

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

OBTENCION Y CARACTERIZACION DE
TETRAFENILBORATOS DE (—)EFEDRINA E ISOMEROS

M. I. Gómez Rodríguez, G. Crovetto y J. Thomas

RESUMEN

Se han preparado nuevos tetrafenilboratos de (—)2-metilamino-1-fenilpropano-1-ol e isómeros.

Todos estos compuestos se han estudiado por infrarrojos, RMN y espectroscopía electrónica, TG y análisis elemental de C, N e H.

SUMMARY

Some novel tetraphenylborates of (—)2-methylamine-1-phenylpropane-1-ol and isomers has been prepared.

All this compounds, have been studied by infrared, RMN and electronic spectra, TG and elemental analysis of C, N and H.

Palabras clave: Tetrafenilboratos; efedrina.

Keywords: Tetraphenylborates; ephedrine.

INTRODUCCION

El tetrafenilborato sódico, conocido también como “reactivo de Wittig”, es una sal estable al aire y en disolución acuosa, cuando el pH está comprendido entre 8 y 9 por adición de hidróxido sódico. En medio débilmente ácido precipita los cationes: K^+ , NH_4^+ , Rb^+ , Cs^+ , Cu^+ , Ag^+ , Hg^+ y Th^+ , así como

moléculas orgánicas nitrogenadas de carácter básico, lo que le confiere interés analítico, concretamente en la determinación de gran número de sustancias con acción farmacológica. En este orden de cosas se encuentran los estudios realizados por García y col. (1), que determinan diazepam y medazepam por precipitación con tetrafenilborato (TFB). Csoti Gasko y col. (2) utilizan electrodos selectivos de iones para la cuantificación de algunos fármacos de tipo amínico mediante valoración con TFBNa. Wang y Guo (3) preparan y aplican un electrodo selectivo de vitamina B₁ utilizando tetrafenilborato. Las características de utilización y regeneración de electrodos selectivos de TFB, han sido estudiadas por Shoukry y col. (4).

Starobinets y col. (5) determinan papaverina y pilocarpina mediante valoración potenciométrica con disolución de TFBNa.

En el presente trabajo se describe la obtención y caracterización de los tetrafenilboratos de (+)efedrina e isómeros, constituyendo una continuación de trabajos anteriores (6-10) relativos a la descripción de propiedades fisicoquímicas de tetrafenilboratos de sustancias de interés farmacéutico.

PARTE EXPERIMENTAL.-

Instrumental y reactivos.

Espectrofotómetro Lambda 5 UV-V, Perkin-Elmer; potenciómetro Radiometer pH-M26; espectrómetro RMN Bruker WP80CW 80 MHz; espectrofotómetro IR Perkin-Elmer modelo 298; medidor de puntos de fusión Electrothermal Mark I; equipo para análisis térmico Rigaku, serie Thermoflex, acoplado a un sistema de proceso de datos Rigaku, modelo 9500.

Clorhidratos de (+); (-); (+) ψ y (-) ψ 2-metilamino-1-fenilpropano-1-ol (Sigma). Acido acético, acetato sódico, metanol y tetrafenilborato sódico.

En la presente comunicación se hace referencia a los tetrafenilboratos de: (+)efedrina, (-)efedrina, (+) ψ efedrina y (-) ψ efedrina, con las abreviaturas: TFB(+)*Ef*, TFB(-)*Ef*, TFB(+) ψ *Ef* y TFB(-) ψ *Ef*, respectivamente.

Obtención de tetrafenilboratos de 2-metilamino-1-fenilpropano-1-ol.

En todos los casos se pesaron 0,5 g de clorhidrato de efedrina, disolviéndolos en 25 ml de tampón AcNa/AcH 0,8 M (pH=4,5); posteriormente se trataron con una disolución que contenía 1 g de tetrafenilborato sódico en 50 ml del mismo amortiguador. El precipitado que se forma corresponde al tetrafenilborato de efedrina. Dicho precipitado se aisló por filtración y fue lavado con agua destilada.

