

## EVIDENCIAS EXPERIMENTALES Y TEORICAS DE UNA NUEVA SULFONAMIDA CON POTENCIALES PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

Jorge R. A. Díaz<sup>a</sup>, Sara S. Cruceño<sup>a</sup>, Pedro Rossomando<sup>b</sup>, Héctor Baldoni<sup>a,c</sup>, Gerardo E. Camí<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Área de Química General e Inorgánica, Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco 917 (5700 – San Luis). E-mail: [gecami@unsl.edu.ar](mailto:gecami@unsl.edu.ar)

<sup>b</sup> Área de Química Orgánica, Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco 917 (5700 – San Luis).

<sup>c</sup> Instituto de Matemática Aplicada San Luis (IMASL-CONICET), Ejército de los Andes 950 (5700 – San Luis).

### Introducción

Es conocido que las sulfonamidas constituyen una familia de compuestos, muchos de los cuales son ampliamente utilizados como fármacos en la terapéutica de desórdenes renales o cardiovasculares como diuréticos, como antimicrobianos, como antiepilépticos, e incluso como anticancerígenos.<sup>[1]</sup> También es conocido que compuestos estructuralmente relacionados al anillo bencimidazol son utilizados como antimicóticos.<sup>[2]</sup> De acuerdo a las propiedades farmacológicas de estas sustancias es que hemos querido preparar una nueva sulfonamida sustituida que pueda presentar potenciales propiedades farmacológicas. En este trabajo presentamos un estudio teórico y experimental de la obtención de la N-2-bencimidazolil-p-toluensulfonamida.

### Materiales y métodos

La predicción del  $pK_a$  para los distintos sitios de deprotonación del 2-aminobencimidazol fue realizada utilizando cálculos *ab initio* en la aproximación G2 con el programa Gaussian09<sup>[3]</sup>. En la aproximación G2 la geometría y energía de las especies en estudio se optimizan en un esquema de extrapolación similar al set completo de bases (CBS) para arribar a la energía G2 luego de ciertas correcciones empíricas. La aproximación G2, generalmente, reproduce valores experimentales de  $pK_a$  con un error de aproximadamente 0.5 unidades de  $pK_a$ .

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN se obtuvieron con un equipo Bruker Avance 200 200.13 MHz en <sup>1</sup>H y 50,33 MHz en <sup>13</sup>C con una sonda dual <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C y una sonda de detección inversa <sup>1</sup>H, con modulación en <sup>13</sup>C y <sup>19</sup>F. Utilizando el software del equipo se pudieron realizar estudios bidimensionales.

Los espectros FTIR se obtuvieron en un equipo Nicolet Protégé 460, provisto de un beamsplitter de Csl, en el rango entre 4000 y 250 cm<sup>-1</sup>, con un rango espectral de 4 cm<sup>-1</sup> utilizando la técnica de empastillado en KBr.

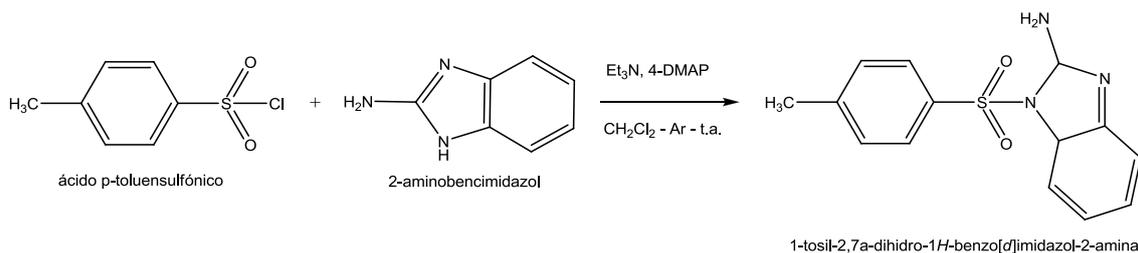
Los diagramas térmicos se obtuvieron en los equipos TGA 51 y DTA 50 Shimadzu, con un flujo de 50 mL/min. de aire como gas de reacción, nitrógeno (20 mL/min.) como gas de purga. La muestra se colocó en cápsulas de platino y se calcinaron entre temperatura ambiente y 800 °C a una velocidad de 10 °C/min.

