

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
CATEDRA DE FISICOQUIMICA APLICADA

INTERACCION ENTRE ALCALOIDES DE LA
RAUWOLFIA Y EL O-CLORANIL.

Tesina de licenciatura
presentada por:

Rosa de Regla Ramírez Lozano

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

MIGUEL SANCHEZ GONZALEZ, Catedrático Numerario de Fisicoquímica Aplicada de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

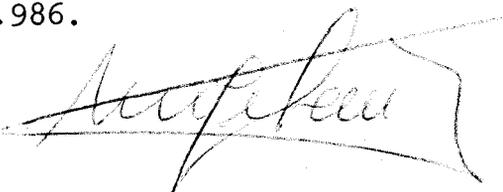
CERTIFICO: Que el presente trabajo ha sido realizado en el laboratorio de esta Cátedra , y cumple los requisitos exigidos por la legislación vigente.

Y para que conste, expido y firmo el presente Certificado, en Sevilla, Junio de mil novecientos ochenta y seis.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Miguel Sánchez', written over a horizontal line.

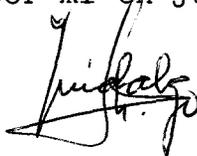
Fdo. Miguel Sánchez González.

Como Director de esta Tesina
declaro que ha sido leida y
revisada por mí en Junio de
1.986.



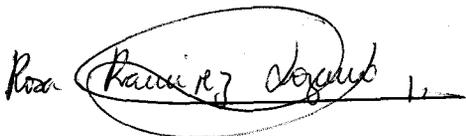
Fdo. Miguel Sánchez González.

Como Co-director de esta Tesina
declaro que ha sido leida y re-
visada por mí en Junio de 1.986.



Fdo. José Hidalgo Toledo.

Trabajo presentado como Tesina
para aspirar al grado de Licenci
atura en Farmacia.



Fdo. Rosa de Regla Ramirez Lozano.

Sevilla, Junio 1.986.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Profesor Dr. D.Miguel Sánchez González, Director de esta Tesina y a cuya orientación y estímulo se debe la realización de la misma.

Al Dr. D. José Hidalgo Toledo por su co-dirección en esta Tesina, así como por su colaboración y continua ayuda.

Asimismo, deseo hacer patente mi gratitud a Lda. M^a José Moyano Pérez por su ayuda en la realización de esta Tesina.

Y además a todos los restantes miembros del Departamento por su inestimable colaboración y ayuda en todo momento.

A mis padres.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- OBJETIVOS.....	4
3.- INDICACIONES SOBRE COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA DE CARGA...	10
4.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	16
5.- PARTE EXPERIMENTAL.....	21
5.1.-Reactivos y aparatos.....	22
5.1.1.- Reactivos.....	23
5.1.1.- Aparatos.....	24
5.2.- Estudio experimental de los complejos de transferencia de carga.....	25
5.2.1.- Formación de los complejos de transferencia de carga en disolución.....	26
5.2.2.- Estudio de las interacciones alcaloides- <u>o</u> -Cloranil. Constantes de formación y absor <u>t</u> ibidades de los complejos de transferencia de carga.....	27
5.2.3.- Parámetros termodinámicos: ΔG° , ΔH° , ΔS° ...	29
6.- DISCUSION.....	68
6.1.- Formación de los complejos en disolución.....	69
6.2.- Constante de formación y coeficiente de absor <u>t</u> ibidad molar de los complejos de transferencia de carga...	72
6.3.- Entalpías, energías libres y entropías de formación de los complejos de transferencia de carga.....	77
7.- CONCLUSIONES.....	80
8.- BIBLIOGRAFIA.....	83

1.- INTRODUCCION.

Los alcaloides de las Rauwolfias son muy numerosos. Las Rauwolfias pertenecen a la familia de las Apocináceas y contienen varias docenas de alcaloides.

Estos alcaloides se han dividido (1) según su basicidad en los siguientes tres grupos:

1.- Bases de anhidronio cuaternarias, caracterizadas por su color amarillo y fuerte basicidad (pK 3,0 a 3,6). Ejemplos: estereoisómeros serpentina y alstonina.

2.- Bases de indolina terciarias, que son ino-

doras y de basicidad intermedia (pK 5,7 a 5,9). Ejemplos: ajmalicina, isoajmalicina, rauwolfina etc..

3.-Bases indólicas terciarias, incoloras y de basicidad moderadamente débiles (pK 6,5 a 8,0). Este grupo se puede subdividir ,ulteriormente, como sigue:

3.1.- Alcaloides que contienen un oxígeno heterocíclico, ejemplos: β -yohimbina, reserpinina, reserpilina, etc..

3.2.-Alcaloides en los que este ciclo es carbocíclico, tales como reserpina y rescinamina, etc..

En lo que concierne al uso de los compuestos de esta familia en terapéutica, se pueden indicar como propiedades esenciales de la mayoría de los mismos las dos siguientes:

1.- Acción sedante y depresora.

2.- Acción espasmolítica y vasodilatadora usada en los tratamientos de hipertensión.

Es interesante notar, además, que recientemente se han descrito otras posibilidades muy interesantes. Así la serpentina inhibe "in-vitro", de una manera selectiva la síntesis del ADN en células cancerosas (2,3).

2.- OBJETIVOS.

Desde hace algún tiempo se están estudiando en nuestro Departamento diferentes propiedades fisico-químicas de los Alcaloides de la Rauwolfias, referidas fundamentalmente a las características espectrofluorimétricas tales como rendimientos cuánticos, sensibilidad absoluta de fluorescencia, límites de detección, tiempos de vida media, equilibrios ácido-base tanto en el estado fundamental como en el primer singlete excitado (4-8). También se han estudiado diferentes propiedades electroquímicas de algunos de estos al-

caloides como la rescinamina (9). Asimismo , se ha efectuado un amplio estudio sobre la cinética y sobre los mecanismos de oxidación de estos alcaloides indólicos(10-13). Recientemente se han empezado a estudiar las interacciones de algunos de estos alcaloides de la Rauwolfias con diferentes proteínas concretamente con las seroalbúminas humana y bovina(14).

Como parte de este amplio programa anteriormente expuesto sobre estos alcaloides, se inicia con el presente trabajo un estudio de las interacciones de los alcaloides de la Rauwolfias con sustancias aceptoras de electrones, para formar complejos de transferencia de carga.

En 1952 Mulliken (15-18) sugirió que los complejos de transferencia de carga podían jugar un importante papel en sistemas biológicos. Szent-Gyorgyi (19) ha disentido detalladamente las implicaciones de esta posibilidad . Se admite que en cromatóforos fotosintéticos, o cloroplastos, así como en la fosforilación de mitocondrias , se transfieren electrones en una serie de reacciones (20). Otros autores (21) - han sugerido también que la actividad de compuestos biológicamente activos puede depender de la posibilidad de formación de tales complejos de transferencia de carga.

Debido a que muchas sustancias biológicamente activas contienen el anillo indólico, como ocurre con los alcaloides de la Rauwolfia, cuyas propiedades farmacológicas se

han discutido anteriormente, y que los indoles presentan propiedades de dadores de electrones, como se discutirá más adelante, hemos pensado que tales alcaloides indólicos interactúan con aceptores adecuados, originando complejos de transferencia de carga.

En este trabajo, se han seleccionado tres alcaloides: Reserpina, Rescinamina y Corinantina. Como sustancia aceptora de electrones se ha elegido o-Cloranil. Las reacciones se han efectuado en disoluciones de Cloroformo. La estructura de estos alcaloides y del o-Cloranil se presentan en el esquema I.

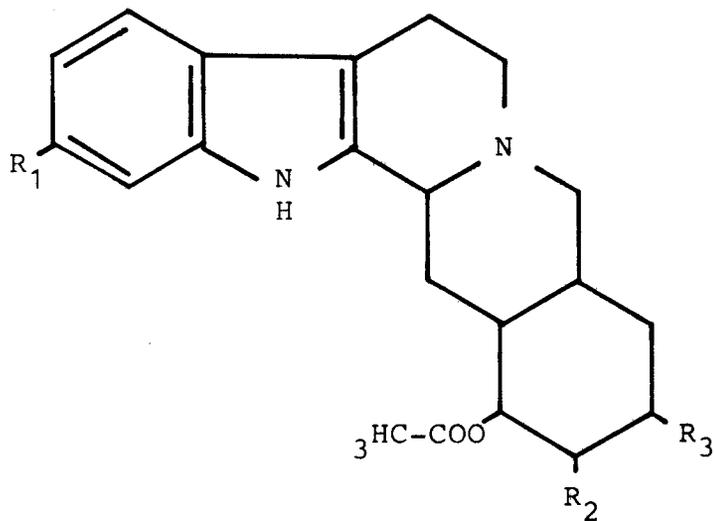
Concretamente se aborda en esta memoria:

- 1) El estudio por espectroscopia UV-Visible de la interacción de los tres alcaloides citados con el o-Cloranil en disolución de cloroformo, originandose complejos de transferencia de carga y en los que los alcaloides actúan como dadores de electrones.
- 2) La determinación de las constantes de asociación de los complejos formados a diferentes temperaturas.
- 3) La evaluación de las absortividades molares de la banda de transferencia de estos complejos a diferentes longitudes de onda y a diversas temperaturas.
- 4) El cálculo de los cambios de entalpía, ener-

gía libre y entropía correspondientes a la formación de los citados complejos de transferencia de carga entre los alcaloides y el o-Cloranil.

5) La discusión de algunas propiedades de estos complejos en base a la estructura de los alcaloides indólicos.

Es importante resaltar que, como se verá más adelante, los complejos intermoleculares aquí estudiados no han sido discutidos previamente en la literatura.



I.- RESERPINA: Yohimban-16-ácido carboxílico,
11,17-dimetoxi 18-|(3,4,5-trimetoxibenzoil)
oxi|-metil ester(3 β , 16 β , 17 α ,18 β , 20 α).

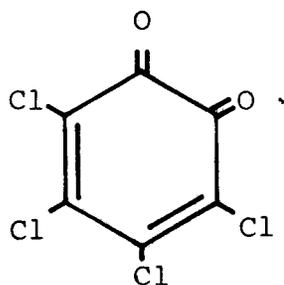
$R_1=R_2=OCH_3$; $R_3=3,4,5(OCH_3)C_6H_2COO$

II.- RESCINAMINA: Yohimban-16-ácido carboxílico,
11,17-dimetoxi 18-|(1-oxo-3-(3,4,5-trimetoxi-
fenil)-2-propenil) oxi|-metil ester(3 β , 16 β ,
17 α , 18 β , 20 α).

$R_1=R_2=OCH_3$; $R_3=3,4,5(OCH_3)C_6H_2-CH=CH-COO$

III.- CORINANTINA:Yohimban-16-ácido carboxílico,
17 hidroximetil ester(16 β , 17 α).

$R_1=R_3=H$; $R_2=OH$



IV.- o-CLORANIL: Tetracoloro-o-benzoquinona.

3.- INDICACIONES SOBRE COMPLEJOS DE TRANSFEREN-
CIA DE CARGA.

Desde hace bastante tiempo se han descrito interacciones, que son relativamente débiles, entre sustancias dadoras de electrones con otras que actúan como aceptores y que se han designado como complejos de transferencia de carga. En tales complejos, un electrón (o parte de él) se transfiere desde una molécula, la dadora D, a la aceptora A. El electrón transferido va desde el más alto orbital lleno de D al más bajo orbital vacío de A. De una forma muy simplificada, se puede expresar la reacción de la siguiente manera:



En esta reacción, la transferencia puede ser espontánea o bien puede requerirse para la misma la energía de un fotón absorbido. El complejo D^+A^- formado puede sufrir ulteriores cambios, así mediante condiciones favorables, tales como interacción con el disolvente, se puede disociar formándose los correspondientes dos radicales libres, que a su vez, pueden sufrir otros cambios secundarios.

Mediante la teoría del enlace de valencia, Mulliken (15-17) describe este tipo de compuestos y explica racionalmente muchas de sus propiedades.

En un amplio contexto, los dadores pueden ser de los siguientes tipos: n-dadores, que incluye a moléculas con átomos que poseen electrones n, tales como aminas alifáticas, éteres, fosfinas, sulfóxidos, alcoholes, yoduros, etc... Algunas de estas sustancias interaccionan fuertemente con aceptores. Otro tipo corresponde a moléculas que ceden un electrón de un orbital enlazante, distinguiéndose entre σ -dadores, tales como hidrocarburos, especialmente hidrocarburos pequeños cíclicos y que son dadores muy debiles de electrones y π -dadores, tales como sustancias aromáticas, particularmente sistemas policíclicos y sistemas que contienen grupos que tienden a liberar electrones; estos π -dadores pueden actuar como fuertes dadores de electrones.

Los aceptores también pueden ser de tipo σ o π .

Los σ -aceptores incluyen los haluros de hidrógeno, las parafinas halosustituidas, halogenos y pseudo-halogenos tales como I_2 , Br_2 , ICl , ICN etc..

Los π -aceptores son los aceptores orgánicos más corrientes e incluyen sistemas aromáticos con sustituyentes que atraen a los electrones, tales como nitro, ciano y halo, así como anhídridos de ácido, cloruros de ácidos, quinonas y cationes aromáticos planos. Ejemplos bien conocidos de estos π - aceptores son 1,3,5- trinitrobenceno, p-benzoquinona, cloranil, ácido pícrico, etc..

Los complejos de transferencia de carga por lo general implican relaciones enteras simples de los componentes, muy frecuentemente 1:1. La entalpía de formación es generalmente del orden de unas cuantas Kcal/mol y la velocidad de formación y descomposición es tan rápida que las reacciones aparecen como instantáneas por técnicas normales. Frecuentemente se observa una absorción electrónica extra a la absorción de los componentes, aunque en muchos casos es difícil demostrar experimentalmente la presencia de esta absorción.

En lo que respecta a la determinación de la constante de formación de estos complejos, se ha realizado una enorme cantidad de trabajo ,habiendose propuesto una gran variedad de métodos para determinar la posición del equilibrio. En la mayoría de los casos se supone que la concentración de las diferentes especies en la disolución, son suficientemente ba-

jas para que los sistemas puedan tratarse como disoluciones diluidas; es decir, que los coeficientes de actividad del dador, acceptor y del complejo son la unidad.

Las técnicas utilizadas son: Espectrofotometría UV y V, Espectrofotometría IR, Resonancia nuclear, Métodos de distribución, Medidas de constantes dieléctricas, Métodos colorimétricos, Osmometría, Métodos de relajación, etc.. Un resumen del fundamento de estos métodos pueden verse en la obra ya citada de Foster(18).

Los métodos basados en las medidas espectrofotométricas en el UV-V, son, sin duda, los de mayor difusión y se basan en que las disoluciones que contienen las especies que interaccionan, muestran no sólo las absorciones del dador y acceptor, sino que también una nueva banda o bandas asignables al complejo intermolecular y la intensidad de esta banda se usa como una medida de la concentración del complejo en la disolución. Las medidas se hacen usualmente en regiones donde los componentes absorben sólo debilmente. En esta memoria, nos limitaremos a citar, dentro de los métodos espectrofotométricos los más usados, el método de Benesi-Hildebrandol (22), el método de Scott (23), que se puede considerar una variante del anterior, y el de Foster-Hammick-Wardley(24). Se han propuesto muchos más, una excelente revisión de los mismos se encuentra en la obra de Foster(18). Todos estos métodos implican relaciones lineales que permiten determinar graficamente la cons

tante de asociación y el coeficiente de absortividad molar del complejo de transferencia de carga.

En esta memoria pretendemos dar solamente unas indicaciones sobre este tipo de compuestos, una mayor profundización se puede obtener en excelentes libros y revisiones que se han hecho sobre ellos. Particularmente importante en este sentido es la clásica obra, ya citada reiteradamente, de Foster(18), un pionero en este campo.

