

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL IÓN Cu(II) Y
LA FOSFOMICINA (ÁCIDO L - (cis) 1,2
EPOXIPROPILFOSFÓNICO) EN SUS FORMAS EPÓXIDO Y
GLICOL.

EVA ROMÁ SÁNCHEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 12 de Maig de 1988 davant un tribunal format per:

- D. José Luis Moreno Frigols
- D. Horacio Jiménez Calisalvo
- D. Jorge Peidró Martínez
- D^a. Rosa M^a Ortiz Barberá
- D^a. Lourdes Perelló Gandía

Va ser dirigida per:

D. Horacio Jiménez Calisalvo

D. Jorge Peidró Martínez

©Copyright: Servei de Publicacions
Eva Romá Sánchez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-5896-1

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
Facultad de Farmacia



Estudio de la interacción entre el ión Cu(II)
y la Fosfomicina (ácido L-(cis) 1,2
epoxipropilfosfónico) en sus formas
epóxido y glicol.

TESIS DE LICENCIATURA

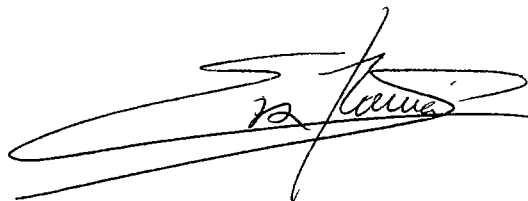
PRESENTADA POR:

EVA ROMA SANCHEZ

Valencia, Abril 1988

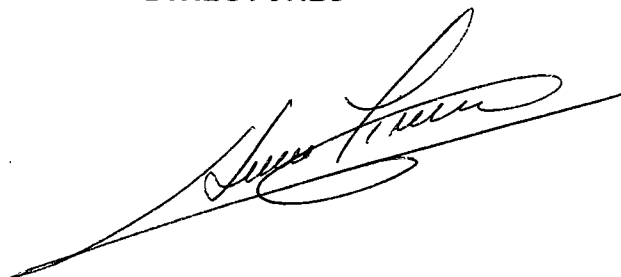
Estudio de la interacción entre el ión Cu(II) y la Fosfomicina
(ácido L-(cis) 1,2 epoxipropilfosfónico) en sus formas epóxido
y glicol.

**Memoria para optar al grado de
Licenciada en Farmacia**

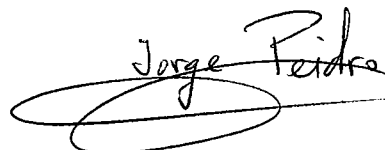


Eva Romá Sánchez

DIRECTORES



Dr. D. Horacio Jiménez Calisalvo



Dr. D. Jorge Peidro Martínez

Valencia, Abril 1988

D. HORACIO JIMENEZ CALISALVO , DOCTOR EN FARMACIA , Y
D. JORGE PEIDRO MARTINEZ, DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA
INORGANICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD
DE VALENCIA.

CERTIFICAN : Que la presente Tesina elaborada por Eva Romá
Sánchez titulada " ESTUDIO DE LA INTERACCION ENTRE EL
ION CU (II) Y LA FOSFOMICINA (ACIDO L-(CIS) 1,2
EPOXIPROPILFOSFONICO) EN SUS FORMAS EPOXIDO Y
GLICOL", ha sido realizada bajo su dirección en este
Departamento, durante el curso 1987 - 88.

Y para que conste a los efectos oportunos
expedimos el presente en Valencia, a 25 de Abril de 1988.

Jorge Peidro 



Deseo expresar mi mas sincero agradecimiento, a los Doctores D. Horacio Jiménez Calisalvo, y D. Jorge Peidro Martínez por su continua ayuda y asesoramiento en el presente trabajo.

También quiero expresar mi gratitud, a todos los compañeros y profesores del Departamento de Química Inorgánica, así como al Departamento de Física, por la ayuda recibida en todo momento para concluir esta memoria.

Agradecer al Dr. Miguel Julve y al Dr. J.V. Folgado, Profesores del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias Químicas, las facilidades ofrecidas para la determinación de momentos magnéticos y espectros r.s.e.

Así mismo, agradezco a Mario Molina Muñoz su interés y la colaboración prestada desinteresadamente y, especialmente a Amparo Soria Aledo su paciencia y apoyo incondicional demostrado continuamente.

Por último, deseo agradecer a mi familia, sobre todo a mis padres, y a mis amigos, la ayuda y comprensión manifestada en todo momento.

**A mi familia
y a mis amigos**

Indice

Introducción	-----	1
I. Antecedentes bibliográficos	-----	4
II. Reactivos y técnicas analíticas	-----	18
II.1. <u>Reactivos</u>	-----	18
II.2. <u>Técnicas analíticas</u>	-----	18
II.2.1. Determinación de cobre	-----	18
II.2.2. Determinación de sodio	-----	19
II.2.3. Determinación de C y H	-----	20
II.2.4. Determinación de Fosfomicina	-----	20
II.3. <u>Técnicas de caracterización de compuestos</u>	-----	21
II.3.1. Potenciometrias	-----	21
II.3.2. Espectros Infrarrojo	-----	22
II.3.3. Espectros UV-Visible	-----	22
II.3.4. Medidas de susceptibilidad magnética	-----	23
II.3.5. Espectros de resonancia spín electrónicos	-----	26
III. Estudio de la Fosfomicina	-----	27
III.1. <u>Propiedades</u>	-----	27
III.2. <u>Valoración potenciométrica de la Fosfomicina</u>	-----	29
III.2.1. Resultados	-----	29
III.2.2. Interpretación	-----	29
III.3. <u>Espectro UV-VIS de la Fosfomicina</u>	-----	30

III.4. <u>Espectros IR de la Fosfomicina epóxido y glicol</u>	30
III.4.1. Espectro de la Fosfomicina epóxido	30
III.4.2. Espectro de la Fosfomicina glicol	31
III.5. <u>Cálculo de las constantes K_{a1} y K_{a2} de la Fosfomicina</u>	33

IV. Estudio de la interacción entre la Fosfomicina y el cobre en disolución acuosa ----- 35

IV.1. <u>Potenciometrías: Formación de las especies obtenidas entre la Fosfomicina glicol y el ión Cu^{++}</u>	35
IV.1.1. Ensayos previos	35
IV.1.2. Valoraciones potenciométricas	37
IV.1.2.1. Valoraciones potenciométricas manteniendo constante la concentración de $\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2$	37
IV.1.2.1.1. Resultados	37
IV.1.2.1.2. Interpretación	39
IV.1.2.2. Valoraciones potenciométricas manteniendo constante la concentración de $\text{Cu}(\text{II})$	41
IV.1.2.2.1. Resultados	41
IV.1.2.2.2. Interpretación	42
IV.2. <u>Estudio espectrofotométrico de la interacción entre la Fosfomicina y el $\text{Cu}(\text{II})$</u>	45
IV.2.1. Variación del espectro UV-VIS en función del pH	45
IV.2.2. Determinación del número de especies	46
IV.3. <u>Cálculo de constantes</u>	48
IV.3.1. Introducción	48

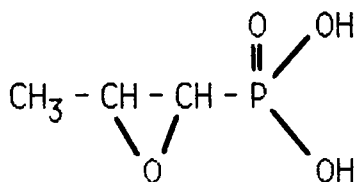
IV.3.2. Determinación de las constantes correspondientes a los equilibrios que intervienen en la formación del complejo	50
IV.3.3. Cálculo de la constante de acidez K_{a3} del OH glicólico de la Fosfomicina	52
V. Propiedades del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$	58
V.1. <u>Síntesis y caracterización de las especies</u>	58
V.1.1. Síntesis del complejo	58
V.1.2. Análisis del complejo	58
V.2. <u>Espectro IR del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$</u>	60
V.3. <u>Espectros electrónicos</u>	61
V.3.1. Introducción	61
V.3.2. Espectro electrónico del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$	64
V.4. <u>Propiedades magnéticas</u>	64
V.4.1. Introducción	64
V.4.2. Medida de la susceptibilidad magnética del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$	65
V.5. <u>Espectro de resonancia de espín electrónico (r.s.e.) del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$</u>	66
VI. Conclusiones	67
VII. Bibliografía	69
Apéndice	76

Introducción

Introducción

El trabajo que constituye esta tesina, se ha realizado siguiendo la línea de investigación del departamento de Química Inorgánica, referente al estudio de los complejos que forma el ión Cu^{++} y otros iones divalentes, con medicamentos que actúan como ligandos ^{1,2,3}, los cuales, es bien conocido ⁴, pueden aportar una mejora en las propiedades farmacológicas, o en los efectos secundarios adversos que posea el ligando.

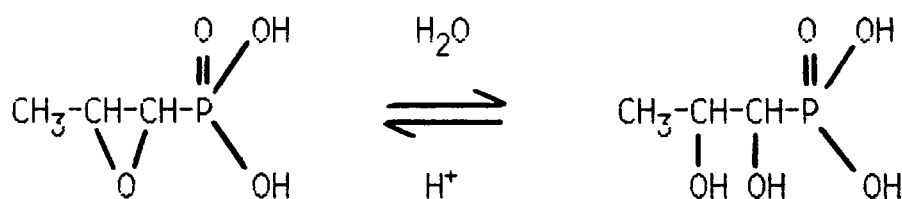
En nuestro caso, hemos utilizado la Fosfomicina como ligando y el Cu(II) como catión, debido a que la Fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro, en cuya estructura aparece un P unido directamente al C de la cadena orgánica:



Se utiliza en numerosos casos de infecciones urinarias, y en la actualidad se realizan estudios sobre su posible utilidad en enfermos inmunodepresivos (SIDA). Presenta el inconveniente de poseer una eliminación muy rápida, por lo que su permanencia en el organismo es corta, teniendo que administrar las dosis en intervalos de tiempo pequeños para mantener niveles eficaces en plasma. Pensamos pues, que la interacción de la Fosfomicina con el Cu(II) podría, además de potenciar las propiedades antibióticas debido a la acción antiséptica del ión Cu^{++} ,

originar un complejo con el que sea posible retardar la acción del antibiótico, disminuyendo por tanto, la velocidad de eliminación del medicamento.

No solo nos interesa conocer la interacción Fosfomicina-Cu(II), sino también el comportamiento del Cu(II) con el derivado glicólico de la Fosfomicina, que como indica la bibliografía ⁵ no es activo farmacológicamente :



Epóxido

Glicol

El hecho de que la acción farmacológica de la Fosfomicina esté centrada en la existencia del grupo epóxido, nos permite plantear la posibilidad de obtener un ciclo entre los grupos OH del glicol y el ión Cu⁺⁺, el cuál proporcionase actividad a dicha forma glicólica.

De cualquier forma, un estudio de la interacción entre la Fosfomicina, en cualquiera de sus formas epóxido o glicol, e iones tales como Cu⁺⁺, Fe³⁺, Zn⁺⁺, Mg⁺⁺, podría aportar un mayor conocimiento en cuanto a la bioinorgánica de este ligando, así como en lo referente a su metabolismo, y además, en el conocimiento de los efectos antagonistas que pueden producir algunos cationes divalentes (entre ellos el Cu) sobre

determinados antibióticos ⁶.

Puesto que el trabajo así planteado, requiere un estudio tanto de aspectos químicos como de ensayos " in vivo ", la finalidad de esta tesina es abordar inicialmente lo referido a la química de dicha interacción.

Por tanto, los objetivos que nos hemos propuesto en el presente trabajo son los que se indican a continuación :

- 1) Caracterizar las especies formadas entre la Fosfomicina (epóxido y glicol) y el ión Cu^{++} , así como realizar un estudio de las constantes de estabilidad de dichas especies.
- 2) Obtener complejos en estado sólido, y realizar un estudio de aquellas propiedades que nos puedan aportar datos sobre su estructura.
- 3) Determinar la constante de acidez K_{a3} del OH glicólico de la Fosfomicina, que no aparece recogida en la bibliografía.

I. Antecedentes bibliográficos

I. Antecedentes bibliográficos

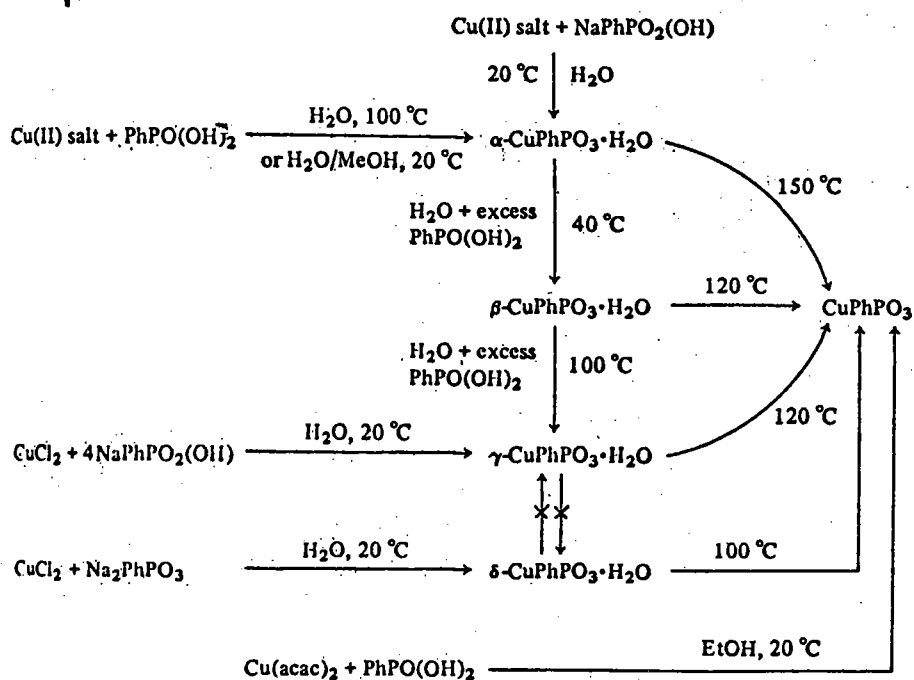
Son muy escasos los trabajos en los que se estudia la interacción de la Fosfomicina con iones metálicos, en cambio, lo que ha sido objeto de estudio, es la obtención de sales de Fosfomicina con cationes orgánicos como feniletilamonio, aunque con el fin de sintetizar un compuesto soluble y fácilmente cristalizable, que permita la determinación de su estructura por Rayos X, tal como describe C. von Carstenn ⁷.

D. Cunningham y col. ⁸ analizan el comportamiento de metales divalentes, entre ellos el Cu(II), con ácidos fosfónicos y sus sales, en los cuales el P se une al C de la cadena orgánica a través de un oxígeno. En estas condiciones se obtienen compuestos de estequiometría $\text{CuR} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (dónde R es el ácido fosfónico PhPO_3), realizándose en todos los casos un estudio del polimorfismo que poseen, debido a la presencia de una molécula de H_2O en su estructura.

Así, se observa la formación de una serie isomórfica constituida por 4 compuestos monohidratados y uno anhidro, los cuales pueden obtenerse sucesivamente en determinadas condiciones, como se indica en la figura 1.

Las estructuras sugeridas mediante el estudio de algunas propiedades : momento magnético (μ_{eff}), espectros de reflectancia difusa (RD) e infrarrojo (IR), indican que el metal se une a través de los oxígenos del grupo fosfonio, en un entorno octaédrico (en los hidratados) alrededor del ión metálico, y no formando polímeros.

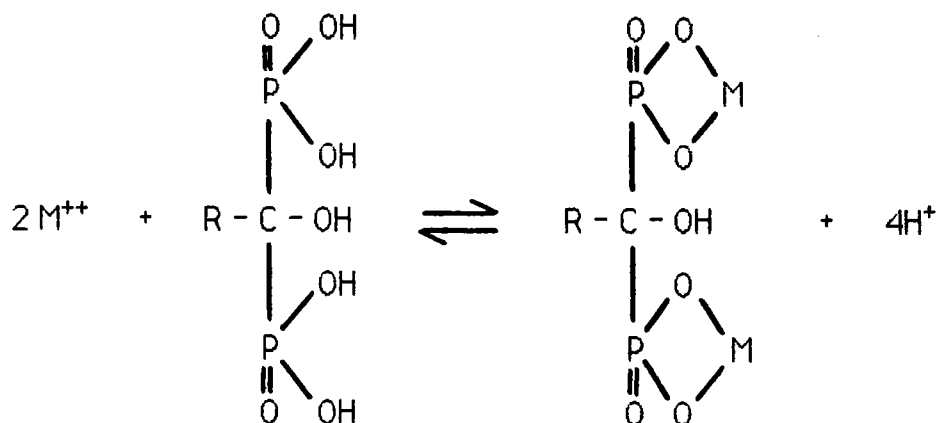
Figura 1



Existe mayor número de trabajos dedicados al estudio de compuestos de Cu(II) y otros iones, especialmente divalentes, con derivados organofosfónicos, donde el P se une directamente al C orgánico. D. M. Puri y colaboradores ⁹, sintetizan y aíslan compuestos del ácido 1-hidroxietilidendifosfónico (HEDP) con iones divalentes, como en el caso del Cu(II), a partir del cuál obtienen un complejo de estequiometría Cu/L = 2 : Cu₂L 4H₂O donde L representa el ácido HEDP. Realizado un estudio de sus propiedades : espectros electrónicos y μ_{eff} , se llega a la conclusión de que la banda ancha existente de 28990 a 14290 cm⁻¹, corresponde probablemente a una banda de transferencia de carga, mientras que el valor de μ_{eff} , anormalmente bajo para un compuesto de Cu(II), puede ser debido a una interacción Cu - Cu directa ó a través de

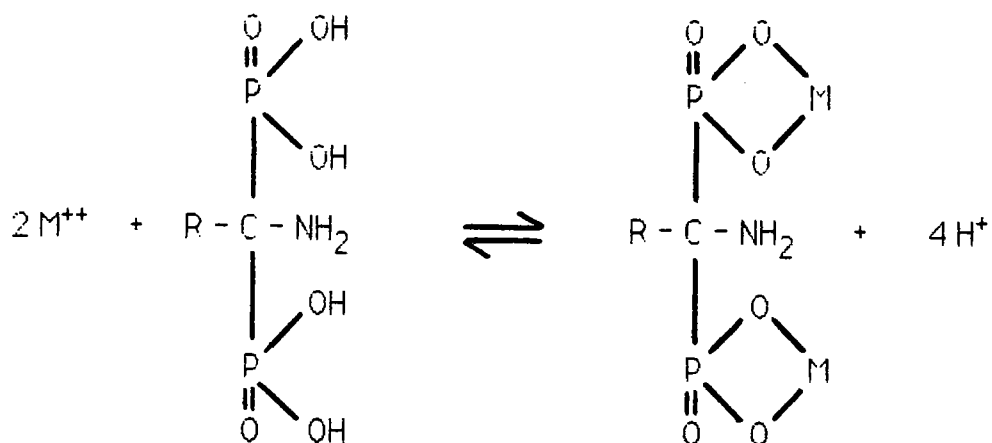
puentes OH.

La reacción puede esquematizarse :



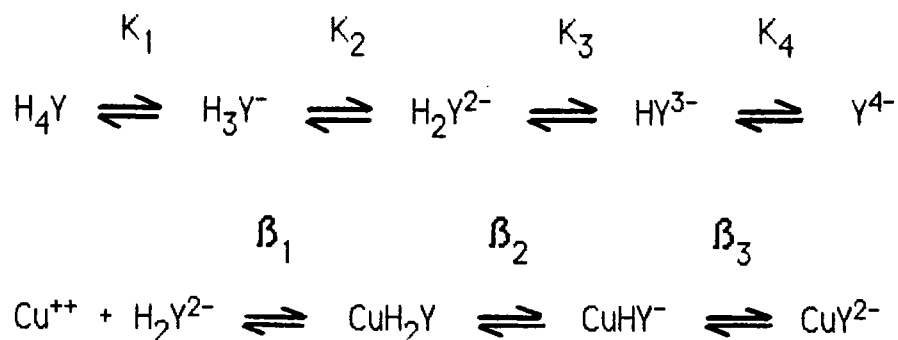
no participando el grupo hidroxilo en el enlace con el metal.

B. V. Rao y col. ¹⁰, estudian la formación de complejos entre el Cu(II) y otros metales también divalentes, con derivados organofosfónicos que poseen grupos NH₂ en su molécula, además de los grupos OH fosfónicos, obteniendo compuestos de estequiometría Cu₂L 2 H₂O, siendo L el ácido 1-aminoetilidendifosfónico (AEDP) ó el ácido 1-aminobenzilidendifosfónico (ABDP), que se comportan como ácidos tetrapróticos, y cuya reacción de formación se puede resumir de la siguiente forma :

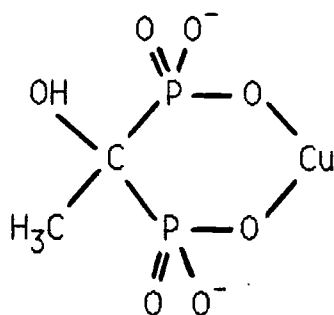


no participando el grupo NH_2 en el enlace con el metal, igual que ocurría con el hidroxilo en el caso anterior, siendo los grupos OH del ácido fosfónico quienes participan en dicho enlace. En este trabajo se determina la posible estructura de los complejos, basándose en estudios de espectros IR y RD, μ_{eff} , así como análisis térmico diferencial, en los cuales se observan valores de μ_{eff} anormalmente bajos para una configuración d^9 : 1.45 y 1.32 M.B. respectivamente, y la existencia de una banda a 13160 cm^{-1} atribuida a la transición ${}^2\text{T}_{2g} \leftarrow {}^2\text{E}_g$ que se produce en el caso de compuestos con una geometría hexacoordinada.

H. Wada ¹¹ estudia la formación en disolución acuosa de complejos de Cu(II) con ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, que se comportan como ácidos tetrapróticos H_4Y . A través de métodos potenciométricos, han sido determinadas las constantes sucesivas de acidez del ligando, así como, utilizando un electrodo selectivo de Cu(II) , las constantes de estabilidad de los complejos obtenidos según se indica en el esquema siguiente:



siendo las β sucesivas 4.80, 7.47 y 11.84 respectivamente, indicando la gran estabilidad de estos complejos, debido a la posibilidad de formar con el Cu(II) anillos de 6 miembros muy estables :



Se pueden encontrar dichas especies según la zona de pH que se considere, y tampoco en este caso el grupo hidroxilo participa en el enlace L - Cu.

En trabajos más recientes, B. V. Rao y col.¹² estudian la formación de complejos entre el ácido 1,3-diaminopropano-1,1,3,3-tetrafosfónico H_8L (DAPTP), y metales tanto di- como tri-valentes (incluyéndose el Cu), obteniendo polímeros de estequiometría $\text{M}_4\text{LxH}_2\text{O}$ ó $\text{M}_2\text{H}_4\text{LxH}_2\text{O}$. Realizan, en concreto, un estudio de los valores de μ_{eff} para los distintos complejos, llegando a la conclusión de que la variación del momento magnético en

función de la temperatura, así como los valores anormalmente bajos del mismo, puede ser indicativo de una interacción antiferromagnética Cu-Cu, producida por la condensación de moléculas que originan polímeros.

G. P. Vishnevskaya y col.¹³ analizan los espectros ESR de complejos entre el ión Cu^{++} y el ácido hidroxietildifosfónico H_5L , obteniendo diferentes tipos de compuestos en función de la zona de pH considerada, y según la presencia de un exceso ó un defecto de ligando.

En el caso de existir una concentración de ligando en exceso, los complejos formados son los indicados a continuación :

$\text{Cu}_2(\text{H}_3\text{L})_2$	pH = 1-2
$[\text{Cu}(\text{H}_3\text{L})_2]^{2-}$	pH = 1-5.5
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^+$ ó $\text{Cu}_2(\text{HL})$	pH = 6-6
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})_2]^{4-}$	pH = 6-9
$[\text{Cu}(\text{HL})_2]^{6-}$	pH = 10-12
$[\text{CuL}_2]^{8-}$	pH = 11.5

mientras que si el ligando está presente en defecto, los complejos obtenidos son :

$\text{Cu}(\text{H}_3\text{L})$ y $[\text{Cu}_2(\text{H}_3\text{L})]^{2+}$	Región de pH ácida
$[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})]^-$ y $[\text{Cu}(\text{HL})]^{2-}$	Región neutra
$[\text{Cu}_2(\text{H}_2\text{L})]^+$ ó $\text{Cu}_2(\text{HL})$	Región débilmente básica

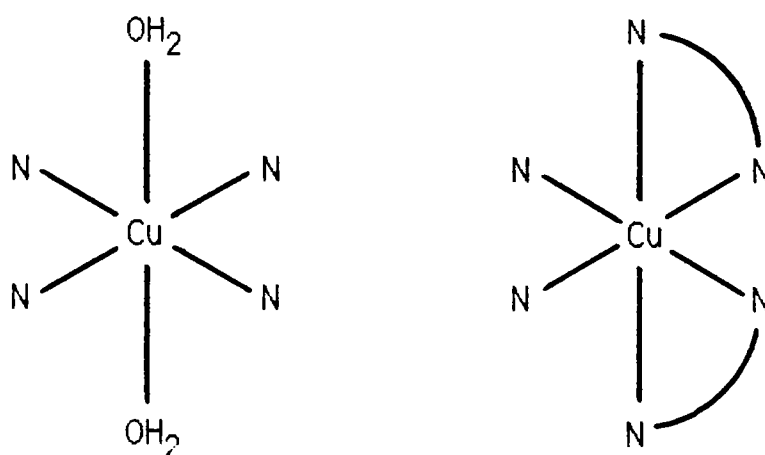
En todos los casos, excepto para pH fuertemente básicos, se origina el complejo, estando el ligando parcialmente desprotonado, produciéndose a pH ácidos la desprotonación del grupo hidroxilo.

Por último, I. Labadi y col.¹⁴ estudian la interacción entre un glicol : etilenglicol, y el sulfato de Cu(II) , sintetizando complejos del tipo $\text{CuGl}_2(\text{H}_2\text{O})_2 \text{SO}_4$, en los cuáles el Cu(II) se encuentra unido al grupo OH glicólico no desprotonado.

Aunque en cualquier texto de Química Inorgánica se pueden encontrar referencias sobre la química de coordinación del Cu(II) ¹⁵, consideramos de interés resaltar aquí, algunas de sus características principales.

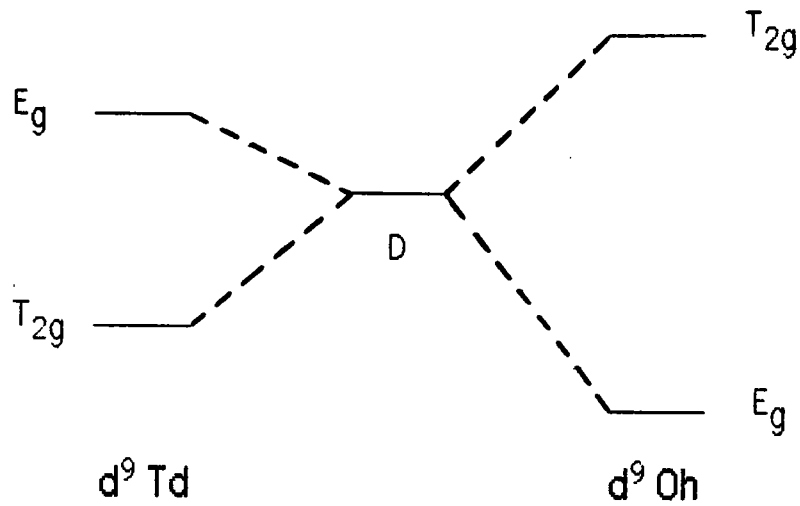
El estado de oxidación estable es el ión Cu^{++} . Pertenece a los denominados elementos de transición, por lo que presenta una configuración electrónica $3d^9$. Posee propiedades paramagnéticas debido a la existencia de un subnivel d vacío, y es un ión normalmente coloreado, lo que permite obtener datos experimentales, que indiquen la posible estructura de sus complejos. La estereoquímica del ión Cu^{++} se caracteriza por presentar índice de coordinación 4 tetraédrico y cuadrado plano, índice de coordinación 5 y 6, siendo los más frecuentes : IC = 4 tetraédrico y IC = 6 octaédrico, que tienden a estructuras distorsionadas debido al conocido efecto Jahn-Teller, el cuál provoca una elongación generalmente a lo largo del eje Z. Este efecto, sin embargo, es atenuado por la tendencia de los ligandos quelatos a su restricción, para obtener una estructura regular. Es lo que ocurre en el caso de los complejos de cobre y etilendiamina : el $\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2^{++}$ puede presentar distorsión a

través de las dos moléculas de H_2O como indica la figura, mientras que dicha distorsión está impedida en el $\text{Cu}(\text{en})_3^{++}$ que es marcadamente inestable, lo que está relacionado con la necesaria distorsión del ión $\text{Cu}^{++} d^9$:

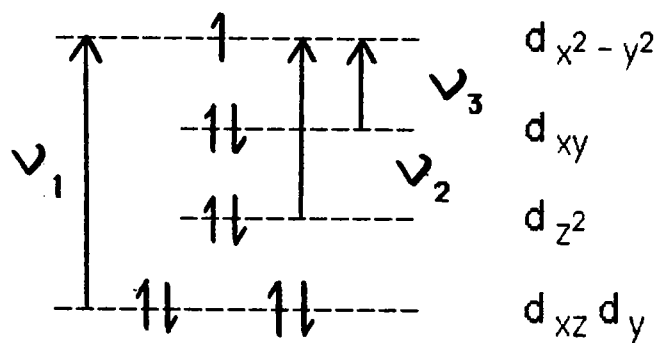


Existen complejos que presentan un octaedro regular : $\text{Cu}(\text{en})_3^{++}$, $\text{Cu}(\text{OMPA})_3^{++}$, no siendo posible predecir qué complejos se distorsionan y cuáles no, ya que los ligandos quelatos tienden a dar estructuras regulares, y otros no presentan esta tendencia.

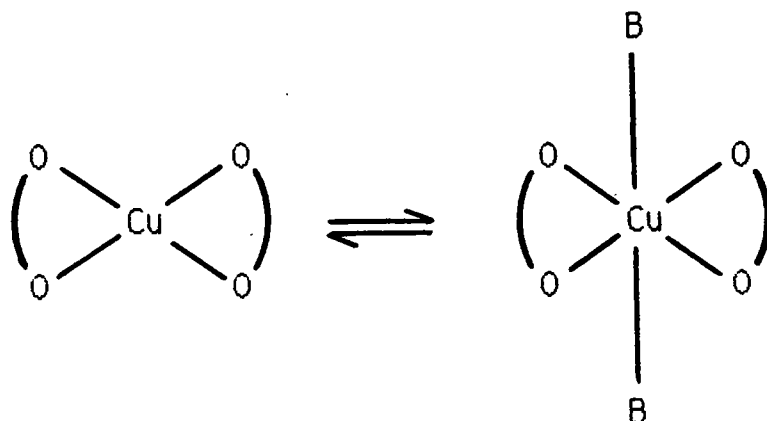
El conocimiento de los espectros electrónicos permite en muchos casos, determinar las estructuras adoptadas por los complejos. Así, el ión Cu^{++} con estructura d^9 , debería presentar una transición cuyo máximo de absorción se encuentra en 16000 cm^{-1} , según el esquema para complejos octaédricos :



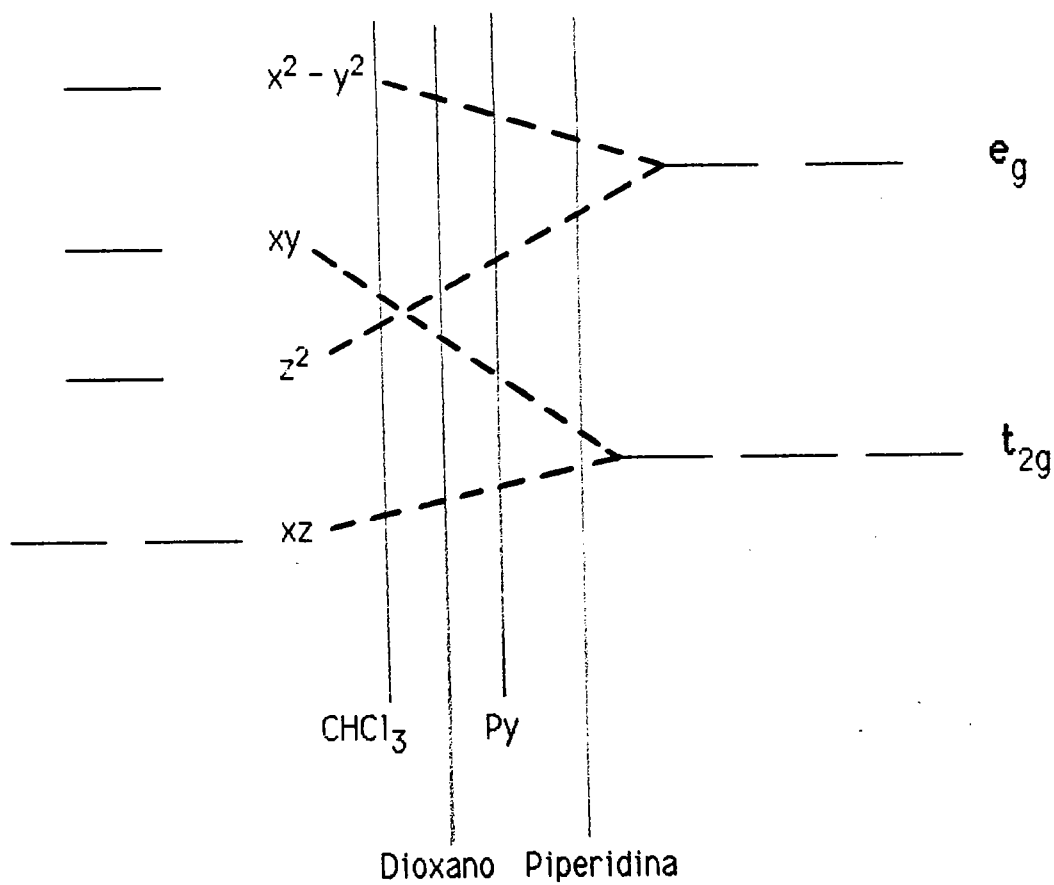
En el caso de complejos tetraédricos la transición es $T_{2g} \rightarrow E_g$, y dada la menor intensidad en el desdoblamiento tetraédrico, el máximo se encuentra por debajo de 10000 cm^{-1} . Debido a la presencia de distorsiones Jahn-Teller, el Cu(II) puede adoptar estructuras en las que exista más de una transición, como se observa en la figura:



Sin embargo, las tres bandas que aparecen se solapan, como demuestra Belford y col.¹⁶ en su estudio sobre los espectros del $\text{Cu}(\text{acac})_2$ en varios disolventes de distinta basicidad, siendo la estructura:

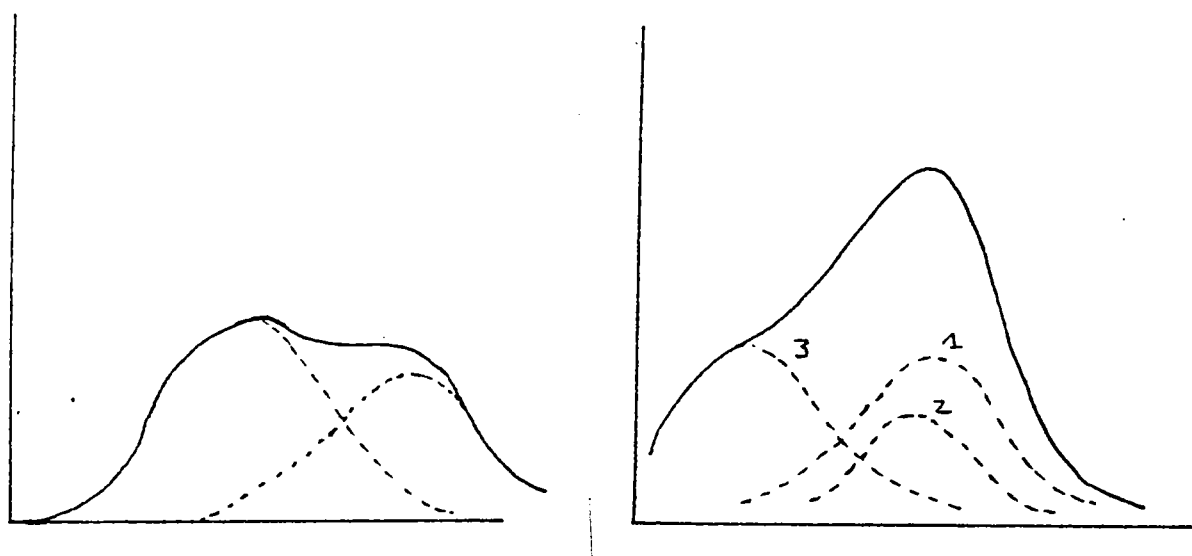


la cuál se aproxima más a la tetragonal distorsionada a medida que aumenta la basicidad del disolvente. La variación de los espectros es la que aparece en el siguiente esquema :



la estructura que más se aproxima a la cuadrado plana es la que corresponde a la base más débil.

