An. Real Acad. Farm., 1982, 48: 585-597

Obtención y caracterización espectroscópica de derivados acetilados de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol.

por

B. QUINTERO, M. SANCHEZ y J. THOMAS

Departamento de Fisicoquímica farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada

RESUMEN

Se han obtenido un grupo de derivados acetilados de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol. Se indican los resultados encontrados en el análisis elemental, termogravimétrico y cromatográfico de dichos derivados. Se ha realizado la caracterización espectroscópica de los compuestos estudiados por IR, RMN, masas, UV y fluorescencia.

SUMMARY

Acetylated derivatives of 1-(3-hidroxyphenyl)-2-(N-methylamino)ethanol have been obtained. A spectroscopic study (IR, RMN, mass, UV and fluorescence) has been made for the characterization of these compounds.

INTRODUCCIÓN

En conexión con otros trabajos (1-5) realizados sobre un grupo de derivados de hidroxifeniletanolamina, el presente estudio aborda la obtención y caracterización de un grupo de derivados acetilados del 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol (I), algunos de los cuales han sido objeto, además, de un estudio parcial en trabajos previos (6) (7).

Los procesos de acetilación han sido considerados por algunos autores como una posible vía de biotransformación de determinados medicamentos (8). Por otra parte, los derivados acetilados han sido estudiados en relación a ciertos aspectos tecnológicos, ya que se considera que la acetilación puede servir como modelo de aproximación

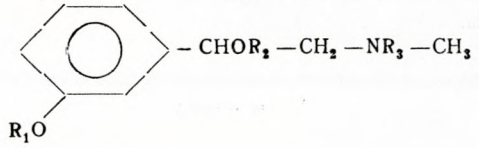
en el estudio de la acción retardada de sustancias activas desde el punto de vista farmacológico (9).

Otras facetas relativas a derivados acetilados de (I) son las concernientes a la estabilidad de la sustancia original sin acetilar (10) (11) y a su valoración cuantitativa (12) (13).

De otra parte, las experiencias de Bretschneider (14) indican la existencia de un proceso de migración del grupo acetilo en uno de los derivados acetilados. Un estudio complementario constituye el objeto de una posterior publicación y, en consecuencia, se ha estimado procedente aquí la realización de la previa caracterización de los compuestos implicados.

En el trabajo antes citado (14), junto con otros del mismo autor (15) (16), se describen algunas propiedades fisicoquímicas de (I) y de sus derivados acetilados, tales como puntos de fusión, poderes rotatorios y pruebas colorimétricas cualitativas. En (10) se incluyen espectros IR de algunas de las sustancias aquí estudiadas.

En el siguiente cuadro se reúnen las fórmulas químicas de los derivados acetilados obtenidos y la del compuesto original sin acetilar. Se ha diferenciado cada compuesto mediante la adjudicación de un ordinal romano.



Compuesto	R_1	R_2	R_3
I	H	H	H
II	H	H	$-OCCH_3$
III	$-OCCH_3$	H	$-OCCH_3$
IV	$-OCCH_3$	$-OCCH_3$	H

Parte experimental y resultados

1. *Material*

Para la obtención de los derivados acetilados se ha empleado 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol de síntesis y, como todos los

reactivos utilizados en el presente trabajo, de un alto grado de pureza.

El análisis elemental de los derivados acetilados se ha realizado con un equipo Hermean-Morris, y el análisis termogravimétrico con el modelo Mettler TA2 provisto de termopar de Pt (100%)-Pt (90%)/Rh (10%).

Los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro Hewlett-Packard 5930A.

Los espectros IR y RMN se obtuvieron con un Beckman IR-20 y un espectrómetro Hitachi Perkin-Elmer R-20 B, respectivamente.

Los espectros UV se registraron en Beckman DBGT Spectrophotometer y se cuantificaron en Beckman DU-2 Spectrophotometer.

Para los ensayos de fluorescencia se empleó un espectrofluorímetro Perkin-Elmer MPF-3L.

