

DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA FARMACEUTICA

ESTUDIO EN DISOLUCION DE LOS COMPLEJOS DE LA 4,5-DIAMINO-3-METIL-2,6-DIOXO-1, 2, 3, 6-TETRAHIDROPIRIMIDINA CON Fe (III) Y Cr (III).

A. Matilla Hernández y C. Valenzuela Calahorro

RESUMEN

Se determina la estequiometría de los complejos formados por reacción del clorhidrato de la 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina (LH_2Cl) con FeCl_3 y CrCl_3 por métodos potenciométricos, conductimétricos y espectrofotométricos. La banda de absorción del complejo FeL_3 ($\lambda = 510 \text{ nm.}$) permite determinar el orden y la entalpía de activación del proceso de su formación.

SUMMARY

The stoichiometry of the complexes formed by reaction of 4,5-diamino-3-methyl-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahydropyrimidine hydrochloride (LH_2Cl) with FeCl_3 or CrCl_3 has been investigated by potentiometric, conductimetric and spectrophotometric methods. An absorption band of FeL_3 complex ($\lambda = 510 \text{ nm.}$) allow to obtain the order and activation enthalpy of the reaction.

INTRODUCCION

El estudio de análogos de pequeñas biomoléculas y de sus complejos con iones metálicos tiene interés actual por la información que suministran sobre la química de los sistemas biológicos. En este amplio contexto, nos hemos ocupado en varios artículos anteriores, de la caracterización de compuestos pirimidínicos (1-6) y de sus complejos con metales de transición. Este trabajo presenta los resultados del estudio, potenciométrico, conductimétrico y espectrofotométrico de complejos de Cr (III) y de Fe (III), con el clorhidrato de la 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina (LH_2Cl). Para el sistema Fe (III) / LH_2 se incluyen también datos cinéticos de la formación de la especie FeL_3 .

PARTE EXPERIMENTAL

Productos y reactivos

La 4,5-diamino-3-metil-2,6-dioxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropirimidina (LH) y su clorhidrato (LH_2Cl) se prepararon por el método seguido por Melgarejo y col. (7). Por razones de solubilidad los ensayos que se indican a continuación se hicieron con el clorhidrato. Los cloruros de Fe (III) y Cr (III) así como los restantes productos y reactivos fueron siempre de pureza analítica.

Valoraciones potenciométricas y conductimétricas

Se han realizado valoraciones de disoluciones de LH_2Cl ($2.5 \cdot 10^{-3}\text{M}$) y de sus mezclas M (III) / LH_2Cl =1/1, 1/2 y 1/3 (M=Fe o Cr) en atmósfera inerte (N_2) a $25,00 \pm 0,05^\circ\text{C}$ y frente a KOH 0,1 M (exenta de CO_2). Las valoraciones potenciométricas se hicieron con disoluciones de fuerza iónica ajustada a 0,1 M en KCl, en un equipo valorador automático Radiometer 622, acoplado a un baño termocriostático Selecta.

Las valoraciones conductimétricas se hicieron de forma análoga a las potenciométricas pero sin ajustar la fuerza iónica y acoplado un conductímetro Radiometer CDM-3 al citado equipo valorador.

Medidas espectrofotométricas

Los espectros y las medidas espectrofotométricas, encaminadas en parte al estudio cinético, se obtuvieron en un espectrofotómetro Beckman DB-GT con registro gráfico. Se usaron cubetas de cuarzo de 1 cm. de espesor y la temperatura se controló por acoplamiento del citado baño Selecta al contenedor de las cubetas. Con objeto de aumentar el grado de formación de los complejos, la determinación espectrofotométrica de su estequiometría se hizo en etanol de 96° , mientras que la cinética de formación de FeL_3 se realizó en medio acuoso. Otros detalles de este estudio se dan con los resultados y su discusión.

