

SISTEMA DE FLUJO CONTINUO NO SEGMENTADO CON DETECCION POLAROGRAFICA PARA LA DETERMINACION DE RANITIDINA EN FORMAS FARMACEUTICAS Y ORINA

PABLO JAQUE-OLMEDO, M. INES TORAL Y PABLO RICHTER*

Laboratorio de Química Analítica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago de Chile.

RESUMEN

En este trabajo se desarrolla un método de análisis por inyección en flujo (FIA) para la determinación de ranitidina en formas farmacéuticas y orina, empleando una celda de flujo polarográfica como sistema de detección, la cual ha sido recientemente diseñada en nuestro laboratorio. El método se basa en la reducción del grupo nitro de la droga al derivado hidroxilamina en el electrodo goteante de mercurio (DME) aplicando un potencial constante de -1.40 V vs. un electrodo pool de mercurio. Se encontró un rango de determinación para la ranitidina desde $2,38 \times 10^{-5}$ M a $1,0 \times 10^{-3}$ M, con un límite de detección de $7,15 \times 10^{-6}$ M. La desviación estándar relativa ($n=11$) al nivel de $1,0 \times 10^{-4}$ M fue 2,1%, comparable con el obtenido por la metodología manual. La exactitud del método fue evaluada por comparación de los resultados con los obtenidos por polarografía clásica y espectrofotometría UV, encontrándose una gran concordancia en los resultados.

Palabras claves: Sistema de flujo continuo, Celda polarográfica de flujo, Ranitidina, Formas Farmacéuticas, Orina.

SUMMARY

In this work we developed a method by flow injection analysis for the determination of ranitidine in pharmaceutical forms and urine, using a polarographic flow through cell as detection system which has been designed recently in our laboratory. The method is based on the reduction of the group nitro of the drug to the hydroxylamine derivative by applying a potential of -1.40 V vs mercury pool electrode. It was found a determination range of 2.38×10^{-5} - 1.0×10^{-3} M ranitidine, with a detection limit of 7.15×10^{-6} M. The relative standard deviation ($n = 11$) for a concentration level of 1.0×10^{-4} M was 2.1%, which is comparable with the obtained by the manual methodology. The accuracy of the method was evaluated by comparison of the results with those obtained by d.c. polarography and UV spectrophotometry and the results were quite comparable.

Key words: Continuous flow system, Polarographic flow cell, Ranitidine, Pharmaceuticals formulations, Urine.

INTRODUCCION

Los métodos de flujo continuo han contribuido extensamente a la automatización de procesos de laboratorio en química analítica. Tales métodos, respecto a sus homólogos manuales, ofrecen generalmente claras ventajas en términos de rapidez, consumo de muestra y reactivos, y un incremento en las propiedades analíticas: sensibilidad, frecuencia de muestreo, precisión y exactitud¹. Las técnicas instrumentales comúnmente asociadas a la detección en sistemas de flujo son la espectrofotometría y la colorimetría, situación que también es usual en el contexto de los métodos analíticos clásicos. Tal limitación en los sistemas de detección en continuo, ha dado pie a la búsqueda de otras alternativas, y en este ámbito, se ha demostrado que la electroquímica hidrodinámica es un buen sistema de monitoreo tanto en HPLC como en FIA².

Consecuentemente, en el último tiempo se han desarrollado diferentes tipos de celdas de flujo, teniendo presente que su diseño es de primordial importancia para el buen funcionamiento del sistema analítico como un todo³⁾.