2 *Obtención de los derivados acetilados. Análisis elemental y TG. Pruebas preliminares*

2a) Obtención del N-acetilderivado de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol (II).

Para la obtención de este derivado se ha seguido el método descrito por Bretschneider (15), según el cual el compuesto (I) en forma de base libre (2g) se trata con una mezcla de ácido acético glacial (1,5 ml) y anhídrido acético (2,5 ml) a 70° C. A la mezcla de reacción se adiciona, en frío, éter etílico, obteniéndose un precipitado cuyo punto de fusión es de 175° C.

El análisis elemental de este sólido ha dado como resultado:

Calculado:	C (63,13 %)	H (7,24 %)	N (6,69 %)
Encontrado:	C (62,80 %)	H (7,47 %)	N (6,56 %)

En el análisis termogravimétrico no se ha detectado la presencia de agua.

2b) Obtención del O_3N-diacetilderivado de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol (III).

Se ha procedido de conformidad con el método descrito por Pratt (11): 2g del clorhidrato del compuesto (I) se disolvieron en 100 ml de una disolución acuosa de bicarbonato sódico (20g). Se trató con anhídrido acético (10 ml) y, posteriormente, se efectuaron extracciones con cloroformo. Los extractos se concentraron hasta obtener un residuo siruposo que fue disuelto en acetona y, a partir del cual, por adición de éter etílico, se logró la precipitación de un

sólido, que fue recristalizado en acetona-éter. El sólido presenta un punto de fusión de 76° C y su análisis elemental es:

Calculado:	C (62,13 %)	H (6,83 %)	N (5,57 %)
Encontrado:	C (57,96 %)	H (7,49 %)	N (5,17 %)

En el análisis termogravimétrico se observa una pérdida de peso de 0,8 mg, entre 0° y 100° C, con respecto al peso original (12,91 mg) tal como se recoge en la figura 1. Porcentualmente la citada pérdida corresponde a un 6,2 %.

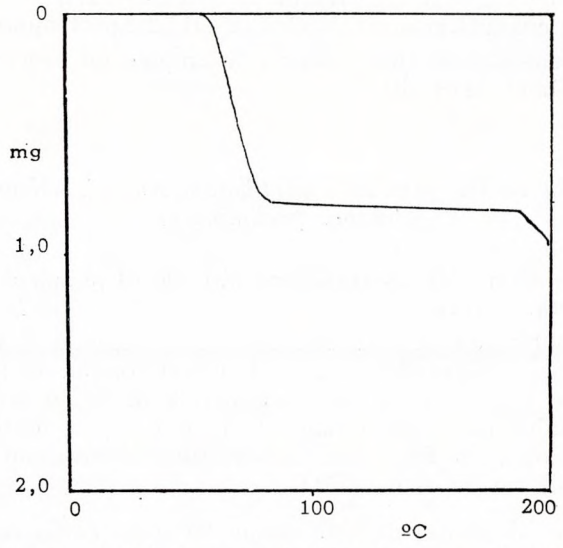


Fig. 1.—Análisis termogravimétrico del compuesto (III).

De los datos expuestos puede inferirse que el compuesto (III) se obtiene monohidratado ya que, de un lado, la fórmula empírica de este compuesto, $C_{13}H_{17}NO_4$, difiere de la calculada a partir de los datos experimentales, $C_{13}H_{20}NO_5$, en una molécula de agua y, de otro, el tanto por ciento de pérdida de peso en el análisis TG se corresponde con una molécula de agua, puesto que ésta, en el compuesto monohidratado, constituye un 6,7 % de su masa molecular.

2c) Obtención del O_3O-diacetilderivado de 1-(3-hidroxifenil)-2-(N-metilamino)etanol (IV).

