

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXX

Núms. 1-2

1989

Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

Director Ejecutivo:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

Secretario General:

Prof. Dr. D. José Jiménez Martín

Consejo de Redacción:

D. Manuel Casares Porcel

D.^a M.^a Teresa Correa Sánchez

D.^a M.^a José Faus Dader

D. Jesús González López

D.^a M.^a del Mar Herrador del Pino

D. Eduardo Ortega Bernaldo de Quirós

Secretario de Redacción:

D. José Luis Campos Alvarez

Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia

Granada - España

Dep. Legal: GR. núm. 17-1960

ISSN: 0004-2927

Imprime:

Servicio de Publicaciones

Colegio Máximo de Cartuja

Universidad de Granada

Granada 1990

Sumario

PAG.

- Memoria del Curso Académico 1987-1988. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada 1
- TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD**
- Obtención y caracterización espectroscópica de derivados nitrosados de efedrina e isómeros, por R. M. Villanova, B. Quintero, M. C. Cabeza, C. del Valle y J. Thomas 7
- Nitrosoderivados de Hidroxifeniletilaminas, por R. M. Villanova, M.C. Cabeza, M. Sánchez y J. Thomas 15
- Los hongos alucinógenos en la obra "Historia de las cosas de Nueva España" de Fray Bernardino de Sahagún, por M. A. Gutiérrez 21
- Influencia del Tritón X-100 sobre las ondas polarográficas del ditiocarbamato sódico derivado de efedrina, por J. A. Colodro, G. Crovetto, M. I. Gómez y J. Thomas 29
- La Leishmaniosis en la provincia de Granada: Estudio de la enzootia canina, por A. Reyes Magaña, F. Morillas Márquez, E. Montes Ramirez, M. C. Sanchis Marin, I. Benavides Delgado y J. González Castro 35
- Valor biológico en ratas en crecimiento de una proteína utilizada para la elaboración de dietas enterales, por M. J. M. Alférez, M. S. Campos, M. Barrionuevo e I. López-Aliaga 45
- Polarografía del sistema Cd(II)-Salicilato-Perclorato, por F. Vallejo, G. Crovetto y J. Thomas 53
- La IV Edición de la Farmacopea Hispana vista por D. Diego Jenaro Lletguet y Pérez del Olmo, por F. Sánchez López Vinuesa y M. Alvarez Lillo 59
- Las perlas en la terapéutica de Félix Palacios y Juan de Loeches, por M. Alvarez Lillo y F. Sánchez López de Vinuesa 67
- Constantes Estequiométricas de formación de complejos feniletanolamina - Cu(II), por P. J. Martínez, P. Gutiérrez, M. I. Martínez y J. Thomas 77
- Efecto de la resección intestinal, de los triglicéridos de cadena media y del ácido ursodeoxicólico sobre la utilización nutritiva del Calcio, Fósforo y Magnesio en ratas, por I. López-Aliaga, M. S. Campos, M. Barrionuevo, F. Coves, F. Lisbona y M. J. M. Alférez 83
- Polarografía oscilopolarográfica de 1,3-Dihidro-7-Nitro-5-Fenil-2H-1,4-Benzodiazepin-2-Ona, por G. Crovetto, R. Mateos, M. I. Gómez y J. Thomas 99

PAG.

- Respuestas fisiológicas de los vegetales a la salinidad, por Luis F. García del Moral Garrido 103

TRABAJOS DE COLABORACIÓN

- Caracterización Mineralógica de Cálculos Salivales y Nasales, por J. Bermúdez Polonio, A. Jiménez López y M. Martínez Lara 117
- Cambios inducidos en los efectos de la clorpromazina sobre el sistema nervioso central cuando es asociada a Biperideno o Clomipramina, por C. Navarro, M. D. Pérez Raya, S. Risco, J. Cabo y J. Jiménez 125
- Rendimiento de cultivos de guisantes en diferentes suelos agrícolas, por A. Hervás, F. Ligeró y C. Lluch 133
- El estrés en los peces. I.- Respuestas fisiológicas, por L. García-Rejón y A. E. Morales 141
- Modificaciones del efecto bloqueante Alfa de la Clorpromazina en asociaciones con diversos depresores del S.N.C., por J. Jiménez, C. Navarro, M. D. Pérez Raya, A. Zazuolo, J. M. Duarte y J. Cabo 149

