

Nueva posibilidad para la obtención de 7-[2-(etilsulfonyl)-etilo]-1,3-dimetilxantina y de 1-[2-(etilsulfonyl)-etilo]-3,7-dimetilxantina e investigación del proceso

New possibility for obtaining of 7-[2-(ethylsulfonyl)-ethyl]-1,3-dimethylxanthine and 1-[2-(ethylsulfonyl)-ethyl]-3,7-dimethylxanthine and kinetics assessment of the reaction

PEIKOV, P. y ZLATKOV, AL.

Department of Pharmaceutical Chemistry. Faculty of Pharmacy. 2 Dunav Street. 1000 Sofia. Bulgaria.

RESUMEN

En el trabajo se describe una nueva posibilidad para la obtención de 7-[2-(etilsulfonyl)etil]-1,3-dimetilxantina y de 1-[2-(etilsulfonyl)etil]-3,7-dimetil-xantina, derivados con efecto biológico potencial.

Se estudia la influencia de las correlaciones molares entre los reactivos, el medio de reacción y el catalizador ácido sobre el desarrollo del proceso con miras a obtener productos con rendimiento y pureza óptimos. Se determina el tiempo óptimo de reacción y se argumenta la dependencia que existe entre el rendimiento y el tiempo de reacción.

Palabras clave: 1,3-dimetilxantina. 3,7-dimetilxantina. Catalizador ácido. Cinética.

ABSTRACT

A new possibility of obtaining of 7-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-1,3-dimethylxanthine and 1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-3,7-dimethylxanthine - derivatives with potential biologic activity is presented.

With aim to obtain the title compounds in optimal yield and purity, the influence of the molar ratio of the reactants, reaction medium and role of acid catalyst on the progress of the reaction was investigated. The optimal reaction time was determined and the dependence of yield and reaction time was established.

Key words: 1,3-dimethylxanthine. 3,7-dimethylxanthine. Acid catalyst. Kinetics.

Recibido: 12-4-1995.

Aceptado: 6-6-1995.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:2; 215-221]

INTRODUCCIÓN

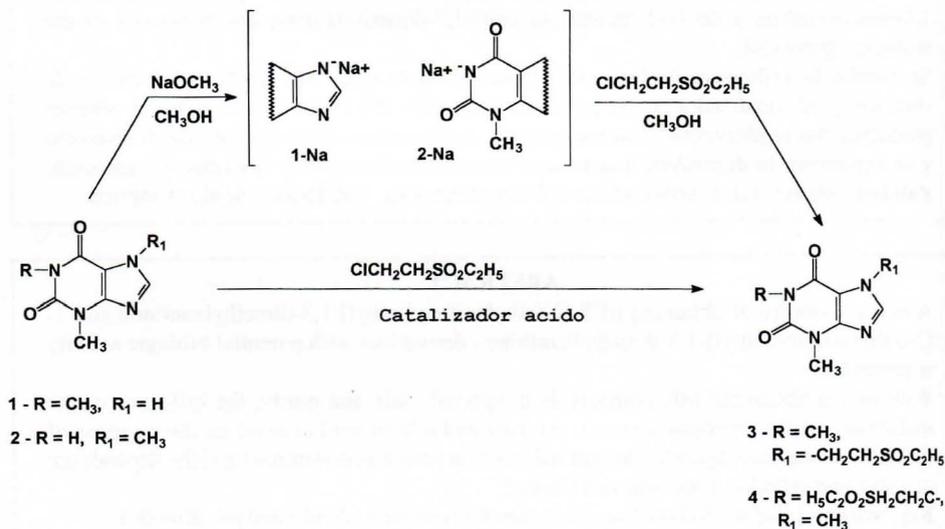
Las metilxantinas y sus derivados poseen un efecto broncodilatador. Dentro de ese grupo de medicamentos el que mayor aplicación tiene en la práctica terapéutica es la aminofilina (aminophylline): sal de la teofilina con la etilendiamina (1), que sin embargo tiene ciertos efectos colaterales como son las reacciones alérgicas y la cardiotoxicidad (2).

Los compuestos 7-[2-(etilsulfonil)etil]-1,3-dimetilxantina y 1-[2-(etilsulfonil)etil]-3,7-dimetilxantina, son menos tóxicos que las metilxantinas —teofilina, teobromina y cafeína— y su análisis farmacológico muestra la necesidad de ampliar los experimentos biológicos y de insistir en la búsqueda de un efecto broncodilatador *in vivo* e *in vitro* (3).

En el presente trabajo presentamos una nueva ruta para la obtención de derivados de la teofilina (1) y la teobromina (2) con potencial efecto broncodilatador.

