

CONSTANTES DE DISOCIACION E HIDROLISIS ALCALINA DE ALGUNOS ESTERES DE LA D(-) α -FENILGLICINA.

Por F. Salto
M. Diez Fierro.

INTRODUCCION

Desde el descubrimiento, en 1952, D. HOPGOOD y R. J. ANGELICI,¹ de que los iones metálicos catalizan la hidrólisis de los aminoésteres, estas reacciones han sido ampliamente estudiadas por numerosos grupos de investigadores, (2) y (4), con la esperanza de descubrir el papel que desempeñan los iones metálicos en los sistemas biológicos. El mecanismo normalmente aceptado de la catálisis del éster, es aquel en que el átomo de carbono del grupo carbonilo se activa por el ataque nucleofílico debido al efecto polarizante del ion metálico. Esto puede ocurrir de dos formas:

- Por inducción a través del grupo amino coordinado.
- Por interacción del átomo de oxígeno del carbonilo con el metal.

La primera se propuso para la hidrólisis de complejos de Cu(II) de los ésteres de la histidina potencialmente tridentados, en los que la interacción del grupo carbonilo con el metal es menos favorable.

La segunda es postulada para la hidrólisis de los complejos de los ésteres potencialmente bidentados de los aminoácidos tales como la glicina. En este caso la coordinación del oxígeno del grupo carbonilo, anterior el ataque nucleofílico, se cree que es debida a la inestabilidad de complejos metálicos como el Cu(II). Sin embargo la coordinación del éster carbonílico no ha sido definitivamente establecida para los complejos de los metales con los aminoésteres en disolución acuosa, pero está presente en los complejos en estado sólido.

El ácido D(-) α -aminofenilacético y sus ésteres han adquirido en los últimos años importancia creciente por ser el «precursor» de la D(-) α -aminobencilpeni-

cilina (ampicilina), que es la penicilina semisintética de uso más generalizado en la actualidad. En la bibliografía no hemos encontrado datos referentes a la hidrólisis, ni a las constantes de disociación de los ésteres del ácido D(-) α -aminofenilacético.

El objeto de este trabajo es la determinación de las constantes de disociación de los ésteres metílico, etílico, n-propílico, isopropílico y n-butílico del ácido (D-) α -aminofenilacético en disolución acuosa y fuerza iónica 0,1, así como el estudio de la hidrólisis alcalina de los mencionados ésteres en disolución acuosa de fuerza iónica 0,1 y a la temperatura de 25°C. Igualmente se estudiará la influencia de los iones cúpricos en la hidrólisis de dichos ésteres.

TECNICA EXPERIMENTAL

Preparación y características de los productos utilizados

Los reactivos empleados han sido de la máxima pureza, en general son todos ellos productos puros para análisis de la casa «MERCK».

Preparación de KOH exento de carbonatos.

Aunque es más fácil obtener NaOH exento de carbonatos, que KOH, este último se usa invariablemente como álcali en valoraciones potenciométricas, porque da menor error de electrodo con sales alcalinas.

El procedimiento que hemos seguido es el descrito por ALBERT y SERJEANT,³ mediante precipitación del CO₂ con Ba(OH)₂ y posterior eliminación del exceso de iones báricos con la resina «amberlita IR-120». A la disolución de KOH se le añade hidróxido bárico en exceso con el fin de que precipite el carbonato, el exceso de iones báricos se elimina por paso a través de la resina antes mencionada.

Síntesis del clorhidrato del cloruro de la D(-) α -fenilglicina

Hemos seguido la técnica descrita por HARCASTLE, JOHNSON y PANETTA:⁶ Sobre una disolución de 100 gr. (0,66 moles) de ácido D(-) α -aminofenilacético en 2 litros de cloruro de metileno seco a 5 — 10°C, se pasa corriente de ClH gas durante 20 minutos. Seguidamente se añaden 200 gr. de pentacloruro de fósforo (0,96 moles), manteniéndose la agitación durante dos horas y la temperatura entre 0 y 10°C. Finalmente el clorhidrato del cloruro formado se filtra y lava con 700 ml. de cloruro de metileno seco. El producto se seca a vacío durante dos horas obteniéndose 124 gr. lo cual representa un rendimiento del 91 %.

Síntesis de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina.

Se han realizado a partir del clorhidrato del cloruro de la D(-) α -fenilglicina. Para ello se hizo reaccionar el clorhidrato del cloruro con un exceso del alcohol

correspondiente exento de humedad. Posteriormente se elimina el exceso de alcohol mediante evaporación a vacío, el residuo se disuelve en agua, ajustándose a pH ligeramente alcalino con NaOH 2N, seguidamente se extrae con éter del cual, una vez seco, se cristaliza mediante adición de éter clorhídrico. El clorhidrato del aminoéster obtenido se recrystaliza desde alcohol seco.

