

# TRABAJOS DE COLABORACION

DEPARTAMENTO DE FISICOQUIMICA APLICADA  
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

## ESTUDIO DE LA CINETICA DE LA OXIDACION DE LA HARMINA POR PEROXODISULFATO POTASICO

M.A. Muñoz, M. Balon, J. Hidalgo, A. Maestre, P.P. Tejada y M. Sánchez

### RESUMEN

Se ha estudiado la cinética de la reacción de oxidación del alcaloide indólico harmina por peroxodisulfato potásico en disoluciones acuosas alcalinas. La reacción sigue la ecuación de velocidad:

$$v = k_3 \text{ / Harmina / } / \text{S}_2\text{O}_8^{\equiv} \text{ / } / \text{OH}^- \text{ /}$$

La constante  $K_3$  es independiente de la fuerza iónica y su valor a 25°C es  $(4.8 \pm 0.2) 10^{-2} \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$ .

### SUMMARY

A study has been made on the kinetics of the harmine oxidation by potassium peroxodisulfate in aqueous alkaline solutions. The reaction follows the rate law:

$$v = k_3 \text{ / Harmine / } / \text{S}_2\text{O}_8^{\equiv} \text{ / } / \text{OH}^- \text{ /}$$

The rate constant  $k_3$  is independent on ionic strength and it is equal to  $(4.8 \pm 0.2) 10^{-2} \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$  at 25°C.

### INTRODUCCION

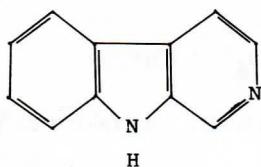
Muchos alcaloides indólicos contienen en su estructura un núcleo de  $\beta$ -carbolina (9H-pirido- /3,4-b/ indol) (I). Por esta razón, la química de los derivados de este compuesto presenta desde hace tiempo un notable interés, especialmente aque-

llas reacciones relacionadas con la síntesis y elucidación de las estructuras de dichos alcaloides (1,2). Entre estas, presentan notable interés las de oxidación, habiéndose utilizado diversos agentes oxidantes tales como, el agua oxigenada, permanganato potásico y dicromato potásico.

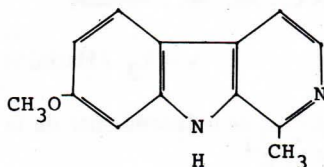
No obstante y a pesar de que las propiedades oxidantes del peroxodisulfato potásico son bien conocidas (3), este reactivo ha sido escasamente empleado en la oxidación de indoles. Por esta razón, hemos creído interesante realizar un estudio sistemático de la oxidación de diversos alcaloides indólicos por este oxidante.

Dentro de este proyecto de investigación, en el presente trabajo se estudia la cinética de la reacción de oxidación de la harmina por peroxodisulfato potásico. El alcaloide harmina (7-metoxi-1-metil-9H-pirido-/3,4-b/ indol) (II) es un derivado simple de la  $\beta$ -carbolina presente en la *Peganum Harmala* y en la *Banisteria Caapi* (4), usado antiguamente en medicina popular. Entre sus propiedades farmacológicas pueden destacarse su acción alucinógena (5), la producción de alteraciones cardiovasculares (6) y la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO) (7).

#### ESQUEMA I



I.  $\beta$ -Carbolina



II. Harmina

#### EXPERIMENTAL

Se prepararon disoluciones patrón  $1.10^{-3}M$  de harmina a partir de hidrocloreuro de harmina hidratado (EGA Chemie) directamente por pesada. Las muestras se disolvieron en  $5\text{ cm}^3$  de metanol, para facilitar su disolución y se diluyeron con agua destilada hasta completar un volumen de  $250\text{ cm}^3$  no observándose precipitación ni en ésta ni en posteriores diluciones. Los restantes reactivos fueron Merck R.A.

Durante el curso de la reacción se produce una modificación del espectro UV-VIS de la harmina. Las cinéticas de la reacción se siguieron espectrofotométricamente midiendo a diferentes tiempos de reacción las absorbancias de las mezclas reaccionantes a  $240\text{ nm}$ , longitud de onda correspondiente a un máximo de absorción de la harmina. Durante gran parte del curso de la reacción, se observó un decrecimiento de la absorbancia a esta longitud de onda, aumentando posteriormente de forma muy lenta al final de la reacción.

## RESULTADOS

Algunas experiencias previas pusieron de manifiesto que la reacción objeto del presente estudio solo tiene lugar con velocidades apreciables en medio básico, por lo que todas las reacciones se realizaron en presencia de KOH.

