

AFINIDAD

REVISTA DE QUIMICA TEORICA Y APLICADA
EDITADA POR
LA ASOCIACION DE QUIMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUIMICO DE SARRIA

Edita

Asociación de Químicos e Ingenieros
del Instituto Químico de Sarriá

Director

J. Árboles Muntadas

Director Adjunto

R. Queralt Teixidó, S.I.

Consejo Directivo

J.M. Castelló Mestanza
J. Árboles Muntadas

Comité de Redacción

A. Barrera Berro S.I.
A. Ginebreda Martí
M.A. Pericás Brondo
A. Planas Sauter
J.M. Ribó Arboledas
L. Victori Companys S.I.

Redacción, Administración y Publicidad

Vía Augusta, 390
08017 Barcelona
Tel. 93 267 20 12
Fax: 93 280 42 76
afin@iqs.es
http://www.aiqs.es

Coordinación Publicidad

Lino Hernández Rué
Móvil: 606 211 900
lino@aiqs.es

Fotocomposición, Fotomecánica y CTP

BCN⁹³
Ramón Turró, 100-104
08005 Barcelona
Tel. 93 225 03 26
Fax 93 221 05 88
bcn93@bcn93.com

SP - ISSN 0001 - 9704

D.L.B. 460 - 1958

© Asociación de Químicos
e Ingenieros del Instituto Químico
de Sarriá, 1973

Periodicidad

6 números año

Precios suscripción anual (2008)

España, Portugal, Países de
Latino-América y Filipinas: 37,50 €
Demás países: 83,20 \$ U.S.A.
Número suelto (ordinario): 12,60 €

SUMARIO

Legislación Española y Comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Octubre a Diciembre de 2007, por D.B. Sánchez de Rojas.	4-6
Las predicciones científicas de D.I. Mendeleiev, por Dr. J. M. Llinàs y Dr. L. Victori.	7-10
Cálculo de la incertidumbre asociada a los resultados basado en la validación de un procedimiento de análisis. Aplicación en la determinación de cloruros por HPLC en lixiviados, por Judith Báguena-Polo, Gemma Gotor-Navarra, Francesc Broto-Puig y M^a Josefa Blanco-Roca.	11-19
Modelos no lineales de previsión para series temporales de interés farmacéutico. Aplicación al caso de la escarlatina, por X. Tomás, L.G. Sabaté, J. Cuadros y M.E. Gracia-Aso.	20-25
Caracterización de la estructura fina de las fibras de poliamida 6 mediante la técnica de solubilidad diferencial, por J. Gacén, D. Cayuela, J. Maillo y M. Tzvetkova.	26-31
Efectos del carácter radical, sustituciones y encapsulamiento atómico en el volumen de (Car)boranos icosaédricos, por José I. Burgos, Luis Serrano-Andrés, Josep M. Oliva y Douglas J. Klein.	32-38
Hidrólisis ácida del residuo de poda de olivo en un reactor continuo de extrusión, por Juan Francisco García, Sebastián Sánchez, Vicente Bravo, Nicolás Cruz, Manuel Cuevas, Luc Rigal y Cathy Doumeng.	39-44
Disolución de hierro de un concentrado complejo de esfalerita por Acidithiobacillus ferrooxidans, por P. de Lira, A. Uribe, E.T. Pecina, P. Castillo, M.A. Makita y E. Orrantia.	45-50
Cinética de la degradación del ácido ascórbico en jugo de parchita, por Gisela Páez, Jenny Freay, Mónica Moreno, Zulay Mármol, Karelen Araujo y Marisela Rincón.	51-55

Nueva investigación de la reacción de fenacilmalononitrilo con hidrazinas en disolución, por Fathy M. Abdelrazek y Ashraf M. Mohamed.	56-60
Nueva síntesis de heterociclos a partir de piridintionas: una ruta eficiente para la síntesis de algunos nuevos derivados azo de tieno[2,3-b]piridina con actividad antibacteriana y anticancerosa potencial, por Hatem M. Gaber, Karim M. ElSawy y Sherif M. Sherif.	61-72
Información General.	73-74
Novedades Técnicas.	74-75
Noticias de Empresa.	76-78
Índice autores, palabras clave y artículos 2007.	79-91

SUMMARY

Spanish and EU Law published at B.O.E. and D.O.U.E. from October to December 2007, by D.B. Sánchez de Rojas.	4-6
The D.I. Mendeleiev Scientific Predictions, by Dr. J. M. Llinàs and Dr. L. Victori. ..	7-10
Calculation of the Uncertainty Associated to the Results Based on Validation of Analysis Procedures. Application to Chloride Determination by HPLC in Leachates, by Judith Báguena-Polo, Gemma Gotor-Navarra, Francesc Broto-Puig and M ^a Josefa Blanco-Roca.	11-19
Nonlinear forecasting models in time series analysis of pharmaceutical interest, by X. Tomás, L.G. Sabaté, J. Cuadros and M.E. Gracia-Aso.	20-25
Characterization of the Fine Structure of Polyamide 6 Fibres Through the Differential Solubility Test, by J. Gacén, D. Cayuela, J. Maillo and M. Tzvetkova.	26-31
On the Effect to Radical Character, Substitution and Atom Encapsulation on the Volume of Icosahedral (Car)boranes, by José I. Burgos, Luis Serrano-Andrés, Josep M. Oliva and Douglas J. Klein.	32-38
Acid Hydrolysis of Olive-Pruning Debris in Continuous Extrusion Reactor, by Juan Francisco García, Sebastián Sánchez, Vicente Bravo, Nicolás Cruz, Manuel Cuevas, Luc Rigal and Cathy Doumeng.	39-44
Solubilisation of Iron from a Complex Sphalerite Concentrate by <i>Acidithiobacillus ferrooxidans</i> , by P. de Lira, A. Uribe, E.T. Pecina, P. Castillo, M.A. Makita and E. Orrantia.	45-50
Kinetic of Degradation of Ascorbic Acid in Passion Fruit Juice, by Gisela Páez, Jenny Freay, Mónica Moreno, Zulay Mármol, Karelen Araujo and Marisela Rincón.	51-55
Reinvestigation of the Reaction of PhenacylMalononitrile with Hydrazines under Solvent Conditions, by Fathy M. Abdelrazek and Ashraf M. Mohamed.	56-60
New Heterocyclic Syntheses from Pyridinethiones: an Efficient Route for the Syntheses of Some Novel Azo Derivatives of Thieno[2,3-b]pyridine as Potential Anti-bacterial and Anti-cancer Agents, by Hatem M. Gaber, Karim M. ElSawy and Sherif M. Sherif.	61-72

General Information.	73-74
News Techniques.	74-75
News Entreprises.	76-78
Author's index, Key words and 2007 articles.	79-91

SUMARI

Legislació Espanyola i Comunitària, publicada al B.O.E. i al D.O.U.E. d'Octubre a Desembre de 2007, per D.B. Sánchez de Rojas.	4-6
Les prediccions científiques de D.I. Mendeleiev, per Dr. J. M. Llinàs i Dr. L. Victori.	7-10
Càlcul de la incertesa associada als resultats basat en la validació d'un procediment d'anàlisi. Aplicació a la determinació de clorurs per HPLC en lixiviats, per Judith Bágüena-Polo, Gemma Gotor-Navarra, Francesc Broto-Puig i M ^a Josefa Blanco-Roca.	11-19
Models no lineals de previsió per a sèries temporals amb interès farmacèutic, per X. Tomás, L.G. Sabaté, J. Cuadros i M.E. Gracia-Aso.	20-25
Caracterització de l'estructura fina de les fibres de poliamida 6 mitjançant la tècnica de solubilitat diferencial, per J. Gacén, D. Cayuela, J. Maillo i M. Tzvetkova.	26-31
Efecte del caràcter radical, substitucions i encapsulament atòmic en el volum de (Car)borans icosaèdrics, per José I. Burgos, Luis Serrano-Andrés, Josep M. Oliva i Douglas J. Klein.	32-38
Hidròlisi àcida del residu de poda d'olivera en un reactor continu d'extrusió, per Juan Francisco García, Sebastián Sánchez, Vicente Bravo, Nicolás Cruz, Manuel Cuevas, Luc Rigal i Cathy Doumeng.	39-44
Dissolució de ferro d'un concentrat complex d'esfalerita per <i>Acidithiobacillus ferrooxidans</i> , per P. de Lira, A. Uribe, E.T. Pecina, P. Castillo, M.A. Makita i E. Orrantia.	45-50
Cinètica de la degradació de l'àcid ascòrbic en suc de maracujà, per Gisela Páez, Jenny Freay, Mónica Moreno, Zulay Mármol, Karelén Araujo i Marisela Rincón. ...	51-55
Nova investigació de la reacció de fenacilmalononitril amb hidrazines en dissolució, per Fathy M. Abdelrazek i Ashraf M. Mohamed.	56-60
Nova síntesi d'heterocicles a partir de piridintiones: una ruta eficient per a la síntesi d'alguns nous derivats azo de tieno[2,3-b]piridina amb activitat antibacteriana i anticancerosa potencial, per Hatem M. Gaber, Karim M. ElSawy i Sherif M. Sherif.	61-72
Informació General.	73-74
Novetats Tècniques.	74-75
Notícies d'Empresa.	76-78
Índex d'autors, mots clau i articles 2007.	79-91

**LEGISLACIÓN ESPAÑOLA Y COMUNITARIA,
PUBLICADA EN EL B.O.E. Y EN EL D.O.U.E.
DE OCTUBRE A DICIEMBRE DE 2007**

D.B. Sánchez de Rojas
Ingeniero Forestal

Spanish and EU Law published at B.O.E. and D.O.U.E. from October to December 2007

Legislació Espanyola i Comunitària, publicada al B.O.E. i D.O.U.E. d'Octubre a Desembre de 2007

**CLASIFICACIÓN DE CIERTAS MERCANCÍAS
EN LA NOMENCLATURA COMBINADA**

DOUE L-300 de 17/11/07 p. 27-29

REGLAMENTO (CE) No 1345/2007 DE LA COMISIÓN de 15 de noviembre de 2007 relativo a la clasificación de ciertas mercancías en la nomenclatura combinada.

DOUE L-322 de 07/12/08 p. 10-11

REGLAMENTO (CE) No 1440/2007 DE LA COMISIÓN de 5 de diciembre de 2007 relativo a la clasificación de ciertas mercancías en la nomenclatura combinada.

**AUTORIZACIÓN Y LA RESTRICCIÓN DE
LAS SUSTANCIAS Y PREPARADOS
QUÍMICOS (REACH)**

DOUE L-304 de 22/11/07 p. 1-2

REGLAMENTO (CE) No 1354/2007 DEL CONSEJO de 15 de noviembre de 2007 por el que se adapta el Reglamento (CE) no 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) con motivo de la adhesión de Bulgaria y Rumanía.

MODIFICACIÓN DE DIRECTIVAS

DOUE L-305 de 23/11/07 p. 22-23

DIRECTIVA 2007/67/CE DE LA COMISIÓN de 22 de noviembre de 2007 por la que se modifica la Directiva 76/768/CEE del Consejo, relativa a los productos cosméticos, para adaptar su anexo III al progreso técnico.

DOUE L-303 de 21/11/07 p. 3-5

REGLAMENTO (CE) No 1352/2007 DE LA COMISIÓN de 16 de noviembre de 2007 por el que se modifica el anexo I del Reglamento (CEE) no 2658/87 relativo a la nomenclatura arancelaria y estadística y al arancel aduanero común.

TRANSPORTE DE MERCANCÍAS PELIGROSAS

BOE nº 267 de 07/11/07 p. 45644-7

CORRECCIÓN del Anexo A del Acuerdo Europeo sobre transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera (ADR), (publicado en el «Boletín Oficial del Estado» número 69 de 21 de febrero de 2007 y número 87 de 11 de abril de 2007), comunicado por el Secretario General de las Naciones Unidas el 12 de febrero de 2007.

SUSTANCIAS PELIGROSAS

DOUE L-307 de 24/11/07 p. 14-17

REGLAMENTO (CE) No 1376/2007 DE LA COMISIÓN de 23 de noviembre de 2007 por el que se modifica el anexo I del Reglamento (CE) no 304/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la exportación e importación de productos químicos peligrosos.

COMERCIALIZACIÓN DE BIOCIDAS

DOUE L 325 de 11/12/07 p. 3 65

REGLAMENTO (CE) No 1451/2007 DE LA COMISIÓN de 4 de diciembre de 2007 relativo a la segunda fase del programa de trabajo de diez años contemplado en el artículo 16, apartado 2, de la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la comercialización de biocidas.

SEGURIDAD ALIMENTARIA

DOUE L-322 de 07/12/07 p. 12-29

REGLAMENTO (CE) No 1441/2007 DE LA COMISIÓN de 5 de diciembre de 2007 que modifica el Reglamento (CE) no 2073/2005 relativo a los criterios microbiológicos aplicables a los productos alimenticios.

BOE nº 294 de 08/12/07 p. 50632-50639

REAL DECRETO 1518/2007, de 16 de noviembre, por el que se establecen parámetros mínimos de calidad en zumos de frutas y los métodos de análisis aplicables.

CONTENIDOS MÁXIMOS DE RESIDUOS

DOUE L-329 de 14/12/07 p. 40-51

DIRECTIVA 2007/73/CE DE LA COMISIÓN de 13 de diciembre de 2007 que modifica determinados anexos de las Directivas 86/362/CEE y 90/642/CEE del Consejo por lo que respecta a los contenidos máximos de residuos de acetamiprid, atrazina, deltametrin, imazalil, indoxacarb, pendimetalina, pimetrozina, piraclostrobina, tiacloprid y trifloxistrobina.

RELACIÓN DE NORMAS UNE APROBADAS POR AENOR

BOE nº 287 de 30/11/07 p. 49421-26

RESOLUCIÓN de 12 de noviembre de 2007, de la Dirección General de Desarrollo Industrial, por la que se publica la relación de normas UNE aprobadas por AENOR durante el mes de octubre de 2007.

ALIMENTACIÓN HUMANA

BOE nº 264 de 03/11/07 p. 45087-104

REAL DECRETO 1469/2007, de 2 de noviembre, por el que se aprueba la norma de calidad para la carne, el jamón, la paleta y la caña de lomo ibéricos.

BOE nº 275 de 16/11/07 p. 47004-9

ORDEN SCO/3317/2007, de 8 de noviembre, por la que se modifica el anexo del Real Decreto 2106/1996, de 20 de septiembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los edulcorantes utilizados en los productos alimenticios.

DOUE L-310 de 28/11/07 p. 11-14

DIRECTIVA 2007/68/CE DE LA COMISIÓN de 27 de noviembre de 2007 que modifica el anexo III bis de la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo por lo que se refiere a determinados ingredientes alimentarios.

LEY GENERAL PARA LA DEFENSA DE LOS CONSUMIDORES Y USUARIOS Y OTRAS LEYES COMPLEMENTARIAS

BOE nº 287 de 30/11/07 p. 49181-215

REAL DECRETO LEGISLATIVO 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias.

ALIMENTACIÓN ANIMAL

DOUE L-309 de 27/11/07 p. 21-23

REGLAMENTO (CE) No 1380/2007 DE LA COMISIÓN de 26 de noviembre de 2007 relativo a la autorización de la endo-1,4-beta-xilanasas (Natugrain Wheat TS) como aditivo para la alimentación animal.

DOUE L-333 de 19/12/07 p. 54-56

REGLAMENTO (CE) No 1500/2007 DE LA COMISIÓN de 18 de diciembre de 2007 relativo a la autorización de un nuevo uso de 6-fitasa EC 3.1.3.26 (Ronozyme) como aditivo para la alimentación animal.

DOUE L-333 de 19/12/07 p. 57-59

REGLAMENTO (CE) No 1501/2007 DE LA COMISIÓN de 18 de diciembre de 2007 relativo a la autorización de un nuevo uso de la endo-1,4-beta-xilanasas EC 3.2.1.8 (Safizym X) como aditivo para alimentación animal.

DOUE L-335 de 20/12/07 p. 15-16

REGLAMENTO (CE) No 1519/2007 DE LA COMISIÓN de 19 de diciembre de 2007 por el que se modifican los Reglamentos (CE) no 2430/1999, (CE) no 418/2001 y (CE) no 162/2003 en lo relativo a los términos de la autorización de determinados aditivos en la alimentación animal pertenecientes al grupo de los coccidiostáticos y otras sustancias medicamentosas.

DOUE L-335 de 20/12/07 p. 17-23

REGLAMENTO (CE) No 1520/2007 DE LA COMISIÓN de 19 de diciembre de 2007 relativo a la autorización permanente de determinados aditivos en la alimentación animal.

DOUE L-335 de 20/12/07 p. 24-26

REGLAMENTO (CE) No 1521/2007 DE LA COMISIÓN de 19 de diciembre de 2007 relativo a la autorización de un nuevo uso de Enterococcus faecium DSM 7134 (Bonvital) como aditivo para la alimentación animal.

ADMINISTRACIÓN TRIBUTARIA

DOUE L-335 de 20/12/07 p. 60-62

Corrección de errores de la Directiva 2006/112/CE del Consejo, de 28 de noviembre de 2006, relativa al sistema común del impuesto sobre el valor añadido. (Diario Oficial de la Unión Europea L 347 de 11 de diciembre de 2006).

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

BOE nº 269 de 09/11/07 p. 46197

ORDEN PRE/3249/2007, de 31 de octubre, por la que se designa el órgano de evaluación y certificación de las buenas prácticas de laboratorio en ensayos no clínicos de sustancias químicas industriales.

INCLUSIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS

DOUE L 312 de 30/11/07 p. 23 25

DIRECTIVA 2007/69/CE DE LA COMISIÓN de 29 de noviembre de 2007 por la que se modifica la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de forma que incluya la difetialona como sustancia activa en su anexo I.

DOUE L 312 de 30/11/07 p. 26 28

DIRECTIVA 2007/70/CE DE LA COMISIÓN de 29 de noviembre de 2007 por la que se modifica la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de forma que incluya el dióxido de carbono como sustancia activa en su anexo IA.

CALENDARIO DE FIESTAS LOCALES EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE CATALUÑA PARA EL AÑO 2008

DOGC nº 5023 de 05/12/07 p. 51886-915

ORDEN TRE/449/2007, de 22 de noviembre, por la que se establece el calendario de fiestas locales en la Comunidad Autónoma de Cataluña para el año 2008.

CORRECCIÓN DE ERRORES DEL REGLAMENTO (CE) DEL DIARIO OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA(TARIC)

DOUE L-327 de 13/12/07 p.32

Corrección de errores del Reglamento (CE) no 1875/2006 de la Comisión, de 18 de diciembre de 2006, por el que se modifica el Reglamento (CEE) no 2454/93 por el que se fijan determinadas disposiciones de aplicación del Reglamento (CEE) no 2913/92 del Consejo por el que se establece el código aduanero comunitario. (Diario Oficial de la Unión Europea L 360 de 19 de diciembre de 2006) (TARIC).

SALARIO MÍNIMO INTERPROFESIONAL PARA 2008

BOE nº 312 de 29/12/07 p. 53754 - 55

REAL DECRETO 1763/2007, de 28 de diciembre, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2008.

Las predicciones científicas de D.I. Mendeleiev

Dr. J. M. Llinàs and Dr. L. Victori*
Institut Químic de Sarrià. URL. Via Augusta 390. 08017 Barcelona

The D.I. Mendeleiev Scientific Predictions

Les prediccions científiques de D.I. Mendeleiev

Recibido: 3 de enero de 2008; aceptado: 18 de enero de 2008

RESUMEN

Este trabajo estudia las predicciones de Mendeleiev sobre la posible equivalencia entre materia y energía. Al mismo tiempo hace una crítica de algunos comentarios sobre este punto aparecidos en la bibliografía. Pretende ser un recuerdo del autor ruso en el centenario de su muerte.

Palabras clave: Mendeleiev. Historia. Química nuclear. Isótopos.

SUMMARY

This work studies the Mendeleev's predictions about the possible equivalence between matter and energy. At the same time it makes a criticism of some comments on this subject, appeared in the bibliography. It is intended to be a memorial of the Russian genial scientist in the centennial year of his death.

Key words: Mendeleiev. History. Nuclear chemistry. Isotopes.

RESUM

Aquest treball estudia les prediccions de Mendeleiev sobre la possible equivalència entre matèria i energia. Al mateix temps fa una crítica d'alguns comentaris sobre aquest punt apareguts a la bibliografia. Preten de ser un record de l'autor rus en el centenari de la seva mort.

Paraules clau: Mendeleiev. Història. Química nuclear. Isòtops.

1. INTRODUCCIÓN

Dmitri Ivanovich Mendeleiev expuso su teoría sobre el posible ordenamiento de los elementos químicos de acuerdo con su peso atómico creciente en dos artículos fundamentales:

El primero titulado «La relación entre las propiedades de los elementos y su peso atómico» apareció publicado en 1869⁽¹⁾. En él se encuentra formulada por primera vez la intuición fundamental del autor: que las propiedades de los elementos químicos dependen exclusivamente de su peso atómico; también aparece en él un esbozo de la primera clasificación de los elementos conocidos en aquel momento y, a la vez, una predicción de que si se descubrieran nuevos elementos tendrían un lugar en su Tabla.

En 1871 aparece el segundo artículo titulado «La regularidad periódica de los elementos químicos»⁽²⁾. Este trabajo, mucho más extenso y elaborado que el anterior, desarrolla su idea inicial de la periodicidad de las propiedades de los elementos químicos; presenta, además, una tabla con la distribución, de acuerdo con su peso atómico, de los elementos químicos conocidos hasta entonces, agrupados en filas y columnas según el parecido de su comportamiento.

* Autor para correspondencia.

Como ya hicimos notar en un trabajo anterior⁽³⁾, a nuestro parecer, el punto más genial de este artículo consiste en la predicción de tres nuevos elementos no conocidos en aquel momento: los que él llama ekaaluminio, ekaboro y ekasilicio, acompañados de una detallada descripción de sus propiedades. Dichos elementos con el tiempo resultaron ser respectivamente el Galio, descubierto en 1875 por el investigador francés Paul-Émile Lecoq de Boisbaudran, el Escandio descubierto en 1879 por el investigador sueco Lars Frederick Nilson y el Germanio, descubierto en 1886 por el investigador alemán Clemens Alexander Winkler. Lo más impactante del caso fue que las propiedades observadas de estos nuevos elementos se ajustaron con gran precisión a las previstas por Mendeleiev. Como ya apuntamos, este éxito espectacular de las previsiones del científico ruso fue, a nuestro parecer, la causa de asignarle sin discusión la paternidad de la tabla periódica, frente a Lothar Meyer, que un año antes, en 1870, había publicado una Tabla muy parecida a la de Mendeleiev en la que este autor podría haberse inspirado al confeccionar la suya.

Creemos que el éxito de estas predicciones ha sido la causa de que en la literatura posterior hayan aparecido centenares de trabajos destacando el mérito de dichos escritos proféticos y calificando a Mendeleiev como «el profeta del orden químico»⁽⁴⁾, pero ciñendo el tema a este punto concreto: la exacta predicción de los citados elementos y de sus propiedades.

El propósito del presente trabajo consiste en ampliar el campo de las brillantes predicciones de Mendeleiev, en concreto comentar afirmaciones sobre la relación entre el balance del peso en una reacción y la energía asociada a dicho proceso. Sus predicciones en este campo, aunque algo confusas como veremos, fueron los primeros pasos de una ciencia que se desarrolló 30 años más tarde: la química nuclear.

Contrariamente a lo ocurrido en el caso de los nuevos elementos, en este punto de la relación entre peso y energía las predicciones de Mendeleiev han tenido muy poca resonancia en la literatura posterior: después de una exhaustiva búsqueda, nosotros sólo hemos encontrado tres artículos sobre el tema, que pasamos a enumerar a continuación:

– «*D.I. Mendeleiev frente a la inevitabilidad del cambio de masa en los procesos de transformación de los elementos*» de S. Z. Roginskii, aparecido en 1951⁽⁵⁾.

– «*Las previsiones poco conocidas de D. I. Mendeleiev*» de B. M. Kedrov, aparecido en 1953⁽⁶⁾. Es un largo trabajo muy bien documentado sobre todas las previsiones formuladas por nuestro autor; en el capítulo 3 aparece un apartado titulado «*Predicción de la aparición de defecto de masa y del equivalente de masa y energía*», que es el que realmente interesa para el presente trabajo.

– «*Equivalencia de masa y energía. Anticipación por parte de Mendeleiev*» de S. Sambursky, aparecido en 1969⁽⁷⁾. Se trata de un trabajo muy breve en el que el autor, después de citar las ideas básicas de Mendeleiev sobre la periodicidad de las propiedades de los elementos, traduce al inglés un párrafo del artículo de 1871 y se limita a enunciar, sin ningún comentario ni discusión, la intuición del autor ruso sobre la equivalencia entre masa y energía. En nuestro estudio no lo volveremos a citar.

El plan del presente trabajo consistirá en comentar un fragmento del capítulo quinto del artículo de 1871 titulado: «*Sobre la aplicación de la Ley Periódica a la corrección de los valores de los pesos atómicos*», en el que el autor formula las predicciones a las que nos estamos refiriendo. Al

mismo tiempo compararemos nuestras conclusiones con las de Roginskii y Kedrov. Para terminar, a modo de apéndice, haremos unas breves observaciones sobre algunos puntos de la teoría de Mendeleiev. El trabajo empieza con una introducción histórica del texto comentado y una traducción del mismo.

2. CONTEXTO Y TEXTO

El autor pretende en este capítulo quinto de su artículo proporcionar un sistema sencillo, basado en la clasificación periódica de los elementos, para recalcular correctamente sus pesos atómicos. Con este fin empieza por refutar la hipótesis de Prout y comentar la teoría de Stas y la de Marignac sobre los pesos atómicos de los elementos. A continuación pasamos a enunciar brevemente dichas teorías.

William Prout (*Horton 1785 – Londres 1850*) fue un químico y médico inglés que observó que los pesos atómicos de muchos elementos se aproximaban a números enteros; este hecho le llevó a formular en 1816 la hipótesis de que todos los elementos podrían estar formados por conjuntos de átomos de hidrógeno, de peso atómico unidad. El descubrimiento posterior de pesos atómicos fraccionarios pareció invalidar totalmente su hipótesis, hasta que un siglo después, la aparición de los isótopos de cada elemento concedió un cierto grado de validez a su intuición, sobre todo si sustituimos la palabra hidrógeno por protón (y neutrón), en aquel tiempo totalmente desconocidos. Mendeleiev dirá de Prout que «*su hipótesis había precedido los hechos con excesiva precipitación*».

Jean Servais Stas (*Lovaina 1813 – Bruselas 1891*) fue un químico analista belga que recalculó los pesos atómicos de los elementos utilizando como patrón el oxígeno 16; con ello encontró números fraccionarios y por lo mismo fue un acérrimo enemigo de la hipótesis de Prout. Curiosamente afirmó que entre las partes fraccionarias del valor correspondiente del peso atómico de distintos elementos no había encontrado ninguna que fuera racional. Los valores de los pesos atómicos, calculados por él con gran precisión, fueron sumamente útiles para el correcto trabajo clasificatorio de Mendeleiev.

Jean Charles Galissard de Marignac (*Ginebra 1817 – 1894*) fue un químico suizo, eminente experimentador, que descubrió y aisló el Yb (1878) y el Gd (1880). Trabajó mucho en la determinación exacta de pesos atómicos y chocó, como Stas, con la hipótesis de Prout; sin embargo, a diferencia del químico belga, concedió a la mencionada hipótesis cierto grado de validez y apuntó algunos indicios sobre la posibilidad de que hubiera átomos de un mismo elemento con peso distinto; es decir, habla ya de forma intuitiva de lo que después serán los isótopos. A pesar de la admiración que Mendeleiev profesaba por Marignac, en este punto no dudó un momento en rechazar la interpretación suavizada del autor suizo.

Este es el contexto en el que hay que situar la decisión de Mendeleiev de rechazar la hipótesis de Prout. Los valores calculados por Stas se alejan en muchos casos de los números enteros en cantidades suficientemente grandes como para no poder pensar en un posible error experimental. Sin embargo, acto seguido, se detiene un momento en comentar las posibles consecuencias que tendría sobre el peso atómico de un elemento el hecho de que estuviera formado por la íntima agrupación de átomos de hidrógeno. En este punto relativiza de raíz la hipótesis de Prout y, en consecuencia, los problemas derivados de su posible aceptación o rechazo.

Y es precisamente en este proceso de crítica de la concepción atómica de Prout donde Mendeleiev utiliza argumentos e hipótesis que sorprenden por su novedad y que, de alguna manera como veremos, hacen pensar en conceptos de la química nuclear que emergerá 30 años más tarde, a finales del siglo XIX.

A continuación pasamos a transcribir los dos párrafos de Mendeleiev que constituyen el centro de este debate:

Todo el mundo conoce el final de la hipótesis de Prout. Después que mediante precisas investigaciones quedó demostrado que los valores de los pesos atómicos podían contener fracciones y después que Stas indicó que entre ellas, no se podían aceptar fracciones racionales, debía desvanecerse, a pesar de la brillante contra-crítica de Marignac, cualquier duda respecto a que la hipótesis de Prout se había anticipado a los hechos con excesiva precipitación. A mi parecer, no existen razones suficientes para la aceptación de esta hipótesis. Incluso si se acepta que la materia de los elementos es perfectamente homogénea, no hay motivo alguno para suponer que n partes en peso de un elemento o n átomos transfieran íntegramente, en el paso a un átomo de un segundo elemento, las mismas n partes en peso, o bien que el átomo del segundo elemento pese n unidades más que antes. La ley de la conservación del peso puede considerarse como un caso especial de la ley de la conservación de la fuerza o del movimiento.

Probablemente, el peso será causado por movimientos de tipo especial de la materia y no hay razón alguna para negar la posibilidad de una transformación de estos movimientos, al formar átomos elementales, en energía química o cualquier otra forma de movimiento. Dos de las propiedades observables actualmente en los elementos – el peso atómico constante y la imposibilidad de descomposición – se encuentran hasta ahora en íntima, incluso histórica, relación. Por ello, si un elemento conocido pudiera descomponerse o formar uno nuevo, podrían, quizás, estas manifestaciones ir acompañadas por un aumento o disminución del peso. De este modo podría, hasta cierto punto, explicarse también la diferencia de energía química de distintos elementos. Al expresar aquí estas reflexiones pretendo con ello haber dicho solamente que existe alguna posibilidad de poner de acuerdo la opinión discretamente abrigada por los químicos acerca de la naturaleza compuesta de los elementos con la no admisión de la hipótesis de Prout.

3. COMENTARIOS AL TEXTO

No hay duda de que al leer estas líneas le viene a uno a la mente la ecuación de Einsten, formulada treinta años después y se admira de la genialidad de Mendeleiev; así lo hacen los tres autores citados anteriormente, que comentan los escritos de Mendeleiev. Sin embargo al leer el texto con atención nos damos cuenta de que nuestro autor no habla nunca de la masa sino del peso; al mismo tiempo, cuando habla de la ley de la conservación del peso, la equipara con la ley de la conservación de la fuerza o del movimiento. Con todo, al hablar de la fuerza y del movimiento, a menudo los hace prácticamente sinónimos del concepto de energía. Desde esta óptica es perfectamente lógica la afirmación de Mendeleiev sobre la posibilidad de la transformación del peso en energía; sin embargo nunca habla de la posibilidad de la transformación de la masa en energía, como afirmará más tarde la ecuación de Einstein. Tanto Roginskii como Kedrov, cuando citan a Mendeleiev, utilizan indistintamente las palabras masa y peso, como si en la mente de nuestro autor se tratara de

conceptos sinónimos, cuando en realidad nuestro autor habla siempre del peso y sólo en contadas ocasiones, en contextos totalmente distintos, utiliza la palabra masa; esta confusión terminológica les lleva a ambos a afirmar que Mendeleiev se avanzó a Einstein en más de treinta años en la formulación matemática: $E = \Delta m \cdot c^2$. Esta afirmación nos parece del todo exagerada

Nuestra opinión sobre este punto deriva del concepto de peso, expuesta claramente por Mendeleiev cuando habla de que «el peso probablemente está causado por movimientos de tipo especial de la materia». Si esto es así, no hay motivo alguno para negar la posibilidad de transformar un tipo de movimiento en otro, es decir, no hay motivo alguno para negar, por ejemplo, la posibilidad de transformar el peso en energía cinética. Nuestro punto de vista es que el autor se asustó del carácter profundamente novedoso y revolucionario de su intuición y se paró en un término medio en el que únicamente postulaba la posibilidad de transformación de un tipo desconocido de movimiento de la materia (el peso) en otro ya conocido (la energía). En este sentido opinamos que Mendeleiev al hablar de peso y no de masa se aleja notablemente de la ley de Einstein, sin negar la genialidad de la intuición de fondo que, por una razón de lo que podríamos llamar *vértigo científico* no se atrevió a llevar hasta las últimas consecuencias. Excluimos totalmente de su postura los condicionantes ideológicos que le atribuyen sus comentaristas y que él posiblemente no conoció o si los conoció, le importaron muy poco, dado su carácter profundamente independiente.

Después de lo comentado, no queremos terminar estas consideraciones sin citar unos fragmentos de Kedrov y Roginskii, que llenan de admiración por su a priori ideológico.

Después que en los comentarios sobre los textos de nuestro autor habla indistintamente del concepto de masa y del concepto de peso de los elementos, Kedrov afirma solemnemente: «Mendeleiev en ninguna parte habla de la transformación de la masa material en energía; distingue y no identifica entre el propio peso como propiedad de la masa y la masa como portador físico y material de esta propiedad física (el peso)». Y añade más adelante: «Esto de ninguna forma significa que Mendeleiev admitiera la transformación de masa en energía o de materia en energía, como lo admitían los idealismos mecanicistas, espiritistas y otros. Mendeleiev fue un militante del materialismo y un decidido luchador contra todos estos petimetres que siguen corrientes idealísticas». Y acaba solemnemente: «Mendeleiev reafirmó la falsedad de la transformación de la masa material y también de la materia en energía y con espíritu materialista y a la vez con una confesión dialéctica de la continuidad de materia y movimiento afirma de forma clara la unidad indestructible de masa y energía».

Parece imposible que imperativos ideológicos de determinado sistema político obliguen a un prestigioso científico a negar lo que había escrito unas páginas antes en el mismo trabajo, cuando citando a Mendeleiev decía: «El desprendimiento de energía en la formación de átomos pesados a partir de otros más sencillos está relacionado con la pérdida total de peso del fragmento de materia». En resumen, el trabajo en su conjunto se encamina a demostrar que Mendeleiev, una gloria de Rusia, era un acérrimo defensor del materialismo dialéctico.

Por su parte Roginskii fue más sobrio en su escrito: afirma que Mendeleiev fue un claro precursor de la ley de Einstein y que algunas interpretaciones desviacionistas se deben a un científico de la época, S. Krusk, que en 1874 mezcló las ideas de Mendeleiev, todas de origen experimental «con construcciones especulativas que reflejan su tendencia anticientífica, llena de mistificaciones filosóficas teóricas. En este contexto los científicos de más pres-

tigio se pusieron al lado de Mendeleiev, consecuentes con el materialismo y activos enemigos del espiritismo místico y otras infundadas especulaciones». Es de notar que entiende por este espiritismo la idea de la desaparición en un proceso de cierta cantidad de materia con la consiguiente aparición de la correspondiente cantidad de energía. También aquí parece aflorar la ideología política imperante entonces en Rusia.

4. APÉNDICE

Para finalizar este trabajo queremos comentar algunas predicciones en la teoría de Mendeleiev, de menor importancia, pero que, en nuestra opinión, merecen un poco de atención.

En primer lugar, al descartar la hipótesis de Prout, dice nuestro autor: «En sentido práctico dicha hipótesis está limitada hasta tal punto que sólo afecta a una pequeña parte del comportamiento general. Nuestras determinaciones corrientes de pesos atómicos, a menudo concuerdan, como máximo, hasta un 20% del valor total, entre 5 y 6 unidades, mientras que en la hipótesis de Prout la cuestión es sólo de décimas». Es decir, según él, la hipótesis de Prout de los números enteros en la práctica es poco aplicable porque admite variaciones únicamente del orden de las décimas y en realidad los errores experimentales al calcular pesos atómicos son del orden de varias unidades. En esta afirmación aparece evidente el desconocimiento de la existencia de los isótopos –átomos de igual comportamiento, pero con peso atómico distinto– existencia que ya había insinuado Marignac el admirado maestro de Mendeleiev y que él no quiso escuchar.

Por otra parte, Mendeleiev, al hablar de las variaciones de peso en los procesos químicos, para razonar su rechazo de la hipótesis de Prout, las explica, con una gran visión de futuro, por los desarrollos energéticos que acompañan a los citados procesos. Sin embargo, los valores de esta energía, generada por procesos que afectan al núcleo, (como calculará Einstein más tarde) serán muy superiores, en varios órdenes de magnitud, a los valores de energía asociada a las reacciones que Mendeleiev conocía en su tiempo; estos valores de ningún modo eran capaces de explicar variaciones de peso, ni siquiera del orden de las décimas. Por ejemplo: la variación de 0,1 unidades de masa atómica representa aproximadamente 10^{10} Kjouls de energía, un valor extremadamente superior a los valores corrientes de energía de reacción, conocidos por Mendeleiev, que se mueven entre 10^2 y 10^3 Kjouls por mol de sustancia reaccionante.

En segundo lugar queremos comentar la observación que hace el autor sobre la variación gradual que sufren las diferencias de peso atómico de dos elementos sucesivos dentro del mismo grupo de su Tabla. Dice Mendeleiev un poco más adelante: «Es difícil de admitir que la gradual disminución de las diferencias sea sólo cuestión de casualidad. Más bien hay que presuponer que la relación de Pt a Pd no es exactamente igual que la de Bi a Sb, por lo cual las diferencias tampoco pueden ser las mismas. Entre Bi y Sb puede mostrarse toda una serie de distinciones individuales

en las propiedades que están relacionadas con pequeñas desviaciones de las diferencias de los pesos atómicos... Por consiguiente, en las diferencias de los valores de los pesos atómicos de los elementos, en el caso de miembros correspondientes en el Sistema, necesariamente hay que aceptar una concordancia aproximada; sin embargo, al mismo tiempo, son perceptibles también desviaciones individuales en las diferencias. Conforme a eso, deben ser también aceptadas en los elementos propiedades generales, que están en dependencia de los pesos atómicos (p. e. la capacidad de dar determinadas formas de oxidación que, de por sí, se modifica gradualmente) y propiedades individuales, relacionadas con las desviaciones antes mencionadas».

Esta última afirmación merece toda nuestra atención ya que por una parte refleja el espíritu científico del autor que antepone el hecho experimental a cualquier teoría; pero, por otra parte se opone diametralmente a la convicción fundamental de Mendeleiev de que todas las propiedades de los elementos están asociadas a su peso atómico. Aquí hay unas propiedades generales que dependen del peso atómico y otras propiedades, las individuales, cuyo origen desconocemos. En este punto, de nuevo, descubrimos al Mendeleiev profeta, que deja la puerta abierta para que otros científicos en el futuro puedan dar una explicación de unos hechos que él experimenta, pero que no sabe cómo explicar.

Finalmente, en tercer lugar, queremos hacer notar que nuestro autor admite la posibilidad de la rotura del átomo (palabra cuyo sentido etimológico es precisamente *¡el que no se puede romper!*). Esta postura valiente y heterodoxa constituirá de nuevo una predicción profética cuyo cumplimiento tendrá lugar 70 años más tarde.

En definitiva, para terminar este trabajo, queremos destacar que las predicciones de Mendeleiev fueron el fruto de una inteligencia excepcional, de un minucioso carácter observador y de una actitud humilde frente a la naturaleza; ante ella se sintió desbordado y lo único que hizo fue lanzar hipótesis de futuro que en su mayoría se fueron cumpliendo. Los científicos geniales descubren muchas cosas por casualidad, pero resulta que en general esta casualidad no se da en los investigadores mediocres.

5. BIBLIOGRAFÍA

- (1). J. Rus.: *Chem. Soc.* 1 (1869).
- (2). *Annalen der Chemie und Pharmacie* VIII. Supplementband (1871).
- (3). J. M^a Llinàs y L. Victori: «Clàssics de la Química 2». Societat Catalana de Química (2005).
- (4). «Expresión tomada del título de un libro del mismo nombre», publicado por P. Román Polo en editorial Nivola, Madrid 2002.
- (5). *Uspekhi Khim*, 20 (1951).
- (6). *Vest. Acad. Nauk Kazakh*. (1953).
- (7). *Isis* 60 (1969).

Cálculo de la incertidumbre asociada a los resultados basado en la validación de un procedimiento de análisis.

Aplicación en la determinación de cloruros por HPLC en lixiviados

Judith Báguena-Polo^a, Gemma Gotor-Navarra^b, Francesc Broto-Puig^b, M^a Josefa Blanco-Roca^a

^a Gestión de Calidad, Departamento de Química Analítica, Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull

^b Cromatografía, Departamento de Química Analítica, Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull
Vía Augusta, 390 - 08017 Barcelona

*Calculation of the Uncertainty Associated to the Results Based on Validation of Analysis Procedures.
Application to Chloride Determination by HPLC in Leachates*

*Càlcul de la incertesa associada als resultats basat en la validació d'un procediment d'anàlisi.
Aplicació a la determinació de clorurs per HPLC en lixiviats*

Recibido: 24 de mayo de 2007; revisado: 20 de septiembre de 2007; aceptado: 24 de septiembre de 2007

RESUMEN

El presente estudio aplica los datos obtenidos durante la validación de un procedimiento de análisis para el cálculo de la incertidumbre asociada a los resultados que se obtienen con dicho procedimiento. La validación se realiza mediante el estudio de los parámetros de selectividad, linealidad, exactitud, precisión y límite de cuantificación, utilizando muestras adicionadas con patrones. La incertidumbre se calcula a partir de la suma cuadrática de las incertidumbres asociadas al patrón, al sistema instrumental y a la muestra.

Palabras clave: Validación de procedimientos. Incertidumbre de resultados.

SUMMARY

The present study uses the data collected during the validation of an analysis to calculate the associated uncertainty of the results obtained with this procedure. The validation includes the study of the following parameters: selectivity, linearity, accuracy, precision and quantitation limit using spiked samples. The uncertainty is calculated as the quadratic sum of the uncertainties associated to the standard, to the instrumental system and to the sample.

Key words: Validation of procedures. Uncertainty of results.

RESUM

El present estudi aplica les dades obtingudes en la validació d'un procediment d'anàlisi pel càlcul d'incertesa associada als resultats que s'obtenen amb aquest procediment. La validació es realitza mitjançant l'estudi dels paràmetres de selectivitat, linealitat, exactitud, precisió i límit de quantificació, utilitzant mostres adicionades amb patrons. La incertesa es calcula a partir de la suma quadràtica de les incerteses associades al patró, al sistema instrumental i a la mostra.

Mots clau: Validació de procediments. Incertesa de resultats.

1. INTRODUCCIÓN

La validación de los métodos de ensayo y la estimación de la incertidumbre de la medición forman parte de los requisitos técnicos que han de cumplir los laboratorios acreditados según la norma ISO 17025: 2005⁽¹⁾.

Se llama validación de un método analítico a la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que el procedimiento de estudio es lo suficientemente fiable, como para obtener el resultado previsto, dentro de los intervalos definidos⁽²⁾. Es decir, el objetivo principal de una validación es demostrar que el procedimiento de estudio es adecuado para el uso propuesto.

La incertidumbre es el parámetro asociado al resultado de una medida que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuidos al mesurando⁽³⁾. Esta variabilidad en los valores de medida puede ser causada por problemas de exactitud o de precisión. Por tanto, la incertidumbre se asocia con el intervalo dentro del cual se encuentra el valor verdadero de la medida, una vez efectuadas las correcciones debidas a errores conocidos.

En el presente artículo se plantea el cálculo de la incertidumbre asociada a un resultado a partir de los datos obtenidos durante la validación de un procedimiento de análisis y su aplicación en la determinación de cloruros por HPLC en lixiviados.

2. VALIDACION DE METODOS

Un laboratorio debe validar los métodos no normalizados, los métodos que diseña y desarrolla, los métodos normalizados empleados fuera del alcance previsto, así como las ampliaciones y modificaciones de los métodos normalizados. Se dispone de abundante bibliografía acerca de la validación de métodos analíticos, cosa que demuestra su importancia e interés (Tabla I).

Para diseñar los protocolos de validación es necesario definir los parámetros que se deben estudiar y los criterios de aceptación correspondientes, teniendo en cuenta requisitos técnicos propios del tipo de análisis y otros requisitos relacionados. En general, se consideran los siguientes

TABLA I
Organismos y guías de validación según sectores.

Sector	Organismo	Guías de validación
General	AENOR <i>Asociación Española de Normalización y Certificación</i>	Norma ISO 5725 (Precisión y exactitud) [4]
	AOAC <i>American Association of Official Analytical Methods</i>	Validation guides [5,6,7]
	EURACHEM	<i>"The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics"</i> [8]
	IUPAC / AOAC/FAO/IAEA <i>IUPAC: Internacional Union of Pure and Applied Chemistry</i> <i>IAEA: International Atomic Energy Agency</i>	<i>"Principles and Practices of Method Validation"</i> [9]
Farmacéutico	ICH <i>International Conference on Harmonisation</i>	<i>"Validation of analytical procedures: methodology"</i> Q2 (R1) [10]
	AEFI <i>Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria</i>	Monografías de AEFI [2]
	EP <i>European Pharmacopoeia</i>	Monografía <i>"General Notices apply to all monographs and other texts"</i> [11]
	USP <i>United States Pharmacopoeia</i>	Monografía: <i>"Validación de procedimientos farmacopeicos"</i> [12]
	FDA <i>Food and Drug Administration</i>	<i>"Guidance for Industry and Review Guidance. Validation of analytical. Procedures: Methodology"</i> [13, 14]
Medio ambiental	EPA <i>Environmental Protection Agency</i>	<i>"Guidance for methods development and methods validation for the RCRA program"</i> [15]
Fitosanitarios	CIPAC <i>Commission Internationale des Méthodes d'Analyse des Pesticides</i>	<i>"Guidelines on method validation to be performed in support of analytical methods for agrochemical formulations"</i> [16]
Alimentario	FAO <i>Food and Agriculture Organization</i>	<i>"Guidance for Industry. Bioanalytical method validation"</i> [17]

tes parámetros: selectividad, linealidad, exactitud, precisión y límite de cuantificación.

2.1. Selectividad

Un método es selectivo si es capaz de distinguir y diferenciar la respuesta del analito de estudio, independientemente, de las otras sustancias que forman parte de la matriz, sin interferencias de impurezas, productos de degradación, compuestos relacionados o excipientes presentes en la muestra.

La selectividad es un parámetro decisivo dentro de la validación de un método analítico. Cualquier cambio vinculado con la preparación de la muestra y las condiciones instrumentales supone una reconsideración del estudio de selectividad.

La determinación de la selectividad depende de la técnica analítica aplicada y del tipo de ensayo. En los estudios de selectividad se utilizan ensayos de comparación, donde se tiene en cuenta las respuestas del patrón, el placebo, la muestra o el placebo adicionado, además del blanco de laboratorio. Con los ensayos positivos se asegura que donde se espera respuesta del analito, se encuentra la señal. Mientras que con los ensayos negativos se confirma experimentalmente que donde no debe estar presente el analito, no se obtiene señal de éste.

2.2. Linealidad

La linealidad de un proceso analítico, es la capacidad de obtener una respuesta directamente proporcional a la concentración de analito, en un determinado intervalo de concentraciones⁽²⁾. Los ensayos se pueden efectuar tanto sobre disoluciones patrón como sobre muestras adicionadas. Según el tipo de ensayo y de muestra se debe definir: el intervalo de concentraciones de trabajo, el número de patrones en el margen de estudio y el número de repeticiones por concentración de patrón (Tabla II).

Una vez efectuadas las medidas, para cada patrón se calcula la precisión de los replicados (C.V. %) y se aplica el Test de Cochran para demostrar que se cumple la homogeneidad de varianzas entre niveles de concentración. En caso favorable, se calcula la recta de regresión (respuesta vs concentración) y se comprueba el coeficiente de determinación para asegurar que los datos experimentales se ajustan al modelo lineal escogido (normalmente se acepta $r^2 > 0,990$). Finalmente, para cada concentración se obtiene el valor de la residual (error residual %)⁽¹⁸⁾. Los niveles máximos admitidos para la precisión y el error residual de la recta, los proporcionan los criterios de aceptación establecidos para la precisión y exactitud del procedimiento.

TABLA II

Modelos para el estudio de linealidad.

Tipo de ensayo	Intervalo concentraciones	Nº de patrones	Replicados de medida
Riqueza	95-105%	3 - 5	3
Mayoritario	80 -120 %	3 - 5	
Minoritario ¹	50 - 120%	5 - 7	
Margen amplio	50 - 150%	3 - 7	

¹Para ensayo límite suele utilizarse el límite de cuantificación como concentración inferior.

2.3. Exactitud

La exactitud expresa la proximidad del valor obtenido frente a un valor considerado verdadero⁽²⁾ y aporta información de los errores sistemáticos del procedimiento.

Una de las principales dificultades que se presentan al hacer un estudio de exactitud, es determinar el valor verdadero o de referencia. Para ello, puede utilizarse el valor obtenido a partir de un método ya validado, el valor de un material de referencia certificado o el resultado que se obtiene al aplicar el método de adiciones estándar.

La exactitud se determina en todo el rango especificado para el método analítico. Se recomienda un mínimo de 9 determinaciones sobre tres niveles de concentración.

La exactitud habitualmente se expresa como porcentaje de recuperación. En la Tabla III se presentan criterios de aceptación orientativos según concentración de analito.

TABLA III

Criterios de aceptación para el estudio de exactitud.

% Analito	Unidades	Factor de Recuperación aceptado (%)	
		AOAC [6]	CIPAC [16]
100	100%	98.102	98-102
≥ 10	10%	98-102	
≥ 1	1%	97-103	97-103
≥ 0,1	0,1%	95-105	95-105
0,01	100 ppm	90-107	
0,001	10 ppm	80-110	
0,0001	1 ppm	80-110	
0,00001	100 ppb	80-110	
0,000001	10 ppb	60-115	
0,0000001	1 ppb	40-120	

2.4. Precisión

La precisión de un proceso analítico representa el grado de dispersión de una serie de resultados, obtenidos a partir de múltiples repeticiones de una misma muestra homogénea en las condiciones descritas en el método⁽²⁾.

Según el mayor o menor grado de concordancia entre las distintas fuentes que introducen variabilidad al resultado, se puede distinguir⁽⁴⁾:

a) **Repetibilidad:** Es la medida de precisión entre resultados particulares, adquiridos en las mismas condiciones, por un mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos aparatos y reactivos, y en el curso de la misma serie de análisis efectuados, generalmente, en un intervalo corto de tiempo (*Intra-assay precision*).

b) **Precisión intermedia:** Es la precisión entre resultados particulares de una misma muestra, incluyendo variaciones dentro del mismo laboratorio, es decir, diferentes días, condiciones de operación, analista, equipos (*Intra-laboratory precision*).

El estudio de precisión se suele realizar a tres niveles de concentración y se expresa como el coeficiente de variación (C.V. %) de la serie de medidas. En la Tabla IV se presentan diferentes criterios de aceptación de precisión según concentración de analito.

TABLA IV

Criterios de aceptación para el estudio de precisión.

Analito	C.V. % KOLTHOFF [9]	C.V. % HORWITZ [5, 2]	C.V. % AOAC [2]
100 %	0,1 - 0,3	2	1,3
50 %	0,3	2,2	
10 %	1	2,8	2,8
1 %	2 - 5	4	2,7
0,1 %	5 - 10	5,7	3,7
100-10 ppm	10	10	5,3-7,3
1 ppm	-	16	11
100 ppb	-	-	15
10 ppb	-	-	21
1 ppb	-	-	30

2.5. Límite de cuantificación

El límite de cuantificación (LC) se define como la mínima cantidad de analito presente en la muestra que se puede cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas, con una adecuada precisión y exactitud.

En procedimientos instrumentales es posible calcularlo de forma teórica a partir de la variabilidad de la señal del blanco, estableciendo como LC la concentración cuya señal corresponde a 10 veces dicha variabilidad⁽²⁾.

Por otra parte, se puede determinar de forma experimental mediante el análisis de muestras con concentraciones decrecientes de analito, estableciendo el LC como el nivel mínimo en el que se obtienen valores de recuperación y precisión aceptables⁽¹⁹⁾.

3. ESTIMACION DE LA INCERTIDUMBRE DE LAS MEDIDAS

El resultado de un ensayo (X_{media}) puede no coincidir con el valor verdadero. Además, debido a la imposibilidad conceptual de conocer dicho valor verdadero, se considera el valor de referencia como la mejor aproximación (figura 1). La incertidumbre asociada a un resultado incluye diversos componentes relacionados con las fuentes de error que determinan la precisión y exactitud de la medida. Por ello, el valor estimado de la incertidumbre (u) engloba el conjunto de errores sistemáticos (exactitud) y aleatorios (precisión).

Además, el valor obtenido de incertidumbre se multiplica por una constante para obtener la incertidumbre expandida o tolerancia. Habitualmente, se utiliza un factor de 2 para tener un nivel de confianza del 95%. De esta manera, el intervalo $X_{media} \pm 2u$ incluirá el valor verdadero, con una seguridad del 95%⁽¹⁸⁾.

La incertidumbre se puede calcular con los datos obtenidos durante la validación del procedimiento de análisis, tanto si se utilizan materiales de referencia como muestras adicionadas con patrón.