Las características de los clorhidratos de los aminoésteres obtenidos son:

	t. ^a de fusión	D [α] ₂₀
D(-) α -fenilglicinato de metilo	212-214 °C	— 113,5
etilo	195-197 »	— 86,0
n-prop.	170-171 »	— 79,5
iso-prop.	215-217 »	— 68,5
n-butilo	149-150 »	— 77,5

Datos cinéticos.

Para el estudio de la hidrólisis alcalina de los aminoésteres hemos hecho la valoración a pH constante de disoluciones iniciales de aminoésteres de concentración 10⁻² M con ClK suficiente para que la fuerza iónica de la disolución fuese 0,1. Hemos encontrado que el volumen de álcali consumido, para la hidrólisis total del aminoéster a pH constante, es función de este último, debido probablemente a la diferencia de los valores del pK del grupo amino del aminoácido y del aminoéster.

Para el estudio de la influencia del ion cúprico, en disolución reguladora de TRIS (tris-hidroximetil-aminometano), sobre la hidrólisis de los aminoésteres hemos seguido la técnica descrita por H. KROLL⁴ y modificada posteriormente por M. L. BENDER y B. W. TURNQUEST.²

Determinación de la constante de disociación de la D(-) α -fenilglicina y sus ésteres

Hemos seguido el método potenciométrico puesto a punto por A. ALBERT y E. P. SERJEANT.³ La valoración potenciométrica se hace en un vaso de 100 ml. provisto de tapón con seis orificios, dos de los cuales son para los electrodos, otros dos para borbotear el nitrógeno (uno de entrada y otro de salida), otro para el termómetro y el sexto para la microbureta. La corriente de nitrógeno debe ser de intensidad moderada. El nitrógeno se purifica haciéndolo pasar a través de una disolución Fieser'r que se prepara disolviendo 16,00 gr. de ditionito sódico, 0,80 gr. de antraquinona y 15,00 gr. de hidróxido sódico en 100 ml. de agua. Libre de oxígeno y de anhídrido carbónico, al nitrógeno se le hace borbolar finalmente por agua destilada.

Una vez que se ha puesto el mando de temperatura del pH-metro a la temperatura correspondiente, se ajusta éste con disolución reguladora de ftalato.

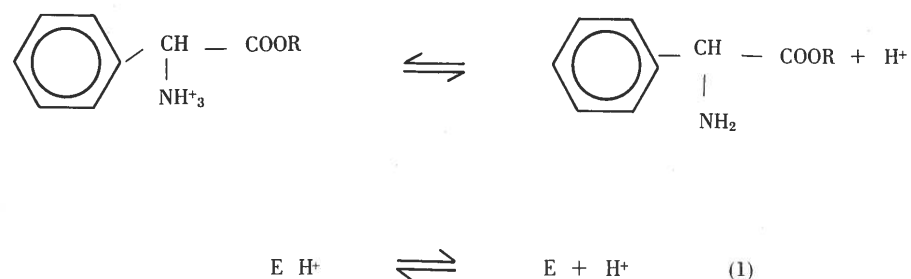
Para preparar la disolución del aminoéster se pesa exactamente un miliequivalente del correspondiente aminoéster, que se disuelve y se enrasa hasta 100 ml. con agua destilada exenta de anhídrido carbónico, obtenida por ebullición. Se lleva la disolución al vaso de valoración y se comienza a pasar corriente de nitrógeno. Una vez estabilizada la temperatura se mide el pH inicial y se comienzan las adiciones de KOH en porciones iguales correspondientes a 1/10 del equivalente total, midiéndose el pH una vez alcanzado el equilibrio después de cada adición.

RESULTADOS Y DISCUSION

Determinación de los pK de la D(-) α -fenilglicina y sus ésteres.

El conocimiento de la constante de disociación de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina es esencial para poder interpretar adecuadamente los datos cinéticos de la hidrólisis alcalina de éstos. Para ello empezamos nuestro trabajo con el cálculo de estas constantes de disociación.

