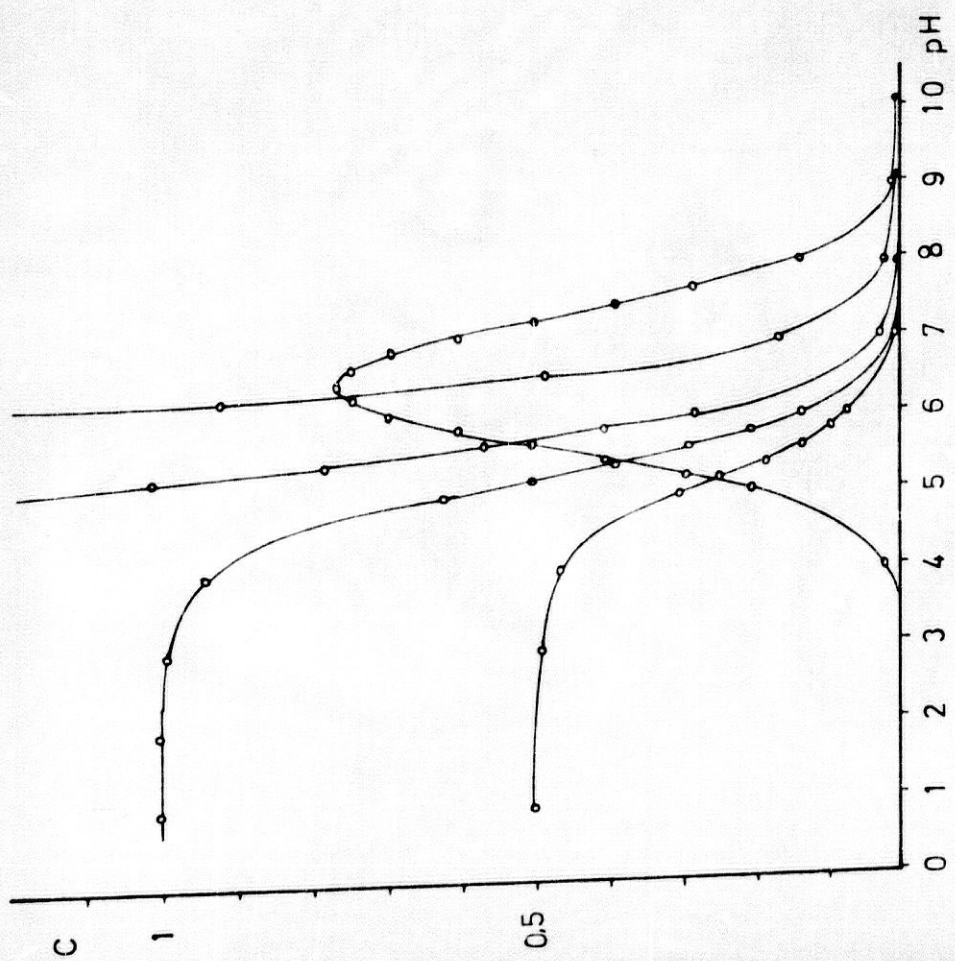


Figura 200. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo atropamina-azul de bromotrimol. $C_{AB}^0 = 1 \cdot C_B^0 = 0,5; 1; 2; 10$.

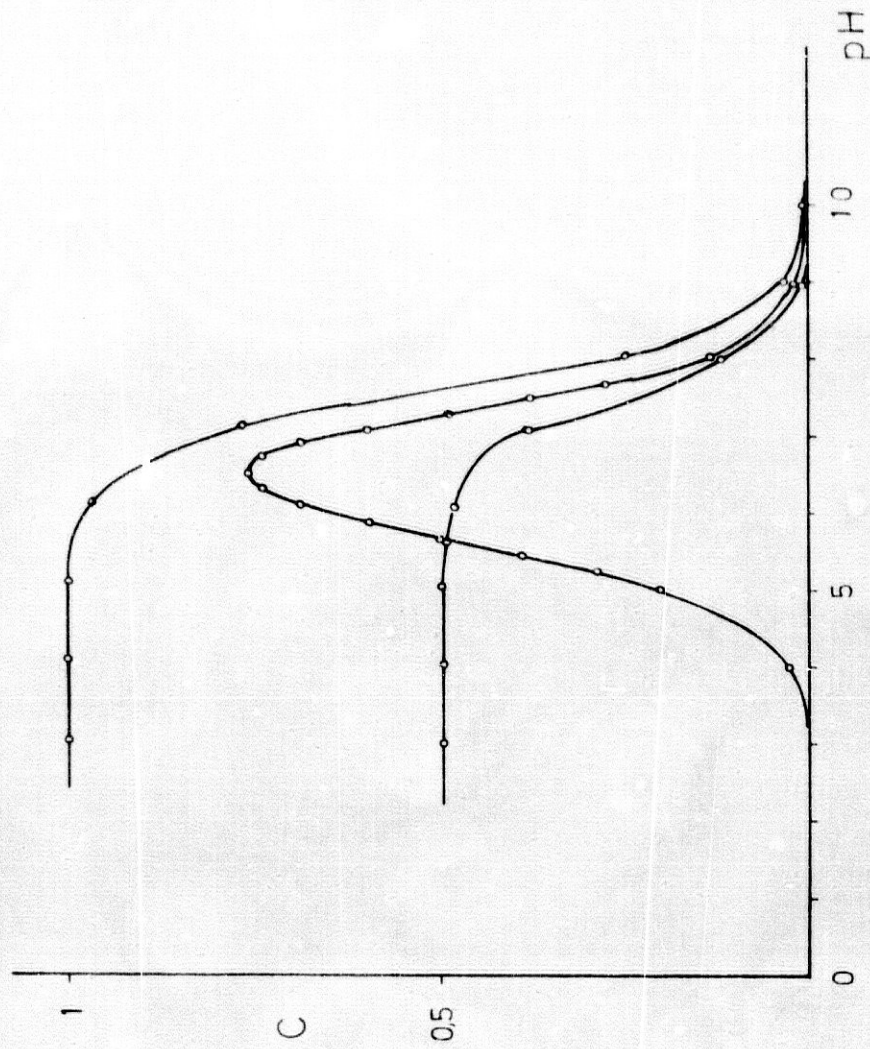


Figura 201. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo atropina-azul de bromotrimol. $C_{AB}^0 = 1 \cdot C_B^0 = 0,5; 1$.

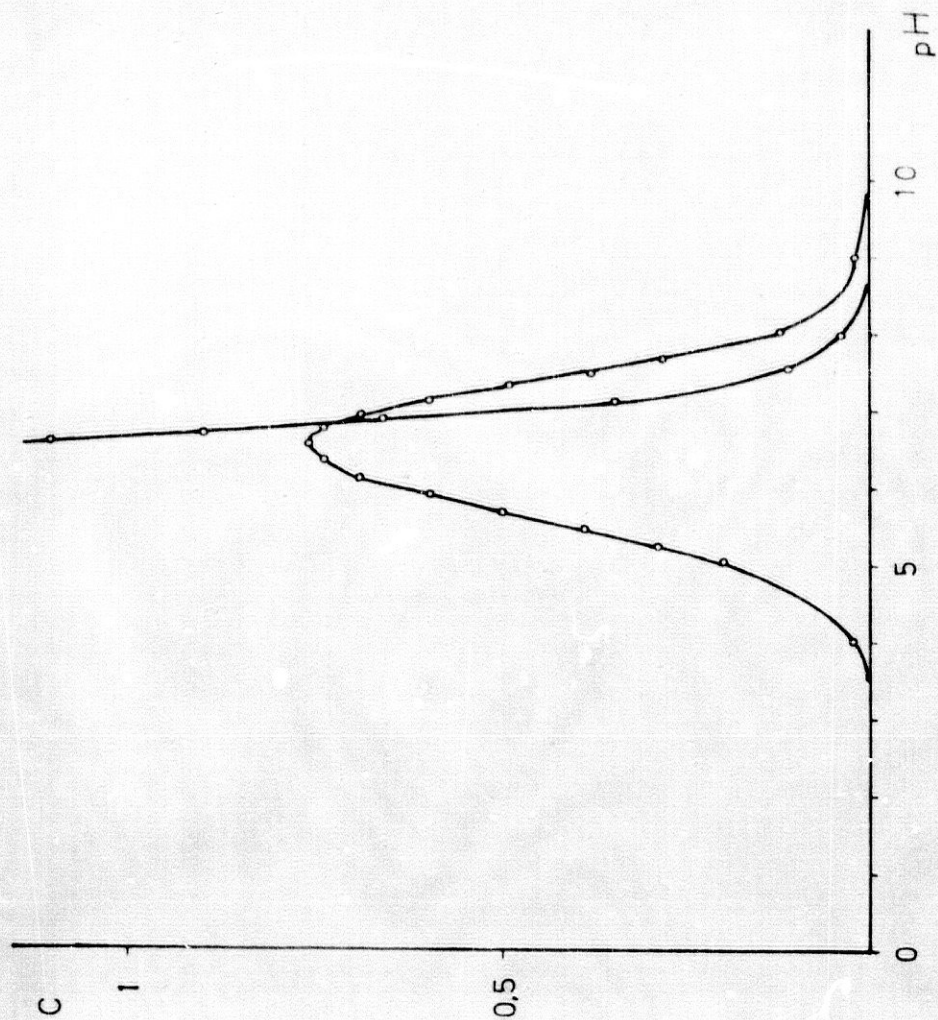


Figura 202. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo escopolamina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$ y $C_B^0 = 1,5$.

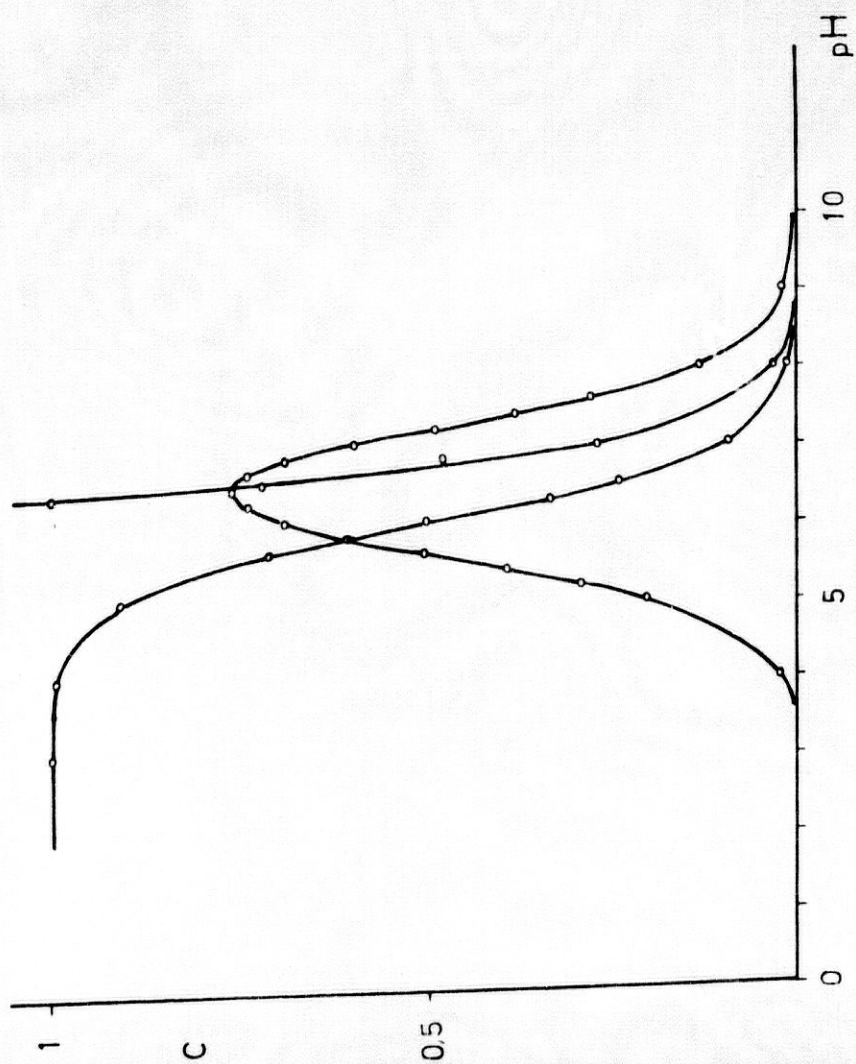


Figura 203. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo escopolamina N-óxido-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$; $C_B^0 = 5$.

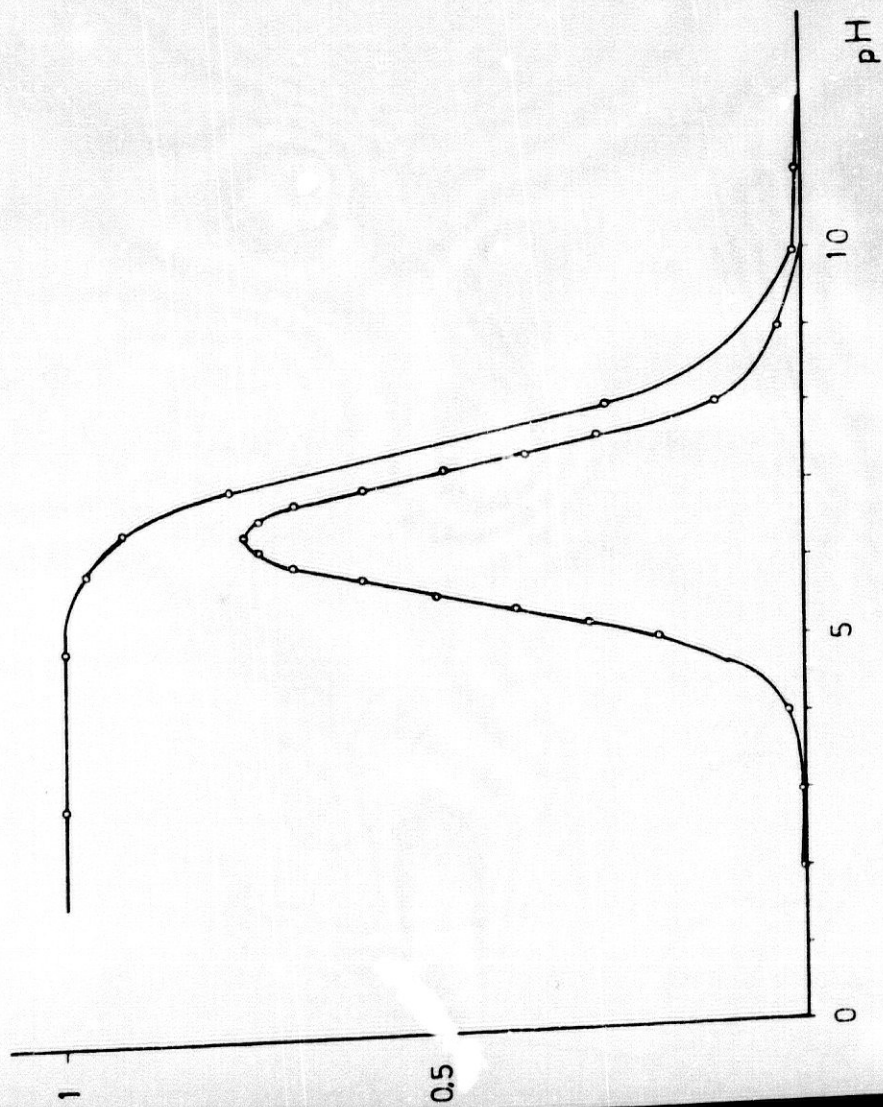


Figura 204. Determinación gráfica del pH óptimo de extrac-
ción del complejo hiosciamina-azul de bromoti-
ción mol. $C_{AB} = 1$; $C_B = 1$.

