

COMUNICACIÓN CORTA

Síntesis del 10,11-epoxi-carbamazepina (CBZ-E) mediante el empleo de un método triboquímico

Juan Antonio Mesa Díaz*, Juan Enrique Tacoronte Morales y Raúl Jiménez García.

Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas, Laboratorio de Química Orgánica, Vía Blanca s/n entre Infanta y Palatino, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba. Correos electrónicos: johnant2001@yahoo.es; tony2@ciq.minbas.cu

Recibido: 20 de diciembre de 2005. Aceptado: 13 de febrero de 2007.

Palabras clave: carbamazepina, síntesis, 10,11-epoxi-carbamazepina, triboquímica.
Key words: carbamazepine, synthesis, 10,11-epoxy-carbamazepine, tribochemistry.

La carbamazepina (CBZ) (5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamida)¹ es un fármaco *bluckbuster* que se utiliza como antiepiléptico, analgésico, antimaníaco² y antinarcótico.³ Uno de los metabolitos hepáticos con mayor significación farmacológica, el 10,11-epoxi-carbamazepina (CBZ-E),⁴ constituye un potencial patrón de referencia e interesante sustrato para estudios de farmacocinética clínica y toxicología debido a su similar actividad farmacológica. En Cuba tiene un amplio uso (> 100 000 pacientes) en la práctica clínica y para el tratamiento de patologías neurológicas como la epilepsia.⁵

El objetivo de la presente comunicación es reportar una vía no convencional de síntesis del metabolito activo CBZ-E, su purificación y caracterización espectroscópica.

No existen reportes sobre la obtención ni del punto de fusión, para dicho metabolito, solo su aislamiento a partir de orina y plasma en pacientes tratados con CBZ.^{6,7}

Los intentos desarrollados por los autores en el Laboratorio de Química Orgánica del CIIQ, empleando NaOCl,⁸ monoperoxifalato de magnesio (MMPP), catálisis por transferencia de fases,⁹ H₂O₂ en presencia de MoO₃, sal cuaternaria de amonio,¹⁰

fueron totalmente infructuosos, lo que orientó la decisión hacia la utilización de vías de síntesis no convencionales (ultrasonido y microondas). La sonoquímica no permitió alcanzar resultado alguno. La utilización de microondas generaba mezclas resinosas de difícil separación debido a fenómenos de polimerización y degradación oxidativa del sustrato de partida. En un intento por la obtención de este derivado se utilizó una vía mecanoquímica (Fig. 1).

En un mortero de ágata se mezclan íntimamente 100 mg (423,2 mmol) de CBZ materia prima con 350 mg (707,6 mmol) MMPP, este último se

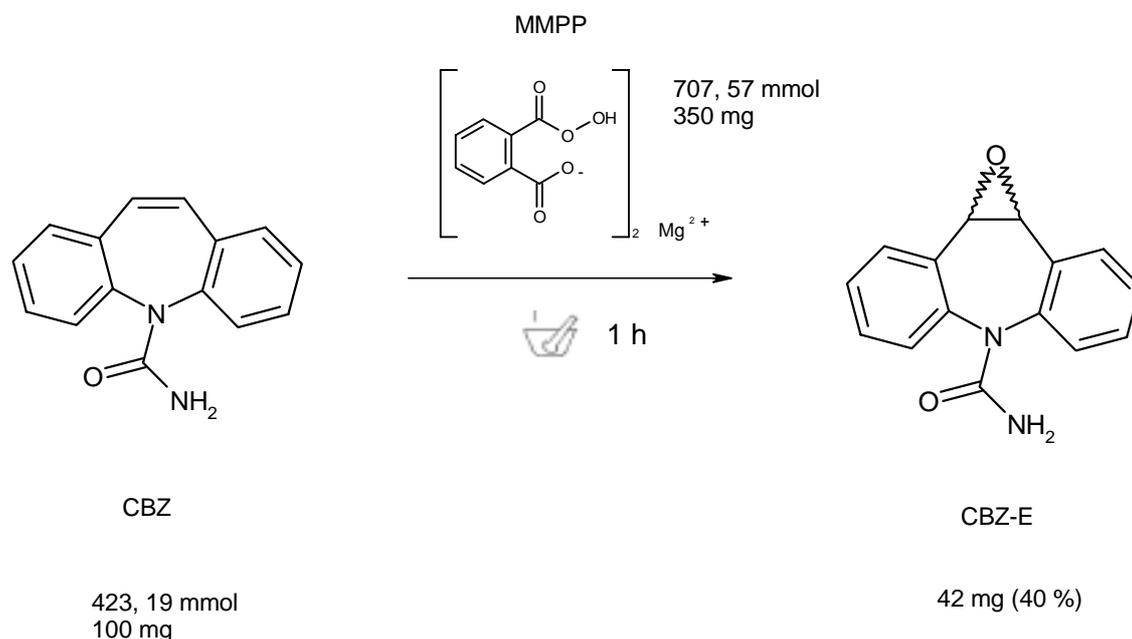


Fig. 1. Diagrama de obtención del derivado CBZ-E por vía mecanoquímica.