TRABAJOS DE REVISION

- Ciclo de las Pentosas Fosfato. II. Regulación metabólica y nutricional a corto y largo plazo, por J. Peragón, L. García-Salguero, F. Aranda y J. A. Lupiáñez 155

BIBLIOGRAFIA

- Crítica de Libros 165

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

OBTENCION Y CARACTERIZACION ESPECTROSCOPICA DE DERIVADOS NITROSADOS DE EFEDRINA E ISOMEROS

Villanova, R. M. Quintero, B. Cabeza, M.C. del Valle, C. y Thomas, J.

RESUMEN

Se han obtenido los derivados nitrosados de efedrina e isómeros. Se ha realizado la caracterización espectroscópica de dichos compuestos por IR, RMN, masas y UV-Visible.

SUMMARY

Nitroso derivatives of ephedrine and isomers have been obtained. A spectroscopic study (IR, RMN, mass and UV) has been made for the characterization of these compounds.

INTRODUCCION

El estudio de la nitrosación de sustancias farmacológicamente activas que presentan en su estructura grupos aminos secundarios y terciarios ha sido objeto de múltiples trabajos de investigación (1) (2) (3) (4) (5) dado el riesgo que supone la reconocida actividad cancerígena de los derivados nitrosados.

En el presente trabajo se aborda, la obtención y caracterización de derivados nitrosados de d-pseudoefedrina, 1-pseudoefedrina y 1-efedrina.

PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAL.-

Para la obtención de los correspondientes derivados N-nitrosados se han empleado los clorhidratos suministrados por Sigma. Todos los reactivos y disolventes empleados en el presente trabajo son de un alto grado de pureza.

El análisis elemental de los derivados nitrosados obtenidos fue realizado por el Instituto de Química Bio-Orgánica (C.S.I.C. Barcelona).

Los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro de masas MS9 actualizado por VG, acoplado a un sistema de tratamiento de dato PDP/11/24.

Los espectros IR se registraron en un espectrofotómetro Beckman modelo IR-20 de doble haz.

Los espectros RMN se efectuaron a 60 MHz en un espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer R-20B utilizando como disolvente acetona deuterada.

Los espectros UV-Visible se efectuaron en los siguientes espectrofotómetros: Beckman DBGT-Spectrophotometer, de haz doble y sencillo; Beckman DU-2 de haz sencillo para medidas puntuales y Lambda 5 UV/Vis Spectrophotometer de barrido de doble haz.

Con objeto de identificar los derivados nitrosados se emplean las siguientes denominaciones sustitutorias:

<u>Derivado nitrosado</u>	<u>Denominación</u>
d-pseudoefedrina	(I)
l-pseudoefedrina	(II)
l-efedrina	(III)

RESULTADOS Y DISCUSION.-

a) Obtención de los derivados nitrosados. Pruebas iniciales.

Para la obtención de los derivados nitrosados se ha seguido en líneas generales el método descrito por Malspeis y Hung (6).

Los puntos de fusión de los derivados obtenidos después de varias recristalizaciones fueron: (I): 86°C; (II): 88°C y (III): 93°C.

El análisis elemental de estos sólidos ha dado como resultado:

<u>Compuesto</u>	<u>C %</u>		<u>H %</u>		<u>N %</u>	
	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>	<u>Calc.</u>	<u>Enc.</u>
(I)	61,84	61,83	7,27	7,20	14,42	14,18
(II)	61,84	62,07	7,27	7,25	14,42	14,32
(III)	61,84	61,75	7,27	7,32	14,42	14,14

Por otra parte, los derivados nitrosados se sometieron a pruebas cromatográficas en capa fina (placas 20× 20 cm., silicagel G, 0,25 mm. de espesor) utilizando como fases móviles: (A) acetato de etilo: éter de petróleo (6:4); (B) cloroformo: etanol: ácido acético glacial (9:1:0,8) y (C) acetona: benceno: éter de petróleo (15:49:49).