En sistemas de flujo continuo segmentados y no segmentados, el diseño de celdas electroquímicas de flujo ha estado dirigido casi por completo al uso de electrodos sólidos. No obstante, estos presentan la conocida desventaja de un tiempo de vida limitado, producto del continuo envenenamiento de su superficie. Por el contrario, el diseño y uso de celdas polarográficas de flujo, ha sido muy poco explotado por el hecho de que la polarografía requiere la utilización de un electrodo goteante de mercurio (DME) como electrodo de trabajo, por tanto el diseño de la celda se complica debiéndose considerar dos aspectos importantes. Por una parte, debe incorporarse un mecanismo de eliminación del mercurio que fluye desde el capilar, y por la otra se debe asumir que el volumen interno de la celda de flujo será mayor que en el caso de electrodos sólidos, producto de la geometría del DME. Este tipo de celda, sin embargo, presenta la ventaja de un tiempo de vida ilimitado ya que cada gota de mercurio corresponde a un nuevo electrodo.

Las primeras celdas de flujo polarográficas reportadas fueron desarrolladas en el año 1967 por Lento⁴⁾, quien estudió el comportamiento polarográfico de cadmio, plomo y zinc en sistemas automáticos. En 1972 Silvetri y colaboradores^{5,6)} describieron sistemas automáticos para el análisis polarográfico de ciertos productos orgánicos de interés farmacéutico.

En un reciente artículo⁷⁾ presentamos un nuevo diseño de celda polarográfica de flujo, en la cual se utiliza un electrodo goteante de mercurio como electrodo de trabajo, un pool de mercurio y un alambre de platino como electrodos de referencia y auxiliar, respectivamente. El volumen interno de la celda se logra mantener constante debido a que las gotas que fluyen desde el DME coalescen con el pool de Hg y el volumen de este último se controla mediante un continuo mecanismo de eliminación del mercurio. Sin embargo, fue demostrado en aquel trabajo que el volumen de la celda no es un factor crítico para el método. Las características y capacidades analíticas de la celda fueron evaluadas con el analito nifedipino, teniendo en cuenta que el análisis de formulaciones farmacéuticas es de suma importancia por el gran desarrollo que esta industria ha experimentado en el último tiempo. Este estudio demostró que el sistema es aplicable, y con gran rapidez, en el análisis de productos farmacéuticos.

En el presente trabajo se describe un método para la determinación del nitro derivado ranitidina en formulaciones farmacéuticas y en orina, utilizando un sistema de análisis por inyección en flujo que involucra el uso de la celda polarográfica desarrollada previamente. Los resultados analíticos son críticamente comparados con los obtenidos mediante polarografía clásica y espectrofotometría UV.

La ranitidina es un compuesto nitro derivado oleofínico (Fig. 1), que se prescribe para el tratamiento de úlcera duodenal y gástrica, de hipersecreción gastrointestinal patológica y para aliviar el reflujo gastroesofágico. Se han descrito métodos analíticos para su determinación por diferentes técnicas; espectrofotometría UV, RMN⁸⁾, cromatografía líquida⁹⁾ y polarografía, a.c.¹⁰⁾, d.c.¹¹⁾ y pulso diferencial¹²⁾. Sin embargo, no se encuentran en la literatura estudios de aplicación de FIA para este propósito, menos aún con el uso de la polarografía como sistema de detección.

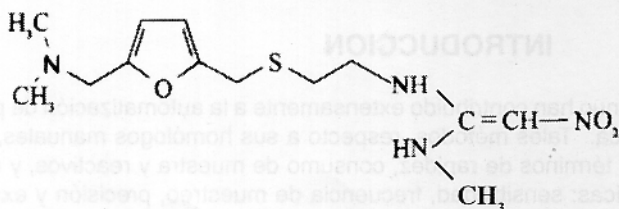


FIG. 1. Estructura de la ranitidina

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos

Todos los reactivos utilizados fueron de grado analítico y las soluciones preparadas con agua desionizada. Una solución tampón 0.1 M de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ a pH 7.0 fue usada como corriente portadora, que a la vez sirve como electrólito soporte. La ranitidina fue facilitada por el Laboratorio Chile. Se preparó una solución estándar 0,01 M, disolviendo la cantidad necesaria de la droga en la solución tampón.

