

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA  
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA

## ESTUDIO POLAROGRAFICO DE DERIVADOS NITROSADOS DE EFEDRINA E ISOMEROS

Villanova, R.M., Quintero, B y Thomas, J.

### RESUMEN

Se han caracterizado por polarografía convencional las ondas de reducción del grupo nitroso de los derivados N-nitrosados de d-pseudoefedrina, 1-pseudoefedrina, 1-efedrina y dl-efedrina.

Se ha estudiado la dependencia del potencial de semionda con el pH y la dependencia de la altura de onda con el pH y la concentración de derivado nitrosado, así como el efecto catalítico del ácido acético y del anión monofosfato.

### SUMMARY

Reduction waves of nitroso-groups of N-nitrosated derivatives of d-pseudoephedrine, 1-pseudoephedrine, 1-ephedrine and dl-ephedrine have been characterized by means of conventional polarography.

$E_{1/2}$  - pH dependence and  $i$  - pH and  $i$  - concentration of nitroso-derivative dependences have been studied as well as catalytic of acetic acid and monophosphate anion.

### INTRODUCCION

En el presente trabajo se describe el comportamiento polarográfico con electrodo de mercurio de los derivados N-nitrosados de d-pseudoefedrina, 1-pseudoefedrina, 1-efedrina y dl-efedrina.

## PARTE EXPERIMENTAL

Se han empleado clorhidratos de d-pseudoefedrina, l-pseudoefedrina, l-efedrina y dl-efedrina suministrado por Sigma. Todos los reactivos y disolventes son de un alto grado de pureza.

Se han obtenido los correspondientes derivados N-nitrosados de d-pseudoefedrina (I), l-pseudoefedrina (II), l-efedrina (III) y dl-efedrina (IV), según el procedimiento descrito por Malspeis y Hung (1).

El estudio polarográfico se ha efectuado siguiendo las normas habituales en un polarógrafo PO4 Radiometer, con termostatación a  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$  (Selecta); las medidas de pH se realizaron con un potenciómetro Radiometer pHM 26.

Se emplearon disoluciones tamponadas recién preparadas de los diferentes derivados nitrosados ( $c = 4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ) con fuerza iónica 0,29 ajustada con ClK.

Para cubrir el margen de pH estudiado (pH 1-8) se emplean sucesivamente los tampones: ClH-ClK; ácido cítrico-citrato sódico; ácido acético-acetato sódico y fosfato monopotásico-fosfato bipotásico. En todos ellos la concentración de la forma ácida del tampón se mantuvo constante ( $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ ).

## RESULTADOS Y DISCUSION

Los polarogramas obtenidos con los derivados nitrosados de las cuatro sustancias estudiadas, a valores de pH comprendidos entre 1 y 8, ponen de manifiesto la aparición de una onda bien definida a  $\text{pH} < 6$  y la existencia simultánea de dos ondas a  $\text{pH} > 6$  en concordancia con los resultados obtenidos por otros autores (1) (2).

En las figuras 1, 2, 3 y 4 se recogen las representaciones gráficas de los valores de  $-E_{1/2}$  frente al pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$  de los derivados nitrosados, correspondientes a la primera onda polarográfica.

Por otra parte, en las figuras 5, 6, 7 y 8 se muestran las representaciones gráficas de los valores de la altura de onda con el pH también correspondientes a la primera onda obtenida con los diferentes derivados nitrosados.

Asimismo, se ha estudiado la variación de la altura de onda en los polarogramas obtenidos con los derivados nitrosados ( $c = 4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$ ) en presencia de concentraciones variables de ácido acético y de anión monofosfato.

De la observación de los resultados obtenidos que se muestran en la tabla I, es evidente que, en todos los casos, a concentraciones de ácido inferiores a  $2 \cdot 10^{-3}\text{M}$ , la intensidad de la corriente aumenta rápidamente, mientras que a concentraciones superiores, el valor de la intensidad de corriente permanece aproximadamente constante.

