



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla



Facultad de Ciencias Químicas

SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD MICROBIOLÓGICA DE NUEVOS  
COMPLEJOS DERIVADOS DE SULFANILAMIDA

Tesis presentada para obtener el título de:

Licenciatura en Farmacia

Presenta:

María Guadalupe Bazquez Ocotitla

Director:

Dr. Ulises Angel Peña Rosas

Asesor:

M.C. Alejandro Ruíz Tagle

Septiembre 2017

Puebla, Puebla

---

---

## *Agradecimientos*

---

Agradezco el apoyo incondicional de mi familia y en primera instancia a mi madre que ha estado en mis ratos buenos, malos e incluso de debilidad que se presentaron a lo largo de esta etapa, teniendo siempre para mí un consejo e incluso un regaño que me sirvieron para salir adelante y darme cuenta que las cosas no siempre son fáciles ni se presentan como quisiéramos pero que cada uno de nosotros tenemos la capacidad de hacer frente a nuestros obstáculos y salir adelante.

Al Dr. Ulises Peña Rosas mi director de tesis que en todo momento tuvo una respuesta para cada duda y que a pesar de mis errores siempre me tuvo paciencia.

Y para finalizar a una persona muy querida para mí Rosamaría Salauz Alvarado, un punto clave durante esta etapa de mi vida.

---

# ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>4</b>
1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. HIPOTESIS.....	9
5. OBJETIVOS.....	10
<b>CAPÍTULO II. ANTECEDENTES.....</b>	<b>11</b>
6. HISTORIA DE LA SULFANILAMIDA.....	12
6.1. Descubrimiento de la sulfanilamida.....	12
6.2. Derivados de las sulfanilamidas.....	17
6.3. Importancia de las sulfanilamidas durante la guerra.....	18
6.4 Actividad de la sulfanilamida.....	19
7. EFECTOS BIOQUIMICOS DE LAS SULFANILAMIDAS.....	20
7.1. Derivados de sulfanilamida con mayor bacteriostático y anticancerígeno...20	
7.2. Resistencia de la sulfanilamida en mecanismos bioquímico.....21	
7.3. Mecanismos de acción.....21	
7.4. Uso racional de las sulfanilamidas.....23	
7.5. Identificación bacteriana.....24	
8. SINTESIS DE COMPLEJOS SULFANILAMIDAS.....	25
8.1. Clasificación básica de las sulfanilamidas.....25	
8.2. Complejos formados con sulfanilamida.....28	
8.3. Complejos de sulfanilamida y cobre, cobalto y vanadio.....28	

---

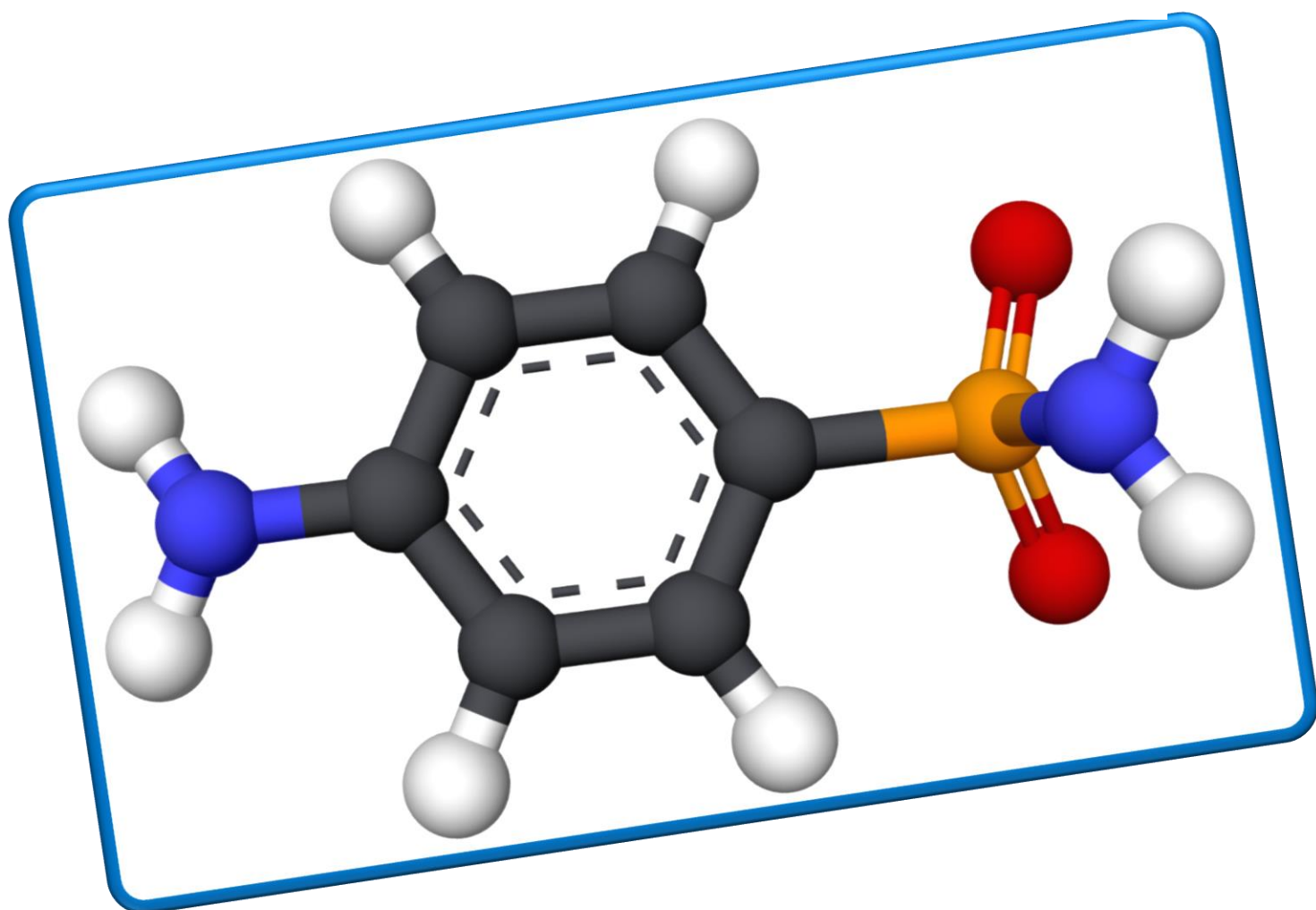
9. TECNICAS DE SEPARACION Y ANALISIS.....	29
9.1. Técnicas de seguimiento a sulfanilamidas.....	29
9.2. Cromatografía.....	30
9.3. Espectroscopía de infrarrojo.....	32
9.4. Espectrometría de masas.....	33
<b>CAPÍTULO III. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>34</b>
10. SINTESIS DE DERIVADOS DE SULFANILAMIDAS.....	35
10.1. Síntesis del compuesto A.....	35
10.2. Síntesis del compuesto B.....	36
10.3. Síntesis del compuesto C.....	37
11. SINTESIS DE COMPLEJOS.....	38
11.1. Síntesis del complejo 1.....	38
11.2. Síntesis del complejo 2.....	38
11.3. Síntesis del complejo 3.....	39
<b>CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>40</b>
12. SINTESIS DE DERIVADOS DE SULFANILAMIDA.....	40
12.1. Síntesis del compuesto A.....	41
12.2. Síntesis del compuesto B.....	41
12.3. Síntesis del compuesto C.....	42
13. SINTESIS DE COMPLEJOS.....	44
13.1. Síntesis del complejo 1.....	45
13.4. Síntesis del complejo 2.....	47

---

13.5. Síntesis del complejo 3.....	49
14. RESULTADOS DE PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS.....	52
<b>CAPÍTULO V.....</b>	<b>53</b>
ESPECTROSCOPIA.....	54
CONCLUSIÓN.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	60

---

# CAPÍTULO 1



---

## 1. RESUMEN

Las sulfanilamidas fueron las primeras drogas eficaces empleadas para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas en el ser humano, sin embargo investigaciones recientes han demostrado que hay resistencia a bacterias Gram positiva: *Staphylococcus Aureus* y Gram negativa: *Escherichia Coli*, por lo que se busca potencializar su efecto.

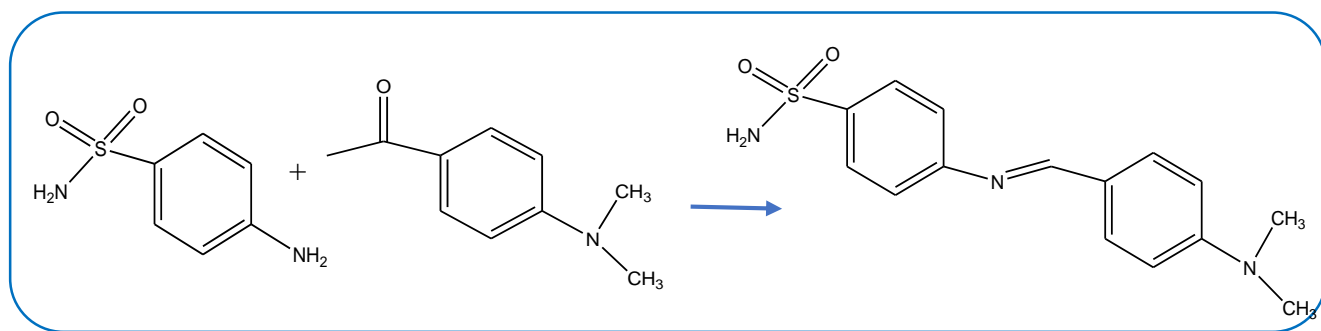
En el presente trabajo se llevo a cabo la síntesis de 6 productos que derivan de la sulfanilamida.

Inicialmente se sintetizó el compuesto 4-(4-(iminometil N, N dimetilbenzenamina) bencenosulfonamida (A), a partir de sulfanilamida y *p*-dimetilaminobenzaldehído, esta reacción se llevó a cabo calentando el contenido del matraz a reflujo a una temperatura de 75 °C en agitación constante [Esquema 1].

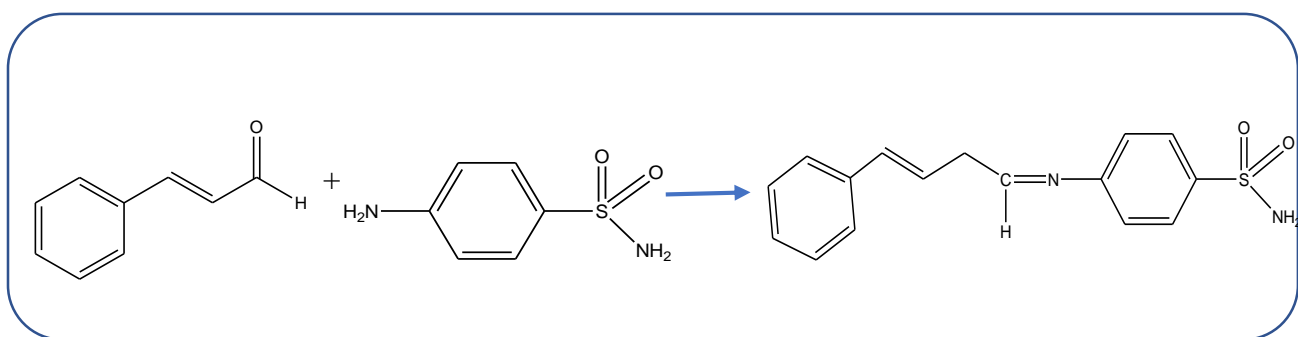
Posteriormente se sintetizó el compuesto 4-(4-(1-iminopropil-1-enyl)benzeno) bencenosulfonamida (B), partiendo de sulfanilamida y cinamaldehído, esta reacción se llevó a cabo calentando el contenido del matraz a reflujo a una temperatura de 60 °C en agitación constante [Esquema2].

De igual manera se sintetizó el compuesto 4-(4-(iminometil)1metoxi4-metilbenzeno) bencenosulfonamida (C), partiendo de sulfanilamida y vainillina, para llevar a cabo esta síntesis se utilizaron las mismas condiciones que el compuesto A. [Esquema3].

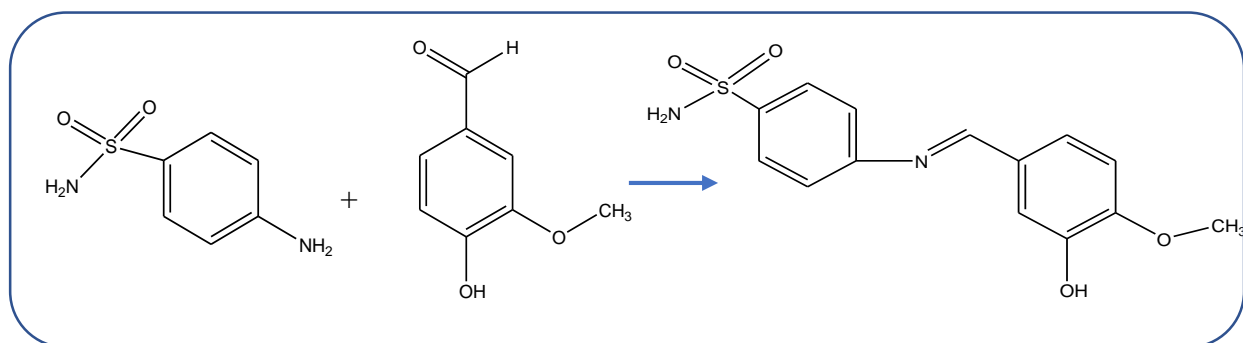
A cada producto se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, se purificarán por cromatografía en columna y se caracterizarán por las técnicas espectroscópicas: FT-IR, espectrometría de masas y punto de fusión. Finalmente determinaremos su actividad antibacteriana contra de *Staphylococcus aureus*; una bacteria Gram positiva y *Escherichia coli*, una bacteria Gram negativa.