Aparatos e instrumentos

Todos los reactivos utilizados fueron de grado analítico y las soluciones preparadas con agua desionizada. Una solución tampón 0,1 M de $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ a pH 7,0 fue usada como corriente portadora, que a la vez sirve como electrólito soporte. La ranitidina fue facilitada por el Laboratorio Chile. Se preparó una solución estándar 0,01 M, disolviendo la cantidad necesaria de la droga en la solución tampón.

Aparatos e instrumentos

Para la configuración FIA fue utilizada una bomba peristáltica de cuatro canales modelo 7341-15 Ismatec S.A. y una válvula de inyección Rheodyne (modelo 5041) con un volumen interno de 120 μl .

El sistema de detección corresponde a la celda electroquímica descrita previamente⁷⁾, la cual consiste de un armazón cilíndrico de acrílico, con un diámetro externo e interno de 2,5 y 0,5 cm, respectivamente. Este último permite el perfecto acomodo de un capilar convencional DME. Este armazón además presenta dos agujeros laterales que permiten la entrada y salida del flujo portador, ubicándose al nivel de donde fluye el mercurio desde el capilar, y un tercer orificio localizado en la parte inferior del cilindro facilitando el desecho del mercurio desde el interior de la celda, estos tres agujeros son de 0,5 mm de diámetro. Como electrodo auxiliar se conectó al flujo portador de salida un alambre de platino y como referencia se usa la columna de mercurio formada en el tubo de desecho. Esta celda polarográfica es posible emplearla en dos modos electroquímicos, uno es el voltamperométrico usado en condiciones de flujo interrumpido, cuando la zona de muestra se encuentra dentro de la celda, y el otro posible modo es el amperométrico, el cual es aplicado en condiciones de flujo continuo y fue seleccionado con fines analíticos.

Fue usado como potencióstato y detector amperométrico un CV-27 voltamograph (Bioanalytical Systems, Lafayette, IN, USA), y las señales analíticas fueron obtenidas utilizando un registrador Graphtec WX 1200 XT.

Configuración y procedimiento

Una configuración FIA monocanal fue utilizada para el transporte muestra/electrólito soporte. La muestra (120 μl) fue insertada dentro de la corriente de electrólito soporte a un caudal de 2,25 ml/min. Cuando la zona de muestra llega a la celda, el flujo puede ser interrumpido para obtener mediciones voltamperométricas o bien, detectada transientemente en modo amperométrico, sin interrumpir el flujo portador, aplicando a la celda un potencial de -1,4 V.

Análisis compuesto de formulaciones farmacéuticas y orina

Para validar el método propuesto en su aplicación a formas farmacéuticas se realizó un estudio de recuperación en tabletas simuladas ($n = 10$), las cuales fueron preparadas agregando una cantidad exactamente pesada de la droga pura en una mezcla de excipientes comunes (almidón, estereato de magnesio, lactosa) en una proporción droga:excipiente consecuente con la encontrada en formulaciones comerciales.

Para el análisis de formulaciones farmacéuticas se tomaron 20 tabletas de la formulación comercial del Laboratorio Recalcine S.A., las cuales fueron pesadas, molidas y homogeneizadas,

la masa promedio por tableta fue de 323,3 mg con un contenido nominal de 150 mg de droga. Diferentes porciones de tableta fueron exactamente pesadas, disueltas en tampón-electrolito pH 7,0 e inyectadas en la configuración FIA. De acuerdo a la curva de calibración fue determinado el contenido de ranitidina en las muestras.

En el caso de las muestras de orina, se construyó una curva de calibración en esta matriz. Diferentes cantidades de la droga se agregaron en un volumen fijo de orina y en seguida se midieron alícuotas que fueron diluidas en el tampón-electrolito de pH 7,0, y luego inyectadas en la configuración FIA. Para la determinación tanto del porcentaje de recuperación, como de la droga excretada, alícuotas de muestra fueron diluidas 10 veces en el tampón electrolito de pH 7 y en seguida inyectadas en la configuración FIA. En base a la curva de calibración, realizada en orina, fue determinado el porcentaje de recuperación del analito y el porcentaje de excreción después de 2 h de una ingestión oral única de 150 mg de la droga. Alternativamente a la curva de calibración se utilizó el método de las adiciones estándares.