En conjunto las variaciones de la intensidad con la concentración de ácido acético ponen de manifiesto la interacción catalítica de este ácido en la superficie del electrodo.

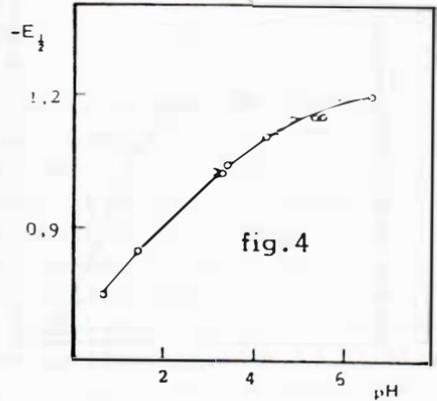
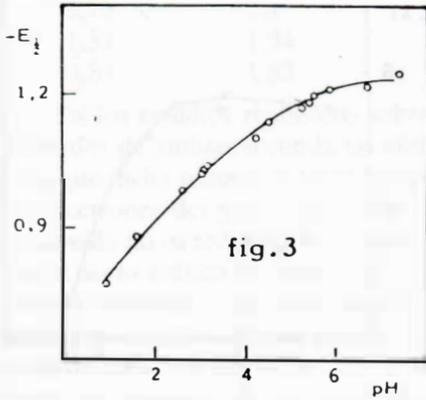
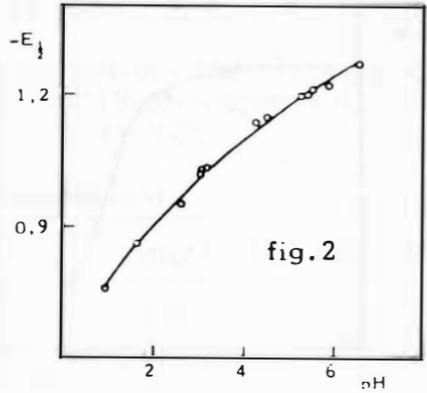
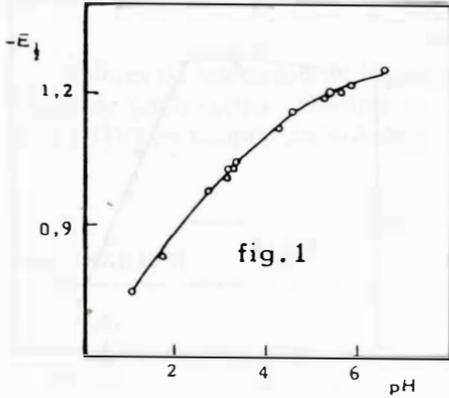


Figura 1.- Variación del potencial de semionda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} M$  del compuesto (I).

Figura 2.- Variación del potencial de semionda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} M$  del compuesto (II).

Figura 3.- Variación del potencial de semionda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} M$  del compuesto (III).

Figura 4.- Variación del potencial de semionda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} M$  del compuesto (IV).