Las diferentes medidas cinéticas se realizaron en condiciones de pseudo-primer orden usando para ello un exceso de peroxodisulfato e hidróxido potásico. Las constantes de velocidad de pseudo-primer orden,  $k_{\text{obs}}$ , se obtuvieron mediante un ajuste no lineal de mínimos cuadrados de los valores experimentales de absorbancia  $A_t$  y el tiempo según la ecuación:

$$A_t = A_{\infty} + (A_0 - A_{\infty}) \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t) \quad /1/$$

los valores de  $A_0$ ,  $A_{\infty}$  y  $k_{\text{obs}}$  se consideraron parámetros ajustables, obteniéndose siempre un buen acuerdo entre los valores de  $A_t$  experimentales y calculados a partir de la ecuación /1/ hasta al menos un 80 % de reacción. Este procedimiento de cálculo dio resultados satisfactoriamente reproducibles.

En la Tabla I se recogen los resultados obtenidos para  $k_{\text{obs}}$  a diferentes concentraciones de KOH,  $K_2S_2O_8$  y harmina. Estos resultados indican que no se producen cambios significativos en  $k_{\text{obs}}$  cuando se modifica la concentración de harmina, lo que viene a confirmar la dependencia de primer orden con respecto a este reactivo. Así mismo la reacción es de primer orden con respecto a peroxodisulfato.

Por otra parte, estos resultados indican que existe una dependencia lineal (Figura 1) entre la velocidad de reacción y la concentración de KOH. Por lo que se puede establecer la siguiente ecuación de velocidad:

$$v = k_3 \text{ /harmina / } /S_2O_8^{=}/ \text{ /OH}^-/ \quad /2/$$

Los valores de las constantes de velocidad,  $k_3$ , recogidos en la Tabla I, se han obtenido dividiendo las correspondientes  $k_{\text{obs}}$  por las concentraciones del  $S_2O_8^{=}$  y  $OH^-$ . El valor promedio obtenido para  $k_3$  a partir de estos resultados es  $(4.8 \pm 0.2) \cdot 10^{-2} M^{-2} \text{ seg}^{-1}$  a la temperatura de  $25^{\circ}C$ .

Con objeto de determinar la influencia de la fuerza iónica en la velocidad de reacción, se siguieron algunas reacciones en presencia de diferentes concentraciones de  $KNO_3$  comprendidas entre 0.25 y 1.00 M. Los resultados obtenidos indicaron que no existe influencia significativa de la fuerza iónica en  $k_{\text{obs}}$ . Por esta razón no se indican los resultados de este estudio.

Asimismo, se ha estudiado la influencia de la temperatura en la velocidad de reacción. Los resultados de estas experiencias se recogen en forma gráfica en la Figura 2. Puede apreciarse que existe una correlación plenamente satisfactoria entre los logaritmos de las constantes de velocidad y los inversos de las temperaturas absolutas a las que se realizaron las medidas. A partir de la pendiente y ordenada

TABLA I .- CONSTANTES DE VELOCIDAD DE LA REACCION DE OXIDACION DE HARMINA CON PEROXODISULFATO A 25°C.

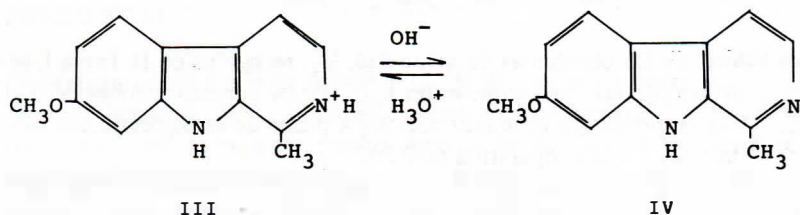
$ \text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8  \cdot 10^2 \text{ M}$	$ \text{Harmina}  \cdot 10^5 \text{ M}$	$ \text{KOH}  \text{ M}$	$k_{\text{obs}} \cdot 10^2 \text{ min}^{-1}$	$k_3 \text{ M}^{-2} \text{ seg}^{-1}$
5.0	2.5	0.50	7.28	0.048
2.5	2.5	0.50	3.83	0.051
1.0	2.5	0.50	1.42	0.047
0.75	2.5	0.50	1.01	0.045
0.50	2.5	0.50	0.70	0.047
1.0	5.0	0.50	1.36	0.045
1.0	1.0	0.50	1.45	0.048
2.5	2.5	0.40	2.96	0.049
2.5	2.5	0.30	2.33	0.052
2.5	2.5	0.20	1.44	0.048
2.5	2.5	0.10	0.81	0.054

en el origen de esta representación lineal se obtuvieron la energía y entropía de activación de la reacción. Estas magnitudes calculadas a partir de  $k_2$  (exceso en hidróxido potásico  $|\text{OH}^-| = 0.50 \text{ M}$ ) valen  $56 \text{ KJ. mol}^{-1}$  y  $-21 \text{ u.e.}$  respectivamente.