RESULTADOS Y DISCUSION

Entre las numerosas ventajas que ha demostrado como técnica analítica, la polarografía ha resultado ser particularmente útil para el análisis farmacéutico, dado que frecuentemente los excipientes presentes no interfieren en la determinación y sólo uno de los componentes en la formulación es electroactivo.

Un análisis de flujo continuo utilizando un DME en el detector puede ser llevado a cabo amperométricamente, fijado un potencial constante al cual la sustancia electroactiva pueda reaccionar en el electrodo. Producto de esta reacción en continuo se obtiene como señal analítica, una típica curva transiente o diagrama tiempo-corriente. La Figura 2a muestra la señal analítica obtenida para ranitidina en estas condiciones, aplicando un potencial al DME de -1,4 V, suficiente par reducir el grupo nitro de la ranitidina. Además, con esta celda polarográfica es posible obtener curvas corriente vs potencial típicas de la polarografía. Esto se logra cuando la zona de muestra inyectada se encuentra dentro de la celda y el flujo es interrumpido. En estas condiciones barriendo un potencial entre -0,4 y -1,6 V se obtiene el polarograma o voltamperograma que se muestra en la Figura 2b. Como se puede observar, al utilizar esta modalidad es factible obtener la misma información físico-química que contienen las curvas polarográficas obtenidas convencionalmente. Sin embargo, para fines analíticos es preferible utilizar la alternativa FIA amperométrica que es, al menos, 20 veces más rápida que esta contraparte voltamperométrica.

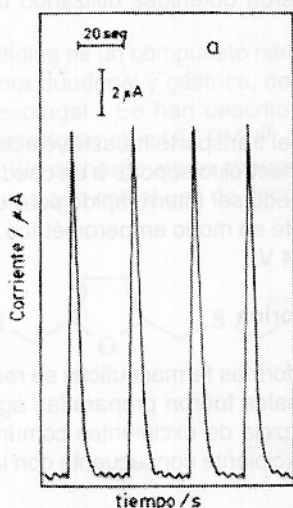


FIG. 2. Señales analíticas obtenidas con la configuración FIA utilizada en el método. a) Inyecciones sucesivas de ranitidina bajo condiciones de flujo continuo, con detección amperométrica.

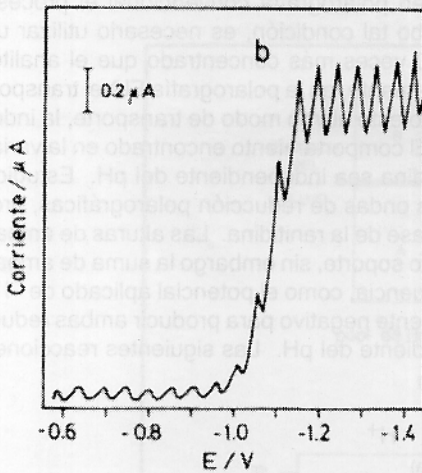


FIG. 2. b) Señal voltamétrica registrada en condiciones de flujo detenido, cuando la zona de muestra se encuentra dentro de la celda.

Optimización de variables para el sistema analítico

En este estudio se empleó el método univariable y fueron consideradas separadamente variables químicas, FIA y las variables de la celda electroquímica, seleccionándose como valores óptimos aquellos donde se encuentra un compromiso entre la frecuencia de muestreo y la sensibilidad de la medida (altura del diagrama).

