

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXX

— **Núms. 3-4** —

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.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Determinación de los parámetros característicos de complejos EDA mediante método iterativo, por M. C. Cabeza, R. M. Villanova, C. del Valle, B. Quintero y J. M. Álvarez 167
- Acetales de 1-Desoxi-D-Hexulosas y 1,2-Didesoxi-D-3-Heptulosas, por I. Izquierdo Cubero, M. T. Plaza López-Espinosa y R. Acuña Castillo 177
- Incidencia del tabaquismo en jóvenes estudiantes de la provincia de Granada. Una primera aproximación, por M. Miró Jodral, J. Jiménez Martín, J. Gil Roales-Nieto, M. Luna Adame y T. J. Carrascó Giménez 185
- Reducción polarográfica de derivados nitrosados de L-Efedrina. Métodos gráficos para determinación de parámetros, por R. M. Villanova, M. C. Cabeza, C. del Valle, B. Quintero y J. Thomas 195
- Alteraciones en la biomasa de plantas de cebada en respuesta a diferentes reguladores del crecimiento, por M. Díaz-Miguel 201
- Constituyentes del aceite esencial de Lavándula Lantata Boiss, por A. F. Barrero, J. F. Sánchez, A. R. González y N. Ferrol 209
- Cinética de la degradación de un derivado de Hidroxi-fenitanolamina en fase acuosa, por M. C. Cabeza, R. M. Villanova, J. M.
- Metabolismo protéico en ratas con resección intestinal. Influencia de los triglicéridos de cadena media y del ácido ursodeoxicólico, por I. López Aliaga, M. Barrionuevo, M. S. Campos, F. Lisbona, F. Coves y M. J. M. Alférez 221
- Una nueva complexona de síntesis: El ácido N, N, N', -N'Tetrakis (Carboximetil)- α , ϵ -Diaminopimélico, (TDPA), por A. Matilla Hernández, S. González García, J. M. Tercero Moreno, I. Ruiz López y J. Niclós Gutiérrez 229
- Determinación amperométrica de 3-Metil-2-Fenil-Morfolino con Tetrafenilborato sódico, por G. Crovetto, G. Medina, M. I. Gómez y J. Thomas 241
- Oxidación de la Glucosa en *Trypanosoma Cruzi*, por F. J. Adroher 245

- Efecto de un inhibidor de la vía paracelular (2, 4, 6 Triaminopirimidina) sobre el movimiento de agua y electrolitos en ileon y Colon de conejo "in vitro" e "in vivo", por M. C. Galindo, F. Lisbona, J. A. García y M. S. Campos 257
- Aminopirimidinas y derivados. 25. Síntesis de intermedios versátiles para la preparación de 7-Glicosilpurinas, por P. Gil Ruiz, R. Asenjo Asenjo, M. Rodríguez Alonso, I. Pérez Álvarez y M. Melgarejo Sampedro 263
- Algunos aspectos de las asociaciones moleculares base Xántica-Lidocaina, por L. Martínez, P. Gutiérrez, P. J. Martínez, E. Rodríguez y J. Thomas 271

TRABAJOS DE REVISION

- El estrés en los peces. II-Factores estresantes comunes en los peces cultivados, por L. García-Rejón y A. E. Morales 279

BIBLIOGRAFIA

- Crítica de Libros 291

TRabajos ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

DETERMINACION DE LOS PARAMETROS CARACTERISTICOS DE COMPLEJOS EDA MEDIANTE METODO ITERATIVO

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

RESUMEN

Se ha aplicado un método iterativo para la determinación de la constante de asociación y del coeficiente de extinción molar de los complejos de transferencias de carga obtenidos por interacción entre derivados tropánicos y yodo. Los resultados obtenidos se comparan con los encontrados por otros métodos convencionales.

SUMMARY

A iterative method has been used in order to calculate the characteristic parameters of the molecular association between tropanic derivatives and iodine. The results obtained have been compared to those found by means of application of the conventional graphic methods.

INTRODUCCION

La constante de asociación (K) y el coeficiente de extinción molar (ϵ) de los complejos EDA de estequiometría 1:1 son calculados habitualmente mediante procedimientos gráficos a partir de los datos de absorbancia obtenidos con disoluciones donde la concentración del dador es, en general, superior a la concentración de aceptor.

