

STUDIUL INTERACȚIUNII DINTRE ACIDUL CITRIC ȘI METENAMINĂ PRIN MĂSURĂTORI PH-METRICE

I. Ristea, Ecaterina Kun

În diverse rețete farmaceutice se prescriu amestecuri în care se găsesc alături acidul citric și metenamina, fie în soluție, fie sub formă de pulberi. De asemenea acidul anhidrometilencitric este prescris alături de metenamină pentru proprietățile sale antiseptice asupra căilor urinare (1, 2).

Acest produs are avantajul că, în timp ce metenamina singură provoacă uneori hematurii în unele afecțiuni refractare ale tractului renal cristalizându-se în tuburile renale, acidul anhidrometilencitric sau numai acidul citric prescris alături de metenamină este metabolizat complet în organism.

Ținând cont de aceasta ne-am propus să studiem dacă — în soluție apoasă — cele două substanțe reacționează între ele și în ce raport, știut fiind faptul că metenamina prezintă un caracter slab bazic, iar acidul citric este un acid de tărie mijlocie.

Partea experimentală

O primă informație despre interacțiunea dintre acidul citric și metenamină ne-o oferă variația de pH înregistrată la amestecarea soluțiilor echimoleculare, după metoda variațiilor continue a lui Job (3) (fig. 1). Se măsoară variația de pH pentru soluții echimoleculare 0,25 M de acid citric și metenamină.

În curba diferențelor Δ pH se înregistrează o abatere maximă de la aditivitate pentru raportul molar 1 H₃CiH : 1 Metenamină. Dacă se lucrează și cu alte soluții echimolare (de concentrații 0,5 M sau 0,125 M) se obține același raport de combinare.

Plecând de la premiza că reacția dintre cele două substanțe ar putea fi o reacție de complexare și pentru a avea o măsură cantitativă a stabilității eventualilor complecși formați în sistemul H₃CiH — Metenamină, am apelat la calculul constantelor de stabilitate, folosind metoda potențiometrică a lui Bjerrum (4, 5, 6, 7).

În scopul calculării constantelor individuale de formare ale complecșilor acidului citric cu metenamina s-au efectuat titrările pH-metrice ale ligandului (acid citric) alături de probe care conțineau — pe lângă ligand — și metenamina, în proporție de 1 Metenamină : 10 Acid citric, respectiv 1 Metenamină : 5 Acid citric.

Măsurătorile au fost executate la un pH-metru electronic de tip MV—11 la temperatura ambiantă, folosind electrozi de sticlă-calomel; forța ionică a soluțiilor a fost menținută constantă la 0,2 prin adăugare de KCl.

Rezultatul măsurătorilor este redat în fig. 2, care reprezintă în ordine, variația pH-ului la titrarea cu NaOH 2.10⁻²M a 25 ml din soluțiile:

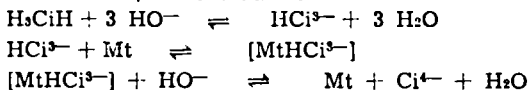
- acid citric în concentrație 2.10⁻²M (curba a)
- acid citric 2.10⁻²M + metenamină 2.10⁻³M (curba b)
- acid citric 2.10⁻²M + metenamină 4.10⁻³M (curba c)

Curba de titrare a ligandului singur (curba a) arată că are loc consumul a trei echivalenți de bază pentru un mol de ligand. Rezultă de aici că se titrează trei protoni — provenind de la grupările carboxilice ale acidului citric — ale căror K_a au valorile:

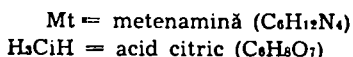
$$K_{a_1} = 6,92 \cdot 10^{-4} \quad K_{a_2} = 1,65 \cdot 10^{-5} \quad K_{a_3} = 4,13 \cdot 10^{-7}$$

În prezența metenaminei se va titra și protonul grupării hidroxilice care are o constantă de disociere: K_{a4} = 1.10⁻¹⁵ (8, 9), datorită chelatizării, după cum rezultă din consumul suplimentar de bază. Acest consum suplimentar de bază ne dă, în mod direct, cantitatea de ligand complexată de către metenamină.

