

## DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA FARMACEUTICA

### APROXIMACION AL CALCULO DE LAS CONSTANTES DE DISOCIACION DE ACIDOS AMINOTRICARBOXILICOS: DETERMINACION DE LOS VALORES DE $pK_a$ DEL ACIDO NITRILOTRIPROPIONICO

M. T. Fernández Martínez, J. M.<sup>a</sup> González Pérez, S. González García y J. Niclós Gutiérrez

#### RECTIFICACION

En el tomo XXVII, Núm. 3, págs. 271-281 de *Ars Pharmaceutica* se publicó el artículo *Aproximación al cálculo de las constantes de disociación de ácidos aminotricarboxílicos: Determinación de los valores de  $pK_a$  del ácido nitrilotripropiónico* sin las oportunas correcciones de las pruebas de imprenta, por lo que, a continuación, se reproduce el referido artículo corregido atendiendo a las advertencias señaladas por sus autores.

#### RESUMEN

Se propone una aproximación para el cálculo de los valores de  $pK_a$  de ácidos aminotricarboxílicos, por la que  $pK_0$ ,  $pK_1$  y  $pK_2$  se determinan por tratamiento de mínimos cuadrados y, después,  $pK_3$  se obtiene algebraicamente. Se ilustra la utilidad de esta aproximación por su aplicación al cálculo de los  $pK_a$  del ácido nitrilotripropiónico.

#### SUMMARY

An approximation to evaluate the  $pK_a$  values of aminotricarboxylic acids is proposed. By least square treatments, the values of  $pK_0$ ,  $pK_1$  and  $pK_2$  are obtained; then,  $pK_3$  is found by algebraic calculations. The evaluations of  $pK_a$  of nitrilotripropionic acid is used to illustrate the utility of the above approximation.

## INTRODUCCION

La formación de la especie  $H_4A^+$  en medios ácidos puede afectar a la magnitud de los  $pK_a$  de ácidos aminotricarboxílicos ( $H_3A$ ), como el ácido nitrilotriacético,  $N(CH_2CO_2H)_3$  ( $H_3X$ , NTA), y sus análogos (1,2). Se ha estimado que en una disolución diluida ( $2 \times 10^{-3}M$ ) de ácido nitrilotripropiónico,  $N(CH_2CH_2CO_2H)_3$  ( $H_3A$ , NTP) existe un 20% de  $H_4A^+$  en equilibrio con  $H_3A$  (57%),  $H_2A^-$  (20%) y  $HA^{2-}$  (2%) (3,4), lo que nos llevó a considerar la posibilidad de determinar sus cuatro  $pK_a$  a partir de datos potenciométricos del ácido NTP. En estudios anteriores (5) el cálculo de  $pK_1$ ,  $pK_2$  y  $pK_3$  del NTP se hizo sin tener en cuenta la posible influencia del  $pK_0$  (6).

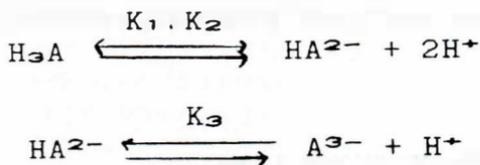
Este artículo aporta una aproximación para el cálculo de las constantes estequiométricas de disociación de sustancias como los ácidos aminotricarboxílicos (con  $K_0 > K_1 > K_2 > K_3$ , que permite ensayar la determinación de  $pK_0$ ,  $pK_1$  y  $pK_2$  por tratamiento de mínimos cuadrados de datos de sus valoraciones potenciométricas, obteniendo después el  $pK_3$  por cálculos algebraicos, descritos con anterioridad (1-4). La utilidad de la citada aproximación se ilustra por su aplicación al cálculo de los  $pK_a$  del ácido NTP.