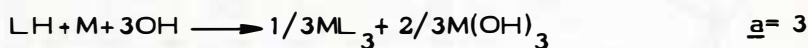
RESULTADOS Y DISCUSION

A) Estudio conductimétrico y potenciométrico

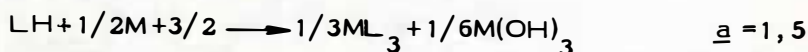
Las valoraciones conductimétricas de las mezclas con relación M (III) / LH_2Cl iguales a 1/1 y 1/2 presentan inflexiones para 3 y 5 unidades más de α (equivalentes de base/mol de ácido) respectivamente, que la correspondiente valoración del ligando. En ambas mezclas, para mayores adiciones de alcali se observa la precipitación del hidróxido metálico. Las potenciométricas de estas mezclas presentan, una primera inflexión para $\alpha=1$ que corresponde a la neutralización de un protón

de la especie LH_2^+ , de acusada fuerza ácida, seguida de inflexiones para $a=4$ y $a=2,5$ en mezclas 1/1 y 1/2 respectivamente. En ambos casos se observó después la formación del hidróxido del metal. Las mezclas con relación 1/3 presentan la segunda inflexión para $a=2$, sin que se observen fenómenos de precipitación. El comportamiento potenciométrico y conductimétrico de las citadas mezclas $\text{M (III)} / \text{LH}_2^+$ se puede explicar como consecuencia de la formación de complejos ML_3 según los siguientes equilibrios (para mayor claridad se prescinde de la primera neutralización de LH_2^+ , de la carga de las especies y de las moléculas de agua que se forman):

Mezclas 1/1



Mezclas 1/2



Mezclas 1/3

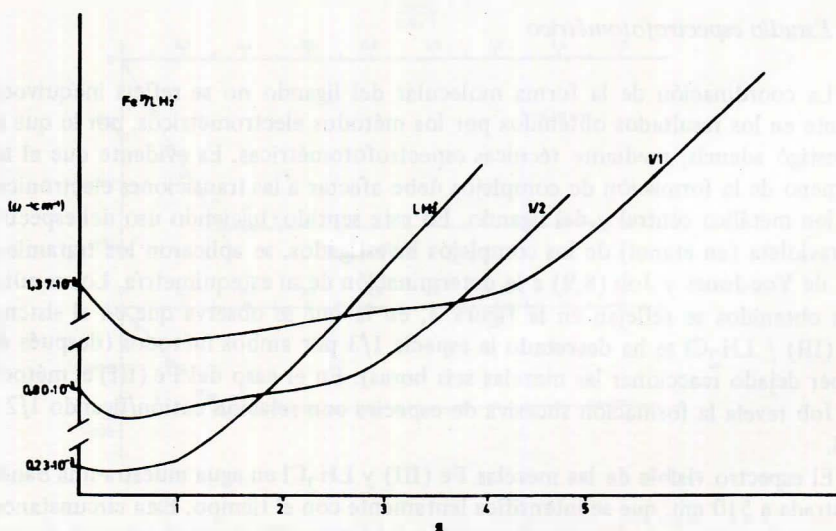
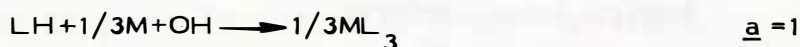


Figura 1.— Valoraciones conductimétricas de LHCl y de sus mezclas con distinta relación $\text{Fe(III)} / \text{LH}_2\text{Cl}$ frente a KOH 0,1M.

