

DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA FARMACEUTICA

Prof. Dr. D. JESUS THOMAS GOMEZ

«ESTABILIDAD DE PIRIDIN-CARBOXAMIDAS»

C. DEL VALLE, G. CROVETTO y J. THOMAS

RESUMEN

Se estudia la cinética de descomposición, en medio alcalino, de las α y β -piridín-carboxamidas. Asimismo, se determinan las constantes de velocidad específica correspondientes y los parámetros termodinámicos del complejo activado mediante la utilización de la técnica polarográfica.

SUMMARY

The decomposition of α and β -pyridin-carboxamides in basic solutions has been described. The experimental first order rate constants and the thermodynamic parameters activated complex were determined by using of the polarographic technique.

INTRODUCCION

Sobre la base de los estudios efectuados por Jellinek y Gordon (1) y Jellinek y Urwin (2) referentes a la hidrólisis de Nicotinamida y Picolinamida e Isonicotinamida, respectivamente, en soluciones de ClH y los realizados más tarde por Finholt e Higuchi (3), sobre la hidrólisis de la amida del ácido nicotínico en diferentes medios acuosos y el efecto catalítico que sobre la misma ejercen diversos iones, así como la influencia debida a la fuerza iónica, se ha procedido en el presente trabajo, a determinar el comportamiento de α y β -piridín-carboxamidas en los medios que se describen en la parte experimental. El método analítico elegido para el estudio

cinético ha sido el polarográfico, ya que ambas sustancias presentan ondas de difusión bien definidas que no son interferidas por la presencia de los ácidos correspondientes.

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos e Instrumental

Polarógrafo Radiometer PO4. Termostato Selecta($\pm 0,1^{\circ}\text{C}$). Potenciómetro Radiometer PHM-64.

Cloruro sódico. Glicina. Hidróxido sódico. Acido sulfúrico. Acido bórico. Acido fosfórico. Acido acético. Amida del ácido β -piridín-carboxílico. (Todos los productos son Merk grado analítico). Acido α -piridín-carboxílico. Amida del ácido α -piridín-carboxílico, producto de síntesis según el método descrito por Camps (4). Su caracterización se realizó mediante los métodos convencionales de: determinación del punto de fusión, análisis elemental, espectroscopía de masas y espectroscopía UV, IR y RMN (5), (6), (7) y (8).

Metodología

El estudio cinético de la degradación de las amidas se ha realizado en diferentes condiciones experimentales relativas a disolución amortiguadora, pH del medio, fuerza iónica y temperatura.

Se procedió al estudio del efecto de la temperatura en la descomposición de las amidas en soluciones amortiguadoras de Glicina de Sørensen y Britton-Robinson a valores de pH comprendidos entre 11,50 y 12,85 y temperatura entre 45 y 95°C. Se partió de disoluciones de α -piridín-carboxamida y β -piridín-carboxamida de concentración 10^{-2}M en H_2O destilada. Las medidas de concentración, tanto de reactivo inicial como de las cantidades remanentes del mismo, a los diferentes tiempos, se hicieron por polarografía convencional a la temperatura de 25°C, como se muestra en la fig. 1.

Los datos de concentración se recogen en las tablas I y II y, a partir de las pendientes de las rectas obtenidas, se dedujeron las constantes de velocidad específica de ambas sustancias bajo diferentes condiciones experimentales (fig. 2). De las correspondientes representaciones de Arrhenius y Eyring (figs. 3 y 4) se calcularon los parámetros termodinámicos del complejo activado.

