

Combinaciones del ácido bórico con los Dioles y los alcohol-ácidos; estudio particular del complejo glucono-bórico

POR EL

PROF. JAIME GONZALEZ CARRERO

Catedrático de la Universidad de Santiago

CAPÍTULO I

Importancia del tema

El modo como aquí es tratado el tema elegido ofrece sin duda, en varios aspectos, caracteres de inacabado. Y aunque dudamos que cualquier trabajo científico difícilmente puede substraerse a tal calificativo, creemos que el mayor mérito de estas investigaciones radica en poner de manifiesto un cierto número de hechos nuevos cuya trascendencia es aún pronto para sopesar y que por esto mismo deja puerta abierta para futuras investigaciones que habrán de transcurrir, de preferencia, en terrenos donde se entremezclen los clásicos dominios de las Químicas orgánica e inorgánica.

En él basta jugar un poco con analogías o modificar ligeramente las condiciones de nuestros ensayos para entrever posibilidades reaccionales que, sin necesidad de forzar mucho la imaginación, se comprende que pueden llegar a tener gran difusión e importancia práctica actual. Y aun cuando nosotros hace tiempo que hemos iniciado ya la marcha por alguno de estos caminos, ante la necesidad de tener que dar un límite discreto a esta memoria, circunscribimos su contenido de preferencia al estudio del complejo glucono/bórico, como representante de las combina-



ciones del ácido bórico o de los boratos con determinadas combinaciones orgánicas hidroxiladas. A primera vista resultó difícil comprender la importancia y amplia difusión que actualmente tienen estas combinaciones. Y sin embargo, en los recientes progresos de la Biología y de la Química es frecuente observar una subversión de valores en la escala de significación y aprecio de los distintos elementos, de tal suerte que alguno de ellos, hasta hoy poco menos que ignorados e incluso desdeñados, cobran actualmente gran importancia al extremo que de su presencia o ausencia, incluso en pequeñas cantidades se hace depender la marcha de procesos de trascendental importancia biológica o química. Entre estos muchos elementos que actualmente alcanzan gran significación e interés biológico (oligoelementos) (1) o técnico figura el boro y sus derivados cuya gran difusión en la biosfera fué inadvertida durante mucho tiempo.

Por lo que respecta a la importancia de la presencia de pequeñas cantidades de boro en el reino vegetal parece que es de decisiva trascendencia en los procesos de germinación del polen y fructificación de las plantas (2). El aporte de este elemento al suelo se producía muchas veces como hecho natural o también inadvertidamente por abonado con productos naturales (nitratos) que le contenían (3).

La introducción de abonos sintéticos trajo como secuela la aparición de procesos de carencia bórica en los cultivos y como consecuencia planteó la obligada necesidad de una asociación y valoración de combinaciones de boro a los abonos clásicos (4) De todas suertes la verdadera misión del boro como elemento necesario para la vida de las plantas no está aún perfectamente conocida (5), si bien que multitud de cultivos como los de remolacha (6), tabaco, tomates, patata, etc. (7), son particularmente sensibles a carencia de boro.

W. Otting en un extenso trabajo sobre contenido y distribución del boro en diferentes plantas (8) llama la atención sobre el gran contenido en este elemento de muchas algas y pretende que ello está en relación con la capacidad de estos mucilagos para hacer germinar el polen. En cualquier caso resulta evidente que todas las algas estudiadas tienen una concentración en boro superior al agua del mar en donde viven. En muchos casos se ha pretendido explicar esta fijación como consecuencia de la tendencia del ácido bórico y boratos para formar complejos con sustancias conteniendo grupos diol. Como los polisacáridos con grupos diol-contiguos existen también en los organismos animales y microorganismos, de aquí que influyen muchos procesos importantes de la biología y así las observaciones de Zittel (9) demostraron la formación de un complejo bórico con un hidrato de carbono componente de la fosfoestearasa

de la mucosa intestinal de las terneras con lo que su acción enzimática resulta fuertemente disminuída. Por un mecanismo quizá parecido el ácido bórico y los boratos paralizan la acción enzimática de la ureasa (10), arginasa (11), etc. y reaccionan con importantes combinaciones polihidroxiladas como la parte ribósica de la Vitamina B₂ ó con el ácido dehidroascórbico cuya oxidación es así paralizada (12). En fin, la presencia de pequeñas cantidades de boro es factor decisivo para la marcha de los procesos de coagulación y gelificación de muchas gomas y mucilagos (13).

Si damos un paso más por el camino de aumentar la concentración del boro nos encontramos con su aspecto terapéutico y aún con el toxicológico, asunto este que en muchos sentidos está reclamando investigaciones detenidas.

Terapéuticamente el interés actual del boro no radica tan sólo en el débil poder antiséptico del ácido bórico y boratos (14) que en parte podría explicarse como consecuencia de su capacidad para combinarse con productos conteniendo grupos diol-contiguos, con los que origina débiles combinaciones complejas de forma que, el diol resulta en parte sustraído al metabolismo del germen. Análoga explicación pudiera tener su acción estabilizadora (*antioxidante*) sobre ciertos preparados farmacéuticos (15) así como el uso del ácido bórico y sus derivados en ciertas curas de adelgazamiento (16), aspecto éste que está siendo muy discutido en los últimos años (17). Esta medicación, obstaculizando la asimilación por parte del organismo de las sustancias con grupos diol-contiguos, provoca al mismo tiempo una disminución de las grasas del organismo.

Y como siempre sucede, una vez rebasado el límite de las dosis terapéuticas existe el peligro de intoxicación bórica de la cual la bibliografía registra varios casos (18). No obstante también sobre esto hay opiniones contradictorias debido sin duda a lo poco fundamentado de estos conocimientos, conforme se sugiere de la lectura de las recientes declaraciones oficiales de la Comisión Federal de Alimentos, Drogas y Cosméticos de los EE. UU. (19).

En nuestra época en que el estudio de las reacciones nucleares adquiere cada día mayor importancia sabido es el gran papel que el boro y sus combinaciones desempeñan en estos procesos como absorbentes de neutrones, originando isotopos radioactivos, lo que hace que ciertos autores piensen que la inyección de combinaciones de boro al organismo seguida de uná exposición o bombardeo neutrónico haría aparecer en este átomo procesos radioactivos que de esta forma podrían localizarse en los lugares donde previamente se fijó el boro (20). Contribuye a dar actualidad al tema de la presencia universal del boro el que, de un tiempo a esta parte,

son de uso muy general en el laboratorio y también como envases de productos medicinales, los llamados «vidrios neutros» en cuya composición los borosilicatos son constituyentes obligados. Dado el gran porcentaje en B_2O_3 de estos vidrios de laboratorio (21), se comprende que el curso de preparación y obtención de un preparado, o más tarde en su conservación, existe siempre la posibilidad de su contaminación bórica. Esta contaminación es evidente para el caso de soluciones alcalinas (22) que sin embargo no llega a producirse pues, aun cuando sea por otros motivos, sabido es que es norma general no manejar soluciones alcalinas en vasijas de vidrio. Sin embargo nosotros, como aquí veremos, hemos podido comprobar que para el caso de ciertos líquidos neutros o ácidos conteniendo en disolución productos diólicos el arrastre de bórico del vidrio es de tal naturaleza que modifica ampliamente las propiedades (solubilidad, pH, etc.) de tales líquidos o disoluciones. De esta forma el preparado resultante adquiere unas propiedades insólitas.

Se hace pues precisa una revisión de muchos de los aspectos de la química del boro, tarea que ha sido iniciada por nosotros en varios sentidos.

CAPÍTULO II

Naturaleza de la combinación glucono/bórica

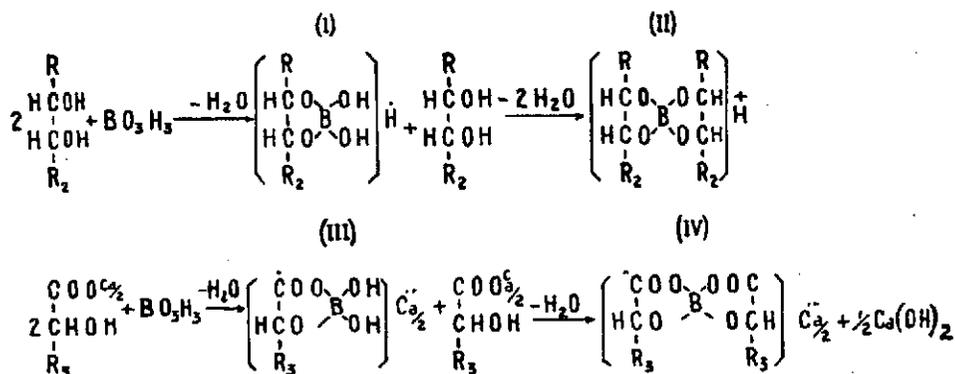
Como es natural la última explicación para muchos de los hechos aquí señalados radica en la particular constitución del átomo de boro que confiere a este elemento gran interés teórico actual al extremo que, su química y la de sus combinaciones ocupan amplio espacio en los tratados modernos (23).

En ciertos aspectos diríase que las combinaciones de boro constituyen una transición entre las clásicas químicas Orgánica e Inorgánica. Y así por ejemplo, el boro debido a sus tres electrones exteriores se une al nitrógeno para formar el nitruro de boro, combinación de estructura electrónica análoga al grafito con el cual tiene gran parecido. Por motivos análogos el borazol ($B_3N_3H_6$) es un líquido (benzol inorgánico) cuyas propiedades así como las de sus derivados metilados guardan gran analogía (24) con los correspondientes del benzol.

Sin embargo con ser muy importante aquel comportamiento del boro, la causa que decide la formación de las combinaciones que aquí estudiaremos radica preferentemente en una de las tendencias más marcadas del átomo de boro (25) cual es la de convertir el sextete electrónico, que se origina al satisfacer sus tres covalencias, en un octete, que representa la máxima valencia para los elementos del primer período. Esta tendencia a la tetracoordinación pretenden verla ya algunos autores en combinaciones tan sencillas como el ácido bórico que en algunas ocasiones explica mejor su comportamiento haciéndolo derivar del ácido tetrahidroxobórico $[BO_4H_4] H$, (26). No obstante existen determinadas agru-

paciones orgánicas (quelatos) con particular predisposición para satisfacer esta tendencia. En ellos suele ser bastante general la existencia, en dos átomos de carbono contiguos, de un átomo de oxígeno, oxhidrílico o carboxílico. De esta forma al originarse los quelatos más frecuentes del boro se cierra un anillo en la cual la unión del boro con el radical orgánico es siempre a través de un oxígeno. Y como el índice de coordinación del boro es cuatro, existe la posibilidad de una segunda unión de igual naturaleza con lo cual vuelve a cerrarse nuestro anillo resultando finalmente una estructura bicíclica análoga a la de los espiranos (boro-espiranos) en la que dos ciclos (pentagonales o hexagonales) se unen a través de un átomo de boro común. En este mecanismo reaccional están basadas la mayor parte de las reacciones coloreadas más sensibles del boro y profundizando en estos estudios (27) es como se pretende llegar a establecer el reactivo ideal del ácido bórico.

Todas aquellas posibilidades reaccionales son teóricamente realizables en el caso del gluconato cálcico cuya fórmula constitucional permite prever para el complejo bórico glucónico alguna de las siguientes estructuras (I a IV).



Por otra parte es evidente que alguna o varias de estas combinaciones habrán de formarse, por cuanto que al mezclar soluciones de ácido bórico o boratos con la gluconato cálcico aparecen una serie de procesos que hablan en pro de la formación del complejo: Tales son, entre otros, el enmascaramiento de alguna de las reacciones del boro (28), aumento de la solubilidad, cambio de pH, etc.

En cuanto a las posibilidades reaccionales del gluconato como diol (I y II) existen numerosos precedentes en la bibliografía que pudieran

llevarnos a aceptar cualquiera de estas dos estructuras. Por lo que se refiere a las fórmulas (III y IV), en las que el grupo quelato sería el alcohol-carboxílico, existe también su análogo en la formación del complejo borocíclico (26). En el caso de los salicilboratos estudiado por Schäfer (29) pueden verse perfectamente diferenciadas las dos posibilidades III y IV, en las fórmulas de los monosalicil y disalicilboratos respectivamente. El problema pues a dilucidar es cuál de aquellas cuatro posibles estructuras conviene mejor a la combinación bórico/glucónica que se forma al mezclar soluciones acuosas de gluconato y ácido bórico.

En el supuesto de que el complejo glucono/bórico fuese del tipo alcohol ácido (II ó IV) no resultaría sin embargo adecuado trasladar a nuestro caso las técnicas de trabajo empleadas por Schäfer en el estudio de los complejos salicilbóricos (29) ya que, el carácter fenólico del grupo OH así como que al cerrarse el anillo con el boro resultaría un ciclo hexagonal unido al bencénico del salicílico, mientras que es pentagonal y unido a cadena abierta en el caso del glucónico, son motivos para pensar en un distinto comportamiento de estas combinaciones. Esta suposición vino confirmada al no poder aislar para el borogluconico sales insolubles análogas a las obtenidas por Schäfer en el caso de los salicilboratos, así como al no poder distinguir (como más adelante veremos) en el curso de la exaltación ácida del bórico, las dos fases perfectamente diferenciadas que jalonan este proceso en el caso del ácido borosalicílico.

En el otro supuesto de que la combinación fuese de tipo diol bórica razones análogas a las expuestas para el caso de los borosalicilatos nos hicieron renunciar a la técnica de trabajo que Schäfer (30) emplea en el estudio de los complejos pirocatequín-bóricos. También aquí la naturaleza cíclica del diol confiere a sus complejos bóricos solubilidades que hemos podido comprobar son muy distintas de las del sistema glucono/bórico.

Por otra parte, la combinación borotartárica que sirve de base a la dosificación del boro en el método de Gautier y Pignard (31) no establece tampoco un precedente digno de seguirse en nuestros ensayos con el borogluconico y es que el pretendido borotartrato bórico de aquellos autores, conforme se infiere de los resultados de su análisis, no responde a ningún tipo de los posibles complejos y debe tratarse de una simple mezcla salina obtenida en las condiciones peculiares de aquel ensayo.

Por el contrario el comportamiento de las disoluciones glucono/bóricas se parece bastante al de las disoluciones manito-bóricas cuyas combinaciones, en general muy solubles (32), fueron estudiadas por métodos físico-químicos indirectos (33) que seguramente habrían de poder emplearse en nuestro caso. Desde un principio sentimos poca inclinación por

las técnicas de aislamiento que como la de Fox y Hoffmeister (34) implican un cambio radical en la naturaleza del disolvente donde se formó el complejo por cuanto que es muy cuestionable (35) que las combinaciones lábiles que se encuentran en disolución acuosa mantengan su composición al precipitar por cambio de disolvente.

Sin embargo para decidirse por cualquiera de las técnicas que ahora nos parecían aceptables era preciso establecer previamente si la unión bórico-gluconica es a través del grupo diol o por el alcohol-ácido.

Considerando con calma las posibilidades reaccionales (I á IV) antes señaladas para el sistema gluconato/bórico, se aprecia claramente que mientras en el curso de la reacción como diol (I y II) se mantiene el equivalente ácido de la mezcla, posiblemente con exaltación de la fuerza ácida, cuando la reacción transcurre según (III ó IV) se deberá apreciar una disminución del equivalente ácido de los componentes, pudiendo incluso (en IV) motivar aparición de reacción alcalina en la mezcla.

Para decidir este aspecto previo tan interesante, dispusimos la siguiente experiencia: 20 c. c. de solución, 0,1n de ácido bórico exactamente preparada con agua exenta de CO_2 según las prescripciones de Schuleck y Vastahg (36) se colocaron en un vaso y tras de determinar su pH con el electrodo de vidrio se procedió a añadir poco a poco gluconato cálcico puro, determinando el pH tan pronto se había conseguido la total disolución del gluconato. Estas adiciones se continuaron de igual forma hasta que adiciones sucesivas demostraron que no iban seguidas del cambio de pH. De esta forma se obtuvieron los resultados que reproduce la siguiente tabla:

TABLA I

cc BO_3H_3 0,1 N	grs gluconato cálcico	ác. gluconico ác. bórico	pH
20	—	—	5,53
20	0,0106.	0,024	5,19
20	0,0281	0,063	4,83
20	0,0756	0,169	4,70
20	0,1142	0,255	4,52
20	0,2294	0,516	4,46
20	0,2357	0,526	4,43
20	0,2728	0,608	4,42
20	0,2796	0,623	4,41
20	0,3666	0,817	4,40
20	0,4230	0,943	4,38
20	0,5440	1,213	4,38
20	1,8964 (*)	4,228	4,38

(*) En el momento de la determinación del pH parte del gluconado estaba en suspensión.

Como elemento de referencia se repitieron experiencias análogas en las que el portador del grupo diol era alguno de los clásicamente empleados para exaltar la acidez bórica (37) tales como la glicerina, manita, azúcar invertido (38), glucosa, etc. Estos productos fueron añadidos en la concentración que indica la tabla II, obteniéndose en cada caso las variaciones de pH que allí mismo se señalan.

TABLA II

c c BO_3H_3 0,1 N	c c glicerina neu- (d=1,2401)	Activante ác. glucónico	pH
20	4	24,8	4,51
20	8	49,6	4,30
20	12	74,4	4,16
20	16	99,2	4,14
20	20	124,0	4,13
20	24	148,8	4,09
20	28	173,6	4,09
	grs manita		
20	1	2,747	3,31
20	2	9,494	3,00
20	3	8,241	2,81
20	4	10,988	2,81
	c c azúcar invertido		
20	2	8	3,64
30	3	3	3,54
20	4	4	3,36
20	8	8	3,15
20	10	10	3,10
20	15	15	2,98
20	20	20	2,98

Al hacer con la glucosa exaltación del ácido bórico, obteníamos después de cada adición valores de pH muy oscilantes, pero en todo caso el desplazamiento inicial en el sentido de la exaltación de la de acidez se atenuaba más tarde, en el transcurso del tiempo, hacia zonas de menor acidez, para finalmente alcanzar un valor constante. Cuando en lugar de la glucosa sólida añadimos cantidades equivalentes de su disolución al 20% (preparada de víspera), entonces los valores de pH eran constantes desde el primer momento. Los números que aparecen en la siguiente tabla dan noticia de la marcha de este proceso en ambos casos.

TABLA III

c c sol. ac. bórico 0,1 n	grs de glucosa añadidos	Tiempo transcurrido en minutos	pH
20	4 grs. + 20 cc. ag.	0	3,21
20	»	5	3,53
20	»	10	3,65
20	»	20	3,76
20	»	25	3,85
20	»	30	3,89
20	»	60	4,02
	c c sol. glucosa al 20 %		
20	20	0	4,03
20	20	5	4,04
20	20	60	4,04

Esta anomalía, en la cual quizá radique la razón de los distintos criterios que ha merecido la exaltación de la acidez bórica mediante la glucosa, la explicamos nosotros admitiendo que en la glucosa sólida, consecuencia del predominio de la forma alfa, por tener dos oxhidrilos contiguos en posición *cis* (39), ejerce una más intensa acción exaltadora de la acidez bórica que la beta. Un caso análogo de desigual comportamiento exaltante parece haber sido confirmado para los glicoles cíclicos (40) isómeros. Por lo que a la glucosa respecta, la acción exaltadora iría disminuyendo en el curso del tiempo a consecuencia de que, inmediatamente después de la disolución, tiene lugar la aparición de la beta-glucosa. Este desplazamiento sucede en tanto no se alcanza el equilibrio, que, como se deduce del fenómeno de la mutarrotación, transcurre lentamente, si bien en nuestro caso la marcha podría ser afectada por la presencia del ácido bórico. Se comprendió igualmente que cuando en lugar de la glucosa sólida se emplea su disolución acuosa preparada con antelación (o por ebullición), los pH adquieren valores constantes desde el principio, por cuanto que en esta disolución se halla ya establecido el equilibrio alfa-beta glucosa.

Finalmente realizamos análogos ensayos añadiendo sobre la solución de ácido bórico (20 c c del 0,1 n) disoluciones de sustancias conteniendo exclusivamente el grupo alcohol-ácido (ácido láctico) o bien que conteniendo además agrupación diol, al no encontrarse éste en ordenación espacial propicia (tartárico), resulta excluida la posibilidad de reacción diol. De esta forma obtuvimos los siguientes resultados:



TABLA IV

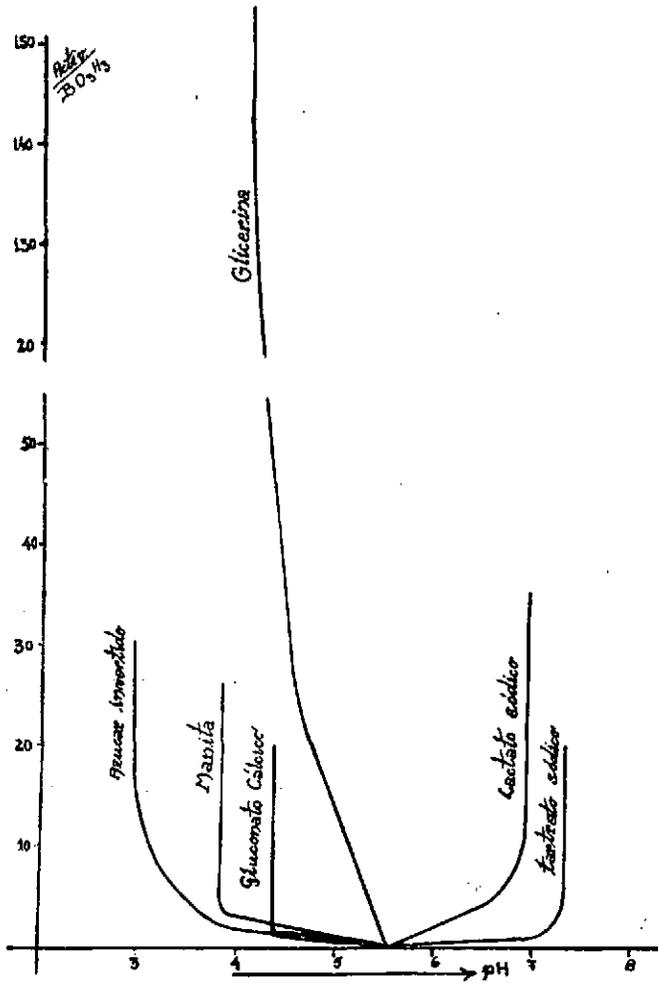
c c BO ₃ H ₃ 0,1 n	c c lactato sódico al 50 %/ (4,535 ml)	Activante ác. bórico	pH
10	—	—	5,52
10	0,5	2,267	5,62
10	1,0	4,535	6,78
10	1,5	6,802	6,85
10	2,0	9,070	6,88
10	5,0	22,675	6,88
	c c tartrato sódico al 10 %/.		
10	—	—	5,50
10	2,0	0,738	7,01
10	3,0	1,106	7,05
10	4,0	1,475	7,20
10	7,0	2,582	7,27
10	10,0	3,688	7,33
10	11,0	4,057	7,33

Considerando en conjunto los resultados de estas experiencias, cosa que se aprecia mejor en la gráfica n.º 1, se infiere claramente la existencia de los dos grupos de procesos previstos teóricamente en los esquemas reaccionales (I) a (IV). Y así mientras que unos como la manita, glicerina, azúcar invertido y glucosa motivan un desplazamiento hacia la zona ácida, otros, como los lactatos y tartratos, desplazan el pH hacia la zona alcalina. La gráfica n.º 1 indica claramente que el gluconato actúa como los del primer grupo, lo cual supone que frente al bórico reaccione como un diol, es decir, según los esquemas I ó II.

