An. Real. Acad. Farm. 1984, 50: 717-726

Estudio de la disociación ácida de 1 –(p–hidroxifenil) –2–(N–metilamino)etanol

por

LOPEZ, J., QUINTERO, B. Y THOMAS, J.
Departamento de Fisicoquímica Farmaceútica. Facultad de Farmacia
Universidad de Granada.

RESUMEN

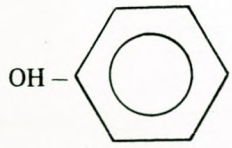
Han sido estudiados los equilibrios de disociación ácida de 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol, por técnicas potenciométrica y espectrofotométrica. A fuerza iónica 0,02 se encuentra que las constantes macroscópicas tienen valores de $pK_1 = 8{,}97$ y $pK_2 = 10{,}13$ y que las constantes microscópicas resultan ser $pk_a = 9{,}23$; $pk_b = 9{,}31$; $pk_c = 9{,}85$ y $pk_d = 9{,}77$.

SUMMARY

Equilibria of acid dissociation of 1–(p–hydroxyphenyl)–2–(N-methilamine)ethanol, have been studied by means of potentiometric and spectrophotometric techniques. Values of $pK_1 = 8.97$ and $pK_2 = 10.13$ for macroscopic constants have been found. For microscopic constants the values $pk_a = 9.23$, $pk_b = 9.31$, $pk_c = 9.85$ and $pk_d = 9.77$ have been determined. (Experimental ionic strength: 0.02).

INTRODUCCION

Se ha estudiado los equilibrios de disociación ácida de 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol (I) por técnicas potenciométricas y espectrofotométricas, aplicándose para este último caso el método de regresión lineal en el análisis de los datos experimentales.



(I)

PARTE INSTRUMENTAL

Instrumental y reactivos

Se ha empleado 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol de síntesis, suministrado por Boehriger Ingelheim.

Todos los reactivos utilizados fueron de alto grado de pureza.

Las pruebas potenciométricas se han efectuado con un potenciómetro Radiometer PHM–26, una autobureta ABU12 y termostato Selecta (± 0,1ºC).

En las medidas espectrofotométricas se empleó un espectrofotómetro Beckman DU–2.

Metodología

a) Método potenciométrico:

Se ha empleado como titulante una disolución reciente de KOH previmente valorada con biftalato potásico.

Las medidas potenciométricas se realizaron manteniendo la disolución de la sustancia problema en cubeta termostatizada a 25º C y con paso constante de nitrógeno.

El potenciómetro utilizado fue calibrado previamente con tampones Merck.

Los valores de pH medidos tras cada adición de titulante permiten estimar el valor del parámetro *P* (5) mediante la expresión:

$$P = \frac{B + a_{H^+} - a_{OH^-}}{C_a}$$

en donde B es la concentración de la base tras cada adición de titulante, a_{H^+} y a_{OH^-} las actividades respectivas de hidrogeniones e hidroxiliones y C_a la concentración estequiométrica del compuestos analizado tras cada adición.

Utilizando el valor dado por Albert y Serjeant (1) para pK_w a 25º C (13,997) y, a partir del valor experimental de pH, se obtienen los valores de a_{H^+} y a_{OH^-}, mientras que B y C_a se calculan a partir de

$$B = \frac{V_K \cdot N_K}{V_T} \quad \text{y} \quad C_a = \frac{V_P \cdot N_P}{V_T}$$

siendo V_K y N_K el volumen de titulante añadido y su normalidad, V_P y N_P el volumen inicial de disolución problema y su normalidad, y V_T el volumen total tras cada adición.

La representación gráfica de los valores de P frente al pH ofrece la posibilidad, de obtener, de manera similar al método de Bjerrum (2), los valores de pK_1 y pK_2 por interpelación gráfica a P = 0,5 y P = 1,5 respectivamente.

b) Método espectrofotométrico:

En las pruebas espectrofotométricas se han utilizdo disoluciones de tartrato de 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol (0,096 g/100 ml) cuyo pH se varió con adición de un sistema amortiguante (KOH/BO_3H_3), en unos casos, o adición de (ClH/KOH), en otros.