La expresión de cálculo incluye la suma cuadrática de todas las fuentes de error (ecuación 1).

$$u\% = \sqrt{u^2_{patr\acute{o}n\ \%} + u^2_{sist.\ instrument\acute{o}l\ \%} + u^2_{muestra\ \%}} \quad (1)$$

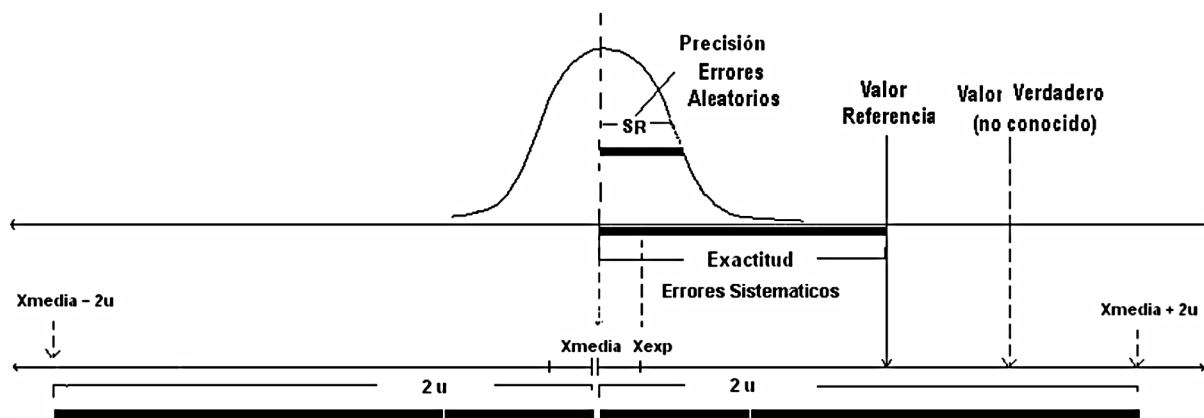


Figura 1. Incertidumbre de las medidas.

$$u_{\text{precisión}} \% = C.V. (\%) / \sqrt{n}$$

$$u_{\text{exactitud}} \% = \frac{|Y_{\text{cal}} - Y_{\text{exp}}|}{Y_{\text{cal}}} \cdot 100$$

Y exp.: medida experimental

Y cal.: valor calculado interpolando el valor de la concentración del patrón en la recta de calibrado.

La incertidumbre del patrón se calcula a partir de la suma cuadrática de la incertidumbre certificada por el fabricante del patrón o del material de referencia y la incertidumbre correspondiente a su preparación por pesada o dilución.

La incertidumbre del sistema instrumental incluye el conjunto de fuentes de error relacionadas con la resolución, el calibrado y la estabilidad de la medida. Si se considera despreciable la aportación de la resolución, se puede calcular como la suma cuadrática de la incertidumbre asociada a la precisión ($u_{\text{precisión}}$) y a la exactitud ($u_{\text{exactitud}}$) del calibrado, teniendo en cuenta que la estabilidad de la medida queda incluida en el término de precisión.

Para cada patrón de la recta de calibrado, se calcula la $u_{\text{precisión}}$ a partir del coeficiente de variación de los n replicados de medida y la $u_{\text{exactitud}}$ como el valor de la residual (figura 2). Una vez calculada la incertidumbre para cada patrón como la suma cuadrática de los dos términos anteriores, se toma como incertidumbre del sistema instrumental el valor promedio de estas o se asume el valor más desfavorable.

La incertidumbre asociada a la muestra se obtiene tras realizar una serie de análisis replicados del material de referencia o de la muestra y sus correspondientes adiciones. También se calcula como la suma cuadrática de los términos correspondientes a la precisión y la exactitud de los resultados obtenidos. En este caso, la precisión se calcula en condiciones de repetibilidad o precisión intermedia y la exactitud se calcula a partir del sesgo obtenido en la recuperación.

La influencia de la preparación de la muestra queda incluida en el término de la precisión si se realiza de forma independiente para cada ensayo.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Protocolo de validación

En el presente estudio se ha llevado a cabo la validación del procedimiento de análisis para la determinación de aniones cloruro por HPLC-columna de intercambio iónico-detector de conductividad en aguas, residuos líquidos acuosos y lixiviados.

El procedimiento consiste en el análisis por HPLC de una alícuota de la muestra previamente purificada mediante extracción en fase sólida. La cuantificación se realiza por patrón externo, inyectando los patrones de 5, 10, 20 y 50 mg/L. Cuando la muestra presenta una concentración elevada, se realizan las diluciones necesarias. El intervalo de concentraciones de cloruros en las muestras se encuentra comprendido entre 5 mg/L y 10000 mg/L.

El protocolo de validación incluye los parámetros a determinar y los criterios de aceptación correspondientes (Tabla V). Además, se definen las actividades experimentales, cálculos y estadística a realizar.

Figura 2. Componentes de la incertidumbre del sistema instrumental.

TABLA V
Criterios de aceptación de la validación.

Parámetro validación	Criterio aceptación
Selectividad	No se detectan picos interferentes.
Linealidad	$R^2 \geq 0,990$ C.V. Factor de respuesta $\leq 5 \%$
Exactitud	Recuperación: 80-120 %
Precisión	C.V. $\leq 15\%$
Límite de Cuantificación	$\leq 5 \text{ mg/L}$ con un % CV de repetibilidad $\leq 5 \%$
Incertidumbre	$\leq 20 \%$

El responsable de la validación define los criterios de aceptación teniendo en cuenta los valores bibliográficos y las necesidades analíticas según el uso previsto de los resultados obtenidos. Finalmente, deberá realizar a modo de conclusión final una declaración para poner de manifiesto el grado de cumplimiento de los requisitos establecidos.

4.2. Selectividad

Comparando los cromatogramas de la disolución del blanco, del patrón, de la muestra y de la muestra adicionada (figuras 3 y 4), se comprueba que el disolvente, el material utilizado y los otros componentes de la muestra no generan picos que interfieran en el análisis de cloruros. A partir de los resultados obtenidos se concluye que el método es selectivo para la determinación de cloruros en muestras de aguas, líquidos acuosos y lixiviados.

4.3. Linealidad

La linealidad se ha estudiado analizando por triplicado patrones de cloruro a seis niveles de concentración: 5, 10, 20, 40, 50 y 80 mg/L. Se ha representado la recta de concentración (mg/L cloruro) frente al área promedio correspondiente a cada concentración (figura 5) y se ha obtenido un coeficiente de correlación r^2 de 0,9999, valor que cumple el criterio de aceptación establecido en el protocolo de validación ($r^2 \geq 0,990$).

En la Tabla VI y para cada patrón, se presentan el Área promedio (A), los factores de (F_R), la repetibilidad (C.V. %) y el error residual (residual %). El coeficiente de variación de los factores de respuesta obtenidos para el rango de

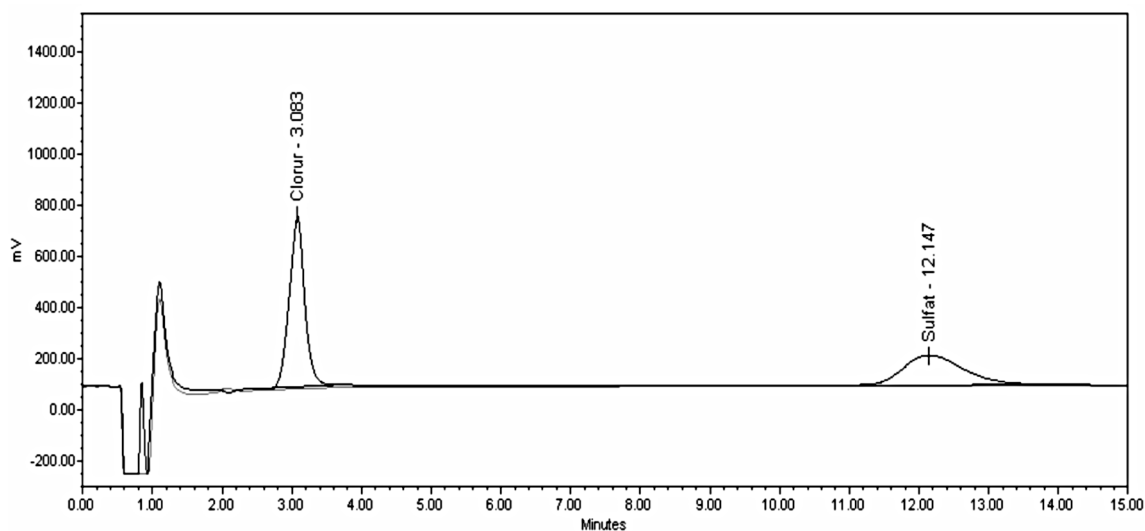


Figura 3. Cromatogramas de blanco (rojo) y de un patrón de cloruros de 20 mg/L (negro).

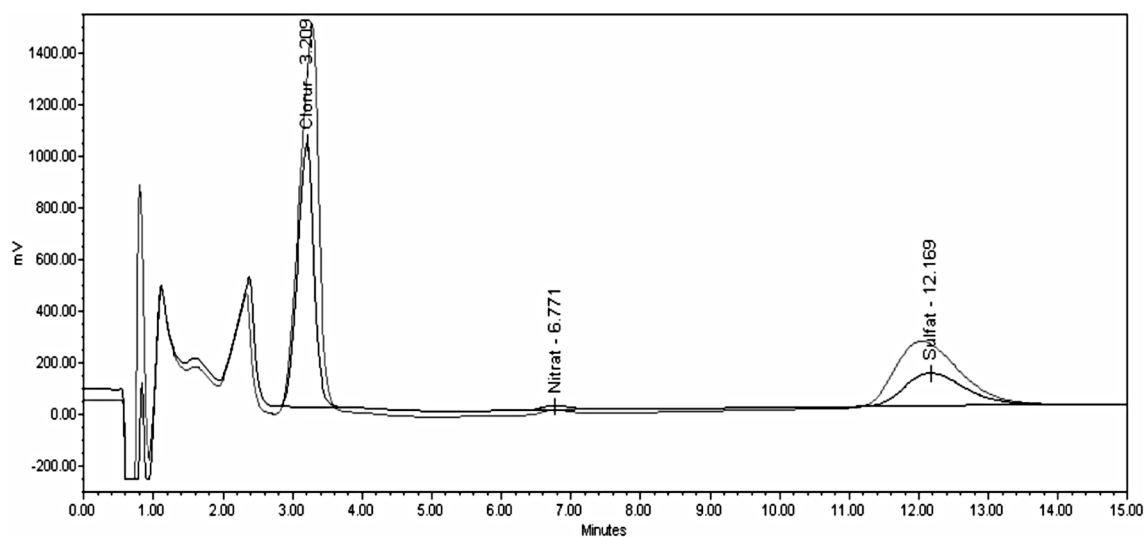


Figura 4. Cromatogramas de la muestra (negro) y muestra adicionada con 25 mg/L de Cloruros (azul).

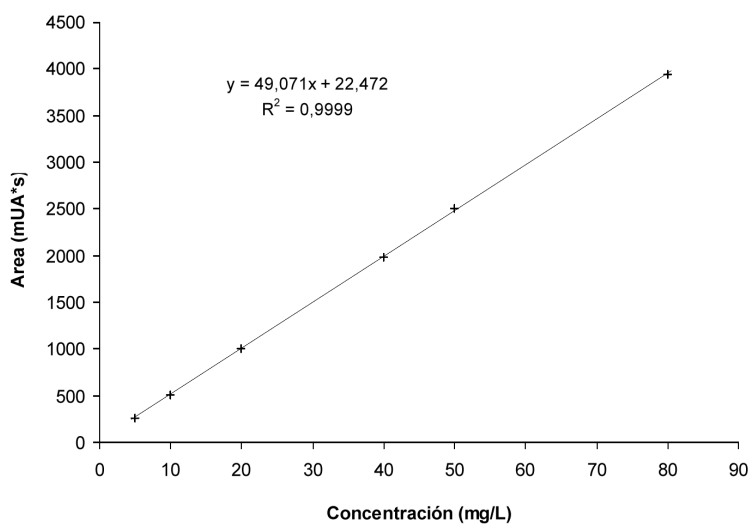


Figura 5. Recta de calibrado de cloruros. Ajustes mínimos cuadrados.

TABLA VI
Estudio linealidad.

Patrón (mg/L)	Area promedio (mUA*s)	Factor Respuesta F_r (mg/L*mUA*s)	C.V. (%)	Error residual (%)
5	261,00	0,01916	0,38	2,55
10	509,00	0,01965	0,00	0,81
20	1007,67	0,01985	0,21	0,38
40	1983,00	0,02017	0,20	0,12
50	2498,33	0,02001	0,28	0,90
80	3935,33	0,02033	0,03	0,32

concentraciones estudiado es de 2,1%, valor inferior al máximo establecido en el protocolo de validación (5%).

4.4. Exactitud y Precisión

Para el estudio de exactitud y precisión se preparan muestras adicionadas a tres niveles de concentración con los que se cubre el alcance del procedimiento: 50, 500 y 6000 mg/L de cloruros.

Para cada nivel de concentración se dispone de nueve determinaciones correspondientes a las tres preparaciones realizadas en tres días distintos (3 niveles x 3 días x 3 preparaciones).

La recuperación se calcula a partir de las 9 determinaciones realizadas para cada nivel de concentración, teniendo en cuenta la concentración presente en la muestra y en la muestra adicionada.

La repetibilidad para cada nivel de concentración se calcula como el promedio de los tres coeficientes de variación correspondientes a los tres resultados de cada día y la precisión intermedia se calcula tomando el conjunto de las 9 determinaciones.

TABLA VII
Estudio de exactitud y precisión.

Nivel de concentración (mg/L)	Recuperación (%)	C.V. repetibilidad (%)	C.V. precisión intermedia (%)
50	98,29	0,25	0,29
500	99,81	1,30	1,31
6000	99,39	1,20	2,28

En la Tabla VII se presentan los resultados promedio obtenidos para cada nivel de concentración, que cumplen los criterios de aceptación establecidos en el protocolo.

4.5. Límite de cuantificación

Considerando que la influencia de la matriz de la muestra no es significativa, se establece como límite de cuantificación la concentración de cloruros correspondiente al patrón bajo del estudio de linealidad. Por tanto, se ha definido como límite de cuantificación el valor de 5 mg/L de concentración de cloruros, para el que se ha obtenido un coeficiente de variación de repetibilidad de las áreas del 0,4%, inferior al 5% establecido como criterio de aceptación.

Por otra parte, el límite de cuantificación calculado a partir de la concentración del patrón que genera una señal igual a 10 veces el ruido sería de 0,1 mg/L de cloruro (figura 6). Con ello, se garantiza que a la concentración de 5 mg/L de cloruros se obtendrán resultados adecuados.

4.6. Incertidumbre

La incertidumbre del patrón ($u_{\text{patrón}} \%$) se calcula a partir de la suma cuadrática de la incertidumbre certificada por el fabricante del patrón y la incertidumbre correspondiente a su preparación por dilución.

El valor de la incertidumbre correspondiente al certificado del fabricante se puede calcular a partir del valor nominal.

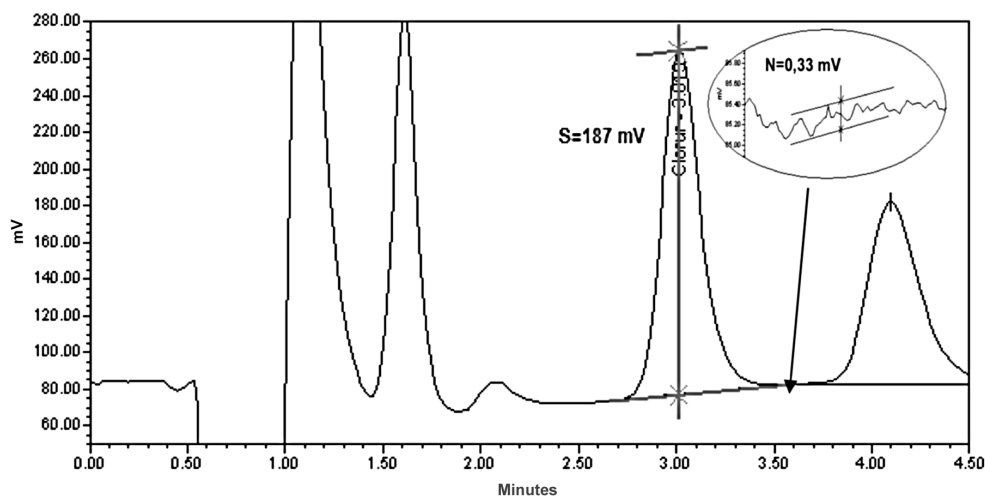


Figura 6. Cálculo de límite de detección con patrón de 5 mg/L de cloruros.

El patrón de cloruros utilizado es de 995-1005 mg/L. Por ello, el error que introduce el patrón (0,5%) se divide por raíz de tres (para convertir la función rectangular en gaussiana), con lo que se obtiene una incertidumbre del 0,29%. El valor de la incertidumbre que aporta el proceso de dilución se calcula en el peor de los casos. En el ejemplo presentado, debido a las pipetas y matraces utilizados, el cálculo corresponde a la preparación del patrón de 50 mg/L. A la pipeta de 5 mL le corresponde una incertidumbre de 0,12% y al matraz aforado de 100 mL le corresponde una incertidumbre de 0,046%. Si la preparación de patrones se hubiera realizado de forma independiente para cada ensayo, el término de la preparación podría considerarse incluido en la precisión del sistema instrumental. Finalmente, la suma cuadrática de las dos contribuciones permite obtener como incertidumbre del patrón un valor de 0,31%.

La incertidumbre del sistema instrumental ($U_{\text{sistema instrumental}}$ %) se calcula a partir de la información obtenida en el estudio de linealidad (Tabla VIII).

La cuantificación se realiza por interpolación de la señal de la muestra en la recta de calibrado, por lo que se escoge el peor de los valores obtenidos. En aquellos casos en que se cuantifique por factor de respuesta se escogerá el valor correspondiente al patrón de cuantificación empleado.

La incertidumbre asociada a la muestra (U_{muestra} %) se calcula a partir de la información obtenida en el estudio de la repetibilidad y la exactitud expresada como sesgo. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla IX.

La Tabla X resume los resultados obtenidos de incertidumbre u (%) a los diferentes niveles de concentración, obtenidos como suma cuadrática de las contribuciones del patrón, sistema instrumental y muestra. La tolerancia (%) se calcula como $2 * u$ (%) y se utiliza para definir los intervalos de concentraciones dentro de los cuales cabe esperar se encuentre el valor verdadero.

TABLA VIII

Incertidumbre del sistema instrumental.

Patrón (mg/L)	C.V. (%)	Nº replicados	$U_{\text{precisión}}$ (%)	$U_{\text{exactitud}}$ (%)	$U_{\text{sistema instrumental}}$ (%)
5	0,38	3	0,22	2,55	2,56
10	0,0	3	0,0	0,81	0,81
20	0,21	3	0,12	0,38	0,39
40	0,20	3	0,12	0,12	0,16
50	0,28	3	0,16	0,90	0,92
80	0,03	3	0,02	0,32	0,32

TABLA IX

Incertidumbre asociada a la muestra.

Nivel de concentración (mg/L)	$U_{\text{precisión}}^1$ (%)	$U_{\text{exactitud}}$ (%)	U_{muestra} (%)
50	0,14	1,71	1,71
500	0,75	0,19	0,77
6000	0,69	0,61	0,92
¹ nº replicados (n) = 3			

TABLA X

Incertidumbre y tolerancia.

Nivel de concentración (mg/L)	$U_{\text{patrón}}$ (%)	$U_{\text{sistema instrumental}}$ (%)	U_{muestra} (%)	u (%)	Tolerancia (%)	Intervalo (mg/L)
50	0,31	2,56	1,71	3,1	6,2	47-53
500	0,31	2,56	0,77	2,7	5,4	470-530
6000	0,31	2,56	0,92	2,7	5,5	5700-6300

5. CONCLUSIONES

Para poder calcular la incertidumbre asociada a los resultados de un ensayo, con la información obtenida durante la validación del procedimiento de análisis, es necesario definir convenientemente en el protocolo de validación las actividades que permitan determinar la contribución del patrón y el sistema instrumental utilizados, así como la influencia de la precisión y la exactitud de los resultados de la muestra.

Para el análisis de cloruros por HPLC en muestras de lixiviados, la mayor contribución a la incertidumbre del resultado la aporta el sistema instrumental pues la influencia de la muestra y patrones no es significativa.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ⁽¹⁾. UNE-EN-ISO 17025: 2005, «Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración».
- ⁽²⁾. Monografía de AEFI (Asociación Española de farmacéuticos de la industria): «Validación de métodos analíticos». Ed. AEFI. Marzo 2001.
- ⁽³⁾. «VIM Vocabulario Internacional de Metrología». 3ª edición, 2006.
- ⁽⁴⁾. Norma ISO 5725: «Application de la statistique - Exactitud (justesse et fidélité) des résultats et methods de mesure», 1994.
- ⁽⁵⁾. AOAC: «Oficial Methods of Analysis». Appendix D: Guidelines for collaborative Study Procedures to Validate Characteristics of a Method of Analysis. 2002.
- ⁽⁶⁾. AOAC: «Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals». 2002.
- ⁽⁷⁾. AOAC: «International Methods. Committee Guidelines for validation of Qualitative and Quantitative Food. Microbiological Official Methods of Analysis». *Journal of AOAC International*, vol. 85, No. 5, 2002.
- ⁽⁸⁾. EURACHEM Guide 1998: «The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics».
- ⁽⁹⁾. «Principles and Practices of Method Validation». AOAC/FAO/IAEA/IUPAC. November 1999.
- ⁽¹⁰⁾. «ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)». Noviembre 2005.
- ⁽¹¹⁾. 2.2.46. «Chromatographic separation techniques» (01/2005), «General Notices apply to all monographs and other texts» (pág. 69 – 72) – *European Pharmacopeia* 5.0.
- ⁽¹²⁾. «Validación de procedimientos farmacopeicos» <1225>, *Información general* (pág. 749 – 752) - USP 30.
- ⁽¹³⁾. «Guidance for Industry. Validation of analytical. Procedures: Methodology». FDA. *Center for Veterinary Medicine*. July 1999.
- ⁽¹⁴⁾. «Review Guidance. Validation of analytical. Procedures: Methodology». FDA. *Center for Veterinary Medicine*. July 1999.
- ⁽¹⁵⁾. «Guidance for methods development and methods validation for the RCRA program». April 1992.
- ⁽¹⁶⁾. «Guidelines on method validation to be performed in support of analytical methods for agrochemical formulations». CIPAC. Version 3807.
- ⁽¹⁷⁾. «Guidance for Industry. Bioanalytical method validation». FAO. May 2001.
- ⁽¹⁸⁾. «Gestión de equipos en laboratorios de análisis químico», J. Báguena, M.J. Blanco. *Afinidad*, Vol. 63, nº 523, 7-12, mayo-junio 2006.
- ⁽¹⁹⁾. «EURACHEM/CITAC Guide number 4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement». Second Edition 2000.

Modelos no lineales de previsión para series temporales de interés farmacéutico. Aplicación al caso de la escarlatina

X. Tomás, L. G. Sabaté*, J. Cuadros, M. E. Gracia-Aso

Departament d'Estadística Aplicada. Facultat d'Economia IQS. Institut Químic de Sarrià. Universitat Ramon Llull
Via Augusta, 390. 08017 Barcelona (España)

Nonlinear forecasting models in time series analysis of pharmaceutical interest

Models no lineals de previsió per a sèries temporals amb interès farmacèutic

Recibido: 24 de mayo de 2007; aceptado: 27 de noviembre de 2007

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos tras el ajuste de un modelo no lineal y un modelo robusto de predicción a la serie temporal correspondiente a la incidencia de la escarlatina en Catalunya desde el año 2000 hasta mediados del 2005, según los datos publicados en el Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC) por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. El ajuste se ha realizado tanto por mínimos cuadrados como mediante el método de la mínima mediana de residuales. Los intervalos de confianza, dada la no normalidad de las residuales, se han estimado mediante la técnica del bootstrap. El modelo se ha validado comparando las predicciones realizadas para las últimas 47 semanas frente a los casos declarados en el BEC. Salvo episodios de incidencia aguda, las previsiones resultan aceptables. El modelo sinusoidal ajustado muestra una tendencia con un periodo de 52 semanas, una incidencia máxima hacia la segunda quincena de marzo y una mínima incidencia sobre la segunda quincena de septiembre. Los puntos de inflexión se sitúan, aproximadamente, coincidiendo con los solsticios de verano e invierno.

Palabras clave: Series temporales. Previsión. Modelos no lineales. Métodos robustos de estimación. Bootstrap. Escarlatina.

SUMMARY

This paper presents the fit of both a nonlinear and a robust model to a time series data about the incidence of scarlet fever in Catalunya from 2000 to 2005. Data were published by the Departament de Salut of the Generalitat de Catalunya in Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC).

Fitting was performed both by ordinary least squares and least median of residuals method. Since residuals are non-normally distributed, the confidence intervals were evaluated by a bootstrap procedure. The model was validated looking at the forecast for the last 47 weeks and the published values. Except for acute incidence periods, acceptable forecast are obtained.

The sinusoidal model fitted has a period of 52 weeks, maxima are located at the second half of march and minima at the second half of september. Inflexion points are located about summer and winter solstice.

Key words: Time series. Forecasting. Nonlinear methods. Robust estimation methods. Bootstrap. Scarlet fever.

* lgsab@iqs.edu

RESUM

Es presenten els resultats obtinguts en l'ajust d'un model no lineal i un model robust de predicció a la sèrie temporal corresponent a la incidència de l'escarlatina a Catalunya des de l'any 2000 fins a mitjans del 2005, segons les dades publicades pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya al Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC).

L'ajust s'ha realitzat tant per mínims quadrats ordinaris com pel mètode de la mínima mediana de residuals. Els intervals de confiança, comprovada la no normalitat de les residuals, s'han avaluat mitjançant el procediment del bootstrap. S'ha validat el model comparant les seves prediccions per les darreres 47 setmanes amb els casos declarats al BEC. A banda d'episodis d'incidència aguda, les previsions resulten acceptables.

El model sinusoidal ajustat mostra una tendència amb un període de 52 setmanes, una incidència màxima cap a la segona quinzena de març, una incidència mínima al voltant de la segona quinzena de setembre. Els punts d'inflexió es situen, aproximadament, cap als solsticis de l'estiu i de l'hivern.

Paraules clau: Sèries temporals. Previsió. Models no lineals. Mètodes robustos d'estimació. Bootstrap. Escarlatina.

INTRODUCCIÓN

La incertidumbre sobre lo que acontecerá en el futuro acompaña permanentemente a la actividad económica pública y privada. Este desconocimiento obliga a las empresas y a la Administración, a tomar decisiones en un entorno incierto. En consecuencia la capacidad de efectuar buenos pronósticos es un elemento clave tanto en el desarrollo de la política económica y social de un país, como en la toma de decisiones empresariales (previsión de fabricación, logística, gestión de existencias, etc.) es evidente pues la necesidad y trascendencia de obtener previsiones cuantitativas útiles⁽¹⁾. Se entiende por método de previsión aquel conjunto de técnicas que ofrecen la valoración cuantitativa de la evolución futura del fenómeno en estudio. El análisis de series temporales, uno de los múltiples métodos de previsión disponibles, se basa en el estudio de los datos históricos de una variable y presupone que la serie se comportará en el futuro de la misma forma que lo hizo en el pasado, salvo en una componente aleatoria suficientemente pequeña y por consiguiente será útil para hacer previsiones a un plazo más o menos corto.

Los métodos de análisis de series temporales para una variable más utilizados siguen una de dos estrategias generales, o bien utilizan la metodología de Box-Jenkins mediante la cual buscan un modelo generador de los datos construido sobre medias móviles y estructuras autorregresivas de los errores, o bien descomponen la serie en movimientos elementales: tendencia, ciclos y estacionalidad⁽²⁾; la tendencia acostumbra a ser una función sencilla, lineal en los coeficientes, la descripción del ciclo y la estacionalidad es más complicada y una opción posible es la utilización de funciones periódicas no lineales⁽³⁾.

Desde el punto de vista estadístico el modelado no lineal tiene por objetivo estimar los coeficientes de la ecuación propuesta que conducen al "mejor" ajuste a los datos experimentales. Generalmente se utiliza como criterio de ajuste la minimización de la suma de cuadrados de los errores residuales (criterio de mínimos cuadrados), porque en determinadas condiciones es el método que proporciona las mejores estimaciones de los coeficientes del modelo. El hecho de que la función a ajustar sea no lineal conlleva que el método de mínimos cuadrados conduzca a un sistema de ecuaciones que solamente se pueda resolver utilizando un algoritmo iterativo de búsqueda de los coeficientes de la ecuación. Todo ello lleva a que al plantearse un ajuste no lineal se debe disponer de diferentes procedimientos para realizarlo según sea el algoritmo de búsqueda utilizado y el criterio de parada seleccionado, requiriendo todos ellos un primer valor de los parámetros para poder iniciar el proceso iterativo de búsqueda⁽⁴⁾.

El objetivo de este trabajo es estudiar las posibilidades de aplicación de un modelo no lineal para describir la tendencia y la estructura periódica anual de los datos históricos relativos a la incidencia de la escarlatina en Catalunya, una enfermedad de declaración obligatoria, así como su adecuación para realizar previsiones de la incidencia a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los cálculos se han realizado con Microsoft Office Excel 2003 y Statgraphics 5.1. Se ha partido de los datos recopilados en el Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC) publicado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya⁽⁵⁾. Los datos corresponden al número de casos semanales de escarlatina declarados en Catalunya desde la primera semana de 2000 hasta completar un periodo de 280 semanas (mediados de 2005) tal como se muestra en el gráfico 1; de su observación se constata un comportamiento periódico de manera que hacia la misma época (alrededor de la sema-

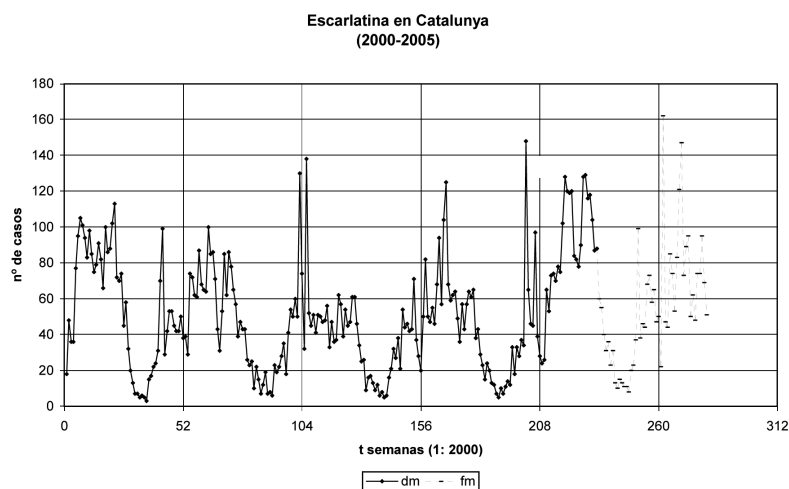


Gráfico 1. Casos de escarlatina declarados en Catalunya utilizados en este estudio.

na 37 de cada año, durante el mes de septiembre) se observa el valor mínimo anual de incidencias. Se observa también que los datos tienen una media de 51,8 casos semanales y no presentan tendencia ya que el ajuste de una tendencia lineal tiene un $R^2 = 0,004$ y su distribución es asimétrica con algunos valores altos atípicos que corresponden a máximos anuales. Existe pues un comportamiento cíclico para el que una función de tipo sinusoidal podría ser un buen modelo, tal como se cita en estudios anteriores^(6 y 7).

Ajuste de un modelo sinusoidal

Para ajustar un modelo a una serie temporal se recomienda dividir los datos en dos partes⁽¹⁾, la primera de aproximadamente el 80% de los datos de más antigüedad, se utiliza para estimar los parámetros del modelo (recibe el nombre de datos "dentro de muestra" o "conjunto de calibración") y el 20% restante para estudiar la capacidad de previsión del modelo (que recibe el nombre de datos "fuera de muestra" o "conjunto de validación" del modelo y aparece en el gráfico 1 en trazo discontinuo). En este trabajo se utilizaron los datos de las 233 primeras semanas para el ajuste y los de las restantes 47 semanas para la previsión.

Se ajustó el modelo sinusoidal descrito por la ecuación (1)

$$y = b_0 + b_1 t + A \operatorname{seno}\left(\frac{2\pi}{T}(t - F)\right) \quad (1)$$

en el que las variables son:

y: número de casos semanales

t: semanas, siendo t = 1 la semana 1 de 2000 según el BEC

Y los parámetros a estimar son:

b_0 : es la ordenada en el origen para la recta de tendencia

b_1 : es pendiente de la recta de tendencia

A: es la amplitud de la onda sinusoidal

T: es el periodo de la onda en semanas

F: es la fase también en semanas

Criterio de la mínima suma de los cuadrados de las residuales

La estimación de los coeficientes se realizó por mínimos cuadrados no lineales con ayuda de la herramienta Solver de Microsoft Office Excel 2003, que utiliza un algoritmo basado en el método gradiente reducido generalizado⁽⁸⁾; se utilizaron los datos "dentro de muestra", para los que se buscó el mínimo de la función "suma de los cuadrados de los errores residuales" a partir de los valores iniciales estimados para los coeficientes en base al gráfico de la serie; en la tabla I se muestran los valores iniciales y finales (modelo 1) hallados así como los valores de la mediana de los cuadrados de los errores dentro de muestra ($\operatorname{Med}(e^2)$), del EAM (error absoluto medio) y RECM (raíz cuadrada del error cuadrático medio), tanto para los datos de ajuste (dm) como los de previsión (fm).

TABLA I

Resultados del ajuste del «modelo 1».

	Valores iniciales	Valores finales
	Gráfico	Modelo 1 (dm)
b_0	52	45,6212874
b_1	0	0,02939759
A	30	30,0554741
T	52	52,1872119
F	36	49,9609938
SCR(dm)	371450,14	130535,98
$\operatorname{Med}(e^2)$	1194,65	188,49
EAM(dm)	34,1	17,7
RECM(dm)	39,9	23,7
EAM(fm)	33,3	17,2
RECM(fm)	19,9	18,7

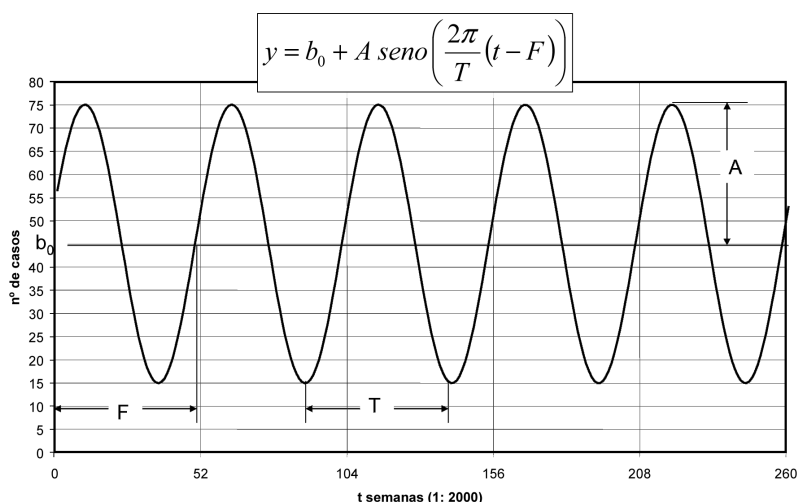


Gráfico 2. Parámetros del modelo sinusoidal.

El modelo ajustado se representa en el gráfico 3. El gráfico 4 muestra el diagrama de caja de las residuales obtenidas en el ajuste, es decir la diferencia entre el número de casos declarados cada semana y el calculado según el modelo para dicha semana. Se observa la presencia de puntos alejados entre los errores del ajuste del modelo 1. Esto es una indicación de la presencia de datos influyentes sobre el ajuste y corresponden a episodios de alta incidencia de la escarlatina.

En el gráfico 5 se muestran los dos modelos ajustados, se observan diferencias entre ellos, el "modelo 2" reproduce mejor los mínimos, se acerca más a los máximos que el "modelo 1" y ambos modelos presentan errores similares tanto en calibración como en predicción; en consecuencia, y tras el análisis expuesto, se adopta el "modelo 2" como el mejor modelo para describir el aspecto general de la serie.

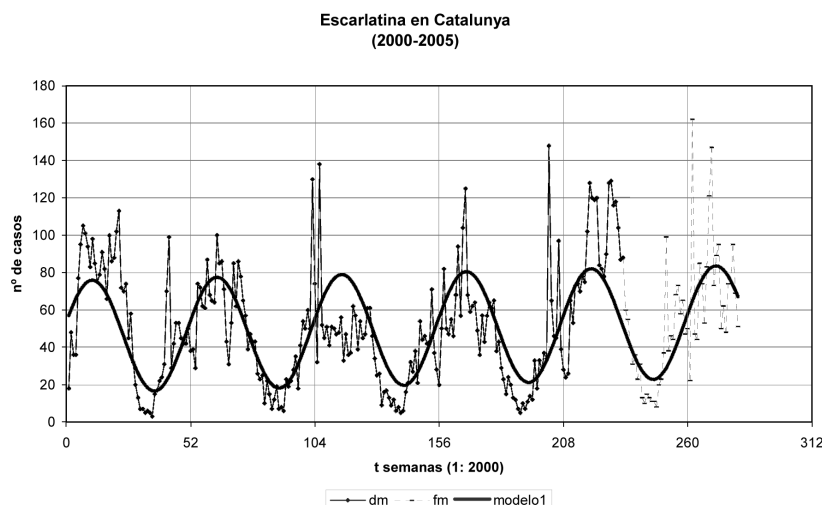


Gráfico 3. Representación del modelo 1 ajustado junto con los datos originales.

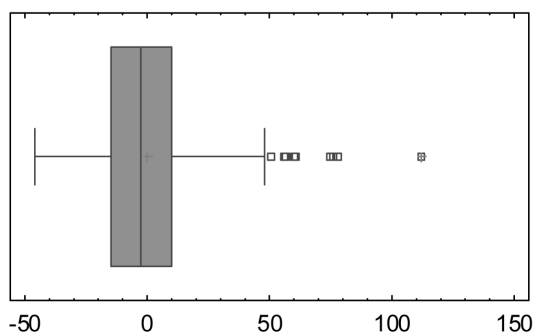


Gráfico 4. Diagrama de caja de las residuales en el que se observa la presencia de puntos alejados que influyen en el ajuste del modelo 1 por mínimos cuadrados.

Criterio de la mínima mediana de los cuadrados de las residuales

Para que la estimación de los coeficientes no se viera influida por la presencia de estos puntos influyentes se decidió hacer un segundo ajuste basado en un criterio robusto a la presencia de puntos alejados y consistente en hacer mínima la mediana de los cuadrados de los errores residuales dentro de muestra (LMS: Least Median of Squares)⁽⁹⁾. Los resultados obtenidos se muestran en la columna "modelo 2" de la tabla II; los cambios más importantes que se observan son una disminución de la pendiente de la tendencia lineal, un aumento en la amplitud de la función sinusoidal y una disminución de la fase. Respecto a la capacidad de previsión, tanto el RECM como el EAM fuera de muestra se pueden considerar iguales en ambos modelos.

TABLA II
Resultados del ajuste del «modelo 2».

Criterio	Valores finales	Valores finales
	Modelo 1 (dm)	Modelo 2 (dm)
b_0	45,6212874	46,0905281
b_1	0,02939759	0,01168476
A	30,0554741	36,9921686
T	52,1872119	52,186511
F	49,9609938	47,9846553
SCR(dm)	130535,98	144071,68
Med(e^2)	188,49	117,12
EAM(dm)	17,7	17,7
RECM(dm)	23,7	24,8
EAM(fm)	17,2	17,5
RECM(fm)	18,7	18,7

Escarlatina en Catalunya
(2000-2005)

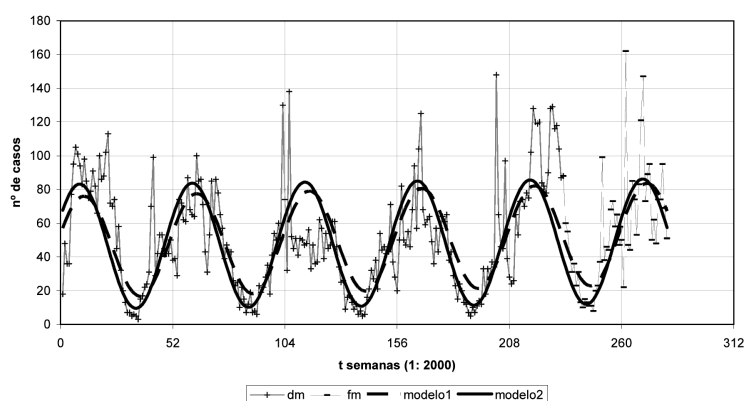


Gráfico 5. Modelos ajustados.

RESULTADOS

Una vez escogido el método de ajuste (la mínima mediana de los cuadrados de las residuales) para la ecuación 1 y comprobado que los valores del RECM y EAM eran parecidos dentro y fuera de muestra, se procedió al ajuste definitivo utilizando la serie entera. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla III.

Sustituyendo los coeficientes estimados en la ecuación (1)

TABLA III

Resultados del ajuste del modelo 2 con todos los datos junto con los intervalos de confianza al 95% obtenidos por bootstrap.

	valor estimado	Intervalo de confianza al 95%	
		LI	LS
b_0	46,1256	44,2002	48,2802
b_1	0,0369	0,0111	0,0631
A	38,9922	37,6521	40,4267
T	52,1539	51,9172	52,4420
F	48,0344	47,4459	48,6693
MAE	18,1680	15,1071	21,4405
RECM	25,1942	21,2630	28,4277

resulta

$$y = 46,12557 + 0,03686t + 38,99 \operatorname{seno}\left(\frac{2\pi}{52,1539}(t - 48,0344)\right) \quad (2)$$

La tendencia lineal prácticamente no presenta pendiente ($b_1 = 0,03686$) ya que se incrementa dos casos por año aproximadamente; la amplitud de la onda sinusoidal es de 39 casos ($A = 38,99$), se reproduce bastante bien el valor y la posición de los mínimos anuales pero no tanto la posición ni el valor de los máximos ya que el valor pronostic-

ado puede ser casi la mitad de máximo local. Estos valores de los máximos extremadamente altos en comparación con la tendencia de la serie podrían interpretarse como el reflejo de episodios excepcionales de la incidencia de la escarlatina.

El periodo estimado ($T = 52,15$) corresponde aproximadamente al número de semanas por año (considerando la existencia de años bisiestos y las fracciones de semanas en el cambio de año) y la fase ($F = 48,03$) corresponde a principios del mes de diciembre, momento en que la curva cruza en ascenso a la línea de tendencia.

Como se aprecia en el gráfico 5 hay discrepancias en el comportamiento correspondiente al año 2002 y en cierta medida al máximo del año 2004 que parecen indicar un adelanto de algún episodio agudo, mientras que en 2005 se observan oscilaciones mayores en el tramo de subida. En términos generales el modelo muestra que la tendencia sinusoidal se mantiene estable a lo largo de los años estudiados.

Como se aprecia en el gráfico 5 hay discrepancias en el comportamiento correspondiente al año 2002 y en cierta medida al máximo del año 2004 que parecen indicar un adelanto de algún episodio agudo, mientras que en 2005 se observan oscilaciones mayores en el tramo de subida. En términos generales el modelo muestra que la tendencia sinusoidal se mantiene estable a lo largo de los años estudiados.

Análisis de las residuales

Analizados los errores del ajuste con Statgraphics 5.1, se observa que no se distribuyen de acuerdo a una ley normal (Gráfico 6a) y que no son completamente independientes ya que los 4 primeros coeficientes de autocorrelación son estadísticamente significativos al nivel $p \leq 0.05$ (Gráfico 6b).

Gráfico de Probabilidad Normal

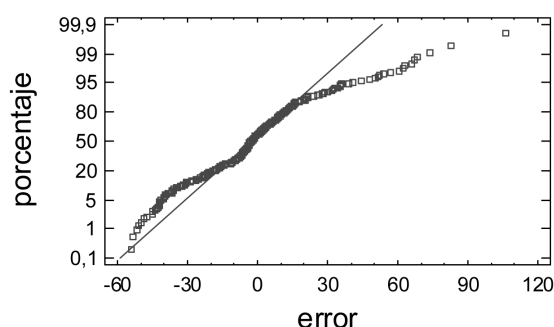


Gráfico 6a. Falta de normalidad en los errores.

Autocorrelaciones Estimadas para error

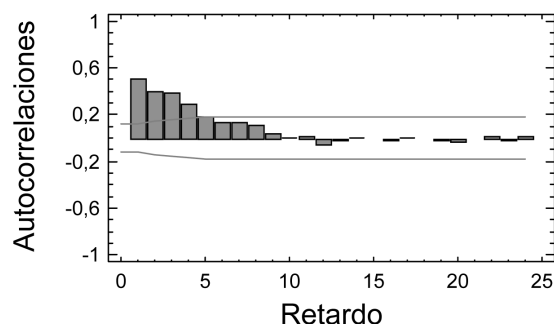


Gráfico 6b. Presencia de autocorrelación en los errores.

Escarlatina en Catalunya
(2000-2005)

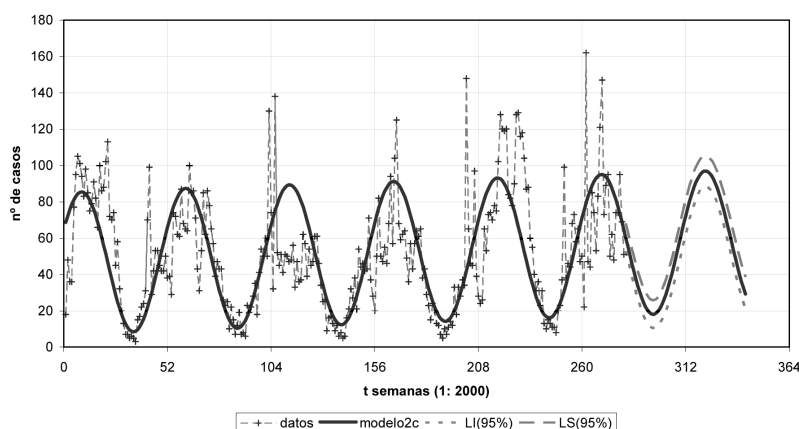


Gráfico 7. Modelo completo ajustado con los intervalos de confianza obtenidos para las previsiones.

Intervalos de confianza de las estimaciones

Dada la estructura de las residuales obtenidas no se pueden establecer fácilmente los intervalos de confianza de las estimaciones realizadas de forma que permitan realizar predicciones con indicación de su margen de error. En estas circunstancias se puede utilizar el método denominado "bootstrap"⁽¹⁰⁻¹³⁾. El procedimiento consiste en tomar al azar por muestreo aleatorio simple (con reposición) bloques de 4 errores consecutivos para reproducir la estructura de autocorrelación hasta completar un vector de 280 valores que se añaden al valor esperado según la ecuación (2) generando así una nueva serie a la que se le ajusta el mismo modelo según el criterio de la mínima mediana partiendo de los coeficientes conocidos. El procedimiento anterior se repite un número suficientemente grande de veces; en este trabajo se han generado 1000 muestras. Como consecuencia se obtienen estimaciones de las distribuciones muestrales de cada uno de los coeficientes y de las previsiones, a partir de las cuales se calculan los cuantiles que corresponde al 2,5% (Límite inferior LI) y al 97,5% (Límite superior LS) de los valores obtenidos mediante el proceso de remuestreo; los valores de estos cuantiles fijan los límites del intervalo de confianza al 95% de los correspondientes coeficientes (tabla III) y previsiones (gráfico 7).

CONCLUSIONES

Se ha estudiado la tendencia de la evolución de la escarlatina en Catalunya con los datos semanales publicados en el Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC) desde el año 2000 hasta mediado el año 2005. Dada la apariencia de la serie temporal se ha ajustado una función sinusoidal. Se ha aplicado una metodología para el ajuste de una función no lineal en presencia de puntos influyentes basado en el método mínima mediana de los cuadrados de los errores residuales junto con estimación bootstrap de los intervalos de confianza en presencia de errores con autocorrelación.

El modelo describe la incidencia de la enfermedad a lo largo del año de manera aceptable, con excepción de los máximos que se comportan como puntos atípicos para la tendencia.

El análisis del modelo ajustado indica que la incidencia de la escarlatina presenta una periodicidad anual ($T = 52,15$ semanas), una máxima incidencia sobre la segunda quincena del mes de marzo y una incidencia mínima alrededor de la segunda quincena de septiembre. Los puntos de infle-

xión se sitúan sobre la segunda quincena de junio y la segunda quincena de diciembre de cada año.

BIBLIOGRAFIA

- (1). Valls Corral, L. (2003): «Diseño, programación y validación de una herramienta para la previsión cuantitativa a corto plazo en la empresa», Tesis Doctoral, Facultat d'Economia IQS, Institut Químic de Sarrià, Universitat Ramon Llull, Barcelona.
- (2). Holton, J. y Keating B. (1996): «Business Forecasting», Richard D. Irwin, Inc. New York.
- (3). Rizzo, C. et al. (2007): «Trends for influenza-related Deaths during Pandemic and Epidemia Seasons, Italy, 1969-2001»; *Emerging Infectious Diseases* 13(5): 694-699.
- (4). Tomás, X. (1996): «Modelització quimiométrica: Tècniques d'optimització» en «Modelització macroscòpica en ciències experimentals». E. Casassas, M. Esteban Ed. Institut d'Estudis Catalans. Barcelona. ISBN 84-7283-339-9.
- (5). Generalitat De Catalunya. Departament De Salut (2000-2005). Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC). <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbec.htm> (última consulta 9 de febrero de 2007).
- (6). Casaní Martínez C. et al. (2001): «Estudio epidemiológico de un brote de escarlatina»; *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 3(9), 41-49.
- (7). Giner, E. et al. (2004): «Brotos de escarlatina en población escolar». *Boletín Epidemiológico Semanal*, 12(4), 37-44.
- (8). Kadson, L.S.; Waren, A.; Jain, A. Ratner, M. (1978): «Design and Testing of a Generalized Reduced Gradient Code for Nonlinear Programming», *ACM Transactions on Mathematical Software*, 4(1), 34-50.
- (9). Rousseeuw, P.J. y Leroy, A.M. (1987): «Robust Regression and Outlier Detection», John Wiley & Sons, New York.
- (10). Efron, B. y Tibshirani, R.J. (1993): «An introduction to the Bootstrap», Chapman & Hall / CRC.
- (11). Carpenter, J. y Bithell, J. (2000): «Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians», *Statistics in Medicine*, 19, 1141-1164.
- (12). Grigoletto, M. (1998): «Bootstrap prediction intervals for autoregressions: some alternatives»; *International Journal of Forecasting*, 14, 446-456.
- (13). Arnholt, A.T. (2007): «Resampling with R». *Teaching Statistics* 29(1): 21-26.

Caracterización de la estructura fina de las fibras de poliamida 6 mediante la técnica de solubilidad diferencial

J. Gacén*, D. Cayuela, J. Maillo, M. Tzvetkova

INTEXTER (Universitat Politècnica de Catalunya), C/ Colom 15, 08222 Terrassa (Spain)

Characterization of the Fine Structure of Polyamide 6 Fibres Through the Differential Solubility Test

Caracterització de l'estructura fina de les fibres de poliamida 6 mitjançant la tècnica de solubilitat diferencial

Recibido: 29 de mayo de 2007; revisado: 18 de enero de 2008; aceptado: 4 de febrero de 2008

RESUMEN

Se describe la puesta a punto de la técnica de solubilidad diferencial en mezclas fenol/isopropanol como parámetro de la estructura fina de las fibras de poliamida 6. Este parámetro ha permitido detectar diferencias entre sustratos de poliamida 6 del mismo tipo producidos por diferentes compañías. También se han apreciado diferencias de solubilidad diferencial en sustratos de poliamida 6 fabricados con diferentes relaciones de estirado. Los diferentes sustratos se han caracterizado también procediendo a medidas de cristalinidad (densidad) y orientación (módulo sónico).

Palabras clave: Cristalinidad. Estructura fina. Fibras sintéticas. Módulo sónico. Poliamida 6. Solubilidad diferencial.

SUMMARY

This paper describes the development of the differential solubility test in mixtures phenol/isopropanol as a parameter of the fine structure of polyamide 6 fibres. This test has allowed differences among substrates of polyamide 6 of same type produced by different companies. Differences among substrates of this fibre prepared with different draw ratios have also been detected. The different substrates have also been characterized through crystallinity (density) and orientation (sonic modules) measures.

Key words: Polyamide 6 fibres. Differential solubility test. Draw ratio. Crystallinity. Orientation.

RESUM

Es descriu la posta a punt de la tècnica de la solubilitat diferencial en barreges fenol/isopropanol com a paràmetre de l'estructura fina de les fibres de poliamida 6. Aquest paràmetre ha permès detectar diferències entre sustrats de poliamida 6 del mateix tipus produït per diferents companyies. També s'han apreciat diferències de solubilitat diferencial en sustrats de poliamida 6 fabricats amb diferents relacions d'estiratge. Els diferents sustrats s'han caracteritzat també procedint a mesures de cristallinitat (densitat) i orientació (mòdul sònic).

Paraules clau: Cristallinitat. Estructura fina. Fibras sintètiques. Mòdul sònic. Poliamida 6. Solubilitat diferencial.