En el espectro de cualquiera de estos complejos, deberían aparecer dos bandas, existiendo sólo una y un hombro, hecho que Belford interpreta como superposición de bandas, lo cuál se demuestra en el ejemplo con cloroformo y piperidina :



Por todo ello, existe gran dificultad en la determinación de la estructura de los complejos, mediante el estudio de los espectros electrónicos del Cu(II) .

En cuanto a las propiedades magnéticas del ión Cu^{++} , se caracteriza por la presencia de 1 e^- desapareado, lo que le confiere un paramagnetismo que depende de dos factores : la aportación del momento angular de spin, que presenta un valor de 1.7 M.B., y la que corresponde al momento angular orbital ó contribución orbital, debida a la mezcla del estado fundamental con niveles de multiplicidad idéntica. En consecuencia, el momento magnético de los complejos de Cu(II) posee un

valor entre 1.7 y 2.2 M.B.

El cálculo del momento magnético cuando existe participación orbital, se lleva a cabo mediante la expresión :

$$\mu_{\text{eff}} = \mu_0 \left(1 - \alpha \frac{\lambda}{\Delta} \right)$$

siendo μ_0 el momento magnético de espín, λ el acoplamiento espín-orbita referido al total de los $e^- d$, Δ la diferencia entre el estado fundamental y el estado más alto, y α una constante. Puesto que α es negativo para las configuraciones d^6 a d^9 , el valor de μ_{eff} aumenta en el caso del Cu(II) como consecuencia de la contribución.

Los compuestos polinucleares de Cu(II) presentan valores anormalmente bajos del momento magnético, lo cual se explica teniendo en cuenta que las distancias Cu-Cu son pequeñas. Cuando el enlace entre los iones Cu^{++} tiene lugar a través de puentes hidroxilo, el momento magnético no depende sólo de la interacción espín-espín, por lo que presenta un valor comprendido entre 1.2 - 1.5 M.B. **15.17.18**

El carácter de elemento traza esencial fué establecido por Hart, Steenbock, Waddell y Elvehjem en 1928, al demostrar que el cobre era necesario en la síntesis de la hemoglobina. Se ha demostrado su importancia en distintos procesos fisiológicos debido a su capacidad de formar complejos con proteínas, interviniendo como constituyente de muchos enzimas a los que se denomina *cuproenzimas*.

O'Dell ¹⁹ cita las *cuproenzimas* encontradas en tejidos de animales vertebrados, entre las que se incluyen :

- Ceruloplasmina : ferroxidasa capaz de oxidar el Fe^{++} a Fe^{3+} , pudiéndose unir así a la transferrina, la cuál lo cederá posteriormente a los precursores de los glóbulos rojos.
- Citocromo C oxidasa : oxidasa terminal en la cadena respiratoria que cataliza la transferencia del electrón desde el citocromo al oxígeno. Contiene un átomo de Cu por cada átomo de Fe y molécula hemo.
- Tirosinasa : responsable de la transformación de tirosina en melanina, y por tanto relacionada con el albinismo.

Existen otras enzimas que también poseen cobre en su molécula, como son : lisiloxidasa, superoxidismutasa y uricasa, a su vez el cobre interviene en la síntesis de fosfolípidos en el SNC.

Las deficiencias de cobre, por tanto, producen : anemias que no responden a tratamientos con hierro , hipopigmentación , insuficiencia en la formación de colágeno y elastina, retardo en el crecimiento y degeneración central progresiva ²⁰.

Las razones por las cuáles los complejos de cobre han sido utilizados como medicamentos antiartríticos, han sido descritas por Sorenson ²¹ :

- Estudios en animales demuestran que los complejos de cobre son

potentes agentes antiulcerosos, mientras que los medicamentos antiartríticos habituales son generalmente ulcerogénicos.

- Por otra parte, los complejos de cobre combaten la artritis de una forma rápida, siendo necesarios, en cambio, tratamientos crónicos con los medicamentos habituales.

Por primera vez, Fenz utiliza un complejo de cobre (allocuprin) en el tratamiento de la artritis reumatoide con resultados excelentes. Se han utilizado, desde entonces, otros complejos con diversos ligandos como: ácido salicílico, acetilsalicilatos, aminoácidos, ácidos carboxílicos, aminas, bases de Schiff, que además de potenciar en unos casos la actividad antiinflamatoria del propio ligando, pueden presentar actividad anticonvulsivante, anticancerosa, anticarcinogénica, antidiabética, y otras propiedades farmacológicas que siguen siendo objeto de estudio ²².

II. Reactivos y técnicas analíticas

II. Reactivos y técnicas analíticas

II.1. Reactivos

La Fosfomicina pura patrón nos ha sido proporcionada por los laboratorios CEPA S.A. con el lote Nº 917, junto con sus correspondientes análisis de control.

Los reactivos utilizados : Permanganato potásico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, molibdato amónico, ácido ascórbico, nitrato de Cu(II), hidróxido sódico, ácido clorhídrico, bromuro potásico, tiosulfato sódico, son de calidad Merck r. a.

La preparación de los reactivos sulfomolibdico y ascórbico, se ha llevado a cabo según indica la bibliografía ²³.

II.2. Técnicas analíticas

II.2.1. Determinación de cobre

Entre los diferentes métodos existentes para la determinación, tanto cualitativa como cuantitativa, del Cu(II), recogidos en cualquier texto de análisis ²⁴, nosotros hemos escogido el método de absorción atómica, dada su sencillez y obtención de resultados fiables.

Se ha utilizado un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer modelo 2380, siguiendo las condiciones que indica la casa para la determinación de Cu ²⁵ :

Lámpara de Cu	Rendija 0.7
Intensidad 15 mA	Gas aire acetileno
Longitud de onda 324.8 nm	Límite hasta 5 ppm

Se ha obtenido una recta de calibrado, en el rango de concentraciones establecido en la bibliografía ²⁵, la cuál se representa en la figura II₁, y cuyos valores son:

ppm	1	2	3	4	5	6
Absorbancia	0.056	0.112	0.164	0.215	0.265	0.312

Tras disolver el compuesto en agua, se ha llevado a cabo la correspondiente dilución, adicionando previamente ácido nítrico con el fin de obtener libre el Cu(II), de forma que su concentración quede incluida dentro de la recta de calibrado.

II.2.2. Determinación de sodio

De la misma manera, hemos elegido la determinación de sodio por absorción atómica, siguiendo también las normas dadas por la casa Perkin - Elmer ²⁵:

Lámpara de sodio	Rendija 0.4
Intensidad 8 mA	Gas aire acetileno
Longitud de onda 589.0 nm	Límite hasta 1 ppm

$$y = 0.0446 + 0.5204x \quad R = 1.00$$

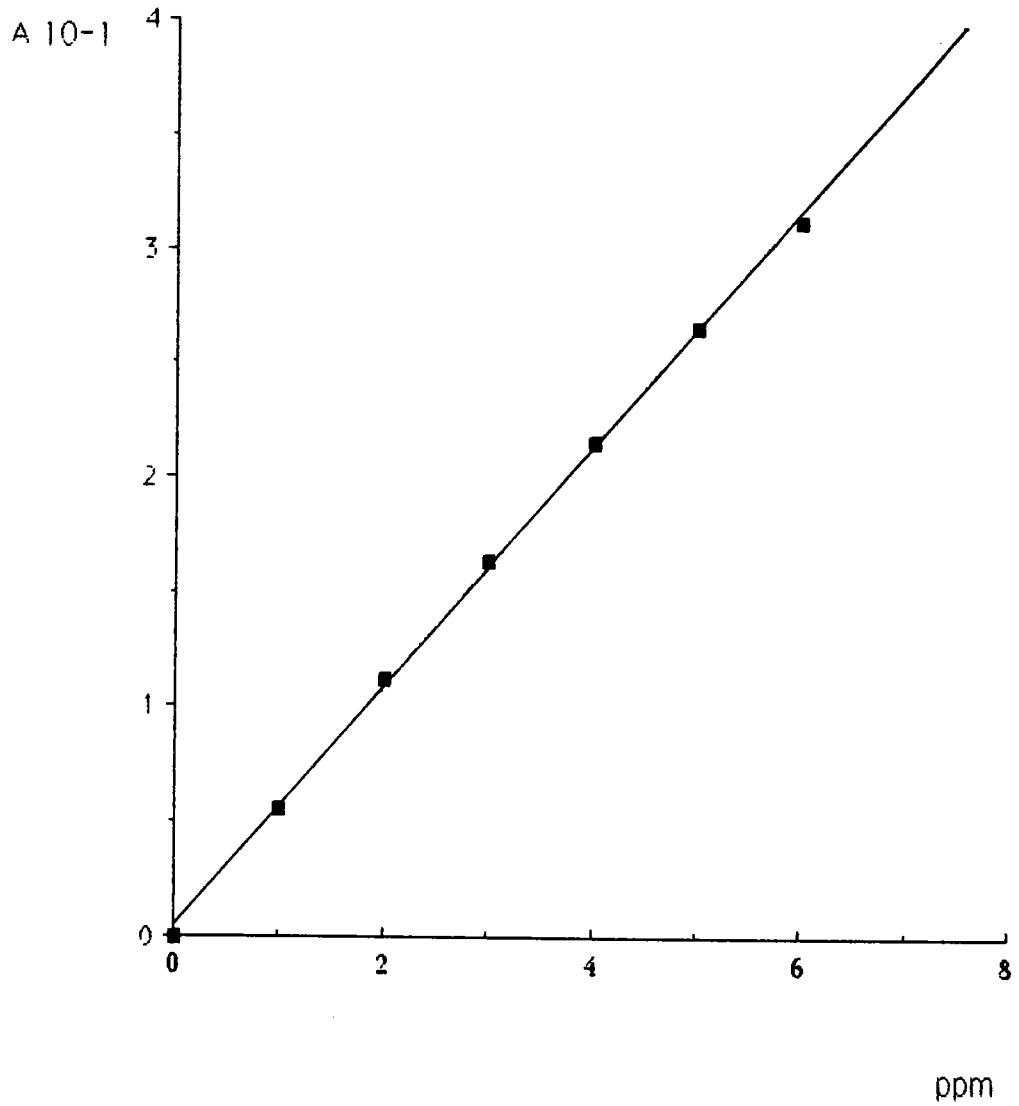


Figura II₁ : Recta de calibrado para la determinación del Cu(II)

Hemos obtenido en principio la recta de calibrado que se representa en la figura II₂, cuyos valores son :

ppm	0.2	0.4	0.5	0.6	0.8	1.0
Absorbancia	0.042	0.077	0.094	0.115	0.152	0.180

disolviendo posteriormente el compuesto en agua, y diluyendo hasta que la concentración de sodio se incluya en la recta de calibrado.

Se ha tomado como precaución, preparar las disoluciones, tanto de los patrones como del compuesto, en agua desionizada y de forma extemporánea para evitar interferencias.

II.2.3. Determinación de C y H

Ha sido realizada por análisis elemental, en el Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña, mediante un analizador elemental modelo MOV 1106 Carlo Erba.

II.2.4. Determinación de Fosfomicina

Hemos escogido para la determinación de la Fosfomicina, un método colorimétrico basado en la separación del fósforo en forma de fosfato, y posterior valoración de este mediante la obtención de un compuesto capaz de absorber a 825 nm ²⁶.

Previamente se ha obtenido una recta patrón con Fosfomicina la

$$y = 0.0371 + 1.8114x \quad R = 1.00$$

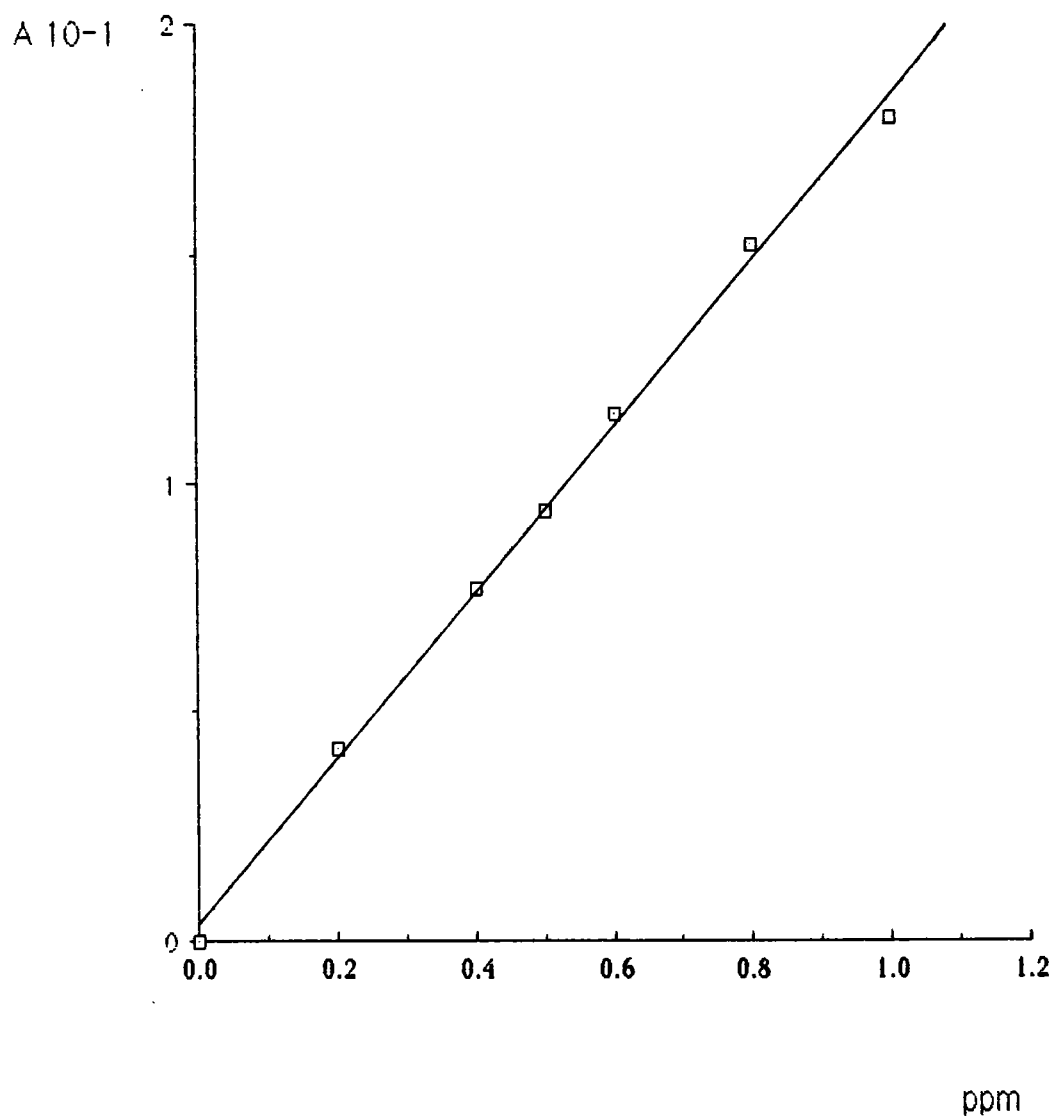


Figura II₂ : Recta de calibrado para la determinación del Na

cuál se representa en la figura 11.3, siendo sus valores :

mg 10^{-3}	12.8	25.6	38.4	51.2	64.0
Absorbancia	0.072	0.129	0.204	0.277	0.345

11.3. Técnicas de caracterización de compuestos

11.3.1. Potenciometrías $\rightarrow V = 100 \text{ ml en todas}$

La Fosfomicina disódica utilizada es muy soluble en agua, por lo que todas las valoraciones potenciométricas se han llevado a cabo en medio acuoso.

Las medidas de pH, se han realizado mediante un pH/mV-metro Crison modelo digit 74, calibrándose con tampones acuosos de pH 7.00 y 4.00. Al final de cada valoración se comprueba el pH con tampón 4.00, observándose una variación inferior a ± 0.02 ²⁷.

La base utilizada para la valoración ha sido NaOH 1M, preparada a partir de ampolla de Titrisol y valorada adecuadamente ²⁴; realizándose las medidas experimentales con una bureta de sensibilidad $\pm 0.1 \text{ ml}$.

Todas las experiencias se han realizado a $25^\circ\text{C} \pm 0.2$ mediante un termostato Tecron modelo S-543. Se adicionan previamente 10 ml de HClO_4 2M, con el fin de obtener la Fosfomicina en forma ácida, manteniéndose así una fuerza iónica constante de 0.2M, por formación de

$$y = -0.0133 + 0.0539x \quad R = 1.00$$

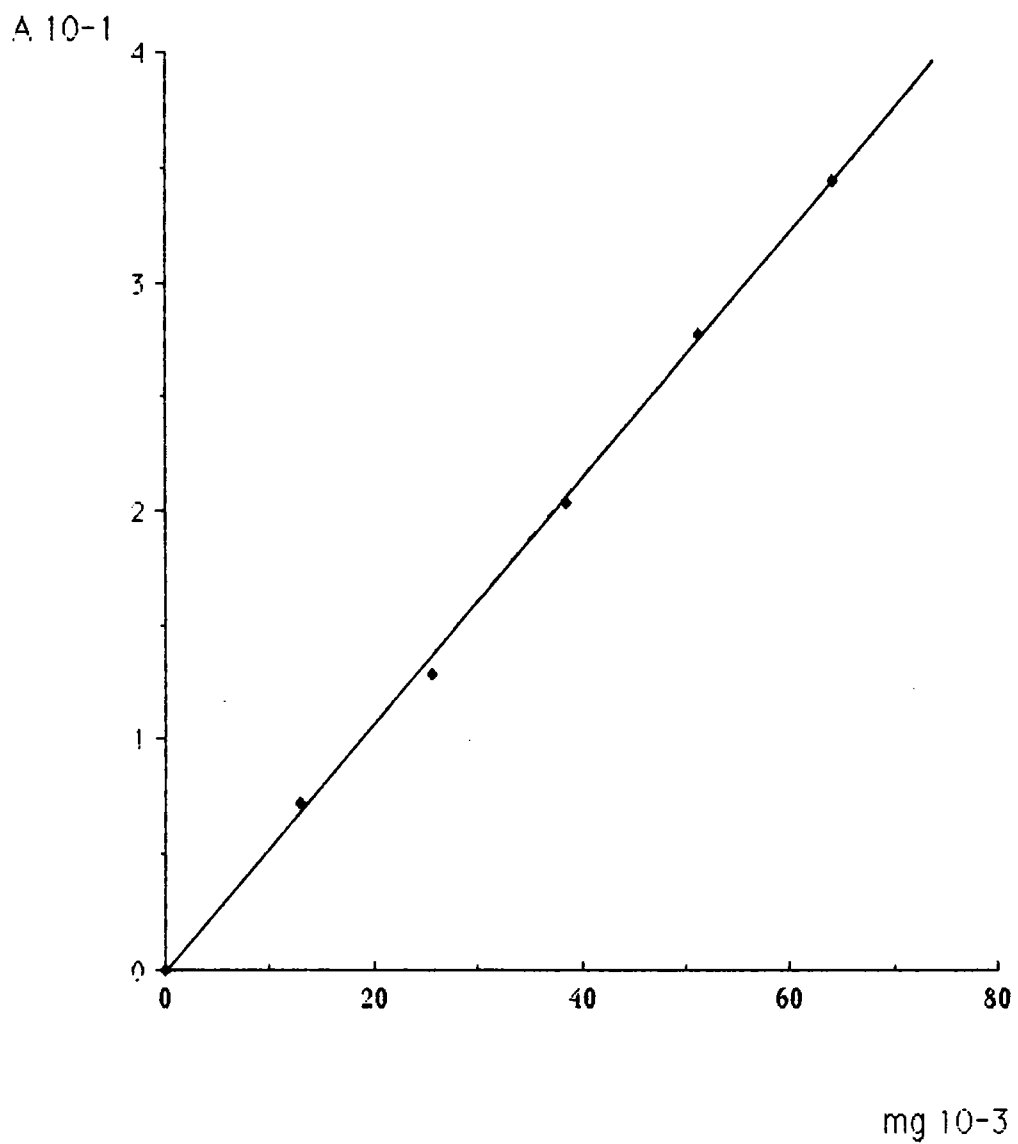


Figura II₃ : Recta de calibrado para la determinación de la Fosfomicina

NaClO_4 a la misma concentración en todas las valoraciones.

En cada potenciometría, la Fosfomicina fué pesada y posteriormente disuelta en agua. El Cu(II) se obtuvo en cada caso a partir de una disolución de nitrato de Cu(II) 0.2M, valorada convenientemente según aparece indicado en la bibliografía ²⁴.

II.3.2. Espectros Infrarrojo (IR)

Han sido registrados en un espectrofotómetro de IR Perkin-Elmer modelo 843. La muestra se prepara en forma de micropastilla, utilizando KBr ó CsI como diluyente para una zona de barrido entre 4000 y 200 cm^{-1} .

II.3.3. Espectros Ultravioleta-Visible (UV-VIS)

Se han realizado tanto espectros UV como Visible para disoluciones mezcla Fosfomicina/ Cu^{++} a diferentes pH. Previamente se han obtenido los espectros correspondientes a la Fosfomicina y al Cu(II) en disolución.

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro UV - VIS Perkin-Elmer Lambda 15 utilizando cubetas de cuarzo de 1 cm de espesor.

Así mismo, han sido obtenidos espectros de reflectancia difusa (RD) para los compuestos, empleando como técnica su mezcla con Nujol, aplicación sobre papel y posterior registro en el aparato.

II.3.4. Medidas de susceptibilidad magnética

La susceptibilidad magnética ha sido calculada siguiendo el método de Faraday ²⁸. Cuando una sustancia es sometida a la acción de un campo magnético H (dH/dz), puede experimentar atracción ó repulsión hacia dicho campo, en función de la naturaleza de la propia sustancia. Midiendo experimentalmente la magnitud y dirección de la fuerza magnética f sobre la muestra, es posible obtener información sobre la magnetización del material :

$$f = M \frac{dH}{dz}$$

El método de Faraday está basado en someter un pequeño volumen de muestra, a la acción de un campo magnético $H(dH/dz)$ constante, de modo que la fuerza ejercida sobre ella es independiente de la densidad del material, y depende únicamente de la masa total de la muestra presente :

$$f = M \frac{dH}{dz} = X_m m H \frac{dH}{dz}$$

donde H es la intensidad del campo magnético, M la magnetización, X_m la susceptibilidad magnética por unidad de masa ó susceptibilidad másica,

y m la masa de la muestra. La fuerza es medida directamente por medio de un filamento de torsión. χ_m (χ_v/d , siendo χ_v la susceptibilidad por unidad de volumen, y d la densidad) se relaciona con la susceptibilidad molar a través de la expresión, en la que MM corresponde a la masa molecular:

$$\chi_M = \chi_m \cdot MM$$

siendo necesario realizar las correcciones debidas al diamagnetismo de los ligandos, contraiones y otras especies presentes.

A partir de ella se puede calcular el momento magnético efectivo:

$$\mu_{\text{eff}} = 2.828 \sqrt{\chi_M \cdot T}$$

donde χ_M es la susceptibilidad molar corregida, y T la temperatura en °K.

La medida de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura, permite obtener información sobre la estructura electrónica de las especies paramagnéticas. Pierre Curie dedujo que dicha susceptibilidad es inversamente proporcional a la T :

$$\chi = \frac{C}{T}$$

en donde C es la constante de Curie característica de la sustancia. Si se

cumple la expresión, una representación de χ (QUI) frente a T para estas especies, origina una línea cuya pendiente se incrementa a medida que disminuye la temperatura. De igual forma, al representar la inversa de la susceptibilidad magnética en función de T, obtendremos una línea recta que pasa por el origen.

Por otra parte, calculado μ_{eff} de la sustancia, y para un sistema que obedece la ley de Curie, una variación de temperatura no modifica el valor de dicho μ_{eff} , manteniéndose constante en todo el rango de temperatura utilizado.

Una interacción magnética entre spines adyacentes, da lugar a un comportamiento distinto de la sustancia en relación a la temperatura, lo cual se podría deducir observando las representaciones obtenidas.

En el caso de nuestro compuesto, se ha utilizado como sustancia patrón el $\text{Ni(en)}_3\text{S}_2\text{O}_3$ ($\chi_M = 11.03 \cdot 10^{-6}$ c.g.s. a $T = 20^\circ\text{C}$). Las correcciones diamagnéticas se han obtenido a partir de las constantes de Pascal ¹⁸, y para el complejo que vamos a estudiar son :

FO(OH)^{3-}	=	$- 84.71 \cdot 10^{-6}$	c.g.s.
Na^+	=	$- 6.80 \cdot 10^{-6}$	c.g.s.
Cu^{++}	=	$- 11.00 \cdot 10^{-6}$	c.g.s.
H_2O	=	$- 26.00 \cdot 10^{-6}$	c.g.s.

Las medidas se han realizado en una balanza tipo péndulo AZTEC modelo DSM - 5 , de sensibilidad $2 \cdot 10^{-9}$ uem , que presenta acoplado un

criostato de N₂ líquido Oxford, e informatizada mediante un ordenador Olivetti M - 24.

11.3.5. Espectros de resonancia spin electrónicos (r.s.e.)

Los espectros se realizan para sólido policristalino, registrándose en un espectrofotómetro Bruker E.R. 200 D (banda X), dotado de unidades standard de temperatura variable por flujo de nitrógeno líquido (110-600°K). Se utiliza la frecuencia del α , α -difeníl- β -picrilhidracilo (DPPH) como referencia ($g_{\text{DPPH}} = 2.0036$).

Los parámetros característicos del espectro se obtienen aplicando la siguiente expresión ²⁹ :

$$g_{\text{media}} = \frac{h \nu}{\beta H}$$

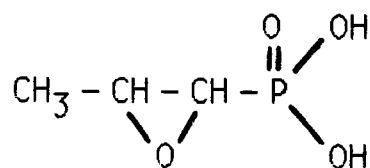
siendo $h = 6.67 \cdot 10^{-27}$ erg.s. , $\nu = 9.42$ GHz , $\beta = 9.27 \cdot 10^{-21}$ y H el campo expresado en gauss.

III. Estudio de la Fosfomicina

III. Estudio de la Fosfomicina

III.1. Propiedades

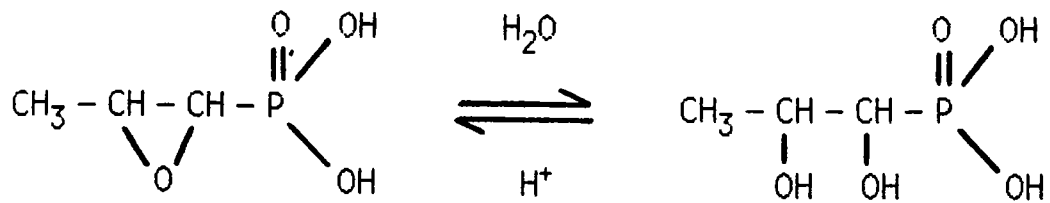
La Fosfomicina H_2FO tiene una estructura química que responde al ácido L-(cis) 1,2 epoxipropilfosfónico, cuya fórmula es ³⁰ :



Su peso molecular es de 138.1, pudiendo formar sales inorgánicas como la Fosfomicina disódica ó la cálcica. A diferencia de los compuestos fosforados orgánicos, presenta un fósforo unido directamente a un C y no a través de un puente de oxígeno.

La Fosfomicina es poco soluble en agua, y muy soluble en disolventes orgánicos : metanol, cloroformo, etc. Sin embargo, la Fosfomicina disódica es muy soluble en agua, siendo estable a temperatura ambiente al menos durante una semana, en cambio, la solución acuosa de la forma ácida es muy inestable.

La hidrólisis del grupo epóxido se produce en medio ácido, manteniendo la disolución durante 105 minutos a una temperatura de 37°C ³¹ :

Epóxido H₂FOGlicol H₂F(OH)₂

Las constantes de acidez de la Fosfomicina a 37° C son : $K_{a1} = 1.99 \cdot 10^{-2}$ y $K_{a2} = 1.99 \cdot 10^{-7}$ ³².

Farmacológicamente es un antibiótico de amplio espectro, utilizado especialmente en infecciones gastroentéricas ³³ ó urinarias ³⁴. La absorción vía oral se produce entre un 30 y 40% ³⁰, sin embargo, por vía parenteral la absorción es total. Debido a su pequeño peso molecular, difunde de forma óptima en los tejidos. No se fija a las proteínas plasmáticas, su absorción tiene lugar a través del tracto gastrointestinal y su excreción por filtración glomerular. Su vida media es pequeña, entre 1.7 y 2 horas, y su eliminación rápida ³⁴. Carece prácticamente de toxicidad, siendo la DL₅₀ de 4000 mg/Kg para la forma disódica.

III.2. Valoración potenciométrica de la Fosfomicina

III.2.1. Resultados

La valoración se realiza según las condiciones expuestas en el apartado II.3.1.

Durante la valoración potenciométrica de la Fosfomicina, no se ha observado variación en cuanto al aspecto, color, etc de la disolución inicial de partida, manteniéndose incolora y transparente.

Tras realizar la potencimetría de la forma epóxido, hemos valorado de igual manera la Fosfomicina en su forma glicol, comparando los resultados obtenidos.

En las tablas III₁ y III₂ se recogen los datos de ambas experiencias, cuya representación se muestra en la figura III₁.

III.2.2. Interpretación

En la figura III₁ se observa que ambas formas, epóxido y glicol, se comportan igualmente. De ello se puede deducir, que no se produce desprotonación de los grupos OH formados en la hidrólisis.

Existen dos puntos de inflexión, que coinciden en ambas potencimetrías, lo cuál indica que la Fosfomicina se comporta como un ácido diprótico, tanto en forma epóxido como glicólica, siendo los equilibrios correspondientes :

TABLA III₁ : Valoración de la Fosfomicina en forma epóxido

<i>Fosfomicina 2.0025 10⁻² M</i>			
ml	pH		
00.0	0.81	19.8	9.94
15.0	1.62	19.9	10.75
16.0	1.83	20.0	11.08
16.5	2.01	20.1	11.27
17.0	2.25	20.2	11.42
17.5	2.81	20.3	11.52
17.6	3.12	20.4	11.61
17.7	4.06	20.5	11.68
17.8	5.09	21.0	11.90
17.9	5.43	22.0	12.16
18.0	5.65		
18.1	5.81		
18.2	5.94		
18.3	6.06		
18.4	6.16		
18.5	6.26		
19.0	6.73		
19.5	7.42		
19.6	7.73		
19.7	8.46		

TABLA III₂ : Valoración de la Fosfomicina glicol

<i>Fosfomicina glicol 2.0043 10⁻²M</i>			
ml	pH		
00.0	0.85	19.9	10.28
15.0	1.65	20.0	10.81
16.0	1.88	20.1	11.08
17.0	2.27	20.2	11.26
17.5	2.78	20.3	11.37
17.6	2.99	20.4	11.48
17.7	3.35	20.5	11.56
17.8	4.67	21.0	11.80
17.9	5.36		
18.0	5.67		
18.1	5.88		
18.2	6.03		
18.3	6.16		
18.4	6.27		
18.5	6.37		
19.0	6.84		
19.5	7.49		
19.6	7.72		
19.7	8.15		
19.8	9.21		

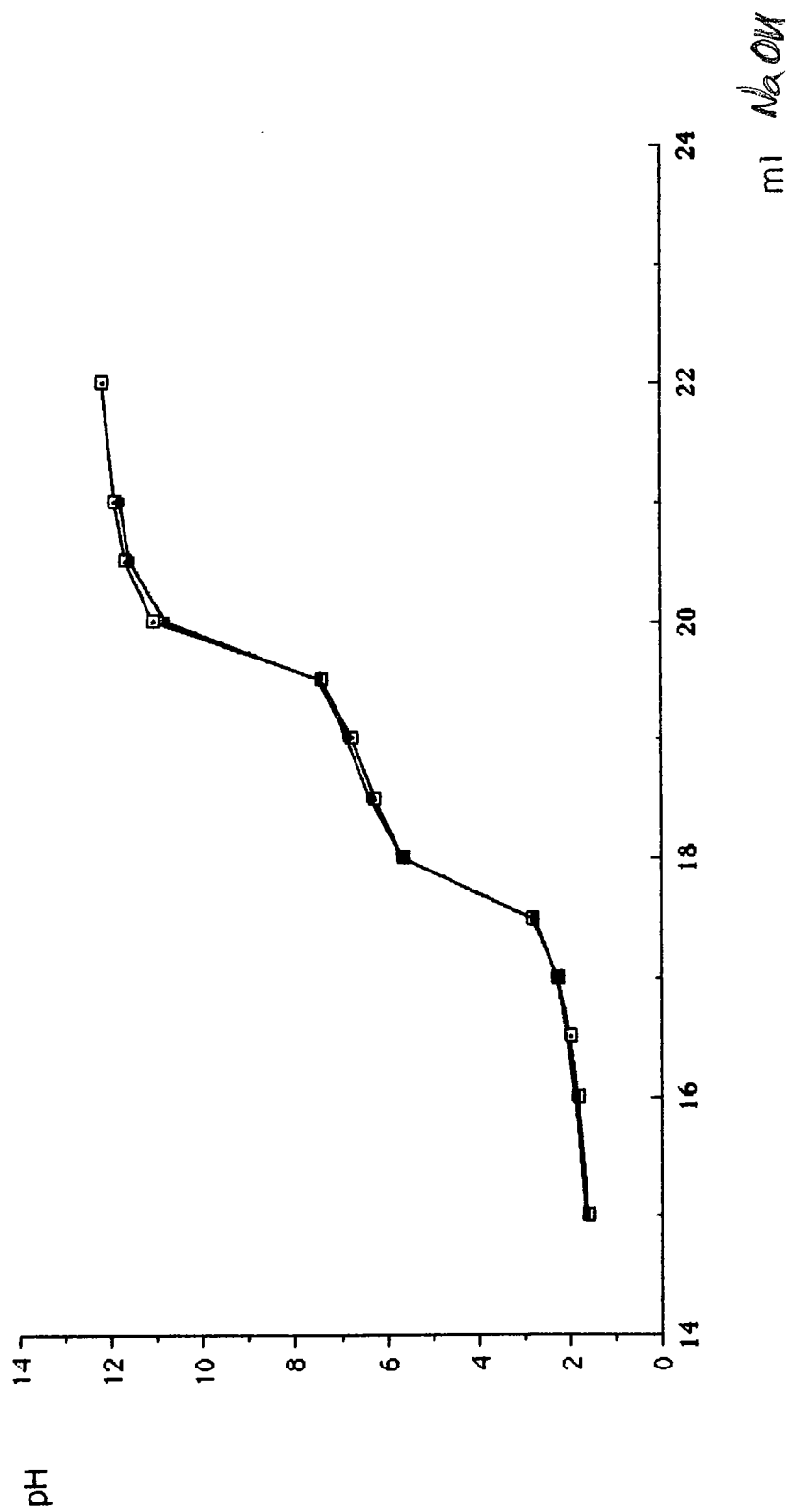
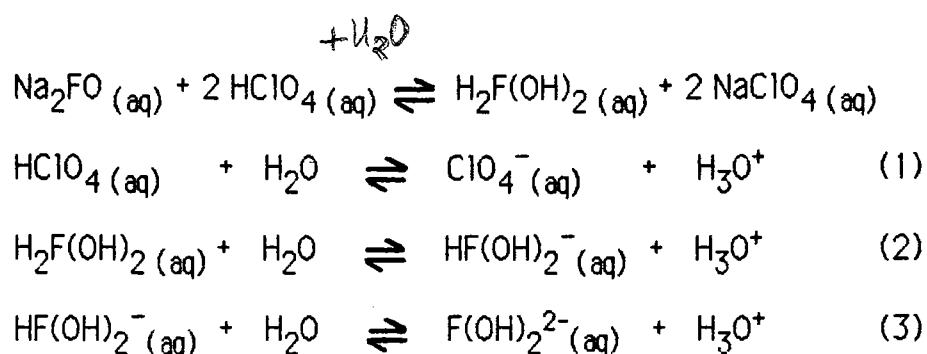


Figura III₁: Valoración potenciométrica de la Fosfomicina epóxido (□) y glicol (●)



Equilibrios	ml _{teóricos}	ml _{experim.}
(1) (2)	18.0	17.8
(3)	20.0	19.8

El pH de valoración del primer protón en medio acuoso es 4.06, y el correspondiente al segundo protón es 9.94.