En la gráfica n.º 1 hemos tomado como eje de ordenadas la magnitud que nosotros en lo sucesivo designaremos como «relación molar de activación» que es la relación que en cada momento existe entre el número de moléculas de sustancia activante añadida y las de ácido bórico contenido en la disolución. Para aquellos que como el gluconato cálcico la molécula encierra dos posibilidades reaccionales (una para cada radical glucónico) la concentración molar se considerará doble de la real.

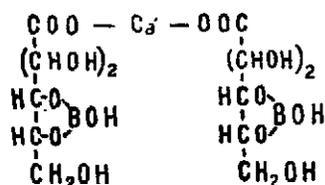
Establecido que la combinación glucono/bórica es de naturaleza diol-bórica queda aún por aclarar si es del tipo monogluconobórico (I) ó digluconobórico (II) en las cuales la relación molar de activación vale 1 y 2 respectivamente. En principio la evolución del pH en el curso de la activación (tabla I, gráfica 1) en la cual la estabilización se produce cuando la relación molar de activación es aproximadamente 1, parece hablar en favor de la fórmula monogluconobórica (I).





Gráfica I

Análoga conclusión llegan a establecer Taylor y Stewart (38) por un camino completamente distinto que aquí comentaremos suscintamente. Estos investigadores basan su afirmación en el hecho de que al evaporar a sequedad la disolución acuosa conteniendo bórico y gluconato, en proporción inferior a la relación molar 1 gluconato, 2 ácido bórico, y destilar en presencia de alcohol absoluto el ácido bórico no combinado dicen obtener una combinación cuyo contenido en BO_3H_3 (25,90 %) coincide bastante bien con el teórico (25,70 % BO_3H_3) calculado para la fórmula que los autores asignan a esta combinación.



Al repetir nosotros la técnica de Taylor y Stewart encontramos ciertas circunstancias que restan valor a las conclusiones de aquellos autores. En nuestros ensayos partimos del producto obtenido por evaporación a sequedad de disoluciones conteniendo 13 p. de gluconato y 7 p. de ácido bórico, el cual era privado del exceso de bórico libre por destilación con alcohol metílico sin que en ningún caso pudiéramos alcanzar el contenido en bórico que señalan Taylor y Stewart. Cuando insistíamos largo tiempo en la destilación con alcohol metílico logramos obtener productos en los cuales el contenido en bórico era fluctuante entre 29 y 33 % BO_3H_3 , pero en todo caso era siempre superior al 27,52 %. Excepcionalmente prolongando mucho la destilación obtuvimos preparados de contenido incluso por debajo (23,7 %) de aquel límite teórico, lo cual fué atribuído a la descomposición de la combinación. En cierto modo estos resultados son previstos por Taylor y Stewart cuando dicen que para que la composición del preparado coincida con 1 gluconato: 2 ác. bórico se hace preciso «destilar durante mucho tiempo», si bien que, a continuación, añaden que «repetiendo las destilaciones se obtienen cuerpos con otras relaciones glucónico/bórico». Estas conclusiones, que restan valor a las conclusiones de Taylor y Stewart, son a nuestro juicio perfectamente racionales ya que obedecen al hecho, insistentemente comprobado por nosotros, de que la destilación del ácido bórico al estado de éter metil-bórico es proceso difícilmente cuantitativo particularmente si se opera, como hacen Taylor y Stewart, en ausencia de ácido mineral y con alcohol etí-

lico. En estas condiciones sólo insistiendo mucho en la destilación podría lograrse el total arrastre del ácido bórico libre, pero entonces es frecuente que antes de conseguirlo surja la descomposición de la combinación.

Habida cuenta de que el complejo gluconobórico es insoluble en alcohol metílico, mientras que el ácido bórico se disuelve en gran proporción (41) se nos ocurrió alejar el exceso de bórico por extracción continua mediante un Soxhlet, cargado con alcohol metílico alcalinizado con KOH. Para ello cosa de 10 grs. del residuo seco de la evaporación de una disolución conteniendo 3 mol de BO_3H_3 y 1 mol de gluconato se extrajeron conforme queda dicho con cosa de 100 c c alcohol metílico durante unos 100 ciclos, al final de los cuales los alcoholes acusaban aún la presencia de bórico mientras que el contenido en bórico del producto sólido era 21,92 %. En resumen pues, los resultados de Taylor y Stewart no son nada concluyentes y deben ser tomados con toda clase de reservas.

Por otra parte la relación molar, ácido gluconico/ácido bórico=uno, encontrada por nosotros en la curva de exaltación del pH, aunque coincidente con la hallada por otros autores llegamos a sospechar que podría ser fruto de una coincidencia circunstancial la cual no se repetiría cuando cambiasemos ligeramente las condiciones reaccionales. En efecto, la tabla V demuestra que al aumentar la dilución del ácido bórico por encima de la 0,1 n las cantidades de gluconato que es preciso añadir para lograr la máxima exaltación de la acidez son proporcionalmente mayores cada vez, de suerte que la relación gluconico/bórica aumenta progresivamente.

TABLA V

10 c c BO_3H_3	c c sol. 10 % gluconato cálcico	<u>ác. gluconico</u> ác. bórico	pH
0,1 n	2	1,11	4,48 (*)
0,05 n	1,5	1,34	4,55
0,02 n	2	4,46	4,82
0,01 n	1,5	6,69	4,89

Análogo comportamiento se observa para el caso de la reacción del ácido bórico con la manita y glicerina así como para el tartrato y lactato si bien, como demuestra la tabla VI, en estos dos últimos casos el desplazamiento del pH era hacia la zona alcalina.

(*) El hecho de que la relación de activación así como el pH mínimo aquí encontrados para el BO_3H_3 0,1 n sean mayores que los que se consignan para el mismo ácido en la tabla I es debido a que aquí se superponen los efectos de dilución ocasionados por el empleo del activante en disolución.

TABLA VI

Activante	BO ₃ H ₃ 0,1n		BO ₃ H ₃ 0,05n		BO ₃ H ₃ 0,02		BO ₃ H ₃ 0,01n	
	Act. BO ₃ H ₃	pH mínimo						
Manita	8,234	2,81	16,47	2,97	41,17	3,21	82,34	3,36
Glicerina	148,8	4,09	297,6	4,38	620	4,70	1488	4,93
	Act. BO ₃ H ₃	pH máximo						
Tartrato Na	3,69	7,33	7,37	7,34	18,42	7,32	36,88	7,32
Lactato Na	9,07	6,88	13,60	6,64	22,67	6,46	45,35	6,39

Resulta pues, evidente, que la combinación gluconobórica, como todas sus similares, tiene un carácter labil de suerte que al aumentar la dilución sufre un proceso de excisión en sus componentes, al mismo tiempo que se produce un cambio en el pH. A fin de conocer la influencia que el sólo cambio del pH pudiera tener en la relación de activación realizamos la siguiente experiencia que resume la tabla VII: 20 c c de BO₃H₃ 0,1 n fueron añadidos de la cantidad de polvo de gluconato cálcico necesaria para alcanzar el mínimo pH. Seguidamente añadimos NaOH 0,1 n hasta llegar a la zona alcalina en cuyo momento al insistir en la adición de más gluconato el pH evolucionaba nuevamente hacia la acidez, demostrando así que a medida que se avanza en la neutralización del ácido bórico se hace necesario aumentar el valor de la relación ac. gluconico/ác. bórico. En efecto, mientras que la tabla V demuestra que el valor de esta relación en el BO₃H₃ 0,05 n es 1,34 cuando se alcanza al final de la tabla VII (en cuyo momento el ácido está neutralizado y la concentración de BO₃H₃ es sensiblemente la misma) el valor de aquella relación es aproximadamente 3,5.

TABLA VII

c c BO ₃ H ₃ 0,1n	Total c c NaOH 0,1n (1.ª adic.)	Grs gluconato mínimo pH	Mínimo pH	Total c c NaOH 0,1n (2.ª adic.)	pH alcanza.	Ac. glu- cónico BO ₃ H ₃
20	—	0,4002	4,35	7,20	7,09	0,892
»	7,20	0,4894	6,02	10,51	7,09	1,092
»	10,51	0,7058	6,05	14,29	7,14	1,574
»	14,29	1,0472	5,96	18,85	7,07	2,341
»	18,85	1,1576	6,86	19,43	7,02	2,588
»	19,43	1,3793	6,91	19,88	7,05	3,022
»	19,88	1,5592	6,93	20,05	7,85	3,478
»	20,05	1,7501	7,85	—	—	—
»	20,05	2,0082	7,80	—	—	—

Por motivos análogos la relación ac. glucónico/ac. bórico, necesaria para obtener el mínimo pH, en el caso del bórax deberá ser mayor que la encontrada para el ácido bórico de igual concentración. Las experiencias siguientes confirman esta suposición.

TABLA VIII

Normalidad	BO ₃ H ₃			B ₄ O ₇ Na ₂		
	c c gluconato 10 %	mínimo pH	Activ. BO ₃ H ₃	c c gluconato 10 %	mínimo pH	Activ. BO ₃ H ₃
0,1 n	2	4,48	1,11	18	4,96	2,01
0,05 n	1,5	4,55	1,34	12	5,03	2,67
0,01 n	1,5	4,89	6,69	7	5,21	7,80
	grs manita			grs manita		
0,1	1,5	2,81	8,23	1,8	4,25	49,40
0,01	1,5	3,36	82,34	0,8	4,98	219,50

En la construcción de esta tabla y teniendo presente que la disolución 0,1 n de bórax (a los efectos de alcalinidad o acidez) contiene doble cantidad de boro que la de igual normalidad en ac. bórico, al calcular la relación glucónico/bórico resultan los números que allí se consignan.

Los resultados de estas últimas experiencias confirman la distinta capacidad formadora de complejos encontrada por Tsuzuki (42) para la serie BO₃H₃/B₄O₇"/BO₂'.

Puesto que el complejo gluconobórico en disolución acuosa es una combinación labil, no es posible inferir directamente su composición de la concentración de sustancias necesarias para su total formación. Para ello se hace preciso recurrir a métodos indirectos fundados en razonamientos como el que sigue: Partiendo de la ecuación,



cuando al añadir Diol en sucesivas adiciones se estabiliza el pH, entonces puede suponerse que la totalidad del ácido bórico (BH) ha pasado a la forma diolbórico (Diol_x BH). La constante de disociación ácida será

$$K_a = \frac{[\text{Diol}_x \text{ B}'] [\text{H}^+]}{[\text{Diol}_x \text{ BH}]} \quad (b)$$

Del pH se infiere [H⁺] y puesto que la suma [Diol_xBH] + [Diol_xB'] en concentraciones molares es igual a la de [BH] total, ya que en el momento que una nueva adición de Diol no produce aumento de acidez la ecuación (a) está totalmente desplazada a la derecha. En este momento

$$[\text{Diol}_x \text{ BH}] = [\text{BH}]_t - [\text{Diol}_x \text{ B}']$$

y como

$$[\text{Diol}_x \text{B}'] = [\text{H}']$$

se tiene

$$[\text{Diol}_x \text{BH}] = [\text{BH}]_0 - [\text{H}']$$

con lo cual se dispone de todos los datos para calcular K_a , según la ecuación (b).

Por otra parte la ecuación (a) considerada como un equilibrio en cualquier punto de la curva $\text{pH} = f [\text{Diol}]$ antes de llegar a la máxima exaltación ácida, permite formular la siguiente ecuación que nos da la constante de disociación (inestabilidad) del complejo

$$K_a = \frac{[\text{BH}] [\text{Diol}]^x}{[\text{Diol}_x \text{BH}]} \quad (c)$$

Del valor K_a y del pH se puede deducir $[\text{Diol}_x \text{BH}]$ ya que

$$[\text{H}'] = [\text{Diol}_x \text{B}'] \quad [\text{Diol}_x \text{BH}] = \frac{[\text{H}']}{K_a}$$

Al mismo tiempo $[\text{BH}]$ es la diferencia entre la concentración inicial en ácido bórico $[\text{BH}]_0$ y la suma $[\text{Diol}_x \text{B}'] + [\text{Diol}_x \text{BH}]$.

Para deducir la concentración de Diol no combinado, hay que hacer una hipótesis sobre el valor de x que forzosamente habrá de ser un número entero y pequeño (prácticamente interesan tan sólo $x=1$ y $x=2$). Dando estos valores a x , $[\text{Diol}]$ se deduce de la ecuación

$$[\text{Diol}_x \text{B}'] + [\text{Diol}_x \text{BH}] + [\text{Diol}] = [\text{Diol}]_0 \quad (f)$$

con lo cual se tienen todos los datos para calcular K_a . Repitiendo análogo cálculo para otro punto de la curva $\text{pH} = f[\text{Diol}]$ o mejor pH función del $[\text{Diol}]_0$ añadido a la disolución, si se encontrase valor de K_a concordante con el anterior el problema puede darse por resuelto. Teóricamente pues, es fácil la resolución del problema de la fórmula del complejo gluconobórico en disolución. Prácticamente su exactitud parece depender tan sólo de la que permitan las determinaciones del pH.

Este método, al que nosotros habíamos llegado por vía deductiva coincide en lo esencial con el que, más tarde vimos, fué empleado por Schäfer (43) el cual finalmente infiere que se trata de una combinación di o monodiol-bórica, según que los valores encontrados cumplan la ecuación

$$K[\text{BH}] = \frac{[\text{H}^+]}{[\text{Diol}]} \quad \text{o bien} \quad K'[\text{BH}] = \frac{[\text{H}^+]^2}{[\text{Diol}]}$$

respectivamente. En efecto, en la ecuación (a) la constante de estabilidad del complejo sería

$$K_e = \frac{[\text{Diol}_x \text{BH}]}{[\text{BH}] [\text{Diol}]^x}$$

y como

$$[\text{Diol}_x \text{BH}] = \frac{[\text{B}']^x}{K_{ac}}$$

resulta

$$K_e = \frac{[\text{H}^+]^x}{[\text{BH}] [\text{Diol}]^x K_{ac}}$$

$$K_e K_{ac} [\text{BH}] = \frac{[\text{H}^+]^x}{[\text{Diol}]^x}$$

es decir

$$K'[\text{BH}] = \frac{[\text{H}^+]^2}{[\text{Diol}]^x}$$

donde x es 2 para el didiol y 1 para monodiol.

Para la realización experimental de los anteriores razonamientos comenzamos por determinar la constante ácida del complejo, para lo cual, operando con electrodo de hidrógeno a temperatura de 20° y a concentraciones de bórico 0,1 — 0,05 — 0,02 -- y 0,01 n, hicimos una serie de determinaciones del pH después de su total activación. Con los resultados de estas experiencias repetidas gran número de veces, al aplicar la fórmula (b) obtuvimos para la constante de disociación del complejo gluconato cálcico/bórico valores que fluctuaron desde $1,25 \times 10^{-8}$ a $1,83 \times 10^{-8}$, siendo la medida para todos los valores encontrados $K_{ac} = 1,60 \times 10^{-8}$.

Al objeto de aclarar ciertas anomalías que más tarde nos encontraremos interesa recordar aquí que esta constante de disociación así calculada es la constante de disociación aparente que en el caso de muchos ácidos débiles es muy distinta de la constante de disociación real (44). Y así Schäfer (43) demuestra que los ácidos diol-bórico son ácidos sólo aparentemente débiles (45) por cuanto que, por ejemplo, la constante de disociación aparente del ácido manito-bórico ($8,4 \times 10^{-6}$) corresponde a una constante de disociación real superior a $K = 10^{-3}$.

En posesión de la constante de acidez aparente del complejo gluconato cálcico/bórico y tomando datos extraídos de la tabla I y correspondientes a aquellas experiencias en las cuales la adición de gluconato se detenía antes de alcanzar la total activación del ácido bórico, se concluyen los siguientes valores necesarios para el cálculo.

TABLA IX

cc BO ₃ H ₃ 0,1n	Conc. molar total BO ₃ H ₃	grs glucona- to cálc- cico	Conc. molar total de glucónico	pH	[H ⁺]	[H ⁺] ²	Δ[H ⁺] ²	Acido gluconobórico	
								según [H ⁺] ²	según Δ[H ⁺] ²
20	0,1	—	—	5,53	2.952x10 ⁻⁶	—	—	—	—
»	»	0,0106	2,364 x 10 ⁻³	5,19	6.457 »	4.169x10 ⁻¹¹	1.228x10 ⁻¹¹	2,606x10 ⁻³ (?)	7.678x10 ⁻⁴
»	»	0,0281	6,267 x 10 ⁻³	4,83	1.479x10 ⁻⁵	2.188x10 ⁻¹⁰	1.402x10 ⁻¹⁰	1.367x10 ⁻² (?)	8.760x10 ⁻³ (?)
»	»	0,0756	1.686 x 10 ⁻²	4,70	1.996 »	3.981 »	2.893 »	2.488 » (?)	1.808x10 ⁻² (?)
»	»	0,1142	2.547 »	4,52	3.020 »	9.121 »	7.424 »	5.701 » (?)	4.640 » (?)
»	»	0,2294	5.116 »	4,46	3.468 »	1.202x10 ⁻⁹	1.007x10 ⁻⁹	7.513 » (?)	6.292 » (?)
»	»	0,2357	5.256 »	4,43	3.716 »	1.381 »	1.170 »	8.631 » (?)	7.314 » (?)
»	»	0,2796	6.236 »	4,41	3.891 »	1.514 »	1.293 »	9.462 » (?)	8.081 » (?)



Los números que aquí se consignan en la penúltima columna son perfectamente inaceptables por cuanto que la concentración obtenida para el complejo gluconobórico es superior a la concentración del ácido glucónico de que procede ($[Diol]_x < [Diol]_x BH$) contra lo que exige la ecuación (f), implícita en las conclusiones de los razonamientos de Schäfer y nuestro, para el cálculo de la fórmula del complejo.

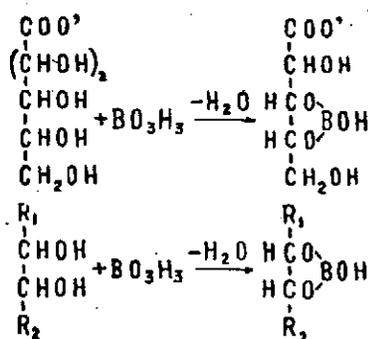
Meditando sobre esta anomalía creímos encontrar una posible explicación en los siguientes hechos: En primer término la diferencia relativamente pequeña que existe entre la K_{ac} del ácido bórico (6×10^{-10} según Sidwick, loc. cit., t. I, pág. 383) y la obtenida por nosotros para el complejo gluconobórico ($1,6 \times 10^{-9}$) es motivo que las determinaciones de pH no sean exclusivamente dependientes del complejo gluconobórico sino que vendrían afectadas por $[H]$ procedentes del ácido bórico remanente. Circunstancia análoga apenas si es a considerar en el caso del manito-bórico por cuanto que su K_{ac} ($8,4 \cdot 10^{-9}$) aleja el significado de aquella interferencia y de esta forma Schäfer (43) puede despreciar esta pequeña influencia en sus cálculos y operar como queda dicho. Mas como este supuesto no parece correcto para el caso del gluconato se hace necesario introducir una modificación en el cálculo de gluconobórico que ahora debe ser inferido de los aumentos de acidez $\Delta [H^+]$ y no de $[H]$, es decir, que en estas circunstancias la concentración vendrá dada por la fórmula

$$[Diol]_x BH = \frac{([H^+] Diol BH - [H] BH)^2}{K_{ac}}$$

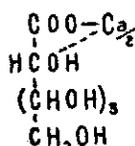
Los números que entonces se obtienen son los que figuran en la última columna de la tabla y, con la sola excepción de los consignados en primer término, son todos ellos inaceptables. La razón sigue siendo la pequeña diferencia que existe entre la constante de disociación del bórico y la que nosotros encontramos para el complejo gluconobórico.

Por otra parte en el proceso de exaltación ácida del bórico mediante el gluconato cálcico se dan unas circunstancias adicionales que no tienen similar en ninguno de los otros procesos de exaltación por los demás dioles (manita, glicerina, glucosa, etc.) En efecto, comparando los esquemas reaccionales que convienen a uno y otro tipo de reacción se observa lo siguiente:



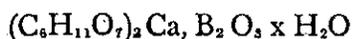


Y es que el gluconato tiene un carácter iónico que falta en la manita y demás dioles lo cual daría origen a un efecto salino e incluso tampón si el ácido glucónico fuese más débil que el complejo gluconobórico. Y aun cuando la K_{ac} del glucónico $2,5 \times 10^{-4}$ (46) es superior a la encontrada por nosotros para el manitobórico, la situación seguramente sería otra, de considerar la constante real de acidez. Independiente de esto, en el caso del gluconato existen presentes iones Ca^{++} que como han demostrado Schäfer y Sieverts (47), y más adelante nosotros consideraremos, ejercen enérgica acción activante sobre la acidez bórica que aquí podría interponerse con la debida al grupo diol. La presencia del Ca^{++} sería tanto más manifiesta cuanto que según Heinz (48) y Meltreter y colaboradores (49) el glucónico, al igual que otros oxiácidos, al mismo tiempo que una valencia salina, despliega sobre los metales que la salifican otra valencia de coordinación procedente del OH contiguo, con lo cual se explica la capacidad de enmascaramiento para los iones metálicos de este tipo de combinaciones (46).