INTRODUCCIÓN

La cristalinidad y la orientación son los más importantes parámetros globales de la estructura fina de las fibras. Las regiones cristalinas y no-cristalinas de las fibras pueden estudiarse recurriendo a técnicas de difusión de rayos X, de pequeño o de amplio ángulo, espectroscopia (IR, RMN), birrefringencia y velocidad del sonido⁽¹⁾.

La estructura fina de las fibras químicas, sobre todo la de las de polímero sintético, puede estudiarse también mediante ensayos físico-químicos. Shroth⁽²⁾ ha clasificado estas técnicas en tres grupos principales atendiendo a la res-

* Autor para correspondencia.

puesta del sustrato a determinados fenómenos físico-químicos. Un grupo de ellos se refiere al comportamiento al hinchamiento o a la solubilidad de un determinado sustrato. Este comportamiento puede evaluarse a través de las técnicas del tiempo crítico de disolución (TCD) y de la solubilidad diferencial.

La solubilidad diferencial se define como el porcentaje de fibra disuelta en una determinada mezcla disolvente/no disolvente después de permanecer en contacto con ella durante un tiempo determinado a una temperatura determinada. El ensayo de solubilidad diferencial fue desarrollado por Gacén, Maillo y Baixauli, primero para las fibras de poliéster (PES)⁽³⁾ y más tarde para las fibras acrílicas (PAN)⁽⁴⁾.

Este parámetro permite evaluar diferencias de estructura fina entre sustratos objeto de comparación para hallar la causa de comportamientos anómalos, sobre todo los relacionados con tinturas irregulares, motivadas por diferencias de orientación y/o cristalinidad. En el caso de fibras de PES pueden usarse mezclas fenol/tetracloroetano (Ph/TCE) (disolvente/no disolvente)⁽⁵⁾ o mezclas fenol/agua (Ph/H₂O)⁽⁶⁾. Cuando se trata de fibras PAN se usan mezclas dimetilformamida/agua (DMF/H₂O). En este estudio se han usado mezclas fenol/isopropanol (Ph/2POH) para estudiar diferencias de estructura fina entre sustratos de poliamida 6 fabricados en diferentes condiciones. Los componentes de esta mezcla fueron los seleccionados por los autores en un estudio para el desarrollo de la técnica del TCD para hilos continuos de poliamida⁽⁶⁾. En esta primera parte la técnica desarrollada se ha aplicado a hilos continuos del mismo tipo fabricados por diferentes productoras y a hilos continuos o fibras discontinuas preparados con diferentes relaciones de estirado.

EXPERIMENTAL

Materia

- Hilo continuo (70 den/18 fil, semi-mate) para realizar los ensayos previos.
- Cuatro hilos continuos (40 den/10 fil, semi-mates) del mismo tipo fabricados por diferentes productoras (sustratos A.1, A.2, A.3 y A.4).
- Cuatro hilos continuos semi-mates preparados por una misma productora con diferentes relaciones de estirado (2,75, 2,91, 3,09, 3,44) todos de 10 filamentos y títulos de 46,6, 43,9, 40,0 y 35,9 den, respectivamente (sustratos B.1, B.2, B.3, B.4).
- Un grupo de fibras discontinuas preparadas con diferente relación de estirado: 2,71, 2,76, 4,04 (3,0 den / 60 mm) (sustratos C.1, C.2, C.3).

Caracterización de la estructura fina

Solubilidad diferencial

Antes de proceder a la realización del ensayo, se lava la muestra con una disolución que contiene 1 g/l de Sandozina NIA (tensioactivo no iónico) (Clariant) (relación de baño 1/60, a 40 °C, 30 min).

A continuación se aplica un lavado con agua templada (5 min) y un lavado final con agua fría, tras lo cual se escurre y se seca a temperatura ambiente. Se pesan 0,5000 g de muestra en un pesafiltros y se introduce el conjunto en una estufa a 40 °C durante 2 horas. Pasado este tiempo se pesa para obtener lo que se considera "peso seco" de la muestra.

Se introducen 50 ml de una mezcla de Ph/2POH en un tubo de 100 ml de capacidad provisto de un tapón esmerilado que se coloca en un termostato ambientado a la temperatura del ensayo.

A continuación se introduce la muestra en el tubo y se mantiene el conjunto durante 30 min en el termostato a la temperatura correspondiente. Se retira el tubo del termostato y se vierte su contenido en un crisol de placa filtrante del nº 1, a la vez que se aplica una ligera succión producida por un trompa de agua.

Se lava la muestra no disuelta con 25 ml de la misma mezcla Ph/2POH ambientada a la temperatura del ensayo. El lavado se facilita interrumpiendo la succión durante 15 segundos y agitando el residuo con una varilla de vidrio. Se continúa la succión, se lava el residuo con 50 ml de etanol y finalmente con 1 litro de agua destilada.

Se secan el crisol y el residuo en una estufa a 105 °C hasta peso constante y se calcula la pérdida de peso experimentada por la muestra, expresándola como porcentaje de su peso seco. Los ensayos se realizaron por duplicado dada la elevada reproducibilidad del ensayo. El coeficiente de variación de series de 10 ensayos se sitúa en torno al 5%⁽⁸⁾.

Densidad / Cristalinidad

La densidad se determinó usando el método de flotación en una columna de gradiente de densidades Davenport basada en tetracloruro de carbono y tolueno.

Dado que en la poliamida 6 coexisten varias formas polimórficas, se consideró la densidad como índice de la cristalinidad en los sustratos correspondientes. No obstante, para hacer más comprensibles las escasas diferencias de cristalinidad en los sustratos estudiados, a lo largo de la discusión se hace mención de porcentajes de cristalinidad, de modo que, atribuyendo una densidad de 1,23 g/cm³ a la fase cristalina predominante y de 1,084 g/cm³ al material amorfo⁽⁷⁾, el porcentaje de cristalinidad viene dado por la expresión:

$$\text{Cristalinidad}(\%) = \frac{\rho - 1,084}{1,23 - 1,084} \cdot 100$$

Entalpía / Cristalinidad

La cristalinidad se ha calculado también a partir de la entalpía de fusión. Esta se ha determinado en un calorímetro diferencial de barrido Perkin Elmer DSC-7. Las condiciones de los ensayos han sido las habituales⁽⁸⁾:

- Peso de muestra: 4-4,5 mg
- Temperatura inicial: 50 °C
- Temperatura final: 250 °C
- Velocidad de calentamiento: 20 °C/min
- Gas de purga: Nitrogen 2 kg · cm⁻²

A partir de la entalpía de fusión de la muestra (ΔH_m) se puede calcular su cristalinidad a partir de la expresión:

$$\text{Cristalinidad}(\%) = \frac{\Delta H_m}{183,2} \cdot 100$$

donde 183,2 J/g es la entalpía de fusión de un cristal perfecto de poliamida 6.

Módulo sónico

La velocidad del sonido se midió en un Dynamic Modulus Tester PPM-5R (H.M. Morgan Co. Inc.). La velocidad del sonido se calculó midiendo el tiempo transcurrido entre el pulso sónico transmitido a través de los filamentos y su recepción a una distancia determinada.

El módulo sónico se calculó en función de la velocidad del sonido:

$$E = C^2 \cdot 11,3$$

donde

E: es el módulo sónico expresado en g/den.

C: es la velocidad del sonido en km/s.

El módulo sónico está relacionado con la orientación de las cadenas macromoleculares a lo largo del eje de un filamento. Cuanto mayor es la velocidad del sonido mayor es la orientación.

Esta técnica no se puede aplicar a sustratos presentados en forma de fibra discontinua.

RESULTADOS

Condiciones del ensayo de solubilidad diferencial

La solubilidad diferencial de las fibras de PES en mezclas Ph/TCE se suele determinar a varias temperaturas en una mezcla de composición determinada. De este modo se obtiene mayor información que cuando se determina a una sola temperatura, sobre todo cuando se trata de comparar sustratos de estructura fina no muy diferente. Para elegir una composición adecuada se puede proceder a determinar la solubilidad diferencial a una temperatura moderada (por ej. 40 °C) en mezclas de diferente composición. La mezcla elegida es la que a esta temperatura da un nivel de solubilidad apreciable (20-40%). También puede ser conveniente una mezcla que permita determinar la solubilidad diferencial a diferentes temperaturas de sustratos de estructura fina muy diferente, de modo que en una misma gráfica se pueda representar la solubilidad de los diferentes sustratos en función de la temperatura. Por ejemplo, en sustratos de PES termofijados a temperaturas efectivas entre 162 y 231 °C se usó una mezcla 30/70 (Ph/TCE) a temperaturas entre 25 y 75 °C, de modo que cuanto mayor es la intensidad del tratamiento térmico a mayores temperaturas se realizó el ensayo de solubilidad diferencial⁽⁹⁾. Una vez elegida una mezcla que a 40 °C conduce a niveles apreciables de solubilidad, se procede a realizar ensayos a temperaturas inferiores y/o superiores a ella, de manera que resulte un amplio intervalo de solubilidades. En el caso del PES la evolución de la solubilidad diferencial en función de la temperatura depende de la estructura fina de los sustratos ensayados, pero siempre se aprecia un aumento progresivo de la solubilidad diferencial a medida que aumenta la temperatura del ensayo.

En el caso de la PA 6 se ha procedido inicialmente a determinar la solubilidad diferencial a 40 °C en mezclas 45/55 – 60/40 (Ph/2POH). Los resultados obtenidos están representados en la Fig. 1, en la que se puede apreciar una evolución creciente rápida a medida que aumenta el contenido de fenol en la mezcla, con un intervalo de solubilidades del 6 al 99%. A continuación se determinó la solubilidad diferencial en una

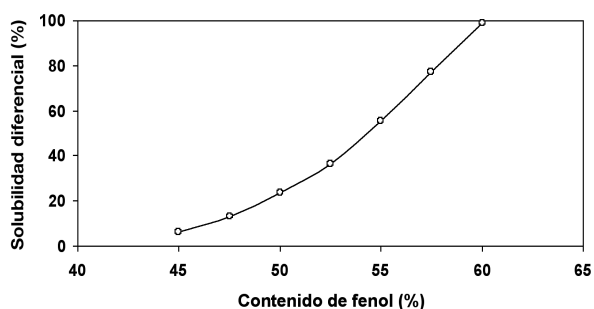


Figura 1. Evolución de la solubilidad diferencial a 40 °C de un hilo continuo de poliamida 6 en función del contenido de fenol en la mezcla Ph/2POH.

mezcla 52,5/47,5 (Ph/2POH) a temperaturas entre 20 y 70 °C, resultando solubilidades entre el 33 y el 99%, según puede apreciarse en la Fig. 2. En esta figura puede observarse también que los valores de la solubilidad se mantienen casi constantes entre 20 y 40 °C y que aumentan pronunciada y casi linealmente en el intervalo de temperaturas de 40 y 70 °C.

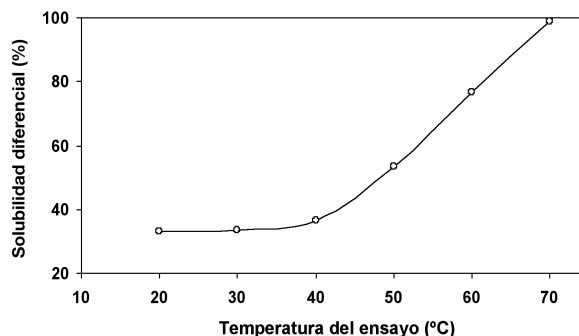


Figura 2. Evolución de la solubilidad diferencial de un hilo continuo de poliamida 6 en una mezcla 52,5/47,5 (Ph/2POH) en función de la temperatura del ensayo.

El aumento de la solubilidad que acompaña a un aumento del contenido de fenol en la mezcla disolvente/no-disolvente puede atribuirse a la penetración de la mezcla en regiones más ordenadas o compactas que conduciría a una disolución más o menos completa de estas regiones o entidades estructurales, en las que la mezcla no podría penetrar para concentraciones de fenol más bajas. De modo similar, el aumento de solubilidad producido por un aumento de la temperatura del ensayo puede atribuirse también a la penetración de una determinada mezcla en regiones más compactas que se traduciría en una mayor o menor disolución de estas regiones. De este modo, a medida que aumenta la temperatura del ensayo, se va disolviendo material localizado en estas zonas más compactas.

En la Fig. 2 sorprende que en el intervalo 20 - 40 °C la solubilidad diferencial casi no aumenta al aumentar la temperatura del ensayo, sobre todo teniendo en cuenta que el nivel de la solubilidad diferencial es considerable (~30%). Ello puede significar que en este intervalo, la estructura fina del sustrato estudiado no es sensible al aumento de la capacidad disolvente de una determinada mezcla que acompaña a un aumento de la temperatura del ensayo. Este fenómeno no fue observado cuando se estudió la influencia de la temperatura del ensayo en la solubilidad diferencial del PES⁽⁹⁾.

Para profundizar en este comportamiento no esperado se ha considerado interesante determinar la solubilidad diferencial a varias temperaturas (20-70 °C) en mezclas de diferentes condiciones (50/50 – 57,5/42,5 (Ph/2POH)). Los resultados están indicados en la Tabla I, en la que puede

TABLA I

Solubilidad diferencial en función de la composición de la mezcla (Ph/2POH) y de la temperatura del ensayo.

Temp. del ensayo (°C)	Composición de la mezcla Ph / 2 POH			
	50/50	52,5/47,5	55/45	57,5/42,5
20	11,8	33,3	48,7	67,0
30	20,9	33,4	53,4	70,3
40	23,6	36,5	55,4	77,2
50	28,4	53,5	71,6	93,5
60	49,1	76,9	97,1	-
70	77,9	99,0	-	-

apreciarse que cuando se mantiene constante la temperatura del ensayo la solubilidad diferencial aumenta gradualmente al aumentar la concentración en la mezcla. Este aumento es lineal con excelentes coeficientes de correlación ($r = 0,99$) y pendientes muy similares ($0,10 - 0,15$). Al considerar la evolución de la solubilidad diferencial en función de la temperatura, manteniendo constante la composición de la mezcla Ph/2POH, se aprecia que aumenta poco o permanece constante en un primer intervalo de temperaturas y que aumenta gradual y pronunciadamente en un posterior intervalo de temperaturas. También en este caso el aumento es lineal ($r = 0,99$) con líneas de pendientes muy similares ($0,40 - 0,47$). Igualmente sucede que en las mezclas más ricas en Ph el inicio del aumento pronunciado de la solubilidad se presenta a una temperatura más baja ($40\text{ }^{\circ}\text{C}$) que cuando se usa la mezcla 50/50 (Ph/2POH) ($50\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Este comportamiento se podría explicar en el sentido de que hay dos etapas condicionantes del fenómeno de solubilización: la composición de la mezcla y la temperatura del ensayo. A bajas temperaturas, el factor que controlaría el proceso sería la concentración de fenol en la mezcla y no dependería apenas de la temperatura del ensayo, siendo la solubilidad diferencial mayor cuanto mayor es la concentración de fenol en la mezcla. A temperaturas más elevadas de ensayo, esta influye también en el proceso de solubilización de la fibra, de manera que a mayor temperatura, mayor solubilidad diferencial.

Aunque la solubilidad diferencial es más sensible a la variación de la composición de la mezcla manteniendo constante la temperatura del ensayo, para evitar la necesidad de preparar diferentes mezclas, los sustratos a caracterizar se han estudiado empleando una sola mezcla y variando la temperatura del ensayo. Teniendo en cuenta los valores de la Tabla I, la mezcla elegida ha sido la de composición 50/50 (Ph/2POH), que permite un amplio intervalo de solubilidades ($12 - 78\%$) en un también amplio intervalo de temperaturas ($20 - 70\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Cinética del proceso de disolución

Después de seleccionar la mezcla 50/50 (Ph/2POH) se ha estudiado la evolución de la solubilidad diferencial en función del tiempo en sustratos con diferentes niveles de solubilidad. Los resultados obtenidos, representados en la Fig. 3, muestran que la solubilidad diferencial permanece casi constante a partir de un tiempo de 30 min e incluso de 15 min para los niveles bajo y medio de solubilidad estudiados. Ello sugiere que es adecuado el tiempo de 30 min inicialmente elegido para el ensayo.

Solubilidad diferencial de diferentes grupos de fibras de poliamida 6

Sustratos del mismo tipo y diferente procedencia

La Tabla II contiene los valores de la solubilidad diferencial de sustratos del mismo tipo fabricados por diferentes productoras para las mismas aplicaciones. También incluye los valores de la temperatura de media solubilidad, entendiéndose por tal aquella a la que se disolvería teóricamente al 50% del sustrato ensayado. Esta temperatura puede ser considerada como un parámetro global del proceso de disolución de la fibra en función de la temperatura del ensayo de solubilidad diferencial. En la Tabla II se indican también los valores de la

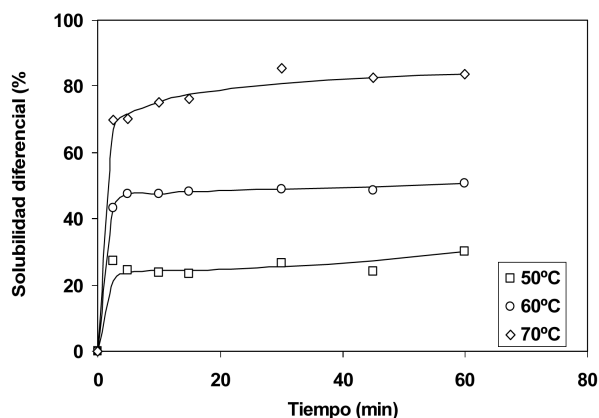


Figura 3. Cinéticas a diferentes temperaturas del proceso de disolución del ensayo de solubilidad diferencial.

densidad (cristalinidad) y del módulo sónico (orientación de estos sustratos).

Al analizar los valores de esta tabla se puede apreciar que los sustratos A.1 y A.4, presentan la misma temperatura de media solubilidad ($\sim 58\text{ }^{\circ}\text{C}$) y que lo mismo sucede con los sustratos A.2 y A.3 ($\sim 61\text{ }^{\circ}\text{C}$). No obstante cuando el ensayo de solubilidad diferencial se realiza a 50 y $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtienen valores bien diferenciados para todos los sustratos, de modo que el A.3 es el menos soluble y el A.4 el más soluble.

Las densidades de los diferentes sustratos oscilan entre $1,1414$ y $1,1434\text{ g/cm}^3$, lo que corresponde a cristalinidades entre $39,3$ y $40,7\%$. La cristalinidad determinada por calorimetría diferencial de barrido, a partir de las entalpías de fusión, oscilan entre $35,0$ y $37,2\%$, lo que significa una diferencia similar. Por otra parte, es bien conocido que los valores calculados de la cristalinidad dependen de la propiedad medida (densidad, entalpía).

La mayor cristalinidad es la del sustrato A.3 que es el de menor solubilidad diferencial, lo cual parece lógico. Por su parte, el módulo sónico oscila entre $58,4$ y 67 g/den . Aunque menores en el caso de la cristalinidad, las diferencias entre estos parámetros de la estructura fina pueden ser consideradas significativas. La ausencia de una relación definida entre cualquiera de ellos y los valores de la solubilidad diferencial no debe extrañar pues fueron preparados por diferentes productoras en las condiciones propias de su proceso de fabricación con sus múltiples variables.

TABLA II

Solubilidad diferencial de hilos continuos del mismo tipo y diferentes procedencias.

Sustrato	Temperatura del ensayo ($^{\circ}\text{C}$)					$T_{1/2s}$ ($^{\circ}\text{C}$)	Densidad (g/cm^3)	Módulo Sónico (g/den)
	50	55	60	65	70			
A.1	26,3	38,6	55,0	68,8	88,9	57,9	1,1414	58,4
A.2	24,5	31,4	46,8	67,7	83,8	60,8	1,1418	63,7
A.3	20,0	26,2	46,3	64,6	79,3	61,0	1,1434	62,6
A.4	36,2	44,6	55,9	69,5	86,3	57,4	1,1418	67,0

Sustratos preparados con diferentes relaciones de estirado

Hilo continuo (B.1 – B.4)

El estirado es una operación del proceso de fabricación de las fibras químicas posterior a la extrusión en la que los filamentos extruidos se alargan a un determinado número de veces su longitud original (relación de estirado). En esta operación aumenta la orientación de las macromoléculas según el eje de la fibra, mejora la estructura cristalina y, en su caso, se induce la cristalinidad en fibras amorfas o escasamente cristalinas (PES). El resultado es una estructura fina similar a la de las fibras naturales. Tras el estirado las fibras químicas adquieren propiedades (tenacidad, elasticidad, baja elongación) que las hacen aptas para su procesamiento textil y para el uso final de los productos textiles correspondientes⁽¹⁰⁾. La relación de estirado aplicada influye en la estructura fina de las fibras químicas, sobre todo en su orientación.

En la Fig. 4 se ha representado la solubilidad diferencial a diferentes temperaturas en una mezcla 50/50 (Ph/2POH) de hilos continuos preparados con diferentes relaciones de estirado (B.1 – B.4). En ella puede apreciarse que las solubilidades a 55 - 65 °C evolucionan bastante paralelamente, de modo que cuando la relación de estirado pasa de 2,75 a 2,91 la solubilidad diferencial disminuye un 8 - 10%. La solubilidad es prácticamente la misma para las relaciones de estirado de 2,91 y 3,09, y disminuye entre el 15 y el 25% cuando aumenta de 3,09 a 3,44. Las variaciones que se producen son superiores al error experimental y, aunque no son muy elevadas, su significación aumenta al repetirse cuando el ensayo se realiza a diferentes temperaturas. En la misma Fig. 4 puede apreciarse también que las líneas que representan la evolución de la solubilidad a 45 y 50 °C en función de la relación de estirado son prácticamente coincidentes, lo que confirma lo indicado anteriormente en el sentido de que, por debajo de cierta temperatura, el valor de la solubilidad diferencial casi no depende de esta variable del ensayo.

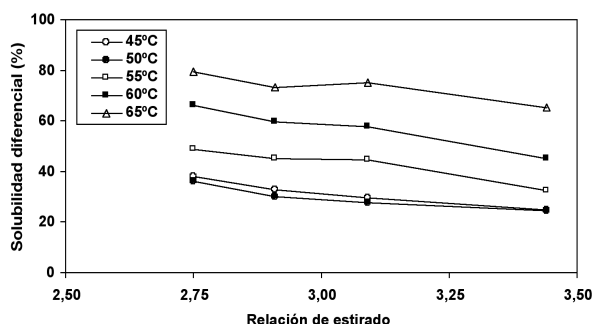


Figura 4. Solubilidad diferencial a diferentes temperaturas en función de la relación de estirado.

La menor solubilidad de los sustratos preparados con mayores relaciones de estirado debe lógicamente atribuirse a su estructura fina más orientada y compacta que dificultaría la penetración de la mezcla disolvente / no disolvente.

En la Fig. 5 se ha representado la temperatura de media solubilidad en función de la relación de estirado. En ella se puede apreciar que esta temperatura aumenta mucho con la relación de estirado, excepto cuando esta pasa de 2,91 a 3,09. Como es bien conocido una mayor temperatura de media solubilidad significa un sustrato menos soluble como consecuencia de una estructura fina más compacta.

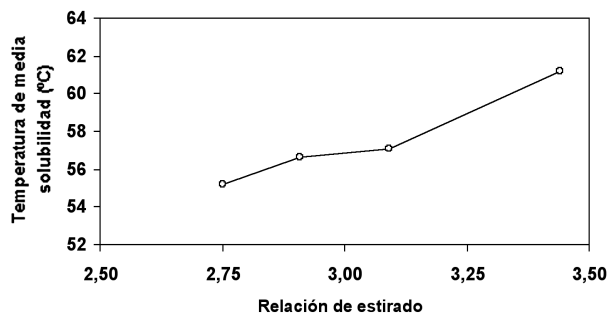


Figura 5. Temperatura de media solubilidad en función de la relación de estirado.

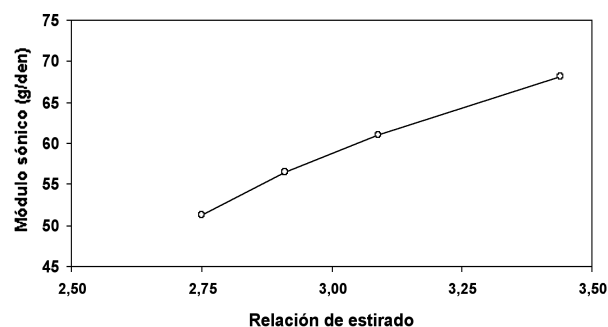


Figure 6. Módulo sónico en función de la relación de estirado.

En la Fig. 6 se puede apreciar la gran sensibilidad del módulo sónico a la variación de la relación de estirado. Ello es lógico pues este parámetro está especialmente relacionado con la orientación de las macromoléculas y/o entidades estructurales según el eje de la fibra. El módulo sónico se sitúa entre 51,3 y 68,2, con una diferencia del 33% entre las relaciones de estirado extremas. El módulo sónico evoluciona según dos tramos rectos, de pendiente algo menor el correspondiente al intervalo de mayores relaciones de estirado.

Por su parte, la Fig. 7 muestra la relación entre el módulo sónico y la temperatura de media solubilidad, observándose dos tramos lineales rectos, el primero de mayor pendiente, lo que significa una mayor sensibilidad de este parámetro a la variación de la temperatura de media solubilidad. También se ha determinado la densidad de los sustratos B.1 – B.4 habiéndose obtenido valores entre 1,1439 y 1,1450 g/cm³, que corresponden a cristalinidades entre 41,0 y 41,8%. Diferencias similares se han apreciado al determinar la cristalinidad por calorimetría diferencial. Esta esca-

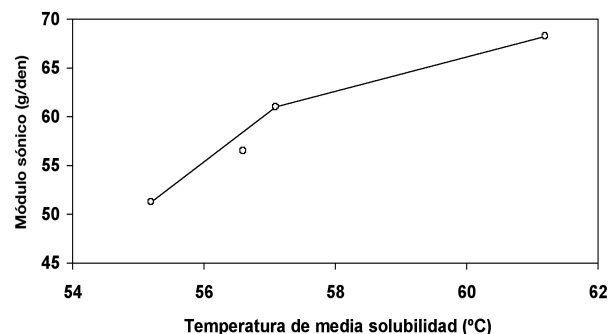


Figura 7. Módulo sónico en función de la temperatura de media solubilidad.

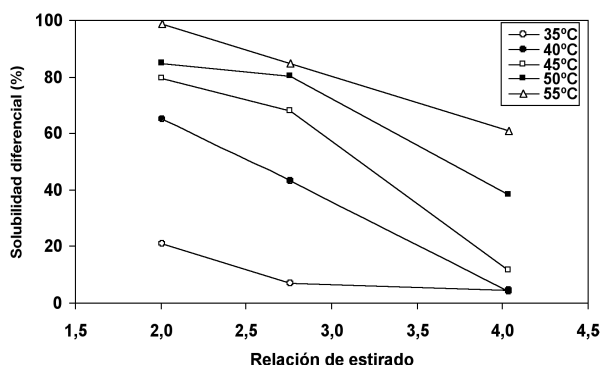


Figure 8. Solubilidad diferencial en función de la relación de estirado en una fibra discontinua.

sa variación significa que la relación de estirado, en el intervalo estudiado, apenas influye en la cristalinidad de los sustratos resultantes. Dada la escasa variación de la densidad no se ha procedido a su representación gráfica en función de la relación de estirado. No obstante, puede ser interesante señalar que el valor de la densidad, aunque mínimamente, aumenta al hacerlo la relación de estirado.

Fibra discontinua (C.1 - C.3)

La Fig. 8 muestra la solubilidad diferencial a diferentes temperaturas en la misma mezcla 50/50 (Ph/2POH) de fibras discontinuas preparadas con diferentes relaciones de estirado. En ella puede apreciarse que en mayor o menor medida la solubilidad disminuye al aumentar la relación de estirado, como consecuencia de la mayor dificultad de penetración de la mezcla en estructuras crecientemente orientadas. La evolución de la solubilidad diferencial en función de la relación de estirado depende mucho de la temperatura a la que se ha realizado el ensayo, de modo que es lineal para las temperaturas de 40 y 55 °C, en tanto que cuando el ensayo se realiza a 45 y 50 °C se aprecian dos tramos, siendo de pendiente mucho mayor el correspondiente a las relaciones de estirado entre 2,76 y 4,04. Por su parte, en la Fig. 9 se ha relacionado la temperatura de media solubilidad con la relación de estirado, apreciándose lógicamente, que al aumentar la relación de estirado aumenta también la temperatura de media solubilidad. También puede observarse que el aumento unitario es mayor cuando se pasa de una relación de estirado de 2,76 a 4,04 que al pasar de 2,01 a 2,76. También se han determinado los valores de la densidad/cristalinidad de estos sustratos habiendo resultado que no experimentan variación al aumentar la relación de estirado, con una densidad constante de 1,1466, a la que le corresponde a una cristalinidad del 42,5%. La muy escasa o nula variación de la densidad/cristalinidad al aumentar la relación de estirado, permite deducir que la disminución de la solubilidad diferencial que se presenta al aumentar la relación de estirado se debe a que un aumento de la orientación de la fibra dificulta la penetración de la mezcla disolvente. Ello significa que, en mayor o menor medida, la técnica de la solubilidad diferencial permite detectar diferencias de estructura fina producidas por variaciones de la orientación.

CONCLUSIONES

En las condiciones experimentales propias de este estudio puede concluirse que:

- 1) La solubilidad diferencial de las fibras de poliamida 6 en mezclas Ph/2POH aumenta más gradual y progresi-

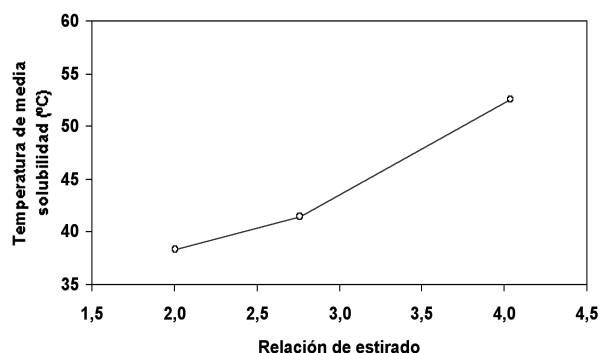


Figura 9. Temperatura de media solubilidad en función de la relación de estirado.

vamente cuando, manteniendo constante la temperatura del ensayo, aumenta la concentración de fenol en la mezcla que cuando al aumentar la temperatura del ensayo se mantiene constante la composición de la mezcla. No obstante, por razones prácticas, se ha optado por determinar la solubilidad diferencial de los sustratos empleados en función de la temperatura, manteniendo constante la composición de la mezcla Ph/2POH, habiéndose elegido la mezcla 50/50 (Ph/2POH).

- 2) Sustratos del mismo tipo fabricados por diferentes productoras para los mismos campos de aplicación presentan solubilidades diferenciales apreciablemente diferentes, de modo que las temperaturas de media solubilidad oscilan entre 57,4 y 61,0 °C.
- 3) La solubilidad diferencial de hilos continuos y de las fibras discontinuas preparados con diferentes relaciones de estirado disminuye al aumentar la relación de estirado.
- 4) Al mantenerse casi constante la densidad/cristalinidad de los sustratos (hilos continuos, fibras discontinuas) preparados con diferentes relaciones de estirado, la disminución de la solubilidad que se presenta al aumentar la relación de estirado debe atribuirse al correspondiente aumento de la orientación.
- 5) El ensayo de solubilidad diferencial de las fibras de poliamida 6 en mezclas Ph/2POH permite detectar diferencias de estructura fina debidas a diferencias de orientación.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio forma parte del Proyecto MAT 2001 – 2229 financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología dentro del Programa de Materiales.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) F. Fourne: «Synthetic fibres», Hanser Publishing, Munich, 1998, p. 725.
- (2) R. Schroth: *Faserforschung und Textiltechnik*, Vol. 19, 1968, p. 258.
- (3) J. Gacén, J. Maillo y J.J. Baixauli: *Melliand Textilberichte*, February 1980, p. 187.
- (4) J. Gacén, J. Maillo y J.J. Baixauli: *Melliand Textilberichte*, February 1985, p. 275.
- (5) D. Cayuela, J. Gacén, J. Maillo, M. Amreim y L. Montero: «5th Internacional Istanbul Textile Conference», May 2005, Proceedings.
- (6) J. Gacén, D. Cayuela and M. Tzvetkova: *AATCC Review*, October 2004, p. 21.
- (7) H. Arimoto: *J. Polymer Science, A-2*, 1964, p. 2283.
- (8) D. Cayuela and J. Gacén: *Journal of Thermal Analysis*, Vol. 41, 1994, p. 1599.
- (9) J. Gacén: Tesis Doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, 2004.
- (10) H.J. Koslowski: «Dictionary of Man-Made Fibers», *International Business Publishers*, Frankfurt and Main 1998, p. 65.

On the Effect of Radical Character, Substitution and Atom Encapsulation on the Volume of Icosahedral (Car)boranes¹

José I. Burgos

Departament d'Àlgebra i Geometria, Facultat de Matemàtiques, Universitat de Barcelona, Gran Via de les Corts Catalanes, 585, ES-08007 Barcelona, Spain

Luis Serrano-Andrés

Instituto de Ciencia Molecular, Universitat de València, Apartado 22085, ES-46071, Valencia, Spain

Josep M. Oliva*

Instituto de Química-Física Rocasolano, CSIC, Serrano 119, ES-28006 Madrid, Spain

Douglas J. Klein

Texas A&M University at Galveston, Galveston, Texas 77553-1675

Efectos del carácter radical, sustituciones y encapsulamiento atómico en el volumen de (Car)boranos icosaédricos

Efecte del caràcter radical, substitucions i encapsulament atòmic en el volum de (Car)borans icosaèdrics

Recibido: 30 de octubre de 2007; revisado: 24 de enero de 2008; aceptado: 6 de febrero de 2008

RESUMEN

Mediante cálculos mecánico-cuánticos hemos estudiado la influencia de la carga, el spin, el efecto sustituyente y el encapsulamiento atómico, sobre el volumen de los boranos y carboranos icosaédricos $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ y carboranos con doble sustitución en posiciones 1 y 2 derivados del $o-C_2B_{10}H_{12}$. Todos los monorradicales derivados del $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ mediante abstracción de hidrógeno sufren una ligera contracción de la caja icosaédrica ($|\Delta V| < 0.1 \text{ \AA}^3$). Por el contrario, la sustitución en posiciones 1 y 2 del $o-C_2B_{10}H_{12}$ y los dianiones derivados de la doble abstracción de protón en el sustituyente, y el encapsulamiento de átomos $\{Li^+, Be^{2+}\}$ en los compuestos $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ siempre conduce a una expansión de la caja, con efectos más significativos en compuestos endoédricos ($\Delta V \approx 2 \text{ \AA}^3$) si comparamos este efecto con los dianiones derivados de $o-C_2B_{10}H_{12}$ 1,2-disustituídos ($\Delta V \approx 1 \text{ \AA}^3$) y los mismos $o-C_2B_{10}H_{12}$ 1,2-disustituídos ($\Delta V < 0.14 \text{ \AA}^3$).

Palabras Clave: Carborano. Sistema Endoédrico. Radical. Química Computacional. DFT. Arquitectura Molecular.

SUMMARY

By means of quantum-mechanical calculations, we study the influence of the charge, spin, substituents, and atom encapsulation on the volume of the cages in icosahedral boranes and carboranes $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ and 1,2-disubstituted $o-C_2B_{10}H_{12}$. Monoradicals derived from hydrogen abstraction in $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ lead to slight cage contractions ($|\Delta V| < 0.1 \text{ \AA}^3$). On the other hand, 1,2-disubstitution in $o-C_2B_{10}H_{12}$ and their dianions derived from double proton abstraction on the substituent, and $\{Li^+, Be^{2+}\}$ atom

encapsulation in $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ always leads to a cage expansion, to a larger extent for endohedral compounds ($\Delta V \approx 2 \text{ \AA}^3$) as compared to dianions derived from 1,2-disubstituted $o-C_2B_{10}H_{12}$ ($\Delta V \approx 1 \text{ \AA}^3$) and 1,2-disubstituted $o-C_2B_{10}H_{12}$ ($\Delta V < 0.14 \text{ \AA}^3$).

Key words: Carborane. Endohedral System. Radical. Computational Chemistry. DFT. Molecular Architecture.

RESUM

Mitjançant càlculs d'origen mecànic-cuàntic, hem estudiat la influència de la càrrega, spin, substituents i encapsulació atòmica, sobre el volum dels borans i carborans icosaèdrics $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ i carborans amb doble substitució en posicions 1 i 2 derivats del $o-C_2B_{10}H_{12}$. Tots els monoradicals derivats de $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ mitjançant abstracció d'hidrògen suposen una lleugera contracció de la caixa icosaèdrica ($|\Delta V| < 0.1 \text{ \AA}^3$). Pel contrari, substitució en les posicions 1 i 2 del $o-C_2B_{10}H_{12}$ i els dianions corresponents mitjançant doble abstracció de protó en el substituent, i encapsulament d'àtoms $\{Li^+, Be^{2+}\}$ en els compostos $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^{-}$, $o-C_2B_{10}H_{12}$, $m-C_2B_{10}H_{12}$, $p-C_2B_{10}H_{12}$ sempre comporta una expansió de la caixa, amb un efecte més significatiu pels compostos endoèdrics ($\Delta V \approx 2 \text{ \AA}^3$) si comparem aquest efecte amb els dianions derivats de $o-C_2B_{10}H_{12}$ 1,2-disubstituit ($\Delta V \approx 1 \text{ \AA}^3$) i els mateixos $o-C_2B_{10}H_{12}$ 1,2-disubstituits ($\Delta V < 0.14 \text{ \AA}^3$).

Paraules Clau: Carborà. Sistema Endoèdric. Radical. Química Computacional. DFT. Arquitectura Molecular.

¹ Presented at the EUROBORON-4 conference, Bremen, September 2007.

* Author for correspondence.

1. INTRODUCTION:

Carborane clusters, proposed⁽¹⁾ as building-blocks in a «molecular tinkertoy» set, have emerged as candidates for the design of nanosize materials with tunable electronic, optical, and magnetic properties.⁽²⁾ Icosahedral *o*-, *m*-, and *p*-carborane are stable, commercially available molecules. The twelve anchoring points in their cages can be connected in different dimensions leading to linear, sheet-like, and 3D molecular architecture.⁽³⁾ The versatility and variety of rich boron structures have found many applications in such important fields as nuclear fusion⁽⁴⁾, non-linear optics⁽⁵⁾, medicine⁽⁶⁾, liquid crystals⁽⁷⁾, molecular architectures⁽⁸⁾, and molecular devices for nanotechnology applications⁽⁹⁾.

We have recently started a research directed to icosahedral (car)borane-based molecules and properties especially concerning the interaction of light or other electromagnetic radiation with these molecules⁽¹⁰⁾. For instance, these molecules (as neutral or dianionic systems) undergo dramatic geometrical changes in their triplet excited states⁽¹¹⁾, and ejection mechanisms for endohedral derivatives have been recently proposed on the basis of high-level quantum-mechanical calculations⁽¹⁰⁾. Recent advances into carborane chemistry and related to our research line include the synthesis of icosahedral and supraicosahedral carborane radicals and their chemistry^(12, 13, 14, 15), and the synthesis of the isolable biradicals $\cdot(\text{CH}_3\text{B})_{11}\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{BCH}_3)_{11}\cdot$ and *trans*- $\cdot(\text{CH}_3\text{B})_{11}\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{BCH}_3)_{11}\cdot$ ⁽¹⁶⁾.

With the aim of building-up molecular architectures based on carborane units (defined as 0D objects), into 1D, 2D and 3D dimensional networks, we here investigate the change in volume that carborane cages undergo under different chemical changes: hydrogen abstraction (leading to a radical), substitution, dianionic formation and ion encapsulation. Sections 2, 3 and 4 contain the computational methodology, results and discussion and finally the conclusions reached from this work.

2. COMPUTATIONAL METHOD

The theoretical model used in the quantum-mechanical calculations here – as implemented in the suite of programs Gaussian03⁽¹⁷⁾ – corresponds to the B3LYP hybrid DFT-Hartree-Fock method (hereafter B3LYP) with the basis set 6-31G*, which is of double- ζ quality and contains polarization *d* functions for all non-hydrogen atoms. All geometries of the neutral, charged, radical and endohedral systems included in this work correspond to energy minima, which have been characterized at the same level of calculation by computation of analytical second derivatives.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Computation of the cage volumes

In order to calculate the volume of an (ir)regular icosahedron, we simply use the 12 cartesian coordinates of the cage atoms B and/or C $\{x_i, y_i, z_i\}$ ($i = 1-12$) of the optimized geometries of the compounds included in this work and divide the corresponding icosahedron into 20 contiguous tetrahedra whose vertices are three points of the cage forming a triangle and the central point R_G computed as:

$$x(R_G) = \frac{\sum_{i=1}^{12} x_i}{12}, \quad y(R_G) = \frac{\sum_{i=1}^{12} y_i}{12}, \quad z(R_G) = \frac{\sum_{i=1}^{12} z_i}{12}$$

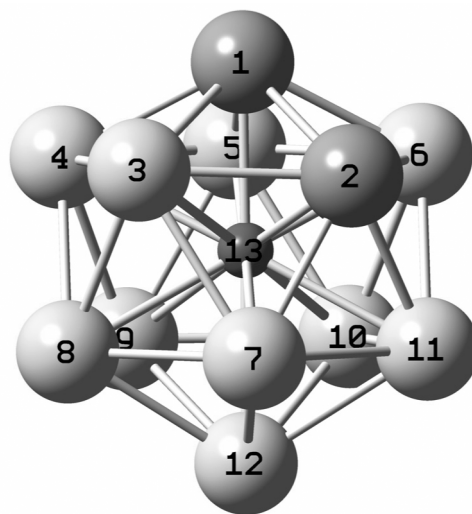


Figure 1. Splitting of an (ir)regular icosahedron into 20 tetrahedra –the skeleton shown in the picture corresponds to *o*-carborane (no hydrogens shown for clarity), with numbering following IUPAC rules–. The 13th central atom (at R_G) may be a ghost atom introduced for the computation of the volume or an endohedral atom (Li^+ , Be^{2+}). The volume of the icosahedron is the sum of the volumes of the 20 tetrahedra (*vide infra*).

We then redefine relative positions for the 12 vertices as $r'_i = r_i - R_G$, viewed as a 3 x 1 column vector. Then, according to Figure 1, the 20 tetrahedra $T_i = (P_{1i}, P_{2i}, P_{3i}, R_G)$ with vertices P_{1i}, P_{2i}, P_{3i} , taken to be counter-clockwise ordered when looking out from the center, are:

$$\begin{aligned} T_1 &= (1, 2, 3, R_G); & T_2 &= (1, 3, 4, R_G); & T_3 &= (1, 4, 5, R_G); & T_4 &= (1, 5, 6, R_G); \\ T_5 &= (1, 6, 2, R_G); & T_6 &= (2, 7, 3, R_G); & T_7 &= (3, 7, 8, R_G); & T_8 &= (3, 8, 4, R_G); \\ T_9 &= (4, 8, 9, R_G); & T_{10} &= (4, 9, 5, R_G); & T_{11} &= (5, 9, 10, R_G); & T_{12} &= (5, 10, 6, R_G); \\ T_{13} &= (6, 10, 11, R_G); & T_{14} &= (2, 6, 11, R_G); & T_{15} &= (2, 11, 7, R_G); & T_{16} &= (7, 12, 8, R_G); \\ T_{17} &= (8, 12, 9, R_G); & T_{18} &= (9, 12, 10, R_G); & T_{19} &= (10, 12, 11, R_G); & T_{20} &= (7, 11, 12, R_G) \end{aligned}$$

Viewing the $r'_{i1}, r'_{i2}, r'_{i3}$ as 3 x 1 column vectors with components x_{ip}, y_{ip}, z_{ip} , $p \in \{1, 2, 3\}$, the volume of the *i*th tetrahedron then is obtained as

$$V_i = \frac{1}{6} |\det(r'_{i1}, r'_{i2}, r'_{i3})|^{1/2}$$

The total volume of the icosahedron is

$$V_T = \sum_{i=1}^{20} V(T_i)$$

3.2. Cage volumes for neutral, radical, disubstituted and endohedral icosahedral (car)boranes

In this section we discuss the change of volumes for different carborane cages as a function of charge, spin (hydrogen abstraction – leading to a radical), substituents and atom encapsulation. Table I, Table II, Table III and Figure 2 gather the values of volumes for the above systems.

TABLE I

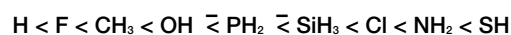
Volumes and volume differences (\AA^3) in icosahedral neutral and radical carboranes. Optimized geometries from B3LYP/6-31G* calculations. All systems correspond to energy minima.

System	V	System	Symmetry	V	ΔV
$o\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$	11.804	$o\text{-}(1)$	C_s	11.753	-0.051
		$o\text{-}(3)$	C_s	11.799	-0.005
		$o\text{-}(4)$	C_1	11.787	-0.017
		$o\text{-}(8)$	C_s	11.767	-0.037
		$o\text{-}(9)$	C_s	11.770	-0.034
$m\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$	11.735	$m\text{-}(1)$	C_s	11.669	-0.066
		$m\text{-}(2)$	C_s	11.725	-0.010
		$m\text{-}(4)$	C_1	11.715	-0.020
		$m\text{-}(5)$	C_s	11.712	-0.023
		$m\text{-}(9)$	C_1	11.702	-0.033
$p\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$	11.721	$p\text{-}(1)$	C_{5v}	11.648	-0.073
		$p\text{-}(2)$	C_s	11.700	-0.021

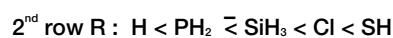
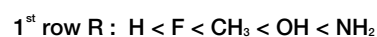
The labels for radicals derived from hydrogen abstraction in *o*-carborane, *m*-carborane and *p*-carborane follow the notation $q\text{-}(i)$, being q the type of carborane (*ortho*, *meta* or *para*) and i the atom label in the cage, as shown by Figure 1. For instance $m\text{-}(9)$ indicates a radical derived from *m*-carborane with hydrogen abstraction on position 9 in the cage; $m\text{-}(9)$ is equivalent by symmetry to $m\text{-}(10)$. There are only five, five and two radicals derived from *o*-carborane, *m*-carborane and *p*-carborane, respectively. One of our goals within this work and as a key-point of one of our research lines in this direction, is the geometrical and electronic rearrangements that occur on (car)borane cages as function of charge, radical and endohedral character. Figure 2 displays three selected examples of geometries of the different compounds included in this work: radicals derived from hydrogen abstraction (case (a) of Figure 2), disubstituted *o*-carboranes on positions 1 and 2 (case (b) of Figure 2) and finally endohedral compounds (case (c) of Figure 2).

We now turn to the description derived from the analysis of Table I, Table II, Figure 1 and Figure 2. The smallest volume among the three neutral carboranes is found for the most stable one, *p*-carborane⁽¹⁹⁾. Abstraction of a single hydrogen atom from the neutral carboranes - leaving a radical - always

leads to a contraction of the cage, though the difference in volume is only very small when compared to the parent compound: ΔV ranges from 0.005 \AA^3 in $o\text{-}(3)$ to 0.051 \AA^3 in $o\text{-}(1)$, from 0.010 \AA^3 in $m\text{-}(2)$ to 0.066 \AA^3 in $m\text{-}(1)$, and from 0.021 \AA^3 in $p\text{-}(2)$ to 0.073 \AA^3 in $p\text{-}(1)$. Note that the maximum contraction always corresponds to a hydrogen abstraction from a carbon atom of the cages, and among $o\text{-}(1)$, $m\text{-}(1)$ and $p\text{-}(1)$ this contraction is more pronounced for *p*-carborane. The error for the volumes are within $\varepsilon(\Delta V) = \pm 0.02 \text{\AA}^3$. Recently, a theoretical analysis of $C_{\text{cage}}\cdots C_{\text{cage}}$ ($C_c\cdots C_c$) distances in 1,2-disubstituted *o*-carboranes and their dianions derived from double proton abstraction was performed⁽¹⁹⁾. It was concluded that substituent effects on positions 1 and 2 in *o*-carborane can lead to dramatic increase of $C\cdots C$ distances in *o*-carborane. While the main conclusions of that work are well founded on the basis of high-level quantum mechanical computations, we decided to consider the effect that substituents might have on the cage volumes in these systems, and this is included in Table II and Figure 2. Comparison of cage volumes for neutral 1,2-disubstituted *o*-carboranes leads to the following results for various substituents R:



while comparisons of cage $C_c\cdots C_c$ distances gives⁽¹⁹⁾.


TABLE II

Volumes and volume differences (in \AA^3) of icosahedral *o*-carborane and 1,2-disubstituted derivatives. Optimized geometries from B3LYP/6-31G* calculations. All systems correspond to energy minima.

System	V	System	Symmetry	V	ΔV
-	-	1,2-R ₂ -1,2-C ₂ B ₁₀ H ₁₀	-	-	-
$o\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$	11.804	R = CH ₃	C_{2v}	11.832	0.028
		R = NH ₂	C_s	11.921	0.117
		R = OH	C_2	11.872	0.068
		R = F	C_{2v}	11.822	0.018
		R = SiH ₃	C_2	11.877	0.073
		R = PH ₂	C_2	11.875	0.071
		R = SH	C_2	11.941	0.137
		R = Cl	C_{2v}	11.898	0.094
$o\text{-C}_2\text{B}_{10}\text{H}_{10}^{2-}$	V	1,2-(R ⁻) ₂ -1,2-C ₂ B ₁₀ H ₁₀	-	V	ΔV
		R ⁻ = CH ₂ ⁻	C_2	12.977	1.049
		R ⁻ = NH ⁻	C_2	12.764	0.836
		R ⁻ = O ⁻	C_{2v}	12.307	0.379
		R ⁻ = SiH ₂ ⁻	C_{2v}	12.058	0.130
		R ⁻ = PH ⁻	C_2	12.207	0.279
		R ⁻ = S ⁻	C_{2v}	12.193	0.265

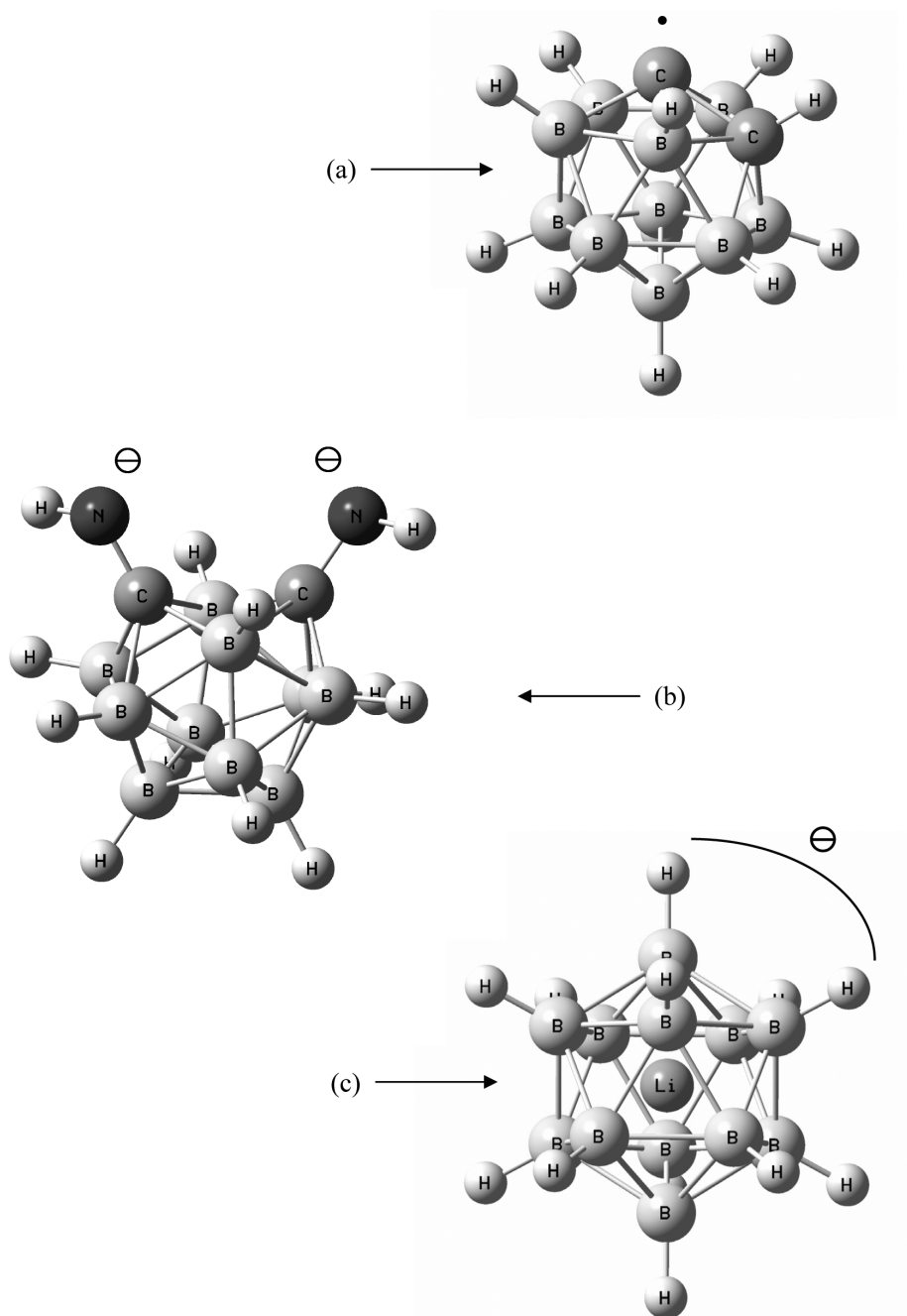


Figure 2. Geometrical structures of three selected examples of carborane derivatives studied in this work: (a) *o*-(1) radical derived from *o*-carborane (C_s symmetry), (b) dianion 1,2-(NH)₂-C₂B₁₀H₁₀ (C_2 symmetry) and (c) endohedral complex Li⁺@B₁₂H₁₂²⁻ (I_h symmetry). The dot on carbon atom #1 in compound (a) and the minus signs on compounds (b) and (c) are purely formal and represent, respectively, the unpaired electron on the radical and the minus charge.