Los derivados nitrosados dieron en todos los casos una sola mancha y presentan todos ellos un valor de Rf de 0,55 cuando se usa la fase (A); un valor de Rf de 0,71 cuando se emplea la fase (B) y con la fase (C) los compuestos (I) y (II) tienen un Rf de 0,19 y el compuesto (III) un Rf de 0,23.

b) Espectrometría de masas y espectroscopía IR y RMN.

Los resultados encontrados se expresan, en forma resumida a continuación.

COMPUESTO (I)

EM (porcentaje): 147(3,9); 107(47,3); 79(49,0); 77(26,6); 58(100); 55(67,5); 51(32,2); 43(36,5); 42(25,4).

IR (en BrK): 3510 (tensión O-H); 3100-3010 (tensión C-H aromático); 2970 y 2930 (tensión C-H del grupo metilo unido a C); 1600-1400 (conjunto de bandas solapadas, vibraciones del esqueleto C=C del benceno; enlace C-H en el grupo metilo unido a C y absorción del grupo N=O); 1345 (banda ancha; vibraciones del enlace C-CH₃); 1045 y 1015 (vibraciones del enlace N-N y C-O) cm⁻¹.

RMN: δ 1,25 (3H, d, C-CH₃); 3,05 (3H, s, N-CH₃); 7,35 (5H, m, Ar).

COMPUESTO (II)

EM (porcentaje): 107(98,9); 79(85,9); 77(40,7); 58(100); 42(35,9).

IR (en BrK): 3510 (tensión O-H); 3100-3010 (tensión C-H aromático); 2970 y 2930 (tensión C-H del grupo metilo unido a C); 1600-1400 (conjunto de bandas solapadas; vibraciones del esqueleto C=C del benceno; enlace C-H en el grupo metilo unido a C y absorción del grupo N=O); 1345 (banda ancha; vibraciones del enlace C-CH₃); 1045 y 1015 (vibraciones del enlace N-N y C-O) cm⁻¹.

RMN: δ 1,25 (3H, d, C-CH₃); 2,85 y 3,05 (3H, s, N-CH₃); 7,35 (5H, m, Ar.).

COMPUESTO (III)

EM (porcentaje): 107(83,8); 79(71,5); 77(31,7); 58(100); 57(21,8); 42(29,6).

IR (en BrK): 3520 y 3420 (tensión O-H); 3060, 3040 y 3010 (tensión C-H aromático); 2980 y 2910 (tensión C-H del grupo metilo unido a C); 1350 (vibraciones del enlace N=O); 1040 (suma de absorciones debidas a los enlaces N-N y C-O) cm⁻¹.

RMN: δ 1,45 (3H, d, C-CH₃); 2,9 y 3,05 (3H, s, N-CH₃); 7,3(5H, m, Ar).

Para ilustrar los resultados anteriores, en las figuras 1, 2 y 3 se recogen los espectros de masas, IR y RMN del compuesto (I).