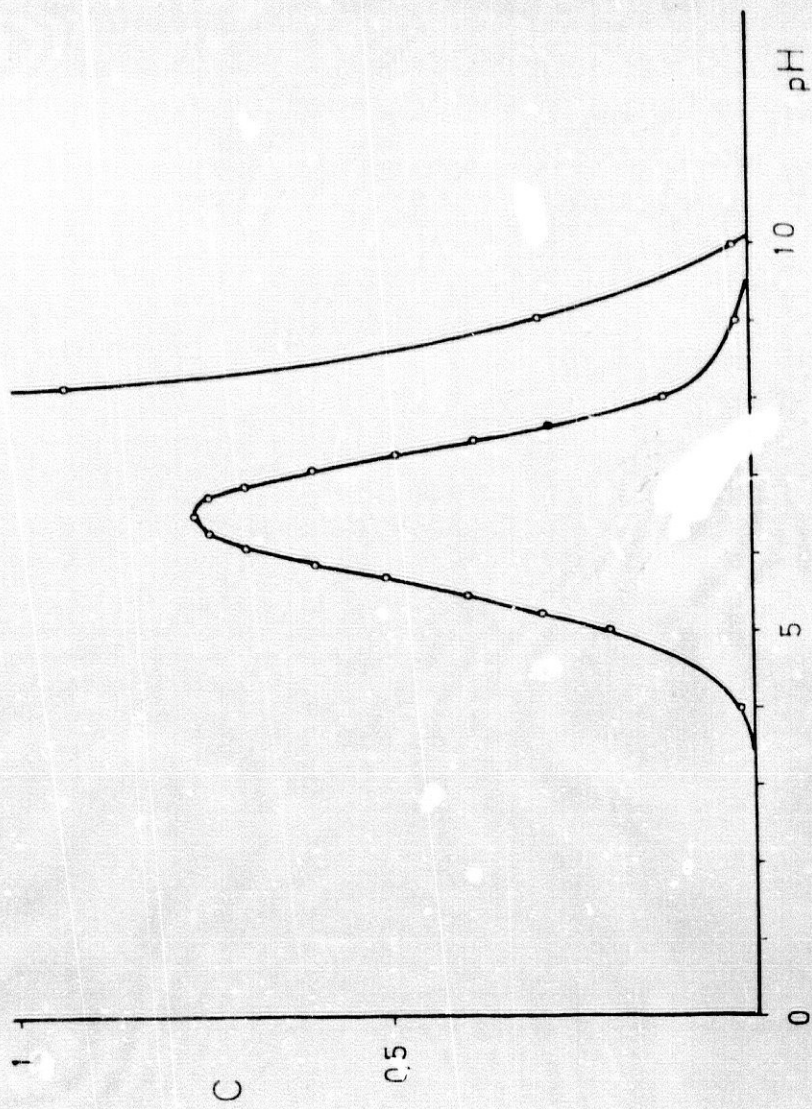


Figura 205. Determinación gráfica del pH óptimo de extrac-
ción del complejo escopolina-azul de bromoti-
ción mol. $C_{AB} = 1$; $C_B = 1,5$.

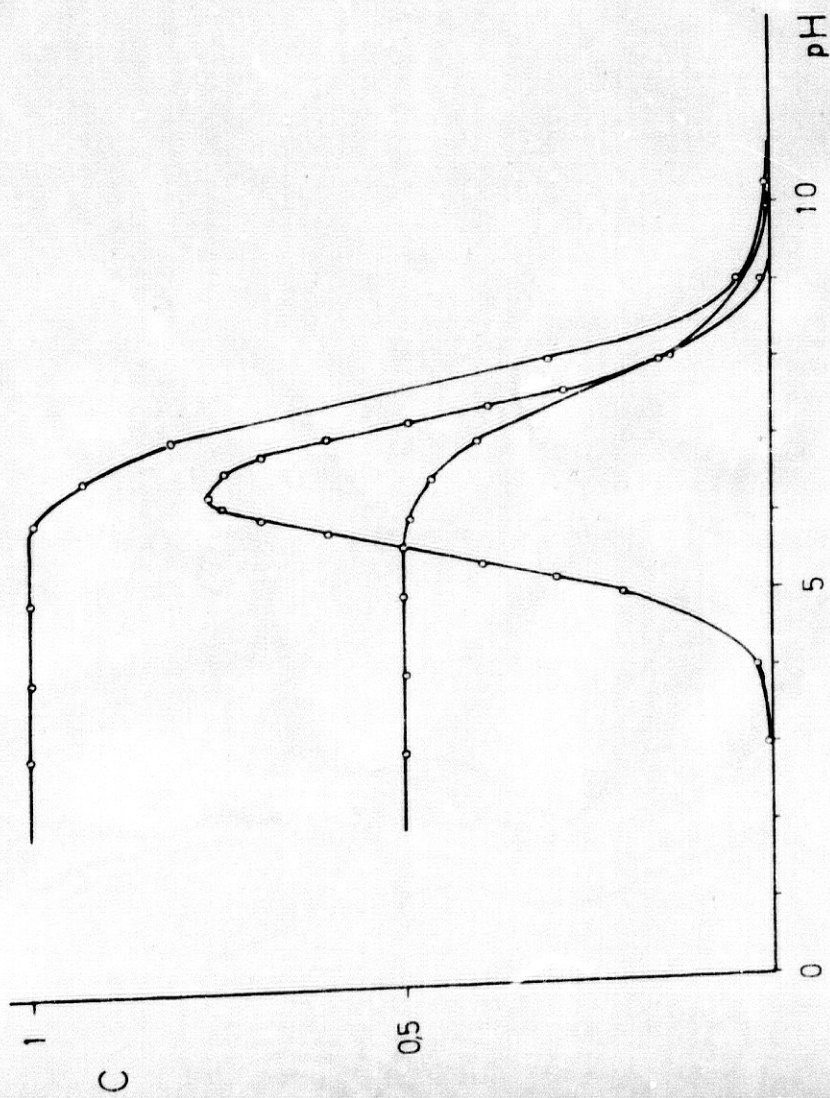


Figura 206. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo homatropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 0,5$; 1

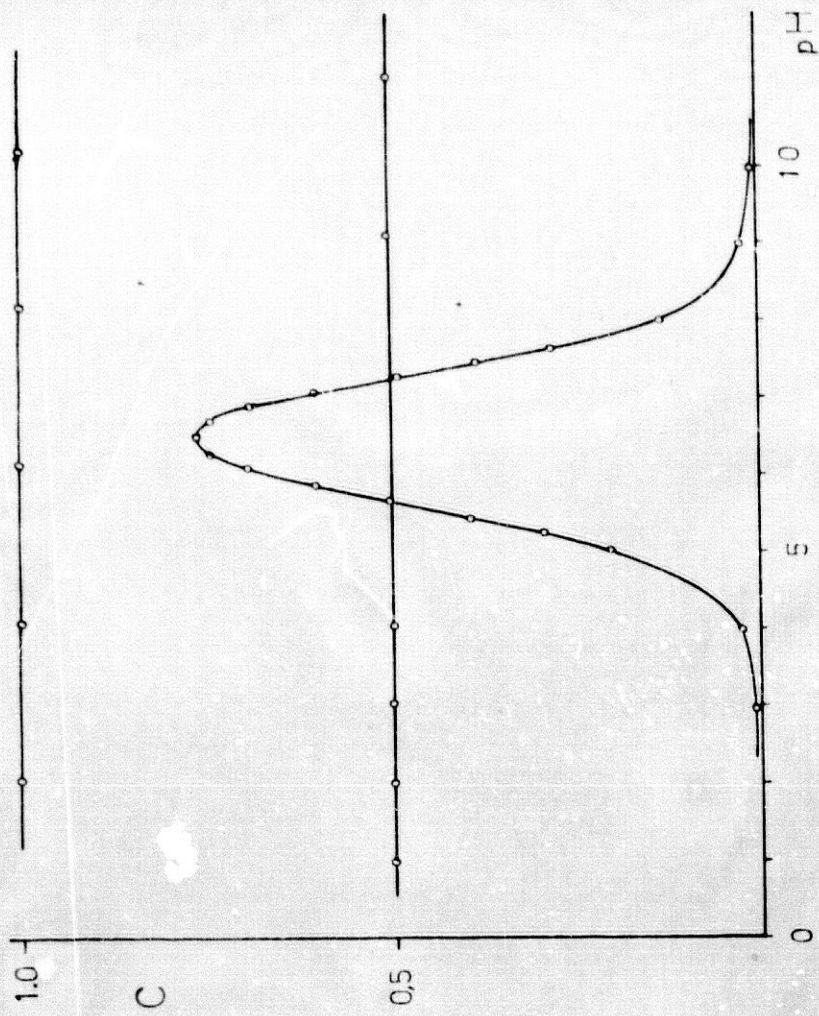


Figura 207. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción de complejo ión de amonio-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 0,5$; 1.

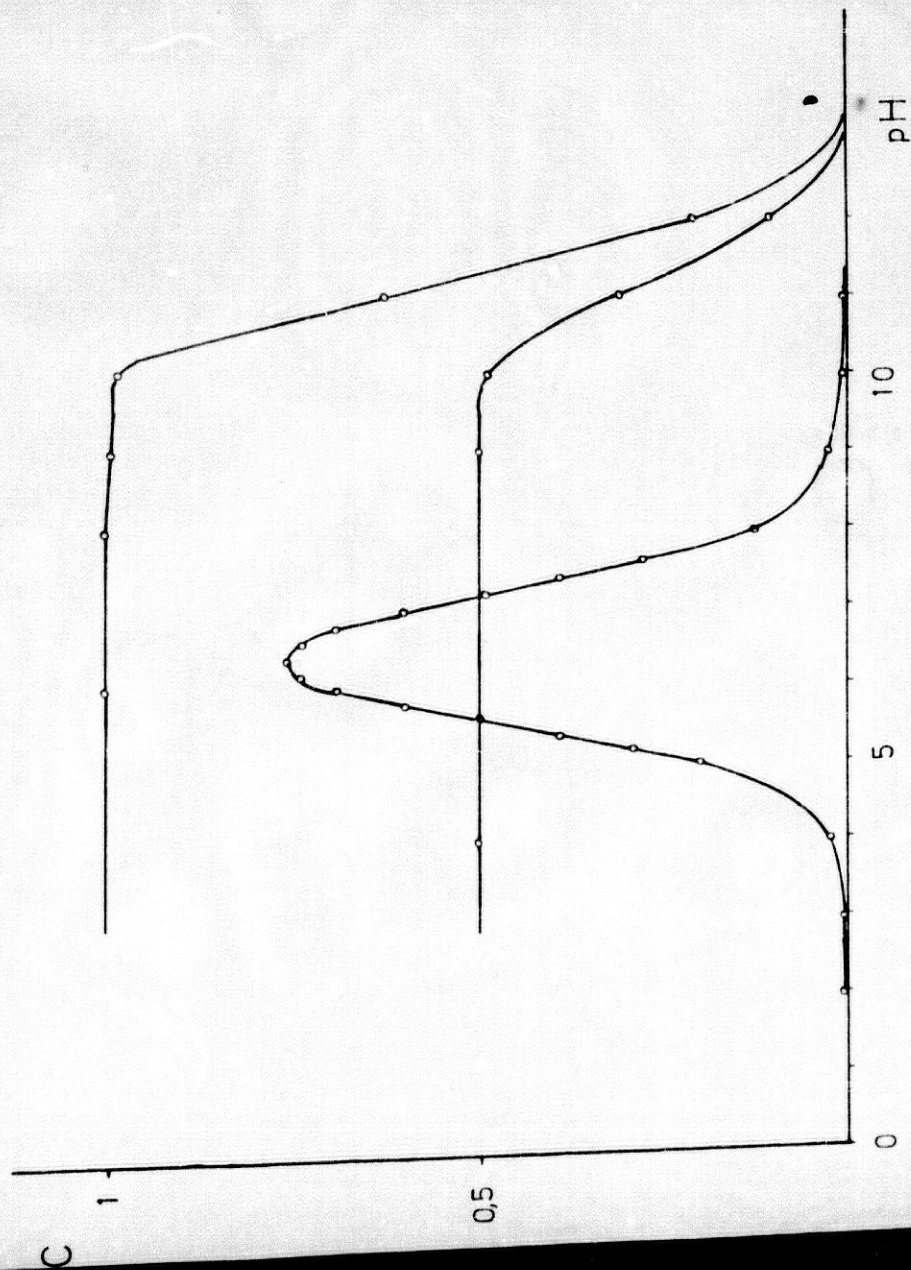


Figura 208. Determinación del pH óptimo de extracción del complejo nortropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 0,5; 1$.

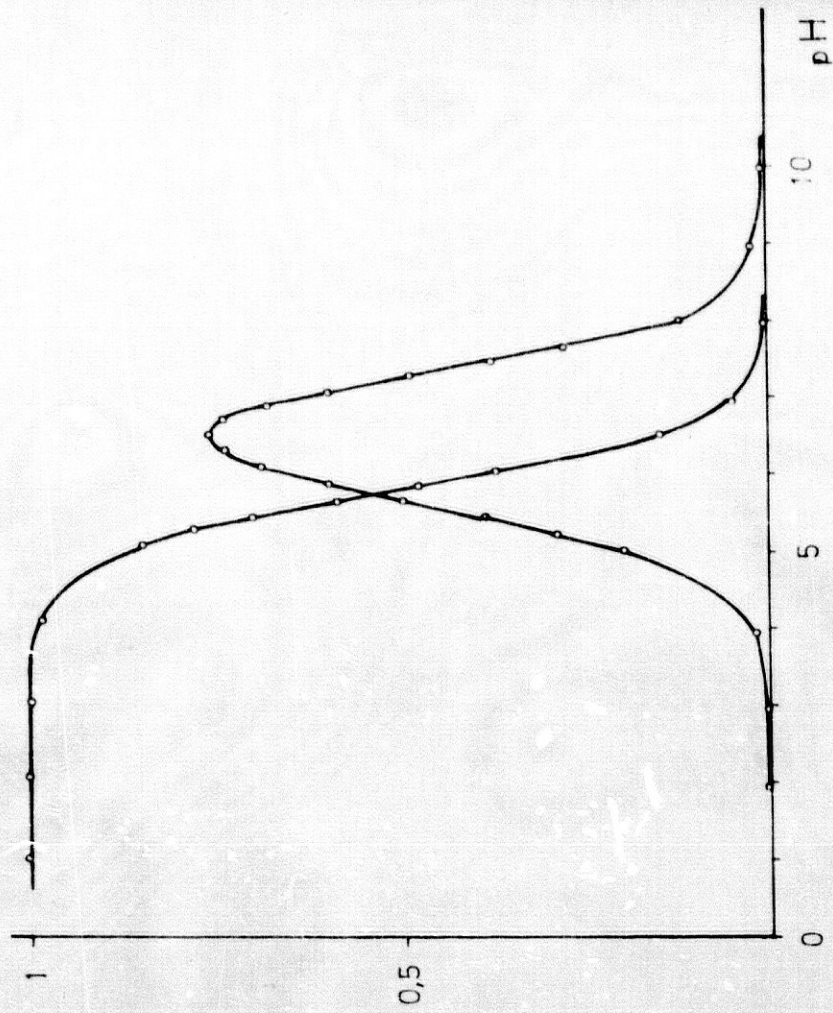


Figura 209. Determinación del pH óptimo de extracción del complejo trigloidina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1; C_B^0 = 1$.

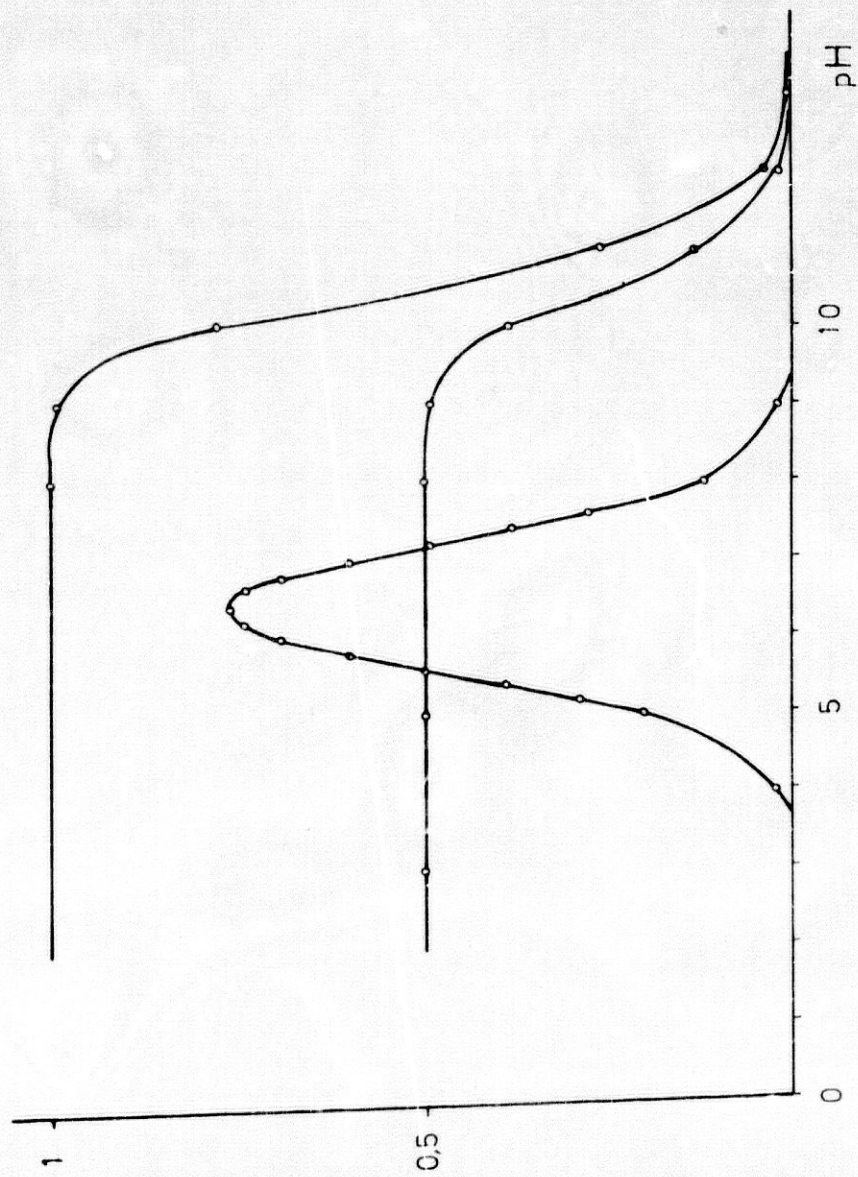


Figura 210. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo tropina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 0,5; 1$.

