

DEPARTAMENTO DE QUIMICA-FISICA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

CINETICA DE LA DEGRADACION DE UN DERIVADO
DE HIDROXIFENITANOLAMINA EN FASE ACUOSA

Cabeza, M.C. Villanova, R.M. Alvarez, J.M. y Thomas J.

RESUMEN

Se ha estudiado la influencia del pH y de la temperatura en la velocidad de degradación de clorhidrato de (-)-1-(3-hidroxifenil)-2-metiletanolamina en disoluciones acuosas tamponadas.

Asimismo se ha ensayado un método cromatográfico basado en la utilización de CM-Sephadex-C-25 como intercambiador catiónico en columna.

SUMMARY

pH and temperature influences on the rate of the decomposition of (-)-1-(3-hydroxyphenyl)-2-methylethanolamine in buffered aqueous solutions have been studied by using CM-Sephadex-C-25 as a ionic exchanger.

INTRODUCCION.-

En este trabajo se ha investigado la velocidad de oxidación del clorhidrato de (-)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol en disoluciones acuosas tamponadas.

El-Shibini (1) señala que la degradación oxidativa en medio básico del clorhidrato de fenilefrina tiene lugar a través de un proceso de ciclación del grupo amino secundario, proceso que transcurre según una ecuación cinética de primer orden. Millard y col. (2) en un trabajo más reciente estudia la estabilidad de la fenilefrina en soluciones acuosas a elevadas temperaturas identificando los productos de descomposición mediante diferentes tipos de cromatografía. El mecanismo descrito por Millard difiere mucho del propuesto por El-Shibini.

Por otra parte Auerbach (3) y Kelly y Auerbach (4) preconizan técnicas analíticas para la determinación de fenilefrina, basadas en la reacción con su grupo fenólico. Troup y Mitchner (5) utilizan un método colorimétrico que investiga el grupo amino secundario de la cadena lateral.

En la presente comunicación se da cuenta del estudio de la modificación de la técnica de Troup y Mitchner con objeto de aplicarla a la investigación de la cinética de oxidación de fenilefrina a pH alcalino y a altas temperaturas. Asimismo se ha ensayado un método cromatográfico no descrito en la bibliografía y basado en la utilización de CM-Sephadex-C-25 como intercambiador catiónico en columna.

Con la ayuda de las mencionadas técnicas analíticas se ha seguido el curso de la reacción de oxidación, determinando su orden de reacción.

PARTE EXPERIMENTAL.-

Material.-

Espectrofotómetros Beckman DU y Beckman DBGT; potenciómetro Radiometer pH Meter 26; Centrifuga Homef LC-30; agitador Vibromatic-384; bomba de flujo LKB 12000 Varioperpex; colector de fracciones Gilson Mini-Escargot; lámpara ultravioleta Atom-Uvaton-70.

Reactivos.-

(-)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol; disulfuro de carbono; alcohol isopropílico; benceno; solución de cobre amoniacal; ácido acético; n-butanol; tampón Britton-Robinson; C.M. Sephadex-C-25; silicagel G.

Metodología.-

Se ha preparado una disolución de clorhidrato de fenilefrina $1,25 \cdot 10^{-3} M$, a pH 11 con tampón Britton-Robinson. Esta disolución se ha llevado a la temperatura de $97^{\circ} C$ y se han extraído muestras a distintos tiempos, que se han diluido y enfriado con objeto de evitar el curso de la reacción y han sido analizadas mediante la técnica de Troup y Mitchner, efectuada de la siguiente manera: 5 ml de las disoluciones de clorhidrato de fenilefrina se han colocado en tubos de centrifuga, se les han añadido 10 ml del reactivo, disulfuro de carbono; alcohol isopropílico: benceno y 1 ml del reactivo amoniacal de cobre. Los tubos han sido agitados durante un minuto, a continuación se han adicionado 2 ml de ácido acético al 30%, se han agitado de nuevo durante un minuto, se han centrifugado y a la capa superior resultante se le ha medido su absorbancia a 435 nm después de filtrar por papel Whatman n.º 42.