## PARTE EXPERIMENTAL

*Valoraciones potenciométricas.*- Con objeto de hacer una primera estimación de los  $pK_a$ , se registraron las curvas potenciométricas de valoración del ácido NTP ( $2,354 \times 10^{-3}M$ ) y de su clorhidrato ( $2,97 \times 10^{-3}M$ ) frente a KOH (0,108 y 0,102M, respectivamente). Estas constantes se recalcularon, según se describe más adelante, con datos Potenciométricos de valoraciones de NTP ( $2,026 \times 10^{-3}M$  a  $15.^\circ$  y  $25.^\circ$  C,  $2,050 \times 10^{-3}M$  a  $35.^\circ$  y  $45.^\circ$  C) frente a KOH (0,102M). Todas las valoraciones se hicieron con disoluciones acuosas, exentas de  $CO_2$  y de fuerza iónica  $I = 0,1M(KNO_3)$ , en atmósfera inerte ( $N_2$ ) y con valorador automático Radiometer modelo RTS 622. El sistema potenciométrico se calibró por doble ajuste tampón (NBS) y, para los cálculos, se tomó  $pH = pH_{exp} - 0,04$  (7). Esta corrección es análoga a la establecida por IRVING y col. (1). La metodología experimental se ha descrito en otro lugar (6).

## CALCULOS

*Cálculo de  $pK_1$ ,  $pK_2$  y  $pK_3$  del NTP.* En una primera aproximación, el cálculo de los  $pK_a$  del NTP se hizo en base a los equilibrios:



por los métodos de BJERRUM (2) y de IRVING y col. (1), con datos potenciométricos del ácido obtenidos a 25.° C. El método de BJERRUM (*método I*) utiliza la función de protonación  $\bar{n} = f(\text{pH})$ , definida para  $\text{H}_3\text{A}$  por la ecuación (I):

$$\bar{n} = (3-a) - \frac{[\text{H}^+] - [\text{OH}^-]}{C_s} \quad (\text{I})$$

donde  $a$  es el grado de neutralización (Eq KOH/mol  $\text{H}_3\text{A}$ ) y  $C_s$  es la concentración molar total del ácido. El método supone que  $\text{pK}_1$ ,  $\text{pK}_2$  y  $\text{pK}_3$  son, respectivamente, el valor de pH para  $\bar{n} = 2,5$ ;  $1,5$  y  $0,5$ .

Para un ácido aminotricarboxílico, en que  $\text{K}_1 \gg \text{K}_2 \gg \text{K}_3$ , el método de IRVING y col. (*método II*) determina  $\text{pK}_1$  y  $\text{pK}_2$  por un tratamiento de mínimos cuadrados de la ecuación (II) que relaciona el grado medio de disociación,  $R$  y  $[\text{H}^+]$  con las constantes de disociación ( $\text{K}_1$  y  $\text{K}_2$ ) de un ácido diprótico:

$$R[\text{H}^+]^2 + (R-1)\text{K}_1[\text{H}^+] + (R-2)\text{K}_1\text{K}_2 = 0 \quad (\text{II})$$

$$R = \frac{a C_s + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]}{C_s} \quad (\text{III})$$

Según se demuestra en otro lugar (2,3), la ecuación (II) puede transformarse en

$$\frac{(1-R)[\text{H}^+]}{(R-2)} = \frac{R[\text{H}^+]^2}{(R-2)} \cdot \frac{1}{\text{K}_1} + \text{K}_2 \quad (\text{IV})$$

y en

$$\frac{(2-R)}{R[\text{H}^+]^2} = \frac{(R-1)}{R[\text{H}^+]} \cdot \frac{1}{\text{K}_2} + \frac{1}{\text{K}_1\text{K}_2} \quad (\text{V})$$

que son formas lineales de (II) y se ajustan por regresión lineal con el mayor número de  $N$  de pares de datos ( $\text{pH}_{\text{exp}}$ ,  $a$ ) uniformemente esparcidos en el intervalo de valoración  $0 \leq a \leq 2$ , tales que  $r^2 \rightarrow 1$ .  $\text{K}_1$  y  $\text{K}_2$  se obtienen como inversos de los pendientes de estas rectas de regresión. El valor de  $\text{pK}_3$  se obtiene, después, por cálculos algebraicos, como media aritmética de los valores de  $\text{pK}_3$  que resultan de aplicar, a cada punto del intervalo  $2 \leq a \leq 3$ , la ecuación

$$\text{K}_3 = \frac{R[\text{H}^+]^3 + (R-1)\text{K}_1[\text{H}^+]^2 + (R-2)\text{K}_1\text{K}_2[\text{H}^+]}{(3-R)\text{K}_1\text{K}_2} \quad (\text{VI})$$

Esta expresión se obtiene al despejar  $K_3$  en la ecuación general que relaciona  $R$  y  $[H^+]$  con las constantes  $K_a$  de un ácido triprótico.