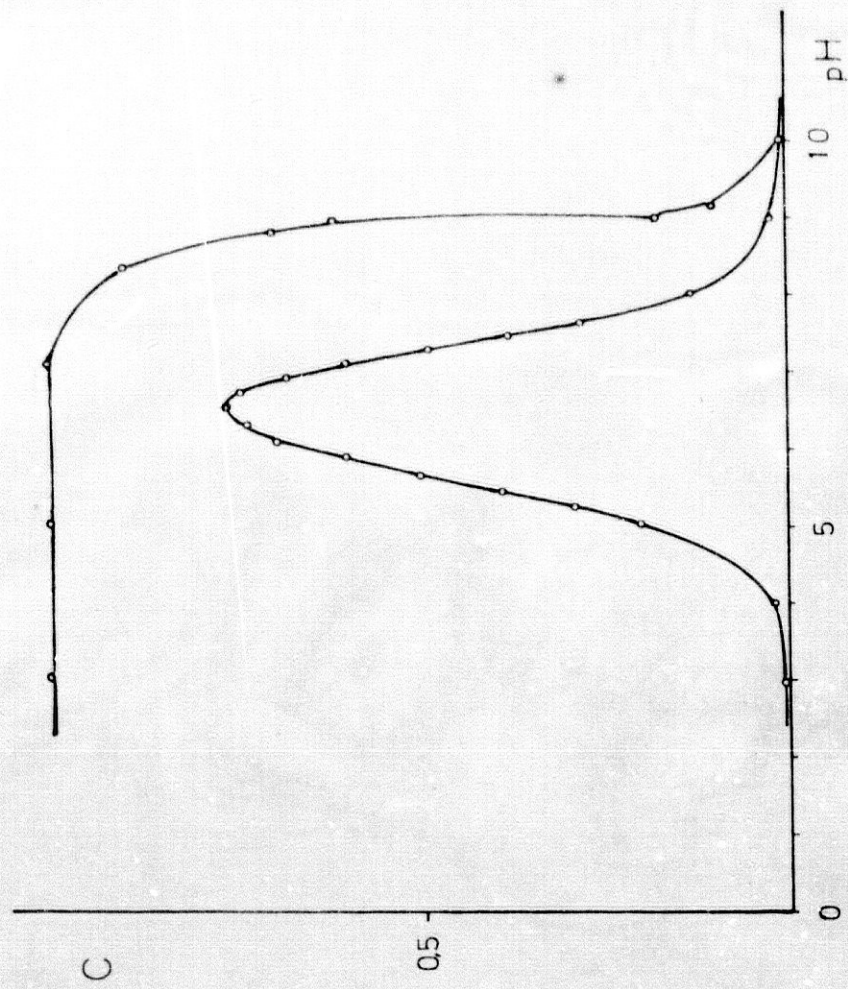


Figura 211. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción bamethan-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 1$.

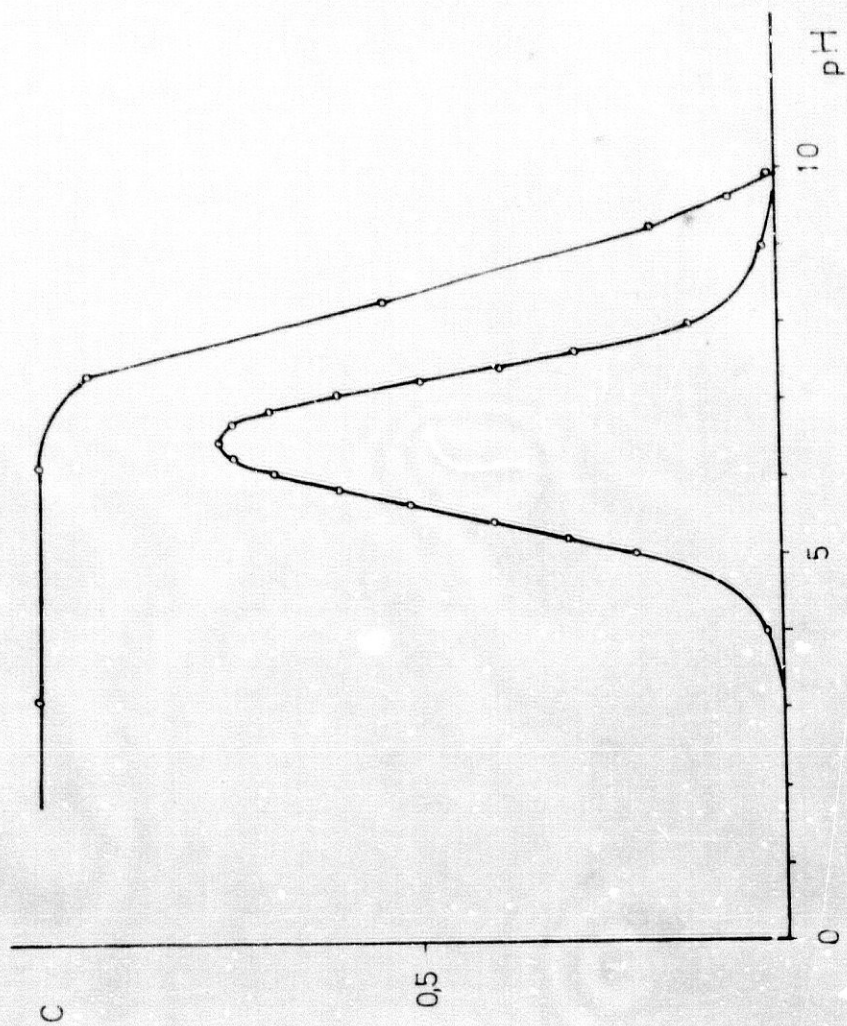


Figura 213. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo fenilefrina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 1$.

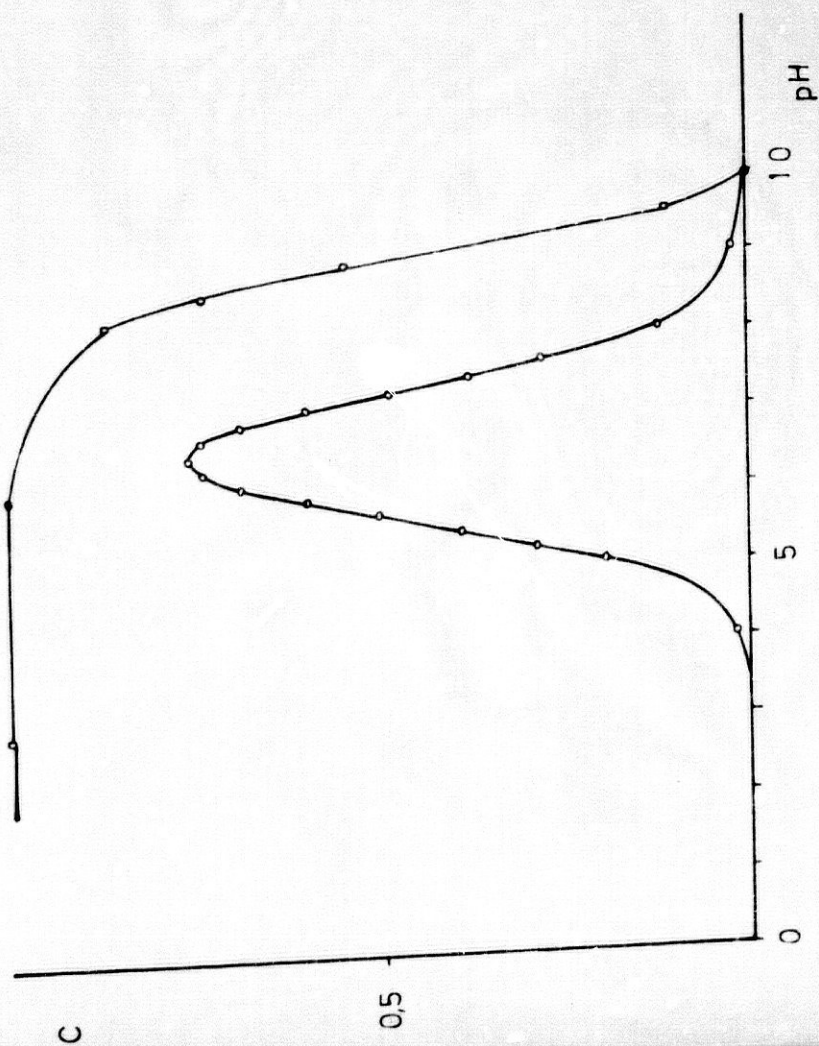


Figura 212. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo etilfenilefrina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$; $C_B^0 = 1$.

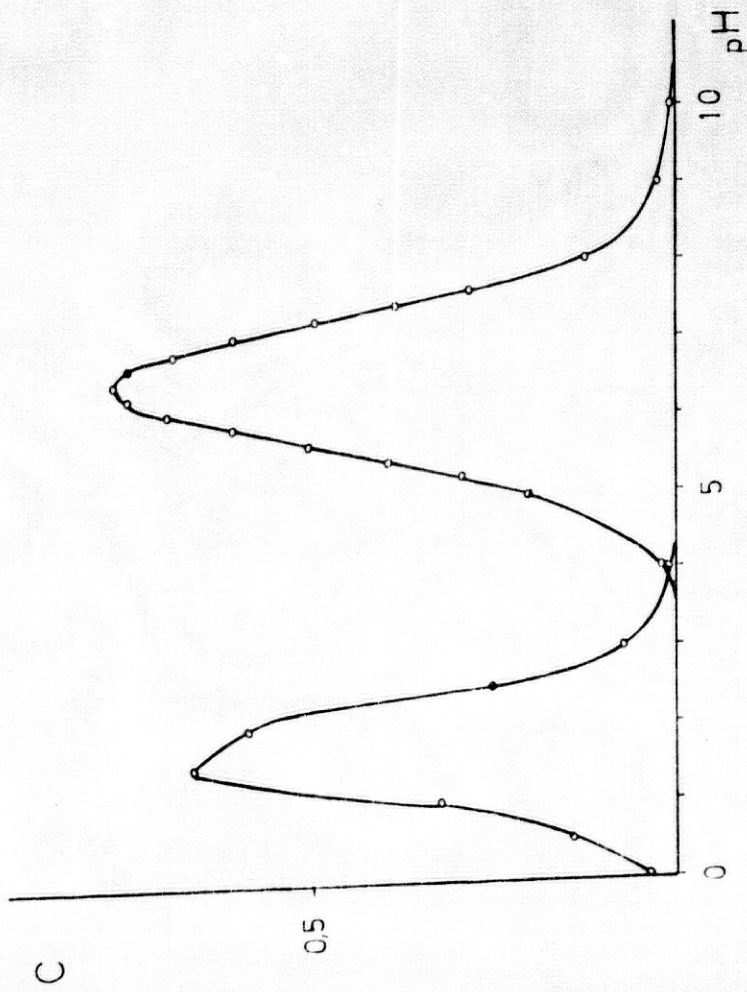


Figura 214. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo flurazepan-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 1$.

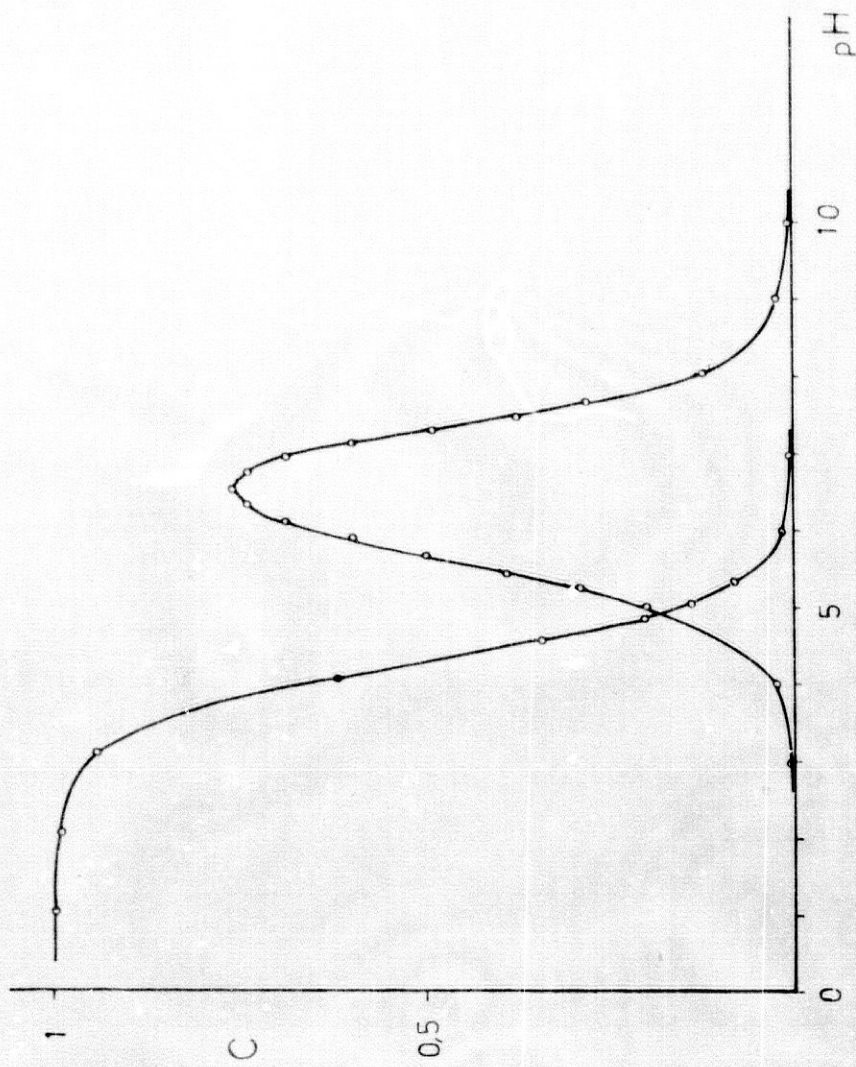


Figura 215. Determinación gráfica del pH óptimo de extracción del complejo lobelina-azul de bromotimol. $C_{AB}^0 = 1$. $C_B^0 = 1$.

La aparición de varias curvas, que a veces aparecen en cada gráfica correspondiente a la amina ó ión de amonio cuaternario, representan las concentraciones de BH^+ ó B^+ , pero partiendo de distintas concentraciones iniciales, C_B^0 . Estas pueden ser mayores ó menores que las correspondientes al colorante; así, cuando C_B^0 es 0,5 resulta la mitad que la concentración inicial del colorante; si C_B^0 es igual a la unidad, sería igual, si $C_B^0 = 2$, será el doble, etc.

Una objeción importante que puede hacerse a este sistema gráfico de representación de $|XH^-|$ y $|BH^+|$ ó $|B^+|$, a partir de las concentraciones iniciales de colorante y aminas ó bases de amonio cuaternario, C_{AB}^0 y C_B^0 , es que las concentraciones totales de colorante y aminas tras la reacción son siempre inferiores a las iniciales porque parte de los reactivos se consumen en la extracción del complejo. Sin embargo, puesto que la estequiometría es 1:1, las concentraciones remanentes de colorante y amina están en la misma relación que las de partida C_{AB}^0 y C_B^0 ; y por tanto, la posición relativa de las curvas $|XH^-|$ y $|BH^+|$ es la misma partiendo de las concentraciones iniciales C_{AB}^0 y C_B^0 , ó de las concentraciones remanentes de ambos reactivos, dando, en consecuencia, una misma resolución gráfica a efectos del cálculo del pH óptimo teórico.