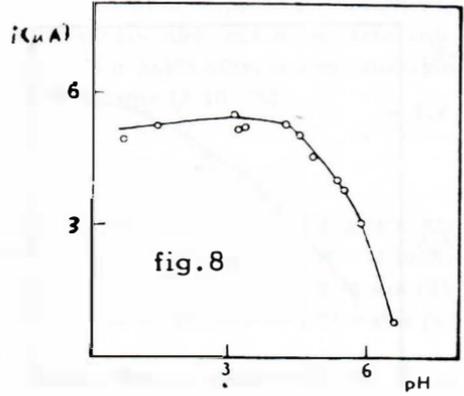
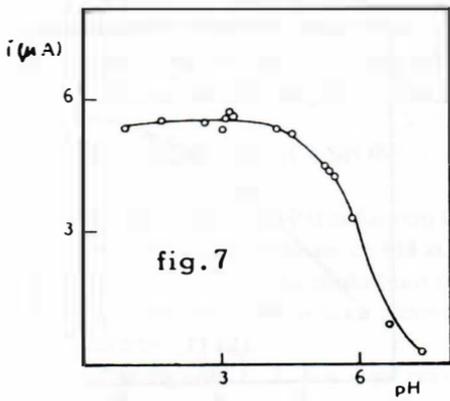
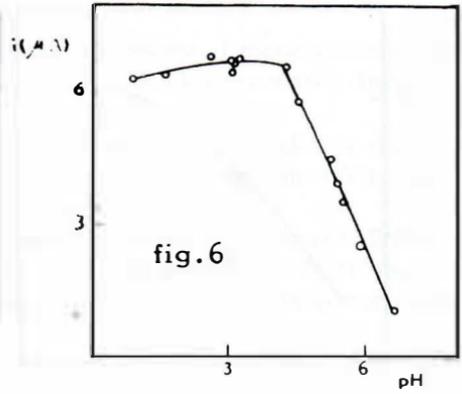
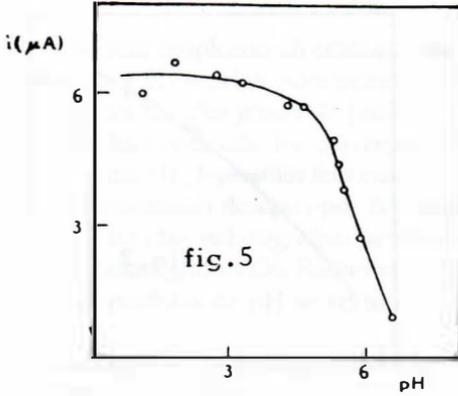


Figura 5.- Variación de la altura de onda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$  del compuesto (I).

Figura 6.- Variación de la altura de onda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$  del compuesto (II).

Figura 7.- Variación de la altura de onda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$  del compuesto (III).

Figura 8.- Variación de la altura de onda con el pH para disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4}\text{M}$  del compuesto (IV).

TABLA I

Valores de intensidad de las ondas polarográficas a diferentes concentraciones de ácido acético. Disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en tampón AcH-AcNa. pH = 5,65. I = 0,29.

$\text{ICH}_3\text{COOH} \cdot 10^3 \text{M}$	intensidad ( $\mu\text{A}$ )			
	(I)	(II)	(III)	(IV)
9'	2,43	2,28	3,06	2,95
8,10	2,32	2,28	2,95	2,83
6,75	2,32	3,28	2,95	2,83
5,40	2,24	2,28	2,91	2,83
4,05	2,19	2,28	2,83	2,74
2,70	2,17	2,24	2,70	2,70
1,35	1,94	1,86	2,05	2,20
0,87	1,52	1,39	1,60	1,71

En los estudios realizados sobre la reducción polarográfica de N-nitroso derivados de aminas secundarias alifáticas y heterocíclicas (3) (4) (5) se considera que dicha reducción tiene lugar en medio ácido con participación de cuatro electrones del grupo nitroso protonado, de modo que la nitrosamina no protonada no es reducida en la superficie del electrodo. De ahí puede inferirse que el ácido acético interviene en la protonación del grupo nitroso en la superficie del electrodo y que esta intervención catalítica tiene dos fase, a bajas concentraciones del ácido, en donde la intensidad de la corriente varía de modo pronunciado, y a partir de una concentración aproximada de  $3,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$  en donde la intensidad de corriente permanece prácticamente constante y que estará relacionada con la presencia de una proporción muy superior del catalizador frente al sustrato en la doble capa en el electrodo.

Las consideraciones precedentes son asimismo aplicables a los resultados experimentales concernientes a las pruebas realizadas con diferentes concentraciones del anión monofosfato y que aparecen relacionados en la tabla II.

Por otra parte, el estudio de la variación de la intensidad de corriente con respecto a la concentración de los derivados nitrosados se ha efectuado para un margen de concentraciones comprendido entre  $23,75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  y  $4,75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  a los dos valores de pH: 7,45 y 5,59.

En lo que respecta al segundo pH analizado (pH = 5,59) se efectuaron pruebas para diferentes concentraciones de anión fosfato.