La ecuación de disociación de un aminoéster de la D(-) α -fenilglicina puede esquematizarse de la siguiente forma:



quedando la constante definida por la ecuación:

$$K = \frac{[\text{E}] [\text{H}^+]}{[\text{EH}^+] Y_1}$$

en donde $[\text{H}^+]$ representa la actividad de los iones hidronio, determinada a partir de las medidas del electrodo de vidrio, e Y_1 representa el coeficiente de actividad molar para un ion monovalente que se puede calcular a partir de la ecuación de DAVIES⁵ y que en las condiciones de nuestro trabajo tiene los siguientes valores:

Y_1	$t, ^\circ\text{C}$
0,762	50
0,766	40
0,770	30
0,774	20

Procediendo tal como se indica anteriormente, se han determinado los pK₂ de la D(-) α -fenilglicina en disoluciones acuosas a la concentración de 10^{-2} M y fuerza iónica 0,1, midiendo los pH de una serie de disoluciones parcialmente neutralizadas con KOH. Las determinaciones se hicieron a las temperaturas de 20, 30, 40 y 50°C. Los resultados de los experimentos realizados, así como los valores de los correspondientes pK hallados, están recogidos en la Tabla I.

TABLA I
Determinación del pK₂ de la D(-) α -fenilglicina a I = 0,1

$t, ^\circ\text{C}$	$[\text{R H}^+] Y$ mol l^{-1}	$[\text{R} \pm]$ mol l^{-1}	pH	pK medio
20	0,00310	0,000968	8,55	$9,00 \pm 0,05$
»	0,00271	0,00145	8,77	
»	0,00232	0,00194	8,94	
»	0,00194	0,00242	9,09	
»	0,00155	0,00290	9,23	
»	0,00116	0,00339	9,40	
30	0,00308	0,000968	8,30	$8,76 \pm 0,03$
»	0,00270	0,00145	8,52	
»	0,00231	0,00194	8,69	
»	0,00193	0,00242	8,86	
»	0,00154	0,00290	9,01	
»	0,00116	0,00339	9,19	
40	0,00306	0,000968	8,07	$8,53 \pm 0,03$
»	0,00268	0,00145	8,29	
»	0,00230	0,00194	8,46	
»	0,00192	0,00242	8,62	
»	0,00153	0,00290	8,77	
»	0,00115	0,00339	8,96	
50	0,00267	0,00145	8,05	$8,30 \pm 0,03$
»	0,00229	0,00194	8,22	
»	0,00191	0,00242	8,39	
»	0,00152	0,00290	8,54	
»	0,00114	0,00339	8,72	

La Tabla II recoge los resultados de los experimentos realizados para la determinación de los pK del D(-) α -fenilglicinato de etilo en disolución acuosa 10^{-2} M y fuerza iónica 0,1 a las temperaturas de 20, 30, 37, 40 y 50°C.

TABLA II

Determinación del pK₂ del D(-) α -fenilglicinato de etilo a I = 0,1

tª °C	[R — NH ₃ ⁺] Y mol. l. ⁻¹	[R — NH ₂] mol l. ⁻¹	pH	pK medio
20	0,00619	0,00194	6,60	7,04 ± 0,05
»	0,00542	0,00290	6,81	
»	0,00464	0,00387	6,98	
»	0,00387	0,00484	7,12	
»	0,00310	0,00581	7,26	
»	0,00232	0,00678	7,43	
30	0,00539	0,00290	6,55	6,76 ± 0,04
»	0,00462	0,00387	6,71	
»	0,00385	0,00484	6,86	
»	0,00308	0,00581	7,01	
»	0,00231	0,00678	7,19	
»	0,00154	0,00774	7,41	
37	0,00614	0,00194	6,14	6,60 ± 0 03
»	0,00537	0,00290	6,36	
»	0,00460	0,00387	6,54	
»	0,00384	0,00484	6,70	
»	0,00307	0,00581	6,86	
»	0,00230	0,00678	7,03	
40	0,00538	0,00290	6,32	6,53 ± 0,05
»	0,00460	0,00387	6,49	
»	0,00384	0,00484	6,64	
»	0,00307	0,00581	6,79	
»	0,00230	0,00678	6,96	
»	0,00153	0,00774	7,16	
50	0,00533	0,00290	6,09	6,31 ± 0,03
»	0,00450	0,00387	6,27	
»	0,00388	0,00484	6,42	
»	0,00305	0,00581	6,58	
»	0,00229	0,00678	6,75	
»	0,00152	0,00774	6,98	

Los valores de los pK obtenidos para los ésteres metílico, n-propílico, isopropílico y n-butílico en disoluciones acuosas 10^{-2} M, fuerza iónica 0,1 y a la temperatura de 37°C, están recogidos en la Tabla III.

TABLA III

Determinación del pK₂ de algunos ésteres de la D(-) α -fenilglicina a 37°C e I=0,1.