Este derivado se obtuvo mediante el procedimiento descrito por Bretschneider (14): 2g del clorhidrato del compuesto (I) se añadieron a 10 ml de ácido acético glacial. A la mezcla se le adicionaron 11 ml

de cloruro de acetilo. Se disolvió completamente el sólido y se mantuvo en reposo la disolución durante 24 horas, al cabo de las cuales, se eliminó, aproximadamente, la mitad del disolvente por evaporación al vacío. Con posterioridad, se obtuvo por precipitación un sólido blanco tras la adición de éter etílico. El precipitado recristalizado en acetona presenta un punto de fusión de 142-5° C.

El análisis elemental de este derivado ofrece los siguientes resultados:

Calculado:	C (54,33 %)	H (6,33 %)	N (4,88 %)
Encontrado:	C (54,19 %)	H (6,53 %)	N (4,81 %)

En el análisis termogravimétrico no se detectó la presencia de agua.

Todos los derivados obtenidos se sometieron a un ensayo para comprobar la existencia del grupo amino libre, mediante reacción de dicho grupo con el disulfuro de carbono en medio básico, de acuerdo con el método de Stanley y col. (17). Los derivados (II) y (III) dieron resultados negativos en esta prueba evidenciando así la acetilación del grupo amino, mientras que el compuesto (IV) dio resultado positivo.

Igualmente, se sometieron los derivados acetilados a pruebas cromatográficas en capa fina, sobre placas de 20 × 20 cm cubiertas con silicagel G (0,25 mm de espesor).

Los derivados acetilados, en cada caso, presentaban una única mancha cuyos Rf eran, para la fase móvil cloroformo-etanol absoluto-ácido acético glacial (9:1:0,8), los siguientes:

Compuesto	Rf
I	0.00
II	0,39
III	0,65
IV	0,13

3. *Espectrometría de masas y espectroscopías IR y RMN*

Tanto el compuesto (I) como los derivados acetilados (II), (III) y (IV) fueron sometidos a un análisis espectral, que incluye espectrometría de masas, IR y RMN, cuyos resultados se expresan, en forma resumida a continuación.

Compuesto (I)

EM (porcentaje): 167 (M^+, 73); 121 (67); 77 (77); 44 (pico base).
IR (en BrK): 3460 y 3440 (tensión OH); 2430 (tensión NH_2^+) cm^{-1}.
RMN (DMSO, 60 MHz): δ 2,55 (3H, s, N-CH_3); 2,95 (2H, m, —CH_2); 4,85 (1H, m, > CH—); 6,05 (1H, CH—OH); 6,90 (4H, m, Ar); 9,25 (2H, NH_2^+).

Compuesto (II)

EM (porcentaje): 209 (M^+, 1); 87 (26,5); 44 (pico base).
IR (en BrK): 3440 (tensión OH); 1585 (tensión C = O) cm^{-1}.
RMN (DMSO, 60 MHz): δ 2,00 y 2,10 (3H, s, CO—CH_3); 290 y 3,05 (3H, s, N—CH_3); 3,50 (2H, m, —CH_2—); 4,75 (2H, m, CH—OH); 7,00 (4H, m, Ar); 9,40 (1H, Ar-OH).

Compuesto (III)

EM (porcentaje): 251 (M^+, 24,5); 165 (32,7); 123 (68,4); 121 (40,8); 95 (71,9); 86 (100); 77 (51); 44 (100).
IR (en BrK): 3480-3200 (banda ancha, tensión OH); 1755 (tensión C = O éster); 1610 (tensión C = O amida); 1230 (tensión C—O) cm^{-1}.
RMN (Cl_3CD, 60 MHz): δ 1,90 y 2,00 (3H, s, —CO—CH_3); 2,70 y 2,85 (3H, s, —N—CH_3); 4,50 (4H, m, —CH_2—); 4,85 (1H, m, > CH—); 7,10 (4H, m, Ar).
(Cl_3CD cambiado con D_2O, 60 MHz): δ 2,00 y 2,05 (3H, s, —CO—CH_3); 2,25 (3H, s, —COO—CH_3); 2,80 y 2,90 (3H, s, —N—CH_3); 3,00 (2H, m, —CH_2—); 4,90 (1H, m, > CH—); 7,10 (4H, m, Ar).

