

TERMODINAMIČKE KONSTANTE STABILNOSTI KOMPLEKSA FE(III)-JONA SA ORCIPRENALINOM I FENILEFRINOM

LEPOSAVA PAVUN¹, DUŠAN MALEŠEV¹,
DRAGAN VESELINOVIĆ²

¹Institut za fizičku hemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,
11000 Beograd, Srbija i Crna Gora

²Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, Studentski trg 12,
1000 Beograd, Srbija i Crna Gora

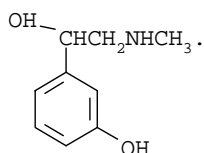
Za komplekse Fe(III)-fenilefrin i Fe(III)-orciprenalin određene su vrednosti koncentracionih konstanti stabilnosti na tri jonske jačine (0,024; 0,050; 0,075 mol/dm³). Na osnovu ovih vrednosti izračunate su termodinamičke konstante stabilnosti ovih kompleksa ekstrapolacijom dijagrama $\log\beta_n = f(\sqrt{I})$ na vrednost $I=0$. Dobijena vrednost za kompleks Fe(III)-fenilefrin je $\log\beta_2^0 = 16,24$, a za kompleks Fe(III)-orciprenalin ona iznosi $\log\beta_1^0 = 8,28$. Izračunate su promene standardne Gibbsove energije za reakciju stvaranja kompleksa: $\Delta G_1^0 = -46,87$ kJ/mol za Fe(III)- orciprenalin i $\Delta G_2^0 = -92,76$ kJ/mol za Fe(III)-fenilefrin.

Ključne reči: kompleks, Fe(III) jon, fenilefrin, orciprenalin,
termodinamička konstanta stabilnosti

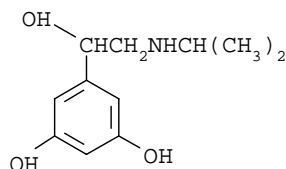
Uvod

Fenilefrin ((R)-1-(3-hidroksifenil)-2-metilaminoetanol) je snažan vazokonstriktor sa produženim α -stimulativnim delovanjem na glatke mišiće krvnih sudova i predstavlja aktivni princip farmaceutskog preparata „Adrianol”.

Orciprenalin (1-(3,5-dihidroksifenil)-2-izopropilamino-etanol) je adrenergički bronhodilatator; deluje kao jak stimulans adrenergičkih β -receptora u bronhijalnim glatkim mišićima, pa utiče na smanjenje tonusa mišića. On je aktivni princip farmaceutskog preparata „Alupent”.



fenilefrin



orciprenalin

Zahvaljujući svojoj strukturi, obe supstancije stvaraju stabilna kompleksna jedinjenja sa Fe(III) jonom, što je prikazano u prethodnim radovima (1,2). Fe(III) jon i fenilefrin grade kompleks sastava Fe(III): fenilefrin = 1:2 (1), dok kompleks Fe(III)-orciprenalin ima sastav Fe(III)-orciprenalin = 1:1 (2).

Eksperimentalni deo

Aparati: Spektrofotometrijska merenja su vršena na spektrofotometru Pye Unicam SP 600, upotrebom 1 cm kvarcnih kiveta. Za pH-metrijska merenja korišćen je pH-metar „Iskra-Kranj” sa kombinovanom elektrodom.

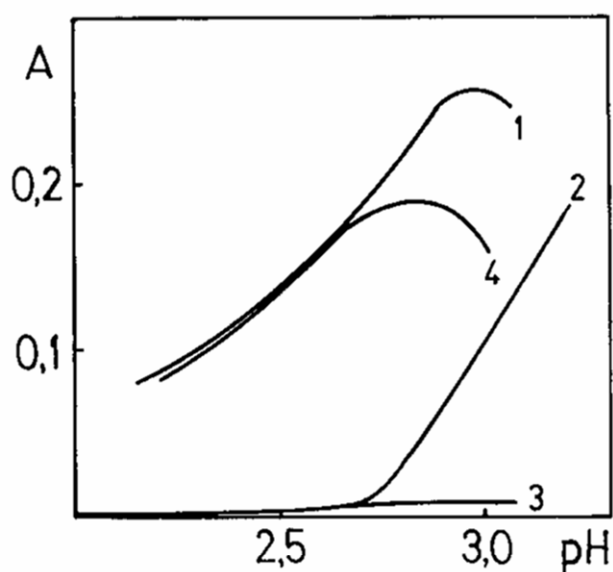
Reagensi: Upotrebljeni su sledeći reagensi: Fe(NO₃)₃, HNO₃ i NaOH (Merck), NaNO₃ (Mallinckodt Chemica), fenilefrin i orciprenalin (Zdravlje, Leskovac).