añade cada 15 min. Transcurridos 20 min de mortereo circular e intenso, la mezcla reaccionante adquiere coloración beige, a partir de este instante, se sigue el avance de la reacción a través de Cromatografía de Capa Fina (CCF): placa de gel de sílice-60, AcOEt (acetato de etilo) - DCM (diclorometano) (5 : 2, v/v) como revelador: vapores de I_2 , $R_f = 0,45$). Transcurrida 1 h de mortereo, se da por culminada la reacción. Se obtiene un crudo de color naranja-beige. Se añaden 10 mL de DCM para precipitar el MMPP en exceso. Se centrifuga (6 000 r/min durante 3 min) y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice-60, 40 cm X 1,8 cm). Se eluye con AcOEt - DCM, (6 : 1, v/v). Posteriormente, se deja cristalizar de dicho eluyente (AcOEt - DCM (6 : 1, v/v) con lo que se obtienen 42 mg de cristales ortorrómbicos con un 40 % de rendimiento (T_p 188 a 189 °C).

El FT-IR (Nikolet, KBr, cm^{-1} , temperatura ambiente, 500 : 1) reveló la existencia de una banda correspondiente a la vibración de valencia $\nu_{CO} = 1\ 670\ cm^{-1}$ (amida primaria), $\nu_{COC}^S = 1\ 275 - 1\ 050\ cm^{-1}$ de intensidad media (respiración del anillo epoxídico), $1\ 070$ y $1\ 587\ cm^{-1}$ (bandas aromáticas); GC-MS: (Agilent, columna OV: 101; 60 m X 0,53 mm; temperatura de columna: 180 - 240 °C; Gas portador: He; detector: cuadrupolo; fuente de ionización: impacto electrónico; Tr = 10,89 min; (m/z): 253 (M + 1), 207 (M-CONH, -H⁺), 193 (M-CONH, -H₂O), 179 (207-CO).

RMN-¹H (Bruker, 250 MHz, TMS, δ , ppm, 25 °C, CDCl₃): H₉-H₁₀ doblete

de dobletes 4,56 - 4,62 (-CHOCH-); protones aromáticos 7,06 - 7,90.

Se detectó la presencia de un derivado polar, según las investigaciones preliminares, correspondiente a un diol generado por la apertura oxidativa del ciclo oxirano. Actualmente, se desarrollan estudios para su caracterización espectrométrica.

Este derivado es separado durante el proceso de purificación de la CBZ-E debido a que en su estructura presenta sendos grupos OH, que le confieren mayor polaridad y la posibilidad de enlazarse a través de puentes de hidrógeno con la fase estacionaria de la columna (gel de sílice).

Este sencillo procedimiento triboquímico permite obtener un epóxido farmacológicamente activo en condiciones sencillas, en total ausencia de disolvente y mínimo gasto energético. Este compuesto una vez caracterizado, podría ser utilizado como patrón de referencia para investigaciones tanto farmacológicas como toxicológicas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la solidaridad instrumental del Dr. Aristides Rosado (Estación Experimental de Apicultura) y del Lic. A Correa (Centro Nacional de Toxicología), así como al Lic. Rolando Cruz (J' Lab) por la tolerancia de estilos y la comprensión personal de la necesidad de espacio y desafío.

BIBLIOGRAFÍA

1. British Pharmacopoeia, CD-ROM, Volumes I and II, Medical and Pharmaceutical Substances, 2004.

- Flores J., Armijo J.A. Farmacología Humana, 3ra edición, Masson SA, África Mediavilla, Barcelona, 228-241, 1997.
- Lima A.R., Lima M.S., Soares B.G.O Farrell M. Carbamazepina para la dependencia de la cocaína. Biblioteca Cochrane Plus. Oxford, Update Software Ltd. <http://www.update-software.com> (Consultado: 26 de febrero de 2007).
- Jiménez V. Torres, Casabó A.V, Sancho Ch. Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica, 1ra Edición, Valencia, O.F.I.L. ed., II-8-11, IV-35, VI-11, 1997.
- Trejo-Medinilla F.M *et al.* Anatomy of Epilepsy and Medicine Used in Its Treatment. <http://www.archivosde medicina.com> (Consultado: 2 de junio de 2005).
- Maggs J.L., M. Pirmohamed, N.R. Kitteringham and B.K. Park. Characterization of the Metabolites of Carbamazepine in Patient Urine by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. **Drug Metab and Dispo.**, **25**, 3, 1997.
- Kissinger P.T. Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Carbamazepine and Its Metabolite in Rat Blood Collected by an Automated Blood Sampling System, **Current Separations**, **19**, 113-115, 2002.
- Klawonn M. *et al.* A Simple and Convenient Method for Epoxidation of Olefins without Metal Catalysts, **Adv. Synth.**, **345**, 389-392, 2003.
- Napier D., *et al.*, Olefine oxidation in PTC conditions, USP 3,992,432. November, 16, 1976.
- Dehmlow E. V. and S. S. Dehmlow. Phase Transfer Catalysis, second edition, editorial VHC, Berlin, Germany, 387, 389, 1987.