**Esquema 1.** Síntesis del compuesto A.



**Esquema 2.** Síntesis del compuesto B.

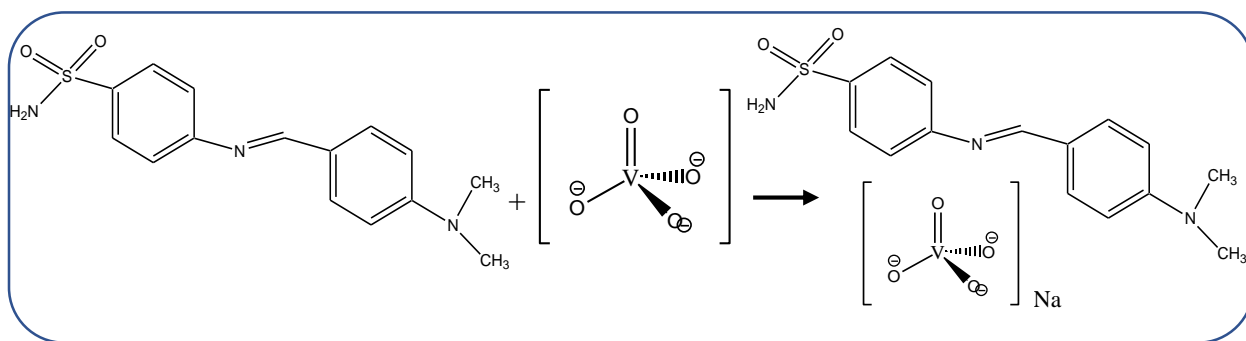


**Esquema 3.** Síntesis del compuesto C.

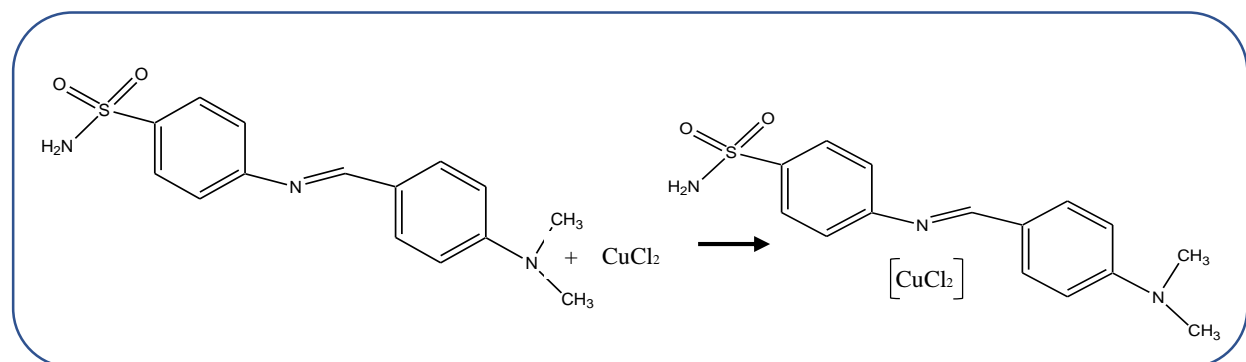
Como segunda parte de este trabajo de tesis se sintetizaron complejos de cobre y vanadio a partir de los compuestos anteriormente formados. El complejo 1 se sintetizó a partir del compuesto A y metavanadato de sodio a reflujo y agitación constante a temperatura de 65°C [Esquema 4], posteriormente, se sintetizó el complejo 2 a partir del compuesto A y cloruro de cobre a reflujo, agitación constante y temperatura de 70°C [Esquema 5]. Finalmente, se sintetizó el complejo 3 a partir del compuesto C y metavanadato de sodio utilizando reflujo, con agitación constante y a una temperatura de 75°C [Esquema6].

A cada compuesto sintetizado se le dará seguimiento por cromatografía en capa fina, se purificarán por cromatografía en columna y se caracterizarán por las siguientes técnicas espectroscópicas: FT-IR, espectrometría de masas, punto de fusión.

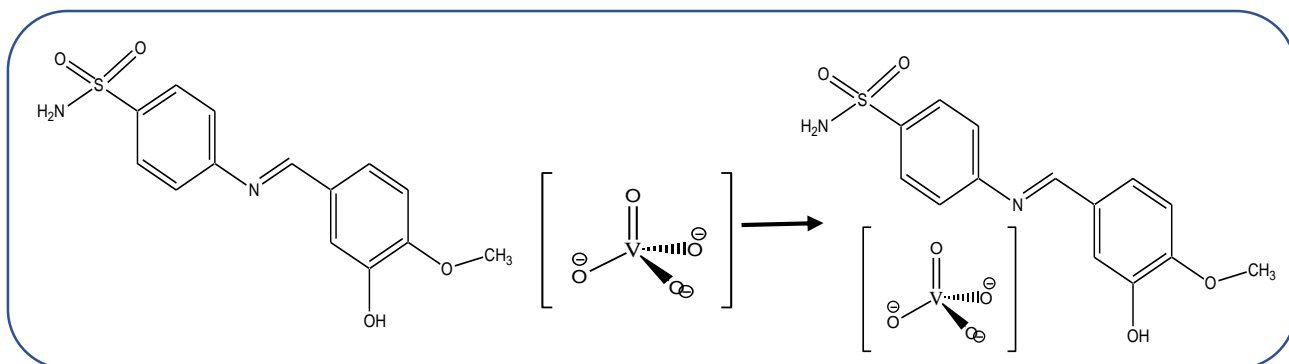
Finalmente se analizará su efecto antibacteriano de todos los compuestos sintetizados.



**Esquema 4.** Complejo I.



**Esquema 5.** Complejo II.

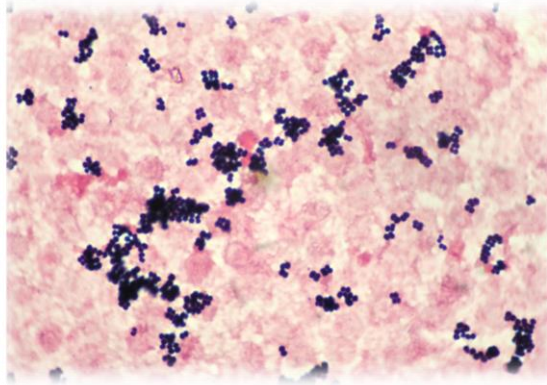


**Esquema 6.** Complejo III.

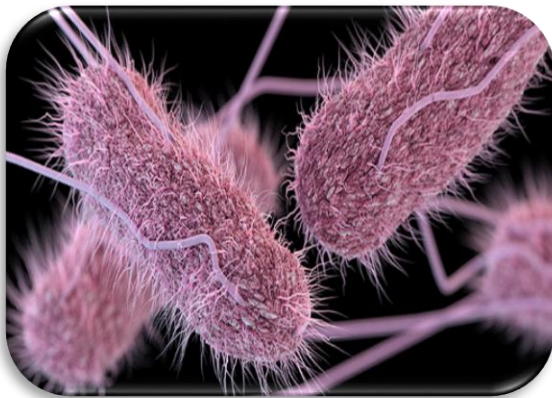
---

## 2. INTRODUCCIÓN

Las **sulfanilamidas** son utilizadas como antibióticos para enfermedades de tipo infecciosas contra bacterias Gram positiva y Gram negativa [Figura 1 y Figura 2].



**Figura 1.** Agrupación característica en racimo de uvas de este género.



A)



B)

**Figura 2.** (A) Estructura característica de *Salmonella*, (B) Estructura característica de *Escherichia coli*.

---

Estas bacterias, son las responsable de aproximadamente 630 millones de casos de diarrea en el mundo y entre 5 a 6 millones de muertes al año, afectando principalmente a la población infantil de países en desarrollo <sup>1</sup>.

En 1939 Jensen y colaboradores, reportaron el uso de sulfanilamida tópica que disminuye notablemente el índice de infección en los pacientes con lesiones abiertas <sup>2</sup>.

Se ha demostrado que la sulfanilamida, compite rápidamente con el ácido *p*-aminobenzoico (PABA), ocupando su lugar en el centro activo de la enzima que cataliza la síntesis de ácido fólico. Por lo tanto la sulfanilamida es un inhibidor competitivo de la enzima, haciendo que las bacterias no puedan desarrollarse <sup>3</sup>.

En los últimos años se han sintetizado derivados de sulfanilamidas y esto ha marcado el inicio de nuevos compuestos con mayor actividad bactericida, se ha demostrado una mayor inhibición en el crecimiento de *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus Aureus* y *Escherichia Coli*, cuando la sulfanilamida se combina con el *p*-aminobenzamida<sup>4</sup>.

Además, en diferentes laboratorios de investigación, se han sintetizado derivados organometalicos. En 2015 en la Universidad de Southampton, Reino Unido, realizaron la síntesis de nuevos complejos de cobre, los cuales muestran excelentes propiedades inhibitoras de Anhidrasa carbónica, un elemento esencial para la reproducción de las bacterias, esto demuestra que el cobre y sus derivados inhiben el crecimiento de microbios que causan infecciones (norovirus) de manera eficaz<sup>5</sup>. Durante los últimos años se han desarrollado complejos de hierro con sulfanilamida los cuales presentan actividad antimicrobiana específica contra *Escherichia Coli*<sup>6</sup>. Otro metal capaz de inhibir el crecimiento de microorganismos es el vanadio, que por sí solo presenta efecto bactericida, desinfectante y astringente.

Cabe resaltar que en este trabajo de tesis se sintetizarán derivados de vanadio y cobre buscando potencializar su acción contra *Escherichia Coli* y *Staphylococcus Aureus*.

---

### 3. JUSTIFICACIÓN

En el presente trabajo de tesis, se llevó a cabo la síntesis de complejos de cobre y vanadio a partir de derivados de sulfanilamida. Generalmente las sulfanilamidas presentan un efecto antibacteriano y bacteriostático, sin embargo en los últimos años este efecto ha disminuido gradualmente ya que las bacterias presentan una mayor resistencia.

Por consiguiente, en esta tesis se busca desarrollar nuevos complejos de cobre y vanadio capaces de aumentar un efecto antimicrobiano.

### 4. HIPOTESIS

La síntesis de complejos de cobre y vanadio a partir de derivados de sulfanilamida presentará una mayor actividad antimicrobiana.

### 5. OBJETIVOS GENERALES

Evaluar el efecto antimicrobiano de complejos de cobre y vanadio sintetizados en el laboratorio a partir de sulfanilamida.

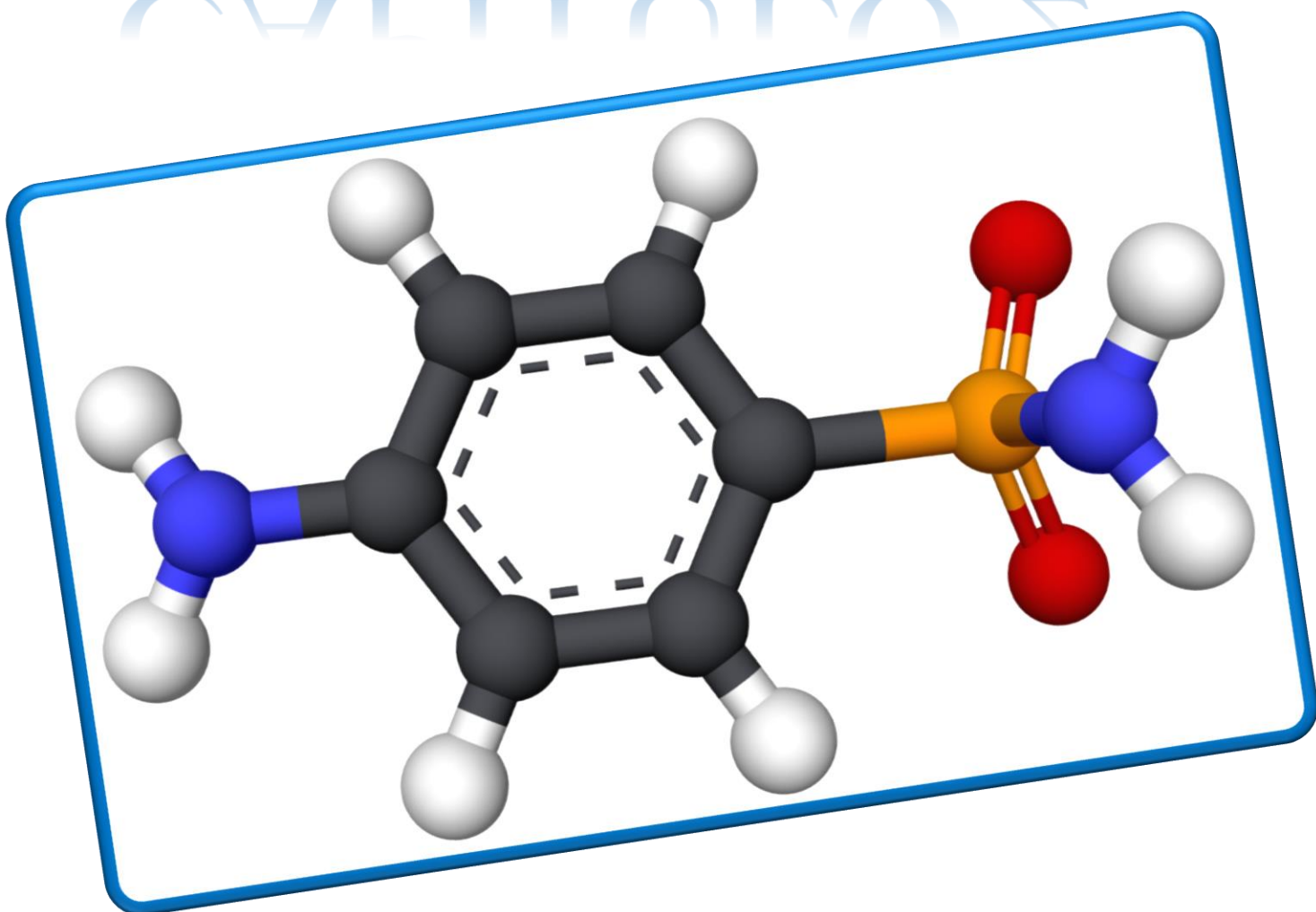
#### 5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Realizar la síntesis del compuesto A partiendo de sulfanilamida y *p*-dimetilamidobenzaldehído a reflujo con temperatura de 75°C.
2. Sintetizar el compuesto B a partir de sulfanilamida y cinamaldehído a reflujo con temperatura de 60°C.
3. Sintetizar el compuesto C, partiendo de sulfanilamida y vainillina a reflujo, con temperatura de 75°C.
4. Realizar la síntesis de dos complejos vanadio utilizando el compuesto A y C con metavanadato de sodio.