Compuesto (IV)

EM (porcentaje): 251 (M^+, 71,4); 191 (100); 165 (29,0); 148 (99); 133 (61); 123 (81,6); 107 (54,1); 95 (55,1); 87 (57,1), 77 (40,8); 44 (100).
IR (en BrK): 2490 y 2430 (tensión NH_2^+); 1770 (tensión C = O éster); 1230 (tensión C—O) cm^{-1}.
RMN (D_2O, 60 MHz); δ 2,15 (3H, s, —COO—CH_3); 2,30 (3H, s, Ar-COO—CH_3); 2,75 (3H, s, N—CH_3); 2,95 (2H, m, —CH_2); 5,95 (1H, m, > CH—); 7,20 (4H, m, Ar).

Para ilustrar los resultados anteriores, en las figuras 2, 3 y 4 se recogen los espectros de masas, IR y RMN del compuesto (IV).

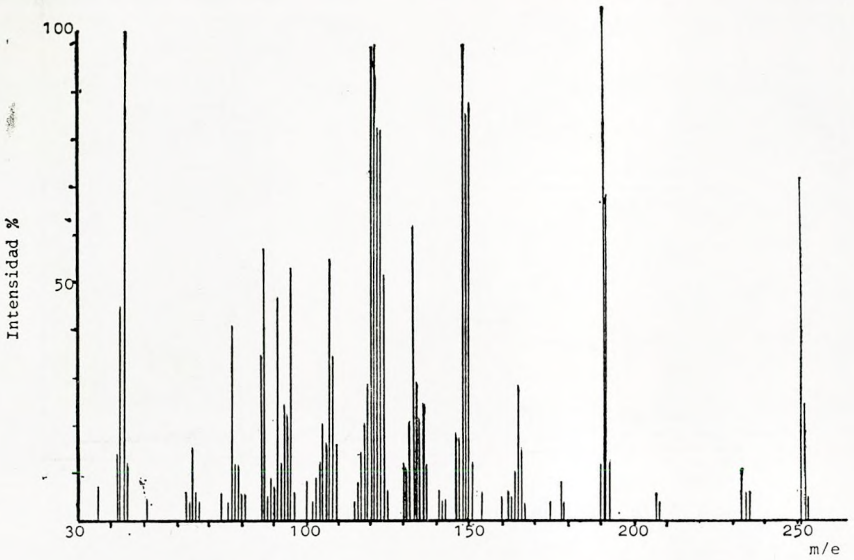


Fig. 2.—Espectro de masas del compuesto (IV).

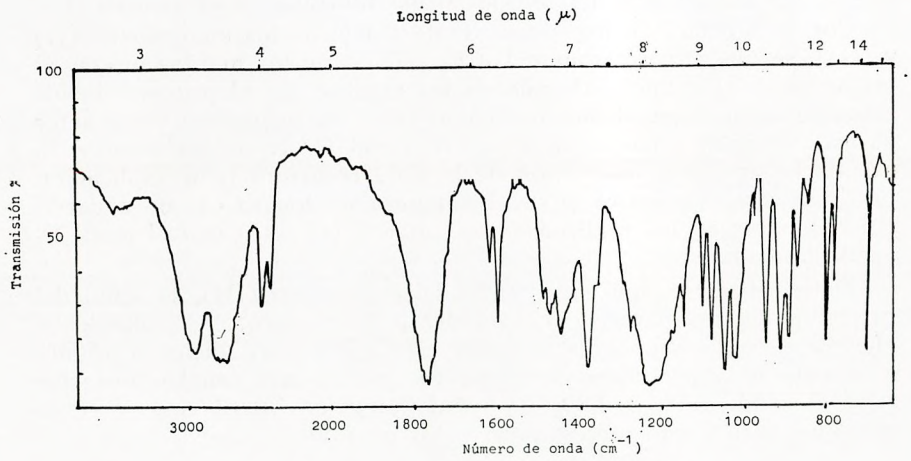


Fig. 3.—Espectro IR del compuesto (IV).

