

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS TIPO BASE DE SCHIFF CON POTENCIAL FARMACOLÓGICO Y SUS ACOMPLEJAMIENTO CON IONES METÁLICOS DE TRANSICIÓN

Coronado Tovar Sandra Paulina (1), Maldonado Hernández Uriel (2), Andreu de R. Gabriel (3), Alvarado Monzón José C. (3)

1 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [sp.coronadotovar@ugto.mx]

2 [Bachillerato General, Universidad de Guanajuato] | [u.maldonadohernandez@ugto.mx]

3* [Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [alvarjo@ugto.mx]

Resumen

Se presenta la síntesis de dos compuestos Tipo base de Schiff derivados de la reacción de condensación del antiinflamatorio Nimesulida con los aldehídos salicilaldehído y 2-quinolincarboxialdehído, NMSSA y NMSQ, respectivamente. Los ligantes fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas como IR, RMN 1H y C-13. Así también, las reacciones de acomplejamiento del ligante NMSSA con los iones metálicos de Cu (I) y Zn (II), obteniéndose solamente el complejo con Cobre de manera parcial y, con NMSQ no presentando reactividad alguna a las condiciones probadas.

Abstract

Synthesis of two Schiff base-type compounds derived from the condensation reaction of the anti-inflammatory Nimesulide with the aldehydes salicylaldehyde and 2-Quinolincarboxyaldehyde, NMSSA and NMSQ, respectively, is presented. The ligands were characterized by spectroscopic techniques such as IR, 1H and C-13 NMR. Also, the NMSSA ligation complexation reaction with the Cu (I) and Zn (II) metal ions, obtaining only the copper complex partially and with NMSQ showing no reactivity to the tested conditions.

Palabras Clave

Nimesulida; Base de Schiff; AINES; Complejos Cobre.

INTRODUCCIÓN

La Nimesulida es un antiinflamatorio COX-2 selectivo perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son fármacos caracterizados por su acción antiinflamatoria, antipirética y regulatoria del dolor.[1] Estudios recientes han revelado que este tipo de compuestos ejerce un efecto quimiopreventivo contra células tumorales, la complejación de este tipo de fármacos con diferentes iones metálicos de transición parece ocasionar una serie de modificaciones elevando su actividad quimiopreventiva y actuar como un antiproliferativo, además de poseer propiedades bactericidas.[2] Por ello el desarrollo de estudios sobre la formación de complejos metálicos con algunos fármacos como la N-(4-nitro-2-fenoxifenil) metano sulfonamida (Nimesulida reducida) y/o derivados funcionalizados tipo base de Schiff de este compuesto que poseen la capacidad de acomplejar iones resulta de interés por su gran aplicación farmacológica.[3]

MATERIALES Y MÉTODOS

Condiciones Generales. La Nimesulida utilizada fue de un producto comercial SEVERIN. Los demás reactivos fueron de la marca SIGMA-ALDRICH o KEM y se usaron conforme se recibieron, sin previa purificación. Todos los disolventes fueron purificados por destilación usando métodos estándar. Las reacciones de acomplejamiento con los metales Zn (II) se llevaron a cabo en condiciones normales de atmósfera y temperatura, excepto Cu (I), que realizó bajo atmósfera de nitrógeno empleando la técnica Schlenk. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns sin corrección de temperatura. Los espectros de IR se registraron en un equipo con Transformada de Fourier marca Bruker modelo Tensor 27 con óptica sellada y desecada. Cada muestra fue analizada en forma de pastilla, para ello se mezcló una porción de la muestra con KBr de pureza $\geq 99\%$, grado espectroscópico IR de Fisher Scientific Inc, la recolección del espectro FTIR fue a los 32 scans, con una resolución de 4 cm^{-1} , en el rango

de frecuencia de 4000 a 400 cm^{-1} . Los espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , ^{31}P , se registraron en un equipo Bruker de 500 MHz en CDCl_3 o CD_3CN con tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Las señales son abreviadas de la siguiente manera: s= singulete; d= doblete; t=triplete, h= heptuplete; m= multiplete.