MÉTODOS Y RESULTADOS

El 7-[2-(etilsulfonil)etil]-1,3-dimetilxantina 3 y el 1-[2-(etilsulfonil)etil]-3,7-dimetilxantina 4 se han obtenido según el siguiente esquema:



Esquema 1

La primera ruta sintética que se muestra en el esquema se describe en un trabajo anterior [3]. La segunda ruta a diferencia con la primera consta de etapa menos, y emplea catalizadores ácidos (HOAC o Al Cl₃). La reacción puede

transcurrir en un medio polar tanto prótico como aprótico. En el curso de investigaciones sobre el desarrollo de la reacción se llevaron a cabo experimentos variando las proporciones molares entre los reactivos 1 (2) y el 2-cloroetilulfonietano (1:2, 1:1 y 2:1 respectivamente) en los distintos medios de reacción. No se llegó a constatar una diferencia estadísticamente perceptible entre los rendimientos de los productos finales, por lo cual optamos por una proporción molar entre los reactivos de 1:1, pues nos pareció la más beneficiosa desde el punto de vista económico. En las condiciones de esta proporción molar entre los reactivos se llevaron a cabo las investigaciones tendentes a establecer la influencia del medio de reacción y del catalizador ácido sobre el desarrollo del proceso. La cinética de ambos procesos fue sometida a un análisis densimétrico (Figs. 1 y 2) con tal de establecer el tiempo de reacción y el rendimiento óptimos. Los valores del rendimiento son la media aritmética de tres mediciones por cada experimento.

Las curvas ilustran la correlación existente entre el rendimiento de los productos finales (determinado por vía densimétrica) y el tiempo de reacción y demuestran que el efecto de los catalizadores ácidos es más acusado hasta la tercera hora. Ello se percibe mejor cuando las reacciones transcurren en los

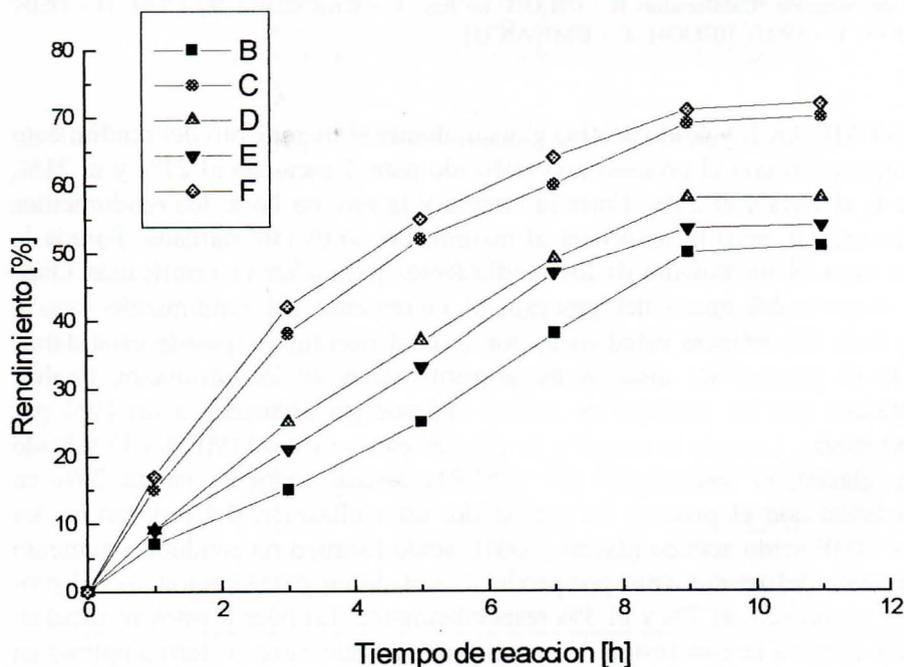


Fig. 1.—Cinética del proceso en la obtención de 3.

[Medio de reacción /Catalizador: B - CH_3OH / no hay; C - CH_3COOH / CH_3COOH ; D - DMF / CH_3COOH ; E - DMF / HCOOH ; F - DMF/AlCl_3].

