

Síntesis y caracterización de N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico y N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico

Synthesis and characterization of sodium N-benzyl-N-phenethyldithiocarbamate and sodium N-isopropyl-N-benzylthiocarbamate

GÓMEZ-RODRÍGUEZ, M. I. *; CROVETTO, G. *; SALAS E. *; LÓPEZ-MARTÍNEZ, C. *;
GARCÍA-FRASQUET, J. *; THOMAS J. * y CABO-CIRES, M. P. **

* Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. 18071 Granada. España.

** Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

RESUMEN

Se han obtenido los ligandos N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico y N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico, sustancias de potencial interés farmacológico. La caracterización se ha realizado mediante los datos obtenidos por análisis elemental y termogravimétrico, así como por espectroscopías electrónica, IR, ¹HRMN y espectrometría de masas.

Palabras clave: Ditiocarbamatos. N-bencilfenetilamina. N-isopropilbencilamina.

ABSTRACT

The ligands sodium N-benzyl-N-phenethyldithiocarbamate and sodium N-isopropyl-N-benzylthiocarbamate, potencial pharmacological interest products, have been prepared and characterized by elemental analysis, TG-DTA diagrams and electronic, IR, ¹HNMR and mass spectra.

Key words: Dithiocarbamates. N-benzylphenethylamine. N-isopropylbenzylamine.

Recibido: 4-9-1995.

Aceptado: 30-9-1995.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:1; 63-68]

INTRODUCCIÓN

Los ditiocarbamatos son sustancias que presentan múltiples aplicaciones, así en el campo de la farmacología cabe destacar la actividad inmunomoduladora

del Imuthiol (dietilditiocarbamato sódico)(1-3). Hebber y col. (4) han demostrado la utilidad del citado compuesto para reducir la incidencia de infecciones oportunistas en pacientes afectados del VIH, ya que éstas sustancias estimulan la función antimicrobiana de los fagocitos mononucleares, observándose una mejoría clínica en dichos pacientes. Asimismo se ha evidenciado su actividad como agente antiinflamatorio no esteroideo de baja toxicidad en la terapia de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (5), su acción antitumoral (6-8) y tripanocida (9). Diversos autores (10) proponen la utilización de dietilditiocarbamato como complemento adicional en la quimioterapia antitumoral tradicional por reducir sensiblemente la nefrotoxicidad de ciertos citostáticos. Las propiedades fisicoquímicas de muchas de estas sustancias han sido objeto de estudio por los autores del presente trabajo (13-16).

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la síntesis de N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico y N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico, se agregaron 2 ml de la correspondiente amina, en forma de base, sobre 25 ml de una disolución de NaOH de concentración tal que la relación amina-hidróxido sódico fuese equimolar. Posteriormente se adicionaron 5 ml de disulfuro de carbono en pequeñas fracciones para evitar un aumento brusco de la temperatura. Todas las operaciones fueron efectuadas a temperatura ambiente y con agitación constante. La reacción que tiene lugar puede expresarse de conformidad con el esquema siguiente: $R_1R_2NH + S_2C + NaOH \rightarrow R_1R_2NCS_2Na + H_2O$. Siendo R_1 y R_2 los radicales ligados al nitrógeno de cada amina. El medio de reacción se mantuvo durante 8 horas en las citadas condiciones, filtrando a través de papel Whatman 42. El filtrado se evaporó a sequedad, en vacío, a una temperatura no superior a 60°C y se trató con acetona para disolver al ditiocarbamato. La disolución acetónica se evaporó nuevamente a sequedad y el sólido se recrystalizó con acetona. Con objeto de eliminar impurezas, el producto se lavó repetidamente con éter etílico hasta la desaparición del color amarillo. Se obtuvieron cristales aciculares poco densos, de color blanco. El rendimiento estuvo comprendido, después de tres cristalizaciones, entre el 80 y 90% para ambos compuestos.

La determinación del contenido porcentual de carbono, hidrógeno y nitrógeno se efectuó con un equipo de análisis elemental Perkin-Elmer, modelo 240c. Las cantidades de muestra empleadas fueron próximas a 2 mg. Las curvas de análisis termogravimétrico y térmico diferencial se obtuvieron con un equipo Rigaku serie Thermoflex modelo Ta10, calentando a 5°C/min hasta alcanzar 500°C.