Las pruebas de caracterización efectuadas al conjunto de sustancias obtenidas fueron: análisis elemental de carbono, nitrógeno e hidrógeno, análisis termogravimétrico, espectros electrónicos de absorción, espectroscopía infrarroja y resonancia magnética nuclear de protón.

La determinación del contenido porcentual de carbono, hidrógeno y nitrógeno proporcionó los siguientes resultados para las diferentes muestras:

Sustancia	%C	%H	%N	Sustancia	%C	%H	%N
TFB(+) <i>Ef</i>	81,39	7,43	2,57	TFB(+) ψ <i>Ef</i>	83,97	7,70	2,53
	81,35	7,47	2,28		83,94	7,78	2,56
TFB(-) <i>Ef</i>	83,85	7,20	2,79	TFB(-) ψ <i>Ef</i>	84,18	7,75	2,57
	83,71	7,59	2,55		84,15	7,82	2,60

Los datos de análisis termogravimétrico (TG) y térmico diferencial (ATD) se obtuvieron calentando las muestras (5-10 mg) a una velocidad de 4° C/min.

Se registraron los espectros infrarrojos correspondientes a los tetrafenilboratos de (+)efedrina, (-)efedrina, (+) ψ efedrina y (-) ψ efedrina en comprimidos de bromuro potásico, siguiendo la técnica habitual, fig. 1 y 2.

Asimismo se prepararon disoluciones metanólicas de los tetrafenilboratos de efedrina en concentraciones comprendidas entre $4 \cdot 10^{-5}$ y $4 \cdot 10^{-4}$ M, midiendo la absorbancia a las longitudes de onda correspondientes a los máximos. En la fig. 3 consta el espectro UV del TFB(+) ψ *Ef*.

Se obtuvieron los espectros RMN de los tetrafenilboratos de (+)efedrina, (-)efedrina, (+) ψ efedrina y (-) ψ efedrina. El medio empleado fue dimetilsulfóxido (DMSO). Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS). Los espectros de TFB(-)*Ef* y TFB(-) ψ *Ef* constituyen las figuras 4 y 5.

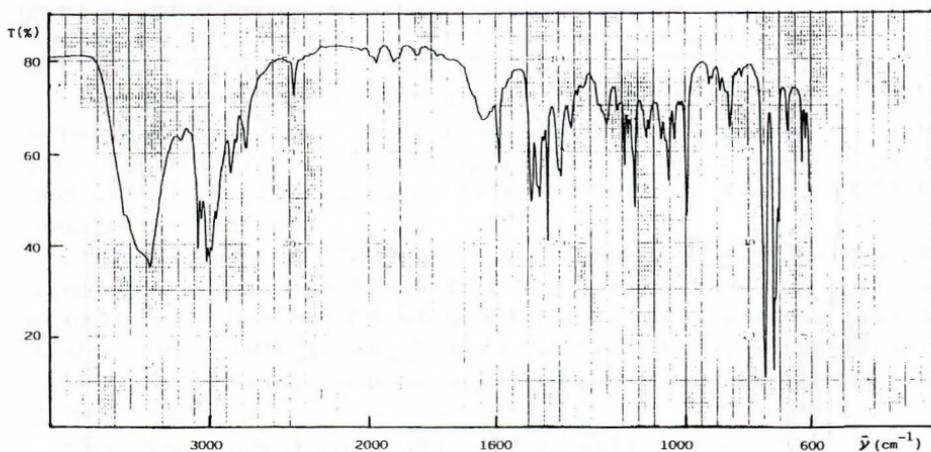


Fig. 1.- Espectro IR del TFB(-)*Ef*.