Las ecuaciones empleadas en los antedichos procedimientos gráficos son:

— Ecuación de Benesi-Hildebrand (1) (2)

$$|A|_0 / A = 1/(K\epsilon|D|_0) + 1/\epsilon \quad \text{— 1 —}$$

— Ecuación de Scott (3)

$$(|D|_0 |A|_0) / A = |D|_0 / \epsilon + 1/(K\epsilon) \quad \text{— 2 —}$$

En donde $|A|_0$ representa la concentración inicial de aceptor, $|D|_0$ la concentración inicial de dador y A la absorbancia medida en el máximo de la banda correspondiente al complejo EDA.

Por otra parte, el procedimiento gráfico basado en la ecuación de Rose y Drago (4):

$$1/K = A/\epsilon - |A|_0 - |D|_0 + \frac{|A|_0 |D|_0}{A} \cdot \epsilon \quad \text{— 3 —}$$

presenta la ventaja sobre los anteriores de que puede ser empleado sin la condición de que $|D|_0 \gg |A|_0$.

Esta ecuación puede ser reordenada

$$\frac{|A|_0 |D|_0}{A} = \frac{1}{K\epsilon} - \frac{A}{\epsilon^2} + \frac{|A|_0 + |D|_0}{\epsilon} \quad \text{— 4 —}$$

de modo que al representar el primer miembro frente a $|A|_0 + |D|_0$ se obtiene una recta de pendiente $(1/\epsilon)$, este valor es luego utilizado en la anterior expresión reordenada del siguiente modo:

$$\frac{|A|_0 |D|_0}{A} = \frac{1}{K\epsilon} + \frac{|A|_0 + |D|_0 - A/\epsilon}{\epsilon} \quad \text{— 5 —}$$

en donde al representar $|A|_0 |D|_0 / A$ frente a $|A|_0 + |D|_0 - A/\epsilon$ se obtiene un nuevo valor de la pendiente $(1/\epsilon)$. Este proceso se repite hasta obtener valores coincidentes de (ϵ) (5).

Los resultados obtenidos por aplicación de estos procedimientos gráficos pueden ofrecer en ocasiones ciertas discrepancias que se atribuyen entre otras causas: 1) a la existencia de complejos de estequiometría distinta de 1:1 (6) (7), 2) a efectos inducidos por el disolvente (8) (9) y 3) a la formación de complejos con valores de constante de estabilidad pequeños (10) (11).

En cualquier caso, los efectos combinados de las aproximaciones realizadas en la deducción de las ecuaciones — 1 — y — 2 — y los errores experimentales pueden conducir a una inexactitud en la estimación de K y ϵ incluso en

aquellos sistemas en donde las fuentes de discrepancia anteriormente citadas no tienen una especial significación (12).

Las técnicas de análisis por regresión no lineal resultan ser un procedimiento alternativo para el cálculo de los parámetros característicos de los complejos EDA, sobre todo si el proceso de cálculo se verifica mediante ordenador.

En el presente trabajo y en relación con los complejos formados por derivados tropánicos y yodo, se comparan los resultados obtenidos mediante los métodos gráficos convencionales (ecuaciones — 1 —, — 2 —, — 3 —, — 4 — y — 5 —) y los hallados aplicando un método iterativo diseñado al efecto (13).

El procedimiento iterativo se basa en el método de regresión no lineal de Newton-Raphson (14) y presenta la ventaja de que ofrece una estimación estadística del error en los parámetros ajustados (K y ϵ).

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentos y Reactivos. -

Para las medidas de absorbancia V y UV se utilizaron espectrofotómetros Beckman DU y DBGT, puntual y de registro, respectivamente. La temperatura se reguló con un Termostato Selecta $\pm 0,1^\circ$. Para los cálculos del método iterativo se ha utilizado un ordenador Toshiba T-300.

Los derivados tropánicos empleados han sido bromuro del éster trópico de N-metil-N-isopropil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ilo (bromuro de ipratropio); bromuro del éster trópico de N-metil-N-butil-(6,7)-epoxi-8-azabicyclo-(3,2,1)-octan-3-ilo (butilbromuro de hioscina); (+) tropato de N-metil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ilo (atropina); (—) tropato de N-metil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ilo (hiosciamina); mandelato de N-metil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ilo (homatropina); tiglato de N-metil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ilo (tigloidina), utilizado como bromhidrato; N-metil-8-azabicyclo (3,2,1) octan-3-ol (tropina). Todos de grado reactivo, previamente desecados y comprobada su pureza por TLC. El cloroformo de grado espectrofotométrico (Merck, Uvasol) y el yodo resublimado de grado analítico (Merck).