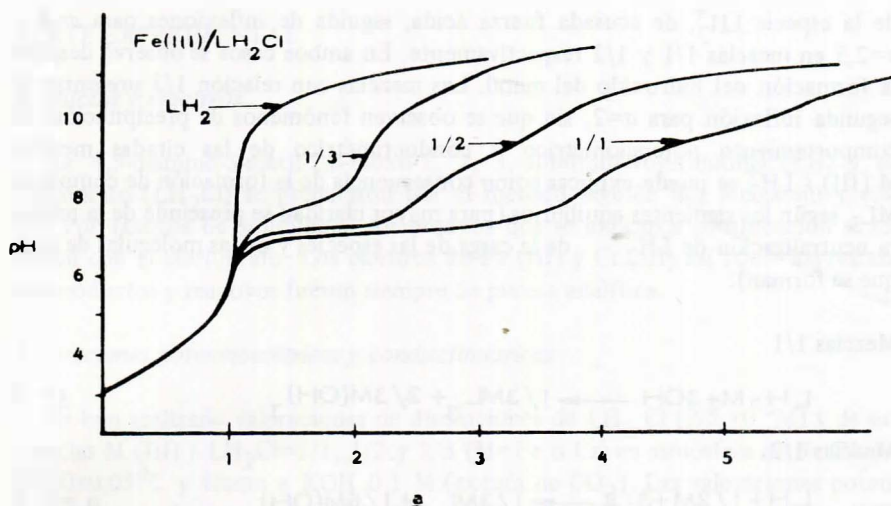


Figura 2.— Valoraciones potenciométricas de LH_2Cl y de sus mezclas con distinta relación $\text{Fe}(\text{III}) / \text{LH}_2\text{Cl}$ frente a KOH 0,1 M.

B) Estudio espectrofotométrico

La coordinación de la forma molecular del ligando no se refleja inequívocamente en los resultados obtenidos por los métodos electrométricos, por lo que se investigó además, mediante técnicas espectrofotométricas. Es evidente que el fenómeno de la formación de complejos debe afectar a las transiciones electrónicas de ion metálico central y del ligando. En este sentido, haciendo uso del espectro ultravioleta (en etanol) de los complejos investigados, se aplicaron los tratamientos de Yoe-Jones y Job (8,9) a la determinación de su estequiometría. Los resultados obtenidos se reflejan en la figura 3, en la que se observa que en el sistema $\text{Cr}(\text{III}) / \text{LH}_2\text{Cl}$ se ha detectado la especie 1/3 por ambos métodos (después de haber dejado reaccionar las mezclas seis horas). En el caso del $\text{Fe}(\text{III})$ el método de Job revela la formación sucesiva de especies con relación catión/ligando 1/2 y 1/3.

El espectro visible de las mezclas $\text{Fe}(\text{III})$ y LH_2Cl en agua muestra una banda centrada a 510 nm. que se intensifica lentamente con el tiempo. Esta circunstancia y la no interferencia de otras absorciones ha permitido seguir la cinética de esta reacción. En primer lugar se han calculado los ordenes parciales de la reacción con respecto a $\text{Fe}(\text{II})$ y LH_2Cl .