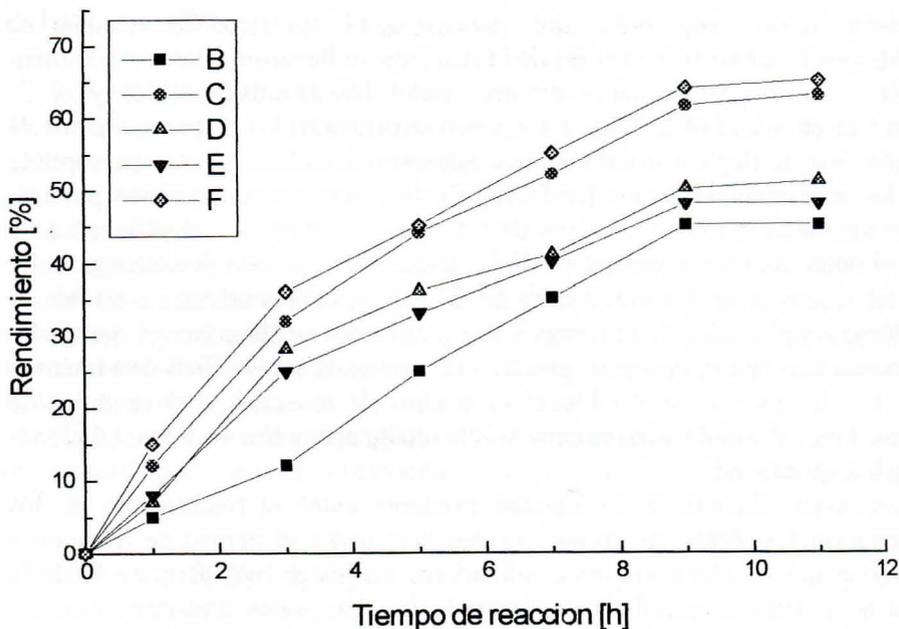


Fig. 2.—Cinética del proceso en la obtención de 4.

[Medio de reacción /Catalizador: B - CH_3OH / no hay; C - $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COOH}$; D - $\text{DMF}/\text{CH}_3\text{COOH}$; E - DMF/HCOOH ; F - DMF/AlCl_3].

medios DMF/AlCl_3 y ácido acético glacial, donde el incremento del rendimiento en comparación con el proceso no catalizado para 3 asciende al 27% y al 23%, y para 4, al 24% y al 20%. Entre la tercera y la novena hora, los rendimientos también crecen, pero la tendencia al incremento no es tan marcada. Pasada la novena hora, el incremento de los rendimientos pasa a ser insignificante. Once horas después del inicio del proceso, el incremento del rendimiento pasa a perder toda importancia estadística, por lo cual decidimos ignorar esos datos. Durante el proceso de aislamiento y purificación de los productos finales, constatamos que las pérdidas de ambos compuestos ascienden a un 19% por término medio. Cuando la reacción se efectúa en un medio DMF/AlCl_3 y ácido acético glacial, el rendimiento por producto aislado aumenta en un 20% en comparación con el proceso no catalizado. La realización del proceso en los medios $\text{DMF}/\text{ácido acético glacial}$ y $\text{DMF}/\text{ácido fórmico}$ no conduce a aumento considerable del rendimiento por producto aislado en comparación con el proceso no catalizado: el 7% y el 3% respectivamente. En base a estos resultados, se puede llegar a la conclusión de que el proceso transcurre en forma óptima en los medios DMF/AlCl_3 y ácido acético glacial en el marco de 9 horas.

El análisis matemático de los datos experimentales referentes al rendimiento de los productos finales hasta la novena hora (el tiempo de reacción óptimo)

demuestra que la dependencia entre el rendimiento y el tiempo de reacción es lineal y puede ser expresada a través de una ecuación regresiva:

$$y = A + Bx \quad (1)$$

donde: x - tiempo de reacción en horas,

y - rendimiento del producto final en %,

n = 6.

Los valores de los parámetros A y B, con su desviación estándar (SD) y el coeficiente de correlación (r) para cada reacción, aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1.—Valores de los parámetros de la ecuación 1 con desviación *standard* (SD) y coeficiente de correlación (r).

Compuesto	Medio de reacción (Catalizador)	A±SD	B±SD	r
3	CH ₃ OH (-)	-0.137±1.059 9	5.433±0.202	0.99
	CH ₃ COOH (CH ₃ COOH)	7.835±4.812	7.479±0.918	0.97
	DMF (CH ₃ COOH)	2.794±1.812	6.449±0.345	0.99
	DMF (HCOOH)	2.164±1.571	6.021±0.23	0.99
	DMF (AlCl ₃)	9.479±5.713	7.685±1.089	0.96
	CH ₃ OH (-)	-0.738±0.908	5.058±0.173	0.99
	CH ₃ COOH (CH ₃ COOH)	5.781±3.60	6.673±0.686	0.97
	4	DMF (HCOOH)	4.192±3.576	5.474±0.682
DMF (HCOOH)		3.863±2.679	5.233±0.511	0.98
DMF (AlCl ₃)		7.534±4.208	6.792±0.802	0.97

EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están corregidos y han sido determinados en los aparatos de Boetius (type HMK 72/3822). Los espectros UV han sido efectuados con un espectrofotómetro Hewlett Packard 8452A Diode Array Spectrofotometer. Los espectros IR están realizados con un espectrofotómetro UR-20 Carl Zeiss. La TLC se ha efectuado en placas DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), usando como fase móvil (partes volumétricas): sistema 1: *n*-butanol-acetona-cloroformo-25% amoníaco (4:3:3:1); sistema 2: cloroformo-acetona-etanol (3:3:4) y como revelador luz UV con longitud de la onda 254 nm. Los espectros ¹H-NMR han sido registrados con espectrometro Bruker WM 250 en DMSO-d₆. Estándar interno: tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos están presentados según la escala. El análisis densimétrico se ha realizado en CAMAG TLC Scanner II, empleándose un software especializado - CATS3, ver. 3.14, y placas Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (20 x 20; 0.25 mm). Los cromatogramas han sido separados por elución en el sistema *n*-butanol-acetona-cloroformo-25% amoníaco (4:3:3:1).

Método general para la obtención de 3 y 4 en un medio ácido. 0.01 mol (1.8 g) 1 ó 2 se disuelven en 20 ml de CH₃COOH glacial (10 ml DMF y 10 ml CH₃COOH glacial (HCOOH anhidro) o bien 20 ml DMF y AlCl₃) en caliente. Tras enfriamiento, se agrega 0.01 mol 2-cloroetilsulfoniletano (1.56 g) disuelto en 5 ml del disolvente respectivo. La mezcla de reacción se calienta a 61 °C y en determinados intervalos de tiempo se sacan muestras para el análisis densimétrico de la cinética del proceso. El aislamiento de 3 y 4 (en las condiciones del óptimo tiempo de reacción) se realiza disolviendo el residuo obtenido por evaporación total del disolvente en 15 ml de metanol anhidro. Se agrega carbón activo y tras filtración, la disolución se neutraliza con una solución de 30% de metóxido sódico en metanol anhidro. La disolución se deja 24 horas a temperatura ambiente, cristalizando el compuesto. 3 y 4 se recristalizan de metanol. Rendimientos (medio, catalizador, g, %) para 3 y 4 respectivamente: compuesto 3 - CH₃OH, no hay, 0.93, 31; CH₃COOH, CH₃COOH, 1.53, 51; DMF, CH₃COOH, 1.11, 37; DMF, HCOOH, 1.05, 35; DMF, AlCl₃, 1.53, 51; compuesto 4 - CH₃OH, no hay, 0.81, 27; CH₃COOH, CH₃COOH, 1.26, 43; DMF, CH₃COOH, 0.90, 30; DMF, HCOOH, 0.90, 30; DMF, AlCl₃, 1.29, 43. Pf 169-71 °C (compuesto 3) y 215-7 °C (compuesto 4); Anál: Calcd para C₁₁H₁₆N₄O₄S (300): C 44.00, H 5.33, N 18.66 y S 10.66. Encontrado respectivamente: C 44.18 y 44.25, H 5.49 y 5.45, N 18.57 y 18.70, S 10.76 y 10.81; R_f = 0.65 y 0.69 en el sistema 1, 0.70 y 0.75 en el sistema 2; UV (C₂H₅OH/CHCl₃ - 5:1): λ_{\max} - 270 y 270 nm; IR (nujol, cm⁻¹): 1705, 1650 (1695, 1680) (C=O); 1600, 1550 (1580, 1550) (C=N, C=C), 1125 (1700) (s SO₂); ¹H-NMR: compuesto 3 - 8.02 - s(1H, C⁸-H); 4.66 - t(2H, J = 6.91 Hz, N⁷-CH₂-); 3.70 - t(2H, J = 6.93 Hz, -CH₂-SO₂); 3.44 - s(3H, -CH₃); 3.23 - s(3H, -CH₃); 3.19 - 3.10 - q(2H, J = 7.43 Hz, -SO₂-

CH₂-); 1.24 - t(3H, J = 7.45 Hz, -CH₃); compuesto 4 - 7.96 - s(1H, C⁸-H); 3.88 - 3.84 - m(2H, -CH₂-N¹); 3.78 - t(2H, J = 5.8 Hz, -O₂S-H₂C-); 3.34 - s(3H, -CH₃); 3.31 - s(3H, -CH₃); 3.14 - 3.05 - q(2H, J = 7.39 Hz, -H₂C-O₂S-); 1.21 - t(3H, J = 3.70 Hz, H₃C-).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) OKANO, T., AITA, K. and IKEDA, K.: *Chem. Pharm. Bull.* (1967), **15**:1621.
- (2) HARDY, C., SCHOFIELD, O. and GERGE, C. F.: *British Med. J.* (1983), **286**:2051.
- (3) DANCHEV, N., PEIKOV, P. and ZLATKOV, AL.: *Compt. Rend. Bulg. Acad. Sci.* (1994), **5** (in press).