Cuando la sustancia estudiada es una base de amonio cuaternario, figura 207, ya que aquella no sufre protólisis ni extracción por la fase orgánica, se cumple siempre que C_B^0 es igual a $|B^+|$. A igualdad de concentraciones iniciales entre base y colorante, ($C_{AB}^0 = C_B^0$), la especie B^+ siempre está en exceso, puesto que el colorante se distribuye entre ambas fases. La concentración de B^+ en función del pH es una línea recta paralela al eje de abscisas, siempre por encima de la curva acampanada de $|XH^-|$; por tanto no existe punto de intersección entre ambas líneas. En esta situación, la reacción entre XH^- y B^+ esta limitada por la concentración de XH^- que siempre está en defecto. El máximo valor que alcanza $|XH^-|$ sucede a $pH = 6,4$ valor de pH que, de acuerdo con las suposiciones dadas anteriormente, debe ser el pH óptimo de reacción entre una base de amonio cuaternario y azul de bromotimol partiendo de concentraciones iniciales iguales ($C_{AB}^0 = C_B^0$).

Si $C_B^0 = 0,5 \cdot C_{AB}^0$ aparecen dos puntos de intersección, lo que significa que, a dos valores de pH, se verifica la igualdad entre las concentraciones XH^- y B^+ , resultando ser 5,6 y 7,1. A estos valores de pH la reacción no viene limitada por el defecto de ninguna de las dos especies. Como la concentración de BH^+ es constante (línea paralela al eje de abscisas), se producirá mayor reacción al pH en que XH^- esté en mayor exceso, dado que la concentración de B^+ es invariable con el pH. Por tanto, el pH óptimo de extracción en estas condiciones ($C_B^0 = 0,50 \cdot C_{AB}^0$) es también el 6,4.

De lo dicho anteriormente se deduce que cuando la sustancia a complejar con el anión monovalente del azul de bromotimol es una base de amonio cuaternario, el pH óptimo teórico de extracción es 6,4, no influyendo en el mismo las concentraciones relativas de la base de amonio cuaternario y el colorante usados en el ensayo. Estos resultados son aplicables a los tres iones de amonio cuaternario estudiados: metilatropina, metilescopolamina, y metilhomatropina y, en general, a cualquier base de amonio cuaternaria.

Este mismo valor de pH óptimo teórico igual a 6,4 lo presentan las aminas con altos valores de pK_{BH^+} y bajos valores de $k_{d(B)}$, ya que en el intervalo de pH 0 a 8 la concentración, $[BH^+]$, es igual a C_B^0 ; por tanto, son aplicables las anteriores discusiones cuando las concentraciones son $C_B^0 = C_{AB}^0$ ó $C_B^0 = 0,5 \cdot C_{AB}^0$. Si bien, a valores de pH por encima de 8 la línea de $[BH^+]$ adopta formas sigmoidea debido al acercamiento del pH al pK_{BH^+} de la amina y al aumento de su reparto. Estos resultados son aplicables a la nortropina y tropina, fig. 208 y 210, así como a las aminas simpátomiméticas estudiadas, bamethan, etilfenilefrina y fenilefrina (fig. 211-213) y en general, a cualquier sustancia que cumpla las condiciones antes referidas.

Cuando las aminas poseen un bajo valor de pK_{BH^+} y / ó un alto valor de $k_{d(B)}$, como ocurre con la atropamina, flurazepan ó lobelina, el pH óptimo es inferior a 6,4, porque el punto de intersección de la sigmoide correspondiente a la especie BH^+ se produce antes de la cúspide de la curva acampanada de la concentración de la especie XH^- , como por ejemplo ocurre en la fig. 200 con la atropamina.

El efecto de las concentraciones relativas entre amina y colorante en el pH óptimo de extracción es, en estos casos, más

acentuada como se aprecia en la fig. 200 correspondiente a la atropamina. Así cuando la concentración inicial de atropamina, C_B^0 , es la mitad que la concentración inicial de azul de bromotimol, C_{AB}^0 , el pH óptimo teórico resulta ser 5,1; en cambio, si $C_B^0 = C_{AB}^0$ resulta ser 5,4; y si $C_B^0 = 2 \cdot C_{AB}^0$, es 5,7; y si $C_B^0 = 10 \cdot C_{AB}^0$, es 6,4. Un posterior aumento en C_B^0 ya no puede producir mayor incremento en el pH óptimo, pues a pH 6,4 la concentración de la especie XH^- del colorante es máxima.

Similares comprobaciones pueden hacerse con otras sustancias incluídas en este grupo de aminas altamente liposolubles. En éstas, de forma general, el pH óptimo teórico de reacción disminuye con el descenso de la concentración, C_B^0 , teniendo su límite a pH igual a 3, en que la concentración de la especie XH^- es ya prácticamente cero. Con el aumento de la concentración C_B^0 , aumenta el pH óptimo hasta un límite máximo de 6,4, cuando las curvas de $|BH^+|$ y $|XH^-|$ se cortan en el cúspide de esta última a ese valor de pH; ó cuando se cortan por encima de pH 6,4, ó no se presenta punto de intersección.

La lobelina, una de las sustancias antes referidas incluídas en este grupo de aminas altamente liposolubles, como ya se ha dicho con anterioridad, posee un valor de pK_{BH^+} desconocido, si bien es presumiblemente alto, al igual que su valor de $k_{d(B)}$. Por tanto, la ecuación general -239- se puede simplificar en la zona de pH ácido. Ello es así porque es la única zona de pH en la que puede apreciarse cantidades de lobelina en la fase acuosa en una experiencia de reparto, ya que su coeficiente de reparto se supone es extremadamente alto (apartado 5.2.1.4. tabla CCI) y se cumple la condición $pK_{BH^+} > pH$. El cálculo de la concentración de BH^+ para esta amina se ha efectuado mediante la siguiente ecuación:

$$|BH^+| = \frac{C_B^0}{1 + k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} \cdot 10^{pH}} \quad -244-$$

ya que $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+}$ se halló anteriormente, en las experiencias de reparto (tabla CCI) resultando ser $6,02 \cdot 10^{-5}$.

Mediante la ecuación -244- se obtiene la curva sigmoidea de la fig. 215 y por su punto de intersección con la curva acampanada de XH^- se obtiene el pH óptimo de extracción de referida sustancia lobelina.

En las fig. 211, 212, y 213 aparecen las representaciones de las concentraciones de BH^+ frente al pH de las aminas simpatomiméticas estudiadas: bamethan, efifenilefrina y fenilefrina. El cálculo de la concentración de BH^+ a diferentes valores de pH se ha efectuado a partir de resultados de trabajos anteriores realizados en este departamento (104) en los cuales se hallan determinadas las constantes de macro y microdisociación de estas aminas simpatomiméticas. A partir de estas constantes se han calculado los porcentajes para las diferentes especies de amina simpatomimética en función del pH. Mediante las correspondientes figuras (104) ha podido conocerse por interpolación la concentración de BH^+ presente en la fase acuosa haciendo uso del porcentaje de las distintas especies a diversos valores de pH. De esta forma la concentración de la especie BH^+ es

$$|BH^+| = C_B^0 \cdot \% |BH^+|$$

Ecuación que permite el cálculo de la concentración de BH^+ a partir de la de C_B^0 . En esta ecuación no se ha considerado la posibilidad de reparto de estas aminas por ser despreciable su influencia, al ser $k_d(B)$ extremadamente bajo, a efectos de cálculo de la concentración de BH^+ .

En las fig. 211, 212 y 213 se observa que las curvas correspondientes a la concentración de BH^+ y la de XH^- no tienen punto de intersección, puesto que, a igualdad de concentraciones iniciales de aminas simpatomiméticas y colorante, la concentración de la amina protonada, $|BH^+|$, está siempre en exceso puesto que el colorante sufre reparto. Este hecho, de acuerdo con los razonamientos anteriores, significa que el pH óptimo teórico de extracción de las aminas simpatomiméticas es 6,4; puesto que este valor de pH es el de máxima concentración de XH^- , como ha quedado demostrado.

Mediante la comparación de los resultados de las fig. 181-198 y 200-215 en las que se muestran los valores de pH teórico y experimental antes discutidos, se obtiene la tabla CCXCIV en la que se contrastan ambos datos obtenidos a partir de concentraciones relativas iniciales iguales, para que sean comparables.

TABLA CCXCIV

Valores de pH óptimo teórico e intervalo de pH óptimo experimental en la extracción de complejos de aminas y bases de amonio cuaternario con el anión monovalente del azul de bromotimol.

Sustancia	Valor de pH óptimo	
	teórico	experimental
Atropamina	5,1	3,0 - 7,0
atropina	6,4	5,0 - 7,0
escopolamina	6,4	5,0 - 6,5
escopolamina N-óxido	6,4	5,2 - 5,8
escopolina	6,4	6,1 - 6,3
hiosciamina	6,4	5,0 - 7,0
homatropina	6,4	5,2 - 7,0
nortropina	6,4	5,8 - 6,1
tigloidina	5,8	4,0 - 6,1
tropina	6,4	5,8 - 6,5
metilatropina	6,4	5,8 - 6,5
metilescopolamina	6,4	5,8 - 6,8
metilhomatropina	6,4	5,5 - 7,0
bamethan	6,4	5,8 - 6,5
etilfenilefrina	6,4	5,8 - 6,8
fenilefrina	6,4	6,2 - 6,8
lobelina	4,9	3,0 - 6,0
flurazepan	3,8	2,5 - 7,0

En la tabla CCXCIV puede apreciarse que, en general, la concordancia entre el pH teórico y el experimental es aceptable para la mayor parte de las sustancias investigadas. No obstante se presentan desviaciones inherentes a las limitaciones del método gráfico propuesto.

Así, el pH óptimo teórico 6,4, correspondiente a la cúspide de la curva acampanada de XH^- , tiene tendencia a ser algo más alto que los rangos de pH obtenidos experimentalmente. Tales son los casos de las bases de amonio cuaternario: metilatropina, metilscopolamina y metilhomatropina; y de las aminas monovalentes con valores bajos de $k'_{d(B)}$ y altos pK_{BH^+} : nortropina y tropina.

Estas desviaciones pueden explicarse por la incertidumbre del cálculo del coeficiente de reparto aparente del azul de bromotimol, $k'_{d(XH_2)}$, utilizado en la obtención de la curva de XH^- mediante la ecuación -233-. En el apartado 5.3.4.1. se discute la dificultad de obtener valores exactos de $k'_{d(XH_2)}$, debido a la existencia de asociaciones del colorante en ambas fases, especialmente en la orgánica dada su baja constante dieléctrica.

Experimentalmente, tras la extracción del complejo, la concentración remanente del colorante es mucho menor que la inicial, a causa de que parte se consume en la formación del complejo. Esto significa que, en este rango de concentración, $k'_{d(XH_2)}$ podría ser menor que el valor medio calculado a concentración $5 \cdot 10^{-5} M$ (vease tabla CCXI), puesto que a menor concentración menor posibilidad de asociación del colorante. Así pues, si $k'_{d(XH_2)}$ es inferior que el valor usado en los cálculos, el correspondiente máximo de la curva acampanada de XH^- podría desplazarse aproximadamente una ó dos décimas de pH, con lo cual el pH óptimo teórico sería 6,2 - 6,3, lo que encaja perfectamente en el rango de pH obtenido experimentalmente.

Otra desviación que parece bastante clara es la correspondiente a la escopolamina N-óxido, que muestra un intervalo de pH óptimo experimental de 5,2 a 5,8, a diferencia del pH teórico que es 6,4. Esta dispersión por su magnitud no puede explicarse completamente como se ha hecho anteriormente. La justificación, dada la alta dispersión, debe ser buscada en alguna limitación de la hipótesis de partida, según la cual, la reacción dada por la ecuación -106- viene limitada por el defecto de uno de los reactivos

XH^- ó BH^+ . Esta idea se adquiere cuando son analizados los métodos clásicos de estudio de complejos (129), siendo válida al aplicarla a dichos casos cuando la constante de extracción $E_{XH^-BH^+}$ del complejo es muy alta ó cuando las variaciones de concentración relativa de las especies XH^- y BH^+ no sea excesiva con los cambios de pH.

En la mayor parte de las sustancias investigadas experimentalmente se dan ambas condiciones. Las constantes de extracción son siempre elevadas ó muy elevadas (tablas CCXXXVII-CCLX) y además, las concentraciones iniciales entre amina y colorante son comparables, con lo cual, aunque cambien grandemente con el pH, nunca dan lugar a diferencias muy grandes. Por estos dos motivos la hipótesis de partida es aplicable a casi todos los casos investigados aquí.

Sin embargo, dicha hipótesis no parece aplicable a la extracción del complejo escopolamina N-óxido-azul de bromotimol, a causa de varias razones: su constante de extracción es baja, $\log E_{XH^-BH^+} = 4,57$ (tabla CCXL); la concentración inicial en el estudio experimental, C_B^0 , fué 5 veces superior a la del azul de bromotimol (debido a su baja reactividad); y por último, su valor de $pK_{BH^+} = 5,88$ hace que la concentración de BH^+ se modifique grandemente con el pH en la zona de $pH = 6$.

En la fig. 203 se dan las curvas de XH^- y BH^+ de la escopolamina N-óxido, donde se aprecia que a $pH 6,4$ la concentración de XH^- es máxima y hay exceso en la concentración de BH^+ ; a pH inferiores a $6,4$, la concentración de XH^- que está en defecto es menor; pero sin embargo, el exceso de la concentración de BH^+ es muchísimo mayor, lo que justifica que el equilibrio dado por la ecuación-106- se desplace a la derecha. Este hecho ha sido comprobado numéricamente puesto que se conoce la constante de extracción.

A expensas del amplio estudio expuesto, se pueden obtener algunas conclusiones de uso general cuando se extraen pares iónicos que contienen aminas ó bases de amonio cuaternario y azul de bromotimol en la razón molar 1:1, a diferentes valores de pH.

Cuando las aminas son altamente hidrosolubles (valores de $k_{d(B)}$ bajos) con altos valores de pK_{BH^+} , el pH óptimo de extracción es 6,4 y teóricamente no puede ser mayor. En todo caso pudiera ser una ó dos décimas menor por el error que se comete al calcular el coeficiente de reparto aparente. Dicho valor de pH es el valor límite de pH óptimo en cualquier extracción de pares iónicos utilizando azul de bromotimol y bajo ninguna circunstancia puede darse un pH óptimo superior. Para estas sustancias las concentraciones relativas de amina y colorante no afectan al pH óptimo de extracción.

Si las aminas son muy hidrofóbicas (valores de $k_{d(B)}$ altos) el pH óptimo es inferior a 6,4, incrementándose con el aumento de la concentración de la amina, pero hasta el valor límite de 6,4.

Por último, se ha demostrado que mediante las anteriores representaciones gráficas, es posible obtener el pH óptimo de una extracción con azul de bromotimol en unas determinadas condiciones de concentración sin efectuar la reacción entre amina y colorante.

Con independencia de que las anteriores conclusiones puedan significar una aportación en este campo, el conocimiento del pH óptimo es de interés desde el punto de vista analítico. Así, cuando una sustancia es capaz de dar complejos extraíbles con azul de bromotimol, dicha reacción en dos fases puede ser utilizada para la valoración de la misma, pudiendo llevarse a cabo la determinación al pH óptimo de extracción. Este método es válido para atropamina, tigloidina, y flurazepan, aminas altamente liposolubles que pueden determinarse al pH óptimo con un ligero exceso de colorante ya que su grado de extracción es la unidad en estas condiciones, dada su alta reactividad.

Sin embargo, cuando dicha técnica se pretende aplicar al resto de las sustancias descritas en la presente investigación, el grado de extracción es inferior a la unidad en estas condiciones y entonces no se pueden determinar por este procedimiento, al menos con una sola extracción. Por otra parte, si se incrementa la concentración de colorante al pH óptimo, se da lugar a la aparición de efectos colaterales, es decir, la extracción de colorante libre, XH_2 , y su sal sódica, $XHNa$, ambos procesos serían de enorme perjuicio desde el punto de vista analítico.

En todos estos casos puede resultar conveniente la titulación en dos fases a un pH superior al óptimo, circunstancia que hace posible el control de las reacciones laterales del azul de bromotimol; lo que permite con cierto margen de seguridad incrementar el exceso de colorante empleado. Esto explica algunas de las recomendaciones de pH dadas por los distintos autores antes mencionados en la valoración de aminas ó iones de amonio cuaternario con azul de bromotimol. Este es el motivo por el cual en el presente trabajo, de forma general, se han efectuado las curvas de titulación a $\text{pH} = 7,50$, recomendación dada por Schill (2). Este alto valor de pH permite el control de las reacciones laterales mediante la corrección con un blanco. Sin embargo, cuando las sustancias dan grado de extracción unidad al pH óptimo, la determinación puede efectuarse a ese pH con la misma precisión y sensibilidad y con una técnica experimental mucho más sencilla.