### Resultados y discusión

La síntesis se llevó a cabo disolviendo 2-aminobencimidazol, 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), trietilamina (Et<sub>3</sub>N) y cloruro de p-toluensulfonilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en ambiente inerte de Ar, con agitación permanente a 25 °C (ver Esquema de síntesis).

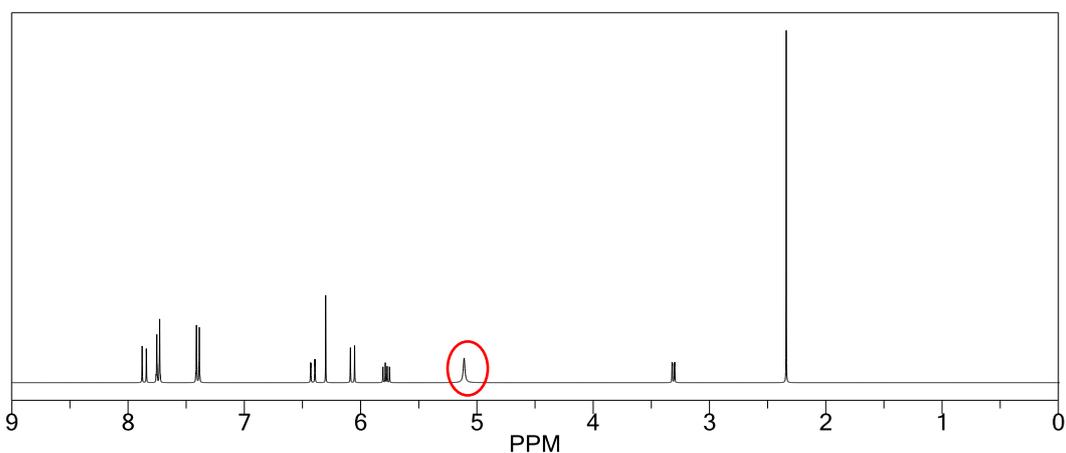
Los estudios teóricos muestran que el hidrógeno del nitrógeno 1 (imino) del bencimidazol presenta un  $pK_a$  de ~5, mientras que el  $pK_a$  del grupo 2-amino es de

~7,5. Esta predicción teórica luego se ve completamente comprobada por las medidas de  $^1\text{HRMN}$ .

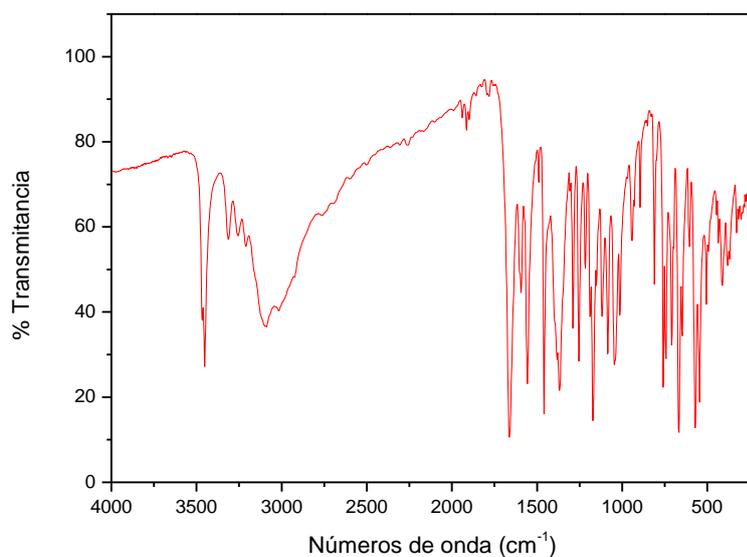


### Esquema de síntesis

En los espectros de  $^1\text{HRMN}$  se aprecia a un corrimiento químico a 5,2 ppm que integra dos protones, lo que confirma que no reacciona el grupo 2-amino, sino que el cloruro de sulfonilo reacciona con el nitrógeno imidazólico del anillo benzimidazol.