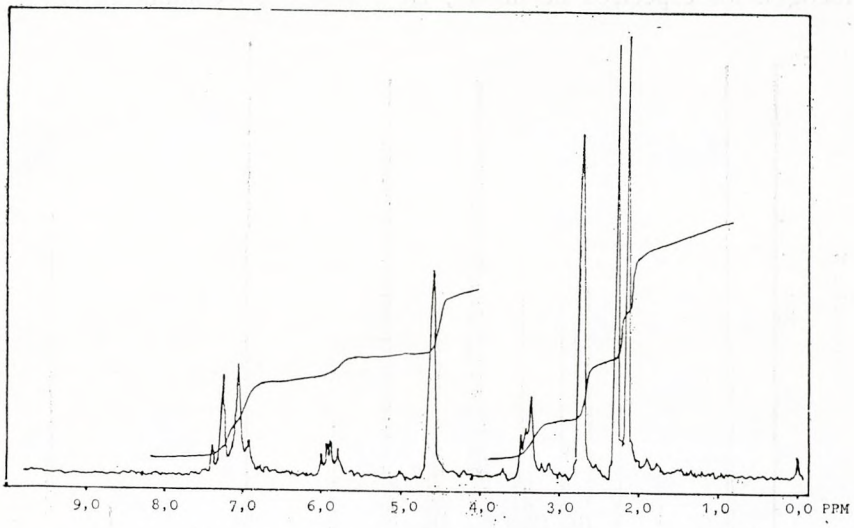


Fig. 4.—Espectro RMN del compuesto (IV).

En los espectros de masas de los compuestos (I) y (IV), cabe resaltar la aparición del ión molecular correspondiente a la base libre en vez del clorhidrato que fue la forma utilizada en el análisis.

Por otra parte, en los espectros de RMN de los compuestos (II) y (III), se observa una duplicidad de señales en los metilos unidos al nitrógeno y al grupo carbonilo de las amidas. En el primero de los casos es sabido que dicha duplicidad tiene su origen en el carácter parcial de doble enlace que posee la unión C—N de las amidas, lo que da lugar a una restricción de la libre rotación. Esta explicación puede hacerse extensiva para el segundo de los casos, de acuerdo con las experiencias realizadas por Love y col. (18) con el metil-N-acetilsarcocinato.

Debe señalarse, que en el caso del compuesto (III), la señal del grupo metilénico parece corresponder a cuatro protones, cuando se efectúa el análisis con disoluciones en Cl_3CD, pero dicho resultado es debido a la presencia de agua, ya que en una prueba posterior (Cl_3CD cambiado con DO_2) la señal del grupo metilénico presenta una integración que corresponde a dos protones.

4. *Espectroscopía UV y fluorescencia*

Se efectuó el registro de los espectros de absorción UV de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) disueltos en agua, metanol y etanol. Además, en el caso del compuesto (III), se emplearon disoluciones clorofórmicas. Las pruebas realizadas en medio acuoso se duplicaron con el fin de obtener los espectros correspondientes a las especies ácidas y básicas, en los casos en que ello fue posible.

El estudio espectrofotométrico UV se ha centrado sobre la banda de absorción de mayor longitud de onda, calculando los correspondientes valores del coeficiente de extinción molar. En la tabla I se recogen estos datos para cada compuesto en los disolventes y a las longitudes de onda citadas.