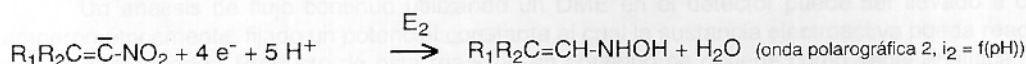
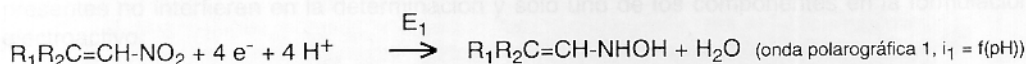
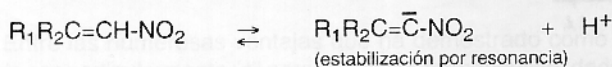
La Tabla I muestra las variables optimizadas, sus rangos de estudio y las condiciones óptimas escogidas.

TABLA I. Estudio de variables.

Variables	Rango estudiado	Valor óptimo
Químicas:		
Fosfato, buffer/M	0,01 - 1,0	0,1
pH	2 - 12	7,0
FIA:		
Volumen de inyección/ μ L	50 - 250	120
Longitud del tubo/cm	20 - 100	20
Caudal/ml min ⁻¹	0,6 - 2,73	2,25
Celda:		
Potencial aplicado/mV	(-800) - (-1600)	(-1400)
Tiempo (1)/seg	0 - 19	0
Volumen interno de celda/ μ L	39 - 216	39
Tiempo de vida gota Hg/seg	2,5 - 10	7,5

Tiempo (1): es el tiempo que transcurre desde que cae una gota de mercurio y la inyección de la muestra. T(1) = 0, indica que en el momento que cae la gota, se inyecta la muestra.

Las variables químicas consideradas fueron la concentración y el pH del electrólito soporte, encontrándose en ambos casos que la altura de la señal analítica es independiente de la variable en los rangos estudiados. Este comportamiento de la señal analítica es consecuente con la conducta redox experimentada por la ranitidina¹¹⁾. Normalmente en polarografía convencional el proceso electrofítico es controlado por difusión, y para llevar a cabo tal condición, es necesario utilizar un electrólito inerte el cual debe estar aproximadamente 100 veces más concentrado que el analito, para delegarle el transporte de masa migracional. Contrariamente, en la polarografía FIA el transporte de masa es esencialmente de tipo convectivo, generando este último modo de transporte, la independencia de la señal con la concentración de electrólito. El comportamiento encontrado en la variable química pH, no quiere decir que la reducción de ranitidina sea independiente del pH. Estudios previos¹¹⁾ muestran que a pH < 6 esta droga presenta dos ondas de reducción polarográficas, producto de la reducción secuencial de ambas formas ácido-base de la ranitidina. Las alturas de ambas ondas son fuertemente influenciadas por el pH del electrólito soporte, sin embargo la suma de ambas se mantiene constante en todo rango de pH¹¹⁾. En consecuencia, como el potencial aplicado de -1.4 V, que es el utilizado en el presente método, es suficientemente negativo para producir ambas reducciones, la señal analítica obtenida aparece como independiente del pH. Las siguientes reacciones explican lo mencionado anteriormente:



Donde $i_1 + i_2 = \text{constante}$, E_1 es más positivo que E_2 y ambos más positivos que -1,4 V.

En cuanto a las variables FIA, se encontró que las tres variables hidrodinámicas: volumen de inyección, caudal y longitud del tubo de transporte, presentan un comportamiento FIA convencional debido que la zona de muestra sufre solamente dispersión de tipo física, siendo seleccionados como valores óptimos aquellos donde se encontraba la mínima dispersión, de manera de incrementar la sensibilidad y la frecuencia de muestreo.

