

Método de cuantificación de aminas secundarias por formación de ditiocarbamatos metálicos en mezcla dioxano-agua

Quantification method of secondary amines through the formation of heavy metal ditiocarbamates in mixtures dioxane-water

SALAS, E.; GÓMEZ-RODRÍGUEZ, M. I.; CROVETTO, G.; LÓPEZ-MARTÍNEZ, C.;
GARCÍA-FRASQUET, J.; y THOMAS, J.

Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. 18071-Granada. España.

RESUMEN

Se aporta un método para cuantificar aminas secundarias mediante la formación de ditiocarbamatos de Cu (II) y Ni (II) en mezcla dioxano-agua al 94%. Se ha aplicado a la determinación de (α -[butilamino metil]-4- hidroxibencilmetanol) y de (α -[etilamino metil]-3- hidroxibencilmetanol), ambas de conocida acción simpaticomimética.

Palabras clave: Ditiocarbamatos. Aminas secundarias.

ABSTRACT

It is provided a method to quantify secondary amines through the formation of dithiocarbamates of Cu (II) and Ni (II) in mixtures dioxane-water to the 94%. It has been applied to the determination of (α -[buthylamino-methyl]-4- hydroxibenzilmethanol and of (α -[ethylamino-methyl]-3- hydroxibenzilmethanol, both amines of known sympathycomimetic action.

Key words: Dithiocarbamates. Secondary amines.

Recibido: 12-6-1996.

Aceptado: 8-9-1996.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:3; 569-574]

INTRODUCCIÓN

Dado el gran número de aplicaciones que presentan las aminas se han hecho numerosos estudios de estas sustancias entre los que cabe citar los realizados a través de sus correspondientes ditiocarbamatos (1-4).

Kim y col. (5) han demostrado la acción protectora del dietil ditiocarbamato sódico frente a radiaciones. Asimismo, se pueden citar sus aplicaciones como fungicida (6), antimicrobiano (7), biocida (8) y pesticida (9).

Desde el punto de vista farmacológico, Masukawa propuso la aplicación del dietil ditiocarbamato sódico en el tratamiento de la diabetes (10). Cohen y col. (11) pusieron de manifiesto que el dietilditiocarbamato y otros ditiocarbamatos son complementos adicionales en la quimioterapia antitumoral tradicional. La aplicación de este fármaco en la terapia del SIDA ha sido propuesta por Bouzinac y col. (12).

Resnik puso de manifiesto que los ditiocarbamatos intervienen en el control de la nefrotoxicidad del cis platino (13). Resinger y col. observaron las propiedades inhibitoras del dietil ditiocarbamato de estaño en el crecimiento de las células tumorales (14).

De Carolis y col. (15) aprovecharon el gran poder quelante del dietil ditiocarbamato sódico para la determinación de Ni (II), Cu (II) y Co (II) en aguas residuales.

Marina y col. (16) determinaron Ni (II), Cu (II) y Co (II) por espectrofotometría, complejando dichos metales con el dietil ditiocarbamato sódico.

INSTRUMENTACIÓN Y REACTIVOS

Instrumentación

Durante el desarrollo del presente trabajo se ha utilizado la instrumentación que a continuación se relaciona:

Espectrofotómetro Lambda 5 UV-V- Perkin-Elmer; Ultratermostato Frigiterm (precisión $\pm 0,05^{\circ}\text{C}$); Balanza analítica SARTORIUS modelo A 120S (desviación estándar $\pm 0,1$ mg).

Reactivos

Los reactivos utilizados han sido: Disulfuro de carbono, S_2C ; dioxano 1,4, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$; cloruro de níquel hexahidratado, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; cloruro de cobre dihidratado, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y las siguientes aminas: Vasculat base, (α -[(butilamino) metil]-4-hidroxibencilmetanol), $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$; Efortil base, (α -[(etilamino) metil]-3-hidroxibencilmetanol), $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; N,N-dietilamina, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$; N,N-dibencilamina, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$; N-bencil,N-etanolamina, $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$; N-bencil-2-fenetilamina, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$; N-isopropil,N-bencilamina, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$. Todas las aminas han sido suministradas por Boehringer Ingelheim).