En todas las pruebas las disoluciones contienen la cantidad de ClK necesaria para mantener la fuerza iónica en 0,02.

A los diferentes valores de pH se midieron las correspondientes absorbancias a 295 nm. Esta longitud de onda fue escogida ya que es conocido (3) que a esta longitud de onda no absorben las especies no disociadas en el grupo fenólico derivadas del 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol.

De acuerdo con el esquema de disociaciones paralelas descritas por Edsall y col. (4), puede definirse el parámetro α_{OH} que para el presente trabajo tiene el significado del cociente en entre A^{295}/A_∞, siendo A_∞ el valor de absorbancia a 295 nm obtenido al pH más alto.

Igualmente puede establecerse, de acuerdo con Niebergall y col. (6), que en esta clase de disociaciones paralelas se cumple que

$$\alpha_{OH}(K_1 + |H^+|) = k_a + \frac{K_1 K_2}{|H^+|}\alpha_H \qquad (1)$$

ecuación que permite el análisis de los resultados por regresión lineal utilizando el valor de K_1 obtenido por potenciometría. Así puede determinar el valor de una de las constantes de microdisociación (k_a) mientras que las otras pueden determinarse por las conocidas relaciones:

$$K_1 K_2 = k_a k_c = k_d k_b \qquad (2)$$

y

$$K_1 = k_a + k_b$$

Algunos autores (7) indican la posibilidad de un equilibrio entre las especies "híbridas" y no ionizada que completa el esquema inicial de Edsall. La constante de este equilibrio se designa en este trabajo como K_z y se define como el cociente

$$K_z = \frac{k_a}{k_b}$$

Resultados

Determinación potenciométrica de los valores de K_1 y K_2.

Se ha valorado por potenciometría 25 ml de una disolución de tartrato de 1–(p–hidroxifenil)–2–(N–metilamino)etanol de concentración 0,0036 M (referido a la base) con KOH 0,030 M, habiendo sido ajustada la fuerza iónica a 0,02 mediante la adecuada adición de ClK.

En la figura 1 se recoge la curva experimental de la variación del pH con respecto al volumen de base titulante añadido.

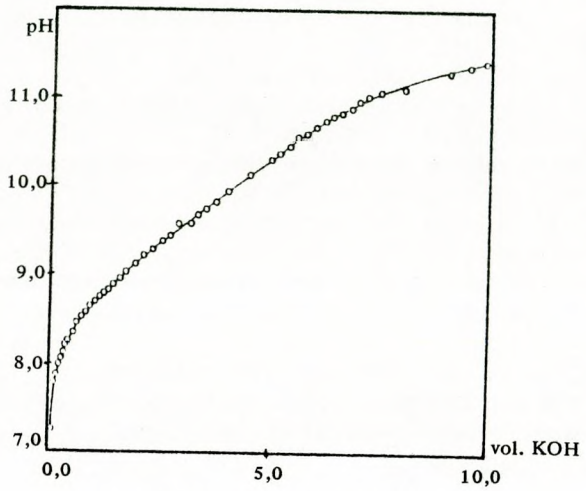


Fig. 1.– Variación del pH frente al volumen de base titulante.

De acuerdo con el procedimiento descrito por Niebergall y col. (5) se han calculado los valores de B, C_a y P, lo que ha permitido obtener la presención gráfica de este último parámetro en función del pH, la cual se recoge en la fig. 2.