Namely, any 1st & 2nd row substituent R = {CH₃, NH₂, OH, F} & {SiH₃, PH₂, SH, Cl} on positions 1 and 2 in *o*-carborane always leads to a cage expansion. As described in Ref. (19) the origin of this expansion is mainly due to electronic effects (primarily electronic lone pairs on α -substituents donating electron density into the unoccupied $\sigma^*(CC)$ orbital) and to a lesser extent to steric effects derived from substituents. Thus, the largest change in cage volume as compared to the parent *o*-carborane for first-row substituents corres-

ponds to R = NH₂, and coincides with the longest C_c...C_c distance – 1.860 Å⁽¹⁹⁾. As regards to second-row substituents, R = SH corresponds to the largest change in volume as compared to the parent *o*-carborane. Note, however, that in 1,2-(SH)₂-1,2-C₂B₁₀H₁₀ the C_c...C_c distance is smaller (at 1.803 Å (19)) than in 1,2-(NH₂)₂-1,2-C₂B₁₀H₁₀, although the cage volume is larger: therefore there are other structural rearrangements in the cage due to the presence of the -SH groups in positions 1 and 2 (Table II, Figure 1).

Finally, we turn to the case of charged and endohedral (car)boranes. In previous studies we set the present level of theory as adequate to describe negatively charged carboranes⁽¹¹⁾. Starting off with the double anion B₁₂H₁₂²⁻, Table III shows that it possesses the largest cage volume among the non-endohedral systems included in this work. Substitution of carbon atoms in the cage leading to the monoanion CB₁₁H₁₂⁻, and the neutral isomer C₂B₁₀H₁₂ leads a cage shrinkage of 0.392 Å³ and 0.725 Å³ (*p*-carborane) respectively.

Effects of substituents in double anions of disubstituted *o*-carborane as compared to neutral *o*-carborane and *o*-C₂B₁₀H₁₀²⁻ are more noticeable. Abstraction of two protons in positions (1,2) in *o*-C₂B₁₀H₁₂ leading to *o*-C₂B₁₀H₁₀²⁻ shows a slight cage expansion –see Figure 3– with Δ*V* = 0.124 Å³. However, dianions derived from double proton abstraction in R substituents from positions (1, 2) lead to noticeable cage expansions, up to Δ*V* ≈ 1 Å³. A comprehensive explanation of these changes emphasizing the C_c...C_c distance elongations is given in Ref. (19).

To date so far as we know, no publications of experimental syntheses of endohedral compounds derived from icosahedral (car)boranes have appeared in the literature. Comparison with fullerenes is compulsory, since this is not the case for the latter and following the first publications in the mid 1980's⁽²⁰⁾, there has been much experimental work directed to such endohedral species^(21, 22). Moreover, ejection/injection mechanisms have been proposed for endohedral fullerenes^(22, 23), and recently an ejection mechanism was proposed for endohedral carboranes on the basis of accurate quantum-mechanical calculations⁽¹⁰⁾. However, a fullerene has a volume several times larger than that in the carboranes, and hence the road towards the experimental preparation is probably more straightforward. Electronic structure computation reveals⁽²⁴⁾ that in several cases the dopant atom in an endohedral fullerene does not even sit in the center of the cage. Given our goal to obtain key information on the possibility of building-up carborane

architectures with interesting/pre-designed magnetic, optical and electronic properties, we include in the current study endohedral systems derived from B₁₂H₁₂²⁻, CB₁₁H₁₂⁻, *o*-C₂B₁₀H₁₂, *m*-C₂B₁₀H₁₂, *p*-C₂B₁₀H₁₂ with {Li⁺, Be²⁺} as endohedral atoms. Recent quantum-mechanical calculations showed that all endohedral systems derived from the latter cages and cations are local energy minima^(25, 26). As shown in Table III and Figure 3, any {Li⁺, Be²⁺} encapsulation into the (car)borane cage leads to an expansion of Δ*V* ≈ 2 Å³.

The expansion due to encapsulation in the cage increases from doubly charged to neutral cages:

$$\Delta V(2-) < \Delta V(1-) < \Delta V(0)$$

Encapsulation of Li⁺ leads to smaller expansions of the cage as compared to Be²⁺. Moreover, the changes increase from B₁₂H₁₂²⁻ to the neutral cages, with a maximum expansion Δ*V* ≈ 2.4 Å³ for Be²⁺@*p*-C₂B₁₀H₁₂.

As a summary, Figure 3 displays the cage volumes of the systems included in this work. Radicals derived from neutral icosahedral carborane isomers show a slight contraction as compared to their partners. (1,2) disubstitution in *o*-carborane always shows a slight cage expansion, with a maximum for R = NH₂. The reader is referred to Ref. (19) in order to visualize the geometries of neutral and dianionic systems derived from (1, 2) disubstitution in *o*-carborane derivatives. The volume for monoanion CB₁₁H₁₂⁻ lies just above the cage volume of *o*-C₂B₁₀H₁₀²⁻. The maximum volume for dianions corresponds to 1,2-(CH₂)₂-1,2-C₂B₁₀H₁₀, which also coincides with the longest C_c...C_c distance among dianions⁽¹⁹⁾.

Endohedral compounds show the largest volumes, a clear indication that their synthesis is by no means straightforward. However, the range of volumes for the set of endohedral compounds depicted in Figure 3, *V* = 13.8-14.4 Å³ gives an idea of the geometrical modifications that occur when {Li⁺, Be²⁺} is introduced into the cage.

TABLE III

Volume and volume differences (Å³) for endohedral (car)boranes (M@cage) as compared to parent compounds and Mulliken charges - *q_M* - on endohedral atom M in the cage (in units of |e|).
Optimized geometries from B3LYP/6-31G* calculations. All systems correspond to energy minima.

System	Symmetry	<i>V</i>	System	Symmetry	<i>q_M</i>	<i>V</i>	Δ <i>V</i>
B ₁₂ H ₁₂ ²⁻	I _h	12.446	Li ⁺ @B ₁₂ H ₁₂ ²⁻	I _h	-2.8	14.365	1.919
			Be ²⁺ @B ₁₂ H ₁₂ ²⁻	I _h	1.1	14.288	1.842
CB ₁₁ H ₁₂ ⁻	C _{5v}	12.054	Li ⁺ @CB ₁₁ H ₁₂ ⁻	C _{5v}	-2.5	14.075	2.021
			Be ²⁺ @CB ₁₁ H ₁₂ ⁻	C _{5v}	1.3	14.146	2.092
<i>o</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	11.804	Li ⁺ @ <i>o</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	-2.4	13.956	2.152
			Be ²⁺ @ <i>o</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	1.5	14.212	2.408
<i>m</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	11.735	Li ⁺ @ <i>m</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	-2.4	13.875	2.140
			Be ²⁺ @ <i>m</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	C _{2v}	1.4	14.125	2.390
<i>p</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	D _{5d}	11.721	Li ⁺ @ <i>p</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	D _{5d}	-2.4	13.844	2.123
			Be ²⁺ @ <i>p</i> -C ₂ B ₁₀ H ₁₂	D _{5d}	1.4	14.089	2.368

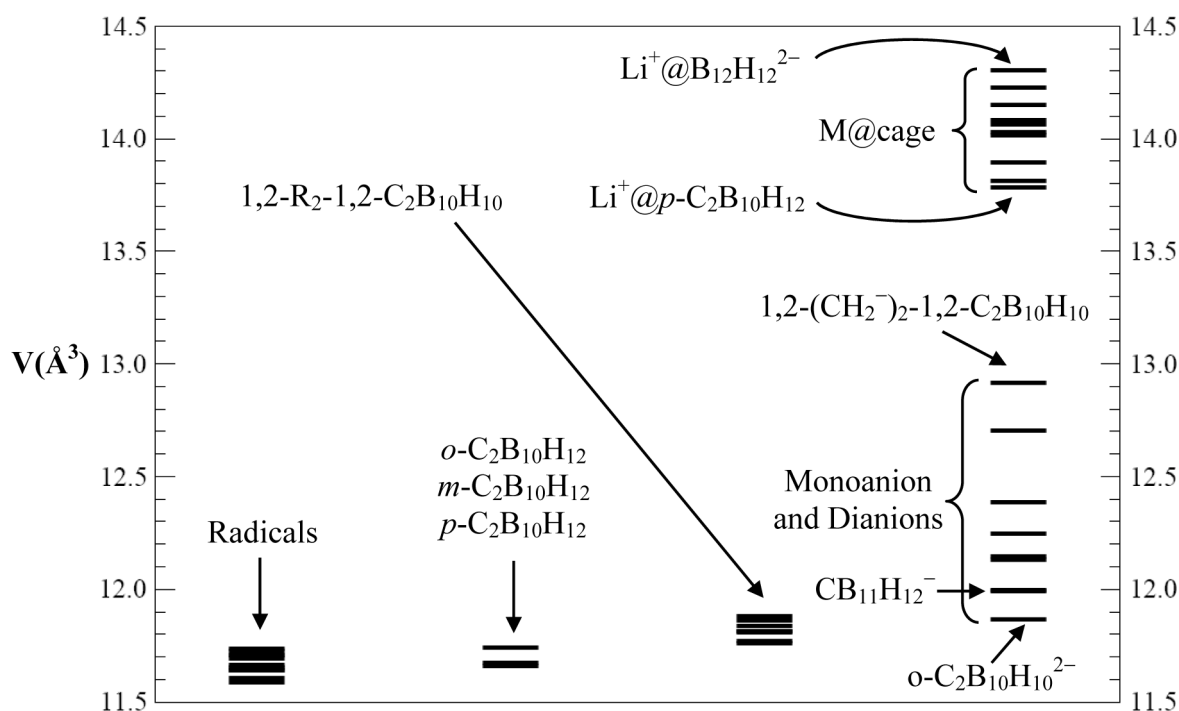


Figure 3. Cage volumes (in Å³) for the systems included in this work.

On the other hand, Mulliken charges q_M of the central atom in the endohedral compounds, as displayed in Table III, show that there is an important negative charge withdrawal from the (car)borane box toward the lithium atom. This is by no means the case with beryllium where the sign and magnitude of the charge is different as compared to lithium.

4. CONCLUSIONS

We have analyzed the cage volumes for a series of (car)borane compounds, as determined from their optimized geometries. Within the research line recently opened, we intend to understand the properties derived from carborane clusters when chemical and physical changes occur, such as radical character, excited states and atom encapsulation. Following thus these investigations, we have performed quantum-mechanical calculations and obtained the optimized geometries and (classical) cage volumes for a series of radical, disubstituted, (di)anionic and endohedral carboranes. Our results show that radicals undergo a slight cage contraction. When R substituents are added in positions (1,2) of *o*-carborane, a slight expansion occurs. This expansion is more noticeable for dianions derived from (1,2) disubstituted *o*-carboranes and further when $\{Li^+, Be^{2+}\}$ cations are encapsulated inside the (car)boranes $B_{12}H_{12}^{2-}$, $CB_{11}H_{12}^-$, *o*- $C_2B_{10}H_{12}$, *m*- $C_2B_{10}H_{12}$, *p*- $C_2B_{10}H_{12}$. Recent results on the syntheses of supraicosahedral carboranes⁽¹²⁾ throw more light onto the possibility of building endohedral (car)boranes. We hope that these results can aid in the investigation of new synthetic routes towards radical, substituted and endohedral (car)boranes.

5. ACKNOWLEDGMENTS

The following projects/grants are acknowledged from the authors: Spanish MEC projects CTQ2004-01739, CTQ2007-61260 and Generalitat Valenciana project GV06-192 (LS); Spanish MEC project MAT2006-13646-C03-02 (JMO). Spanish MEC MTM2006-14234-C02-01 (JIB). Welch Foundation of Houston, Texas, for grant BD-0894 (DJK).

6. BIBLIOGRAPHY

- (1) Muller, J.; Base, K.; Magnera, T.F.; Michl, J.: *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9721-9722.
- (2) González-Campo, A.; Nuñez, R.; Viñas, C.; Boury, B.: *New J. Chem.* 2006, 30, 546-553.
- (3) Grimes, R. N.: *J. Chem. Ed.* 2004, 81, 657.
- (4) Tafalla D., Tabarés F.L.: *Vacuum* 2002, 67, 393.
- (5) (a) *Chem. Rev.* 1994, 94, special issue, and references therein. (b) Prasad P.R., Williams D.J.: «Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers»; Wiley & Sons: NY 1991.
- (6) Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) for cancer treatments.
- (7) Collings P.J.: *Liquid Crystals*, 2nd Ed.: Princeton University Press: Princeton, NJ, 2001.
- (8) Blanch R.J., Sleeman A.J., White T.J., Arnold A.P., Day A.I.: *Nano Lett.* 2002, 2, 147.
- (9) M.F. Hawthorne M.F., J.I. Zink J.I., J.M. Skelton J.M., M.J. Bayer M.J., C. Liu C., E. Livshits E., R. Baer R., D. Neuhauser D.: *Science*, 2004, 303, 1849.
- (10) Serrano-Andrés L., Oliva J.M.: *Chem. Phys. Lett.* 2006, 432, 235.

-
- ⁽¹¹⁾ . Oliva J.M., Serrano-Andrés L.: *J. Comp. Chem.* 2006, **27**, 524.
- ⁽¹²⁾ . Lopez M.E., Edie M.J., Ellis D., Horneber A., MacGregor S.A., Rosair G.M., Welch A.J.: *Chem. Commun.*, 2007, **22**, 2243.
- ⁽¹³⁾ . King B.T., Noll B.C., McKinley A.J., Michl J.: *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 10902.
- ⁽¹⁴⁾ . Vyakaram K., Havlas Z., Michl J.: *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 4172.
- ⁽¹⁵⁾ . Fu X., Chan H.-S., Xie Z.: *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 8964.
- ⁽¹⁶⁾ . Eriksson L., Vyakaranam K., Ludvík J., J. Michl: *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 2351.
- ⁽¹⁷⁾ . Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- ⁽¹⁸⁾ . (a) Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry; Borverbindungen; Springer: Berlin: 1974, 8th Ed., Vol. 2; 1995, vol. 6; vol. 1977, vol. 11; 1997, vol. 12; and chapters in the first and second supplements (1980 –1983); (b) Grimes, R. N. Carboranes; Academic Press: New York, 1970.
- ⁽¹⁹⁾ . Oliva J.M., Allan N.L., Schleyer P.v.R., Viñas C., Teixidor F.: *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13538.
- ⁽²⁰⁾ . Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F., Smalley R.E.: *Nature* 1985, **318**, 162.
- ⁽²¹⁾ . Stevenson C.D., Noyes J.R., Reiter R.C.: *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 12905.
- ⁽²²⁾ . Yumura T., Sato Y., Suenaga K., Urita K., Iijima S.: *Nano Lett* 2006, **6**, 1389.
- ⁽²³⁾ . Murry R.L., Scuseria G.E.: *Science* 1994, **263**, 791-793.
- ⁽²⁴⁾ . J. Cioslowski J.: «Electronic Structure Calculations on Fullerenes and Their Derivatives», (Oxford U. Press, 1996).
- ⁽²⁵⁾ . Jemmis E.D., Balakrishnarajan M.M.: *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 7392.
- ⁽²⁶⁾ . Manero V., Oliva J.M., Serrano-Andrés L., Klein D.J.: *J. Chem. Theory and Comput.* 2007, **3**, 1399.

Hidrólisis ácida del residuo de poda de olivo en un reactor continuo de extrusión

Juan Francisco García^{1*}, Sebastián Sánchez¹, Vicente Bravo², Nicolás Cruz¹, Manuel Cuevas¹, Luc Rigal³, Cathy Doumeng³

¹Dept. Ingeniería Química, Ambiental y de los Materiales, Universidad de Jaén. 23071 Jaén, España

²Dept. Ingeniería Química, Universidad de Granada. 18071 Granada, España. 3 LCA-CATAR,

UMR 1010 INRA/INP-ENSIACET. 31077 Toulouse, France

Acid Hydrolysis of Olive-Pruning Debris in Continuous Extrusion Reactor

Hidrólisis ácida del residuo de poda de olivo en un reactor continuo de extrusión

Recibido: 12 de febrero de 2007; revisado: 30 de mayo de 2007; aceptado: 18 de septiembre de 2007

RESUMEN

La hidrólisis de materiales lignocelulósicos en condiciones suaves conduce a una disolución de azúcares procedentes de la fracción hemicelulósica, así como a una serie de compuestos que pueden inhibir su posible fermentación. Para intentar reducir la degradación de los azúcares, se ha ensayado la hidrólisis del residuo de poda del olivar en un reactor de extrusión de doble hélice, ya que la acción mecánica de esta técnica permite aumentar la hidrólisis de las fibras y operar en continuo y a temperaturas inferiores. Se ha trabajado en el rango de temperatura de 70 a 100 °C y a concentraciones de ácido sulfúrico de 1 a 3 N. El rendimiento en D-glucosa alcanza el 7,4% pero los rendimientos en pentosas son bajos, ya que las hemicelulosas son hidrolizadas en pequeña extensión. Aunque este hecho puede resultar interesante a la extrusión como etapa única de hidrólisis, al menos en las condiciones ensayadas, le confiere un gran interés como pretratamiento si el objetivo del mismo es la obtención de D-xilosa fermentable.

Palabras clave: Extrusión. Hidrólisis ácida. Residuo de poda de olivo. D-xilosa.

SUMMARY

The hydrolysis of lignocellulose materials under mild conditions leads to a solution of sugars from the hemicellulose fraction, as well as a series of compounds that can inhibit their possible fermentation. In an effort to reduce the degradation of the sugars, the debris from olive-tree pruning has been submitted to hydrolysis in an extruder type twin screw reactor, since the mechanical action of this technique should increase the hydrolysis of the fibres and enable a continuous operation at lower temperatures. Temperatures between 70 and 100 °C have been used with a sulphuric acid concentration of 1 and 3 N. The yield in D-glucose reached 7.4 % but the production of pentoses remained low, since the hemicellu-

loses are hydrolysed only to a small extent. This fact may diminish the value of extrusion as the only stage of hydrolysis, at least under the conditions tested, although it confers a great advantage as a pre-treatment when the objective is to produce fermentable D-xylose.

Key words: Extrusion. Acid hydrolysis. Olive-pruning debris. D-xylose.

RESUM

La hidròlisi de materials lignocel·lulòsics en condicions suaus condueix a una dissolució de sucres procedents de la fracció hemicel·lulòsica, així com a una sèrie de compostos que poden inhibir la seva possible fermentació. Per intentar reduir la degradació dels sucres, s'assaja la hidròlisi del residu de poda de l'oliverar en un reactor d'extrusió de doble hèlice, ja que l'acció mecànica d'aquesta tècnica permet augmentar la hidròlisi de les fibres i operar en continu i a temperatures inferiors. Es treballa en el marge de temperatures de 70 a 100 °C i a concentracions d'àcid sulfúric d'1 a 3 N. El rendiment en D-glucosa arriba fins el 7,4%, però els rendiments en pentoses són baixos, ja que les hemicel·luloses són hidrolitzades en poc grau. Tot i que aquest fet pot resultar interessant a l'extrusió com a etapa única d'hidròlisi, com mínim en les condicions assajades, li confereix un gran interès com a tractament previ si l'objectiu del mateix és l'obtenció de D-xilosa fermentable.

Mots clau: Extrusió. Hidròlisi àcida. Residu de poda d'olivera. D-xilosa.

* Corresponding author:
Juan Francisco García Martín.
Tel: +34 953 213056
Fax: +34 953 212141
E-mail address: jfgarmar@ujaen.es

INTRODUCCIÓN

Una hidrólisis ácida de residuos lignocelulósicos realizada en condiciones suaves de temperatura (100-150 °C) y de ácido (del 1 al 8 %) permite solubilizar selectivamente las hemicelulosas, mientras que la celulosa es poco atacada, pues la orientación de los enlaces β -1,4 glucosídicos da como resultado la formación de seis enlaces de hidrógeno, lo que le confiere una estructura cristalina, muy ordenada y compacta, que dificulta el ataque ácido⁽¹⁾. Si el objetivo es la producción de D-xilosa, las condiciones deben ser aún más suaves para evitar su degradación, y el proceso es entonces considerado por muchos autores como una prehidrólisis^(2,3,4). La extrusión en un reactor de doble hélice permite combinar la acción térmica, mecánica y química con una intensidad relativa variable⁽⁵⁾, y la hidrólisis se realizaría en condiciones más suaves y en continuo. Esta técnica ya ha sido empleada anteriormente sobre distintos tipos de residuos, tanto para la extracción alcalina de hemicelulosas⁽⁶⁾ en condiciones suaves (temperaturas entre 25 y 70 °C), como para su hidrólisis ácida⁽⁷⁾. En este trabajo se ha utilizado el residuo de poda del olivar, uno de los cultivos más importantes en España, cuya superficie actual de producción es de, aproximadamente, 2,46 10⁶ ha⁽⁸⁾. Puesto que la hectárea del olivar produce como término medio 3 10³ kg de residuos por año⁽⁹⁾, se puede estimar que la producción total anual de este residuo es superior a 7,3 10⁹ kg. La puesta a punto de un proceso de conversión de este residuo en productos de alto valor añadido como el xilitol (lo cuál implica una etapa de hidrólisis), aparte de un beneficio económico, evitaría la contaminación atmosférica, la mineralización del suelo, el incremento de riesgos de incendio, la propagación de plagas y la producción inútil de CO₂ que supone la actual incineración en el campo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materia prima. El residuo de poda de olivar utilizado procede de árboles de la variedad 'Picual' de una finca situada en el término municipal de Arjonilla (Jaén) y fue recogido durante el mes de febrero de 2003. Este residuo había sido picado en el campo mediante una máquina de la firma Pimasur S.L. y se ha separado el ramón propiamente dicho de la hoja mediante una mesa densimétrica a escala industrial. Después fue secado a temperatura ambiente durante un tiempo prolongado. Una vez alcanzada la humedad de equilibrio en el residuo, éste se sometió a una etapa de molienda, mediante un molino de cuchillas, Retsch Mod. SM1 y fue clasificado por tamaño de partícula mediante una tamizadora Retsch, Mod. Vibro. La fracción elegida para este trabajo, según los resultados de investigaciones anteriores, fue la comprendida entre 0,425 y 0,600 mm.

Caracterización de los residuos. Se ha caracterizado el residuo de poda del olivar según su contenido en humedad y materia volátil (HMV), holocelulosa (HOL), celulosa (CEL), hemicelulosas totales (HEM), hemicelulosas tipo A (HEA) y tipo B (HEB), lignina (LIG) extractos (EXT) y cenizas o materia mineral (CEN), siguiendo las normas TAPPI correspondientes y los métodos propuestos por Van Soest y Wine⁽¹⁰⁾. Para los residuos obtenidos tras las hidrólisis se han seguido los mismos procedimientos.

Extrusión de la materia prima. Se ha empleado un extrusor de doble hélice, Cletral Mod. BC21, situado en la cámara antideflagración del Laboratorio de Química Agro-Industrial del INP de Toulouse (Francia). El equipo está formado por 7 compartimentos, cada uno con una aber-

tura de entrada y otra de salida independientes (Fig. 1). Una vez montados todos los engranajes en las hélices (cuyo movimiento tritura y desplaza el residuo a lo largo del extrusor), se cierra el equipo y se conecta la calefacción. Cuando se alcanza una cierta temperatura se abre el caudal de la disolución ácida y, cuando ésta comienza a salir del equipo, se añade el residuo a través de una tolva de molino. Se mantienen los caudales hasta que se alcanzan las temperaturas deseadas en cada compartimiento y se estabilice el sistema. En ese momento se toman una muestra de líquido y otra de sólido simultáneamente durante 10 minutos en recipientes destinados a tal efecto, previamente tarados. El tiempo de residencia del residuo de poda de olivo en el interior del reactor de extrusión es variable, oscilando entre 30 y 180 s, mientras que el de la disolución ácida varía entre 15 y 60 s.

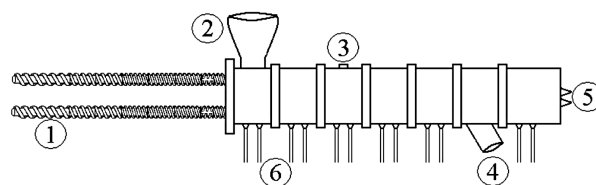


Figura 1. Diagrama simplificado del extrusor. (1) Doble hélice. (2) Tolva de molino. (3) Entrada de la disolución ácida. (4) Salida del hidrolizado. (5) Salida del residuo. (6) Circuito del aceite de calefacción.

El residuo, una vez pesado para calcular su caudal de salida, se lava con abundante agua ultrapura y se caracteriza mediante los parámetros: celulosa, hemicelulosas y lignina.

El hidrolizado, una vez pesado para calcular su caudal de salida, se centrifuga y se filtra a vacío. Una vez eliminados los sólidos no disueltos, se analizan los azúcares presentes en el líquido, así como el ácido acético.

Métodos analíticos. Se han determinado las concentraciones de D-arabinosa (ARA), D-fructosa (FRU), D-glucosa (GLU), D-galactosa (GAL), y D-xilosa (XIL) mediante cromatografía líquida iónica de alta resolución (HPLIC) en un equipo Dionex Mod. BIOLC DX 300, empleando una columna CARBOPAC PA1. Los azúcares reductores totales (ART) fueron determinados por el método propuesto por Miller⁽¹¹⁾ y el ácido acético producido (Ac) mediante un método enzimático⁽¹²⁾.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización de los hidrolizados. Como se muestra en la Fig. 2, se ha obtenido principalmente D-glucosa y D-fructosa, mientras que D-arabinosa ha sido la pentosa mayoritaria. El no haber obtenido una concentración notable de D-xilosa parece indicar que la hidrólisis ha sido sólo superficial y en poca extensión.

A partir de los valores experimentales de las concentraciones se han calculado los rendimientos (Y) en los distintos azúcares, hexosas (HEX), pentosas (PEN) y ácido acético, referidos al residuo de partida en base seca (Fig. 3). Se observa que, para una misma concentración de ácido sulfúrico, un aumento en la temperatura incrementa los rendimientos en pentosas. Sin embargo, por encima de 80 °C disminuyen los rendimientos en hexosas, posiblemente debido a su degradación. La concentración

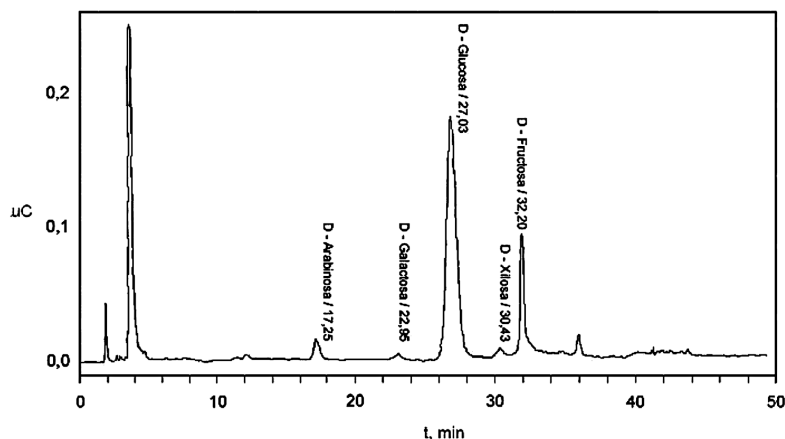


Figura 2. Cromatograma obtenido mediante HPLC para el experimento llevado a cabo con un caudal de $10 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ de disolución de ácido sulfúrico 1 N a $70 \text{ }^\circ\text{C}$.

de D-glucosa obtenida podría proceder de la celulosa amorfa (cadenas de D-glucosa sin estructura ordenada, sin uniones mediante puentes de hidrógeno y de menor tamaño que las cadenas de la celulosa cristalina) ya que los rendimientos en D-xilosa son bajos, lo que implica que apenas ha existido hidrólisis de las fibras del residuo. Los mejores rendimientos en azúcares se obtienen a $80 \text{ }^\circ\text{C}$, y tanto D-glucosa como D-xilosa presentan el mismo comportamiento con respecto a la temperatura (Tabla I). Al mismo tiempo, a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ se obtiene un menor rendimiento en ácido acético, lo que favorecería la posterior etapa de fermentación en los hidrolizados obtenidos, ya que este ácido es un inhibidor en los bioprocesos de conversión cuando se utilizan levaduras.

Por otra parte, se ha ensayado modificar la concentración de ácido sulfúrico a la temperatura de $80 \text{ }^\circ\text{C}$ tanto con el mismo caudal de entrada que en la serie anterior como con $15 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ (Tabla II). Al aumentar la concentración de 1 a 3 N se aprecia, en ambos caudales, un ligero incremento en los rendimientos en D-xilosa. Sin embargo, se

detecta una disminución en hexosas, así como en azúcares reductores totales, mientras que el ácido acético aumenta, efectos que resultan más acusados para el menor caudal ensayado. Este comportamiento es justificable si se considera que D-glucosa se degrada más fácilmente que D-xilosa. También la mayor producción de ácido acético se justifica puesto que son condiciones de tratamiento más severas.

TABLA I

Rendimientos en azúcares obtenidos en los experimentos de extrusión llevados a cabo con un caudal de $10 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ de ácido sulfúrico 1 N.

T, $^\circ\text{C}$	Y _{ART} , %	Y _{GLU} , %	Y _{FRU} , %	Y _{ARA} , %	Y _{XIL} , %	Y _{Ac} , %
70	10,6	3,5	2,1	0,19	0,032	0,42
80	15,4	7,4	5,2	0,76	0,12	0,26
90	14,4	5,2	3,4	0,83	0,036	0,54
100	9,2	4,3	2,9	0,89	0,038	0,55

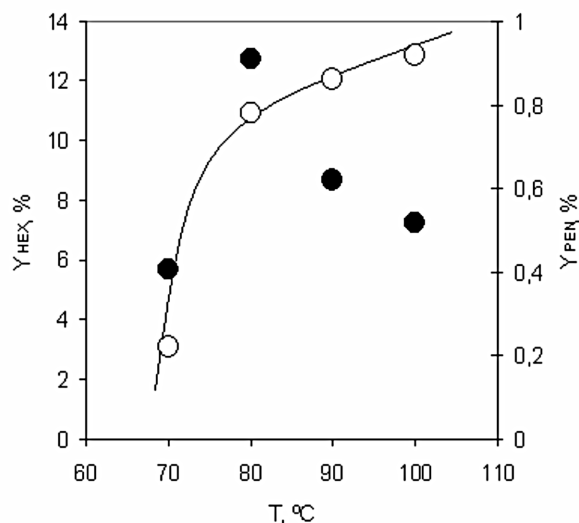


Figura 3. Rendimientos en hexosas (●) y pentosas (○) para las hidrólisis en continuo llevadas a cabo con un caudal de $10 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ de disolución de ácido sulfúrico 1 N a diferentes temperaturas.

TABLA II

Rendimientos en azúcares obtenidos en los experimentos de extrusión llevados a cabo con caudales de 10 y $15 \text{ dm}^3 \text{ h}^{-1}$ de ácido sulfúrico a $80 \text{ }^\circ\text{C}$.

Q _L , $\text{dm}^3 \text{ h}^{-1}$	C _A , N	Y _{ART} , %	Y _{GLU} , %	Y _{FRU} , %	Y _{HEX} , %	Y _{ARA} , %	Y _{XIL} , %	Y _{Ac} , %
10	1	15,4	7,4	5,2	12,8	0,76	0,12	0,26
10	3	9,2	2,7	1,6	4,4	0,91	0,15	0,71
15	1	10,9	3,2	2,0	5,3	0,50	0,04	0,36
15	3	10,4	2,5	2,4	4,9	0,91	0,19	0,51

Con respecto a la posible mejora de rendimientos por el aumento del caudal volumétrico de entrada de disolución ácida (ya que existiría más ácido fresco disponible para la hidrólisis) de los resultados de la Tabla II se deduce que solo se verifica, y de forma poco apreciable, para la concentración de ácido sulfúrico 3 N mientras que para 1 N hay una reducción significativa. Además, se observa con respecto a la producción de ácido acético que existe un incremento con el caudal volumétrico cuando la concentración de ácido sulfúrico es 1 N, mientras que para 3 N el efecto es contrario.

A la temperatura de 70 °C se determina que, para la concentración de ácido sulfúrico 1 N, existe un ligero incremento en los rendimientos y una disminución de la producción de ácido acético cuando el caudal volumétrico se aumenta de 5 a 10 dm³ h⁻¹ (Tabla III). Por último, se ha probado el efecto de recircular el residuo extruido que se obtiene tras el proceso. Como se puede apreciar en el experimento llevado a cabo a 70 °C con un caudal de 5 dm³ h⁻¹ de disolución de ácido sulfúrico 1 N, al recircular el residuo extruido los rendimientos en azúcares reductores totales, y especialmente en D-glucosa, disminuyen mucho, ya que no queda celulosa amorfa por hidrolizar. Aunque el rendimiento en pentosas aumenta (Tabla III), la concentración de D-xilosa continua siendo pequeña y, por tanto, no adecuada para proceder a su fermentación.

paración con las obtenidas en el hidrolizado, en el caso de las pentosas implica que en las aguas de lavado se han recuperado más monómeros que en el hidrolizado, conteniendo dichas aguas una cantidad de azúcares reductores totales similar al hidrolizado, lo cual puede inducir a pensar que en el residuo sólido queda adherida una notable cantidad de monómeros y, sobre todo, restos de oligosacáridos (fibras parcialmente hidrolizadas) que son fácilmente arrastrados por las aguas de lavado.

Caracterización de los residuos. La Tabla IV muestra el contenido en fibras obtenido para el residuo de poda del olivar utilizado. Se detectan ciertas diferencias en los contenidos de cada fracción dependiendo de las modificaciones introducidas en el método de Van Soest y Wine⁽¹⁰⁾, por el Dpto. de Ingeniería Química, Ambiental y de los Materiales de la Universidad de Jaén, y por el Laboratorio de Química Agro-Industrial del ENSIACET del INP de Toulouse (Francia).

Los contenidos en holocelulosa (HOL), definida como la suma de los porcentajes de celulosa y hemicelulosa, son similares a los determinados por Jiménez y Sánchez⁽¹³⁾ para este residuo mediante el método de Wise⁽¹⁴⁾. Estos autores diferencian entre madera y ramas, obteniendo en holocelulosa los porcentajes de 69,2 % para madera y 62,4 % para ramas. El resto de contenidos en humedad y materia

TABLA III

Rendimientos en azúcares obtenidos en los experimentos de extrusión llevados a cabo con distintos caudales de ácido sulfúrico 1 N a 70 °C.

Q _L , dm ³ h ⁻¹	T, °C	Y _{ART} , %	Y _{GLU} , %	Y _{FRU} , %	Y _{HEX} , %	Y _{ARA} , %	Y _{XIL} , %	Y _{AC} , %
10	70	10,6	3,5	2,1	5,7	0,19	0,032	0,42
5	70	8,5	2,7	1,6	4,4	0,18	0,040	0,45
5*	70*	4,8	0,64	0,27	1,0	0,62	0,17	0,61

*recirculando el residuo de poda extruido.

Un hecho importante a tener en cuenta en la interpretación de los resultados obtenidos es que en los residuos queda adherida una cierta cantidad de azúcares. Así por ejemplo, en las aguas de lavado del residuo obtenido en la hidrólisis llevada a cabo con un caudal volumétrico de 10 dm³ h⁻¹ de ácido sulfúrico 1 N a 70 °C se han determinado los siguientes rendimientos en azúcares: Y_{ART} = 11,4 %, Y_{GLU} = 0,13 %, Y_{FRU} = 0,046 %, Y_{ARA} = 0,59 %; Y_{XIL} = 0,051 %. Aunque en el caso de las hexosas las cantidades retenidas en el sólido son, en general, insignificantes en com-

volátil, ceniza, lignina, celulosa y hemicelulosa son bastantes coincidentes con los obtenidos previamente⁽⁹⁾.

En cuanto a los residuos obtenidos tras la extrusión, en principio presentan contenidos en fibras similares (Tabla V), ya que apenas se ha producido hidrólisis de las mismas. Cabe destacar que con ácido sulfúrico 3 N se hidroliza una mayor proporción de hemicelulosas, quedando en el residuo extruido del orden del 19 %, mientras que con ácido sulfúrico 1 N queda en torno al 25 %. Quizás un aumento en la normalidad del ácido hubiera producido

TABLA IV

Contenido en fibras del residuo de poda del olivo.

Centro	HMV, %	HOL, %	CEL, %	HEM, %	HEA, %	HEB, %	LIG, %	EXT, %	CEN, %
Univ. de Jaén	8,3	58,0	36,4	21,5	-	-	17,1	14,3	2,3
LCA/INP Toulouse	6,1	64,8	39,1	25,7	21,0	3,3	14,3	13,3	1,4

mejores rendimientos en D-xilosa, pero tal vez lo más eficiente sería un diseño diferente del equipo, colocando varias piezas de las hélices en contrasentido para provocar retenciones en el interior del reactor y por tanto, que haya un mayor tiempo de contacto entre el residuo y la disolución ácida. Como se observa, las cenizas y los extractos han sido en su mayor parte solubilizados (o hidrolizados en el caso de la celulosa amorfa).

A pesar de que la conversión de holocelulosa es notable (Fig. 4), la producción de azúcares, como ya se ha indicado, ha sido baja. Esto significa que las fibras han sido solubilizadas o hidrolizadas parcialmente, obteniéndose en escasa extensión sus monómeros constituyentes. Como se aprecia, el aumento de la temperatura provoca un incremento en la solubilización del residuo. Lo mismo ocurre al aumentar el caudal y fundamentalmente la concentración de la disolución ácida.

TABLA V
Caracterización de los residuos extruídos.

T, °C	Q _L , dm ³ h ⁻¹	C _A , N	HOL, %	CEL, %	HEM, %	LIG, %	EXT, %	CEN, %
70	5	1	69,4	44,3	25,1	25,5	4,9	0,2
70*	5*	1*	70,0	45,7	24,3	25,2	4,8	0,2
70	10	1	69,5	45,5	24,0	25,3	5,0	0,2
80	10	1	73,0	47,6	25,4	22,6	4,3	0,1
80	10	3	66,2	46,9	19,3	27,7	5,8	0,3
80	15	1	71,5	44,8	26,7	23,8	4,5	0,2
80	15	3	67,4	48,6	18,8	26,0	6,2	0,2
90	10	1	75,0	50,3	24,7	21,0	3,7	0,3
100	10	1	76,1	52,5	23,6	18,9	4,5	0,5
Residuo sin hidrolizar LCA/INP			64,8	39,1	25,7	14,3	13,3	1,4

*recirculando el residuo de poda extruído.

Mediante los caudales de salida de residuo sólido se ha determinado la fracción de residuo de partida que ha sido solubilizada durante el proceso (SOL), así como las conversiones de hemicelulosas (X_{HEM}), celulosa (X_{CEL}) y lignina (X_{LIG}) para cada experimento (Tabla VI). Se puede apreciar claramente que un aumento tanto en el caudal de disolución ácida, concentración de H₂SO₄ o temperatura provoca un incremento significativo en la solubilización de las fibras. La concentración de ácido parece ser el factor determinante en la degradación de la holocelulosa. Sin embargo, un incremento en la temperatura favorece principalmente la degradación de la lignina. Tradicionalmente se ha considerado que una hidrólisis ácida en condiciones suaves no tiene efecto sobre este heteropolímero, pero, como se detecta en esta investigación, la acción mecánica del extrusor favorece en gran extensión su degradación, lo cual puede ser un inconveniente para la fermentación posterior del hidrolizado, debido a la presencia de numerosos compuestos fenólicos, que podrían actuar como inhibidores de la conversión bioquímica⁽¹⁵⁾.

TABLA VI
Solubilización total del residuo y conversiones de fibras.

T, °C	Q _L , dm ³ h ⁻¹	C _A , N	SOL, %	X _{CEL} , %	X _{HEM} , %	X _{LIG} , %
70	5	1	7,4	0,0	9,5	0,0
70	10	1	7,4	0,0	13,2	0,0
80	10	1	12,7	0,0	13,9	8,2
80	10	3	45,4	34,6	59,1	29,7
80	15	1	20,9	9,3	17,8	12,5
80	15	3	45,4	32,3	60,0	34,0
90	10	1	24,6	3,0	27,5	26,3
100	10	1	31,8	8,5	37,3	41,3

Una hidrólisis ácida en discontinuo con ácido sulfúrico diluido en el mismo rango de temperaturas permite alcanzar rendimientos en D-xilosa superiores al 10%, y en D-glucosa superiores al 13%⁽⁴⁾, sin degradar la lignina, a diferencia de lo que ocurre en el reactor de extrusión. Sin embargo, la presencia de compuestos fenólicos procedentes de la degradación de este heteropolímero no supone una desventaja cuando se fermenta con levaduras capaces de metabolizarlos, como *C. tropicalis*⁽¹⁶⁾, considerada por diversos autores como la mejor productora de xilitol sin coproducción de etanol⁽¹⁷⁾. El principal problema de los

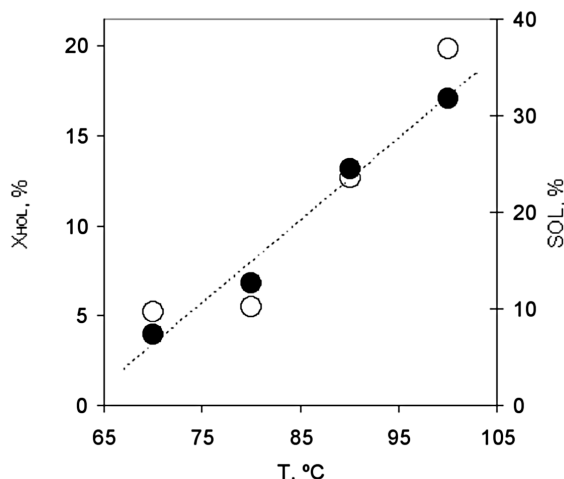


Figura 4. Solubilización del residuo (●) y conversión fraccional de la holocelulosa (○) en función de la temperatura en los procesos de hidrólisis en continuo llevadas a cabo con un caudal de 10 dm³ h⁻¹ de disolución de ácido sulfúrico 1 N.

hidrolizados obtenidos es la baja concentración en monómeros. Sin embargo, el residuo extruido resultante, al no contener celulosa amorfa y haber perdido parte de la lignina, podría ser sometido con mayor facilidad a hidrólisis ácida o enzimática generando un hidrolizado rico en D-xilosa (dependiendo de las hemicelulosas no solubilizadas en la etapa de extrusión) junto con una pequeña concentración de D-glucosa⁽⁴⁾, condiciones iniciales de sustrato óptimas para la fermentación de D-xilosa a xilitol por determinadas levaduras no tradicionales, como por ejemplo, *C. tropicalis*^(18,19).

CONCLUSIONES

La hidrólisis ácida en continuo en un reactor de extrusión de doble hélice no es viable para la obtención de D-xilosa fermentable, al menos en las condiciones ensayadas, ya que las hemicelulosas apenas generan D-xilosa, a pesar de ser solubilizadas de forma importante en las condiciones de operación más severas empleadas. También se ha determinado que una recirculación del residuo extruido no mejora ostensiblemente los rendimientos en azúcares. Quizás un aumento sustancial en la temperatura aumentaría estos rendimientos, pero llevaría consigo el riesgo de la formación de compuestos de degradación. Sin embargo, al eliminar mediante este proceso la celulosa amorfa y, con ella, una importante concentración de D-glucosa, sería interesante utilizar esta técnica, en las condiciones ensayadas, como pretratamiento para una posterior hidrólisis a baja temperatura (inferior a 100 °C) con ácido diluido, ya que se obtendría un hidrolizado con una relación D-xilosa/D-glucosa elevada, que es la relación inicial de sustrato en el medio de cultivo más favorable para la producción de xilitol por determinadas levaduras no tradicionales. Por otra parte, la producción de compuestos de degradación de azúcares tales como furfural, hidroxi-metil-furfural, ácido acético, ácido levulínico, sería mínima, ya que las temperaturas utilizadas en ambos procesos no superarían los 100 °C.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁽¹⁾. Weil J. Westgate P.J., Kolhmann K., Ladisch M.R. 1994: «Cellulose pretreatment of lignocellulosic substrates». *Enzyme Microb. Technol.* 16, 1002-1004.
- ⁽²⁾. Sánchez P. 1990: «Procédé de production de sirop de xylose par hydrolyse acide de sorgho». Tesis Doctoral. INPT, Toulouse (Francia).
- ⁽³⁾. Parajó J.C., Santos V., Del Río F. 1995: «Hidrólisis de la fracción hemicelulósica de la madera de pino. I. Cinética y distribución de productos en operación a presión atmosférica». *Afinidad* 457, 161-170.

- ⁽⁴⁾. Sánchez S., García J.F., Cuevas M., Cruz N., Bravo V., Rigal L., Doumeng C. 2005: «Prehydrolysis of olive-pruning debris for D-xylose production». 10th Mediterranean Congress on Chemical Engineering, Barcelona.
- ⁽⁵⁾. Ogier J-C., Ballerini J-P., Leygue J-P., Rigal L., Pourquié J. 1999: «Production d'éthanol a partir de biomasse lignocellulosique». *Oil Gas Sci. Technol.* 54(1), 67-94.
- ⁽⁶⁾. N'Diayes S., Rigal L., Larocque P. Vidal P.F. 1996: «Extraction of hemicelluloses from poplar, *Populus tremuloides*, using an extruder type twin screw reactor: A feasibility study». *Biores. Technol.* 57(1), 61-67.
- ⁽⁷⁾. Qiabi A., Rigal L., Gaset L. 1994: «Comparative studies of hemicelluloses hydrolysis processes: Application to various lignocellulosics wastes». *Ind. Crop Prod.* 3, 95-102.
- ⁽⁸⁾. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2006. Encuesta sobre superficies y rendimientos de cultivos del año 2005, Madrid.
- ⁽⁹⁾. Sánchez S., Bravo V., Moya A.J., Moya M., Romero I., Torrero, R., San Miguel M.P. 2002: «Aprovechamiento del residuo de poda del olivar». *Ing. Quím.* 391, 194-202.
- ⁽¹⁰⁾. Van Soest P.J., Wine R.H. 1967: «Use of detergents in the analysis of fibrous feed. IV. The determination of plant cell wall constituents». *J. Assoc. Off. Agric. Chem.* 50, 50-55.
- ⁽¹¹⁾. Miller G.L. 1959: «Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar». *Anal. Chem.* 31, 426-428.
- ⁽¹²⁾. Bergmeyer H.U., Möllering H. 1974: «Acetic acid». En: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer H.U. (Ed) Verlag Chemie, Weinheim 3, 1196-1201.
- ⁽¹³⁾. Jiménez L., Sánchez I. 1989: «Olive tree felling residues as a raw material for paper and board pulp». *Chimie* 5, 42-46.
- ⁽¹⁴⁾. Alonso L. 1976: «Análisis químico de maderas de diferentes especies forestales». *Serie Tecnología Agraria*. Ministerio de Agricultura, Madrid.
- ⁽¹⁵⁾. Palmqvist E., Hahn-Hägerdal B. 2000: «Fermentation of lignocellulosic hydrolysates. II: inhibitors and mechanisms of inhibition». *Biores. Technol.* 74, 25-33.
- ⁽¹⁶⁾. Yan J., Jianping W., Hongmei L., Suliang Y., Zongding H. 2005: «The biodegradation of phenol at high initial concentration by the yeast *Candida tropicalis*. *Biochem. Eng. J.*» 24, 243-247.
- ⁽¹⁷⁾. Gong C. S., Chen L. F., Flickinger M. C., Chiang L. C., Tsao G.T. 1981: «Production of ethanol from D-xylose by using D-xylose isomerase and yeasts». *Appl. Environ. Microbiol.* 41, 430-436.
- ⁽¹⁸⁾. Oh D.K., Kim S.Y. 1998: «Increase of xylitol yield by feeding xylose and glucose in *Candida tropicalis*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 50(4), 419.
- ⁽¹⁹⁾. Sánchez S., Bravo V., García J.F., Cruz N., Cuevas M. 2007: «Fermentation of D-glucose and D-xylose mixtures by *Candida tropicalis* NBRC 0618 for xylitol production». *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 24(5), 709-716.

Disolución de hierro de un concentrado complejo de esfalerita por Acidithiobacillus ferrooxidans

P. de Lira*, A. Uribe**, E. T. Pecina*, P. Castillo*, M.A. Makita*** y E. Orrantia*

*Departamento de Química de Materiales, CIMAV, Complejo Industrial Chihuahua 120. Chihuahua, Chihuahua, 31109 México

**CINVESTAV-IPN Unidad Saltillo, Carretera Saltillo-Monterrey km 13. Ramos Arizpe, Coahuila, 25900 México

***Departamento de Ingeniería Industrial, Instituto Tecnológico de Chihuahua II.

Av. de las Industrias. 11101. Chihuahua, Chih., 31109 México.

Solubilisation of Iron from a Complex Sphalerite Concentrate by Acidithiobacillus ferrooxidans Af

Dissolució de ferro d'un concentrat complex d'esfalerita per Acidithiobacillus ferrooxidans

Recibido: 11 de abril de 2007; revisado: 2 de octubre de 2007; aceptado: 26 de octubre de 2007

RESUMEN

En el presente trabajo se empleó una cepa de *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Af) para biolixiviar el hierro pirítico presente en un concentrado de sulfuro de zinc con un contenido de 1,41% en peso de hierro. El proceso de biolixiviación se llevó a cabo en una suspensión conteniendo de 5 a 8% de sólidos p/v a un pH de alrededor de 2,7 (ajustado con ácido sulfúrico) y a una temperatura de 30 °C. Los resultados muestran que en un periodo de 15 días, el contenido metalúrgico del hierro disminuyó en un 17%, lo cual se traduce en un incremento en el grado metalúrgico del concentrado de zinc de 64,6 a 66,9%, lo que permitió incrementar substancialmente el valor comercial de éste, evitando penalizaciones por el contenido de hierro presente.

Palabras clave: Biominería. Biolixiviación de zinc. *Acidithiobacillus ferrooxidans*. Bacteria. Biooxidación mineral.

SUMMARY

In this work, an *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Af) strain was used to bioleach a zinc concentrate containing around 1.41% by weight pyritic iron. The experiments were performed in mineral suspensions containing 5 to 8% w/v solids at pH around 2.7 (adjusted with sulphuric acid) and under a temperature of 30 °C. The results show that as a consequence of a bioleaching period of 15 days, the iron content in the mineral decreased around 17%,

which traduced in an increase of the zinc content of the concentrate from 64.6 to 66.9%, thus increasing substantially its commercial value (e.g., more zinc in the concentrate and less penalties due to iron content).

Key words: Biominering. Bioleaching of zinc. *Acidithiobacillus ferrooxidans*. Bacteria. Mineral biooxidation.

RESUM

En el present treball, s'empra una soca d'*Acidithiobacillus ferrooxidans* (Af) per biolixiviar el ferro pirític present en un concentrat de sulfur de zinc amb un contingut de 1,41% en pes de ferro. El procés de biolixiviació es realitza en una suspensió que conté del 5 al 8% de sòlids p/v a un pH proper a 2,7 (ajustat amb àcid sulfúric) i a una temperatura de 30 °C. Els resultats mostren que, en un període de 15 dies, el contingut metal·lúrgic de ferro disminueix en un 17%, el que es tradueix en un increment en el grau metal·lúrgic del concentrat de zinc de 64,6 a 66,9%, fet que permet incrementar substancialment la vàlua comercial d'aquest, evitant penalitzacions pel contingut de ferro present.

Mots clau: Biomineria. Biolixiviació de zinc. *Acidithiobacillus ferrooxidans*. Bacteri. Biooxidació mineral.

* Corresponding author:
patricia.delira@cimav.edu.mx

1. INTRODUCCION

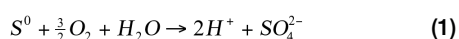
En la actualidad se ha generado un renovado interés por la aplicación de la biolixiviación en los concentrados de sulfuros minerales, de tal manera que el empleo de bacterias en el procesamiento de minerales es considerado como una de las tecnologías modernas que posee una de las perspectivas de aplicación más sólidas⁽¹⁾. Esta es considerada como un fenómeno natural que genera desarreglos químico-estructurales en la superficie de los minerales, con los consecuentes procesos de oxidación y disolución de sus elementos constituyentes. Convencionalmente, los procesos de biolixiviación tienen el propósito de extraer el metal de interés. Sin embargo, existen estudios en donde la biolixiviación puede aplicarse para la eliminación de metales no deseados de los concentrados minerales. Un ejemplo exitoso de esta última aplicación es la eliminación de arsénico contenido en la arsenopirita presente en concentrados de plomo y cobre⁽²⁾, en donde se reporta que las funciones metabólicas de las bacterias podrían tener un efecto de oxidación y disolución selectiva de la arsenopirita. Lo anterior es explicado en términos de las propias necesidades metabólicas de las bacterias, que favorecen su adhesión sobre minerales base hierro (e.g., pirita, calcopirita, arsenopirita). Este hecho sugiere la posibilidad de emplear a la biolixiviación como un método alternativo para "limpiar" concentrados de minerales valiosos de aquellos considerados contaminantes, que no pueden ser eliminados debido a problemas de liberación.