4.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Szent-György y colaboradores han discutido las particularmente fuertes propiedades de los indoles como dadores de electrones, sugiriendo que esta propiedad radica en la localización de una alta densidad de carga negativa en la posición 2-3 del indol (26). En este sentido diversos investigadores (28-34) han demostrado que el NAD^+ , NADP^+ y otros derivados del piridinio pueden dar complejos de transferencia de carga con el indol y ciertos derivados indólicos como triptófano, serotonina y triptamina. Asimismo, Shifrin (35-36) ha demostrado la formación de un complejo de transferencia de

carga intramolecular en el cloruro de 1-(β -indoliletil)-3-Car**am**idopiridinio, interaccionando la parte indólica de esta molécula con el anillo piridínico de la misma.

Foster y Hanson (37) discuten la formación de un complejo de transferencia de carga entre el indol y el cloranil en tetracloruro de carbono, calculando la constante de formación y el coeficiente de extinción molar a diversas temperaturas. Asimismo, determinan los cambios de entalpía y de entropía. Estos autores discuten también la dependencia de la banda de transferencia de carga con la temperatura, y demuestran como los metil- y dimetil indoles son dadores más electivos que el indol.

Se han medido, asimismo, mediante R.M.N. las estabilidades de los complejos de algunos indoles con los aceptores 1,3,5-trinitrobenceno y 1,4-dinitrobenceno (38), demostrando que las estabilidades de los complejos es alta, así por ejemplo, el complejo indol-1,3,5-trinitrobenceno presenta una estabilidad doble que la correspondiente al complejo N,N-dimetilamina-1,3,5-dinitrobenceno en cloroformo a 33.5°C. Adicionalmente, la tendencia de los valores de las constantes de asociación y los desplazamientos químicos de los diversos protones en el indol en la formación de los complejos, apoyan las conclusiones de Szent-Györgyi y colaboradores (25) antes indi cadas de que la cesión del electrón parece derivarse de la posición 3 de la molécula del indol.

Cálculos de orbitales moleculares de indoles y de indoles sustituidos (39-41) soportan esta sugerencia. Este tipo de localización se ha puesto también en evidencia en fase sólida mediante cristalografía de rayos X (42).

Mediante R.M.N. se ha encontrado evidencias de complejación entre tiamina y diversos indoles (43).

Wilson (44) realiza un estudio sobre las interacciones de flavinas con derivados indólicos, concluyendo que sólo las flavinas oxidadas forman complejos, y discuten la posibilidad de que tales complejos sean de transferencia de carga.

Se han descrito también complejos moleculares entre indoles sustituidos y tetracianoetileno en tetracloruro de carbono (45), admitiendo que los citados complejos son de transferencia de carga y determinándose las correspondientes constantes de asociación así como los cambios de entalpías y entropías. Este estudio ha sido ampliado recientemente (46) indicándose que los complejos que se forman entre indoles y tetracianoetileno se descomponen en 3-tricianovinil-indol y ácido cianhídrico en medios neutros o básicos, mientras que en medios ácidos se forma 2-tricianovinil-indol.

Agarwald y Col (47) describen un método espectrofotométrico para la titulación de algunos alcaloides, entre las que se encuentran reserpina y yohimbina, mediante disolu-

ciones de ácido cloranílico y usando 1,4-dioxano como disolvente, sugiriendo que probablemente los alcaloides actúan como π -dadores y forman con el ácido cloranílico complejo de transferencia de carga. Sin embargo, no calculan las correspondientes constantes y parámetros termodinámicos de asociación.

Finalmente, muy recientemente se ha discutido (48) la formación de Exciplexes intermoleculares entre derivados del pireno y 1,2-dimetilindol en disolventes de diferentes polaridad. Se obtienen datos termodinámicos y cinéticos mediante medidas de fluorescencia en función de la temperatura.

5.- PARTE EXPERIMENTAL

5.1.- Reactivos y aparatos.

5.2.- Estudio experimental de los complejos
de transferencia de carga.

5.1.- REACTIVOS Y APARATOS

5.1.1.- Reactivos.

5.1.2.- Aparatos.

5.1.1.- Reactivos.

Los alcaloides de la Rauwolfias empleados en este trabajo, reserpina, rescinamina y corinantina, fueron de un alto grado de pureza. Estas sustancias nos fueron amablemente suministrada por "Boehringer Ingelheim". Les expresamos nuestro agradecimiento.

El o-Cloranil (Merck) es reactivo para análisis. El disolvente utilizado, cloroformo, (Merck), para análisis tiene un 1% de alcohol como conservador. Se utilizó así, sin eliminarle el alcohol, por razones de solubilidad. Los alcaloides son muy difícilmente solubles en cloroformo sin alcohol y

a las concentraciones requeridas en el presente trabajo, no se consigue la solubilidad completa.

5.1.2.- Aparatos.

Las medidas espectrofotométricas se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo Lambda 5 UV-Vis. Este aparato es de doble haz, con rango de longitudes de onda de 190 a 900 nm. La precisión en la selección de la longitud de onda es de ± 0.3 nm, la reproducibilidad de ± 0.1 nm, y la precisión fotométrica de ± 0.003 para 1A. Además dicho aparato posee un printer/Plotter para la recogida de espectros.

La termostatación se realizó mediante un termostato auxiliar Tectron modelo 473-100 en el que se consigue una temperatura de $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$.

5.2.- ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LOS COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA DE CARGA.

5.2.1.- Formación de los complejos de transferencia de carga en disolución.

5.2.2.- Estudio de las interacciones alcaide-o-Cloranil. Constante de formación y absorptividades de los complejos de transferencia de carga.

5.2.3.- Parámetros termodinámicos: ΔG° , ΔH° y ΔS° .

5.2.- ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LOS COMPLEJOS DE TRANSFERENCIA DE CARGA.

5.2.1.- Formación de los complejos de transferencia de carga en disolución.

El o-Cloranil en disoluciones de cloroformo presenta un máximo de absorción a 455 nm mientras que los alcaloides no absorben prácticamente nada a partir de 350 nm (Fig 1-4). Se disolvieron en cloroformo diferentes mezclas de o-Cloranil y alcaloides y se obtuvo una nueva banda a unos 420 nm cuya intensidad es mucho mayor que la suma de las absorbancias ---

del o-Cloranil y de los alcaloides. En las figuras 5-7 se dan como ejemplo los espectros UV-Vis de mezclas de o-Cloranil y alcaloides. Para las mezclas de reserpina-o-Cloranil y rescinamina-o-Cloranil las concentraciones fueron $1 \cdot 10^{-3}$ M para el alcaloide y $5 \cdot 10^{-4}$ M para el o-Cloranil. En la mezcla corinantina-o-Cloranil las concentraciones utilizadas fueron de $1 \cdot 10^{-3}$ M y $2 \cdot 10^{-4}$ M respectivamente.

5.2.2.- Estudio de las interacciones alcaloide-o-Cloranil. Constante de formación y absorptividades de los complejos de transferencia de carga.

Se preparan disoluciones en cloroformo de mezclas de o-Cloranil y alcaloide. La concentración de o-Cloranil se mantuvo siempre constante, para la interacción con reserpina y rescinamina fué $5 \cdot 10^{-5}$. Las concentraciones de los alcaloides se variaron entre $0,6 \cdot 10^{-3}$ M a $2 \cdot 10^{-3}$ M en todas las mezclas.

Se midieron las absorbancias a dos o tres longitudes de onda próximas al máximo de la nueva banda antes citada y a diferentes temperaturas comprendidas entre 5° y 25° C

En las tablas 1-5 se presentan los valores de las absorbancias (A) para la mezcla reserpina-o-Cloranil a 5° , 10° , 15° , 20° y 25° C a las longitudes de onda de 400 y 420nm, y a las diferentes concentraciones de alcaloides (c).

También se indica en dichas tablas los valores

de las absorbancias divididas por las citadas concentraciones de reserpina (A/c).

Las figuras 8 y 9 muestran las representaciones de (A/c) frente a "c" para 400 y 420 nm respectivamente. Las pendientes de las rectas obtenidas, las ordenadas en el origen y los coeficientes de correlación lineal figuran en las tablas 1-5 citadas anteriormente.

Para el sistema rescinamina-o-Cloranil los valores de las absorbancias a las diferentes concentraciones de alcaloides se indican en las tablas 6-9. En este caso las temperaturas empleadas fueron 10°, 15°, 20°, 25°C y las longitudes de onda fueron también 400 y 420 nm. Las figuras 10 y 11 presentan las correspondientes representaciones gráficas. Como en el caso anterior los valores de la pendiente, ordenada en el origen y coeficiente de correlación lineal se indican en las tablas citadas.

Finalmente, los correspondientes valores para corinantina se indican en las tablas 10-13 a las temperaturas de 6°, 10°, 15°, 20°C y para las longitudes de onda de 425, 430, 440 nm. Las correspondientes gráficas se indican en las figuras 12-14.

Las absorbancias antes citadas que figuran en las tablas son la diferencia entre los valores reales y las absorbancias del o-Cloranil a las concentraciones empleadas.

En la tabla 14 se recopilan los valores de las constantes de asociación (K) a las diferentes temperaturas obtenidas de las pendientes de las rectas antes indicadas para los tres complejos obtenidos.

Las absorptividades molares (ϵ), a las longitudes de onda y a las diferentes temperaturas se recopilan en las tablas 15-17, para los complejos de reserpina, rescinamina y corinantina respectivamente.

La variación de las absorbancias con la temperatura se indica gráficamente, a título de ejemplo, en la figura 15 para el complejo reserpina-o-Cloranil a 5°, 10°, 15°, 20° y 25°C.

5.2.3.- Parámetros termodinámicos: ΔG° , ΔH° y ΔS° .

La determinación de los cambios de entalpías de los complejos obtenidos se obtuvieron de las pendientes de las rectas obtenidas al representar los logaritmos de las constantes de asociación frente a los inversos de las temperaturas absolutas.

Las figuras 16-18 presentan los resultados para los complejos de reserpina, rescinamina y corinantina respectivamente.

Las tablas 18-20 recopilan estos valores, así como los correspondientes a ΔG° , y ΔS° para los tres complejos citados.

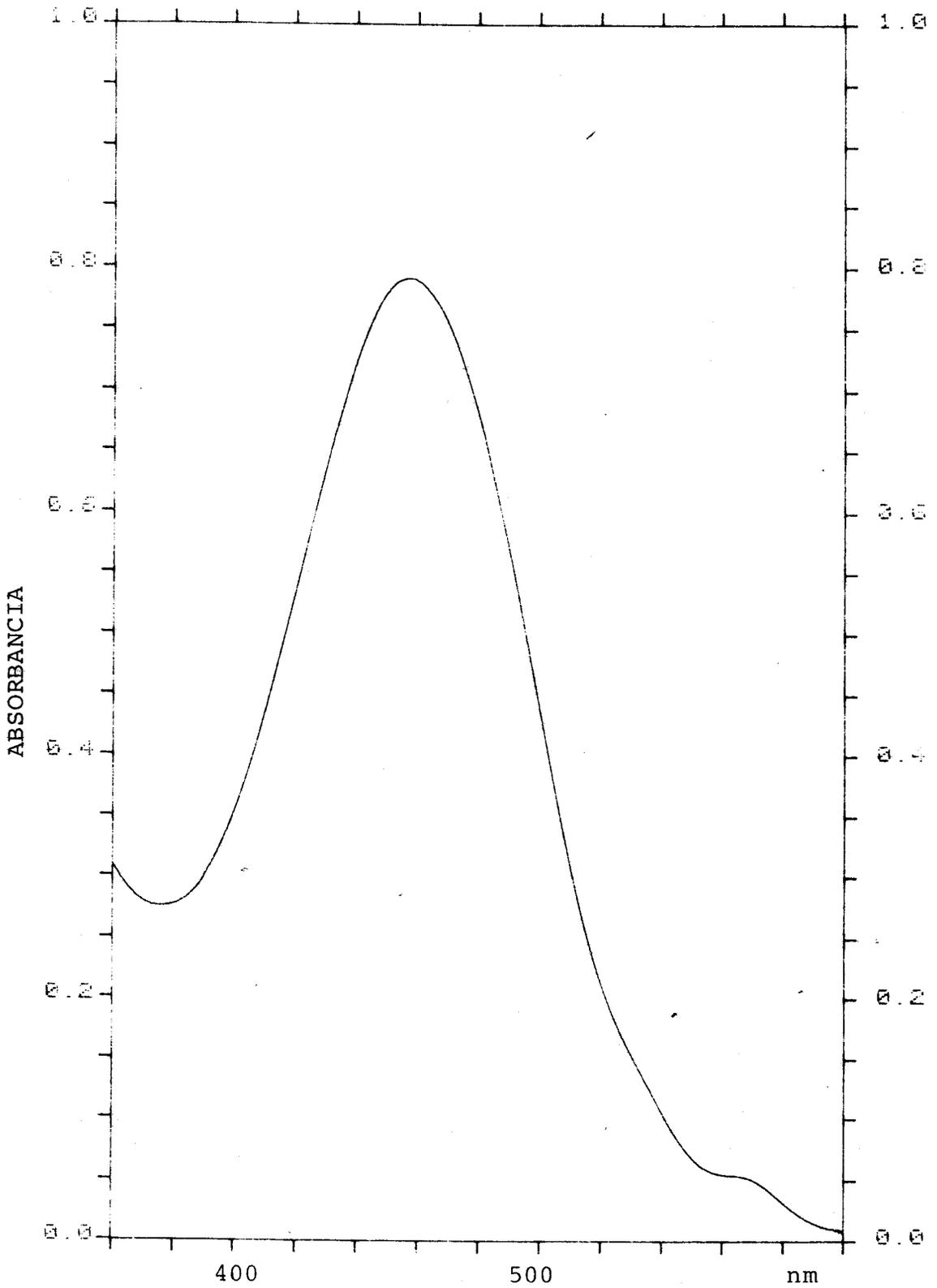


Figura 1.- Espectro UV-Vis del o-Cloranil en Cloroformo.

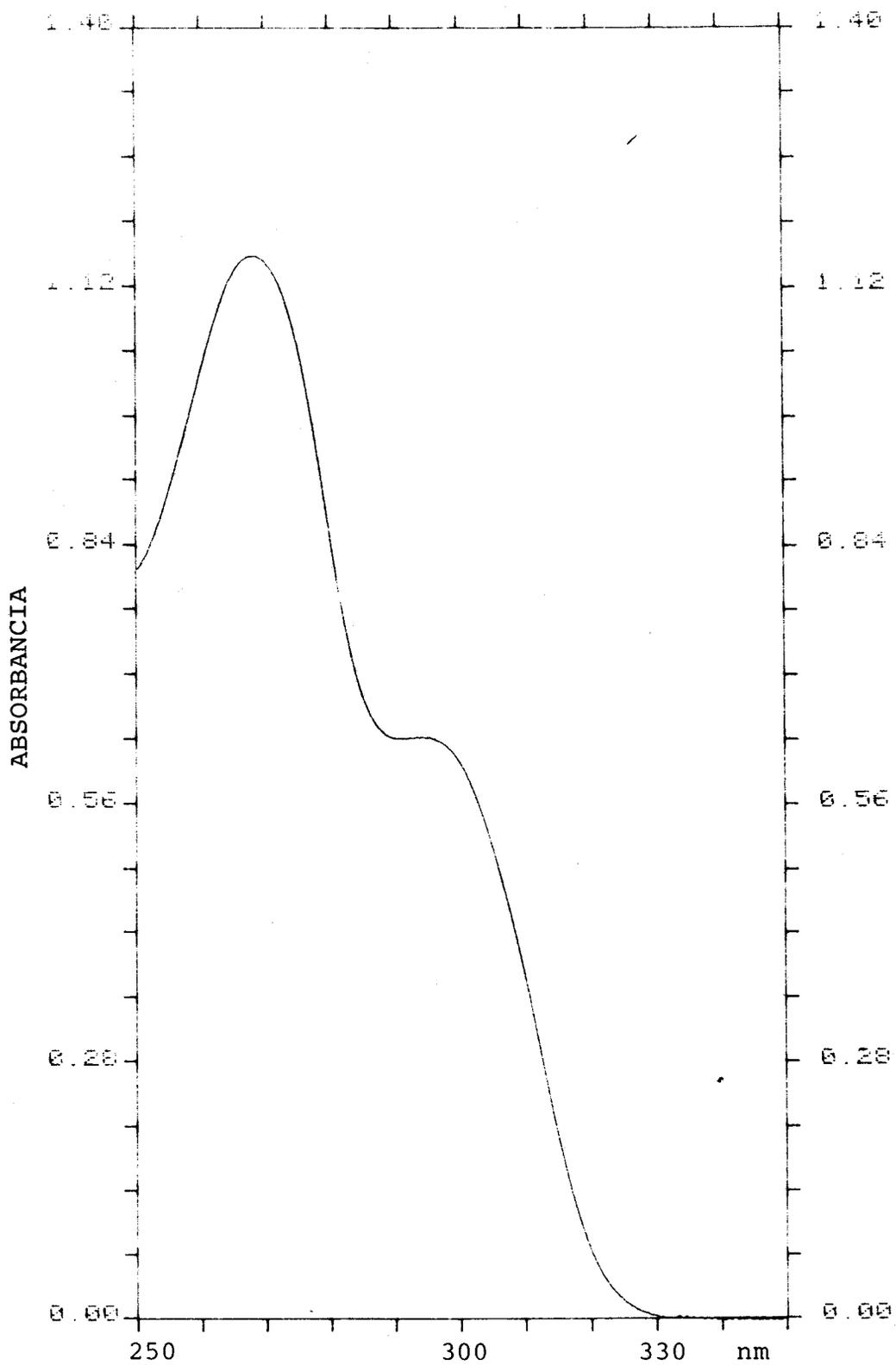


Figura 2.- Espectro UV de la Reserpina en Cloroformo.