PARTE EXPERIMENTAL

El método propuesto está basado en la reacción que tiene lugar cuando se tratan aminas secundarias con disulfuro de carbono para dar los ácidos ditiocarbámicos correspondientes, y la posterior formación de los quelatos metálicos, compuestos que presentan máximos de absorción en la región visible.

A continuación se describe la técnica experimental seguida: se prepararon disoluciones de los cationes metálicos [Ni(II) y Cu(II)] en mezclas dioxano-agua al 50% V/V cuyas concentraciones fueron 10^{-2} M. Asimismo, se prepararon disoluciones de las aminas objeto de nuestro estudio en dioxano, cuyas concentraciones expresadas en moles/litro estuvieron comprendidas entre $1,10 \cdot 10^{-2}$ y $9,57 \cdot 10^{-3}$.

Para cada una de las experiencias realizadas se prepararon nueve muestras. A todas ellas se le añadió 0,1 ml de disulfuro de carbono y 1 ml de las disoluciones de níquel o cobre referidas con anterioridad, manteniendo siempre la proporción dioxano-agua al 94%. Las muestras se mantuvieron en termostato a 30° C durante una hora. Cada experiencia se realizó tres veces.

Se determinaron las longitudes correspondientes al máximo de absorción para cada una de las sustancias estudiadas, realizándose las medidas de absorbancia a las correspondientes longitudes de onda de los máximos. Los valores de absorbancia se han correlacionado con las concentraciones de amina, obteniendo rectas de calibrado que proporcionan la cuantificación indirecta de las mismas (Tabla 1). En todos los casos los coeficientes de correlación fueron próximos a la unidad.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En un trabajo anterior se propuso un método experimental para la deter-

Tabla 1.—Valores de las longitudes de onda de los máximos de absorción y pendientes correspondientes a las rectas de calibrado: Absorbancia-concentración de amina.

SUSTANCIA	$Me = Ni^{+2}$		$Me = Cu^{+2}$	
	λ (nm)	K	λ (nm)	K
N,N-dietilamina	383	1.053	390	5.683
N-bencil,N-etanolamina	389	2.418	395	1.486
N,N-dibencilamina	386	2.977	396	2.734
N-isopropil, bencilamina	—	—	265	3.750
N-bencil-2-fenetilamina	—	—	264	5137
Vasculat base	387	1.351	436	1.598
Efortil base	275	2.690	396	1.090

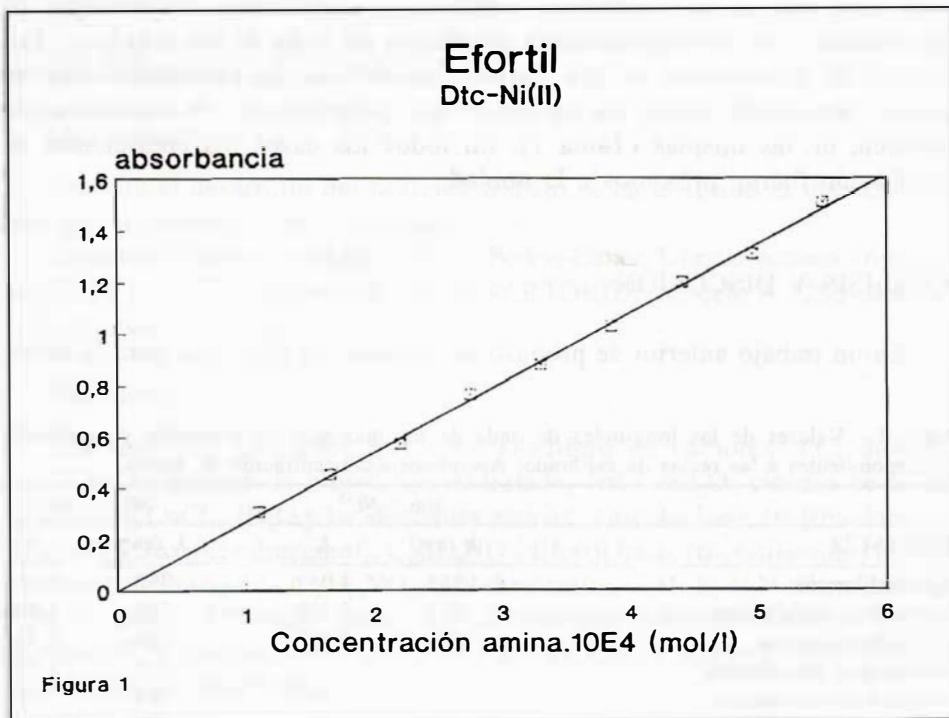
minación de aminas simpatomiméticas (17) por formación de ditiocarbamatos de Cu (II).