- 
5. Realizar la síntesis de un complejo de cobre utilizando el compuesto C con cloruro de cobre.
  6. Separar cada compuesto por cromatografía y caracterizar a cada uno de ellos por FT-IR, espectrometría de masas y punto de fusión.
  7. Realizar pruebas antimicrobianas a los compuestos anteriormente sintetizados contra *Escherichia Coli* y *Staphylococcus Aureus*.

---

# CAPÍTULO 2



---

## 6. ANTECEDENTES

### 6.1. Descubrimiento de la sulfanilamida

El descubrimiento de la actividad antibacteriana de sulfanilamidas marcó el inicio de los agentes quimioteráuticos.

La actividad antimicrobiana de la sulfanilamida era reducida, en comparación con la actividad de la penicilina, sin embargo el impacto de las sulfanilamidas en medicina fue enorme. Por primera vez en la larga y heroica lucha de la humanidad contra las bacterias se disponía de un gran agente eficaz y seguro, frente a infecciones <sup>7</sup>.

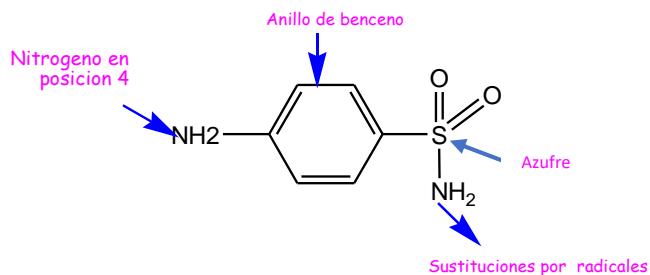
La sulfanilamida fue sintetizada en 1908 por el químico austríaco Paul Gelmo [Figura 3].



**Figura 3.** Paul Gelmo (1879-1961)

Cuando investigaba la obtención de colorantes para el sector textil Paul Gelmo encontró un compuesto que lo registro con el nombre de prontosil, posteriormente en 1932 descubrieron que este compuesto presentaba propiedades antibacterianas. Cabe resaltar que el compuesto sintetizado deriva de la sulfanilamida [Figura 4] y cuando se administraba en dosis altas, los enfermos presentaban acidosis metabólica y excretaban orina alcalina <sup>8</sup>.

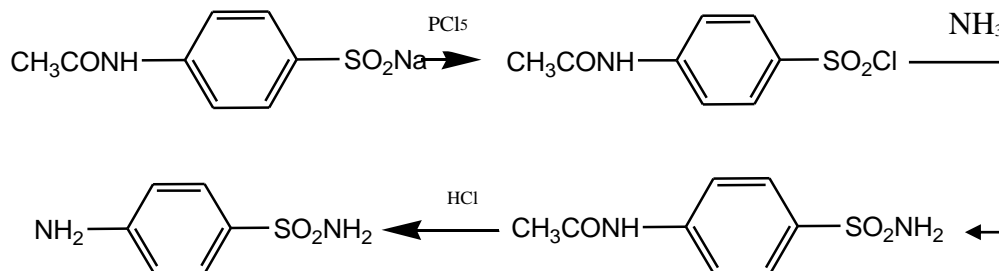
## ACTIVIDAD BACTERIANA



## VARIEDAD DE SULFANILAMIDAS

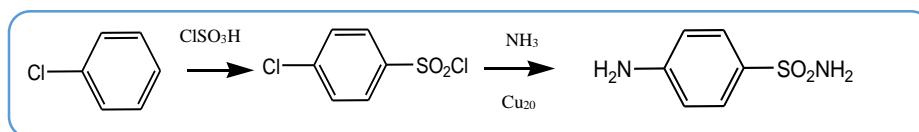
Figura 4. Estructura de la sulfanilamida.

Paul Gelmo describió la preparación de sulfanilamida mediante la siguiente serie de reacciones [Esquema 7].



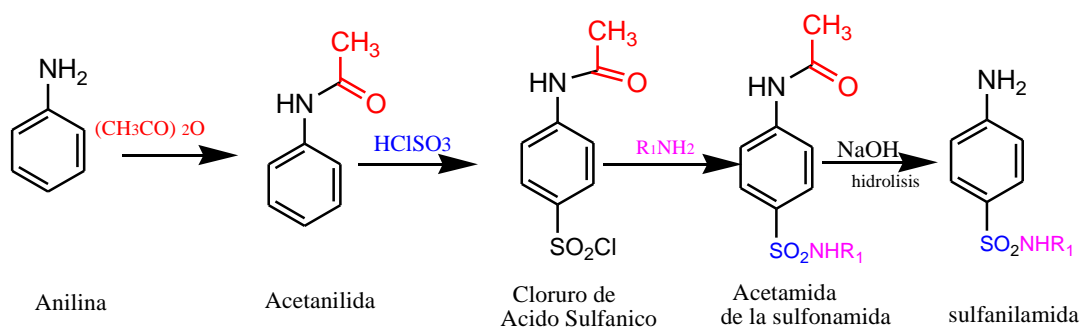
Esquema 7. Preparación de la sulfanilamida.

Hoy en día se encuentra una patente más reciente que describe la preparación de sulfanilamida a partir de cloro-benceno [Esquema 8] modificando la última etapa <sup>10</sup>.



Esquema 8. Preparación de sulfanilamida a partir de cloro benceno.

Otro método para la síntesis de sulfanilamida es a partir de la anilina protegida en forma de acetanilida que reacciona con el ácido clorosulfónico ( $\text{HClSO}_3$ ) para dar un cloruro de ácido sulfanico el cual posteriormente reacciona con una amina primaria o amoniaco seguido de hidrólisis para dar el correspondiente producto <sup>11</sup>[Esquema 9].



**Esquema 9.** Síntesis de Sulfanilamida.

Más adelante se descubrió la acción terapéutica de la sulfanilamida estudiando el efecto de los cambios en la estructura molecular. Cuando se realizaron modificaciones en el grupo funcional amina como se ha escrito anteriormente, se encontró poco o ningún cambio en la actividad quimioterapéutica de los compuestos <sup>12</sup>.

Como primer paso para probar la hipótesis, de una mayor eficacia de sulfanilamida en comparación con el prontosil se estudió experimentalmente la actividad quimioterapéutica y la eficacia frente a infecciones estreptocócicas de ambos fármacos determinando que la acción de la sulfanilamida es más simple, barata y eficaz en comparación con el prontosil <sup>13</sup>.

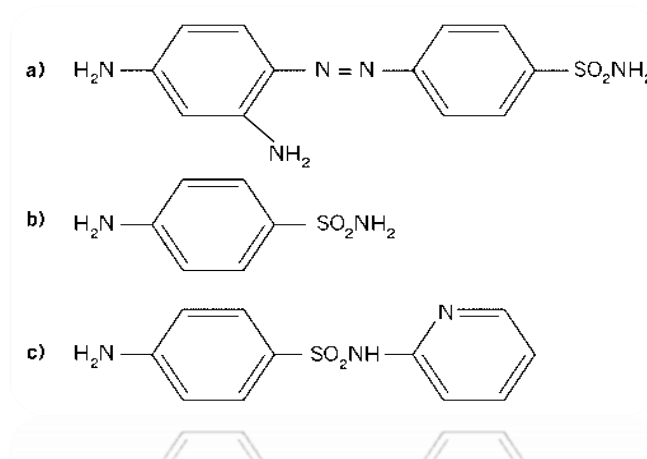
Las investigaciones no se han detenido para encontrar otros derivados solubles de sulfanilamidas; en 1938 Max Dohrn y Paul Dietrich, vinculados a Schering A.G., reprodujeron el proceso de acetalización utilizando el propio organismo para su desintoxicación y junto con Eleanor Bliss director de investigación (1899-1987) del Hospital Baltimore, trabajaron experimentalmente en los años centrales de la década de 1930 sobre sulfapiridinas encontrando que este compuesto es muy eficaz para combatir enfermedades infecciosas. <sup>14</sup>.

---

Una de las noticias que se divulgaron a través de la prensa escrita Internacional en relación con los nuevos antibióticos fue la del hijo del presidente estadounidense Roosevelt durante su ingreso en el Hospital de Boston por una infección grave por estreptococo (El joven Roosevelt salvado por un nuevo fármaco), así se titulaba una de las noticias publicadas, el hecho de haber empleado sulfanilamida, para tratar la grave enfermedad incidió de forma especial en la opinión pública, para dar a conocer la posibilidad terapéutica de este antibiótico, evitando la muerte de el joven Roosevelt.

Gracias a este hecho aparecieron más noticias del fármaco a través de resúmenes semanales y artículos de nuevo control de las infecciones destacaban a las sulfamidas como uno de los hallazgos más relevantes del año y atribuían a Domagk la hazaña como autor del trabajo que conduciría a su utilización clínica <sup>15</sup>.

Más adelante, investigadores franceses observaron que la sulfonamidocrisoidina, [Figura 10] tras su paso por el organismo, se metabolizaba a sulfanilamida verdadero principio activo, causante de los efectos terapéuticos contra microorganismos sin imaginar su futura utilidad terapéutica <sup>16</sup>.



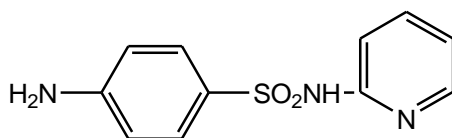
**Figura 10.** Estructura química de la sulfamidocrisoidina (a), sulfanilamida (b) y sulfapiridina (c).

Dos años más tarde, publicaciones de artículos periodísticos trataban sobre la síntesis química de diversos derivados de sulfamidas y experimentos realizados en laboratorios obteniendo datos que ampliaban el uso de sulfanilamidas a más enfermedades infecciosas, meningitis, gonorrea y erisipela, entre otras <sup>17</sup>.

---

## 6.2 Derivados de las sulfanilamidas

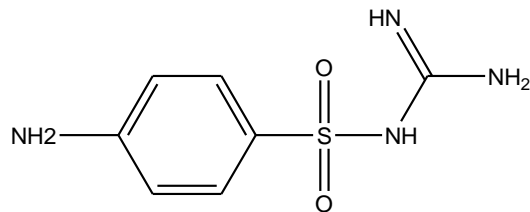
Whitby y colaboradores, en 1938 utilizaron la sulfapiridina en ratones de laboratorio [Figura 11], determinando que este compuesto era activo contra infecciones neumocócicas, posteriormente, se aplicó este mismo fármaco en humanos obteniendo resultados favorables contra la neumonía, el compuesto se utilizó clínicamente casi de inmediato y su uso se generalizó, más tarde otros derivados lo han desplazado ya que poseen propiedades más eficientes para el tratamiento de la neumonía <sup>18</sup>.



**Figura 11.** Estructura de Sulfapiridina

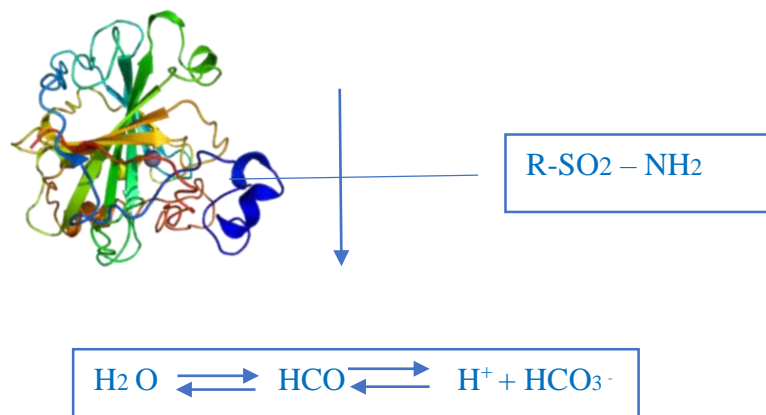
En este mismo año, Wollenberg, Anderso y Abromowitz tras haber realizado varios experimentos en el laboratorio con sulfapiridina, obtuvieron resultados satisfactorios para el tratamiento contra la enfermedad de Lupus, y posteriormente, Weiner informó sobre el seguimiento a cuatro pacientes, dando como resultado mejoría solamente en dos de ellos que aún no se encontraban en una etapa terminal como los otros dos pacientes que no presentaron ninguna mejoría.