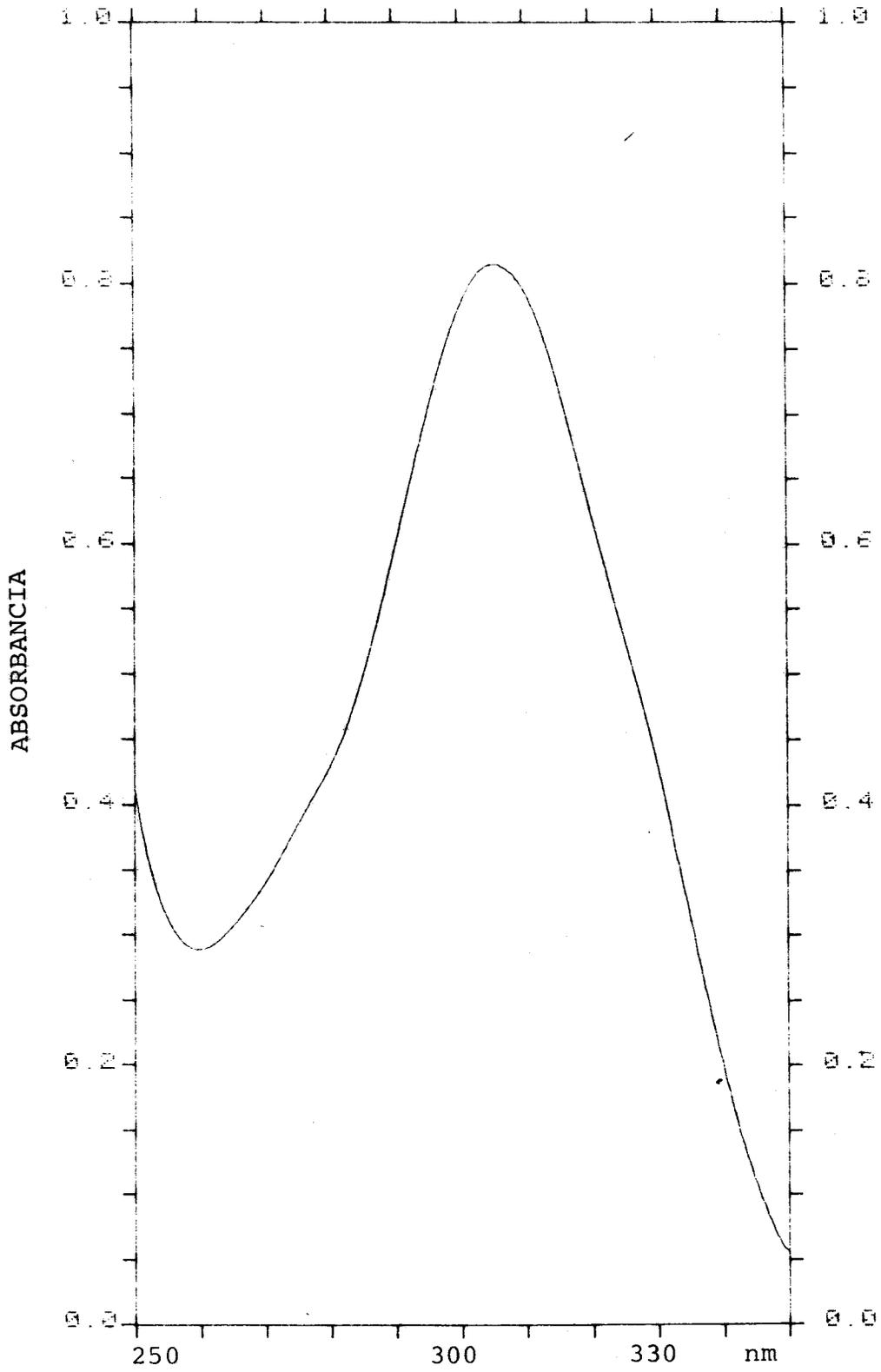


Figura 3.- Espectro UV de la Rescinamina en cloroformo.

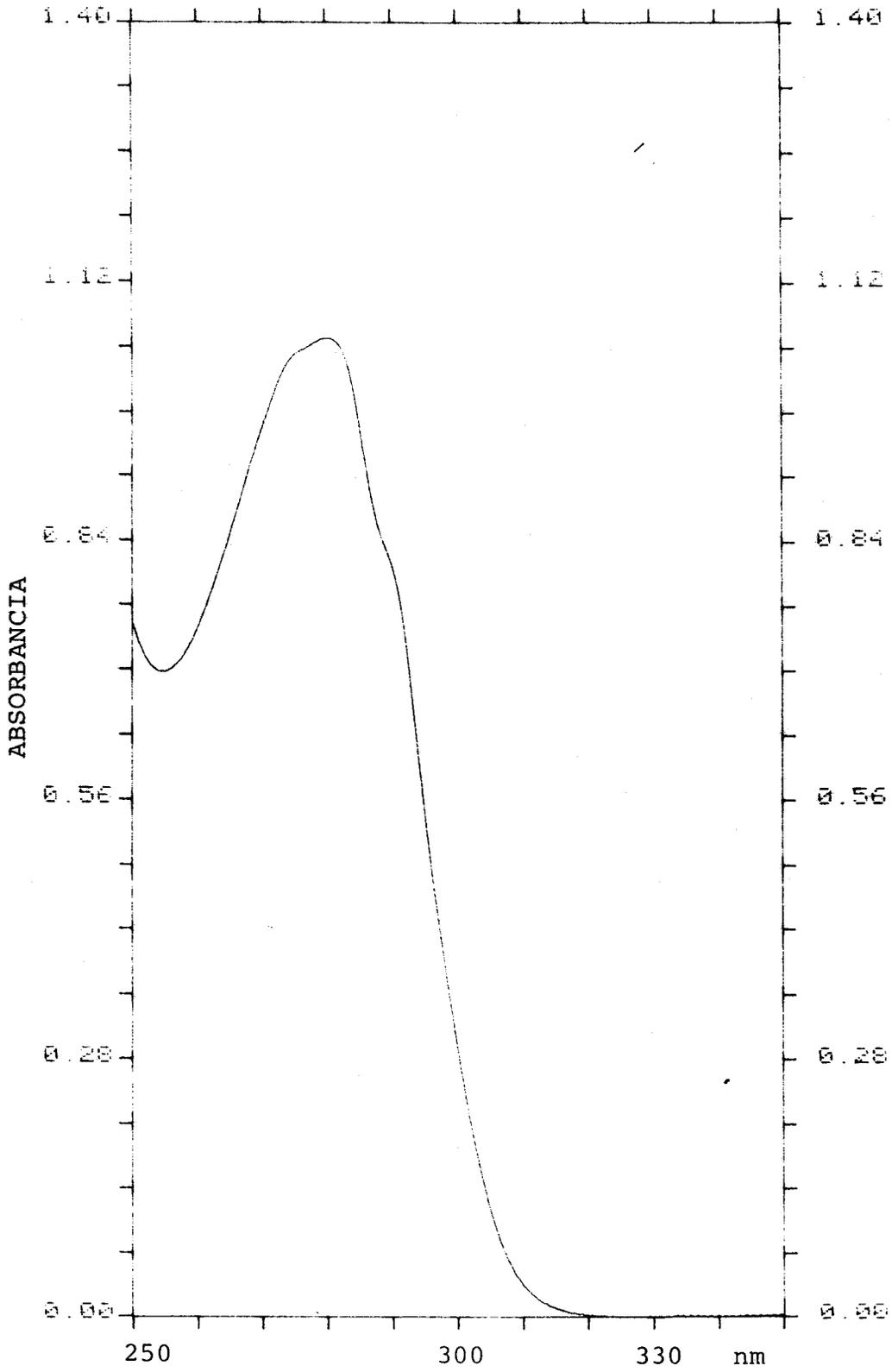


Figura 4.- Espectro UV de la Corinantina en Cloroformo.

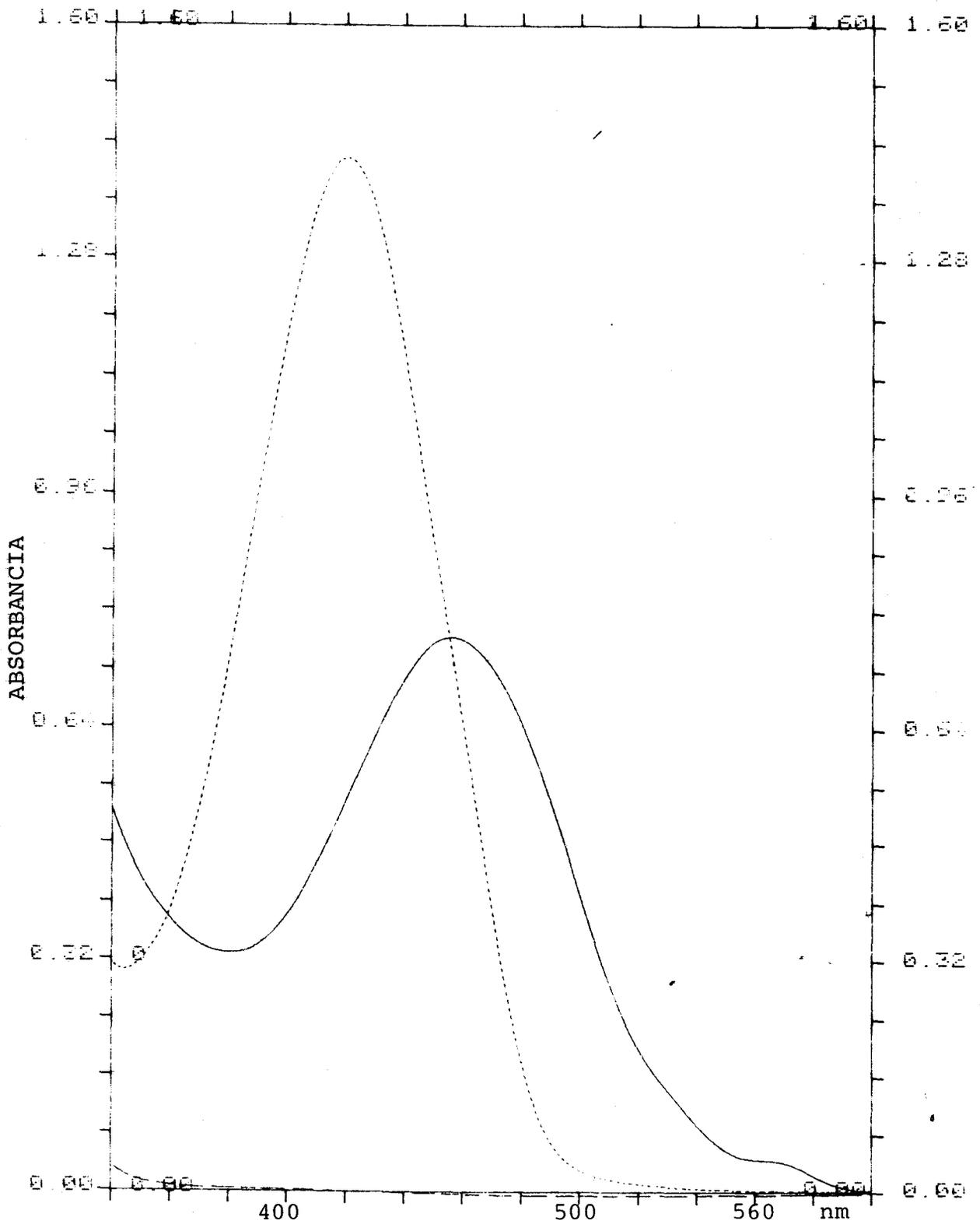


Figura 5.- Espectros UV-Vis: Reserpina [1×10^{-3} M] (---), o-Cloranil [5×10^{-4} M] (—) y Reserpina-o-Cloranil (...) en Cloroformo.

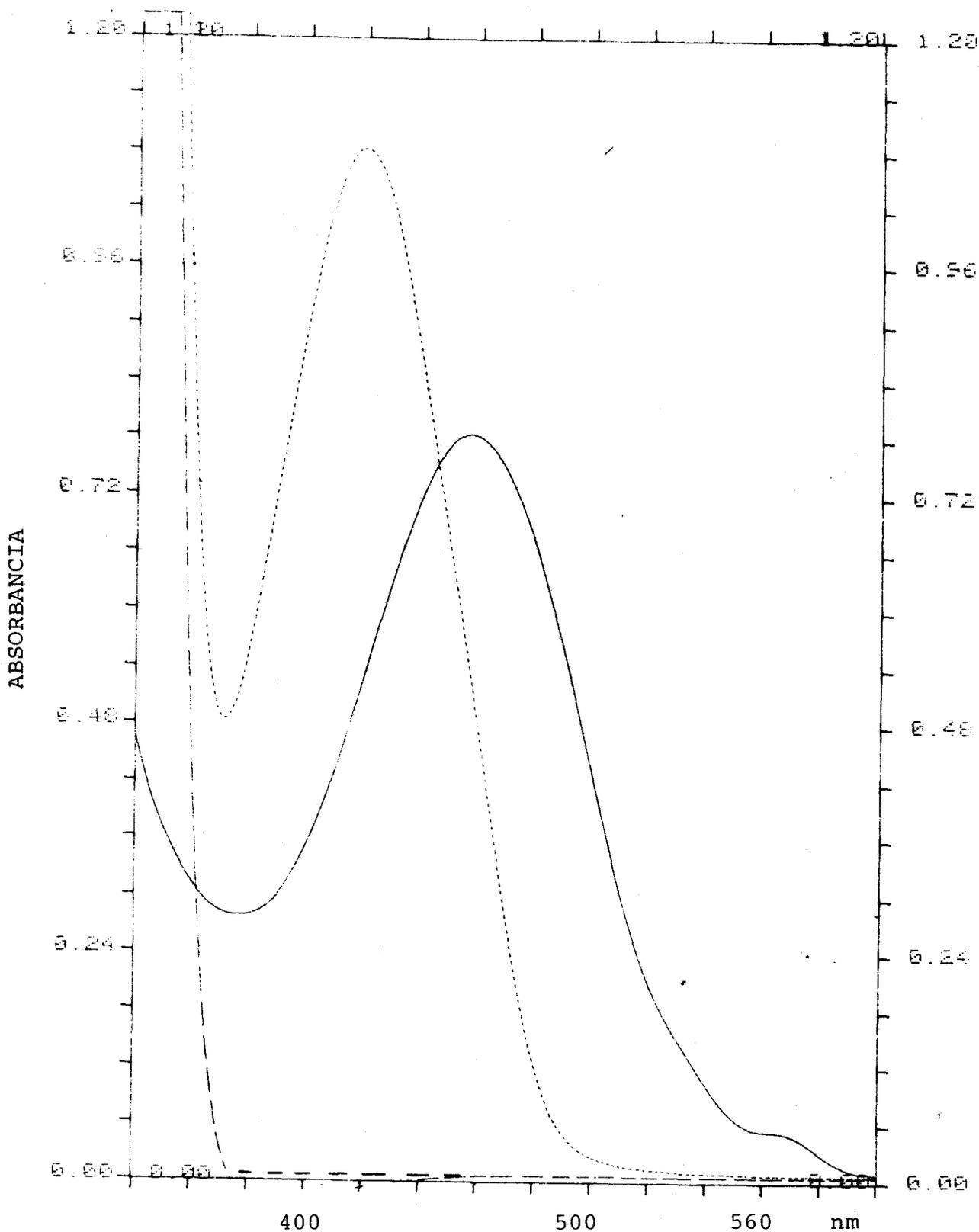


Figura 6.- Espectros UV-Vis: Rescinamina [1×10^{-3} M] (---), o-Chloranil [5×10^{-4} M] (—) y Rescinamina-o-Chloranil (...) en Cloroformo.