	[R — NH ₃ ⁺] mol. l. ⁻¹	[R — NH ₂] mol. l. ⁻¹	pH	pK medio
Ester n-propílico.	0,00614	0,00194	6,13	6,59 ± 0,03
	0,00537	0,00290	6,35	
	0,00460	0,00387	6,52	
	0,00384	0,00484	6,68	
	0,00307	0,00581	6,84	
	0,00230	0,00678	7,02	
Ester isopropílico.	0,00614	0,00194	6,21	6,67 ± 0,03
	0,00537	0,00290	6,43	
	0,00460	0,00387	6,61	
	0,00384	0,00484	6,77	
	0,00307	0,00581	6,93	
	0,00230	0,00678	7,10	
Ester n-butílico.	0,00614	0,00194	6,16	6,62 ± 0,03
	0,00537	0,00290	6,38	
	0,00460	0,00387	6,55	
	0,00384	0,00484	6,71	
	0,00307	0,00581	6,87	
	0,00230	0,00678	7,05	

Como puede observarse la influencia del efecto inductivo (-I), del radical «R» de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina hace que el valor del pK de los aminoésteres sea menor que el de los aminoácidos libres. Sin embargo es de resaltar la escasa influencia de la polaridad de los radicales alquílicos sobre los valores de los pK de los distintos aminoésteres.

Cálculo de ΔH , ΔG e ΔS para la segunda disociación de la D(-) α -fenilglicina y su éster etílico.

A semejanza de lo que ocurre con el pK₂ de los aminoácidos neutros, la representación del pK₂ frente a 1/T corresponde a una función lineal tal como puede observarse en la figura I. Igualmente la representación del pK₂ del D(-) α -fenilglicinato de etilo en función de 1/T es también una línea recta que se recoge en la figura II.

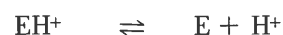
Se han determinado los valores de ΔH° e ΔS° a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\Delta G = 2,303 RT \text{ pK} = \Delta H - T \Delta S$$

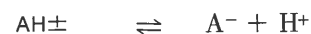
$$\frac{\Delta \text{ pK}}{\Delta 1/T} = \Delta H/2,303 R$$

Los valores encontrados se recogen en la Tabla IV.

Como puede verse las entalpías son semejantes para el aminoácido y su éster etílico, si bien algo mayores en grado de matiz para el segundo. La entropía del aminoéster es positiva mientras que la del aminoácido es negativa y del mismo orden que las encontradas en la bibliografía para otros aminoácidos. Estos valores se pueden justificar fácilmente por razonamientos electrostáticos. Para el aminoéster la reacción de disociación es un proceso ion-ion:



mientras que para el aminoácido se trata de una especie neutra «zwiterión» que se disocia dando dos iones:



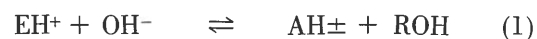
Por tanto ΔS debe ser más negativo para la disociación del aminoácido, puesto que tiene lugar una separación de cargas, produciéndose una solvatación de las especies cargadas y consiguientemente un aumento de organización.

TABLA IV
Valores de ΔH , ΔG e ΔS para la D(-) α -fenilglicina y su éster etílico.

	ta °C	ΔH	ΔG	ΔS
D(-) α -fenilglicina.	20	10,3	12,1	- 6,38
«	30	10,3	12,2	- 6,50
«	40	10,3	12,3	- 6,49
«	50	10,3	12,3	- 6,44
Ester etílico.	20	10,5	9,36	3,99
«	30	10,5	9,32	4,00
«	40	10,5	9,27	4,02
«	50	10,5	9,25	3,95

Hidrólisis alcalina de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina.

La hidrólisis alcalina de los aminoésteres puede describirse según el siguiente esquema de reacciones:



Teniendo en cuenta que hemos estudiado las reacciones hidrolíticas a pH = 11, donde prácticamente todo el aminoéster está sin carga, podemos admitir que sólo transcurre el proceso (2) y así escribiremos:

$$-\frac{d(E)}{dt} = k [E] [\text{OH}^-]$$

A pH constante la reacción hidrolítica, en las condiciones de nuestro trabajo, debe transcurrir con arreglo a una cinética de pseudoprimer orden. En la figura III las rectas obtenidas al representar porcentajes de D(-) α -fenilglicina sin hidrolizar frente a los tiempos en minutos, confirman los razonamientos anteriores.

En los datos que figuran en la Tabla V puede observarse cómo la hidrólisis alcalina de los D(-) α -fenilglicinatos es intensa, debiendo resaltar el efecto inductivo (-I) del grupo α -amino que hace que la hidrólisis sea considerablemente mayor que en los correspondientes ésteres normales.