En 1940, el grupo dirigido por Eli Kennerly Marshall logró sintetizar la sulfanilguanidina [Figura 12] este compuesto es considerado útil para combatir casos de disentería bacilar cuya baja solubilidad del fármaco prolonga su actividad, convirtiéndolo en remedio imprescindible para las campañas militares desarrolladas en el Centro Europeo, también en 1940, el equipo dirigido por Richard Roblin, vinculado a Stamford Research Laboratorios of the American Cyanamid Company, en los primeros meses de la década sintetizó una sulfadiazina (2-sulfanil-amido-pirimidina o sulfapirimidina), de baja toxicidad cuya utilidad terapéutica fue probada clínicamente.



**Figura 12.**Sulfanilguanidina

Posteriormente, T.Mann y D.Keulin de la Universidad de Cambridge descubrió que derivados de sulfanilamida inhiben la anhidrasa carbónica [Figura 13] una enzima que cataliza la formación de ácido carbónico de la bacteria a partir de anhídrido carbónico y agua <sup>19</sup>.



**Figura 13.** Inhibición de la anhidrasa carbónica por sulfanilamida.

Por su analogía estructural con el ácido carbónico destruye bacterias pero no daña a la célula, las sulfamidas son activos a bacterias Gram positivas y negativas, la eficacia y aplicaciones terapéuticas de estos compuestos son el grado de ionización.

En 1942 ya se habían sintetizado y estudiado más de 5.400 estructuras de sulfamidas y para 1949 ya estaban disponibles en el mercado 57 preparaciones orales y 63 tópicas <sup>20</sup>.

El grupo más significativo de las “sulfanilamidas” es el amino-benzol-sulfamida registrado en nuestro país compuesto por dieciséis expedientes, la mayor parte de estos registros presentados por empresas de origen alemán, suizo, y en menor proporción se encuentra registros de empresas españolas <sup>21</sup>.

---

La sulfanilamida presenta un color blanco, es inodora y poco soluble en alcohol y agua, su punto de fusión está entre 163-167° C, está indicada para infecciones por estreptococos, infecciones agudas de la boca y colitis ulcerosa entre otros padecimientos <sup>22</sup>.

### **6.3 Importancia de sulfanilamidas durante la segunda guerra mundial.**

Durante la Segunda Guerra Mundial se emplearon las sulfamidas en forma tópica y por vía oral para tratar las heridas de guerra.

Además de reducir el número de infecciones, las sulfamidas salvaron vidas durante largas esperas de los heridos para poder ser atendidos por los médicos militares.

Howard Florey y colaboradores durante la Segunda Guerra Mundial señalaron la gran importancia y eficacia de las sulfanilamidas para tratar las heridas causadas por la guerra.

En 1950 la eficacia terapéutica de la sulfanilamida, apareció en el artículo “el creciente milagro de las sulfamidas” cuyo contenido poseía gran parte de información, con clara orientación, dando a conocer los efectos contra bacterias <sup>23,24</sup>.

### **6.4 Actividad de sulfanilamidas.**

Bell y Roblin Jr. Investigadores de Journal of the American Chemical Society sobre la actividad bacteriostática contra *Escherichia Coli*, de los compuestos de tipo sulfanilamida puede correlacionarse, que el tipo de inhibición requerido para un sistema enzimático producido por los derivados de sulfanilamida es competitivo y esencial con carácter negativo de las constantes de disociación acidas grupos SO<sub>2</sub> basándose en una evidencia observada en un experimento presentado en la conferencia de sulfanilamidas para demostrar que mientras más negativo es el SO<sub>2</sub>, mayor actividad tiene el compuesto <sup>25</sup> y cuando se presenta un alto grado de especificidad de los sistemas enzimáticos es bien reconocida la actividad bacteriostática de esta clase de compuestos, aumentando hasta un máximo y luego disminuyendo a medida que aumenta la acidez de los compuestos. Esto se refleja en un grupo amino por sus propiedades básicas, y en el grupo carboxilo por sus propiedades ácidas (relacionado con el pKa) y la lipofilia <sup>26</sup>.

## 7. EFECTOS BIOQUIMICOS DE LAS SULFANILAMIDAS

### 7.1 Derivados de la sulfanilamida con mayor efecto bacteriostático y anticancerígeno.

Prácticamente todos los derivados de sulfanilamida de esta clase son demasiado ácidos para mostrar el máximo poder bacteriostático [Figura 14].

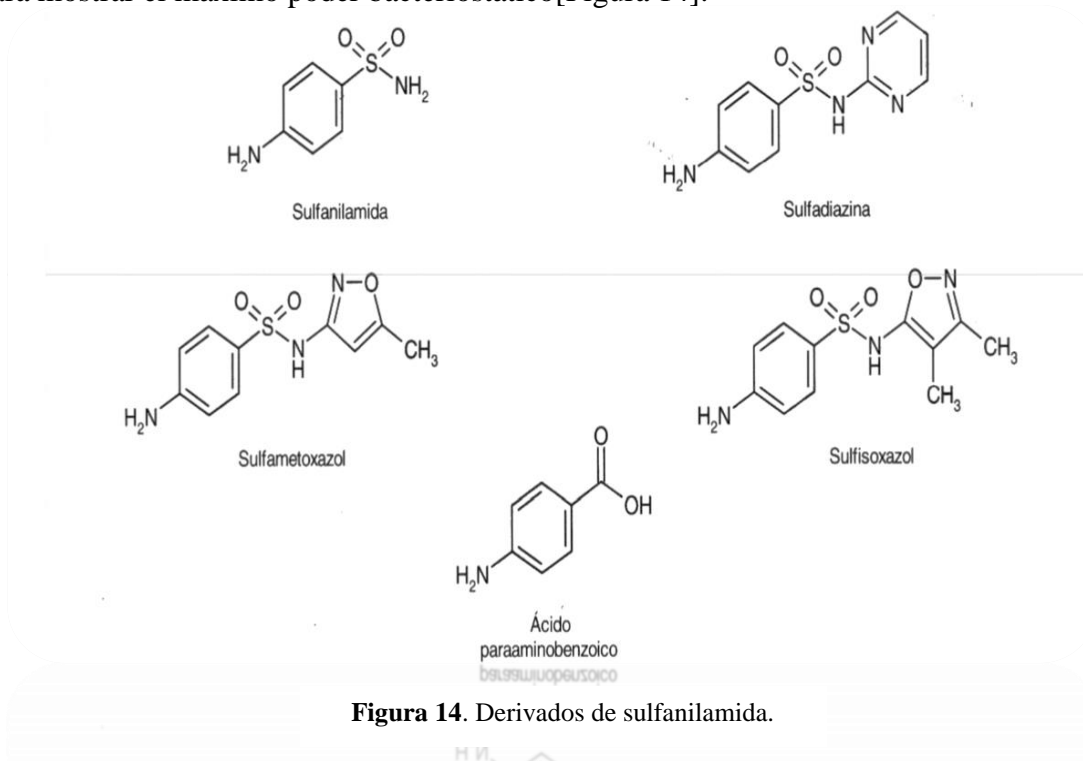


Figura 14. Derivados de sulfanilamida.

En 1988 investigadores químicos Kumler, Daniels y Hitchings tuvieron un nuevo interés por la sulfanilamida que al combinarse con un potente agente antibacteriano producía un mayor efecto contra bacterias indicando que el grupo sulfanilamida es significativo para incrementar su actividad, a mayor competencia entre el ácido *p*-amino-benzoico que afecta al grupo amino mayor será su efecto bacteriostático, haciendo a la sulfanilamida una opción de agente en la quimioterapia llegando a todos los tejidos del organismo, para ejercer su acción causando una serie de síntomas, secundarios como: vomito, nauseas, cefalea, anemia hemolítica y fiebre <sup>27</sup>.

---

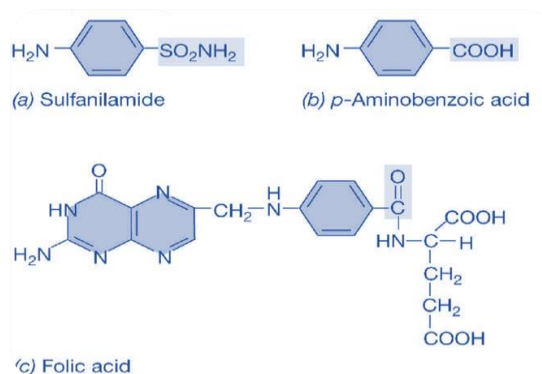
## 7.2 Resistencia de las sulfanilamidas en mecanismos bioquímicos.

Actualmente se ha encontrado que la sulfanilamida ha presentado un gran efecto antimicrobiano, a continuación se describen algunos de ellos:

- ✓ Bypass metabólico: las bacterias pierden la capacidad de sintetizar folatos y los incorporan del medio.
- ✓ Aumento en la producción del ácido para-amino benzoico (PABA): los niveles de PABA se hacen tan altos que los niveles de sulfanilamidas en acción terapéutica no son suficientes para inhibir la síntesis de dihidrofolato.
- ✓ Inactivación enzimática Cadena de reacciones metabólicas que inhibe por completo a todo el proceso metabólico involucrado y ejerce un efecto profundo y fatal sobre el organismo (inhibición competitiva, inhibición no competitiva) <sup>28</sup>.

### 7.3 Mecanismos de acción de las sulfanilamidas.

Las sulfanilamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA por su semejanza química, impidiendo a partir de este precursor, la síntesis de ácido fólico [Figura 15], factor esencial en el crecimiento de los microorganismos; cuando la bacteria adquiere la capacidad de producir PABA o de inhibir las sulfanilamidas, se transforma en resistente.



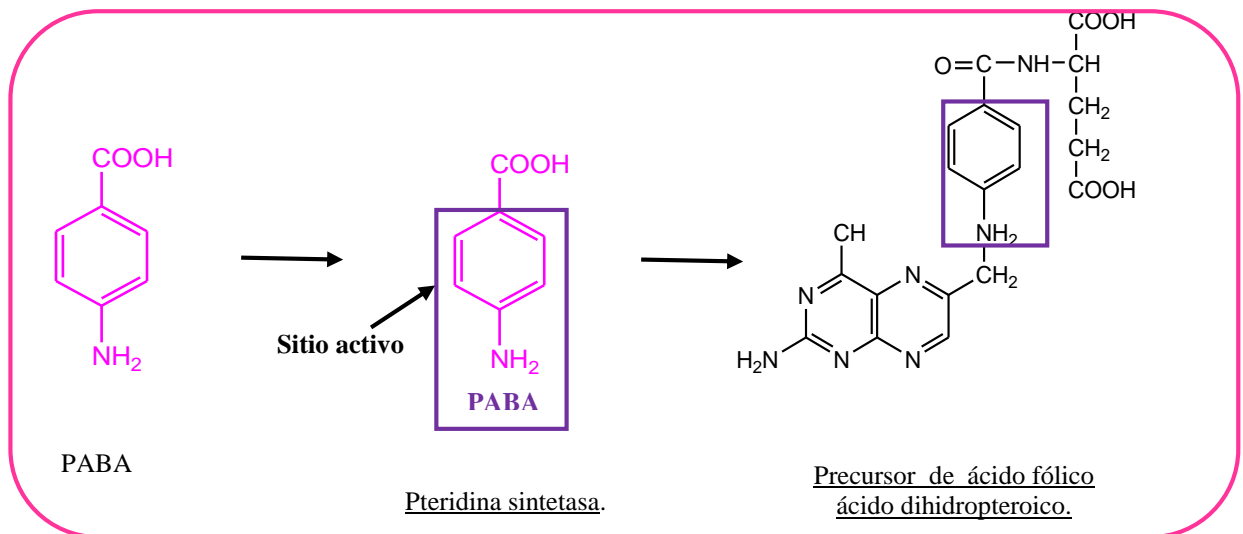
**Figura 15.** (a) Sulfanilamida funcionan como análogos estructurales del (b) ácido *para*-amino benzoico (PABA), inhibiendo la síntesis del (c) ácido tetrahidrofólico.

El efecto sinérgico de las sulfanilamidas se debe a la inhibición secuencial de vías metabólicas [Figura 16] que impiden el crecimiento bacteriano por su acción bacteriostática <sup>29</sup>.



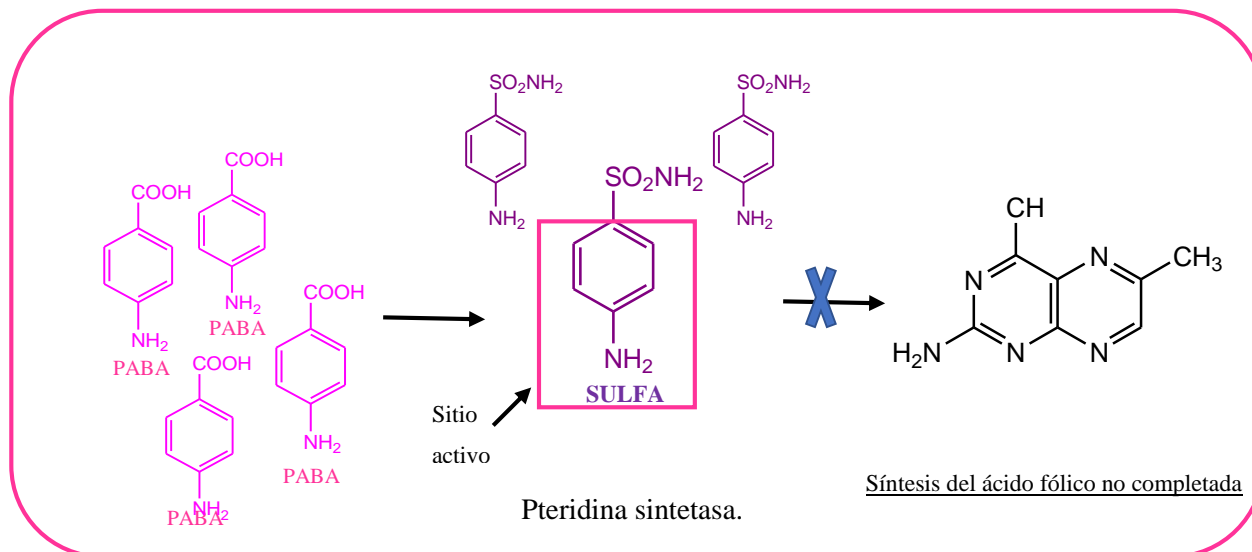
Figura 16. Mecanismo de acción de la sulfanilamida.