Al tener lugar la unión bórico/gluconica una acción de resonancia aflojaría la unión del Ca^{++} al glucónico y de este modo se haría aún más manifiesta su presencia.

Y no habiendo podido concluir con el método potenciométrico que acabamos de considerar ninguna prueba en pro de la fórmula del di o monogluconico intentamos ahora resolver el mismo problema por otro camino. Para ello nos basamos en el estudio de las curvas de solubilidad recíproca bórico-gluconato, que al parecer permitió a Carli (50) concluir para esta combinación la fórmula monodiolglucónica



Y teniendo en cuenta que aquella única referencia bibliográfica que conocemos de este trabajo no detalla técnica, ni razonamientos seguidos por el autor, nosotros optamos por el método empleado por F. Ageno y E. Valle (33) en el estudio de los complejos manito-bóricos que le lleva a concluir que se trata de un complejo lábil, de tipo monodiolbórico. A la misma conclusión llega por análogo razonamiento H. P. Hermans (26). Estos métodos se basan en el conocimiento de la solubilidad del ácido bórico en disoluciones de distinta concentración de gluconato, así como en la solubilidad del gluconato cálcico en soluciones de concentración variable de ácido bórico. De esta forma si llamamos *a* a la solubilidad del ácido bórico en una disolución de gluconato de concentración = *b* y representamos por *d* la solubilidad del ácido bórico en agua a la temperatura de la experiencia, en la ecuación, $m \text{ BH} + n \text{ Glu} = (\text{BH})_m (\text{Glu})_n$,

$$K = \frac{[\text{BH}]^m [\text{Glu}]^n}{[(\text{BH})_m (\text{Glu})_n]} \tag{g}$$

las concentraciones de equilibrio pueden representarse en función de las solubilidades anteriores de la siguiente manera :

$$[\text{BH}] = a - (a-d) = d$$

$$[\text{Glu}] = b - \left(n \frac{a-d}{m} \right)$$

y

$$[(\text{BH})_m (\text{Glu})_n] = \frac{a-d}{m}$$

Substituyendo estos valores en la ecuación (g) se tiene

$$K = \frac{d^m \left(b - n \frac{a-d}{m} \right)^n}{a-d}$$

y como d_m y *m* son constantes

$$K_1 = \frac{\left(b - n \frac{a-d}{m} \right)^n}{a-d}$$

Haciendo $m = 1$ y $n = 1$ ó 2 se podrá concluir la fórmula de la combinación para aquel caso en que, al efectuar estas substituciones a distintas concentraciones, los valores de K_1 permanecen constantes. Análogos razonamientos («mutatis mutandis») pueden efectuarse para el caso en



que el disolvente sea el ácido bórico a distintas concentraciones actuando sobre exceso de gluconato cálcico.

La tabla X reproduce los resultados obtenidos por nosotros cuando, en un termostato a 20° C, añadíamos al disolvente de concentración creciente en gluconato cálcico disuelto, un exceso de ácido bórico en polvo. Transcurridas 10 horas de agitación en el termostato tomábamos una muestra que filtrábamos a esta temperatura para determinar seguidamente su contenido en boro por acidimetría, mientras que el contenido en gluconato se deducía de la manganimetría del calcio precipitado con oxalato. La agitación en el termostato se continuaba mientras tanto 4 ó 5 horas más para comprobar que no había cambiado la composición de la disolución. Sólo entonces aceptábamos los resultados que son aquellos que aparecen a continuación.

TABLA X

DISOLVENTE		Agitación a 20° con exceso de $\text{BO}_3 \text{H}_3$	
$\text{BO}_3 \text{H}_3$ %	Gluconato cálcico %	DISOLUCION	
		$\text{BO}_3 \text{H}_3$ %	Gluconato cálcico %
—	—	3,57	—
3,57	27	3,63	26,59
3,63	30	4,10	29,52
4,10	33	4,59	32,83
4,59	39	5,88	38,86
5,88	43	6,67	42,38
6,67	44	6,70	43,97

En esta tabla, lo mismo que en la siguiente, los contenidos en bórico o gluconato % se refieren a peso de disolución, ya que la gran viscosidad de estas disoluciones hace imposible una medida exacta del volumen. La misma razón de la viscosidad imposibilita la agitación eficaz así como la filtración para concentraciones superiores a las aquí consignadas.

Sustituyendo en la fórmula (g) y haciendo en ella $d_{120^\circ} = 4,75$ (51) los resultados obtenidos no concluyen nada sobre la duda planteada.

En un nuevo intento de análogo fundamento estudiamos la curva de solubilidad del gluconato en disoluciones de ácido bórico de concentración creciente (partiendo del agua destilada). Las determinaciones se hicieron como en el caso anterior obteniéndose los números que aparecen en la siguiente tabla.

TABLA XI

Agitación a 20° con exceso de gluconato cálcico

DISOLVENTE		DISOLUCION	
% gluconato cálcico	BO ₃ H ₃ %	% gluconato cálcico	% BO ₃ H ₃
—	—	3,24	—
3,24	7	9,72	6,73
9,72	9	17,15	8,17
17,15	10	23,30	9,47
23,30	11	32,50	10,77
32,50	12	37,95	11,40
37,95	13	39,77	12,28

Al trasladar estos números a la fórmula (g) nuevamente los resultados del cálculo no aportan razón concluyente sobre el problema planteado.

En nuestra opinión podrían explicarse estas anomalías como consecuencia de que las disoluciones gluconato/bórico son de naturaleza metaestable, es decir, que en ellas el equilibrio entre disolvente y soluto se alcanza muy lentamente. A esto contribuye en alto grado la elevada viscosidad de las disoluciones dificultando la cristalización. Corrobora esta opinión la distinta composición que adquiere una disolución si la misma temperatura de equilibrio se establece por calentamiento o enfriamiento. Una disolución a 20° obtenida por calefacción (desde 15°) de un disolvente conteniendo 6,75% de BO₃H₃ agitado con polvo de gluconato cálcico lo disolvió hasta alcanzar la riqueza de un 9,72 % de gluconato, mientras que el mismo disolvente calentado a 100° con exceso de gluconato cálcico en polvo, al dejarlo estar varios días a 20° C alcanzó un contenido del 37,6 % en gluconato cálcico. De modo análogo la solubilidad del Glu₂Ca en BO₂Na 0,05 n determinada por nosotros a 20° C resultó ser 6,16 % mientras que preparada en disolución a 100° en el mismo BO₂Na 0,05 n al enfriarla a 20° una vez estabilizada contiene 12,22 % de gluconato.

En resumen, diversas circunstancias que aquí se detallan hacen que aquellos métodos experimentales que en caso de complejos diol-bóricos en disolución han permitido establecer la fórmula de la combinación predominante, en el caso del sistema gluconobórico no concluyen seguro nada. De todas formas la relación glucónico/bórica encontrada así como el evidente paralelismo de la marcha de este proceso con el estu-

diado por Schäfer para el caso del manito-bórico hace muy verosímil que también en nuestro caso se forme una mezcla de mono y digluconobórico con desplazamiento hacia este último al aumentar el pH. Tal suposición es tanto más probable cuanto que Schäfer demostró que la combinación monodiolbórica se forma preferentemente a pH ácido y a concentraciones de diol inferiores a 0,2 mol, circunstancias en las cuales la actividad del bórico no es suficiente para permitir una acidimetría a pH 8. Y puesto que la solubilidad del gluconato en agua a la temperatura ambiente difícilmente supera aquella concentración (0,2 mol = 8,96%) resulta lógico admitir la coexistencia en la disolución del ácido mono y digluconobórico dependiendo el predominio de uno a otro de varios factores preferentemente pH y dilución.

CAPÍTULO III

El complejo glucono-bórico y las volumetrías del boro

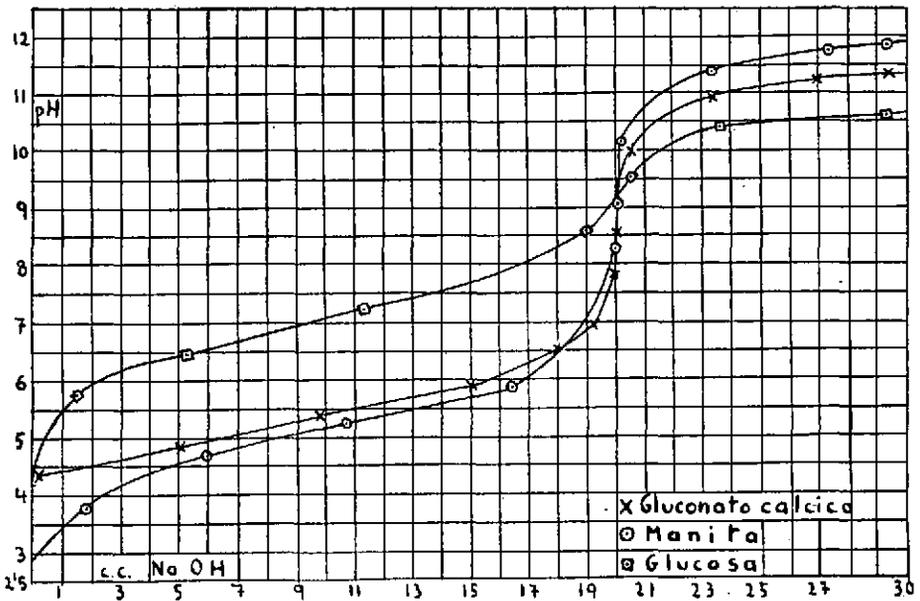
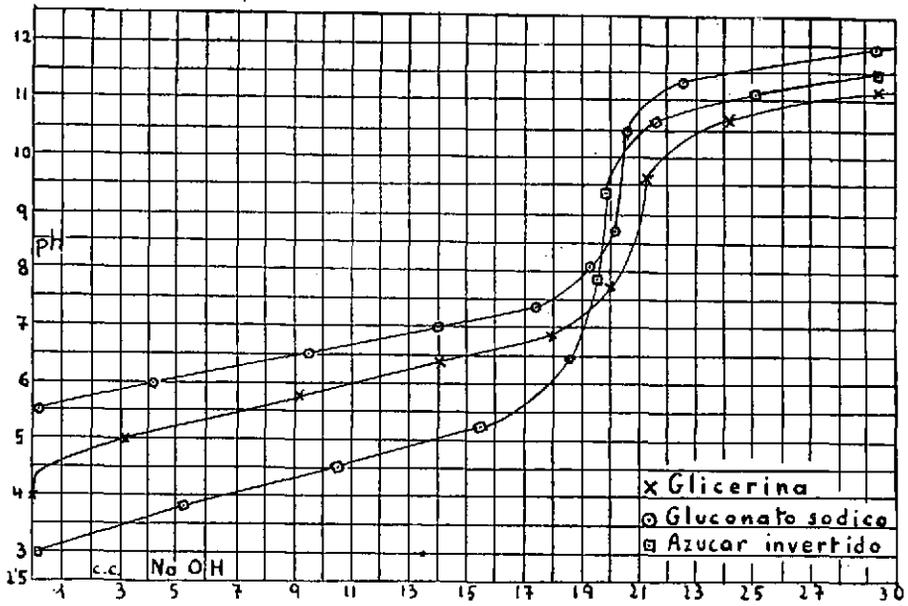
Entre las consecuencias de interés práctico que resulta posible inferir de los hechos anteriormente estudiados destaca en primer término la posibilidad teórica de una volumetría del ácido bórico recurriendo al empleo del gluconato cálcico para exaltar su acidez (52). Tal posibilidad nos permitió establecer una nueva volumetría del ácido bórico cuyas características y evidentes ventajas sobre la mayoría de las hasta hoy propuestas resumiremos a continuación.

Las relaciones molares de activación para el gluconato, consignadas en las tablas I y V que, como es sabido, representan en cada caso la menor adición de activante, necesaria para conseguir el mínimo pH, son sin embargo insuficientes para la exacta titulación (potenciométrica o volumétrica en presencia de la fenolftaleína) del ácido bórico presente. Los contenidos en ácido bórico encontrados en aquellas condiciones son sistemáticamente bajos haciendo preciso sobrepasar mucho la relación allí consignada para obtener buenos resultados. De la tabla VII se infiere que, mientras para exaltar al máximo la acidez del BO_3H_3 0,1 n es suficiente una relación glucono/bórica aproximadamente de uno, en el caso de la valoración acidimétrica del mismo ácido se precisa elevar aquella relación por encima de tres. Análogas diferencias pero aun más acentuadas se encontraron para los otros activantes y en todos los casos, conseguido el límite necesario para la exacta titulación, carece de efecto el sobrepasarlo.

A continuación transcribimos los resultados experimentales obtenidos por nosotros en la titulación potenciométrica (con electrodo de vidrio) de 20 c c de BO_3H_3 0,1 n y en presencia de un exceso de activante sobre el necesario para su exacta valoración.

TABLA XII

Gluconato cálcico		Manita		Glicerina		Azúcar invertido		Glucosa		Gluconato sódico	
cc NaOH 0,1n	pH	cc NaOH 0,1n	pH	cc NaOH 0,1n	pH	cc NaOH 0,1n	pH	cc NaOH 0,1n	pH	cc NaOH 0,1n	pH
—	4,38	—	2,98	—	3,92	—	3,00	—	4,08	—	5,48
2,03	4,56	1,01	3,55	1,31	4,60	2,50	3,42	0,20	4,90	2,02	5,76
5,07	4,96	3,04	4,13	3,33	5,10	5,18	3,80	0,50	5,20	4,05	6,00
8,10	5,12	5,06	4,50	7,39	5,62	7,90	4,21	1,01	5,60	12,16	6,78
14,18	5,72	8,10	4,96	11,42	6,05	10,35	4,45	1,52	5,75	14,18	7,00
18,23	6,40	10,13	5,18	15,46	6,50	12,00	4,72	4,04	6,30	16,21	7,26
19,04	6,70	14,18	5,58	18,50	7,10	14,20	5,04	8,09	6,95	18,23	7,60
19,45	6,92	16,21	5,90	19,30	7,40	15,60	5,22	12,13	7,42	18,64	7,76
19,65	7,14	18,23	6,40	19,51	7,50	18,71	6,65	14,15	7,65	19,25	8,04
19,85	7,70	19,45	7,06	20,01	7,92	19,07	6,84	16,17	7,85	19,65	8,32
19,96	8,26	19,85	7,68	20,11	8,22	19,25	7,00	18,19	8,25	19,85	8,58
20,00	8,60	19,96	8,12	20,21	8,48	19,40	7,18	18,60	8,37	19,96	8,70
20,02	8,80	20,00	8,62	20,40	8,80	19,68	7,20	19,00	8,48	20,00	9,00
20,06	9,02	20,02	8,92	20,52	9,00	19,80	8,62	19,20	8,58	20,16	9,52
20,16	9,38	20,12	9,50	20,82	9,35	19,91	8,84	19,41	8,70	20,26	9,90
20,26	9,64	20,26	9,98	21,12	9,60	20,02	9,60	19,81	8,92	20,46	10,40
20,86	10,28	20,46	10,35	21,53	9,92	21,00	10,50	20,01	9,10	20,67	10,70
21,27	10,45	21,27	10,92	22,03	10,18	22,52	10,58	20,21	9,30	21,27	11,02
24,31	10,96	22,29	11,20	23,55	10,60	24,30	11,10	21,22	9,82	22,29	11,30
26,34	11,12	24,31	11,44	25,57	10,95	27,42	11,35	26,28	10,50	24,31	11,56
30,00	11,32	30,39	11,72	29,61	11,20	30,02	11,40	30,32	10,70	30,00	11,80



Gráficas II



Estos mismos resultados son los que dieron lugar a las curvas que se agrupan en las gráficas II.

La interpretación de la curva de pH en la neutralización del complejo gluconato cálcico/ácido bórico, si bien resulta difícil, dado el pequeño valor que nosotros encontramos para su K_{ac} ($1,6 \times 10^{-8}$), suministra sin embargo resultados coincidentes con el contenido encontrado por potenciometría, por cuanto que el salto en el punto equivalente, aunque un poco menor que el encontrado para el manitobórico, permite establecer un punto claro de viraje, ya no tan evidente cuando se emplea glicerina, glucosa o azúcar invertido, como activantes. Las volumetrías en presencia de fenolftaleína confirman aun mejor estos supuestos (tabla XII) al suministrar en el caso del gluconobórico resultados muy precisos comparables a los del manito-bórico. Por lo que respecta a las otras volumetrías y particularmente a la del glicerínbórico los errores conseguidos son incluso superiores a los que se podrían preveer de la evolución del pH durante la neutralización.

Estos errores deben atribuirse en parte a la lenta aparición del viraje de la fenolftaleína que, sobre todo, en el caso de la glicerina, hace muy impreciso el punto final. Contribuye a esto sin duda la mayor relación de activación que exigen los demás activantes (tablas V y VI) respecto al gluconato cálcico, lo que motiva una desnaturalización del medio y posiblemente un desplazamiento del intervalo de viraje de los indicadores (53) agravado en el caso de la glicerina por la gran viscosidad e índice de refracción de la mezcla.

El criterio seguido por nosotros en la adición del activante fué siempre el mismo y el único científicamente racional, que no es otro que perseverar en su adición hasta el momento en que una nueva porción no suponía retroceso en el viraje antes conseguido. De esta forma llegamos a fijar como suficientes para la valoración las cantidades que en cada caso se indican.

Consecuencia de ello es fácil inferir que una ventaja del gluconato como activante en la titulación del bórico sería la menor desnaturalización del medio acuoso, con la siguiente mayor precisión en el viraje además de su aspecto económico. Motivos de esta naturaleza llevaron a Le Roy y colaboradores (54) a proponer la sustitución de la costosa manita por la glucosa que añaden en cantidad suficiente para sobresaturar la disolución. Igualmente resulta dispendioso e impreciso en el viraje el método oficial de los Estados Unidos (55), que emplea como disolvente 50 c c de glicerina al 50 % añadiendo posteriormente otros 50 c c de glicerina neutra.

Hemos ensayado también el empleo del gluconato sódico que, por su

TABLA XIII

Gluconato cálcico				Manita				Glicerina			
cc BO ₃ H ₃ 0,1n puesto	cc NaOH 0,1n gastados	error en BO ₃ H ₃ %	error medio	cc BO ₃ H ₃ 0,1n puesto	cc NaOH 0,1n gastados	error en BO ₃ H ₃ por %	error medio	cc BO ₃ H ₃ 0,1n puesto	cc NaOH 0,1n gastados	error en BO ₃ H ₃ %	error medio
5	5,02	+0,4		5	5,00	0		5	5,04	+0,80	
10	9,97	-0,3		10	9,96	-0,4		10	10,31	+3,10	
20	20,04	+0,2	+0,24	20	19,98	-0,1	-0,21	20	20,39	+1,95	+1,63
25	25,12	+0,48		25	24,96	-0,16		25	25,40	+1,60	
50	50,20	+0,4		50	49,80	-0,4		50	50,30	+0,70	
Gluconato sódico				Glucosa				Azúcar invertido			
5	4,75	-5		5	4,88	-2,40		5	4,88	-2,4	
10	9,40	-6		10	9,92	-0,80		10	9,56	-4,4	
20	18,40	-8	-7,72	20	19,92	-0,40	-2,42	20	19,40	-3,0	-4,38
25	22,50	-10		25	23,82	-4,72		25	23,78	-4,9	
50	45,20	-9,60		50	48,10	-3,80		50	46,4	-7,2	



gran solubilidad, tendría la ventaja de alcanzar instantáneamente la relación de activación sin necesidad de agitación, y suministrando soluciones límpidas. Los resultados de la tabla XIII indican un gran error, por defecto, el cual está en consonancia con la curva de pH de este sistema que como se ve en la gráfica n.º 2 presenta el salto de pH hacia zona más alcalina. En efecto, sustituyendo la fenolftaleína por la timolftaleína (intervalo de viraje 9,4–10,6) los errores consignados en el apartado correspondiente de la tabla XIII fluctuaron desde un $-1,6\%$ a $-0,7\%$ con un promedio del $-1,0\%$. Y aun cuando la volumetría con gluconato sódico en presencia de timolftaleína es también suficientemente exacta, la circunstancia de no ser el gluconato sódico una sal frecuente en el comercio, nos hizo postergar este método ante el del gluconato cálcico.

Todo lo hasta aquí expuesto nos hizo ver la conveniencia de establecer un método para la titulación acidimétrica del bórico en el cual el agente activante fuese el gluconato cálcico.

La técnica de valoración es sumamente sencilla, por cuanto que se limita a añadir sobre un volumen de disolución no superior a 50 c c y con una concentración igual o superior a 0,01 n cosa de 5 gramos de gluconato pulverizado, agitar (sin interponer aire) y después de añadir fenolftaleína, proceder a su valoración con NaOH 0,1 n hasta que la capa acuosa que sobrenada del sedimento de gluconato adquiera un tono rosa persistente. Los números obtenidos con arreglo a esta técnica son aceptables en la gran mayoría de los casos con error medio del 0,34 %. Al pretender aplicarlo a bajas concentraciones bóricas (10 c c del 0,01 n) los virajes se hacen muy imprecisos, y coincidentes con esto, se obtuvieron errores de hasta un 5 % y casi siempre por exceso.