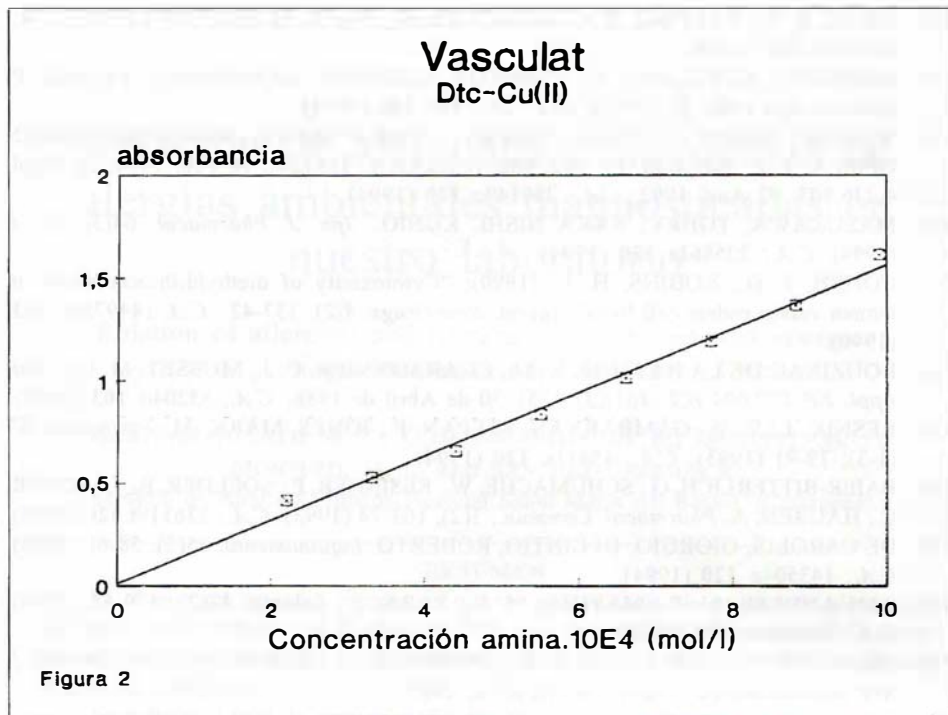
Dicho método exigía la separación de las fases orgánica y acuosa, por el contrario, en el desarrollado en el presente trabajo, esta operación no es necesaria ya que al trabajar en mezcla dioxano-agua, se consigue efectuar la reacción de

formación del ditiocarbamato metálico en una sola fase. Se consiguen, con el método que se aporta, curvas de calibrado que posibilitan la determinación cuantitativa de las aminas

secundarias estudiadas. Como ejemplos representativos aportamos las correspondientes a la determinación de Efortil y Vasculat por formación de los ditiocarbamatos de Ni (II) y Cu (II) respectivamente, figs. 1 y 2.

El compuesto coloreado, cuya absorbancia nos da de forma indirecta la concentración inicial de amina, corresponde con el quelato $(R_1R_2NCSS)_2Me$ en disolución, tal como puede evidenciarse de la identidad en las características espectrales del mismo y del obtenido al estado sólido (4).