La formación del ácido dihidropteroico es esencial en microorganismos para llevar a cabo la síntesis del ácido fólico y tener un buen funcionamiento [Esquema 10.]



Esquema 10. Síntesis normal del precursor del Ácido Fólico.

Cuando la sulfanilamida compite con el sitio activo del PABA causa una inhibición en el precursor del ácido fólico [Esquema 11.], dañando la secuencia de los microorganismos y afectando su funcionamiento e incluso su muerte.



**Esquema 11.** Inhibición del ácido fólico causado por la sulfanilamida.

#### 7.4 Uso racional de sulfanilamidas

En 1980 Levetzow determinó el conjunto de normas y estrategias desarrolladas para mejorar y optimizar el empleo de antibióticos (ATB) denominada Política de antibióticos, la que constituye la base del uso racional de estos antimicrobianos<sup>30</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el uso apropiado o racional de estos fármacos como: "el uso costo-efectivo de los antimicrobianos, minimizando sus efectos adversos o tóxicos y el desarrollo de resistencia"

Es necesario efectuar pruebas de sensibilidad para determinar el tratamiento antibacteriano apropiado para evitar las consecuencias del uso inadecuado de los antibióticos

Las normas y estrategias para el uso racional de antibióticos aplicadas deben basarse en su cumplimiento, para optimizar su efectividad y minimizar los efectos adversos. El cumplimiento de las normas básicas de uso de antibióticos y la desescalada terapéutica sobre

---

la base de los resultados del cultivo microbiológico son las mejores opciones para obtener el éxito en el control de las resistencias a antibióticos <sup>31</sup>.

Por lo tanto, para minimizar enfermedades provenientes de microorganismos infecciosos, debe existir un cumplimiento de las propias disposiciones legales de cada país destinadas a evitar la presencia de bacterias en alimentos.

## **7.5 Identificación bacteriana**

Existen diversas pruebas para identificar de forma clara y precisa, la presencia de un grupo de bacterias de una vía metabólica completa en microorganismos.

Las pruebas microbiológicas se clasifican en primarias, secundarias y complementarias, siendo de gran utilidad para determinar el género y especie, utilizando una variación en el tipo de reactivo y cultivo. Sin embargo, existe una variedad de parámetros que disminuyen el efecto de los bactericidas entre ellos es la concentración de la sustancia, tiempo en que actúa, pH el cual afecta la carga superficial neta de la bacteria como el grado de ionización del agente <sup>32</sup>.

En general, las formas ionizadas de los agentes disociables pasan mejor a través de las membranas biológicas, siendo más efectivas, como es el caso de agentes aniónicos siendo más efectivos a pH ácidos mientras que los agentes catiónicos muestran más eficacia a pH alcalinos, otro factor es la temperatura que ayuda a incrementar la potencia de los desinfectantes, duplicando la tasa de muerte de las bacterias<sup>33</sup>.

Una de la tareas fundamentales del laboratorio de microbiología es la aplicación de una metodología precisa que permita la identificación de los microorganismos implicados en procesos clínicos asociados a infecciones <sup>34</sup>.

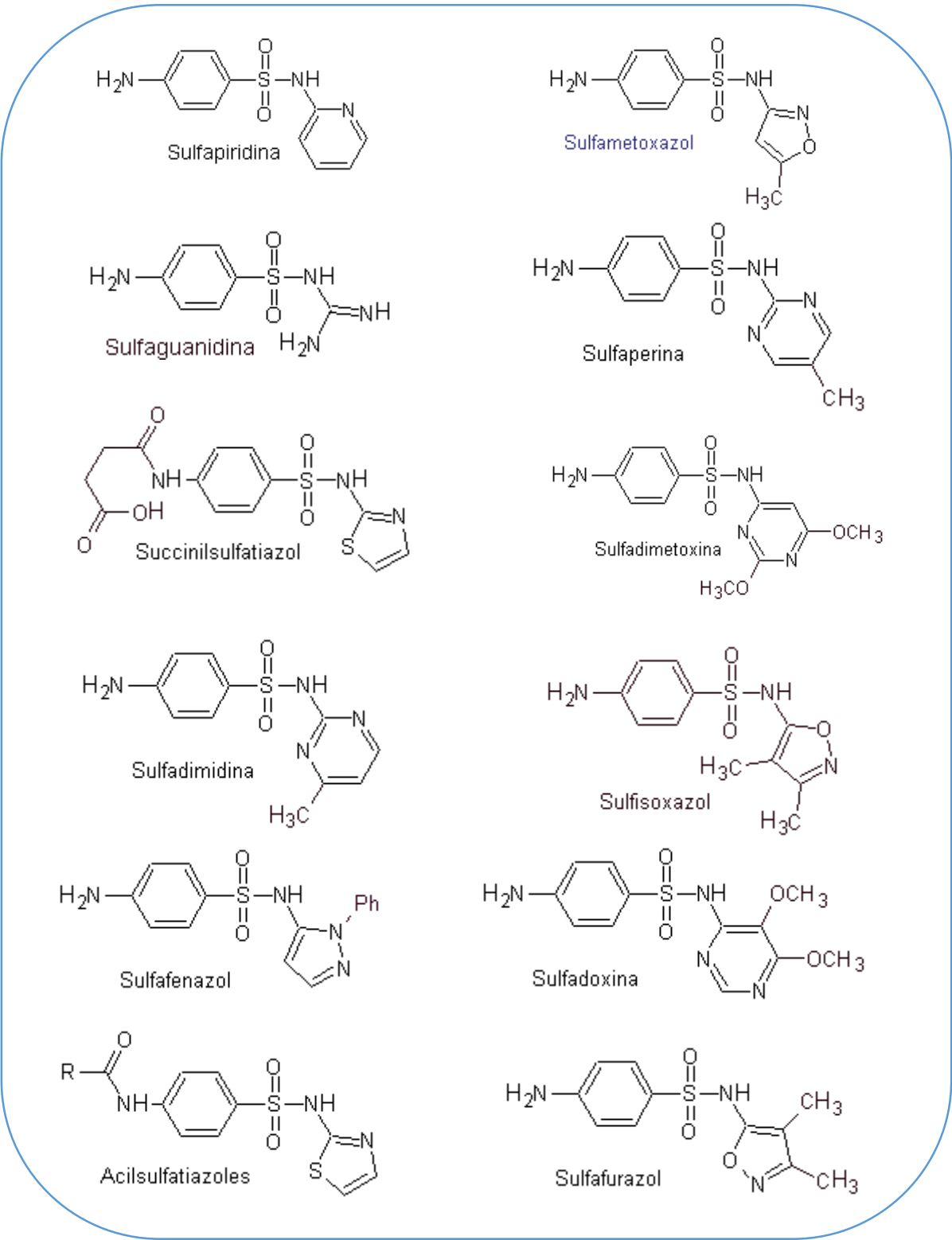
---

## 8. SINTESIS DE COMPLEJOS DE SULFANILAMIDAS

### 8.1 Clasificación básica de sulfanilamidas.

Generalmente las sulfanilamidas se clasifican según la duración de su acción <sup>35</sup>, las sulfamidas pueden ser:

- a) Sulfamidas de acción corta de uso general
  - ✓ Sulfatiazol
  - ✓ Sulfadiazina.
  - ✓ Sulfadimidina.
  - ✓ Sulfametoxazol (sola o asociada a trimetoprima: cotrimoxazol)
  - ✓ Sulfisoxazol.
  - ✓ Sulfametizol.
- b) Sulfamidas de acción prolongada.
  - ✓ Sulfametoxipiridazina.
  - ✓ Sulfadimetoxina.
  - ✓ Sulfadoxina.
- c) Sulfamidas limitadas al tracto gastrointestinal
  - ✓ Sulfaguanidina.
  - ✓ Sulfatalidina.
  - ✓ Sulfasuxidina.



**Figura 17.** Clasificación básica de sulfanilamidas.

---

## 8.2 Complejos formados con sulfanilamida

En la actualidad se han sintetizado complejos de cobalto, en 2007 L. Monti y colaboradores sintetizaron complejos a partir de sulfanilamida y cobalto, estos complejos muestran un incremento antimicrobiano para *Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Este metal tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana, es insoluble en agua, cuenta con poca abundancia biológica, juega un rol único en varias especies de organismos, siendo fundamental su participación en los compuestos de la familia B12, cuyas formas activas son responsables de catalizar una amplia variedad de procesos relacionados a la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos <sup>36</sup>.

Además, se han sintetizado complejos de cobre con sulfanilamida provocando una disminución de poblaciones microbianas en menor tiempo<sup>37</sup>, debido a la transición del metal esencial para el metabolismo celular que está involucrado en diversos procesos biológicos como cofactor de varias enzimas, también cambia la permeabilidad de las membranas y afecta la conductancia de los canales iónicos <sup>38</sup>.

El cobre en bacterias, presenta una toxicidad relacionada con el estrés oxidativo causado por la formación de especies reactivas del oxígeno tales como el radical hidroxilo y el anión superóxido <sup>39</sup>. Durante mucho tiempo el uso del cobre como purificador de agua se había resistido, hasta que se determinaron sus propiedades bactericidas efectivas a temperatura ambiente.

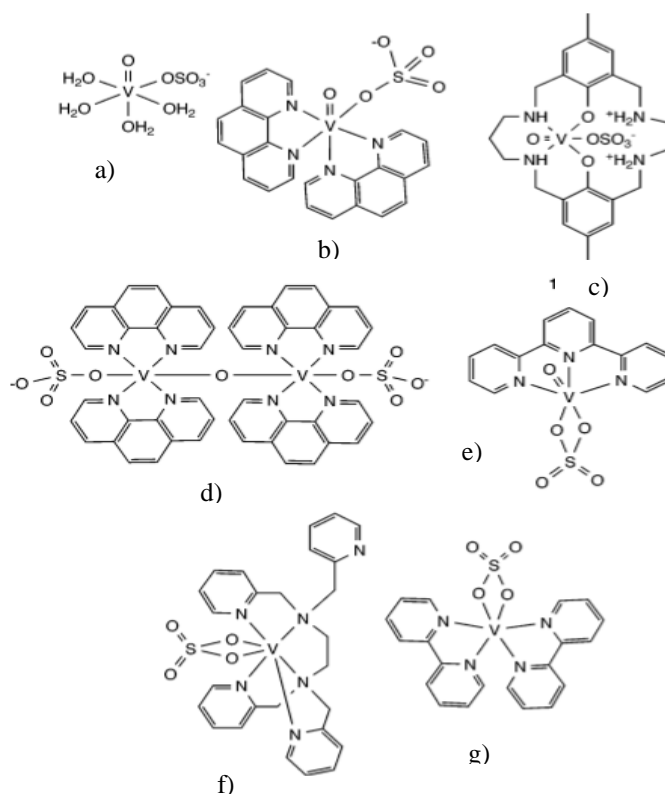
Otra aplicación de este metal es en aleaciones cobre-acero inoxidable, estudios realizados en el año 2000 por Keevil demostraron que esta aleación provoca daños notables sobre *Escherichia Coli*. en poco tiempo a temperatura de 20°C <sup>40</sup>.

Cabe destacar que en este trabajo se sintetizarán complejos de vanadio y cobre, se ha demostrado en investigaciones recientes que compuestos derivados de vanadio poseen una amplia gama de características que les permiten ser desde micronutrientes esenciales hasta agentes tóxicos que inhiben la función de *Bacillus*, *Escherichia Coli*, *Salmonella* en

concentraciones bajas por lo que resulta de interés, también se han llevado a cabo estudios para determinar su actividad biológica <sup>41</sup>.

Las propiedades estructurales y funcionales de los compuestos modelo vanadio-sulfato han sido de interés de múltiples investigaciones para comprender mejor la naturaleza del vanadio, la mayoría de estos compuestos se obtienen a partir de síntesis hidrotérmicas, y sus estructuras contienen vanadio unido a sulfato en los estados de oxidación V, IV, III y II. El sulfato puede interactuar en una variedad de formas con vanadio <sup>42</sup>.

De acuerdo a la estructura molecular de derivados de vanadio, se ha encontrado información que estos complejos se encuentran coordinados de los siguientes modos monodentado (**a,b,c,d**), bidentado (**e,f,g**) [Figura 18], y varios modos de coordinación puente a dos, tres e incluso seis centros de vanadio; Incluso se ha observado un modo de coordinación mixto bidentado / puente <sup>43,44</sup>.



**Figura 18.** Se muestran ejemplos representativos de compuestos de sulfato de vanadio estructuralmente caracterizados muestra la estabilidad.