Sva ispitivanja su vršena u vodenim rastvorima i na sobnoj temperaturi (20⁰C ± 0,5⁰C). Ispitivanja kompleksa na tri jonske jačine vršena su u pH-oblasti od 1,7 do 3,0 za kompleks Fe(III)-orciprenalin, i u pH-oblasti od 1,3 do 3,0 za kompleks Fe(III)-fenilefrin. Za svaku jonsku jačinu pripremljene su tri vrste rastvora: prvi u smeši sadrži 0,004 moldm⁻³ Fe(NO₃)₃ i 0,080 moldm⁻³ fenilefrin (odnosno orciprenalin); drugi rastvor je 0,004 moldm⁻³ Fe(NO₃)₃; i treći rastvor je 0,080 moldm⁻³ orciprenalin (odnosno fenilefrin). Svakom od ovih rastvora je podešena jonska jačina dodatkom 1,00 moldm⁻³ NaNO₃. Za podešavanje pH rastvora korišćeni su rastvori HNO₃ i NaOH.

Rezultati i diskusija

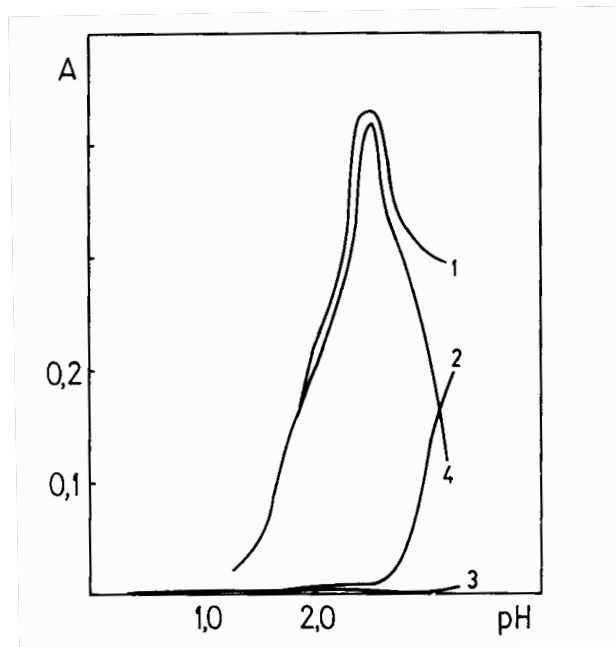
Apsorpcioni spektar kompleksa Fe(III)-fenilefrin pokazuje maksimum na $\lambda=560$ nm (1), dok se za kompleks Fe(III)-orciprenalin maksimum apsorpcije javlja se na $\lambda=546$ nm (2), pa su sva spektrofotometrijska merenja za ove komplekse vršena na ovim talasnim dužinama. Praćena je promena $A=f(\text{pH})$ na tri jonske jačine (0,024; 0,050; 0,075 mol dm⁻³) za sve rastvore (slepa proba je

voda). Zatim su izračunate krive $\Delta A = f(\text{pH})$ za svaku jonsku jačinu, pri čemu dobijene vrednosti ΔA odgovaraju apsorbanciji samog kompleksa i predstavljene su krivom 4 (slike 1 i 2). Kriva 4 dobijena je matematički, oduzimanjem krivih 2 i 3 od krive 1. Prikazane slike 1 i 2 odnose se na apsorbanciju kompleksa $\Delta A = f(\text{pH})$ za $I = 0,024 \text{ mol dm}^{-3}$.



Slika 1. Zavisnost apsorbancije kompleksa od pH
 kriva 1: smeša $0,004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$ i $0,080 \text{ mol/dm}^3$ orciprenalina;
 kriva 2: $0,004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$;
 kriva 3: $0,080 \text{ mol/dm}^3$ orciprenalin;
 kriva 4: $\Delta A=f(\text{pH})$;
 slepa proba: voda; $\lambda=546\text{nm}$; $I=0,024 \text{ mol/dm}^3$