Presupunem că reacțiile care au loc sînt:



unde:



Evaluarea numărului mediu de liganzi, \bar{n} , angajați de către metenamină din soluție s-a făcut prin măsurarea exactă a consumului suplimentar de bază, reclamat de reacțiile presupuse de formare a complecșilor.

Pentru aceasta, valorile lui \bar{n} au fost calculate cu ajutorul datelor furnizate de fig. 2, distanța orizontală între curba a și b, respectiv a și c, la orice $\text{pH} > 7$ va măsura exact consumul suplimentar de bază, sau mai precis numărul total de anioni de ligand angajat în complex.

Acest număr prin împărțire la numărul total de moli de metenamină existent în soluție va da valoarea lui \bar{n} .

Concentrația ionilor $[\text{Ci}^{4-}]$ la orice pH se calculează din ecuația care exprimă bilanțul consumului de ligand:

$$[\text{H}_3\text{CiH}] \text{ total} = [\text{H}_3\text{Ci}^-] + [\text{H}_2\text{Ci}^{2-}] + [\text{HCi}^{3-}] + [\text{MtHCi}^{3-}] + [\text{Ci}^{4-}]$$

unde consumul suplimentar de bază Δ $[\text{NaOH}]$ va fi egal cu:

$$\Delta [\text{NaOH}] = [\text{MtHCi}^{3-}]$$

adică cu complexul (în cazul în care există numai unul) format din interacțiunea ligandului, acidul citric cu metenamina.

Ținând cont de valoarea constantelor de disociere K_{a_3} și K_{a_4} și de faptul că la un pH oarecare:

$$[\text{MtHCi}^{3-}] = \Delta [\text{NaOH}]$$

avem în final, prin înlocuirile succesive:

$$[\text{Ci}^{4-}] = \frac{[\text{H}_3\text{CiH}] \text{ total} - \Delta [\text{NaOH}]}{\frac{[\text{H}^+]^2}{K_{a_3} \cdot K_{a_4}} + \frac{[\text{H}^+]}{K_{a_4}} + 1}$$

Înlocuind datele cunoscute vom avea:

$$[\text{Ci}^{4-}] = \frac{(n_A - n_{\text{NaOH}}) \cdot 1000}{(0,242 \cdot 10^{22} [\text{H}^+]^2 + 1.10^{15} [\text{H}^+] + 1) \cdot (V + \Delta V)}$$

unde:

n_A = numărul molilor de acid citric

n_{NaOH} = numărul molilor de NaOH

V = volumul inițial de soluție

ΔV = volumul de hidroxid de sodiu adăugat la titrare (Pentru amănuntele de calcul a se vedea și indicația (10).

Reprezentînd grafic valorile lui \bar{n} în funcție de $-\log [\text{Ci}^{4-}]$ obținem pe rechele de curbe de formare b și c din fig. 3 în domeniul $7 < \text{pH} < 10,75$.

Curba b reprezintă curba de formare în cazul amestecului: ligand $2 \cdot 10^{-2} \text{M}$ + metenamină $2 \cdot 10^{-3} \text{M}$. Curba c reprezintă curba de formare în cazul amestecului: ligand $2 \cdot 10^{-2} \text{M}$ + metenamină $4 \cdot 10^{-3} \text{M}$.

Din curbele de formare s-au determinat valorile logaritmului constantei de formare, a cărei valoare medie este:

$$-\text{pk}_1 = 9,1$$

După cum se vede și din curbele de formare se obține un complex în raportul 1 Acid citric : 1 Metenamină, de perfect acord cu cel obținut la amestecarea, după Job, a soluțiilor echimolare de reactanți (fig. 1).