---

Actualmente se siguen investigando nuevos compuestos de vanadio que en un futuro permitirán nuevas aplicaciones y sus propiedades dependen, entre otras cosas, el tipo de ligante a los que se encuentre coordinado el vanadio, el estado de oxidación y la concentración <sup>45</sup>.

Por otro lado en esta tesis se sintetizaron derivados de sulfanilamida, este compuesto presenta un enlace característico del grupo funcional imino también llamado bases de Schiff, gracias al Químico alemán **Hugo Schiff**. Este grupo funcional presenta un enlace doble carbono-nitrógeno, el átomo de nitrógeno generalmente está enlazado a un grupo arilo o alquilo presentando un mecanismo de adición-eliminación <sup>46</sup>.

La primera etapa de este mecanismo es el ataque rápido y reversible del grupo amino al carbonilo para formar el derivado hemiamina <sup>47</sup>. La segunda etapa controla la velocidad de la reacción, es la eliminación de agua y se requiere protonación del grupo hidroxilo <sup>48</sup>. Los derivados sintetizados serán purificados por cromatografía y caracterizados por técnicas espectroscópicas.

## **9. TÉCNICAS DE SEPARACIÓN Y ANALISIS.**

### **9.1 Cromatografía.**

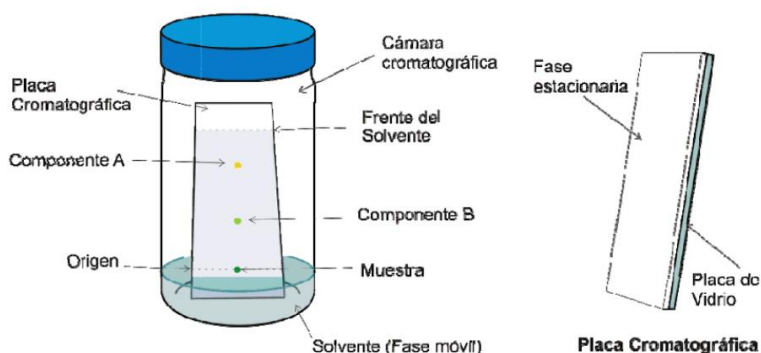
Una de las técnicas para poder dar seguimiento y observar el grado de pureza de los productos que se sintetizaron fue mediante la cromatografía; descubierta en 1906, por el Ruso M. Tswett.

El botánico realizó un experimento que condujo al descubrimiento de lo que hoy conocemos como cromatografía <sup>50</sup>. La cromatografía en capa fina se basa en la preparación de una capa uniforme de un adsorbente mantenido sobre una placa de vidrio u otro soporte [Figura 19]. Los requisitos esenciales son, un adsorbente, placas de vidrio, un dispositivo que contenga las placas durante el corrimiento <sup>51</sup>.

La cromatografía en capa fina presenta una serie de ventajas frente a otros métodos cromatográficos (en columna, en papel, en fase gaseosa) por ser precisa, simple y solo necesita poco tiempo para observar la separación de la muestra <sup>52</sup>.

---

El método es simple y los resultados son fácilmente reproducibles, lo que hace que sea un método adecuado para fines analíticos.



**Figura 19.** Montaje típico para cromatografía en capa fina; cámara cromatográfica, placa cromatografía, fase móvil y fase estacionaria colocada sobre la placa de vidrio que actúa como soporte.

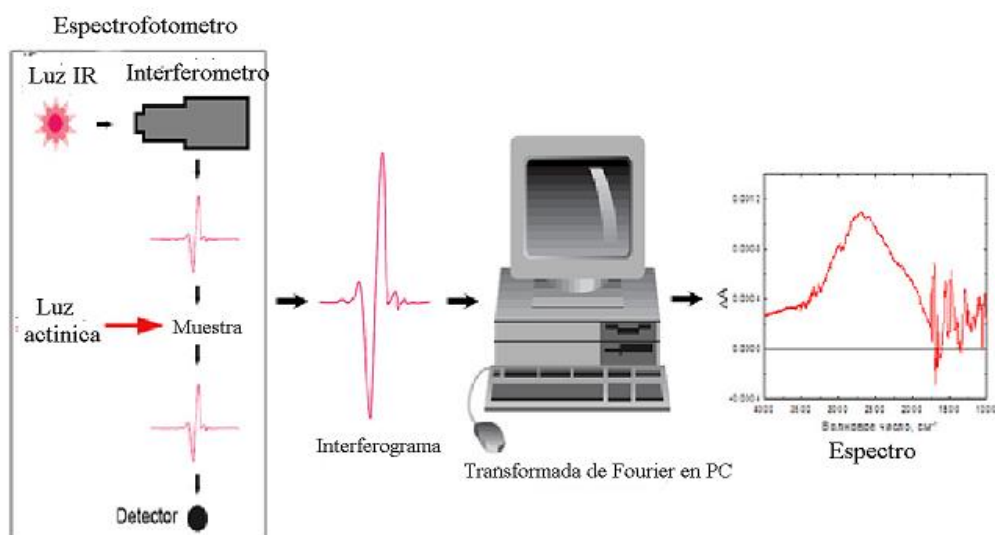
Además de la cromatografía se necesita de otras pruebas para llevar a cabo la determinación de los compuestos realizados en este caso la técnica de FT-IR.

## 9.2 Espectrometría Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

Esta técnica proporciona un espectro de absorción de las bandas de grupos funcionales de las sustancias inorgánicas y orgánicas, siendo una herramienta más usada en los laboratorios, siendo un área de amplio alcance en Físico y Químico, la espectroscopía está basada en los principios de la espectroscopía molecular <sup>53</sup>.

El principio básico detrás de la espectroscopía molecular es que las moléculas absorben energía de la luz en longitudes de ondas específicas, conocidas como sus frecuencias de resonancia (vibración) <sup>54</sup>.

Un espectrómetro infrarrojo funciona [Figura 20], con una pequeña cantidad de muestra que es colocada en una celda (KBr), posteriormente es sometida a una fuente de luz infrarroja, la cual hace un barrido desde las longitudes de onda de  $4000\text{ cm}^{-1}$  hasta  $400\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 20.** Ejecución del equipo de FT-IR para obtener una señal de espectro.

La intensidad de la luz transmitida a través de la muestra es medida en número de onda, lo que permite que la cantidad de luz absorbida por la muestra sea calculada por la diferencia entre la intensidad de la luz antes y después de pasar por la celda de muestra. Esto se conoce como el proceso de espectroscopía <sup>55</sup>.

En la región infrarroja del espectro electromagnético, las frecuencias de resonancia (vibración) de una molécula se deben a la presencia de grupos funcionales moleculares <sup>56</sup>. Un grupo funcional es simplemente un grupo de dos o más átomos, enlazados de una manera específica. En la molécula de agua (H<sub>2</sub>O), el grupo funcional O-H es el que constituye a la frecuencia de resonancia (vibración) alrededor de los 3450 cm<sup>-1</sup>.

FTIR espectroscopía es ampliamente utilizado para el estudio de:

- La estructura de proteínas;
- Estructura y transformaciones de sitios activos de enzimas;
- Interacciones de los cofactores de transferencia de electrones con el entorno de proteínas en centros de reacción fotosintéticos;
- Mecanismo molecular de funcionamiento del complejo de evolución del oxígeno del fotosistema.

- Transferencia de protones acoplada a transferencia de electrones;
- Propiedades de ligantes metálicos;
- Propiedades y papel de las moléculas de agua en la estructura de los complejos fotosintéticos <sup>57</sup>.

#### Principios básicos del funcionamiento del infrarrojo

- La espectroscopía de FT-IR es el método por el cual se estudia la absorción de energía radiante originada por la interacción entre la radiación electromagnética y el material en estudio.
- El FT-IR se basa en la posibilidad que tienen las moléculas de rotar y vibrar a distintas frecuencias, cuando las moléculas pueden absorber la energía de fotones en el rango energético de luz infrarroja <sup>58</sup>.
- Existen tres regiones del infrarrojo: lejano, medio y cercano [Tabla 1].

Infrarrojo	cm <sup>-1</sup>
Lejano	10 a 650
Mediano IR	650 a 4000
Cercano	4000 a 12500

**Tabla 1.** Longitud de onda de FT-IR

Existen diferentes modos vibracionales que inducen oscilaciones que pueden entrar en resonancia con un haz de infrarrojo. Esto produce un intercambio de energía entre el haz y las moléculas constituyentes, presentando un comportamiento característico para un enlace, un entorno químico y una concentración de enlaces determinados. Se puede decir entonces, que en un espectro infrarrojo se pueden manifestar bandas asociadas a prácticamente todos los compuestos moleculares <sup>59</sup>.

Cada una de estas bandas corresponde a un movimiento de vibración de uno de los enlaces dentro de la molécula. Determinando que el conjunto de señales constituye la huella dactilar del compuesto y tendrá un comportamiento particular frente a un haz de infrarrojo.

---

### 9.3 Espectrometría de masas

Es una técnica de análisis cualitativos, de amplia utilización para la determinación de estructuras orgánicas, se fundamenta en la separación de partículas moleculares o atómicas por su diferente masa <sup>60</sup>. El proceso de la espectrometría de masas comprende básicamente cuatro etapas:

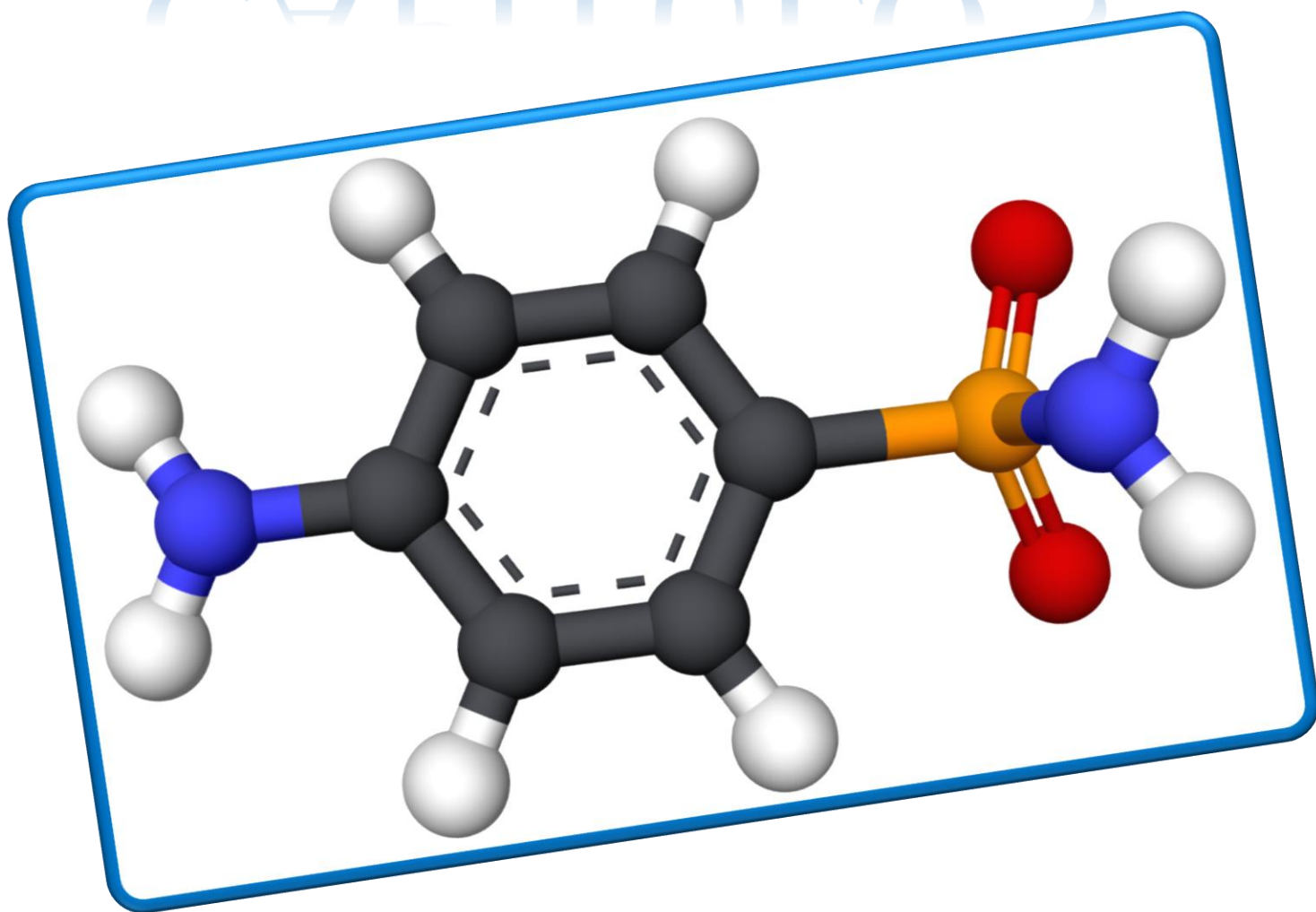
- Ionización de la muestra.
- Aceleración de los iones por un campo eléctrico.
- Dispersión de los iones según su masa/carga.
- Detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica <sup>68</sup>.

Esta técnica es utilizada para identificar compuestos desconocidos, para cuantificar compuestos conocidos, y para elucidar la estructura y propiedades químicas de las moléculas. La detección de compuestos puede ser llevada a cabo con cantidades realmente pequeñas (algunos picomoles) de muestra y obtener información característica como el peso molecular y algunas veces la estructura del analito <sup>69</sup>. En la técnica clásica de impacto electrónico (EI), algunas de las moléculas ionizadas del analito “fragmentan” en una variedad de fragmentos ionizados, el patrón de fragmentación resultante así como los iones residuales constituyen el espectro de masas.