Figure 1. Dependence of the absorbance on pH
 Curve 1: mixture $0.004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$ and 0.080 mol/dm^3 orciprenaline;
 Curve 2: $0.004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$;
 Curve 3: 0.080 mol/dm^3 orciprenaline
 Curve 4: $\Delta A=f(\text{pH})$
 Blank: water; $\lambda=560\text{nm}$; $I=0.024 \text{ mol/dm}^3$



Slika 2. Zavisnost apsorbcije od pH

kriva 1: smeša $0,004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$ i $0,080 \text{ mol/dm}^3$ fenilefrina;

kriva 2: $0,004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$;

kriva 3: $0,080 \text{ mol/dm}^3$ fenilefrin;

kriva 4: $\Delta A=f(\text{pH})$;

slepa proba: voda; $\lambda=560\text{nm}$; $I=0,024 \text{ mol/dm}^3$

Figure 2. Dependence of the absorbance on pH

Curve 1: mixture $0.004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$ and 0.080 mol/dm^3 phenylephrine;

Curve 2: $0.004 \text{ mol/dm}^3 \text{ Fe(NO}_3)_3$;

Curve 3: 0.080 mol/dm^3 phenylephrine

Curve 4: $\Delta A=f(\text{pH})$

Blank: water; $\lambda=560\text{nm}$; $I=0.024 \text{ mol/dm}^3$

Za izračunavanje ukupnih koncentracionih konstanti stabilnosti kompleksa korišćena je modifikovana Bjerumova metoda (3). Najveća koncentracija kompleksa postoji na maksimumu krive $\Delta A = f(\text{pH})$. Konstante stabilnosti kompleksa su određivane pri $\text{pH} = 2,4$ da bi se izbegao uticaj apsorbcije

rastvora $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$. Koncentracija liganda u rastvoru je 20 puta veća od koncentracije jona metala, pa je aproksimativno uzeto da se cela količina jona metala nalazi u kompleksu (4). Zbog toga se može napisati da je koncentracija kompleksa c_{ML_n} , jednaka koncentraciji $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ u rastvoru $c_{\text{Fe}^{3+}}$:

$$c_{ML_n} = c_{\text{Fe}^{3+}} \quad (1)$$

Iz vrednosti apsorpcije na maksimumu krive (3), izračunati su molarni apsorpcioni koeficijenti oba kompleksa na sve tri jonske jačine pomoću sledeće jednačine:

$$a = \frac{A_{\max}}{c_{\text{Fe}^{3+}}} \quad (2)$$

Koncentracije kompleksa, slobodnog jona metala $[\text{Fe}^{3+}]$ i koncentracije liganda $[\text{L}^-]$ (orciprenalina ili fenilefrina) izračunate su iz sledećih jednačina:

$$c_{ML_n} = \frac{A}{a} \quad (3)$$

$$c_{\text{Fe}^{3+}} = [\text{Fe}^{3+}] + c_{ML_n} \quad (4)$$

$$c_{HL} = [\text{HL}] + [\text{L}^-] + n c_{ML_n} \quad (5)$$

$$[\text{L}^-] = \frac{K_d (c_{HL_0} - c_{ML_n})}{c_{\text{H}^+} + K_d} \quad (6)$$

gde su $c_{\text{Fe}^{3+}}$ i c_{HL} stehiometrijske koncentracije metala, odnosno liganda, a n predstavlja broj liganada vezanih u kompleksu ($n=2$ za fenilefrin (1), a $n=1$ za orciprenalin (2)).

Konstante disocijacije K_d orciprenalina ili fenilefrina date su izrazom:

$$K_d = \frac{[\text{H}^+][\text{L}^-]}{[\text{HL}]} \quad (7)$$

i iznose $K_{d\text{orc}} = 1 \cdot 10^{-9}$ i $K_{d\text{fen}} = 1,25 \cdot 10^{-9}$ (5).

Koncentracione konstante stabilnosti kompleksa β_n dobijene su upotrebom sledeće jednačine:

$$\beta_n = \frac{[FeL_n^{3-n}]}{[Fe^{3+}][L^-]^n} \quad (8)$$

Kombinacijom jednačina (6) i (8) dobija se izraz iz koga se izračunava konstanta stabilnosti kompleksa sa oblikom liganda koji učestvuje u formiranju kompleksa:

$$\beta_n = \frac{[FeL_n^{3-n}](c_{H^+} + K_d)^n}{[Fe^{3+}][K_d(c_{HL} - c_{ML_n})]^n} \quad (9)$$