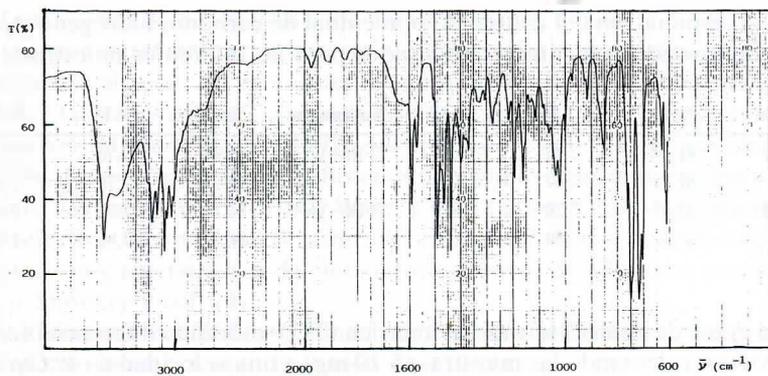


Fig. 2.- Espectro IR del TFB(-)ψEf.

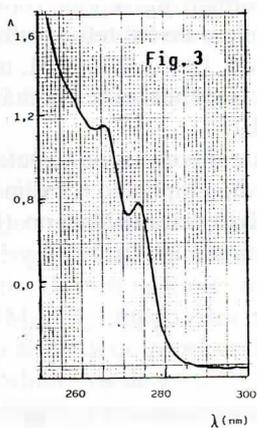
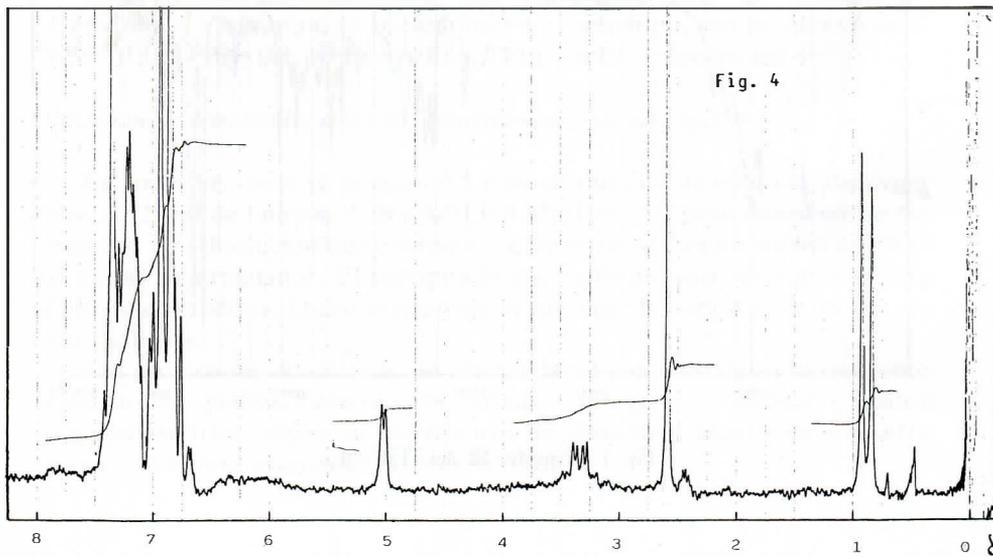


Fig. 3.- Espectro UV correspondiente a una disolución metanólica de TFB(+)ψEf.

Fig. 4.- Espectro RMN de TFB(-)Ef en DMSO.



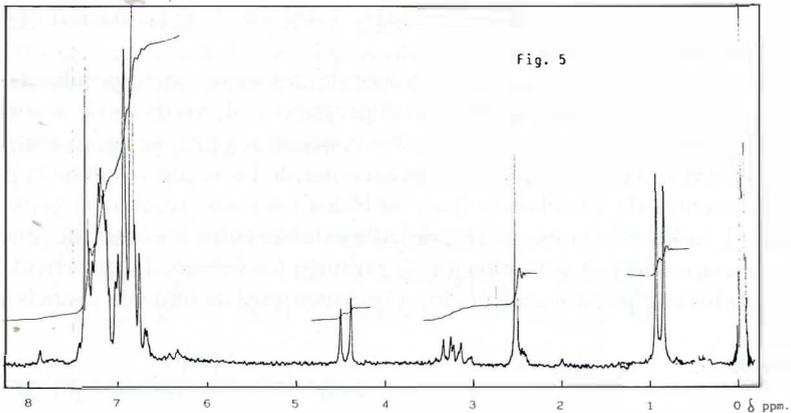


Fig. 5.- Espectro RMN de 1H(-)PHEI en DMSO.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS.-

El análisis termogravimétrico proporcionó curvas experimentales de las que puede deducirse la naturaleza anhidra de los tetrafenilboratos derivados de (-)efedrina e isómeros.