I. *Cálculo algebraico del  $pK_0$  (método III).*

La especie catiónica  $H_4A^+$  puede considerarse, en primera aproximación, como un ácido triprótico (ya que  $K_0 \gg K_1 \gg K_2 \gg K_3$ ) cuya disociación se describe por la ecuación general

$$R'[H^+]^3 + (R'-1)K_0[H^+]^2 + (R'-2)K_0K_1[H^+] + (R'-3)K_0K_1K_2 = 0 \quad (VII)$$

donde  $R'$  es el número medio de protones disociados de  $H_4A^+$ . El valor del  $pK_0$  se puede obtener, entonces, como medida aritmética de los valores obtenidos con  $K_1$  y  $K_2$  del NTP, aplicando la ecuación (VIII)

$$K_0 = \frac{R'[H^+]^3}{(1-R')[H^+]^2 + (2-R')K_1[H^+] + (3-R')K_1K_2} \quad (VIII)$$

a datos potenciométricos del intervalo  $0 \leq \alpha \leq 1$  de la valoración del clorhidrato  $H_4ACl$ .

II. *Tratamiento de mínimos cuadrados para el cálculo de  $pK_0$ ,  $pK_1$  y  $pK_2$  con datos de valoración potenciométrica del ácido  $H_3A$  (tal que  $K_0 \gg K_1 \gg K_2 \gg K_3$ ).*

La aproximación que se propone (método IV) para el cálculo de los  $pK_a$  de un ácido  $H_3A$  (con  $K_0 \gg K_2 \gg K_3$ ) que puede formar una especie  $H_4A^+$  (con  $K_0 \gg K_1$ , implica la determinación inicial de  $pK_1$  y  $pK_2$  (ignorando  $pH_0$ ), seguida del cálculo del  $pK_0$  y del reajuste del  $pK_1$  con el valor de  $pK_2$  previamente obtenido. En estos cálculos se prescinde de la última disociación (siendo  $pK_3 - pK_2 \gg 4$ ) y  $pK_3$  se estima algebraicamente, según se ha descrito en el apartado anterior.

a) *Cálculo de  $K_0$  y  $K_1$  en función de  $K_2$ .* El número medio  $R'$  de protones disociados de  $H_4A^+$  está relacionado con el grado de disociación  $R$  de  $H_3A$  por  $(R+1) = R'$ , por lo que la ecuación general para las tres primeras disociaciones solapadas de  $H_4A^+$  se escribe como

$$(R+1)[H^+]^3 + RK_0[H^+]^2 + (R-1)K_0K_1[H^+] + (R-2)K_0K_1K_2 = 0 \quad (IX)$$

de donde se deducen las ecuaciones (X), (XI) y (XII):

$$(R+1)[H^+]^3 + RK_0[H^+]^2 + K_0K_1[(R-1)[H^+] + (R-2)K_2] = 0 \quad (X)$$

$$\frac{R[H^+]^2}{(1-R)[H^+] + (2-R)K_2} = \frac{(1-R)[H^+]^3}{(1-R)[H^+] + (2-R)K_2} \frac{1}{K_0} + K_1 \quad (XI)$$

$$\frac{(1-R)IH^{+1} + (2-R)K_2}{(R+1)IH^{+1}} = \frac{R}{(R+1)IH^{+1}} \cdot \frac{1}{K_1} + \frac{1}{K_0K_1} \quad (\text{XII})$$