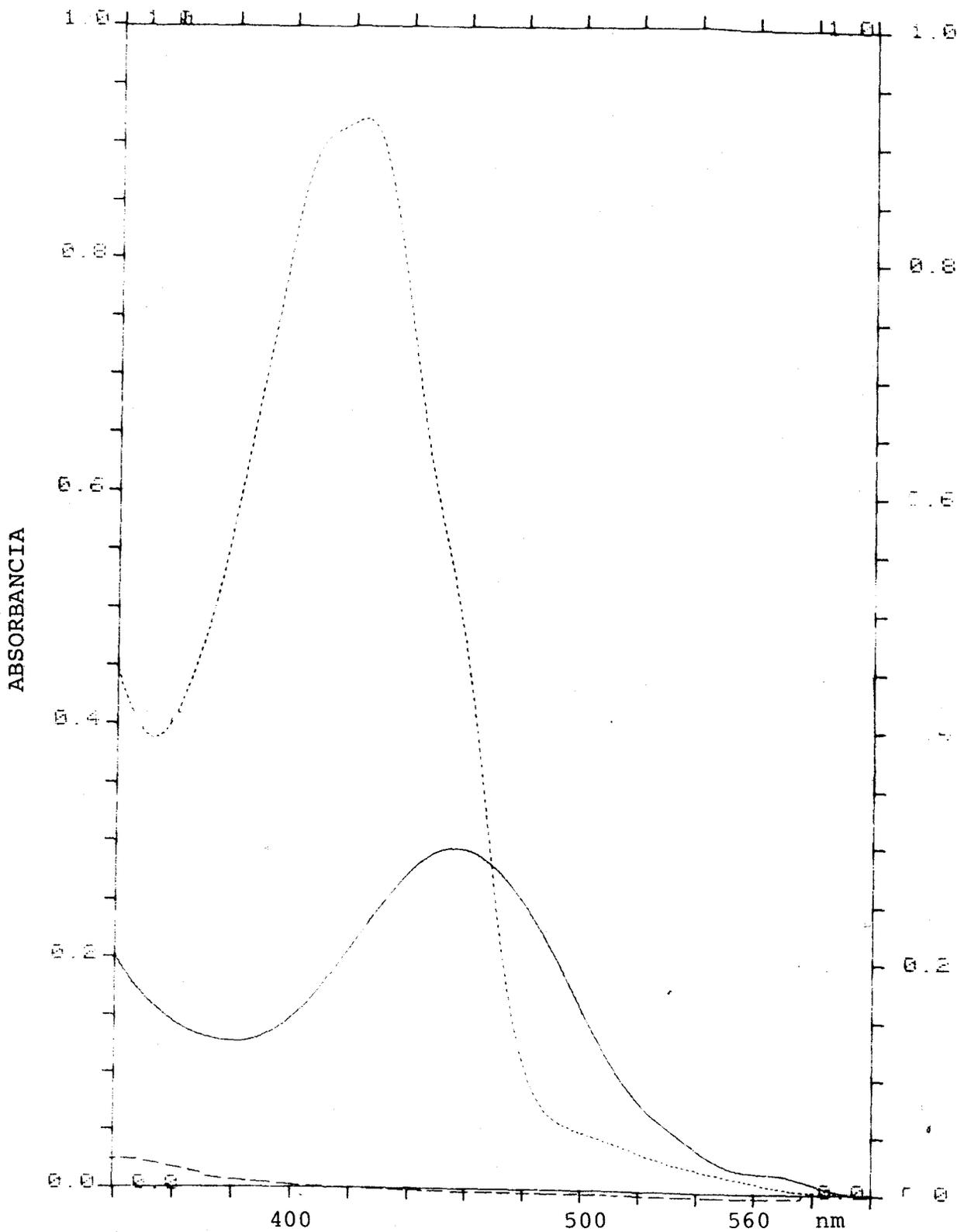


Figura 7.- Espectros UV-Vis: Corinantina [1×10^{-3} M] (---), o-Chloranil [2×10^{-4} M] (—) y Corinantina-o-Chloranil (...) en Cloroformo.

TABLA 1.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Reserpina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 5°C .

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.8	0.799	999	0.919	1149
1.0	0.820	820	0.936	936
1.2	0.834	695	0.950	792
1.4	0.842	601	0.958	684
2.0	0.868	434	0.985	493
2.2	0.877	398	0.996	453

pendiente = $-7.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
 ord. orig. = $7.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
 coef. corr. = 0.99

pendiente = $-7.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
 ord. orig. = $8.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$
 coef. corr. = 0.99

TABLA 2.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Reserpina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 10°C .

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.709	1182	0.800	1333
0.8	0.739	924	0.829	1036
1.0	0.773	773	0.864	864
1.2	0.800	667	0.894	745
1.8	0.828	460	0.924	513
2.0	0.831	415	0.927	464

pendiente = $-5.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$

ord. orig. = $5.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$

coef. corr. = 0.99

pendiente = $-6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$

ord. orig. = $6.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$

coef. corr. = 0.99

TABLA 3.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Reserpina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 15°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.659	1098	0.722	1203
0.8	0.694	868	0.763	954
1.0	0.722	722	0.795	795
1.2	0.749	624	0.828	690
1.4	0.765	546	0.846	605
1.6	0.779	487	0.860	537
1.8	0.791	439	0.873	485

pendiente = $-4.8 \times 10^3 M^{-1}$
ord. orig. = $4.3 \times 10^3 M^{-1}$
coef. corr. = 0.99

pendiente = $-4.6 \times 10^3 M^{-1}$
ord. orig. = $4.5 \times 10^3 M^{-1}$
coef. corr. = 0.99

TABLA 4.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Reserpina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 20°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.624	1040	0.672	1120
0.8	0.669	836	0.727	909
1.0	0.698	698	0.763	763
1.2	0.717	597	0.784	653
1.4	0.745	532	0.816	583
1.8	0.768	427	0.840	466
2.0	0.775	388	0.848	424
2.2	0.791	360	0.866	393

pendiente = $-4.0 \times 10^3 M^{-1}$

ord. orig. = $3.5 \times 10^3 M^{-1}$

coef. corr. = 0.99

pendiente = $-3.8 \times 10^3 M^{-1}$

ord. orig. = $3.7 \times 10^3 M^{-1}$

coef. corr. = 0.99

TABLA 5.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Reserpina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 25°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.595	992	0.639	1065
0.8	0.644	805	0.703	879
1.0	0.689	689	0.755	755
1.4	0.717	512	0.786	561
1.6	0.741	463	0.812	508
2.0	0.761	380	0.833	416
2.2	0.774	352	0.843	383

pendiente = $-3.6 \times 10^3 M^{-1}$
ord. orig. = $3.2 \times 10^3 M^{-1}$
coef. corr. = 0.99

pendiente = $-3.4 \times 10^3 M^{-1}$
ord. orig. = $3.3 \times 10^3 M^{-1}$
coef. corr. = 0.99

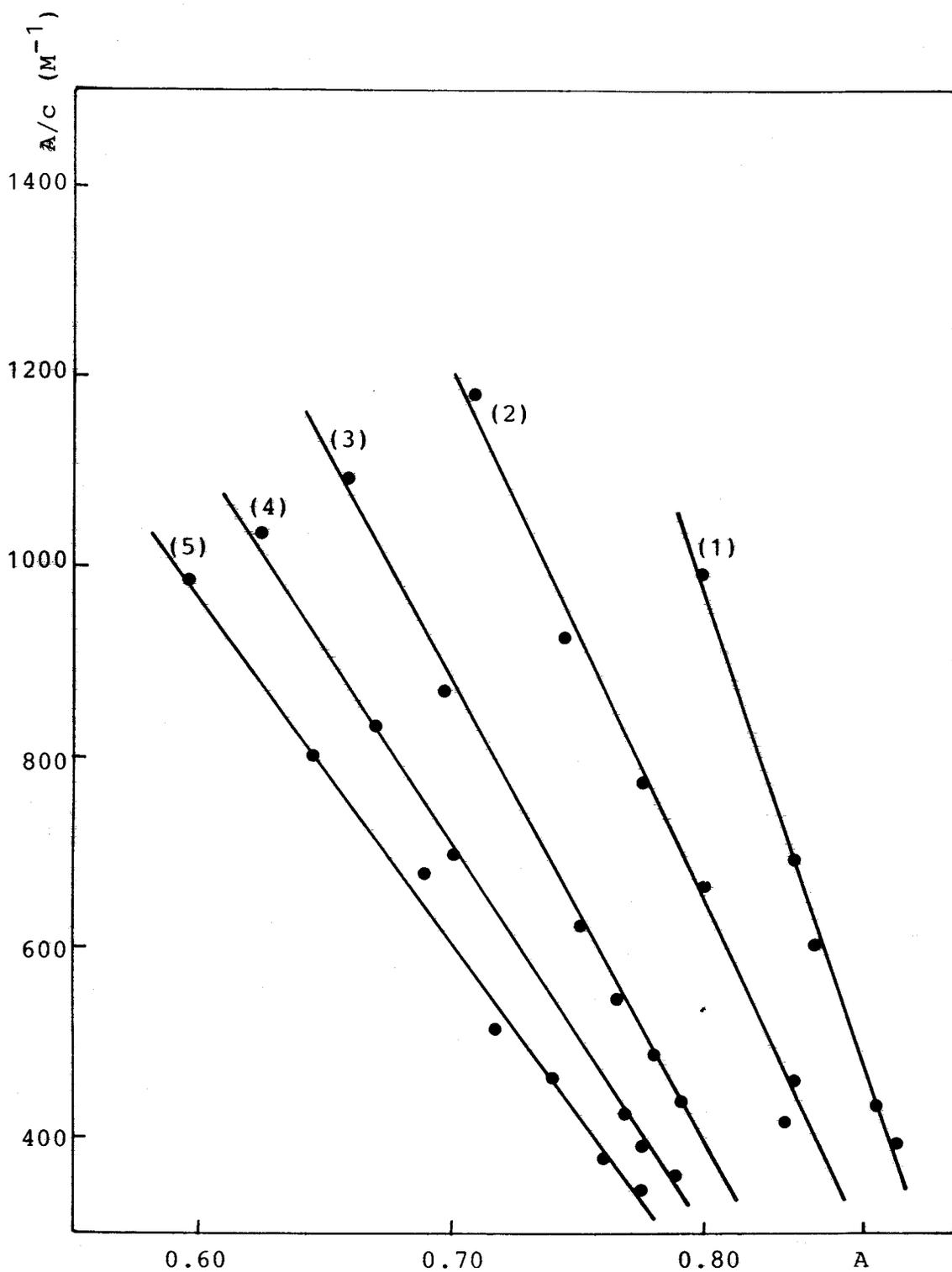


Figura 8.- Variación de A/c frente A para el complejo Reserpina-o-Chloranil ($\lambda=400 \text{ nm}$) a: (1) 5°C , (2) 10°C , (3) 15°C , (4) 20°C y (5) 25°C .

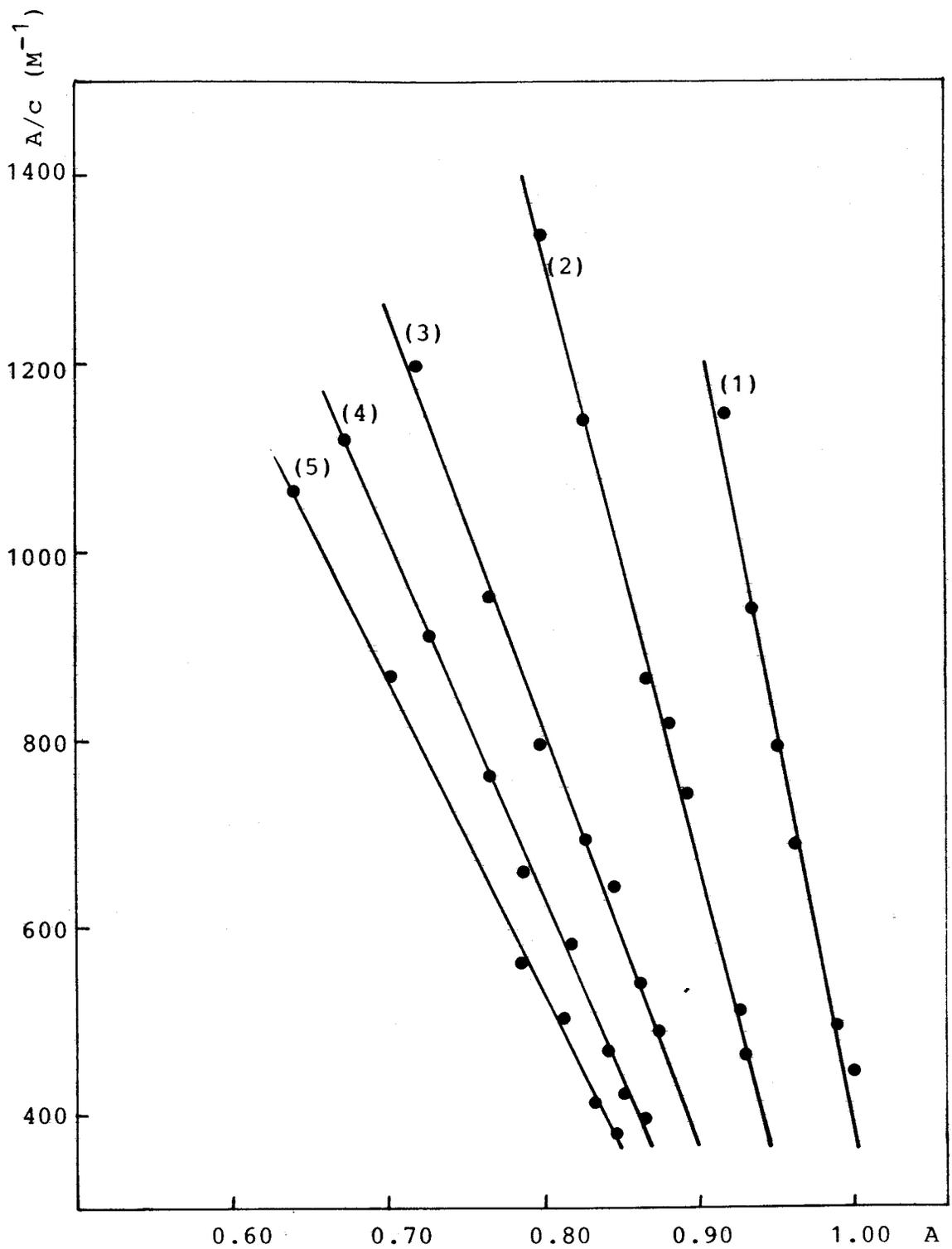


Figura 9.- Variación de A/c frente A para el complejo Reserpina-o-Chloranil ($\lambda=420$ nm) a: (1) 5°C, (2) 10°C, (3) 15°C, (4) 20°C y (5) 25°C.

TABLA 6.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Rescinamina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 10°C .