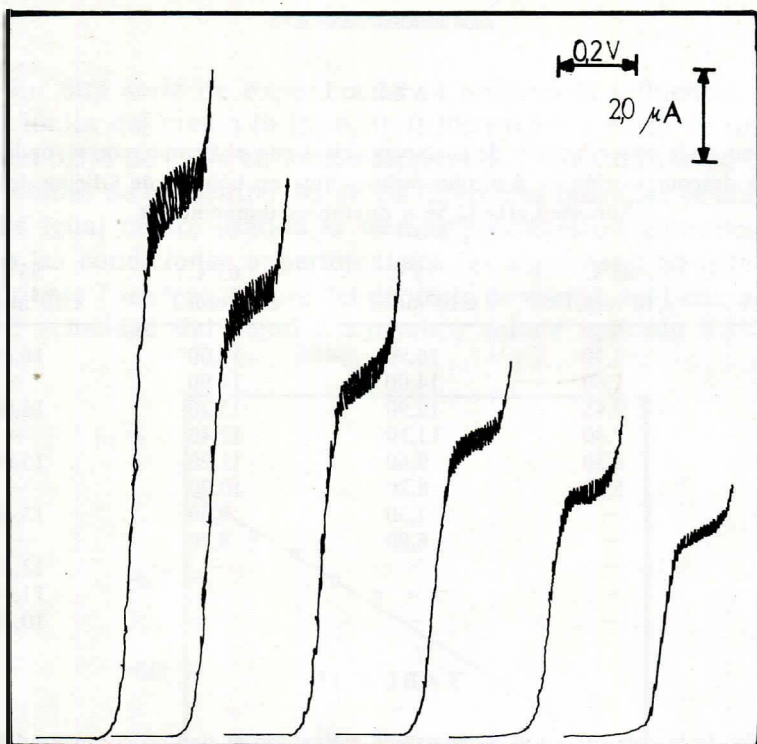


Fig. 1.-Polarogramas correspondientes a la descomposición de Nicotinamida en tampón de Glicina de Sörensen, pH=12,56 a intervalos de 15min. $T^a=85^{\circ}\text{C}$.

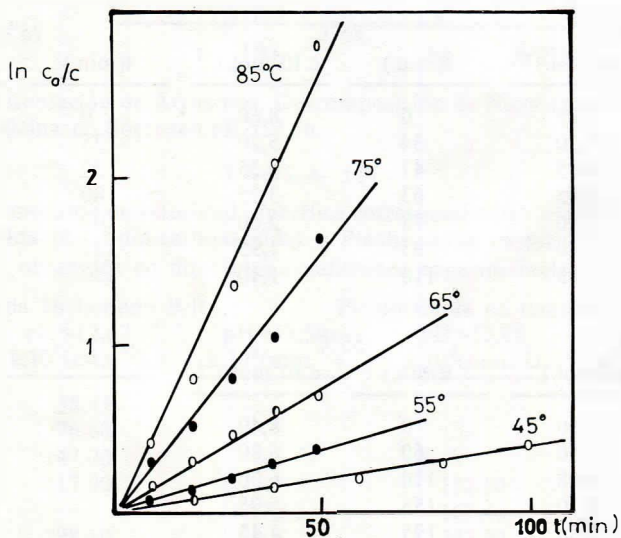


Fig. 2.-Variación de la constante de velocidad específica con la temperatura en la descomposición de Nicotinamida en tampón B-R, pH=12,67.

TABLA I

Variación de la concentración de sustancia activa con el tiempo, correspondiente a la descomposición de β -piridín-carboxamida en tampón de Glicina de Sørensen, pH=12,56 a diferentes temperaturas

t(min.)	85°C c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	75°C c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	65°C c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	55°C c.10 ⁴ mol.l ⁻¹
0	14,40	16,90	17,00	16,60
15	11,60	14,00	14,90	—
30	9,45	12,90	13,20	16,00
45	7,80	11,10	12,40	—
60	6,30	9,60	11,20	15,00
75	5,30	8,20	10,20	—
90	—	7,30	9,30	13,40
105	—	6,00	8,70	—
120	—	—	—	12,10
150	—	—	—	11,05
180	—	—	—	10,20

TABLA II

Variación de la concentración de sustancia activa con el tiempo correspondiente a la descomposición de Picolinamida en tampón de Glicina de Sørensen, pH=12,56 a diferentes temperaturas.

95°C		85°C		75°C	
t(min.)	c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	t(min.)	c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	t(min.)	c.10 ⁴ mol.l ⁻¹
0	9,05	0	8,60	0	7,55
12	7,30	34	5,20	25	6,60
27	4,95	47	4,35	50	5,30
40	3,45	63	3,25	80	3,65
62	1,90	78	2,60	100	3,20
75	1,40	95	1,95	125	2,55
88	1,05	110	1,40	150	1,95

65°C		55°C	
t(min.)	c.10 ⁴ mol.l ⁻¹	t(min.)	c.10 ⁴ mol.l ⁻¹
0	8,60	0	8,40
33	6,90	60	6,80
56	6,08	110	6,00
79	5,20	155	5,05
104	4,55	195	4,45
130	3,98	328	2,90
160	3,30	395	2,20