Según R. W. HAY⁶ la hidrólisis alcalina de un aminoéster podría transcurrir con participación del enlace por puente de hidrógeno intramolecular, tal como se muestra en el siguiente esquema:

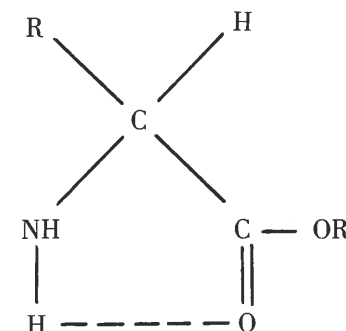


TABLA V
Constantes de hidrólisis de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina a pH = 11,00

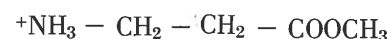
	10^2 Kob. min.^{-1}	$10^{-2} \text{ Kob.} / [\text{OH}^-]$ $1. \text{ mol min.}^{-1}$
Ester metílico.	$3,44 \pm 0,02$	0,341
Ester etílico.	$1,20 \pm 0,01$	0,119
Ester n-propílico.	$0,89 \pm 0,01$	0,088
Ester n-butílico.	$0,56 \pm 0,01$	0,055

TABLA VI

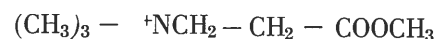
Constantes de hidrólisis de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina en presencia de iones cúpricos a pH = 8,10

	10^2 Kob. min. ⁻¹	10^{-3} Kob./[OH ⁻] l. mol min. ⁻¹
Ester metílico.	3,10 \pm 0,03	24,35
Ester etílico.	1,08 \pm 0,01	8,48
Ester n-propílico.	0,74 \pm 0,01	5,81
Ester n-butílico.	0,64 \pm 0,01	5,03

El enlace por puente de hidrógeno podría causar un desplazamiento de los electrones desde el carbono carbonilo y facilitar así el ataque nucleofílico de los iones OH⁻. Este tipo de enlace por puente de hidrógeno intramolecular ha sido estudiado por G. AKSNES y P. FROYEN⁷ para el caso de los ésteres de alquilammonio, indicando que el tamaño óptimo del anillo es de seis átomos, pero que también tienen importancia los casos de anillos con cinco y siete átomos. Ahora bien, teniendo en cuenta que la constante de hidrólisis de



es similar a la que se obtiene para la «Betaina»



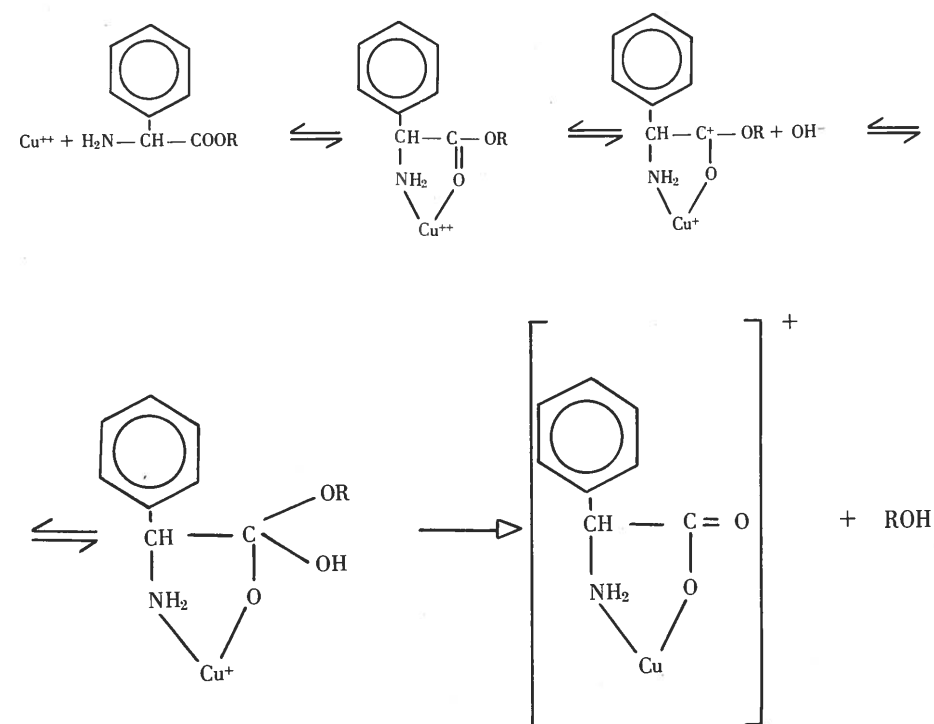
donde no es posible el enlace por puente de hidrógeno, parece más lógico concluir que el enlace por puente de hidrógeno tiene escasa importancia en este sistema.