RESULTADOS Y DISCUSION.-

En un estudio anterior (5) (15) (16) se puso de manifiesto la existencia de complejos de transferencia de carga entre 7 derivados tropánicos y yodo.

Los espectros de absorción $UV-V$ de disoluciones cloroformicas derivado tropánico-yodo presentan una nueva banda característica del proceso de transferencia de carga cuyo máximo se sitúa a 280 nm para todos los complejos estudiados excepto para el bromhidrato de tigloidina-yodo que se sitúa a 276 nm. La estequiometría de los complejos fue en todos los casos 1:1.

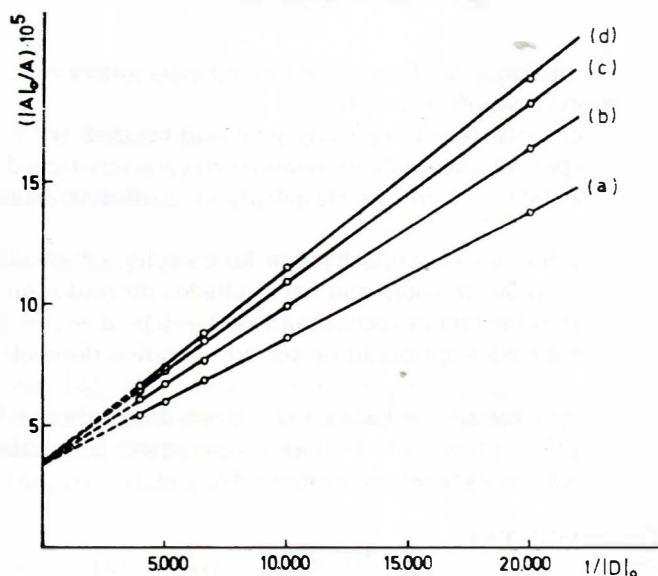


Figura 1.- Representación de Benesi-Hildebrand para el complejo tropina base-yodo a diferentes temperaturas. Clave: (a) 288 K; (b) 295 K; (c) 300 K y (d) 305 K.

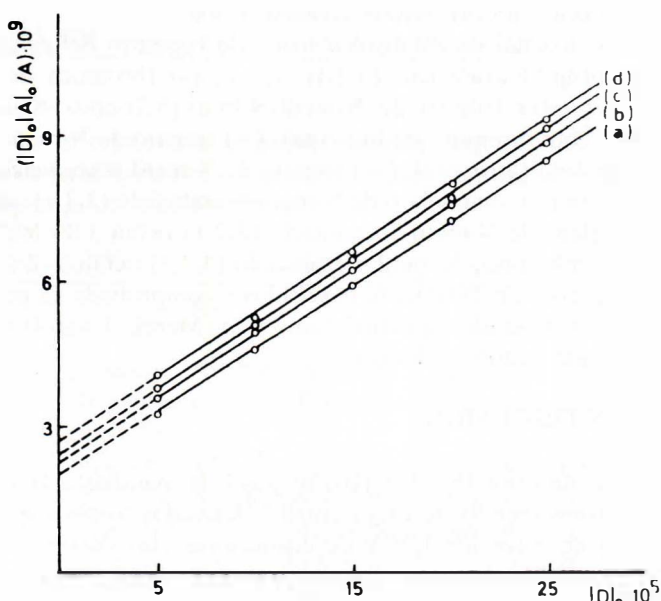


Figura 2.- Representación de Scott para el complejo butilbromuro de hioscina-yodo a diferentes temperaturas. Clave: (a) 291 K; (b) 298 K; (c) 303 K y (d) 308 K.