Las ecuaciones (XI) y (XII) son formas lineales de (IX) que pueden ajustarse como rectas de regresión lineal con N pares de datos (pH, a) uniformemente espaciados en el intervalo de valoración de H<sub>3</sub>A en que se estima que ocurren las disociaciones de H<sub>4</sub>A<sup>+</sup> y H<sub>3</sub>. K<sub>0</sub> y K<sub>1</sub> son los inversos de las pendientes de estas rectas y la precisión con que se obtienen es tanto mayor cuanto más próximo sea el coeficiente de determinación lineal de las mismas (r<sup>2</sup>) al máximo valor límite, la unidad. Las variables x e y que intervienen en las ecuaciones lineales (XI) y (XII) son funciones de R, IH<sup>+1</sup> y K<sub>2</sub>. El valor de K<sub>2</sub> se obtiene según se indica a continuación.

b) *Cálculo de K<sub>2</sub> y aproximación al valor de K<sub>1</sub>.*

El valor de K<sub>2</sub> que se precisa para obtener K<sub>0</sub> y refinar K<sub>1</sub>, se obtiene aplicando el método de IRVING y col. (ecuación V) a datos de un intervalo de valoración de H<sub>3</sub>A en que se supone despreciable la influencia de la primera disociación de H<sub>4</sub>A<sup>+</sup> (y por tanto, de la magnitud de K<sub>0</sub>), esta suposición se estima correcta cuando el coeficiente r<sup>2</sup> de la recta ajustada por la ecuación (V) es prácticamente la unidad. La aplicación de la ecuación (IV) del método de IRVING y col., en este mismo intervalo, conduce a un valor de K<sub>1</sub> (pero sin tener en cuenta la influencia de K<sub>0</sub>) que puede refinarse, después, según se indica en el apartado anterior.

c) *Cálculo algebraico del pK<sub>3</sub>.*

En general, la magnitud del K<sub>0</sub> no afecta al valor de K<sub>3</sub>, por lo que puede estimarse con gran precisión en función de K<sub>1</sub> y K<sub>2</sub> por cálculos algebraicos, según se indicó en el método II (ecuación VI).

### III. Otros cálculos.

Los pK<sub>a</sub> del NTP obtenidos por diferentes métodos se usaron para construir los diagramas del grado de formación y de distribución de las especies y del grado medio de protonación, por expresiones establecidas en la bibliografía (8), así como para calcular el grado de formación de las especies en que se disocian el ácido H<sub>3</sub>A y su especie catiónica H<sub>4</sub><sup>+</sup> a diferentes valores de pH de sus curvas potenciométricas. Algunos de estos diagramas se aportaron en una publicación anterior (4).

Todos los cálculos se hicieron con programas apropiados para las características de una calculadora Hewlett-Packard HP-41 (CV), elaborados por el Dr. A. Matilla Hernández.

## RESULTADOS Y DISCUSION

La Tabla I muestra los  $pK_a$  obtenidos por los métodos I (BJERRUM) y II (IRVING y col.) y los aportados por otros autores, estimados sin considerar la coexistencia de  $H_4A^+$ . La discrepancia de los métodos I y II ( $\Delta pK_1 = 0,22$ ;  $\Delta pK_2 = 0,08$ ) se explica sólo en parte, por la imprecisión del método de BJERRUM para el tratamiento de equilibrios solapados. La comparación de los valores  $\bar{n}_{exp}$  y  $\bar{n}_{cal}$  (obtenidos con los  $pK_a$  que arroja el método de IRVING y col.) ilustra la divergencia de ambos métodos (Fig. 1) en particular para  $\bar{n}72,5$ . De acuerdo con las observaciones de IRVI gieren la presencia de  $H_4A^+$  al comienzo de la valoración, lo que permite también explicar el hábito conductímetro del NTP al comienzo de su neutralización (4).