En principio, el espectro de masas de cada compuesto es único y puede ser usado como su “huella química” para caracterizar el analito <sup>70</sup>.

---

# CAPÍTULO 3



---

## 10. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de masas mediante la técnica de EI (Impacto Electrónico) fueron registrados con un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A operado en el modo ion positivo a 70 eV: los datos están expresados en unidades masa/carga (m/z). Los espectros de IR fueron registrados en un equipo Excalibur digilab FT-IR en pastilla de KBr. Los puntos de fusión fueron medidos utilizando un equipo Tecno Lab y no están corregidos.

Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en la placa fina, empleando cromatoplasmas analíticas de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.54 mm de espesor.

La separación de las mezclas de reacción se efectuó mediante columna cromatografía sílica gel 60 (0.063-0.200 mm) esta fue eluyendo con una proporción 7:3 Metanol/Acetona los cuales fueron previamente destilados.

---

### 10.1. Síntesis del compuesto A a partir de sulfanilamida y *p*-dimetilaminobenzaldehído

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.00116 mol de sulfanilamida en 20 mL de metanol, posteriormente se agregan 0.01161 mol de *p*-dimetilaminobenzaldehído en medio ácido, utilizando una manta de calentamiento para llevar a cabo la reacción por medio de reflujo a una temperatura de 75 °C durante 2 horas, con agitación continua, la mezcla de la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna y recristalizado en un disolvente polar obteniendo unos cristales de color amarillo, [Rendimiento 60%] Punto de Fusión: 98-100°C; FT-IR: 1600 cm<sup>-1</sup>( $\nu_{C=N}$ ), 1070 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{S=O}$ ), 1466 cm<sup>-1</sup> $\nu_{(N-CH_3)_2}$ ; E.I ( $m/z$ ): 303 M<sup>+</sup>; C<sub>15</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>H<sub>17</sub>.

### 10.2 Síntesis del compuesto B a partir de sulfanilamida y cinamaldehido

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.0012 mol de sulfanilamida en 15 mL de disolvente polar, posteriormente se agregan 0.00015 mol de cinamadehido, en medio ácido, utilizando una manta de calentamiento para llevar a cabo la reacción por medio de reflujo a una temperatura de 60 °C durante 2 horas, con agitación continua, la mezcla de la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna y recristalizado en un disolvente polar obteniendo pequeños cristales blancos, [Rendimiento 45%] Punto de Fusión: 217-219 °C FT-IR: 1658 cm<sup>-1</sup>( $\nu_{C=N}$ ), 3400 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{S-NH_2}$ ), 1645 cm<sup>-1</sup> ( $\nu_{C=C}$ ); E.I ( $m/z$ ): 285 M<sup>+</sup>; C<sub>16</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>2</sub>H<sub>16</sub>.

### 10.3 Síntesis del compuesto C a partir sulfanilamida y vainillina

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.001172 mol de sulfanilamida en 25mL de disolvente polar, posteriormente se agregan 0.001157 mol de vainillina, en medio ácido, utilizando una manta de calentamiento para llevar a cabo la reacción por medio de reflujo a una temperatura de 72 °C durante 2 horas, con agitación continua, la mezcla de la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna, obteniendo un sólido blanco,

---

[Rendimiento 55%] Punto de Fusión: 202-205 °C FT-IR: 1623  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1650-1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}-\text{OH}}$ ), 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{O}}$ ); E.I ( $m/z$ ): 306  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{14}\text{SO}_4\text{N}_2\text{H}_{14}$ .

## 11 SINTESIS DE COMPLEJOS

### 11.1 Síntesis de complejo 1 a partir del compuesto A y metavanadato de sodio.

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.000033 mol del compuesto A en 20 mL de disolvente polar, posteriormente se agregan 0.000074 mol de meta vanadato, en medio ácido, la reacción se llevó a cabo por medio de reflujo a una temperatura de 65 °C durante 2 horas con agitación continua, posteriormente se dejó la mezcla de la reacción durante 24 horas en agitación a temperatura ambiente, la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna obteniendo un polvo de color amarillo, [Rendimiento 50%] Punto de Fusión: 179-182°C; FT-IR: 1662  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1220  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}-\text{N}}$ ), 990 ( $\nu_{\text{V}=\text{O}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  E.I ( $m/z$ ): 437  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNaV}$

### 11.2 Síntesis del complejo 2 a partir del compuesto A y cloruro de cobre

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.000066 mol del compuesto A en 25 mL de disolvente polar, posteriormente se agregan 0.000206 mol de cloruro de cobre, en medio ácido, la reacción se llevó a cabo por medio de reflujo a una temperatura de 60 °C durante 2 horas con agitación continua, posteriormente se dejó la mezcla de la reacción durante 16 horas en agitación a temperatura ambiente, la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna obteniendo unas pequeñas agujas blancas, [Rendimiento 55%] Punto de Fusión: 65-67 °C; FT-IR: 1653  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{NH}_2}$ ), 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{O}-\text{C}}$ ); E.I ( $m/z$ ): 424  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCuCl}_2$ .

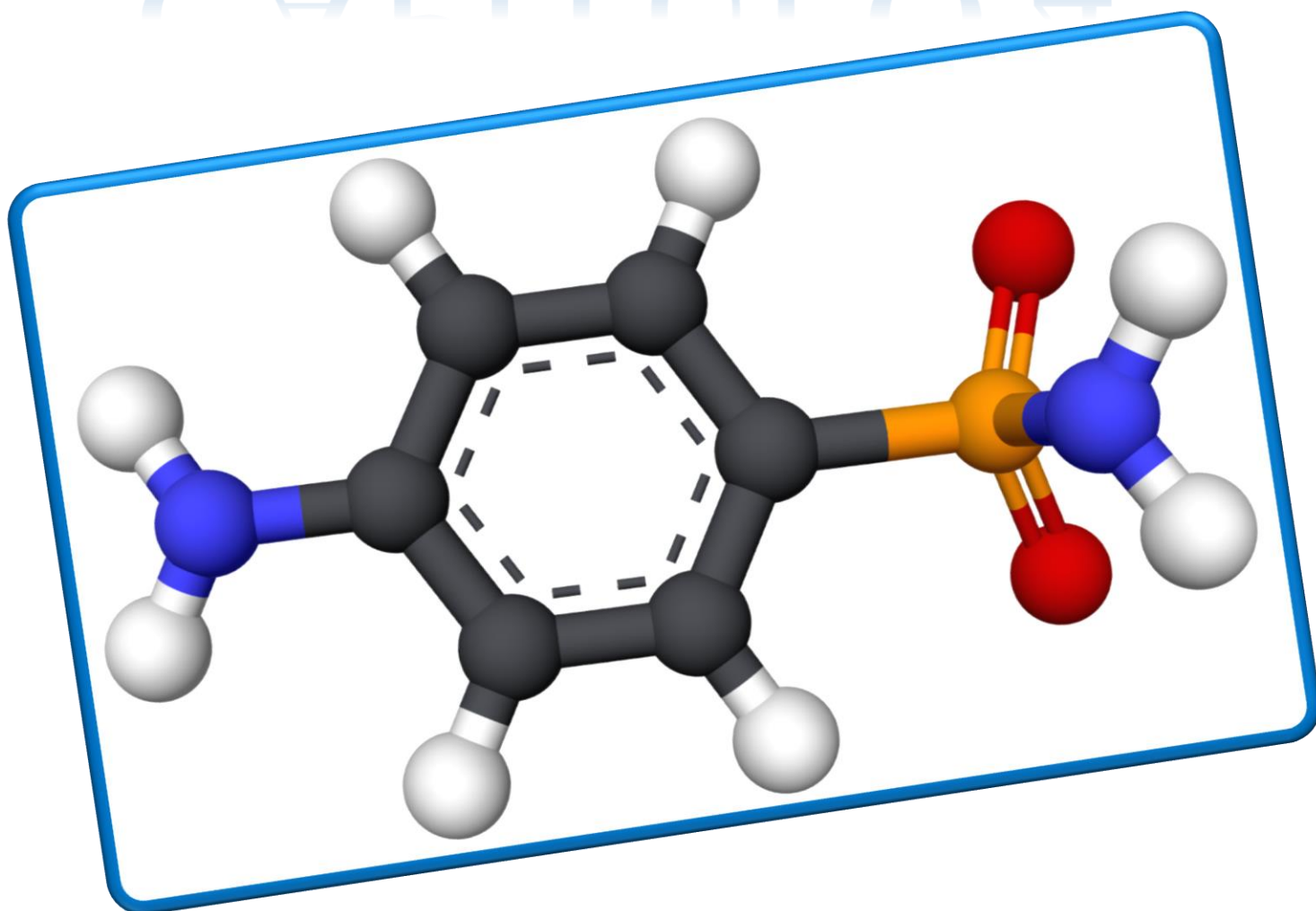
---

### 11.3 Síntesis del complejo 3 a partir del meta vanadato y compuesto C

En un matraz de fondo redondo provisto de una barra magnética se disuelven 0.000062 mol del compuesto A en 20 mL de disolvente polar, posteriormente se agregan 0.0002066 mol de metavanadato, en medio ácido, la reacción se llevó a cabo por medio de reflujo a una temperatura de 75 °C durante 2 horas con agitación continua, posteriormente se dejó la mezcla de la reacción durante 24 horas en agitación a temperatura ambiente, la reacción se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina, posteriormente fue separada por cromatografía en columna obteniendo un polvo de color amarillo, [Rendimiento 44%] Punto de Fusión: 187-190°C; FT-IR: 1670  $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{V}=\text{N}$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  (C-OH), E.I ( $m/z$ ): 437  $\text{M}^+$ ;  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa V}$

---

# CAPÍTULO 4

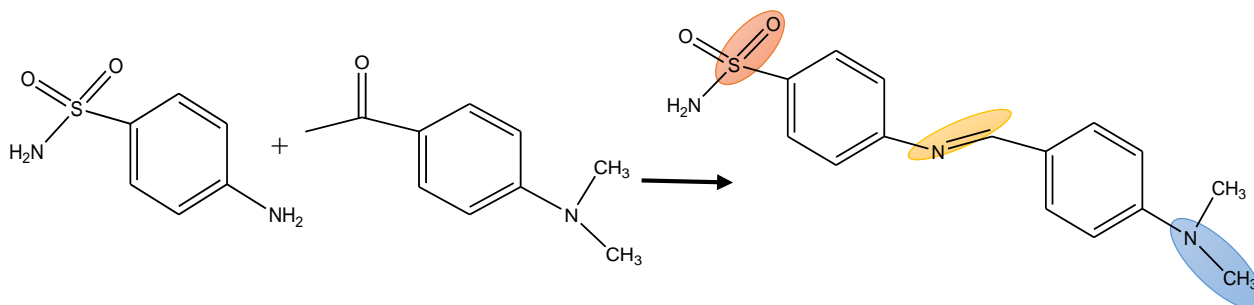


---

## 12. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE SULFANILAMIDAS

### 12.1. Síntesis del compuesto 1 sulfanilamida y *p*-dimetilaminobenzaldehído

La reacción de sulfanilamida en presencia de *p*-dimetilaminobenzaldehído en proporción molar a reflujo por dos horas con agitación continua durante 24 horas a una temperatura de 75°C condujo a la formación del correspondiente al producto. [Ecuación 1].

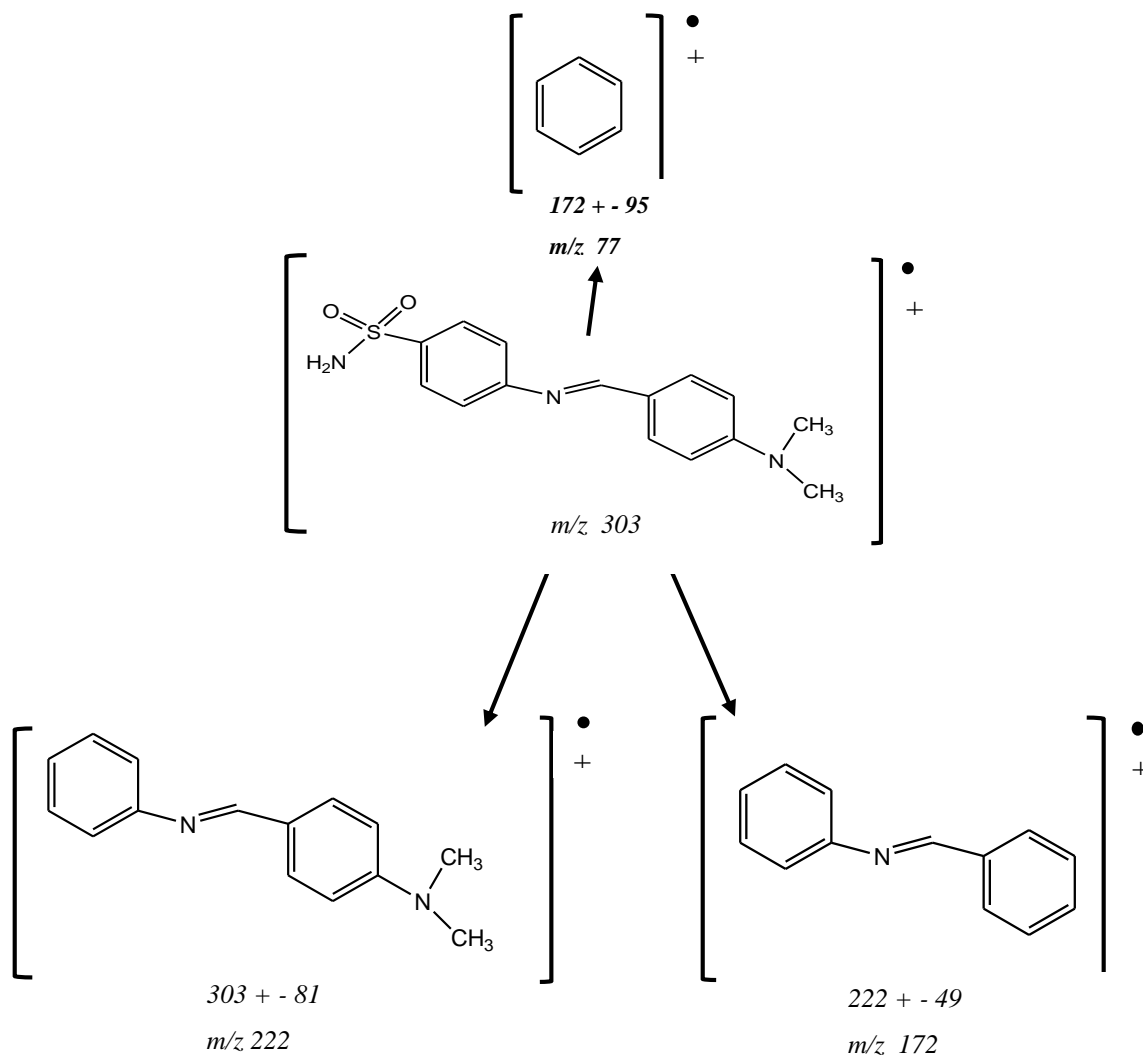


**Ecuación 1.** Reacción de Compuesto A.

El producto son cristales amarillos con punto de fusión de 98-100 °C. El rendimiento experimental obtenido fue del 60%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 1 [Espectro 1] se observan 3 bandas de absorción con frecuencia de 1600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S=O}}$ ), 1466  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N-CH}_3}$ ) asignada a la vibración de alargamiento de cada enlace.