III.3. Espectro UV-VIS de la Fosfomicina

Del espectro UV-VIS que corresponde a la Fosfomicina representado en la figura III₂, se deduce que no presenta absorción en la zona del visible, apareciendo solo un máximo en el UV a 191.6 nm.

III.4. Espectros IR de la Fosfomicina epóxido y glicol

III.4.1. Espectro de la Fosfomicina epóxido

En la figura III₃ se muestra el espectro IR de la Fosfomicina en forma de sal disódica, cuya interpretación, según aparece descrita en la

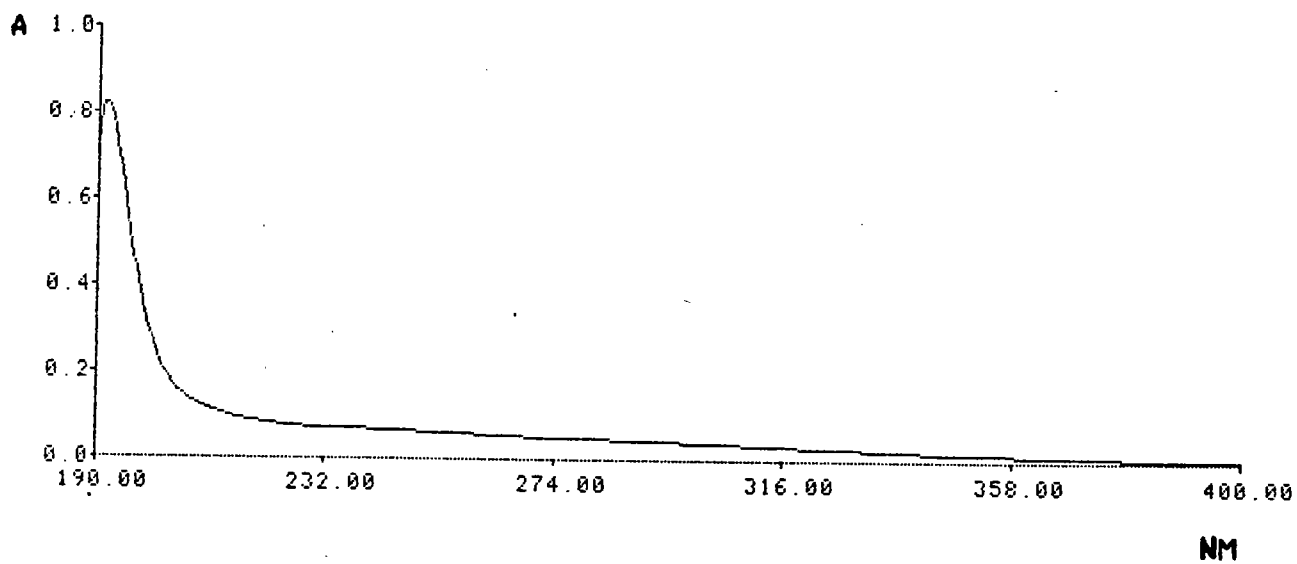
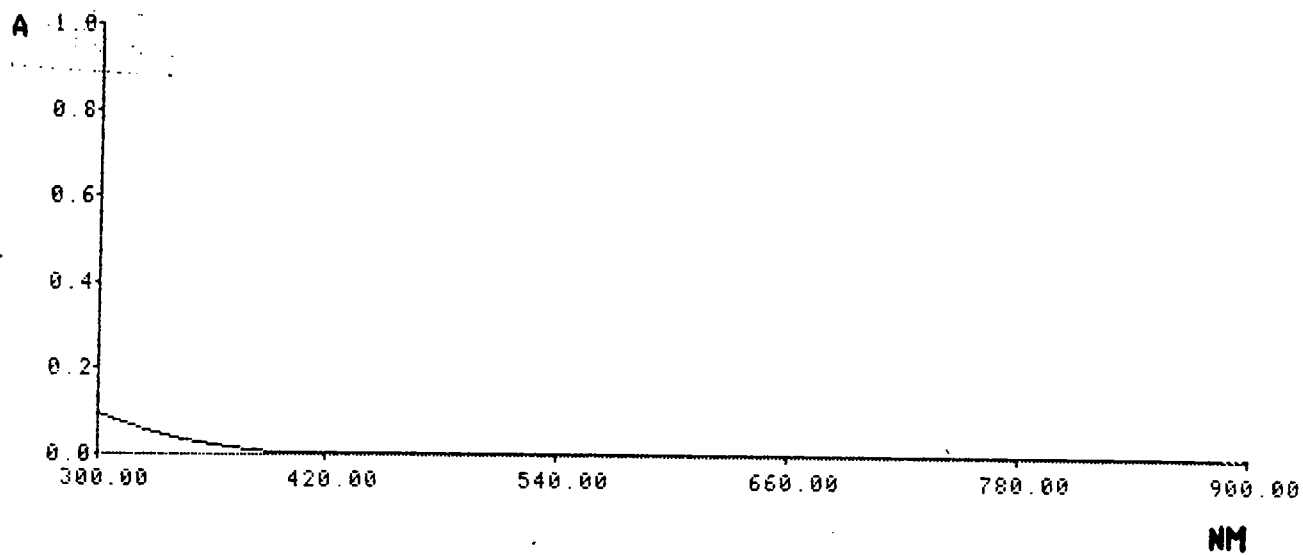


Figura III₂ : Espectro UV - VIS de la Fosfomicina

bibliografía ^{35,36}, es la siguiente :

- Las bandas a 3440 y 1620 cm^{-1} muestran la existencia de agua de hidratación, dado que la Fosfomicina es fuertemente higroscópica, así como la presencia de grupos OH.
- En 1410 cm^{-1} se observa una banda asignada a la vibración de deformación simétrica del grupo CH_3 . Además, otra banda a 3000 cm^{-1} corresponde al grupo C-H.
- En 1260 , 850 y 775 cm^{-1} aparecen los picos característicos del grupo epóxido.
- Los máximos a 1150 y 1000 cm^{-1} se atribuyen a la vibración asimétrica y simétrica del grupo fosfato respectivamente.
- Aparece una banda a 940 cm^{-1} que corresponde a la vibración P - O(H). La presencia del grupo OH en esta molécula, se deduce también de la absorción que presenta entre 2500 y 1700 cm^{-1} .

III.4.2. Espectro de la Fosfomicina glicol

Se ha obtenido la forma glicólica de la Fosfomicina mezclando ésta con una disolución acuosa de HClO_4 , consiguiéndose así la hidrólisis³¹, adicionando posteriormente una cantidad equimolecular de

NaOH para obtener las correspondientes sales. Manteniendo la disolución en un rotavapor a una $T = 150-190^{\circ}\text{C}$ hasta total desecación, se obtiene un precipitado color blanco que contiene perclorato y glicolato sódicos, no pudiéndose separar debido a la similar solubilidad que poseen.

Se ha realizado el espectro IR de dicha mezcla, el cuál aparece representado en la figura III₄, observándose, tras ser comparado con el que corresponde al NaClO_4 ³⁷, y con el de la Fosfomicina epóxido visto en el apartado anterior, las siguientes diferencias:

- En 1620 cm^{-1} aparece un pico mucho más intenso que en el caso de la Fosfomicina, el cuál atribuimos a los grupos OH. La mayor intensidad en el glicol es lógica, debido a que en la transformación del epóxido a la forma glicólica, hay un incremento de dos grupos OH.
- Los máximos en 1260 , 850 y 775 cm^{-1} , correspondientes al grupo epóxido, desaparecen en el caso del glicol.
- En 1100 cm^{-1} existe un pico atribuido al grupo fosfato en la Fosfomicina, que es mucho más intenso en la forma glicólica debido a la presencia del NaClO_4 , el cuál posee un máximo en esa zona según describe la bibliografía³⁷.

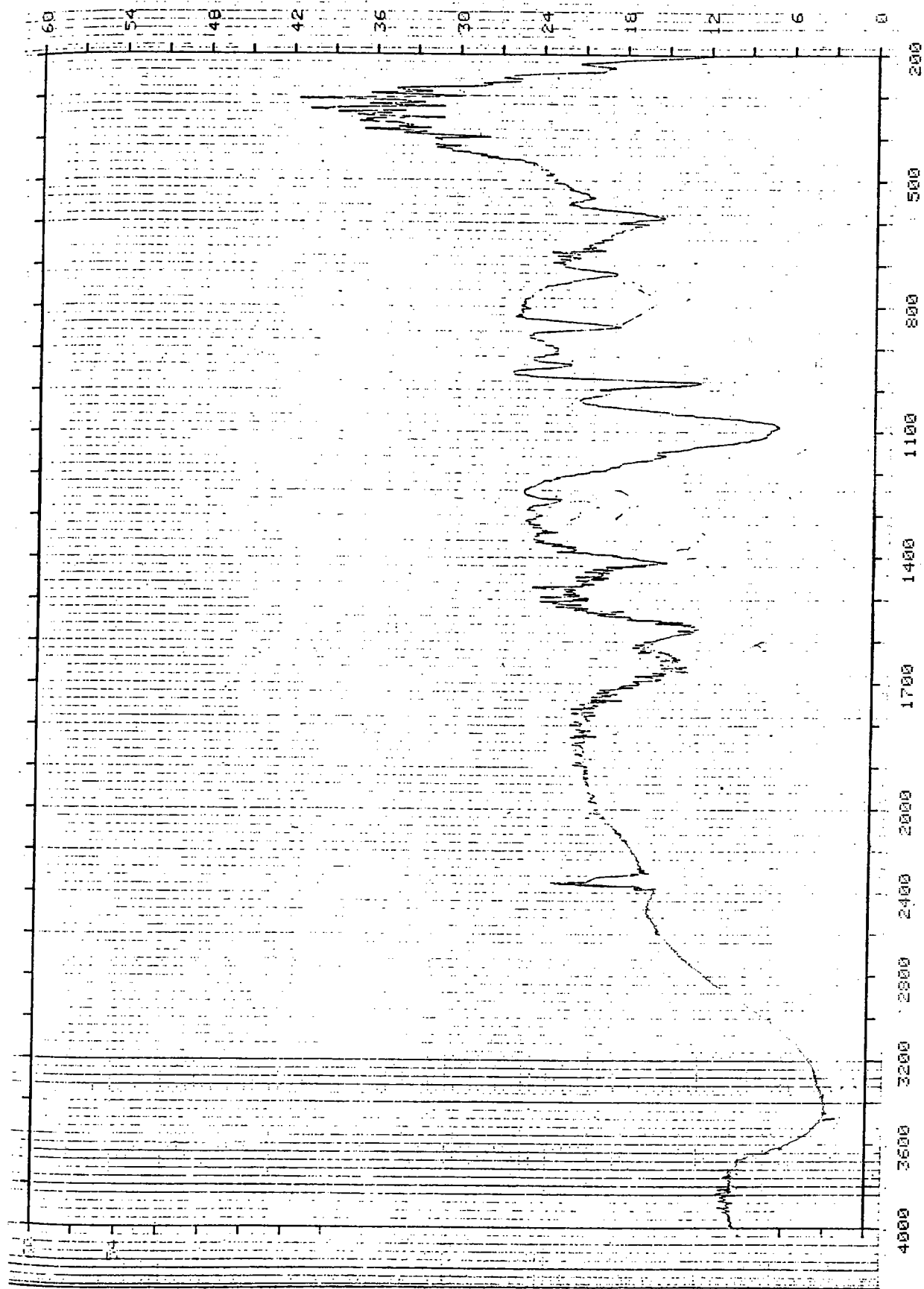


Figura III₃ : Espectro IR de la Fosfomicina en su forma epóxido

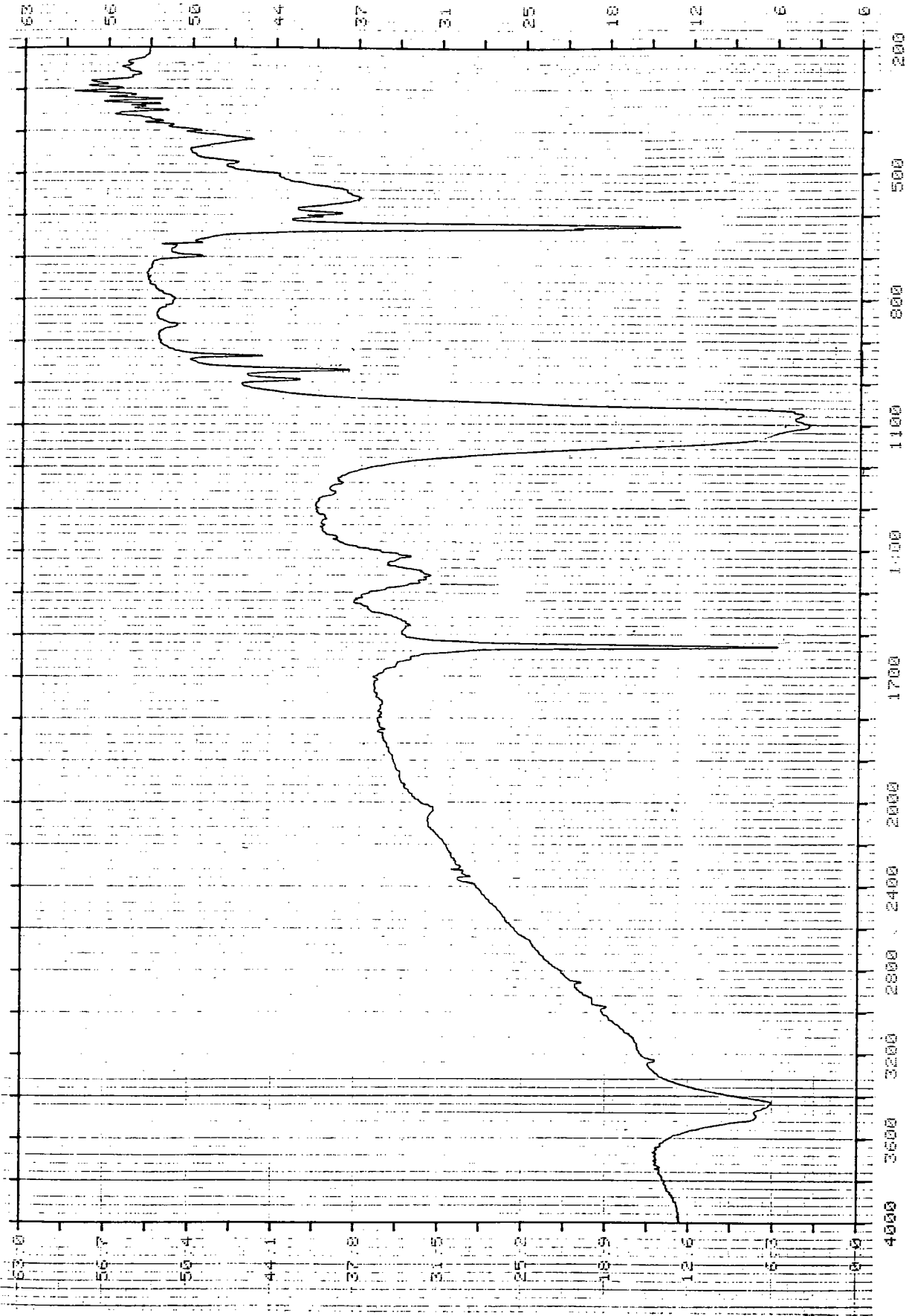


Figura III 4 : Espectro IR de la Fosfomicina en forma glicólica

III.5. Cálculo de las constantes K_{a1} y K_{a2} de la Fosfomicina

Se han determinado las constantes de acidez, tanto de la forma epóxido como glicólica, coincidiendo en ambos casos. El cálculo ha sido realizado a una $T = 25^{\circ}\text{C}$, y una fuerza iónica de 0.2M en NaClO_4 .

A partir de las valoraciones potenciométricas realizadas, se obtienen dichas constantes mediante la aplicación del método algebraico **38,39**. En función de las constantes que corresponden a los equilibrios (2) y (3) vistos en el apartado III.2.2., y que se indican a continuación:

$$K_{a1} = \frac{|\text{HF(OH)}_2^-| |\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{H}_2\text{F(OH)}_2|}$$

$$K_{a2} = \frac{|\text{F(OH)}_2^{2-}| |\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{HF(OH)}_2^-|}$$

de las concentraciones de las especies calculadas para cada punto, y de sus respectivos balances, el método se basa en las expresiones siguientes:

$$K_{a1} = \frac{(|H_3O^+| + |Na^+| - |OH^-|) |H_3O^+|}{|H_2F(OH)_2|_i - (|H_3O^+| + |Na^+| - |OH^-|)}$$

$$K_{a2} = \frac{(|H_3O^+| + |Na^+| - |H_2F(OH)_2|_i - |OH^-|) |H_3O^+|}{2|H_2F(OH)_2|_i + |OH^-| - (|H_3O^+| + |Na^+|)}$$

Los valores de las constantes a 25°C y una fuerza iónica de 0.2M en NaClO₄, son los siguientes :

$$K_{a1} = 8.32 \cdot 10^{-3} \qquad pK_1 = 2.08$$

$$K_{a2} = 6.61 \cdot 10^{-8} \qquad pK_2 = 7.18$$

**IV. Estudio de la interacción
entre la Fosfomicina y el
cobre en disolución acuosa**

IV. Estudio de la interacción entre la Fosfomicina y el cobre en disolución acuosa

IV.1. Potenciometrías : Formación de las especies obtenidas entre la Fosfomicina glicol y el ión Cu^{++}

IV.1.1. Ensayos previos

Cuando se mezcla una disolución acuosa de Fosfomicina disódica $5 \cdot 10^{-2}\text{M}$, a la que se añaden 10 ml de HClO_4 2M (para obtener la Fosfomicina en su forma ácida), con una disolución 10^{-2}M de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, de tal manera que la relación molar Fosfomicina/ Cu^{++} sea igual a 5, y se le añade lentamente NaOH 1M, se observa la aparición de un precipitado azul, el cuál persiste a lo largo de toda la valoración.

Posteriormente se han obtenido varios precipitados, en diversas experiencias realizadas a diferentes pH comprendidos entre 5 y 12. En cada caso, se ha analizado el sólido observándose que no posee Fosfomicina en su composición, y que dichos análisis corresponden a la formación del nitrato básico de cobre ⁴⁰.

En la tabla IV₁ se indican los resultados de la valoración descrita anteriormente, de cuya representación obtenemos la figura IV₁ en la que se observan dos puntos de inflexión. El primero aparece tras la adición de 15.1 ml de NaOH 1M y corresponde aproximadamente a pH=3.00, pudiéndose interpretar con los siguientes equilibrios :

TABLA IV₁ : Potenciometría de relación molar 5/1

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 5/1</i>					
ml	pH				
00.0	0.93	16.2	4.40	21.8	10.98
10.0	1.40	16.4	4.57	21.9	11.18
12.0	1.64	16.6	4.74	22.0	11.33
13.0	1.81	16.8	4.90	23.0	11.90
13.5	1.92	17.0	5.05	24.0	12.16
14.0	2.07	17.5	5.41		
14.5	2.30	18.0	5.72		
14.6	2.36	18.5	5.98		
14.8	2.51	19.0	6.22		
15.0	2.72	19.5	6.43		
15.1	2.86	20.0	6.64		
15.2	3.03	20.5	6.88		
15.3	3.21	21.0	7.10		
15.4	3.40	21.1	7.31		
15.5	3.56	21.2	7.64		
15.6	3.72	21.3	8.03		
15.7	3.86	21.4	8.45		
15.8	3.98	21.5	9.15		
15.9	4.10	21.6	9.98		
16.0	4.20	21.7	10.65		

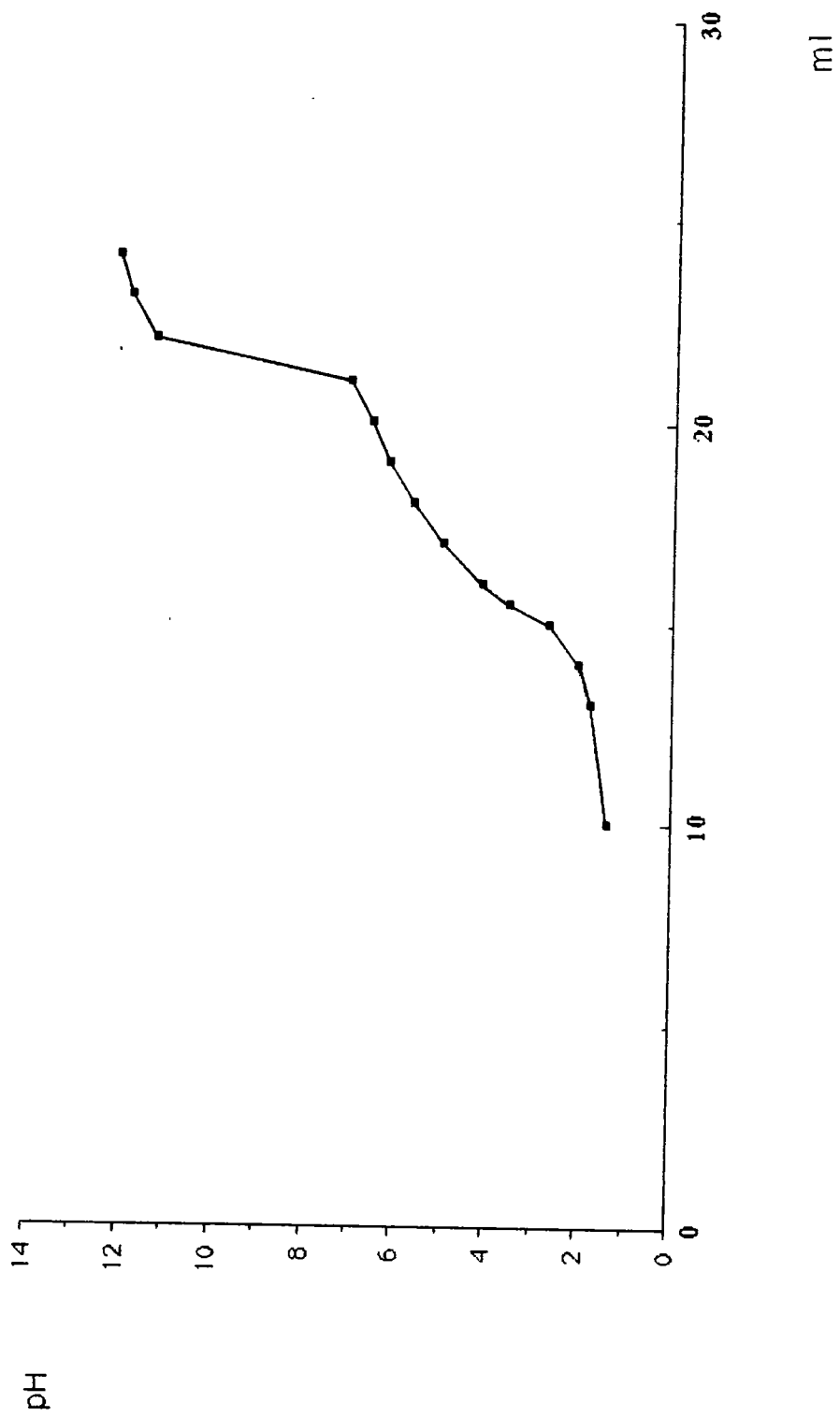
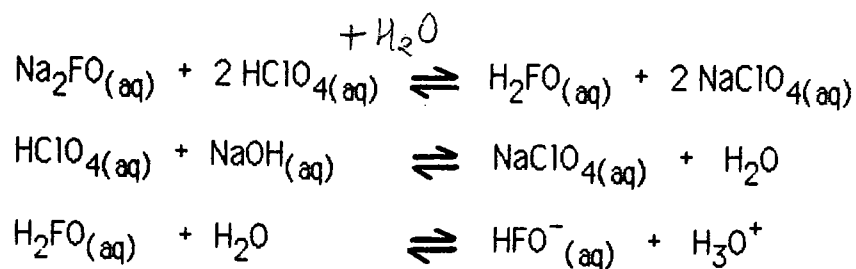
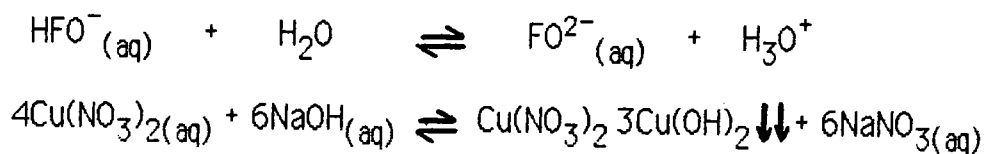


Figura IV 1 : Valoración potenciométrica de la relación molar $H_2FO/Cu^{++} = 5/1$



El valor teórico de NaOH necesario en este caso es de 15.0 ml.

El segundo punto aparece tras adicionar 21.5 ml de NaOH 1M y corresponde aproximadamente a pH= 9.00 , siendo los equilibrios :



y el valor teórico correspondiente es de 21.5 ml.

Dicha valoración corrobora lo obtenido en los análisis. Los resultados son semejantes cualquiera que sea la concentración de Cu(II) y la relación Fosfomicina/Cu⁺⁺. Esto nos indica que no existe interacción entre la Fosfomicina y el Cu(II).

Si se realiza la misma experiencia que la descrita anteriormente, utilizando la Fosfomicina hidrolizada en forma de glicol, y Cu(II), la disolución, de color azul tenue, va adquiriendo una tonalidad azul-verdosa, que se transforma finalmente en azul, más intensa a medida que aumenta el pH, no observándose en cambio ningún precipitado hasta pH = 12 que es el límite de nuestra experiencia.

De este ensayo previo deducimos, que la Fosfomicina al estado de glicol sí interacciona con el ión Cu⁺⁺, por lo cuál, para realizar un estudio

completo y poder determinar las especies formadas en disolución, entre la Fosfomicina glicol y el Cu(II), se ha llevado a cabo un estudio potenciométrico.

IV.1.2. Valoraciones potenciométricas

La realización de las potencimetrías se ha descrito en el apartado II. 3. 1. La técnica es aplicada en las mismas condiciones a dos experiencias : una manteniendo constante la concentración de Cu(II) y variando la de Fosfomicina glicol, y otra, donde permanece constante la concentración de ésta y varía la de Cu(II).

Como se indicó anteriormente, en todas las valoraciones se añaden 10 ml de HClO_4 2M, con el fin de obtener la Fosfomicina en forma ácida, consiguiendo así una fuerza iónica constante e igual a 0.2M.

En las tablas IV₂ y IV₃ se muestran las concentraciones de Fosfomicina glicol utilizadas y las relaciones molares Fosfomicina glicol/Cu⁺⁺.

IV.1.2.1. Valoraciones potenciométricas manteniendo constante la concentración de $\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2$

IV.1.2.1.1. Resultados

Los resultados de las potencimetrías para una concentración de $\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2$ constante igual a $2.0043 \cdot 10^{-2}\text{M}$, y variable la de Cu(II), vienen

TABLA IV₂ : Relaciones molares manteniéndose la concentración de Fosfomicina glicol constante.

<u>H₂F(OH)₂ (M)</u>	<u>H₂F(OH)₂/Cu⁺⁺</u>
2.0043 10 ⁻²	2 / 0
0.0000	0 / 2
2.0043 10 ⁻²	2 / 4
2.0043 10 ⁻²	2 / 2
2.0043 10 ⁻²	2 / 1
2.0043 10 ⁻²	2 / 0.5

TABLA IV₃ : Relaciones molares manteniendo la concentración de Cu⁺⁺ constante e igual a 2.0466 10⁻²M.

<u>H₂F(OH)₂ (M)</u>	<u>H₂F(OH)₂/Cu⁺⁺</u>
2.0043 10 ⁻²	2 / 0
0.0000	0 / 2
1.0002 10 ⁻²	1 / 2
2.0043 10 ⁻²	2 / 2
4.0122 10 ⁻²	4 / 2
5.9998 10 ⁻²	6 / 2

dados en las tablas III₁, IV₄, IV₅, IV₆, IV₇ y IV₈. La figura IV₂ corresponde a la valoración del Cu(II), mientras que la representación gráfica de los datos obtenidos en las demás potenciometrías, aparece en la figura IV₃.

Los volúmenes de NaOH utilizados en cada punto de equivalencia a $\text{pH} < 4$, pueden ser obtenidos directamente debido a que se visualizan con claridad, y corresponden a la valoración del exceso de ácido y de un protón de la Fosfomicina glicol, coincidiendo en todas las potenciometrías. En cambio, para $\text{pH} > 5$, se obtienen puntos de inflexión que presentan alguna dificultad en su determinación directa, haciéndose imprescindible la aplicación del método de Gran ⁴¹ para su cálculo exacto.

En las tablas IV₉, IV₁₀, IV₁₁ y IV₁₂ se muestran los resultados obtenidos tras la aplicación del método de Gran, cuyas representaciones gráficas aparecen en las figuras IV₄, IV₅, IV₆ y IV₇.

Los puntos singulares que caracterizan las potenciometrías para cada una de las relaciones ensayadas, se recogen en la tabla IV₁₃, donde ml_1 , ml_2 y ml_3 representan el volumen de equivalencia para la obtención del primero, segundo y tercer punto de inflexión respectivamente.

En las disoluciones de relación molar 2/0, 2/0.5, 2/1 y 2/2 no se observa precipitado durante toda la valoración. En las tres últimas, el color azul-verdoso inicial va intensificándose a medida que aumenta el pH, hasta llegar a una tonalidad totalmente azul.