5.6.8.2. Efecto del pH sobre la reacción lateral.

En el apartado 5.6.5. se discutió que el catión sodio, Na^+ , podía reaccionar con el azul de bromotimol en las experiencias de titulación en dos fases, dando lugar a la sal sódica del colorante, XHNa , que era extraída por el disolvente orgánico. Puesto que esta interacción es del mismo tipo que la descrita para los iones de amonio cuaternario, porque el catión Na^+ no puede sufrir ni protólisis ni extracción por la fase orgánica, es obvio deducir que sean válidas las consideraciones sobre el pH óptimo realizadas para éstos. Según estos hechos el pH óptimo teórico debe ser 6,4, cualesquiera que sea la concentración de Na^+ en la fase acuosa.

Como se ha descrito en la parte experimental la reacción del azul de bromotimol con el catión Na^+ puede estudiarse a partir de las medidas de absorbancia de la sal sódica en la fase orgánica a 410nm, longitud de onda donde presenta su máxima absorción.

La determinación experimental del pH óptimo de la extracción de la sal sódica aparece en la tabla CXXXV(A), en la puede observarse que el pH óptimo experimental está comprendido entre 6,1 - 6,5, lo que significa concordancia con lo anteriormente expuesto.

La concordancia entre el valor de pH óptimo teórico y experimental para la reacción del colorante con el ión Na^+ es un indicio más de la validez de las afirmaciones que se vienen haciendo en este trabajo. Esta concordancia supone la veracidad del proceso de equilibrio dado en la ecuación -108- para la extracción de la sal sódica, XHNa , así como que las conclusiones dadas en el apartado anterior para aminas ó iones de amonio cuaternario son válidas para cationes cualesquiera.

5.6.8.3. Efecto del pH en la extracción de complejos 2:1

La única sustancia, investigada en este apartado, que forma complejos 2:1 con el azul de bromotimol es la belladonna. La zona de pH óptimo experimental viene dada en la tabla CLXIV pudiendo considerarse que oscila entre 3 y 7. Esta amplitud probablemente sea debida a su alta liposolubilidad.

La determinación de pH óptimo teórico no pudo ser llevada a cabo gráficamente por no ser conocida la segunda constante de disociación. La primera de ellas sí pudo hallarse por un procedimiento de reparto (apartado 5.2.1.4. fig. 112).

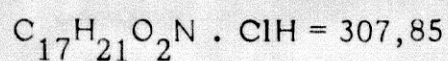
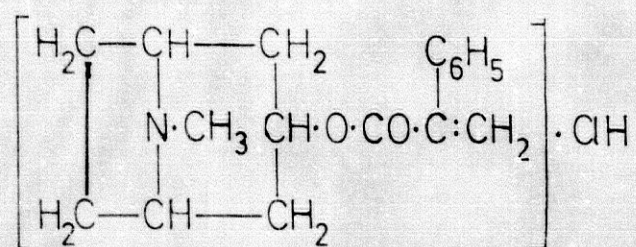
No obstante, no parece existir ningún motivo que impida la aplicación de los anteriores principios a este tipo de complejos 2:1 del azul de bromotimol, puesto que ellos siguen análogas condiciones de equilibrio que las dadas para los complejos 1:1.

Por tanto, paralelamente, el pH óptimo de extracción, cualesquiera que sea la amina divalente susceptible de formar complejos 2:1 con el azul de bromotimol, es como máximo 6,4; pues este es el límite de pH de la curva acampanada de la concentración de la especie XH^- .

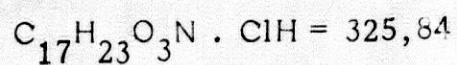
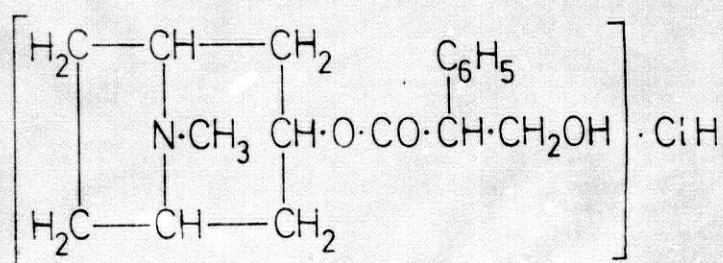
APENDICE

I. DERIVADOS TROPANICOS

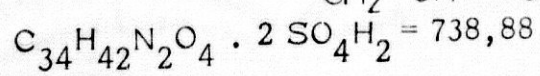
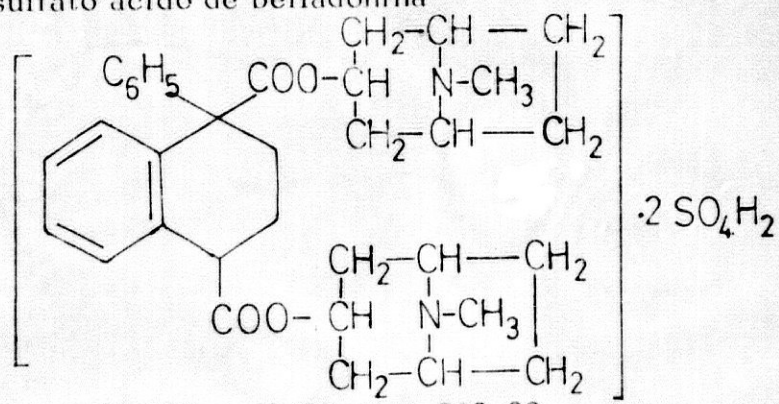
1. Clorhidrato de atropamina



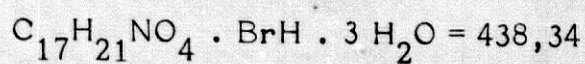
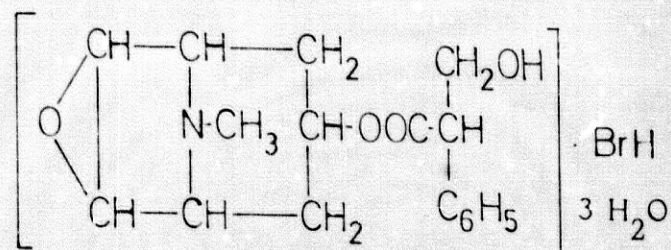
2. Clorhidrato de atropina



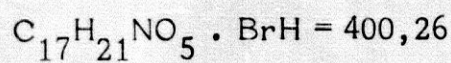
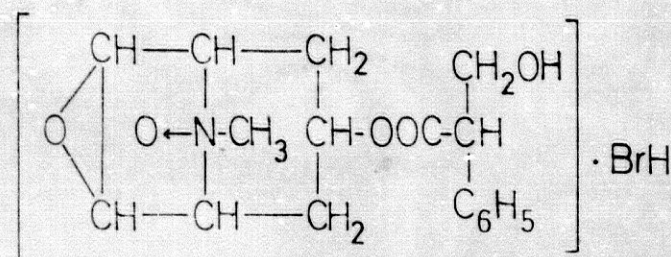
3. Disulfato ácido de belladonina



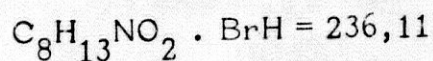
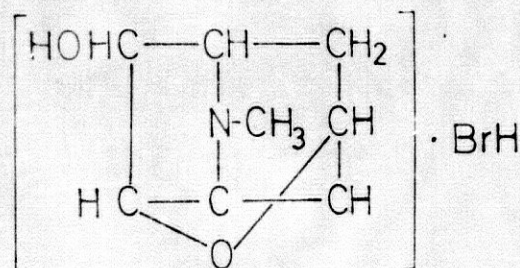
4. Bromhidrato de escopolamina



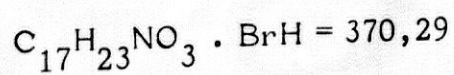
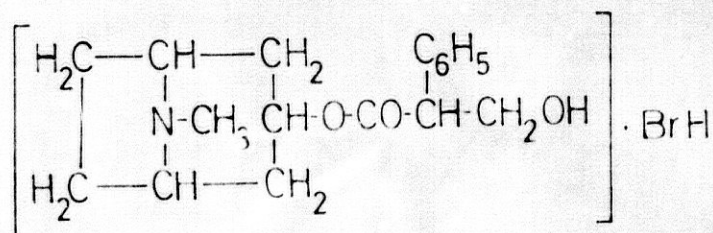
5. Bromhidrato de escopolamina N-óxido



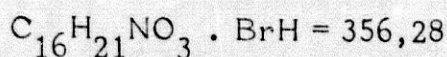
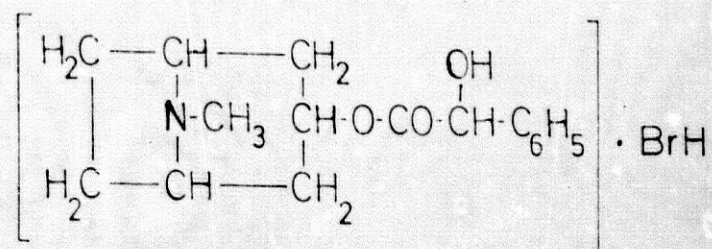
6. Bromhidrato de escopolina



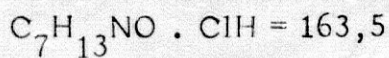
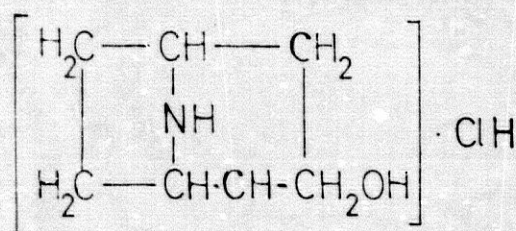
7. Bromhidrato de hiosciamina



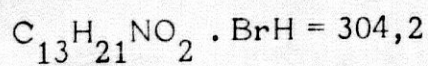
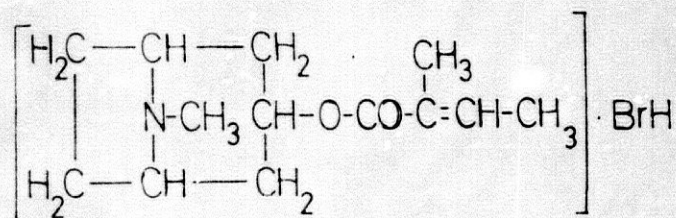
8. Bromhidrato de homatropina



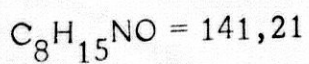
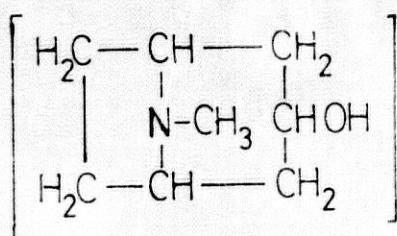
9. Clorhidrato de nortropina



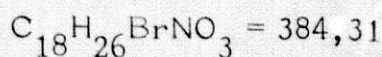
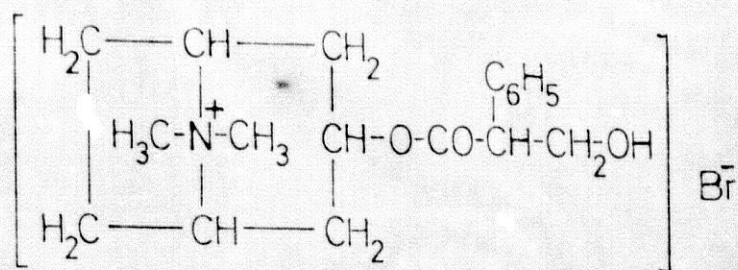
10. Bromhidrato de tigloidina



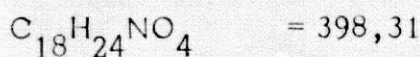
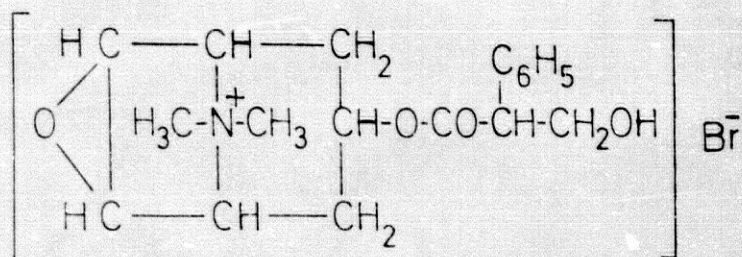
11. Tropina base



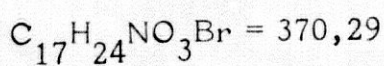
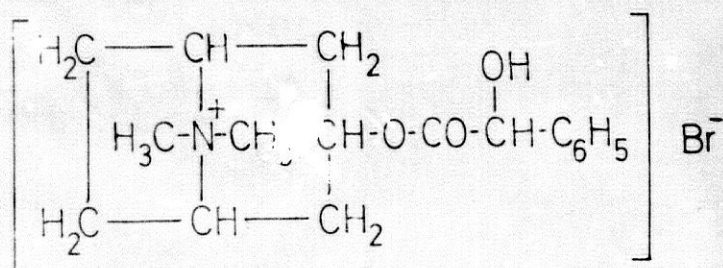
12. Bromuro de metilatropina



13. Bromuro de metilescopolamina

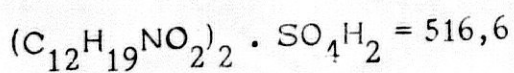
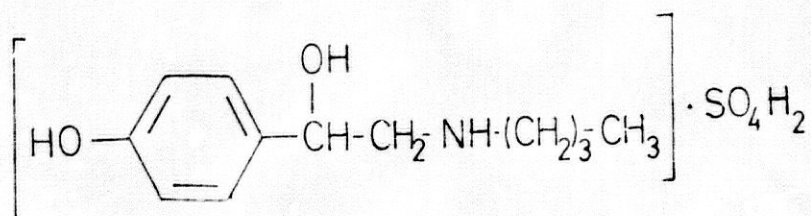


14. Bromuro de metilhomatropina

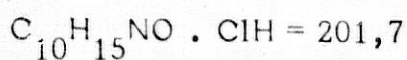
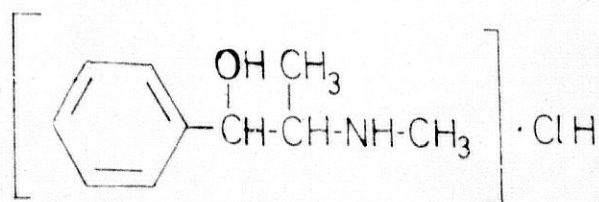


II. AMINAS SIMPATOMIMETICAS

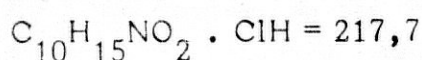
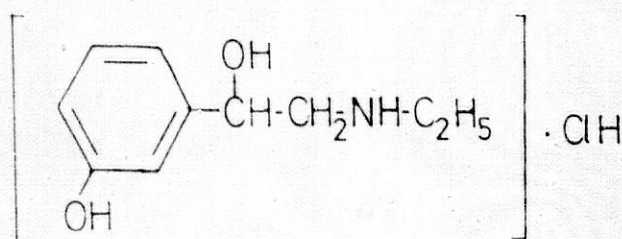
15. Sulfato de amethan



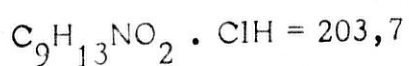
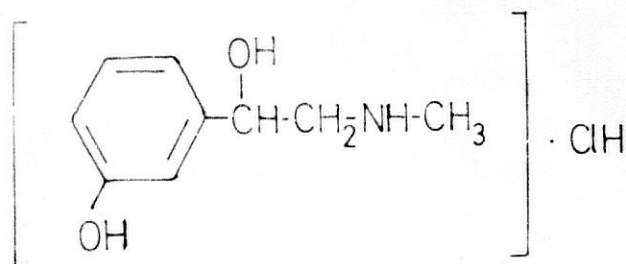
16. Clorhidrato de efedrina



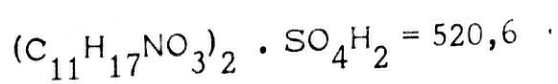
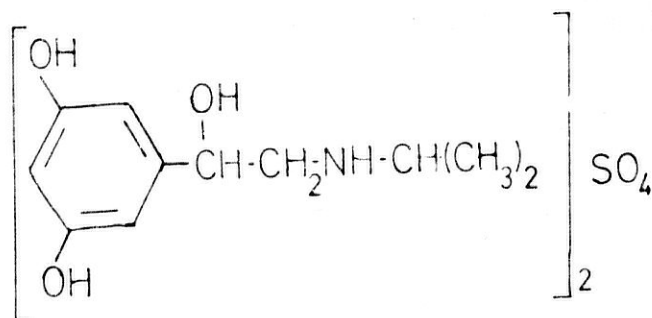
17. Clorhidrato de etilfenilefrina