Con los  $pK_a$  del NTP (obtenidos por el método II) y 17 datos potenciométricos del clorhidrato  $H_4ACl$  ( $2,97 \times 10^{-3}M$ ) del intervalo  $0,5 \leq a \leq 0,882$ , se estimó el  $pK_0 = 2,84 \pm 0,05$  (método III, algebraico) (4). El diagrama del grado de formación de las especies,  $\alpha_i = f(pH)$ , construido con estos cuatro  $pK_a$  (Fig. 2) indica que en una disolución de  $NTP \approx 2 \times 10^{-3}M$  debe existir  $\approx 20\%$  de  $H_4A^+$  en equilibrio con otras especies protonadas, según se indicó en la introducción. Estos datos constituyen la base de la aproximación al cálculo de los  $pK_a$  del NTP que aporta el presente trabajo (método IV) y orientan la elección de intervalos de pH ( $\approx 4-5$ ) apropiados para ensayar su aplicación.

La Tabla II resume los intervalos de valoración y los cuatro  $pK_a$  del NTP a  $25.^\circ C$ , obtenidos por el método IV. Con fines comparativos, se incluyen también los  $pK_a$  que arroja el método I de BJERRUM. La Tabla III recoge los intervalos de valoración y los  $pK_a$  obtenidos para el NTP a diferentes temperaturas, por el método IV. En todos los casos,  $r^2 > 0,95$  para  $pK_0$  (ecuación XI) y  $r^2 > 0,99$  para  $pK_1$  (ecuación XII) y  $pK_2$  (ecuación IV), coeficientes de determinación que dan cuenta de la elevada precisión con que se determinan los  $pK_a$  del NTP por la aproximación propuesta en este trabajo.

Los datos de la Tabla II muestran una mayor concordancia en los valores de  $pK_1$  y  $pK_2$  obtenidos por los métodos IV y de BJERRUM que los estimados por este camino y el de IRVING y col. (método II), ignorando la influencia del  $pK_0$ , por lo que parece claro que la discrepancia entre éstos últimos se deba en gran parte a la extensión con que se afectan sus resultados por la contribución de la especie  $H_4A^+$ . El examen comparado de la variación del grado de formación de la especie en el curso de la valoración del clorhidrato  $H_4ACl$  y del ácido  $H_3A$  (curva del clorhidrato para  $a \approx 1$ , sin tener en cuenta  $pK_0$ ) (Fig. 3) revela que al ignorar la presencia de  $H_4A^+$  en las disoluciones del NTP se sobreestima la concentración de  $H_3A$  y, en menor cuantía, la de  $H_2A^-$ , lo que explica el apreciable error introducido en  $pK_1$  y, algo menor, en  $pK_2$ .

apreciable error introducido en  $pK_1$  y, algo menor, en  $pK_2$ .

El método IV puede fácilmente adaptarse a la determinación de los  $pK_a$  de ácidos tripróticos que se disocian en equilibrios solapados, siempre que sea posible ajustar el valor de uno de sus  $pK_a$  ( $pK_1$  o  $pK_3$ ) en un intervalo de valoración en el que sólo la influencia de dos equilibrios sucesivos sea significativo y, por tanto, pueda prescindirse de los efectos del tercero (controlado por  $pK_3$  o  $pK_1$ , respectivamente). La aproximación que se propone debe encontrar dificultades cuando alguno de los  $pK_a$  sea demasiado bajo o muy elevado, pero es interesante señalar que hace posible prescindir de cálculos interactivos para refinar los  $pK_a$  obtenidos, para un ácido triprótico de este tipo, por el método de BJERRUM o por otras aproximaciones.

Tabla I. Valores de pKa del ácido NTP obtenidos sin considerar la posible coexistencia de H<sub>4</sub>A<sup>+</sup>.

Método	pK <sub>1</sub>	pK <sub>2</sub>	pK <sub>3</sub>	T(°C)	I=0,1 M	Ref.
I ( de BJERRUM)	3,36	4,54	9,70	25°	(KNO <sub>3</sub> )	(3)
II (de IRVING y col.)	3,58*	4,46*	9,72**	25°	(KNO <sub>3</sub> )	(3)
Algebraico	3,67	4,24	9,30	30°	(KCl)	(5)
Mínimos cuadrados (pK <sub>1</sub> y pK <sub>2</sub> ) y algebrai- co (pK <sub>3</sub> )	3,79	4,33	9,60	20°	(KNO <sub>3</sub> )	(5)

\* Calculados con 11 valores en el intervalo  $0,064 \leq a \leq 1,818$ ;  $r^2 = 0,984$  (pK<sub>1</sub>),  $0,988$  (pK<sub>2</sub>).