El reactivo disulfuro de carbono: alcohol isopropílico: benceno, se ha preparado pipeteando 5 ml de disulfuro de carbono y 25 ml de alcohol isopropílico en un matraz de 100 ml que ha sido completado con benceno hasta su enrase. La solución de cobre amoniacal se preparó de acuerdo con lo indicado por Stanley y col. (6).

Para el estudio cromatográfico se han utilizado columnas de vidrio de $1\text{cm}^2 \cdot 30\text{ cm}$ de altura, rellenas unos 20 cm con CM-Sephadex C-25, equilibrado con tampón de Britton-Robinson a pH 6; 3 ml de muestra se han colocado en la cabeza de la columna y se han dejado fluir. La elución se ha efectuado con gradiente continuo y lineal, a partir de una disolución 0,1 M de ClNa en tampón Britton-Robinson, agregado sobre 200 ml del mismo tampón. Las muestras han sido recogidas en fracciones de 5 ml, a las que se le ha medido su absorción espectrofotométrica a la longitud de onda de 273 nm.

La cromatografía de capa fina se ha realizado con capas de 250 μm de Silicagel G en placas de $20 \times 20\text{ cm}$. El desarrollo se ha efectuado con un sistema disolvente que consiste en la fase orgánica separada del n-butanol: ácido acético: agua (5:1:4). Las manchas han sido visualizadas mediante luz ultravioleta de 360 nm.

RESULTADOS Y DISCUSION.-

Siguiendo la técnica de Troup y Mitchner modificada por nosotros se ha realizado una curva patrón de absorbancias-concentración descrita por la ecuación de la línea recta: $A = -0,130 + 3.522,85 c$ en donde A es la absorbancia y c la concentración en moles. $\cdot\text{l}^{-1}$. Los parámetros $-0,130$ y $3.522,85$ han sido obtenidos por el método de los mínimos cuadrados, con coeficiente de determinación 1.

De los estudios cinéticos se han obtenido los resultados de la fig. 1. A la curva concentración-tiempo se le han calculado las pendientes a diversos tiem-

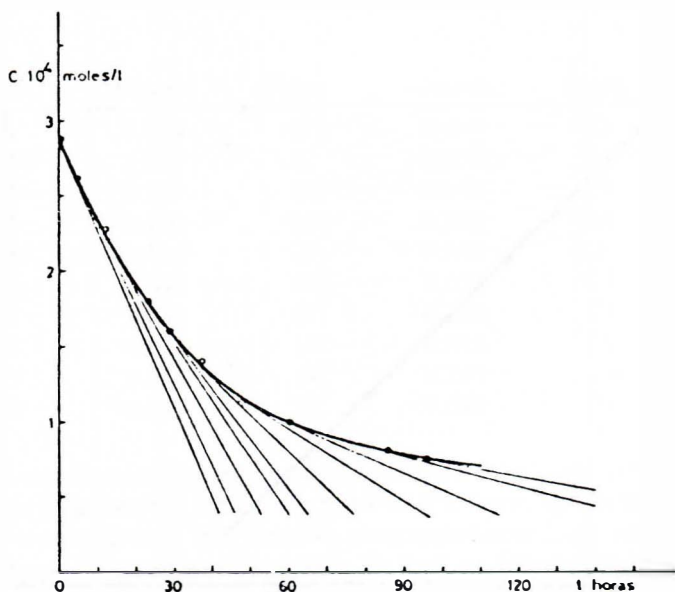


Fig. 1.- Representación de la concentración frente al tiempo y cálculo de los valores de la velocidad.