18. Clorhidrato de fenilefrina

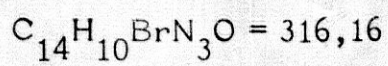
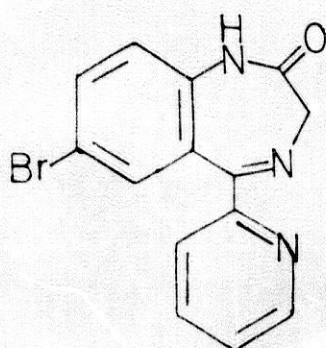


19. Sulfato de metaproterenol

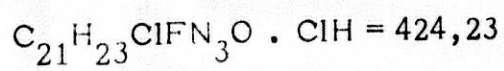
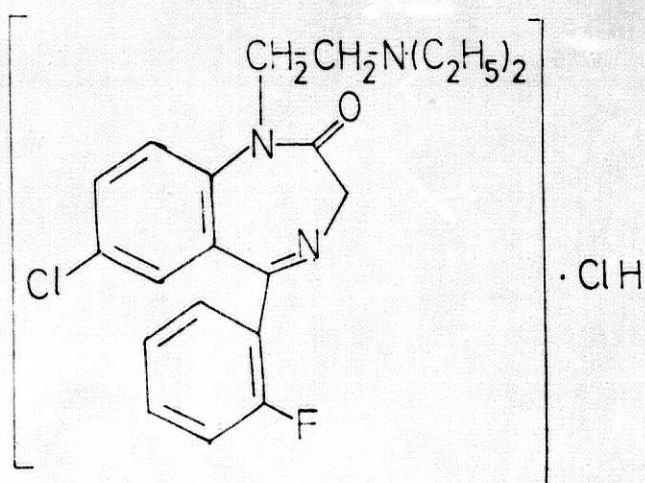


III. DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA

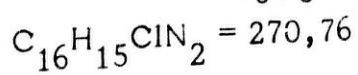
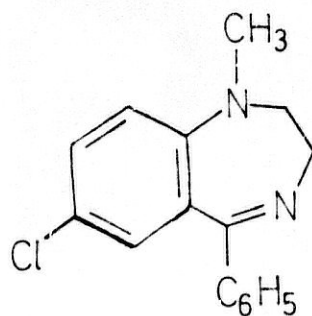
20. Bromazepan base



21. Clorhidrato de flurazepan

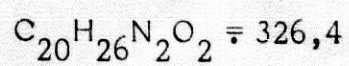
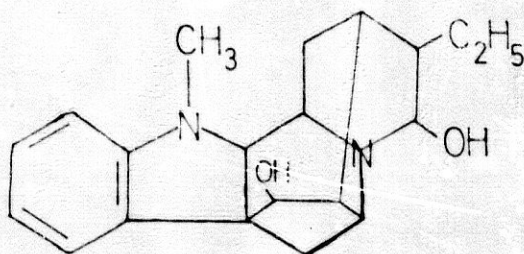


22. Medazepan base

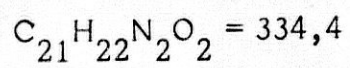
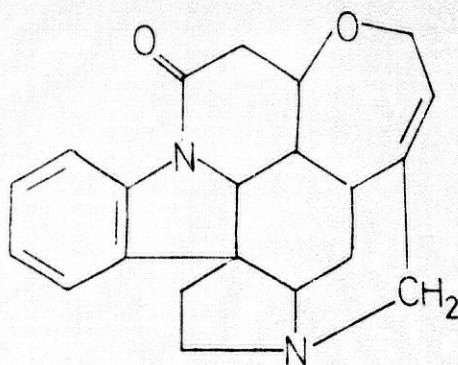


IV. ALCALOIDES

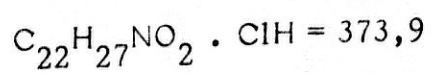
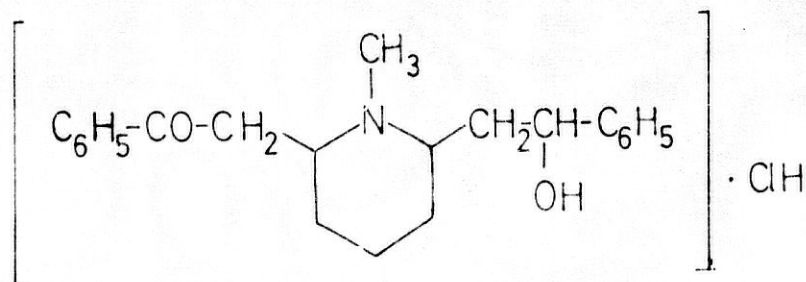
23. Ajmalina base



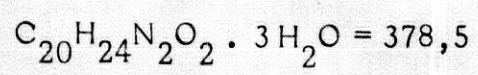
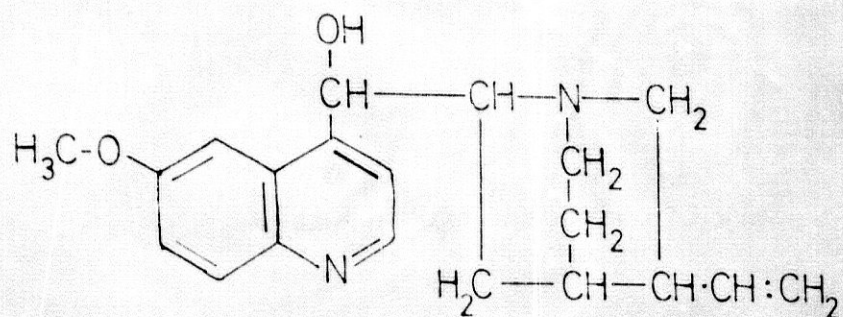
24. Estricnina base



25. Clorhidrato de lobeлина



26. Quinina base



RESUMEN Y CONCLUSIONES

En la presente Memoria se han estudiado los pares iónicos de 26 aminas de interés farmacéutico con azul de bromotimol - desde diversos puntos de vista y con el empleo de varias técnicas experimentales.

Se ha efectuado un estudio previo de las aminas y colorante, en el que se han calculado las constantes de disociación ácida y coeficiente de reparto de ambas clases de sustancias, por ser da tos necesarios para el estudio de los pares iónicos formados.

Las constantes de disociación ácida, K_a , de las aminas se han calculado a partir de medidas potenciométricas en diferentes condiciones de fuerza iónica. Se ha asignado el grupo de la molécula al que se debe la disociación.

Para tres de las aminas estudiadas, atropina, escopolina y tropina, se han calculado las constantes de disociación termodinámicas, K_a^T , a partir de las constantes de concentración, K_a , utilizando la ecuación de Debye Hückel para el cálculo de los coeficientes de actividad de las especies.

En los casos de las aminas bamethan, etilfenilefrina, fenilefrina y metaproterenol, por poseer disociaciones solapadas, se han calculado las constantes de disociación mediante el método de Niebergall a partir de medidas potenciométricas a fuerza iónica 0'15.

El cálculo de los coeficientes de reparto de las aminas - entre fase acuosa tamponada y cloroformo se ha llevado a cabo mediante medidas espectrofotométricas. La cantidad de amina - existente en cada fase se ha hallado en la mayor parte de los casos a partir de medidas absorbancia de la fase acuosa a la longitud de onda de un máximo de absorción UV de la amina que sigue la ecuación de Lambert-Beer. Cuando esta pauta no fué posible, porque la amina no presenta un máximo que cumpla las condicio

nes requeridas, se valoró la cantidad de amina existente en la fase orgánica mediante una técnica original, propuesta por nosotros, consistente en la formación del par iónico amina-azul de bromotimol en dicha fase y posterior valoración colorimétrica.

El cálculo, en todos los casos, del coeficiente de reparto, de las aminas, $k_d(B)$, ha requerido el conocimiento de sus constantes de disociación, K_a , por lo que se tomaron del apartado anterior de la bibliografía. En los casos de las aminas belladonina y lobelina, cuyas constantes de disociación eran desconocidas, se calculó el producto $k_d(B) \cdot K_{BH^+}$ a partir de los datos de reparto. En el caso de la belladonina se calculó también el triple producto $k_d(B) \cdot K_{BH_2^{++}} \cdot K_{BH^+}$, y a partir de estos datos se halló también la primera constante de disociación, $K_{BH_2^{++}}$.

Además se ha pretendido encontrar una relación cualitativa entre la magnitud del coeficiente de reparto, $k_d(B)$, calculado y la constitución de cada amina.

El estudio realizado con el azul de bromotimol, reactivo utilizado como contraión de las aminas, abarca su espectroscopía V-UV en medio acuoso y orgánico con adscripción de bandas, así como la determinación de la primera y segunda constante de disociación a partir de medidas de pH y espectrofotométricas. También se ha calculado su coeficiente de reparto $k_d(XH_2)$.

Finalizada la descripción preliminar, se abordó el estudio de los complejos de asociación iónica (pares iónicos) entre el colorante y las aminas.

En este sentido se ha seguido la reacción entre el azul de bromotimol y aminas en su forma básica en el seno de cloroformo. La reacción entre ambos reactivos se evidenció por la aparición de una banda intensa en la región visible del espectro, que implica la formación del par iónico constituido por la asociación del anión monovalente del azul de bromotimol y las aminas protonadas.

En este apartado hemos realizado un estudio espectroscópico UV-V del colorante y aminas en cloroformo, y de los complejos formados tras la reacción entre ambos, caracterizando a estos últimos y determinando los grupos de amina y colorante implicados en la reacción.

La caracterización de los complejos ha facilitado el estudio de la estequiometría por el método de Job, así como el cálculo de sus constantes de estabilidad a partir de medidas espectrofotométricas.

En este apartado se ha realizado la reacción amina-colorante, a diversas temperaturas, entre 10 y 30°C, y se ha observado la diferencia de reactividad de las aminas en estado de base y de sal.

Por otra parte, se ha seguido la reacción en cloroformo de diferentes grados de pureza y distintas condiciones de conservación proporcionando una explicación de las irregularidades observadas en la reacción amina-colorante, basadas en las impurezas del disolvente ó en su autodescomposición.

El conocimiento de los factores referidos ha permitido proponer, con cierto margen de garantía, la reacción amina-colorante en cloroformo como una técnica de valoración de las aminas farmacéuticas estudiadas.

Se han obtenido los complejos amina-azul de bromotimol al estado sólido mediante precipitación en disolución acuosa a pH ácido de ambos reactivos. Los sólidos aislados se caracterizaron espectroscópicamente (V-UV) en disolución clorofórmica, mediante adscripción de bandas y determinación de los coeficientes de extinción molar. El peso molecular del complejo se calculó conocida su naturaleza de par iónico colorante-amina. Los pares iónicos sólidos se estudiaron también por espectroscopía infrarroja en comprimidos de bromuro potásico, junto con los de las aminas y colorante por separado, adscribiendo bandas, caracterizando los compuestos aislados y determinando los grupos de amina y colorante implicados en el enlace del par iónico.

El estudio de los pares iónicos sólidos se ha completado mediante el análisis térmico diferencial de varias muestras de los mismos (ATD) para la determinación del contenido en agua y punto de fusión.

Por último, hemos realizado un estudio de la distribución de los pares iónicos amina-azul de bromotimol entre fase acuosa tamponada y cloroformo. La reacción entre amina y colorante se efectuó ahora en la fase acuosa a un determinado

pH, y el par iónico se aisló por extracción con cloroformo. Los complejos así obtenidos se caracterizaron espectroscópicamente (V-UV) y se adscribieron bandas.

Se ha realizado un estudio completo de los factores que influyen en la reacción en dos fases que incluye la determinación del tiempo de agitación de las mismas para llegar al equilibrio, los métodos de separación de las fases para la reproducibilidad de las medidas espectrofotométricas, así como el estudio de las reacciones laterales.

Así mismo se ha propuesto la reacción en dos fases de las aminas estudiadas en azul de bromotimol como método de valoración de las mismas y, se han calculado los coeficientes de extinción molares aparentes de las distintas aminas en las titulaciones fotométricas en dos fases.

Siguiendo los modelos propuestos por la bibliografía se ha realizado un estudio del equilibrio de reparto de los pares iónicos considerados, calculando los coeficientes de reparto aparentes ó constantes de extracción, E_{XHBH} . También se ha calculado el grado de extracción de cada amina en las titulaciones fotométricas en dos fases en base a principios de equilibrio, comparando resultados numéricos calculados e investigados experimentalmente.

Se ha puesto de manifiesto la relación existente entre las constantes de extracción E_{XHBH} y coeficientes de reparto, $k_d(B)$, de las aminas, así como la relación entre n, bas - magnitudes y el número de átomos de carbono de la amina contenida en el par iónico.

Puesto que la extracción de los pares iónicos estudiados se efectúa desde una fase acuosa, se ha estudiado experimentalmente el efecto de pH en la extracción de los complejos aislados, determinando el rango de pH óptimo de extracción a partir de datos experimentales.

Se ha propuesto un método de predicción del pH óptimo de ensayo a partir de las representaciones gráficas de las concentraciones de los iones a diferentes valores de pH, discutiendo las gráficas obtenidas. Los cálculos de las concentraciones de las especies que dan lugar al par iónico extraíble se efectuaron mediante ecuaciones propuestas a tal fin, que tienen en cuenta tanto la disociación como el reparto de colorante y aminas a diferentes valores de pH.

Finalmente, se ha comprobado la concordancia entre el pH óptimo así determinado y el investigado experimentalmente, mediante la extracción de los complejos a diferentes valores de pH.

A través de la discusión de los resultados obtenidos y considerando la información bibliográfica, se llega a las conclusiones que se exponen seguidamente agrupadas por capítulos.

A. Interacción de las aminas con azul de bromotimol en cloroformo.

A.I. El espectro de absorción de los productos originados por la reacción entre el azul de bromotimol y las aminas estudiadas en medio cloroformico muestra siempre una banda de absorción intensa en la región visible, con máximo a 410 nm, que caracteriza al complejo. Esta banda demuestra la existencia del anión monovalente XH^- del azul de bromotimol en el producto aislado, lo que sugiere la transferencia de un protón del colorante a la amina, dando lugar en todos los casos considerados al par iónico constituido por la asociación de dicho anión y la amina protonada estabilizados en el disolvente orgánico.

A.II. El hecho de que la banda de absorción a 410 nm sea común, en forma e intensidad para todos los pares iónicos obtenidos, indica que las fuerzas que mantienen unidos a los iones en los complejos son idénticas para todos ellos y de naturaleza electrostática exclusiva. Por otra parte, la independencia de la banda a 410 nm de la amina contenida en el complejo demuestra que la absorción del par iónico a esa longitud de onda se debe a una transición intramolecular de la especie XH^- del colorante y no a una transición entre las dos especies que forman el complejo, como ocurriría en los complejos de transferencia de carga. Esta banda se ha asignado a la transición $n \rightarrow n^*$ de los grupos carbonílicos del anillo quinóidico de la especie XH^- del azul de bromotimol.

A.III. Todos los complejos obtenidos por reacción en cloroformo presentaron también una banda en la región 270-280 nm coincidente con la del azul de bromotimol en medio orgánico, pero con intensidad dos veces inferior. De este hecho se deduce que la reacción ha tenido lugar a través del grupo fenólico del colorante.

A.IV. La estequiometría de los pares iónicos estudiados, mediante el método de Job, reveló ser 1:1 (colorante:amina) para los complejos de las aminas: atropina, ajmalina, hiosciamina, hon.atropi

na, tropina, bamethan, etilfenilefrina, estriocnina y flurazepan, y 2:1 para belladonina y quinina. La estequiometría se relacionó con el número de nitógenos de estas aminas, y su reactividad con su carácter básico.

A.V. Para las once aminas estudiadas la reacción con azul de bromotimol en medio clorofórmico ha transcurrido con una alta constante de formación, K_f , pudiendo considerarse que un exceso de 1:5 ó 5:1 es suficiente para que el reactivo en defecto quede agotado. Las constantes de formación calculadas en todos los casos fueron del orden de 10^6 litro.mol⁻¹, para los complejos de estequiometría 1:1, y de 10^{11} litro².mol⁻², para los de estequiometría 2:1. Los valores de la constante de estabilidad pusieron de manifiesto que los compuestos amina-azul de bromotimol son complejos y no sales de amina-colorante.

A.VI. Las sales de las aminas consideradas no producen la reacción con azul de bromotimol en cloroformo; en cambio, las mismas aminas en estado básico dan la reacción positiva. Este hecho sugiere que la amina reacciona con el colorante a través de su nitrógeno, como lo demuestra la no reacción de este cuando se encuentra ocupado por un ácido más fuerte que el azul de bromotimol.