La esfalerita (ZnS) es uno de los minerales sulfurosos de gran relevancia en México. El estado de Chihuahua es el segundo productor nacional de zinc, contribuyendo con el 25.6% de la producción total del metal⁽³⁾, mientras que México ocupa el sexto lugar a nivel mundial en la producción de este metal⁽⁴⁾.

El proceso convencional empleado en el beneficio de la esfalerita (ZnS) es el de concentración mediante flotación con espuma. Sin embargo, aunque por éste método se logra obtener grados metalúrgicos altos (e.g., 60% Zn), es bien sabido que se tiene limitaciones tecnológicas en el procesamiento de minerales complejos intercrecidos y, debido a problemas de liberación, en algunos casos, es virtualmente imposible la obtención de concentrados con recuperaciones y leyes altas. Estas últimas, se ven afectadas principalmente por impurezas presentes en los concentrados de zinc, que generalmente son sulfuros de hierro y en ocasiones sulfuros que contienen arsénico, que son finalmente eliminados en los procesos de fundición y electrólisis. Sin embargo, la presencia de hierro y arsénico por arriba de ciertas concentraciones hace que el concentrado de zinc sea penalizado, en el mejor de los casos, llegando a ser rechazado definitivamente por las fundiciones.

En el campo de la biolixiviación, *Acidithiobacillus ferrooxidans Af* es una bacteria Gram-negativa, acidófila, mesófila quimioautótrofa, y ha sido uno de los primeros microorganismos que fue aislado para su estudio en aplicaciones metalúrgicas debido a su capacidad natural de oxidar a los minerales⁽⁵⁾. Es preferentemente aeróbica, pero también es capaz de crecer usando ión férrico como aceptor de electrones, siempre que exista en el medio un compuesto de azufre reducido que pueda actuar como donador⁽⁶⁾. Se ha establecido que *Acidithiobacillus ferrooxidans* obtiene su energía a partir de la oxidación del ión ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}) y del azufre inorgánico⁽⁷⁾, formando sulfato que en medio ácido forma ácido sulfúrico; además, asimila el dióxido de carbono atmosférico para usarlo como fuente de carbono.

El proceso anterior puede ser escrito mediante la siguiente reacción⁽⁸⁾:



Es bien conocido que el ión férrico es un agente oxidante de sulfuros minerales muy efectivo y es el responsable principal de la disolución de los mismos.

En el presente trabajo de investigación se estudió el proceso de biolixiviación de un concentrado de esfalerita, con la intención de incrementar el grado metalúrgico de zinc mediante la disminución de los contenidos de pirita. Para ello, se empleó una cepa de *Af* con el objetivo de aprovechar las capacidades de oxidación y disolución selectiva que la bacteria tiene sobre sulfuros de hierro.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Mineral empleado

El mineral empleado proviene del yacimiento de la Unidad Minera "Plomosas", ubicada en el Municipio de Parral, Chihuahua, México. Este se caracteriza por la presencia de esfalerita, pirita y galena, además del cuarzo y calcita, esta última en muy bajas concentraciones.

La mena polimetálica se procesa por flotación para obtener un concentrado de zinc con un alto grado metalúrgico. El mineral fue lavado con agua destilada, secado, homogeneizado y se obtuvieron muestras representativas para caracterizar el mineral y para efectuar los experimentos de biolixiviación.

El análisis químico cuantitativo se llevó a cabo mediante espectrometría de absorción atómica (GBC modelo Avanta Σ). Los resultados del análisis químico y la composición mineralógica del concentrado se presentan en la Tabla I. La distribución de tamaño de partículas del concentrado de zinc se determinó en un analizador de tamaños de partícula basado en la dispersión de un rayo láser (Malvern Master Sizer 2000), encontrándose que el 75% del mineral está por debajo de la malla 270 ASTM, Tyler (-53 μm). El concentrado también fue analizado por microscopía óptica con un microscopio estereoscópico SZH.10 modelo SZH, equipado con un analizador de imágenes MEDIA CYBERNETICS modelo AX-70, para determinar la relación existente entre las fases minerales presentes.

TABLA I

Composición química y mineralógica del concentrado de zinc Plomosas

ELEMENTO	CONTENIDO (%)
Zinc (esfalerita)	64.4
Hierro (pirita)	1.41
Plomo (galena)	0.18
Calcio (calcita)	0.068%
Ganga no sulfurosa	Balance

La Figura 1 presenta el patrón de difracción de rayos X del concentrado de zinc, en el que se indican las especies minerales presentes con contenidos detectables por este método de análisis, las cuales son, en orden de abundancia, esfalerita (ZnS), pirita (FeS_2), galena (PbS), cuarzo (SiO_2) y trazas de calcita ($CaCO_3$).

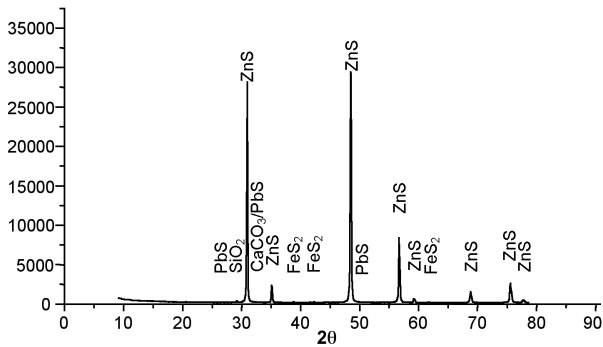


Figura 1. Patrón de difracción de rayos-X del concentrado de esfalerita "Plomosas", que muestra las especies mineralógicas que pueden ser detectadas por este método de caracterización. La presencia de pirita, galena, cuarzo y calcita se hace evidente cuando se amplía el difractograma.

El análisis microscópico del mineral indicó que las especies presentes se encuentran con un alto grado de liberación, a excepción de la pirita que se encuentra ocluida en la esfalerita, en forma de granos del orden de 2 µm, como lo muestra la micrografía de la Figura 2.

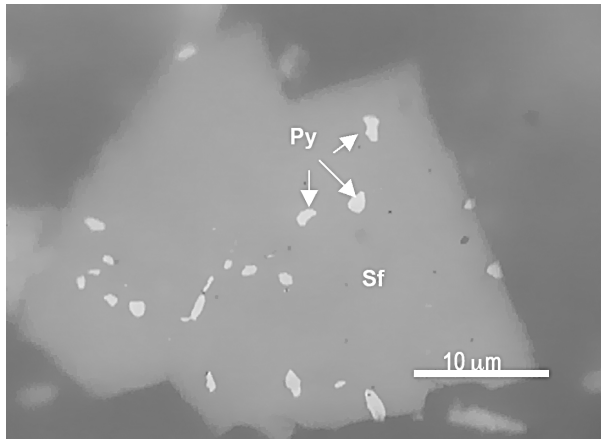


Figura 2. Micrografía de una partícula de esfalerita (Sf) del concentrado empleado, mostrando la presencia de granos de pirita (Py) ocluida.

2.2. Bacterias y condiciones de cultivo

Las bacterias mesófilas utilizadas en este trabajo corresponden a una cepa de *Acidithiobacillus ferrooxidans* (Af) que fue aislada y enriquecida a partir de muestras de agua de escurrimientos mineros provenientes de una mina mexicana de minerales sulfuros⁽⁹⁾.

El cultivo de la cepa se llevó a cabo en matraces Erlenmeyer, mismos que se introdujeron en una incubadora y agitadora orbital de piso (Lab-Line, Orbit) a 30 °C y 175 rpm, en el medio de cultivo 9K⁽¹⁰⁾. Después de dos semanas de incubación, los cultivos se filtraron, y el líquido claro se empleó como inóculo para cada una de las corridas experimentales efectuadas.

2.3. Metodología experimental

Se inocularon tres suspensiones del concentrado de zinc con diferentes porcentajes de sólidos, contenidas en matraces Erlenmeyer de 500 mL equipados con deflectores o baffles; cada suspensión del mineral en el medio acuoso fue inoculado por triplicado. El contenido de los cultivos estuvo compuesto por el medio de cultivo 9K⁽¹⁰⁾ en una proporción de 2% v/v, la cepa de Af (9) en proporción de 10% v/v, el mineral en razón al porciento de sólido requerido (ver Tabla II) y agua necesaria para tener un aforo de 200 ml de pulpa. El pH se ajustó entre 2.5-3.0 mediante adición de H₂SO₄ al 20% v/v.

También se prepararon muestras control para cada contenido de sólidos, empleando las mismas condiciones de cultivo de estos últimos. Cabe mencionar que a estas muestras control no se les adicionó la cepa de Af, cuyo volumen fue sustituido por agua. La intención de este blanco fue el de conocer y aislar el efecto de la disolución química del mineral del efecto biológico.

Los matraces se introdujeron en una incubadora y agitadora orbital Lab-Line, Orbit a 30 °C y 175 rpm, durante un lapso de 49 días. Una vez estabilizado el pH en el valor deseado, se inició la toma de alícuotas para cuantificar la presencia de iones en solución e inferir la cinética de disolución del mineral, midiendo simultáneamente el valor del pH de la suspensión, con el objeto de monitorizar su evolución durante el transcurso del proceso.

TABLA II

Composición de las muestras problema y de las muestras control.

MUESTRA		SOLUCIÓN (% v/v)		
% Sólidos	IDENTIFICACION	9K	Cepa	H ₂ O
5.0	A1, A2, A3	2	10	88
7.5	B1, B2, B3	2	10	88
8.0	C1, C2, C3	2	10	88
5.0	D1	2	-	98
7.5	D2	2	-	98
8.0	D3	2	-	98

2.4. Determinación de Fe y Zn

La determinación de Fe total y Zn se llevó a cabo mediante la técnica de espectrometría de absorción atómica, para lo cual se vertió cada alícuota del licor de biolixiviación clarificada en tubos Hach (con tapa) y se le adicionó HCl al 10% en razón de 1:1.

La determinación de la concentración de los iones metálicos en solución se llevó a cabo cada tercer día, iniciando a partir del octavo día de inoculado el mineral con Af, y continuando hasta el día 49 en que el experimento finalizó.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Evolución del pH

Una de las condiciones indispensables para que la lixiviación bacteriana con *Acidithiobacillus ferrooxidans* se lleve a cabo, consiste en mantener un pH alrededor de 2.7⁽¹⁰⁾, el cual se ha encontrado representa un valor óptimo para el crecimiento de estas bacterias consideradas acidófilas. En La Figura 3 muestra la evolución del pH durante la biolixiviación del concentrado de Zinc, en donde se aprecian los periodos de ajuste y de evolución natural del mismo. El periodo de ajuste es necesario para mantener un valor de pH cercano a 2.7 al inicio de la inoculación, dado el efecto neutralizante de la calcita presente, mismo que se logra mediante la adición de ácido sulfúrico al 20%, permitiendo con ello mantener los niveles de acidez favorables para la bacteria; este periodo concluye aproximadamente el día doce de hecha la inoculación de la bacteria. Posterior a éste día, el metabolismo de *Acidithiobacillus ferrooxidans* permite mantener estable el pH, propiciando su evolución natural.

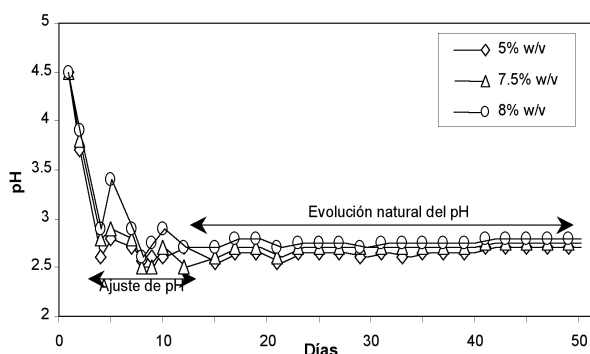


Figura 3. Evolución del pH durante la biolixiviación del concentrado de esfalerita, que muestra el periodo en que hubo necesidad de ajustar el valor del pH y el periodo de evolución natural del mismo.

3.2. Evolución de la concentración de hierro disuelto

La Figura 4 presenta la evolución de la concentración del hierro total en solución, en función del tiempo de biolixiviación. En esta figura se observa que hasta el día 12 la concentración de hierro en solución es similar para todos los contenidos de sólidos y de alrededor de 80 mg/L, mien-

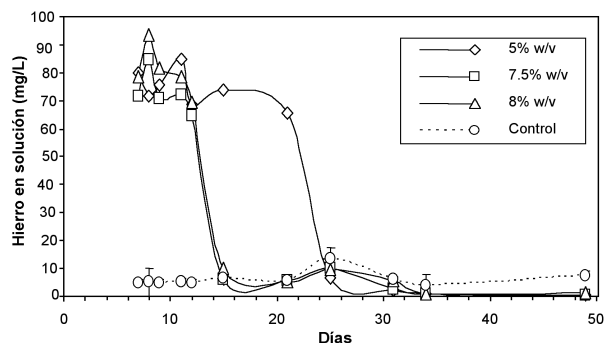


Figura 4. Evolución de la concentración de hierro disuelto durante la biolixiviación del concentrado de esfalerita con *Acidithiobacillus ferrooxidans*.

tras que para la muestra control es del orden de 5 mg/L, hecho que evidencia, sin lugar a dudas, la actividad bacteriana sobre la pirita. La precipitación del hierro que se observa en las pulpas minerales a partir del día 12, se debe muy probablemente al incremento de pH por arriba de 2.7 (ver Figura 3), el cual es suficiente para provocar la precipitación del Fe(III) como hidróxido férrico y azufre elemental, mismos que afectan la velocidad de disolución, tal y como lo demuestra una simulación termodinámica efectuada con el programa HSC Chemistry para 30 °C⁽¹¹⁾ y una concentración total de Fe(III) igual a 80 mg/L. La Figura 5 presenta los resultados de dicha simulación, pudiéndose observar que la precipitación del Fe(III) procede en un 90% cuando el pH alcanza un valor de 2.7, comportamiento que está de acuerdo con la precipitación del hierro observada experimentalmente. La predominancia del Fe(III) sobre el Fe(II) en la solución de biolixiviación, está de acuerdo con el mecanismo directo de biolixiviación, que propone que las bacterias *Af* oxidan tanto a los iones sulfuro a sulfato, como a los iones ferroso a férrico⁽¹²⁾; asimismo, dicha predominancia no esta en contradicción con el mecanismo indirecto en el que la bacteria oxida el ión Fe(II) a Fe(III)⁽¹³⁾, el cual es el que oxida químicamente al mineral, disolviéndolo. Se sabe que el hidróxido férrico precipitado es completamente amorfo y que por lo tanto no puede ser detectado en los residuos de la biolixiviación mediante técnicas de difracción de rayos-X, lo que imposibilitó la identificación exacta de las especies precipitadas.

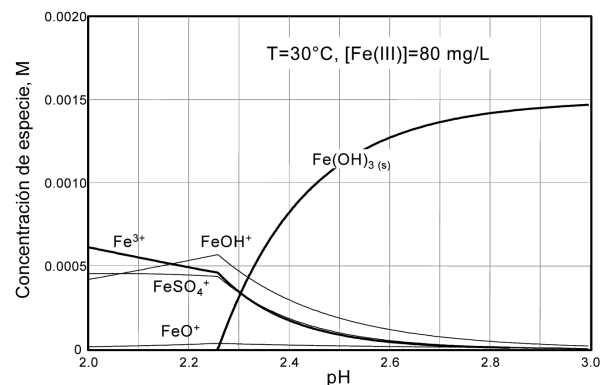


Figura 5. Diagrama de distribución de especies del sistema Fe(III)-SO₄²⁻ - H₂O para una temperatura de 30 °C y una concentración total de Fe(III) de 80 mg/L.

Cabe mencionar que en el caso del experimento en el que se empleó un 5% en peso de concentrado, la precipitación del Fe(III) se retarda debido al incremento ligeramente más lento del pH, como se observa en la Figura 3, fenómeno que, como se discutirá más adelante, también es consecuencia de una menor velocidad de disolución de la esfalerita (e.g., menor velocidad de aparición de Zn(II) en la solución) (ver Figura 6).

En la Figura 6 se presenta la evolución de la concentración de Zn(II) en la solución de biolixiviación como función del tiempo, para los tres contenidos de sólidos y para la muestra control. En esta figura se observa que la concentración de Zn(II) se incrementa con una tendencia aproximadamente lineal. También se observa que el experimento con el 5% de mineral, presenta una menor velocidad de disolución, comparada con la mostrada por las de 7.5 y 8% de mineral, y comparada con la cinética de disolución

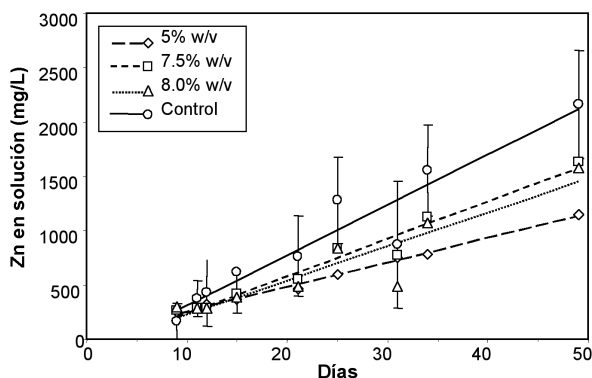


Figura 6. Evolución de la disolución del zinc en el concentrado de esfalerita durante la biolixiviación mediante *Af*. Los resultados experimentales de las muestras "Control", presentan barras de error que delimitan el intervalo de confianza del 95%.

de la muestra control (e.g., ausencia de *Af*). Este comportamiento observado puede ser explicado en base a una simulación termodinámica de la disolución de esfalerita en un medio ácido, bajo condiciones similares a las empleadas en la experimentación (30 °C, 8% en peso de sólidos y pH 2.7 con ácido sulfúrico); el efecto del tiempo de reacción se simula a través de la adición de oxígeno gas proveniente de la atmósfera sobre el matraz de reacción (79% N₂-21% O₂). La Figura 7 muestra los resultados de esta simulación en una gráfica «Concentración de especies vs. Oxígeno gas disuelto». En la figura se observa que la disolución de la esfalerita (ZnS) debido a la reacción con el oxígeno de la atmósfera, da lugar a un incremento lineal de la concentración de Zn²⁺ (y de SO₄²⁻, proveniente de la oxidación del azufre de la esfalerita con el oxígeno del aire), así como a una disminución de la concentración de H⁺, lo cual se traduce en un incremento de pH de 2.2 a 2.8 (que es el responsable de la precipitación del Fe(III)). Aún más, la mayor disolución de zinc observada en la muestra control, en la que no hay bacterias y en la que la disolución de hierro es insignificante (Figura 4), se debe muy probablemente a que la superficie del mineral no se pasiva como consecuencia de la precipitación de hidróxido férrico (y de azufre elemental, como se discutirá más tarde), como sí sucede con los minerales biolixiviados.

TABLA III

Contenido de hierro y zinc del residuo de la biolixiviación. Las especies mineralógicas reportadas son aquellas identificadas en el difractograma de la Figura 8.

ELEMENTO	CONTENIDO (%)		MINERAL
	SIN BIOLIXIVIAR	BIOLIXIVIADO	
Hierro	1.41	1.17	"Pirita"
Zinc	64.4	66.9	Esfalerita
Azufre			Azufre elemental
Calcio			Calcita

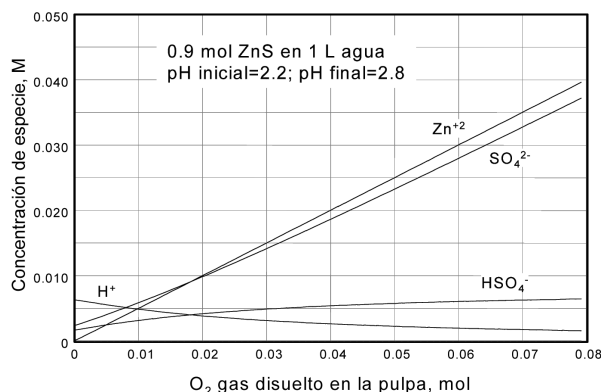


Figura 7. Diagrama de distribución de especies para el sistema ZnS-H₂O a 30 °C que simula el efecto del oxígeno gas que se disuelve de la atmósfera. El sistema contiene alrededor de 8% en peso de ZnS y está a un pH inicial de 2.2, fijado con ácido sulfúrico.

3.4 Caracterización del residuo de biolixiviación

Una vez concluido el período de biolixiviación (día 49), se tomó una muestra de pulpa y se filtró. El sólido fue sometido a análisis químico para hierro y zinc, así como por difracción de rayos-X. Los resultados se presentan en la Tabla III y en la Figura 8. Asimismo, el líquido fue caracterizado mediante análisis químico elemental. Los resultados se presentan en las figuras 4 y 6.

La Tabla III presenta el análisis químico elemental de la muestra biolixiviada del concentrado de "Plomosas" de la prueba efectuada con un contenido de 8% de sólidos. En ésta se observa un incremento en el grado metalúrgico del zinc de 2.5 puntos porcentuales, así como una disminución del grado del hierro de 0.24 puntos porcentuales. Estos resultados sugieren que *Af* es capaz de disminuir el contenido de hierro de concentrados de zinc y de incrementar el grado del mineral de interés.

En el difractograma de la Figura 8 se aprecia que además de los minerales primarios que constituyen al concentrado (esfalerita, pirita, sílice) se encuentra presente azufre elemental (S⁰). La presencia de esta especie formada durante la biolixiviación, soporta la observación hecha acerca de la pasivación de la esfalerita debido a la formación de depósitos de azufre elemental que, en combinación con

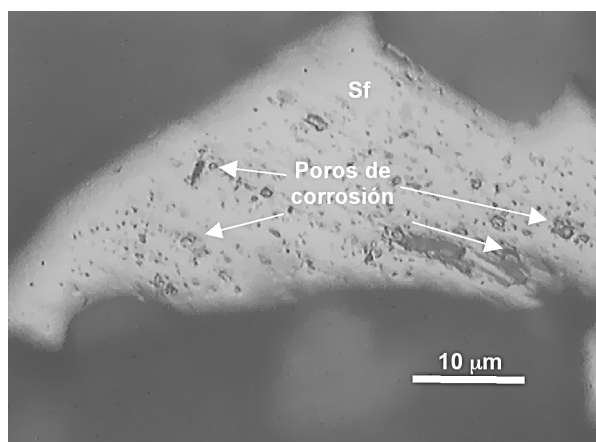


Figura 9.- Micrografía de una partícula del concentrado de esfalerita biolixiviado mostrando la ausencia de pirita ocluida y la presencia de "poros de corrosión".

el hidróxido férrico precipitado, evitan el contacto entre el mineral y la solución, dando lugar a una cinética de disolución de zinc lenta (Figura 6), comparada con la cinética de disolución en ausencia de bacteria (e.g., muestra control). Estas capas de productos de reacción inhiben también la acción de las bacterias por cualquiera de los mecanismos propuestos en la literatura (e.g., directo e indirecto)⁽⁸⁾. La Figura 9 muestra una micrografía del residuo de biolixiviación, la cual fue obtenida mediante microscopía óptica, en donde se observan “poros de corrosión”, bien conocidos en el ambiente de la biohidrometalurgia. Estos poros se encuentran localizados, en su mayoría, en los lugares que inicialmente ocupó la pirita.

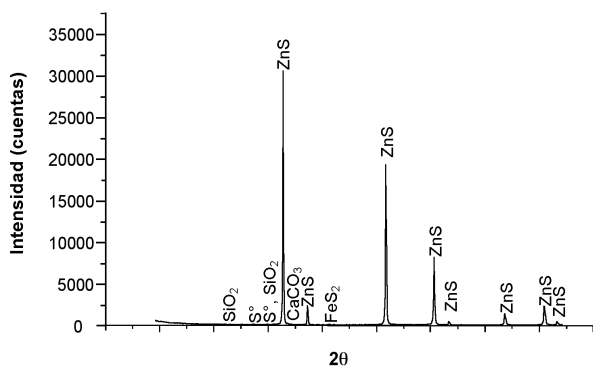


Figura 8. Patrón de difracción de rayos X del concentrado de “Plomosas” biolixiviado con *Af* durante 49 días. El residuo corresponde al experimento con un contenido del 8% de sólidos

4. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo, se puede concluir que el proceso de biolixiviación del concentrado de zinc de “Plomosas”, efectuado mediante el empleo de la cepa de *Acidithiobacillus ferrooxidans*, es un método con aplicación potencial para la eliminación de pequeñas cantidades de hierro pirítico y para incrementar el grado de zinc del concentrado en periodos relativamente cortos. Dado al valor agregado que tiene un concentrado de sulfuro de zinc de alta ley, el resultado obtenido en este trabajo favorece la rentabilidad del procesamiento de este tipo de yacimientos.

La disminución del contenido de hierro del concentrado de zinc fue logrado mediante la aplicación de la cepa de *Af*, obteniendo con ella alrededor de 95 mg/L de hierro en solución en una pulpa con un 8% de sólidos y en un periodo de alrededor de 8 días de inoculado el mineral.

Los resultados demuestran que el concentrado de esfalerita (ZnS) “Plomosas” respondió favorablemente a la acción biolixivante de *Af*, obteniendo una reducción del 17% en el contenido de hierro del concentrado biolixiviado, el cual disminuyó de 1.41 a 1.17% Fe. Lo anterior tuvo una repercusión favorable en el grado de zinc, el cual alcanzó un valor máximo de 66.9%.

Las pruebas de biolixiviación del concentrado de zinc con *Af* indican que existe una pasivación del mineral. Este hecho pudo ser observado para el periodo de 8 a 15 días en donde la disolución promedio de zinc fue de 400 mg/L, mientras que las muestras control presentaron concentraciones

de zinc en solución de alrededor de 1900 mg/L hacia el final del periodo experimental. Los resultados de la caracterización por difracción de rayos X indicaron la presencia de especies pasivadoras como el azufre elemental.

5. AGRADECIMIENTOS

P. de Lira agradece al CONACYT por la beca otorgada para realizar sus estudios de Doctorado. Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México) por el soporte financiero para la realización de este proyecto de investigación, así como al personal del laboratorio de análisis químicos (Q. Silvia Violeta Miranda, la M.C. Myriam V. Moreno, la Ing. Alma Delia Rubio) y al M.C. Enrique Torres Moye; responsable del laboratorio de difracción de rayos X, por su contribución a los resultados de este trabajo

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Bosecker K. 1997: «Bioleaching: metal solubilization by microorganisms». *FEMS Microbiology Reviews* 20:591-604.
- (2). Makita M. 2004: «Biolixiviación de metales en minerales con arsenopirita mediante cepas de *Thiobacillus ferrooxidans* en cultivo continuo». *Tesis doctoral*. Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S.C., Chihuahua, México.
- (3). <http://r0.unctad.org/infocomm/español/zinc/utilizacion.htm>.
- (4). <http://www.economia-dgm.gob.mx/nseestadistica/mmetal/2005/MexicoaNivelMundial.pdf>.
- (5). Colmer AR, Hinkle ME. 1947: «The role of microorganisms in acid mine drainage: a preliminary report». *Science* 106:253-256.
- (6). Pronk J.T., Liem K., Bos P., Kuenen J.G. 1991b: «Energy transduction by anaerobic ferric iron respiration in *Thiobacillus ferrooxidans*». *Applied and Environmental Microbiology* 57:2063-2068.
- (7). Fowler T.A. and F.K. Crundwell. 1998: «Leaching of zinc sulfide by *Thiobacillus ferrooxidans*: experiments with a controlled redox potential indicate no direct mechanism». *Applied and Environmental Microbiology*, 64:3570-3775.
- (8). Sand W., Gehrke T., Jozsa P.-G., Schippers A. 1999: «Direct versus indirect bioleaching. In: R Amlis, A Ballester». (Ed.) *Biohydrometallurgy and the Environment toward the Mining of the 21st Century*. Elsevier, New York, Part A:27-49.
- (9). Orrantia E., Arévalo S., Cervantes C., Galán L.J., Medrano H., Pereyra B. 1999: «Gold recovery from arsenopyrite ores by using an arsenic-resistant *Thiobacillus ferrooxidans* strain». *Revista Latinoamericana de Microbiología* 41:273-278.
- (10). Silverman M.P., Lundgren D.G. 1959: «Studies on the chemoautotrophic iron bacterium *Ferrobacillus ferrooxidans*. I An improved medium and a harvesting procedure for securing high cell yields». *Journal of Bacteriology* 77:642-647.
- (11). Outokumpu HSC Chemistry for windows. Version 5.1.
- (12). Dziurla M.A., Achouak W., Lam B.T., Heulin T., Berthelin J. 1998: «Enzyme-linked immunofiltration assay to estimate attachment of *Thiobacilli* to pyrite». *Applied and Environmental Microbiology* 64 (8):2937-2942.
- (13). May N., Ralph D.E., Hansford G.S. 1997: «Dynamic redox potential measurement for determining the ferric leach kinetics of pyrite». *Minerals Engineering* 10 (11):1279-1290.

Cinética de la degradación del ácido ascórbico en jugo de parchita

Gisela Páez, Jenny Freay, Mónica Moreno, Zulay Mármol, Karelen Araujo*, Marisela Rincón
Departamento de Ingeniería Bioquímica, Escuela de Ingeniería Química, Facultad de Ingeniería, Universidad del Zulia.
Maracaibo, Venezuela. Apartado 526. Maracaibo 1001-A

Kinetic of Degradation of Ascorbic Acid in Passion Fruit Juice

Cinètica de la degradació de l'àcid ascòrbic en suc de maracujà

Recibido: 24 de mayo de 2007; aceptado 5 de septiembre de 2007

RESUMEN

Se evaluó la cinética de la degradación del ácido ascórbico en el jugo de parchita maracuyá (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) fresco y pasteurizado a diferentes temperaturas de almacenamiento (0 °C, 10 °C, 25 °C, 40 °C, 60 °C). El jugo se caracterizó en términos de pH, acidez titulable, sólidos solubles totales, relación grados Brix acidez y azúcares totales. Las muestras de jugo fresco y pasteurizado se almacenaron a temperaturas de 0 °C y 10 °C durante un periodo de 60 y 15 días respectivamente. Muestras de jugo fresco se almacenaron a 25 °C y 40 °C por 10 horas y a 60 °C por 2.5 horas. La cinética de la degradación del ácido ascórbico en jugo de parchita fresco y pasteurizado tiene un comportamiento de orden cero para las temperaturas 0 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C; para el jugo de parchita fresco refrigerado a 10 °C la cinética es de primer orden y para el jugo de parchita pasteurizado le corresponde una cinética de segundo orden a la misma temperatura. La energía de activación estimada a partir de la ecuación de Arrhenius fue de 92,167 J/mol y el factor de frecuencia fue de $1,583 \times 10^{13} \text{ min}^{-1}$ en el jugo de parchita fresco para las reacciones de orden cero a las temperaturas de 0 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C.

Palabras Claves: Ácido Ascórbico. Degradación. Cinética. Parchita maracuyá.

SUMMARY

It was evaluated the kinetic degradation of the ascorbic acid in passion fruit juice "maracuya" (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) fresh and pasteurized at different storing temperatures (0 °C, 10 °C, 25 °C, 40 °C, 60 °C). The juice was characterized in terms of pH, titration acidity, total soluble solids, °Brix/acidity relation and total sugars. The passion fruit juice samples, fresh and pasteurized, were stored at 0 °C, 10 °C during 60 and 15 days respectively. Samples of fresh passion fruit juice were also taken and stored at 25 °C, 40 °C for 10 hours and at 60 °C for 2,5 hours.

The kinetic of acid ascorbic degradation in fresh and pasteurized passion fruit juice has a behavior of zero order

for temperatures of 0 °C, 25 °C, 40 °C and 60 °C. A first order kinetic was obtained for fresco refrigerated passion fruit juice at a temperature of 10 °C, where as a second order kinetic was obtained for the pasteurized juice at the same temperature. The activation energy estimated from Arrhenius equation was 92.168 J/mol and the frequency factor was $1.583 \times 10^{13} \text{ min}^{-1}$ in fresh passion fruit juice for zero order reactions at 0 °C, 25 °C, 40 °C and 60 °C temperatures.

Key words: Ascorbic acid. Degradation. Kinetics. Passion fruit "maracuya" type.

RESUM

S'avalua la cinètica de la degradació de l'àcid ascòrbic en el suc de maracujà (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) fresc i pasteuritzat a diferents temperatures d'emmagatzematge (0 °C, 10 °C, 25 °C, 40 °C, 60 °C). El suc es caracteritzà pel que fa a pH, acidesa, sòlids solubles totals, relació graus Brix acidesa i sucres totals. Les mostres de suc fresc i pasteuritzat s'emmagatzemaren a temperatures de 0 °C i 10 °C durant un període de 60 i 15 dies, respectivament. També s'emmagatzemaren mostres de suc fresc a 25 °C i 40 °C durant 10 hores, i a 60 °C durant 2,5 hores. La cinètica de la degradació de l'àcid ascòrbic en suc de maracujà fresc i pasteuritzat té un comportament d'ordre zero per a les temperatures 0 °C, 25 °C, 40 °C i 60 °C; per al suc de maracujà fresc refrigerat a 10 °C, la cinètica és de primer ordre, i per al suc de maracujà pasteuritzat li correspon una cinètica de segon ordre a la mateixa temperatura. L'energia d'activació estimada a partir de l'equació d'Arrhenius és de 92,167 J/mol i el factor de freqüència és de $1,583 \cdot 10^{13} \text{ min}^{-1}$ en el suc de maracujà fresc per a les reaccions d'ordre zero a les temperatures de 0 °C, 25 °C, 40 °C i 60 °C.

Mots clau: Àcid ascòrbic. Degradació. Cinètica. Parchita maracuyá.

* Autor de Correspondencia:
karelenaraujo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son compuestos orgánicos imprescindibles en los procesos metabólicos, ya que sin ellas el organismo no es capaz de aprovechar los elementos constructivos y energéticos suministrados por la alimentación. Adicionalmente, el consumo apropiado de ciertas vitaminas como el ácido ascórbico puede compensar las deficiencias de otras como lo son la tiamina, riboflavina, ácido pantoténico, biotina, ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina E y vitamina A. La vitamina C también ayuda en la absorción del hierro, en la reparación de los tejidos dañados, toma parte en la producción y activación de numerosas sustancias químicas de nuestro cuerpo, entre las cuales figuran la hemoglobina y las células rojas de la sangre, posee importantes funciones antioxidantes, etc.⁽¹⁾

Las frutas cítricas son una de las principales fuentes de vitamina C, y se utilizan con frecuencia en la elaboración de jugos a nivel industrial. Entre estas frutas se encuentra la parchita maracuyá (*Passiflora edulis f. Flavicarpa*), la cual es una fruta que se caracteriza por tener un exótico aroma determinado por una mezcla de 18 aceites volátiles, penetrante sabor debido al alto contenido de ácido cítrico (94%) y su jugo es de color amarillo debido a la presencia de carotenoide entre ellos el betacaroteno.⁽²⁾

El mayor consumo de parchita maracuyá es a nivel industrial, debido a su gran plasticidad en lo relativo a su uso, bien sea como jugo o néctar (diluido en abundante agua), como concentrado y también formando parte de mezclas como jugos de frutas y en la elaboración de excelentes jaleas o mermeladas.⁽³⁾

Sin embargo, estos productos pueden experimentar pérdidas de ácido ascórbico durante la preparación o procesamiento, período de almacenamiento y dependiendo de las condiciones de almacenamiento. Por ejemplo, en la pasteurización de los jugos se destruye la mayor parte de esta vitamina pasando de ácido L-ascórbico (vitamina C) a ácido deshidroascórbico, afectando esto el valor nutricional del jugo.

De allí la importancia de realizar estudios que permitan evaluar la pérdida de dicha vitamina en jugos de frutas fresco y pasteurizados a diferentes condiciones y tiempo de almacenamiento, y establecer modelos cinéticos para predecir la pérdida de la misma.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar la cinética de la degradación del ácido ascórbico en jugo de parchita a diferentes temperaturas y tiempo de almacenamiento, a través de la determinación del contenido de ácido ascórbico del jugo a diferentes temperaturas de almacenamiento, así como los parámetros fisicoquímicos: sólidos solubles totales, pH (acidez iónica), acidez titulable, relación Brix Acidez y los azúcares reductores y no reductores.

MÉTODOS

Materia Prima

Se seleccionó para este estudio la parchita maracuyá (*Passiflora edulis f. Flavicarpa*). Las muestras fueron adquiridas libres de daño físico y aptas para el consumo humano, en un supermercado de la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia y analizadas en los Laboratorios de Tecnología de Alimentos y Fermentaciones Industriales de la Universidad del Zulia.

Tratamiento de las Muestras

Se utilizó el método manual para la extracción de la pulpa de las frutas, el cual consistió en partir la fruta en dos mitades o valvas y con una cuchara se extrajo la pulpa algo gelatinosa con los sacos de la semilla. Se pesó la pulpa

extraída y seguidamente se licuó en una proporción de 1 parte de pulpa de parchita por 4 partes de agua⁽²⁾ por un período de 15 segundos y luego se filtró a través de gasa, para eliminar las partículas en suspensión y se almacenaron en frascos de vidrio.⁽³⁾

Luego de preparado el jugo, en el inicio de cada experiencia (tiempo cero), se determinó el contenido de ácido ascórbico a cada una de las muestras (concentración inicial C₀) y los parámetros fisicoquímicos: sólidos solubles, pH, acidez titulable, azúcares reductores y no reductores y la relación °Brix Acidez.

Las muestras de jugo de parchita fresco se almacenaron a temperaturas de 0 °C, 10 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C; y las muestras de jugo de parchita pasteurizado se almacenaron a temperaturas de 0 °C y 10 °C, determinándose en cada caso el contenido de ácido ascórbico, sólidos solubles, pH (acidez iónica), acidez titulable, azúcares reductores y no reductores y la relación °Brix Acidez.

Las muestras de jugo de parchita fresco y pasteurizado se almacenaron a temperaturas de 0 °C y 10 °C durante un período de 60 y 15 días respectivamente. También se tomaron muestras de jugo de parchita fresco y se almacenaron a 25 °C y 40 °C por un período de 10 horas y a 60 °C por un período de 150 minutos. Todos los análisis se realizaron por triplicado.

Pasteurización del Jugo de Parchita

La pasteurización del jugo se llevó a cabo siguiendo el procedimiento según Cheftel, J et al.⁽⁴⁾. El jugo de parchita filtrado, se sometió a un proceso de calentamiento a una temperatura que no sobrepasó los 70 °C a 75 °C, durante un período de 15 min. Luego se enfrió a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos más.

Métodos de Análisis:

Ácido Ascórbico

Se determinó mediante la norma COVENIN N° 1295-82, utilizando el método de titulación con el colorante 2,6-dicloroindofenol. Los resultados se expresan en miligramos de ácido ascórbico por cada 100 ml.⁽⁵⁾

Sólidos Solubles

Se determinó mediante la norma COVENIN N° 924-77, utilizando un refractómetro marca Bausch & Lomb, el cual da la lectura directa de los sólidos solubles en °Brix.⁽⁶⁾

pH (Acidez Iónica)

Se determinó mediante la norma COVENIN N° 1315-79, utilizando un phmetro marca Metrohm, modelo 744.⁽⁷⁾

Acidez Titulable

Se determinó mediante la norma COVENIN N° 1151-77. Los resultados se expresan en gramos de ácido cítrico por cada 100 ml.⁽⁸⁾

Relación °Brix Acidez

Se obtiene del cociente entre el valor obtenido de sólidos solubles y la acidez.

Azúcares Reductores

Se utilizó el método del Ácido 3,5-Dinitrosalicílico, propuesto por Gail, M⁽⁹⁾. El color desarrollado se midió en un espectrofotómetro UV - Visible (Varian, modelo Cary 50), a una longitud de onda de 575 nm. Los resultados obtenidos se expresan en mg/ml.

Azúcares Totales

Se utilizó el método colorimétrico para determinación de azúcares y sustancias relativas, propuesto por Dubois, M. et al.⁽¹⁰⁾. El color desarrollado se midió en un espectrofo-

tómetro UV-Visible (Varian, modelo Cary 50), a una longitud de onda de 490 nm. Los resultados obtenidos se expresan en mg/ml.

Azúcares no Reductores

Se obtiene de la diferencia de los azúcares totales menos los azúcares reductores. Los resultados se expresan en mg/ml.

Modelos Cinéticos

Se utilizó el método integral para evaluar la cinética de la degradación del ácido ascórbico, correspondiendo a una reacción de orden cero ($CA = CA_0 - K \cdot t$), a una reacción de primer orden ($\ln CA = \ln CA_0 - K \cdot t$) o a una reacción de segundo orden ($1/CA = 1/CA_0 + K \cdot t$). Para determinar la energía de activación y el factor de frecuencia, se utilizó la ecuación de Arrhenius ($\ln k = \ln k_0 - E_a/R.T$).⁽¹¹⁾

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla I se presentan los resultados obtenidos de la caracterización del jugo de parchita.

En la tabla II se reportan los resultados de los modelos cinéticos y los coeficientes de correlación en el jugo de parchita fresco y pasteurizado en el rango de temperaturas de 0 °C a 60 °C.

En la figura 1 se muestran los resultados obtenidos del análisis de ácido ascórbico en el jugo de parchita fresco y pasteurizado almacenado a 0 °C en un período de 60 días. Se aprecia que el contenido de ácido ascórbico en el jugo fresco disminuyó un 26,15% (9,60 mg/100ml hasta 7,09 mg/100ml), mientras que para el jugo pasteurizado el contenido de ácido ascórbico varió de 0,95 mg/100ml a 0,42 mg/100ml representando un 55,79%.

Se puede observar, que siendo el mismo jugo en ambos casos, el contenido de ácido ascórbico en el tiempo inicial no es el mismo, esto es debido al proceso de pasteurización, ya que en él se pierde gran parte del contenido de dicha vitamina, indicando que las altas temperaturas son uno de los factores importantes que intervienen en la pérdida o destrucción de la misma y del valor nutricional del jugo.

En la figura 2 se aprecian los resultados del análisis de ácido ascórbico para el jugo de parchita fresco y pasteurizado almacenado a 10 °C en un período de 15 días. El jugo fresco disminuyó de 10,60 mg/100ml hasta 1,27 mg/100ml (88,02%) y el pasteurizado varió de 1,22 mg/100ml hasta 0,68 mg/100ml lo cual representa un 44,26% de pérdida de vitamina C.

TABLA I
Caracterización del jugo de parchita fresco y pasteurizado

Jugo	Fresco Media* (± D.E.)**	Pasteurizado Media* (± D.E.)**
Sólidos Solubles (°Brix)	3,40 (± 0,00)	3,40 (± 0,00)
pH (acidez iónica)	2,89 (± 0,08)	3,01 (± 0,04)
Acidez Titulable (g/100ml)	0,76 (± 0,06)	0,71 (± 0,06)
Relación °Brix/Acidez	4,51 (± 0,36)	4,84 (± 0,44)
Azúcares Reductores (mg/ml)	13,60 (± 2,51)	13,50 (± 2,12)
Azúcares Totales (mg/ml)	21,61 (± 2,83)	23,53 (± 0,95)
Azúcares no Reductores (mg/ml)	8,01 (± 1,65)	9,03 (± 1,17)
* Media de quince determinaciones. ** Desviación estándar.		

En este caso se aprecia la misma analogía anteriormente descrita para la temperatura de 0 °C.

En la figura 3 se observan los resultados obtenidos del análisis de ácido ascórbico en el jugo de parchita fresco almacenado a 25 °C y 40 °C durante un período de 10 horas; y 60 °C en un período de 2 horas y media. Se aprecia que el contenido de ácido ascórbico en el jugo almacenado a 25 °C disminuyó desde 11,23 mg/100ml hasta 10,15 mg/100ml (9,62%); en el jugo a 40 °C varió desde 5,12 mg/100ml hasta 1,21 mg/100ml (76,37%); y en el jugo a 60 °C el contenido de ácido ascórbico disminuyó desde 7,08 mg/100ml hasta 0,72 mg/100ml (89,83%); la temperatura es el factor determinante en la degradación del ácido ascórbico en el jugo. El calor destruyó casi completamente el contenido de ácido ascórbico.

TABLA II

Modelos cinéticos y coeficientes de correlación en jugo de parchita fresco y pasteurizado.

Jugo	Temperaturas	Orden de Reacción	Modelos Cinéticos	Coefficiente de Correlación
Fresco	0 °C	Cero	$C_A = -0,03702 t + 9,4857$	0,959
	10 °C	Primer	$\ln C_A = -0,13695 t + 2,4576$	0,986
	25 °C	Cero	$C_A = -0,11243 t + 11,337$	0,982
	40 °C	Cero	$C_A = -0,39371 t + 5,1586$	0,999
	60 °C	Cero	$C_A = -0,04776 t + 7,8305$	0,972
Pasteurizado	0 °C	Cero	$C_A = -0,00940 t + 0,9405$	0,990
	10 °C	Segundo	$1/C_A = 0,04644 t + 0,9011$	0,941

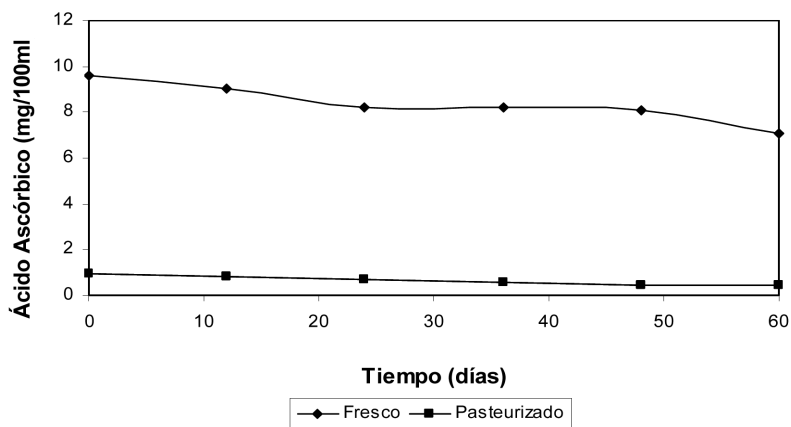


Figura 1. Contenido de ácido ascórbico en jugo de parchita fresco (◆) y pasteurizado (■) almacenado a 0 °C.

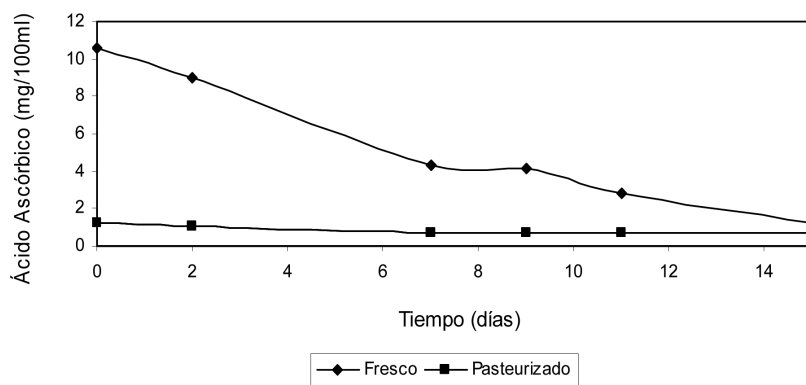


Figura 2. Contenido de ácido ascórbico en jugo de parchita fresco (◆) y pasteurizado (■) almacenado a 10 °C.

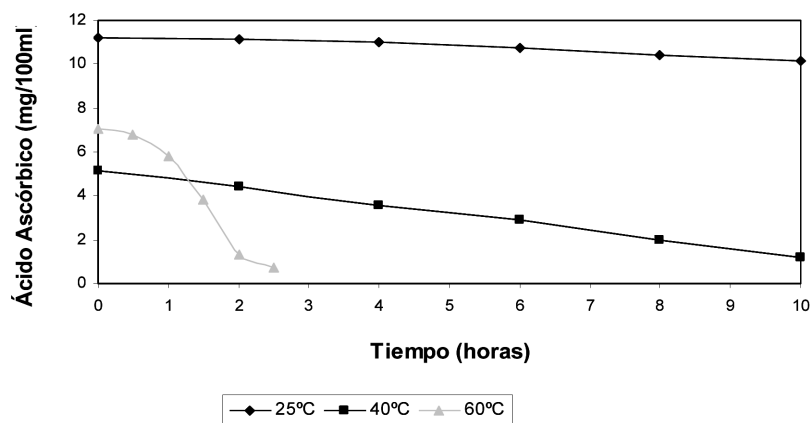


Figura 3. Contenido de ácido ascórbico en jugo de parchita fresco almacenado a 25 °C (◆), 40 °C (■) y 60 °C (▲).

Estos resultados concuerdan con los establecidos por Schwartz y col.⁽¹²⁾ que reportan una disminución de la vitamina C en Kiwi con el aumento de la temperatura. Así mismo, Koutchma y col.⁽¹³⁾ observaron que el jugo de zanahoria, naranja y manzana al ser sometidos a diferentes tratamientos térmicos como irradiaciones Gamma, irradiaciones UV y calentamiento en microondas, experimentaban pérdidas de ácido ascórbico entre un 18% y 89%. En la figura 4 se observa el efecto de la temperatura sobre la constante de la velocidad de reacción en jugo de parchita fresco de acuerdo a la ecuación de Arrhenius: $\ln k = \ln k_0 - E_a / R.T$ para las reacciones de orden cero a las temperaturas de 0 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C. La energía de activación fue de 92,1675 J/mol; el factor de frecuencia (k_0) dio $1,58346 \times 10^{13} \text{ min}^{-1}$ y el coeficiente de correlación de la regresión lineal fue de 0,995.

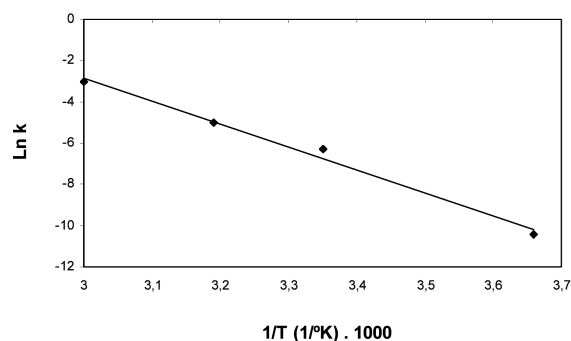


Figura 4. Representación de la constante de velocidad de reacción en función del recíproco de las temperaturas en k para las reacciones de orden cero en jugo de parchita fresco. ($y = \ln k$; $x = (1/t) \cdot 1000$).

CONCLUSIONES

El comportamiento cinético del jugo de parchita para las temperaturas 0 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C corresponden satisfactoriamente a una cinética de orden cero; para el jugo de parchita fresco refrigerado a 10 °C la cinética es de primer orden, mientras que para el jugo de parchita pasteurizado refrigerado a 10 °C le corresponde una cinética de segundo orden.

La energía de activación fue de 92,167 J/mol y el factor de frecuencia fue de $1,583 \times 10^{13} \text{ min.}^{-1}$ en el jugo de parchita fresco a las temperaturas de 0 °C, 25 °C, 40 °C y 60 °C correspondientes a una cinética de orden cero.

BIBLIOGRAFÍA

- ⁽¹⁾. Duckworth R.: «Frutas y Verduras». Editorial Acribia. España: Zaragoza, 1968.
- ⁽²⁾. Guzmán J.: «Cultivo de la Parchita». Espasande, S.R.L. Editores. 1990.
- ⁽³⁾. Escobar A., Bravo R.: «Industrialización de Algunas Frutas Tropicales». Universidad del Zulia. Venezuela: Maracaibo, 1991.
- ⁽⁴⁾. Cheftel J., Cheftel H.: «Introducción a la Bioquímica y Tecnología de los Alimentos». Volumen I. España: Zaragoza, 1976.
- ⁽⁵⁾. Ministerio de Fomento. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Norma N° 1295-82. Determinación del ácido ascórbico (vitamina C). 1982.

⁽⁶⁾. Ministerio de Fomento. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Norma N° 924-77. Determinación de sólidos solubles. 1977.

⁽⁷⁾. Ministerio de Fomento. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Norma N° 1315-79. Determinación del pH (acidez iónica). 1994.

⁽⁸⁾. Ministerio de Fomento. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Norma N° 1151-77. Determinación de la acidez. 1977.

⁽⁹⁾. Gail M.: «Use of Dinitrosalicylic Acid Reagent for Determination of Reducing Sugar». *Planeering Research Division, Quartermaster Research and Engineering Center, Massachuset.* 1959.

⁽¹⁰⁾. Dubois M., Gilles K., Hamilton J., Rebers P., Smith F.: «Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances». *Division of Biochemistry University of Minnesota, St. Paul, Minn.* 1956; 28(3).

⁽¹¹⁾. Levenspiel O.: «Ingeniería de las Reacciones Químicas». Editorial Reverté, S.A. México, 1997.

⁽¹²⁾. Schwartz M.; Núñez H.; Muñoz A.: «Efecto de la Temperatura de Concentración de Pulpa de Kiwi sobre el Color, Clorofila y Ácido Ascórbico». *Archivos Latino-americanos de Nutrición* 1999 Marzo; 49(1):44-48.