A partir de los polarogramas registrados con disoluciones de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) a pH = 7,45 y pH = 5,59 y a dos concentraciones del anión monofosfato, se observa una dependencia lineal de la intensidad de corriente con la concentración tal como se desprende de los datos recogidos en la tabla III.

TABLA II

Valores de intensidad de las ondas polarográficas a diferentes concentraciones de anión monofosfato. Disoluciones  $4,75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en tampón  $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}-\text{PO}_4\text{HK}_2$ , pH = 5,59. I = 0,29.

$\text{IPO}_4\text{H}^{-2} \cdot 10^3 \text{M}$	intensidad ( $\mu\text{A}$ )			
	(I)	(II)	(III)	(IV)
25,20	1,86	1,69	2,41	2,72
21,60	1,81	1,60	2,32	2,15
18,00	1,73	1,52	2,15	2,11
14	1,65	1,48	1,96	2,06
10,80	1,48	1,43	1,86	1,91
7,20	1,27	1,31	1,65	1,60
3,60	1,01	1,05	1,27	1,39
2,16	0,80	0,89	1,10	1,09
0,72	0,38	0,59	0,63	0,80

TABLA III

Valores calculados de pendiente (m), ordenada en el origen (ord) y coeficiente de determinación ( $r^2$ ), en el ajuste por mínimos cuadrados de los datos experimentales de intensidad de corriente encontrados a diferentes concentraciones de los derivados nitrosados en medios tamponados a pH 7,45 y 5,59 con distintas concentraciones del sistema amortiguador fosfato monopotásico/fosfato potásico (PMK/PBK).

Compuesto	PMK/PBK mol/l	pH	ord	m	$r^2$
(I)	0,0045-0,025	7,45	0,16	328	0,988
(II)	0,0045-0,025	7,45	0,17	303	1,000
(III)	0,0045-0,025	7,45	0,11	493	0,976
(IV)	0,0045-0,025	7,45	0,01	526	0,998
(I)	0,036-0,0028	5,59	0,19	3265	0,998
(I)	0,009-0,0007	5,59	0,63	1920	0,992
(II)	0,036-0,0028	5,59	0,68	3415	0,999
(II)	0,009-0,0007	5,59	0,71	1858	0,994
(III)	0,036-0,0028	5,59	0,75	5105	0,998
(III)	0,009-0,0007	5,59	0,92	2680	0,997
(IV)	0,036-0,0028	5,59	0,59	5300	1,000
(IV)	0,009-0,0007	5,59	0,75	2363	0,998

Es posible constatar a partir de los datos experimentales consignados, que los compuestos (III) y (IV) presentan comparativamente valores más altos de intensidad que los compuestos (I) y (II), lo que puede ser relacionado con la mayor facilidad para la protonación exhibida por los dos primeros.

En las tablas IV, V y VI se recogen los valores de la intensidad de corriente en relación a la altura del depósito de mercurio obtenidos con disoluciones de los derivados nitrosados ( $c = 4,75 \cdot 10^{-4} M$ ) en medios tamponados a pH 5,40, 1,73 y 7,26.

De la observación de los datos experimentales puede comprobarse, en todos los casos, como el incremento de presión de la columna de mercurio origina un aumento de la intensidad de corriente, y como ello supone una dependencia lineal de la intensidad de corriente con respecto a la raíz cuadrada de la altura del depósito de mercurio.

Por otra parte en la tabla IV puede apreciarse que, en las pruebas efectuadas a pH = 5,40, el incremento de la intensidad media se manifiesta paralelo al decrecimiento en el valor del término  $i_m/h^{1/2}_{ef}$ .

Puede considerarse entonces que a este valor de pH el proceso no está controlado exclusivamente por la difusión, admitiéndose entonces que la reducción está controlada por procesos cinéticos y difusivos (6) (1).

A pH = 1,73 se obtiene valores del término  $i_m/h^{1/2}_{ef}$  (tabla V) bastante próximos entre sí, lo que permite considerar al proceso de reducción, controlado predominantemente por la difusión en concordancia con lo observado por algunos autores (3) (4) (5) en la reducción de N-nitrosaminas en medio fuertemente ácido.