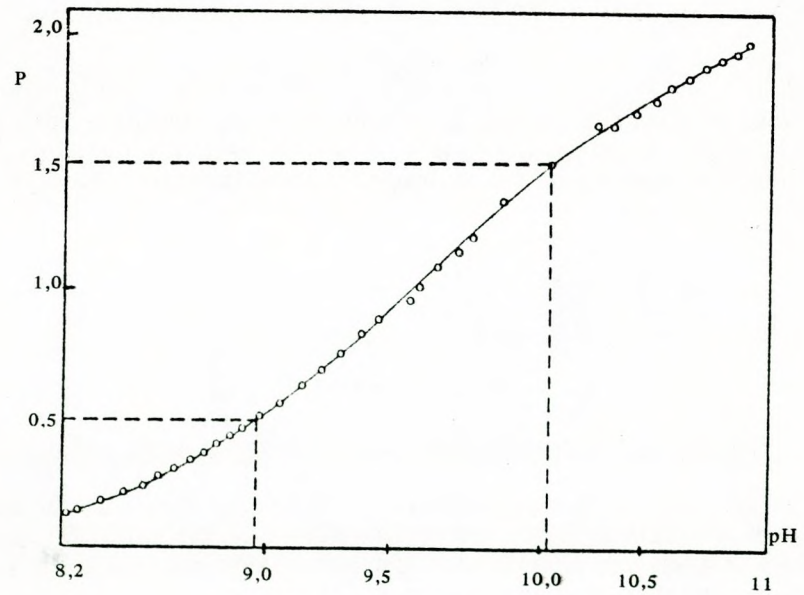


Fig. 2.– Variación de P frente al pH.

Por interpolación se obtiene para P = 0,5 y P = 1,5 los valores de 8,97 y 10,13 que se corresponden respectivamente con los valores de pK_1 y pK_2.

Determinación espectrofotométrica de las constantes de microdisociación.

Se han efectuado cuatro pruebas espectrofotométricas (pruebas A, B C y D), llevándose a cabo las dos primeras en un medio tamponado por BO_3H_3/KOH. La fuerza iónica se mantuvo en todos los casos ajustada a 0,02 con CIK.

La variación de absorbancias a 295 nm con el pH se muestra en la figura 3.