Recientemente H. Jackson y R. E. Bailey (56) han demostrado la gran influencia que en las volumetrías del ácido bórico ejerce el CO_2 disuelto en el agua. Se comprende que en presencia de fenolftaleína aquellos errores habrán de ser por exceso y su influencia mayor a pequeñas concentraciones bóricas. En estos casos es cuando juzgamos imprescindible operar en atmósfera privada de CO_2 con lo cual los resultados adquieren una precisión que de otra forma carecen, conforme demuestra la tabla XIV. Los resultados consignados en primer término fueron obtenidos sin precauciones especiales mientras que los que aparecen en segundo término se obtuvieron para la misma disolución después de privarla de CO_2 según la sencilla técnica aconsejada por Jackson y Batley (op. cit.).

TABLA XIV

c c BO ₃ H ₃ 0,01n puesto	grs gluconato cálcico	c c NaOH		error en BO ₃ H ₃ %
		0,1n	0,01n	
10	5	—	10,29	+2,9
10	5	1,03	—	+3,0
20	5	—	20,36	+1,8
20	5	2,03	—	+1,5
25	5	—	25,45	+1,8
25	5	2,54	—	+1,6
30	5	—	30,32	+1,07
30	5	3,04	—	+1,3

PRIVADO DE CO₂

10	5	—	10,06	+0,6
10	5	1,00	—	0
20	5	—	20,07	+0,35
20	5	2,01	—	+0,50
25	5	—	25,03	+0,12
25	5	2,53	—	+1,20
30	5	—	30,01	+0,03
30	5	3,03	—	+1,0

Los métodos de valoración que acabamos de comentar deberían también ser aplicables a la determinación del bórax por cuanto que la fórmula de esta sal, indica claramente que en presencia de activantes de la acidez bórica, despliega dos equivalente ácidos por mol.

La tabla XV reproduce los resultados obtenidos en la valoración de una solución tipo de bórax (57) empleando el gluconato como activante: los resultados que se consignan en primer término indican que, conforme era de esperar, los errores debidos al CO₂ son, aquí de más consideración que tratándose de soluciones de bórico, pero en cualquier caso pueden ser eliminados operando en ausencia de CO₂.

TABLA XV.

Puesto en cc borax	grs gluconato cálcico	cc NaOH 0,1n		error	
		directa- mente	privado de CO ₂	directa- mente	privado de CO ₂
5 0,1 n	5	5,18	5,00	+3,6	0
10 »	5	10,40	10,08	+4,0	+0,8
20 »	5	20,50	20,01	+2,5	+0,05
30 »	5	31,00	30,10	+3,3	+0,33
10 0,01 n	5	1,08	1,00	+8,0	0
20 »	5	2,10	2,01	+5,0	+0,5
25 »	5	2,62	2,52	+4,8	+0,8
30 »	5	3,13	3,02	+6,0	+0,7

Establecido en lo que precede la posibilidad de una exacta titulación acidimétrica del bórax, las ventajas de precisión y economía que se reconocen para esta substancia empleada como tipo de normalización (58) resultarían ahora acentuadas por la circunstancia, nada común, de poder servir al mismo tiempo como estándar en la normalización de ácidos o en la de álcalis. En estos procesos el equivalente alcalimétrico del bórax en presencia de la heliantina coincide con el acidimétrico en presencia de gluconato cálcico y en atmósfera inerte. Las siguientes determinaciones dan idea de los límites que esta coincidencia alcanza en el terreno experimental, cuando la solución de bórax preparada con agua exenta de CO_2 se conserva en estas condiciones.

TABLA XVI

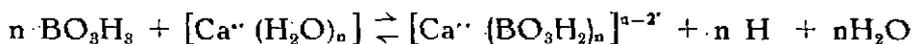
cc de borax 0,1n	Alcalimetría (con heliantina)		Acidimetría con boroglucónico (Fenolft. ausencia de CO_2)	
	cc ClH 0,1n	error %	cc ClH 0,1n	error %
5	5,01	+0,2	5,00	0
10	10,11	+1,1	10,08	+0,8
20	20,05	+0,25	20,01	+0,05
25	25,02	+0,08	25,06	+0,24
30	30,10	+0,33	30,10	+0,33

Una modalidad muy curiosa entre las técnicas de activación del ácido bórico es la motivada por la adición de sales neutras como el cloruro cálcico. Basándonos en este hecho hemos realizado una serie de determinaciones siguiendo la técnica descrita por Schäfer y Sieverts (47) y los resultados obtenidos nos llevan a rechazar este método por impreciso y antieconómico. En efecto, la titulación de 20 c c de BO_3H_3 0,1 n exige para su activación nada menos que 80 grs de cloruro cálcico cristalizado (puro) con el inconveniente de que, al final, resulta un volumen de unos 100 c c de un líquido fuertemente salino donde el viraje del indicador es muy impreciso. Cuando en la disolución existen además del activante otras sales, entonces el método resulta prácticamente inaplicable ya que no hay manera de precisar el viraje.

Por lo que respecta al mecanismo íntimo de esta activación disentimos totalmente de la explicación que de él hacen sus autores que tampoco parecen tener mucha fe en su teoría por cuanto que al exponerla añaden que «las verdaderas causas en el refuerzo de la acidez bórica por adición de sales neutras deberá ser aclarada posteriormente». Es por todo esto que nosotros queremos hacer un comentario breve, fruto de nuestras experiencias de este método.

Sabido es que las sales neutras en disolución aumentan la disociación

de los ácidos (59) alterando la concentración total de los iones y con ello el coeficiente de actividad. Tal aumento de acidez no suele ser suficiente para posibilitar la volumetría de estos ácidos mediante indicadores corrientes. Una excepción a ésto la hace el ácido bórico que es mucho más reforzado que otros ácidos análogos lo cual, en opinión de Schäfer, puede atribuirse a la unión o retención al agua por la gran cantidad de cationes añadidos lo que motiva indirectamente un aumento de la concentración del bórico y como consecuencia la formación de autocomplejos polímeros (60). Pero aun admitiendo momentáneamente la polimerización de que habla Schäfer, la formación del isopolíácido que así se origina motivaría un ácido más fuerte, pero también una disminución de su equivalente acidimétrico. Por consiguiente no se explica cómo en los cálculos pueda emplearse el equivalente normal del ácido ortobórico. En nuestra opinión se trata de un proceso de activación protónica en cierto modo análoga a la que ocasionan los dioles, si bien que aquí el aflojamiento del protón del bórico sería consecuencia de la coordinación de moléculas de ácido bórico en torno al átomo central Ca^{++} . Según el proceso siguiente se originaría un complejo poco estable.



En este caso el ácido bórico sustituye a las moléculas de agua de hidratación que acompañan al catión Ca^{++} en sus disoluciones acuosas. Admitido esto resulta también explicado, al menos en parte, el orden de eficacia activante de los distintos cationes que estudia Schäfer y que en términos generales varía con su hidratación relativa (61). Siendo así se comprende que la marcha de la titulación sea análoga a la de la activación por glicerina o manita y que, a medida que se avanza en la valoración, y con ello la dilución, se hace preciso añadir más cantidad de activante (en este caso cloruro cálcico). Confirma nuestra teoría el hecho repetidamente comprobado por nosotros, de que el método de Schäfer deja de ser aplicable cuando se practica en presencia de ClNa ó ClK , pues entonces los virajes además de ser muy lentos, se producen con mucha antelación dando resultados sumamente bajos. Este hecho, que tiene difícil interpretación dentro de la teoría del proceso debida a Schäfer, lo interpretamos nosotros como consecuencia de que el ión Ca^{++} coordina perfectamente al Cl^- con lo cual elude la posibilidad de activación del ácido bórico. En fin una última comprobación de nuestro modo de ver este proceso es la siguiente: Con arreglo al esquema en la valoración del bórico se producirá un complejo que encierra Ca^{++} formando parte de un anión. En consecuencia, al hacer pasar esta disolución por una resina anión-activa (62) del tipo por ejemplo de la Amberlita I. R. A. 310 y lava-

da más tarde hasta ausencia de Ca^{++} quedará no obstante retenido calcio aniónico que sólo será liberado cuando se regenera por una disolución alcalina. En esta disolución aparecerán entonces las reacciones de Ca^{++} .

Después de ensayar distintos posibles modos de practicar esta experiencia encontramos más significativa la siguiente:

Se dispusieron dos columnas (de $1\frac{1}{2}$: 40 cm) de Amberlita I. R. A. 410 activadas con NaOH 2n que se lavaron hasta que los líquidos no daban reacción alcalina, ni acusaban la presencia de materia orgánica.

Por otra parte se preparó una solución de Cl_2Ca (aproximadamente 0,8 n) que con NaOHn llevó hasta pH aproximadamente 11. Se hicieron dos porciones de 20 c c de esta disolución y a una de ellas (A) se le añadieron 5 c c de agua, mientras que a los otros 20 c c (solución B) se añadieron 2,5 de bórax, 0,1 n y 2,5 c c de NaOH 0,1 n. Estas dos disoluciones se vertieron lentamente a través de cada una de las dos columnas de Amberlita, lavándolas seguidamente con agua hasta que no dieron reacción de Ca^{++} . A continuación se hizo atravesar muy lentamente NaOH 2n, aproximadamente 10 c c, los cuales se concentraron para investigar en ellos la presencia de Ca^{++} que resultó francamente positiva en los líquidos de la columna tratada con solución B y negativa en la columna tratada con solución A.

En resumen, las distintas acidimetrías por exaltación de la acidez bórica, particularmente por la manita o el gluconato cálcico, son los métodos más cómodos y exactos para determinar el ácido bórico o los boratos siempre que se encuentren en concentraciones superiores a la 0,01 n. A concentraciones inferiores, y también en presencia de otras combinaciones inorgánicas u orgánicas, el método suele ser inaplicable y exige una serie de tratamientos previos. Por eso continuamente aparecen en las revistas científicas trabajos de investigación que apuntan la solución de este problema. Entre las volumetrías últimamente propuestas y de fundamento completamente distinto figura la de J. A. Gautier y P. Pignard (31) basada en la formación de un complejo borotartárico cuya sal bórica, relativamente poco soluble y de composición constante (63) permite a los autores determinar el boro por gravimetría o también por volumetría indirecta del cromato bórico. Este método apenas si tiene aceptación ya que en cierto modo, además de una mayor complicación técnica, le son imputables los mismos defectos que a las volumetrías y así exigen una ausencia casi total de otras sustancias en disolución, particularmente sulfatos y sustancias polihidroxiladas que son acompañantes casi obligados del boro cuando se determina en la materia orgánica.

En consecuencia la determinación del boro en concentraciones iguales o superiores a las equivalentes al BO_2H_2 0,01 n, quedaría resuelto de

disponer de un método que permitiese su separación de las muchas sustancias que afectan a sus volumetrías.

Es ésta una necesidad sentida en términos bastante generales en la determinación del bórico y que casi siempre se pretende resolver mediante la destilación del bórico al estado de éter etílico o metílico, si bien, no faltan intentos, para, en casos particulares, resolverlos desde otros puntos de vista. Así Belegisanin (64) en la determinación espectrográfica del boro en los compuestos de uranio lo separan al estado de fluoruro mientras que otros autores, en casos de interferencia iónica, prefieren separar los iones perjudiciales bien sea por precipitación directa (65) o bien valiéndose de resinas cambiadoras (66).

Análogos inconvenientes y soluciones han sido propuestos para el caso de interferencia por aniones como los fosfatos (67) o silicatos (68) aun cuando nosotros, en la práctica de estos métodos, obtuvimos sistemáticamente números bajos para el contenido en boro. Sin duda este mismo motivo de retención bórica, al que quizá se añadiese el de una pérdida por arrastre durante la calefacción y desprendimiento de carbónico, además de una fuerte concentración salina, son los motivos que explican tendencia muy baja, obtenidos por nosotros al aplicar el método de Biltz (69).

De todas suertes el método que con carácter más general viene siendo aconsejado es el de la destilación al estado de metil o etil-bórico y subsiguiente titulación.

Nuestra experiencia del método nos hace ver que en él hay muchos puntos confusos que motivan en ocasiones resultados francamente disparatados. En cierto modo apoya nuestra opinión el que investigadores de tanta categoría como Schuleck, especializados en este asunto después de muchos años de trabajo en que parecía haber dado por resuelto este problema (68) encuentran muy recientemente hechos en muchos aspectos inexplicables que ejercen una nueva influencia decisiva en los resultados (70).

Y como ésta y otras anomalías no registradas en la bibliografía nos han salido al paso en el curso de nuestras investigaciones, a continuación haremos resumen de su origen y, en lo posible, de los modos de evitarlo.

Después de un estudio comparativo de las distintas modalidades para conseguir el arrastre del ácido bórico como éster y subsiguiente valoración en el destilado, encontramos preferible la técnica propuesta por Treadwell (71) en la cual la esterificación se practica sobre el extracto seco impregnado con ácido. Sobre este extracto calentado a temperatura superior a 140°, se hace pasar una corriente de vapor de alcohol con lo cual la esterificación y el arrastre del éster resultan facilitadas. Siguiendo las obser-

vaciones de varios autores (72) preferimos el empleo de alcohol metílico frente al etílico. Antes de proceder a la evaporación a seco del destilado alcohólico que contiene el bórico, le fijábamos con un álcali y en ello dimos preferencia a la cal frente a los hidróxidos alcalinos ya que éstos, sobre atacar al vidrio y ocasionar un arrastre bórico (73), motivan también solubilización de la sílice. Y si bien la contaminación bórica puede ser eliminada utilizando vasijas de cuarzo o de vidrio especial (74) no sucede otro tanto con la contaminación silícica que también se opone a la exactitud del método. Por estas razones después de comprobar que al evaporar a baño maría las soluciones de ácido bórico, conteniendo exceso de cal, no sufren pérdidas por volatilización dimos preferencia al empleo de este álcali para la fijación del bórico. Practicados nuestros ensayos con cantidades equivalentes a 1 á 10 c c BO_3H_3 0,1 n, con arreglo a la técnica de Treadwell, obtuvimos sistemáticamente números cuyo origen después de numerosos ensayos atribuimos a alguna de las siguientes circunstancias: Nuestro dispositivo de destilación era un matraz de destilación de cuarzo de unos 300 c c que se calentaba por inmersión en un baño de parafina. En estas condiciones el ácido bórico, al ser arrastrado, se condensaba con frecuencia en el espacio limitado por el tapón y el tubo de desprendimiento sin que los sucesivos arrastres con vapor de alcohol fuesen suficientes para arrastrarlo al condensador. A veces la condensación de ácido bórico en este espacio era de tal cantidad que a simple vista podían apreciarse la formación de sus típicos cristales. Naturalmente este inconveniente desaparece en el mismo instante en que el dispositivo de destilación adquiere otra forma consistente ahora en un matraz Kjeldel de 10 c c también de cuarzo, que se sumergía completamente en el baño de parafina. El desprendimiento de los vapores se realiza por la parte superior a través de uno de los tubos de cuarzo que atraviesa el tapón. Introducida esta modificación en el aparato seguimos obteniendo números bajos por lo cual hubimos de pensar en otros motivos y encontramos que, con carácter general, la destilación del bórico exige mucho más arrastre que el que propone Treadwell y en general, la mayoría de los autores. En efecto, siguiendo las prescripciones de Treadwell y cuando van transcurridos 50' y destilados cosa de 60 c c suelen obtenerse números como los que aparecen en el siguiente cuadro. De ellos se infiere que posiblemente quede en el matraz parte del bórico cosa que se demuestra fácilmente ensayando su presencia, por ejemplo con el ácido cromotrópico (75). Es necesario pues, insistir en la destilación la cual para ser completa, debe prolongarse hasta recoger cosa de 200 c c de alcohol cuando el contenido en bórico es del orden de 50 mgr de ácido bórico.

TABLA XVII

cc. BO ₃ H ₃ 0,1n puesto	Añadido sobre extracto seco	Vol. alcohol destilado	cc NaOH 0,1n gas- tados	error en BO ₃ H ₃ %
5	4 cc SO ₄ H ₂ conc.	50	4,41	- 11,8
		+ 50 = 100	+ 0,24 = 4,65	- 6,9
		+ 50 = 150	+ 0,31 = 4,96	- 0,8
5	» » » »	50	4,30	- 14,0
		+ 50 = 100	+ 0,20 = 4,50	- 10,0
		+ 50 = 150	+ 0,20 = 4,70	- 6,0
5	6 cc PO ₄ H ₃ al 40%	50	1,42	- 71,6
		+ 50 = 100	+ 1,31 = 2,73	- 45,4
		+ 50 = 150	+ 1,80 = 4,52	- 9,6
5	» » » »	50	3,16	- 36,8
		+ 50 = 100	+ 0,92 = 4,08	- 18,4
		+ 50 = 150	+ 0,34 = 4,42	- 11,6

En cierto modo esta necesidad de prolongar tanto la destilación para conseguir el arrastre total fué ya observada para casos particulares por Schülek y Vastagh (68) quienes llegan a recoger hasta 300 cc aun cuando la cantidad de ácido bórico presente era tan sólo de 0,1 - 0,25 grs.

Cón relativa frecuencia y aun tomando las precauciones arriba señaladas (forma del matraz y destilación prolongada) solíamos tropezarnos con números de tendencia muy baja y a lá busca de su causa creímos encontrarla en el siguiente hecho, que no hemos visto señalado en la bibliografía no obstante de ser de una amplia generalidad e importancia. Al hacer lá destilación del éster metil-bórico y alcohol, juntamente con éstos suelen pasar además productos de reducción del ácido sulfúrico (preferentemente anhídrido sulfuroso) y ciertos ésteres sulfúricos de suerte que es fácil comprobar que el destilado para su desnaturalización exige bastante más álcali que el que precisa lá sola saponificación del éster bórico.

Conseguida la alcalinidad y por consiguiente cuando se cree estar en condiciones seguras para eliminar el alcohol por evaporación a baño de maría, pudimos observar que en el curso de su evaporación lá reacción del líquido, inicialmente alcalina, vuelve a ser ácida con lo cual se originan considerables pérdidas por volatización. No basta pues, con evaporar un destilado inicialmente alcalino sino que debe vigilarse continuamente que en el curso de lá evaporación del alcohol se mantenga esta reacción.

De todas formas junto con el bórico, se recogen al final una gran cantidad de sales que a veces (sulfitos) son la causa de virajes de la fenoltaleína muy poco precisos. Esta circunstancia es aún más fuerte si en la solución bórica inicial existen sales de ácidos volátiles. Sin embargo el gran constituyente salino viene siempre representado por los sulfatos procedentes de los ésteres sulfúricos volatizados. Para eliminar estos inconvenientes en otra serie de ensayos sustituímos el ácido sulfúrico por el fosfórico que añadíamos en cantidad de 5 c c al 40 %. Como era de esperar, en este caso el producto destilado no contenía más combinaciones volátiles de carácter mineral que las procedentes de los ésteres bóricos, pero entonces el arrastre del ácido era aún más difícil y lento que en el caso de la esterificación con sulfúrico, conforme se infiere de la misma tabla XVII. Para conseguir ahora el arrastre total de 50 mgrs de ácido bórico fué preciso destilar 500. c c. de alcohol, en lo que se invierte un tiempo no inferior a 4 horas.

Y aun cuando también aquí pudimos demostrar frecuentemente la presencia de bórico en el residuo no destilado, quisimos comprobar si en el curso de la evaporación del destilado se producirían las pérdidas por volatización que, a decir de Schuleek y Szakars (70), serían de temer incluso en medio alcalino, cuando los líquidos alcohólicos no alcanzan una cierta concentración en agua. Para demostrarlo obtuvimos solución alcohólica de éster metil-bórico que alcalinizamos con solución alcohólica de KOH. Porciones iguales de este líquido se privaron del alcohol al baño maría si bien que en algunos ensayos antes de la evaporización se añadió el 25% de agua destilada. Al titular el residuo de la evaporización se observa que el contenido en BO_2H_3 encontrando era con frecuencia inferior cosa de un 5 % en los líquidos alcohólicos. Interpretamos el hecho consecuencia de la menor capacidad hidrolizante del líquido alcohólico que no bastaría a impedir una parcial volatización del éster metil-bórico en el curso de la evaporización.

En nuestras circunstancias de trabajo (en que recogíamos sobre 10 c c NaOH 2 n), no son de temer aquellas pérdidas y la causa de los números bajos debe estar en un arrastre incompleto del bórico.

En resumen, la destilación del bórico al estado de éster metilbórico, para ser cuantitativa; exige mucho más tiempo del que suele señalarse en las técnicas corrientes. Y si bien este tiempo es menor para el caso de la esterificación en medio sulfúrico que en fosfórico, en el primer caso hay el inconveniente de un arrastre de derivados volátiles de sulfúrico que finalmente asocian al bórico en una mezcla salina donde los virajes de los indicadores son difíciles de apreciar.

CAPÍTULO IV

Los llamados «vidrios neutros» de laboratorio como formadores de complejo diol-bórico

El vidrio es sin duda la substancia que con carácter más general, está presente en las manipulaciones químicas efectuadas en la industria y en el laboratorio, cuyos preparados, una vez obtenidos, suelen conservarse en su presencia. Y sin embargo los últimos grandes progresos en la tecnología del vidrio (76) hacen difícil «a priori» saber cuál es su verdadera composición por cuanto que en ella intervienen multitud de substancias variables.

Por otra parte, la pretendida pasividad del vidrio es un hecho muy relativo y que si, históricamente fué ya contravenido y sirvió de base para las célebres experiencias de Lavoisier (77), en nuestros días en que se manejan multitud de substancias de capacidad reactiva ignorada frente al vidrio, se comprende la necesidad de una revisión de dichos procesos. Dicha necesidad se acentúa si se considera la transcendental importancia que actualmente se concede a la presencia de cantidades microgramáticas de algunos elementos químicos frente a determinados procesos. A pesar de ello los ensayos que oficialmente se prescriben a este objeto son de una simplicidad que contrasta con aquella complejidad antes aludida. En términos generales y excepción hecha de una posible contaminación por combinaciones de As o Pb, los ensayos del vidrio de laboratorio suelen quedar reducidos, en su aspecto químico, a la determinación de su alcalinidad practicada por diversos procedimientos (78) lo cual, en reciente opinión de Berry (79), resulta insuficiente por cuanto que son de preveer posibles contaminaciones por pequeñas cantidades de otros cuerpos muy activos.