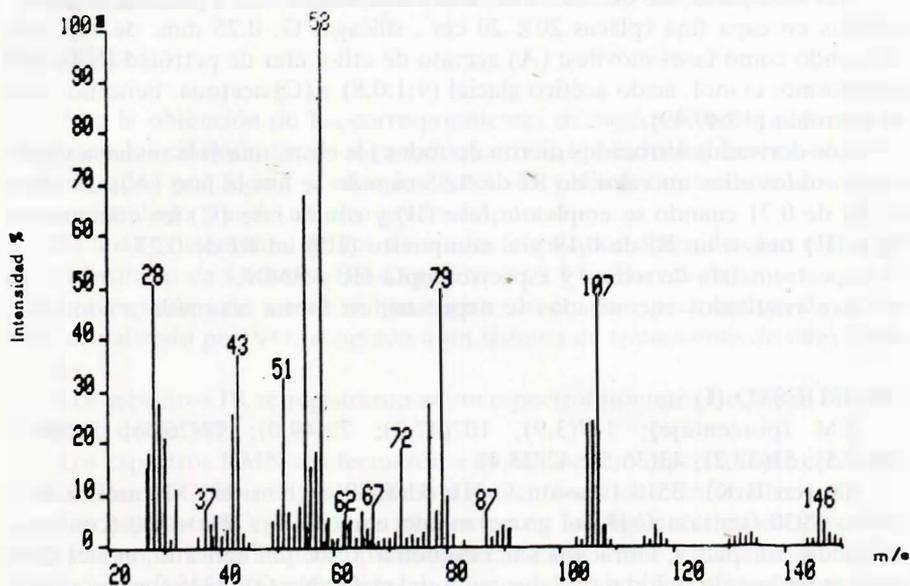


Fig. 1.- Diagrama de barras correspondiente al espectro de masas del compuesto (I).

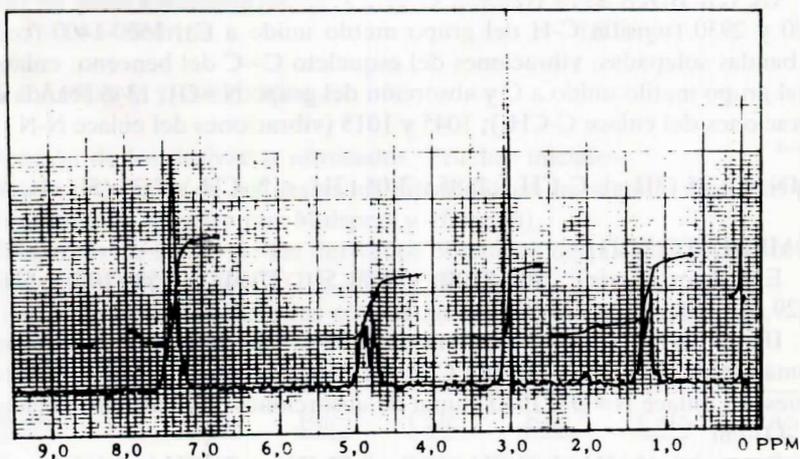


Fig. 3.- Espectro RMN del compuesto (I) en acetona deuterada.