En las potenciometrías de relación molar 0/2 y 2/4, se observa precipitado azul a partir de $\text{pH} = 2.30$ y $\text{pH} = 4.60$ respectivamente, que se mantiene durante toda la valoración. Si se detiene la agitación en el caso

TABLA IV₄ : Valoración del Cu(II) 10⁻² M

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 0/1</i>	
ml	pH
0.0	4.60
0.2	4.88
0.4	4.95
0.6	5.03
0.8	5.13
1.0	5.23
1.2	5.38
1.3	5.57
1.4	6.03
1.5	10.76
1.6	11.38
1.7	11.62
1.8	11.77
1.9	11.89
2.0	11.98
3.0	12.33

**TABLA IV₅ : Valoración manteniendo la Fosfomicina glicol
constante $2.0043 \cdot 10^{-2}M$ y una relación molar 2/4**

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 2/4</i>					
ml	pH				
00.0	0.77	21.0	4.57	25.1	8.96
15.0	1.65	21.5	4.70	25.2	9.15
16.0	1.87	22.0	4.88	25.3	9.30
16.5	2.03	22.5	5.08	25.4	9.40
17.0	2.26	22.6	5.15	25.5	9.56
17.5	2.70	22.7	5.21	26.0	10.41
17.6	2.84	22.9	5.34	26.5	11.05
17.7	3.00	23.0	5.41	27.0	11.46
17.8	3.14	23.1	5.48	27.5	11.70
17.9	3.28	23.2	5.55	28.0	11.85
18.0	3.38	23.3	5.63	29.0	12.06
18.1	3.47	23.4	5.70		
18.2	3.55	23.5	5.80		
18.3	3.62	24.0	6.64		
18.4	3.68	24.5	7.89		
18.5	3.74	24.6	8.07		
19.0	3.97	24.7	8.25		
19.5	4.18	24.8	8.42		
20.0	4.33	24.9	8.58		
20.5	4.45	25.0	8.78		

**TABLA IV₆ : Valoración manteniendo la Fosfomicina glicol
constante $2.0043 \cdot 10^{-2}M$ y una relación molar 2/2**

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 2/2</i>					
ml	pH				
00.0	0.79	20.2	4.98	23.0	10.45
15.0	1.65	20.3	5.06	23.1	10.64
16.0	1.87	20.4	5.15	23.3	10.95
16.5	2.05	20.5	5.25	23.5	11.20
17.0	2.31	20.6	5.37	24.0	11.60
17.5	2.86	20.7	5.51	25.0	11.95
17.6	3.06	20.8	5.69	26.0	12.15
17.7	3.27	20.9	5.90		
17.8	3.46	21.0	6.12		
17.9	3.59	21.5	6.99		
18.0	3.70	22.0	7.90		
18.1	3.79	22.1	8.12		
18.2	3.87	22.2	8.34		
18.3	3.94	22.3	8.56		
18.4	4.00	22.4	8.77		
18.5	4.07	22.5	9.00		
19.0	4.35	22.6	9.22		
19.5	4.61	22.7	9.52		
20.0	4.86	22.8	9.84		
20.1	4.92	22.9	10.16		

**TABLA IV₇ : Valoración manteniendo la Fosfomicina glicol
constante $2.0043 \cdot 10^{-2}M$ y una relación molar 2/1**

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 2/1</i>					
ml	pH				
00.0	0.87	19.0	5.10	23.0	11.81
15.0	1.74	19.1	5.26	23.5	11.94
16.0	1.98	19.2	5.47	24.0	12.03
16.5	2.18	19.3	5.69	25.0	12.17
17.0	2.45	19.4	5.90		
17.5	3.09	19.5	6.09		
17.6	3.36	20.0	6.76		
17.7	3.64	20.5	7.40		
17.8	3.83	20.6	7.56		
17.9	3.97	20.7	7.74		
18.0	4.08	20.8	7.98		
18.1	4.18	20.9	8.27		
18.2	4.27	21.0	8.54		
18.3	4.36	21.1	8.79		
18.4	4.45	21.2	9.06		
18.5	4.54	21.3	9.35		
18.6	4.63	21.4	9.78		
18.7	4.72	21.5	10.28		
18.8	4.83	22.0	11.27		
18.9	4.95	22.5	11.61		

**TABLA IV₈ : Valoración manteniendo la Fosfomicina glicol
constante $2.0043 \cdot 10^{-2}M$ y una relación molar 2/0.5**

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 2/0.5</i>					
ml	pH				
00.0	0.81	19.0	6.50	21.0	11.40
15.0	1.65	19.1	6.61	21.5	11.77
16.0	1.90	19.2	6.72	22.0	11.96
16.5	2.11	19.3	6.83	22.5	12.10
17.0	2.42	19.4	6.95	23.0	12.19
17.5	3.34	19.5	7.06	24.0	12.32
17.6	3.76	19.6	7.19		
17.7	4.04	19.7	7.32		
17.8	4.24	19.8	7.47		
17.9	4.40	19.9	7.65		
18.0	4.57	20.0	7.87		
18.1	4.75	20.1	8.18		
18.2	4.95	20.2	8.57		
18.3	5.21	20.3	8.92		
18.4	5.49	20.4	9.26		
18.5	5.74	20.5	9.63		
18.6	5.94	20.6	10.21		
18.7	6.11	20.7	10.78		
18.8	6.26	20.8	11.08		
18.9	6.38	20.9	11.27		

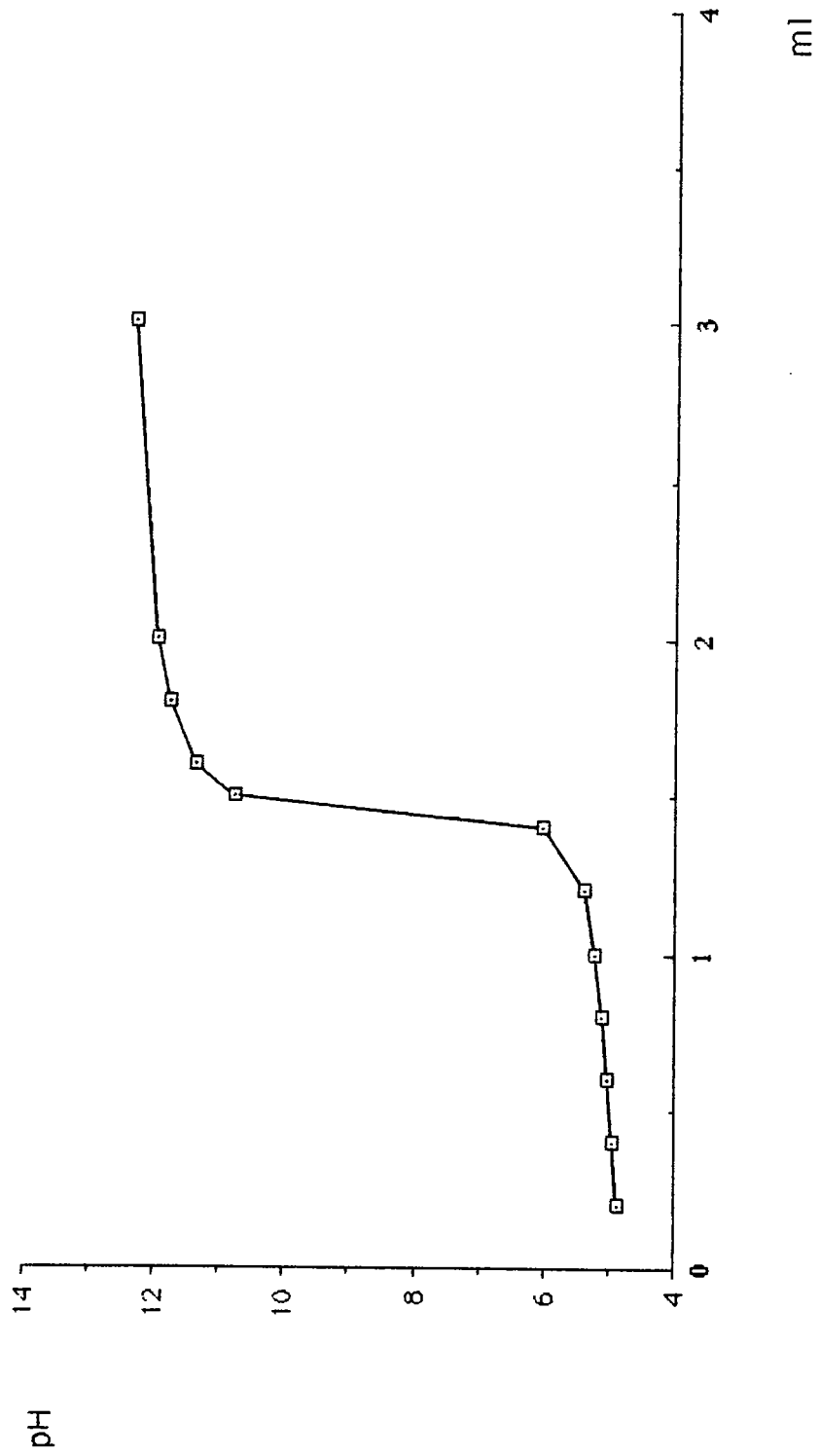


Figura IV₂ : Valoración potenciométrica del Cu(II)

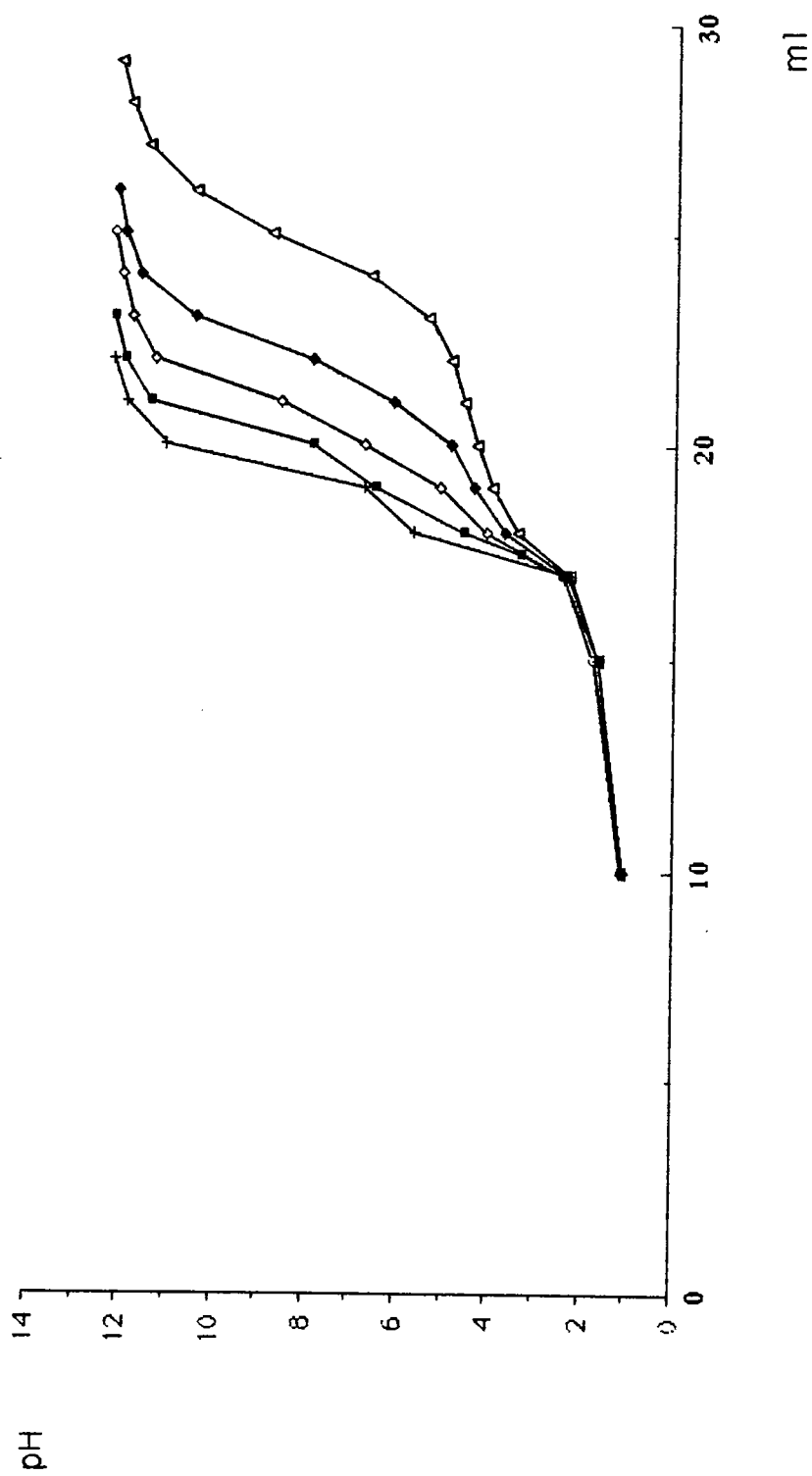


Figura IV 3: Valoraciones potenciométricas de las relaciones molares 2/0(●), 2/4 (×), 2/2 (■), 2/1 (◆) y 2/0.5 (▲)

TABLA IV₉ : Método de Gran manteniendo constante $H_2F(OH)_2$

<i>2º punto inflexión</i>		$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/4$	
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]	
21.9	$3.16 \cdot 10^{-7}$	—	
22.1	$2.72 \cdot 10^{-7}$	—	
22.3	$2.23 \cdot 10^{-7}$	—	
22.5	$1.87 \cdot 10^{-7}$	—	
23.4	—	$6.18 \cdot 10^4$	
23.6	—	$9.80 \cdot 10^4$	
23.7	—	$1.27 \cdot 10^5$	

<i>3º punto inflexión</i>		$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/4$	
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]	
24.7	$1.39 \cdot 10^{-10}$	—	
24.9	$6.55 \cdot 10^{-11}$	—	
25.0	$4.14 \cdot 10^{-11}$	—	
25.1	$2.75 \cdot 10^{-11}$	—	
25.4	—	$3.15 \cdot 10^8$	
25.6	—	$6.75 \cdot 10^8$	
25.7	—	$1.09 \cdot 10^9$	

TABLA IV₁₀: Método de Gran manteniendo constante $H_2F(OH)_2$

<i>2º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/2$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
19.3	$5.96 \cdot 10^{-7}$	—
19.5	$4.79 \cdot 10^{-7}$	—
19.7	$3.84 \cdot 10^{-7}$	—
19.9	$3.08 \cdot 10^{-7}$	—
20.3	—	$1.38 \cdot 10^4$
20.5	—	$2.14 \cdot 10^4$
20.7	—	$3.90 \cdot 10^4$

<i>3º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/2$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
21.7	$1.09 \cdot 10^{-9}$	—
21.9	$4.68 \cdot 10^{-10}$	—
22.0	$2.77 \cdot 10^{-10}$	—
22.1	$1.67 \cdot 10^{-10}$	—
22.5	—	$1.22 \cdot 10^8$
22.7	—	$4.06 \cdot 10^8$
22.8	—	$8.49 \cdot 10^8$

TABLA IV₁₁: Método de Gran manteniendo constante $H_2F(OH)_2$

<i>2º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/1$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
18.4	$6.53 \cdot 10^{-7}$	—
18.6	$4.36 \cdot 10^{-7}$	—
18.8	$2.78 \cdot 10^{-7}$	—
19.0	$1.50 \cdot 10^{-7}$	—
19.4	—	$9.48 \cdot 10^4$
19.6	—	$2.13 \cdot 10^5$
19.8	—	$3.97 \cdot 10^5$

<i>3º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/1$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
20.9	$1.12 \cdot 10^{-10}$	—
21.0	$6.06 \cdot 10^{-11}$	—
21.1	$3.44 \cdot 10^{-11}$	—
21.2	$1.85 \cdot 10^{-11}$	—
21.5	—	$2.32 \cdot 10^9$
21.7	—	$8.62 \cdot 10^9$
21.9	—	$1.76 \cdot 10^{10}$

TABLA IV₁₂: Método de Gran manteniendo constante H₂F(OH)₂

<i>2º punto inflexión</i>		$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/0.5$	
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]	
18.4	5.95 10 ⁻⁸	—	
18.5	3.37 10 ⁻⁸	—	
18.6	2.14 10 ⁻⁸	—	
18.9	—	2.85 10 ⁵	
19.0	—	3.76 10 ⁵	
19.1	—	4.85 10 ⁵	
19.2	—	6.26 10 ⁵	

<i>3º punto inflexión</i>		$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/0.5$	
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]	
20.2	5.43 10 ⁻¹¹	—	
20.3	2.44 10 ⁻¹¹	—	
20.4	1.12 10 ⁻¹¹	—	
20.5	4.81 10 ⁻¹²	—	
21.1	—	3.92 10 ¹⁰	
21.3	—	5.54 10 ¹⁰	
21.5	—	7.15 10 ¹⁰	

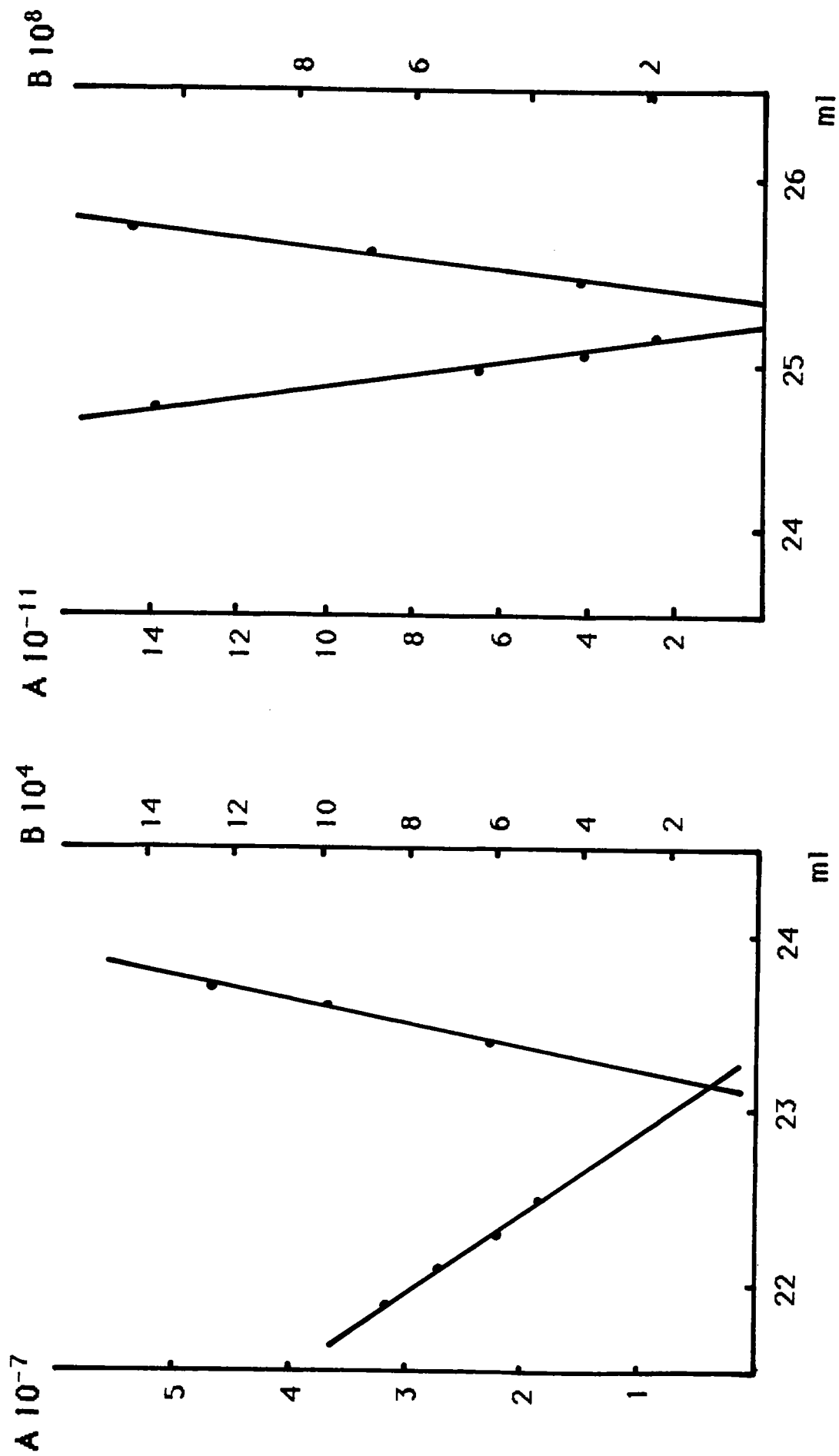


Fig. IV₄ : Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/4$

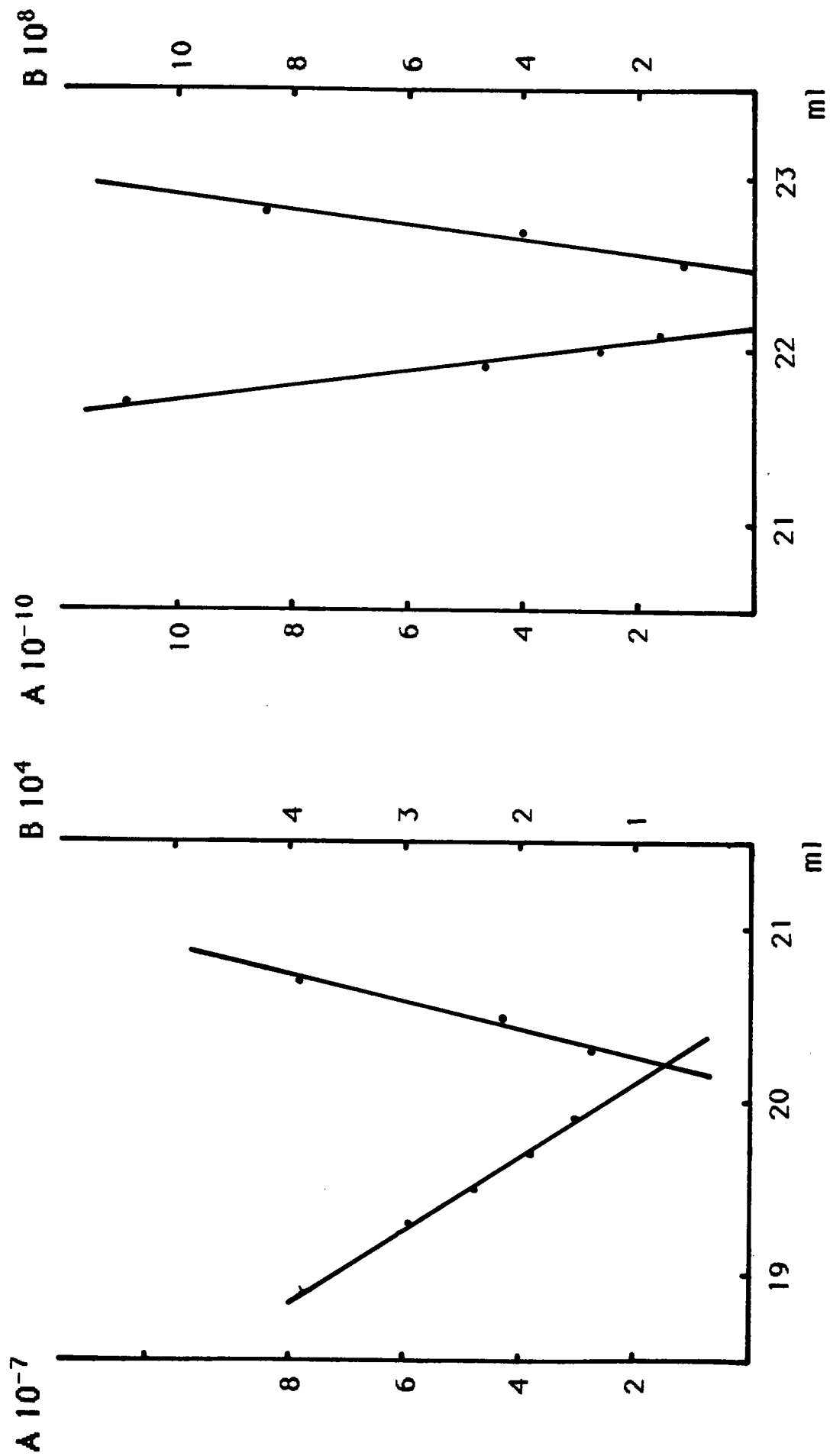


Fig. IV₅ : Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/2$

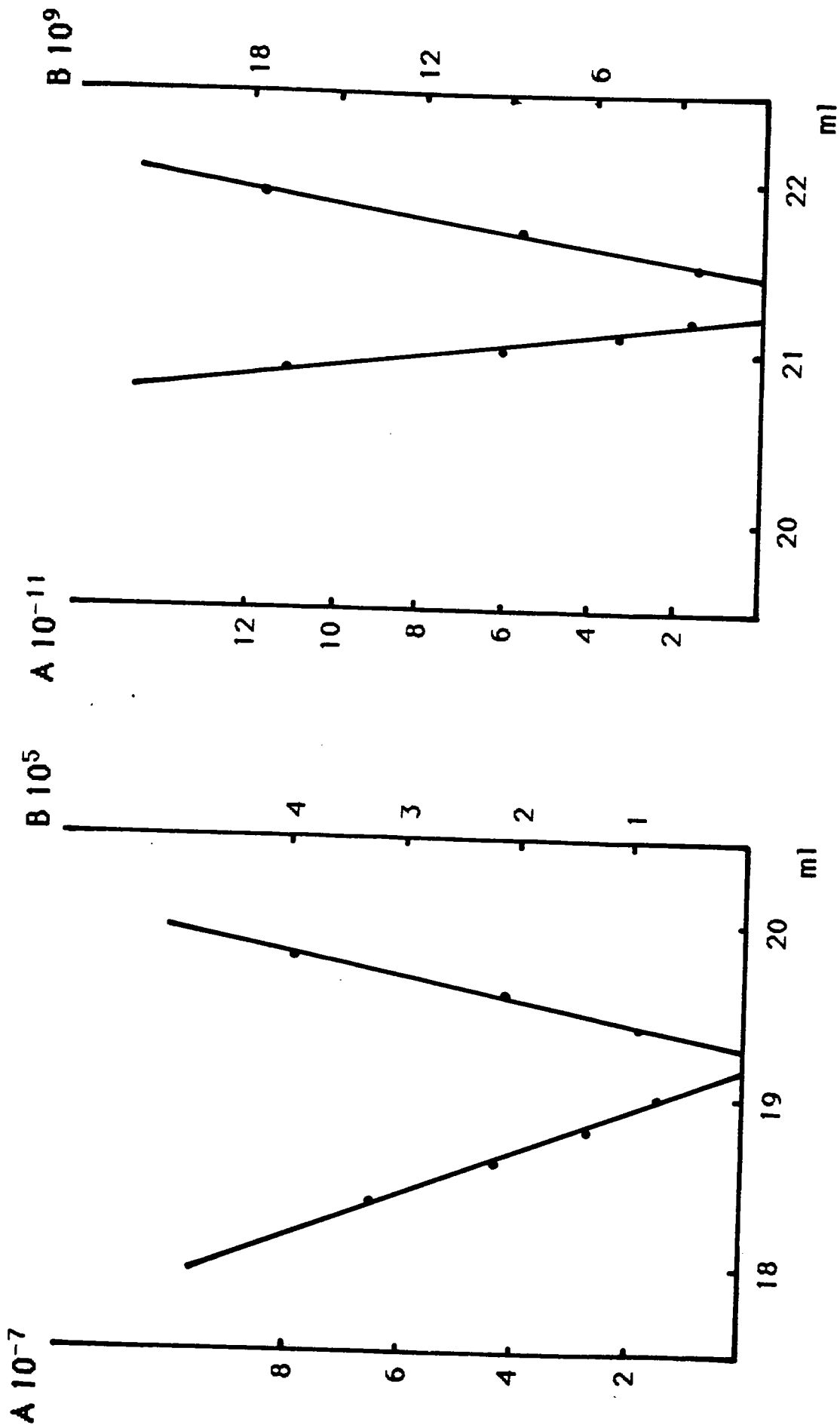


Fig. IV₆ : Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/1$

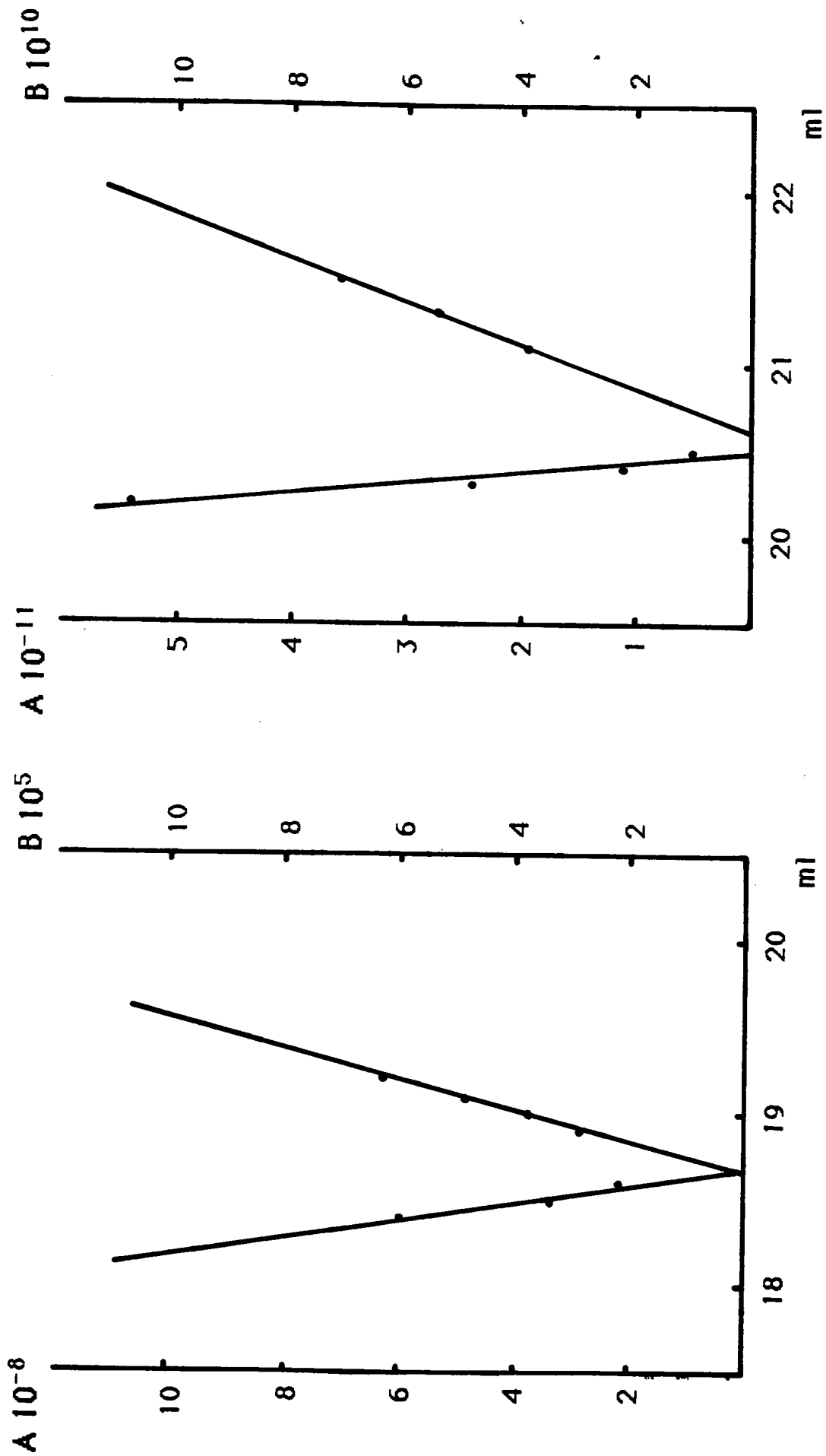


Fig. IV₇ : Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 2/0.5$

de la relación molar 2/4, y para pH básicos (por ejemplo a pH=8), aparece un sólido de color azul y un líquido sobrenadante azul-verdoso.

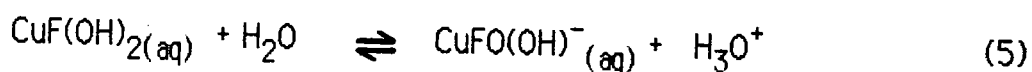
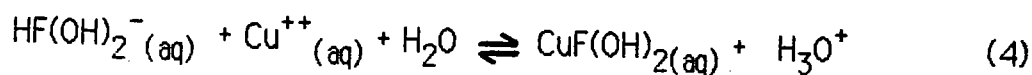
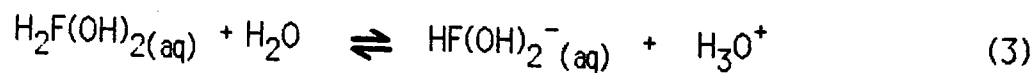
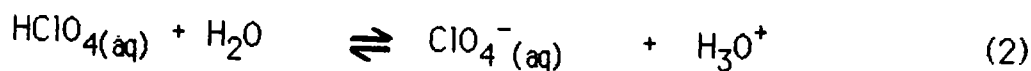
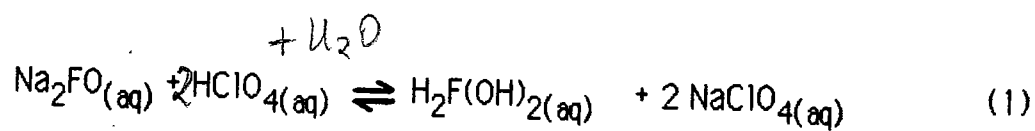
TABLA IV₁₃ : Puntos singulares de las valoraciones

$H_2F(OH)_2/Cu^{++}$	ml_1	ml_2	ml_3
2 / 0	17.8	19.8	—
0 / 2	1.5	—	—
2 / 4	18.0	23.1	25.2
2 / 2	18.1	20.2	22.2
2 / 1	18.1	19.2	21.2
2 / 0.5	18.2	18.7	20.5

IV.1.2.1.2. Interpretación

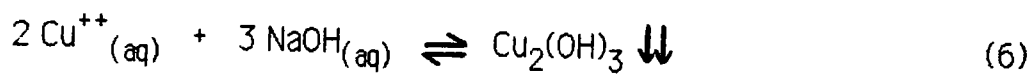
La interpretación de la valoración 0/2 es la misma dada por la bibliografía ⁴⁰. Del mismo modo la interpretación de la relación 2/0 aparece en el capítulo III.

Para las disoluciones de relación molar 2/0.5, 2/1 y 2/2, se proponen los siguientes equilibrios :

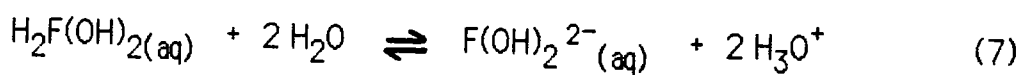


siendo la especie $\text{CuFO}(\text{OH})^-$ responsable del color azul.

En la relación molar 2/4, se proponen los mismos equilibrios más el debido a la valoración del exceso de metal :



En la valoración de $\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2$ en exceso, interviene el equilibrio ya visto en el capítulo III :



De acuerdo con los equilibrios anteriores, la tabla IV₁₄ interpreta los puntos característicos obtenidos en las valoraciones para cada una de las relaciones ensayadas, indicándose los valores tanto teóricos como experimentales de los equilibrios propuestos.

TABLA IV₁₄ : Interpretación de los puntos singulares

H ₂ F(OH) ₂ /Cu ⁺⁺	Equilibrios propuestos	2º P. I.		3º P. I.	
		(ml _t)	ml _{ex}	(ml _t)	ml _{ex}
0 / 2	(7) (6)	(1.5)	1.5	-	-
2 / 4	(1) (2) (3) (4) (5) (6)	(23.2)	23.1	(25.3)	25.2
2 / 2	(1) (2) (3) (4) (5)	(20.3)	20.2	(22.3)	22.2
2 / 1	(1) (2) (3) (4) (5) (7)	(19.4)	19.2	(21.4)	21.2
2 / 0.5	(1) (2) (3) (4) (5) (7)	(18.8)	18.7	(20.8)	20.5

P. I. = punto de inflexión

ml_t = volumen teórico

ml_{ex} = volumen experimental

IV.1.2.2. Valoraciones potenciométricas manteniendo constante la concentración de Cu(II)

IV.1.2.2.1. Resultados

Igualmente se han realizado potencimetrías manteniendo la concentración de Cu(II) constante e igual a $2.0466 \cdot 10^{-2}M$, variando la de ligando. Los resultados obtenidos se expresan en las tablas IV₆, IV₁₅, IV₁₆ y IV₁₇, y su representación se muestra en la figura IV₈.

También se ha aplicado el método de Gran ⁴¹, aunque en esta ocasión a los puntos de inflexión que se obtienen a $pH < 8$, ya que al mantenerse la concentración de Cu(II) constante, el punto correspondiente a la formación de la especie $CuFO(OH)^-$ se puede observar claramente y coincide en todas las valoraciones, como se deduce de los equilibrios.

Tras aplicar el método de Gran, los resultados obtenidos aparecen en las tablas IV₁₀, IV₁₈, IV₁₉ y IV₂₀, y sus respectivas representaciones en las figuras IV₄, IV₉, IV₁₀ y IV₁₁.

La tabla IV₂₁ muestra los puntos singulares que corresponden a las potencimetrías anteriores, indicándose los puntos de inflexión que aparecen, así como los valores teóricos y experimentales obtenidos, que corresponden evidentemente a los equilibrios propuestos.

En las potencimetrías de relación molar Fosfomicina/Cu⁺⁺ 6/2, 4/2 y 2/2, la disolución inicial azul-verdoso, va transformándose en azul más intenso, no observándose precipitado aparente (tal vez un ligero enturbiamiento, no perceptible a simple vista), hasta pH muy básicos.