Extracción de Nimesulida

Una suspensión comercial (60 ml) conteniendo Nimesulida (600 mg), 52 % de azúcar y 2 % de alcohol, se centrifuga a 4500 rpm tres veces por cinco minutos. Se decanta la solución y, el sólido blanco, se lava con agua destilada (2 x 10 ml) y éter etílico (2 x 5 ml) y se seca a vacío. Rendimiento del 90% (540 mg).

Reducción de la Nimesulida

En un matraz balón se colocaron 0.366 g (1.18 mmol) de Nimesulida, 0.230 g (3.5 mmol) de Zinc y 30 ml de acetato de etilo, y añadiéndose lentamente 1.46 ml de ácido clorhídrico para dar una solución rojiza. Se mantuvo la mezcla de reacción en agitación y a temperatura ambiente por 1.5 hrs y, después de ese tiempo, se realizaron 3 lavados (5 ml) a la solución orgánica con agua destilada. Se evaporó el disolvente orgánico en rotavapor a condiciones de 250 mbar, 65°C , 280 rpm, obteniéndose una emulsión café chiclosa, que se lavó con una mezcla de éter-hexanos obteniéndose un precipitado café claro. Rendimiento del 80 % (262mg)

Síntesis de los Ligantes

Síntesis de la Base de Schiff NMSSA. En un matraz balón se adicionaron 0.99mmol (0.2759g) de Nimesulida reducida, 0.99mmol (0.1209 g) de salicilaldehído y 0.02mmol (0.0035g) de ácido p-toluensulfónico y 20 ml de etanol; fue dejado en agitación durante dos horas a temperatura ambiente resultando una solución amarilla. Se evapora el disolvente a baja presión obteniéndose un precipitado amarillo-naranja, el cual se lava con éter etílico y se seca al vacío. Rendimiento del 85 %

Síntesis de la Base de Schiff NMSQ. En un matraz balón se adicionaron 0.99mmol (0.2759g) de Nimesulida reducida, 0.99mmol (0.1209 g) de salicilaldehído y 0.02mmol (0.0035g) de ácido p-toluensulfónico y 20 ml de etanol; fue dejado en agitación durante dos horas a temperatura

ambiente resultando una solución amarilla. Se evapora el disolvente a baja presión obteniéndose un precipitado amarillo-naranja, el cual se lava con éter etílico y se seca al vacío. Rendimiento del 80 %

Síntesis de los Complejos

Síntesis del complejo de [NMSSA-Cu]. En un tubo Schlenk se colocaron 0.72mmol (0.357g) de la base de Schiff, 0.72mmol (0.6569g) de Tris Trifenilfosfina nitrato de Cobre (I) y 15 ml de acetonitrilo; la reacción fue llevada a cabo bajo atmosfera de nitrógeno por 5 horas a temperatura ambiente resultando una solución anaranjada al inicio de la reacción y finalizando con una coloración amarillenta y un precipitado de color beige; la solución es filtrada, el líquido es llevado a sequedad y el precipitado amarillo claro se lava con éter y hexanos.

Síntesis del complejo de [NMSSA-Zinc].

En un matraz balón se colocaron 0.72mmol (0.1621g) de bromuro de zinc en 10ml de etanol y en un vaso de precipitados se adicionaron 0.72mmol (0.0357g) de la base de Schiff, 0.72mmol (0.0729g) de trietilamina y 10 ml de etanol. La segunda solución fue agregada lentamente a la primera; la reacción fue llevada por 12 horas en agitación a temperatura ambiente resultando una solución de color café oscuro, enseguida se evaporó en el rotavapor a condiciones de 250mbar, 70°C, 280 rpm y llevada a sequedad. El producto resultante fue lavado con éter y hexanos, luego de esto se observaron pequeños sólidos rojizos. Se adicionó éter seco y se dejó en agitación durante 12 horas, al finalizar fue decantado y llevado a sequedad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los ligantes Base de Schiff se llevó a cabo en varias etapas: *i)* la extracción de la Nimesulida de una suspensión comercial, *ii)* la reducción del grupo nitro a amina de la Nimesulida. En la figura 2, se muestra el espectro de RMN de ¹H de la Nimesulida reducida presentando las señales características de los protones aromáticos en la región de 6.9 – 8.1 ppm, del grupo amino (NH₂) en 7.4 ppm; y la del metilo a