\*\* Calculados con 5 valores en el intervalo  $2,182 \leq a \leq 3,091$ ;  $s = \pm 0,03$

Tabla II. Intervalos de valoración de NTP ( $2,026 \times 10^{-3}M$ ), valores de pKa obtenidos por el método IV y por el de BJERRUM (método I), con I=0,1 M(KNO<sub>3</sub>) y T=25° C.

pH <sub>exp</sub>	a	Método IV		Método I (de BJERRUM)	
		pK <sub>a</sub>	r <sup>2</sup>	N	pK <sub>a</sub>
3,42-3,74	0,00-0,48	pK <sub>0</sub> = 2,74	0,981	13	
3,97-4,67	0,80-1,56	pK <sub>1</sub> = 3,66	0,998	20	pK <sub>1</sub> = 3,64
3,97-5,00	0,80-1,76	pK <sub>2</sub> = 4,39	0,999	25	pK <sub>2</sub> = 5,50
9,00-9,58	2,24-2,56	pK <sub>3</sub> = 9,48	( $\pm 0,01$ )*	9	pK <sub>3</sub> = 9,48

a = Eq KOH/mol H<sub>3</sub>A; r<sup>2</sup> coeficiente de determinación; N = N.º de valores computados; \* (s) = desviación estándar.

Tabla III.- Intervalos de valoración y valores de  $pK_a$  del NTP,  $I=0,1M$  ( $KNO_3$ ), obtenidos por el método IV a distintas temperaturas. ( $H_3A$ ) =  $2,206 \times 10^{-3}M$  (para 15 y  $25^\circ C$ );  $2,050 \times 10^{-3}M$  (para 35 y  $45^\circ C$ ).

T( $^\circ C$ )	Intervalo de a	$pK_a$	$r^2$	N
15 $^\circ$	0,000 — 0,480	$pK_0$ 2,85	0,955	13
25 $^\circ$	0,000 — 0,480	2,73	0,981	13
35 $^\circ$	0,000 — 0,490	2,86	0,976	13
45 $^\circ$	0,000 — 0,475	2,84	0,988	13
15 $^\circ$	0,800 — 1,760	$pK_1$ 3,70	0,996	25
25 $^\circ$	0,800 — 1,572	3,66	0,999	20
35 $^\circ$	0,826 — 1,790	3,68	0,999	25
45 $^\circ$	0,792 — 1,743	3,83	0,999	25
15 $^\circ$	0,800 — 1,760	$pK_2$ 4,44	0,997	25
25 $^\circ$	0,800 — 1,760	4,39	0,998	25
35 $^\circ$	0,800 — 1,721	4,38	0,999	23
45 $^\circ$	0,792 — 1,663	4,43	0,991	23
15 $^\circ$	2,040 — 2,680	$pK_3$ 9,60	(0,01)	17
25 $^\circ$	2,240 — 2,560	9,48	(0,01)	9
35 $^\circ$	2,081 — 2,571	9,41	(0,01)	13
45 $^\circ$	2,099 — 2,455	9,28	(0,01)	10

a = Eq KOH/mol  $H_3A$ ;  $r^2$  = coeficiente de determinación; N = n. $^\circ$  de valores computados.