Hacia fines del siglo pasado y debido preferentemente a la asociación de combinaciones de boro a la masa de silicatos, que clásicamente constituye el vidrio, se logró obtener los llamados «vidrios neutros», de suerte que ulteriores perfeccionamientos en su técnica permiten hoy disponer de vasijas de vidrio que, por lo que respecta a la alcalinidad, responden magníficamente a los ensayos a que oficialmente deben ser sometidas. Pero como antes decimos, no es acertado que en asunto tan complejo y de tanta trascendencia, se pretenda, aun en nuestros días, enjuiciar con criterio tan sencillo (80), y así más recientemente Christianse (81), refiriéndose a substancia tan poco corrosiva como el agua destilada, demuestra que este problema es mucho más complejo. A análogas conclusiones, pero en términos mucho más concretos por lo que se refiere al vidrio medicinal, llegó Dimblely (21), de cuyo trabajo nos interesa destacar aquí las siguientes conclusiones: 1.^a) Los vidrios reaccionan de muy diversas maneras según se introduzcan pequeños cambios en las condiciones experimentales del ensayo. 2.^a) Ninguna clase de ensayo conviene mejor a todos los tipos de vidrio, y 3.^a) La elección debe regirse por exigencias del servicio y antes de decidirse por cualquiera deberá realizarse un trabajo experimental a fin de establecer qué método distingue mejor entre un vidrio acreditado como bueno y otro que no dé resultados tan satisfactorios.

Estas conclusiones de Dimblely, que nosotros suscribimos plenamente, llevan implícita la aceptación de que los actuales vidrios de laboratorio, en determinadas circunstancias, pueden ocasionar contaminaciones insospechadas a los líquidos o disoluciones que contienen. En esto, naturalmente, habrá que tomar también en consideración la gran influencia que la superficie de contacto líquido/vasija (82) ejerce en toda posible contaminación.

Contra lo que pudiera pensarse, estas contaminaciones a que aludimos, no son seguramente nada excepcional incluso dentro de la práctica corriente del laboratorio y en ellas, como enseguida vamos a ver, podrá encontrarse la justificación de ciertos empirismos o la explicación para pretendidas anomalías.

La obtención de soluciones sobresaturadas de gluconato cálcico es problema que desde hace años (83) hasta nuestros días (84) ha sido objeto de numerosas comunicaciones. En términos generales las soluciones apuntadas son de los siguientes tipos: Las recetas más extendidas se basan en la adición de diversos solubilizantes (?) cuyo modo de actuar es sin embargo bastante enigmático (85) y entre los cuales se encuentran las substancias más dispares de la química orgánica e inorgánica (86). Y aun cuando la formación de sales dobles no constituye una explicación muy

satisfactoria, por cuanto que en la gran mayoría de los casos no ha podido demostrarse su existencia de una manera cierta, no hay duda que, gracias a estas asociaciones se han conseguido resultados muy estimables en la práctica (87) al extremo que esta solución ha sido aceptada oficialmente por alguna reciente Farmacopea (88). De todas formas el método más eficaz y elegante y sencillo para conseguir la total estabilización del gluconato cálcico al 10 % y al 20 % es el que se basa en la adición de ácido bórico (89).

El otro grupo de prescripciones, sin duda más sorprendentes, y que como los anteriores sigue teniendo aceptación en los modernos formularios (90), lo constituye aquel en los cuales la obtención de la solución sobresaturada de gluconato (al 10 %) se logra sin adición alguna, por simple calefacción sostenida de la disolución.

Nosotros tras una detenida revisión bibliográfica experimental que partiendo de la prescripción de Aurisiccho (91) comprendía otras entre la que merece destacarse, como más extendida, la de Merck (92), hemos concluido lo que más adelante se verá y como todas ellas consienten una estabilización de las soluciones sobresaturadas sin necesidad de recurrir a adición alguna (93).

Asociando los hechos hasta aquí establecidos se nos ocurrió pensar si, habida cuenta que los vidrios neutros de laboratorio tienen un contenido en B_2O_3 que por término medio, para los vidrios Jena y Pyrex, fluctúa de un 5 a un 12 % de B_2O_3 (81), todas aquellas recetas en que la estabilización se consigue sin adición alguna a base de una calefacción sostenida, ya sea durante su preparación o más tarde por esterilización repetida o por ambas cosas a la vez (94), en realidad practican una extracción del boro contenido en el vidrio. Apoyaba nuestro modo de ver el hecho, ya conocido por nosotros, de que la solubilidad del ácido bórico y del gluconato cálcico se influyen recíprocamente favoreciéndose.

De modo análogo, con relativa frecuencia incluso las recetas que consiguen la estabilización de la solución sobresaturada mediante diversas adiciones, practican al mismo tiempo una calefacción (86) o una esterilización (95) insistente. Con anterioridad Sengupta y Roy (95) habían ya puesto en evidencia la influencia que la calefacción sostenida ejerce en la relativa estabilidad de una solución al 25 % de gluconato cálcico mientras que, por lo que respecta a la solución al 10 %, del concienzudo trabajo de Siegrich (87) se descubre (loc. cit., tablas 2a y 2b) la influencia que el tiempo de esterilización ejerce en la estabilidad del inyectable. El hecho de que, conforme observaron Klockmann y Schröder (96), la esterilización fraccionada fuese más eficaz que la de igual duración, pero sin intervalos, la explicábamos como una posible renovación de la superficie

del inyectable en el curso de las esterilizaciones repetidas. En cualquier caso nos resistíamos a aceptar la explicación que, de la eficacia estabilizante de la calefacción, hacen algunos autores (85-95), para los cuales actúa disolviendo posibles pequeños núcleos de cristalización. Nuestra práctica nos había demostrado que la disolución al 10 %, que inmediatamente después de filtrada es perfectamente limpia (e inestable) después de su esterilización adquiere con frecuencia una ligerísima turbidez que nada dice en contra de su estabilidad. En fin, por no alargar excesivamente estos argumentos aludiremos para terminar, a un hecho que, dentro de nuestra interpretación del proceso estabilizante tiene fácil explicación. Diversos autores, entre los que merece destacarse Block (97) y Siegrich (87) observaron que en el curso de la esterilización del inyectable su pH sufre un desplazamiento hacia la zona ácida lo cual es atribuido a procesos de oxidación. Para nosotros este hecho, que como se verá pudimos comprobar más tarde con insistencia, es debido a la exaltación de la acidez motivada por el bórico que del vidrio pasa a la disolución al estado de complejo boroglucónico. De todas formas las posibles consecuencias que se derivan de la introducción de boro en los vidrios es un tema que no ha sido aun considerado con detenimiento (98) lo cual es tanto más de lamentar cuanto que, naturalmente todos nuestros razonamientos presuponen la existencia del boro en la vasija vidrio o bien, en las ampollas, supuestos bastante seguros cuando la receta exige que se manipule con «vidrio neutro» (99); a decir de Otting (3) actualmente no existe en Alemania ningún vidrio de laboratorio exento de boro. Nosotros, coincidiendo con otros autores (100), pudimos comprobarlo incluso en un vidrio americano, que se anunciaba como exento de boro. De todas formas las posibles variaciones en el contenido en boro de la vasija y ampollas explicarían la disparidad de resultados que por veces se encuentra para un mismo proceso. El alcance de las conclusiones que, ya a esta altura, pudiéramos establecer es sin duda mucho más amplio que el que afecta al caso particular del gluconato, por cuanto que todos los hechos observados se explican como consecuencia de la capacidad reaccional del boro frente a las combinaciones orgánicas conteniendo preferente el grupo diol. De esta forma la contaminación bórica adquiere una amplia generalización e importancia ya que, como nosotros hemos podido comprobar, afecta también a las disoluciones de glicerina, glucosa y otras muchas de gran importancia y difusión.

Y comenzando ya con la parte experimental de este capítulo como cuestión previa y con carácter casi general para todas las experiencias que aquí se describen, se nos presentó el ensayar la presencia de boro en material y reactivos empleados. Este problema fué resuelto en su aspecto

cuantitativo con arreglo a la colorimetría de la curcumina según la técnica de W. T. Dible, E. Truog y K. C. Berger (101). Sin embargo muchas veces en nuestros ensayos era suficiente la prueba cualitativa y entonces por su sencillez y sensibilidad, la practicábamos mediante la reacción con el ácido cromotrópico 2 B (75) o con la Dianthrimida (102). Debido a que actualmente el vidrio neutro de los laboratorios, contiene casi siempre boro, de aquí que pueda tener cierta utilidad la sencilla prueba indirecta que proponen Carron y Stevens (103) consistente en frotar el vidrio humedecido sobre una superficie blanca y dura impregnada de fenolftaleína. En un 90 % de los vidrios ensayados por nosotros coincidió la presencia de una raya roja con la carencia de boro. Insistimos sin embargo en que en ningún caso puede tomarse este ensayo como prueba cierta del boro.

Cuando teníamos precisión de disponer de vasijas privadas de boro entonces recurriamos a vasijas de cuarzo, plata o platino.

Dispusimos una primera experiencia cuyo objeto era demostrar la influencia del material de la vasija en que se practica la calefacción en la estabilidad de la solución sobresaturada así como en el pH de la misma.

En una cápsula de plata se preparó disolución al 10 % de gluconato cálcico calentando lo preciso para obtener la disolución. Seguidamente se enfrió y completó el peso justo partiendo del hecho que la densidad de la solución al 10 % en volumen es 1,054. Esta disolución se dividió en tres porciones iguales (de 200 c c) que se dispusieron en cada una de las siguientes vasijas: 1.º matraz esférico de unos 500 c c de vidrio neutro «Pyrex» (de un contenido aprox. 11 % B_2O_3), 2.º matraz, de igual forma y tamaño, de vidrio antiguo alcalino (Bohemia) en él que no se pudo comprobar presencia de boro, y 3.º matraz de plata de capacidad análoga. Tarados los tres matraces con su contenido, se calentaron a fuego directo manteniendo ebullición suave durante cuatro horas y restituyendo aproximadamente el agua evaporada por continuas adiciones de agua destilada gota a gota. Transcurrido aquel tiempo, se enfrió, completó el peso inicial y filtró a través de vidrio (G. 3) las veces necesarias para obtener una solución perfectamente límpida. Con ellas se llenaron ampollas de 2 c c en forma de botella de «vidrio neutro» en el cual anteriormente pudimos comprobar franca presencia de boro. Con las ampollas procedentes de cada uno de aquellos matraces se hicieron dos grupos (I y II) y uno de ellos (I) abandonado a la temperatura del laboratorio se observó lo siguiente:

Transcurridas 12 horas, después de llenas las ampollas, las que habían sido calentadas en vasijas de plata estaban precipitadas en su totalidad. Lo mismo sucedía con las preparadas en matraz de vidrio Bohe-

mia. En cuanto a las obtenidas en matraz «Pyrex» se mantuvieron límpidas durante 48/56 horas, transcurridas las cuales se inició la cristalización. Después de diez días la intensidad de la precipitación ya no aumentó más, si bien que entonces se apreciaban evidentes diferencias en la intensidad. Por orden creciente en la intensidad del precipitado, se obtiene la siguiente escala: Pyrex, Bohemia y plata.

Determinado el pH de la disolución matriz al 10 % (antes de proceder a su calefacción) era $\text{pH}=7,1$. Transcurrido el tiempo de calefacción se obtuvieron los siguientes valores de pH; para los líquidos procedentes del matraz de Pyrex $\text{pH}=6,3$, matraz de Bohemia $\text{pH}=7,4$, y matraz de plata $\text{pH}=6,9$.

Las reacciones del bórico, practicadas con el producto de la incineración del contenido de las ampollas resultaron positivas en el procedente de la vasija Pyrex y negativos en las de plata y Bohemia.

Las experiencias anteriores se repitieron otra vez en las mismas vasijas, que en el intermedio se lavaron varias veces con agua hirviente. De esta forma, se volvieron a obtener los mismos resultados de suerte que la cesión de boro continúa aún después del primer tratamiento.

El otro grupo de ampollas (II), preparado de la misma forma se sometió seguidamente (después de soldadas) a la acción del autoclave durante una hora a 120° en tres días consecutivos pudiendo observarse los siguientes hechos:

Las ampollas de los tres tipos (preparadas en vasijas de plata, vidrios Pyrex o Bohemia) conservan, en el momento de escribir estas líneas (16 meses después de su preparación) la completa transparencia en el 100 % de los casos.

Determinado el pH después de la 2.^a y 3.^a esterilización éste había evolucionado; en los Pyrex a 6,1 y 6,1; en las de Bohemia a 6,5 y 6,7 y en las de plata a 6,3 y 6,2 respectivamente.

Las reacciones del bórico después de haber sufrido las 3 horas a 120° resultaron francamente positivas en los tres casos. La tabla XVIII reproduce esquemáticamente estas experiencias.

Los resultados anteriores (I y II) se explican fácilmente sin más que admitir que la cesión del boro a la disolución de gluconato por parte de los «vidrios neutros» se favorece por la acción del calor. Y puesto que los fenómenos observados deberían reproducirse también con soluciones de glicerina, glucosa, etc.; a fin de comprobarlo preparamos las siguientes experiencias: Una solución al 10 % de glicerina se calentó hasta ebullición en vasijas de plata. Después de fría tenía un $\text{pH}=4,78$ y con ello se hicieron tres porciones iguales de 150 c c que se dispusieron en las tres vasijas siguientes: matraz «vidrio neutro», matraz Bohemia y botella de

TABLA XVIII

Gluconato cálcico al 10 % (pH inicial 7,1) hervidas cuatro horas en matraz de	Ampollas de vidrio neutro no ester.				Amp. vidrio neutro ester. 3 horas a 120° C				
	Ensayo n.º	pH	Tiempo neces- ario para ppt- ción todas las ampollas	R. de BO ₃ H ₃	Ensayo/n.º	pH después		Tiempo pptción. todas las ampollas	R de BO ₃ H ₃
						2h. a 120°	3h. a 120°		
			Horas						
Plata	I a	6,9	12	—	II a	6,3	6,2	Después de 16 meses con- tinúan transparentes	+
Vidrio alcalino (sin B)	I b	7,4	12	—	II b	6,5	6,7		+
Vidrio neutro Pyrex (cont B).	I c	6,3	56	+	II c	6,1	6,1		+

Jaime González Carrero



vidrio blanco corriente. A cada una de estas vasijas se les acopló un refrigerante de cuarzo a reflujo y se calentó a ebullición sostenida. A los intervalos de tiempo que se señala, se procedió a determinar el pH del contenido en cada frasco y finalmente se hizo en estos líquidos la investigación del boro. Como demuestra la tabla XIX esta reacción fué francamente positiva, para el caso del vidrio neutro en cuyo contenido se observó una evolución hacia la acidez. Por el contrario la evolución del pH fué hacia la alcalinidad en las soluciones contenidas en las vasijas de vidrio Bohemia y en la botella de vidrio ordinaria. En ninguno de estos dos líquidos pudimos encontrar boro. Como término de comparación incluimos en la tabla XIX la evolución que en análogas condiciones experimenta una solución al 10 % de gluconato cálcico.

TABLA XIX

Disolución	Matraz esférico Pyrex vidrio neutro (contiene B)		Matraz esférico vidrio alcalino (sin B)		Botella vidrio blanco alcalino (sin B)	
	Tiempo ebullición	pH	Tiempo ebullición	pH	Tiempo ebullición	pH
	Horas		Horas		Horas	
Glicerina 10% (pH inicial = 4,78)	3½	4,09	3½	5,44	3½	6,02
	6½	4,09	6½	5,84	6½	6,20
	10	3,96	10	5,95	10	6,20
Gluconato cálcico al 10 % (pH inicial = 6,90)	3½	6,08	3½	7,10	3½	7,05
	6½	5,95	6½	7,30	6½	7,21
	10	5,92	10	7,40	10	7,34

Los cambios de pH consignados en las tablas anteriores no son sin embargo buen índice para juzgar la intensidad del ataque cuando éstos se refieren a líquido de distinta naturaleza en los cuales el pH resultante, tanto o más que de la cantidad de combinación bórica formada, depende de la acidez de dicha combinación. Indudablemente una visión más aproximada (aunque sea de un conjunto de fenómenos) se tendría apreciando la pérdida de peso sufrida por el vidrio y esto es precisamente lo que aclara la tabla XX.

Debido a que el ataque de los vidrios de laboratorio en las condiciones ordinarias es poco intenso, para facilitarlos operamos con polvo *impalpable* obtenido del mismo «vidrio neutro» de las ampollas el cual, colocado en cápsula de plata o platino, se sometió a la acción de cada uno de los líquidos que indica la tabla XX. Operando en las condiciones que allí se aclara se obtuvieron números como los que allí mismo se consig-

nan que representan los límites (máximo y mínimo) para cada serie de ensayos.

TABLA XX

Tratamiento del polvo de vidrio	A g u a		Gluconato cálcico 10 ‰		ClNa 0,8 ‰	
	Pérdida peso del vidrio	Evolución del pH	Pérdida peso del vidrio	Evolución del pH	Pérdida peso del vidrio	Evolución del pH
	%	>	%	<	%	>
B. M. durante 12 h.	0,32	1,30	1,78	0,6	0,48	1,7
frecuentes agitaciones	1,20	1,50	2,12	0,7	0,71	2,0
3 horas en auto-	0,40	1,08	1,22	0,5	0,23	0,2
clave a 120°	0,66	1,60	1,88	0,8	0,58	0,6

La primera consecuencia que se infiere de estos resultados es la evidente mayor acción corrosiva de la solución de gluconato. Coincidiendo con esto la evolución del pH en esta disolución es hacia la zona ácida contrariamente a lo que sucede en el caso del agua o de otras soluciones alcalinas como el ClNa al 0,8 ‰. El hecho que la evolución del pH del agua y del ClNa sea hacia la zona alcalina indica que cuando el pH en el caso del gluconato cálcico, evoluciona para la acidez, antes de conseguirlo, debe «neutralizar» la alcalinidad. Es decir, el bórico pasa en más cantidad que la que pudiera deducirse del pH de la disolución pues indudablemente parte debe estar neutralizado por el álcali extraído.

Sin duda sorprende a primera vista que el ataque a 120° (3 horas) sea menos intenso que el conseguido al baño de maría (12 horas). Más que las diferencias de duración del ensayo (104) creemos que ello es debido a la circunstancia de que durante el tratamiento en el baño de maría removimos con frecuencia el contenido de cada cápsula agitando con un hilo de platino al mismo tiempo que restituíamos el agua evaporada, circunstancia que no tiene lugar cuando se evapora en autoclave a 120°. De esta forma existe una renovación de la superficie de ataque lo cual es de transcendental importancia al extremo que los resultados dejan de ser comparables cuando no se opera en condiciones de contacto análogas. Nosotros para esta misma clase de vidrio, pulverizado ahora hasta el tamaño comprendido entre los tamices III/IV de la F. H. V.^a, la pérdida de peso que obtuvimos al someterlo al mismo tratamiento al baño de maría (en las mismas vasijas, tiempo, etc.), resultó ser de 0,09 ‰ para el caso del agua y -0,40 ‰ para el tratamiento con solución de gluconato cálcico al 10 ‰.

Concretándonos al ataque por el gluconato cálcico, que es el elegido

hoy para sistematizar este estudio, interesaba saber hasta qué punto una mayor concentración de las disoluciones de gluconato cálcico es afectada por estos tratamientos.

De modo análogo a las experiencias (I) se preparó una disolución al 20 % de gluconato cálcico la cual se distribuyó en dos vasijas, de plata y de «vidrio neutro» (Pyrex), donde se sometió a ebullición sostenida durante 4 horas en el curso de la cual se restituyó el agua evaporada. Como en los ensayos I y II se hicieron aquí dos grupos por cada uno de los matraces. A los primeros se los dejó en las condiciones del laboratorio mientras que a los otros se les sometió seguidamente al autoclave a 120° durante una hora, proceso que se repitió en tres días consecutivos. Con los resultados conseguidos se construyó la tabla XXI.

Como corresponde a una mayor sobresaturación de la disolución se observan aquí los mismos resultados de las experiencias I y II si bien que mucho más acentuados. De esta forma las ampollas que no sufrieron esterilización alguna, preparadas en vasijas de plata, precipitaron en un 100 % a los pocos minutos. La misma precipitación se alcanzó para las preparadas en vasijas Pyrex después de cuatro horas de preparadas. Por lo que respecta a las mismas ampollas, que por tres veces sufrieron durante una hora la temperatura de 120°, se observó que las disueltas en vasijas de plata, transcurridos diez días desde la última esterilización habían precipitado el 33 % de las ampollas, para ser total, es decir, en el 100 % de las ampollas, transcurridos 19 días. En cuanto a las ampollas preparadas en vidrio Pyrex, después de esterilizadas, la precipitación tardó 125 días en presentarse y entonces afectaba a un 3 %, situación que se mantenía después de un año. Es de notar que en nuestros ensayos con la solución al 10 % la precipitación sobrevenía al mismo tiempo en todas las ampollas mientras Klockmann y Schröder (96) hablan de un porcentaje de precipitaciones que crece en el curso del tiempo. Por el contrario este comportamiento fué el que nosotros encontramos para la marcha de la precipitación en la disolución al 20 %, donde el número de ampollas precipitadas se vió aumentar por sucesiva gradación en el curso del tiempo.

Para establecer una posible relación entre la estabilidad de la disolución y la cantidad de boro que adquiere por los diferentes tratamientos realizamos una valoración del boro en las cenizas del contenido de las ampollas, obtenidas en crisol de platino o cuarzo, a las cuales aplicamos la técnica que en otro lugar indicamos (101). Con relativa frecuencia encontramos números anormalmente bajos dentro de la misma serie de inyectables análogos. Interpretamos este hecho, que no tiene su análogo en las determinaciones efectuadas en simples mezclas de boro y óxido cálcico.