Los resultados de absorbancias obtenidos con el complejo a distintas concentraciones del dador electrónico y a diferentes temperaturas se han utilizado para la aplicación de los métodos: Benesi-Hildebrand, como se indica en la figura 1, para el complejo de transferencia de carga: tropina base-yodo; Scott, figura 2, para el complejo butilbromuro de hioscina-yodo; Rose-Drago, figura 3, para el complejo bromuro de ipratropio-yodo y Rose-Drago modificado, figura 4 para e

Del ajuste de las rectas de las figuras 1,2 y 4 por mínimos cuadrados, se han obtenido los valores ϵ y K de los complejos, a las distintas temperaturas estudiadas. Para la resolución de la ecuación de Rose-Drago se han determina-

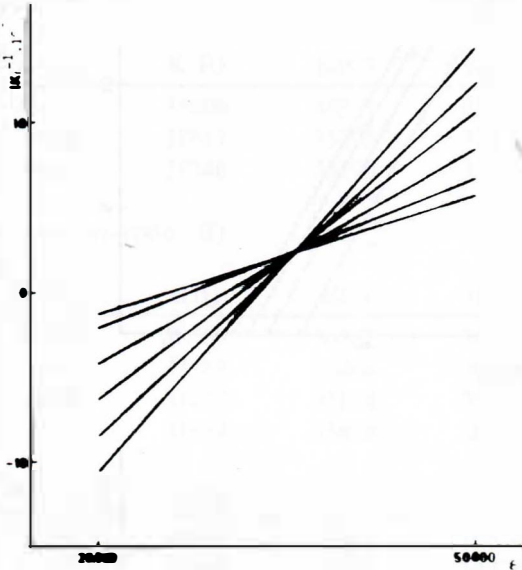


Figura 3.- Solución gráfica de la ecuación de Rose-Drago para el complejo de transferencia de carga: bromuro de ipratropio-yodo a la temperatura de 283 K.

do los valores de corte de cada par de líneas, mediante la aplicación de un programa a un ordenador, que ha permitido la obtención de soluciones numéricas a los múltiples sistemas de ecuaciones establecidas a partir de los resultados experimentales, con posterior aplicación del criterio de Chauvenet de exclusión de datos experimentales.

En la tabla I se han resumido los valores de los parámetros de la asociación obtenidos por los métodos gráficos anteriores y por un método iterativo de los siete complejos estudiados. Puede observarse en la citada tabla que existe una concordancia aceptable entre los resultados encontrados por aplicación de los métodos de Rose-Drago y Rose-Drago modificado con los obtenidos por el método iterativo. Por otro lado se puede resaltar la concordancia de los datos obtenidos mediante la aplicación de los métodos de Benesi-Hildebrand y de Scott.