En el estudio de variables asociadas a la celda electroquímica se encontró que la señal analítica puede llegar a ser independiente del volumen interno de la celda, si es que la ubicación del DME se mantiene fija en la posición en que la gota de Hg que fluye del capilar, y donde se produce la reducción del analito, es impactada directamente por el flujo portador que ingresa a la celda (Figura 3). En esta configuración el volumen de la celda se varía modificando la posición del pool de mercurio. Contrariamente, si el volumen de la celda se modifica alterando la posición del DME, en este caso la gota de mercurio comienza a quedar fuera del camino que sigue el flujo portador al ingresar a la celda, y en consecuencia se produce una dilución (dispersión) del analito dentro de la celda afectando el tamaño de la señal analítica. En estas condiciones se obtiene un comportamiento en que la altura de la señal analítica disminuye con el volumen interno de la celda (Figura 3). El comportamiento encontrado con el volumen en este diseño de celda es de gran importancia, ya que una de las grandes desventajas que presentan las celdas electroquímicas de flujo, basadas en un pool de mercurio como electrodo de referencia, es que en ellas se debe tener un volumen interno mayor que lo normal para evitar la posibilidad de un corte de circuito³⁾.

El efecto que produce el potencial aplicado en la señal analítica se estudió desde -0,8 a -1,8V, obteniéndose una gráfica en forma de «S» (Figura 4) consecuente con la forma de un polarograma hidrodinámico.

El tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y el instante en que se produce la detección (el analito llega a la superficie del DME) es muy importante, ya que el área del DME es variable en el tiempo, entonces para obtener mediciones reproducibles y más sensibles es

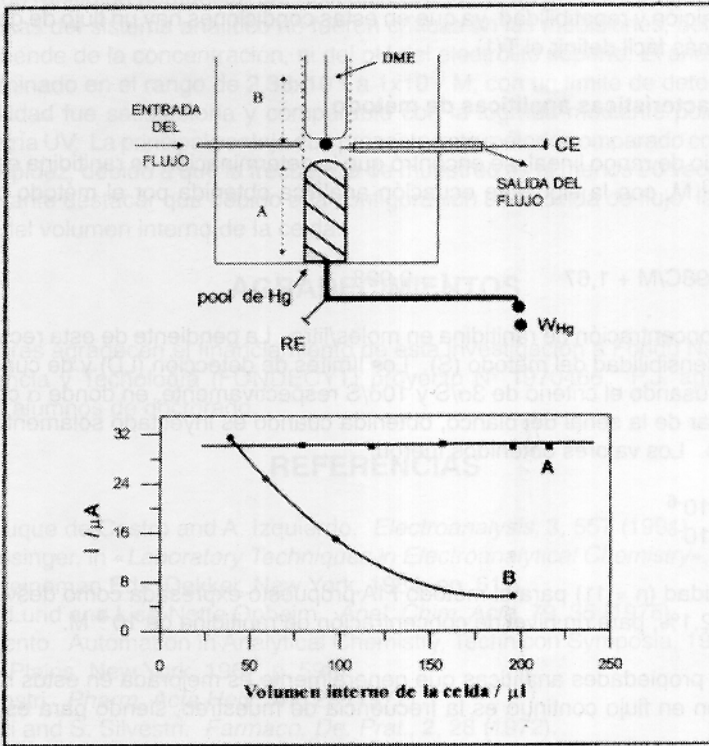


FIG. 3. Efecto del volumen interno de la celda sobre la altura de la señal analítica. (A) variando la posición del pool de Hg. (B) variando la posición del DME. DME: electrodo goteante de mercurio; CE: contra electrodo; RE: electrodo de referencia y WHg: desecho de mercurio. La parte de arriba de la figura indica las alternativas de variación del volumen interno de la celda y la posición relativa de los electrodos (A y B).