Los datos correspondientes al análisis elemental de los TFB obtenidos, reseñados con anterioridad, ponen de manifiesto la coincidencia con los valores teóricos: C=84,12%; H=7,47% y N=2,89%. Ello permite asignar a los tetrafenilboratos derivados de 2-metilamino-1-fenil propano-1-ol una estequiometría 1:1 y, por consecuencia, puede estimarse un peso molecular de 485,50. De acuerdo a la metodología descrita, el rendimiento puede estimarse próximo al 90% para los cuatro tetrafenilboratos sintetizados.

Los espectros IR de los compuestos muestran las bandas que se exponen a continuación: 3.400 cm^{-1} , vibración de tensión del enlace O-H; $3.000\text{-}3.100\text{ cm}^{-1}$, tensión del enlace =C-H; $1.600, 1.500\text{ cm}^{-1}$, tensión asimétrica del enlace C=C; 1.440 cm^{-1} , flexión del O-H; $765,705\text{ cm}^{-1}$, flexión del C-H del benceno monosustituido.

La señal que se da a 2.500 cm^{-1} puede atribuirse, de acuerdo con las observaciones de Heacock y Marion (11), que estudian clorhidratos de aminas secundarias, a vibraciones del enlace NH. Estos autores encuentran una serie de absorciones complejas entre 2.800 cm^{-1} y 2.000 cm^{-1} , especialmente marcadas en compuestos aromáticos, en donde se muestran 3 ó 4 bandas entre 2.780 y 2.600 cm^{-1} .

La presencia de la agrupación $-\text{CH}_3$ en todos los compuestos se refleja en las señales debidas al enlace C-H: 2.962 cm^{-1} , vibración de tensión asimétrica; 2.872 cm^{-1} , vibración de tensión simétrica; 1.460 cm^{-1} , flexión asimétrica;

ca; 1.379 cm^{-1} , flexión simétrica; $1.141\text{--}1.132\text{ cm}^{-1}$, deformación de balanceo, solapado con la tensión C-C.

Respecto a los espectros electrónicos de absorción correspondientes a los tetrafenilboratos de 2-metilamino-1-fenilpropano-1-ol, los datos de absorbancia obtenidos con disoluciones de diferentes concentraciones, se han correlacionado de acuerdo a la ley de Beer. Las ecuaciones de las rectas resultantes presentan coeficientes de correlación que, en todos los casos resultaron próximos a la unidad, indicando la buena linealidad existente entre los datos de absorbancia y concentración. A continuación se exponen los valores de absorptividad molar (a) de los compuestos, calculados a las longitudes de onda de los máximos:

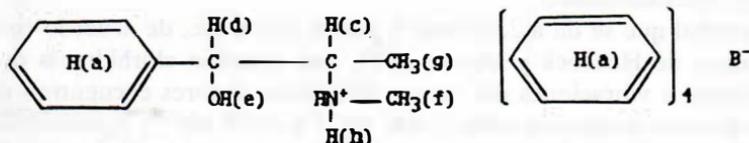
sustancia	$\lambda(\text{nm})$	a	$\lambda(\text{nm})$	a
TFB(+) <i>Ef</i>	265,4	2813	273,6	1904
TFB(-) <i>Ef</i>	265,3	2885	273,5	1974
TFB(+) ψ <i>Ef</i>	265,4	2865	273,6	1932
TFB(-) ψ <i>Ef</i>	265,4	2885	273,6	1961

* (a) se ha expresado en $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

De la observación de los espectros UV de los tetrafenilboratos de 2-metilamino-1-fenilpropano-1-ol, se comprueba que los máximos de absorción característicos a las longitudes de onda de 274 y 266 nm son los propios del ión tetrafenilborato, con coeficientes de extinción molar próximos a 1900 y 2800 $\text{l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ respectivamente. Esto supone absorciones diez veces superiores a las producidas por disoluciones de clorhidratos de idéntica concentración ($a=180\text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) y por tanto, ofrece la posibilidad de cuantificar a las aminas que nos ocupan, previa formación de su tetrafenilborato, en concentraciones diez veces inferiores a las necesarias para su determinación directa mediante espectroscopía UV.

La interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de proton puede efectuarse de acuerdo a los siguientes esquemas:

Tetrafenilborato de (-)efedrina.



H(a): Multiplete centrado a 7,1 ppm, equivalente a 25 H.

H(d): Doblete centrado a 5,0 ppm, equivalente a 1 H. $J(\text{dc})=3,5\text{ Hz}$.

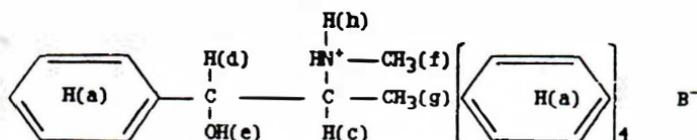
H(c): Doble cuadruplete centrado a 3,4 ppm, equivalente a 1H. $J(\text{cg})=7,0\text{ Hz}$. $J(\text{cd})=3,5\text{ Hz}$.

H(f): Singlete centrado a 2,6 ppm, equivalente a 3 H.

H(g): Doblete centrado a 0,9 ppm, equivalente a 3 H. J(gc)=7 Hz.

Estas señales son idénticas en el TFB(+)Ef.

Tetrafenilborato de (-)ψfedrina.



H(a): Multiplete centrado a 7,1 ppm, equivalente a 25 H.

H(d): Doblete centrado a 4,5 ppm, equivalente a 1 H. J(dc)=7,0 Hz.

H(c): Doble cuadruplete centrado a 3,2 ppm, equivalente a 1 H. J(cd)=3,5 Hz. J(cg)=7,0 Hz.

H(f): Singlete centrado a 2,5 ppm, equivalente a 3H.

H(g): Doblete centrado a 0,9 ppm, equivalente a 3H. J(gc)=7,0 Hz.

Señales análogas corresponden al TFB(+)ψEf.

BIBLIOGRAFIA

- (1) García Madrid, H., Bocio Vildosola, R., García Madrid, R., *J. Pharm. Belg.*, 40(6), 485-8 (1985).
- (2) Csoti Gasko, B., *Magy. Kem. Lapja*, 40(11), 495-9 (1985). *C.A.*, 104, 135168f (1986).
- (3) Wang, Ch., Guo, Y., *Yaouxue Tongbao*, 21(3), 143-4 (1986). *C.A.*, 105, 49142y (1986).
- (4) Shoukry, A., Badawy, S., Issa, Y., *Anal. Chem.*, 59(8), 1078-81 (1987). *C.A.*, 106, 131013m (1987).
- (5) Starobinets, G., Egorov, V., Repin, V. A., *Otkrytiya, Izohret.*, 7, 175 (1987). *C.A.*, 106, 206988u (1987).
- (6) Crovetto, G., Thomas, J., Crovetto, L., *Ars Pharm.*, XVII (2-3), 307-323 (1976).
- (7) Crovetto, G., Crovetto, L., Thomas, J., *Ars Pharm.*, XIX (3), 263-270 (1978).
- (8) Abadía, V., Crovetto, G., Thomas, J., *Ciencia e Industria Farmacéutica*, 1(4), 121-124 (1982).
- (9) Del Valle, C., Crovetto, G., Thomas, J., *Ciencia e Industria Farmacéutica*, 4(9), 240-243 (1985).
- (10) Del Valle, C., Crovetto, G., Thomas, J., *Studia Chemica*, 11, 183-189 (1986).
- (11) Heacock, Marion, *Can. J. Chem.*, 34, 1782 (1956).