

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

DETERMINACION POTENCIOMETRICA DEL pK_a DEL GRUPO
FENOLICO EN EL N-ACETILDERIVADO DEL 1-(3-HIDROXIFENIL)-
2-(N-METILAMINO)ETANOL

Quintero, B. Villanova, R.M. Martínez, F. Sánchez, M. y Thomas, J.

RESUMEN

Se ha determinado el valor de la constante de disociación del grupo fenólico en el N-acetild derivado del 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol por técnica potenciométrica a diferentes fuerzas iónicas. Los valores encontrados fueron los siguientes: $pK_a = 9,49$ ($I = 0,3$); $pK_a = 9,50$ ($I = 0,1$); $pK_a = 9,55$ ($I = 0,04$) y $pK_a = 9,57$ ($I = 0,02$).

SUMMARY

Values of the dissociation constant of the phenolic group in the N-acetylated derivative of 1-(3-hydroxyphenyl)-2-(N-methylamine)ethanol have been calculated at different ionic strengths. The results found are: $pK_a = 9,49$ ($I = 0,3$); $pK_a = 9,50$ ($I = 0,1$); $pK_a = 9,55$ ($I = 0,04$) y $pK_a = 9,57$ ($I = 0,02$).

INTRODUCCION

En relación con otros trabajos realizados sobre los derivados acetilados del 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol (I) (1) (2) (3) (4), el presente trabajo aborda el estudio potenciométrico de la disociación ácida del N-acetild derivado de (I).

El compuesto (I) presenta, en el margen de pH comprendido entre 0 y 14, disociaciones simultáneas de los grupos fenólicos y amino, lo que dificulta notablemente la determinación de las constantes de disociación ácida.

En este sentido, la acetilación selectiva del grupo amino facilita el cálculo de modo aislado de la constante de disociación del grupo fenólico.

PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en este trabajo son de alto grado de pureza. Se ha utilizado clorhidrato de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol suministrado por Boehringer Sohn Ingelheim.

El N-acetilderivado se obtuvo según el procedimiento indicado en un trabajo anterior (3).

Las medidas potenciométricas se han efectuado en un potenciómetro Radiometer pHM 26. La adición de base titulante se realizó con una autobureta ABU 12 Radiometer. Las disoluciones valoradas se termostataron a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ mediante un termostato Selecta. El potenciómetro fue ajustado con tampones Beckman de pH 7,41 y 4,00.

Se valoraron en todos los casos 25 ml de una disolución acuosa del N-acetilderivado ($c = 8,0 \cdot 10^{-4}\text{M}$) con fuerzas iónicas ajustadas a 0,3; 0,1; 0,04 y 0,02, que fueron purgadas mediante el paso de una corriente de N_2 y mantenidas en agitación por un procedimiento mecánico.

La base titulante fue KOH ($c = 9,20 \cdot 10^{-3}\text{M}$) valorada previamente con biftalato potásico.

RESULTADOS Y DISCUSION

Las representaciones de los datos experimentales (pH - ml KOH) no permiten la determinación gráfica de la constante de disociación del grupo fenólico, por lo que se ha utilizado la ecuación de Henderson-Hasselbach (-1-) que sí facilita el cálculo de dicha constante.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{AHI}] + a_{\text{OH}^-}}{[\text{A}^-] - a_{\text{OH}^-}} \quad - 1 -$$

Así, a partir de los datos experimentales de pH se calculan a_{OH^-} , y, por otra parte, teniendo en cuenta la concentración inicial de N-acetilderivado es posible conocer, una vez corregidos los efectos de dilución, la concentración de la especie disociada, $[\text{A}^-]$, y la concentración de la especie no disociada, $[\text{AHI}]$.