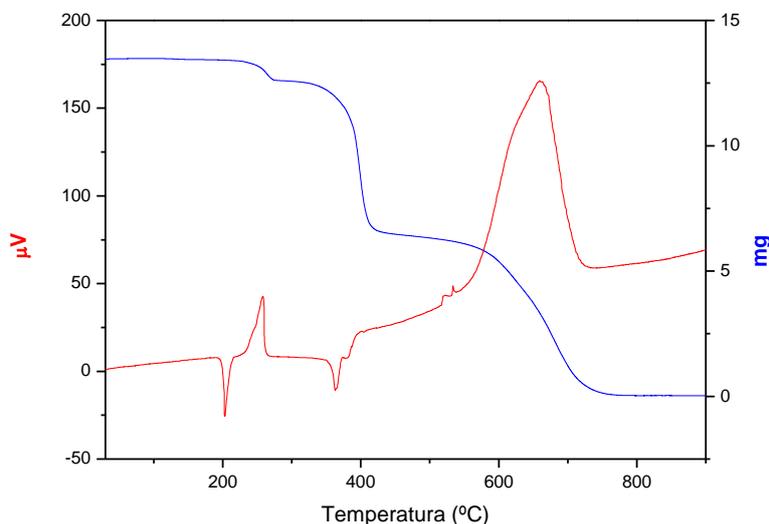


En el espectro FTIR se observa que el estiramiento NH del grupo amino aparece como dos bandas a  $3465$  y  $3450\text{ cm}^{-1}$  acompañada de su correspondiente deformación angular a  $1660\text{ cm}^{-1}$ .



Además encontramos bandas centradas a 1590 y 1555  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos CN y las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico del grupo sulfonilo a 1370 y 1170  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

En los diagramas térmicos podemos ver que esta sulfonamida es estable hasta los 190 °C, donde luego comienza a descomponerse en tres etapas.



El primer proceso endotérmico sin pérdida de masa es debido a la fusión de la sulfonamida (on set 195,85 °C). A partir de allí presenta una pérdida del 6,66% de su masa mediante un proceso exotérmico (calc. 5,19%, on set 236,06 °C), una segunda pérdida de masa del 45,92% por un proceso endotérmico (calc. 46,36%, on set 355,73 °C), y una última pérdida de masa del 47,41% por un proceso exotérmico (calc. 48,44%, on set 567,37 °C).

### Conclusiones

Estos estudios preliminares confirman la obtención de una nueva sulfonamida con un rendimiento promedio del 85%. Los estudios teóricos predicen el ataque nucleofílico al tosilo por el nitrógeno imino del anillo benzimidazol, hecho comprobado a través del análisis del espectro de  $^1\text{HRMN}$ . Además se ha podido caracterizar por espectroscopía infrarroja y se ha estudiado su comportamiento térmico.

Estos resultados alientan a estudiar más profundamente esta nueva sulfonamida, a nivel estructural y a nivel biológico.

### Referencias

- 1) Carbonic Anhydrase—Its Inhibitors and Activators; Supuran, C. T., Scozzafava, A., Conway, J., Eds.; CRC Press: Boca Raton (FL), USA, 2004.
- 2) Hrelia P, Morotti M, Vigagni F, Burnelli S, Garuti L, Sabatino P, Cantelli-Forti G., Synthesis of a series of 5-nitro-(benzimidazoles and indoles) as novel antimycotics and evaluation as genotoxins in the Ames test., *Mutagenesis*, 1993; 8(3), 183-8.
- 3) M. J. Frisch, y col., Gaussian 09, Rev.A.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.