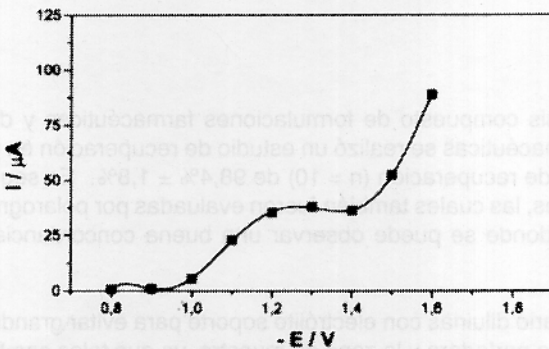


FIG. 4. Efecto del potencial aplicado sobre la altura de la señal analítica.

necesario que el analito encuentre en cada inyección una gota de Hg con la máxima área posible y que ésta sea siempre la misma. En este contexto la optimización del tiempo T(1), definido en la tabla I, es fundamental para obtener señales analíticas reproducibles. Otra variable considerada para estudio fue la altura del reservorio de mercurio donde se obtuvo que a una menor altura los diagramas son de una mayor definición y repetibilidad, ya que en estas condiciones hay un flujo de gotas menor y en consecuencia es más fácil definir el T(1).

Calibración y características analíticas de método

En el estudio de rango lineal, se encontró que la determinación de ranitidina es posible desde $2,38 \times 10^{-5}$ a 1×10^{-3} M, con la siguiente ecuación analítica obtenida por el método de los mínimos cuadrados:

$$i(\mu A) = 36898C/M + 1,67 \quad r = 0,998$$

donde C/M es la concentración de ranitidina en moles/litro. La pendiente de esta recta, $36898 \mu A/M$, corresponde a la sensibilidad del método (S). Los límites de detección (LD) y de cuantificación (LC) fueron calculados usando el criterio de $3\sigma/S$ y $10\sigma/S$ respectivamente, en donde σ corresponde a la desviación estándar de la señal del blanco, obtenida cuando es inyectado solamente electrólito soporte como blanco. Los valores obtenidos fueron:

$$LD = 7,15 \times 10^{-6}$$

$$LC = 2,38 \times 10^{-5}$$

La repetibilidad (n = 11) para el método FIA propuesto expresada como desviación estándar relativa, es de un 2,1%, para un nivel de concentración de ranitidina de 10^{-4} M.

Una de las propiedades analíticas que generalmente es mejorada en estos métodos que se basan en inyección en flujo continuo es la frecuencia de muestreo, siendo para este caso de 120 muestras por hora.

Dado que no existen muestras certificadas que contengan este analito, la exactitud del método fue evaluada por comparación de resultados con técnicas convencionales, tales como espectrofotometría UV a 310 nm y polarografía clásica (ver Tabla II).

TABLA II. Determinación de ranitidina en formulaciones farmacéuticas con un contenido nominal de 150,0 mg, por espectrofotometría UV, polarografía FIA y d.c.

Espectrofotometría* UV	Polarografía FIA*	Polarografía d.c.*
151,8 ± 0,9 mg	149,1 ± 2,8 mg	149,1 ± 1,5 mg

*Promedio de 5 determinaciones

Aplicaciones analíticas

El método fue aplicado al análisis compuesto de formulaciones farmacéuticas y de orina. Para validar la aplicación en formas farmacéuticas se realizó un estudio de recuperación en tabletas simuladas, obteniéndose un porcentaje de recuperación (n = 10) de $98,4\% \pm 1,8\%$. En seguida, se realizó la determinación en tabletas reales, las cuales también fueron evaluadas por polarografía d.c. y por espectrofotometría UV (Tabla II) donde se puede observar una buena concordancia en los resultados.

Las muestras de orina fue necesario diluirlas con electrólito soporte para evitar grandes cambios en la conductividad entre la corriente portadora y la zona de muestra, ya que tales cambios son sentidos por el microelectrodo. En estas muestras se obtuvo un $98,6\%$ de recuperación, para diferentes porciones de droga pura agregada a orina. El método se aplicó a muestras de orina que fueron obtenidas después de dos horas de ingestión oral de 300 mg de droga, excretándose un $34,5\%$ como droga inalterada.