Posteriormente, y por representación de los valores de pH frente a los del término

$$\log \frac{[\text{AHI}] + a_{\text{OH}^-}}{[\text{A}^-] - a_{\text{OH}^-}}$$

Figura 1

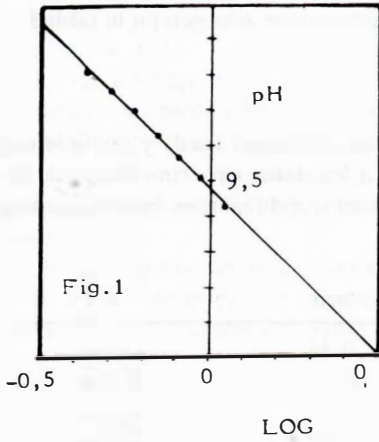


Figura 2

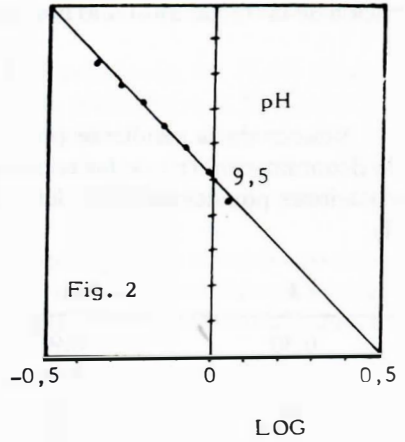


Figura 3

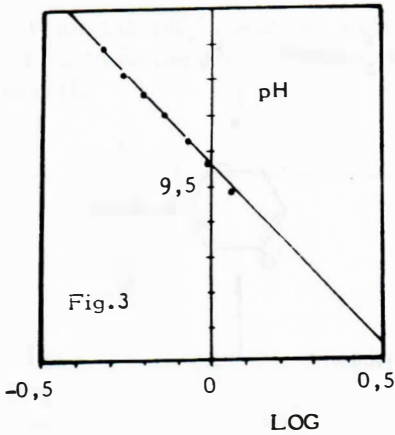


Figura 4

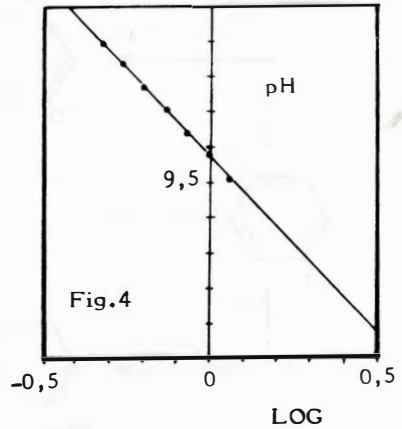


Figura 1.- Representación gráfica de los valores de pH frente al término LOG. ($I = 0,30$).

Figura 2.- Representación gráfica de los valores de pH frente al término LOG. ($I = 0,10$).

Figura 3.- Representación gráfica de los valores de pH frente al término LOG. ($I = 0,04$).

Figura 4.- Representación gráfica de los valores de pH frente al término LOG. ($I = 0,02$).

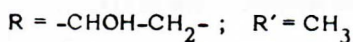
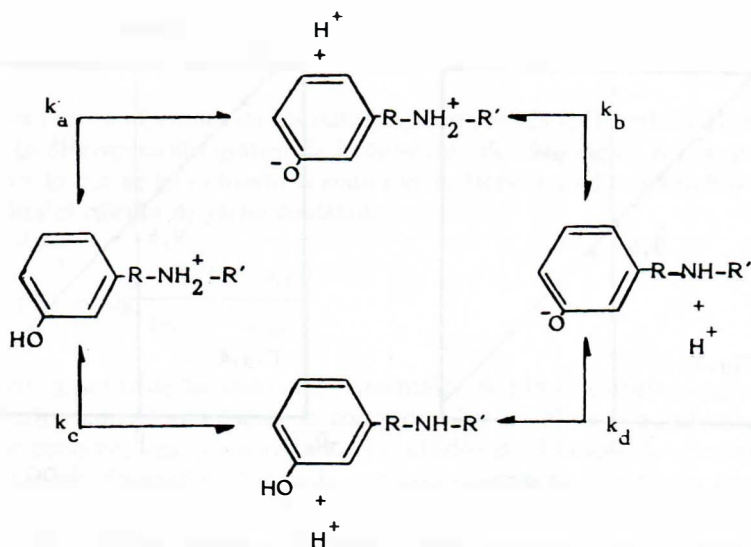
(representado por LOG) en las inmediaciones del punto de semineutralización, se obtienen las rectas mostradas en las figuras 1-4.