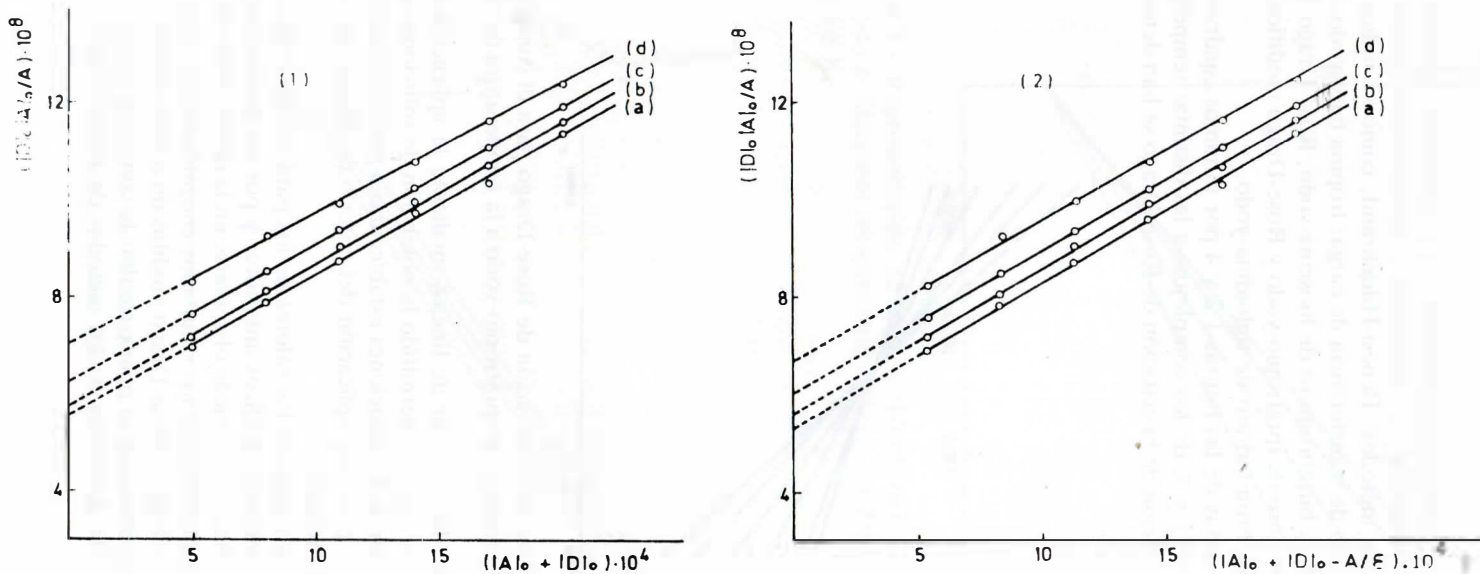


Figura 4.- Representaciones de la ecuación de Rose y Drago modificada para el complejo bromhidrato de tigloidina-yodo. Clave: (a) 293 K; (b) 298 K; (c) 303 K y (d) 308 K. (1) cálculo de ϵ ; (2) cálculo de ϵ y K .

TABLA I

Valores de ϵ y K, a diferentes temperaturas, correspondientes a los complejos derivado tropánico-yodo, determinados por los métodos de: Benesi-Hildebrand (A), Scott (B), Rose-Drago (C), Rose-Drago modificando (D) e Iterativo (E).

bromuro de ipratropio-yodo (I).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| 283 | 36709 | 36559 | 35795 | 35817 | 35682 \pm 217 |
| 293 | 37011 | 37080 | 36148 | 36234 | 35921 \pm 364 |
| 303 | 37169 | 37133 | 35956 | 36234 | 35979 \pm 371 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 283 | 34568 | 35490 | 48531 | 48660 | 49290 \pm 2033 |
| 293 | 28108 | 27817 | 35793 | 37125 | 38740 \pm 2299 |
| 303 | 24660 | 24746 | 33179 | 32659 | 33630 \pm 1868 |

butilbromuro de hioscina-yodo (II).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 291 | 38149 | 38360 | 36562 | 36990 | 36810 \pm 513 |
| 298 | 37469 | 37885 | 36468 | 36504 | 36399 \pm 581 |
| 303 | 36646 | 37022 | 35124 | 35667 | 35648 \pm 721 |
| 308 | 38716 | 37554 | 35638 | 36160 | 36042 \pm 489 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 291 | 13236 | 13037 | 16806 | 16378 | 16490 \pm 759 |
| 298 | 11887 | 11562 | 14250 | 14328 | 14330 \pm 702 |
| 303 | 11617 | 11330 | 14287 | 14014 | 13920 \pm 851 |
| 308 | 9325 | 9987 | 12536 | 12177 | 12260 \pm 471 |

atropina base-yodo (III).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 292 | 24940 | 25053 | 22745 | 23430 | 23364 \pm 536 |
| 303 | 25423 | 25404 | 23774 | 23861 | 23795 \pm 463 |
| 308 | 25018 | 24980 | 23362 | 23507 | 23496 \pm 999 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 292 | 4222 | 4188 | 5791 | 5482 | 5466 \pm 272 |
| 303 | 3063 | 3067 | 3823 | 3808 | 3810 \pm 138 |
| 308 | 2758 | 2764 | 3348 | 3379 | 3369 \pm 255 |

TABLA I (Continuación)

hiosciamina base-yodo (IV).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 288 | 28654 | 28133 | 26923 | 26828 | 26725 \pm 219 |
| 296 | 26806 | 26893 | 25439 | 25645 | 25604 \pm 291 |
| 308 | 27448 | 26650 | 25237 | 25446 | 25280 \pm 625 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 288 | 4502 | 4678 | 5847 | 5975 | 5992 \pm 131 |
| 296 | 4083 | 4059 | 5155 | 5082 | 5066 \pm 142 |
| 308 | 2724 | 2862 | 3276 | 3427 | 3467 \pm 180 |