⁽¹³⁾. Koutchma T. y Shmalts M.: «Degradation of vitamin C after alternative treatments of juices». *Nonthermal processing of foods.* 2002

Reinvestigation of the Reaction of PhenacylMalononitrile with Hydrazines under Solvent Conditions

Fathy M. Abdelrazek^{1*}, Ashraf M. Mohamed²

¹Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, Egypt

²Department of Applied Organic Chemistry, National Research Center, Dokki, Giza, Egypt

Nueva investigación de la reacción de fenacilmalononitrilo con hidrazinas en disolución

Nova investigació de la reacció de fenacilmalononitril amb hidrazines en dissolució

Recibido: 21 de mayo de 2007; aceptado: 21 de septiembre de 2007

RESUMEN

El fenacilmalononitrilo **3** reacciona con hidrato de hidrazina en dioxano a reflujo para dar el derivado de iminopiridazina **6** y el derivado de pirazolo[3,4-c]piridazina **7**. El compuesto **3** reacciona también con fenilhidrazina en etanol a reflujo rindiendo el derivado de iminopiridazina **11** junto con el derivado de fenilhidrazona **12**. El compuesto **12** cicla para dar el derivado de pirazolo[3,4-c]piridazina **13** por reflujo con etóxido sódico.

Palabras clave: Fenacilmalononitrilo. 3,5-diamino-4-fenacilpirazolas. Aminopiridazinas. Pirazolo[3,4-c]piridazinas.

SUMMARY

Phenacylmalononitrile **3** reacts with hydrazine hydrate in refluxing dioxan to afford the iminopyridazine derivative **6** and the pyrazolo[3,4-c]pyridazine derivative **7**. Compound **3** reacts also with phenylhydrazine in refluxing ethanol to afford the iminopyridazine derivative **11** along with the phenylhydrazone derivative **12**. Compound **12** could be cyclized into the pyrazolo[3,4-c]pyridazine derivative **13** upon reflux with sodium ethoxide.

Key words: Phenacylmalononitrile. 3,5-Diamino-4-phenacylpyrazoles. Aminopyridazines and pyrazolo[3,4-c]pyridazines.

RESUM

El fenacilmalononitril **3** reacciona amb hidrat d'hidrazina en dioxà a reflux donant el derivat d'iminopiridazina **6** i el derivat de pirazolo[3,4-c]piridazina **7**. El compost **3** reacciona també amb fenilhidrazina en etanol a reflux rendint el derivat d'iminopiridazina **11** junt amb el derivat de fenilhidrazona **12**. El compost **12** ciclitzta per donar el derivat de pirazolo[3,4-c]piridazina **13** per reflux amb etòxid sòdic.

Mots clau: Fenacilmalononitril. 3,5-diamino-4-fenacilpirazoles. Aminopiridazines. Pirazolo[3,4-c]piridazines.

* All Correspondance should be addressed to:
Prof. Dr. Fathy Mohamed Abdelrazek
Phone: Home 00202 3301651
E-mail: prof_fmrazek@yahoo.com

INTRODUCTION

In the past few years we have been involved in a program aimed at the synthesis of some new heterocyclic systems of biological interest to be tested as biodegradable agrochemicals⁽¹⁻⁴⁾. In the context of this program we have previously reported a novel synthesis of phenacyl malononitrile **3** (Scheme 1) and its transformation into 3,5-diaminopyrazole derivatives **4a,b**⁽⁵⁾. This work was further elaborated and we could get a variety of compounds⁽⁶⁻⁸⁾. During a routine literature search, we have been faced by a paper published by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾ claiming that they invented the reaction of phenacyl bromide with malononitrile in presence of sodium hydroxide to give higher yield of phenacyl malononitrile **3** ignoring that this reaction is well known in the literature⁽¹⁰⁾. They claimed also that the reaction of **3** with hydrazine hydrate afforded compounds **4a** and **5** (Scheme 1) (**2** & **5** in the original paper⁽⁹⁾); and with phenyl hydrazine to afford the phenylhydrazide **9** which was cyclized into **10** (Scheme 1) (**7** and **8** in the original paper⁽⁹⁾). The melting point cited in this paper for compound **4a** (their **2**) is 290-291 °C; while its reported mp. is 218-220 °C⁽⁵⁾. Structure **5** (their **5**) is not likely to be obtained from this reaction, but rather logic compound **6** (the intermediate **4** in their paper) should have been the final product since the hydrolysis of the imino group into a carbonyl group is not likely to occur so simply with water under the reaction conditions. The formation of the phenylhydrazide **9** (their **7**) seemed doubtful and even if this imaginary compound was true; its cyclization would not lead to the pyrazolone **10** (Scheme 1) (their **8**⁽⁹⁾; wrongly drawn); unless some mysterious rearrangement leading to transfer of the phenyl group from the terminal N to the next N is operating. The numbers of compounds **15** and **17** in their third scheme; should be **16** and **18**⁽⁹⁾. Furthermore, in their structures **18a,b** (the ring C=O should be C-NH₂; and the molecular formulae are calculated on the wrong structures and the found analysis values are fabricated to fit with the calculated⁽⁹⁾). Finally, in the experimental part the preparations and data for compounds **19** and **21** (in their paper [9]) are repeated twice, and the data are different in these repeated parts.

All these discrepancies raised the doubt in the factual accuracy of this work. Therefore it was decided to reinvestigate the most significant reactions, and the data encountered seemed worth to publish.

RESULTS AND DISCUSSION

In our hands the reaction of **3** with hydrazine hydrate was repeated in refluxing dioxan (the same reaction conditions of Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾), and we could isolate two products with melting points 233 °C and 292 °C (233 & 290 as described by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾). Based on the analytical and spectral data the lower mp. product (233 °C) was found to be the tetrahydropyridazine imine structure **6** (Scheme 1) (the intermediate **4** in the original paper⁽⁹⁾). The ¹H and ¹³C NMR data given for structure **5** in ref.⁽⁹⁾ better fits to the iminopyridazine structure **6** (Scheme 1) since the ¹³C signal at $\delta = 159.79$ ppm is most probably due to the C=NH rather than the C=O which should appear at much lower field (below 175 ppm), and also the stretching frequency in the IR spectrum given at $\nu = 1630$ cm⁻¹ is very low to a lactam carbonyl group and better fits to C=NH⁽¹¹⁾; and even they stated in their paper that the IR spectrum showed two band at $\nu 3250$ and 3200 cm⁻¹ and assigned them to two NH which is applicable to our structure **6** rather than their structure **5**. The analyses seem to be put as required by their wrong structure **5**.

The higher mp. product (292 °C) showed a molecular ion peak in the mass spectrum at m/z 213. The IR spectrum of this product showed no carbonyl absorptions and the presence of only amino absorption bands at $\nu 3320-3150$ cm⁻¹. The ¹H NMR spectrum of this product revealed a singlet (2H) at δ 3.7 ppm, an aromatic multiplet (8H) at δ 7.3-7.9 ppm and a singlet (1H) at δ 10.35 ppm. On the basis of these data the pyrazolo[3,4-c]pyridazine structure **7** was assigned.

It seems that in refluxing dioxan two competitive reactions are working: 1st is the condensation of hydrazine hydrate with the carbonyl group of **3** followed by addition of the hydrazone NH₂ to one of the cyano groups to afford **6**. 2nd is the cycloaddition of hydrazine to the two cyano groups of **3** to afford the 4-phenacyl-3,5-diaminopyrazole **4a** which undergoes an *insitu* condensation with hydrazine hydrate to afford the hydrazone intermediate **8** (Scheme 1), which in its role undergoes cyclization with elimination of ammonia via the nucleophilic attack of the hydrazone NH₂ on the ring amino group to give **7**. Compound **7** has also been previously reported to be obtained from the reaction of **4a** with hydrazine hydrate (lit. mp. 293 °C)⁽⁶⁾.

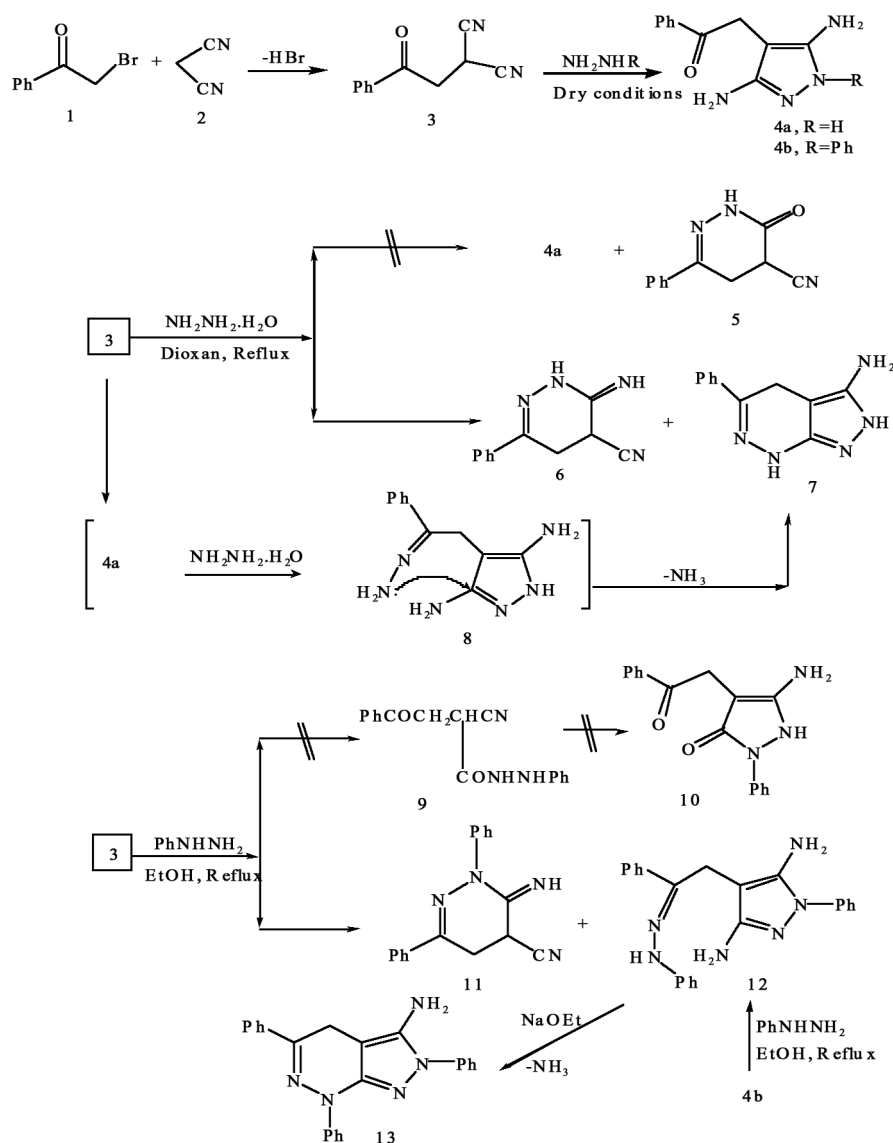
Thus it evident that the pyrazole derivative **4a** (scheme 1) (no. **2** in ref.⁽⁹⁾) is not isolated from this reaction under these reaction conditions. The wrong assignment given by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾ has serious consequences for some other reactions involved in their paper and based on the their claimed **2**; for example structures **13-21** are all doubtful. The reaction of **3** with phenyl hydrazine in refluxing ethanol was also claimed to afford the phenylhydrazide **9** as the only product, which was cyclized to the pyrazolone **10** (scheme 1); (**7**, **8** in the original paper⁽⁹⁾; **8** is wrongly drawn). In our hands this reaction also afforded two products: The first product with mp. 177 °C showed analyses and spectra that suggested the tetrahydropyridazine imine structure **11** to be assigned to it (Scheme 1; *cf.* experimental; not isolated by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾).

The second product is a yellow crystalline product of mp. 200 °C (this perhaps what happened with Elnagdi *et. al.*; mp. 199-200 °C⁽⁹⁾): This product showed a molecular ion peak in the mass spectrum at m/z 382. The IR spectrum of this product did not show any carbonyl absorption bands. The ¹H NMR spectrum revealed only a singlet (2H) at δ 2.85 ppm, a multiplet (17H) at δ 6.55-7.85 ppm assignable to three phenyl rings and NH₂ protons and two singlets at 8.15 and 10.45 ppm (2H & 1H; D₂O exchangeable due to NH₂ & hydrazone NH respectively). Based on these spectral as well as analytical data the phenyl hydrazone structure **12** was assigned to this product.

It is assumed that phenacylmalononitrile **3** reacts with phenyl hydrazine in refluxing 96% ethanol (the same reaction conditions described by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾) following the same route as its reaction with hydrazine hydrate to afford **11** and the 3,5-diaminopyrazole derivative **4b**, which undergoes an *insitu* condensation with phenyl hydrazine to give the corresponding phenyl hydrazone **12**.

To confirm this hypothesis the 3,5-diaminopyrazole derivative **4b** was prepared separately as described before⁽⁵⁾ and allowed to react with phenyl hydrazine in refluxing ethanol for 2h, the obtained product was found to match completely with compound **12**.

Refluxing compound **12** in ethanol with sodium ethoxide afforded a new compound of mp. 222 °C. The IR spectrum of this product did not show any carbonyl absorption bands. The ¹H NMR spectrum revealed only a singlet (2H) at δ 3.45 ppm and a multiplet (17H) at δ 7.35-7.85 ppm assignable to three phenyl rings and NH₂ protons. Based on these spectral as well as analytical data the pyrazolo[3,4-c]pyridazine derivative **13** was assigned to this product (this perhaps what happened with Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾), but they failed to interpret the



Scheme 1

results). It should be clarified that the intermediate hydrazone 8 could not be isolated but undergoes insitu cyclization into 7; while the phenyl hydrazone 12 could be separated and then cyclized into 13 upon reflux with sodium ethoxide. This perhaps may be due to the steric factors as well as the strong nucleophilicity of the hydrazone NH₂ rather than the phenyl hydrazone NPh which needed more drastic conditions to accomplish its cyclization.

The ¹³C NMR data of compound 13 confirmed its structure. It revealed a one C(t) at δ 16.35 ppm attributable to the pyridazine ring CH₂ and no signals below δ 160 ppm that can be attributed to carbonyl carbons (*cf.* experimental). A structure like 10 (Scheme 1) (8 in ref.⁽⁹⁾) should have revealed the methylene carbon at ca. δ 35 ppm and two carbonyl carbons at ca. δ 165 and 195 ppm for the ring carbonyl and the side chain carbonyl respectively⁽¹¹⁾.

It is worth to mention that the products of this last reaction depend on the molar ratio of phenyl hydrazine and the

time of the reaction. Thus when the reaction was carried out with 1:1 molar ratios of 1 and phenyl hydrazine and refluxed for 1h; low yield of 11 and 12 was obtained along with the pyrazole derivative 4b, but when repeated using three fold excess of phenyl hydrazine and the reflux time was extended to 2h, both 11 and 12 were obtained in better yields.

The analytical and spectral data cited in ref.⁽⁹⁾ for compounds 9 and 10 (Scheme 1) (their 7 and 8) seem to be fabricated to coincide with these structures.

It has also been claimed that the reaction of phenacyl bromide 1 with ethyl cyanoacetate in presence of sodium hydroxide (as described by Elnagdi *et. al.*⁽⁹⁾) only unidentifiable tarry product was obtained. However the reactions of 1 with ethyl cyanoacetate in presence of piperidine and with the sodium salt of ethyl cyanoacetate were previously reported by us⁽⁶⁾.

CONCLUSION

The reaction of phenacylmalononitrile with hydrazine hydrate and phenyl hydrazine is reinvestigated under solvent reaction conditions. Some wrong structures and claimed results could be corrected.

Experimental Section

Melting points were determined on an electrothermal (9100) apparatus and are uncorrected. The IR spectra were recorded as KBr pellets on a Perkin Elmer 1430 spectrophotometer. The ^1H - and ^{13}C NMR spectra were taken on a Varian Gemini 300 MHz spectrometer in DMSO-d_6 using TMS as internal standard. Mass spectra were taken on a Shimadzu GCMS-GB 1000 PX (70eV). Elemental analyses were carried out by the Microanalytical Centre at Cairo University.

The reaction of phenacyl-malononitrile 3 with hydrazine hydrate:

A solution of 3 (1.85 g; 0.01 mole) and hydrazine hydrate (0.01 mole) in 100 ml of dioxan was refluxed for 2h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature. The solid precipitate was filtered off, boiled in ethanol and where a part dissolved, filtered while hot and left to recrystallize, it was identified as 6. The insoluble part was recrystallized from DMF/dioxan mixture (1:1) and identified as 7.

3-Imino-6-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carbonitrile 6:

Pale yellow crystals (0.9 g, 45%) m.p. 233-234 °C (EtOH); IR: ν_{max} (KBr) = 3280-3220 (NH), 2222 (CN); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ = 3.2 (m, 2H, CH_2), 4.6(dd, 1H, CH), 7.3-7.7 (m, 6H, Ph + ring NH) and 11.5 ppm (s, 1H, imine NH). MS [EI, 70 eV]: m/z = [M $^+$] (198). Analysis for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4$: calcd. C 66.65, H 5.08, N 28.26; found C 66.30, H 5.30, N 27.90.

5-Phenyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine 7:

Yellow crystalline solid, (0.85 g, 40%) mp 290-291 °C (DMF/dioxan 1:1). IR: ν_{max} (KBr) 3380-3190 (br., NH_2 & NH); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ = 2.8 (s, 2H, ring CH_2), 5.15 (s, 2H, NH_2), 7.25-7.6 ppm (m, 6H, Ph+NH), 12.35 (s, 1H, pyrazole NH). MS [EI, 70 eV]: m/z = [M $^+$] (213). Analysis for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5$: calcd. C 61.96, H 5.20, N 32.84; found C 62.10, H 5.10, N 32.50.

The reaction of phenacyl-malononitrile 3 with phenyl hydrazine:

A solution of 3 (1.85 g; 0.01 mole) and phenyl hydrazine (0.02 mole) in 100 ml of ethanol was refluxed for 2h where a solid precipitate appeared. The reaction mixture was filtered off while hot. The filtrate was allowed to cool to room temperature where dark yellow product precipitates, filtered off and recrystallized from ethanol to afford dark yellow crystals which were identified as 11. The insoluble part was dissolved in hot ethanol with few drops of DMF, left to cool in ice bath overnight where an orange yellow precipitate appeared, filtered off and identified as 12.

3-Imino-2,6-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridazine-4-carbonitrile 11:

Dark yellow crystals (1.1 g, 40%) m.p. 177-178 °C (EtOH); IR: ν_{max} (KBr) = 3310 & 3290 (NH), 2218 (CN); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ = 3.25 (m, 2H, CH_2), 4.45(dd, 1H, CH), 6.55-7.65 (m, 10H, 2Ph) and 11.8 ppm (s, 1H, imine NH). ^{13}C NMR: 23.10(t), 23.43(d), 115.24(s), 115.75(d), 119.11(d), 128.60(d), 129.13(d), 129.45(d), 130.52(d), 131.35(s), 146.35(s), 156.72(s), 162.12(s). MS: m/z = [M $^+$] (274). Analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$: calcd. C 74.43, H 5.14, N 20.42; found C 74.60, H 5.20, N 20.70.

1-Phenyl-4-[2-phenyl-2-(phenylhydrazono)-ethyl]-1H-pyrazole-3,5-diamine 12:

Orange crystalline solid, (1.3 g, 34%) mp 200-201 °C (EtOH/DMF). IR: ν_{max} (KBr) 3385-3195 (br., NH_2 & NH); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ = 2.85 (s, 2H, CH_2), 6.55-7.85 (m, 17H, 3Ph+ NH_2), 8.15 (s, 2H, NH_2), 10.45 (s, 1H, NH). MS: m/z = [M $^+$] (382). Analysis for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6$: calcd. C 72.23, H 5.80, N 21.97; found C 72.10, H 5.50, N 21.60.

Alternative preparation of 12:

A solution of 3,5-diamino-4-phenacyl-1-phenylpyrazole 4b (1.46 g; 0.005 mole; prepared according to literature method⁽⁶⁾) and phenyl hydrazine (0.54 g; 0.005 mole) in 50 ml of ethanol was refluxed for 2h where a solid orange precipitate appeared. The reaction mixture was then left to cool to room temperature, filtered off and recrystallized from ethanol/ DMF to afford orange yellow crystals identical with those of 12 in all respects.

2,5,7-Triphenyl-4,7-dihydro-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridazin-3-ylamine 13:

(Cyclization of 12)

To a solution of 12 (1.91 g; 0.005 mole) in absolute ethanol (50 ml) was added 5 ml of sodium ethoxide (0.5 g of Na metal dissolved in 20 ml of ethanol) and the reaction mixture was refluxed for 2h, then left to cool to room temperature and poured on ice cold water and acidified with few drops of conc. HCl till just neutral. The solid precipitate thus appeared was filtered off and washed thoroughly with cold water, dried and recrystallized from ethanol to afford 13 as pale yellow crystals (1.5 g; 82%); mp. 222-223 °C (EtOH). IR: ν_{max} (KBr) 3385-3225 (br., NH_2); ^1H NMR (DMSO-d_6): δ = 3.42 (s, 2H, CH_2), 6.45-7.85 (m, 17H, 3Ph+ NH_2). ^{13}C NMR: 16.35(t), 92.10(s), 115.15(d), 118.75(d), 118.80(d), 126.63(d), 128.65(d), 129.12(d), 129.2(d), 129.35(d), 131.25(s), 131.55(d), 138.9(s), 145.65(s), 147.10(s), 155.65(s), 159.85(s). MS: m/z = [M $^+$] (365). Analysis for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5$: calcd. C 75.59, H 5.24, N 19.16; found C 75.20, H 5.50, N 19.60.

BIBLIOGRAPHY

- (1). Abdelrazek F.M., Michael F.A.: *Afinidad*; 2006, 63(523), 229-233.
- (2). Abdelrazek F.M., Michael F.A.: *Afinidad* 2006, 63(524), 335-338.
- (3). Abdelrazek F.M., Metz P., Metwally N.H., El-Mahrouky S.F.: *Arch. Pharm. Chem. life Sciences(Weinheim)*; 2006, 339, 456-460.

-
- ⁽⁴⁾. Abdelrazek F.M., Ghozlan S.A., Michael F.A.: *J. Heterocyclic Chem.* 2007, 44, 63-67.
- ⁽⁵⁾. Abdelrazek F.M., Erian A.W., Hilmy K.M. H.: *Synthesis* 1986, 74-75.
- ⁽⁶⁾. Abdelrazek F.M.: *J. Prakt. Chem.*, 1990, 332(4), 479-483.
- ⁽⁷⁾. Abdelrazek F.M., Salah, A.M.: *Egypt. J. Chem.*, 1997, 40(2), 105-116.
- ⁽⁸⁾. Abdelrazek F.M., Farag A.M., El-Torgoman A.M.: *International J. Chem.*, 1991, 2(2), 55-61.
- ⁽⁹⁾. Elnagdi M.H., El-Ghamry I., Kandeel E., AbdelRahman A.H., Al-Naggar A.A., Amer S., Riad M.: *Gazzetta Chimica Italiana* 1997, 127(12), 791-794.
- ⁽¹⁰⁾. Abdelhamid A.O., Negm A.M., Abbas I.M.: *J. Prakt. Chem.*, 1989, 331(3), 475-478.
- ⁽¹¹⁾. Hesse M., Meier H. and Zeeh B. in: «Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie», 4te Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York, 1991, pp. 49-50 & 190-191.

New Heterocyclic Syntheses from Pyridinethiones: an Efficient Route for the Syntheses of Some Novel Azo Derivatives of Thieno[2,3-b]pyridine as Potential Anti-bacterial and Anti-cancer Agents

Hatem M. Gaber^{1,*}, Karim M. ElSawy^{1,†} and Sherif M. Sherif²

¹National Organization for Drug Control and Research (NODCAR), P.O. Box 29, Cairo, Egypt

²Department of Chemistry, Faculty of Science, Cairo University, Giza 12613, Egypt

Nueva síntesis de heterociclos a partir de piridintionas: una ruta eficiente para la síntesis de algunos nuevos derivados azo de tieno[2,3-b]piridina con actividad antibacteriana y anticancerosa potencial

Nova síntesi d'heterocicles a partir de piridintiones: una ruta eficient per a la síntesi d'alguns nous derivats azo de tieno[2,3-b]piridina amb activitat antibacteriana i anticancerosa potencial

Recibido: 20 de julio de 2007; aceptado: 1 de octubre de 2007

RESUMEN

Se sintetizan derivados del sistema heterocíclico 3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina 5 y 6 con diversos sustituyentes en la posición 2. Algunos de estos productos se usan para preparar diversos anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno u oxígeno en la posición mencionada. Se investigan las configuraciones electrónicas de productos seleccionados empleando el método de orbitales moleculares semiempírico AM1. Se observan variaciones considerables en la magnitud i en la orientación del momento dipolar. Además, se investiga la estabilidad relativa de las estructuras bajo condiciones fisiológicas calculando el componente electrostático de la energía libre de solvatación. La serie sintetizada muestra energías libres de solvatación favorables, dentro del margen de -30 a -23 kcal/mol. La alta polaridad y los cambios favorables de energía libre de solvatación en condiciones fisiológicas sugieren que la sustitución en la posición 2 podría incrementar la actividad biológica de los derivados de 3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-b]piridina.

Palabras clave: Tienopiridinas. 1,3-Cetoenammina. Hidrólisis. Acoplamiento. AM1. Energía libre de solvatación. Momento dipolar.

SUMMARY

Derivatives of a heterocyclic system 3-(pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine 5 and 6 carrying various substituents in the position 2 were synthesized. Some of these pro-

ducts were used to build up a variety of nitrogen- and/or oxygen-containing heterocyclic rings in that position. The electronic configurations of selected products were investigated using the AM1 semi-empirical molecular orbital method. Considerable variations in the magnitude and orientation of the dipole moment were observed. Further, the relative stability of the structures was investigated at physiological conditions *via* calculation of the electrostatic component of the solvation free energy. The synthesized series showed favourable solvation free energies which were within the range from -30 to -23 kcal/mol. The high polarity and favourable solvation free energy changes at physiological conditions suggest that substitution in the position 2 could enhance the biological activity of the 3-(pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine derivatives.

Key words: Thienopyridines. 1,3-Ketoenamine. Hydrolysis. Coupling. AM1. Solvation free energy. Dipole moment.

* Author to whom correspondence should be addressed; Present address:

School of Chemistry, Cardiff University, Main Building, Cardiff, CF 10 3AT, U.K.;

E-mail: hatem.gaber@yahoo.com

† Present address: Department of Biology, University of York, UK.

RESUM

Es sintetitzen derivats del sistema heterocíclic 3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-*b*]piridina 5 i 6 amb diversos substituents a la posició 2. Alguns d'aquests productes s'empren per a preparar diversos anells heterocíclics que contenen nitrogen o oxigen en la posició esmentada. S'investiguen les configuracions electròniques de productes seleccionats emprant el mètode d'orbitals moleculars semiempíric AM1. S'observen variacions considerables en la magnitud i l'orientació del moment dipolar. A més, s'investiga l'estabilitat relativa de les estructures sota condicions fisiològiques calculant el component electrostàtic de l'energia lliure de solvatació. La sèrie sintetitzada mostra energies lliures de solvatació favorables, dins el marge de -30 a -23 kcal/mol. L'alta polaritat i els canvis favorables d'energia lliure de solvatació en condicions fisiològiques suggereixen que la substitució en la posició 2 podria incrementar l'activitat biològica dels derivats de 3-(pirrol-1-il)tieno[2,3-*b*]piridina.

Mots clau: Tienopiridines. 1,3-Cetoenamina. Hidròlisi. Acoblament. AM1. Energia lliure de solvatació. Moment dipolar.

INTRODUCTION

In the last few years, 3-cyanopyridine-2-(1*H*)-thiones have attracted great attention from many researchers due to their unusual properties and possibilities for use as synthons for preparing novel biologically active substances⁽¹⁻⁴⁾. For example, 4,6-diaryl-3-cyanopyridine-2-(1*H*)-thiones are used for the synthesis of antioxidants, biocides, dyes, and other practically valuable substances⁽⁵⁻⁷⁾. Additionally, a wide range of biological activities has been attributed to thienopyridines. In particular, derivatives of the thieno[2,3-*b*]pyridine nucleus have significant biological importance. They show anti-bacterial^(8,9), anti-cancer⁽¹⁰⁾, and anti-inflammatory^(11,12) activities. Others have been reported to be used as lipoxigenases inhibitors⁽¹³⁾. On the other hand, pyrrole and its derivatives also constitute an important family of compounds due to their applications as pharmaceuticals, such as fungicides, antibiotics⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)⁽¹⁸⁻²⁰⁾, cholesterol-reducing drugs⁽²¹⁾, and anti-tumor agents^(22,23). In conjunction with an ongoing program aimed at developing efficient syntheses of functionally substituted heteroaromatics utilizing readily obtainable inexpensive starting materials⁽²⁴⁻²⁶⁾, it seemed therefore relevant to design and synthesize a series of novel 3-(pyrrol-1-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives as potential bioactive molecules. This approach was also stimulated by the assumption that the introduction of biologically active heterocycles in the 2-position of thieno[2,3-*b*]pyridine moiety may lead to compounds of general and analytical biological significance.

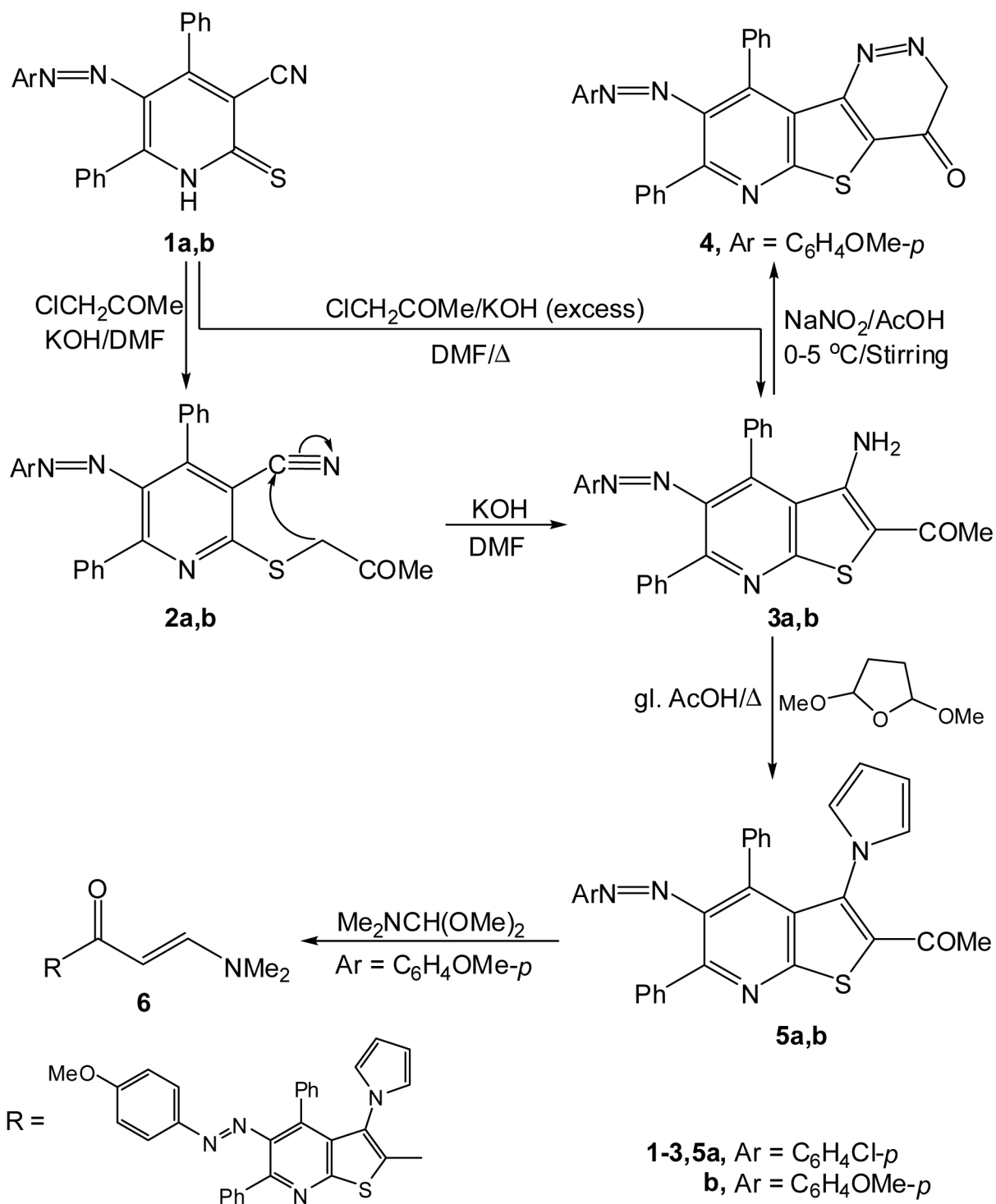
RESULTS AND DISCUSSION

In our recent review⁽²⁷⁾, we presented the chemistry of α -haloketones and their utility in heterocyclic synthesis. In the present study, we have extended the utility of an appropriate α -haloketone, namely; chloroacetone, in the synthesis of aminoketones 3a,b as new key precursors for this study. Thus, *S*-alkylation of pyridinethione derivative 1a^(28,29) (Ar = C₆H₄Cl-*p*) with chloroacetone was carried out in the presence of alkali. *S*-Acetylmethylthiopyridine 2 was the product from reaction of an equimolar ratio of 1a, chloroacetone, and potassium hydroxide. When compound 2 was heated in dimethylformamide (DMF) in the presence of alkali (*Thorpe-Ziegler* conditions), it cyclized into the corres-

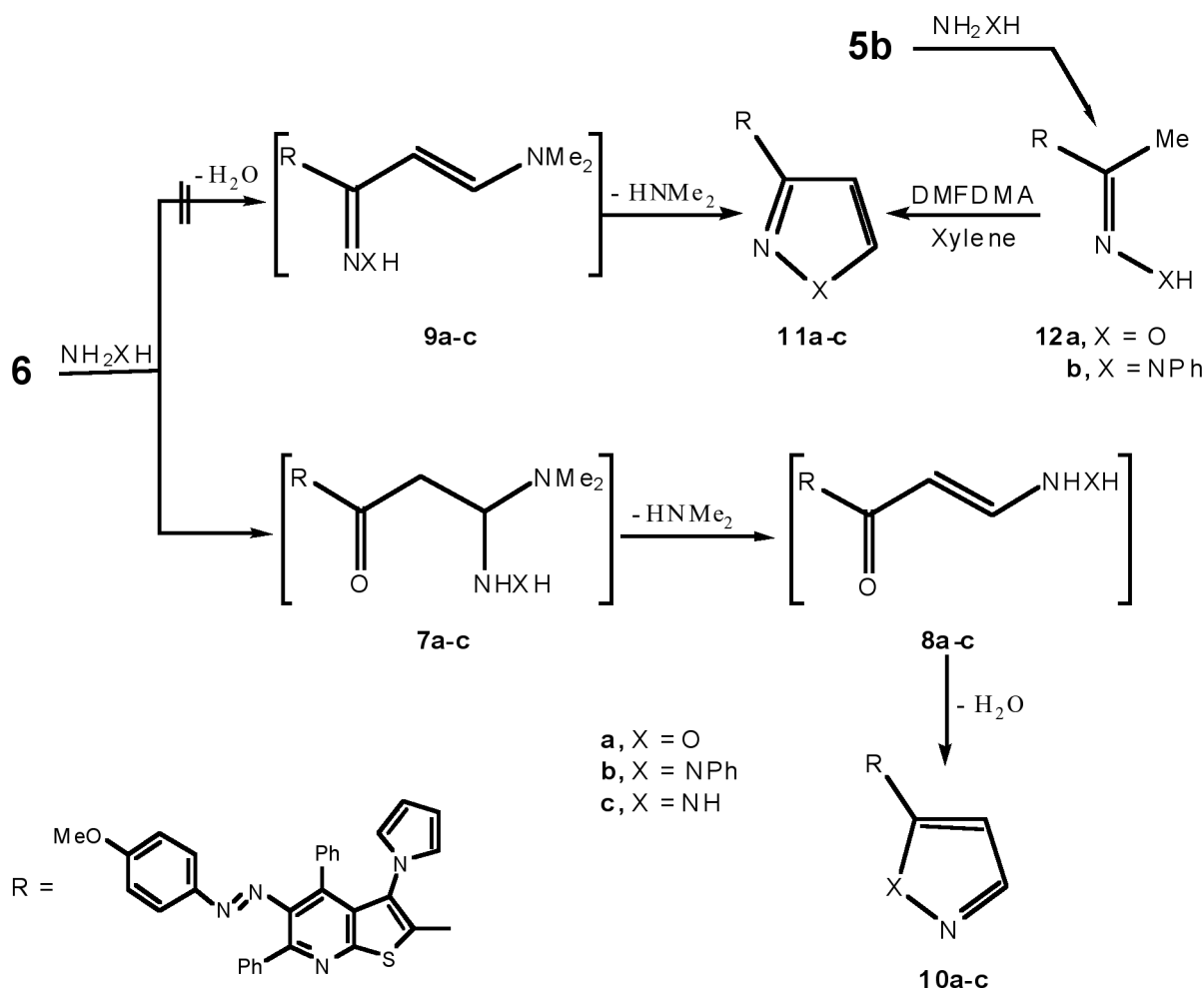
ponding 2-acetyl-3-aminothienopyridine 3a. Alternatively, compound 3a may also be obtained in one step from the same starting materials without isolation of the intermediate product by using a two-fold excess of potassium hydroxide. Better yield of the required product was obtained in this case. Likewise, it has been found that pyridinethione derivative 1b^(28,29) (Ar = C₆H₄OMe-*p*) could react with chloroacetone, in DMF in the presence of excess potassium hydroxide, to afford the bicyclic product 3b. Obviously, this reaction occurred, in this case, through the intermediacy of 2b (Scheme 1). The thieno[2,3-*b*]pyridine structure 3 was suggested for those reaction products on the bases of their molecular formulae and on their spectral data. Compound 3a, as a representative example, indicated in its IR spectrum the disappearance of the absorption band characteristic for cyano group and the presence of two absorption bands due to symmetric and asymmetric stretching frequencies of primary amine at 3415 and 3275 cm⁻¹ and another band at 1645 cm⁻¹ corresponding to carbonyl group. Its ¹H NMR spectrum exhibited a singlet integrating for 3-protons at δ 2.61 ppm attributable to acetyl group, as well as a singlet integrating for 2-protons at δ 8.20 ppm assigned to the NH₂ group, besides the expected multiplet signal for the aromatic protons. Moreover, its ¹³C NMR spectrum was also in accordance with the proposed structure (see Experimental section for details).

The reactivity of enaminoacetyl moiety in 3b was demonstrated by its treatment with nitrous acid to produce a tricyclic product of molecular formula C₂₈H₁₉N₅O₂S (M/Z = 489) which could be formulated as the thienopyridopyridazinone derivative 4, according to elemental analysis and spectral data. The IR spectrum of this product showed the presence of pyridazinone-CO (1704 cm⁻¹) group while its ¹H NMR spectrum revealed the absence of NH₂ signal and the presence of a singlet signal for pyridazinone-CH₂. In accordance with literature⁽³⁰⁾, β -enaminocarbonyl compounds 3a,b were easily condensed with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, in boiling acetic acid, to give the respective pyrrolyl ketones 5a,b (Scheme 1). The analytical and spectroscopic (IR and NMR) data of the products 5a,b are consistent with their structural assignments (see Experimental section for details).

In spite of the rich chemistry with pyridinethiones⁽³¹⁻³⁴⁾, it is surprisingly that there is no report, to the best of our knowledge, on the formation of enaminoes using pyridinethiones as starting materials. In this regards, the reactivity and synthetic potentials of the acetyl derivative 5b for the formation of an enaminoes was explored by its interaction with little excess (1:1.2 mole) of dimethylformamide dimethylacetal (DMFDMA). This reaction led to the formation of a bicyclic product of molecular formula C₃₅H₂₉N₅O₂S (M/Z = 583), whose structure was based on correct elemental analysis and spectroscopic data studies. Thus, its IR spectrum revealed the presence of the absorption band characteristic for CO group at 1652 cm⁻¹. Also, its ¹H NMR spectrum exhibited, besides the expected signals, a singlet signal at δ 2.98 (6H) ppm due to the dimethylamino group as well as two doublets at δ 5.75 (1H) and δ 8.40 (1H) ppm with a *J* value of 14 Hz which can be only attributed to *trans* olefinic protons. Furthermore, its ¹³C NMR spectrum was also in agreement with the proposed structure. All these data indicate that the reaction product could be formulated as the 3-(dimethylamino)-1-(thieno[2,3-*b*]pyridinyl)propanone structure 6. To our knowledge, this is the first reported formation of an β -enaminoketone from a pyridinethione. The versatility of the 1,3-ketoenamine 6 was proved by studying its reactivity towards each of nitrogen nucleophiles and nitrogen electrophiles as well (Scheme 2 & 3). Interestingly, this enaminoes has been utilized as a starting material for preparing the targeted isoxazole and pyrazole ring systems (Scheme 2). Thus, treatment of that β -



Scheme 1



Scheme 2

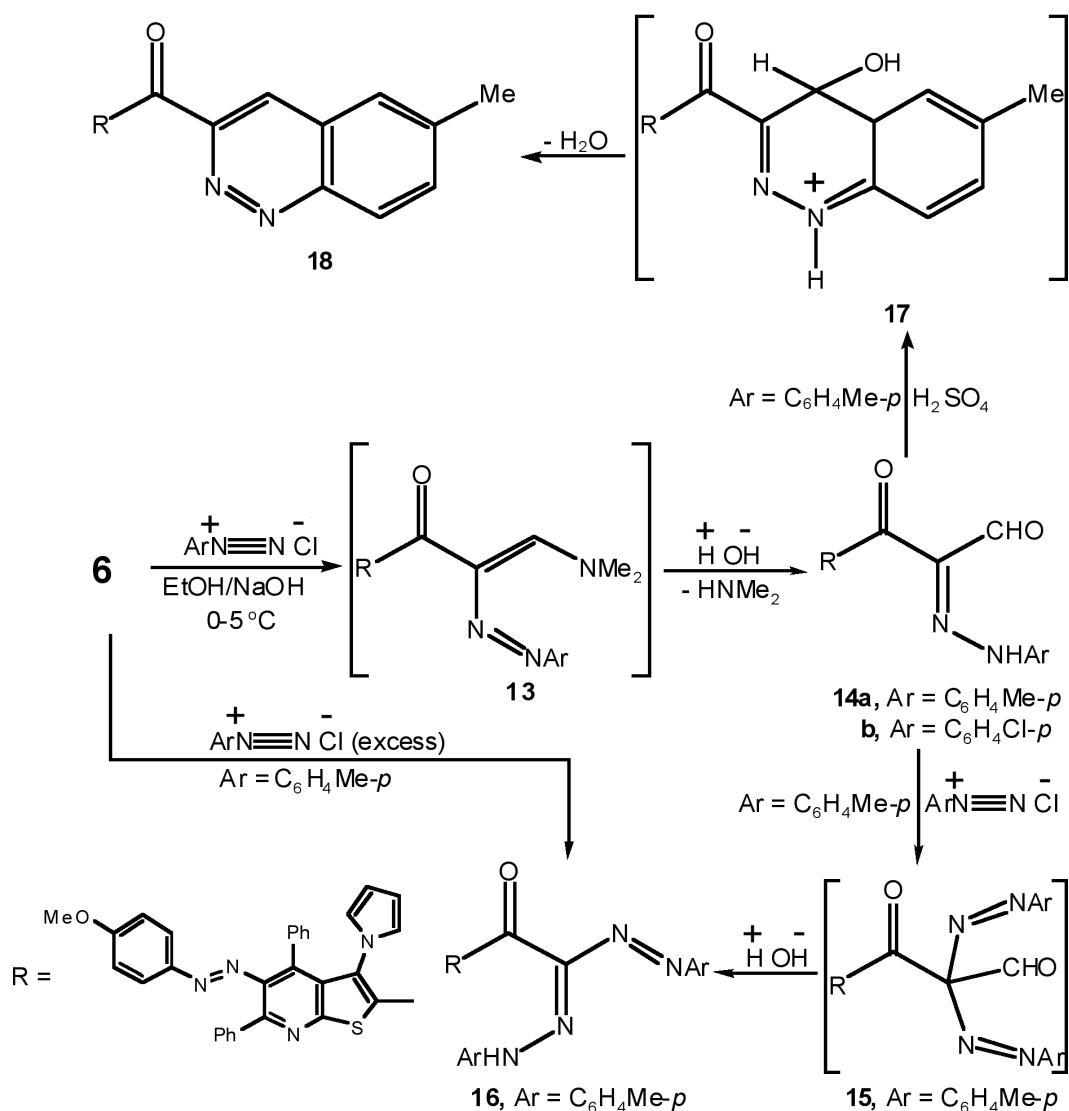
ketoenamine **6** with hydroxylamine hydrochloride, in the presence of sodium acetate in ethanol, furnished a cyclic product that may be formulated as **10a** or **11a**. In order to establish the structure of that product, the acetyl derivative **5b** was allowed to react with hydroxylamine hydrochloride and subsequent treatment of the formed oxime **12a** with DMFDMA. The product of this sequence of reactions proved to be different from that of the reaction of **6** with hydroxylamine hydrochloride. Thus, the isoxazole structure **10a** could be established for that product. By analogy with hydroxylamine, compound **6** also reacted with phenylhydrazine to yield a product of addition and dimethylamine elimination. Again, the pyrazole structure **10b** was established for that product based on the non-identity of reaction of **6** with phenylhydrazine with a sample of **11b**, prepared *via* initial condensation of **5b** with phenylhydrazine and subsequent reaction of the formed phenylhydrazone **12b** with DMFDMA. The synthesis was expanded to include the preparation of a new pyrazole derivative **10c** by reaction of compound **6** with hydrazine hydrate. It can thus be stated that the reaction of **6** with hydroxylamine hydrochloride, phenylhydrazine, or hydrazine hydrate proceeded by initial addition of the unsubstituted hydroxylamine or hydrazine nitrogen to the activated double bond of **6** to form the non-isolable acyclic adducts **7a-c** followed by elimination of a dimethylamine molecule to give the acyclic intermediates **8a-c**. The latter underwent intra-

molecular condensation to yield the final products **10a-c**, respectively, whereas compounds **11a,b** arose by the alternate route, *i.e.* condensation of **12a,b** with DMFDMA (Scheme 2). Elucidation of the proposed structure of the latter products was established on the basis of elemental analyses and spectral background in each case. No absorption bands for CO groups in the IR spectra of **10a-c**, indicating the formation of a cyclic structure, in each case. Additionally, their ^1H NMR spectra revealed the complete absence of dimethylamino group, while they revealed only the presence of signals for methoxy, pyrrole-CH, isoxazole-CH or pyrazole-CH and aromatic protons (see Experimental section for details). The above reactions of the 1,3-ketoenamine **6** with various nitrogen nucleophiles open up a facile and convenient route to a variety of isoxazoles and pyrazoles, that are otherwise difficult to access, and seem to be of interest as potential bioactive molecules.

The reactivity of the ketoenamine **6** towards some nitrogen electrophiles was also examined. It has been found that incorporation of the cinnoline moiety into thienopyridine structure was achieved by converting of the enamine **6** into its corresponding acyclic hydrazonal **14a** followed by cyclization of the latter with sulfuric acid. Thus, typical for our recent reported behaviour of enamines towards aromatic diazonium salts^(26, 35), compound **6** was coupled with an equimolar amount of *p*-tolylidiazonium

chloride or its *p*-chloro analogue, yielding products of coupling and hydrolysis of the dimethylamine moiety. Thus, the acyclic β -ketoaldehyde structure 14 could be established for those products based on their ^1H NMR spectra. In case of 14a, ^1H NMR spectrum showed the appearance of the formyl group at δ 10.02 ppm and the hydrazone hydrogen proton at δ 14.20 ppm. Formation of 14a,b was assumed to be formed by coupling at C-2' of the α,β -unsaturated ketone 6 with diazonium ion followed by hydrolysis of the substituent at 3-position into the formyl group by the action of the aqueous base existing in the medium. *p*-Tolylhydrazone derivative 14a seemed to be a useful candidate for further chemical transformations. Thus, it further coupled with *p*-tolylbenzenediazonium chloride salt, yielding the bisazo compound 16 via the intermediacy of 15. The structure of the isolated formazan 16 was further proved by an alternative synthesis. Thus, it could be successfully obtained *via* an independent one step route involving the coupling of 6 with excess *p*-tolylbenzenediazonium chloride in DMF at 0-5 °C. Compound 16 prepared by this route was found to be identical in all respects (mp, mixed mp and IR data) to that prepared as descri-

bed before. Closure of the cinnoline ring was carried out by condensation of the arylhydrazone 14a with concentrated sulfuric acid to give, similar to our earlier report on arylhydrazones⁽³⁵⁾, the corresponding cinnoline derivative 18. A proposed mechanism for the formation of 18 involved a nucleophilic attack by the aromatic ring of the hydrazone moiety on the formyl carbonyl carbon, affording the intermediate 17 followed by elimination of a water molecule to give the final product 18 (Scheme 3). The analytical and spectral data obtained for 18 were in agreement with the assigned structure. A Band of CO group appeared in its IR spectrum, while its ^1H NMR spectrum confirmed the presence of CH_3 and OCH_3 functions, in addition of the aromatic protons, in their proper positions (see Experimental section for details). This reaction represents an easy access to 3-arylcinnoline 18. Notably, a literature survey revealed that benzopyridazine analogues are biologically interesting candidates⁽³⁶⁾, especially as antibacterial⁽³⁷⁾ and anxiolytic⁽³⁸⁾ agents. Work along the expansion of such synthetic approach is now in progress. A discussion of the biological results will be the subject of a future publication.



Scheme 3

Conformational flexibility and relative stability at physiological conditions

Due to the importance of the thieno[2,3-*b*]pyridines in terms of their established biological activities, it's been necessary to understand quantitatively the effect of different substituents on the electronic properties of the synthesized series. This has been investigated via calculation of the electronic distribution of the structures using the AM1 level of theory^(39, 40) (see Energetics).

The molecular structure is by no means a still-life image. The thienopyridine structure is a common moiety throughout the series with a multitude of rotameric states due to

free rotation of the phenyl and the *p*-methoxyphenylazo substituents. These single-bond rotations are interdependent and correlated due to the closeness and bulkiness of the substituents and thereby the rotameric states of the two phenyl rings are very much dependent on the rotameric state of the intervening *p*-methoxyphenylazo group. Therefore, we decided to map the dihedral energy profile of the *p*-methoxyphenylazo substituent for each member in the series by incrementing the C1-C2-N=N dihedral in 10-degree steps (Figure 1). The energy profiles indicate that the structures span two minima that are less than 0.5 kcal/mol apart with an energy barrier that is less than 2.5 kcal/mol. Therefore, at room temperature, a state of equilibrium exists where the

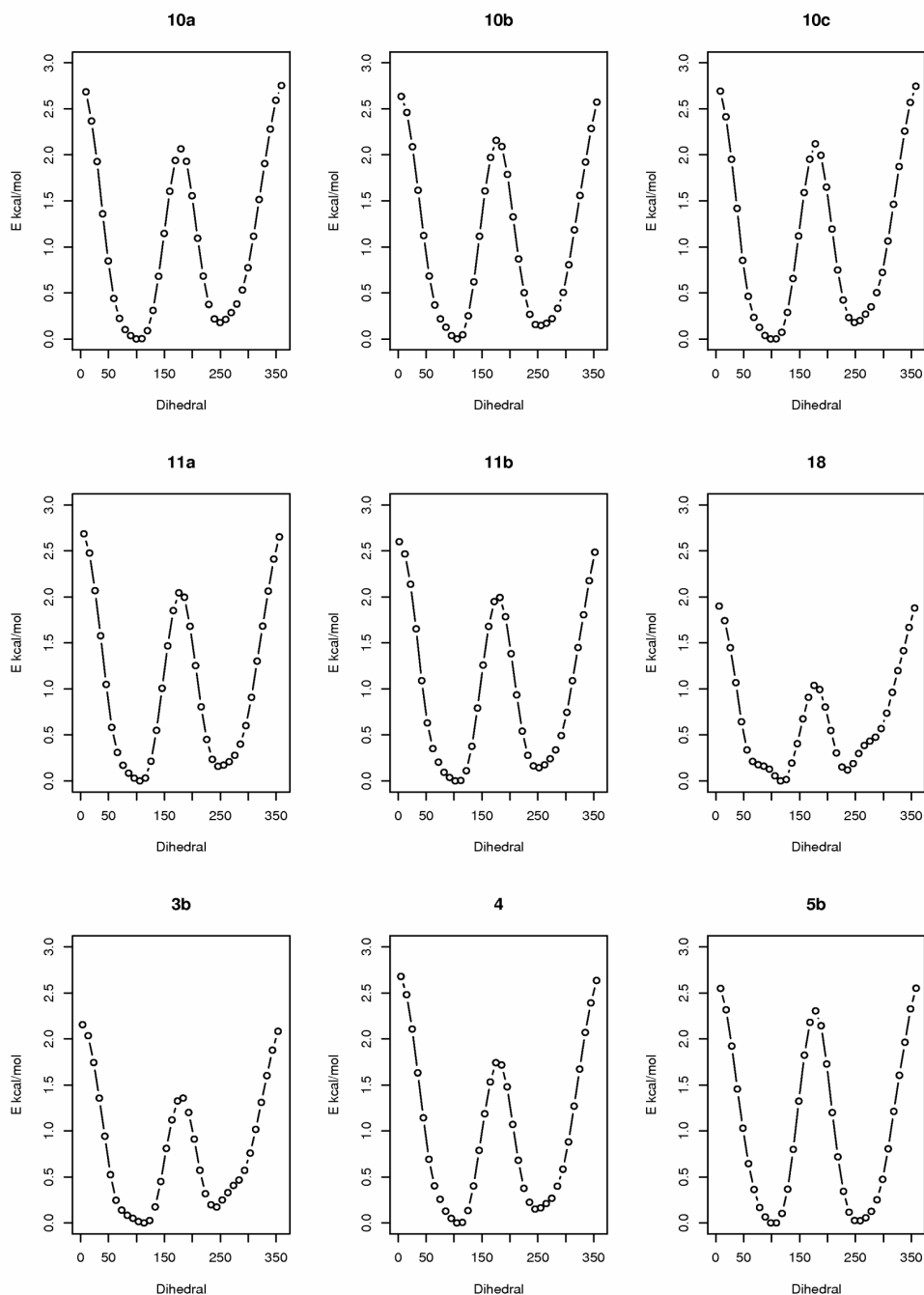


Figure 1. Energy profiles of the C-C-N=N dihedral rotation for the nine thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives based on applying constraints at incremental dihedral steps of 10 degrees and relaxation of the free degrees of freedom by geometry optimization using the AM1 semiempirical model.