3.1 ppm; y por último, la reacción de condensación de la Nimesulida reducida con salicilaldehído y 2-

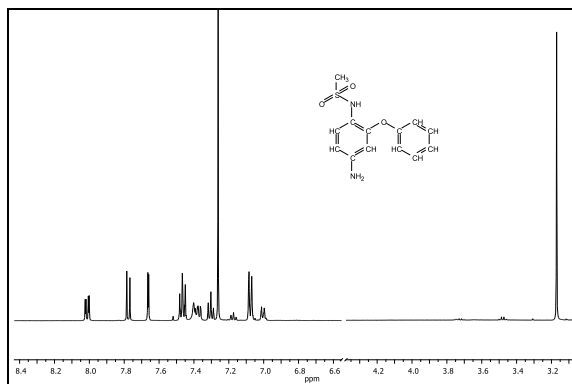


Fig. 2 Espectro RMN 1H de la Nimesulida reducida

quinolincarboxialdehído para dar los ligantes tipo base de Schiff NMSSA y NMSQ, respectivamente, con buenos rendimientos. La caracterización de los ligantes se realizó mediante espectroscopía IR y RMN ¹H y C-13 para el NIMSA, no así para la base de Schiff NMSQ. En IR ligante NMSSA presentan la frecuencia de alargamiento C=N en la región 1640 cm⁻¹, característica del grupo imino. En la Figura 3, se muestra el espectro de RMN ¹H del ligante en donde se observan las señales características de la Nimesulida con un ligero desplazamiento respecto al de la Nimesulida reducida, y la aparición de las señales de los protones del grupo OH a 12.9 ppm y del CH imínico a 8.5 ppm

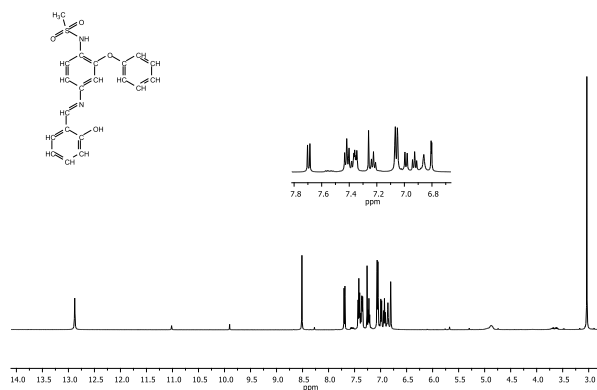


Fig. 3 Espectro RMN 1H ligante base de Schiff NMSSA.

El compuesto NMSQ resultó insoluble en la mayoría de los solventes por lo que no se continuó el trabajo con el mismo para la formación de los

complejos sin embargo se caracterizó parcialmente en sólido por espectroscopia IR su espectro de IR mostrando la frecuencia de alargamiento C=N en la región 1660 cm^{-1} , característica del grupo imino, ver figura 4. Por lo anterior, las reacciones de acomplejamiento del ligante NMSQ no fueron posibles hasta el momento.