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.538	897	0.532	887
0.8	0.566	708	0.566	707
1.0	0.588	588	0.591	591
1.4	0.597	426	0.607	434
1.6	0.627	392	-----	---
2.0	-----	---	0.623	311
2.2	-----	---	0.642	292

pendiente = $-6,0 \times 10^3$
ord. orig. = 4.1×10^3
coef. corr. = 0.96

pendiente = -5.8×10^3
ord. orig. = 4.0×10^3
coef. corr. = 0.99

TABLA 7.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Rescinamina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 15°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.509	848	0.470	783
0.8	0.522	653	-----	---
1.0	-----	---	0.534	534
1.2	0.577	481	0.549	458
1.4	0.582	416	0.552	394
1.6	0.610	381	0.584	365
1.8	0.607	337	0.579	321
2.0	0.633	317	-----	---

pendiente = -4.0×10^3

ord. orig. = 2.8×10^3

coef. corr. = 0.96

pendiente = -4.0×10^3

ord. orig. = 2.7×10^3

coef. corr. = 0.99

TABLA 8.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Rescinamina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 20°C.

$c \times 10^3$ (mol/c)	400 nm		420 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.447	745	0.397	662
0.8	0.480	600	0.433	541
1.0	0.516	516	0.475	475
1.2	0.525	438	0.486	405
1.4	-----	---	0.497	355
1.6	0.568	355	-----	---
2.0	0.582	291	0.541	271

pendiente = -3.2×10^3
ord. orig. = 2.2×10^3
coef. corr. = 0.99

pendiente = -2.7×10^3
ord. orig. = 1.7×10^3
coef. corr. = 0.99

TABLA 9.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Rescinamina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-4} M a 25°C.

<u>cx10³(mol/l)</u>	400 nm		420 nm	
	<u>A</u>	<u>A/c (M⁻¹)</u>	<u>A</u>	<u>A/c (M⁻¹)</u>
0.8	0.448	560	0.410	513
1.0	0.481	481	0.439	439
1.2	0.496	413	0.452	377
1.4	0.518	370	0.477	341
1.8	0.539	299	0.499	277
2.0	0.558	279	0.519	260

pendiente = -2.6×10^3

ord. orig.= 1.7×10^3

coef.corr.= 0.99

pendiente = -2.4×10^3

ord. orig.= 1.5×10^3

coef.corr.= 0.99

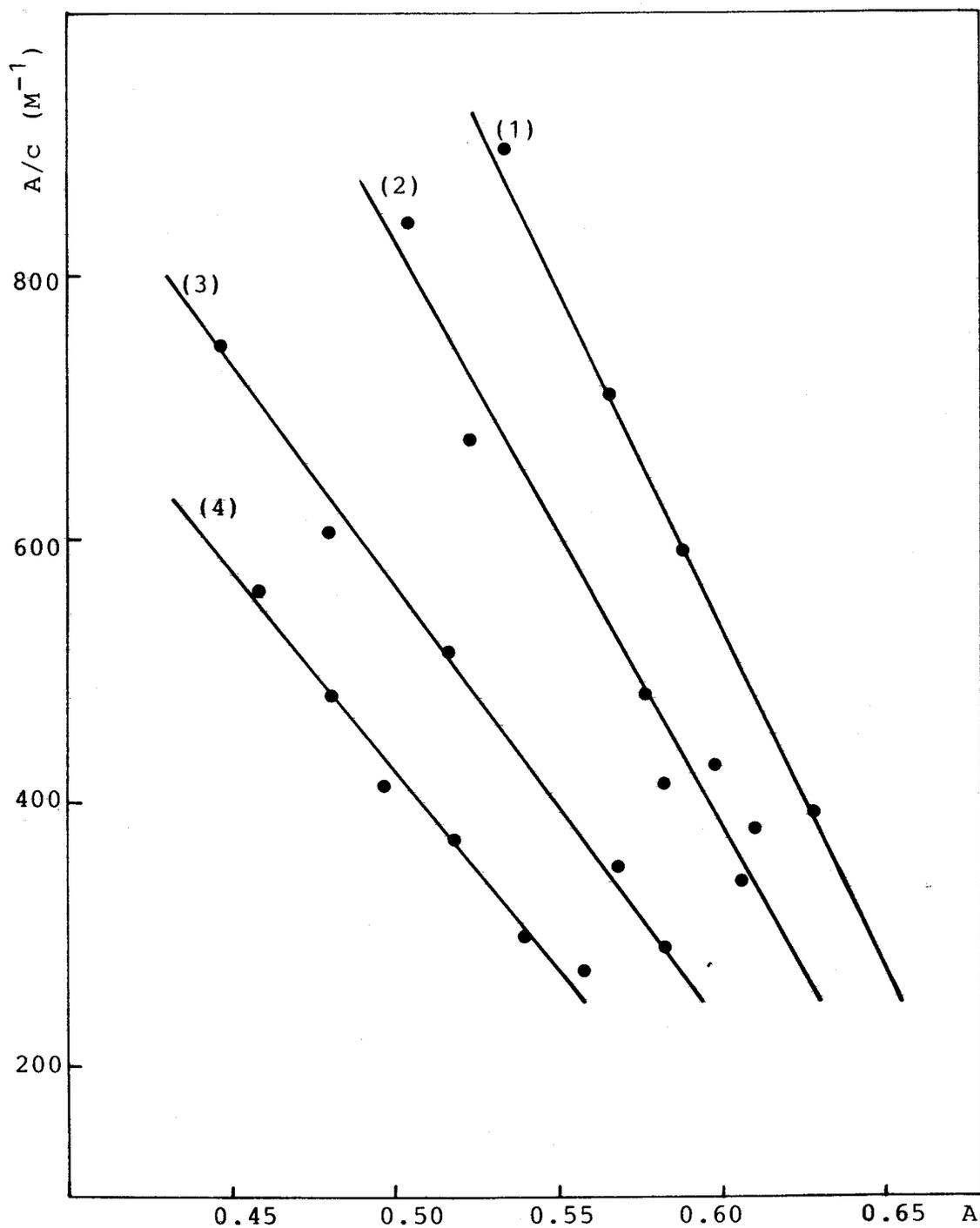


Figura 10.- Variación de A/c frente A para el complejo Rescinamina-*o*-Cloranil ($\lambda=400$ nm) a: (1) 10°C, (2) 15°C, (3) 20°C y (4) 25°C.

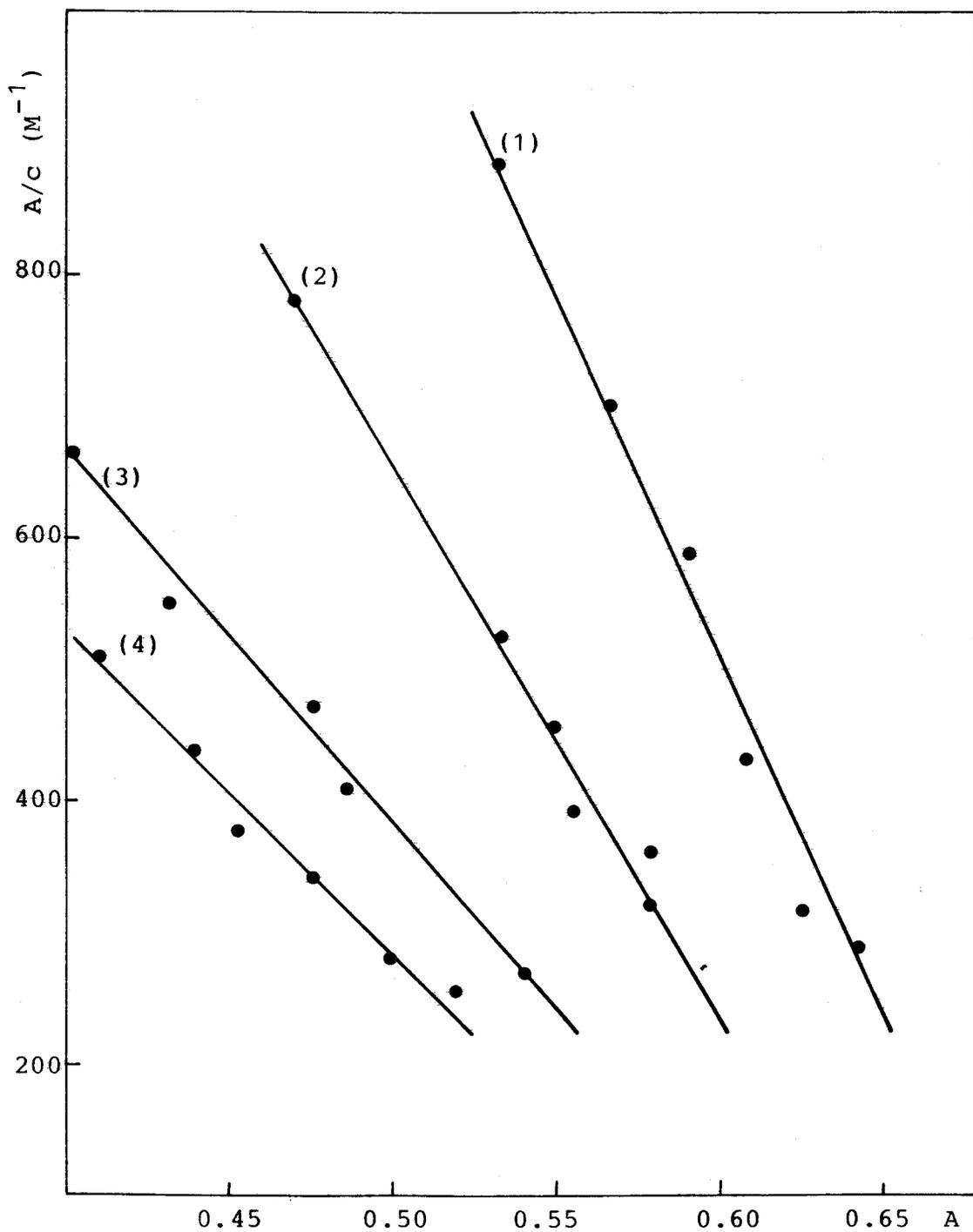


Figura 11.- Variación de A/c frente A para el complejo Rescinamina-o-Chloranil ($\lambda=420 \text{ nm}$) a: (1) 10°C , (2) 15°C , (3) 20°C y (4) 25°C .

TABLA 10.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Corinantina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-5} M a 6°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	425 nm		430 nm		440 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.6	0.406	676	0.397	662	0.326	543
0.8	0.436	545	0.426	532	0.347	434
1.0	0.452	452	0.441	441	0.361	361
1.4	0.485	346	0.473	338	0.385	275
1.6	0.494	309	0.481	301	0.393	245
2.2	0.521	237	0.508	231	0.414	188

pendiente = -3.8×10^3

ord. orig. = 2.2×10^3

coef. corr. = 0.99

pendiente = -3.9×10^3

ord. orig. = 2.2×10^3

coef. corr. = 0.99

pendiente = -4.0×10^3

ord. orig. = 1.8×10^3

coef. corr. = 0.99

TABLA 11.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Corinantina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^3 M a 10°C .

$c \times 10^3$ (mol/l)	430 nm		430 nm		440 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.8	0.384	480	0.373	466	0.302	378
1.0	0.410	410	0.399	399	0.324	324
1.2	0.430	358	0.418	348	0.339	283
1.6	0.445	278	0.433	271	0.352	220
1.8	0.456	253	0.444	247	0.359	199

pendiente = -3.2×10^3

ord. orig. = 1.7×10^3

coef. corr. = 0.99

pendiente = -3.2×10^3

ord. orig. = 1.7×10^3

coef. corr. = 0.99

pendiente = -3.2×10^3

ord. orig. = 1.4×10^3

coef. corr. = 0.99

TABLA 12.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Corinantina (c) y la concentración de o-Cloranil de 5×10^{-5} M a 15°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	425 nm		430 nm		440 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.8	0.370	463	0.358	447	0.289	361
1.0	0.391	391	0.379	379	0.305	305
1.2	0.396	330	0.383	319	0.309	258
1.4	0.420	300	0.407	291	0.328	234
1.6	0.438	274	0.423	264	0.342	214
1.8	0.440	244	0.426	236	0.344	191

pendiente = -2.8×10^3

ord. orig. = 1.5×10^3

coef. corr. = 0.97

pendiente = -2.8×10^3

ord. orig. = 1.4×10^3

coef. corr. = 0.97

pendiente = -2.7×10^3

ord. orig. = 1.1×10^3

coef. corr. = 0.97

TABLA 13.- Valores experimentales de A y A/c con la concentración de Corinantina (c) y concentración de o-Cloranil de 5×10^{-5} M a 20°C.

$c \times 10^3$ (mol/l)	425 nm		430 nm		440 nm	
	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})	A	A/c (M^{-1})
0.8	0.339	424	0.331	414	0.271	339
1.0	0.375	375	0.366	366	0.300	300
1.2	0.390	325	0.380	317	0.311	259
1.4	0.407	291	0.397	284	0.326	233
1.6	0.414	259	0.405	253	0.331	207

pendiente = -2.2×10^3
ord. orig. = 1.2×10^3
coef. corr. = 0.98

pendiente = -2.2×10^3
ord. orig. = 1.1×10^3
coef. corr. = 0.98

pendiente = -2.1×10^3
ord. orig. = 9.3×10^2
coef. corr. = 0.98

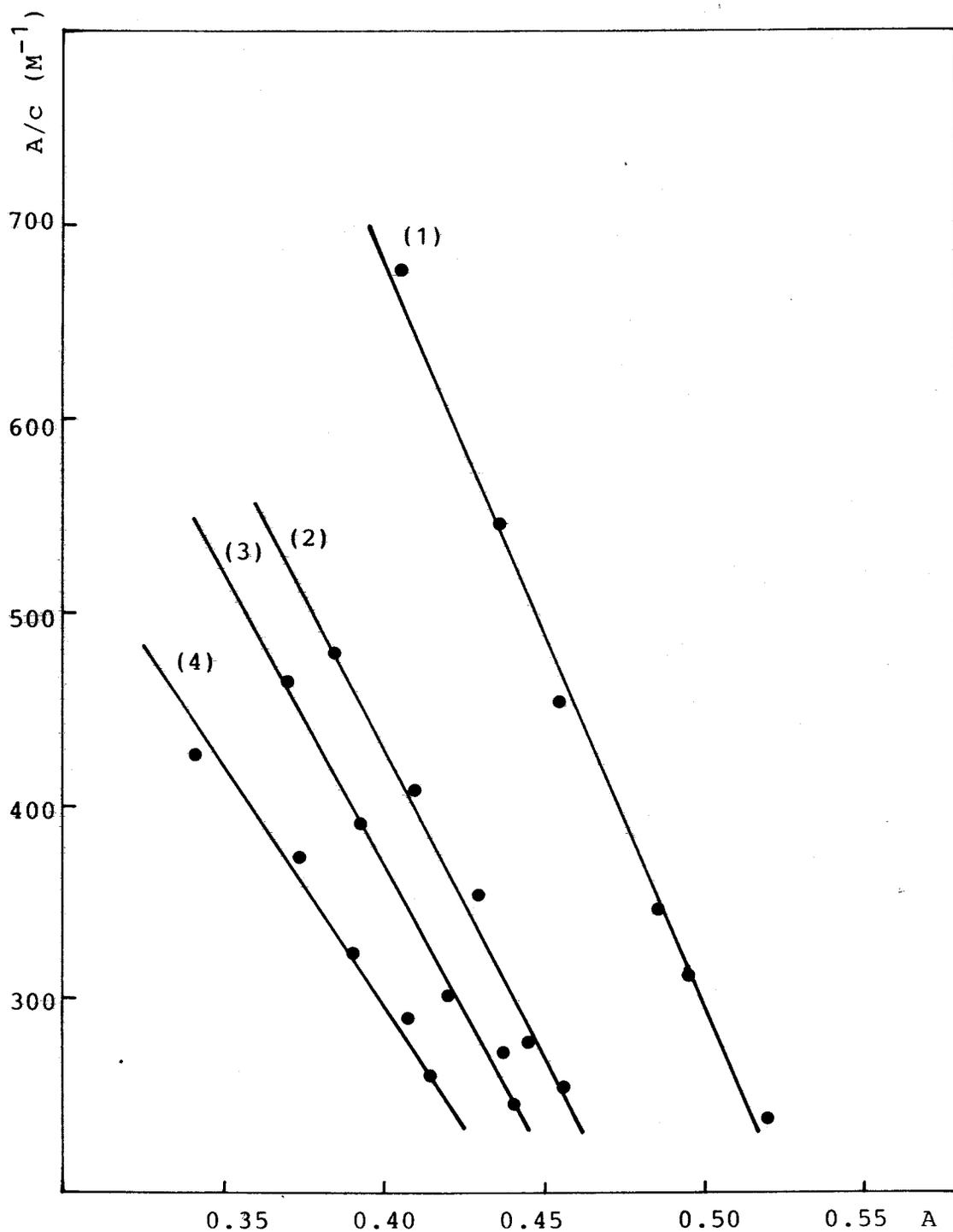


Figura 12.- Variación de A/c frente A para el complejo Corinantina-o-Chloranil ($\lambda=425$ nm) a: (1) 5°C, (2) 10°C, (3) 15°C y (4) 20°C.