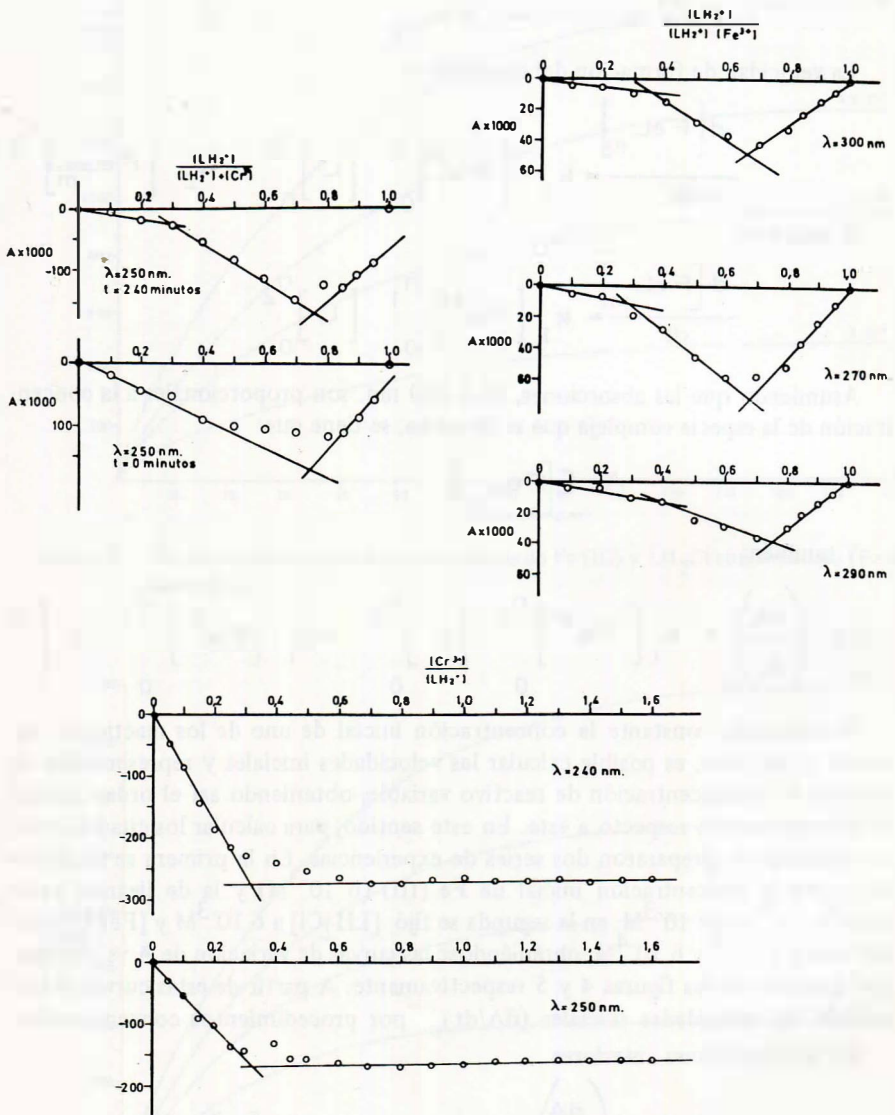


Figura 3.- Resultados espectrofotométricos para la determinación de la estequiometría de los complejos de LH por los métodos de Job (Cr y Fe) y Yoe Jones (Cr).

Para la reacción general:



La velocidad de formación del complejo es:

$$\frac{d[\text{FeL}_m]}{dt} = k_1 [\text{Fe}^{3+}]_0^{n_1} [\text{L}]_0^{n_2} - k_2 [\text{FeL}_m]_0^{n_3}$$

Y para $t=0$:

$$\frac{d[\text{FeL}_m]}{dt} = k_1 [\text{Fe}^{3+}]_0^{n_1} [\text{L}]_0^{n_2}$$

Asumiendo que las absorciones, A , a 510 nm. son proporcionales a la concentración de la especie compleja que se investiga, se tiene que:

$$A = \epsilon [\text{FeL}_m]$$

Y también:

$$\left(\frac{dA}{dt}\right)_0 = k_1 [\text{Fe}^{3+}]_0^{n_1} [\text{L}]_0^{n_2} = k'_1 [\text{Fe}^{3+}]_0^{n_1} [\text{L}]_0^{n_2}$$

Manteniendo constante la concentración inicial de uno de los reactivos y variando la del otro, es posible calcular las velocidades iniciales y representarlas en función de la concentración de reactivo variable, obteniendo así el orden parcial de la reacción con respecto a éste. En este sentido, para calcular los citados ordenes parciales se prepararon dos series de experiencias. En la primera se mantuvo constante la concentración inicial de Fe (III) ($6 \cdot 10^{-3}\text{M}$) y la de ligando varió entre $3 \cdot 10^{-3}$ y $4,8 \cdot 10^{-3}\text{M}$, en la segunda se fijó $[\text{LH}_2\text{Cl}]$ a $6 \cdot 10^{-3}\text{M}$ y $[\text{Fe (III)}]$ osciló entre $3 \cdot 10^{-3}$ y $6 \cdot 10^{-4}\text{M}$, obteniéndose las curvas de variación de A vs. tiempo, que aparecen en las figuras 4 y 5 respectivamente. A partir de estas curvas se calcularon las velocidades iniciales $(dA/dt)_0$ por procedimientos convencionales.