TABLA IV₁₅: Valoración manteniendo el Cu(II) constante
 $2.0466 \cdot 10^{-2} \text{M}$ y una relación molar 1/2

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 1/2</i>					
ml	pH				
00.0	0.77	19.4	4.20	22.3	7.84
15.0	1.40	19.5	4.28	22.4	8.15
16.0	1.56	20.0	4.62	22.5	8.50
16.5	1.66	20.5	4.84	22.6	8.81
17.0	1.77	20.6	4.90	22.7	9.11
17.5	1.92	20.8	4.99	22.8	9.50
18.0	2.14	20.9	5.05	22.9	9.75
18.1	2.20	21.0	5.10	23.0	10.10
18.2	2.27	21.1	5.17	23.5	11.06
18.3	2.35	21.2	5.24	24.0	11.54
18.4	2.44	21.3	5.33	24.5	11.77
18.5	2.56	21.4	5.42	25.0	11.93
18.6	2.70	21.5	5.52	26.0	12.11
18.7	2.91	21.6	5.64		
18.8	3.21	21.7	5.78		
18.9	3.53	21.8	5.94		
19.0	3.75	21.9	6.16		
19.1	3.89	22.0	6.50		
19.2	4.01	22.1	7.03		
19.3	4.10	22.2	7.50		

TABLA IV₁₆: Valoración manteniendo el Cu(II) constante

2.0466 10⁻²M y una relación molar 4/2

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 4/2</i>					
ml	pH				
00.0	0.98	18.3	4.93	22.3	8.90
14.0	2.06	18.4	5.04	22.4	9.04
14.5	2.26	18.5	5.16	22.5	9.20
15.0	2.55	18.6	5.28	22.6	9.36
15.5	3.07	18.7	5.41	22.7	9.60
15.6	3.20	18.8	5.54	22.8	9.84
15.7	3.31	18.9	5.67	22.9	10.10
15.8	3.41	19.0	5.79	23.0	10.35
15.9	3.50	19.5	6.26	23.5	11.13
16.0	3.58	20.0	6.60	24.0	11.49
16.1	3.65	20.5	6.92	24.5	11.71
16.2	3.71	21.0	7.27	25.0	11.86
16.3	3.77	21.5	7.72	26.0	12.06
16.4	3.82	21.6	7.84		
16.5	3.88	21.7	7.98		
17.0	4.12	21.8	8.14		
17.5	4.37	21.9	8.30		
18.0	4.68	22.0	8.46		
18.1	4.76	22.1	8.61		
18.2	4.84	22.2	8.75		

**TABLA IV₁₇: Valoración manteniendo el Cu(II) constante
2.0466 10⁻²M y una relación molar 6/2**

<i>Fosfomicina/Cu⁺⁺ = 6/2</i>					
ml	pH				
00.0	0.99	16.0	4.44	21.7	7,96
12.0	2.09	16.2	4.57	21.8	8.06
13.0	2.50	16.3	4.64	21.9	8.18
13.5	2.89	16.4	4.73	22.0	8.32
13.6	2.99	16.5	4.81	22.1	8.46
13.7	3.08	16.6	4.91	22.2	8.61
13.8	3.18	16.7	5.01	22.3	8.74
13.9	3.27	16.8	5.12	22.4	8.86
14.0	3.35	16.9	5.23	22.5	8.98
14.1	3.42	17.0	5.34	22.6	9.10
14.2	3.49	17.5	5.78	22.7	9.21
14.3	3.55	18.0	6.10	22.8	9.35
14.4	3.61	18.5	6.34	22.9	9.52
14.5	3.66	19.0	6.56	23.0	9.74
14.6	3.72	19.5	6.76	23.5	10.85
14.8	3.81	20.0	6.97	24.0	11.36
15.0	3.91	20.5	7.19	24.5	11.65
15.5	4.16	21.0	7.45	25.0	11.84
15.6	4.21	21.5	7.78	26.0	12.07
15.8	4.32	21.6	7.86		

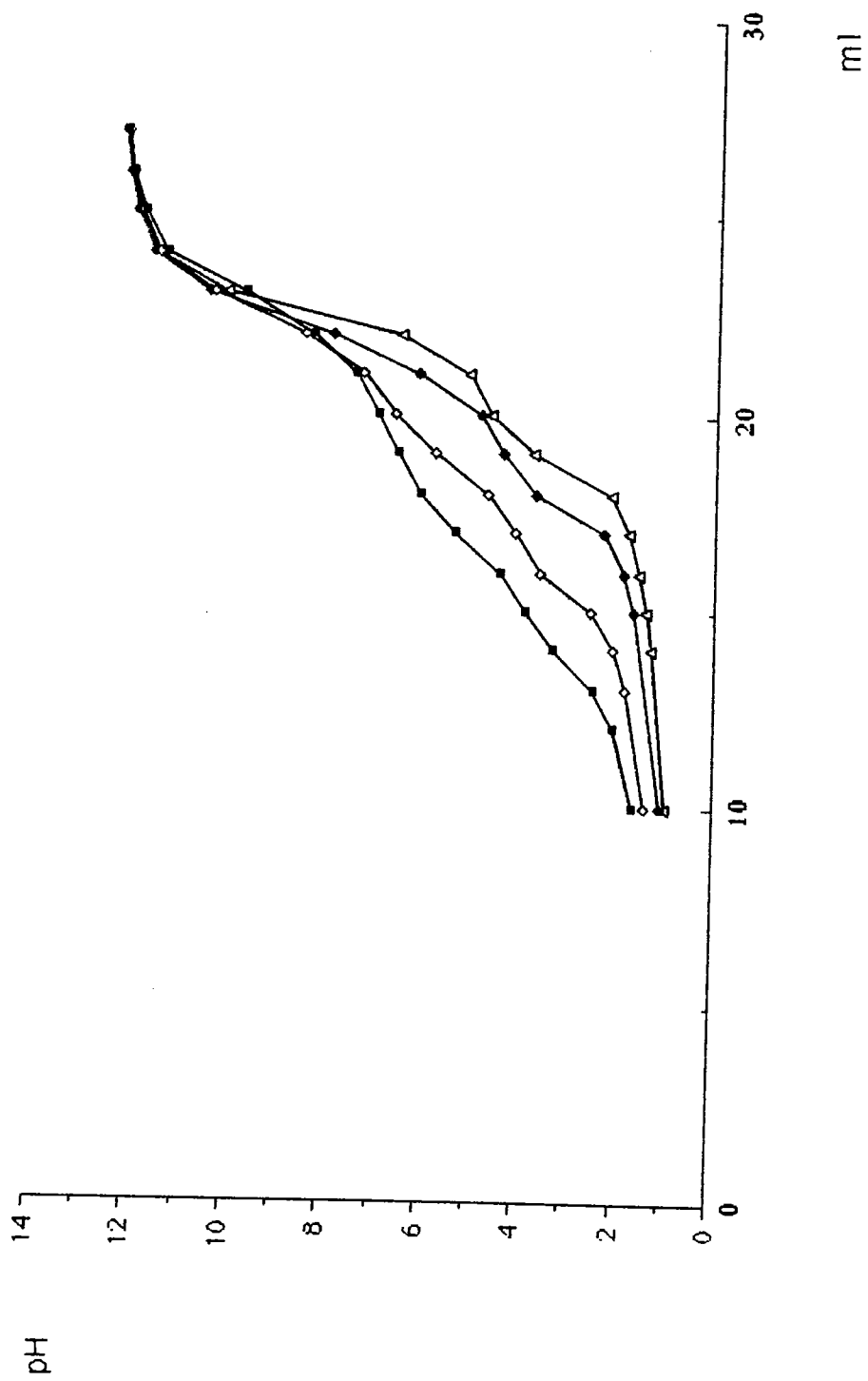


Figura IV 8: Valoraciones potenciométricas de las relaciones molares 1/2(\blacksquare), 2/2 (\blacktriangle), 4/2 (\diamond) y 6/2 (\blacktriangleright)

TABLA IV₁₈: Método de Gran manteniendo constante el Cu(II)

<i>1º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 1/2$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
18.9	$5.57 \cdot 10^{-6}$	—
19.0	$3.38 \cdot 10^{-6}$	—
19.1	$2.46 \cdot 10^{-6}$	—
19.5	—	$2.27 \cdot 10^3$
19.7	—	$3.29 \cdot 10^3$
19.9	—	$4.45 \cdot 10^3$
20.2	—	$6.16 \cdot 10^3$

<i>2º punto inflexión</i>		
$H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 1/2$		
ml	A (v 10^{-pH})	B [(V+v) 10^{pH}]
21.0	$1.67 \cdot 10^{-7}$	—
21.1	$1.43 \cdot 10^{-7}$	—
21.3	$9.96 \cdot 10^{-8}$	—
21.5	$6.49 \cdot 10^{-8}$	—
21.9	—	$1.76 \cdot 10^5$
22.0	—	$3.85 \cdot 10^5$
22.1	—	$1.31 \cdot 10^6$

TABLA IV₁₉: Método de Gran manteniendo constante el Cu(II)

<i>1º punto inflexión</i> $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 4/2$		
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]
15.7	7.69 10 ⁻⁶	—
15.9	5.03 10 ⁻⁶	—
16.1	3.60 10 ⁻⁶	—
16.5	—	8.83 10 ²
16.7	—	1.11 10 ³
16.9	—	1.41 10 ³
17.2	—	1.95 10 ³

<i>2º punto inflexión</i> $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 4/2$		
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]
17.4	8.33 10 ⁻⁷	—
17.6	6.53 10 ⁻⁷	—
17.8	5.02 10 ⁻⁷	—
18.1	3.14 10 ⁻⁷	—
18.7	—	3.05 10 ⁴
18.9	—	5.56 10 ⁴
19.1	—	9.46 10 ⁴

TABLA IV₂₀: Método de Gran manteniendo constante el Cu(II)

<i>1º punto inflexión</i> $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 6/2$		
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]
13.7	1.14 10 ⁻⁵	—
13.9	7.46 10 ⁻⁶	—
14.1	5.36 10 ⁻⁶	—
15.0	—	9.35 10 ²
15.2	—	1.18 10 ³
15.4	—	1.48 10 ³
15.6	—	1.87 10 ³

<i>2º punto inflexión</i> $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 6/2$		
ml	A (v 10 ^{-pH})	B [(V+v) 10 ^{pH}]
15.4	1.19 10 ⁻⁶	—
15.6	9.62 10 ⁻⁷	—
15.8	7.56 10 ⁻⁷	—
16.0	5.81 10 ⁻⁷	—
16.8	—	1.54 10 ⁴
17.0	—	2.56 10 ⁴
17.2	—	4.06 10 ⁴

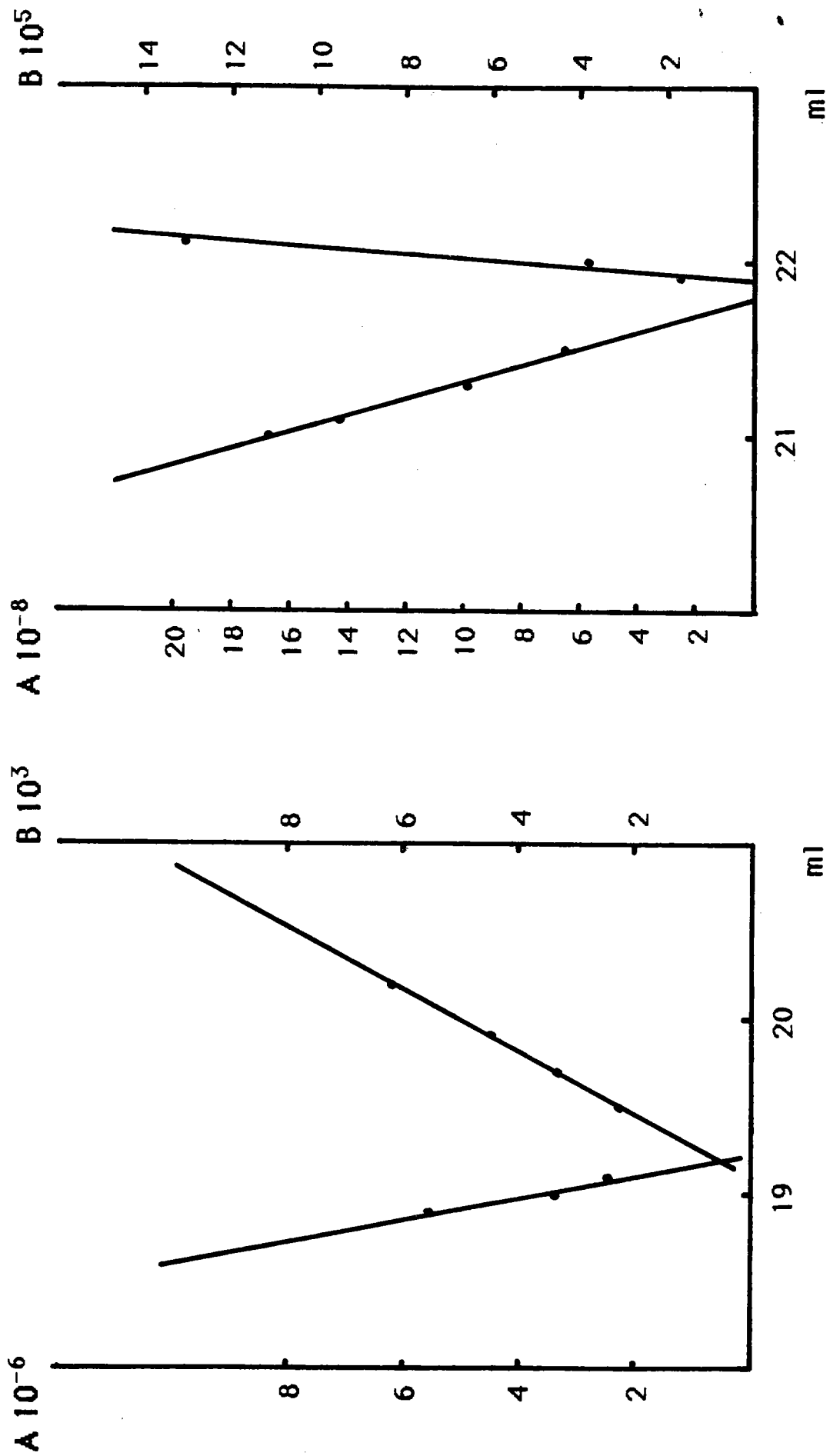


Fig. IV₉ : Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 1/2$

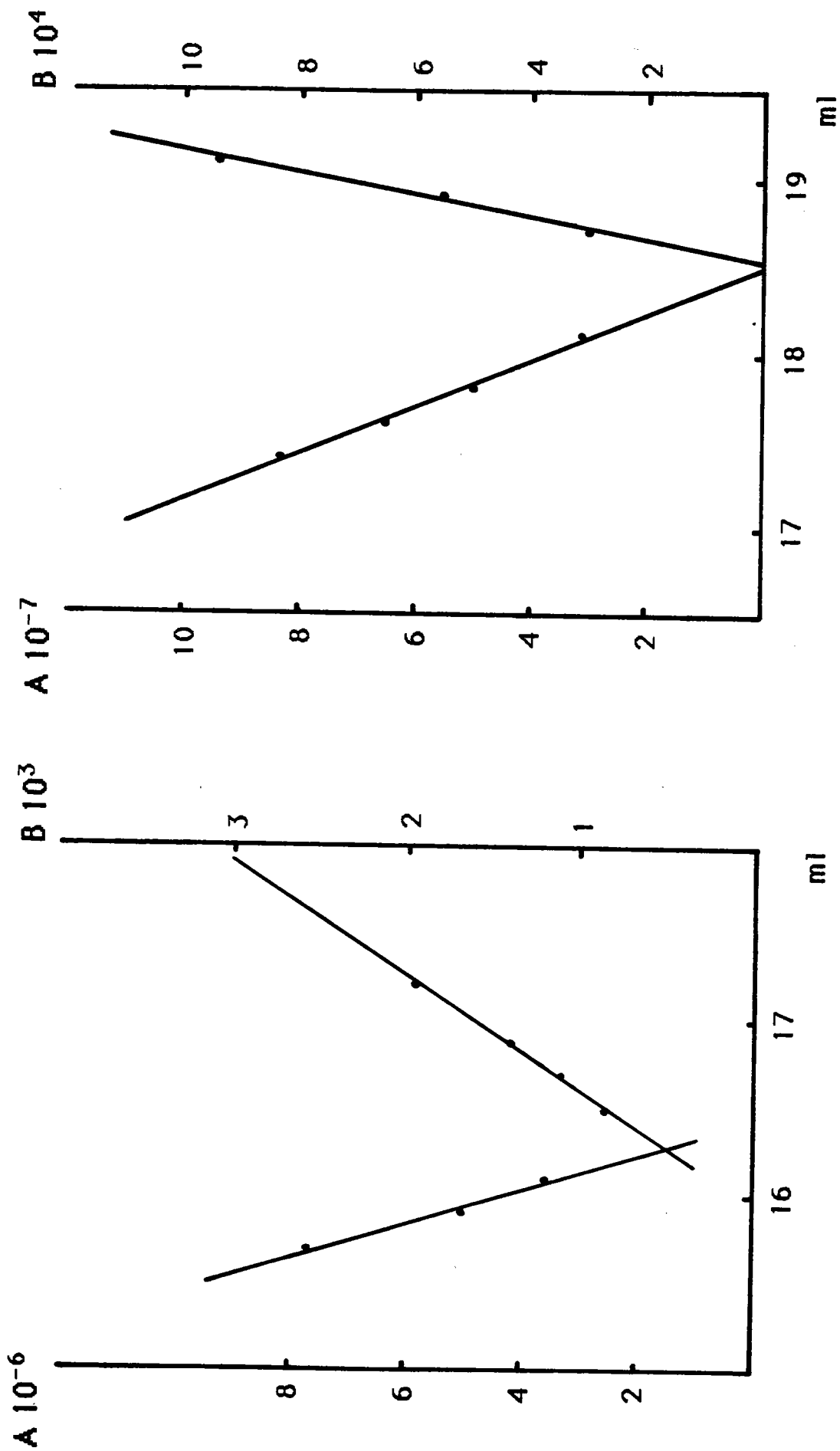


Fig.IV₁₀: Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 4/2$

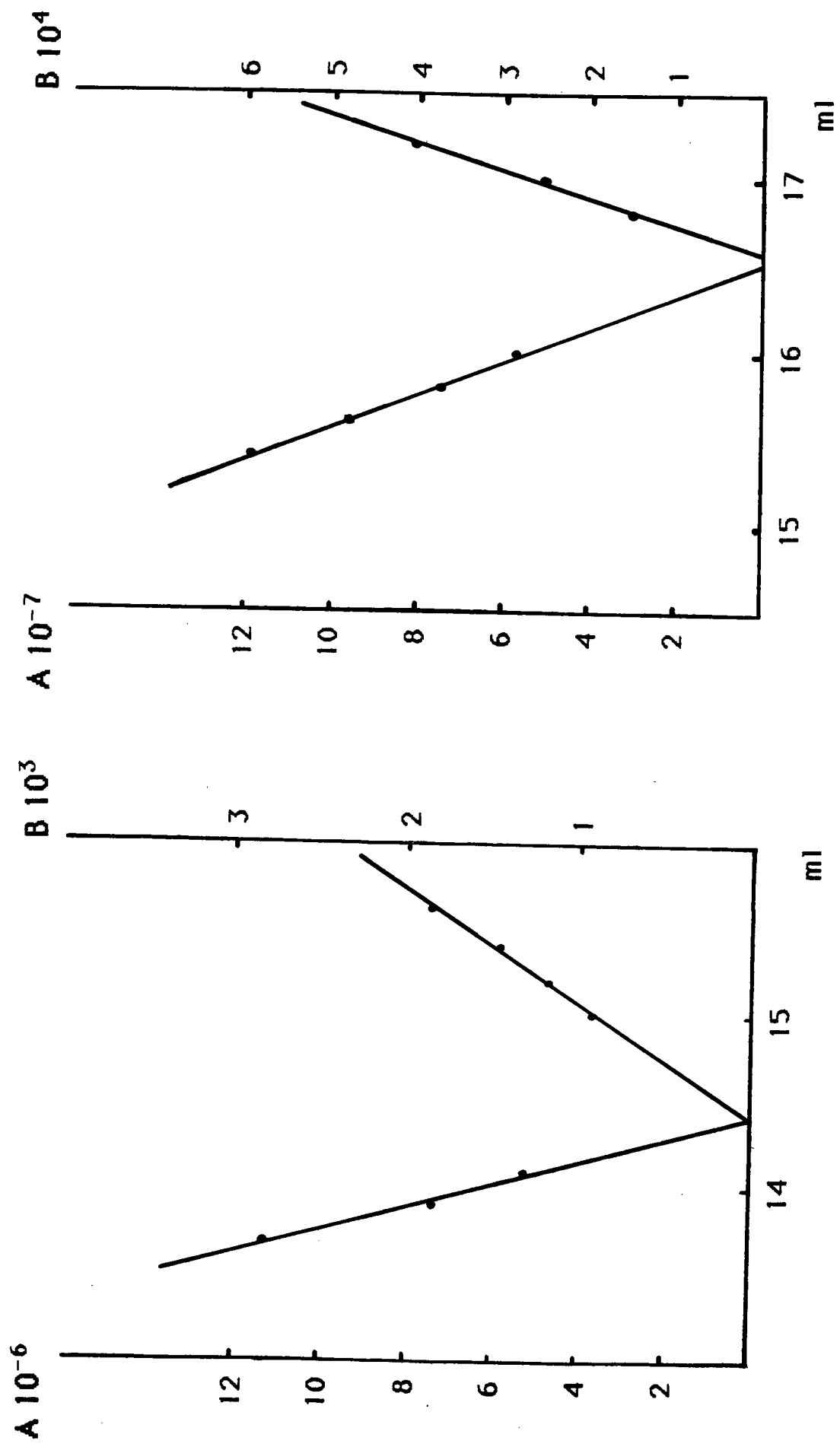


Fig. IV₁₁: Método de Gran aplicado a la relación molar $H_2F(OH)_2 / Cu^{++} = 6/2$

Sin embargo, en la relación molar 1/2, se forma un precipitado azul a un pH aproximadamente 5, que permanece durante toda la valoración.

TABLA IV₂₁ : Puntos singulares de las valoraciones

$H_2F(OH)_2/Cu^{++}$	ml_1	ml_2	ml_3
1 / 2	19.2	21.8	22.7
2 / 2	18.1	20.2	22.2
4 / 2	16.2	18.5	22.4
6 / 2	14.4	16.5	22.5

IV.1.2.2.2. Interpretación

Los equilibrios propuestos para las potenciometrías de relación molar 2/2, 4/2 y 6/2, coinciden con los indicados en el apartado IV.1.2.1.2. asignados como (1), (2), (3), (4) y (5), así como el equilibrio (7) en el caso de las relaciones 4/2 y 6/2.

En la relación molar 1/2, se propone además el equilibrio (6), correspondiente a la valoración del exceso de metal.

La interpretación de los puntos singulares que corresponden a

estas potenciometrias , se indica en la tabla IV₂₂, en la que aparecen tanto los valores teóricos como experimentales.

Se puede observar , que los equilibrios coinciden en ambas experiencias, pudiéndose deducir de ello que :

- La valoración del primer protón que se produce a un pH aproximadamente igual a 2, no interviene en la obtención del compuesto.
- En los pH que corresponden a su formación ($\text{pH} \approx 7.5-8$), las curvas potenciométricas coinciden en un mismo punto cuando la relación $\text{H}_2\text{F(OH)}_2/\text{Cu}^{++}$ es $\frac{1}{1}$ ó mayor ($\frac{4}{2}$, $\frac{6}{2}$), siendo constante la concentración de Cu(II) . ^{2/2}
- El punto en que se produce la valoración del primer protón, en aquellas potenciometrias en las que se mantiene la concentración de Cu(II) constante, es diferente dependiendo de la concentración de $\text{H}_2\text{F(OH)}_2$, así como el segundo punto de inflexión coincide en todas ellas. Mientras que en las valoraciones donde la concentración de Cu(II) es variable, ocurre lo contrario, como se deduce de los equilibrios propuestos.
- En la potenciometría de relación molar $1/2$, el segundo punto de inflexión no coincide evidentemente con las otras tres valoraciones : $2/2$, $4/2$ y $6/2$, produciéndose la aparición de un precipitado de hidróxido de Cu(II) como cabía esperar.

TABLA IV₂₂ : Interpretación de los puntos singulares

$H_2F(OH)_2/Cu^{++}$	Equilibrios propuestos	1º P. I.		2º P. I.	
		(ml _t)	ml _{ex}	(ml _t)	ml _{ex}
1 / 2	(1) (2) (3) (4) (5) (6)	(19.3)	19.2	(21.8)	21.8
2 / 2	(1) (2) (3) (4) (5)	(18.3)	18.1	(20.3)	20.2
4 / 2	(1) (2) (3) (4) (5) (7)	(16.4)	16.3	(18.5)	18.5
6 / 2	(1) (2) (3) (4) (5) (7)	(14.4)	14.4	(16.5)	16.5

P. I. = punto de inflexión

ml_t = volumen teórico

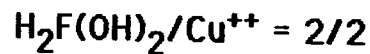
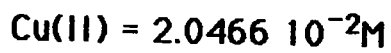
ml_{ex} = volumen experimental

- Las especies formadas en las valoraciones que se han realizado son CuF(OH)_2 y CuFO(OH)^- , las cuales poseen un color azul-verdoso y azul intenso respectivamente.

IV.2. Estudio espectrofotométrico de la interacción entre la Fosfomicina y el Cu(II)

IV.2.1. Variación del espectro UV-VIS en función del pH

La obtención de un complejo coloreado permite utilizar el método espectrofotométrico para su estudio. En nuestro caso hemos obtenido una serie de espectros variando el pH, partiendo de una disolución cuyas características se presentan a continuación, junto con los pH utilizados :



<u>Disoluciones</u>	<u>pH</u>	<u>Disoluciones</u>	<u>pH</u>
1	0.79	15	8.36
2	1.94	16	9.10
3	2.47	17	9.55
4	3.12	18	10.08
5	3.55		
6	3.95		
7	4.40		
8	4.89		
9	5.56		
10	5.99		
11	6.52		
12	6.95		
13	7.47		
14	7.80		

Las gráficas obtenidas se representan en las figuras IV₁₂ y IV₁₃, mientras que los valores de las absorbancias medidas a distintas longitudes de onda, aparecen en las tablas comprendidas entre IV₂₃ y IV₄₀.

En las curvas que corresponden a los pH entre 5.56 y 6.52, se observa la presencia de un punto isobéptico a una longitud de onda de 765nm, que posee un máximo a 760nm, mientras que para las correspondientes a los pH entre 7.47 y 9.10, aparece un segundo punto isobéptico a 690nm siendo su máximo a 740nm. Se ha comprobado la existencia real de dichos puntos, aplicando un método de combinación lineal descrito en la bibliografía ⁴².

Esto nos indica la presencia de dos especies en el primer punto, y así mismo, otras dos especies en el segundo. Utilizando el método de Coleman ⁴³, demostraremos la existencia de estas especies en cada zona de pH.

IV.2.2. Determinación del número de especies

El método propuesto por Coleman, Vargas y Mastin ⁴³, consiste en el análisis de los resultados obtenidos para una serie de disoluciones de las que se han medido sus densidades ópticas. Para realizarlo, siguiendo las referencias dadas en la bibliografía ^{44,45}, se ha tomado como parámetros fijos la concentración del catión y la relación molar, variando el pH y aplicando el método, en las mismas condiciones, a las medidas obtenidas de las disoluciones para una (R=1) y dos (R=2) especies.

TABLA IV₂₃: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 0.79

<i>pH = 0.79</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.003
520.0	0.005
540.0	0.010
560.0	0.018
580.0	0.030
600.0	0.048
620.0	0.071
640.0	0.100
660.0	0.133
680.0	0.169
700.0	0.207
720.0	0.242
740.0	0.271
760.0	0.292
780.0	0.303
800.0	0.304
820.0	0.299
840.0	0.286
860.0	0.268
880.0	0.252
900.0	0.234

TABLA IV₂₄: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 1.94

<i>pH = 1.94</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.003
520.0	0.005
540.0	0.009
560.0	0.016
580.0	0.028
600.0	0.044
620.0	0.064
640.0	0.089
660.0	0.116
680.0	0.145
700.0	0.176
720.0	0.202
740.0	0.225
760.0	0.241
780.0	0.249
800.0	0.249
820.0	0.244
840.0	0.234
860.0	0.218
880.0	0.204
900.0	0.190

TABLA IV₂₅: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 2.47

<i>pH = 2.47</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.002
520.0	0.004
540.0	0.009
560.0	0.016
580.0	0.027
600.0	0.043
620.0	0.063
640.0	0.088
660.0	0.116
680.0	0.145
700.0	0.176
720.0	0.202
740.0	0.225
760.0	0.242
780.0	0.250
800.0	0.250
820.0	0.245
840.0	0.234
860.0	0.219
880.0	0.205
900.0	0.189

TABLA IV₂₆: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 3.12

<i>pH = 3.12</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.003
520.0	0.006
540.0	0.010
560.0	0.017
580.0	0.028
600.0	0.044
620.0	0.064
640.0	0.090
660.0	0.118
680.0	0.148
700.0	0.180
720.0	0.207
740.0	0.230
760.0	0.247
780.0	0.255
800.0	0.255
820.0	0.251
840.0	0.240
860.0	0.224
880.0	0.211
900.0	0.198

TABLA IV₂₇: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 3.55

<i>pH = 3.55</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.003
520.0	0.006
540.0	0.010
560.0	0.017
580.0	0.029
600.0	0.046
620.0	0.067
640.0	0.093
660.0	0.123
680.0	0.154
700.0	0.187
720.0	0.215
740.0	0.238
760.0	0.255
780.0	0.264
800.0	0.264
820.0	0.259
840.0	0.248
860.0	0.233
880.0	0.218
900.0	0.204

TABLA IV₂₈: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 3.95

<i>pH = 3.95</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.003
520.0	0.006
540.0	0.011
560.0	0.019
580.0	0.034
600.0	0.054
620.0	0.079
640.0	0.111
660.0	0.147
680.0	0.184
700.0	0.221
720.0	0.253
740.0	0.279
760.0	0.296
780.0	0.305
800.0	0.305
820.0	0.298
840.0	0.285
860.0	0.267
880.0	0.249
900.0	0.230

TABLA IV₂₉: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 4.40

<i>pH = 4.40</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.004
520.0	0.008
540.0	0.016
560.0	0.030
580.0	0.052
600.0	0.083
620.0	0.123
640.0	0.172
660.0	0.225
680.0	0.278
700.0	0.328
720.0	0.369
740.0	0.399
760.0	0.418
780.0	0.425
800.0	0.420
820.0	0.408
840.0	0.387
860.0	0.360
880.0	0.331
900.0	0.303

TABLA IV₃₀: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 4.89

<i>pH = 4.89</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.006
520.0	0.011
540.0	0.021
560.0	0.041
580.0	0.071
600.0	0.115
620.0	0.171
640.0	0.238
660.0	0.307
680.0	0.374
700.0	0.433
720.0	0.478
740.0	0.510
760.0	0.527
780.0	0.531
800.0	0.521
820.0	0.502
840.0	0.472
860.0	0.435
880.0	0.395
900.0	0.356

TABLA IV₃₁: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 5.56

<i>pH = 5.56</i>			
Longitud de onda	Absorbancia		
500.0	0.008		
520.0	0.014		
540.0	0.028		
560.0	0.052		
580.0	0.089		
600.0	0.142		
620.0	0.207		
640.0	0.282		
660.0	0.357		
680.0	0.425		
700.0	0.483	+	+
720.0	0.523	<u>0.523</u>	<u>0.523</u>
740.0	0.548	◇	0.553
760.0	0.558		0.556
780.0	0.554		0.554
800.0	0.537		
820.0	0.513		
840.0	0.477		
860.0	0.435		
880.0	0.390		
900.0	0.348		

$\Delta 765 \text{ nm}$ {

TABLA IV₃₂: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 5.99

<i>pH = 5.99</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.008
520.0	0.015
540.0	0.030
560.0	0.056
580.0	0.096
600.0	0.151
620.0	0.218
640.0	0.294
660.0	0.370
680.0	0.438
700.0	0.493
720.0	0.531
740.0	0.553
760.0	0.560
780.0	0.553
800.0	0.535
820.0	0.508
840.0	0.471
860.0	0.428
880.0	0.383
900.0	0.341

2765 nm }
 }
 }

TABLA IV₃₃: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 6.52

<i>pH = 6.52</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.007
520.0	0.016
540.0	0.033
560.0	0.062
580.0	0.104
600.0	0.162
620.0	0.231
640.0	0.308
660.0	0.384
680.0	0.451
700.0	0.503
720.0	0.538
740.0	0.556
760.0	0.559
780.0	0.550
800.0	0.530
820.0	0.500
840.0	0.463
860.0	0.419
880.0	0.374
900.0	0.334

≈ 765 nm

TABLA IV₃₄: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 6.95

<i>pH = 6.95</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.010
520.0	0.022
540.0	0.043
560.0	0.075
580.0	0.120
600.0	0.180
620.0	0.250
640.0	0.327
660.0	0.400
680.0	0.463
700.0	0.511
720.0	0.541
740.0	0.554
760.0	0.552
780.0	0.537
800.0	0.514
820.0	0.482
840.0	0.445
860.0	0.402
880.0	0.359
900.0	0.319

TABLA IV₃₅: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 7.47

<i>pH = 7.47</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.018
520.0	0.034
540.0	0.060
560.0	0.096
580.0	0.143
600.0	0.206
620.0	0.277
640.0	0.351
660.0	0.420
680.0	0.478
700.0	0.519
720.0	0.542
740.0	0.548
760.0	0.539
780.0	0.519
800.0	0.491
820.0	0.458
840.0	0.419
860.0	0.378
880.0	0.337
900.0	0.299

TABLA IV₃₆: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 7.80

<i>pH = 7.80</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.020
520.0	0.038
540.0	0.066
560.0	0.105
580.0	0.155
600.0	0.219
620.0	0.291
640.0	0.364
660.0	0.429
680.0	0.481
700.0	0.516
720.0	0.533
740.0	0.534
760.0	0.520
780.0	0.497
800.0	0.466
820.0	0.432
840.0	0.394
860.0	0.353
880.0	0.314
900.0	0.277

TABLA IV₃₇: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 8.36

<i>pH = 8.36</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.029
520.0	0.054
540.0	0.089
560.0	0.133
580.0	0.189
600.0	0.257
620.0	0.330
640.0	0.398
660.0	0.452
680.0	0.489
700.0	0.508
720.0	0.509
740.0	0.496
760.0	0.471
780.0	0.439
800.0	0.402
820.0	0.364
840.0	0.326
860.0	0.288
880.0	0.253
900.0	0.222

TABLA IV₃₈: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 9.10

<i>pH = 9.10</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.039
520.0	0.071
540.0	0.114
560.0	0.164
580.0	0.224
600.0	0.295
620.0	0.367
640.0	0.429
660.0	0.473
680.0	0.497
700.0	0.503
720.0	0.492
740.0	0.468
760.0	0.435
780.0	0.396
800.0	0.354
820.0	0.313
840.0	0.274
860.0	0.238
880.0	0.206
900.0	0.177

TABLA IV₃₉: Densidades ópticas correspondientes a un pH = 9.55

<i>pH = 9.55</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.043
520.0	0.076
540.0	0.120
560.0	0.173
580.0	0.237
600.0	0.310
620.0	0.382
640.0	0.445
660.0	0.489
680.0	0.511
700.0	0.515
720.0	0.502
740.0	0.475
760.0	0.439
780.0	0.397
800.0	0.354
820.0	0.312
840.0	0.272
860.0	0.234
880.0	0.202
900.0	0.173

TABLA IV₄₀: Densidades ópticas correspondientes a un pH=10.08

<i>pH = 10.08</i>	
Longitud de onda	Absorbancia
500.0	0.046
520.0	0.080
540.0	0.126
560.0	0.184
580.0	0.253
600.0	0.331
620.0	0.405
640.0	0.469
660.0	0.513
680.0	0.536
700.0	0.538
720.0	0.522
740.0	0.494
760.0	0.456
780.0	0.413
800.0	0.369
820.0	0.325
840.0	0.283
860.0	0.244
880.0	0.210
900.0	0.182