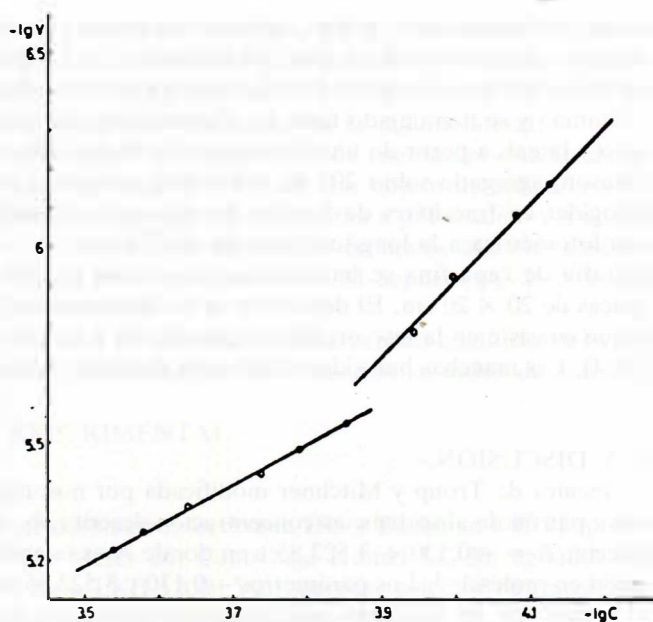


Fig. 2.- Variación del $-\lg V$ frente al $-\lg C$ a diferentes tiempos de reacción.

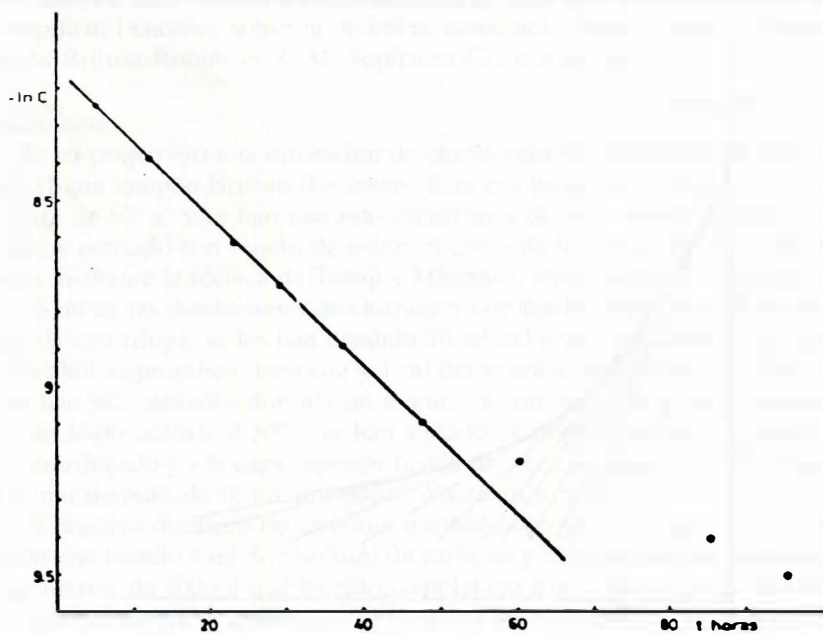


Fig. 3.- Representación del $-\ln C$ frente al tiempo según la ecuación deducida del método de integración.

pos de degradación. Asimismo se ha representado en la fig. 2 el $\log c$ frente al $\log t$ en donde v es la velocidad de la reacción y c la concentración molar. Se han obtenido dos líneas rectas cuyas pendientes calculadas mediante el método de los mínimos cuadrados son: 1,004 y 2,106 con coeficiente de determinación de 0,99. La recta de pendiente 1,004, ha proporcionado un valor de $-1,6688$ para la ordenada en el origen, dato que corresponde a un valor de 0,0214 para la constante de velocidad específica. Como comprobación de los resultados anteriores se ha utilizada el método integral representando el $\ln c$ frente al tiempo (fig. 3). El valor de la pendiente obtenida por el método de los mínimos cuadrados ha sido de 0,020 con coeficiente de determinación de 0,99.

La cromatografía de cambio iónico ha sido realizada según la metodología descrita, los valores de las absorbancias de las distintas fracciones obtenidas aparecen reflejados en la tabla I, en ella aparecen cinco picos en las fracciones 2, 4, 16, 20 y 26. La identificación de las fracciones mencionadas ha sido realizada por cromatografía de capa fina. Los R_f se han calculado para las fracciones 16, 20 y 26 dando valores de 0,30, 0,50 y 0,42 respectivamente. Las fracciones 2 y 4 no han sido visualizadas.