TABLA XXI

Gluconato cálcico al 20% hervidas tres horas en matraz de	Ampollas de vidrio neutro no esterilizado			Ampollas de vidrio neutro ester. 3 h a 120°			
	pH	Tiempo necesario para la precipitación	R. de BO_2H_2	pH	Tiempo necesario para la precipitación	R. de BO_2H_2	
P l a t a	6,9	Después de 5' precipitaron el 100 %.	—	6,3	Después de 10 h. pptaron	3,3 %	+
					» » 13 d.	66 %	
					» » 19 d.	100 %	
Vidrio neutro "Pyrex"	6,4	Después de 3 h. precipitaron el 100 %.	+	6,1	» » 125 d.	3 %	+
					» » 1 año	3 %	

cico, como consecuencia de la asociación de otros procesos cuyo estudio haremos en una próxima comunicación. Prescindiendo de aquellos números excepcionales he aquí los límites entre que fluctuó el contenido en boro encontrado para cada uno de los preparados cuyas circunstancias se describen.

TABLA XXII

Concentración en gluconato y preep. de las ampollas	encontrado gammasB/cc
10% en vasija Ag; ampolla sin esterilizar	0,18
10% en vasija Ag; ampolla esterilizada 3 horas 120°C	0,77
10% en vidrio neutro; ampolla esterilizada 3 horas 120°	0,83
20% en vasija Ag; ampolla sin esterilizar	0,22
20% en vidrio neutro, ampolla esterilizada 3 horas 120° C	0,72

Una primera conclusión un tanto sorprendente, que se infiere de estas determinaciones, es la presencia de pequeñas cantidades de boro donde teóricamente no debiera existir. Explicamos su presencia, aparte de los errores del método, como que estas determinaciones (muchas veces por exigirlo la naturaleza del ensayo) fueron practicadas cuando la ampolla llevaba ya varios meses preparada en cuyo lapso de tiempo pudo tener lugar, incluso a la temperatura del laboratorio, aquella pequeña contaminación bórica por el vidrio.

Otra conclusión, sin duda más trascendental, que también se infiere de la tabla XXII es que la concentración de boro que se encuentra en las ampollas estabilizadas (aproximadamente 0,8 gammas por cc) no es ni muchísimo menos la teóricamente necesaria para combinarse con la totalidad del gluconato presente, ni tampoco la que nuestra práctica sobre este inyectable nos hacía ver como necesaria para conseguir la solubilización (0,1 % BO_3H_3). Al objeto de estudiar la acción estabilizante de estas pequeñas concentraciones de boro, en una vasija de plata preparamos solución al 10 % de gluconato por ebullición sostenida, añadiendo finalmente cantidad de BO_3H_3 que aquí se indica, de modo que la concentración final de boro era incluso superior a la encontrada en el inyectable.

Algo análogo se hizo por lo que respecta al cambio de pH que motiva la presencia de boro aun cuando ya Songupta y Roy (95) habían concluido la poca influencia de las variaciones de acidez. Para inferir su posible efecto estabilizante añadimos ClH en la cantidad que se dice en la tabla XXIII sobre una solución de gluconato cálcico preparada por ebullición sostenida en vasija exenta de boro.

TABLA XXIII

Gluconato cálcico al 10 % en		γ B/cc	tiempo necesario para la preep. de todas las ampollas
BO ₂ H ₃	10 ⁻⁴ n	1,08	24 horas
BO ₂ Na	10 ⁻⁴ n	1,08	id.
BO ₂ H ₃	10 ⁻³ n	10,84	id.
BO ₂ Na	10 ⁻³ n	10,84	id.
BO ₂ H ₃	10 ⁻² n	108,4	6-8 días
BO ₂ Na	10 ⁻² n	108,4	id.
ClH	10 ⁻³ n	—	24 horas

Estos resultados autorizan a concluir que la sola presencia del boro, en las cantidades por nosotros encontradas en la disolución de gluconato, estables, al 10 % (0,8 gammas/c c) si bien contribuyen a la solubilización no son suficientes por sí, ni por los cambios de pH que motivan, para explicar aquella estabilización, se hace pues preciso admitir otros procesos, sin duda determinados por esta misma presencia del boro y su estudio será objeto de una próxima comunicación. Hoy pretendemos tan sólo haber demostrado la necesidad de una revisión sobre el modo de enjuiciar la calidad de un vidrio, por cuanto que, como vimos, «vidrios neutros» respondiendo perfectamente a las exigencias oficiales, introducen en las preparaciones con capacidad formadora de complejos diolbóricos ciertas impurezas y alteraciones cuyas consecuencias no han sido previstas.

CAPÍTULO V

Polarimetría del gluconato, estabilización de los perboratos y otros hechos de interés práctico derivados de la formación de complejos diol-bóricos

Debido a que el ácido bórico es un ácido débil, la disolución de sus sales alcalinas experimenta fuertemente el proceso de hidrólisis que, en principio, podría ser atenuado añadiendo a la disolución una combinación de naturaleza diol con capacidad exaltadora para la acidez del bórico. Nosotros hemos estudiado la aplicación de esta idea para el caso concreto, de mayor importancia práctica, cual es la disolución de los perboratos alcalinos.

El perborato sódico a que se refieren nuestras conclusiones es el producto que comercialmente se designa con este nombre, que si durante algún tiempo se consideró como una persal genuina correspondiente a la fórmula $\text{BO}_3\text{Na}, 4\text{H}_2\text{O}$ (105) hoy, después de los trabajos de Foerster (106) y Le Blanc (107), está demostrado que se trata del monoperóxido trihidratado del metaborato sódico, de fórmula $\text{BO}_2\text{Na}, \text{H}_2\text{O}_2, 3\text{H}_2\text{O}$, con un contenido teórico en oxígeno activo del 10,38 %, equivalente a un 22,08 % de H_2O_2 que para los productos oficiales se admite (108), que puede descender hasta un 9 % de oxígeno activo.

Por estabilización entendemos aquí la capacidad de conservar inalterable en algún tiempo su contenido en oxígeno activo. Esta propiedad tiene gran transcendencia práctica y es afectada por multitud de circunstancias con que de ordinario se tropieza en el curso de sus aplicaciones, como agente de blanqueo, desinfección, etc. Todo ello hace que la estabilización del perborato sea un tema de gran importancia sanitaria (109) e industrial (110).

Como ácido débil que es, el H_2O_2 se disocia preferentemente en iones H^+ y HOO^{\cdot} , se comprende, por consiguiente, que su estabilidad está aumentada por la presencia de una reacción ácida (111), si bien que como no todos los ácidos ejercen una acción conservadora (112) y además ésta no es obligadamente proporcional al pH, se admite hoy que la estabilidad de las disoluciones de H_2O_2 depende de algo más que de su disociación iónica. Consecuencia de lo que precede, y puesto que el perborato puede considerarse como un derivado del metaborato, se comprende que el H_2O_2 a él asociado, debido a la reacción alcalina de aquella sal, estará en condiciones perjudiciales para conservar en disolución su contenido en oxígeno activo. Para evitar estos inconvenientes, cierto tipo de preparados comerciales (113) asocian en su fórmula sustancias de reacción ácida en cantidad suficiente para neutralizar la alcalinidad del perborato. Análogo resultado, pero por camino un poco distinto y quizá más racional, ya que la regulación se establecería de un modo, por decirlo así, automático, se conseguiría al exaltar la acidez del radical bórico y de este modo disminuir la reacción alcalina que por hidrólisis adquiere el perborato. Para ello, en principio bastaría añadirle cualquiera de las sustancias señaladas, y en tal sentido admitíamos inicialmente que el gluconato cálcico, particularmente porque ya a débiles concentraciones motiva la total exaltación de la acidez bórica, debería ser uno de los mejores estabilizantes.

Al intentar determinar los cambios de pH que sobre una disolución de perborato motivan estas adiciones, nos tropezamos con la imposibilidad de la determinación potenciométrica del pH (con electrodos de H o de quinhidrona) en presencia del H_2O_2 . Análogo inconveniente presentan los métodos colorimétricos, ya que al realizar estas determinaciones (con el colorímetro de hojas de Wulf o con el papel indicador universal) pudimos comprobar que el tono alcalino que en un principio adquiriría no tardaba en evolucionar hacia el correspondiente a otros pH, incluso ácidos. Por ello encontramos poco recomendable la serie de indicadores que para este fin proponen otros autores (114), y partiendo de admitir que los efectos del H_2O_2 sobre el pH del perborato son prácticamente despreciables, juzgamos que el pH de la disolución podría inferirse del que resulta después de la destrucción de su H_2O_2 . De todas formas era preciso asegurarse previamente que la técnica de la destrucción del H_2O_2 no afecta al mismo tiempo al pH de la disolución.

Después de ensayar el empleo de ácido ósmico conforme a la técnica de Van der Meulen (115) así como el bióxido de plomo recomendado por Ruckaba y Huyos (116) nos decidimos por el empleo del MnO_2 que no tiene ninguno de estos inconvenientes, pues actúa únicamente provocando la destrucción total del H_2O_2 , sin influir, por otra parte, en el pH

del líquido, conforme demuestran los números que se resumen en la tabla XXIV. Estos resultados fueron obtenidos sobre un sistema metaborato- H_2O_2 en lugar de la disolución de un perborato (su equivalente) a fin de poder hablar con certeza del pH inicial de aquel sistema.

TABLA XXIV

activante	pH antes de añadir 1,30% H_2O_2 al 30%	pH después de la destrucción del H_2O_2 por			
		OsO_4	MnO_2	PbO_2	
Solución de metaborato 0,1 n (pH=10,1)	Manita 12 %	6,86	?	6,89	2,24
	Gluconato cálcico 6 %	7,40	?	7,47	3,45
	Glicerina 50% (d=1,24)	7,38	?	7,30	1,20

Conforme con los resultados anteriores y puesto que la adición de los distintos activantes provoca una disminución de la alcalinidad del perborato, estudiamos a continuación la repercusión que estos cambios de pH imprimen a la estabilidad de su oxígeno activo. Un estudio análogo, aunque desde un punto de vista científico completamente distinto, fue realizado por Allan y sus colaboradores (117) para el caso de las disoluciones de peroxidato de urea en glicerina, isopropanol y etilenglicol, con vistas a conseguir una mayor estabilidad y actividad farmacológica de aquel producto. Sin embargo, y sin perjuicio de que en otra ocasión estudiemos la conservación del perborato en distintos disolventes, hemos preferido, limitar el estudio de hoy al caso más importante de las disoluciones acuosas.

Expresamos los resultados obtenidos haciendo que el contenido en oxígeno activo del producto inicial sea el 100 %, prescindiendo de pequeñas variaciones en la concentración de la disolución, así como en la riqueza del perborato en oxígeno activo, ya que éste, en todos los casos, respondía por lo menos a las exigencias oficiales (108). Por lo que respecta a la determinación del contenido en oxígeno activo, desde un principio hubimos de renunciar a la maganimetría, que, aun siendo la técnica oficial en casi todos los países (loc. cit.), se comprende que no pueda ser aplicable a nuestro caso, en que se opera en presencia de grandes cantidades de sustancia orgánica.

Decidimos, pues, por la yodometría y habida cuenta que muchas veces el contenido en H_2O_2 a determinar era muy bajo, encontramos ciertas ventajas en asociar a ésta el empleo del molibdato amónico como catalizador de la oxidación (118). Durante estas adiciones debe observarse el orden señalado, a fin de evitar las anomalías que de otro modo se

presentarían y que, comprobadas por nosotros en este caso han sido señaladas anteriormente por Hupp (119).

Con frecuencia en nuestros estudios, al mismo tiempo que seguíamos la evolución en el tiempo del contenido en oxígeno activo, sometíamos al problema a un ensayo cuyo objeto era ver si la acción estabilizadora que conseguíamos era del tipo de la que se exige para los buenos conservadores del agua oxigenada, los cuales deberán evitar (120) que el contenido en oxígeno activo disminuya en más de un 1 % después de la calefacción a 70° durante dos horas.

Es fácil comprobar que los resultados de este ensayo rápido son un buen índice para juzgar la evolución del oxígeno activo en las condiciones ambiente. Salvo raras excepciones, se observa en nuestros resultados una proporcionalidad entre los conseguidos por uno y otro método.

Por lo que respecta a la evolución en el tiempo del contenido en oxígeno activo de estas mismas soluciones—cuando se conserva a la luz difusa, en frascos de vidrio Jena y a la temperatura ambiente (18-20°)—, obtuvimos varias series de resultados cuyo promedio es el que se resume en la tabla XXV. En el mismo cuadro se consignan, además de los datos obtenidos para la disolución del perborato al 1,4 %, los correspondientes a esta misma disolución después de añadir un 6 % de gluconato cálcico, un 50 % de glicerina o un 12 % de manita.

Habida cuenta que la temperatura tiene una influencia decisiva en la marcha de este proceso, estudiamos también la evolución de aquellas soluciones para el caso de conservación en el *frigidaire* (oscuridad y 3-4° C).

De los resultados de esta tabla, con los cuales se construyeron las gráficas III y IV, correspondientes, respectivamente, a la evolución a la temperatura ambiente y en el *frigidaire*, se infiere claramente que la adición de los activantes lleva consigo una mayor estabilización. Para juzgar de ésta, y ante la imposibilidad material de que el oxígeno activo de la disolución llegue a desaparecer totalmente, es buen criterio fijarse en el tiempo necesario para que el contenido en oxígeno activo se reduzca, por ejemplo, a un 50 % del original.

En cualquiera de los casos que se estudian en aquella gráfica, los activantes resultan unos malos conservadores para el H_2O_2 , por cuanto que después de calentados dos horas a 70° el contenido en oxígeno activo decayó, respectivamente, a un 1 %, 0,4 %, 70 % y 83,5 % en la serie perborato, p-glicerina, p-gluconato y p-manita.

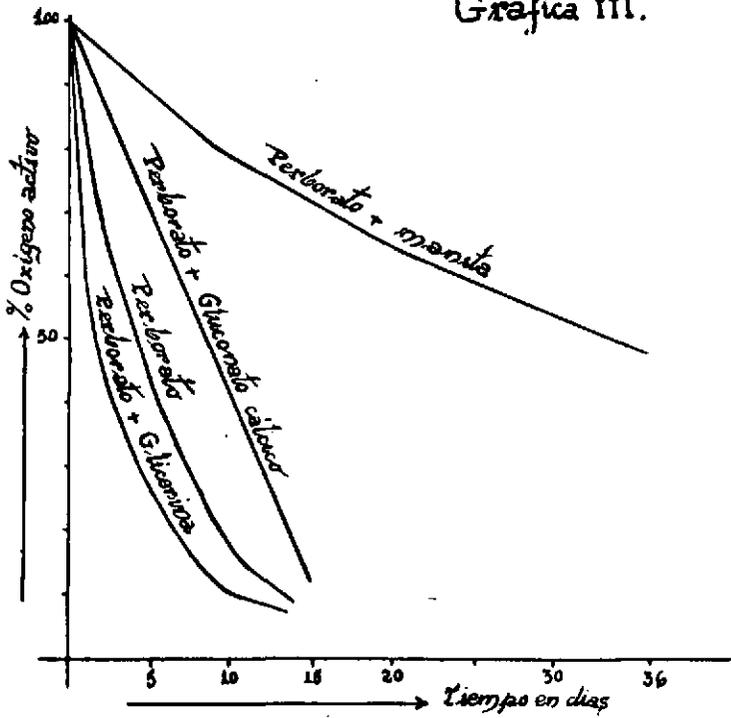
En parte atribuimos la rápida destrucción del oxígeno activo a la posible presencia de trazas de elementos metálicos. Para comprobarlo seguimos camino análogo al empleado por Brow y colaboradores (121) en la estabilización de las soluciones glicéricas del agua oxigenada y del

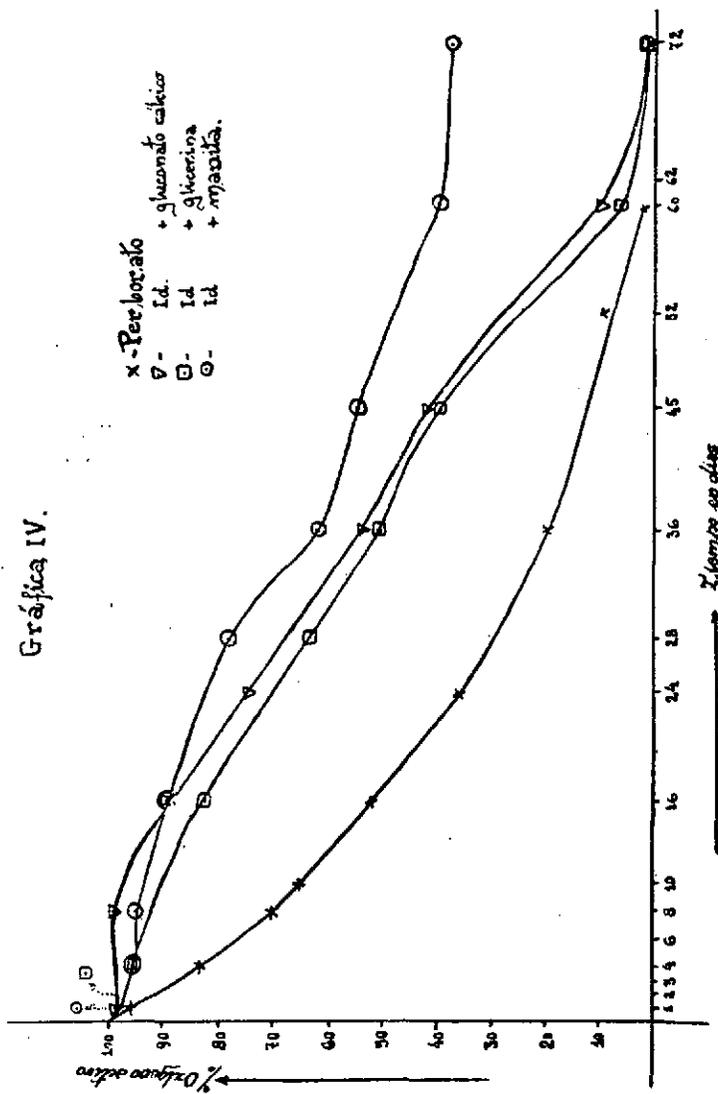
TABLA XXV

Condiciones del ensayo	Naturaleza de la disolución	Contenido en % oxígeno activo con relación al inicial después de:																	
		1 día	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d	12 d	15 d	20 d	25 d	30 d	35 d	2h a 70°	
18-22°C y luz difusa	Perborato al 1,4 %	86,1	75	64,5	53,9	46,6	39	32,8	27,2	21,6	17,3	11	7,4	—	—	—	—	1 %	
	Id. + 6 % gluconato	93,6	86,4	79,1	72,7	64,5	58	52,2	45	40	34,9	24,8	12,1	—	—	—	—	70 %	
	Id. + 50 % Glicerina	60	44,9	35	32,5	25,7	21,6	18,4	13,4	13,4	10,7	7,9	6,1	—	—	—	—	0,4 %	
	Id. + 12 % manita	97,7	94,4	94	—	87,3	—	83,8	—	80	—	75,9	71,4	64,6	58,7	54,4	46,5	93,5 %	
3-4°C y oscuridad		1 d	4 d	8 d	10 d	16 d	24 d	28 d	36 d	45 d	52 d	60 d	72 d						
	Perborato al 1,4 %	96,1	83,5	70,1	65,0	51,9	36,6	—	20,1	—	9,8	2,5	—						
	Id. + 6 % gluconato	99,8	99,8	99,0	—	89,5	75,2	—	54,8	42,0	—	10	2,0						
	Id. + 50 % glicerina	98,0	95,9	—	—	83,1	—	64,0	51,1	40,0	—	6,5	2,1						
Id. + 12 % manita	98,0	95,9	95,0	—	89,5	—	78,5	62,2	55,0	—	40,0	37,9							



Gráfica III.





peroxhidrato de urea, que resultan muy aumentadas por adición de un 0,05 a 0,1 de o-oxiquinoleína.

En efecto, en las mismas disoluciones de la serie perborato, perborato-glicerina, perborato-gluconato y perborato-manita, añadidas todas ellas de un 0,1 % de oxiquinoleína, el contenido en oxígeno activo después de dos horas a 70° fué, respectivamente, el 70%, 68%, 60%, 55% y 93,78% del inicial.

Las experiencias que se resumen en la tabla XXVI y gráfica 5.^a demuestran, por otra parte, la influencia de la oxina en la evolución del oxígeno, no sólo para el caso de la solución glicérica, en la que ahora se manifiesta la acción conservadora que le correspondía teóricamente, sino también en todas las demás, por estar preparadas con productos puros del comercio disueltos en agua destilada, parece que no deberían ser alcanzadas por los efectos de la oxina, precipitante general de los iones de metales pesados.

Procede ahora, en consecuencia, averiguar si la acción de la oxina, cuyo empleo como agente estabilizante del H_2O_2 fué con anterioridad propuesto (122), se debe tan sólo a su presencia o más bien a que se opone a la acción de trazas de catalizadores metálicos, lo cual, en opinión de algunos autores, sería el modo general de actuar de los estabilizadores (123). Para comprobarlo realizamos un estudio comparativo entre la evolución en el contenido de oxígeno activo de una solución de perborato comercial en agua destilada y otras dos de análoga concentración, pero en agua bidestilada o en solución de gluconato cálcico al 6 % privadas de indicios metálicos, según la técnica de Gentry y Sherrington (124).