Es de resaltar, finalmente, cómo las constantes hidrolíticas van decreciendo en el orden metílico > etílico > n-propílico > n-butílico a medida que va disminuyendo el efecto polar, de manera semejante a como ocurre en los ésteres del ácido acético.

Hidrólisis de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina en presencia de iones cúpricos.

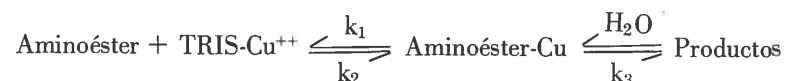
La hidrólisis de los ésteres de la D(-) α -fenilglicina en presencia de iones cúpricos, en disolución reguladora de TRIS, en las condiciones especificadas en la técnica experimental, corresponde a una cinética de primer orden tal como se deduce de las rectas de la figura IV obtenidas al representar el porcentaje de aminoéster sin hidrolizar en función del tiempo. Las constantes de velocidad de primer orden obtenidas en cada caso se encuentran recogidas en la Tabla VI.

Puesto que en ausencia de iones cúpricos la hidrólisis del aminoéster a pH del orden de 8 es extremadamente lenta, la reacción hidrolítica observada debe ser atribuida a la presencia del ion metálico. Es un hecho conocido la formación de complejos quelatos estables con anillos de 5 átomos entre los α -aminoácidos y los iones cúpricos. En nuestro caso podemos postular el mecanismo de hidrólisis a través de un ataque de los iones hidroxilo sobre el complejo quelato del éster de la D(-) α -fenilglicina y los iones cúpricos. Lo indicado anteriormente está de acuerdo con la idea de que los quelatos son ácidos de LEWIS más fuertes que los ligandos libres. Así en la hidrólisis de la D(-) α -fenilglicina la presencia de iones cúpricos origina un complejo que tiene más afinidad por los iones hidroxilo que el aminoéster libre. La sustancia resultante de la reacción ácido-base es inestable descomponiéndose rápidamente en sus productos de reacción.



Se ha observado una disminución del valor de la constante de velocidad de primer orden a medida que progresa la hidrólisis. Según M. L BENDER² la explicación es probablemente debido a que son varias las sustancias que forman complejos con el Cu^{++} . Si admitimos, a semejanza de lo que ocurre entre el Cu^{++} y las aminas, que la formación del equilibrio entre el Cu^{++} y el aminoéster es rápida y que la hi-

drólisis se produce a través de la formación del complejo aminoéster-cobre, podemos escribir:



$$\frac{-d(\text{aminoéster})}{dt} = k_3 (\text{aminoéster-Cu}^{++}) = k_3 K (\text{aminoéster}) (\text{TRIS-Cu})$$

en donde $K = k_1/k_2$

Para que la $k_{ob} = k_3 K(\text{TRIS-Cu})$ sea constante es necesario que la concentración del complejo TRIS-Cu permanezca constante.

A medida que progresa la hidrólisis se va liberando D(-) α -fenilglicina que forma un nuevo y más fuerte complejo con el Cu^{++} , todo lo cual conducirá a un cambio en la constante de velocidad de primer orden.

En la Tabla VI se recogen las constantes de velocidad de primer orden observadas en la hidrólisis de los ésteres metílico, etílico, n-propílico y n-butílico de la D(-) α -fenilglicina. Como puede observarse las constantes van disminuyendo en el orden indicado, de acuerdo con la disminución de la polaridad de los sustituyentes, tal como ocurre en la hidrólisis alcalina de los mismos ésteres del ácido acético.

RESUMEN

Se han sintetizado los ésteres metílico, etílico, n-propílico, isopropílico y n-butílico del ácido D(-) α -aminofenilacético, determinándose sus constantes de disociación a varias temperaturas y fuerza iónica 0,1. Igualmente se han determinado ΔH , ΔG e ΔS para la segunda constante de disociación del ácido D(-) α -aminofenilacético y su éster etílico estudiándose comparativamente los resultados obtenidos. Por último se hace un estudio cinético de la hidrólisis de los aminoésteres obtenidos a pH = 11,00 y a pH = 8,10 en presencia de iones cúpricos discutiéndose los resultados obtenidos.

RESUME

On a synthétisé les esters méthylique, éthylique, n-propylique, isopropylique et n-butylique de l'acide D(-) α -aminophénylacétique, et déterminé leurs constantes de dissociation à plusieurs températures différentes et à force ionique 0,1. On a déterminé aussi ΔH , ΔG et ΔS pour la deuxième constante de dissociation de l'acide D(-) α -aminophénylacétique et son ester éthylique, et on a étudié compara-

tivement les résultats obtenus. En fin, on a fait une étude cinétique de l'hydrolyse des amino-esters à pH 11,00 et à pH 8,10, en présence d'ions cupriques, et on a discuté les résultats obtenus.