Los valores de pendiente, ordenada en el origen y coeficiente de determinación de las rectas ajustadas por mínimos cuadrados se recogen en la tabla I.

TABLA I

Valores de la pendiente (m), ordenada en el origen (ord) y coeficientes de determinación (r^2) de las rectas ajustadas a los datos experimentales de las variaciones potenciométricas del N-acetilderivado, a diferentes fuerzas iónicas (I).

I	m	ord	r^2
0,30	-0,95	9,49	0,998
0,10	-0,96	9,50	0,994
0,04	-1,06	9,55	0,999
0,02	-1,02	9,57	0,999



Los valores de pendiente reseñados en la tabla I se corresponden con los valores de pK_a aparente según la ecuación -1-.

De acuerdo con el siguiente esquema de disociaciones paralelas descrito para el compuesto (I) han sido determinadas por algunos autores (5) (6) las constantes k_a , k_b , k_c y k_d a fuerza iónica 0,1 siguiendo el método descrito por Edsall y col. (7).

El valor obtenido para el pK_a aparente a fuerza iónica 0,1 (9,50) resulta bastante coincidente con los valores dados en la bibliografía, 9,59 (5) y 9,58 (6), para la constante pK_d correspondiente al equilibrio de disociación de la molécula neutra, evidenciándose así la escasa influencia del grupo acetilo, como sustituyente de la cadena lateral, en la disociación del grupo fenólico del compuesto (I).

Por otra parte, se ha determinado el valor de pK_a^T para el equilibrio estudiado, utilizando para ello la ecuación de Debye-Hückel para fuerzas iónicas superiores a 0,01 y con los siguientes valores para las constantes incluidas en dicha ecuación:

$A = 0,5115$; $B = 0,3291 \cdot 10^8$ y $a_i = 6\text{Å}$; valores que han sido empleados por otros autores (8) (9) en los cálculos derivados de pruebas potenciométricas realizadas a 25°C.

Los valores de pK_a^T se encuentran reseñados en la tabla II.

TABLA II

Valores de pK_a^T calculados a partir de los pK_a aparentes encontrados mediante la titulación potenciométrica del N-acetilderivado a diferentes fuerzas iónicas (I).

I	pK_a	pK_a^T
0,30	9,49	9,76
0,10	9,50	9,70
0,04	9,55	9,70
0,02	9,57	9,68

Los resultados hallados para pK_a^T muestran una buena concordancia a valores de I inferiores a 0,1, mientras que la divergencia encontrada para I = 0,3 puede ser atribuida a la inaplicabilidad de la ecuación empleada para esta fuerza iónica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Quintero, B., Sánchez, M. y Thomas, J., *Pharm. Medit.*, *XIII*, 289 (1978).
- (2) Quintero, B., Sánchez, M. y Thomas, J., *Pharm. Medit.*, *XIV*, 740 (1980).
- (3) Quintero, B., Sánchez, M. y Thomas, J., *Anal. Real Acad. Farm.*, *48*, 585 (1982).
- (4) Quintero, B., Sánchez, M. y Thomas, J., *Anal. de Quim.*, *79*, 681 (1983).
- (5) Riegelman, S., Strait, L.A. and Fischer, E.Z., *J. Pharm. Sci.*, *51*, 129 (1962).
- (6) Martínez, M.C., Gutiérrez, P. y Thomas, J., *Ciencia & Ind. Farm.*, *10*, 41 (1978).
- (7) Edsall, J.T., Martín, R.B. and Hollingworth, B.R., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, *44*, 505 (1958).
- (8) Albert, A. and Serjeant, E.P., "The Determination of ionisation constants". Chapman and Hall. London. 1971.
- (9) Armstrong, J. and Barlow, R.B., *Br. J. Pharm.*, *57*, 501 (1976).