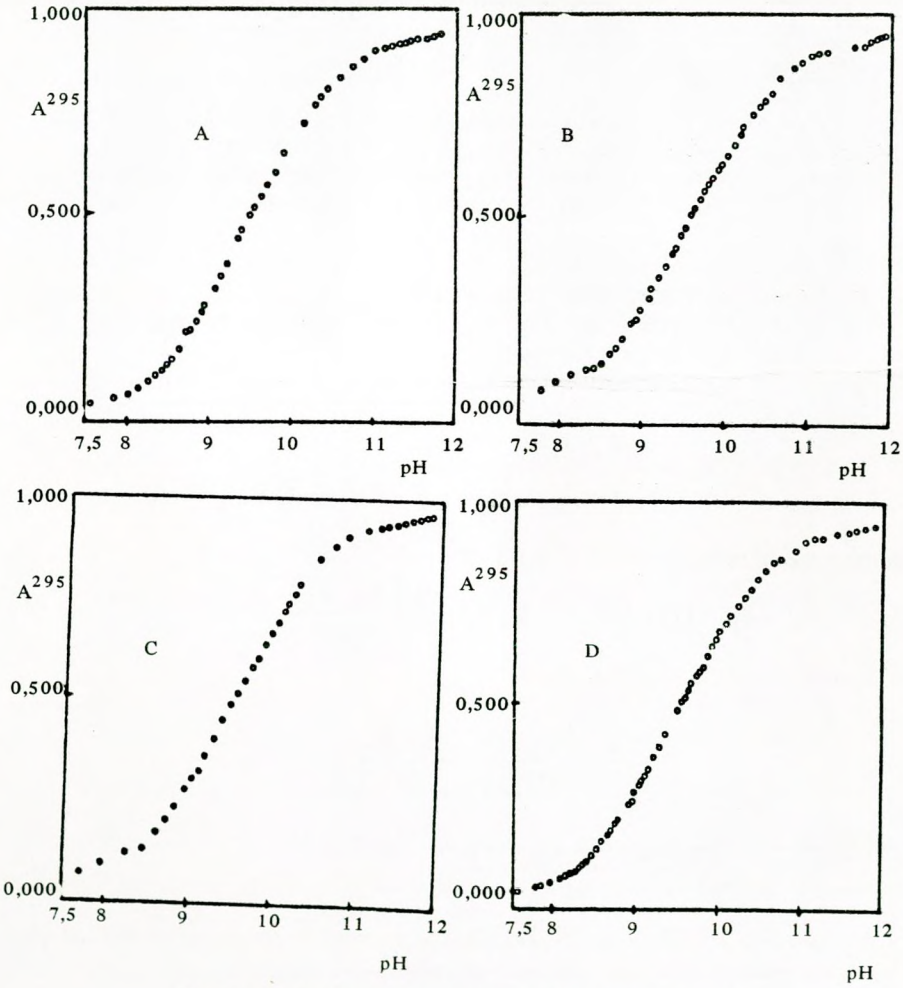


Fig. 3.– Variación de la absorbancia con el pH en las pruebas A y B (tamponadas) y C y D (no tamponadas).

En todas las pruebas, puede delimitarse una porción de la curva experimental comprendida entre los valores de pH 9 y 10, que presenta una marcada variación lineal de α_{OH} con respecto al pH. En la tabla I se relacionan las ecuaciones encontradas para cada prueba tras análisis de regresión lineal de los datos experimentales. Se indican además, en la referida tabla, el margen de pH analizado y el coeficiente de determinación (r^2) encontrado.

TABLA I

Ecuaciones analíticas establecidas por regresión lineal de los datos experimentales de α_{OH} y pH.

Prueba	margen de pH	ecuación	r^2
A	9,017 – 10,007	$\alpha_{OH} = -3{,}361 + 0{,}409$ pH	1,000
B	9,080 – 9,907	$\alpha_{OH} = -3{,}409 + 0{,}414$ pH	0,999
C	9,076 – 9,967	$\alpha_{OH} = -3{,}250 + 0{,}394$ pH	1,000
D	9,020 – 9,940	$\alpha_{OH} = -3{,}337 + 0{,}405$ pH	1,000

A partir de las ecuaciones relacionadas en la tabla I es posible calcular los valores de pH correspondientes a $\alpha_{OH} = 0{,}5$, que resultan ser 9,440; 9,442; 9,518 y 9,474 para las pruebas A, B, C y D respectivamente.

Además, es posible deducir la siguiente expresión a partir de – 1–:

$$\alpha_{OH} = \frac{k_a |H^+| + K_1 K_2}{|H^+|^2 + K_1 |H^+| + K_1 K_2}$$

ecuación que para $\alpha_{OH} = 0{,}5$ resulta:

$$k_a = 0{,}5 |H^+|^{\frac{1}{2}} + 0{,}5 K_1 - \frac{0{,}5 K_1 K_2}{|H^+|^{\frac{1}{2}}} \qquad (3)$$

Por otra parte, la expresión

$$\frac{\alpha_{OH}}{\alpha_H} = \frac{k_a |H^+| + K_1 K_2}{|H^+| (k_b + |H^+|)}$$

se simplifica en el caso de que $\alpha_{OH} = 0{,}5$ para dar

$$k_a - k_b = |H^+|^{\frac{1}{2}} - \frac{K_1 K_2}{|H^+|^{\frac{1}{2}}} \qquad (4)$$

En las ecuaciones (3) y (4) se aplican los valores de K_1 y K_2 calculados a partir de los datos potenciométros y el valor de $|H^+|^{\frac{1}{2}}$ determinado a

$\alpha_{OH} = 0{,}5$. Así se obtienen los valores de k_a y k_b y posteriormente, a partir de la ecuación (2), los valores de k_c y k_d. Estos resultados aparecen relacionados en su forma logarítmica en la tabla II.

TABLA II

Valores de pk_a, pk_b, pk_c, y pk_d calculados a partir de las ecuaciones (2), (3) y (4).