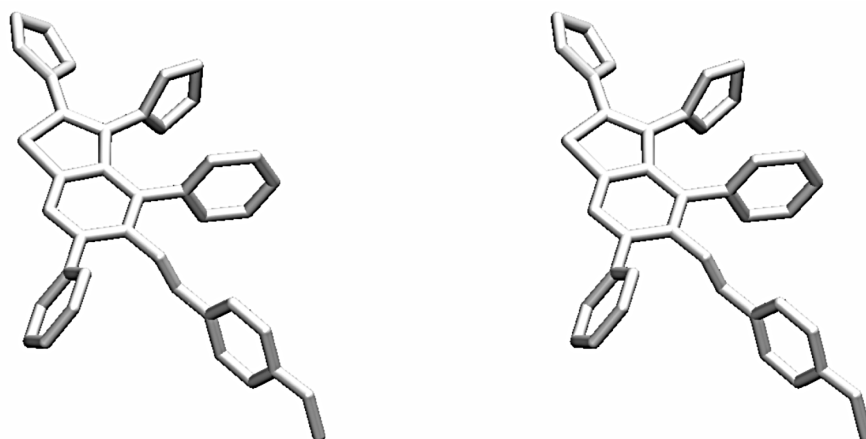


Figure 2. Cross-eyed stereo view of the energy-minimized geometry of 11a-structure using the AM1. Hamiltonian at a restricted Hartree-Fock (RHF) self-consistent field level. For the sake of clarity, hydrogen atoms are not shown.

p-methoxyphenylazo group is equally likely to exist in two rotameric states. Moreover, the low energy barriers between the two minima indicate that intermediate states have significant contribution to the equilibrium ensemble. Importantly, the electronic properties of the ensemble of the rotameric states does not span a significant range of variation (data not shown); e.g. the direction of the dipole moment lies within $\pm 10^\circ$ from the most stable structure. Therefore, we decided to focus only on the lowest energy; i.e. the most stable conformer for each structure in the series. It is interesting to note that a common feature of the lowest energy structures is the stacking of the substituents in a direction which is almost perpendicular to the thieno[2,3-*b*]pyridine moiety (Figure 2). Such stacking confers stability on the molecular structures whilst its degree is primordial for their relative stability. This is a reminiscent of the role of base-pair stacking in DNA structures^(41, 42).

However, given that the biological system is the native environment for *in vivo* studies of putative drug candidates, the calculations have been supplemented by computation of the solvation free energy (ΔG_{solv}) of each of the series members *via* solving the Poisson-Boltzmann equation⁽⁴³⁾ at physiological conditions (0.15 M NaCl and 310 K). Inspection of Table I reveals that the whole series shows favourable free energies of solvation that are within the range from -30 to -23 kcal/mol with the 3b structure being the least stabilized. It is quite evident thereby that substitution in the 2-position enhances the stability of the thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives at physiological conditions. The trend in stability due to solvation under these conditions is also closely matched by decrease in the magnitude of the dipole moment whilst the 3b structure having the largest dipole moment (Table I). Moreover, the variation in the magnitude of the dipole moments is accompanied by noticeable

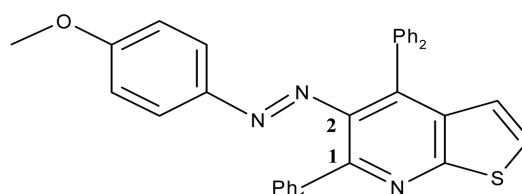


TABLE I

The conformational parameters and energetics of the lowest energy conformers of thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives.

Structure	Dihedrals			ΔG_{solv} [kcal/mol]	Dipole Moment [Debye]	IP [†] [Hartree]	HOMO-LUMO gap [Hartree]
	C1-C2- N=N	Ph ₁	Ph ₂				
11b	102.0	-117.8	85.6	-31.152	1.978	0.313	0.280
18	116.0	-117.4	92.4	-29.380	4.644	0.284	0.245
10c	98.2	-117.7	91.1	-28.340	4.773	0.317	0.276
10b	105.5	-116.7	75.9	-27.957	4.398	0.315	0.279
11a	105.8	-117.1	85.1	-26.725	5.017	0.320	0.279
5b	98.6	-116.3	73.4	-26.530	5.010	0.315	0.276
10a	99.5	-117.8	92.8	-25.634	5.500	0.323	0.274
4	104.9	-116.9	74.6	-25.325	3.909	0.323	0.271
3b	113.4	-117.1	99.3	-23.915	7.216	0.297	0.267

[†] IP: The Ionization Potential

change in its direction (Figure 3) which indicates appreciable redistribution of charge over the molecular skeleton due to substitution. This could have drastic consequences on the mode of binding of this series of structures to putative receptor sites, which is the subject of an ongoing study. On the other hand, the ionisation potential and the HOMO-LUMO energy gap do not show significant variation due to substitution in the 2-position which implies a limited effect of the current substitution scheme on charge transfer reactions.

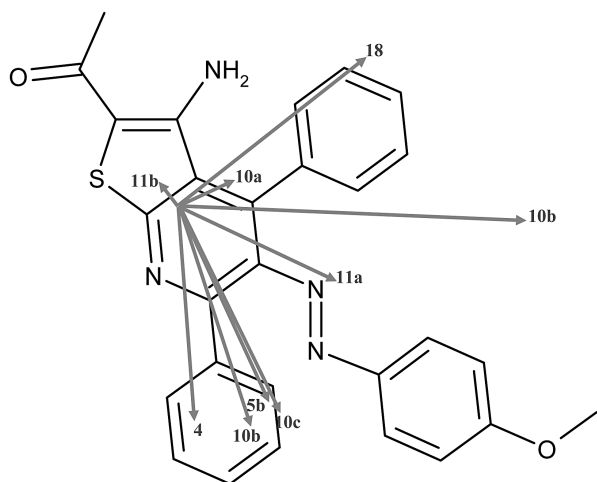


Figure 3. Variation of the magnitude and direction of the dipole moment of thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives. For the sake of clarity, the dipole moment vectors were translated to the centre of mass of the thieno[2,3-*b*]pyridine moiety.

CONCLUSION

In conclusion, we have demonstrated the potential uses of 2-acetyl derivative 5b and enaminone 6 as new versatile building blocks for the preparation of a variety of pharmaceutically important arylazo derivatives of 3-(pyrrol-1-yl)thieno[2,3-*b*]pyridine, for which we might expect a wide spectrum of bioresponses, especially as anti-bacterial and anti-cancer agents.

EXPERIMENTAL

Melting points are uncorrected. IR spectra were recorded (KBr) on a Pye Unicam SP-1000 spectrophotometer. NMR spectra were obtained on a Varian Gemini 300 MHz spectrometer in DMSO-*d*₆ as solvent and TMS as internal reference. Chemical shifts are expressed in δ ppm. EI mass spectra were recorded on a Finnigan MAT SSQ 710 at 70 eV. Compounds 1a,b were prepared following the published procedure^[28, 29].

Synthesis of 2-Acetylmethylthio-5-[(4-chlorophenyl)diazenyl]-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2)

Chloroacetone (0.005 mol) was added to a stirred suspension of pyridinethione 1a (0.005 mol), in dimethylformamide (20 ml) in the presence of potassium hydroxide (0.005 mol). The reaction mixture was kept for 2 h at room temperature under stirring and then diluted with cold water (~ 20 ml). The precipitate was filtered off, washed with water, dried and recrystallized from EtOH to give the mer-

capto derivative 2 (0.75 g; 31%). Mp 120-122 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3055 (CH aromatic), 2226 (CN), 1710 (C=O ketone); ¹H NMR δ_{H} = 2.36 (s, 3H, COCH₃), 6.03 (s, 2H, SCH₂), 7.35-7.97 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄); C₂₇H₁₉CIN₂OS (482.984): Calcd: C, 67.14; H, 3.97; Cl, 7.34; N, 11.60; S, 6.64; Found: C, 66.87; H, 4.02; Cl, 7.12; N, 11.35; S, 6.40.

General Procedure for the Synthesis of 5-(Aryldiazenyl)-2-acetyl-3-amino-4,6-diphenylthieno[2,3-*b*]pyridines 3a,b

Method (A) for compounds 3a,b

To a solution of either pyridinethione 1a or 1b (0.005 mol) in dimethylformamide (25 ml), potassium hydroxide (0.01 mol) and chloroacetone (0.005 mol) were added. The reaction mixture was refluxed with stirring for 1 h and then allowed to stand at room temperature overnight under stirring. The reaction mixture was then diluted with cold water and the resulting precipitate, in each case, was removed by filtration, dried and recrystallized from the proper solvents to give the enaminoketones 3a (1.28 g; 53%) and 3b (1.34 g; 56%), respectively.

2-Acetyl-3-amino-5-[(4-chlorophenyl)diazenyl]-4,6-diphenylthieno[2,3-*b*]pyridine (3a)

Mp 211-213 °C (DMF/H₂O); IR (ν/cm^{-1}) = 3415, 3275 (NH₂), 3036 (CH aromatic), 1645 (C=O with H-bonding), 1614 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 2.61 (s, 3H, COCH₃), 7.41-7.89 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 8.20 (s, br, 2H, NH₂, D₂O-exchangeable); ¹³C NMR δ_{C} = 27.3 (CH₃), 122.8, 125.4, 126.1, 126.5, 127.0, 127.4, 128.1, 128.4, 128.9, 129.5, 130.4, 134.2, 137.9, 138.9, 142.5, 143.6, 144.8, 150.5, 158.1 (aromatic-C), 191.8 (C=O); C₂₇H₁₉CIN₂OS (482.984): Calcd: C, 67.14; H, 3.97; Cl, 7.34; N, 11.60; S, 6.64; Found: C, 66.91; H, 3.73; Cl, 7.21; N, 11.47; S, 6.51.

2-Acetyl-3-amino-5-[(4-methoxyphenyl)diazenyl]-4,6-diphenylthieno[2,3-*b*]pyridine (3b)

Mp 190-191 °C (1,4-dioxane); IR (ν/cm^{-1}) = 3421, 3286 (NH₂), 3040 (CH aromatic), 1645 (C=O with H-bonding), 1618 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 2.49 (s, 3H, COCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 7.11-7.82 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 7.99 (s, br, 2H, NH₂, D₂O-exchangeable); MS: *m/z* (%) = 478 (M⁺, 17%); C₂₈H₂₂N₄O₂S (478.565): Calcd: C, 70.27; H, 4.63; N, 11.71; S, 6.70; Found: C, 70.03; H, 4.48; N, 11.47; S, 6.61.

Method (B) for compound 3a

Potassium hydroxide (0.005 mol) was added to compound 2 (0.005 mol) in dimethylformamide (20-25 ml), the mixture was refluxed with stirring for 30 min and then diluted with cold water (~ 20 ml). The precipitate formed was filtered off and recrystallized from aqueous ethanol to give a solid product (0.97 g; 40%) that was found to be identical in all aspects (mp, mixed mp, and IR data) to authentic sample of 3a obtained by method A.

Synthesis of 8-[(4-Methoxyphenyl)diazenyl]-7,9-diphenylpyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*c*]pyridazin-4(3H)-one (4)

A sample of sodium nitrite (0.005 mol) dissolved in water (5 ml) was added dropwise with stirring to an ice-cold solution (0-5 °C) of 3b (0.003 mol) in acetic acid (30 ml). After the completion of addition, the reaction mixture was stirred for 1 h and then left overnight at room temperature. The solid obtained was isolated by filtration, dried and recrystallized from EtOH to give the corresponding tricyclic product 4 (0.72 g; 49%). Mp 161-162 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3065 (CH aromatic), 1704 (C=O ring), 1622 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (s, 2H, pyridazinone-CH₂), 7.27-7.85 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄); MS: *m/z* (%) = 489 (M⁺, 22%); C₂₈H₁₉N₅O₂S (489.548): Calcd: C, 68.70; H, 3.91; N, 14.31; S, 6.55; Found: C, 68.53; H, 3.82; N, 14.13; S, 6.40.

General Procedure for the Synthesis of 5-(Aryldiazenyl)-2-acetyl-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridines 5a,b

A mixture of either enaminoketone 3a or 3b (0.005 mol) and dimethoxytetrahydrofuran (0.005 mol), in glacial acetic acid (30 ml), was boiled under reflux for 1 h. The solvent was distilled off under reduced pressure and the residual products were triturated with water, whereupon the solid that formed, in each case, was collected by filtration and recrystallized from the appropriate solvent to give the corresponding pyrrol-1-yl derivatives 5a (1.28 g; 48%) and 5b (1.45 g; 55%), respectively.

2-Acetyl-5-[[4-chlorophenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (5a)

Mp 148-149 °C (MeOH); IR (ν/cm^{-1}) = 3042 (CH aromatic), 1681 (C=O ketone), 1617 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 2.57 (s, 3H, COCH₃), 6.29 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.10 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.47-7.92 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄); $^{13}\text{C NMR } \delta$ = 26.9 (CH₃), 107.8, 119.0 (pyrrole-C), 125.1, 125.6, 126.3, 126.8, 127.1, 127.6, 128.2, 128.6, 129.0, 129.3, 130.1, 133.9, 138.1, 139.4, 142.9, 143.3, 144.7, 150.7, 158.5 (aromatic-C), 191.2 (C=O); C₃₁H₂₁ClN₅O₂S (533.043): Calcd: C, 69.85; H, 3.97; Cl, 6.65; N, 10.51; S, 6.02; Found: C, 69.57; H, 3.85; Cl, 6.51; N, 10.39; S, 5.88.

2-Acetyl-5-[[4-methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (5b)

Mp 127-128 °C (MeOH/H₂O); IR (ν/cm^{-1}) = 3037 (CH aromatic), 1681 (C=O ketone), 1613 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 2.44 (s, 3H, COCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.37 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.02 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.33-7.79 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄); MS: m/z (%) = 528 (M⁺, 18%); C₃₂H₂₄N₄O₂S (528.624): Calcd: C, 72.71; H, 4.58; N, 10.60; S, 6.07; Found: C, 72.51; H, 4.33; N, 10.38; S, 5.90.

Synthesis of 3-(Dimethylamino)-1-[5-[[4-methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl]prop-2-en-1-one (6)

A mixture of 5b (0.005 mol) and DMFDMA (0.006 mol) was refluxed in xylene (30 ml) for 12 h. The solvent was removed by evaporation under *vacuo*. The solid formed was filtered off, dried and recrystallized from EtOH to give the enaminone 6 (1.52 g; 52%). Mp 172 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3050 (CH aromatic), 1652 (C=O ketone), 1616 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 2.98 (s, 6H, 2NCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 5.75 (d, 1H, J = 14 Hz, vinyl H-2), 6.22 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.93 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.20-7.71 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 8.40 (d, 1H, J = 14 Hz, vinyl H-3); $^{13}\text{C NMR } \delta_{\text{C}}$ = 45.2 [N(CH₃)₂], 56.3 (OCH₃), 93.0 (olefinic-C=C-N), 108.2, 118.7 (pyrrole-C), 113.5, 120.7, 125.7, 126.9, 127.0, 127.5, 128.3, 128.7, 129.0, 129.4, 129.9, 137.6, 139.8, 142.3, 143.6, 144.5, 149.9, 154.7 (olefinic-C=C-N), 159.6, 164.2 (C-OCH₃), 180.8 (C=O); MS: m/z (%) = 583 (M⁺, 21%); C₃₅H₂₉N₅O₂S (583.702): Calcd: C, 72.02; H, 5.01; N, 12.00; S, 5.49; Found: C, 71.76; H, 4.84; N, 11.79; S, 5.39.

Synthesis of 2-(Isoxazol-5-yl)-5-[[4-methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (10a)

Compound 6 (0.005 mol) was mixed with hydroxylamine hydrochloride (0.006 mol), in ethanol (30 ml) containing anhydrous sodium acetate (0.5 g). The mixture was heated at reflux for 6 h, allowed to cool at room temperature and then diluted with cold water. The solid that separated was filtered off, washed with water, dried and recrystallized from 1,4-dioxane to give 10a (1.61 g; 58%). Mp 197-

199 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3063 (CH aromatic), 1614 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.47 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 6.98 (d, 1H, J = 2 Hz, 4-H isoxazole), 7.32-8.00 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 8.39 (d, 1H, J = 2 Hz, 3-H isoxazole); C₃₃H₂₃N₅O₂S (553.633): Calcd: C, 71.59; H, 4.19; N, 12.65; S, 5.79; Found: C, 71.36; H, 4.04; N, 12.47; S, 5.81.

General Procedure for the Synthesis of 2-(1-Substituted-1H-pyrazol-5-yl)-5-[[4-methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridines 10b,c

To a solution of enaminone 6 (0.005 mol), in absolute ethanol (30 ml), either hydrazine hydrate (1 ml, 0.02 mol) or phenylhydrazine (0.75 ml, 0.0076 mol) were added. The reaction mixture was heated at reflux for 4 h, left to cool at room temperature and then poured over cold water. The solid products that separated were isolated by filtration, washed with ethanol, dried and recrystallized from the proper solvents to give 10b (1.38 g; 44%) and 10c (1.41 g; 51%), respectively.

5-[[4-Methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-2-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (10b)

Mp 205-206 °C (EtOH/H₂O); IR (ν/cm^{-1}) = 3056 (CH aromatic), 1620 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.79 (d, 1H, J = 2 Hz, 4-H pyrazole), 7.03 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.28-7.82 (m, 19H, 3C₆H₅, C₆H₄), 7.85 (d, 1H, J = 2 Hz, 3-H pyrazole); MS: m/z (%) = 628 (M⁺, 25%); C₃₉H₂₈N₆O₂S (628.744): Calcd: C, 74.50; H, 4.49; N, 13.37; S, 5.10; Found: C, 74.36; H, 4.26; N, 13.11; S, 4.88.

5-[[4-Methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-2-(1H-pyrazol-5-yl)-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (10c)

Mp 183-185 °C (AcOH); IR (ν/cm^{-1}) = 3241 (NH), 3045 (CH aromatic), 1612 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 5.90 (d, 1H, J = 2 Hz, 4-H pyrazole), 6.28 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.12 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.21-7.97 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 8.22 (d, 1H, J = 2 Hz, 3-H pyrazole), 13.06 (s, br, 1H, NH, D₂O-exchangeable); C₃₃H₂₄N₆O₂S (552.648): Calcd: C, 71.72; H, 4.38; N, 15.21; S, 5.80; Found: C, 71.61; H, 4.21; N, 14.96; S, 5.59.

Synthesis of 1-[5-[[4-Methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl]ethanone oxime (12a)

A mixture of 5b (0.002 mol) and hydroxylamine hydrochloride (0.0024 mol), in pyridine (20 ml), was refluxed for 6 h. The solvent was removed and the residue was diluted with ethanol, neutralized with dilute hydrochloric acid, and when cooled, a solid was deposited. This solid was collected by filtration and recrystallized from 1,4-dioxane to give 12a (0.66 g; 61%). Mp 141-142 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3455 (OH), 3047 (CH aromatic), 1614 (C=N); $^1\text{H NMR } \delta_{\text{H}}$ = 2.57 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 6.38 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.94 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.14-7.85 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 11.20 (s, 1H, OH, D₂O-exchangeable); C₃₂H₂₃N₅O₂S (543.638): Calcd: C, 70.70; H, 4.64; N, 12.88; S, 5.90; Found: C, 70.44; H, 4.42; N, 12.73; S, 5.75.

Synthesis of 5-[[4-Methoxyphenyl]diazenyl]-4,6-diphenyl-2-[1-(2-phenylhydrazono)ethyl]-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (12b)

A mixture of the acetyl derivative 5b (0.002 mol) and phenylhydrazine (0.0024 mol), in absolute ethanol (30 ml)

containing a few drops of acetic acid, was refluxed for 6 h. The reaction mixture was then cooled and poured onto cold water. The solid product obtained was collected by filtration and recrystallized from EtOH/H₂O (1:1) to give **12b** (0.80 g; 65%). Mp 98 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3210 (NH), 3042 (CH aromatic), 1615 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.26 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.16 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.20-8.09 (m, 19H, 3C₆H₅, C₆H₄), 10.82 (s, 1H, NH, D₂O-exchangeable); C₃₈H₃₀N₆OS (618.749): Calcd: C, 73.76; H, 4.89; N, 13.58; S, 5.18; Found: C, 73.60; H, 4.68; N, 13.44; S, 4.97.

General Procedure for the Synthesis of 2-Heterocycl-5-[[4-methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridines **11a,b**

A mixture of either **12a** or **12b** (0.0025 mol) and DMFDMA (0.003 mol) was refluxed in xylene (20 ml) for 18 h. The solid obtained on evaporating excess solvent under *vacuo* was collected by filtration and recrystallized from the appropriate solvents to give **11a** (0.97 g; 70%) and **11b** (0.99 g; 63%), respectively.

3-{5-[[4-Methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl}isoxazole (**11a**)

Mp 230-232 °C (1,4-dioxane); IR (ν/cm^{-1}) = 3049 (CH aromatic), 1616 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.23 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.99 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.18 (d, 1H, *J* = 3 Hz, 4-H isoxazole), 7.24-7.95 (m, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄), 8.92 (d, 1H, *J* = 3 Hz, 5-H isoxazole); ¹³C NMR δ_{C} = 55.9 (OCH₃), 104.2 (isoxazole-C₄), 108.5, 118.9 (pyrrole-C), 114.0, 121.2, 124.3, 126.7, 127.1, 127.6, 128.3, 128.6, 129.3, 129.7, 130.1, 137.5, 138.3, 140.1, 142.9, 144.2, 149.7, 150.1 (aromatic-C), 150.5 (isoxazole-C₃), 159.1 (isoxazole-C₅), 163.9 (C-OCH₃); C₃₃H₂₃N₆O₂S (553.633): Calcd: C, 71.59; H, 4.19; N, 12.65; S, 5.79; Found: C, 71.44; H, 3.98; N, 12.53; S, 5.58.

5-[[4-Methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-2-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine (**11b**)

Mp 251-253 °C (DMF); IR (ν/cm^{-1}) = 3060 (CH aromatic), 1619 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.31 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.81 (d, 1H, *J* = 3 Hz, 4-H pyrazole), 7.17 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.23-7.88 (m, 19H, 3C₆H₅, C₆H₄), 7.93 (d, 1H, *J* = 3 Hz, 5-H pyrazole); C₃₉H₂₈N₆OS (628.744): Calcd: C, 74.50; H, 4.49; N, 13.37; S, 5.10; Found: C, 74.25; H, 4.32; N, 13.28; S, 4.91.

General Procedure for the Synthesis of 2-(2-Arylhydrazono)-3-{5-[[4-methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl}-3-oxopropanals **14a,b**

A solution of enaminone **6** (0.005 mol), in ethanol (50 ml) containing sodium hydroxide (0.8 g), was refluxed for 15 min and the solution was then cooled to 0-5 °C with stirring. The reaction mixture was then treated gradually with a cold solution of the appropriate aryldiazonium chloride salt (0.005 mol) [prepared by adding a cold solution (0-5 °C) of sodium nitrite (0.005 mol, 0.35 g into 5 ml water) to a cold solution (0-5 °C) of the corresponding arylamine hydrochloride (0.005 mol of arylamine in 2.5 ml concentrated hydrochloric acid) with continuous stirring at 0-5 °C]. The mixture was then stirred at room temperature for an additional 2 h. The precipitated product, in each case, separated upon dilution with cold water (30 ml) was filtered off, washed with water several times, dried, and recrystallized

from EtOH to give **14a** (1.69 g; 50%) and **14b** (1.46 g; 42%), respectively.

3-{5-[[4-Methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl}-3-oxo-2-(2-*p*-tolylhydrazone)propanal (**14a**)

Mp 155-156 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3432 (NH), 3041 (CH aromatic), 1662 (C=O aldehyde), 1637 (C=O ketone), 1615 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.40 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.07 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.25-7.99 (m, 18H, 2C₆H₅, 2C₆H₄), 10.02 (s, 1H, CHO), 14.20 (s, br, 1H, NH hydrazone, D₂O-exchangeable); MS: *m/z* (%) = 674 (M⁺, 16%); C₄₆H₃₈N₆O₃S (674.770): Calcd: C, 71.20; H, 4.48; N, 12.45; S, 4.75; Found: C, 70.93; H, 4.33; N, 12.24; S, 4.60.

2-[2-(4-Chlorophenyl)hydrazono]-3-{5-[[4-methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridin-2-yl}-3-oxopropanal (**14b**)

Mp 243-245 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3441 (NH), 3033 (CH aromatic), 1667 (C=O aldehyde), 1640 (C=O ketone), 1618 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 3.90 (s, 3H, OCH₃), 6.26 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.24 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.30-8.02 (m, 18H, 2C₆H₅, 2C₆H₄), 10.08 (s, 1H, CHO), 13.83 (s, br, 1H, NH hydrazone, D₂O-exchangeable); C₃₈H₂₇ClN₆O₃S (695.188): Calcd: C, 67.38; H, 3.91; Cl, 5.10; N, 12.09; S, 4.61; Found: C, 67.24; H, 3.72; Cl, 4.94; N, 11.86; S, 4.55.

Synthesis of 3-{5-[[4-Methoxyphenyl]diazonyl]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonyl}-1,5-dip-tolylformazan (**16**)

Method A

To a stirred solution of hydrazonal **14a** (0.002 mol) at 0-5 °C, in ethanol (30 ml) containing sodium hydroxide (0.3 g), *p*-toluenediazonium chloride salt (0.002 mol) [prepared from the corresponding *p*-toluidine (0.002 mol) and the appropriate quantities of concentrated hydrochloric acid and sodium nitrite] was added dropwise while cooling at 0-5 °C and stirring. After addition of the diazonium salt, the reaction mixture was then stirred at room temperature for an additional 2 h. The precipitated product, separated upon dilution with cold water (30 ml), was filtered off, washed with water several times, dried, and recrystallized from DMF/EtOH (1:2) to give the corresponding formazan **16** (0.90 g; 59%). Mp 266-268 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3390 (NH), 3052 (CH aromatic), 1651 (C=O with H-bonding between O and NH), 1616 (C=N); ¹H NMR δ_{H} = 2.27 (s, 6H, 2CH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 6.33 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 6.90 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 6.95-8.11 (m, 22H, 2C₆H₅, 3C₆H₄), 12.15 (s, br, 1H, NH hydrazone, D₂O-exchangeable); MS: *m/z* (%) = 764 (M⁺, 23%); C₄₆H₃₆N₆O₂S (764.895): Calcd: C, 72.23; H, 4.74; N, 14.65; S, 4.19; Found: C, 71.97; H, 4.60; N, 14.46; S, 4.01.

Method B

A cold solution (0-5 °C) of *p*-toluenediazonium chloride salt (0.005 mol) was prepared by addition of a cold solution (0-5 °C) of sodium nitrite (0.005 mol) in water (5 ml) to a solution of *p*-toluidine (0.005 mol) in concentrated hydrochloric acid (2.5 ml) at 0-5 °C with vigorous stirring. The resulting solution of the diazonium salt was added dropwise with continuous stirring to a cold solution (0-5 °C) of enaminone **6** (0.0025 mol) in DMF (30 ml) containing sodium hydroxide (0.8 g). The mixture was kept at room temperature for 2 h under stirring. The precipitate formed was washed with water, collected by filtration, and recrystallized from

DMF/EtOH (1:2) to give a solid product (1.17 g; 61%) identical to that described in method A.

Synthesis of 3-[5-[(4-Methoxyphenyl)diazeny]-4,6-diphenyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)thieno[2,3-b]pyridine-2-carbonyl]-6-methylcinnoline (18)

A sample of hydrazone 14a (1 g), in concentrated sulfuric acid (15 ml), was heated at reflux for 15 min and then allowed to cool. Under stirring, the reaction mixture was poured over iced water. The separated solid product was collected by filtration, washed with water, dried and recrystallized from EtOH to give the cinnoline derivative 18 (0.55 g; 57%). Mp 275-276 °C; IR (ν/cm^{-1}) = 3058 (CH aromatic), 1662 (C=O ketone), 1619 (C=N); $^1\text{H NMR}$ δ_{H} = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.29 (m, 2H, 3'-H, 4'-H pyrrole), 7.01 (m, 2H, 2'-H, 5'-H pyrrole), 7.26-8.31 (m, 17H, 2C₆H₅, C₆H₄, 5-H, 7-H, 8-H cinnoline), 8.92 (s, 1H, 4-H cinnoline); $^{13}\text{C NMR}$ δ_{C} = 22.8 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 108.0, 119.2 (pyrrole-C), 113.8, 120.9, 122.1, 124.5, 125.7, 126.8, 127.0, 127.3, 127.9, 128.2, 128.5, 128.9, 129.5, 130.2, 130.7, 133.0, 137.3, 138.7, 140.8, 142.5, 143.3, 144.7, 149.9, 154.5, 160.1 (aromatic-C), 163.5 (C-OCH₃), 185.2 (C=O); MS: m/z (%) = 656 (M⁺, 19%); C₄₀H₂₈N₆O₂S (656.754): Calcd: C, 73.15; H, 4.30; N, 12.80; S, 4.88; Found: C, 72.92; H, 4.21; N, 12.58; S, 4.72.

Energetics

Molecular orbital geometry optimizations were performed using the semi-empirical Austin Model (AM1) Hamiltonian at a restricted Hartree-Fock (RHF) self-consistent field level within the GAMESS package⁽⁴⁴⁾. A gradient tolerance of 10^{-4} Hartree \AA^{-1} was used throughout. The rotational energy profiles were obtained by constraining the C1-C2-N=N dihedral to discreet values while the rest of the degrees of freedom were subjected to full geometry optimization. The electrostatic component of the solvation free energy ($\Delta A_{\text{sol}}^{\text{el}}$) was calculated by solving the Poisson-Boltzmann (PB) equation⁽⁴⁵⁾ for the geometry optimized structures using the APBS package⁽⁴⁶⁾. The $\Delta A_{\text{sol}}^{\text{el}}$ values were obtained from the difference between the electrostatic potential computed in bulk solvent (salt concentration = 0.15 M, relative dielectric permittivity = 80) and the electrostatic potential calculated in vacuum (salt concentration = 0.0 M, relative dielectric permittivity = 1.0) at 310 K. In order to increase the accuracy of the calculations, the focusing technique⁽⁴⁷⁾ was used where three focussing stages were carried out. A final grid spacing of 0.3\AA was used and the relative dielectric permittivity within the structures was set to 1. The solute-solvent boundary was constructed from the solvent accessible surface using a solvent probe radius of 1.4\AA .

BIBLIOGRAPHY

(1) Laufer, S.A.; Wagner, G.K.: *J. Med. Chem.*, **45**, 2733-2740 (2002).
(2) Springer, D.M.; Luh, B.-Y.; Bronson, J.J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 797-801 (2001).
(3) Zubarev, A.A.; Zav'yalova, V.K.; Litvinov, V.P.: *Doklady Chemistry*, **388**, 6-8 (2003).
(4) Sakurai, H.; Sano, H.; Takino, T.; Yasui, H.: *Chem. Lett.*, 913-914 (1999).
(5) Shestopalov, A.M.; Nikishin, K.G.; Gromova, A.V.; Rodinovskaya, L.A.: *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **52**, 2203-2206 (2003).
(6) Litvinov, V.P.; Rodinovskaya, L.A.; Sharanin, Yu.A.; Shestopalov, A.M.; Senning, A.: *Sulfur Rep.*, **13**, 1-155 (1992).
(7) Litvinov, V.P.: *Russ. Chem. Rev.*, **68**, 737-763 (1999).
(8) Shraideh, Z.; Sallal, A.-K.: *Biomed. Lett.*, **54**, 233-237 (1997).

(9) Bompard, J.; Giral, L.; Malicorne, G.; Puygrenier, M.: *Eur. J. Med. Chem.*, **22**, 139-145 (1987).
(10) Munchhof, M.J.; Sobolov-Jaynes, S.B.; Marx, M.A.: *U. S.*, 6492383 (2002); *C.A.* **138**, 24721 (2003).
(11) Nakanishi, M.; Imamura, H.; Maruyama, Y.; Hoshino, H.: *Yakugaku zasshi: J. Pharmaceutical Soc. Jpn.*, **90**, 272-276 (1970).
(12) Sohda, T.; Makino, H.; Baba, A.: *PCT Int. Appl. WO*, **96**, **14**, 319 (1996); *C.A.* **125**, 114583 (1996).
(13) Vieweg, H.; Leistner, S.; Prantz, J.; Böhm, N.; Wagner, G.: *Pharmazie*, **47**, 841-845 (1992).
(14) Ono, N.; Muratani, E.; Ogawa, T.: *J. Heterocyclic Chem.*, **28**, 2053-2055 (1991).
(15) Nishiwaki, N.; Nakanishi, M.; Hida, T.; Miwa, Y.; Tamura, M.; Hori, K.; Tohda, Y.; Ariga, M.: *J. Org. Chem.*, **66**, 7535-7538 (2001).
(16) Koyama, M.; Ezaki, N.; Tsuruoka, T.; Inouye, S.: *J. Antibiotics*, **36**, 1483-1489 (1983).
(17) Koyama, M.; Ohtani, N.; Kai, F.; Moriguchi, I.; Inouye, S.: *J. Med. Chem.*, **30**, 552-562 (1987).
(18) Khanna, I.K.; Weier, R.M.; Yu, Y.; Collins, P.W.; Miyashiro, J.M.; Koboldt, C.M.; Veenhuizen, A.W.; Currie, J.L.; Seibert, K.; Isakson, P.C.: *J. Med. Chem.*, **40**, 1619-1633 (1997).
(19) Wilkerson, W.W.; Copeland, R.A.; Covington, M.; Trzaskos, J.M.: *J. Med. Chem.*, **38**, 3895-3901 (1995).
(20) Wilkerson, W.W.; Galbraith, W.; Gans-Brangs, K.; Grubb, M.; Hewes, W.E.; Jaffee, B.; Kenney, J.P.; Kerr, J.; Wong, N.: *J. Med. Chem.*, **37**, 988-998 (1994).
(21) Roth, B.D.: *Prog. Med. Chem.*, **40**, 1-22 (2002).
(22) Fürstner, A.: *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 3582-3603 (2003).
(23) Kral, V.; Davis, J.; Andrievsky, A.; Kralova, J.; Synytsya, A.; Pouckova, P.; Sessler, J.L.: *J. Med. Chem.*, **45**, 1075-1078 (2002).
(24) Filichev, V.V.; Gaber, H.; Olsen, T.R.; Jørgensen, P.T.; Jessen, C.H.; Pedersen, E.B.: *Eur. J. Med. Chem.*, 3960-3968 (2006).
(25) Anwar, H.F.; Metwally, N.H.; Gaber, H.; Elnagdi, M.H.: *J. Chem. Res.*, 29-31 (2005).
(26) Ghazlan, S.A.S.; Abdelhamid, I.A.; Gaber, H.; Elnagdi, M.H.: *J. Chem. Res.*, 789-793 (2004).
(27) Erian, A.W.; Sherif, S.M.; Gaber, H.M.: *Molecules*, **8**, 793-865 (2003).
(28) Gaber, H.M.; Elgemeie, G.E.H.; Ouf, S.A.; Sherif, S.M.: *Heteroat. Chem.*, **16**, 298-307 (2005).
(29) Elgemeie, G.E.H.; Alnaimi, I.S.; Alarab, H.F.: *Heterocycles*, **34**, 1721-1728 (1992).
(30) Cugnon de Sevracourt, M.; El-Khashef, H.; Rault, S.; Robba, M.: *Synthesis*, 710-711 (1981).
(31) Kambulov, E.Yu.; Vasilin, V.K.; Kaigorodova, E.A.; Konyushkin, L.D.; Krapivin, G.D.: *Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 255-262 (2003).
(32) Moran, D.; Sukcharoenphon, K.; Puchta, R.; Schaefer, H.F.; Schleyer, P.V.R.; Hoff, C.D.: *J. Org. Chem.*, **67**, 9061-9069 (2002).
(33) Zubarev, A.A.; Zav'yalova, V.K.; Litvinov, V.P.: *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **52**, 978-983 (2003).
(34) Elgemeie, G.E.H.; Attia, A.M.E.; Fathy, N.M.: *J. Chem. Res. (S)*, 112-113 (1997).
(35) Ghazlan, S.A.S.; Abdelhamid, I.A.; Gaber, H.M.; Elnagdi, M.H.: *J. Heterocyclic Chem.*, **42**, 1185-1189 (2005).
(36) Heinisch, G.; Frank, H.: «Pharmacologically Active Pyridazine Derivatives, in: Progress in Medicinal Chemistry» (Eds.: Ellis, G. P.; Luscombe, D. K.), Elsevier, Amsterdam, Part 1, Vol. 27, pp. 1-49 (1990) and *ibid.* (Eds.: Ellis, G. P.; West, G. B.), Elsevier, Amsterdam, Part 2, Vol. 29, pp. 141-183 (1992).

-
- ⁽³⁷⁾ . Coates, W.J.: «Pyridazines and their Benzo Derivatives», in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Pergamon, London, Vol. 6, pp. 87-89 (1996).
- ⁽³⁸⁾ . Melikian, A.; Schlewer, G.; Chambon, J.P.; Wermuth; C.G.: *J. Med. Chem.*, **35**, 4092-4097 (1992).
- ⁽³⁹⁾ . Dewar, M.J.S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902-3909 (1985).
- ⁽⁴⁰⁾ . Dewar, M.J.S.; Yuan, Y.C.: *Inorg. Chem.*, **29**, 3881-3890 (1990).
- ⁽⁴¹⁾ . El Hassan, M.E.; Calladine, C.R.: *Philos. Trans. R. Soc. London*, **355**, 43-100 (1997).
- ⁽⁴²⁾ . Hunter, C.A.; Lu, X.J.: *J. Mol. Biol.*, **265**, 603-619 (1997).
- ⁽⁴³⁾ . Holst, M.J.; Saied, F.: *J. Comput. Chem.*, **16**, 337-364 (1995).
- ⁽⁴⁴⁾ . Schmidt, M.W.; Baldrige, K.K.; Boatz, J.A.; Elbert, S.T.; Gordon, M.S.; Jensen, J.H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K.A.; Su, S. *et al.*: *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347-1363 (1993).
- ⁽⁴⁵⁾ . Roux, B.; Simonson, T.: *Biophys. Chem.*, **78**, 1-20 (1999).
- ⁽⁴⁶⁾ . Baker, N.A.; Sept, D.; Joseph, S.; Holst, M.J.; McCammon, J.A.: *PNAS*, **98**, 10037-10041 (2001).
- ⁽⁴⁷⁾ . Gilson, M.K.; Honig, B.: *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, **4**, 7-18 (1988).

INFORMACIÓN GENERAL

INFORMACIÓN DE CURSOS, CONGRESOS, SIMPOSIUMS

MEDIO AMBIENTE

CONAMA Cumbre del Desarrollo Sostenible Organizado por la Fundación CONAMA

Del 1 al 15 de diciembre de 2008, Madrid-España.

En continua evolución, CONAMA, cada edición consolida su convocatoria incorporando nuevas propuestas. Internacionalización, el aula para la reflexión, informe de referencia sobre un tema clave, y un espacio destacado las ONG serán las principales novedades de la convocatoria de 2008.

Información: www.conama9.org

QUÍMICA

ACHEMA 2009

Del 11 al 15 de mayo de 2009, Frankfurt.

ACHEMA es el Congreso-Exhibición Internacional sobre Ingeniería Química, Protección del Medio Ambiente y Biotecnología en el que está sujeto el mundo de los procesos químicos industriales.

Información: <http://www.dechema.de>

BIOTECNOLOGIA

BIOTECHNICA

Del 7 al 9 de octubre de 2008, Hannover (Alemania).

BIOTECHNICA es considerado como el principal acontecimiento del año para la industria biotecnológica europea, que abarca todos los sectores de la biotecnología en profundidad: *Básicos de la investigación en biotecnología, el equipo, la bioinformática y servicios a los cinco ámbitos principales de aplicación - La industria farmacéutica y la medicina, la industria, la nutrición, La agricultura y el medio ambiente.* BIOTECHNICA es mucho más que una feria comercial y de exposición.

Con sus muchas convenciones y eventos especializados que ofrece a expositores y visitantes es una plataforma central para la transferencia de conocimientos.

Información: biotechnica@messe.de
www.biotechnica.de

SECTORIALES

MATELEC

Salón Internacional de Material Eléctrico y Electrónico

Del 28 de Octubre al 1 de Noviembre de 2008, Madrid - España.

Sectores:

- Energía Eléctrica
- Tecnología de la Instalación Eléctrica
- Iluminación y Alumbrado
- Inter y Telecomunicación
- Electrónica y Equipamiento Industrial
- Salón de la Subcontratación

Información:

<http://www.ifema.es/ferias/matelec/default.html>

FISITA 2008

Del 14 al 19 de septiembre de 2008, Munich - Germany.

World Automotive Congreso El Futuro del automóvil y la movilidad

Desde su lanzamiento en 1947, el Congreso Mundial de Automoción FISITA ha traído Ingenieros de todo el mundo con espíritu de cooperación para crear métodos seguros y asequibles a fin de hacer sostenible la movilidad. FISITA 2008 contará con presentaciones de los principales ingenieros, científicos y especialistas interesados en todos los aspectos de la investigación, diseño, desarrollo la producción de vehículos y sus sistemas. Juntos explorarán la futura dirección de la industria mundial en áreas clave incluyendo combustibles alternativos, la dinámica del vehículo, sistemas de seguridad, electrónica, fabricación etc.

Información: www.fisita2008.com

NOVEDADES TECNICAS

NOVEDAD DE AIR LIQUID

Nuevos avances en la reducción de emisiones de CO₂ gracias a la oxicomustión

AIR LIQUIDE forma parte de numerosos proyectos de investigación a gran escala en Europa y Norteamérica. La empresa prueba métodos que emplean oxígeno (denominados "oxicombustión") con el fin de reducir las emisiones de CO₂ de la industria. Algunos de estos proyectos están probando tecnologías que permiten capturar el CO₂ de los humos generados durante la combustión.

La oxicomustión es una solución prometedora para reducir las emisiones de CO₂ ligadas a las actividades industriales tradicionales como las centrales eléctricas de carbón, los altos hornos o las cementeras. Utilizar oxígeno en lugar de aire para la combustión de carbón o de otros combustibles, permite obtener emisiones con contenido de CO₂ relativamente puro, que puede ser capturado, almacenado o bien utilizado directamente (por ejemplo para la recuperación asistida de petróleo). AIR LIQUIDE suministra el oxígeno y su experiencia en la ingeniería y la combustión, así como los equipos para la utilización segura y eficaz del oxígeno durante las pruebas.

AIR LIQUIDE ESPAÑA PRESENTA EN EL SALÓN INTERNACIONAL DE ENERGÍA Y MEDIO AMBIENTE GENERA 2008 SUS ÚLTIMAS NOVEDADES

AIR LIQUIDE ESPAÑA presenta sus últimos proyectos en el desarrollo de instalaciones de hidrógeno relacionadas con pilas de combustible. En esta ocasión, AIR LIQUIDE mostró sus últimos avances, entre los que destacan tres proyectos:

Hydrogen Cylinder Dispenser: se trata de la primera máquina dispensadora automática de botellas de hidrógeno de 3 litros de alta presión. Su finalidad será abastecer de botellas de combustible a vehículos movidos con pila de combustible de hidrógeno, como ciclomotores, triciclos de carga, o sillas de ruedas. Este desarrollo, único en el mundo, se enmarca dentro del proyecto europeo Hychain, que en España verá la luz en Soria.

Hydrogen on-board system and Refueling Station for Fuel Cell Airplane: este proyecto, desarrollado conjuntamente con BOEING, consiste en el diseño y realización del siste-

ma de suministro de hidrógeno a bordo para una aeronave pilotada que funciona con pila de combustible, así como de la estación de llenado para su abastecimiento.

Kit microrredes-SP3: este proyecto tiene como misión el suministro de electricidad a un entorno rural o redes aisladas a partir de energías renovables y un generador diesel. Ésta es una iniciativa única y constituye una plataforma puntera de desarrollo de células de micro generación y generación distribuida.

AIR LIQUIDE, como miembro de la Asociación Española del Hidrógeno, apoya el desarrollo de las tecnologías energéticas del hidrógeno y pilas de combustible. Actividades de difusión, como GENERA, son claves para la consecución de dicho objetivo. Por este motivo, AIR LIQUIDE participa como patrocinador del Stand de la Asociación desde 2003.

Información: www.airliquide.com

ACTIVES AMPLÍA SU GAMA PRINT APPLY Y APLICADORAS

ACTIVE ha ampliado su línea de impresoras-aplicadoras. Poder colocar etiquetas en movimiento o en palets a 3 caras, ya no es un problema para la nueva Label Box de Active, pero... ¿y si alguno de los códigos impresos no es legible?. No hay problema, la label-box comprueba el código de barras y no fuera legible, imprime otra etiqueta y la coloca sobre la anterior comprobando su correcta lectura, lo que permite aumentar la efectividad en la aplicación de etiquetas a velocidades de hasta un máximo de 80 etiquetas por minuto, ofreciendo también la posibilidad de aplicación y grabación de tags RFID, además de las tradicionales etiquetas EAN128.

Información: www.actives.net

NOVEDAD DE ABLYNX Resultados positivos de la fase I de su anti--0081

ABLYNX pionero en el descubrimiento y el desarrollo de Nanobodies[®], una nueva clase de anticuerpos, medicamentos derivados de Proteínas, informó la final de los resultados positivos de un estudio de Fase I de su programa de desarrollo de ALX-0081. Los resultados de la doble prueba, controlados con placebo en el estudio 40 Varones voluntarios sanos muestran que ALX-0081, un anti-trombóticos terapéutico, fue seguro y bien tolerado en todas las dosis probadas, sin limitación de la toxicidad de dosis o adversos graves.

ALX-0081, generados por de ABLYNX es un descubrimiento en la orientación terapéutica para reducir el riesgo de trombosis en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP).

Información: www.ablynx.com

CARBUIROS METÁLICOS PRESENTA SUS NOVEDADES DE SOLDADURA Y CORTE EN LA BIENAL DE BILBAO

Carbueros Metálicos, Grupo AIR PRODUCTS, presentó en la Bienal de Bilbao sus aplicaciones para los profesionales de la soldadura y el corte. Durante la feria, se expuso la botella Integra[®], las nuevas botellas de oxiacetileno Integra[®], la gama de gases Maxx[®] y el servicio CryoEase[®]. vivo.

Integra[®]

La botella Integra[®] tiene un reducido tamaño y peso que hace que el riesgo de caída sea menor a la vez que facilita el manejo y transporte. Esta botella cuenta con un regulador integrado que controla la salida de gas a 4 bar. El control de la presión ayuda a mejorar la seguridad, además, al estar este regulador controlado y mantenido por CARBUROS METÁLICOS, el cliente no se tiene que preocupar por su mantenimiento, lo que repercute de forma directa en el ahorro de tiempo y dinero.

Asimismo, la botella Integra[®] incorpora una conexión rápida de salida de gas que facilita la conexión a la máquina de soldar.

Dentro de las botellas Integra[®], las botellas de oxiacetileno Integra[®] se ha diseñado para que las tareas de soldadura y corte sean más seguras y fáciles de usar.

Para aumentar la seguridad, estas botellas vienen con una válvula antirretorno que forma parte del conector rápido y que impide que una llama pueda llegar a las botellas

Gases Maxx[®]

La gama de gases Maxx[®] está pensada para mejorar la seguridad de la soldadura, del entorno de trabajo, aumentar la productividad y producir menores rechazos.

Los gases Maxx[®] incluye el gas protector Ferromaxx[®], para la soldadura del acero al carbono.

CryoEase[®]

El servicio CryoEase[®] es el nuevo sistema de CARBUROS METÁLICOS para la entrega de gases. Este servicio proporciona un depósito compacto para el almacenamiento de gas en planta. El depósito se reabastece automáticamente con un camión cisterna pequeño cuando el nivel de gas en el depósito baja hasta un nivel preestablecido.

El sistema CryoEase[®] se adapta a las necesidades de cada empresa proporcionando un suministro de gas continuo a la presión adecuada. La colocación del depósito hace posible que el espacio destinado al almacenamiento de gases sea menor, además de evitar el riesgo de contaminación cruzada. El depósito también elimina la necesidad de cambiar y manipular las botellas por lo que se aumenta la seguridad.

CARBUIROS METÁLICOS PRESENTA EN SMAGUA SUS NOVEDADES PARA EL TRATAMIENTO DE AGUAS RESIDUALES

El tratamiento de aguas residuales es de una especial importancia para el control, almacenaje y depuración de los vertidos contaminantes o tóxicos que producen los procesos industriales.

Para dar solución a esta problemática, CARBUROS METÁLICOS ha ampliado su gama de equipos OXY-DEP VSA[®] para el tratamiento de aguas por generación de oxígeno en planta y disolución en los efluentes. Hasta ahora, CARBUROS METÁLICOS ofrecía una tecnología con capacidades de 150 y 500 l/min que permitía tratar respectivamente 250 y 900 kg/día DQO (Demanda Química de Oxígeno). El nuevo generador V2500, del que podrá obtener información detallada durante la feria, cuenta con un mezclador que mejora de forma considerable la disolución de oxígeno, es capaz de producir 5 toneladas/día de oxígeno en planta. Esto supone un incremento de cinco veces la capacidad de tratamiento (DQO) respecto al resto de sistemas. Asimismo, este nuevo generador mejora el consumo energético con una alta eficacia de vatios-hora.

Información: www.airproducts.com / www.carbueros.com

NOTICIAS DE EMPRESA

DUPONT ELEVARÁ EL PRECIO DE LA FIBRA DE PROTECCIÓN NOMEMX® EN EUROPA

DUPONT ha anunciado un aumento del 3% en el precio de la fibra de marca Dupont™ NOMEMX®, que se usa en ropa de protección para ayudar a prevenir quemaduras en un amplio abanico de aplicaciones en industria, servicios de emergencia y ejército.

Este aumento de precio, que será efectivo a partir del 1 de enero de 2008, responde al plan de DUPONT de llevar a cabo significativas inversiones en 2008 para aumentar la capacidad de producción de la planta de Asturias, donde se fabrica la fibra aramida de DuPont™ NOMEMX®, así como a la previamente anunciada expansión por un valor de 500 millones de dólares de la capacidad de la fibra de marca DuPont™ KEVLAR®, una fibra para-aramida sintética asociada que se usa como elemento de refuerzo de muchos materiales protectores hechos de NOMEMX®.

DUPONT LOGRA LA PROTECCIÓN DE SU PATENTE Y MARCA

DUPONT, ha logrado un éxito importante. La Oficina Europea de Patentes (EPO) ha confirmado en julio de 2007 y tras un procedimiento de oposición una patente europea presentada por DUPONT en 1999 relativa a sustratos recubiertos resistentes a la abrasión. La patente EP 1 016 466 - B2, que fue concedida originalmente el 22 de mayo de 2002, relacionada con los sustratos, tales como utensilios de cocina, los cuales fueron tratados con una tecnología de sistema de recubrimiento comercializados bajo las marcas DuPont™ Teflon® Platinum y Teflon® Select.

Información: www.dpp-europe.com

CARBUROS METÁLICOS PRESENTA EN FERVINO SUS APLICACIONES PARA LA INDUSTRIA VITIVINÍCOLA

CARBUROS suministra a los profesionales del sector los gases y equipos necesarios durante el proceso de elaboración y conservación del vino.

La compañía ofrece un servicio integral que contempla todos los aspectos relacionados con las aplicaciones enológicas de los gases y equipos.

CARBUROS METÁLICOS, compañía líder del sector gasista en España, ofrece servicios integrales para todos los aspectos relacionados con las aplicaciones enológicas de gases y equipos que van desde el proceso de conservación en la recogida de la uva a la elaboración y conservación del vino. Durante estos procesos se utilizan gases como el anhídrido sulfuroso, anhídrido carbónico, nitrógeno, oxígeno, gases de laboratorio y refrigerantes.

Diferentes aplicaciones de los gases

Dentro de los diferentes gases que se pueden emplear en la industria vitivinícola, el anhídrido sulfuroso (SO₂) se utiliza para la protección frente a oxidaciones, bacterias y

levaduras, además de ser un poderoso disolvente y facilitar el control de la fermentación. Por su parte, el anhídrido carbónico se emplea en la refrigeración de la vendimia (en forma de hielo seco), en la maceración carbónica y en la gasificación del vino.