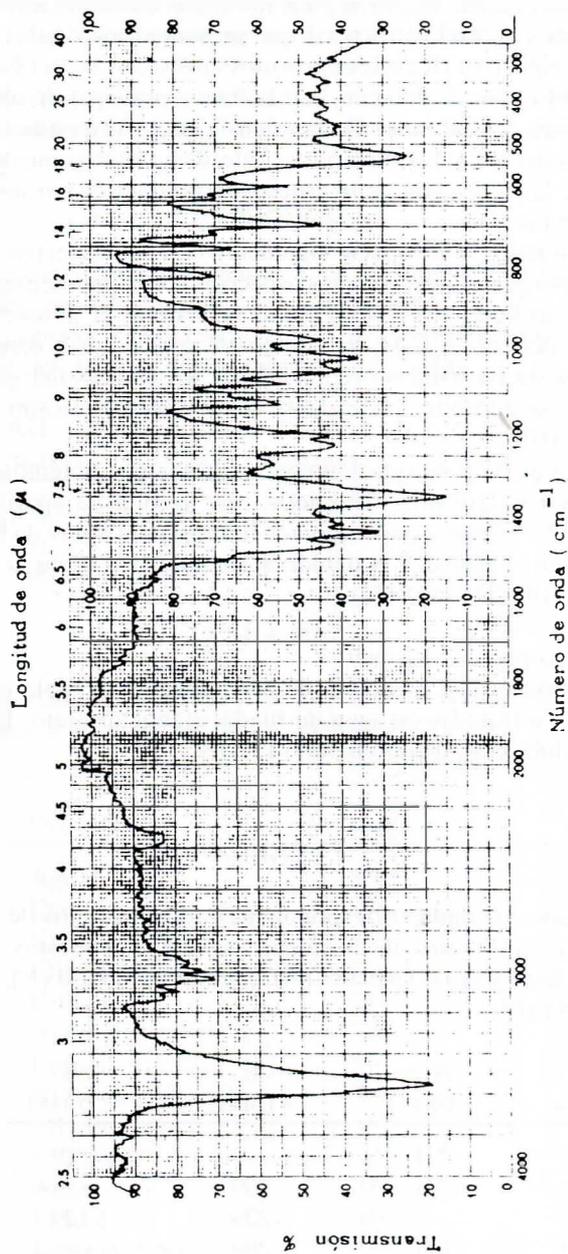


Fig. 2.- Espectro IR del compuesto (I).

Los resultados encontrados en los espectros de masas, IR y RMN de los derivados nitrosados, muestran en general una alta concordancia que se corresponde con la similitud estructural que presentan los citados compuestos.

En los espectros IR de los derivados nitrosados se ha observado un desplazamiento del orden de 500 cm^{-1} en la banda principal de absorción atribuible a las tensiones del enlace O-H, respecto a las correspondientes sustancias originales sin nitrosar (7), estimándose que dicho efecto puede interpretarse en términos de la sustitución de la asociación polimérica por asociaciones de tipo dímérico en las sustancias nitrosadas (8).

De otro lado, otro aspecto significativo de los espectros IR de los derivados nitrosados, en relación con los espectros correspondientes a los compuestos sin nitrosar, es la notable reducción de las bandas de absorción originadas por vibraciones del enlace C-H; lo que puede considerarse como resultado de la desaparición de las bandas originadas por los enlaces del grupo metilo unido a nitrógeno, siendo éste concordante con observaciones similares citadas en la bibliografía (9).

Por otra parte y en relación con los resultados obtenidos en los espectros de RMN de los derivados nitrosados, cabe resaltar la aparición de una doble señal hacia 2,9 p.p.m., pudiendo ser interpretada sobre la base de un efecto de rotación en el enlace N-N debido al carácter parcial de doble enlace de esta agrupación (10) (11) (12) (13) (6).

c) Espectroscopía UV-Visible

Se obtuvieron los espectros de absorción UV-Visible de disoluciones de los derivados nitrosados en agua destilada, etanol absoluto, KOH (0,1 N), ClH (0,1N) y ciclohexano-diclorometano (3:1).

TABLA I

Longitudes de onda correspondientes a los máximos de las bandas de absorción registradas con disoluciones de los compuestos (I), (II) y (III) ($10,30 \cdot 10^{-5}$ M) en agua destilada (AD), etanol absoluto (E), KOH (0,1N) (K) y ClH (0,1N) (Cl).

Compuesto	AD λ (max)	E λ (max)	K λ (max)	Cl λ (max)
(I)	231	—	229	230
	211	209	—	209
(II)	—	229	229	229
	211	209	—	209
(III)	—	231	226	231
	209	209	—	207

Las longitudes de onda correspondientes a los máximos de absorción aparecen relacionadas en las tablas I y II en las que se especifica, además, el disolvente empleado y las concentraciones de los mismos utilizadas en el registro de los espectros.

El estudio espectrofotométrico UV se ha centrado sobre la banda de absorción de mayor longitud de onda, calculando los correspondientes valores del

TABLA II

Longitudes de onda correspondientes a los máximos de las bandas de absorción registradas con disoluciones de los compuestos (I), (II) y (III) ($10,30 \cdot 10^{-3}$ M) en agua destilada (AD), etanol absoluto (E), KOH (0,1N) (K), ClH (0,1N) (Cl) y ciclohexano-diclorometano (3:1) (CD).