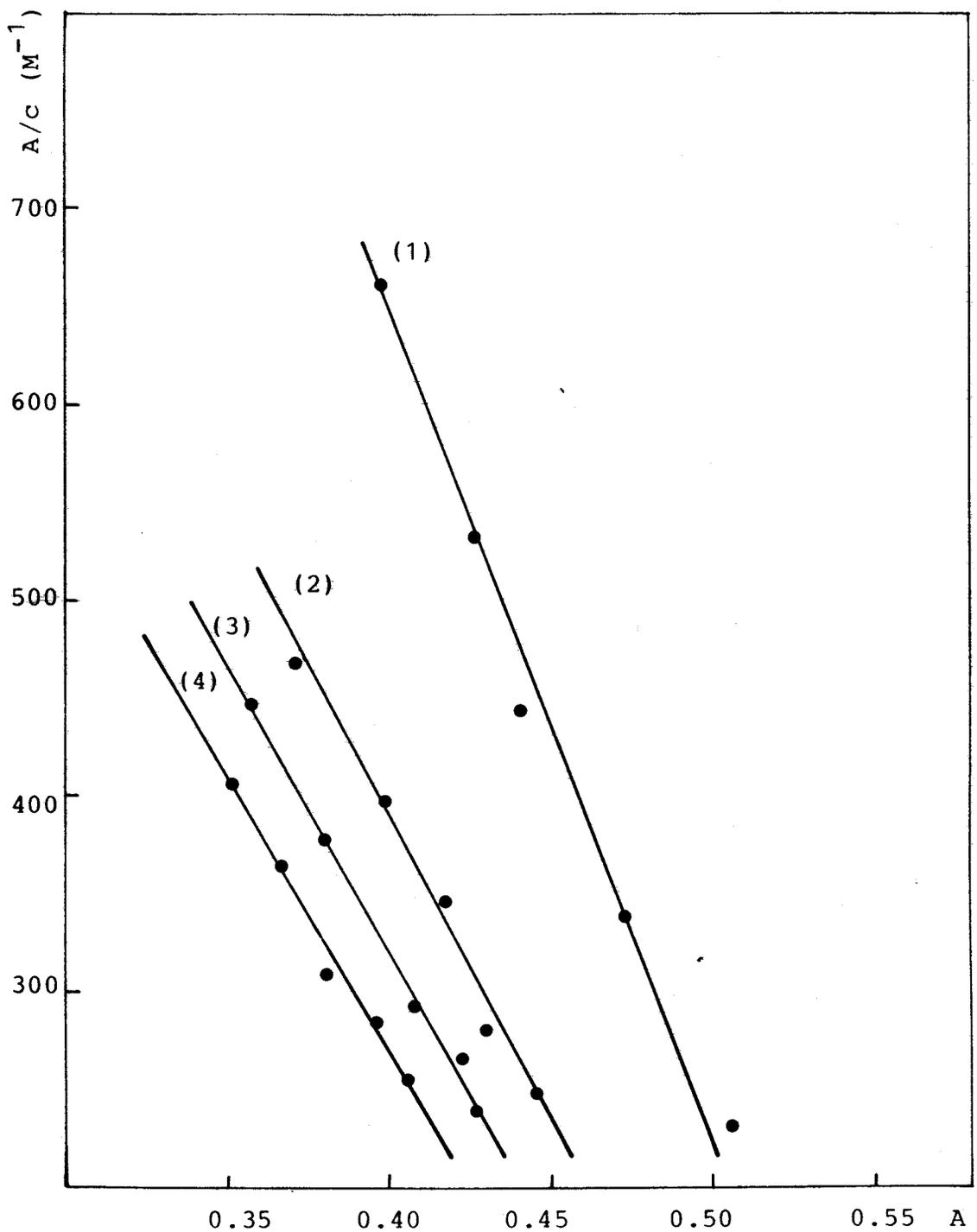


Figura 13.- Variación de A/c frente A para el complejo Corinantina-o-Chloranil ($\lambda=430$ nm) a: (1) 5°C, (2) 10°C, (3) 15°C y (4) 20°C.

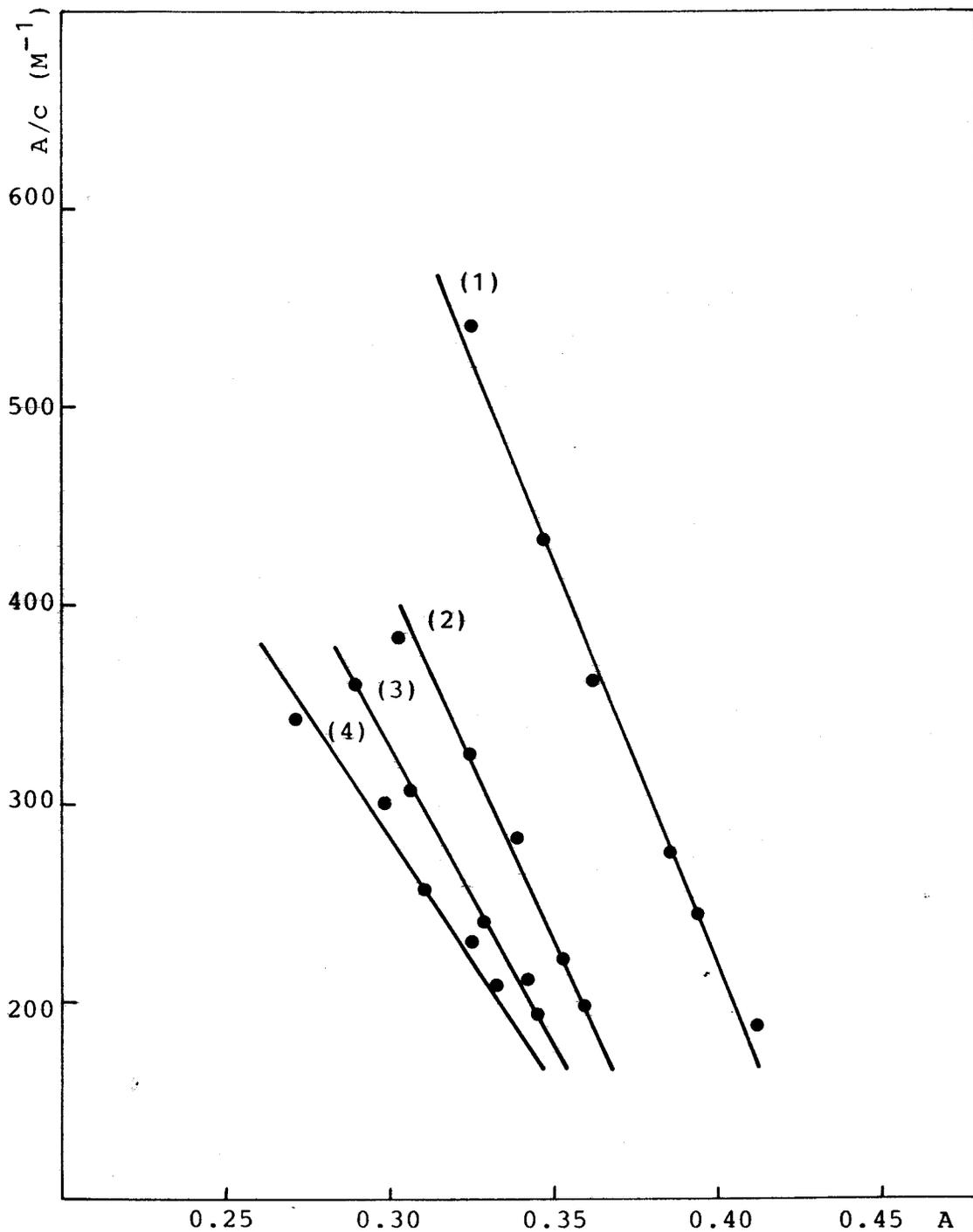


Figura 14.- Variación de A/c frente A para el complejo Corinantina-o-Chloranil ($\lambda=440$ nm) a: (1) 5°C , (2) 10°C , (3) 15°C y (4) 25°C .

TABLA 14.- Valores de las constantes de asociación de los complejos de transferencia de carga. ($K \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1}$).

	5°C	10°C	15°C	20°C	25°C
Reserpina-o-Cloranil.	7.81	6.08	4.72	3.90	3.52
Rescinamina-o-Cloranil.	----	5.95	4.01	2.98	2.49
	6°C	10°C	15°C	20°C	25°C
Corinantina-o-Cloranil.	3.94	3.20	2.76	2.16	----

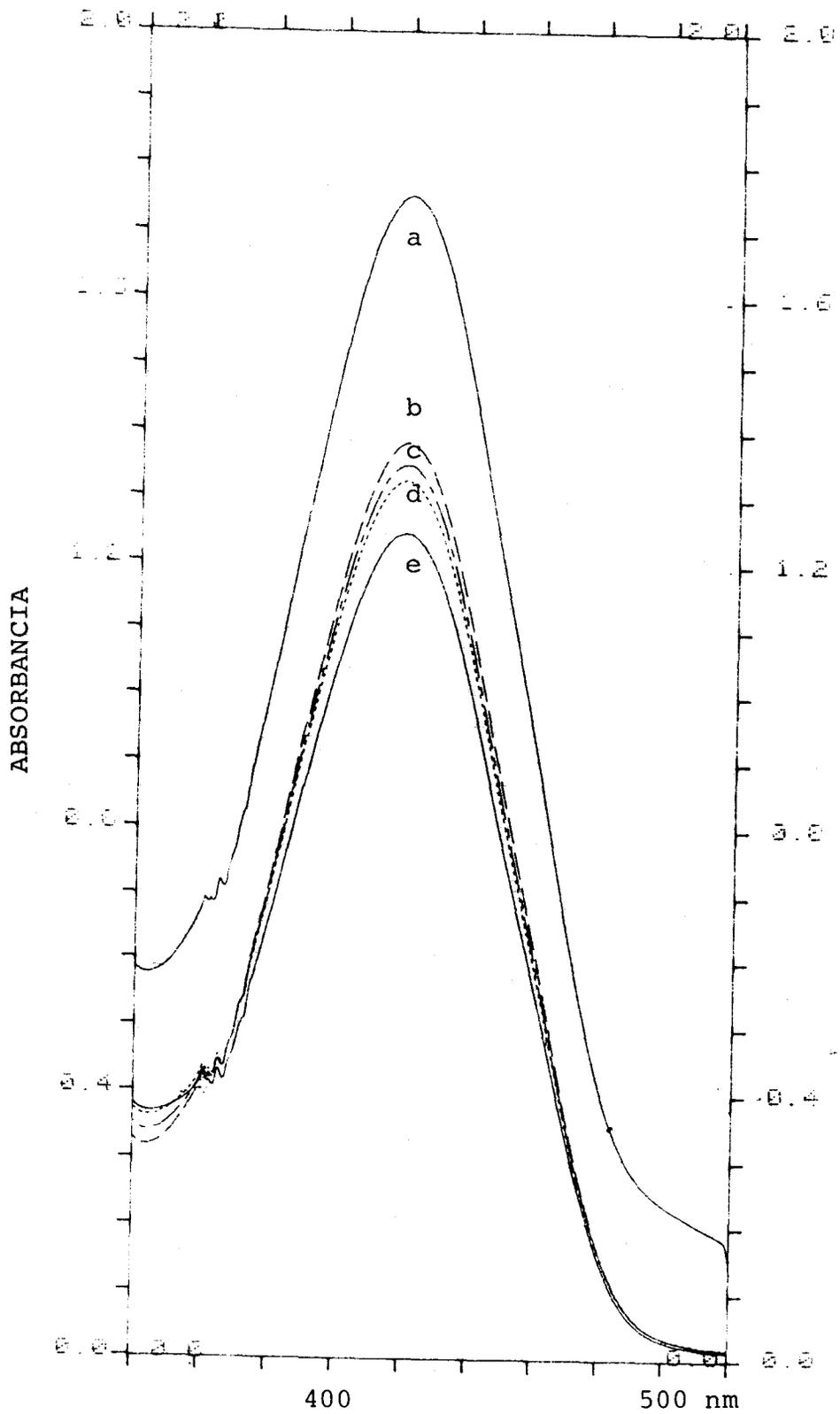


Figura 15.- Espectros Vis de Reserpina-o-Chloranil a: (a) 5°C, (b) 10°C, (c) 15°C, (d) 20°C y (e) 25°C.

TABLA 15.- Valores de absorptividad molar ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) del complejo Reserpina-o-Cloranil.

(nm)	5°C	10°C	15°C	20°C	25°C
400	1.85	1.74	1.80	1.79	1.79
420	2.10	2.08	1.90	1.89	1.85

TABLA 16.- Valores de absorptividad molar ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) del complejo Rescinamina-o-Cloranil.

(nm)	10°C	15°C	20°C	25°C
400	1.38	1.40	1.45	1.38
420	1.34	1.32	1.17	1.11

TABLA 17.- Valores de absorptividad molar ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) del complejo Corinantina-o-Cloranil.

(nm)	6°C	10°C	15°C	20°C
425	11.26	10.81	10.63	10.82
430	11.16	10.37	10.33	10.55
440	9.34	8.44	8.23	8.62

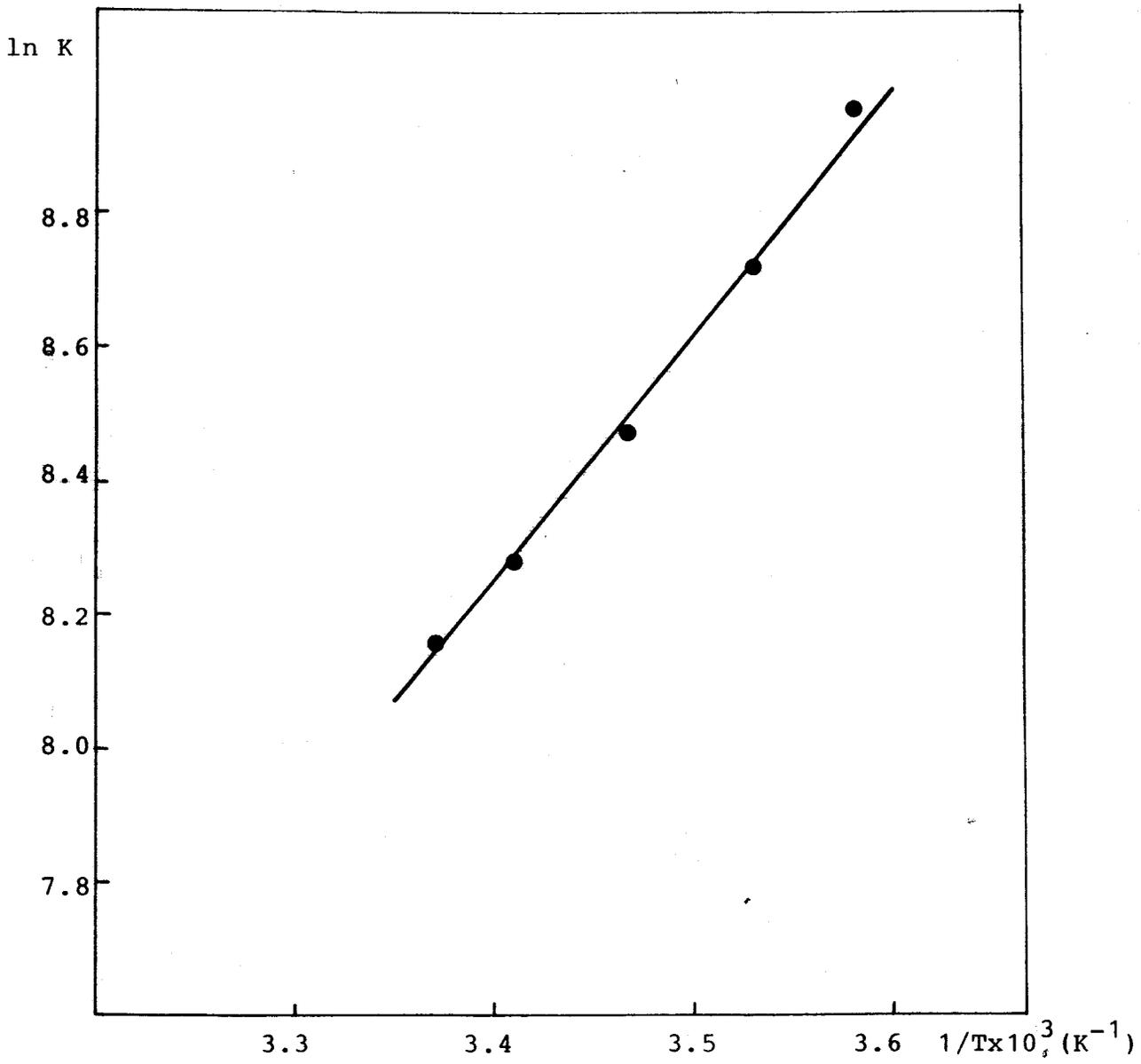


Figura 16.- Variación de $\ln K$ frente a $1/T$ para el complejo Reserpina-o-Chloranil.