El nitrógeno es útil para evitar las oxidaciones, la inhibición del desarrollo de microorganismos durante el almacenaje, la inertización de depósitos y botellas, la contrapresión durante los trasiegos y la desoxigenación de vinos. Finalmente, el oxígeno es empleado en la microoxigenación y en la depuración de aguas residuales.

Información: www.carburos.com

CRISTINA NARBONA ENTREGA LOS PREMIOS DEL «I CONCURSO DE PROYECTOS PARA EL INCREMENTO DE LA BIODIVERSIDAD»

El Ministerio de Medio Ambiente, la Fundación Biodiversidad y la Federación Española de Municipios y Provincias (FEMP) promueven esta iniciativa a través de la cual se premian los mejores proyectos propuestos para armonizar las políticas de sostenibilidad y conservación encaminadas a aumentar la biodiversidad.

Los Ayuntamientos de Jaén, Vilvestre (Salamanca) y Vitoria-Gasteiz y las Diputaciones de Jaén y Palencia, obtienen los máximos galardones.

Este certamen tiene por objeto financiar los mejores proyectos propuestos para armonizar las políticas de conservación y sostenibilidad encaminadas a incrementar la biodiversidad. En particular lo que se pretende es incentivar la conservación de la biodiversidad en zonas rurales. Este concurso, de periodicidad anual, se dirige a Ayuntamientos, Diputaciones, Cabildos y Consejos Insulares pertenecientes a la FEMP y que sean miembros de la Red de Gobiernos Locales + Biodiversidad 2010. Esta Red, que es una Sección de la FEMP, está encaminada a la promoción de políticas locales para la conservación y uso sostenible de los recursos naturales, la conservación del patrimonio natural y el fomento del desarrollo rural con criterios de sostenibilidad. Las instituciones interesadas han presentado aquellos proyectos que se estén realizando en su territorio, dirigidos a aumentar la diversidad biológica.

La Diputación de Barcelona ha recibido también este reconocimiento, dentro de la categoría B, por el proyecto «Gestión de hábitats en las áreas de caza del águila perdicera en el Parque del Garraf: recuperación de cultivos, pastos, puntos de agua, espacios abiertos y mejora silvícola».

Información: www.fundacion-biodiversidad.es

BUENAS PRÁCTICAS EUROPEAS PARA CONTRIBUIR A LA REDUCCIÓN DE LAS ENFERMEDADES PROFESIONALES DE MILLONES DE TRABAJADORES

Nueve organizaciones han sido premiadas con un Galardón europeo a las buenas prácticas por haber contribuido a la

prevención de los trastornos musculoesqueléticos (TME), el tipo más común de enfermedad laboral en Europa. En la UE, el 25 % de los trabajadores sufre dolor de espalda y el 23 % afirma padecer dolores musculares. La lista de ganadores se publicó durante el acto de clausura de la campaña «Aligera la carga» organizada por la Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo (EU-OSHA). La Agencia presentó asimismo un nuevo informe en el que se exponen las conclusiones científicas más recientes sobre este tema.

Los trastornos musculoesqueléticos son la enfermedad laboral número uno en Europa, afectan a millones de trabajadores y representan unos costes para la economía de hasta el 1,6 % del PIB. No podemos seguir permitiéndonos este desperdicio del potencial de Europa y hemos de «aligerar la carga» que soportan todos los trabajadores que padecen TME,» declara Vladimír Ťipidla, Comisario Europeo de Empleo, Asuntos Sociales e Igualdad de Oportunidades: «Esta campaña ha contribuido a fomentar la sensibilización respecto a este enorme problema y las buenas prácticas nos ayudarán a evitar sufrimientos en el futuro.»

La campaña «Aligera la carga» se fijó el objetivo de fomentar un enfoque integral para afrontar los TME al mismo tiempo que se presta ayuda a los trabajadores afectados para que puedan seguir trabajando. La campaña complementa asimismo la nueva Estrategia comunitaria de salud y seguridad en el trabajo (2007-2012), que se centra en los problemas de salud vinculados al trabajo y pretende reducir en una cuarta parte los accidentes laborales en toda la UE. Los galardones fueron a parar, entre otros, a proyectos encaminados a

- eliminar los TME provocados por la manipulación de palés de madera pesados;
- diseñar con principios ergonómicos un puesto de costura;
- introducir en un invernadero un sistema de desplazamiento de cargas que reduce su manipulación manual.

Información: information@osha.europa.eu

ASEPAL: NUEVAS LÍNEAS ESTRATÉGICAS Y EL MAYOR INCREMENTO EN SOCIOS

Asamblea General Ordinaria

El día 1 de febrero se celebró la Asamblea General Ordinaria 2008 de ASEPAL, en la que se aprobó el mayor incremento de la historia de la Asociación en un ejercicio, con diez empresas nuevas, lo que representa más de un 15% frente al año anterior.

Marcus Kallenbach, presidente de la asociación, quiso marcar las líneas de actuación que se plantea para la consecución de objetivos que –entre otros– abordarán:

- *Creación de mayor valor añadido para los socios, vía servicios prestados por ASEPAL.*
- *Mejorar el acceso a mercados exteriores, en la línea a emprendida en cooperación con el ICEX.*
- *Elaborar e impartir cursos sobre EPI en colaboración con otras asociaciones europeas.*
- *Reforzar la imagen de la Asociación y su papel de interlocutor con otros actores del sector de seguridad y prevención, adquiriendo un papel "ejecutivo" y proactivo para la mejora de la seguridad en los puestos de trabajo.*

El Presidente de ASEPAL destacó, sobre este último punto, la necesidad de ejercer presión y crear alianzas para disminuir la siniestralidad laboral - "por no hablar de las enfermedades", matizó Kallenbach. Afirmó que la mayor fuerza a nivel europeo dará también a la Asociación más capacidad de negociación y de coordinación en España.

Información: www.asepal.es

LANXESS ABRE NUEVA SEDE PARA EUROPA CENTRAL Y DEL ESTE EN BRATISLAVA

El grupo de especialidades químicas LANXESS AG responde a la creciente demanda en Europa Central y del Este con la apertura oficial de la sede de su nueva compañía de distribución LANXESS Central Eastern Europe s.r.o en Bratislava, capital de Eslovaquia. LANXESS controlará todas sus actividades en Polonia, Eslovaquia, República Checa y Hungría desde estas instalaciones. Además, tiene oficinas en Varsovia, Polonia, y Budapest, Hungría.

En 2006 la compañía alcanzó 130 millones de euros en ventas en los cuatro países. Polonia contó con la mayor parte con el 41 por ciento, seguido de República Checa (31 por ciento), Hungría (15 por ciento) y Eslovaquia (13 por ciento). En los primeros nueve meses del año pasado, LANXESS registró un crecimiento total de ventas en estos países del 4 por ciento comparado con el mismo periodo en el año anterior.

Demanda particularmente fuerte para caucho de uso especial y plásticos de alta tecnología

Las 13 unidades de negocio de LANXESS son activas en los cuatro países. Una de las áreas clave de operación son los cauchos de alto rendimiento y químicos. Los consumidores son principalmente fabricantes de neumáticos nacionales e internacionales, los cuales cada vez más están expandiendo sus capacidades de producción a Europa Central y del Este.

Otra de las piedras angulares de las operaciones de la compañía es la producción de plásticos de alta tecnología. Alrededor de la mitad de las ventas de estos productos en los cuatro productos son generados por clientes de la industria del automóvil.

Por otro lado, hay también una fuerte demanda en Europa Central y del Este de pigmentos inorgánicos de LANXESS. Son usados, sobre todo, en la industria de la construcción para pigmentar cemento, material de pavimentación y tejas.

Información: www.lanxess.com

NOTICIA DE DOW

DOW biocidas, unida a Dow Chemical Company ha adquirido la molécula el 3-iodo-2-propynyl butyl carbonato (IPBC) comercializada y registrada por SOSTRAM CORPORATION con la marca Protram®. La adquisición permitirá a DOW Biocidas acelerar el crecimiento y la expansión geográfica de la molécula IPBC a servir a los clientes como protección de pinturas, revestimientos, madera, metalurgia y fluidos, y en las industrias de materiales de construcción.

Información: lfalp@dow.com

DYNASOL RECIBE LA VISITA DE UN RECONOCIDO ASTRONAUTA DE LA NASA EN SU PLANTA DE ALTAMIRA, MÉXICO

DYNASOL, empresa participada por REPSOL, fabrica el polímero Solprene 1205® que ayuda a garantizar el éxito y la seguridad en los lanzamientos.

Los productos de REPSOL se utilizan en la fabricación de lanzaderas espaciales de la NASA.

Ejecutivos de la empresa DYNASOL recibieron el pasado día 22 de febrero en la planta de Altamira, México, la visita del Ingeniero José M. Hernández, astronauta del Centro Espacial Johnson en Houston (Texas) y de representantes de la empresa ATK Launch Systems, cliente de DYNASOL, fabricante de componentes y materiales para sistemas de lanzamiento del Programa Espacial estadounidense. Durante la visita DYNASOL explicó que uno de sus productos, el polímero Solprene® 1205, forma par-

te importante del proceso de fabricación del sistema de transbordadores espaciales de la NASA, en su fase de despegue y puesta en órbita en el espacio.

El polímero Solprene® 1205 de DYNASOL es uno de los seis materiales usados en la formulación del adhesivo PSA (Pressure Sensitive Adhesives), un componente esencial en la operación del cohete propulsor del transbordador espacial más grande que jamás haya volado y el primero diseñado para ser reutilizado, el denominado **Motor de Cohete Sólido Reutilizable** (conocido por sus siglas en inglés RSRM). Dicho adhesivo se utiliza en las juntas del cohete propulsor (en la boquilla y en el sistema de ignición), lo que ayuda a mantener la presión de contacto de las juntas durante la presurización inicial y el lanzamiento.

Información: www.dynasolelastomers.com

AFINIDAD

REVISTA DE QUÍMICA TEÓRICA Y APLICADA
EDITADA POR LA ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUÍMICO DE SARRIÁ

Í N D I C E

Año 2007

Tomo LXIV

Números 527-532

AUTORES (por orden alfabético)

	pág.		pág.
Abdel El-Gammal, M.	71-76	Bartak, P.	505-509
Abdelkhalek, M.I.	71-76	Bataller Venta, M.O.	510-516
Abellà, J.	429-433	Bayarri, B.	171-176
Abugoch, L.	723-729	Bello, P.M ^a	495-504
Agulló, M.	404-414	Beltrán, O.	38-40
Agut, M.	390-396	Bengoechea, C.	696-704
Alañon, P.	182-188	Biel, C.	237-241
Alfaro, A.	486-494	Boix, J.	102
Alibés, R.	189-197	Bonilla Petriciolet, A.	529-534
Alivert González, A.	216-224	Bordas, E.	154-162
Almeida, A.	605-611	Borrell, J.I.	329-345
Alvarado, J. de D.	605-611	Borrell, J.I.	324-328
Álvarez Álvarez, C.	510-516	Borrós, S.	404-414
Alvarez, A.A.	538-542	Bravo Rodríguez, V.	709-717
Álvarez-Larena, A.	278-283	Briansó, J.L.	278-283
Alvarez-Larena, A.M ^a	456-463	Brosa Ballesteros, C.	108-146
Amaral Sobral, P.J. do	605-611	Brosa, C.	105
Ameta, S.C.	730-733	Brosa C.	303-323
Ametlló, A.	207-215	Brosa, C.	216-224
Amezaga, J.	177-181	Buira, I.	324-328
Andreu, F.	681-687	Caballol Lorenzo, R.	154-162
Angulo, V.	574-580	Cabré, R.	442-449
Arancibia, M.	605-611	Cabrero, J.	154-162
Arsequell Ruiz, G.	225-230	Calvet, M ^a C.	167-170
Artús, J.J.	102	Camprubi, A.	167-170
Autino, J.C.	535-537	Canals, F.	216-224
Babot, Z.	372-377	Canela Garayola, R.	203-206
Balcells, M.	203-206	Cankar, P.	505-509
Balfagón Costa, A.	364-371	Cano, M.	415-419
Balfagón Costa, A.	15-21	Cañavate, F.	681-687
Balfagón, A.	450-455	Cañigueral, N.	22-24
Balfagón, A.	442-449	Cañizares, P.	671-680
Bao, M.V.	48-53	Cañizares, P.	663-670
Barahona, F.J.	688-695	Cañizo, A.I.	538-542
Barajas, L.B.	523-528	Capdevila, E.	303-323
Barberá, E.	384-389	Capparelli, M.V.	278-283
Barberà, L.	22-24	Carballa, M.	589-595
Baronetti, G.T.	535-537	Carbó-Dorca i Carré, R.	147-153
Barros, M.C.	495-504	Carrasco, F.	688-695

	pág.		pág.
Carrillo, F.	681-687	García Carrillo, A.	456-463
Carvajal-Vallejos, P.K.	384-389	García López, A.I.	709-717
Carvalho, R. A. de	605-611	García, D.A.	372-377
Casares, J.J.	495-504	García, M.M.	486-494
Castro, A.	723-729	García, M.T.	163-166
Cisteró Bahima, J.	456-463	García, V.	623-631
Claramunt, R.M.	265-277	García-Gómez, J.	671-680
Coll Toledano, J.	242-250	García-Gómez, J.	663-670
Colom, X	681-687	Garrote, G.	486-494
Colominas, S.	429-433	Gasull Cánovas, X.	364-371
Colprim, J.	378-383	Genescá, J.	434-441
Contrera, R.C.	612-622	Gibert, C.	182-188
Cordobés, F.	696-704	Gilardo Gutiérrez, L.	517-522
Corominas Vila, E.	556-558	Giménez, J.	171-176
Cortés, C.A.	207-215	Gimeno, M.	415-419
Cuadros, J.	450-455	Giraldo-Gutiérrez, L.	623-631
Cuadros, J.	442-449	Gironés, J.	22-24
Cuevas Aranda, M.	709-717	Gómez-Díaz, D.	705-708
De la Torre, M ^ª J.	479-485	González, M.	324-328
Díaz, M.J.	486-494	González, O.	171-176
Díaz Ferrero, J.	7-14	Graaf, C. de	154-162
Elguero, J.	265-277	Gracia Villar, S.	456-463
Eras, J.	203-206	Granell, J.	225-230
Esplugas Vidal, S.	171-176	Guerrero, A.	696-704
Estaún Morell, V.	167-170	Guglietta, A.	324-328
Estay-Niculcar, C.	456-463	Hasanen, J.A.	638-648
Eyler, G.N.	538-542	Hasanen, J.A.	60-70
Falcó, J.L.	324-328	Hernández Castro, C.	510-516
Farran, J.	278-283	Hernández, J.	434-441
Feijoo, G.	561-573	Herralda, F. de	237-241
Fernández Arteaga, A.	709-717	Herrera López, D.	41-47
Fernández García, L.A.	510-516	Horna, D.	404-414
Fernández, J.M.	589-595	Hunter, R.	231-236
Fernandez-Ros, J.	456-463	Ibrahim, H.K.	638-648
Fernández-Ruano, L.	390-396	Ibrahim, H.K.	60-70
Ferrer, I.	207-215	llaró, M.	225-230
Flotats, X.	378-383	Irrure Pérez, J.	207-215
Font Cierco, J.	189-197	Jiménez Alcaide, L.	574-580
Foresti, E.	612-622	Jiménez, L.	479-485
Gallego Rincón, C.D.	623-631	Jurado Alameda, E.	709-717
García Bethencourt, R.	596-604	Lacorte, T.	688-695

	pág.		pág.
Lappa, R.K.	612-622	Núñez, M ^a J.	718-722
Larrainn, M.A.	723-729	Omil, F.	589-595
Leal, M.	38-40	Omram, A.	54-59
Lema, J.M.	589-595	Orellana Moraleda, G.	257-264
Lema, J.M.	561-573	Ortega Rodríguez, M.	709-717
León de Pinto, G.	38-40	Osuna, J.G.A.	523-528
Ligero, J.J.P.	48-53	Pagès, P.	688-695
Linares-Pastén, J.A.	356-363	Palomares, A.E.	581-588
Lobato, J.	671-680	Palomer, A.	324-328
Lobato, J.	663-670	Parladé, X.	167-170
López Cancio, J.A.	596-604	Pera, J.	167-170
López Díaz, C.	561-573	Peracaula, R.	346-355
López Marco, A.M.	510-516	Pérez, A.	574-580
López, F.	486-494	Pérez, C.M ^a B.	523-528
Magrí, A.	378-383	Pérez, I.	479-485
Malet, C.	216-224	Pimenta, M.T.B.	22-24
Malgorzata, R.	198-202	Piniella Febrer, J.F.	278-283
Malon, M.	505-509	Piqué, M.	324-328
Marsal, A.	163-166	Planas, A.	105
Martínez de la Cuesta, P.J.	31-37	Planas, A.	356-363
Martínez, A.L.	523-528	Planas, A.	384-389
Mehta, S.	730-733	Plasencia, G.	324-328
Méndez, E.	324-328	Poggi Varaldo, H.M.	41-47
Menéndez, J.A.	22-24	Pons, A.	390-396
Mohamed, E.	231-236	Príncipeo, M.	324-328
Molins, J.J.	450-455	Punjabi, P.B.	730-733
Molins, J.J.	442-449	Puppo, M.C.	696-704
Molist, M.	303-323	Quinta Barbosa, A. M.	605-611
Montañés Sanjuan, T.	581-588	Quintero-Guzman, M.W.	623-631
Monterrey-Quintero, E.S.	605-611	Quitral, V.	723-729
Moral, A.	574-580	Rabal, O.	329-345
Morató, A.	324-328	Ramos, E.	479-485
Moreira, M.T.	561-573	Ratusznei, M.S.	612-622
Moreno Piraján, J.C.	517-522	Reguero, M.	154-162
Moreno-Pirajan, J.C.	623-631	Reyes Requena, A.	709-717
Moyano Baldoire, A.	198-202	Ribó Arboledas, J.	182-188
Muñoz, A.	434-441	Ribosa Fornovi, I.	163-166
Mutjé Pujol, P.	22-24	Riva, M.C.	182-188
Navarro, M.	171-176	Rodrigo, M.A.	671-680
Navaza, J.M.	705-708	Rodrigo, M.A.	663-670
Nieto-Galán, A.	297-302	Rodrigues, J.A.D.	612-622

	pág.		pág.
Rodríguez Couto, S.	25-30	Sineiro, J.	718-722
Rodríguez, J.A.	612-622	Slouka, J.	505-509
Rodríguez-Santamarta, C.	397-403	Sole-Mauri, F.	378-383
Rojanos Ramos, S.	31-37	Soni, M.D.	730-733
Romanelli, G.P.	535-537	Suñol, C.	372-377
Romero-Girón, E.	671-680	Teixidó, J.	329-345
Romero-Girón, E.	663-670	Teixidó, J.	324-328
Roncero, B.M.	420-428	Terencio, J.	324-328
Rus Martínez, E.	31-37	Testar Sevilla, G.	15-21
Sabaté, L.G.	450-455	Thomas, H.J.	535-537
Sáez, C.	671-680	Tomás, X.	390-396
Sáez, C.	663-670	Tomàs, X.	442-449
Shaffner, K.	103-104	Torres, M.T.	495-504
Sala, S.	415-419	Trofimenko, S.	265-277
Sancheti, A.	730-733	Tulleuda Martínez, A.	364-371
Sánchez de Rojas, D.B.	660-662	Turon, X.	22-24
Sánchez de Rojas, D.B.	559-560	Vale, C.	372-377
Sánchez de Rojas, D.B.	476-478	Valencia, G.	225-230
Sánchez de Rojas, D.B.	293-296	Valiño, S.	495-504
Sánchez de Rojas, D.B.	106-107	Van Damme, S.	147-153
Sánchez de Rojas, D.B.	4-6	Vardia, J.	730-733
Sánchez, M.	718-722	Vázquez-Orgeira, L.	705-708
Sánchez, X.	237-241	Veciana, J.	415-419
Sánchez-Leal, J.	163-166	Vega Martín, A. de	48-53
Sanjurjo, B.	705-708	Ventosa, N.	415-419
Sanromán Braga, M ^a A.	25-30	Vera Castellano, A.	596-604
Santa María Gutiérrez, M ^a D.	265-277	Verdaguer, A.	429-433
Santana Aleman, P.	596-604	Vicaria Rivillas, J.M.	709-717
Santana Martín, S.	596-604	Victori, L.	429-433
Sathicq, A.G.	535-537	Vidal, T.	420-428
Savage, A.G.	523-528	Vilaplana-Polo, M.	303-323
Savé Montserrat, R.	237-241	Vilaseca, F.	22-24
Semino, C.E.	404-414	Vinagre, J.	723-729
Sereno, A.	605-611	Youssef, A.S.A.	632-637
Serrano, L.	574-580	Zaiat, M.	612-622
Shehata, A.K.	71-76	Zamora, I.	324-328

MATERIAS (por orden alfabético)

	pág.		pág.
11 α -hidroxibrassinosteroides	216-224	Alginato cálcico	384-389
¹ H, ¹³ C, ¹⁵ N RMN	265-277	Alodinia	364-371
2,3,5,6-tetrafenilpirazina	638-648	Alquilpoliglucósidos	709-717
24,25-Didehidroprecysterona	242-250	Alquinos	198-202
24-Hidroxicyasterona	242-250	Análisis de agua	257-264
2-oxobut-3-enonitrilo	632-637	Antígeno Prostático Específico	346-355
3,4-dihidro-2-piridonas	207-215	Antioxidantes polifenólicos	486-494
3,4-Dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-onas	730-733	Aplicaciones en agricultura	303-323
3-oxobutanoato de etilo	505-509	Aprendizaje cooperativo	456-463
5-arilmetilen-1,3-tiazolidin-2,4-dionas	632-637	Arquitectura	397-403
<i>Ab initio</i>	154-162	ASBR	612-622
Abacá	479-485	Autorización Ambiental Integrada (AAI)	495-504
Absorción	705-708	Bacteria luminiscente	182-188
Acero API X70	434-441	Bagazo de uva	718-722
Acetilcolinesterasa	257-264	Balsas de aireamiento	71-76
Acido fórmico	48-53	Barreras reactivas permeables	671-680
Ácido glicirrético	108-146	Benzofenona-3	251-256
Ácido glicirrético	278-283	Bioalcohol	574-580
Ácido oxálico	420-428	Biodegradabilidad	404-414
Acoplamiento de intercambio magnético	154-162	Bioelastómeros	404-414
Acoplamiento de Sonogashira	231-236	Biopolímero de base almidón	22-24
Acrílicos	397-403	Biopolímero reforzado	22-24
Actividad brassinoesteroide	216-224	Bioproceso	203-206
Actividad enzimática	356-363	Biosensor	257-264
Actividad farmacológica	372-377	Biotecnología	203-206
Actividad superficial	163-166	Bismuto	429-433
Adición bisulfítica	523-528	Blancura	479-485
Aditivo	420-428	Blanqueo	420-428
Adsorción	623-631	Blanqueo	479-485
Adsorción de Pb ²⁺	517-522	<i>Brachydanio rerio</i>	182-188
Aerosol	596-604	Brasinoesteroides	303-323
Aguas residuales	589-595	Butilmetoxidibenzoilmetano	251-256
Aguas residuales de curtido de piel	182-188	Campos de interacción molecular	303-323
Aguas residuales	171-176	Canales de potasio con dos dominios de poro	364-371
<i>Ajuga iva. Labiatae</i>	242-250	Cáncer	346-355
Ajugasterona B	242-250	Carbamatos	257-264
Ajuste de modelos	612-622	Carbonato de hierro	434-441
Alcoholes grasos etoxilados	163-166	Carbonilos metálicos	198-202
Algarroba	696-704	Cardo	48-53

	pág.		pág.
Catálisi ácida	31-37	Derivado <i>N</i> -acetilado	638-648
Catálisis	198-202	Derivados de ácido	203-206
Cromeno[3,2- <i>c</i>]cromeno-6,7-dionas	60-70	Derivados de butironitrilo	632-637
Ciclo térmico	688-695	Derivados de pirazolinona	632-637
Cicloadición fotoquímica	189-197	Derivados de piridazina	632-637
Ciclobutanos	189-197	Derivados de quinoxalina	638-648
Ciclobutenos	189-197	Determinación de peróxido de hidrógeno	510-516
Ciclofosfamida	510-516	Determinación espectrofotométrica	54-59
Cinética	31-37	Diagrama de fases	709-717
Cinética en solución de aminas	538-542	Diastereoselección	189-197
Cloruro de cobre (II)	730-733	Didáctica de física	442-449
Cloruros de ácido	198-202	Didáctica de la química	450-455
Cobalto	198-202	Difracción de rayos X	278-283
Color	723-729	Dihidrobispirazoliboratos	265-277
Colorantes fotocromicos	15-21	Dióxido de carbono	415-419
Complejos de Ru(II)	257-264	Dióxido de carbono	705-708
Comportamiento reológico	709-717	Diperóxido de acetona	535-537
Compuestos halogenados	203-206	Diseño de partículas	415-419
Condiciones de cultivo	390-396	Diseño factorial	48-53
Configuración	207-215	Diseños de Taguchi	390-396
Conformación	207-215	Diversidad	329-345
Congrio dorado	723-729	Docking	329-345
Control de radiación	15-21	Dolor neuropático	364-371
Conversión	688-695	DSC	723-729
Corrientes con alta concentración de amonio	378-383	Ecdisteroide	242-250
Corrosión	71-76	<i>Echinacea purpurea</i>	237-241
Corrosión por CO ₂	434-441	Educación	450-455
Crema solares	15-21	Educación	581-588
Cribado virtual	329-345	Efectos tóxicos	182-188
Cultivo en continuo	384-389	Electrodo de cilindro rotatorio	434-441
Cultivo sumergido	25-30	Electrodo de referencia	429-433
Cumarinas	60-70	Electrodos	671-680
Curado	688-695	Electroforesis	663-670
Curvas de polarización	434-441	Electroforesis capilar	356-363
Cyasterona	242-250	Electrolisis	663-670
Daphnia magna	163-166	Electromigración	663-670
Datos de RMN	242-250	Electro-osmosis	663-670
Decoloración	25-30	Electrorremediación	663-670
Decoloración avanzada	561-573	Emulsión	696-704
Derivado <i>N,N</i> -1,4-diacetilado	638-648	Ensayos de toxicidad	182-188
		Enseñanza asistida por ordenador	442-449

	pág.		pág.
Enseñanza asistida por ordenador	450-455	Glucosamina	705-708
Entalpía de inmersión	517-522	Gluten	696-704
Entornos virtuales	456-463	Grupos amina	688-695
Enzima	257-264	Grupos de investigación	297-302
Enzimas oxidativas	561-573	Grupos epoxi	688-695
Equilibrio de fases	529-534	Heteropoliácido de Wells-Dawson	535-537
Espacios de densidad tridimensionales de Riemann	147-153	Hidrólisis ácida	574-580
Espectro de masas	60-70	Hidroxidodecilsulfonato de sodio	523-528
Espectro de masas	638-648	Hiperalgesia	364-371
Estabilidad de Fases	529-534	Hiperexcitabilidad	364-371
Esteres de clorohidrinás	203-206	Historia de la química	297-302
Esteres de glicidilo	203-206	Hormonas vegetales	216-224
Esterificación	31-37	<i>Hypericum perforatum</i>	237-241
Esteroides	108-146	Imidazoldin-2-tiona	638-648
Estireno	31-37	<i>In vitro</i>	372-377
Estructura cristalina	278-283	Inductores	25-30
Etanol	486-494	Industria textil	561-573
Éteres	198-202	Ingeniería de tejidos	404-414
Extracción	718-722	Ingeniería Química	581-588
Exudados gomosos	38-40	Inhibición	390-396
Fenil-3-pirazolcarboxilato de etilo	505-509	Inhibidor de transcriptasa inversa del HIV bifuncional	231-236
Fenólicos totales	237-241	Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITINs)	231-236
Feromonas	189-197	Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINNI)	231-236
Filamentos de cáñamo	22-24	Inmovilización	384-389
Filtro Anaerobio	589-595	Interacción de Configuraciones	154-162
Filtros solares	251-256	IPPD	681-687
Flash	529-534	Irradiación de microondas	730-733
Flavonoides	237-241	Isoterma de Langmuir	517-522
Fluidos Comprimidos	415-419	Isotermas	623-631
Fluxionalidad	265-277	Juan Julio Bonet	297-302
Fotocatálisis	171-176	Kappa	479-485
FotoFenton	171-176	Laboratorio virtual	442-449
Fotoprotectores	251-256	Laboratorio virtual	450-455
Fotoquímica	108-146	Lacasa	25-30
FTIR	688-695	Lavado electroquímico	671-680
FTIR-ATR	681-687	Legislación europea	177-181
GABAA	324-328	Liberación controlada de fármacos	404-414
Ganglios de la raíz dorsal	364-371	<i>Listeria monocytogenes</i>	390-396
Glicosilación	346-355	Longitud de rotura	479-485
Glicosiltransferasas	356-363		

	pág.		pág.
Luminiscencia	257-264	Ozonización	510-516
Madera	574-580	Ozono	420-428
Manganeso peroxidasa	561-573	Papel	479-485
Marcadores tumorales	346-355	Papel	486-494
Materia particulada	596-604	Parámetros cinéticos	688-695
Matrices de semejanza	147-153	Pasta	420-428
Mecanismos de degradación termooxidativa	681-687	Pasta	486-494
Medicina regenerativa	404-414	Pasta a la sosa	479-485
Medio ambiente	71-76	Películas comestibles	605-611
Medio ambiente	495-504	Perborato sódico	479-485
Memoria histórica	297-302	Perfiles de elución	38-40
Metales fundidos	429-433	Peroxido de hidrógeno	171-176
Metales pesados	623-631	Peróxidos <i>di-</i> y <i>trifuncionales</i>	538-542
Método fluorimétrico	510-516	Peróxidos orgánicos cíclicos	538-542
Metodología de enseñanza	456-463	Pescado congelado	723-729
Micelas	709-717	Pescado enlatado	723-729
Micropartículas	415-419	Pesticidas	257-264
Minería	177-181	Pez cebra	182-188
Modelación matemática	612-622	pH	517-522
Modelización	378-383	<i>Pichia pastoris</i>	384-389
Modelo	41-47	Pintura en Polvo	397-403
Moldeo por inyección	22-24	Piperazinas	108-146
Molibdeno	265-277	Pirazol <i>N</i> -sustituido	505-509
Movilización de contaminantes	671-680	Pirimidinas	60-70
Movimiento del vórtice	71-76	Pirimidinilarilaminas	231-236
Muestras de aguas y de suelos	54-59	Planta de tratamiento de aguas residuales	71-76
<i>Musa textilkis nee</i>	479-485	Plantas anuales	574-580
Nanopartículas	415-419	Plastificante	605-611
NBR	681-687	Plomo	429-433
Neuronas	372-377	PM10 y MST	596-604
Neurotoxicidad	372-377	Poliéster	397-403
Neurotransmisión inhibidora	372-377	Polimorfismo	278-283
Nitrificación	378-383	Polución ambiental	177-181
Nitrito	54-59	Postratamiento	420-428
Nucleósidos	189-197	Prevención y control integrados de la contaminación	495-504
Nuevos reactivos	54-59	Primer orden	41-47
Octocrileno	251-256	Procesos anaeróbicos	612-622
Olefinas	31-37	Propiedades físicas	605-611
Organosolv	48-53	Propiedades interfaciales	163-166
Organosolv	486-494	Propiedades mecánicas	22-24
Oxígeno singlete	251-256		

	pág.		pág.
Protección solar	15-21	Síntesis de Michael asimétrica	207-215
Proyectos de ingeniería	456-463	Sistema de Gestión Ambiental	581-588
Psicología de la planta	237-241	Soja	696-704
QSARs toxicidad acuática	163-166	<i>Spondias mombin</i>	38-40
QSPR cuánticas	147-153	<i>Spondias purpurea</i>	38-40
Química combinatoria	329-345	Surfactante	523-528
Química computacional	329-345	Tableros de fibra	589-595
Química médica	278-283	Tagasaste	486-494
Química sostenible	203-206	Taxol	237-241
Químicos-historiadores	297-302	<i>Taxus bacatta</i>	237-241
Quimioteca	329-345	TCF	420-428
Quitano	605-611	Telas de carbón activado	623-631
R-134a	415-419	Telde (Gran Canaria)	596-604
Radiación UV	171-176	Tensioactivos	163-166
Reacción de Biginelli	730-733	Tensioactivos	709-717
Reacción de oxidación	535-537	Terpenos	278-283
Reacciones serie	41-47	Test de inclinación de la lámina de arroz	216-224
Reactor mezcla completa	41-47	Test de inclinación de la lámina de arroz	303-323
Reactor UASB	589-595	Textura	723-729
Regla de Igualdad de Área	529-534	Tintes	561-573
Regulación de aguas y residuos	177-181	<i>Trametes versicolor</i>	25-30
Relación estructura-actividad	303-323	Transformaciones microbiológicas	108-146
Reología	696-704	Transición óptica	154-162
Residuos agrícolas	574-580	Trastornos del Sueño	324-328
Residuos lignocelulósicos	25-30	Tratamiento anaerobio	589-595
Resistencia	623-631	Tratamiento biológico de aguas residuales	378-383
Ribonucleasa	346-355	Tratamiento de contaminantes	171-176
Scaffold Hopping	324-328	Tratamientos hidrotérmicos	486-494
Selectividad	420-428	UDP	356-363
Semejanza cuántica	147-153	UV	15-21
Sensor de oxígeno	429-433	Validación de modelos	612-622
Separación energética	154-162	Vegetales no madereros	479-485
SHARON	378-383	Viaje la Reino de Saturno	297-302
Shop	324-328	Vibrio Fischeri	182-188
Similitud	329-345	Viscoelasticidad lineal	696-704
Simulación	442-449	Viscosidad	479-485
Simulación	450-455	Xilano	486-494
Síntesis	60-70	Xilooligosacáridos	486-494
Síntesis	303-323	Zolpidem	324-328
Síntesis	523-528	α -lactonas	207-215
Síntesis	638-648		

ARTÍCULOS PUBLICADOS

	pág.		pág.
20 años de investigación en brasinoesteroides al laboratorio de Esteroides del IQS	303-323	Desarrollo de una formulación cosmética, con colorantes fotocromáticos, indicadora del nivel de radiación ultravioleta absorbida	15-21
Acto de graduación alumnos IQS 2006/2007	556-558	Desarrollo Sostenible en la Industria de la Arquitectura: Pintura en Polvo, una Tecnología en Recubrimientos libre de COV	415-419
Ajuste y validación de modelos matemáticos aplicados a procesos anaeróbicos de tratamiento de aguas residuales: Discusión sobre algunas metodologías	612-622	Desarrollo Sostenible en la Industria de la Arquitectura: Pintura en Polvo, una Tecnología en Recubrimientos libre de COV	397-403
Antioxidantes derivados de la <i>p</i> -fenilendiamina en elastómeros NBR. Estudio del mecanismo de degradación termooxidativa	681-687	Desarrollo y uso de un laboratorio virtual para el aprendizaje de la química	450-455
Apertura de anillo del tetrahidrofurano por cloruros de acilo catalizada por dicobalto octacarbonilo: Un ejemplo de descubrimiento por serendipia	198-202	Descomposición térmica de peróxidos orgánicos cíclicos en solución de aminas alifáticas	538-542
Aplicación de la legislación de prevención y control integrados de la contaminación en Galicia: Autorización Ambiental Integrada	495-504	Designificación organosolv con ácido fórmico de la corteza del cardo (<i>Cynara cardunculus</i>)	48-53
Aplicación de los diseños de Taguchi en el estudio de la inhibición del crecimiento de <i>Listeria monocytogenes</i> CECT 4032	390-396	Determinación de pesticidas de tipo carbamato mediante un biosensor catalítico e ingeniería molecular de indicadores luminiscentes	257-264
Aumento en la producción de <i>lacasa</i> por <i>Trametes versicolor</i> : Efecto sobre la decoloración de tintes	25-30	Dioxinas, furanos y PCB similares a dioxinas: nueva legislación alimentaria	7-14
Blanqueo de pasta a la sosa de abacá (<i>Musa textilis nee</i>) con perborato sódico	479-485	Efectos de la fertilización carbónica en la producción de biomasa y metabolitos secundarios en algunas plantas con interés farmacológico en condiciones de invernadero	237-241
Canales K2P: elementos clave en la hiperexcitabilidad celular y la sensación dolorosa	364-371	El método de Interacción de Configuraciones Dedicado a Diferencias: un procedimiento preciso para calcular transiciones energéticas	154-162
Comportamiento electroquímico de un acero API X70 en una solución de NaCl saturada con CO ₂	434-441	El profesor Juan-Julio Bonet. Una visión personal	102
Comportamiento reológico de disoluciones acuosas de alquilpoliglucósidos comerciales	709-717	El Profesor Juan-Julio Bonet: Una revisión histórica de su tarea investigadora	108-146
Composición de aminoácidos de dos gomas de Spondias y sus perfiles de elución	38-40	El receptor neuronal GABAA como diana para compuestos terapéuticos y compuestos tóxicos. Estudios <i>in vitro</i> utilizando cultivos de neuronas corticales	372-377
Compuestos ciclobutánicos y ciclobuténicos mediante fotocicloaddición [2+2] a α -lactonas- α,β -insaturadas	189-197	Elastómeros biodegradables para su uso en ingeniería de tejidos y medicina regenerativa	404-414
Correlación entre la toxicidad acuática de los dodecanoles etoxilados y sus propiedades interfaciales	163-166	Eliminación de contaminantes en aguas residuales mediante procesos fotocatalíticos de oxidación avanzada	171-176
Cribado virtual: aproximaciones y técnicas	329-345		

	pág.		pág.
Ensayo enzimático de glicosiltransferasas mediante electroforesis capilar sin derivatización	356-363	Glicosilación alterada en proteínas tumorales: implicaciones biológicas	346-355
Espacios de Riemann, semiespacios de funciones densidad moleculares, medidas de semejanza cuántica y relaciones estructura-propiedades cuantitativas cuánticas (QQSPR)	147-153	Hidrólisis ácida de residuos lignocelulósicos de procesos de pasteado para la obtención de azúcares para la producción de etanol	574-580
Esterificación del estireno y sus derivados con ácido acético en presencia de ácido sulfúrico como catalizador	31-37	Homenatge al Professor Joan-Juli Bonet	105
Estrategia robusta para la inicialización de la regla de igualdad de área en cálculos flash de sistemas ternarios	529-534	Influencia del pH de soluciones acuosas de Pb ²⁺ en la entalpía de inmersión de carbón activado y en la capacidad de adsorción	517-522
Estudio cinético del curado de una resina epoxi trifuncional en presencia de nanopartículas de montmorillonita	688-695	Juan-Julio Bonet y la historia de la química	297-302
Estudio de ³¹ P RMN de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizada por paladio en presencia de TPPTS como ligando hidrosoluble	225-230	Juan-Julio Bonet Sugrañes y su relación con la escuela de Zurich	103-104
Estudio por resonancia magnética multinuclear en solución y en estado sólido de complejos de dihidrobispirazolilboratos con molibdeno	265-277	Laboratorio virtual para el estudio de colisiones	442-449
Evaluación de la implantación de un sistema de gestión ambiental en la universidad por sus estudiantes	581-588	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Abril a Junio 2007	476-478
Evaluación de las propiedades de telas de carbón activado diseñadas para la adsorción de Zn ²⁺ y Cd ²⁺	623-631	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Agosto a Octubre 2007	660-662
Evaluación de un método fluorimétrico para la determinación de peróxido de hidrógeno en la reacción ozono/peróxido de hidrógeno con ciclofosfamida en medio acuoso	510-516	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Diciembre 2006 a Febrero 2007	106-107
Evaluación del proceso SHARON (nitritación parcial en un quimiostato) mediante simulación	378-383	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Febrero a Abril 2006	293-296
Extracción a escala planta piloto de antioxidantes polifenólicos de bagazo de uva, variedades Albariño y Mencía	718-722	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Junio a Agosto 2007	559-560
Fenómenos de corrosión en las balsas de aireamiento en una planta de tratamiento de aguas residuales	71-76	Legislación española y comunitaria, publicada en el B.O.E. y en el D.O.U.E. de Octubre a Diciembre de 2006	4-6
Glicerol como material de partida para la preparación de derivados del ácido palmítico	203-206	Materiales compuestos biodegradables a partir de un biopolímero de base almidón y filamentos de cáñamo	22-24
		Metales pesados y la simbiosis micorriza: Estrategias de fitorremediación	167-170
		Método directo para la obtención de quitosano de desperdicios de camarón para la elaboración de películas biodegradables	605-611
		Metodología de enseñanza-aprendizaje en diseño de proyectos de ingeniería	456-463

Influencia del congelado y enlatado sobre las propiedades del color, textura y estabilidad térmica de congrio dorado (<i>Genypterus blacodes</i>)	723-729	Síntesis y evaluación de la actividad de nuevos 11 α -hidroxibrassinosteroides	216-224
Niveles de materia particulada en la ciudad de Telde (Isla de Gran Canaria)	596-604	Síntesis, configuración y conformación de algunas α -lactonas y 3,4-dihidro-2-piridonas ópticamente activas	207-215
Nuevas fases cristalinas del ácido 18--glicirrético. Determinación de la estructura cristalina de un solvato de metanol	278-283	Sistemas de referencia para sensores de oxígeno en la aleación de 44.5% plomo - 55.5% bismuto fundida	429-433
Nuevo absorbente para la eliminación de CO ₂	705-708	Tecnologías para el tratamiento de efluentes de industrias textiles	561-573
Nuevos ecdisteroides minoritarios de <i>Ajuga iva</i> (<i>Labiatae</i>) y asignación completa del ¹ H-RMN de cyasterona	242-250	Toxicidad aguda de efluentes del proceso de curtido en <i>Vibrio fischeri</i> y <i>Brachydanio rerio</i>	182-188
Nuevos reactivos para la determinación espectrofotométrica fácil de trazas de nitrito en muestras de aguas y de suelos	54-59	Tratamiento anaerobio de los efluentes generados durante la fabricación de tableros de fibra: Comparación de un reactor UASB y un filtro anaerobio	589-595
Optimización del tratamiento con ozono en el blanqueo TCF de pastas para papel	420-428	Tratamiento de suelos mediante procesos electroquímicos. Parte 1. Fundamentos	663-670
<i>Pichia pastoris</i> inmovilizada en esferas de alginato para cultivo continuo	384-389	Tratamiento de suelos mediante procesos electroquímicos. Parte 2. Tecnología	671-680
Reacciones de 5-arilmetileno-1,3-tiazolidin-2,4-dionas 3-sustituídas con iones azida y cianuro	632-637	Un procedimiento simple y eficiente para la preparación de diperoxido de acetona en ausencia de solvente y empleando un heteropoliácido de estructura Wells-Dawson (H ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ · 24H ₂ O) como catalizador	535-537
Regulación europea de agua y residuos de minas	177-181	Una generalización del modelo de reacciones en serie para reactor de mezcla completa	41-47
Scaffold Hopping: Aplicación al Descubrimiento de Nuevos Ligandos del Receptor GABAA	324-328	Una nueva síntesis no ambigua de 1-fenil-1H-3-pirazolcarboxilato de etilo	505-509
Seguridad de los fotoprotectores solares: fotogeneración de oxígeno singlete por los filtros solares benzofenona-3, butilmetoxi-dibenzoilmetano y octocrileno	251-256	Una síntesis fácil y eficiente de dihidropirimidinonas catalizada por CuCl ₂ · 2H ₂ O	730-733
Síntesis de algunos heterociclos nitrogenados y estudio de sus espectros de masas	638-648	Valorización integral del tagasaste (<i>Chamaecytisus proliferus</i> L.F. ssp <i>palmensis</i>) mediante pretratamiento hidrotérmico y pasteado con etanol	486-494
Síntesis de un prototipo [d4U]-espaciador-[APY] de inhibidor de transcriptasa inversa ITIN/ITINN del HIV-1 bifuncional	231-236	Viscoelasticidad lineal y tamaños de gota de emulsiones O/W estabilizadas por proteínas vegetales	696-704
Síntesis y caracterización del surfactante hidroxidodecilsulfonato de sodio	523-528		
Síntesis y espectros de masas de impacto electrónico de algunos heterociclos que contienen el fragmento cumarina	60-70		

ÍNDICE DE ANUNCIANTES

MONGAY, S.A.	92
TECNOCREDIT - BANC SABADELL	C.P.



MONGAY, S.A.

desde 1917 fabricando calidad

ETOZINC	LUXORAL
PLASTIC METAL 100	ETOPATE
WASH PRIMER	NUVOVERN

Son marcas de prestigio internacional fabricadas en España, bajo licencias y procedimientos de Dr. WALTER MADER, A.G., de Suiza, por:

MONGAY, S.A.

Fábrica de Barnices y Pinturas

Miguel Romeu, 110-112

L'HOSPITALET - BARCELONA Tels. 93 337 06 43 y 93 337 29 23

AFINIDAD

REVISTA DE QUIMICA TEORICA Y APLICADA
EDITADA POR
LA ASOCIACION DE QUIMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUIMICO DE SARRIA

Vía Augusta, 390
Tel. 93 267 20 12 - Fax 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.ur.es - <http://www.iqs.es>
08017 Barcelona

AFINIDAD

REVISTA DE QUÍMICA TEÓRICA Y APLICADA

Editada por la
ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUÍMICO DE SARRIÀ

Redacción y Administración:
Vía Augusta, 390 - 08017 Barcelona - Tel. 93 267 20 12 - Fax 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.url.es - <http://www.aiqs.es>

Precio Suscripción Anual (6 números año)

España _____	37,50 Euros + 4% de IVA
Portugal, Países de Latino-América y Filipinas _____	37,50 Euros
Otros Países _____	83,20 dólares USA
Número suelto (ordinario) _____	12,60 Euros + 4% de IVA
Número extraordinario _____	Precio especial



AFINIDAD

JOURNAL OF THEORETICAL AND APPLIED CHEMISTRY

Published by the
ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUÍMICO DE SARRIÀ

Editorial and Administration Dept.:
Vía Augusta, 390 - 08017 Barcelona (Spain) - Tel. +34 - 93 267 20 12 - Fax +34 - 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.url.es - <http://www.aiqs.es>

Yearly Subscription (6 issues yearly)

Spain, Portugal, Latin American Countries and Philippines _____	37,50 Euros
Other countries _____	83,20 \$ USA
Single issue (ordinary) _____	12,60 Euros
Extraordinary issue _____	Special rates

AFINIDAD IQS

REVISTA DE QUÍMICA TEÓRICA Y APLICADA

Editada por la
ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUÍMICO DE SARRIÀ

Redacción y Administración:
Vía Augusta, 390
08017 Barcelona
Tel. 93 267 20 12
Fax 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.url.es
http://www.aiqs.es

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

Precio Suscripción Anual (6 números año)

España 37,50 Euros + 4% IVA
Portugal, Países de Latino-
América y Filipinas 37,50 Euros
Otros Países 83,20 dólares USA
Número suelto (ordinario) ... 12,60 Euros + 4% IVA
Número extraordinario Precio especial

D. _____
Empresa/Organismo _____
Calle _____
Cod. Postal _____ Ciudad _____
Tel. _____ Fax _____ NIF/DNI _____
Desea suscribirse a la Revista AFINIDAD.
Fecha _____ Firma, _____

NOTA: Las suscripciones se realizan por años naturales.



AFINIDAD IQS

JOURNAL OF THEORETICAL AND APPLIED CHEMISTRY

Published by the
ASOCIACIÓN DE QUÍMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUÍMICO DE SARRIÀ

Editorial and Administration D.E.P.T.:
Vía Augusta, 390
08017 Barcelona (Spain)
Tel. +34 93 267 20 12
Fax +34 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.url.es
http://www.aiqs.es

SUBSCRIPTION FORM

Yearly Subscription Rates (6 issues yearly)

Spain, Portugal, Latin American
Countries and Philippines 37,50 Euros
Other countries 83,20 \$ USA
Single issue (ordinary) 12,60 Euros
Extraordinary issue Special rates

Mr. _____
Position _____
Organization / Company _____
Address _____
City _____ Post Code _____ Country _____
Telephone _____ Fax _____ VAT. _____
Wishes to subscribe to the Journal AFINIDAD.
Date _____ Signature, _____

NOTE: Subscription to be paid by the civil year.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AFINIDAD accepts review articles, original papers (experimental reports as well as theoretical studies) and short communications on all aspects of chemical engineering, process engineering, chemistry and biotechnology.

TYPES OF PAPER

1. Full Papers should include a *summary of 100-200 words and 3-6 key words*. They should be divided into sections and should normally *not exceed 10 printed pages*. Each manuscript should have less than 10 original figures and tables.
2. Review Papers and articles of general interest related to chemistry are written and presented by scientists invited by the Editorial Board. The length of this type of article will depend upon the subject.
3. Short Communications should provide a concise statement of a preliminary report or significant research contribution, should include a summary of *not more than 50 words* and should normally not exceed 4 printed pages, containing no more than 2 figures or tables. They will have publication priority.
4. Letters to the editor should either be on a topic of scientific concern or give comment upon recently published articles and should not exceed 2 printed pages.

SUBMISSION OF MANUSCRIPT

The original manuscript plus two copies should be sent to:

Editor of AFINIDAD
Asociación de Químicos e Ingenieros
del Instituto Químico de Sarriá
Vía Augusta, 390
08017 Barcelona, Spain

Authors will receive an immediate acknowledgement of receipt of their paper, followed within 6 months by notification of acceptance or rejection after peer evaluation. Authors will be informed of the reasons should an article be turned down, but not be given the referee's name.

Galley proofs will be sent to the author to whom correspondence is to be directed (marked on the manuscript with an asterisk). These should be returned within the dates specified, otherwise publication might be delayed.

There are no page charges, 25 offprints of each article are supplied free of charge. Additional offprints can be ordered at current printing prices.

Upon acceptance of the manuscript, the authors should be prepared to submit a diskette (3.5") bearing the final version of the article written in one of the common word processing programs for PC. This can expedite publication. Label the disc with the Art. No., the word processing package and the version used. In case of a discrepancy between the disc and the manuscript, the latter will be taken as a definitive version. Illustrations will be accepted in TIFF, PCX or BMP formats. Please also submit the illustration as separate files, even if they are incorporated into the text of the article.

GUIDELINES FOR MANUSCRIPT PREPARATION

Articles must be in English, Spanish or Catalan, typed double-spaced throughout on pages of DIN A-4 size leaving a margin of 2.5 cm. on each side. All pages must be numbered. Authors who are less familiar with the English

language should seek assistance from proficient colleagues in order to produce manuscripts that are grammatically and linguistically correct.

Full Papers and Short Communications should conform to the format found in international chemistry journals and include: Title and authors, Abstract, Key words, Description, Results, Acknowledgements and References.

Title and authors: The title should head the manuscript and should be concise and carefully formulated. Abbreviations and trade names should be avoided. The title should be followed by the first names and surnames of the authors, and address(es) of the laboratory where the work was carried out. Mark with an asterisk (*) the author to whom correspondence should be addressed.

Abstract and key words: The abstract should summarize the contents of the paper and should state the major findings and conclusion of the article. Any of the three official languages can be used. A list of key words in alphabetical order should be added in order to assist in abstract listing and index production.

Description: The main text should contain the following items in the sequence given:

– **Introduction:** This brief statement should describe the importance of the work in relation to the field, remaining problems, your hypothesis and the objective of the study. Indicate what has been achieved.

– **Materials and Methods:** This section should provide sufficient information to enable other investigators to repeat the work.

– **Results and Discussion:** This section should include all tables, graphs and illustrations necessary to understand the study. Results should be presented as concisely as possible.

– **Conclusion:** Authors must state the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance.

– **References:** References should be listed, in the order in which they are cited in the text, at the end of the article. Abbreviation should conform to the Chemical Abstracts Sources Index (CASSI). Papers that are unpublished but have been accepted by a journal may be cited with the journal's name followed by «in press». In all other cases reference must be made to «unpublished work» or «personal communication».

– **Acknowledgements:** Acknowledgements of financial support, advice or other kinds of assistance should be made at the end of the paper. Acknowledgements should be kept to a minimum.

– **Units, nomenclature, formulae, graphs and mathematical equations:** The use of Système International d'Unités (SI) is recommended. IUPAC standards should be observed. Known and accepted scientific abbreviations may be used, and special abbreviations should be defined when first mentioned. Equations, formulae and graphs may be marked with Arabic numerals in parentheses.

– **Figures and tables:** Figures should be submitted on disc and hard copy, printed in black and white, and drawn in Indian ink on good quality paper. Black and white photographs are accepted. Coloured photographs will be considered in exceptional cases. The numbers and letters should be legible after the reduction of the original paper. The figure legends and tables footnotes should be typewritten on a separate sheet.

Authors should take care to assure the illustrations are received in good condition.

AFINIDAD

REVISTA DE QUIMICA TEORICA Y APLICADA
EDITADA POR
LA ASOCIACION DE QUIMICOS E INGENIEROS
DEL INSTITUTO QUIMICO DE SARRIA

Vía Augusta, 390
Tel. 93 267 20 12 - Fax 93 280 42 76
e-mail: afin@iqs.ur1.es - <http://www.aiqs.es>
08017 Barcelona

INSTITUTO QUIMICO DE SARRIA

SERVICIO DE DOCUMENTACION

Vía Augusta, 390
08017 Barcelona
Tel. 93 267 20 00 - Fax 93 205 62 66

- *BUSQUEDAS BIBLIOGRAFICAS RETROSPECTIVAS*
- *DIFUSION SELECTIVA DE LA INFORMACION*
- *SINTESIS BIBLIOGRAFICAS*
- *SUMINISTROS DE DOCUMENTOS ORIGINALES*