Puede observarse que la esterificación del grupo fenólico da lugar a una absorción (compuestos (III) y (IV)) del orden de la exhi-

TABLA I

Coeficientes de extinción molar (ε) correspondientes a disoluciones de los compuestos (I), (II), (III) y (IV) en distintos disolventes

Compuesto	Disolvente	λ (max)	ε
I	Agua (pH 1,2)	273	1880,0
	Agua (pH 12,7)	291	3265,3
	Metanol	276	2134,1
	Etanol	276	2144,4
II	Agua (pH 1,2)	273	1847,8
	Agua (pH 12,9)	291	3184,8
	Metanol	276	2121,4
	Etanol	276	2134,3
III	Agua (pH 1,2)	261	285,0
	Metanol	262	290,0
	Etanol	262	300,0
	Cloroformo	263	328,0
IV	Agua (pH 5.5)	261	323,5
	Metanol	262	365,9
	Etanol	262	382,5

bida por el benceno disuelto en medio polar (19), lo que concuerda con la observación relativa a que la acetilación del grupo fenólico provoca la desaparición de sus efectos auxocrómicos sobre la banda secundaria del benceno (20).

Se efectuó, además, el estudio espectrofluorimétrico de los compuestos fluorescentes (I) y (II). Los restantes carecen de fluorescencia a causa de la esterificación del grupo fenólico, efecto este que resulta concordante con los datos espectroscópicos de absorción. Cabe señalar, asimismo, que los compuestos (I) y (II) presentan características fluorescentes muy semejantes, tal como refleja la tabla II.

TABLA II

Posición de los máximos de excitación y de emisión correspondientes a los compuestos (I) y (II) en distintos disolventes

Disolvente	λexc(nm)	λem(nm)
Compuesto I		
Agua (pH 6,5)	276	300
Agua (NaOH 0,5N)	295	335
Metanol	260/286	302
Etanol	252/293	302
Compuesto II		
Agua (pH 6,5)	276	300
Agua (NaOH 0,5N)	295	335
Metanol	261/287	300 — 2
Etanol	266/287	300 — 2

BIBLIOGRAFÍA

(1) THOMAS GÓMEZ, J., GUTIÉRREZ NAVARRO, P. y FERNÁNDEZ GARCÍA, M. A. «Cien. & Ind. Farm.», 5, 304 (1973).
(2) — — «Ars Pharm.», 14, 30 (1973).
(3) MORALES, M., QUINTERO, B., SÁNCHEZ, M. y THOMAS, J. «Cien. & Ind Farm.», 9, 287 (1977).
(4) GUTIÉRREZ NAVARRO, P., THOMAS, J. y MARTÍNEZ, M. C. «Cien. & Ind. Farm.», 10, 41 (1978).
(5) SÁNCHEZ, M., GUTIÉRREZ, P. y THOMAS, J. «Cien. & Ind. Farm.», 9, 153 (1977).

(6) QUINTERO, B., SÁNCHEZ, M. y THOMAS, J. «XIII Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino», Toulouse (1978).
(7) — — «XIV Congreso Internacional de la Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino», Valencia (1980).
(8) DIGENIS, G. A. and SVINTOSKI, J. V. «Handb. Exp. Pharmacol.», 28, 86 (1975).
(9) MARLOVA, M. «Acta Pharmacol. et Toxicol.», 38, 474 (1976).
(10) TROUP, A. E. and MITCHNER, H. «J. Pharm. Sci.», 53, 375 (1964).
(11) PRATT, E. L. «J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.», 46, 505 (1957).
(12) CLARK, W. and ROSENBERG, L. A. «J. Assoc. Offic. Agr. Chemist.», 48, 579 (1965).
(13) HYATT, R. «J. Assoc. Offic. Agr. Chemist.», 48, 594 (1965).
(14) BRETSCHNEIDER, H. «Monatsch. Chem.», 80, 530 (1949).
(15) — — «Monatsch. Chem.», 76, 368 (1947).
(17) — — «Monatsch. Chem.», 80, 517 (1949).
(17) STANLEY, E. L., BAUM, H. and GOVE, J. «Annal. Chem.», 23, 1779 (1951).
(18) LOVE, A. L., ALGER, T. D. and OLSEN, R. K. «J. Phys. Chem.», 76, 853 (1972).
(19) ANDRISANO, R. and PAPALLARDO, G. «Spectrochim. Acta», 12, 350 (1958).
(20) JURD, L. *The Chemistry of Flavonoids Compounds*. Ed. T. A. Geissman. Pergamon Press, London (1962).