BIBLIOGRAFIA

- (1) CROVETTO MONTOYA, G. "Estudio por metodologías polarográfica y voltamperométrica de Ditiocarbamatos derivados de sustancias de acción farmacológica". Tesis doctoral, Universidad de Granada (1980).
- (2) GOMEZ RODRIGUEZ, M. I. "Obtención y caracterización de ditiocarbamatos y tetrafenilboratos derivados de (-)Efedrina e isómeros. Estudio polarográfico y cinético". Tesis doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1987).
- (3) GARCIA FRASQUET, J. "Estudio químico físico de ditiocarbamatos: quelatos, extracción y descripción del derivado N-isopropil α -(2-metilhidracino)-p-toluamida". Tesis doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1994).
- (4) SALAS CABRERA, E. "Preparación y Caracterización fisicoquímica de ditiocarbamatos. Propiedades electroquímicas y estabilidad. Análisis de aminas secundarias y ensayos de toxicidad". Tesis doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1995).
- (5) KIM, SUNG HO; CHO, CHUL KOO; YOO, SENG YUL; KOH, KYOUNG HWAN; YUN, HYONG GEUN; KIM, TAE HWAN. *In vivo*, 7(5) 467- 70 (1993). *C.A.*, 49066m 120 (1994).
- (6) WOLFGANG, WEHNER; REINHARDT, GRADE. *Can. Pat. Appl.* C.A. 2,082, 994 (Cl. CO7F9/54), 28 Mayo 1993; *CH. Appl.* 91/3,471, 27 Nov. 1991; 39 p.p. *C.A.*; 30933v 120 (1994).

- (7) KHAN, R. H.; RASTOGI, R. C. *Indian J. Chem., Sect. B*, 32 B(5), 595-8 (1993) *C.A.*; 217518f **120** (1994).
- (8) AMOSOVA, SUETLANA, V.; FEDOROV, EUGENIJP; LAZARENKO, VITALIJ, P. *Izobrete niya* (48), 81 (1992). *C.A.*; 249149c **120** (1994).
- (9) WINGER, HORST; SAUTER, HUBERT; AMMER MANN, EBERHARD; LOREN GISELA. *Eur. Pat. Appl.* EP 582, 902. (Cl. CO7 C 333124); 16 Feb. 1994, De Appl. 4,226,303. 02 Aug. 1992. *C.A.*; 249149c **120** (1994).
- (10) MASUKAWA, TOHRV; NAKA NISHI, KUNIO. *Jpn. J. Pharmacol.* 64(3), 141-6 (1994). *C.A.*; 235861s **120** (1994).
- (11) COHEN, J. D.; ROBINS, H. I.; (1990); "Cytotoxicity of diethyldithiocarbamate in human versus rodent cell lines"; *Invest. New Drugs*; 8(2): 137-42. *C.A.* 144975w, **113**, (1990).
- (12) BOUZINAC DE LA BASTIDE, R. M., CHARBONNIER, C. J., MUSSET, M. *Eur. Pat. Appl. EP 179,694* (Cl. A61K31/325), 30 de Abril de 1986. *C.A.*, 85204d **103** (1985).
- (13) RESNIK, LEV. V.; GAMBARYAN, STEPAN, P.; JONES, MARK, M. *Toxicology*, 83 (1-3); 79-91 (1993). *C.A.*; 45411x **120** (1994).
- (14) BAIER-BITTERLICH, G.; SCHUMACHE, W.; RESINGER, E.; SOELDER, B.; LARCHER, C.; HAUSEN, A. *Pharmacol. Commun.*, 3(2), 163-74 (1993). *C.A.*; 236119t **120** (1993).
- (15) DE CAROLIS, GIORGIO; DI CINTIO, ROBERTO. *Inquinamento*, 35(5), 58-61 (1993). *C.A.*; 143504z **120** (1994).
- (16) SAN ANDRES, M. P.; MARINA, M. L.; VERA, S. *Talanta*, 41(2), 179-85 (1994). *C.A.*; 235046e, **120** (1994).
- (17) CROVETTO, G., GONZALEZ, R. M., GOMEZ, M. I., CROVETTO, L., THOMAS; J. *Ars. pharmaceutica*. Tomo XXVIII n.º 3, 1987.