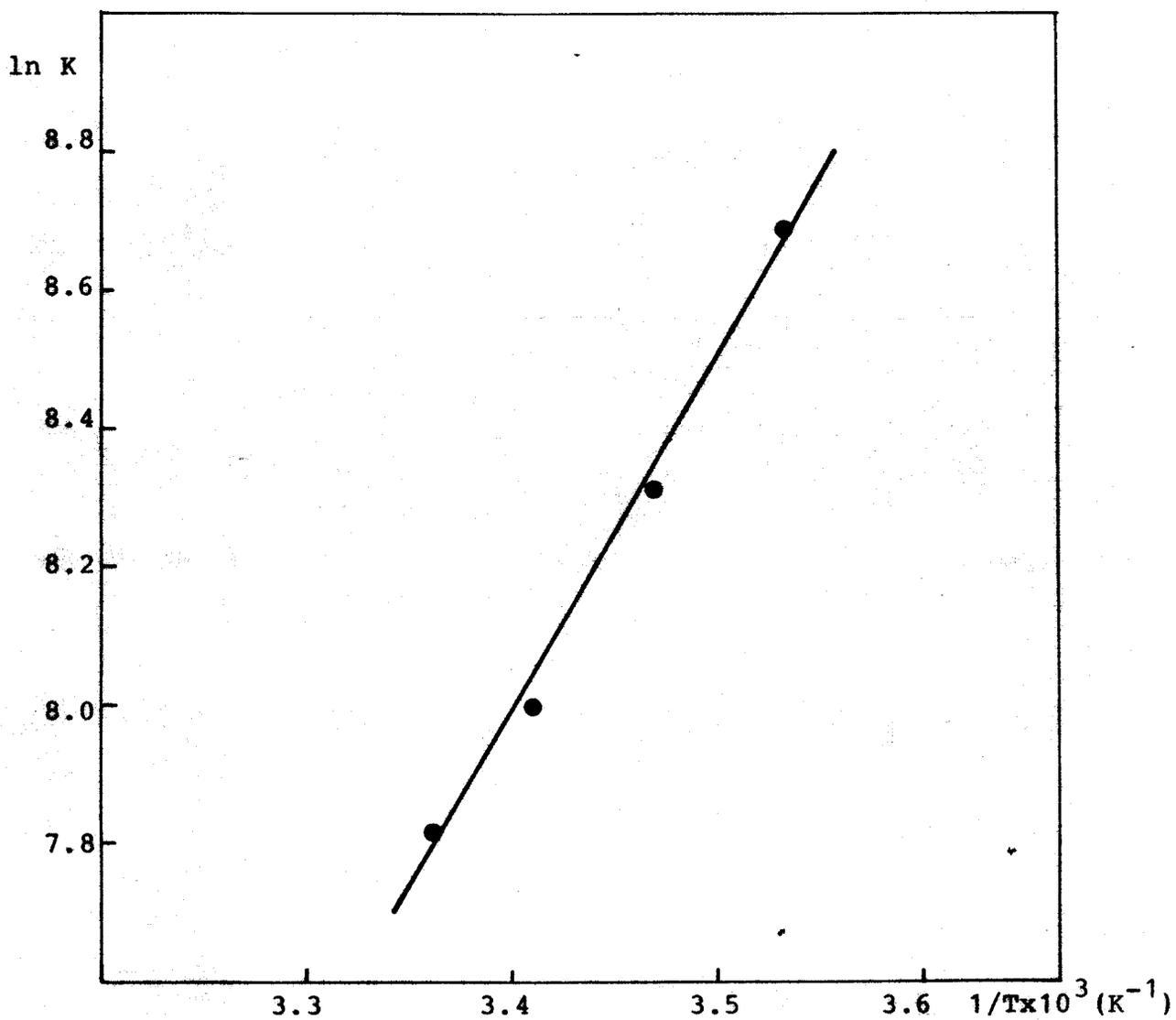


Figura 17.- Variación de ln K frente a 1/T para el complejo Rescinamina-o-Chloranil.

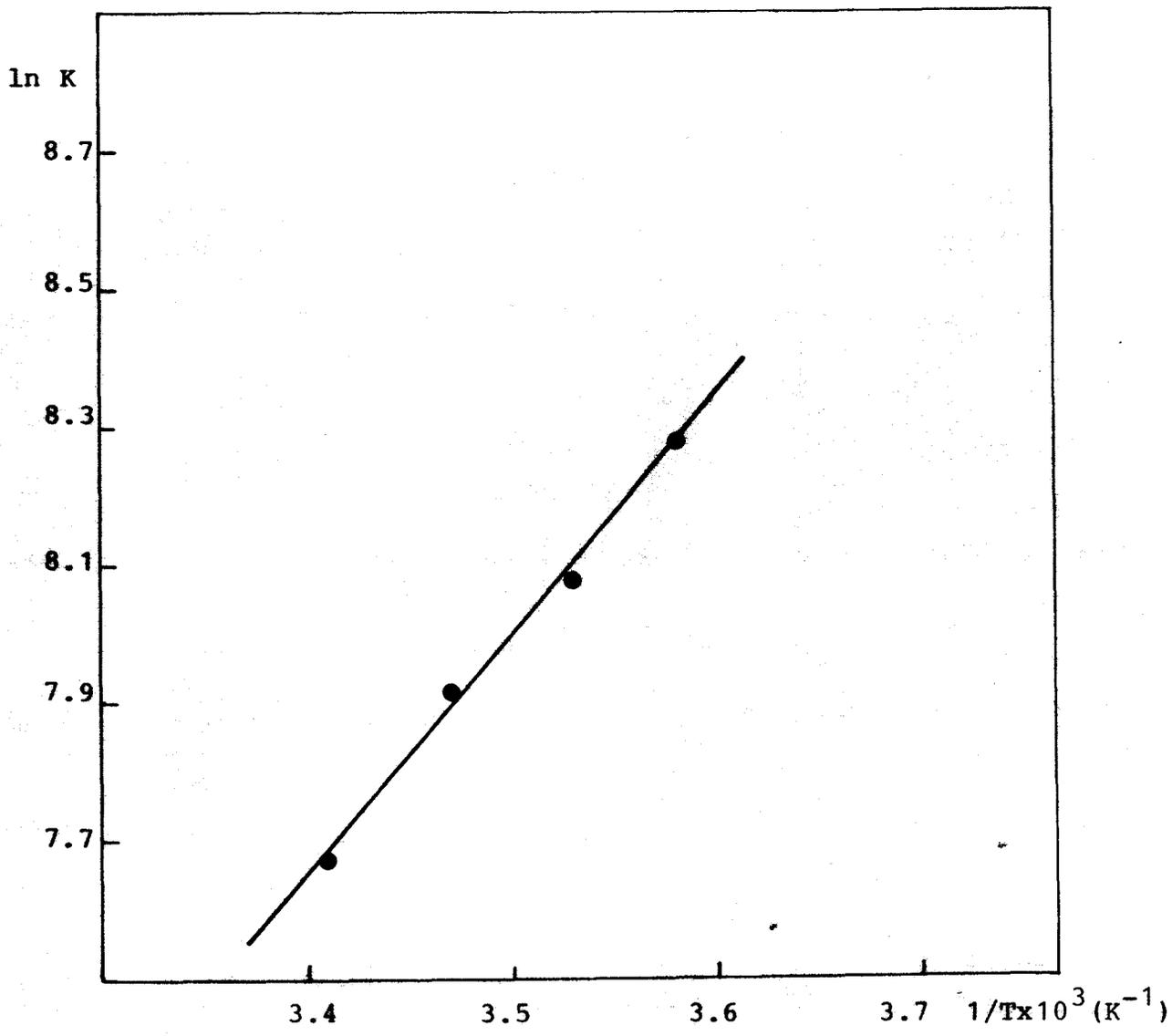


Figura 18.- Variación de $\ln K$ frente a $1/T$ para el complejo Corinantina-o-Chloranil.

TABLA 18.- Parámetros termodinámicos : ΔH° , ΔG° y ΔS° para el complejo Reserpina-
o-Cloranil.

	5°C	10°C	15°C	20°C	25°C
$\Delta G^\circ / \text{Kcal mol}^{-1}$	-4.87	-4.96	-5.04	-5.13	-5.22
$\Delta H^\circ / \text{Kcal mol}^{-1}$	-6.73	-6.73	-6.73	-6.73	-6.73
$\Delta S^\circ / \text{cal K}^{-1} \text{mol}^{-1}$	-6.69	-6.25	-5.87	-5.46	-5.07

TABLA 19.- Parámetros termodinámicos : ΔH° , ΔG° y ΔS° para el complejo Rescinamina-
o-Cloranil.

	10°C	15°C	20°C	25°C
$\Delta G^\circ/\text{Kcal mol}^{-1}$	-5.17	-5.26	-5.35	-5.44
$\Delta H^\circ/\text{Kcal mol}^{-1}$	-9.78	-9.78	-9.78	-9.78
$\Delta S^\circ/\text{cal K}^{-1}\text{mol}^{-1}$	-16.27	-15.68	-15.10	-14.55

TABLA 20.- Parámetros termodinámicos : ΔH° , ΔG° y ΔS° para el complejo Corinantina-
o-Cloranil.

	6°C	10°C	15°C	20°C
$\Delta G^\circ/\text{Kcal mol}^{-1}$	-4.89	-4.96	-5.04	-5.13
$\Delta H^\circ/\text{Kcal mol}^{-1}$	-6.73	-6.73	-6.73	-6.73
$\Delta S^\circ/\text{cal K}^{-1}\text{mol}^{-1}$	-6.58	-6.24	-5.86	-5.45

6.- DISCUSION.

6.1.- Formación de los complejos en disolución.

6.2.- Constantes de formación y coeficientes de absortividad molar de los complejos de transferencia de carga.

6.3.- Entalpías, energías libres y entropías de formación de los complejos de transferencia de carga.

6.1.- Formación de los complejos en disolución

La figura 1 muestra el espectro UV-Vis. de o-Clor_oranil en cloroformo que presenta un máximo a 455 nm.

Las figuras 2,3 y 4 muestran los espectros UV-Vis. de la reserpina, rescinamina y corinantina en el mismo disolvente, se observa que estos alcaloides no absorben prácticamente nada para longitudes de onda superiores a 310-350 nm. En cambio, es ostensible que en mezclas de alcaloides-o-Clor_oranil aparece una nueva banda cuyo máximo se sitúa en 420 nm para mezclas de reserpina o rescinamina con el o-Clor_oranil y

de 430 nm para el sistema corinantina -o-Cloranil, como se comprueba en las figuras 5-7 citadas.

La nueva banda que aparece en las mezclas de los alcaloides con el o-Cloranil, las atribuimos a la formación de complejos de transferencia de carga entre dichos alcaloides y el o-Cloranil, en los que el o-Cloranil actúa como aceptor de electrones y los alcaloides de la Rauwolfias como dadores.

Hay varias razones, que creemos que son definitorias y concluyentes en este sentido:

a) Podría pensarse que debido al carácter oxidante del o-Cloranil, su acción sobre estas sustancias originara los correspondientes derivados oxidados de los alcaloides. Sin embargo, durante bastante tiempo se ha estudiado en nuestro Departamento la cinética y mecanismo de la oxidación de estos alcaloides como se ha indicado en otro apartado de esta memoria (10-13) y las conclusiones son las siguientes:

La cinética de la oxidación responde al siguiente esquema general, en medios ácidos o neutros.

Alcaloide \longrightarrow Dehidroderivado \longrightarrow Tetrahydroderivado.

Siendo la segunda etapa mucho más lenta que la primera. Pero incluso la formación del dehidroderivado es relativamente lenta como indican los valores de las constantes cinéticas encontradas (12-13).

Sin embargo, en el caso que estamos discutiendo la formación de la nueva banda es instantánea, lo cual es característico de los complejos de transferencia de carga (18). Por otra parte, las características espectrofotométricas de los derivados oxidados son claramente diferentes a las aquí observadas. Así los dehidroderivados presentan una absorción a unos 380-390 nm, para la reserpina y rescinamina (10-12-13) y de unos 350 nm para la yohimbina (12), y lo mismo ocurre con la corinantina que es el isómero cis de la misma.

Los tetrahidroderivados presentan máximos de absorción a longitudes de onda aún más pequeñas. En cambio, la banda observada en el presente estudio está a unos 420-430 nm.

b) Otra prueba en favor de la formación de complejos de transferencia de carga se obtiene del efecto de la temperatura sobre las absorbancias. En las tablas 1-13 se observa como a igualdad de concentraciones y de longitudes de onda, las absorbancias disminuyen al aumentar la temperatura. Esta disminución de la absorbancia con la temperatura se observa claramente en la figura 15 que corresponde a mezclas reserpina-o-Cloranil. En cambio la intensidad de la absorción aumenta al aumentar la concentración del alcaloide (tablas 1-13). Esta disminución de la absorbancia con la temperatura indica que el proceso de formación de estas asociaciones es exotérmico ($\Delta H < 0$), como se comprueba en todos los casos (tablas 18-20), y en con

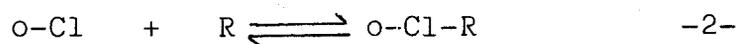
secuencia en una disminución de las constantes de formación al aumentar la temperatura. Todas estas características son típicas de los complejos de transferencia de carga, como han sido puestas de manifiesto por Mulliken (15, 16, 17, 49).

c) Se ha indicado ya en esta memoria el carácter de fuerte aceptor de electrones que presenta el Cloranil, tanto el o-Cloranil como el p-Cloranil(18) y se ha discutido también que los indoles presentan propiedades de dadores de electrones (25-27). Teniendo en cuenta que estos alcaloides son derivados del indol es razonable suponer que actuarán también como dadores. Por otra parte, los valores de los parámetros termodinámicos ΔG° , ΔH° , ΔS° (tablas 18-20), son típicos de complejos de transferencia de carga entre un π -dador y un π -aceptor (37-50).

6.2.- Constantes de formación y coeficientes de absortividad molar de los complejos de transferencia de carga.