CONCLUSIONES

El sistema de flujo continuo con detección polarográfica propuesto en este trabajo para la determinación de ranitidina demuestra ser aplicable al análisis de formas farmacéuticas y orina. Las variables químicas del sistema analítico no fueron críticas en las mediciones, debido a que la señal analítica no depende de la concentración, ni del pH del electrólito soporte. El analito puede ser rápidamente determinado en el rango de $2,38 \times 10^{-5}$ a 1×10^{-3} M, con un límite de detección de $7,15 \times 10^{-6}$ M. La repetibilidad fue satisfactoria y comparable con la lograda mediante polarografía clásica y espectrofotometría UV. La principal ventaja que presenta este método comparado con las metodologías clásicas es la rapidez, debido a que la frecuencia de muestreo es al menos 20 veces mayor. Por otra parte, es importante destacar que debido a la configuración de la celda de flujo, la señal analítica es independiente del volumen interno de la celda.

AGRADECIMIENTOS

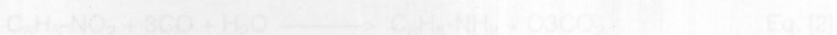
Los autores agradecen el financiamiento de esta investigación a Fondo Nacional para el Desarrollo de Ciencia y Tecnología (FONDECYT) proyecto N° 1970466. P.J. agradece a Beca de CONICYT para alumnos de doctorado.

REFERENCIAS

1. M.D. Luque de Castro and A. Izquierdo. *Electroanalysis*, **3**, 557 (1991).
2. P.T. Kissinger, in «*Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*», P.T. Kissinger and W.R. Heineman Eds. Dekker, New York, 1984, pp. 611.
3. Walter Lund and Lise-Nette Opheim. *Anal. Chim. Acta*, **79**, 35 (1975).
4. H.G. Lento. Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposia, 1966, Vol. I, Mediad, Whete Plains, New York, 1967, p. 598.
5. S. Silvestri. *Pharm. Acta Helv.*, **47**, 28 (1972).
6. A. Cinci and S. Silvestri. *Farmaco, De. Prat.*, **2**, 28 (1972).
7. P. Richter, M.I. Toral, G. Quiroz, and P. Jaque. *Laboratory Robotics and Automation*, **9**, 255 (1997) en prensa.
8. P.J. Elving. *Pure Appl. Chem.*, **7**, 423 (1963).
9. W.J. Seagers and P.J. Elving. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5183 (1950).
10. J.A. Squella, L.A. Zúñiga, I. Lemus, and L.J. Núñez-Vergara. *J. Assoc. Off. and Anal. Chem.*, **71**, 388 (1988).
11. P. Richter, M.I. Toral, and F. Muñoz-Vargas. *Analyst*, **119**, 1371 (1994).
12. M. Delgado Zamareño, J. Hernández Méndez and A. Sánchez Pérez. *Anal. Chim. Acta*, **176**, 279 (1985).

INTRODUCTION

The water gas shift reaction (WGSR, Eq. (1)) is catalyzed by homogeneous metal complexes which can work under mild conditions¹⁻⁴. One application of the WGSR, which has drawn attention is the reduction of nitrobenzene to aniline (Eq. (2)) catalyzed by transition metal complexes.⁵⁻⁷



We have previously described an example of homogeneous catalysis of the WGSR by $[\text{r}(\text{CO})_2(\text{amine})_2]\text{PF}_6$ (aniline = 4-picoline, 3-picoline, pyridine, 2-picoline, 3-quinoline, or 2,4-oxadiazole dissolved in aqueous amine solution⁸). The WGSR catalytic activity for this system, defined as turnover frequency of hydrogen (TF = moles of H_2 / g atom of $\text{r}(\text{CO})_2$ h), followed the order: 4-picoline (10) > 3-picoline (10) > pyridine (10) > 2,4-oxadiazole (2) > 2-picoline (3) > 2,6-oxadiazole (2) for $[\text{r}] = 10^{-4}$ mol/L, $P(\text{CO}) = 0.9$ atm and $T = 100^\circ\text{C}$. Electronic and steric effects both apparently influence the trend. The catalytic activity of this homogeneous amine system is maintained for long periods of time, a crucial property for practical applications.