En otra serie de experiencias se observó la influencia de la fuerza iónica del medio (0,15; 0,20; 0,30; y 0,40) a partir de una disolución 0,5M de ClNa en medio alcalino de hidróxido sódico 0,1M. Las medidas de concentración de las diferentes muestras se efectuaron, de igual modo, usando la técnica polarográfica convencional, siendo las condiciones experimentales las siguientes: Sensibilidad de corriente $7 \mu\text{A}/\text{esc.}$; altura del depósito de mercurio 61 cm; origen $-1,5\text{V}$; velocidad del papel 2 cm/min.; voltaje aplicado 0,1V/cm.

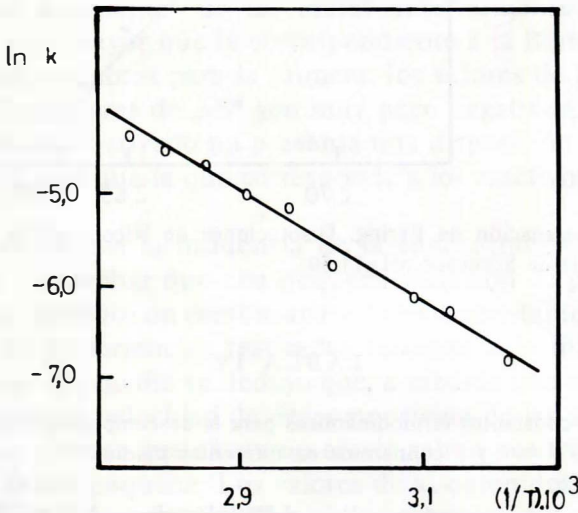


Fig. 3.—Representación de Arrhenius. Descomposición de Nicotinamida en tampón de Glicina de Sörensen, pH=12,56.

TABLA III

Valores de la constante de velocidad específica correspondientes a la descomposición de Nicotinamida (β -piridín-carboxamida) y Picolinamida (α -piridín-carboxamida) obtenidos en diferentes condiciones experimentales.

T ^a (°K)	Nicotinamida en tampón B-R		Picolinamida en tampón de Glicina	
	pH=12,67 k.10 ⁴ (min. ⁻¹)	pH=11,50 k.10 ⁴ (min. ⁻¹)	pH=12,85 k.10 ⁴ (min. ⁻¹)	pH=12,56 k.10 ⁴ (min. ⁻¹)
318	38,45	—	—	—
328	76,60	—	—	33,66
338	147,00	—	—	55,67
348	317,00	—	152,50	97,08
353	—	17,52	167,40	—
358	598,10	—	243,40	170,65
363	—	35,29	290,00	—
368	—	46,80	331,20	258,32

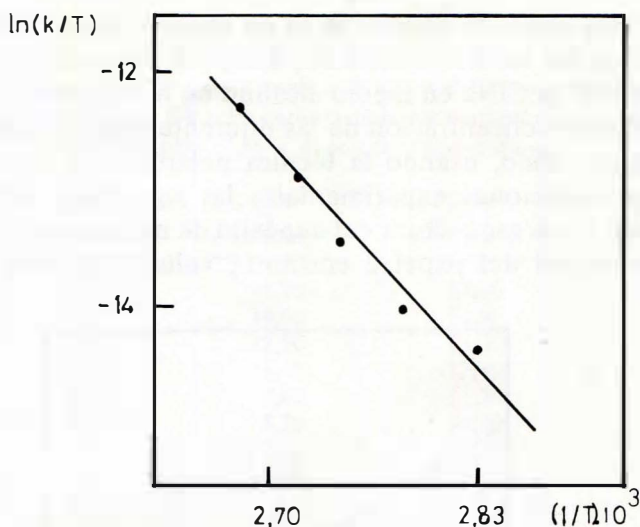


Fig. 4.—Representación de Eyring. Disoluciones de Nicotinamida en tampón de Glicina de Sörensen, pH=11,50.

TABLA IV

Valores de las constantes termodinámicas para la descomposición de Nicotinamida y Picolinamida en diferentes medios.