## DISCUSION

En relación con la dependencia en  $|\text{OH}^-|$  indicada en la ecuación de velocidad es interesante señalar que la harmina presenta un comportamiento ácido-base, actuando el nitrógeno piridínico como centro básico. En el siguiente esquema se representa el equilibrio ácido-base de la harmina en disoluciones acuosas:

### ESQUEMA II



El  $\text{pK}_a$  de este equilibrio, determinado por nosotros a  $25^\circ\text{C}$  en un trabajo anterior (8), fue  $7.73 \pm 0.02$ . Es evidente, por tanto, que en las condiciones de pH usadas en este trabajo, la concentración del catión harmalinium puede considerarse despreciable. Por otra parte, si la especie neutra (IV) fuese reactiva no debería observarse dependencia de la velocidad de reacción con la concentración de  $\text{OH}^-$ . La dependencia de primer orden obtenida experimentalmente es, por tanto, un hecho particularmente notable.

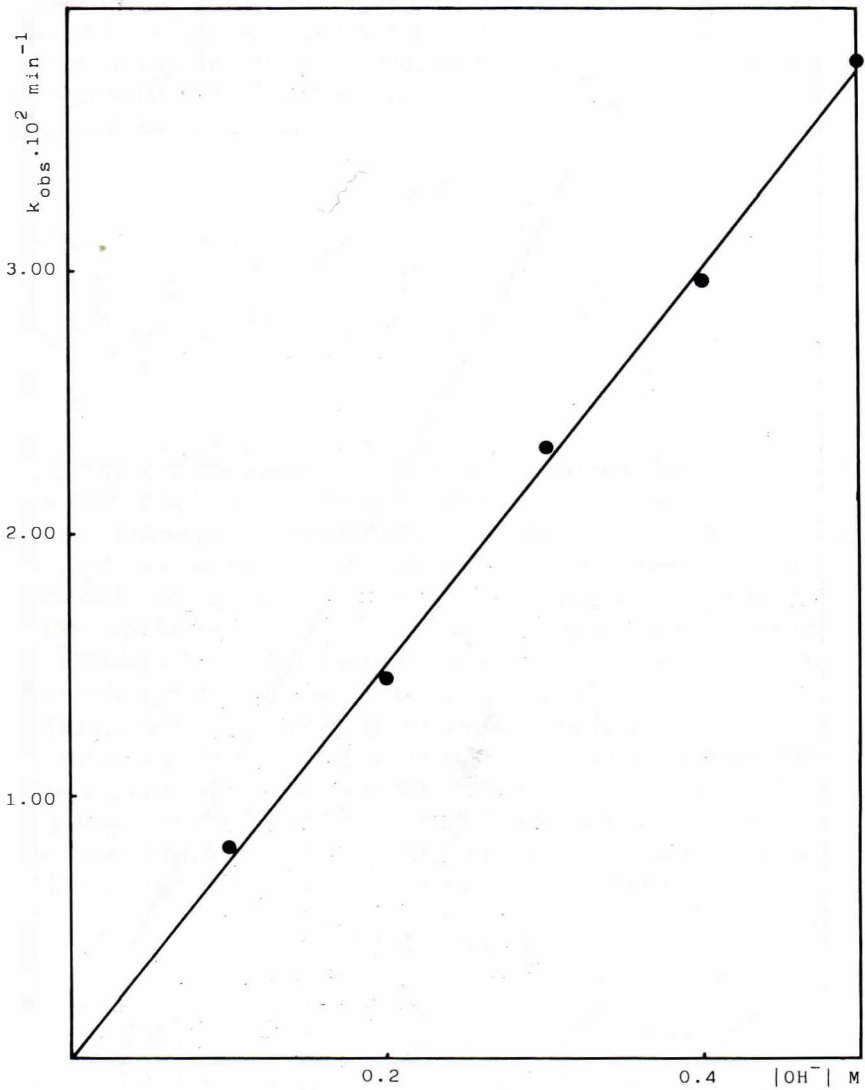


FIGURA.-1 Dependencia de  $k_{obs}$  con  $[\text{OH}^-]$  a 25°C.