Por otro lado las pruebas efectuadas a pH = 7,26 (tabla VI) presentan como característica general la variación de la intensidad de corriente en función de la presión de la columna de mercurio, lo que sugiere que el proceso de reducción no es en este caso solamente cinético como cabría de esperar de la baja concentración protónica.

TABLA IV

Intensidad de la onda polarográfica a diferentes alturas del depósito de mercurio. Disoluciones  $4.75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en tampón AcH-AcNa. pH = 5,40.  $l = 0,29$ .

h(cm)	$h^{1/2}_{ef}$ (cm)	Compuesto (I)		Compuesto (II)		Compuesto (III)		Compuesto (IV)	
		$i_m$ ( $\mu\text{A}$ )	$i_m/h^{1/2}_{ef}$						
66	8,02	3,80	0,474	3,60	0,449	3,92	0,489	4,40	0,549
56	7,38	3,56	0,482	3,40	0,461	3,68	0,499	4,08	0,553
46	6,66	3,24	0,486	3,20	0,480	3,40	0,511	3,72	0,559
36	5,86	2,96	0,505	2,96	0,505	3,04	0,519	3,28	0,560
26	4,93	2,56	0,519	2,68	0,544	2,56	0,519	2,84	0,576

TABLA V

Intensidad de la onda polarográfica a diferentes alturas del depósito de mercurio. Disoluciones  $4.75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en tampón ClH-ClK. pH = 1,73.  $l = 0,9$ .

h(cm)	$h^{1/2}_{ef}$ (cm)	Compuesto (I)		Compuesto (II)		Compuesto (III)		Compuesto (IV)	
		$i_m$ ( $\mu\text{A}$ )	$i_m/h^{1/2}_{ef}$						
66	8,02	6,20	0,773	6,00	0,748	6,40	0,798 °	6,04	0,753
56	7,37	5,60	0,760	5,52	0,749	5,96	0,809	5,68	0,771
46	6,66	5,12	0,769	5,00	0,751	5,32	0,799	5,16	0,775
36	5,86	4,56	0,778	4,34	0,741	4,72	0,805	4,44	0,758
26	4,93	3,80	0,771	3,76	0,763	4,04	0,819	3,76	0,763

TABLA VI

Intensidad de la onda polarográfica a diferentes alturas del depósito de mercurio. Disoluciones  $4.75 \cdot 10^{-4} \text{M}$  de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en tampón  $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}-\text{PO}_4\text{HK}_2$ . pH = 7,26.  $l = 0,9$ .

h(cm)	$h^{1/2}_{ef}$ (cm)	Compuesto (I)		Compuesto (II)		Compuesto (III)		Compuesto (IV)	
		$i_m$ ( $\mu\text{A}$ )	$i_m/h^{1/2}_{ef}$						
66	8,03	1,01	0,126	0,78	0,097	0,84	0,105	0,78	0,097
56	7,37	0,90	0,122	0,70	0,095	0,78	0,106	0,71	0,096
46	6,66	0,78	0,117	0,63	0,095	0,69	0,104	0,63	0,095
36	5,86	0,67	0,114	0,54	0,092	0,61	0,104	0,54	0,092
26	4,93	0,54	0,110	0,42	0,085	0,51	0,103	0,45	0,091

**BIBLIOGRAFIA**

- (1) Malspeis, L. and Hung, N.G.M., *J. Pharm. Sci.*, 53, 506 (1964).
- (2) Vilvala, R. and Halmekoski, J., *Farm. Aikak.*, 84, 115 (1975).
- (3) Lund, H., *Acta Chem. Scand.*, 11, 990 (1975).
- (4) Zahradnik, R., Svatek, E. and Chapil, M., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 24, 347 (1959).
- (5) Hasebe, M. and Osteryoung, J., *Anal. Chem.*, 47, 2412 (1975).
- (6) Delahay, P., *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4944 (1951).