SUMMARY

Methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and n-butyl esters from D(-) α -aminophenylacetic acid have been synthesized and their dissociation constants have been determined at various temperatures and 0.1 ionic strength. We have also determined ΔH , ΔG and ΔS for the second constant of D(-) α -aminophenylacetic acid dissociation and its ethyl ester and we have studied comparatively the results obtained. Finally, we have carried out a kinetic study on hydrolysis of amino-esters at pH 11.00 and at pH 8.10 in presence of cupric ions, and we have discussed the results obtained.

BIBLIOGRAFIA

1. HOPGOOD, D. y ANGELICI, R. J. (1968), *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 90/10, pág. 2.508.
2. BENDER, M. L. y TURNQUEST, B. W. (1957). *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 79, pág. 1.889.
3. ALBERT, A. y SERJEANT, E. P. (1971), Chapman and Hall Ltd. London, pág. 11.
4. KROLL, H. (1952), *J. A. Chem. Soc.* Vol. 74, pág. 2.036.
5. DAVIES, C. W. (1938). *J. of Chem. Soc.* pág. 2.093.
6. HARDCASTLE, C. A., JOHNSON, D. A. y PANETTA, C. A. (1966), *J. of Org. Chem.* Vol. 31, página 897.

VARIACION DEL pK_2 CON LA TEMPERATURA.

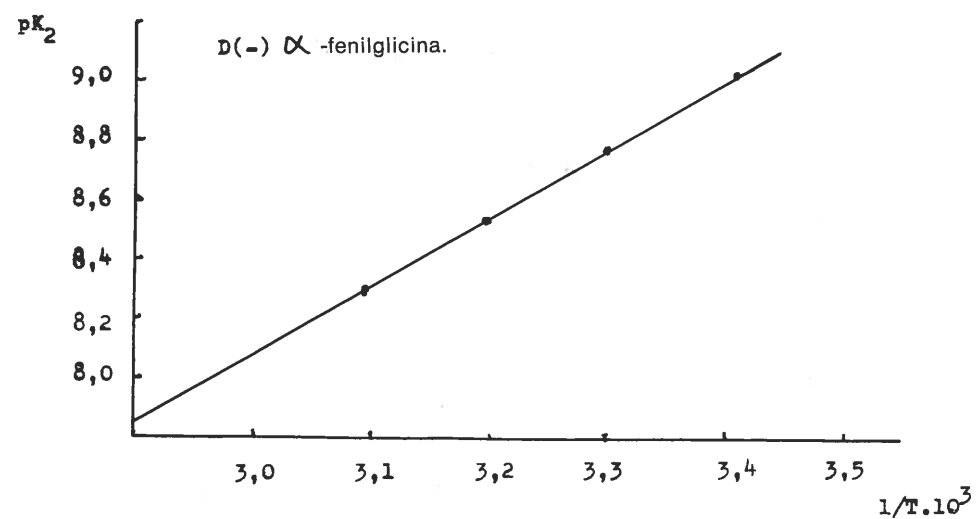


Figura 1

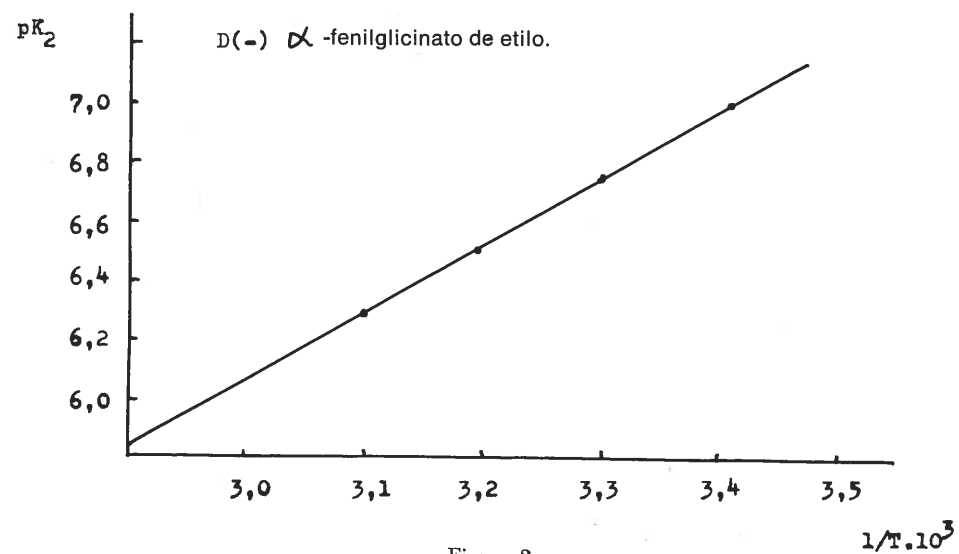


Figura 2

VARIACION DEL PORCENTAJE DE AMINOESTER SIN HIDROLIZAR CON EL TIEMPO EN LA HIDROLISIS A $pH=11,00$.