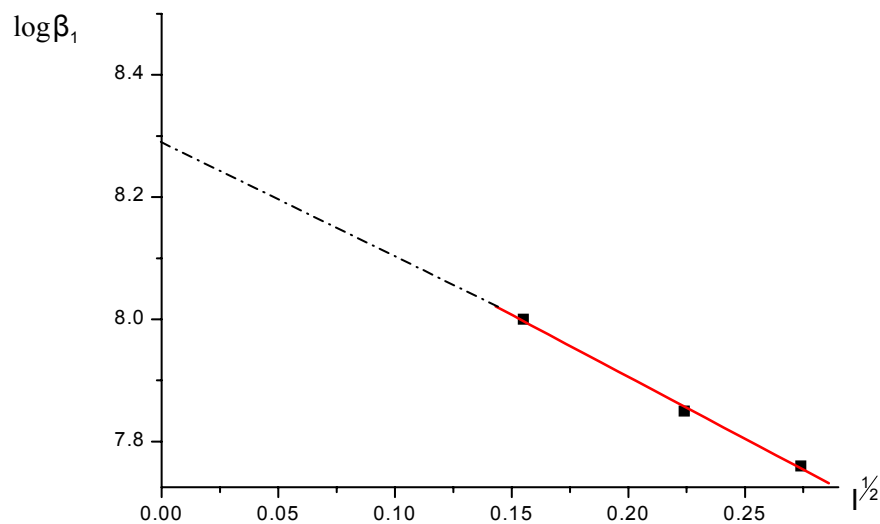
Koncentracione konstante stabilnosti kompleksa Fe^{3+} -orciprenalin, β_1 , izračunate su na tri jonske jačine, a rezultati su prikazani u Tabeli I.

Tabela I: Ukupne koncentracione konstante stabilnosti kompleksa gvožđe(III)-orciprenalin β_1 na različitim jonskim jačinama, na pH=2,40

Table I: The concentration stability constants of Fe(III)-orciprenaline complex at different ionic strength values, pH=2,40

I	a_{546nm} (pH 2,8)	β_1	$\log \beta_1$
0,024	47,50	$9,90 \cdot 10^7$	8,00
0,050	54,50	$7,15 \cdot 10^7$	7,85
0,075	68,50	$5,75 \cdot 10^7$	7,76

Vrednost termodinamičke konstante stabilnosti ovog kompleksa, $\log \beta_1^0 = 8,28$, dobijena je ekstrapolacijom krive $\log \beta_1 = f(I^{1/2})$ na ordinatu, slika 3.



Slika3. Određivanje termodinamičke konstante stabilnosti kompleksa gvožđe(III)-orciprenalin, $\log \beta_1=f(I^{1/2})$, $T=298K$

Figure 3. The determination of thermodynamic stability constants of Fe(III)- orciprenaline complex, $\log \beta_1=f(I^{1/2})$, $T=298K$

Iz ove vrednosti, prema jednačini (10), izračunata je promena standardne Gibbsove energije za reakciju stvaranja kompleksa na sobnoj temperaturi.

$$\Delta G^0 = -RT \ln \beta_n^0 \quad (10)$$

Promena standardne Gibbsove energije za reakciju stvaranja ovog kompleksa na sobnoj temperaturi iznosi $\Delta G_1^0 = -46,87 \text{ kJ/mol}$.

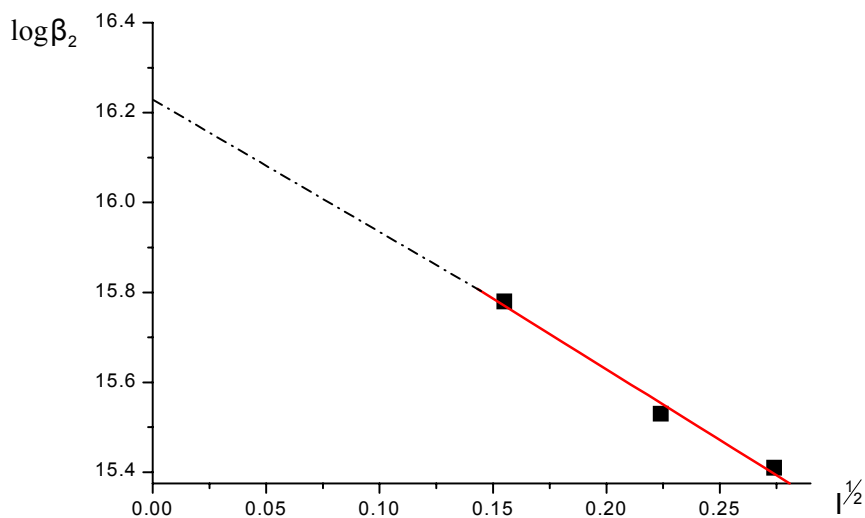
Koncentracione konstante stabilnosti β_2 , kompleksa Fe^{3+} -fenilefrin, izračunate su, takođe, na tri jonske jačine, a rezultati su prikazani u Tabeli II.