TABLA I

Absorbancias de las distintas fracciones obtenidas, mediante cromatografía de cambio iónico, de una muestra totalmente degradada de clorhidrato de fenilefrina a la que se le ha adicionado la mencionada sustancia sin degradar.

Fracc.	Absorb.	Fracc.	Absorb.	Fracc.	Absorb.
1	0,078	11	0,065	21	0,490
2	1,060	12	0,078	22	0,092
3	0,390	13	0,078	23	0,025
4	0,458	14	0,242	24	0,088
5	0,154	15	0,548	25	0,318
6	0,065	16	0,630	26	0,403
7	0,048	17	0,205	27	0,137
8	0,057	18	0,043	28	0,025
9	0,057	19	0,200	29	0,020
10	0,040	20	0,600	30	0,028

El estudio cinético anteriormente citado, se ha seguido también por cromatografía de cambio iónico. En la tabla II se expresan los resultados obtenidos al cromatografiar una muestra correspondiente a un tiempo de reacción de 72 horas. Se observa la aparición de 4 picos. Estos picos han sido desarrollados por cromatografía de capa fina visualizándose las fracciones 20 y 25 con R_f de 0,50 y 0,42.

TABLA II

Absorbancias de las distintas fracciones obtenidas mediante cromatografía de cambio iónico, de una muestra de la reacción de oxidación del clorhidrato de fenilefrina extraída a las 72 horas.

Fracc.	Absorb.	Fracc.	Absorb.	Fracc.	Absorb.
1	0,044	10	0,045	19	0,107
2	0,142	11	0,020	20	0,156
3	0,120	12	0,015	21	0,040
4	0,095	13	0,018	22	0,027
5	0,240	14	0,020	23	0,065
6	0,105	15	0,020	24	0,250
7	0,046	16	0,018	25	0,390
8	0,055	17	0,027	26	0,172
9	0,045	18	0,030	27	0,057

A la vista de los resultados cinéticos obtenidos, se ha podido comprobar que la reacción transcurre en un principio siguiendo una cinética de primer orden para proseguir a través de una reacción de segundo orden.

Mediante cromatografía de cambio iónico se ha podido comprobar la aparición de cantidades apreciables de uno de los productos de oxidación en un tiempo de reacción coincidente con el cambio del orden de la cinética de degradación. El producto citado ha sido visualizado por cromatografía de capa fina dando un R_f de 0,50. Este valor de R_f es coincidente con el preconizado por Millard y col. (2) para el 1, 2, 3, 4-tetrahidro-4,6-dihidroxi-2-metilisoquinoleína. Los otros productos de oxidación que aparecen en las fracciones 2 y 5 de la tabla II, se han observado en todas las cromatografías efectuadas a diversos tiempos de reacción. La fracción 25 de la citada tabla se ha identificado como clorhidrato de fenilefrina.

A la vista de la anterior discusión cabe pensar que la oxidación del clorhidrato de fenilefrina en las condiciones estudiadas transcurre en primer lugar a través de una reacción de primer orden, de constante de velocidad específica $0,0214 \text{ h}^{-1}$. El cambio de orden de la reacción se presenta a un tiempo aproximadamente coincidente con la aparición de cantidades apreciables de 1, 2, 3, 4-tetrahidro-4,6-dihidroxi-2-metilisoquinoleína, por lo que es posible pensar en la acción catalítica de dicho producto.

BIBLIOGRAFIA

- (1) El-Shibini, H.A.M., Daabis, N.A. and Motawi, M.M., *Arzneim. Forsch.*, 19, 676 (1969).
- (2) Millard, B.J., Priaulx, D.J. and Shotton, E., *J. Phar. Pharmac.*, 25, 24 (1973).
- (3) Auerbach, M.E., *J. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 39, 50 (1950).
- (4) Kelly, C.A. and Auerbach, M.E., *J. Pharm. Sci.*, 50, 490 (1961).
- (5) Troup, A.E. and Mitchner, H., *J. Pharm., Sci.*, 53, 391 (1964).
- (6) Stanley, E.T., Baum, H. and Gove, J. T., *Anal. Chem.*, 23, 1779 (1951).