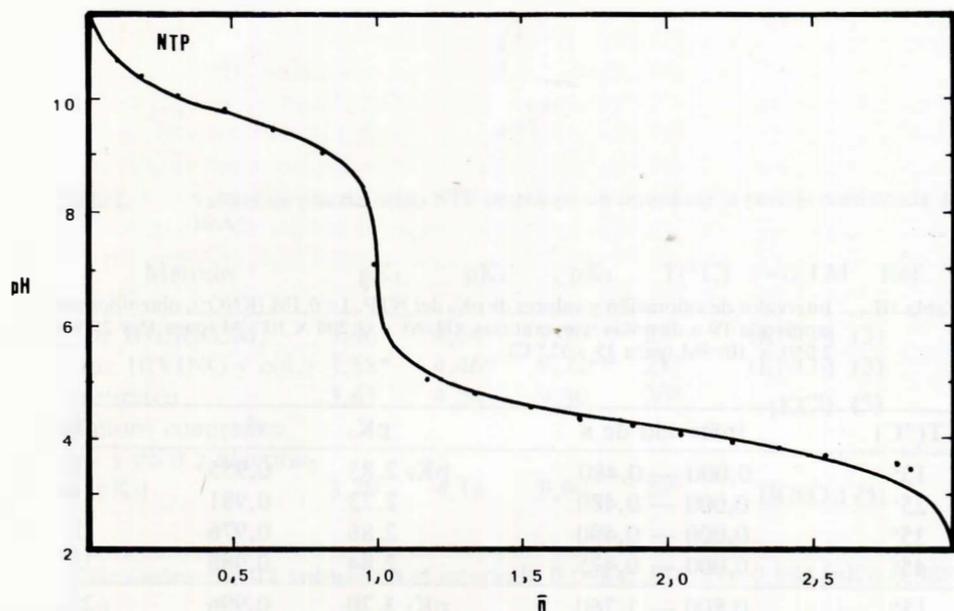


Fig. 1.- Comparación de los valores de  $\bar{n}_{exp}$  (\*) obtenidos con datos potenciométricos del NTP ( $2,35 \times 10^{-3}$ ) y  $\bar{n}_{cal}$  (—) estimados para  $pK_a = 3,85; 4,46$  y  $9,72$ .

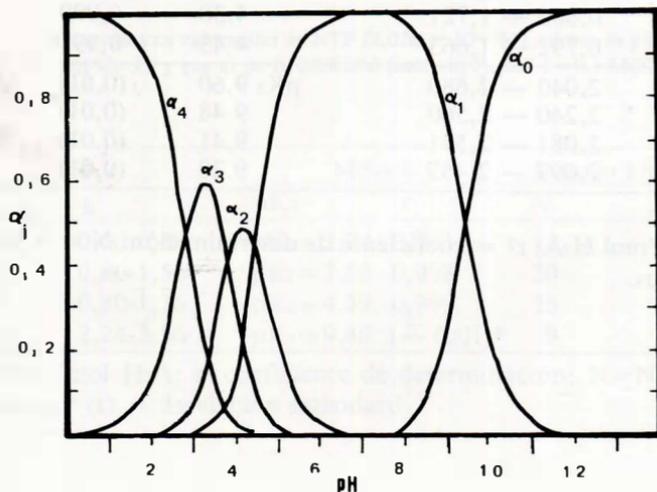


Fig. 2.- Diagramas del grado de formación de las especies  $HiA^{(3-i)-}$  ( $i = 4, 3, 2, 1, 0$ ) del NTP (para  $pK_a = 2,84; 3,85; 4,46$  y  $9,72$ ).