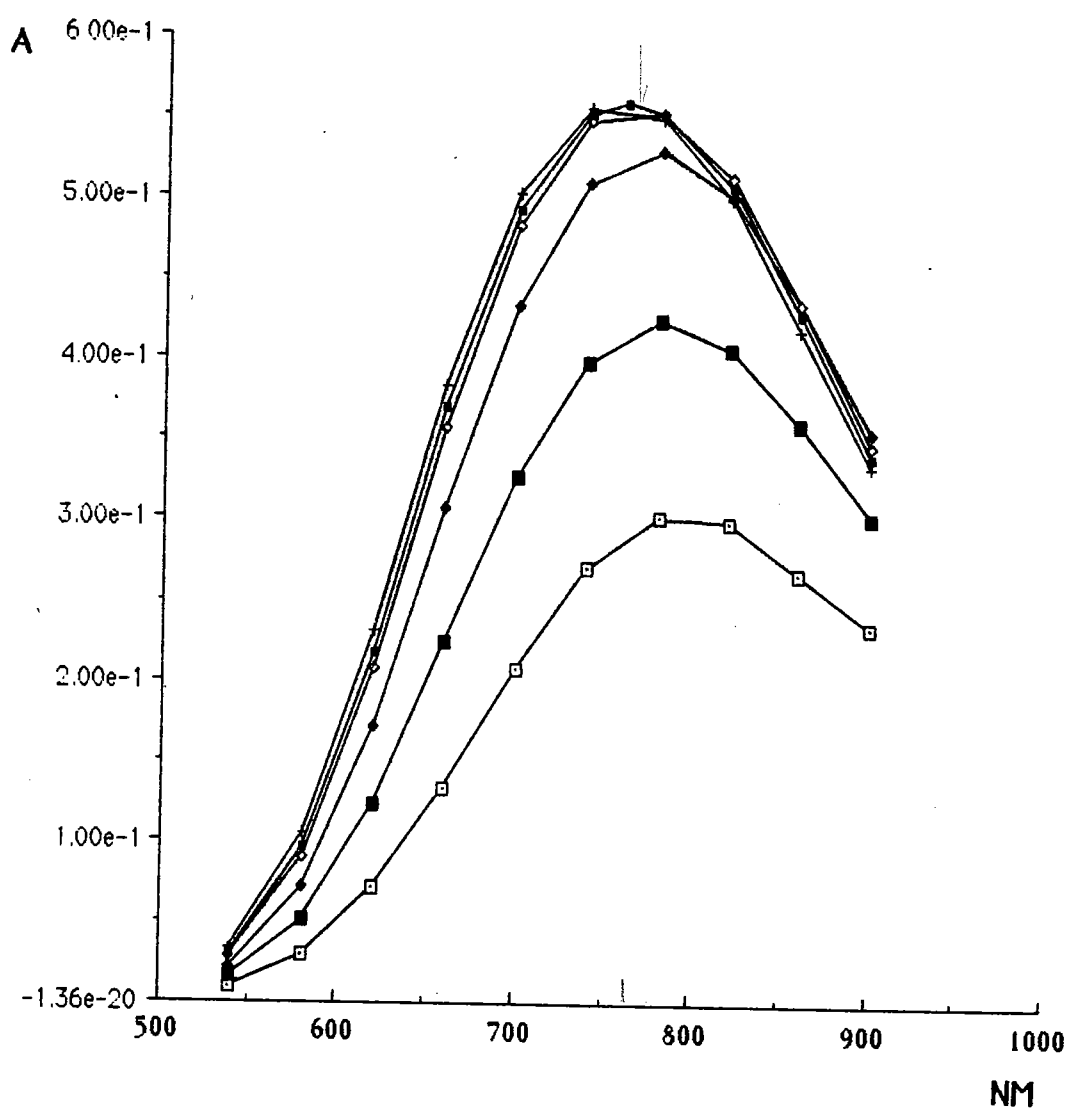
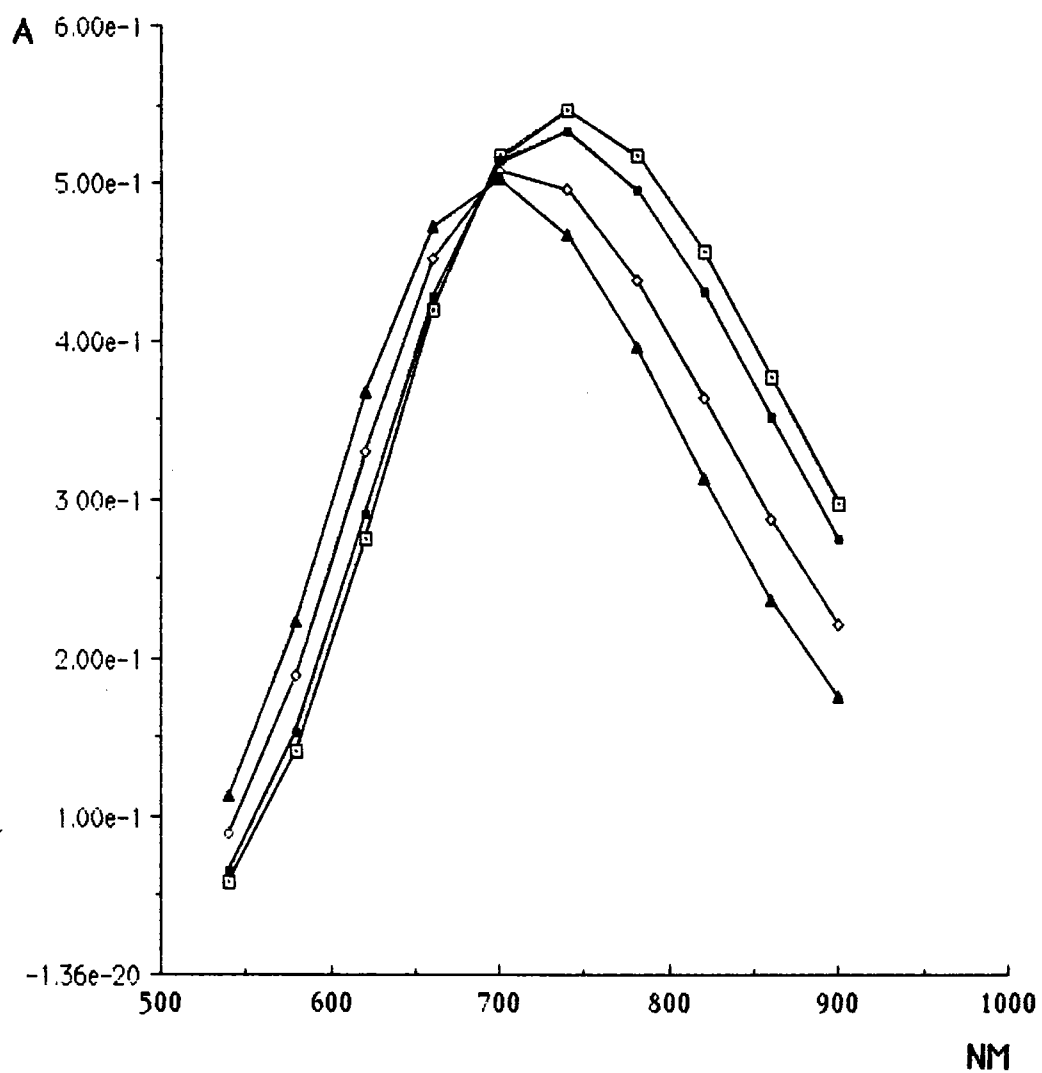


Figura IV₁₂ : Estudio espectrofotométrico en función del pH de la interacción Fosfomicina-Cu(II) : 1º punto isobéptico



<u>pH</u>	<u>Recta</u>
7.47	□
7.80	■
8.36	◇
9.10	▲

Figura IV₁₃ : Estudio espectrofotométrico en función del pH de la interacción Fosfomicina-Cu(II) : 2º punto isobéptico

Aplicado el método, únicamente cuando consideramos $R = 2$, se obtienen rectas que satisfacen las condiciones establecidas. Para $R = 2$, las rectas obtenidas a partir de los pH que corresponden a cada punto isobéptico independientemente, pasan a través del origen. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras IV₁₄, IV₁₅, IV₁₆ y IV₁₇, donde n , x , y z corresponden a longitudes de onda elegidas arbitrariamente, m es siempre la longitud de onda máxima, y j las disoluciones de diferentes pH con las que se trabaja.

Esto nos indica la existencia en el primer punto isobéptico, que corresponde a los pH entre 5.56 y 6.52, de dos especies asignadas a Cu^{++} y una especie intermedia CuF(OH)_2 , y de igual forma, la presencia en el segundo punto isobéptico, para los pH entre 7.47 y 9.10, de otras dos especies: CuF(OH)_2 y CuFO(OH)^- .

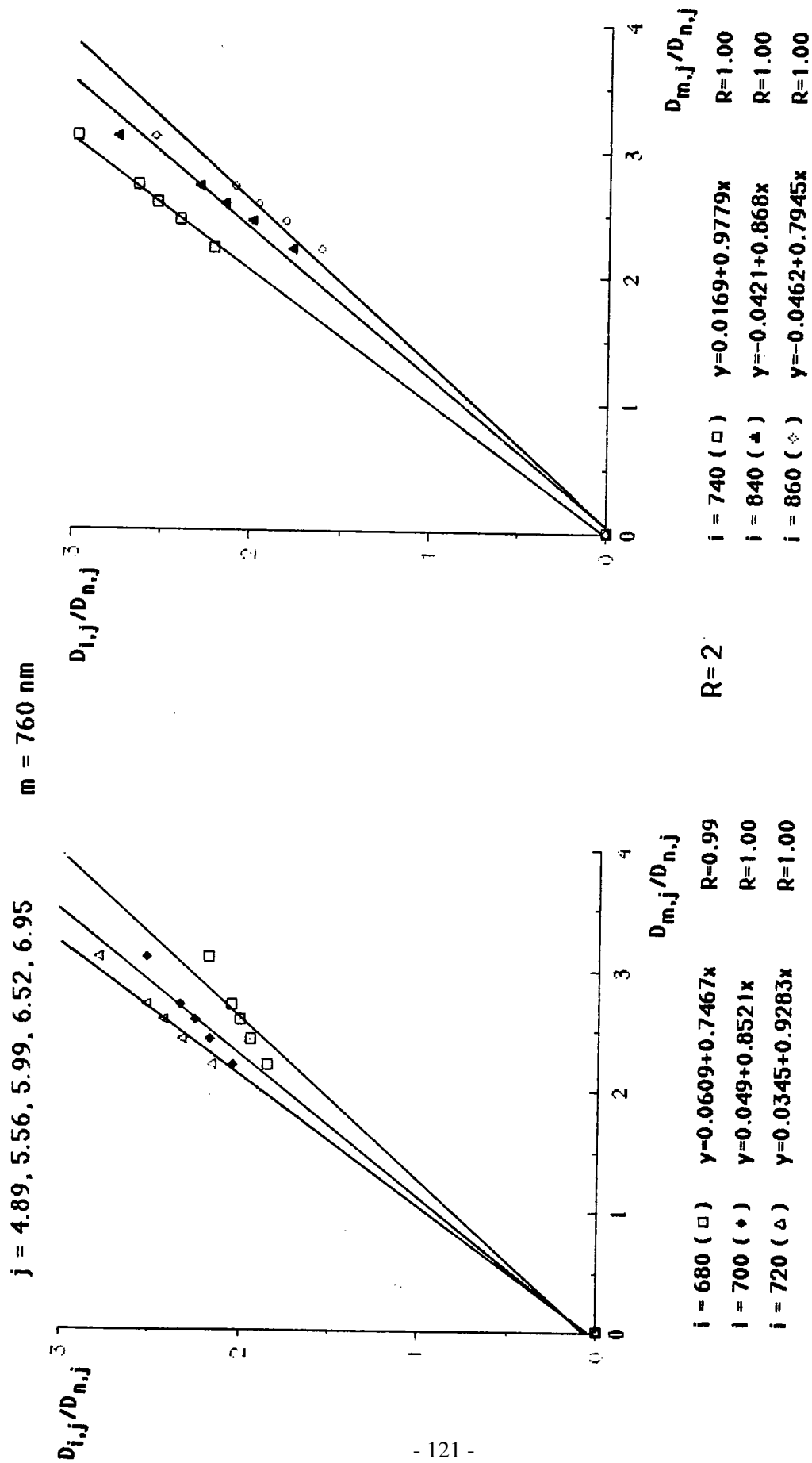


Figura IV₁₄ : Método de Coleman para el primer punto isobéctico

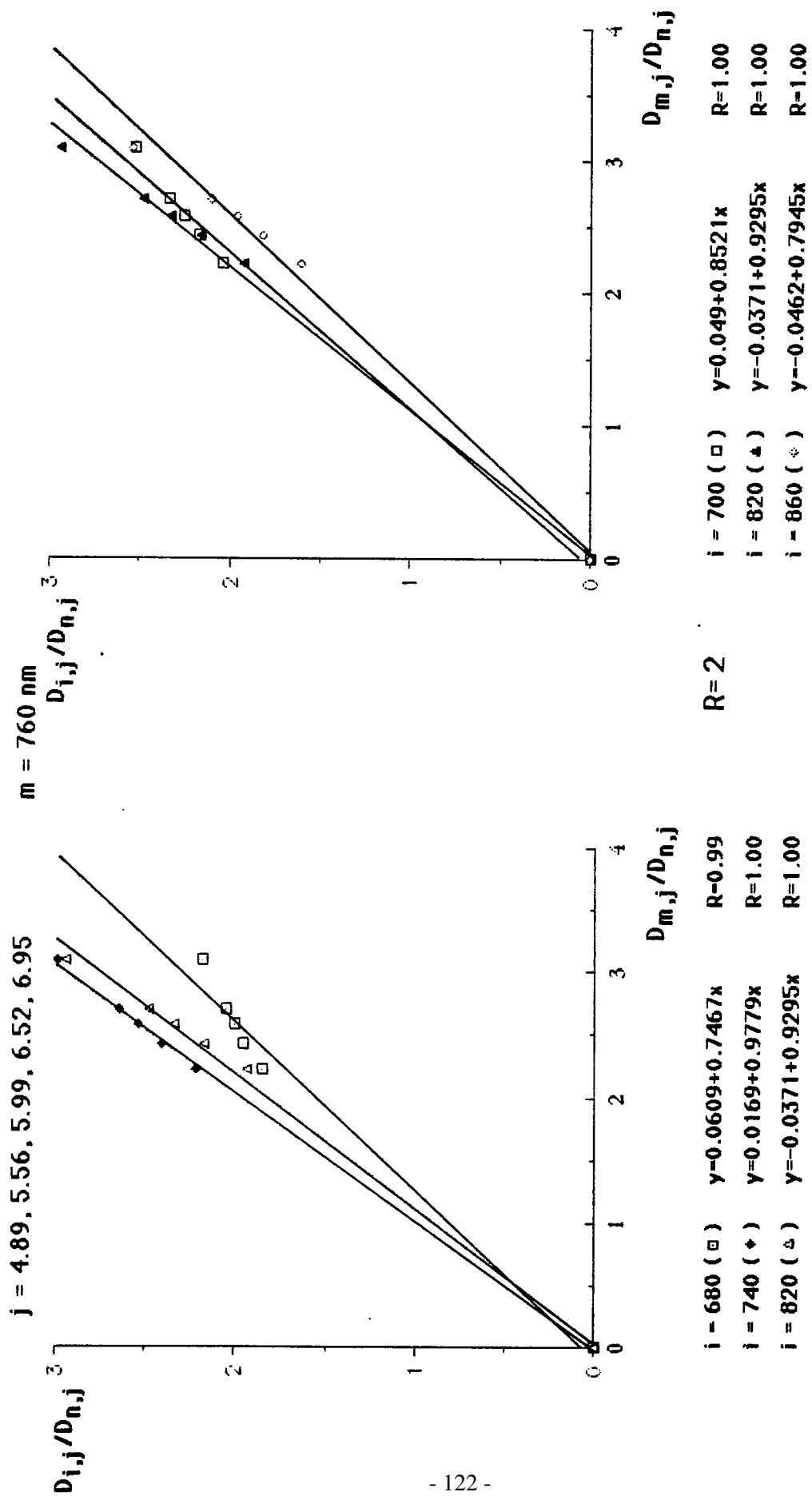


Figura IV 15 : Método de Coleman para el primer punto isobéptico

$j = 7.47, 7.80, 8.36, 9.10$ $m = 740 \text{ nm}$

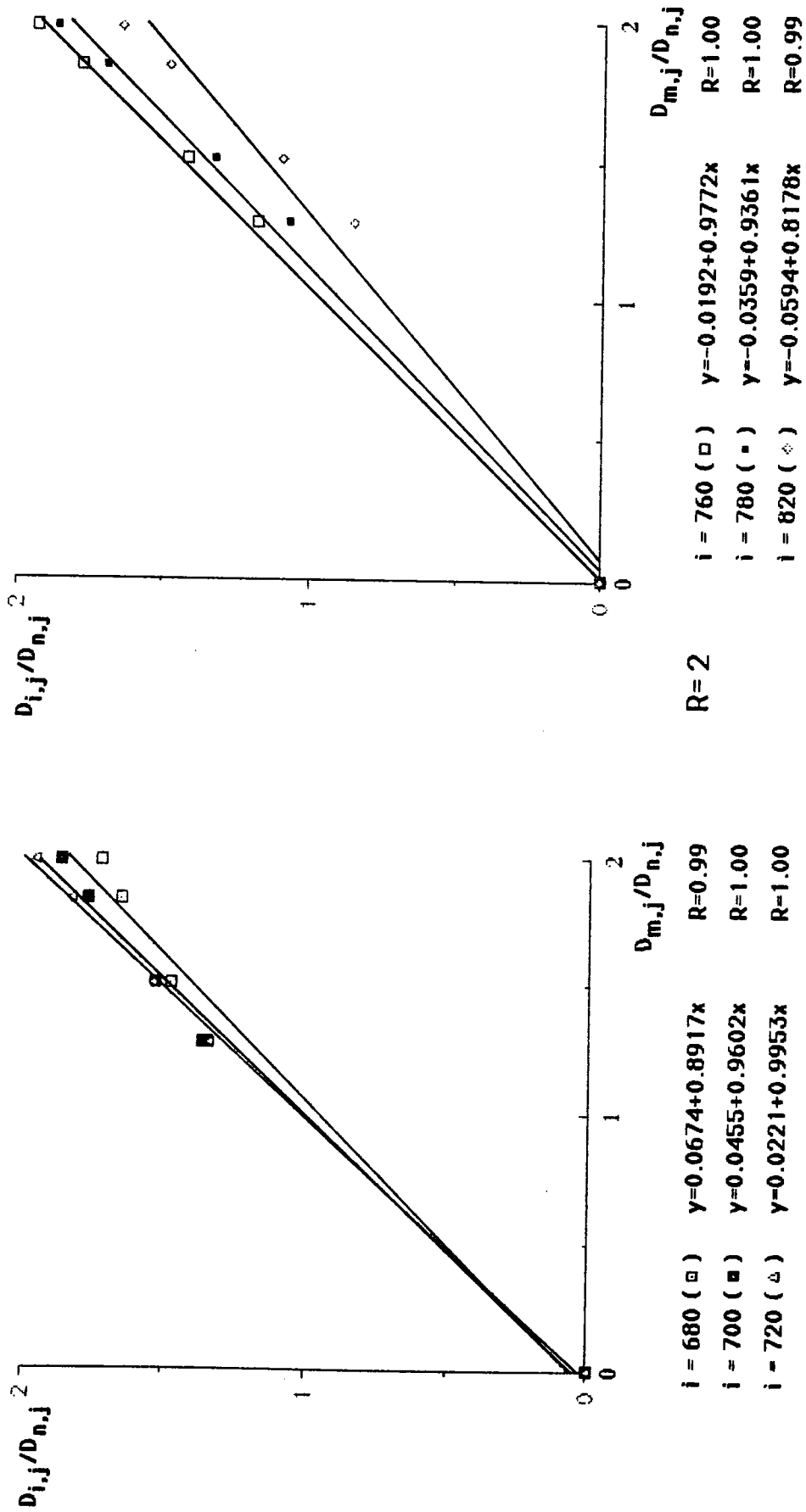


Figura IV 16 : Método de Coleman para el segundo punto isobéptico

$j = 7.47, 7.80, 8.36, 9.10$ $m = 740 \text{ nm}$

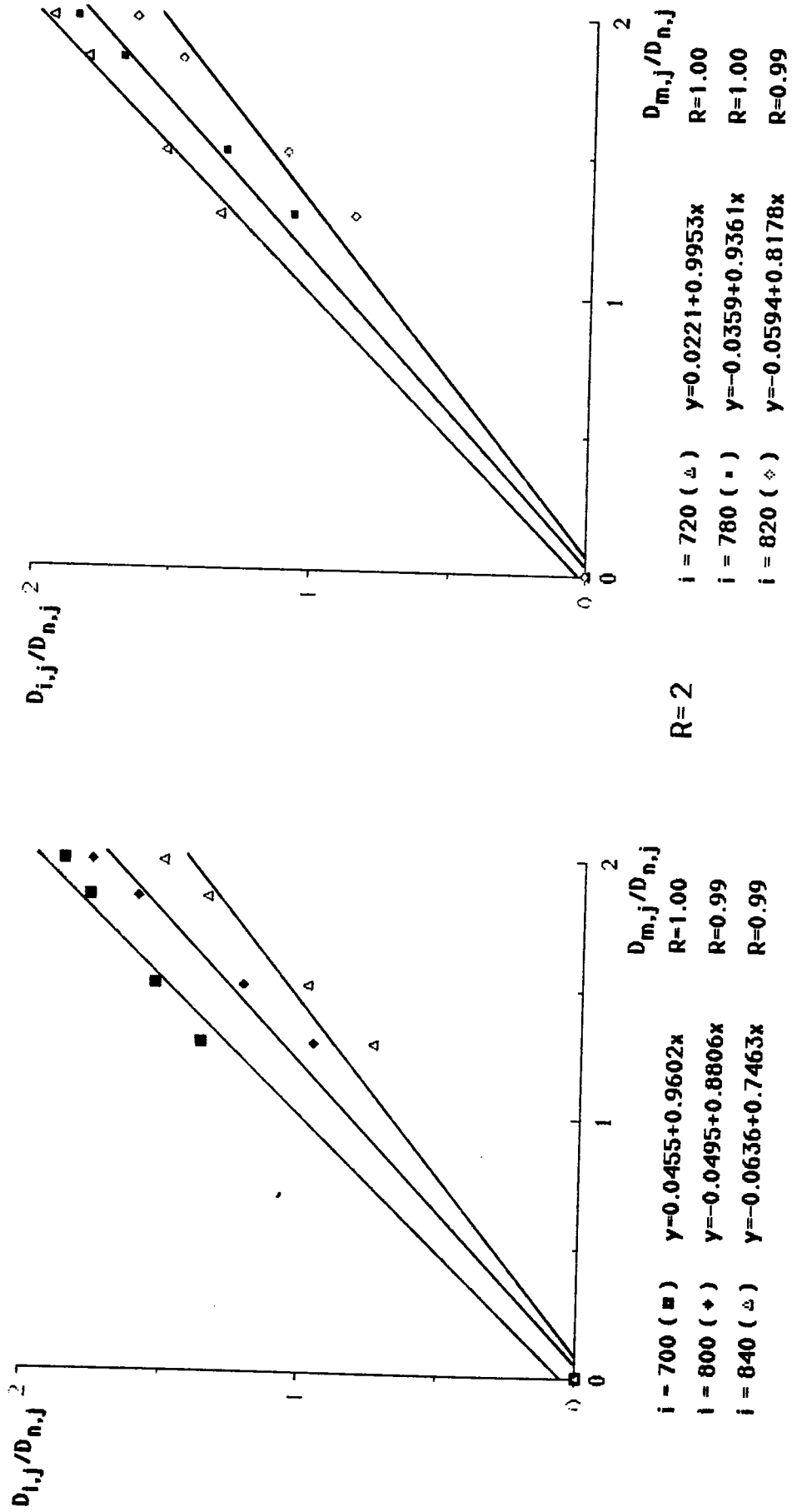


Figura IV 17 : Método de Coleman para el segundo punto isosbético

IV. 3. Cálculo de constantes

IV.3.1. Introducción

El cálculo de constantes se puede realizar a través de métodos potenciométricos, o bien de métodos espectrofotométricos. En el primer caso se requiere conocer, en las mismas condiciones, las constantes de acidez del ligando. En el complejo obtenido en nuestro caso, y como se vió en el capítulo III, no es factible el cálculo de la constante de desprotonación ácida del OH glicólico de $H_2F(OH)_2$. Por lo cuál, hemos tenido que recurrir ineludiblemente, al método espectrofotométrico.

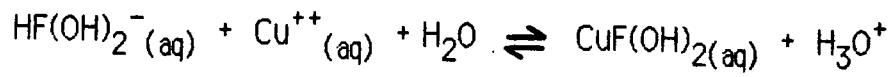
Este método nos puede resolver el problema planteado, puesto que se basa en lo siguiente :

- 1.- El estudio del complejo, sin modificar la concentración, a pH diferentes, nos conduce a la obtención de una serie de curvas que se cortan en dos puntos denominados isosbéticos.
- 2.- A partir de dichos puntos, y por aplicación del método de Varelle ⁴⁶, se pueden calcular las constantes del complejo.

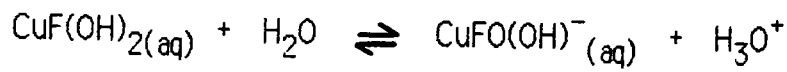
Finalmente, aprovechando estos datos, y aplicando el programa computerizado BCOMICS ⁴⁷, se puede obtener, de forma indirecta, la constante K_{a3} de la Fosfomicina glicol.

La aplicación por tanto del método espectrofotométrico, con la existencia de dos puntos isosbéticos, nos permite deducir que el complejo se origina a través de una especie intermedia considerándose por tanto dos constantes de formación, cuyos equilibrios se muestran a

continuación:



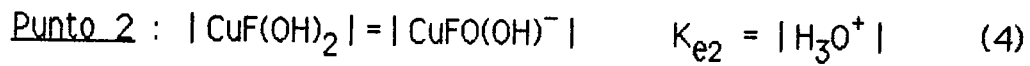
$$K_{e1} = \frac{|\text{CuF(OH)}_2| |\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{HF(OH)}_2^-| |\text{Cu}^{++}|} \quad (1)$$



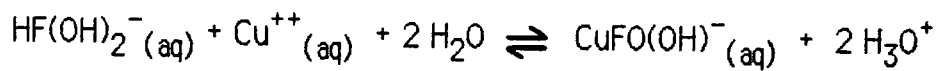
$$K_{e2} = \frac{|\text{CuFO(OH)}^-| |\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{CuF(OH)}_2|} \quad (2)$$

Conociendo el pH para el cuál, la concentración de las dos especies existentes en cada punto isobéptico, es la misma, se pueden determinar las constantes K_{e1} y K_{e2} , en función de dicho pH y de la concentración de HF(OH)_2^- en el equilibrio:

$$\text{Punto 1 : } |\text{Cu}^{++}| = |\text{CuF(OH)}_2| \quad K_{e1} = \frac{|\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{HF(OH)}_2^-|} \quad (3)$$



A partir de ello, se puede obtener el valor de la constante K_e para el equilibrio de formación de la especie CuFO(OH)^- :



$$K_e = \frac{[\text{CuFO(OH)}^-] [\text{H}_3\text{O}^+]^2}{[\text{HF(OH)}_2^-] [\text{Cu}^{++}]} \quad (5)$$

$$K_e = K_{e1} \cdot K_{e2}$$

IV.3.2. Determinación de las constantes correspondientes a los equilibrios que intervienen en la formación del complejo

Representamos en la figura IV₁₈ siguiendo el método de Varelle⁴⁶: Longitud de onda $m_{\text{máx.}} = f(\text{pH})$, de donde se puede determinar el pH al cuál las concentraciones de las especies se igualan, siendo para el primer punto isobéptico $\text{pH} = 4.80$, y para el segundo $\text{pH} = 7.90$, lo cuál se puede deducir mediante el cálculo del punto medio para cada zona de distinta pendiente que se observa en la curva.

En el $\text{pH}=4.80$, debe cumplirse que la concentración en el equilibrio

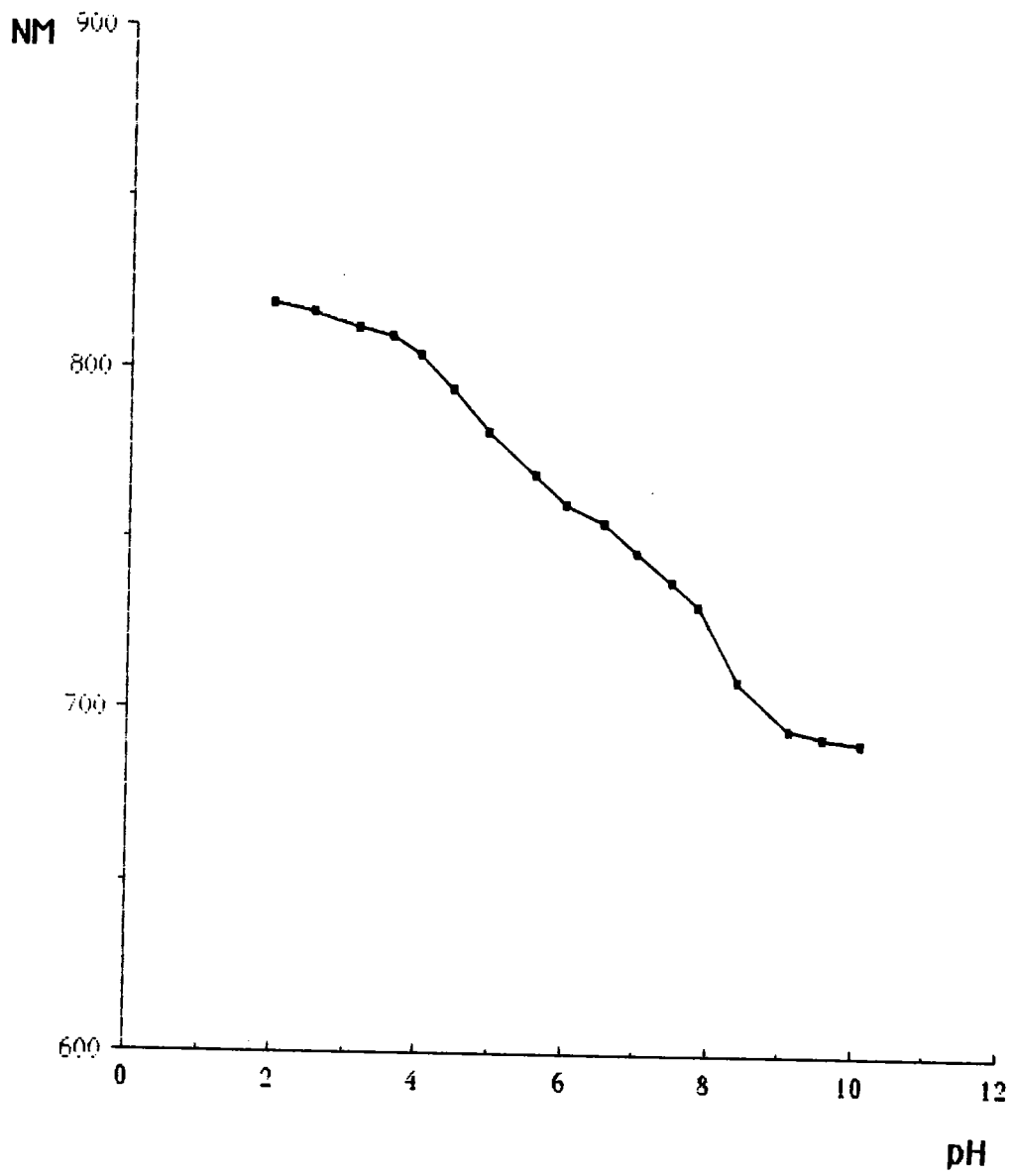


Figura IV₁₈ : Representación de Vareille

de $\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2$, sea aproximadamente mitad de la inicial.

Por consiguiente, a partir de dicha concentración inicial :

$$|\text{H}_2\text{F}(\text{OH})_2| = 2.0251 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

y de la condición exigida en el caso del primer punto isobéptico :

$$|\text{HF}(\text{OH})_2^-| = 1.0130 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

se puede calcular la constante K_{e1} de la ecuación (3) :

$$K_{e1} = \frac{10^{-4.80}}{1.0130 \cdot 10^{-2} \cdot 100/120.8} = 1.89 \cdot 10^{-3} \quad \text{p}K_{e1} = 2.72$$

A su vez, para el segundo punto, la constante K_{e2} de la ecuación (4):

$$K_{e2} = 10^{-7.90} = 1.26 \cdot 10^{-8} \text{ M} \quad \text{p}K_{e2} = 7.90$$

Y a partir de todo ello, la constante global K_e de la ecuación(5) :

$$K_e = 2.38 \cdot 10^{-11} \quad \text{p}K_e = 10.62$$

La estabilidad de las especies, se deduce a partir de sus correspondientes β sucesivas :

$$K_{e1} = 1.89 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{e2} = 2.38 \cdot 10^{-8}$$

$$\beta_{\text{Cu}^{++}}^{\text{CuF}(\text{OH})_2} = 4.46$$

$$\beta_{\text{CuF}(\text{OH})_2}^{\text{CuFO}(\text{OH})^-} = 7.53$$

IV.3.3. Cálculo de la constante de acidez K_{a3} del OH glicólico de la Fosfomicina

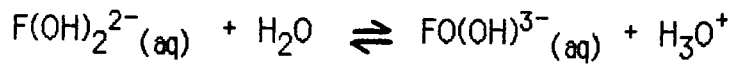
Anteriormente ya se indicó, la imposibilidad de su cálculo por métodos directos. Sin embargo, conocidas las constantes de formación de las especies obtenidas entre $H_2F(OH)_2$ y $Cu(II)$, a través de cálculos indirectos, se puede determinar la K_{a3} como a continuación se va a demostrar.

Se ha utilizado un programa denominado BCOMICS ⁴⁷ mediante el cual, a partir de las concentraciones iniciales de las especies y los correspondientes valores de las β para los diferentes equilibrios, se puede obtener, por un proceso de iteración, el valor de K_{a3} adecuado, consiguiéndose así mismo, que la cantidad de Cu^{++} libre en la disolución, llegue a tener un valor mínimo y constante.