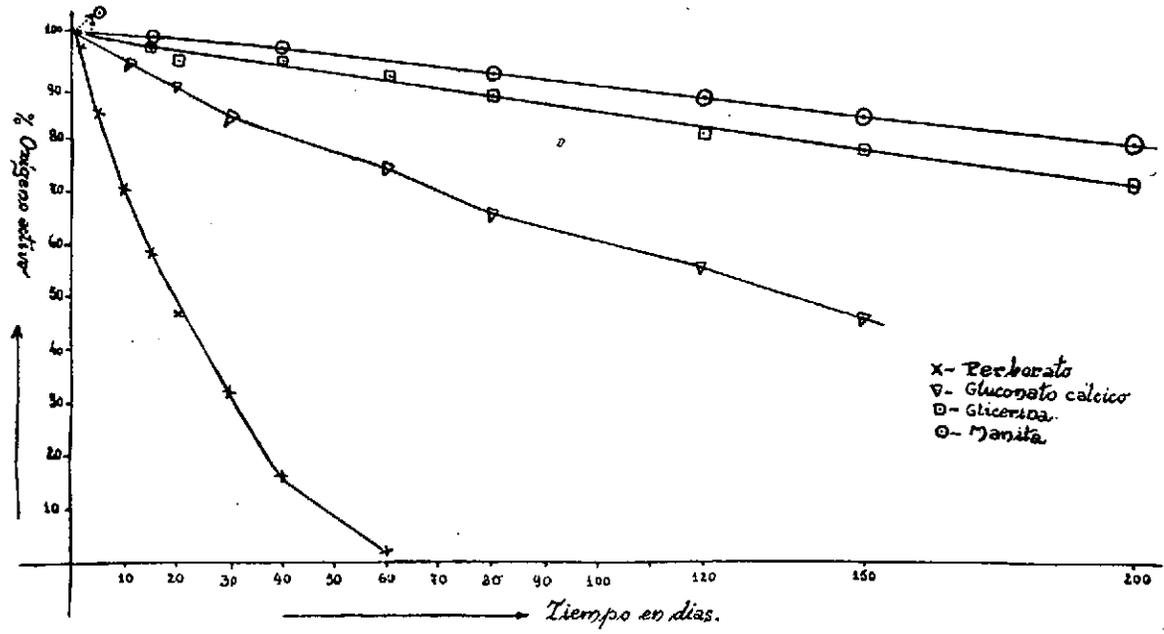
Siguiendo a estos autores, agitábamos el agua bidestilada o la disolución de gluconato con solución clorofórmica de oxina, que más tarde decantábamos para, después de repetir varias veces este tratamiento, someter la capa acuosa a insistentes agitaciones con cloroformo, que le privaba de la oxina. Finalmente, un barboteo de nitrógeno eliminaba del agua el cloroformo disuelto.

Como en el caso de la oxina, observamos también ahora una notable mejoría del carácter estabilizante, que, al no poder ser atribuido a la presencia de aquella, debe pensarse que es consecuencia de la ausencia de indicios de metales pesados. En efecto, la solución de perborato, que si en agua destilada conservaba tan sólo el 10 % de su oxígeno activo después de permanecer dos horas a 70°, cuando se prepara con agua sometida a los tratamientos aquí indicados, sigue conservando después del mismo ensayo el 10 % del oxígeno inicial. Si en vez de agua se emplea solución de gluconato cálcico perfectamente purificada por agitación con oxina, etc., el contenido en oxígeno después de dos horas a 70° en vasijas

TABLA XXVI

Condiciones del ensayo	Naturaleza de la disolución	Contenido en % oxígeno activo con relación al inicial después												
		2 días	5 d	10 d	15 d	20 d	30 d	40 d	60 d	80 d	120 d	150 d	200 d	2h a 70°C
0,1 oxina 3-4°C oscuridad	Perborato al 1,4 %	98	85	70,1	58,1	46,9	30,1	16,2	2,5	—	—	—	—	70 %
	Id. + 6 % gluconato	99	98	95	—	90	89	83	74	66	56	46	—	88 %
	Id. + 50 % glicerina	99,6	98,6	—	97,8	95,2	—	95	92,3	88	81,1	77,9	71,2	80,5 %
	Id. + 12 % manita	99,1	99,2	—	99,4	—	—	97	—	92	87	84	78	93,8 %

Gráfica V.



x- Tartrato
∇- Glucosato cálcico
□- Glicerina
○- Manita



de cuarzo era del 99,07 %. Es decir, que el gluconato adquiere en estas circunstancias de concentración y pureza el carácter de un buen conservador.

De todo lo que precede parece poder destacarse, además, que la acción estabilizadora no es función sencilla del pH, debido en gran parte a que la presencia de cualquiera de las sustancias estabilizantes aquí estudiadas llevaría consigo acoplado un efecto adicional que radica en su naturaleza de sustancia orgánica y, como tal, oxidable por el agua oxigenada. Esta creencia fué la que en un principio nos hizo esperar para el gluconato un mayor efecto estabilizante, consecuencia de la menor proporción en que actúa como estabilizante. Por lo que al gluconato respecta, lo mismo que para el caso de la manita, nos fué posible demostrar la existencia de tal proceso oxidante cuando, apoyándonos en los efectos recíprocos de aumento de solubilidad del gluconato o manita frente al perborato, elevamos la concentración de éstos hasta un 30 % de gluconato cálcico y un 24 % de perborato o un 20% de manita con un 8 % de perborato. Entonces el descenso en el contenido de oxígeno activo era casi vertical, pues en el primer caso desapareció totalmente a las 24 horas, y en el segundo a las 36 horas. En ambos ensayos, al añadir un ácido mineral sobre estas disoluciones se observó intensa efervescencia con desprendimiento de CO_2 , todo lo cual nos induce a creer que estamos ante un proceso de oxidación análogo a una degradación de Ruff (125) del estabilizante.

En resumen, las experiencias aquí resumidas, pese a circunstancias adicionales que se oponen a la total evidencia del hecho, confirman de un modo claro nuestra tesis inicial de que las soluciones de perborato conservan mejor su oxígeno activo cuando en ellas existe disuelta cantidad adecuada de una sustancia orgánica polihidroxilada capaz de activar la acidez bórica.

El hecho de que el complejo gluconobórico sea del tipo diol-bórico nos llevó a pensar que también en este caso la formación del complejo gluconobórico iría acompañada de una exaltación del poder rotatorio específico de modo análogo a como diversos autores comprobaron que sucedía para el caso de la combinación manito-bórica (126). De ser esto así tendríamos fundamento para establecer una polarimetría de los gluconatos y quizá también del ácido bórico y boratos. La determinación del ácido glucónico es un problema que actualmente adquirió gran trascendencia debido a la creciente importancia que éste ha adquirido en terapéutica como salificante general de los cationes biogénicos (127). Un

dictamen, por ejemplo, sobre el gluconato cálcico suele ser bastante inexacto, conforme demostraron P. Fleury y sus colaboradores (128) cuando, siguiendo ciertas normas oficiales (129), se sientan tan sólo en aquellos ensayos de pureza y en su contenido en calcio que se comprende que puede ser reproducido por diversas mezclas no siempre fáciles de reconocer.

Es de este modo como adquirieron particular importancia las técnicas para la determinación del ácido glucónico, entre las cuales merece destacarse la manganimetría en medio sulfúrico propuesta por V. Lucas (130) que tiene el inconveniente de ser afectada por la presencia de otras muchas combinaciones igualmente reductoras para el permanganato. Ello hace que Raurich y colaboradores (131), tras un detenido estudio de la permanganimetría del gluconato cálcico, concluyan que el método sólo es aceptable para concluir la pureza o no de un producto sólido. Análogas objeciones (132), además del de una técnica delicada y laboriosa y ser costoso de ejecución, alcanzan al método propuesto por Fleury y colaboradores (132), basado en la reducción del ácido peryódico a yódico y subsiguiente valoración del exceso del primero. Todo esto motivó que, posteriormente, J. Curtis y A. Wickstron (133) modificasen esta técnica en el sentido de inferir la cantidad de gluconato del aldehído fórmico originado en la oxidación y que, recogido por destilación, valoran por colorimetría con el ácido cromotrópico. Mas ni aún a pesar de la creciente complicación que ahora adquiere el método quedan eludidas muchas de aquellas interferencias, conforme puede deducirse de la lectura de la excelente memoria de G. Frederick Smith (134), en la que se demuestra que otras muchas sustancias que pueden coexistir con el gluconato (glicerina, fructosa, glucosa, manita, etc.) originan también formol al ser oxidadas por el ácido peryódico. En consecuencia, y puesto que los distintos métodos hasta hoy ensayados para la valoración del ácido glucónico no han conducido a ningún resultado práctico, está justificada la orientación que dimos a nuestros estudios con los cuales hemos realizado ya una publicación (135) y por eso aquí nos limitaremos a exponer los resultados más importantes que prestan armonía a este conjunto. En una serie de experiencias previas nos fué fácil comprobar que el poder rotatorio específico del gluconato cálcico que para el cristalizado con una molécula de agua es $[\alpha]_D = + 6,60^\circ$, resulta muy aumentado cuando está en presencia del ácido bórico o de boratos, y si aquel mismo pequeño valor del $[\alpha]_D$ inicial no permite concluir una polarimetría, tanto menos cuanto que a este pequeño valor de $[\alpha]_D$ se superpone la poca solubilidad del gluconato en el agua, pensamos que al modificarse ampliamente estas dos circunstancias cuando se opera en presencia del ácido bórico quizá pudiese encontrarse en ello el fundamento para una polarimetría. Las solu-

bilidades normales del gluconato cálcico y del ácido bórico se influyen recíprocamente y favorablemente, de suerte que en presencia el uno del otro pueden ser ampliamente aumentadas las respectivas concentraciones. Al efecto de conseguir la máxima actividad polarimétrica, comenzamos nuestros ensayos estableciendo la óptima concentración bórica que habría de permitir la máxima concentración en gluconato compatible con una buena observación polarimétrica. Esta concentración resultó ser de un 2,5 % de ácido bórico, y, entonces la capacidad rotatoria de la disolución es tal que dentro de amplios límites de concentración resulta para el gluconato $[\alpha]_D = + 26,7^\circ$.

La sensibilidad de esta polarimetría viene limitada, en primer término, por una serie de circunstancias que hacen variar aquella exaltación. Inconvenientes análogos no fueron, sin embargo, obstáculo para que diversos autores hubiesen propuesto polarimetrías más o menos afortunadas para el glucónico y más aún para el bórico, todas las cuales presentan el defecto común de tener que ser utilizadas en unas condiciones muy restringidas que no siempre resultan fáciles de reproducir con el problema. La diferencia esencial entre las distintas técnicas de este tipo radica en la naturaleza del activante empleado, bien sean sales de uranilo, conforme proponen Fisher-Bailey (136), o también el nitrato de bismuto, propuesto por F. de Carli (83), así como el molibdato amónico, propuesto primero por Bonnet-Clark (137), y estudiado posteriormente con más detenimiento para este proceso por Vintilescu y colaboradores (138); en todos los casos la activación parece lograrse por un proceso semejante estudiado por nosotros para el sistema glucónico-bórico. Como resultado de esta activación, el poder rotatorio inicial del gluconato cálcico resulta elevado, en presencia de las sales de uranilo, hasta $[\alpha]_D = + 55^\circ$, mientras que empleando el nitrato de bismuto, según la técnica de F. de Carli, el valor de $[\alpha]_D = + 93,70^\circ$, y, finalmente, en presencia de molibdato amónico, según la técnica de Vintilescu y colaboradores, este valor se convierte en $[\alpha]_D = + 226,67^\circ$. Debido a esta mayor activación conseguida por el método de Vintilescu y a que las condiciones del ensayo en concentración salina y ácida son las menos exageradas, se justifica que fuese ésta la técnica que adquirió mayor difusión entre todas, y que posteriormente L. Villanua (139) lo recomendase como método para inferir la riqueza de un gluconato cálcico. A pesar de ello, la lectura del trabajo de Vintilescu permite descubrir la gran variación que experimenta el valor $[\alpha]_D$ de la combinación gluconico-bórico cuando se altera alguna de las condiciones del ensayo; confirma el hecho de que este proceso es aleatorio de muchas circunstancias el que con posterioridad Buogo y Radogna (140) describen una polarimetría en la que obtienen buenos resultados, no obstante hacer intervenir en

los cálculos el valor de $[\alpha]_D = + 272^\circ$, en lugar del $[\alpha]_D = + 226,67^\circ$ utilizado por Vintilesco.

Todo esto nos hizo dudar sobre la precisión del método de Vintilesco. En realidad la diferencia inicial entre la sensibilidad de este método y nuestra polarimetría no es tan grande como pudiera inferirse con sólo considerar el valor de ambas constantes ($226,6^\circ$ contra $26,7$). No se olvide que la técnica de Vintilesco exige operar con concentraciones inferiores al 4 % en gluconato, mientras que nosotros operamos hasta con un 20 %, con lo cual nuestros errores de observación repercuten menos en los resultados.

En honor a la brevedad, prescindimos de traer aquí la larga serie de resultados obtenidos por nosotros con el método de Vintilesco, en la cual figura un fuerte porcentaje de resultados con errores que con frecuencia alcanzan al 50 %.

El breve estudio que precede sobre la polarimetría del gluconato, así como los ensayos por nosotros realizados sobre el sistema glucónico-bórico, puso a nuestro alcance conocimientos necesarios para establecer una nueva polarimetría cuyos detalles, caso de requerirlo el problema, incluso pueden ser fácilmente modificados a tenor de las circunstancias, con la ventaja de que su ejecución es sumamente sencilla y de no exigir ningún reactivo especial. La técnica que proponemos se reduce a pesar lo más exactamente posible una cantidad tal de producto sólido que sea suficiente para proporcionar el volumen necesario de solución equivalente a un 5 hasta un 20 % (lo mejor un 15 %) en gluconato cálcico. Sobre este producto depositado en un vaso se vierte el agua necesaria, así como el ácido bórico (pesado con exactitud del centígramo) suficiente para que resulte a una concentración del 2,5 %, se calienta hasta total dilución y, después de enfriar y restablecer el volumen, se procede a la observación polarimétrica en tubo de dos decímetros. El valor de esta lectura multiplicado por 1,872 da el contenido en gluconato por ciento de disolución. Cuando en lugar de productos sólidos se trata de disoluciones, basta, después de comprobar su neutralidad, añadir el 2,5 % de ácido bórico y calentar para disolver. De ordinario, el pequeño incremento de volumen que produce esta adición viene compensando por las pérdidas por evaporación pero en cualquier caso es fácil restituir al volumen inicial.

Los números que aparecen en la tabla XXVII dan idea de la sensibilidad del método.

TABLA XXVII

Al estado sólido	Grs. de gluconato cálcico puesto Disolución riqueza %	Desviación	Grs. de gluconato cálcico encontrado	Diferencia en grs.	Error %
19,3443	—	10° 12'	19,0944	- 0,250	-1,3
16,7364	—	8° 50'	16,5398	-0,197	-1,2
15,5998	—	8° 18'	15,5376	-0,062	-0,4
15,5088	—	8° 18'	15,5376	+0,029	+0,2
13,6966	—	7° 14'	13,5346	-0,162	-1,1
9,7476	—	5° 15'	9,8480	+0,080	+0,8
8,5776	—	4° 30'	8,4240	-0,154	-1,8
5,5419	—	2° 56'	5,5850	+0,043	+0,8
3,7696	—	2° 2'	3,7714	+0,002	+0,05
—	13,8547	7° 18'	13,6656	-0,189	-1,3
—	9,5704	5° —'	9,3600	-0,210	-2,2
—	8,3128	4° 20'	8,3058	-0,007	-0,1
—	4,2888	2° 14'	4,2120	-0,077	-1,8
—	2,7709	1° 28'	2,7518	-0,019	-0,7
—	2,1444	1° 8'	2,1150	-0,039	-1,8
—	1,3001	0° 40'	1,2542	-0,046	-4,2

Fácilmente se comprende que el método deja de ser directamente aplicable cuando con el gluconato coexisten otras sustancias ópticamente activas (jarabes, grajeas, granulados, etc.), en todo caso, y habida cuenta que nosotros hemos podido comprobar que la exaltación del poder rotatorio que el bórico motiva sobre el gluconato no afecta a ninguno de los hidratos de carbono que frecuentemente se le conocían (sacarosa, lactosa, glucosa, almidón, etc.), aun en su presencia puede inferirse el contenido en gluconato de la alteración del poder rotatorio subsiguiente a la adición de bórico, el cual pasa de $[\alpha]_D = + 6,60^\circ$ a $[\alpha]_D = + 26,70^\circ$. Bastará según esto, multiplicar por 2,487 la diferencia entre la desviación inicial del líquido y la que manifiesta después de añadirle el 2,5 % de bórico, para obtener el contenido en gluconato con una exactitud del orden de la que se produce en la tabla XXVIII.

TABLA XXVIII

% gluconato cálcico en la disolución	Desviación antes de añadir BO_3H_3 (*)	Desviación después de añadir 2,5 % BO_3H_3	Gluconato cálcico % encontrado	Diferencia en gluconato cálcico %
17,6438	9° 42'	16° 42'	17,4050	-0,235
16,9762	5° 30'	12° 24'	17,0693	+0,084
15,1100	8° 14'	14° 20'	15,1707	+0,060
11,0628	8° 58'	13° 38'	11,1915	+0,129
10,5500	12° 30'	16° 54'	10,9428	+0,393
10,8160	8° 2'	12° 30'	11,0174	-0,201

(*) Estas desviaciones corresponden a la inicial de la disolución conteniendo glucosa o sacarosa además de gluconato cálcico.

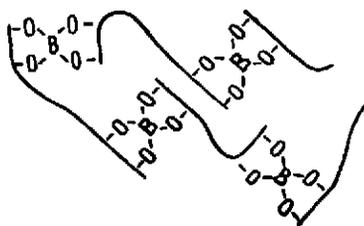
Puesto que el sistema glucónico + bórico \rightleftharpoons gluconobórico permite la polarimetría del glucónico conforme acabamos de establecer, parecía correcto pensar que, invirtiendo convenientemente los términos del problema, resultaría posible una polarimetría para el bórico.

En la revisión bibliográfica de este aspecto de la cuestión creímos encontrar un cierto precedente, por otra parte bastante empírico y suscito, en un trabajo de Landolt (141) en el que se propone una polarimetría para el ácido bórico basada en que al añadirle sobre una solución de ácido tartárico imprime a ésta un fuerte incremento en su actividad polarimétrica. El planteamiento del problema en estos términos no es exactamente una situación recíproca de la polarimetría del activante (glucónico, en nuestro caso) por cuanto que tratándose de determinar el bórico, el componente en exceso suma su efecto polarimétrico a los de la combinación resultante.

Por otra parte, la necesidad de reducir la concentración de gluconato a límites compatibles con una buena observación polarimétrica obliga a operar con concentraciones pequeñas de bórico (menores del 2 % para una solución al 20 % de gluconato). Estas circunstancias restringen mucho la generalización de este segundo aspecto de nuestro estudio, en el cual, no obstante, es indudable que exista el germen para una posible polarimetría del ácido bórico que podría tener interés circunstancial.

Ningún investigador discreto por completo que sea su estudio sobre un determinado tema científico puede pretender haber agotado con él las posibles consecuencias que se derivan del hecho esencial que se considera. Por eso y ante la necesidad de poner límite prudencial a este trabajo trataremos a continuación de otro aspecto con el que haremos punto final, de momento, a este estudio que pensamos continuar en publicaciones posteriores.

En general, todos los hechos por primera vez aquí considerados tienen como origen la tendencia del átomo de boro a completar su octete, lo cual, en presencia de moléculas orgánicas con grupos diol contiguos, es causa de soldadura entre estas dos moléculas a través de una unión tipo borospirano.



En el caso de que la molécula orgánica contenga dos de aquellos grupos se comprende que tales puentes o soldaduras repitiéndose en sucesiones de moléculas terminan por motivar concatenaciones que originan algo así como un polímero de estructura boroespirano que podría llegar a dimensiones macromoleculares. Esta es, teóricamente, la situación inicial del gluconato cálcico pues si bien es cierto que el grupo quelato del gluconico radica preferentemente a nivel de los átomos de carbono cuarto y quinto, considerada la molécula de gluconato cálcico, en ella existen dos de aquellas posibilidades procedentes una de cada uno de los radicales gluconicos. El carácter iónico del gluconato cálcico haría sin embargo que la continuidad de la unión resultase interrumpida a nivel de los iones Ca^{++} , pero como este carácter iónico es débil, particularmente en disoluciones concentradas, es aquí donde dicen notarse mejor el efecto que comentamos. De esta forma se explica que al estudiar la solubilidad recíproca bórico/gluconato alcanzado un cierto límite en la concentración aparecen disoluciones de una gran viscosidad, comparable a la de la miel, y perfectamente hialinas.

Procesos análogos de aumento de viscosidad motivado por la formación de complejos diol-bóricos fueron estudiados por Denell y colaboradores (13) si bien que estos investigadores operan con polioxicombinaciones de alto peso molecular con lo cual los aumentos de viscosidad, subsiguientes a la formación del complejo diol-bórico, son tan enérgicos que con frecuencia se alcanza la gelificación de las disoluciones. Este hecho pudimos comprobarlo nosotros cuando observamos que disoluciones de agar (al 10 %), de goma arábiga (al 20%), de tragacanto (al 4 %) o de algarrobo (al 1 %) (142), productos todos ellos que en su molécula contiene varios grupos diol son gelificados después de poco tiempo de añadirle bórax. Habida cuenta que la formación del complejo didiol-bórico es dificultada por la acidez se explica que en ningún caso se consiga la gelificación con ácido bórico y, conforme demostró Denell (40) y nosotros comprobamos, es precisa la adición de bórax o boratos. Sin embargo, lo que ya no era conforme con nuestra visión del proceso es que, como dicen Denell y Neukon (13), la gelificación no vaya asociada con la exaltación del carácter ácido. Lo que debe suceder es que la acidificación además de ser muy débil vendría enmascarada por el efecto tampón y alcalinizante del exceso de bórax añadido. La siguiente tabla, en la cual la adición de bórax sobre una solución de goma arábiga se realizó muy lentamente pone de relieve que las primeras fases de la reacción van acompañadas de un desplazamiento hacia la acidez que pronto resulta anulado por el mismo exceso de reactivo añadido.

TABLA XXIX

25 cc solución goma arábica al 33 %, neutralizada a pH=7,07	cc. bórax	pH
	0,01n	
	0,1	7,12
	0,2	7,09
	0,5	7,09
	1,0	6,97
	1,5	7,05
	2,0	7,18
	3,0	7,23
	5,0	7,53
	7,0	7,63
	10,0	7,80

Más significativo a este mismo respecto es el siguiente ensayo en el cual 20 c c de una solución de bórax aproximadamente al 8 %, titulados a la heliantina gastaron 6,43 c c CIH n. Por otra parte se preparó una solución de goma arábica al 15 % y titulados 20 c c de esta solución frente al mismo indicador gastaron 0,17 c c NaOH n. Realizamos seguidamente una última experiencia consistente en titular de igual manera la mezcla de 20 c c de cada una de las disoluciones anteriores en lo cual parecía lógico esperar un consumo de 6,26 c c CIH n y sin embargo al efectuar la titulación bastó añadir 4,90 c c CIH n. Ensayos análogos se repitieron varias veces y siempre con iguales resultados que contra la opinión de Denell y Neukon, indican la producción de ácido en el curso de la gelificación.