Tabela II: Ukupne koncentracione konstante stabilnosti kompleksa gvožđe(III)-fenilefrin β_2 na različitim jonskim jačinama, na pH=2,40

Table II: The concentration stability constants of Fe(III)-phenylephrine complex at different ionic strength values, pH=2.40

I	$a_{560\text{nm}}$ (pH 2,5)	β_2	$\log \beta_2$
0,024	106,25	$6,048 \cdot 10^{15}$	15,78
0,050	103,75	$3,376 \cdot 10^{15}$	15,53
0,075	129,00	$2,576 \cdot 10^{15}$	15,41

Vrednost termodinamičke konstante stabilnosti ovog kompleksa, $\log \beta_2^0$, određena je ekstrapolacijom sa dijagrama $\log \beta_2 = f(I^{1/2})$, slika 4, i iznosi $\log \beta_2^0 = 16,24$.



Slika 4. Određivanje termodinamičke konstante stabilnosti kompleksa gvožđe(III)-fenilefrin, $\log \beta_2 = f(I^{1/2})$, T=298K

Figure 4. The determination of thermodynamic stability constants of Fe(III)- phenylephrine complex, $\log \beta_2 = f(I^{1/2})$, T=298K

Iz ove vrednosti, prema jednačini (10), izračunata je promena standardne Gibbsove energije za reakciju stvaranja kompleksa na sobnoj temperaturi i ona iznosi $\Delta G_2^0 = -92,76 \text{ kJ/mol}$. Dobijene negativne vrednosti promene standardne Gibbsove energije pokazuju da reakcija između jona metala i oba liganda spontano teče u pravcu stvaranja kompleksa.

THERMODYNAMIC STABILITY CONSTANTS OF COMPLEXES OF FE(III)-ION WITH ORCIPRENALINE AND PHENYLEPHRINE

LEPOSAVA PAVUN¹, DUŠAN MALEŠEV¹,
DRAGAN VESELINović²

¹*Department of Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy. University of Belgrade, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia and Montenegro*

²*Faculty of Physical Chemistry, University of Belgrade, Studentski trg 12, 11000 Belgrade, Serbia and Montenegro*

Summary

The concentration stability constants of Fe(III)-orciprenaline complex and Fe(III)-phenylephrine complex were calculated for three different ionic strengths, by modified Bjerrum's method. The values of thermodynamic stability constants are determined from curve $\log \beta = f(I^{1/2})$, as interception at ordinate. From the determined thermodynamic stability constants $\log \beta_1^0 = 8,28$ and $\log \beta_2^0 = 16,24$ of the complexes investigated, the values of the $\Delta G_1^0 = -46,87 \text{ kJ/mol}$ and, $\Delta G_2^0 = -92,76 \text{ kJ/mol}$ were calculated for Fe(III)-orciprenaline and Fe(III)-phenylephrine complexes, respectively.

Key words: complex, Fe(III)-ion, phenylephrine, orciprenaline, thermodynamic stability constant

Literatura

1. D. Malešev, Z. Radović, D. Veselinović, L. Pavun, Određivanje fenilefrina pomoću kompleksa Fe(III)- fenilefrin. Arh. Pharm. 1-2 (1995) 9-13
2. D. Malešev, Z. Radović, D. Veselinović, L. Pavun, Spektrofotometrijsko ispitivanje kompleksa Fe(III)- orciprenalin. Arh. Pharm. 3-4 (1995) 85-88
3. J. Inczédy, *Analytical Applications of Complex Equilibria*; Horwood and Willy New York, 1976.: 141
4. D. Malešev, Z. Radović, M. Jelikić Stankov, Investigation of the Molybdate (II)-3-hydroxyflavone Complex. Monatshefte für Chemie, 122, (1991) 429-434
5. A.C. Moffat, J.V Jackson, M.S. Moss, B. Widdop, *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*; The Pharmaceutical Press, London, 1986., 833, 893.