$[\text{S}_2\text{O}_8^{2-}] = 2.5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$  ;  $[\text{Harmina}] = 2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

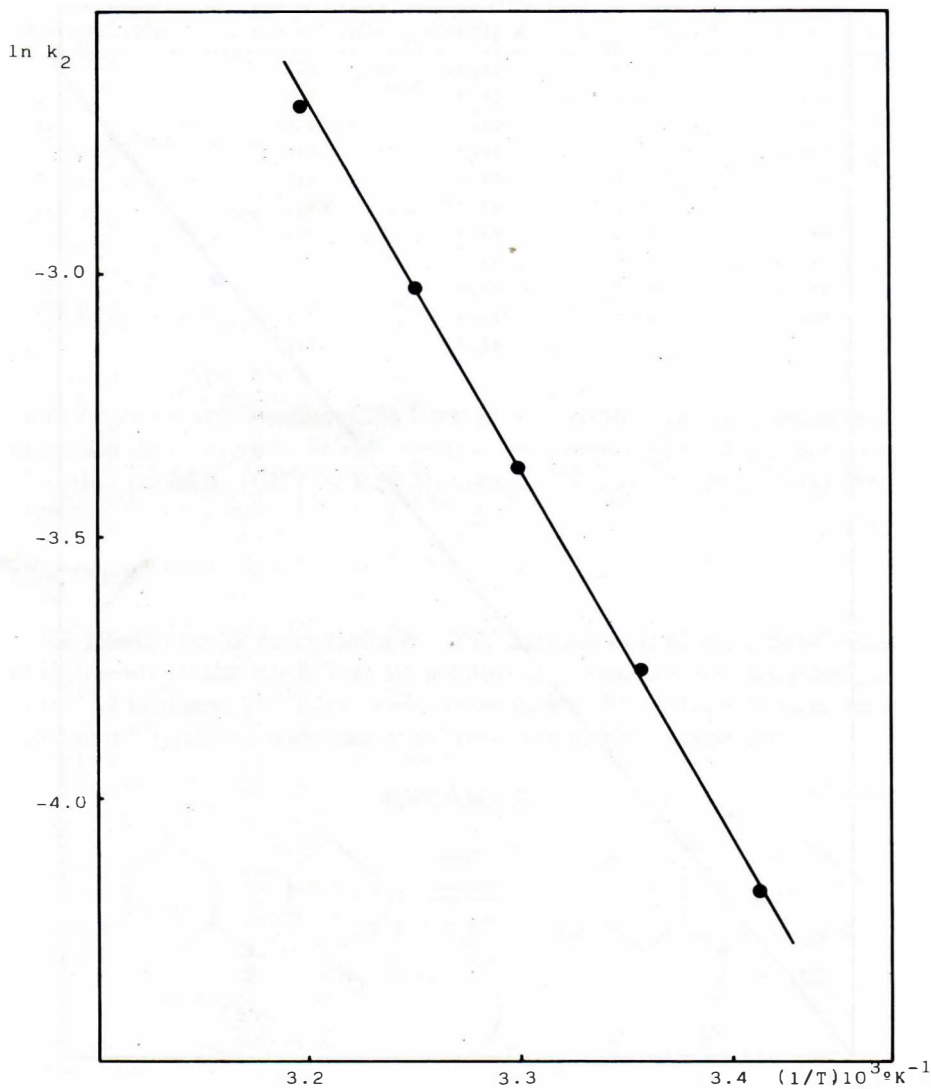
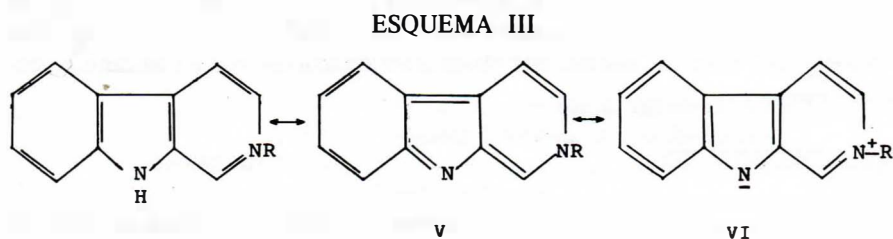


FIGURA.-2 Dependencia de la velocidad de reacción con la temperatura.