Nos hemos detenido un poco en el estudio del proceso gelificante de soluciones de gomas y mucilagos por el bórax, que pudiera juzgarse al margen de nuestro tema no tan sólo por encajarlo dentro de la visión general de las reacciones diol-bóricas, sino también porque durante algún tiempo creímos encontrar en éste fundamento para poder calcular o al menos ordenar la distinta labilidad de los complejos diol-bórico. Para ello pensábamos recurrir a la propiedad de los complejos bórax-polioxi-combinaciones de disminuir fuertemente de viscosidad cuando se le añade un diol con mayor afinidad para el boro que en general con los de bajo peso molecular. Esta particularidad fué comprobada por nosotros para el caso del gluconato cálcico frente a los geles de goma y se debe a que siendo más robusto el complejo boro-gluconico sustrae el boro a la traza de la macromolécula que de este modo al despolimerizarse sufre una fluidificación. Pensábamos que operando con una misma solución viscosa las disminuciones de viscosidad motivadas por adiciones equimoleculares de gluconato, manita, glucosa, etc., habrían de ser diferentes y podrían servir de índice de afinidad bórico-diol y en definitiva de la estabilidad de esta combinaciones. A la realización de esta idea consa-

gramos muchas jornadas de trabajo y aún cuando pudimos observar muchos hechos curiosos, nada resolvimos sobre nuestro objeto. La razón principal radica en la necesidad de tener que operar en soluciones fuertemente viscosas donde la reacción transcurre muy lentamente y en las que las medidas de viscosidad, ya fuese por el carácter tixotrópico (143) de estos líquidos o bien porque los cambios de pH que lleva consigo la adición de diol, conducen a resultados que difícilmente se prestan a una sistemática racional.

Conclusiones

1.^a—Se considera la formación del complejo glucono-bórico y se demuestra que es del tipo diol-bórico.

2.^a—Por primera vez en la bibliografía, se precisan detalladamente las condiciones peculiares para la formación del complejo por reacción entre el ácido bórico y el gluconato cálcico. Se demuestra en este estudio que, por diversas razones, resultan inadecuadas las distintas técnicas que en el caso de otros complejos diol-bóricos proporcionaron resultados aceptables sobre su estructura.

3.^a—Se determina la solubilidad del gluconato en soluciones de ácido bórico y su recíproca del ácido bórico en soluciones de gluconato.

4.^a—Se propone una nueva volumetría para el ácido bórico y boratos que aventaja a la clásica de la glicerina y es comparable a la que emplea manita, con la ventaja de una mayor economía.

5.^a—Se propone el empleo de bórax como sustancia tipo de volumetrías con la ventaja de que a él pueden referirse tanto los ácidos (en presencia de haliantina) como los álcalis (en presencia de fenolftaleína y gluconato cálcico).

6.^a—Se hace una crítica del método de Schäfer de valoración del bórico mediante activación con sales cálcicas y, apoyándose en hechos experimentales, se concluye una teoría del proceso más congruente que la de aquel autor.

7.^a—Se hace un estudio detallado de la técnica de separación del bórico al estado de éster metil-bórico señalando, por vez primera, multitud de circunstancias que restan precisión a este método de separación cuantitativa. En la mayor parte de los casos, se consigue eliminar aquellas causas de error.

8.^a—Se demuestra que los llamados «vidrios neutros», de uso tan extendido en los laboratorios, son motivo de contaminación bórica para el contenido que encierran, cuando éste es una disolución de alguna de las muchas sustancias formadoras del complejo diol-bórico.

9.^a—La contaminación bórica que ocasionan los «vidrios neutros» es causa de profundas alteraciones en las propiedades del líquido que encierran. En algunos casos se aclaran así hechos aparentemente insólitos que, hasta ahora, no habían encontrado explicación satisfactoria.

10.^a—Se estudia la contaminación bórica para los distintos vidrios encontrando valores diferentes según la clase de vidrio y circunstancias del ensayo, con resultados en perfecta concordancia con nuestra teoría del proceso.

11.^a—Basándose en la formación del complejo glucono-bórico se establece un método para la estabilización de la capacidad oxidante de las disoluciones de perboratos alcalinos.

12.^a—Con el mismo fundamento se llega a establecer una polarimetría para los gluconatos.

13.^a—Se consideran los cambios de viscosidad que lleva consigo la formación del complejo diol-bórico y por analogía con lo observado para el caso del gluconato, se aclaran los procesos que origina la gelificación de soluciones gomosas o mucilaginosas mediante adición de bórax.

BIBLIOGRAFIA

- (1) J. ALBAREDA.—«Los oligoelementos en Geología y Biología». Discurso de ingreso en la R. Ac. Medicina Madrid (1952).
- (2) T. SCHNÜCKER.—«Naturwiss.», 20, 839 (1932).
- (3) W. OTTING.—«Angew. Chem.», 64, 670 (1952).
- (4) E. SHÜTZ.—«Brilh. Abst.», X (1953).
- (5) R. KUHN.—«Wien. Chem. Ztg.», 46, 1 (1943).
- (6) R. BRAUDENBURG.—«Physopathol. Ztschrft», 3, 499 (1931).
- (7) F. S. JOHNSTON.—«Soil Science», 26, 173 (1928).
- (8) W. OTTING.—«Ztschrft f. Pflanzenernähr. Dung Bod.», 55, 235 (1951)
- (9) J. ZITTEL.—«J. Biol. chem.», 167, 297 (1947).
- (10) J. B. SUMMER y G. F. SOMERS.—«Chem. and Meth. of Enzym.», pág. 158 (N. Y. 1947).
- (11) M. S. MOHANSES y D. M. GREENBERG.—«Arch. Biochem.», 8, 349 (1949).
- (12) W. E. MILITZER.—«J. Biol. Chem.», 158, 247 (1945).
- (13) H. DOUBL y H. NEUKON.—«Die Makromol. Chem.», 3, 13 (1949).
- (14) M. HOVAK y W. I. TAYLOR.—«Journ. Amer. Pharm. Assoc. (Scienc. Edt.)», 40, 428 (1951) y F. GAUJOLLE.—«Produits Pharm.», 6, 117 (1951).
- (15) E. M. TRAUTNER y M. MOSSER.—«Pharm. Ztbl.», 9, 373 (1953).
- (16) W. AWE.—«Lehrb. d. Chem. f. Pharm.», (Stuttgart, 1952).
- (17) H. REH.—«Pharm. Ztg.», 87, 928 (1951) y G. GREILING.—«Pharm. Ind.», 12, 268 (1950).
- (18) C. E. CLEMENT.—«Journ. Amer. Pharm. Assoc. (Pract. Edit.)», 9, 408 (1953).
- (19) C. E. CLEMENT.—«Journ. Amer. Pharm. Assoc. (Pract. Edit.)», 14, 628 (1953) y Dr. F. J. W.—«Produits Pharm.», 9, 604 (1954).
- (20) K. E. M. ZINK.—«Angew. Radiaktiv», pág. 67 (Berlín, 1952) y J. HILLER y A. JAKOB.—«Die Radio Isotope», pág. 137 (Berlín, 1952).
- (21) V. DIMBLELY.—«The Journ. Pharm. and Pharmacol.», 5, 969 (1953).
- (22) E. VINCKE.—«Chem. Ztg.», 57, 695 (1933) y también tabla 3.^a de cita, 21.
- (23) T. MOELLER.—«Inorg. Chem. advanced Textbook» (Lond. 1952) y N. V. SIDGWICK.—«The Chem. Elem. and their Comp.», vol. I, págs. 334 y sigts. (Oxford, 1950).
- (24) O. T. MOELLER.—(Oper. cit.), pág. 800.
- (25) O. N. V. SIDGWICK.—(Oper. cit.), pág. 398.
- (26) F. H. HERMANS.—«Ztschrft. f. anorg. Chem.», 142, 83 (1925).
- (27) N. S. POLCUCKTOY, M. P. NIKOUERA y J. M. KORINANI, F. R. SHEYANOVA.—«Chim. Anal.», 35, 139/143 (1953).
- (28) HELBERT TAYLOR y J. STEWART.—«The Biochem. Journ.», 32, 76 (1938).
- (29) H. SCHAFFER.—«Ztschrft. f. anorg. Chem.», 250, 80/96 (1942).
- (30) H. SCHAFFER.—«Ztschrft. f. anorg. Chem.», 259, 86/255 (1949).
- (31) J. A. GAUTIER y P. PIGNARD.—«Mikrochem.», 36/37, 794 (1949).
- (32) H. SCHAFFER.—«Angew. Chem.», 60, 73 (1948).
- (33) F. AGENO y E. VALLS.—«Gaz. Chim. Ital.», 43, 163 (1913).
- (34) J. J. FOX y A. J. HOFFMEISTER.—«Journ. Chem. Soc.», 49, 1075 (1944).
- (35) V. T. MOELLER.—(Op. cit.), pág. 277 y G. CHARLOT.—«Theor. nouv. d' Anal. Qual.», París, 1946.
- (36) M. SCHÜLCK y G. VASTAGE.—«Ztschrft. f. anal. Chem.», 84, 167 (1931).
- (37) M. G. MELLOU y V. I. MORRIS.—«Ind. Eng. Chem.», 123, 16 (1924).



- (38) En su preparación seguimos la técnica aconsejada para estos fines por H. SCHAFER y A. SIEVERTS.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 121, 161 (1941).
- (39) W. SCHLUBCK y E. BERGMAN.—«Trat. Quím. Org.», II, pág. 702 (Madrid, 1940).
- (40) H. DRUMI, H. NEUKON y F. WEBER.—«Quart. Jour. Pharm. and Pharmacol», 21, 431 (1938).
- (41) H. SCHNEIDER.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 135, 191 (1952).
- (42) YOFIRO TSUZUKI.—«Chem. Ztbl.», 3198 (1941).
- (43) H. SCHAFER.—«Ztschr. f. anorg. Chem.», 247, 96 (1941).
- (44) E. MISLOWITZER.—«Die. Best. der H' in Flüssigk» y G. LEHMANN.—«Die [H'] Messung», (1942).
- (45) G. CHARLOF y D. BEZIER.—«Method. moder. d'anal. quant. miner. (1949).
- (46) F. J. PRESCOTT, J. K. SHAW, J. F. BILILE.—«Ind. Eng. Chem.», 45, 338 (1953).
- (47) H. SCHAFER y A. SIENERTS.—«Ztschr. f. anorg. Chem.», 246, 149 (1941).
- (48) R. HEINZ.—«Angew. Chem.», 61, 256 (1949).
- (49) C. L. MELTRETHER, B. H. ALEXANDER y C. E. RIST.—«Ind. Eng. Chem.», 45, 2782 (1953).
- (50) M. F. CARLI.—por «Jour. Pharm. et Chim.», 19, 176 (1934).
- (51) Deducido de «Gmelin's Handb. d. Anorg. Chem.», sist. n.º 13, pág. 78, 1926.
- (52) J. GLEZ. CARRERÓ y O. GARBALLIDO.—«Anal. R. Soc. Esp. Fis. y Quím.», 45, 1259 (1949).
- (53) J. GLEZ. CARRERÓ.—«Farmacia Nueva», 64, 287 (1942).
- (54) LE ROY, S. WEALBERBY y N. H. CHESNY.—«Ind. Eng. Chem.», 18, 820 (1929).
- (55) U. S. «Pharmacopea», XIII, pág. 83 (1947).
- (56) H. JACKSON y R. E. BAILEY.—«The Analyst.», 79, 785 (1954).
- (57) I. M. KOLTROFF.—«Volum. Anal.», t. II, pág. 87 (N. Y. Lond., 1947).
- (58) KOLTROFF y SANDELL.—«Testbook. Quant. Inorg. Anal.», (N. Y., 1948) y F. BURRIEL, J. RAMÍREZ y R. ESCOBAR.—«Anal. R. Soc. Esp. Fis. y Quím.», 50-B, 365 (1954).
- (59) I. M. KOLTROFF.—«Ztschr. f. Anal. Chem.», 60, 456 (1921).
- (60) AUERBACH.—«Ztschr. f. anorg. Chem.», 37, 353 (1903).
- (61) M. BRITZINGER.—«Ztschr. f. anorg. Chem.», 121, 222 (1935).
- (62) J. GLEZ. CARRERÓ.—«Rev. Zeltia», 3, 7 (1955).
- (63) J. A. GAUHER y P. PIGNARD.—«Compt. Rend.», 235, 242 (1952).
- (64) N. RELEGISANN.—«Rec. Trav. Inst. Rech. Struct. Nat.», 2, 27 (1953).
- (65) E. EPELTANER y G. JANGG.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 133, 18 (1953).
- (66) J. R. MARTÍN y J. R. HAYES.—«Anal. Chem.», 24, 182 (1952).
- (67) P. VON POLHEIM.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 137, 9 (1952).
- (68) E. SCHULECK y G. VASTAGE.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 87, 165 (1932).
- (69) H. BILTZ y W. BILTZ.—«Ausführ. quant. Anal.», 2.ª ed., pág. 393 (1937).
- (70) E. SCHULECK y O. SZAKACS.—«Ztschr. f. anal. Chem.», 137, 5 (1952).
- (71) W. D. TREADWELL.—«Tabell. u. Verschr. f. quant. anal.», pág. 174 (Vien. 1938).
- (72) U. N. V. SIDGWICK.—(Op. cit.), pág. 385 (vol. I).
- (73) E. VINCKE.—«Chem. Ztg.», 57, 695 (1933).
- (74) v. p. ej. Catálogo «Corning Glass Works», n.º NLP 31, pág. 170 (N. Y., 1951).
- (75) v. p. ej. F. FEIGL.—«Qual. Anal.», 3.ª ed., págs. 340/489 (1938) y «The B. D. II. Book of org. Reag.», pág. 112 (1949).
- (76) KIRK-OTENER.—«Encyclop. of Chem. Technology», (VII), 175 (1951) y J. G. PHILLIPS.—«Glass: The miracle maker», (N. Y., 1947).
- (77) A. L. LAVOISIER.—(Mém. Acad. Scienc.», 73, 90 (1770).
- (78) U. CAZZANI.—«Ipodermoterapia», pág. 79 (Hilan, 1939).
- (79) H. BERRY.—«The Journ. Pharm. and Pharmacol.», 5, 1008 (1953).
- (80) C. STICH.—«Pharm. Ztbl.», 91, 465, (1952) y J. DELTOMBER.—«Jour. Pharm. Belg.», 7, 490 (1952).
- (81) R. CHRISTIANSEN.—«Med. fra Nork Farm. Selsp.», 15, 95/149 (1953).
- (82) R. EDER, J. BÜCHI, H. FLUK y N. KASSERMAN.—«Koment. z. Ph. H.», V.ª ed. (Zurich, 1947) y J. VELCKERINGER.—«Anal. Pharm. Franc.», 6, 54 (1948).
- (83) M. F. DE CARBI.—«Annali di Chim. Appli.», 21, 465 (1931).
- (84) B. MARCH, L. O. SOMMER y E. F. MOORE.—«Journ. Amer. Pharm. Assoc.» (Scient. Edit.), 41, 367, (1952).
- (85) M. SCHIRM.—«Arch. Pharm. and Ber. Deusch. Pharm. Ges.», 24, 98 (1954).
- (86) W. MEYER.—«Pharm. Ztbl.», 86, 297/324 (1947).
- (87) H. SEGRIST.—«Pharm. Act. Helv.», 24, 430 (1949).
- (88) U. S. Ph., XIV, 1.º supl. 1950.
- (89) M. A. PANZANI.—«Journ. Pharm. et Chim.», 2 24 (1934) y BURGIN.—«Schweiz Apoll. Ztg.», 84, 305 (1946).

- (90) H. WILL.—«Neues. Man. f. Prakt. Pharm.» (1953).
- (91) C. AURISICCHO.—«Bol. chim. farm.», 73, 631 (1932).
- (92) E. MERCK.—«Pharm. Ztg.», 766 (1935).
- (93) Chem. Ztrblt., 2, 913 (1940).
- (94) R. DI BACCO.—«Schweiz. Apoth. Ztg.», 90, 19 (1952).
- (95) S. B. SENGUPTA y B. P. ROY.—«The Pharm. Jour.», 163, (1949).
- (96) R. KLOCKMANN y B. SCHRÖDER.—«Pharm. Ztrblt.», 80, 297 (1948).
- (97) C. J. BLOCK.—«Pharm. Weekbl.», 72, 890 (1935).
- (98) F. FRIEDRICH.—«Das Glas in chem. Lab.», pág. 9 (2.ª ed.) (1954).
- (99) F. E. RODRÍGUEZ.—«Archiv. de Farm. y Bioquím.», 2, 159 (1945).
- (100) L. SILVEMAN y K. TREGO.—«Anal. Chem.», 8, 1265 (1953).
- (101) W. T. SIBLE, E. TRUOG y K. BERGER.—«Anal. Chem.», 26, 418 (1954).
- (102) HOUBEN-WEYL.—«Met. org. Chem.», t. II, pág. 205, 4.ª ed. (1953).
- (103) M. K. CARRON y R. E. STEVENS.—«Anal. Chem.», 25, 1782 (1953).
- (104) A. MORETTE.—«Products. Pharm.», 9, 709 (1954).
- (105) MELIKOFF y PISCARJEWSEK.—«Ber. deut. Chem. Gess.», 31, 678 (1898).
- (106) F. FÜSTER.—«Ztschr. f. angew. Chem.», 34, 364 (1921).
- (107) LE BLANC y SELLMANN.—«Ztschr. f. Elektroch.», 29, 198 (1923) y v. también H. MENZEL.—«Ztschr. anorg. Chem.», 164, 193 (1927).
- (108) «Farmac. Esp.», IX, pág. 744 (1954).
- (109) L. DE LA MACORRA.—«Medicamenta» (cd. Farm.), 1, 169 (1949).
- (110) R. MITEAU.—«Chim. Ind.», 63, 138 (1950).
- (111) E. S. SHAULEY y F. P. CURENSPAN.—«Ind. Eng. Chem.», 39, 1536 (1947).
- (112) W. MACHU.—«Das Wasserstoffperoxyd», pág. 187 (1937).
- (113) F. LEBEAU y C. COURTOIS.—«Traité. d. Pharm. Chim.», t. I, pág. 148 (1946).
- (114) M. V. BAKOW.—«Chim. Ind.», 28, 785 (1932).
- (115) J. H. VAN DER MEULEN.—«Rec. Trav. Pays Bas», 58, 553 (1939).
- (116) C. E. HUCKABA y F. G. HUYES.—«The Analyst.», 74, 373 (1949).
- (117) E. ALLAN, BROW y HAROLD.—«Jour. Amer. Pharm. Assoc.», 86, 304 (1946).
- (118) I. M. KOLTHOFF.—«Die. Massanal.», t. II, pág. 412 (1931).
- (119) E. RUPP.—«Arch. Farm. and. Ber. deuts. Pharm. Ges.», 272, 57 (1934).
- (120) W. MACHU.—(Op. cit.), pág. 188.
- (121) E. A. BROWN, W. B. KRALDE, R. I. SKINPFINGTON y G. A. GRIKSHANK.—«Jour. Amer. Pharm. Assoc.», 37, 34 (1948).
- (122) por ION.—6, 374 (1946).
- (123) CASTRO RAMOS.—«Rev. Cienc. Aplic.», 4, 19 (1950).
- (124) G. CENTRY y L. G. SHERRINGTON.—«The Analyst.», 75, 17 (1950).
- (125) C. TORRES.—«Trat. Quím. Org.», pág. 313 (1945).
- (126) v. p. ej. BEILSTEIN, 4.ª ed., t. I.—Sist. n.º 59.
- (127) «Schweiz. Apoth. Ztg.», 89, 257 (1951).
- (128) FLEURY, J. COURTOIS y A. WICKSTROW.—«Anal. Pharm. Franc.», 6, 338 (1948).
- (129) «Farmac. Esp.», IX, pág. 283 (1954).
- (130) V. LUCAS.—«Chim. Ind.», 36, 966 (1936).
- (131) F. E. RAURICH, F. HERNÁNDEZ y M. CASTILLO.—«Anal. R. Soc. Esp. de Fis. y Quím.», 45, 1277 (1949).
- (132) P. FLEURY y G. BON-BERMETOTE.—«Journ. Farm. Chem.», 23, 85, (1936).
- (133) J. COURTOIS y A. WICKSTROW.—«Anal. Pharm. Franc.», 7, 288 (1949).
- (134) G. F. SMITH.—«Anal. app. of. Periodic. aci.» (1950).
- (135) J. GONZÁLEZ CARRERÓ.—«Anal. R. Soc. Esp. de Fis. y Quím.», 48, 288 (1952).
- (136) FISHER-BAILEY.—«Jour. Assoc. of. Agric. Chem.», 15, 461 (1932).
- (137) T. A. BENNET-CLARK.—«Biochem. Jour.», 28, 45 (1934).
- (138) I. VINTILESCO, C. N. JONESCU y N. STAUDIU.—«Journ. Pharm. Chim.», 28, 283 (1938).
- (139) L. VILLANURVA FUNGARINO.—«El Monitor Farm.», 55, 1 (1949).
- (140) G. BUOGA y L. RABOGNA.—«Boll. chim. Farmacol.», 86, 2 (1949).
- (141) H. LANDOLT.—«Ber. deut. chem. Ges.», 21, 191 (1888).
- (142) J. IGLESIAS.—«Anal. R. Soc. Esp. de Fis. y Quím.», 33, 114 (1935) y F. SMITH.—«Journ. Amer. chem. Soc.», 70, 3249 (1948).
- (143) G. MARTÍN GUZMÁN.—«Rev. Cienc. Aplic.», 4, 29 (1950).