Prueba	pk_a	pk_b	pk_c	pk_d
A	9,215	9,332	9,882	9,764
B	9,215	9,331	9,881	9,766
C	9,253	9,287	9,844	9,810
D	9,231	9,312	9,866	9,785

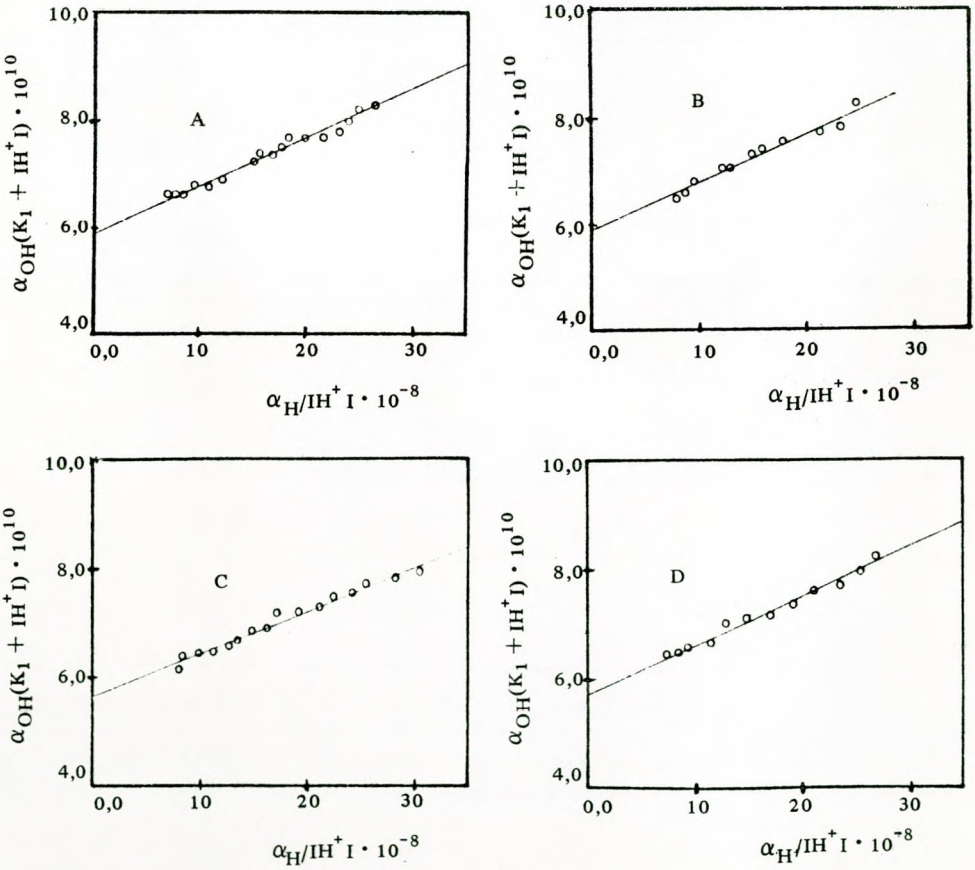


Fig. 4.— Variación de $\alpha_{OH}(K_1 + |H^+|)$ frente a $\alpha_H/|H^+|$ en las pruebas A y B (tamponadas) y C y D (no tamponadas).

Otro procedimiento de análisis de los resultados espectrofotométricos es la aplicación del método de regresión lineal, a los datos experimentales de absorbancia a 295 nm obtenidos en el margen de pH comprendido entre 9 y 10 de acuerdo con la ecuación (1).

En la figura 4 se muestran las representaciones gráficas de los valores $\alpha_{OH}(K_1 + |H^+|)$ frente a $\alpha_H/|H^+|$ para las puebas realizadas.

Se ha utilizado en estas representaciones el valor de $K_1 = 1{,}0715 \cdot 10^{-9}$ obtenido en la prueba potenciométrica.

Los valores de las pendientes (m), ordenadas en el origen (ord) y coeficiente de determinación (r^2) de las rectas ajustadas por el método de regresión lineal, de acuerdo con la ecuación (1) en el margen de pH indicado, se muestran en la tabla III.

TABLA III

Valores de pendientes (m), ordenadas en el origen (ord) y coeficiente de determinación (r^2) de las rectas ajustadas por el método de regresión de acuerdo con la ecuación (1), en el margen de pH indicado.