A.VII. Las constantes de estabilidad de la reacción amina-azul de bromotimol demostraron ser independientes de la temperatura, entre 10 y 30°C, de lo que se deduce que el cambio entálpico, ΔH , es bastante pequeño.

A.VIII. Las interferencias observadas en la reacción amina-colorante en cloroformo provienen del alcohol que contiene este para su estabilización y del ácido clorhídrico proveniente de su oxidación. La primera da lugar a una reacción paralela coloreada y la segunda impide la reacción por desplazamiento del azul de bromotimol por el ácido clorhídrico.

A.IX. La reacción en cloroformo de las aminas con azul de bromotimol puede utilizarse como un método de valoración de éstas, utilizando un exceso de colorante para agotar la amina y posterior titulación colorimétrica del par iónico formado. El coeficiente de extinción molar del par iónico fué el mismo cualquiera que fuese la amina contenida en el complejo, resultando ser 19.174 litro.mol⁻¹.cm⁻¹ para complejos 1:1. Si la amina es de estequiometría 2:1, el coeficiente de extinción resulta aproximadamente el doble, pues la absorción a 410 nm se debe a la especie XH^- estabilizada como par iónico con la

amina en el disolvente orgánico.

B. Pares iónicos al estado sólido aislados por precipitación en agua.

B.I. El estudio espectroscópico (UV-V) de los 24 sólidos aislados disueltos en cloroformo demostró que son los pares iónicos constituidos por el anión monovalente del azul de bromotimol y las aminas protonadas BH^+ (o B^+ si son bases de amonio cuaternario). Desde el punto de vista espectral se repiten las conclusiones formuladas en A.I., A.II., y A.III., lo que demuestra que los sólidos precipitados son los mismos compuestos que los pares iónicos obtenidos por reacción entre la amina básica y el azul de bromotimol en cloroformo.

B.II. Los coeficientes de extinción molar a 410 nm de los sólidos de estequiometría 1:1 en disolución cloroformica arrojaron un valor de 19.173, siendo idéntico para todos los sólidos estudiados. Por tanto debe considerarse que el coeficiente de extinción del par iónico sólido amina-azul de bromotimol es el mismo cualquiera que sea la amina. Estos resultados concuerdan con las conclusiones obtenidas en la reacción en cloroformo (conclusión A.IX.). El coeficiente de extinción molar del producto sólido belladonina-azul de bromotimol calculado fue de $37.479 \text{ litro} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, lo que se interpretó como estequiometría 2:1 para este sólido. El producto sólido quinina-azul de bromotimol mostró un coeficiente de extinción molar de $30.865 \text{ litro} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, lo que sugirió que es una mezcla de sólidos 1:1 y 2:1 respectivamente.

B.III. El estudio infrarrojo de las aminas, azul de bromotimol, y de los pares iónicos formados por éstos en comprimidos de bromuro potásico ha demostrado que los complejos se caracterizan por una zona de absorción típica entre $2.500-2.800 \text{ cm}^{-1}$. Al ser ésta la zona de absorción de los grupos NH^+ , NH_2^+ , $N-CH_3$ y $N-(CH_3)_2$ se ha interpretado que la amina reacciona a través de su nitrógeno, en concordancia con las conclusiones dadas en el apartado A.VI. Otra zona de absorción de los complejos amina-azul de bromotimol en estado sólido es la localizada a 3.400 cm^{-1} , que también aparece en el espectro IR del azul de bromotimol, pero con intensidad mayor y más aguda. Este hecho indica que la reacción se produce a través de uno de los OH fenólicos del colorante en concordancia con las conclusiones de la espectroscopía ultravioleta (conclusión A.III.).

La desaparición de la banda a 1.200 cm^{-1} en todos los complejos amina-colorante, asignada al éter interno del azul de bromotimol, demuestra la existencia de la especie XH^- en el complejo, en concordancia con las conclusiones de la espectroscopía visible (conclusión A.I.).

C. Distribución de pares iónicos en dos fases.

C.I. Los espectros de absorción V-UV de los pares iónicos de 25 aminas y azul de bromotimol extraídos con cloroformo desde una fase acuosa demostraron ser coincidentes con los espectros correspondientes a los pares iónicos en disolución cloroformica, y con los de los productos de la reacción entre amina y colorante en medio orgánico.

C.II. Cuando la reacción entre amina y colorante se realiza en dos fases, el tiempo de agitación necesario para alcanzar el equilibrio de extracción de los complejos es de un minuto. El método que ha mostrado mejores resultados para la separación de las dos fases después de la extracción de los complejos es la centrifugación. Esta técnica resulta ser rápida y segura, permitiendo la reproductividad de las medidas espectrofotométricas en la fase orgánica.

C.III. Se ha comprobado que el azul de bromotimol reacciona con el catión sodio en la fase acuosa dando lugar a la sal sódica del colorante, extraíble por la fase apolar junto con los complejos amina-azul de bromotimol. Se ha demostrado que esta reacción lateral se retrae con el aumento del pH de la fase acuosa y con el descenso de la concentración de azul de bromotimol y sodio en dicha fase.

C.IV. Los pares iónicos amina ó base amonio cuaternario-azul de bromotimol aislados por extracción con disolvente inmiscible han demostrado ser estables entre 10° y 30°C .

C.V. Las gráficas de calibrado de las aminas, obtenidas mediante titulación fotométrica en dos fases con azul de bromotimol, fueron siempre líneas rectas, demostrándose linealidad entre concentración de aminas en la fase acuosa y absorbancia del par iónico extraído en la fase orgánica. A partir de las pendientes de las rectas se obtuvieron los coeficientes de extinción molar aparentes de

los 25 complejos amina-azul de bromotimol investigados. Estos oscilaron entre 1.400 y 19.100 $\text{litro}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ para 23 de los complejos, todos ellos de estequiometría 1:1. En la extracción de los complejos de quinina y belladonina los valores obtenidos fueron de 22.804 y 38.437 $\text{litro}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, lo que evidenció la extracción simultánea de complejos 1:1 y 2:1.

Se han calculado también los grados de extracción de cada sustancia como complejo 1:1 con azul de bromotimol en cada punto de las curvas de titulación, utilizando el método matemático desarrollado por Schill en base a principios de equilibrio. Los grados de extracción, P , calculados de esta manera, demostraron ser constantes y no depender de la concentración inicial de amina, lo que justificó la linealidad de las titulaciones fotométricas en dos fases.

La concordancia entre el grado de extracción calculado por el método de Schill, en base a principios de equilibrio, y el investigado experimentalmente demostró ser aceptable, lo que significó ser otra confirmación de los principios de equilibrio aplicados.

Las curvas de titulación en dos fases con azul de bromotimol de las aminas estudiadas han demostrado ser un método de valoración sensible y seguro para aminas con diferente grado de extracción.

La valoración de las aminas estudiadas por titulación fotométrica en dos fases con azul de bromotimol puede considerarse una alternativa interesante a los métodos de titulación descritos para las aminas investigadas.

C.VI. Las constantes de extracción o coeficientes de reparto aparentes de los pares iónicos estudiados, en base a principios de equilibrio de asociación de iones en la fase acuosa y extracción del par iónico formado con la fase orgánica, demostraron ser independientes de la concentración de reactivos y del pH de la fase acuosa. Los valores de las constantes de extracción, E_{XHBH} , calculados para 24 complejos de estequiometría 1:1 oscilaron entre los límites $10^{2,23}$ y $10^{11,76}$ $\text{litro}\cdot\text{mol}^{-1}$. En la extracción del complejo belladonina-azul de bromotimol se observó formación simultánea de complejos 1:1 y 2:1, por lo que se puso a punto el método de Schill para el cálculo de las constantes de extracción solapadas que definen los equilibrios de formación-extracción de complejos 1:1 y 2:1. Las constantes de extracción calculadas fueron

$E_{XHBH} = 6,32 \cdot 10^9$ litro. mol^{-1} y $E_{(XH)_2BH_2} = 5,53 \cdot 10^{16}$ litro². mol^{-2} , demostrando ser independientes de la concentración de reactivos y del pH de la fase acuosa.

La constancia encontrada para los valores de E_{XHBH} y $E_{(XH)_2BH_2}$ para los 25 complejos considerados ha demostrado ser una prueba de los principios de equilibrio aplicados.

C.VII. Ha quedado demostrado que existe proporcionalidad entre las constantes de extracción calculadas, Γ_{XHBH} , y el coeficiente de reparto de las aminas, $k_{d(B)}$. En la mayor parte de los casos la relación $\log E_{XHBH}/k_{d(B)}$ fué constante, oscilando entre 4 y 5. También se observó que las constantes de extracción disminuyen con la presencia de grupos alcoholícos, puentes de oxígeno, grupos fenólicos, y grupo N-óxido de las aminas estudiadas. Las constantes de extracción más bajas las registraron las aminas con grupos fenólicos, tales como metaproterenol y fenilefrina, y el óxido de amina escopolamina N-óxido. Valores medios se registraron en los casos de aminas con grupos alcoholícos ó puentes de oxígeno. Los valores más altos se observaron en los casos de aminas que no poseían ningún tipo de grupos polares.

Se ha establecido también que la constante de extracción aumenta con el número de átomos de carbono de la amina contenida en el complejo. Cuando se ha aplicado este criterio a aminas con analogía estructural, se ha observado linealidad entre $\log E_{XHBH}$ y número de átomos de carbono. Así se observó linealidad en los casos de las aminas simpatomiméticas con un grupo fenólico. Igualmente se observó cierta linealidad para las aminas sin grupos alcoholícos ni fenólicos atropamina, tigloidina, bromazepan, flurazepan, y medazepan.

C.VIII. El estudio experimental del pH óptimo de extracción, de los complejos de aminas ó bases de amonio cuaternario-azul de bromotimol de estequiometría 1:1, demostró que no existe un pH óptimo, sino un rango de éste más ó menos amplio dependiendo de la mayor ó menor liposolubilidad de la amina. Los rangos de pH óptimo más altos lo mostraron las aminas con elevados valores de pK_{BH^+} y bajos valores de $k_{d(B)}$ y las bases de amonio cuaternario en rangos que oscilan entre pH 4 y 7. Los rangos de pH óptimo más bajos, aproximadamente entre 3 y 5, los mostraron las aminas con reducidos valores de pK_{BH^+} y altos valores de $k_{d(B)}$.

C.IX. El estudio teórico propuesto para la predicción del pH óptimo de extracción a partir de las propiedades fisicoquímicas de amina y colorante ha demostrado ser aplicable por su concordancia con los rangos de pH óptimo experimentales. Asimismo, se ha demostrado la validez de las ecuaciones planteadas para el cálculo de las concentraciones de las especies reactivas. Consecuentemente, se concluye que es posible predecir el pH óptimo de extracción a partir de las propiedades fisicoquímicas de las aminas y colorante, sin efectuar experiencias con los pares iónicos, mediante el método gráfico de representación de las concentraciones de las especies XH^- y BH^+ , calculadas por las ecuaciones propuestas en este apartado, frente a valores de pH. Este estudio demuestra que las aminas con valores de pK_{BH^+} altos y bajos valores de $k_d(B)$, y las bases de amonio cuaternario arrojan el pH óptimo de 6,4. Dicho valor es el límite de pH óptimo en cualquier extracción con azul de bromotimol y teóricamente no puede ser mayor. Para las sustancias que cumplen estas condiciones, el pH óptimo de reacción no se ve afectado por las concentraciones iniciales de amina y colorante.

Cuando las aminas poseen bajos valores de pK_{BH^+} y altos valores de $k_d(B)$, el pH óptimo de extracción es siempre inferior a 6,4. En estos casos el pH óptimo puede modificarse variando las concentraciones relativas iniciales de amina y colorante llegando a ser como máximo 6,4.

D. Constantes de disociación ácida y coeficientes de reparto de aminas.

D.I. Las valoraciones potenciométricas de diez derivados tropánicos y del clorhidrato de efedrina revelaron una sola disociación, adscrita al Nitrogeno, dada la estructura molecular de estas sustancias. Se obtuvo constancia en los valores de pK_a en cada punto de la titulación potenciométrica, observándose la aplicabilidad de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. En los casos de las aminas tropina, escopolina, y atropina, se calculó el pK_a^T (constante de disociación ácida termodinámica) por aplicación de la ecuación de Debye-Hückel para el cálculo de los coeficientes de actividad. Se obtuvo constancia en los valores de pK_a^T por debajo de fuerza iónica 0,1. También se ha comprobado que dichas constantes termodinámicas no difieren apreciablemente de las calculadas a concentración $10^{-2}M$ de amina sin ajuste de fuerza iónica.

Los valores de pK_a calculados en los once casos referidos estuvieron comprendidos entre 5,73 y 11,00.

Las valoraciones potenciométricas de las aminas simpato-miméticas bamethan, etilfenilefrina, fenilefrina y metaproterenol se efectuaron a fuerza iónica 0,15. En los tres primeros casos se valoraron dos protones, oscilando las constantes de disociación ácida entre 9 y 11. Los valores de pK_a para la amina metaproterenol calculados por el método de Nierbergall fueron $pK_{a1} = 8,88$, $pK_{a2} = 10,28$, y $pK_{a3} = 11,70$.

D.II. Los coeficientes de reparto de las aminas, $k_{d(B)}$, calculados demostraron en los rangos de concentración de los ensayos ser constantes independientes de la cantidad de amina distribuida y del pH de la fase acuosa. En los rangos de concentración experimentales no se observó asociación de aminas en fase acuosa u orgánica. Los valores de los coeficientes de reparto calculados oscilaron entre 0,30 y $4,24 \cdot 10^9$.

Las experiencias de reparto de lobelina y belladonina, sustancias de constantes de disociación desconocidas, aportaron el conocimiento de las siguientes constantes: $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} = 6,02 \cdot 10^{-5}$ para la lobelina y $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} = 2,24 \cdot 10^{-6}$ y $k_{d(B)} \cdot K_{BH^+} \cdot K_{BH_2^{++}} = 5,71 \cdot 10^{-15}$ para la belladonina. El cociente entre estos dos últimos valores da como resultado que $K_{BH_2^{++}} = 2,55 \cdot 10^{-7}$ para la belladonina. Esta última constante no pudo determinarse por métodos clásicos porque la belladonina es insoluble en agua.

Se ha demostrado que la magnitud de los coeficientes de reparto calculados disminuye con la presencia de grupos polares en la estructura molecular de las aminas. Los grupos fenólicos disminuyen ostensiblemente el coeficiente de reparto. En menor cantidad también lo disminuyen los puentes de oxígeno y los grupos alcohólicos. Además se ha observado que el coeficiente de reparto de varias sustancias con analogía estructural aumenta con el número de carbonos de las mismas.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bjerrum, N., Kgt. danske Videbsk. Selsk., 7, 9 (1926).
- (2) Schill, G. and Marsh, M., Svensk Farm. Tidshr., 67, 385 (1963)
- (3) Gupta, V.D. and Cadwallader, D.E., J. Pharm. Sci., 57, 112 (1968).
- (4) Chatten, L.G. and Okamura, K.O., J. Pharm. Sci., 62, 1328 (1973).
- (5) Chang, Z. L. and Papendick, V.E., J. Pharm. Sci., 65, 1543 (1976).
- (6) Thomis, G.N., Anal. Chim. Acta, 14, 11 (1956).
- (7) Thomis, G.N., Anal. Chim. Acta, 14, 457 (1956).
- (8) Thomis, G.N. Anal. Chim. Acta, 16, 201 (1957).
- (9) Hummel, D. "Identification and Analysis of Surface-Active Agents"; Interscience: New York, 1962; Vol. 1.
- (10) Divatia, G.J. and Biles, J.A., J. Pharm. Sci., 50, 916 (1961).
- (11) H., R.L. and Biles, J.A., J. Pharm. Sci., 53, 869 (1964).
- (12) Gupta, V.D. y Cadwallader, D.E., J. Pharm. Sci., 57, 1199 (1968).
- (13) Schill, G., Acta Pharm. Suecica, 2, 13 (1965).
- (14) Schill, G., Moden, R. and Persson, B.A., Acta Pharm. Suecica, 2, 119 (1965).
- (15) Schill, G. and Persson, B.A., Acta Pharm. Suecica, 3, 281 (1966).
- (16) Modin, R. and Shill, G. Acta Pharm. Suecica, 4, 301 (1967).
- (17) Modin, R. and Tilly, A., Acta Pharm. Suecica, 5, 311 (1968).
- (18) Higuchi, T., Michaelis, A., Tan, T. and Hurwitz, A., Anal. Chem., 39, 974 (1967).
- (19) Michaelis, A. and Higuchi, T., J. Pharm. Sci., 58, 201 (1969)

- * (20) Westerlund, D. and Borg, K.O. Acta Pharm. Suecica, 7, 267 (1970).
- (21) Gupta, V.D., J. Pharm. Sci., 60, 1584 (1971).
- (22) Dubost, J.P., Calleter, J.C. and Dallet, P., Bull. Soc. Chim. France I-108 (1978).
- (23) Puttemans, M., Dryon, L., and Massart, D.L., Anal. Chem. Acta, 113, 307 (1980).
- (24) Mohamed, H. Y. and Contwell, F.F., Anal. Chem., 52, 553 (1980).
- * (25) Westerlund, D. and Borg, K.O. Acta Pharm. Suecica, 7, 267 (1970).
- (26) Modin, R. and Bäck, S., Acta Pharm. Suecica, 8, 585 (1971).
- (27) Ballard, C.W., Isaacs, J. and Scott, P.G.W., J. Pharm. Pharmacol., 6, 971 (1954).
- (28) Schill, G. Acta Pharm. Suecica, 1, 169 (1964).
- (29) Modin, R. and Schill, G. Acta Pharm. Suecica, 7, 585 (1970).
- (30) Martin, A. N., Swarbrick, J. Cammarata, A., "Physical Pharmacy" Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. 1973.
- (31) Martin, A.N., "Principios de Fisicoquímica para Farmacia y Biología". Ed. Alhambra. Madrid. 1967.
- (32) Bowman, W.C., Rand, M.J. and West, G.B., Farmacología. Editorial Jims. Barcelona (1970).
- (33) Index Merck, Ninth Edition (1.976).
- (34) Handbook of Chemistry and Physics. Ed. CRC Press Inc. Florida, 1981.
- (35) Florey, K. Analytical Profiles of drug Substances. Vol. 3. Academic Press. London 1974.
- (36) Avery, G.S. "Drug Treatment". Churchill Livingstone 2nd E London 1.980.
- (37) Index Merck, Ninth Edition. páginas 8165, 9452 (1976).