Sosit la redacție: 21 noiembrie 1970.

I. RISTEA, ECATERINA KUN: STUDIUL INTERACȚIUNII DINTRE ACIDUL CITRIC ȘI METENAMINA PRIN MĂSURĂTORI PH-METRICE

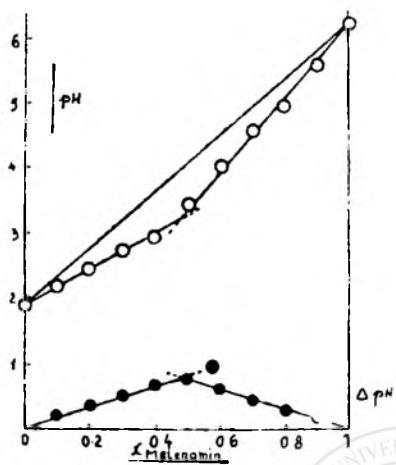


Fig. nr. 1

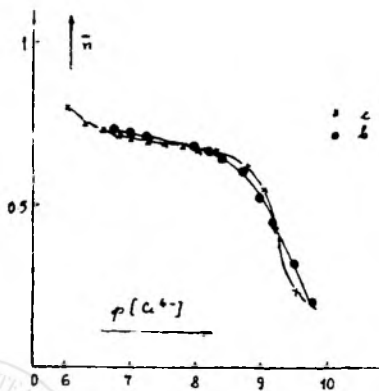


Fig. nr. 3

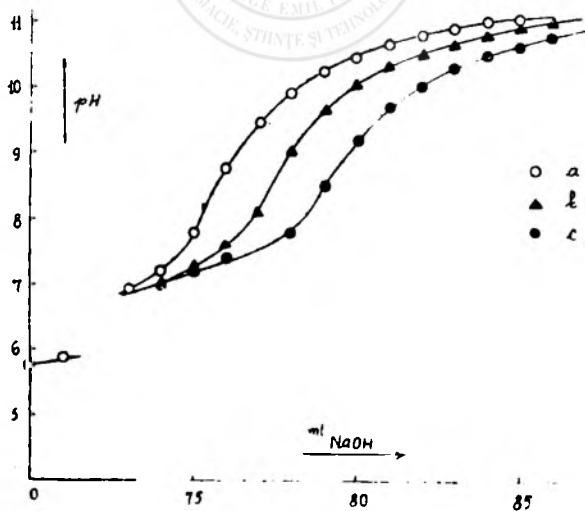


Fig. nr. 2

Bibliografie

1. LEBEAU P., JANOT M.: *Traité de Pharmacie Chimique, Chimie organique*, Ed. Masson et Cie Paris 1955—56, III, 1240;
2. HARGITAI E.: *Lucrare de diplomă. I.M.F. Tîrgu Mureş*, 1968;
3. JOB P.: *Ann. Chim.* (1936), 11, 97;
4. BJERRUM J.: *Metal Ammine Formation in Aqueous Solution*, Ed. P Haase and Son, Copenhagen 1941;
5. ROSSOTTI and ROSSOTTI: *The determination of Stability Constants*, Mc. Grow-Hill, Series in Advanced Chemistry, New York, 1961;
6. BECK M.: *Komplex egyensúlyok kémiája*, Akadémiai Kiadó. Budapest, 1965;
7. SCHLÄFER M. H.: *Komplexbildung in Lösung*, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961;
8. NEBEL D.: *Z. phys. Chem.* (1966), 232 (5, 6). 368;
9. SILLÉN G. L., MARTELL A. E.: *Stability Constants*, Special Publ. Nr. 17, London, The Chemical Society, Burlington House, W. 1, 1964, 479;
10. ONICIU L., SCHMIDT E., CADARIU I.: *Studii și cerc. chim. Bucureşti* (1964), 13, 12, 893.