Compuesto	AD λ (max)	E λ (max)	K λ (max)	Cl λ (max)	CD λ (max)
(I)	338	348	335	338	359
(II)	336	346	336	337	359
(III)	338	348	338	339	360

TABLA III

Longitudes de onda del máximo (λ_{\max}) y coeficientes de extinción molar (ϵ) correspondientes a disoluciones de los compuestos (I), (II) y (II) en distintos disolventes.

Compuesto	Disolvente	$\lambda(\max)$	ϵ
(I)	Agua	338	85,92
	Etanol	348	89,81
	KOH (0,1 N)	335	87,14
	ClH (0,1 N)	338	88,16
	C-D (3:1)	359	102,85
(II)	Agua	336	88,11
	Etanol	346	95,15
	KOH (0,1 N)	336	96,02
	ClH (0,1 N)	337	94,56
	C-D (3:1)	359	103,02
(III)	Agua	338	111,65
	Etanol	348	99,22
	KOH (0,1 N)	338	109,61
	ClH (0,1 N)	339	109,42
	C-D (3:1)	360	109,45

coeficiente de extinción molar. En la tabla III se recogen estos datos para cada compuesto en los disolventes y a las longitudes de onda citadas.

Puede observarse que las posiciones de los máximos coinciden con las longitudes de onda señaladas en la bibliografía (14) (15) como características de las nitrosaminas (235 nm y 360 nm).

Es significativo el hecho de que la banda de menor longitud de onda mantiene prácticamente invariable su posición, y conserva igualmente una cierta estructura vibratoria, cuando se varía la polaridad del disolvente, mientras que la banda a mayor longitud de onda presenta un claro desplazamiento hacia el rojo al disminuir la polaridad del disolvente.

Estas observaciones pueden ser justificadas si se considera que la banda situada a 220 nm es originada por una transición $\pi - \pi^*$ (16) mientras que la otra banda situada hacia 330 nm es originada por una transición $n - \pi^*$ (17).

Puede entonces estimarse que la primera banda es debida, conjuntamente, a los grupos cromóforos nitroso y bencénico, mientras que el grupo nitroso sería el responsable de la aparición de la segunda banda.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Castegnaro, M., Pignatelli, B. and Walker, E.A., *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 19, 489 (1981).
- (2) Chen, J. and Raisfeld-Danse, I.H., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 225, 705 (1983).
- (3) Boring, S.; Jhonson, F.; Chen, J.; Klett, R. and Raisfeld-Danse, I.H., *J. Pharm. Sci.*, 72, 1064 (1983).
- (4) Gillat, P.N.; Hart, R.J.; Walters, C.L., *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 22, 269 (1984).
- (5) Sakai, A.; Inoue, T. and Tanimura, A., *Gann.*, 75, 245 (1984).
- (6) Malspeis, L. and Hung, N.G., *J. Pharm. Sci.*, 53, 506 (1964).
- (7) Villanova Redondo, R.M., "Estudio fisicoquímico de los derivados nitrosados de efedrina e isómeros". Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 1984.
- (8) Bellamy, L. "The Infrared Spectra of Complex Molecules". 3rd. Ed. Chapman and Hall. London (1975).
- (9) Brauholtz, W.; Ebswarth, S.; Mann, J. and Sheppard, H., *J. Chem. Soc.*, 2780 (1958).
- (10) La Planche, L.A. and Rogers, M.T., *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 371 (1964).
- (11) Love, A.L.; Alger, T.D. and Olsen, R.K., *J. Phys. Chem.*, 76, 853 (1972).
- (12) Quintero, B.; Sánchez, M. y Thomas, J., *An. Real Acad. Farm.*, 48, 585 (1982).
- (13) Looney, C.E.; Phillips, G.D. and Reilly, E.L., *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 6136 (1957).
- (14) Haszeldine, R.N., Mattinson, J.H., *J. Chem. Soc.*, 4172 (1955).
- (15) Haszeldine, R.N. and Jauder, J., *J. Chem. Soc.*, 691 (1954).
- (16) Kasha, M., *Discurs. Faraday Soc.*, 9, 14 (1950).
- (17) Layne, W.S., Jaffé, H. H. and Zimmer, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1816 (1963).