Los espectros electrónicos UV-V se obtuvieron con un espectrofotómetro Lambda 5, Perkin-Elmer. Para ello se prepararon disoluciones conteniendo

NaOH 0,1M de N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico y N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico, cuyas concentraciones fueron 8.10^{-5} y 5.10^{-5} moles/litro respectivamente. El registro se efectuó en el margen de longitudes de onda comprendido entre 200 nm y 400 nm. Asimismo se ha comprobado el cumplimiento de la ley de Beer para disoluciones de dichos ditiocarbamatos en el margen 10^{-5} - 10^{-4} M, midiendo la absorbancia a las longitudes de onda de los máximos.

Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer IR modelo 298 de haz doble utilizando la técnica del comprimido de BrK.

Para el registro de los espectros de $^1\text{HRMN}$ se utilizó un equipo Bruker AM-300 que da lugar a una frecuencia de resonancia de los núcleos protónicos de 300 MHz. El disolvente empleado fue DMSO- d_6 , utilizando como referencia interna TMS.

Para el registro de los espectros de masas se ha utilizado un equipo Hewlett-Packard modelo 5988-A.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis elemental de los ditiocarbamatos sintetizados proporcionó los resultados siguientes:

<i>Sustancia</i>	<i>mg</i>	<i>% C</i>	<i>% H</i>	<i>% N</i>
N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico	2,101	40,99	5,59	4,15
N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico	2,323	57,48	5,47	4,20

El análisis termogravimétrico de 7,2 mg de N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico y 9,3 mg de N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico, hasta 500°C, muestra una pérdida de peso del 17,2% y 9,1% respectivamente, acompañada de una absorción de calor en el registro del análisis térmico diferencial, que puede asignarse a la pérdida de dos moléculas de agua en N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico y a la pérdida de tres moléculas de agua en N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico. Esta hipótesis viene sustentada por los resultados obtenidos a partir del análisis elemental de cada una de las sustancias y permite asignar a cada compuesto las fórmulas: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NS}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NS}_2\text{Na}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Los espectros electrónicos de absorción correspondientes a N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico y N-bencil-N-fenetilditiocarbamato sódico muestran, para cada una de las sustancias, dos máximos: 257,8 nm (absortividad molar = $13.860 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) y 287 nm ($a = 12655 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), el primer compuesto, y a longitudes de onda de 259 nm ($a = 15860 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) y 287 nm

($a=14300 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), el segundo ditiocarbamato, pudiéndose asignar las absorciones a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$ respectivamente.

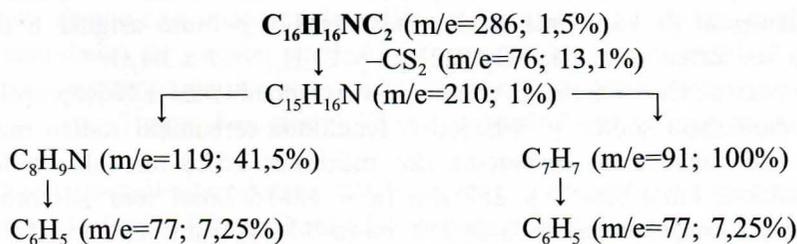
En relación a los espectros IR, la presencia en ambos compuestos de un anillo aromático se manifiesta por la vibración de tensión del $=\text{C-H}$ en la región de 3030 cm^{-1} , las vibraciones del enlace $\text{C}=\text{C}$ a 1600 y 1500 cm^{-1} , así como la flexión del C-H fuera del plano (750 cm^{-1}). La existencia de grupos metilenos condiciona absorciones debidas a vibraciones de tensión C-H : asimétrica (2900 cm^{-1}) y simétrica (2850 cm^{-1}). En el espectro IR de los ditiocarbamatos son particularmente interesantes, desde el punto de vista de la caracterización de estos compuestos, la banda de vibración del enlace C-S a 1.100 cm^{-1} , acorde con las observaciones de Shankaranaya (17) y, la banda correspondiente a la vibración del enlace $\text{C}=\text{N}^+$ a 1.460 cm^{-1} , coincidente con las descripciones de Chatt (18) y Doadrio (19) sobre compuestos que presentan la misma agrupación química.