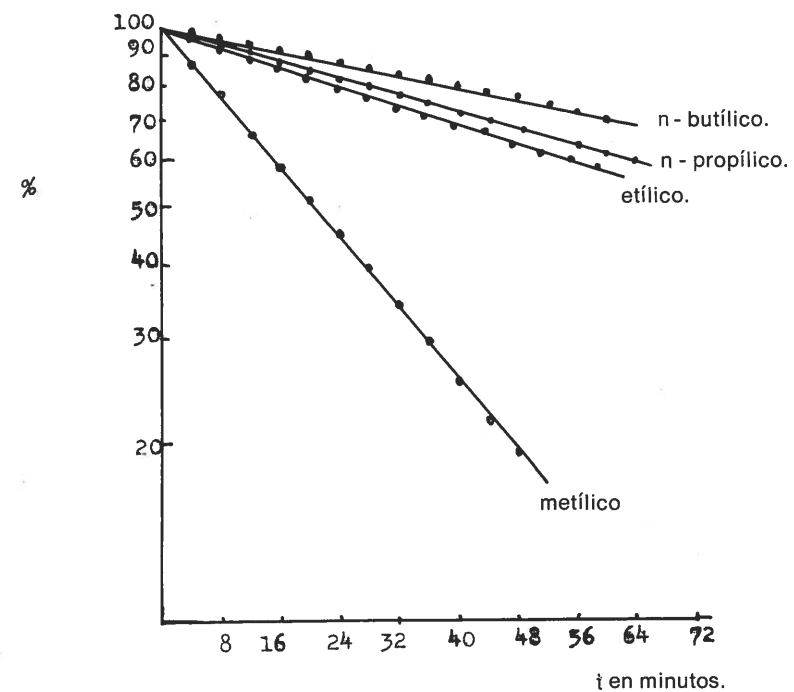


Figura 3

VARIACION DEL PORCENTAJE DE AMINOESTER SIN HIDROLIZAR CON EL
TIEMPO EN LA HIDROLISIS CATALIZADA POR IONES Cu^{++} a $\text{pH}=8,10$.

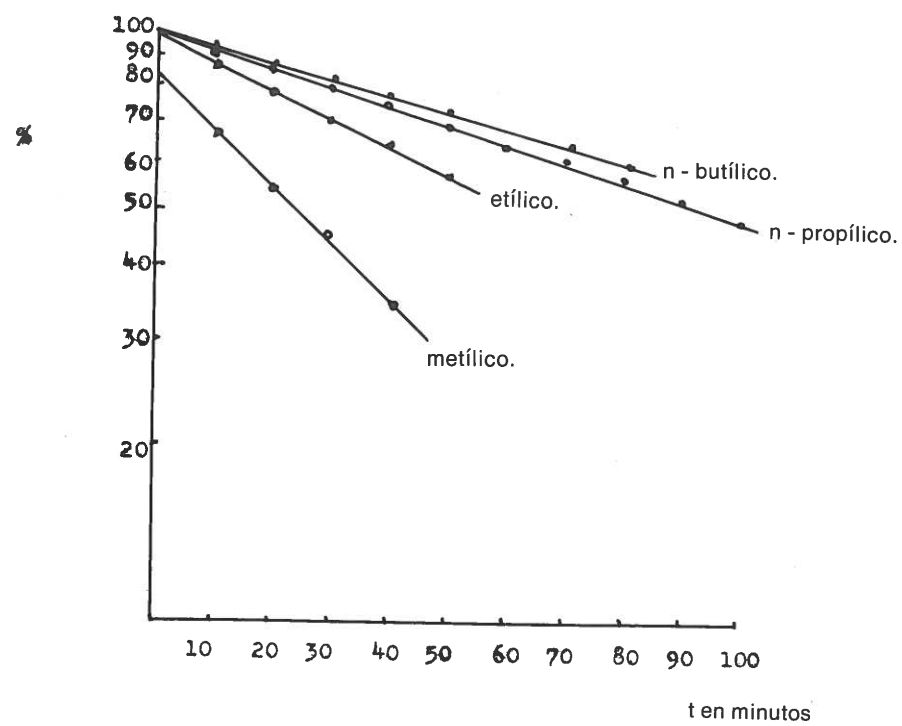


Figura 4