Basándonos en los equilibrios (1) y (2) expuestos en el apartado IV.3.1., así como los que se indican a continuación:



$$K_{a2} = \frac{|F(OH)_2^{2-}| |H_3O^+|}{|HF(OH)_2^-|} \quad (3)$$



$$K_{a3} = \frac{|\text{FO(OH)}^{3-}| |\text{H}_3\text{O}^+|}{|\text{F(OH)}_2^{2-}|} \quad (4)$$

y en función de los balances de masas correspondientes :

$$\text{B.M. } [\text{HF(OH)}_2^-]: \quad (5)$$

$$|\text{HF(OH)}_2^-|_i = |\text{HF(OH)}_2^-| + |\text{F(OH)}_2^{2-}| + |\text{FO(OH)}^{3-}| \\ + |\text{CuF(OH)}_2| + |\text{CuFO(OH)}^-|$$

$$\text{B.M. } [\text{Cu}^{++}]: \quad (6)$$

$$|\text{Cu}^{++}|_i = |\text{Cu}^{++}| + |\text{CuF(OH)}_2| + |\text{CuFO(OH)}^-|$$

(Se ha tenido presente que a partir de $\text{pH} = 4$, la concentración de la especie $\text{H}_2\text{F(OH)}_2$ es prácticamente nula, de ahí que no aparezca en el balance de masas correspondiente)

se llega a la siguiente expresión :

$$\begin{aligned}
|HF(OH)_2^-|_i = & |HF(OH)_2^-| + \frac{K_{a2} |HF(OH)_2^-|}{|H_3O^+|} + \frac{K_{a2} K_{a3} |HF(OH)_2^-|}{|H_3O^+|^2} \\
& + \frac{K_{e1} |HF(OH)_2^-| |Cu^{++}|_i}{|H_3O^+| A} + \frac{K_{e1} K_{e2} |HF(OH)_2^-| |Cu^{++}|_i}{|H_3O^+|^2 A} \quad (7)
\end{aligned}$$

siendo :

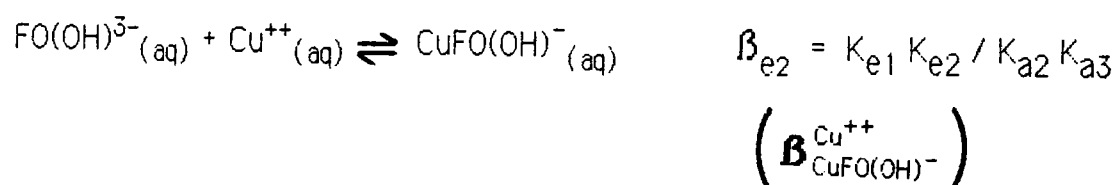
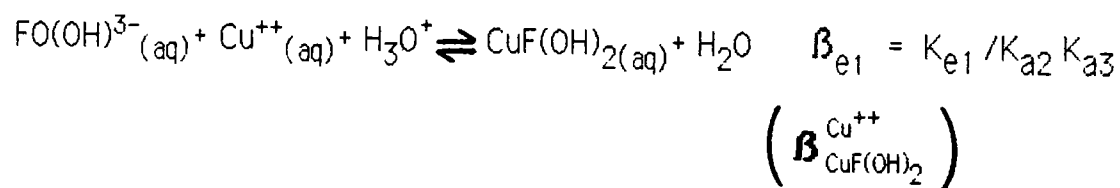
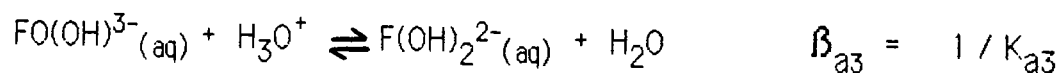
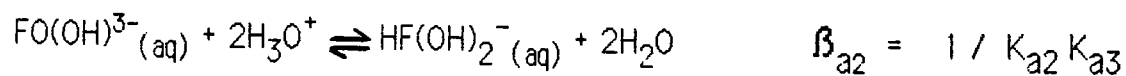
$$A = 1 + \frac{K_{e1} |HF(OH)_2^-|}{|H_3O^+|} + \frac{K_{e1} K_{e2} |HF(OH)_2^-|}{|H_3O^+|^2}$$

En ella, cada uno de los sumandos se expresa en función del pH, la concentración de la especie $HF(OH)_2^-$, y una serie de constantes. El programa, modificando el valor de K_{a3} y mediante un sistema reiterativo, calcula la concentración de la especie $HF(OH)_2^-$ con la que se verifique la igualdad (7).

El programa BCOMICS ⁴⁷ nos obliga a trabajar con las constantes β de formación de los complejos, por consiguiente, hemos de realizar las transformaciones oportunas.

Los equilibrios que intervienen y sus constantes de formación β ,

se expresan a continuación :



Sustituyendo las constantes K por sus respectivos valores en función de β , la expresión (7) queda de la siguiente forma :

$$|HF(OH)_2^-|_1 = |HF(OH)_2^-| + \frac{\beta_{a3} |HF(OH)_2^-|}{\beta_{a2} |H_3O^+|} + \frac{|HF(OH)_2^-|}{\beta_{a2} |H_3O^+|^2} +$$

$$+ \frac{\beta_{e1} |HF(OH)_2^-||Cu^{++}|_1}{\beta_{a2} |H_3O^+| A} + \frac{\beta_{e2} |HF(OH)_2^-||Cu^{++}|_1}{\beta_{a2} |H_3O^+|^2 A}$$

$$\text{dónde: } A = 1 + \frac{\beta_{e1} |HF(OH)_2^-|}{\beta_{a2} |H_3O^+|} + \frac{\beta_{e2} |HF(OH)_2^-|}{\beta_{a2} |H_3O^+|^2}$$

Los datos así como los resultados obtenidos tras la aplicación del programa, se muestran en la tabla IV₄₁.

En la figura IV₁₉ se representan los porcentajes de Cu⁺⁺ libre en disolución, obtenidos para un pH = 7.90 en cada caso, y en ella se puede observar, que dicho porcentaje presenta un valor mínimo, a partir del cuál se mantiene invariable aunque se modifiquen las constantes, y que corresponde a un determinado valor de K_{a3}.

Los resultados obtenidos finalmente se muestran a continuación:

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S

=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	14.62
2	1	0	-1	7.44
3	1	1	-1	11.9
4	1	1	0	4

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S

=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 4.630209E-04
(2.756077 % M libre)
(97.24392 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 3.484807E-04
(2.07429 % L libre)
(97.92571 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 1.426891E-05
C(2)= 1.002714E-04
C(3)= 8.168525E-03
C(4)= 8.16854E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	15.62
2	1	0	-1	8.44
3	1	1	-1	12.9
4	1	1	0	5

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.541784E-04
(1.512967 % M libre)
(98.48703 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 4.286119E-05
(.2551261 % L libre)
(99.74487 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.632495E-05
C(2)= 1.849923E-04
C(3)= 8.27291E-03
C(4)= 8.272925E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	16.62
2	1	0	-1	9.44
3	1	1	-1	13.9
4	1	1	0	6

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.334664E-04
(1.389681 % M libre)
(98.61032 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 3.114795E-06
(1.854045E-02 % L libre)
(99.98146 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.869627E-05
C(2)= 2.016554E-04
C(3)= 8.283275E-03
C(4)= 8.283273E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	17.62
2	1	0	-1	10.44
3	1	1	-1	14.9
4	1	1	0	7

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.320184E-04
(1.381062 % M libre)
(98.61893 % M complejoado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.089672E-07
(1.243853E-03 % L libre)
(99.99876 % L complejoado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.887788E-05
C(2)= 2.029316E-04
C(3)= 8.283996E-03
C(4)= 8.283995E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.62
2	1	0	-1	11.44
3	1	1	-1	15.9
4	1	1	0	8

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319215E-04
(1.380485 % M libre)
(98.61951 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 1.393706E-08
(8.295867E-05 % L libre)
(99.99992 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.889011E-05
C(2)= 2.030175E-04
C(3)= 8.284044E-03
C(4)= 8.284044E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	19.62
2	1	0	-1	12.44
3	1	1	-1	16.9
4	1	1	0	9

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319153E-04
(1.380448 % M libre)
(98.61955 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 9.291627E-10
(5.530731E-06 % L libre)
(99.99999 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.88909E-05
C(2)= 2.030235E-04
C(3)= 8.284047E-03
C(4)= 8.284046E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	20.62
2	1	0	-1	19.44
3	1	1	-1	17.9
4	1	1	0	10

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319149E-04
(1.380446 % M libre)
(98.61955 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 6.194432E-11
(3.687162E-07 % L libre)
(100 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.889107E-05
C(2)= 2.030238E-04
C(3)= 8.284049E-03
C(4)= 8.284049E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	21.62
2	1	0	-1	14.44
3	1	1	-1	18.9
4	1	1	0	11

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319148E-04
(1.380445 % M libre)
(98.61955 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 4.129622E-12
(2.458108E-08 % L libre)
(100 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.889105E-05
C(2)= 2.030237E-04
C(3)= 8.284041E-03
C(4)= 8.284056E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	22.62
2	1	0	-1	15.44
3	1	1	-1	19.9
4	1	1	0	12

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319147E-04
(1.380444 % M libre)
(98.61955 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.753081E-13
(1.638739E-09 % L libre)
(100 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.889104E-05
C(2)= 2.030237E-04
C(3)= 8.284032E-03
C(4)= 8.284063E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.02
2	1	0	-1	10.84
3	1	1	-1	15.3
4	1	1	0	7.4

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319499E-04
(1.380654 % M libre)
(98.61935 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 7.075736E-08
(4.211748E-04 % L libre)
(99.99958 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.888656E-05
C(2)= 2.029926E-04
C(3)= 8.284037E-03
C(4)= 8.284021E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.12
2	1	0	-1	10.94
3	1	1	-1	15.4
4	1	1	0	7.5

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319416E-04
(1.380605 % M libre)
(98.61939 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 5.39733E-08
(3.212696E-04 % L libre)
(99.99968 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.888766E-05
C(2)= .000203
C(3)= 8.284027E-03
C(4)= 8.284042E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.22
2	1	0	-1	11.04
3	1	1	-1	15.5
4	1	1	0	7.6

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)] = .0168

CONC. DE METALES

[M(1)] = .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)] = 2.319354E-04
(1.380568 % M libre)
(98.61943 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

[L(1)] = 4.117006E-08
(2.450599E-04 % L libre)
(99.99976 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1) = 2.888834E-05
C(2) = 2.030059E-04
C(3) = 8.28403E-03
C(4) = 8.284046E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.32
2	1	0	-1	11.14
3	1	1	-1	15.6
4	1	1	0	7.7

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319304E-04
(1.380538 % M libre)
(98.61946 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 3.140373E-08
(1.86927E-04 % L libre)
(99.99981 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.888894E-05
C(2)= 2.030101E-04
C(3)= 8.284057E-03
C(4)= 8.284025E-03

Tabla IV₄₁ : Aplicación del programa BCOMICS (continuación)

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.42
2	1	0	-1	11.24
3	1	1	-1	15.7
4	1	1	0	7.8

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 7.9

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 2.319266E-04
(1.390516 % M libre)
(98.61948 % M complejo)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.395408E-08
(1.425838E-04 % L libre)
(99.99986 % L complejo)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 2.888945E-05
C(2)= 2.030132E-04
C(3)= 8.284035E-03
C(4)= 8.284051E-03

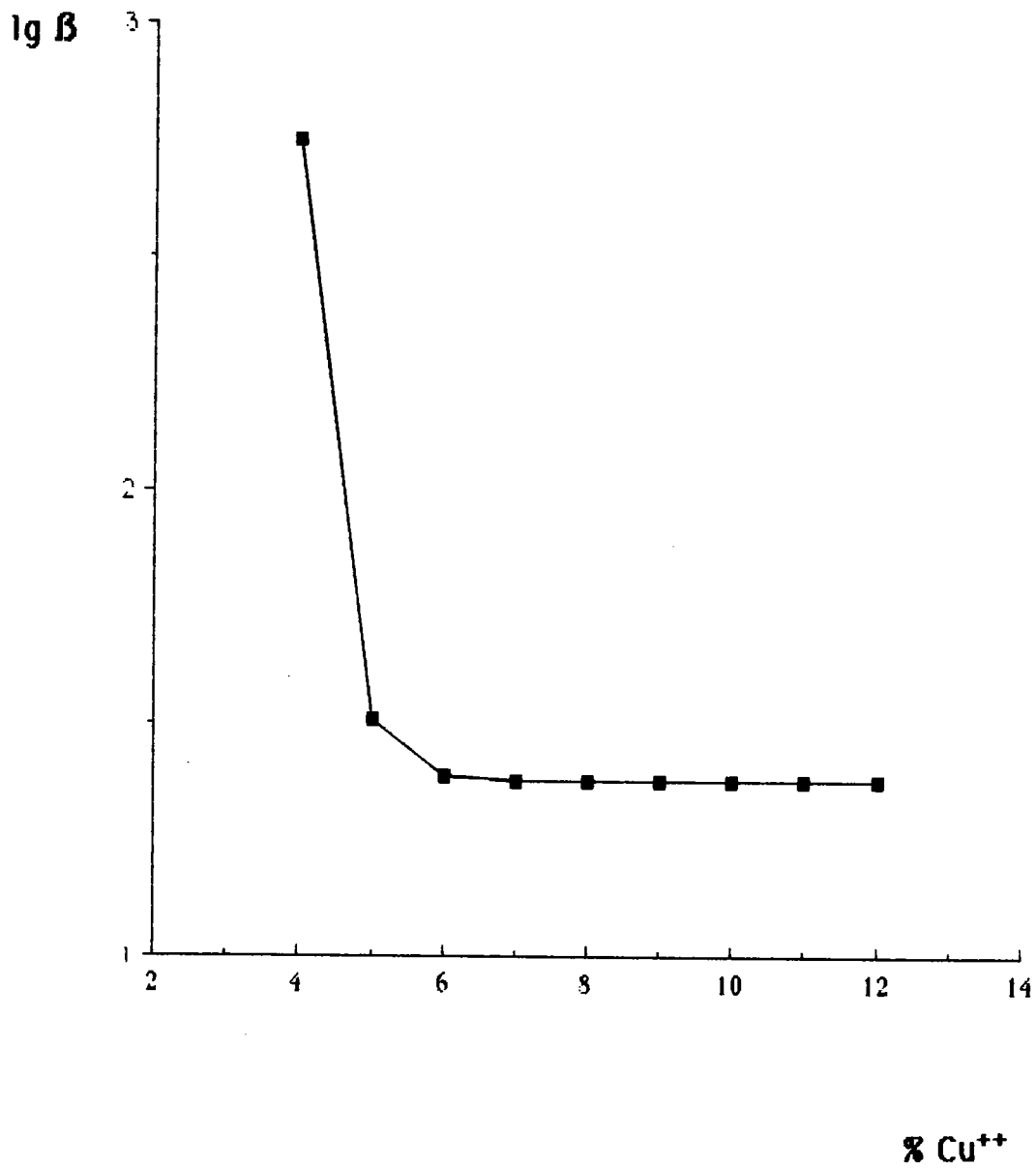


Figura IV₁₉: Variación del $\% \text{Cu(II)}$ libre en disolución en función del valor de K_{a3}

$$K_{a3} = 1.14 \cdot 10^{-11}$$

$$pK_{a3} = 10.94$$

$$\text{Cu}^{++} \text{ libre} = 1.380\%$$

Conocido el valor de K_{a3} , podemos determinar con exactitud el pH para el cuál se verifica la primera condición exigida, en la que se cumple la existencia aproximada de un 50% de cada especie presente en el primer punto isobéptico. Se muestra en la tabla IV₄₂, de donde se deduce que dicho valor corresponde a un pH = 4.81.

Se puede concluir por tanto, que la constante K_{a3} , que corresponde a la desprotonación del OH glicólico para la formación de la especie $\text{CuFO}(\text{OH})^-$, en medio acuoso, siendo la T = 25°C y con una fuerza iónica 0.2M en NaClO_4 , presenta el siguiente valor :

$$K_{a3} = 1.14 \cdot 10^{-11}$$

$$pK_{a3} = 10.94$$

Tabla IV₄₂ : Cálculo del pH para el primer punto isobéptico

B C O M I C S
Basic-Concentrations Of Metal Ions
and Complexing Species

21 - 3 - 88

D A T O S
=====

NUM. DE COMPLEJOS	NUM. DE LIGANDOS	NUM. DE METALES	NUM. DE OH	LOG BETA
1	1	0	-2	18.12
2	1	0	-1	10.94
3	1	1	-1	15.4
4	1	1	0	7.5

CONC. DE LIGANDOS

[L(1)]= .0168

CONC. DE METALES

[M(1)]= .0168

pH = 4.8

R E S U L T A D O S
=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 8.381866E-03
(49.89206 % M libre)
(50.10794 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.520775E-11
(1.500461E-07 % L libre)
(100 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 8.34707E-03
C(2)= 3.479636E-05
C(3)= 8.411503E-03
C(4)= 6.681513E-06

Tabla IV₄₂ (continuación)

pH = 4.81

=====

R E S U L T A D O S

=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 8.317742E-03
(49.51037 % M libre)
(50.48963 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.619127E-11
(1.559004E-07 % L libre)
(100 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 8.282411E-03
C(2)= 3.533104E-05
C(3)= 8.475415E-03
C(4)= 6.889093E-06

pH = 4.82

=====

R E S U L T A D O S

=====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO

[M(1)]= 8.253793E-03
(49.12972 % M libre)
(50.87028 % M complejado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO

L(1)= 2.721212E-11
(1.619769E-07 % L libre)
(100 % L complejado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO

C(1)= 8.217921E-03
C(2)= 3.587252E-05
C(3)= 8.539149E-03
C(4)= 7.102576E-06

Tabla IV₄₂ (continuación)

pH = 4.83

R E S U L T A D O S =====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO -----

[M(1)]= 8.190033E-03
(48.7502 % M libre)
(51.2498 % M complejoado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO -----

L(1)= 2.827153E-11
(1.682829E-07 % L libre)
(100 % L complejoado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO -----

C(1)= 8.153612E-03
C(2)= 3.642079E-05
C(3)= 8.602687E-03
C(4)= 7.322087E-06

pH = 4.84

R E S U L T A D O S =====

CONC. DE METALES EN EL EQUILIBRIO -----

[M(1)]= 8.126497E-03
(48.37201 % M libre)
(51.62799 % M complejoado)

CONC. DE LIGANDOS EN EL EQUILIBRIO -----

L(1)= 2.937125E-11
(1.748289E-07 % L libre)
(100 % L complejoado)

CONC. DE COMPLEJOS EN EL EQUILIBRIO -----

C(1)= 8.08952E-03
C(2)= 3.697621E-05
C(3)= 8.666122E-03
C(4)= 7.547895E-06

V. Propiedades del complejo



V. Propiedades del complejo NaCuFO(OH) 2H₂O

V.1. Síntesis y caracterización de las especies

V.1.1. Síntesis del complejo

Se adicionó a una disolución de Fosfomicina $2 \cdot 10^{-2}$ M, previamente hidrolizada con el fin de obtener la forma glicólica, otra disolución de Cu(II) $2 \cdot 10^{-2}$ M, y se llevó hasta pH = 7.5-8 utilizando NaOH 1M. Se añadió seguidamente un volumen dos a tres veces superior de Dioxano, formándose un precipitado azul, el cuál quedó adherido a la pared del recipiente. Tras decantar y lavar, se desecó a una T= 100°C hasta peso constante, y se obtuvo un sólido verde oscuro.

Cualquiera que sea la concentración de Cu(II) utilizada, y para relaciones molares H₂F(OH)₂ / Cu⁺⁺ mayores de ^(2/2)1/1, se obtiene el mismo resultado. Previamente se comprobó la solubilidad en Dioxano, tanto de la Fosfomicina glicol como del Cu(II), a estas mismas concentraciones.

V.1.2. Análisis del complejo

Obtenido el sólido, se procedió a su análisis, adicionando para ello ácido nítrico concentrado a una muestra, con objeto de romper el compuesto y determinar así el cobre y el sodio, siguiendo las técnicas descritas en el capítulo II.

El análisis de la Fosfomicina glicol, se basa en el método expuesto

en el apartado 11.2.4.

Los resultados obtenidos de los diversos análisis, se indican a continuación:

		<u>Experimental %</u>	<u>Teórico %</u>
Espectrofotometría	P	11.84	11.24
	Cu	23.20	23.05
Absorción atómica	Na	8.67	8.35
	C	13.32	13.07
Análisis elemental	H	3.47	3.63

A partir de los análisis expuestos anteriormente, se deducen las siguientes relaciones estequiométricas:

H / Cu	10 / 1
Na / Cu	1 / 1
P / Cu	1 / 1
C / Cu	3 / 1

De acuerdo con los resultados obtenidos, se propone la fórmula del compuesto :



V.2. Espectro IR del complejo NaCuFO(OH) 2H₂O

Ha sido realizado siguiendo las condiciones indicadas en el capítulo II, y el resultado se muestra en la figura V₁.

Comparado dicho espectro con los que corresponden a la Fosfomicina epóxido y glicol, descritos en el capítulo III, se pueden deducir las siguientes características :

- Aparece un máximo aproximadamente a 3300 cm^{-1} , asignado a los grupos OH y al agua de hidratación (lo cuál es semejante en los otros espectros).
- El espectro es mucho más similar al de la Fosfomicina glicol que al que corresponde a la forma epóxido. Se observa la desaparición, como en aquél, de los máximos en $1260, 850 \text{ y } 775 \text{ cm}^{-1}$ atribuidos al grupo epóxido, siendo prácticamente iguales los demás, al espectro de la forma glicólica.
- Se observa un máximo en 1650 cm^{-1} que corresponde a los grupos OH.

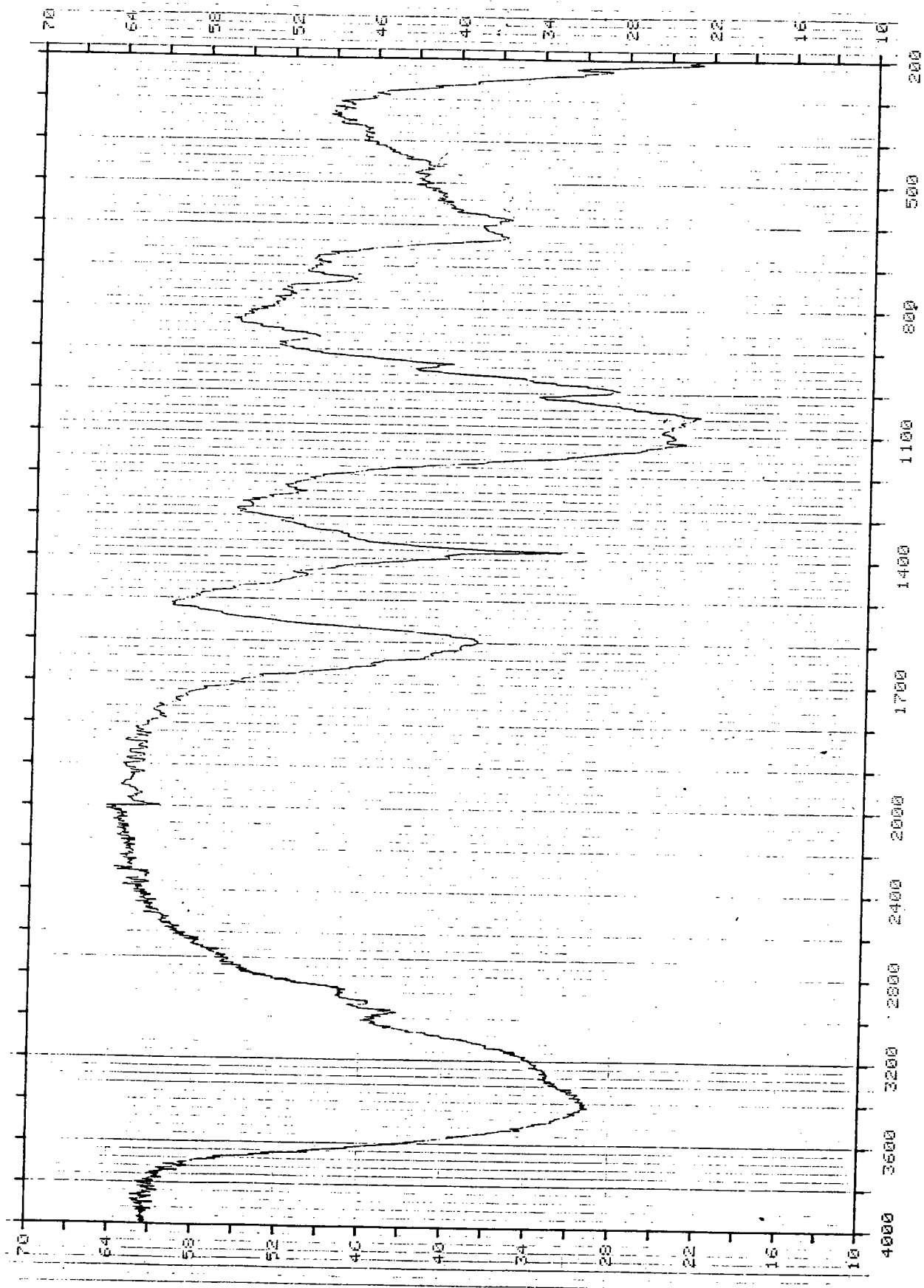


Figura V₁ : Espectro IR del complejo NaCuFO(OH) · 2H₂O

semejante al que aparece en el caso de la Fosfomicina glicol, pero menos pronunciado y desplazado hacia longitudes de onda inferiores.

V.3. Espectros electrónicos

V.3.1. Introducción

Los compuestos de Cu(II), así como de otros elementos de transición, se caracterizan por ser coloreados y presentar espectros de absorción en la región del visible e IR, debido a que poseen una configuración electrónica d^9 .

Aunque los espectros suelen ser sencillos, su interpretación resulta complicada como consecuencia del efecto Jahn-Teller ⁴⁸ que existe en los compuestos de Cu(II). Los complejos con estereoquímica cuadrado plana, no presentan absorción electrónica por debajo de 10.000 cm^{-1} , mientras que en el caso de los que poseen estereoquímica tetraédrica, la zona de absorción aparece en la región del rojo e infrarrojo cercano.

En general, los complejos de Cu(II) son azules o verdes, y presentan una banda de absorción ancha entre 600 y 900 nm. Parece ser que esta banda enmascara las transiciones $d-d$ que se pudieran producir, lo cual crea una cierta incertidumbre en cuanto a su interpretación. Sin embargo, resulta de interés realizar un estudio de los espectros electrónicos para las diferentes coordinaciones que puede presentar el Cu(II).

Complejos tetragonales de Cu(II) hexacoordinados

La separación $t_{2g} - e_g$ en un complejo octaédrico de Cu(II) regular, varía aproximadamente de 13000 cm^{-1} para un cromóforo CuO_6 a 18000 cm^{-1} para un cromóforo CuN_6 . En las geometrías distorsionadas pueden ser encontradas, en estas regiones, varias bandas de absorción correspondientes a las transiciones que van de los componentes del t_{2g} al $x^2 - y^2$. En general, existe un marcado desdoblamiento tetragonal del nivel e_g tal que, el dz^2 va de 6000 a 15000 cm^{-1} por debajo del $x^2 - y^2$, y que dará lugar a una absorción para estas energías.

En general, en moléculas hexacoordinadas con distorsión tetragonal, pueden ser esperadas tres transiciones, aunque no siempre pueden estar resueltas. Estudios de monocristales muestran que una de estas transiciones, $xz, yz \rightarrow x^2 - y^2$ está desdoblada en dos. Ello puede ser consecuencia del acoplamiento espín-orbital, y/o de una distorsión de menor simetría. Así, el ión $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ muestra claramente estas tres bandas. La transición $z^2 \rightarrow x^2 - y^2$ aparece a una energía relativamente baja indicando un desdoblamiento del nivel e_g (en Oh) causado por la distorsión tetragonal (Jahn-Teller).

Complejos de Cu(II) tetraédricos y seudotetraédricos tetracoordinados

Un complejo de Cu(II) tetraédrico regular (sin desdoblamiento espín-orbital) debería tener una única transición (${}^2E \rightarrow {}^2T_2$) a una baja energía. Sin embargo, al igual que ocurre en los otros índices de

coordinación, los complejos tetraédricos de Cu(II) están generalmente distorsionados.

Aunque un complejo cuadrado-plano tetracoordinado está favorecido para una configuración d^9 , la distorsión usual es un achatamiento del tetraedro a lo largo de los ejes axiales. El resultado es una estructura de simetría D_{2d} , que podría detener la degeneración del nivel xz, yz y llegar a las tres posibles transiciones, que son del estado fundamental 2B_2 al 2E , 2B_1 y 2A_1 respectivamente.

Normalmente se observan cuatro transiciones. Esto puede reflejar una fuerte distorsión del D_2 , y/o un desdoblamiento del nivel e en D_{2d} por el acoplamiento spin-orbital.

El cromóforo CuN_4 cuadrado plano es conocido con ligandos tales como varios N_4 macrociclos, tetraaminas tetradentados lineales, y con ligandos más simples tales como etilendiamina en presencia de aniones débilmente coordinantes, como por ejemplo el $Cu(en)_2(Agl_2)_2$. Dichos complejos son usualmente rojos y presentan absorción entre 18000 y 21000 cm^{-1} .

Los cromóforos cuadrado planos CuN_2O_2 (de simetría D_{2h}) son bien conocidos en complejos con bases de Schiff tales como las salicildiaminas. Pueden absorber alto como en 20000 cm^{-1} , pero comúnmente muestran una ancha banda estructurada de 13000 a 20000 cm^{-1} .

V.3.2. Espectro electrónico del complejo NaCuFO(OH) 2H₂O

En el espectro de reflectancia difusa, obtenido según la técnica descrita en el apartado II.3.3. y que se muestra en la figura V₂, se aprecia una banda ancha con un máximo poco definido alrededor de 13150 cm⁻¹, que posiblemente corresponda a solapamientos en las transiciones **d - d** para quelatos de Cu(II) como indica la bibliografía **15.49**, lo cuál sugiere una configuración tetragonal distorsionada o cuadrado plana, ya que un cromóforo del tipo CuO₆ presenta absorción aproximadamente en 13000 cm⁻¹.

Aparece una banda de absorción bien marcada en la región de 30000 cm⁻¹, que probablemente corresponda a una banda de transferencia de carga.

Obtenido igualmente el espectro para el complejo en disolución, se observa que no existe variación en lo que se refiere a las bandas de absorción que aparecen. De ello se deduce que la estructura permanece invariable tanto en estado sólido como en disolución.

V.4. Propiedades magnéticas

V.4.1. Introducción

Tal como se indica en la bibliografía **15**, desde el punto de vista de las propiedades magnéticas los complejos de Cu(II) pueden ser de dos clases :

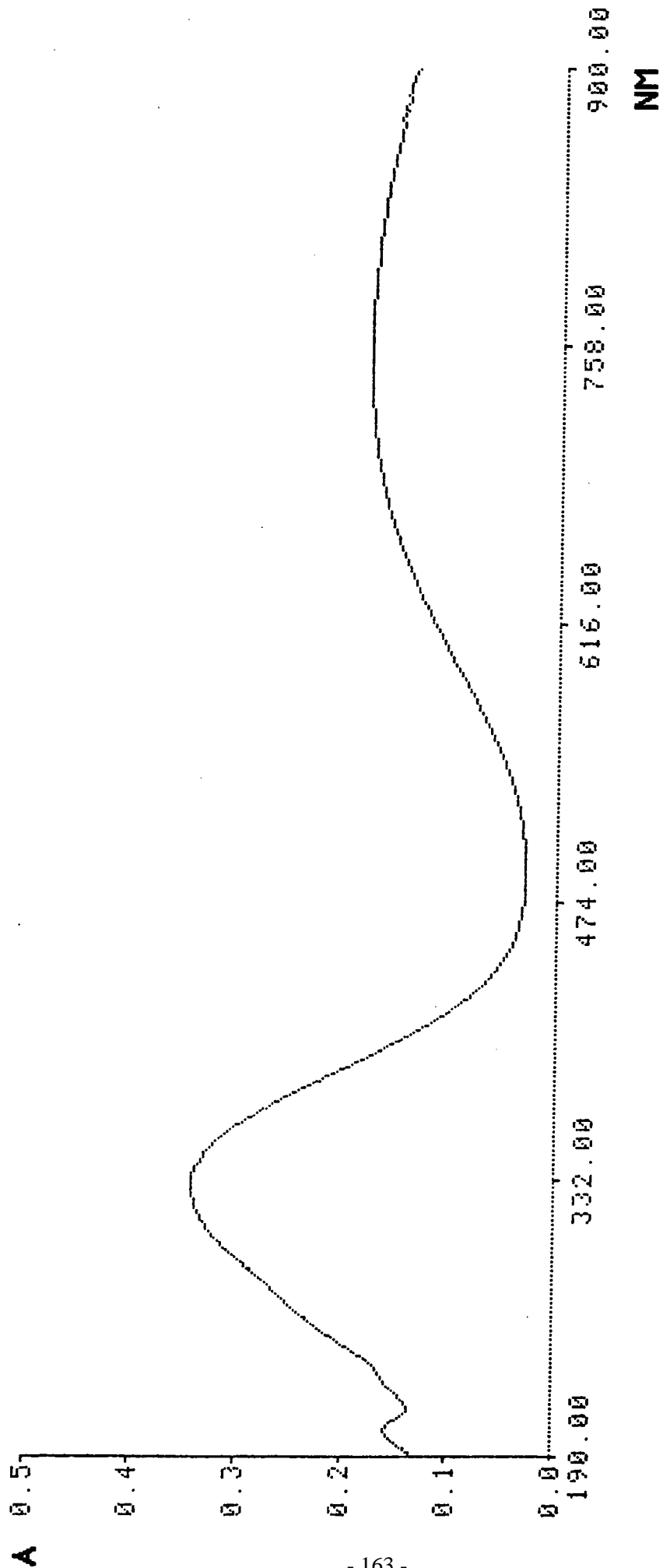


Figura V₂ : Espectro electrónico del complejo NaCuFO(OH) · 2H₂O

a) Complejos cuyos momentos magnéticos son independientes de la temperatura, presentando valores comprendidos entre 1.75 - 2.20 M.B. como corresponde a una configuración d^9 , y no existiendo en ellos interacción entre los electrones desapareados pertenecientes a distintos iones de Cu(II). Por tanto, no presentan interacción antiferromagnética, y las variaciones de μ_{eff} se deben a una interacción spin-orbital.

b) Complejos cuyos momentos magnéticos son anormalmente bajos dependiendo en gran medida de la temperatura. En estos casos existe un fuerte acoplamiento antiferromagnético, de forma que puede llegar a resultar diamagnético.

V. 4. 2. Medida de la susceptibilidad magnética del complejo NaCuFO(OH)2H₂O

Se ha realizado siguiendo la técnica descrita en el apartado II.3.4. Los valores correspondientes a $Q_{\text{UI}}(X)$, $Q_{\text{UI}}^{-1}(X^{-1})$ y μ_{eff} para diferentes temperaturas, se recogen en la tabla V₁, y la representación de los resultados obtenidos aparece en la figura V₃.