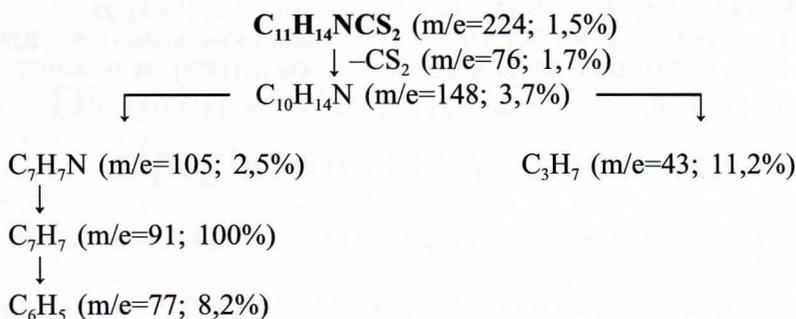
La interpretación de los espectros de RMN puede efectuarse de acuerdo a los siguientes esquemas:

(a) (c)	δ (ppm)	Multiplicidad	J(Hz)	Prot.
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \\ \text{S} \\ \text{S} \end{array} \text{ Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O} $	0,9	Doblete (6H)	6,8	(d)
	5,3	Singlete (2H)	—	(c)
	6,2	Heptuplete (1H)	6,8	(b)
	7,2	Multiplete (5H)	—	(a)
(a) (e) (d)				
$ \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \\ \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{S} \\ \text{S} \\ \text{S} \\ \text{S} \end{array} \text{ Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O} $	2,9	Triplete (2H)	8,1	(e)
	4,0	Triplete (2H)	8,1	(d)
	5,4	Singlete (2H)	—	(c)
	7,2	Multiplete (10H)	—	(a,b)

Respecto a los espectros de masas de las sales de sodio de los ditiocarbamatos estudiados, se proponen los siguientes esquemas de fragmentación característica, haciendo constar en ellos la intensidad relativa de los picos:

N-bencil-*N*-fenetilditiocarbamato sódico



N-isopropil-N-bencilditiocarbamato sódico**BIBLIOGRAFÍA**

- (1) RENOUX, G., GIROUD, J. P., FLORENTÍN, I., RENOUX, M., GUILLARMIN, J. M., DEGENNE, D.: *Int. J. Tissue React.* (1985), **7(1)**, 431-438.
- (2) SHLYAKHOV, E. N., BUKOVA, V. E., STOVUN, S. F.: *Epidemiol. Immunobiol.* (1991), **3**, 47-50.
- (3) BOUZINAC DE LA BASTIDE, R. M., CHARBONNIER, C. J., MUSSET, M.: *Eur. Pat. Appl. EP 179,694 (Cl. A61K31/325)*, 30-4-1986.
- (4) HEBBER, L., ERNEST, M., VON, L. D., SCHAWANDER, S., FLAD, H. D.: *Int. J. Immunopharmaol.* (1991), **13(8)**, 1067-1072.
- (5) RENOUX, M., GIROUD, J. P., FLORENTIN, I., GUILLAUMIN, J. M., DEGENNE, D., RENOUX, G.: *Int. J. Immunopharmacol.* (1986), **8(1)**, 107-117.
- (6) HABALEK, F.: *Biochem. Chem. Carcinog.* (1989), **1**, 167-174.
- (7) CARRARA, M., ZAMPIRON, S., CIMA, L., SINDELLARI, L., TRIN20(7CIA, L., VOLTAREL, G.: *Pharmacol. Res Commun.* (1988), **20(7)**, 611-612.
- (8) TAKAMURA, S., YOSHIDA, J., SUZUKI, S.: *Kanazawa Ika Daigaku Zasshi* (1989), **14(2)**, 241-245.
- (9) CRACIANESCU, D. G., PARRONDO IGLESIAS, E., ALONSO, M. P., MOLINA, C., DOADRIO LOPEZ, A., GASTÓN DE IRIARTE, E., GHIRM, C.: *Anal. R. Acad. Farm.* (1988), **54(3)**, 442-466.
- (10) COHEN, J. D., ROBINS, H. I.: *Invest. New Drugs* (1990), **8(2)**, 137-142.
- (11) SASAKI, K., FURUSAWA, S., TAKAYANAGI, G.: *Oyo Yakuri* (1984), **28(5)** 973-979.
- (12) MASUDA, Y., NAKAYAMA, N., YASOSHIMA, M.: *Jpn. Pharmacol.* (1986), **40(4)**, 541-50.
- (13) CROVETTO MONTOYA, G. *Estudio por metodologías polarográfica y voltamperométrica de Ditiocarbamatos derivados de sustancias de acción farmacológica*. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada (1980).
- (14) GÓMEZ RODRÍGUEZ, M. I.: "Obtención y caracterización de ditiocarbamatos y tetrafenilboratos derivados de (-)Efedrina e isómeros. Estudio polarográfico y cinético". Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1987).
- (15) GARCÍA FRASQUET, J.: "Estudio químico físico de ditiocarbamatos: quelatos, extracción y descripción del derivado N-isopropil alfa (2-metilhidracino)-p-toluamida". Tesis doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada (1994).
- (16) MARTÍNEZ LAO, B.: "Estudio físico-químico de la separación de quelatos derivados de