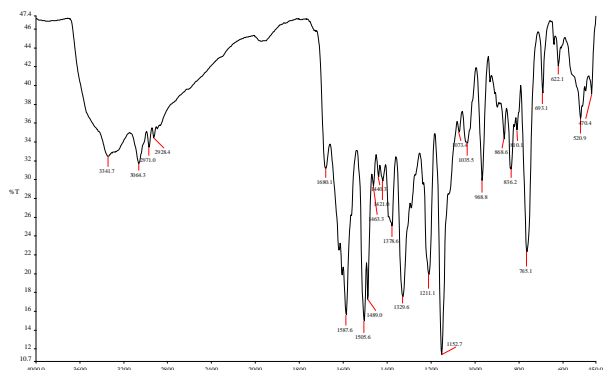


Fig. 4 Espectro de IR correspondiente a NMSQ

Por otro lado, la reacción de acomplejamiento del ligante NMSSA con Cu, en las condiciones de reacción en que se realizó (ver parte metodología), el espectro de RMN ^1H del crudo de la reacción se observan señales dobles, en particular y que nos dan evidencia de la presencia de dos compuestos, con desplazamientos a campo bajo a 8.7 ppm y 8.2 ppm asignadas al protón imínico y, a 3.0 y 2.90 ppm asignadas a los protones metílicos del grupo sulfonamida. En donde los primeros valores de desplazamiento corresponden a las señales del ligante libre y las segundas al del complejo con cobre. La relación entre las señales es de 3:1 (Ligante: Complejo) lo que nos sugiere un con un porcentaje de conversión de aproximadamente el 22 %.

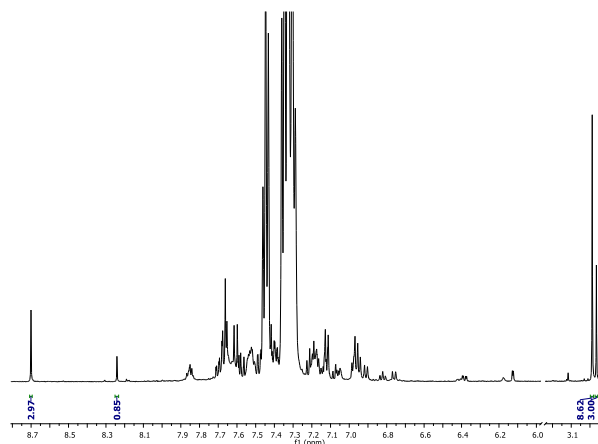


Fig. 5. Espectro RMN ^1H del complejo NMSSA-Cu.

Para el caso de la síntesis del complejo de NMSSA-Zn. El espectro de RMN de ^1H mostró señales similares al espectro de la nimesulida reducida y del aldehído precursor, sugiriendo la posible hidrólisis del ligante. Aunque, aun también se observan señales de la base de shiff sin acomplejar.

CONCLUSIONES

Las presentes reacciones realizadas durante el proyecto sugieren que la formación de los complejos es llevada a cabo, sin embargo, las condiciones de reacción y/o los compuestos de partida no son completamente los adecuados. Se continuará trabajando para encontrar las condiciones idóneas y así poder llevar a cabo las pruebas biológicas correspondientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato, la Coordinadora de los Programas Institucionales de Verano de DAIP, al Laboratorio de Química Organometálica y Química de Coordinación y a todos los involucrados durante el desarrollo del presente proyecto.

REFERENCIAS

- [1] Davis, R. & Brogden, R.N. *Drugs* (1994). *Nimesulide*, 48(3), 431–454. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-199448030-00008>
- [2] Sandhya Pericherla, Jyoti Mareddy, Geetha Rani D. P., Padmavathi V. Gollapudi and Sarbani Pal (2007). Chemical Modifications of Nimesulide. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(2), 384-390-
- [3] Banti, C. N.; Papatriantafyllopoulou, C.; Manoli, M.; Tasiopoulos, A. J.; Hadjikakou, S. K. *Inorg. Chem.* 2016, DOI: [acs.inorgchem.6b01241](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01241) y referencias internas.
- (4) Ambike, V.; Adsule, S.; Ahmed, F.; Wang, Z.; Afrasiabi, Z.; Sinn, E.; Sarkar, F.; Padhye, S. J. *Inorg. Biochem.* 2007, 101 (10), 1517–1524.