Se observa que el valor de μ_{eff} se mantiene prácticamente constante al variar la temperatura, oscilando su valor entre 1.8-1.9 M.B., presentando un comportamiento que se ajusta a la ley de Curie. Se puede observar que, hasta el rango de temperatura ensayado, el complejo se encuentra en forma de monómero, pudiendo existir una cierta contribución

TABLA V₁ : Estudio magnético del complejo NaCuFO(OH)

T (K)	QUI	QUI ⁻¹	QUI x T	μ _{eff}
293.3	1.625E-03	6.152E+02	4.768E-01	1.95
283.4	1.725E-03	5.798E+02	4.888E-01	1.98
273.2	1.826E-03	5.476E+02	4.989E-01	1.99
263.2	1.833E-03	5.456E+02	4.824E-01	1.96
253.4	1.864E-03	5.364E+02	4.724E-01	1.94
243.9	1.934E-03	5.170E+02	4.718E-01	1.94
234.0	1.996E-03	5.009E+02	4.671E-01	1.93
224.0	2.101E-03	4.760E+02	4.706E-01	1.94
214.1	2.178E-03	4.592E+02	4.663E-01	1.93
204.1	2.277E-03	4.392E+02	4.647E-01	1.93
194.1	2.393E-03	4.179E+02	4.644E-01	1.93
184.1	2.499E-03	4.002E+02	4.600E-01	1.92
174.2	2.599E-03	3.847E+02	4.528E-01	1.90
164.1	2.765E-03	3.616E+02	4.538E-01	1.91
154.1	2.910E-03	3.436E+02	4.485E-01	1.89
144.1	3.080E-03	3.246E+02	4.439E-01	1.88
134.1	3.261E-03	3.067E+02	4.373E-01	1.87
131.0	3.348E-03	2.987E+02	4.386E-01	1.87
121.2	3.538E-03	2.827E+02	4.288E-01	1.85
111.4	3.768E-03	2.654E+02	4.197E-01	1.83
101.8	4.007E-03	2.496E+02	4.079E-01	1.81

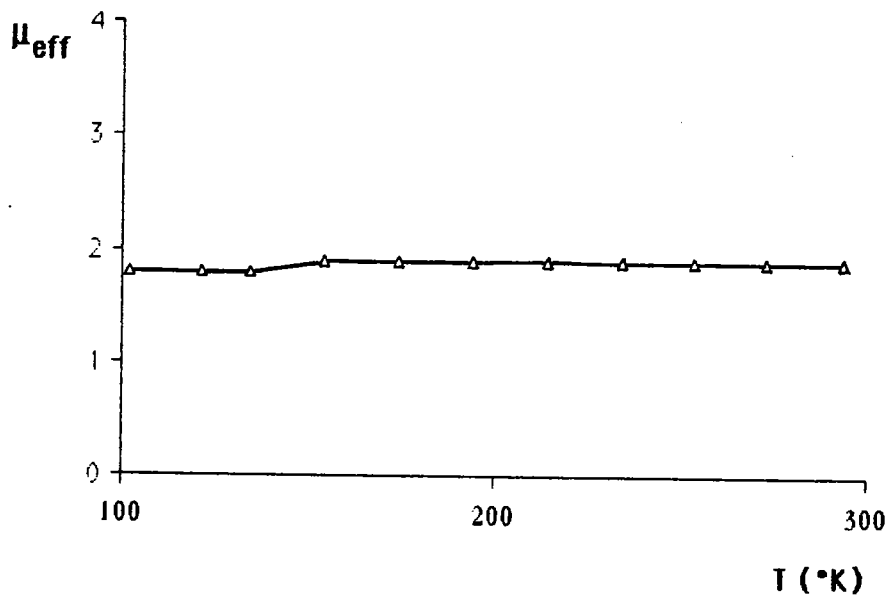
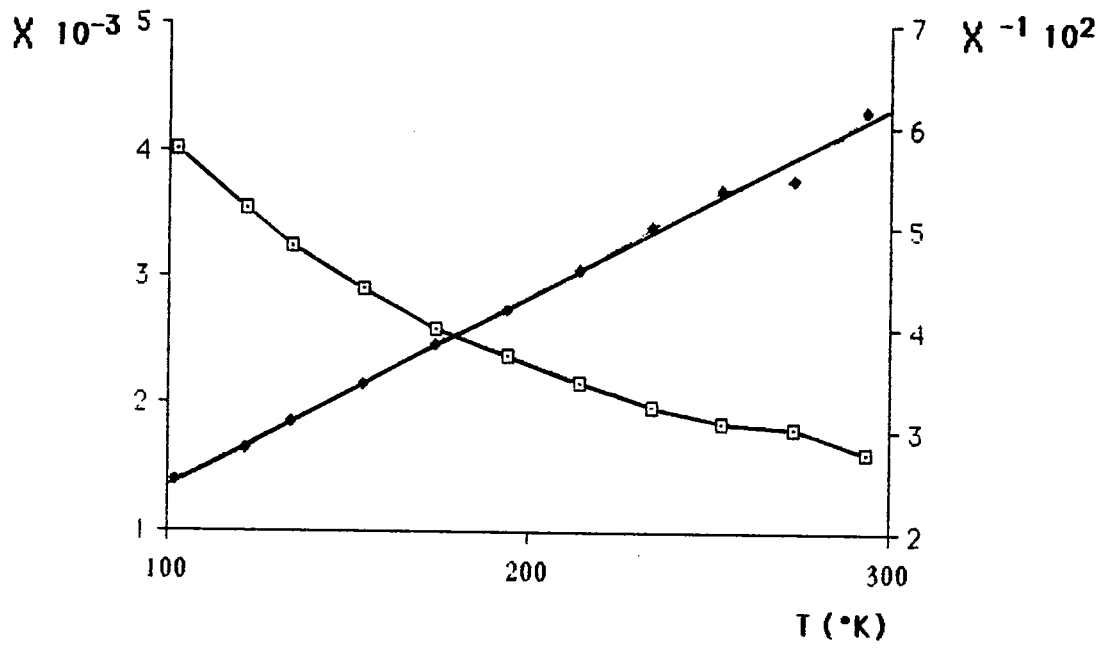


Figura V₃: Estudio magnético del complejo $\text{NaCuFO(OH)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

al momento magnético debida a una interacción spín-orbital. El valor obtenido a 25°C es : $\mu_{\text{eff}} = 1.95 \text{ M.B.}$, así como el valor calculado para g es : $g = 2.19$.

Todo ello sugiere que el complejo $\text{NaCuFO(OH)2H}_2\text{O}$ se encuentra en un entorno tetragonal distorsionado ó cuadrado plano.

V.5. Espectro de resonancia spín electrónico (r.s.e.) del complejo $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$

Los espectros obtenidos siguiendo las condiciones descritas en el apartado 11.3.4., han sido registrados a 100 y 120°K, mostrándose su representación en las figuras V_4 y V_5 .

Se deduce, a partir de estas figuras, que el Cu(II) presenta tres máximos y el cuarto, que le corresponde por ser un ión con spín nuclear $I = 3/2$; se encuentra englobado en la zona perpendicular, no existiendo diferencia apreciable entre dichos espectros. El espectro es axial, lo cual está en concordancia con el entorno geométrico tetragonal distorsionado o cuadrado plano propuesto, donde el orbital dx^2-y^2 estaría ocupado por el electrón desapareado ^{50.51}.

Los valores de g obtenidos son : $g_{\parallel} = 2.38$, $g_{\perp} = 2.07$ y $g_{\text{medio}} = 2.17$, que son propios de quelatos con geometría cuadrado plana o tetragonal, donde el Cu(II) se une a dos oxígenos como se observa en los quelatos con acetilacetato¹⁵.

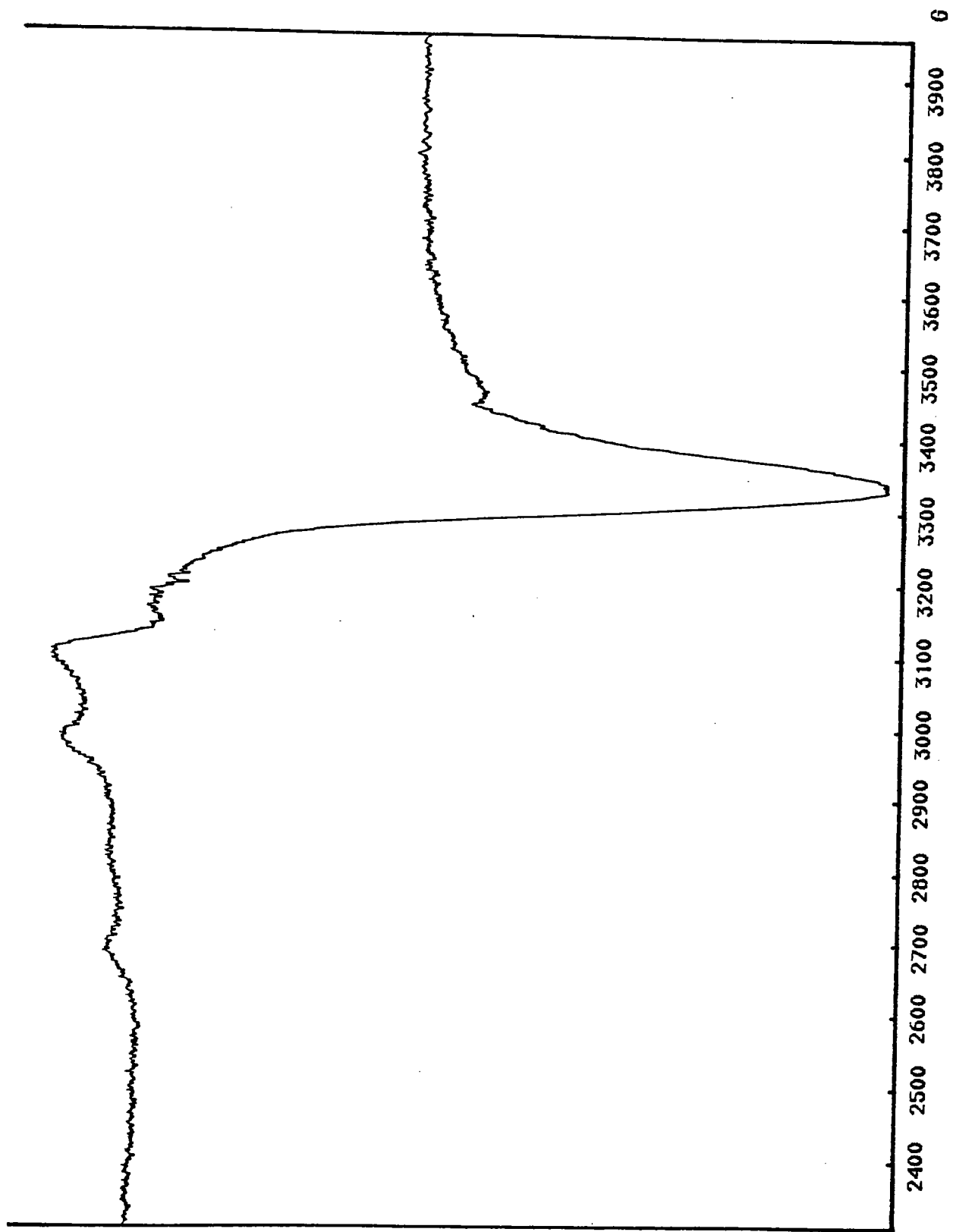


Figura V₄ : Espectro r.s.e. del complejo NaCuFO(OH) · 2H₂O a T = 100°K

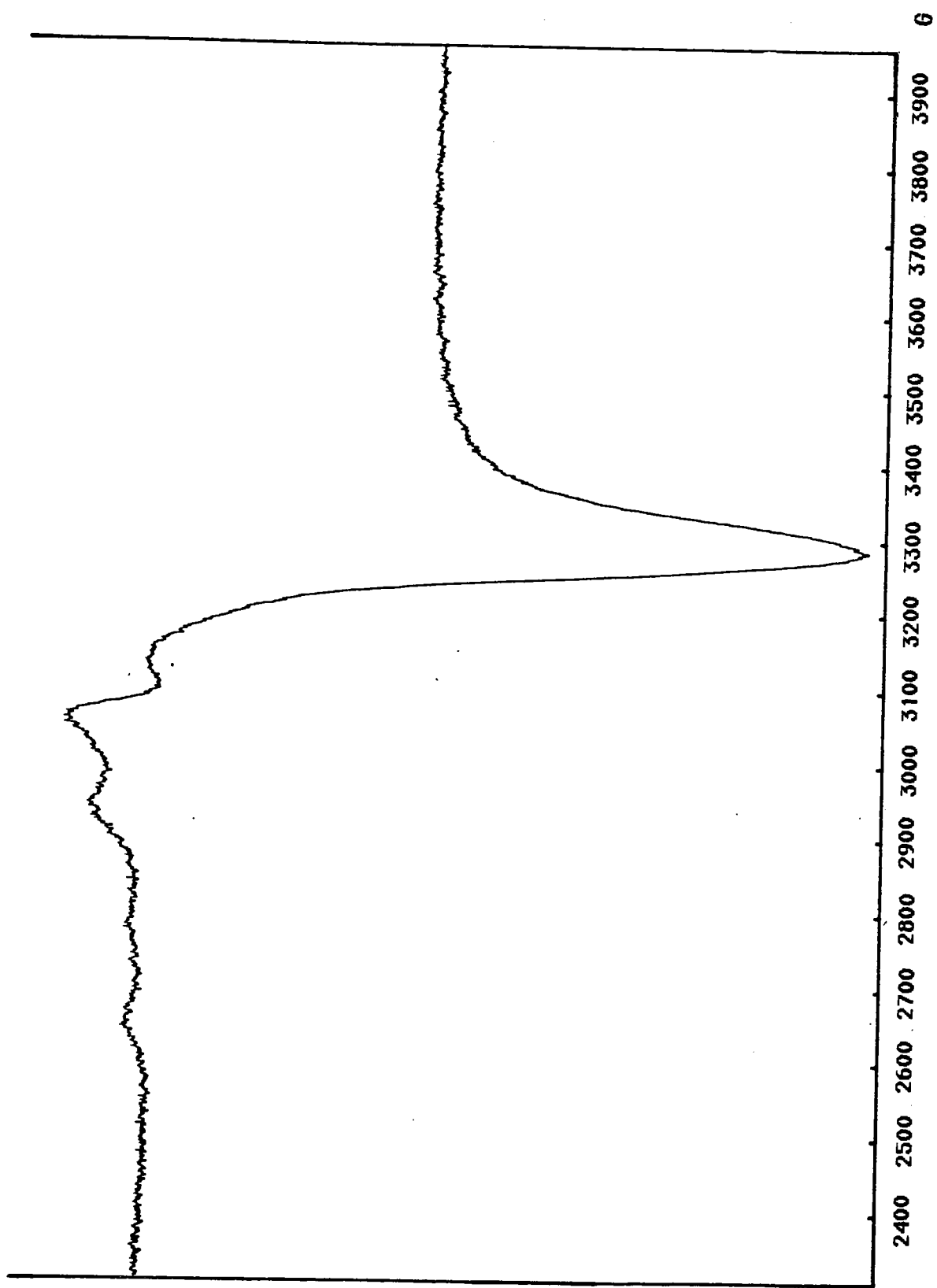
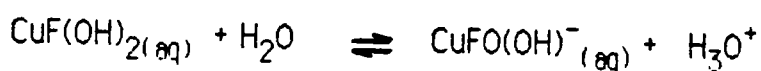
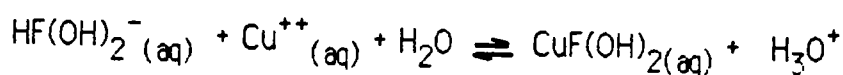
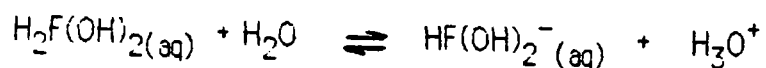


Figura V₅ : Espectro r.s.e. del complejo $\text{NaCuFO(OH)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a $T = 120^\circ\text{K}$

VI. Conclusiones

VI. Conclusiones

1) Se estudia la formación de complejos entre el ión Cu(II) y la Fosfomicina (epóxido y glicol), obteniéndose los siguientes equilibrios en disolución :



No se produce interacción entre la Fosfomicina en su forma epóxido y el Cu(II).

2) Se determinan por métodos espectrofotométricos las constantes de estabilidad de dichas especies, a 25°C y una fuerza iónica de 0.2M en NaClO₄, cuyos valores son los indicados a continuación .

$$K_{e1} = 1.89 \cdot 10^{-3}$$

$$pK_{e1} = 2.72$$

$$K_{e2} = 1.26 \cdot 10^{-8}$$

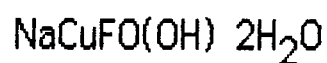
$$pK_{e2} = 7.90$$

3) Se realiza la determinación a través de métodos espectrofotométricos de la K_{a3} del OH glicólico de la Fosfomicina, siendo T = 25°C y la fuerza iónica de 0.2M en NaClO₄, cuyo valor es :

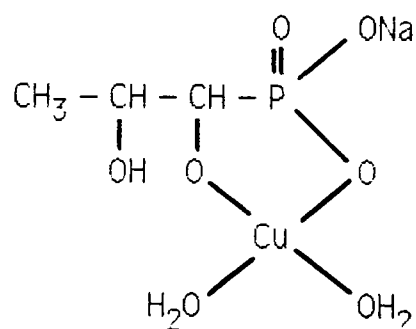
$$K_{a3} = 1.14 \cdot 10^{-11}$$

$$pK_{a3} = 10.94$$

4) Se sintetiza un compuesto sólido, cuya fórmula es :

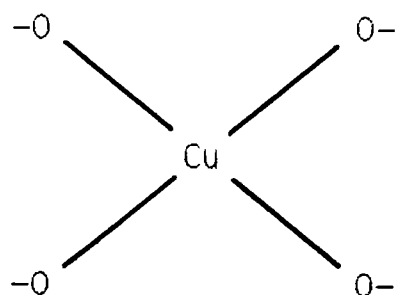


5) Mediante el estudio de sus propiedades se deduce que la unión del Cu(II) con el ligando, se realiza a través de un grupo OH fosfónico, y un OH glicólico, ambos desprotonados, que responde a la fórmula de un quelato:



formando un anillo de 5 miembros muy estable.

El quelato $\text{NaCuFO(OH) 2H}_2\text{O}$ se encuentra en forma de monómero, en un entorno cuadrado plano del tipo:



VII. Bibliografia

VII. Bibliografía

1. JIMENEZ, A. ; JIMENEZ, H. ; BORRAS, J. and ORTIZ, R.
Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem. 14(8) 1099-1109 (1984)
2. JIMENEZ, H.; BORRAS, J. and ORTIZ, R.
J. Indian Chem. Soc. Vol. LXI 128 (1984)
3. ORTIZ, R ; BORRAS, J. ; PERELLO, L. and JIMENEZ, H.
Monotsshefte fur Chemie 117 443 (1986)
4. SORENSON, J.R.J. ; OBERLEY, L.W. ; KISHORE, V. ; LEUTHAUSER, S.W.C. ;
OBERLEY, T.D. and PEZESHK, A.
1st Inter. Conf. on Bioinorg. Chem. , Florence (1983)
5. KAHAN, FREDERICK M. ; KAHAN, JEAN S. ; CASSIDY, PATRICK J. and
KROPP, HELMUT
An. N.Y. Acad. Sci. 235 364-385 (1974)
6. MILES, A.A. and MASKELL, J.P.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17 481-487 (1986)
7. VON CARSTENN-LICHTERFELDE, CARLOS ; FERNANDEZ-IBAÑEZ, MATILDE
GALVEZ-RUANO, ENRIQUE ; BELLANATO, JUANA
J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 943-947 (1983)

8. CUNNINGHAM, DESMOND ; HENNELLY, PATRICK J. D. and DEENEY, TONY
Inorganica Chimica Acta 37 95-102 (1979)
9. PURI, D. M. and PALTA, NEELAM
Indian J. Chem. Vol. 21A 624-625 (1982)
10. RAO, B. VENKATESWARA ; PALTA, NEELAM ; DUBEY, S. N. ; PURI, D. M.
J. Indian Chem. Soc. Vol. 61(11-12) 951-955 (1984)
11. WADA, HIROKO and FERNANDO, QUINTUS
Analytical Chemistry Vol. 43 751-755 (1971)
12. RAO, B. VENKATESWARA ; DUBEY, S. N. ; PURI, D. M.
Indian J. Chem. Sect. A 25 A (10) 929-33 (1986)
13. VISHNEVSKAYA, G. P. ; SAFIN, R. Sh. ; MUKHAMETSHINA, R. M. ;
GAMER , P. U. ; DOBREN'KOV, G. A.
Koord. Khim. 12(11) 1473-7 (1986)
14. LABADI, I. ; BURGER, K. ; LIPTAY, G. ; CZUGLER, M. ; KALMAN, A.
J. Therm. Anal. 31(5) 1171-81 (1986)
15. COTTON, F. A. and WILKINSON, G.
Advances in Inorganic Chemistry
3rd ed. Interscience Publishers New York (1972)

16. BELFORD, R. L. and CARMICHAEL, J. W. Jr
J. Chim. Phys. 46 4515 (1967)
17. HUHEEY, J. E.
Inorganic Chemistry : Principles of structure and reactivity
Harper and Row New York (1972)
18. BURGER, K
Coordination Chemistry : Experimental Methods
Butterworths London (1973)
19. O'DELL, B. L.
Biochemistry and Physiology of Copper in vertebrates In : Trace
elements in Human Health and Disease
Vol. I (A. S. Prasad ed.) Academic Press New York (1976)
20. ANANDA, S. PRASAD
Trace elements and Iron in Human Metabolism
John Wiley Chichester (1978)
21. SORENSON, J. R. J.
Progress in Medical Chemistry 15 211 (1978)
22. SORENSON, J. R. J.
Chemistry in Britain December (1984)

23. GUITTAN, F. y CARBALLAS, T.
Técnica de análisis de suelos
Ed. Pico Sacro Santiago de Compostela (1976)
24. VOGEL, A. I.
Química Analítica Cuantitativa
Vol. I 2ª Ed. Edit. Kapeluz Buenos Aires (1960)
25. XIMENEZ HERRAIZ, LUIS
Espectroscopía de absorción atómica
Publicaciones analíticas Vol.I Introducción (1980)
26. JIMENEZ, H. y VIDAL, M.
An. Real Acad. Farm. 52 (1986)
27. WESTCOTT, C. C.
pH Measurements
Academic Press New York (1978)
28. O'CONNOR, CHARLES J.
Magnetochemistry : Advances in theory and experimentation
Progress in Inorganic Chemistry
Ed. by Stephen J. Lippard Vol. 29 203-283 (1982)
29. HATHAWAY, B.J. y BILLING, D. E.
Coord. Chem. Rev. 5 143 (1970)

30. CADORNIGA, M. ; DIAZ, M. y OLAY, T.
Farmaes Vol. I 134 (1975)
31. CANDELA MAGRO, J. A.
Comunicación a la II Reunión Nacional de Espectroscopía
Alicante Mayo (1970)
32. BUNDGAARD, H.
International Journal of Pharmaceutics 6 1-9 (1980)
33. BRINES, J. ; ESCRIBANO, A. ; BORI, J. V. y COLOMER, J.
An. Esp. Ped. 7 1-10 (1974)
34. NEUMAR, M. and FLUTEAU, G.
Farmaes Vol. I 134 (1975)
35. VON CARSTENN, C. and FERNANDEZ, M.
Structural analysis of Fosfomicin
Comunicación Departamento de Química
Instituto de Farmacología Española Noviembre (1981)
36. FERNANDEZ, M.
Fosfomicina disódica patrón (L-668). Interpretación de los espectros
de RMN-¹H e IR
Comunicación Dept. Química Orgánica del IFE Noviembre (1982)

37. NYQUIST, R. A. and KAGEL, R.
Infrared Spectra of Inorganic Compounds
Academic Press 1^a Ed. (1971)
38. ROSSOTTI, M.
Chemical applications of potentiometry
Van Nostrand London (1969)
39. INCZEDY, J.
Analytical Application of Complex Equilibria
Ellis Horwood New York (1976)
40. REMY, H. ; ANDERSON, J. S. and KLEINBERG, J.
Treatise on Inorganic Chemistry
Elsevier Publis. Co. Vol. II Amsterdam (1956)
41. GRAN, G.
Analyst 77 661 (1952)
42. NOWICKA-JANKOWSKA, T.
J. Inorg. Nucl. Chem. 33 2043 (1971)
43. COLEMAN, J. S. ; VARGA, L. P. y MASTIN, H.
Inorg. Chem. 9(5) 1015 (1970)

44. WALLACE, R. M. and KATZ, S. M.
J. of Phys. Chemistry 68 3890 (1964)
45. WALLACE, R. M.
J. Phys. Chem. 64 899 (1960)
46. VAREILLE, L.
Bull. Soc. Chim. France (1955)
47. PERRIN, D. D. y SAYCE, I. G.
Talanta 14 833-842 (1967)
48. LEVER, A. B.
Inorganic Electronic Spectroscopy
2^a Ed. Elsevier Pub. Company New York (1972)
49. GREENWOOD, N. N. and EARNSHAW, A.
Chemistry of the elements
Pergamon Press Oxford (1984)
50. KIVELSON, D. and NEIMAN, R.
J. Chem. Phys. 35 149 (1961)
51. CARRINGTON, A. and McLACHLAN, A. D.
Introduction to Magnetic Resonance
Chapman and Hall London (1980)

Apéndice

Programa BCOMICS

```

1000 PRINT "BCOMICS"
1010 INPUT "FECHA: ";A$
1100 INPUT "NL= "; NL
1110 INPUT "NM= "; NM
1120 INPUT "NC= "; N
1130 PRINT
1180 DIM NL$(NL)
1190 DIM NM$(NM)
1200 DIM L( NL,N )
1210 DIM M( NM,N )
1220 DIM N( N )
1230 DIM E( N )
1240 DIM Y( NL )
1250 DIM X( NM )
1260 DIM B( N )
1270 DIM U( NM )
1280 DIM T( NL )
1290 DIM V( NM )
1300 DIM Q( NL )
1310 DIM Z( NL )
1320 DIM W( N )
1330 DIM F( N )
1340 DIM C( N )
1350 DIM P( NM )
1360 DIM O( NL )
1370 DIM A( NM )
1380 DIM D( NM )
1390 DIM K( NL )
1400 DIM J( NL )
1410 DIM I( NL )
1600 REM INPUT DATA ****
1610 FOR J=1 TO N:PRINT
1620 PRINT "COMPLEJO N. ";J
1630 IF N<10 THEN PRINT "=====
1640 IF N>9 THEN PRINT "=====
1660 FOR I=1 TO NL:PRINT "C(";J;") L(";I;")":INPUT L(I,J):NEXT I
1670 FOR I=1 TO NM:PRINT "C(";J;") M(";I;")":INPUT M(I,J):NEXT I
1680 INPUT "OH ";N(J)
1690 INPUT "Log B ";E(J)
1700 NEXT J
1880 PRINT : PRINT " ALGUNA MODIFICACION ? (S/N) "
1890 IF INKEY$="N" THEN GOTO 2000
1900 IF INKEY$="S" THEN GOTO 1920
1910 GOTO 1890
1920 INPUT "MODIFICACION DEL COMPLEJO No. ";J
1930 PRINT:PRINT "COMPLEJO No ";J

```

```

1940 IF J<10 THEN PRINT "====="
1945 IF J>9 THEN PRINT "====="
1950 FOR I=1 TO NL: PRINT "C(;"J;") L(;"I;")":INPUT L(I,J):NEXT I
1960 FOR I=1 TO NM:PRINT "C(;"J;") M(;"I;")":INPUT M(I,J):NEXT I
1970 INPUT "OH ";"N(J)
1980 INPUT "Log B ";"E(J)
1990 GOTO 1880
2000 REM CONCENTRACIONES ****
2010 PRINT : PRINT " INPUT NOMBRE DEL LIGANDO // CONCENTRACION "
2020 FOR I=1 TO NL : INPUT NL$(I):INPUT Y(I):PRINT "[L( ";" I ; ")]= ";" Y(I);" // ";"NL$(I): NEXT I
2030 PRINT : PRINT " ALGUNA MODIFICACION ? (S/N) "
2040 IF INKEY$="N" THEN GOTO 2100
2050 IF INKEY$="S" THEN GOTO 2070
2060 GOTO 2040
2070 INPUT "N# DEL LIGANDO A MODIFICAR = ";" I
2080 INPUT " NUEVA CONC. DEL LIGANDO = ";" Y(I) : GOTO 2030
2100 PRINT : PRINT " INPUT NOMBRE DEL METAL // CONCENTRACION "
2110 FOR I=1 TO NM : INPUT NM$(I):INPUT X(I):PRINT "[M( ";" I ; ")]= ";" X(I);" // ";"NM$(I) : NEXT I
2120 PRINT : PRINT " ALGUNA MODIFICACION ? (S/N) "
2130 IF INKEY$="N" THEN GOTO 2200
2140 IF INKEY$="S" THEN GOTO 2160
2150 GOTO 2130
2160 INPUT " No DEL METAL A MODIFICAR = ";" I
2170 INPUT "NUEVA CONC. DEL METAL = ";" X(I) : GOTO 2120
2200 REM IMPRIMIR ****
2210 LPRINT " BCOMICS "
2220 LPRINT A$ : LPRINT
2230 LPRINT " NL = ";" NL : LPRINT " NM = ";" NM : LPRINT " NC = ";" N
2249 LPRINT:LPRINT " N. ";"
2250 FOR I=1 TO NL: LPRINT I ;; NEXT I : LPRINT "**";
2260 FOR I=1 TO NM: LPRINT I ;; NEXT I : LPRINT "**";
2270 LPRINT " OH Log BETA "
2280 LPRINT "====="
=====
2290 FOR J=1 TO N
2300 IF J<10 THEN LPRINT " ;J; " "; GOTO 2320
2310 LPRINT J ; " ";
2320 FOR I=1 TO NL : LPRINT L(I,J):NEXT I:LPRINT "**";
2330 FOR I=1 TO NM: LPRINT M(I,J):NEXT I:LPRINT "**";
2340 LPRINT " ;N(J);" ";E(J)
2350 NEXT J
2360 LPRINT
2370 LPRINT " CONC. DE LIGANDOS "
2380 FOR I=1 TO NL: LPRINT "[L( ";" I ; ")]= ";" Y(I);" // ";"NL$(I):NEXT I
2390 LPRINT " CONC. DE METALES "
2400 FOR I=1 TO NM: LPRINT "[M( ";" I ; ")]= ";" X(I);" // ";"NM$(I):NEXT I
2410 CLS

```

```

2500 LET HX =LOG(10)
2510 LET IPT=1
2520 FOR I=1 TO N
2530 LET B(I)=EXP (HX*E(I))
2540 NEXT I
2550 FOR I=1 TO NM
2560 LET U(I)=X(I)*.00001
2570 NEXT I
2580 FOR I=1 TO NL
2590 LET T(I)=Y(I)*.00001
2600 NEXT I
2601 CLS:PRINT:PRINT:PRINT:PRINT TAB(10)"1. UN SOLO pH"
2602 PRINT:PRINT TAB(10)"2. DESDE pH=4.5 HASTA pH=7.5"
2603 PRINT:PRINT:PRINT:PRINT:INPUT "OPCION.....";OP$
2604 IF OP$="1" THEN GOTO 2610
2605 IF OP$="2" THEN PH=4.6:GOTO 3200
2608 GOTO 2601
2610 INPUT "pH= ";PH
2620 LPRINT : LPRINT "pH = ";PH
2630 LET UX=EXP (HX*PH)
2640 IF (IPT-1)>0 THEN GOTO 2820
2650 FOR I=1 TO NM
2660 LET V(I)=X(I)
2670 NEXT I
2680 FOR I=1 TO NL
2690 LET Q(I)=1
2700 FOR J=1 TO N
2710 IF L(I,J)<=0 THEN GOTO 2770
2720 FOR K=1 TO NM
2730 IF M(K,J)<>0 THEN GOTO 2770
2740 NEXT K
2750 LET O(I)=(EXP (HX*E(J)))*UX*N(J)
2760 LET Q(I)=Q(I)+O(I)
2770 NEXT J
2780 NEXT I
2790 FOR I=1 TO NL
2800 LET Z(I)=Y(I)/Q(I)
2810 NEXT I
2820 GOSUB 3300
2900 LPRINT " CONCENTRACIONES EN EL EQUILIBRIO "
2910 FOR I=1 TO NM: IF NM<10 THEN LPRINT " [M( ";I;")] = "; V(I):IF NM>9 THEN LPRINT " [M( ";I;")] = ";V(I)
2920 LET PL=V(I)*100/X(I)
2930 LPRINT TAB (4); " ( "; PL ; " %M libre ) "
2940 LPRINT TAB (4); " ( "; 100-PL; " %M complejo ) "
2950 NEXT I
2960 FOR I=1 TO NL : LPRINT " L( ";I;") = "; Z(I)

```

```

2961 LET LL=Z(I)*100/Y(I)
2962 LPRINT TAB(4); " (" ;LL;"%L Libre)"
2963 LPRINT TAB (4); " (" ;100-LL;"%L Complejado)"
2965 NEXT I
2970 LET KP=0
2980 LET KP=KP+1
2990 LET KN=10*KP
3000 LET KM=KN-9
3010 IF KN-N>=0 THEN GOTO 3060
3020 FOR I=KM TO KN
3030 LPRINT " C( ;I;" )= "; C(I)
3040 NEXT I
3050 GOTO 2980
3060 FOR I=KM TO N
3070 LPRINT " C( ;I;" )= "; C(I)
3080 NEXT I
3100 IF OP$="1" THEN GOTO 4000
3200 PH=PH+.5
3210 IF PH=8 THEN GOTO 4000
3220 PRINT:PRINT "pH = ";pH
3230 GOTO 2620
3300 REM SUBROUTINA COGS ****
3310 LET NIT=0
3320 FOR K=1 TO N
3330 LET W(K)=B(K)*UX'N(K)
3340 NEXT K
3350 FOR K=1 TO N
3360 LET F(K)=W(K)
3370 NEXT K
3380 FOR K=1 TO N
3390 FOR J=1 TO NM
3400 LET F(K)=F(K)*V(J)*M(J,K)
3410 NEXT J
3420 NEXT K
3430 FOR K=1 TO N
3450 FOR J=1 TO NL
3460 LET F(K)=F(K)*Z(J)*L(J,K)
3470 NEXT J
3480 LET C(K)=F(K)
3490 NEXT K
3500 LET NIT=NIT+1
3510 FOR I=1 TO NM
3520 LET P(I)=V(I)
3530 FOR K=1 TO N
3540 LET P(I)=P(I)+M(I,K)*C(K)
3550 NEXT K
3560 LET RATIO=P(I)/X(I)

```

```
3570 LET A(I)=V(I)/SQR (RATIO)
3580 LET D(I)=ABS (P(I)-X(I))
3590 NEXT I
3600 FOR I=1 TO NL
3610 LET K(I)=Z(I)
3620 FOR K=1 TO N
3630 LET K(I)=K(I)+L(I,K)*C(K)
3640 NEXT K
3650 LET RATIO=K(I)/Y(I)
3660 LET J(I)=Z(I)/SQR (RATIO)
3670 LET I(I)=ABS (K(I)-Y(I))
3680 NEXT I
3690 IF (NIT-999)>0 THEN GOTO 3860
3700 FOR I=1 TO NM
3710 IF (U(I)-D(I))<0 THEN GOTO 3790
3720 NEXT I
3730 FOR I=1 TO NL
3740 IF (T(I)-I(I))<0 THEN GOTO 3790
3750 NEXT I
3760 LET IPT=IPT+1
3780 RETURN
3790 FOR I=1 TO NL
3800 LET Z(I)=J(I)
3810 NEXT I
3820 FOR I=1 TO NM
3830 LET V(I)=A(I)
3840 NEXT I
3850 GOTO 3350
3860 LPRINT " *** LA ITERACION NO CONVERGE !! *** "
3870 LET IPT=1
3880 GOTO 3200
4000 END
```