En las condiciones anteriores

$$\left(\frac{dA}{dt}\right)_0 = k'_1 (6 \times 10^{-3})^{n_1} [\text{L}]_0^{n_2}$$

O bien

$$\left(\frac{dA}{dt}\right)_0 = k'_1 (6 \times 10^{-3})^{n_2} [\text{Fe}^{3+}]_0^{n_1}$$

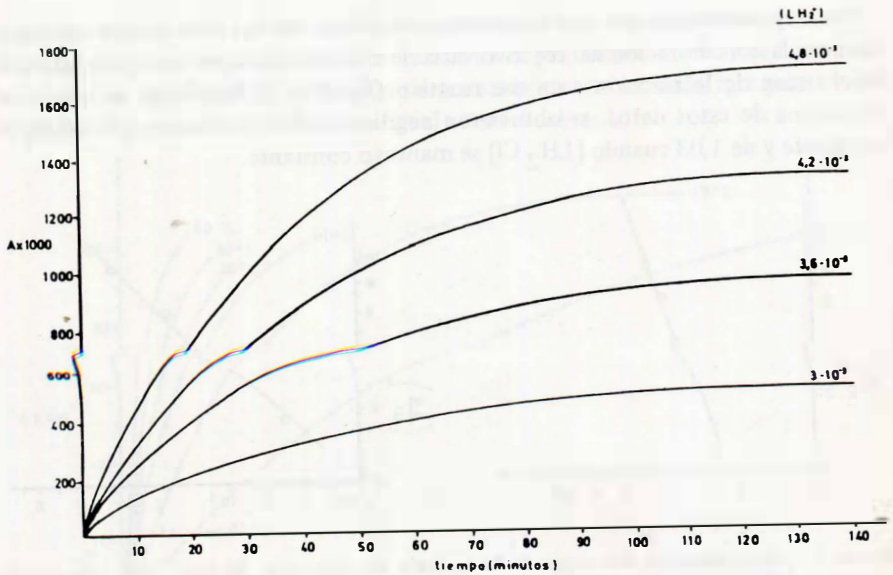


Figura 4. — Variación de la absorbancia de mezclas de Fe (III) y LH₂Cl con el tiempo (Fe (III) constante).

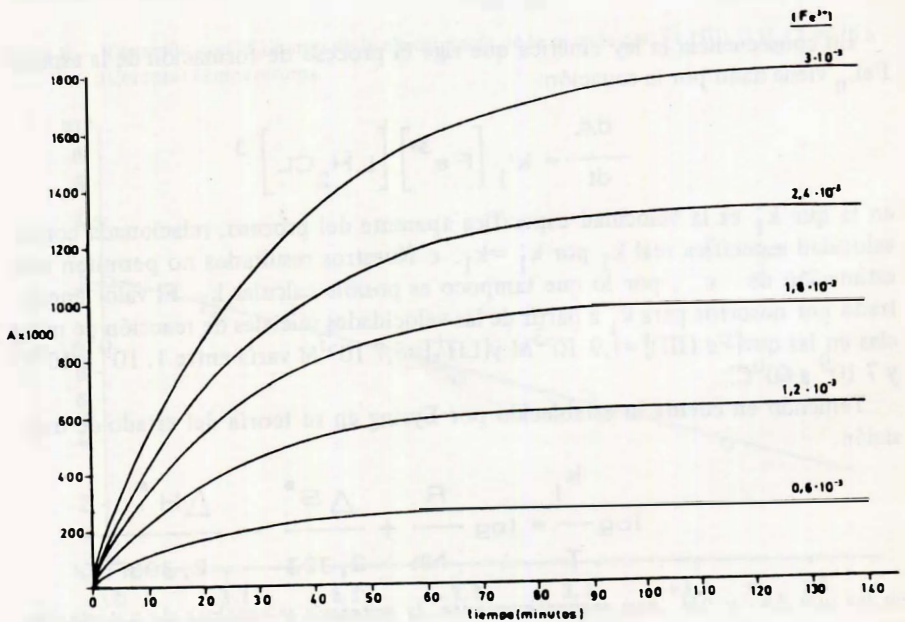


Figura 5. — Variación de absorbancia de mezclas de LH₂Cl y Fe (III) con el tiempo (LH₂Cl constante).

La representación de los logaritmos decimales de las velocidades iniciales frente a la concentración del reactivo variable conduce a una recta cuya pendiente es el orden de la reacción para ese reactivo (fig. 6 y 7). Por ajuste de mínimos cuadrados de estos datos, se obtuvieron pendientes de 2,96 cuando $[\text{Fe (III)}] = \text{constante}$ y de 1,03 cuando $[\text{LH}_2\text{Cl}]$ se mantuvo constante.