Prueba	margen de pH	m	ord.	r^2
A	9,017 – 9,956	$8{,}919 \cdot 10^{-10}$	$5{,}918 \cdot 10^{-10}$	0,995
B	9,080 – 9,907	$9{,}151 \cdot 10^{-10}$	$5{,}877 \cdot 10^{-10}$	0,991
C	9,076 – 9,967	$7{,}787 \cdot 10^{-10}$	$5{,}654 \cdot 10^{-10}$	0,995
D	9,020 – 9,940	$8{,}640 \cdot 10^{-10}$	$5{,}787 \cdot 10^{-10}$	0,995

Según la ecuación (1) los valores de pendiente se corresponde con el producto de $K_1 K_2$ y los de la ordenada en el origen con k_a. A partir de estos datos y empleando la ecuación (3) es posible determinar los valores de K_2, k_b, k_c, y k_d, y sus correspondientes valores de pK_2, pk_a, pk_b, pk_c y pk_d recogidos en la tabla IV.

TABLA IV

Valores de pK_2, pk_a, pk_b, pk_c y pk_d calculados a partir de la ecuación (1) en el margen de pH entre 9,0 y 10,0

Prueba	pK_2	pk_a	pk_b	pk_c	pk_d
A	10,080	9,228	9,319	9,822	9,731
B	10,069	9,231	9,315	9,808	9,723
C	10,139	9,248	9,296	9,861	9,813
D	10,093	9,238	9,307	9,826	9,756

CONCLUSIONES

En base a los valores pK relacionados en las tablas II y IV puede concluirse que los dos procedimientos de cálculo empleados ofrecen resultados bastantes concordantes.

Por otra parte puede advertirse que las pruebas efectuadas en medio tamponado no difieren notablemente, en cuanto a resultados, de los que se obtienen en las pruebas efectuadas sin medio amortiguador, evidenciado así la ausencia de interacciones importantes en el estado fundamental entre la sustancia problema y los componentes del tampón.

Los valores medios de las constantes microscópicas de disociación, según los datos especificados en las citadas tablas, resultan ser los siguientes:

$$pk_a : 9{,}232; \quad pk_b : 9{,}312; \quad pk_c : 9{,}849; \quad pk_d : 9{,}769$$

A partir de estos valores, y aceptando el equilibrio intermedio entre la especie "híbrida" y la especie neutra determinado por $K_z = k_a/k_b$, se obtiene un valor de $K_z = 1{,}202$.

Por otra parte según los datos recogidos en la tabla IV, el valor medio de K_2 determinado a partir de la ecuación (4) es de 10,095, valor este bastante concordante con el obtenido por interpolación gráfica de los resultados potenciométricos.

Asímismo debe indicarse que los resultados encontrados por potenciometría para pK_1 y pK_2 son coherentes con los valores publicados por Barlow y col. (7) para dichas constantes. Estos autores obtienen, a fuerza iónica 0,1, $pK_1 = 9{,}30$ y $pK_2 = 10{,}70$ y, a fuerza iónica 0,01, dan para pK_1 y pK_2 los valores de 8,83 y 10,00, respectivamente.

BIBLIOGRAFIA

(1) ALBERT, A. and SERJEANT, E.P.: "Determination of Ionization Constants". Chapman and Hall Ltd. London (1971).

(2) BJERRUM, J.; " Metal Ammine Formation in Aqueous Solution" P. Haase and Son, Copenhagen, Denmark, pp. 36, 37 (1957).

(3) RIEGELMAN, S., STRAIT, L. A. and FISCHER, E. Z. : *J. Pharm. Sci.*, 51, 129 (1962).

(4) EDSALL, J. T., MARTIN, R. B. and HOLLINGWORTH, BR. : *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 44, 505 (1958).

(5) NIEBERGALL, P. J., SCHNAARE, R. L. and SUGITA, E. T. : *J. Pharm. Sci.* , 60, 1393 (1971).

(6) NIEBERGALL, P. J., SCHNAARE, R. L. and SUGITA, E. T. : *J. Pharm. Sci.*, 61, 232 (1972).

(7) ARMSTRONG, J. and BARLOW, R. B. : *Br. J. Pharmacol*, 57, 501 (1976).