	ΔH^* (kJ/mol)	ΔS^* (kJ/°K. mol)
<i>Nicotinamida</i>		
Tp. de Glicina (pH=12,56)	47,3	-0,184
Tp. B-R (pH=12,67)	70,7	-0,133
<i>Picolinamida</i>		
Tp. de Glicina (pH=12,56)	49,2	-0,177

DISCUSION DE RESULTADOS

A partir de las experiencias descritas en medio básico de α y β -piridín-carboxamidas y de la representación gráfica de $\ln c_0/c$ para cada tiempo, se obtuvieron líneas rectas indicativas de que, en las condiciones estudiadas, la descomposición de ambas sustancias sigue un proceso cinético de primer orden respecto al tiempo. De las pendientes de dichas rectas se obtuvieron los valores de cons-

tantes de velocidad específica, que oscilan entre $272,00 \cdot 10^{-4} \text{min.}^{-1}$ para la β -piridín-carboxamida en tampón de Glicina de Sørensen, $\text{pH}=12,85$ a la temperatura de 85°C y $2,98 \cdot 10^{-4} \text{min.}^{-1}$ a la misma temperatura y $\text{pH}=11,50$. En la tabla III se muestran los valores de k para diferentes temperaturas y medios. En la tabla IV se recogen las constantes termodinámicas de activación de la reacción global.

Ambas amidas presentan, en las mismas condiciones, un comportamiento análogo en cuanto al orden de reacción. Sin embargo, la velocidad de descomposición de la α -piridín-carboxamida, deducida de las pendientes de las rectas anteriormente mencionadas (fig. 2) es algo mayor que la correspondiente a la β -piridín-carboxamida, siendo menores para la primera, los valores de energía de activación. Los valores de ΔS^* son muy poco negativos, lo que indica que el complejo activado no presenta una disposición más probable de las moléculas que la que corresponde a los reactivos en su estado normal.

En relación a la influencia de la concentración protónica, se ha podido comprobar que una pequeña variación de pH , en el margen alcalino, produce un cambio acusado en la constante de velocidad.

De las experiencias realizadas relativas a la influencia de la fuerza iónica del medio se dedujo que, a medida que aumenta aquélla, disminuye la velocidad de descomposición de las amidas (fig. 5), pudiéndose afirmar que existe un efecto salino positivo para valores de fuerza iónica pequeña. Los valores de k_0 obtenidos a partir de los datos de la fig. 5 fueron 0,099 (β -piridín-carboxamida) y 0,112 (α -piridín-carboxamida).

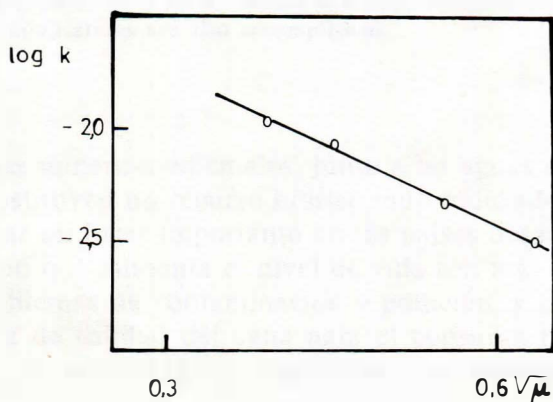


Fig. 5.—Representación de $\log k$ a diferentes valores de fuerza iónica en la descomposición de Nicotinamida en $\text{NaOH } 9,1\text{M} + \text{ClNa } 0,5 \text{ M}$.

BIBLIOGRAFIA

1. JELLINEK, H. H. G., GORDON, A., *J. Phys. and Colloid. Chem.*, *53*, 996 (1949).
2. JELLINEK, H. H. G. and URWIN, J. R., *J. Phys. Chem.*, *57*, 900 (1953).
3. FINHOLT, P., HIGUCHI, T., *J. Pharm. Sci.*, *51*, 655 (1962).
4. CAMPS, R., *Archiv. Pharm.*, *360*, 240 (1902).
5. MEYER, H., *Monatshefte f. Chem.*, *15*, 164 (1890).
6. CASTELLS, J., CAMPS, F., «Elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos». Ed. Alhambra, S. A. Madrid, (1970).
7. BELLAMY, L., «The infra-red spectra of complex molecules». Vol. I. 3.^a edic. Ed. Chapman and Hall. London., (1975) p. 311-314.
8. SEIBL, J., «Espectrometría de masas». Ed. Alhambra, S. A. Madrid, (1973). p. 120.