Las constantes de asociación de los complejos del o-Cloranil con la reserpina, rescinamina y corinantina, se han determinado por el método de Foster-Hammick-Wardley (24) ya citado en un capítulo anterior de esta memoria. Este método toma la siguiente forma para nuestro caso:

Sea R el alcaloide (dador de electrones), y o-CL el o-Cloranil (aceptor de electrones). Admitiendo que el complejo es 1:1 el equilibrio sería:



Sean a y c las concentraciones iniciales de o-Cl y de R respectivamente, y x la concentración de complejo formado, admitiendo, como ya se ha discutido anteriormente, que en las condiciones experimentales las actividades del aceptor, dador y complejo son la unidad, la constante de asociación será:

$$K = \frac{x}{(a-x)(c-x)} \quad -3-$$

Si la concentración de alcaloide se mantiene siempre sensiblemente superior a la de o-Cloranil; es decir, si $c \gg a$, la ecuación anterior toma la forma:

$$K = \frac{x}{(a-x)c} \quad -4-$$

Si se miden las absorbancias A , a longitudes de onda en las que las absorptividades molares del aceptor y dador son despreciables; es decir, que dicha absorbancia se debe sólo al complejo, se tiene, para células de 1 cm de espesor:

$$A = \epsilon x \quad -5-$$

donde ϵ es la absorptividad molar del complejo. Entonces la constante de equilibrio toma la forma:

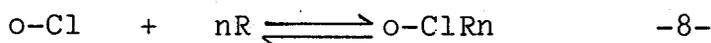
$$K = \frac{A}{(a\epsilon - A)c} \quad -6-$$

o bien:

$$\frac{A}{c} = Ka\epsilon - KA \quad -7-$$

Operando con mezclas de concentración constante de o-Cloranil, a, y a concentraciones variables del alcaloide, c, siempre sensiblemente superiores a las de "a" y representando $\frac{A}{c}$ frente a A se obtendrán líneas rectas si el complejo formado es 1:1. De la pendiente de la recta se obtiene la constante de formación y de la ordenada en el origen la absorptividad molar del complejo.

Este mismo método se puede generalizar para los casos en los que la estequiometría del complejo sean distintas a la supuesta 1:1. Así, suponiendo que el equilibrio en disolución viene dado por:



La constante de asociación toma la forma:

$$K = \frac{x}{(a-x)(c-x)^n} \quad -9-$$

y bajo los mismos supuestos de operación anteriormente indicados, se llega inmediatamente a la expresión:

$$\frac{A}{c^n} = Ka\epsilon - KA \quad -10-$$

En cuyo caso una representación de $\frac{A}{c^n}$ frente a A daría una recta de la que se determinan, de la manera indicada, la constante de disociación y la absortividad molar del complejo.

En los complejos de reserpina y rescinamina, para la determinación de las constantes de asociación, se operó con una concentración constante de o-Cloranil $a=5.10^{-4}$ M, y las concentraciones variables de alcaloides, c, oscilaron entre $0.6.10^{-3}$ M a 2.10^{-3} M, operando con 5 o más concentraciones. Se observa que, incluso para las disoluciones más diluidas, es siempre la concentración de alcaloide notablemente superior a la del aceptor.

En el sistema corinantina-o-Cloranil, la concentración de o-Cloranil se mantuvo siempre igual a 5.10^{-5} M y la del alcaloide se variaron en el rango anteriormente citado. En este caso, la relación de alcaloide a o-Cloranil es aún muy superior al caso anterior.

Las longitudes de onda de operación elegidas en los tres casos, corresponden al máximo o a las proximidades del máximo, de la banda de transferencia, con objeto de que absorción corresponda fundamentalmente al complejo. A estas longitudes de onda, los alcaloides no absorben prácticamente nada. Sin embargo, el o-Cloranil presenta una pequeña absorción. Obsérvese, que esta absorción es pequeña por dos razones, en primer lugar porque la longitud de onda no corresponde al máximo

de o-Cloranil y además, porque en las diferentes disoluciones objeto de la experimentación la concentración del o-Cloranil es muy pequeña, como se ha indicado. Precisamente por estas razones en las mezclas corinantina-o-Cloranil es despreciable. En cambio, tienen alguna importancia para los otros dos sistemas. En estos casos se hizo necesario efectuar las correspondientes correcciones (37-18). A las absorbancias medidas se les restó la absorbancia de una disolución de o-Cloranil en cloroformo, con la misma concentración que la que tenían las mezclas de operación.

Las tablas 1-13 contienen los resultados experimentales y en las figuras 8-14 se presentan las representaciones de A/c frente a A para las longitudes de onda seleccionadas y a las diferentes temperaturas de operación. Se observa en todos los casos una aceptable linealidad similar a las encontradas en este tipo de estudios (37-51). Esto demuestra que se trata de un complejo 1:1, las representaciones de A/c^2 o de A/c^3 frente a la absorbancia, A , dan lugar a gráficas que se apartan ostensiblemente de la linealidad.

Las pendientes de las rectas obtenidas permiten obtener las constantes de asociación que se recopilan en la tabla 14. Los valores que se indican en dicha tabla, son los valores medios correspondientes a dos o a las tres, según los casos, longitudes de onda de operación.

Las absorptividades molares se evalúan a partir de las ordenadas en el origen de las rectas citadas, una vez conocidas las constantes de asociación y la concentración constante "a", del o-Cloranil. Los resultados para las distintas longitudes de onda y las diferentes temperaturas figuran en las tablas 15-17.

6.3.- Entalpías, energías libres y entropías de formación de los complejos de transferencia de carga.

Los cambios de entalpías estandard se han calculado haciendo uso de la ecuación de Van't Hoff:

$$\frac{d \ln K}{d T} = \frac{\Delta H^{\circ}}{R T^2} \quad -11-$$

Suponiendo, como es habitual, que en el intervalo de temperaturas de operación ΔH° es constante, la integración de la ecuación anterior nos da inmediatamente:

$$\ln K = -\frac{\Delta H^{\circ}}{R T} + \text{cte} \quad -12-$$

por lo que representando $\ln K$ frente a $1/T$ de la pendiente de la recta obtenida, se obtiene el cambio de entalpía.

Las figuras 16-18 presentan estas representaciones y los valores de ΔH° se recopilan en las tablas 18-20.

Los cambios de energía libre estandard, ΔG° , se

calculan a partir de la conocida relación termodinámica:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad -13-$$

y los correspondientes cambios de entropía, ΔS° , a partir de:

$$\Delta S^\circ = \frac{\Delta H^\circ - \Delta G^\circ}{T} \quad -14-$$

Los valores de ΔG° y de ΔS° a cada temperatura figuran también en las tablas 18-20.

Finalmente, queremos hacer unas consideraciones finales y provisionales sobre la banda electrónica y sobre los valores de las constantes de asociación de estos complejos de transferencia de carga en relación con la estructura de los alcaloides de la Rauwolfias estudiados. Hay que decir, en primer lugar, que con este trabajo se ha iniciado un estudio que se piensa ampliar considerablemente al estudio de otros derivados indólicos tales como alcaloides de la familia de la Harmala, a otros alcaloides de la Rauwolfias etc., así como estudiar el efecto del disolvente en función de la polaridad del mismo y estudiar la interacción con otros aceptores de electrones. Precisamente por estas razones, sólo se pretende indicar de forma provisional estas breves consideraciones.

Se observa que la longitud de onda del máximo

de las bandas de los tres complejos es casi igual en los tres casos. Para los complejos de la reserpina y rescinamina es exactamente igual, para la corinantina se observa un pequeño desplazamiento. Este hecho indica claramente que es el núcleo indólico, el responsable de la interacción con el o-Cloranil, y que los sustituyentes no afectan significativamente las energías de los estados fundamental y excitado del complejo, solamente el grupo metoxi, que esta en la misma posición en la reserpina y rescinamina, mientras que la corinantina carecen de él, influye ligeramente en estas energías. La influencia de este grupo metoxi es más ostensible, en cambio, en los valores de las constantes de asociación encontradas. Los complejos de reserpina y rescinamina presentan valores muy proximos entre si, al menos a las temperaturas más bajas, y sensiblemente superiores a los de la corinantina. Esta conducta se puede atribuir a que el grupo metoxi, por su caracter de repeler a los electrones, refuerza el carácter dador de la reserpina y rescinamina respecto a la corinantina, que como se ha indicado carece de él. En apoyo de esta hipótesis está el hecho observado por nosotros experimentalmente (12) de que la reserpina se oxida más facilmente que la yohimbina (isómero óptico de la corinantina). Asimismo , hemos efectuado cálculos teóricos sobre la influencia de la posición del grupo metoxi, en modelos simplificados que confirman este hecho (12).

7.- CONCLUSIONES.

1.-- Se han obtenido por primera vez los complejos de transferencia de carga de la reserpina, rescinamina y corinantina con el o-Cloranil, en disolución de cloroformo. Los tres alcaloides de la Rauwolfias actúan como dadores π de electrones y el o-Cloranil como aceptor π . Se ha identificado la banda electrónica de los citados complejos en el UV-Vis.

2.-- Se han determinado las constantes de asociación de los complejos de transferencia de carga : Reserpina-o-Cloranil, Rescinamina-o-Cloranil y Corinantina-o-Cloranil a las temperaturas de 5°C, 10°C, 15°C, 20°C y 25°C, encontrándose en

todos los casos que ha medida que disminuye la temperatura aumenta la citada constante de asociación.

3.- Se han calculado, asimismo, las absorptividades molares para estos complejos a diferentes longitudes de onda y temperaturas, observandose que disminuyen a medida que aumenta la temperatura.

4.- Se han evaluado para estos complejos de transferencia de carga, los siguientes parámetros termodinámicos ΔG° , ΔH° y ΔS° . Tanto el ΔG° como ΔS° permanecen prácticamente constante con la temperatura.

5.- Se discute la posición de la nueva banda electrónica de los complejos de transferencia de carga en base a que el principal responsable de dicha banda es la interacción del núcleo indólico con el o- Cloranil y que los sustituyentes no afectan significativamente las energías de los estados fundamental y excitado del complejo.

6.- Los complejos de transferencia de carga de la reserpina y rescinamina presentan valores de las constantes de asociación parecidas entre sí y superiores a la constante de la corinantina, probablemente debido a la influencia del grupo metoxi en el anillo indólico que poseen los dos primeros en la misma posición y que está ausente en la corinantina.

8.- BIBLIOGRAFIA.

- (1) R.E. Woodson, H.W. Younken, E. Schlitter y J.A.Scheider, "Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology". Litte Brow, Boston (1957).
- (2) M. Beljanski y M.S. Beljanski, *Expl.Cell Biol.*, 50, 79(1982).
- (3) M. Beljanski y M.S. Beljanski, *IRCS Med. Sci.*, 12, 587(1984)
- (4) J. Hidalgo, P.P.Tejada, M.A. Muñoz, A. Maestre y M.Sánchez, *Pharm. Acta Helv.* 61, 89(1986).
- (5) J. Hidalgo, D. González-Arjona, E. Roldán y M. Sánchez, *Journal Molecular Structure*, 143, 501(1986).
- (6) J.Hidalgo, M. Balón, A. Suárez y M. Sánchez. *J. Photochem.* 32, 351(1986).

- (7) M. Balón, M.A. Muñoz, J. Hidalgo y M. Sánchez, J. Pharm. Biomedical Analysis.
- (8) M. Balón, M.A. Muñoz, J. Hidalgo, M.C. Carmona y M. Sánchez, J. Photochem. (en prensa).
- (9) M. Rueda, E. Roldán, D. González-Arjona y M. Sánchez, J. Electroanal. Chem. (en prensa).
- (10) M. Balón, M.A. Muñoz, M.C. Carmona y M. Sánchez, J. Chem. Soc Perkin Trans. II, 1683(1985).
- (11) M. Balón, M.A. Muñoz, M.C. Carmona y M. Sánchez, An. Real. Acad. Farm., 51, 713(1985).
- (12) M.C. Carmona, M. Balón, D. González-Arjona, J. Maraver y M. Sánchez, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 409(1986).
- (13) M. Sánchez, T. Diaz, M.C. Carmona, M. Balón y J. Hidalgo, Oxidation Communications (Aceptado).
- (14) A. Queraltó, J. Hidalgo, M. Sánchez, Il Farmaco (Ed. Pr.) (en prensa).
- (15) R.S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc, 74, 811(1952).
- (16) R.S. Mulliken, J. Phys. Chem., Ithaca, 56, 1801(1952).
- (17) R.S. Mulliken, J. Chim. Phys., 61, 20(1964).
- (18) R. Foster, "Organic Charge-Transfer Complexes". Academic Press, New York and London (1969).
- (19) A. Szent-Györgyi, "Introduction to a submolecular Biology", Academic Press, New York and London (1960).
- (20) A. Szent-Györgyi, I. Isenberg y J. McLaughlin, Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A., 47, 1089(1961).

- (21) R. Foster y P. Hanson, *Tetrahedron*, 21, 255(1965).
- (22) H.A. Benesi y J.H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2703 (1949).
- (23) R.L. Scott, *Red. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.*, 75, 787(1956).
- (24) R. Foster, D. Ll. Hammick y A.A. Wardley, *J. Chem. Soc.* 3817(1953).
- (25) A. Szent-Györgyi y I. Isenberg, *Proc. Natn. Acad. Sci., U.S.A.*, 46, 1334(1960).
- (26) B. Smaller, I. Isenberg y S.L. Baird, Jr., *Nature, Lond*, 191, 168(1961).
- (27) B. Pullman y A. Pullman, "Les théories électroniques de la chimie organique". Masson, Paris(1952).
- (28) V. Massey y G. Palmer, *J. Biol. Chem.*, 237, 2347(1962).
- (29) T. Sakurai y H. Hosoya, *Biochim. Biophys. Acta*, 112, 459(1966).
- (30) I. Isenberg y A. Szent. Györgyi, *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* 45, 1229(1959).
- (31) G. Cilento y P. Giusti, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 380(1959).
- (32) S.G.A. Alivisatos, F. Ungar, A. Jibril y J.A. Mourkides, *Biochim. Biophys. Acta* 51, 361(1961).
- (33) G. Cilento y P. Tedeschi, *J. Biol. Chem.*, 236, 907(1961).
- (34) A. Fulton y L.E. Lyons, *Aust. J. Chem.*, 20, 2267(1967)
- (35) S. Shifrin, *Biochim. Biophys. Acta* 81, 205(1964).
- (36) S. Shifrin, *Biochim. Biophys. Acta* 96, 173(1965).
- (37) R. Foster y Hanson, *Trans. Faraday Soc.* 60, 2189(1964).
- (38) R. Foster y C.A. Fyfe, *J. Chem. Soc. (B)*, 926(1966).

- (39) P. Green y J.P. Malrieu, Proc. Natn.Acad.Sci. U.S.A. 54, 659(1965).
- (40) K. Fukui, T.Yonezawa, C.Nagata y H.Shingu, J. Chem.Phys.22, 1433(1954).
- (41) R.Fukui,T.Yonezawa y C.Nagata, J. Chem. Phys. 26,831(1957).
- (42) A.W. Hanson, Acta Crystallogr. 17,559(1964).
- (43) H.Z. Sable y J.E. Biaglow, Proc.natn. Acad. Sci. U.S.A.,54, 808(1965).
- (44) J.E. Wilson, Biochemistry, Wash. 5, 1351(1966).
- (45) A. Cipiane, S. Santine y G. Sarelli, J. Chem. Soc., Faraday Trans I,1979, 497(1975).
- (46) D.S. Johnston, Phochemistry and Photobiology, 35, 127(1982).
- (47) S.P. Agarwald y M.A.H. Elsayed, Analyst, 106,1157(1981).
- (48) J.P. Palmans, M. Van der Auweraer, A.M. Swinnen y F.C.De Schryver, J. Am. Chem. Soc.,106, 7721(1964).
- (49) R.S. Mulliken y W.B. Person, "Molecular complexes", Wiley-Interscience, New York, (1964).
- (50) Briegleb, " Electronen-Donator-Acceptor complexe",Springer-Verlag. Berlin(1984).
- (51) J. Buxerand, A.C. Absil y C. Raby, J.Pharm. Sci, 73,1687 (1984).