- (38) Mukerjee, P., and Mysels, K.J., J. Am. Chem. Soc., 77, 2937 (1955).
- (39) Helgren, P.F., Theivagt, J. G. and Campbell, D.J., J. Pharm. Sci., 47, 871 (1958).
- (40) Auerbach, M.E., Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 15, 492 (1943).
- (41) Lachmon, L., Kuramoto, R., and Cooper, J., J. Pharm. Sci., 47, 871 (1958).
- (42) Mukerjee, P., Anal. Chem., 28, 870 (1956).
- (43) Axelrod, J., Toxicology, Vol I. Academic Press, New York London, 714 (1960).
- (44) Higuchi, T. and Bodin, J. I. Pharmaceutical Analysis, Interscience, New York-London. 1961, pp. 313-543
- (45) Cross, A.H.I., McLaren, D. and Stevens, S.G.E., J. Pharm. Pharmacol. 11, 103 T (1959).
- (46) Schill, G., Anal. Chim. Acta, 21, 341 (1959)
- (47) Horioka, M., J. Pharm. Soc. Japan, 77, 200, 206 (1957).
- (48) Gettln, R.O. and Sunshine, F., Anal. Chem. 23, 779 (1951).
- (49) Woods, L.A., Cochin, J., Fornefeld, E.G. and Seevers, M.H., J. Pharmacol. Expte. Therap. 111, 64 (1954).
- (50) Hänssler, A. and Hajdu, P., Arzneimittel-Forsch, 12, 411 (1962).
- (51) Helgren, P.F., Theivagt, J. G. and Campbell, D.J., J. Am. Pharm. Assoc. 46, 638 (1957).
- (52) Kotionis, A.Z., Arzneimittel-Forsch, 11, 108 (1961).
- (53) Schill, G. and Agren, A. Svensk Farm. Tidskr., 56, 55 (1952).
- (54) Reiss, R. Arzneimittel-Forsch, 6, 77 (1956)
- (55) Haddock, L. A. and Evers. Quart, J. Pharm. Pharmacol. 4, 314 (1931).
- (56) Levine, J., J. Assoc. Offic. Agr. Chemists, 44, 285 (1961).

- (57) Högfeldt, E. and Fredlund. Acta Chem. Scand., 18, 543, (1964).
- (58) Allen, R.A., J. Phys. Chem. 60, 943 (1956)
- (59) Clifford, W.E. and Irving. Anal. Chem. Acta., 31, 1 (1964).
- (60) Gustavii, R., Acta. Pharm. Suecica, 4, 233 (1967).
- (61) Borg, K.O. and Schill, G. Acta Pharm. Suecica, 5, 323 (1968).
- (62) Higuchi, T. and Kato, K., J. Pharm. Sci., 55, 1080 (1966).
- (63) Borg, K.O. Modin, R. and Schill, G. Acta Pharm. Suecica, 5, 299-310 (1968).
- (64) Persson, B.A. Acta Pharm. Suecica, 4, 233 (1967).
- (65) Borg, O.K. Acta Pharm. Suecica, 6, 425, (1969).
- (66) Westerlund, D. Acta Pharm. Suecica, 11, 581-594 (1974).
- (67) Persson, B.A., Acta Pharm. Suecica, 7, 337-342 (1970)
- (68) Nyberg, L., J. Pharm. Pharmc., 22, 500-506 (1970).
- (69) Watson, J.R., Matsui, F. and Frech, W.N. J. Pharm. Sci., 59, 391 (1970).
- (70) Persson, B.A. Acta Pharm. Suecica, 8, 217-228 (1971).
- (71) Matsui, F. and French, W.N., J. Pharm. Sci., 60, 287 (1971).
- (72) Borg, K.O. Acta Pharm. Suecica, 8, 1, (1971).
- (73) Westerlund, D. Borg, K.O. and Lagerström, P.O. Acta Pharm. Suecica, 9, 47 (1972).
- (74) Garret, E.R. and Tsan, J. Pharm. Sci. 61, 1407 (1972).
- (75) Shenoy, B.B. and Gupta, V.D., J. Pharm. Sci., 62, 802 (1973).
- (76) Gupta, V.D. and Herman, H.B., J. Pharm. Sci., 62, 311 (1973).

- (77) El-Masry, S. and Khalil, S.A.H., J. Pharm. Sci., 62, 1332 (1973).
- (78) El-Masry, S. and Khalil, S.A.H., J. Pharm. Sci., 65, 614 (1976).
- (79) Girgis, E.H., Gad, Z., y Maram M. J. Pharm. Sci., 63, 1764 (1974).
- (80) Tilly, A. Acta Pharm. Suecica, 12, 89 (1975).
- (81) Modin, R. and Schill, G. Talanta, 22, 1017 (1975).
- (82) Cho, M. J. and Schnabel, J. Pharm. Sci., 64, 1894 (1975).
- (83) Hom, F.S. and Ebert, W., J. Pharm. Sci., 66, 710 (1977).
- (84) Mayer, V. Coordination Chemistry Reviews, 21, 159 (1976).
- (85) Lowry, J.B., J. Pharm. Sci., 68, 110 (1979).
- (86) Fuoss, R.M. and Kraus, C.A., J. Am. Chem. Soc., 55, 476 (1933).
- (87) Denison, J.T. and Ramsey, J.B., J. Am. Chem. Soc., 77, 2615 (1955).
- (88) Inami, Y.H., Bodeusch, H.K. and Ramsey, H.B., J. Am. Chem. Soc., 83, 4745 (1961).
- (89) Gilkerson, W.R., J. Chem. Phys., 25, 1199 (1956).
- (90) Kirkwood, J.G., J. Chem. Phys., 18, 380 (1950).
- (91) Accoscina, F., D'Aprano, A. and Fuoss, R.M., J. Am. Chem. Soc., 81, 1058 (1959).
- (92) Grun 'd, E. and Price, E., J. Am. Chem. Soc. 86, 4517 (1964).
- (93) Noyes, R.M., J. Am. Chem. Soc., 84, 513 (1962).
- (94) Kay, R.L., Zawoyski, C. and Fennell-Evans, D., J. Phys. Chem., 69, 4208 (1965).
- (95) Kay, R.L. and Fennel-Evans, J. Phys. Chem., 69, 4216 (1965).
- (96) Szwarc, M. Ions and Ion Pairs in Organic Reactions, Volu men I. John Wiley & Sons, Ed. New York. 1972.
- (97) Grison, E., Eriks, K. and Vries, J.L., Act. Cryst., 3, 290 (1950).

- (98) Sadek, H. and Fuoss, R.M., J. Am. Chem. Soc., 76, 5897 (1954).
- (99) Winstein, S., Clippinger, E., Fainberg, A.H. and Robinson, G.C., J. Am. Chem. Soc., 76, 2597 (1954).
- (100) Albert, A. and Serjeant, E.P. "The Determination of Ionization Constants" 2^a Ed., Chapman and Hall Ltd. London (1971).
- (101) Daniels, F. and Alberty, R. "Fisicoquímica" 1^a Ed. española, Ed. Continental, S.A. México (1963).
- (102) López Lucena, J., "Estudio de la disociación ácida del 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(N-isopropilamino)etanol por espectrofluorimetría. Tesina. Granada, 1981.
- (103) Gutierrez, P. "Estudio de complejos de derivados de hidroxifenil-aminoetanol con Cu(II)" Tesis Doctoral. Granada 1976.
- (104) Gómez Martínez, C. "Constantes de macro y microdisociación de derivados de hidroxifenilaminoetanol" Tesina. Granada 1977.
- (105) Quintero, B. "Estudio cinético de dos procesos de hidrólisis de los derivados acetilados del 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol. Tesis Doctoral. Granada, 1981.
- (106) Niebergall, P.I., Roger, Schnaare, L. and Sugita, E.T. J. Pharm. Sci., 62 (4) 656-659 (1973).
- (107) Litchinsky, D. Purdil, N, Thomson, M.B. and White, W.D., Anal. Chem., 41, 1726 (1969).
- (108) Sánchez González, M. y Thomas Gómez, J., Cien. & Ind. Farm., 9, 147 (1977).
- (109) Niebergall, P. J., Schnaare, L. and Sugita, E.T., J. Pharm. Sci., 60, 1393 (1971).
- (110) Kolthoff, I.M. "Análisis Químico cuantitativo". Traducción de la 4^a ed. inglesa (1972) Ed. Nigar, S.R. Buenos Aires.
- (111) Glasstone, S. "Tratado de química Física". Agilar Ed. Madrid (1968).
- (112) Diaz, M. y Roig, A. "Química Física". Alhambra Ed. Madrid (1975).

- (98) Sadek, H. and Fuoss, R.M., J. Am. Chem. Soc., 76, 5897 (1954).
- (99) Winstein, S., Clippinger, E., Fainberg, A.H. and Robinson, G.C., J. Am. Chem. Soc., 76, 2597 (1954).
- (100) Albert, A. and Serjeant, E.P. "The Determination of Ionization Constants" 2^a Ed., Chapman and Hall Ltd. London (1971).
- (101) Daniels, F. and Alberty, R. "Fisicoquímica" 1^a Ed. española, Ed. Continental, S.A. México (1963).
- (102) López Lucena, J., "Estudio de la disociación ácida del 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(N-isopropilaminoetanol) por espectrofluorimetría. Tesina. Granada, 1981.
- (103) Gutierrez, P. "Estudio de complejos de derivados de hidroxifenil-aminoetanol con Cu(II)" Tesis Doctoral. Granada 1976.
- (104) Gómez Martínez, C. "Constantes de macro y microdisociación de derivados de hidroxifenilaminoetanol" Tesina. Granada 1977.
- (105) Quintero, B. "Estudio cinético de dos procesos de hidrólisis de los derivados acetilados del 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol. Tesis Doctoral. Granada, 1981.
- (106) Niebergall, P.I., Roger, Schnaare, L. and Sugita, E.T. J. Pharm. Sci., 62 (4) 656-659 (1973).
- (107) Litchinsky, D. Purdil, N, Thomson, M.B. and White, W.D., Anal. Chem., 41, 1726 (1969).
- (108) Sánchez González, M. y Thomas Gómez, J., Cien. & Ind. Farm., 9, 147 (1977).
- (109) Niebergall, P. J., Schnaare, L. and Sugita, E. T., J. Pharm. Sci., 60, 1393 (1971).
- (110) Kolthoff, I.M. "Análisis Químico cuantitativo". Traducción de la 4^a ed. inglesa (1972) Ed. Nigar, S.R. Buenos Aires.
- (111) Glasstone, S. "Tratado de química Física". Agilar Ed. Madrid (1968).
- (112) Diaz, M. y Roig, A. "Química Física". Alhambra Ed. Madrid (1975).

- (113) Bányai, E., in "Indicators" *Internacional Series of Monographs in Analytical Chemistry*, Vol. 51. Ed. Edmund Bishop. Pergamon Press. Oxford, 1972. pág. 65.
- (114) Gupta, V.D. and Cadwallader, D.E., *J. Pharm. Sci.*, 57, 2140 (1968).
- (115) Schill, G. *Acta Pharm. Suecica*, 1, 101 (1964).
- (116) Kolthoff, I. M., *Säure-Basen-Indicatorem*, Springer Verlag, Berlin, 287(1932).
- (117) Guss, L. S. and Kolthoff, I. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 249 (1940).
- (118) Critchfield, F. E. and Johnson, J. B., *Anal. Chem.* 30, 1247 (1958).
- (119) Masi, J. F. and Knight, S. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 67,
- (120) Orndorff, W. R. and Cornwell, R. T. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 981 (1926).
- (121) Kolthoff, I. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 973 (1935)
- (122) Butler, M. J., Smith, G. F. and Andrieth, L. F., *Ind. Eng. Chem. Anal.*, Ed., 10, 690 (1938).
- (123) Madeon, D. M. and Hetzer, H. B., *J. Research Natl. Bur. Standards*, 54, 309 (1955).
- (124) Kemble, A. R. and Macpherson, H. T., *Nature*, 170, 664 (1952).
- (125) Reilley, C. N. and Sawyer, D. T., "Experiments for Instrumental Methods", McGraw-Hill, New York, 153 (1961).
- (126) Gupta, V. D. and Reed, J. B., *J. Pharm. Sci.*, 59, 1683 (1970).
- (127) Rao, C. N. R. "Espectroscopía Ultravioleta y Visible" Alhambra Ed. Madrid, 1970.
- (128) Kraus, C. A., *J. Phys. Chem.*, 60, 129 (1956).
- (129) Job, P., *Ann. Chem.*, 9, 113 (1928).
- (130) Leffler, E. B., Spencer, P. M. and Burger, A., *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2611 (1951).
- (131) Schoorl, N., *Pharm. Weekbl*, 76, 1497 (1939).
- (132) Lordi, N. G. and Christian, J. E., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 45, 300 (1956).

- (133) Barrow, G.M. "Química Física". Reverté Ed. Barcelona (1968).
- (134) Armstrong, J. and Barlow, R.B., Bor. J. Pharmace, 57, 501 (1976).
- (135) Kisbye, J., Dansk Tidsskr., 32, 189 (1958).
- (136) Fieser, L.F. and Fieser, M. "Química Orgánica Superior" ed. Grijalbo, S.A., Barcelona, 1966.
- (137) Schill, G., Acta Pharm. Suecica, 2, 99 (1965).
- (138) Hildebrand, J.H. and Scott, R.L. "The Solubility of Nonelectrolytes, Reinhold Publishing Co., New York, 1950.
- (139) Savic, M. Bulletin de la Societe Chimique, 195 1098 (1960).
- (140) Brode, W.R., J. Am. Chem. Soc., 46, 581 (1924).
- (141) Goodman and Gilman's. "The Pharmacological Bases of Therapeutics". Sixth Edition. Ed. MacMillan Publishing Co., Inc. New York (1980).
- (142) Kolthoff, I.M. and Philip, J.E., Treatise on Analytical Chemistry. 2nd Ed. Part 1. Vol.2. page 239-440. John Wiley & Sons. New York (1979).
- (143) Selles E., Farmacia Galénica Especial. Departamento de Farmacia Galénica Ed. Granada (1977).
- (144) Thompson, W.E., Warrem, M.J., Eisdorfer, I.B., and Zarembo, J.E., J. Pharm. Sci., 12, 1819(1965).
- (145) Bellamy, L.J. The Infrared Spectra of Complex Molecules. Volume one. Third Edition. Chapman and Hall Ed. London (1975).
- (146) Christophers, S.R. Ann. Trop. Med. Parasitol., 31, 43(1937).
- (147) Richardson, E.A. and Stern, K.M., J. Am. Chem. Soc., 82, 1296 (1960).
- (148) Ringbom A., J. Chem. Educ., 25, 282 (1958).
- (149) Ringbom A. and Still E., Finska Kemistsamfundets Medd, 69, 17(1960).
- (150) Clavera, J. y Thomas, J. Curso de Técnica de las Medidas Físicas y Fisicoquímicas. Pr. Ed. Granada. 1966.