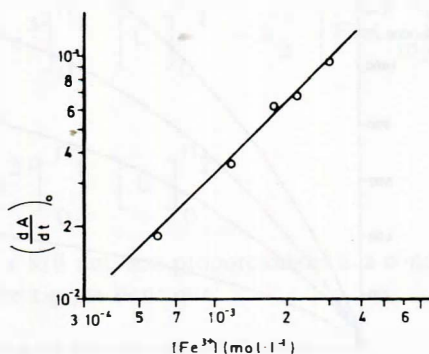
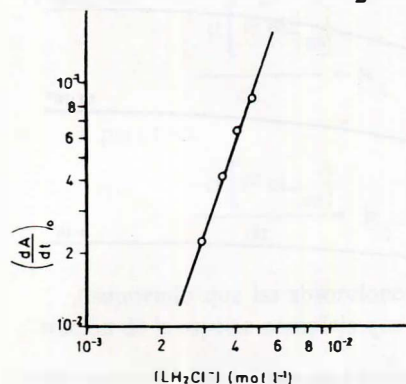


Figura 6.— Determinación del orden de la reacción de formación de FeL_n con respecto a LH_2Cl .

Figura 7.— Determinación del orden de la reacción de formación de FeL_n con respecto a Fe (III) .

En consecuencia la ley cinética que rige el proceso de formación de la especie FeL_n viene dado por la ecuación:

$$\frac{dA}{dt} = k'_1 [\text{Fe}^{3+}] [\text{LH}_2\text{Cl}]^3$$

en la que k'_1 es la velocidad específica aparente del proceso, relacionada con la velocidad específica real k_1 por $k'_1 = k_1 \epsilon$. Nuestros resultados no permiten una estimación de ϵ , por lo que tampoco es posible calcular k_1 . El valor encontrado por nosotros para k'_1 a partir de las velocidades iniciales de reacción de mezclas en las que $[\text{Fe (III)}] = 1,9 \cdot 10^{-3} \text{M}$ y $[\text{LH}_2^+] = 5,7 \cdot 10^{-3} \text{M}$ varía entre $1 \cdot 10^9$ a 10°C y $7 \cdot 10^9$ a 60°C .

Teniendo en cuenta lo establecido por Eyring en su teoría del estado de transición:

$$\log \frac{k_1}{T} = \log \frac{R}{Nh} + \frac{\Delta S^*}{2,303} - \frac{\Delta H^*}{2,303RT}$$

en las que ΔS^* y ΔH^* son respectivamente, la entropía y entalpía de activación del proceso y las demás magnitudes poseen el significado habitual, se puede calcular ΔH^* a partir de la recta resultante de representar $109 (k'_1 / T)$ vs. $1/T$, ya

que $k_1' = k_1 \epsilon$ y ϵ es constante. El ajuste por mínimos cuadrados de la recta definida por los datos experimentales proporciona la pendiente, a través de la cual se ha calculado la energía de activación de la reacción, encontrando que para el intervalo de temperaturas estudiado es igual a 6,45 kcal/mol.