$|S_2O_8^{=}| = 1 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ ;  $|Harmina| = 2.5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ;  $|OH^-| = 0.5 \text{ M}$

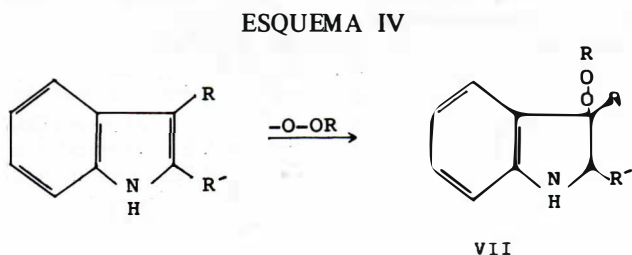
No obstante, es interesante destacar que en medios fuertemente básicos los derivados de la  $\beta$ -carbolina pueden formar anhidro-bases (2), que son apreciablemente más básicos que las correspondientes  $\beta$ -carbolinas Armit y Robinson (9), han sugerido que las estructuras de estas anhidro-bases pueden representarse como un compromiso entre las estructuras quinonoides y dipolares representadas en el siguiente esquema:



En el trabajo al que nos hemos referido anteriormente sobre el comportamiento ácido-base de la harmina (8) y otros alcaloides de la *Peganum Harmala*, se observó que en condiciones fuertemente básicas se producían modificaciones en el espectro UV-VIS de la harmina que ponían de manifiesto la existencia de otras especies aparte de las indicadas en el esquema-3, en medios altamente alcalinos.

Estos resultados sugieren que posiblemente en estas condiciones existan especies similares a las consideradas en el caso de las anhidro-bases, a través de las cuales tendría lugar la reacción de oxidación con peroxodisulfato.

Las reacciones de oxidación de diversos derivados del indol han sido estudiadas con bastante profusión (10). Con peroxocompuestos como agentes oxidantes el mecanismo general de estas reacciones consiste en un ataque electrofílico del grupo peroxo sobre el C-3 del anillo del indol para dar lugar al intermediato (VII), que posteriormente puede experimentar reacciones de reorganización, ruptura del anillo o de acoplamiento para dar lugar a los productos finales.



Sobre la base de este mecanismo, la reactividad de las especies consideradas anteriormente en medios fuertemente básicos podría explicarse considerando que la existencia de una carga negativa en el anillo indólico, tal como la existente en la

especie dipolar (VI), activaría a través de resonancia este centro hacia un ataque electrofílico.

En apoyo de este mecanismo es interesante señalar que la velocidad de intercambio isotópico de hidrógeno en el anillo del indol (11), proceso que tiene lugar en el C-3 de este anillo muestra una dependencia en  $/OH^-/$  similar a la observada en la reacción objeto de nuestro estudio.

Por otra parte, el hecho de que la fuerza iónica no ejerza una influencia significativa sobre la velocidad de reacción, como correspondería a una reacción entre un ión y una molécula neutra, está plenamente de acuerdo con un mecanismo como el propuesto.

## AGRADECIMIENTO

Los autores quieren agradecer a la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica la financiación de este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

1. KERMACK W.O. y McKAIL J.E., *Heterocyclic Compounds*, ed. C.R.C. Elderfield, Wiley, New York, vol. 7, 1961, pág. 237.
2. ABRAMOVITCH R.A. y SPENCER I.D., *Advances in Heterocycles Chemistry*, 3,79. (1964).
3. MINISCI F. y CITTERIO A., *Acc. Chem. Res.*, 27, 16, (1983).
4. ALLEN, R.F. y HOLMSTEDT R., *J. Phytochem.*, 19, 1573, (1980).
5. PENNES H.H. y HOCH P.H., *Am. J. Psychi.*, 113, 887, (1957).
6. GRAMMATICAKIS P., *R. Acad. Sci.*, 229, 1338, (1949).
7. AARONS D.H., ROSSI G.V. y ORZECOWSKI R.F., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1244, (1977).
8. MAESTRE A., BALON M., MUÑOZ M.A., TEJEDA P.P., HIDALGO J. y SANCHEZ, M.; *Anal. R. Acad. de Farm.*, en prensa.
9. ARMIST J.W. y ROBINSON R., *J. Chem. Soc.*, 127, 1604, (1925).
10. SUDBERG R.J., *The Chemistry of Indoles*, Monographs of Organic Chemistry, ed Academic Press, New York-London, 1970.
11. CHALLIS B.C. y LONG F.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2524, (1963).