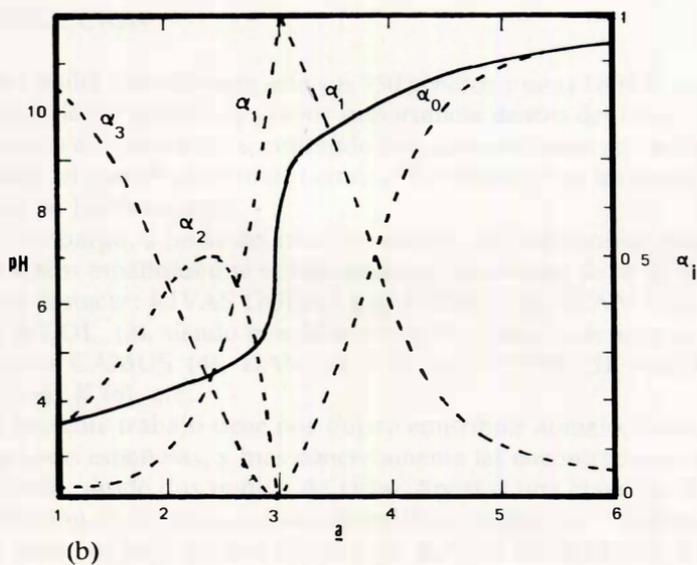
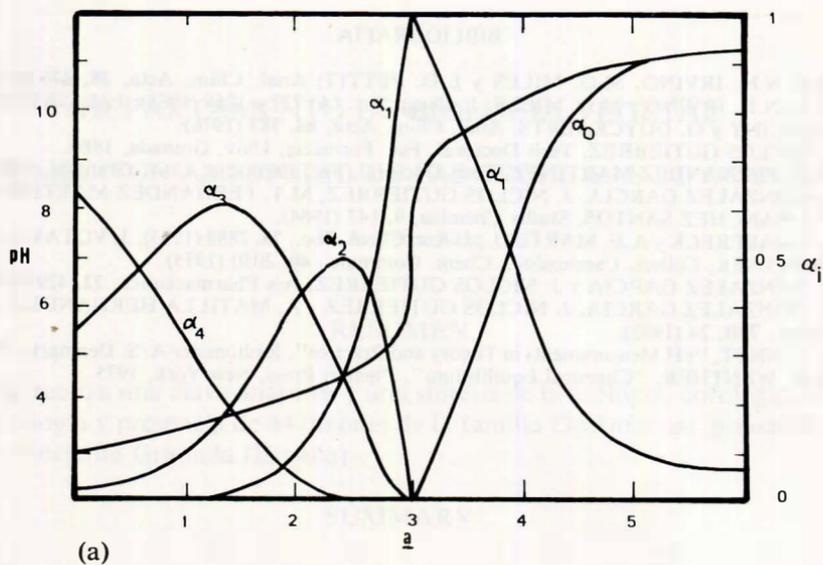


Fig. 3.- Variación del grado de formación de las especies en el curso de la valoración potenciométrica (a) del clorhidrato H<sub>4</sub>ACl ( pK<sub>a</sub>=2,73; 3,36; 4,39; 9,48) y (b) del ácido H<sub>3</sub>A (pK<sub>a</sub>=3,66; 4,38; 9,48; ignorando pK<sub>0</sub>=2,73).

## BIBLIOGRAFIA

1. H.M.N.H. IRVING, M.G. MILES y L.D. PETTIT; *Anal. Chim. Acta*, **38**, 475 (1968); H.M.N.H. IRVING y M.G. MILES, *J. Chem. Soc. (A)* 727 y 1268 (1968); J.M. GATEZ, E. MERCINY y G. DUYCKAERTS, *Anal. Chim. Acta*, **84**, 383 (1976).
2. J. NICLOS GUTIERREZ, Tesis Doctoral, Fac. Farmacia, Univ. Granada, 1980.
3. M.T. FERNANDEZ MARTINEZ, Tesis Doctoral, Fac. Farmacia, Univ. Granada, 1983.
4. S. GONZALEZ GARCIA, J. NICLOS GUTIERREZ, M.T. FERNANDEZ MARTINEZ Y F.J. SANCHEZ SANTOS, *Studia Chemica*, **9**, 147 (1984).
5. S. CHABERECK y A.E. MARTELL, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2888 (1953); J. VOTAVA y M. BARTUSEK, *Collect. Caechoslov., Chem. Commun.*, **40**, 2050 (1975).
6. S. GONZALEZ GARCIA y J. NICLOS GUTIERREZ, *Ars Pharmaceutica*, **22**, 429 (1981); S. GONZALEZ GARCIA, J. NICLOS GUTIERREZ y A. MATILLA HERNANDEZ, *An. Quim.*, **79B**, 24 (1983).
7. N. LINNET, "pH Measurements in Theory and Practice", Radiometer A/S, Denmark, 1970.
8. W.B. WENTHER, "Chemical Equilibrium", Plenum Press, New York, 1975.