homatropina base-yodo (V).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 288 | 25860 | 25769 | 25371 | 25392 | 25399 \pm 177 |
| 300 | 25700 | 25730 | 25329 | 25335 | 25324 \pm 77 |
| 305 | 27669 | 27506 | 27081 | 27081 | 27065 \pm 89 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 288 | 2747 | 2774 | 3009 | 3028 | 3022 \pm 64 |
| 300 | 1979 | 1974 | 2132 | 2126 | 2126 \pm 16 |
| 305 | 1499 | 1516 | 1621 | 1618 | 1619 \pm 12 |

bromidrato de tigloidina-yodo (VI).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| 293 | 34057 | 34473 | 33426 | 34117 | 34294 \pm 1174 |
| 298 | 33442 | 34219 | 33463 | 33879 | 34171 \pm 739 |
| 303 | 34658 | 34990 | 35019 | 34652 | 34775 \pm 192 |
| 308 | 35997 | 37161 | 37498 | 36824 | 37223 \pm 740 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 293 | 535 | 525 | 543 | 543 | 538 \pm 32 |
| 298 | 526 | 507 | 537 | 524 | 515 \pm 19 |
| 303 | 468 | 461 | 467 | 475 | 473 \pm 4 |
| 308 | 402 | 384 | 386 | 395 | 387 \pm 12 |

TABLA I (Continuación)

tropina base-yodo (VII).

| T(K) | ϵ (A) | ϵ (B) | ϵ (C) | ϵ (D) | ϵ (E) |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 288 | 29822 | 30236 | 27822 | 28036 | 28094 \pm 626 |
| 295 | 29057 | 28760 | 26275 | 26707 | 26561 \pm 353 |
| 300 | 27442 | 27475 | 25124 | 25549 | 25549 \pm 370 |
| 305 | 28493 | 29252 | 27536 | 27286 | 27613 \pm 646 |
| T(K) | K(A) | K(B) | K(C) | K(D) | K(E) |
| 288 | 6415 | 6255 | 8690 | 8658 | 8481 \pm 454 |
| 295 | 5314 | 5409 | 7466 | 7257 | 7276 \pm 217 |
| 300 | 5014 | 5004 | 6440 | 6601 | 6540 \pm 203 |
| 305 | 4453 | 4273 | 5346 | 5466 | 5297 \pm 243 |

La relativa discrepancia encontrada entre los resultados obtenidos en los dos grupos de métodos se puede justificar si se tiene en cuenta que las ecuaciones — 1 — y — 2 — se han deducido a partir de la aproximación $|D|_0 \gg |A|_0$ mientras que dicha aproximación no es empleada en los métodos (C), (D) y (E).

En nuestro análisis, se deben elegir estos últimos como métodos de resolución, dado que la condición mencionada con anterioridad no se cumple en todos los casos investigados. Dentro de este grupo se puede destacar el interés de la aplicación del método iterativo ya que permite la estimación estadística del error.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Benesi, H.A. and Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 2832 (1948).
- (2) Benesi, H.A. and Hildebrand, J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2703 (1949).
- (3) Scott, R.L., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.*, 75, 787 (1956).
- (4) Rose, N.J. and Drago, R.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 6138 (1959).
- (5) Cabeza, M.C., Alvarez, J.M. y Thomas, J., *An. Real Acad. Farm.*, 48, 89 (1982).
- (6) Ross, S.D. and Labes, M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 76 (1957).
- (7) Deranleau, D.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 4050 (1969).
- (8) Zeegers, B. and Butler, G.B., *J. Macromol. Sci. Chem.*, A6(8), 1569 (1972).
- (9) Zeegers, B. and Butler, G.B., *J. Macromol. Sci. Chem.*, A7(2), 349 (1973).
- (10) Peters, J. and Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 10(1964).
- (11) Person, W.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 167 (1965).
- (12) Rosseinsky, D.R. and Kellawi, H., *J. Chem. Soc.*, (A), 1207 (1969).

- (13) Montes, A., "Estudio de la asociación molecular Tetracianoetileno-Anetol. Aspectos Espectrofotométricos". Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada (1985).
- (14) Deming, W.E., "Statistical Adjustment of Data", Wiley, New York (1943).
- (15) Cabeza, M.C., "Estudio de complejos de transferencia de carga de derivados tropánicos-yodo. Aspectos espectrofotométricos y termodinámicos", Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. (1981).
- (16) Cabeza, M.C., Alvarez, J.M. y Thomas, J., *An. Quím.*, **79**, 348 (1983).