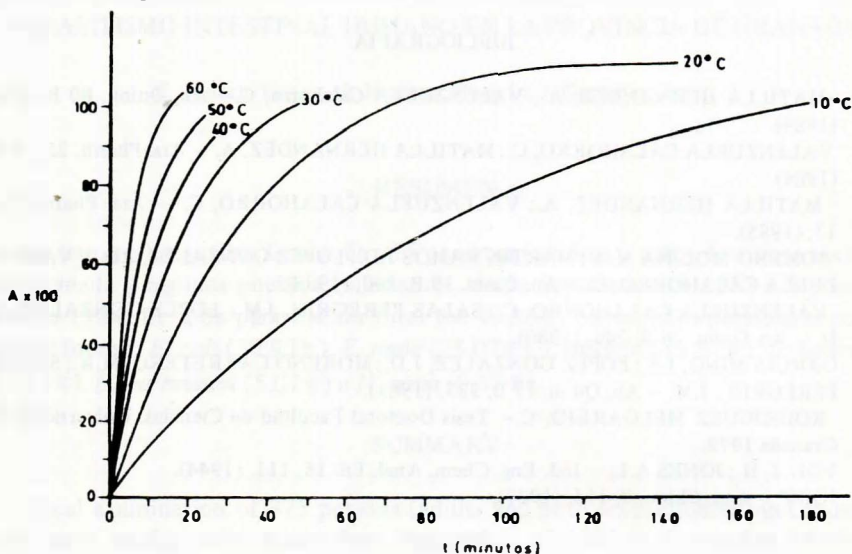


Figura 8.- Variación con el tiempo de la absorbanza de la mezcla con $\text{Fe (III) / LH}_2\text{Cl} = 1/3$ a diferentes temperaturas.

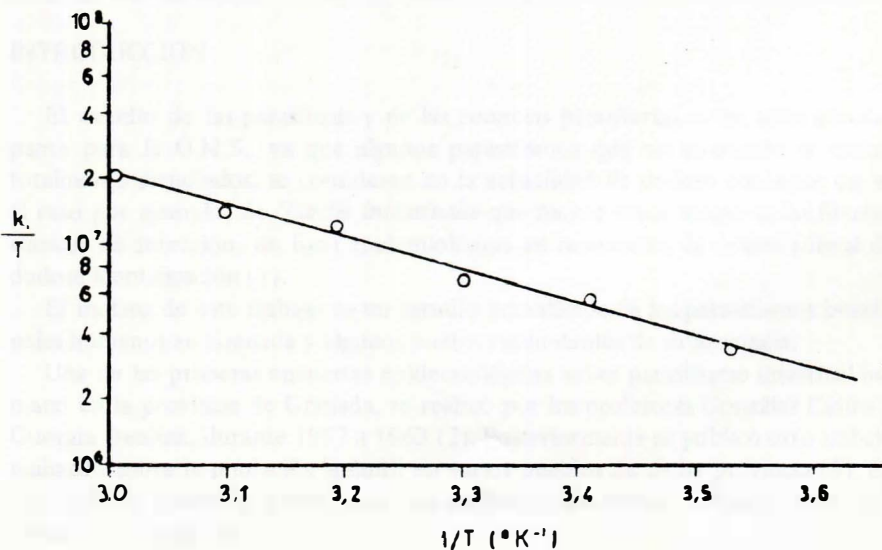


Figura 9.- Representación de los datos usados en el cálculo de ΔH^* (FeL_n).

En resumen se trata de un proceso cuya energía de activación es positiva, lo que indica que la formación de la especie activada a través de la cual tiene lugar la formación del complejo, es endotérmica.

BIBLIOGRAFIA

1. MATILLA HERNANDEZ, A.; VALENZUELA Calahorro, C.— An. Quim., 80 B, 456, (1984).
2. VALENZUELA CALAHORRO, C.; MATILLA HERNANDEZ, A. — Ars. Pharm. 25 , 349 (1984).
3. MATILLA HERNANDEZ, A.; VALENZUELA CALAHORRO, C. — Ars. Pharm. 26, 17, (1985).
4. ROMERO MOLINA M.A.; MARTIN RAMOS J.D.; LOPEZ GONZALEZ, J.D. y VALENZUELA CALAHORRO, C. — An. Quim. 79 B, 200, (1983).
5. VALENZUELA CALAHORRO, C.; SALAS PEREGRIN, J.M.: LOPEZ GONZALEZ, J. D. — An. Quim. 76 B, 246, (1980).
6. GARCIA MINO, J.S.; LOPEZ GONZALEZ, J.D.; MORENO CARRETERO, M.A.; SALAS PEREGRIN, J.M. — An. Quim. 77 B, 335, (1981).
7. RODRIGUEZ MELGAREJO, C.— Tesis Doctoral Facultad de Ciencias, Universidad de Granada 1979.
8. YOE, J. H.; JONES A.L. — Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. 16, 111, (1944).
9. JOB P — Ann. Chim., 9, 114, (1927).