El espectro de masas [Espectro 1, Pág.54] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  303  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para  $C_{15}SO_2N_3H_{17}$ . Los picos con relación  $m/z$  303, 222, 172 y 77 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 12].

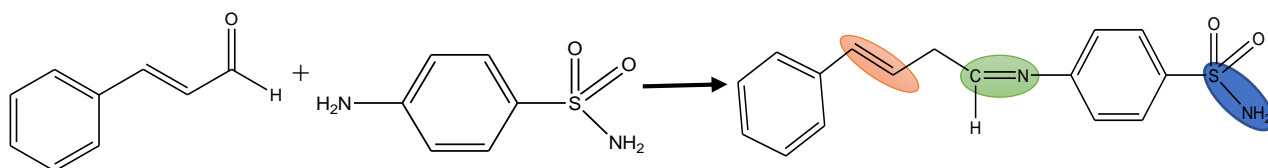


**Esquema 12.** Patrón de fragmentación del Compuesto A

---

## 12.2 Síntesis del compuesto B sulfanilamida y cinamaldehído

La reacción de sulfanilamida en presencia del cinamaldehído en proporción molar a reflujo por 2 horas a una temperatura de 60°C y 24 horas en agitación condujo a la formación del correspondiente producto [Ecuación 2].

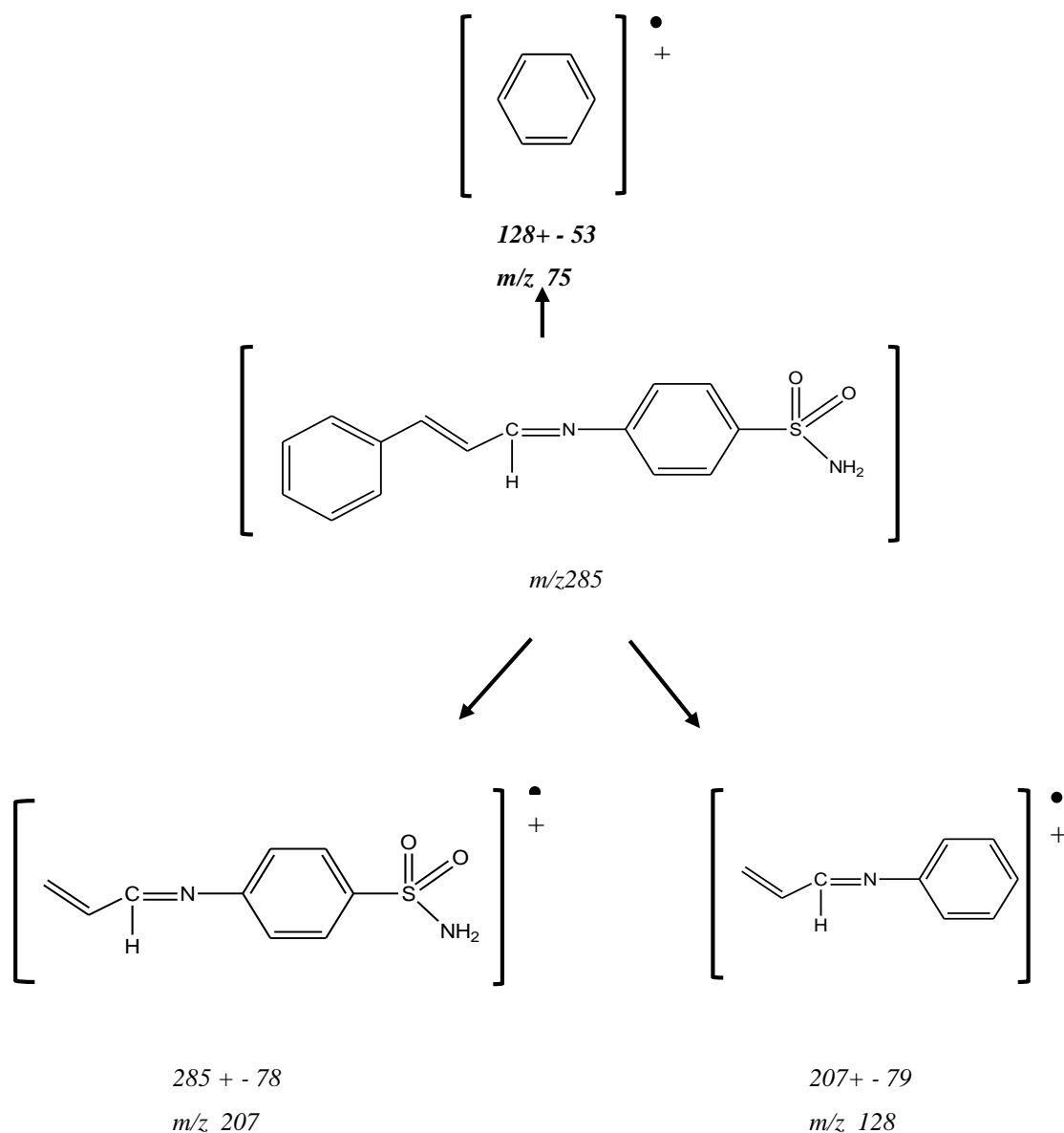


**Ecuación 2.** Reacción de compuesto 2.

El resultado es un sólido blanco con punto de fusión de 217 -219 °C. El rendimiento experimental obtenido fue del 45%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 2 [Espectro 2, Pág. 55] se observan tres diferentes bandas de absorción con frecuencia de 1658  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 3400  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S-NH}_2}$ ) y 1645  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$ ) asignadas a la vibración de alargamiento de cada enlace.

El espectro de masas [Espectro 2, Pág.55] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  285  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para  $C_{15}S_1O_2N_2H_{14}$ . Los picos con relación  $m/z$  285, 207, 128 y 75 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 13].

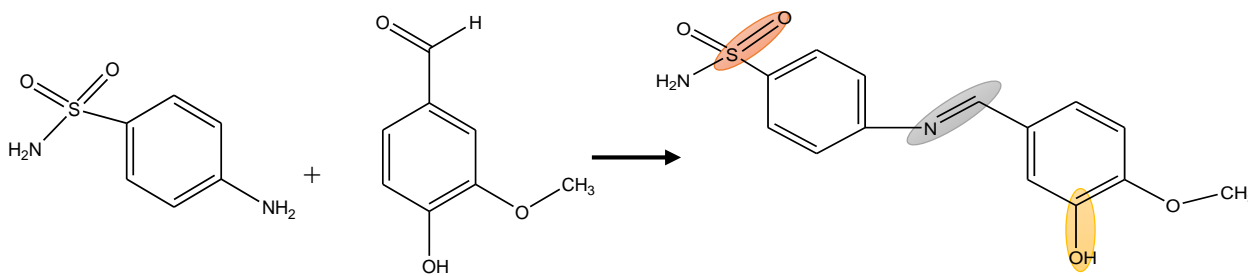


**Esquema 13.** Patrón de fragmentación del compuesto B.

---

### 12.3 Síntesis del compuesto C Sulfanilamida y vainillina.

La reacción de sulfanilamida en presencia del vainillina a reflujo por dos horas con una temperatura de 75°C dejándose en agitación por 24 horas, condujo a la formación del correspondiente producto [Ecuación 3].

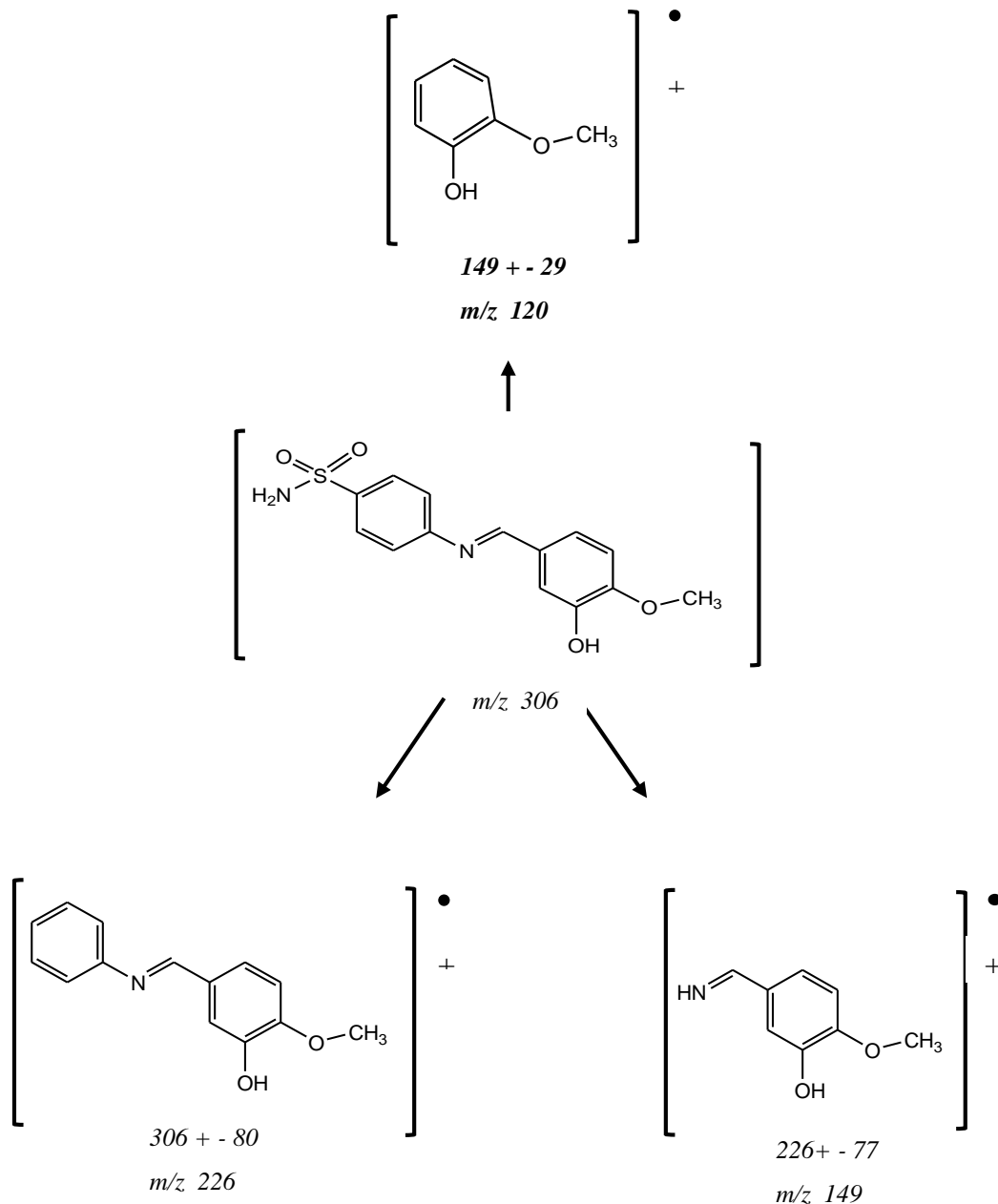


**Ecuación 3.** Reacción del Compuesto C.

El producto es un sólido amarillo con punto de fusión de 202 - 205°C. El rendimiento experimental obtenido fue del 65%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 3 [Espectro 3, Pág. 56] se observan tres diferentes enlaces con una banda de absorción con frecuencia de 1623  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{O}}$ ), 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}-\text{OH}}$ ) asignada a la vibración de alargamiento de cada enlace.

El espectro de masas [Espectro 3, Pág.56] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  306  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para C<sub>14</sub>SO<sub>4</sub>N<sub>3</sub>. Los picos con relación  $m/z$  226, 149, 120 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 14].

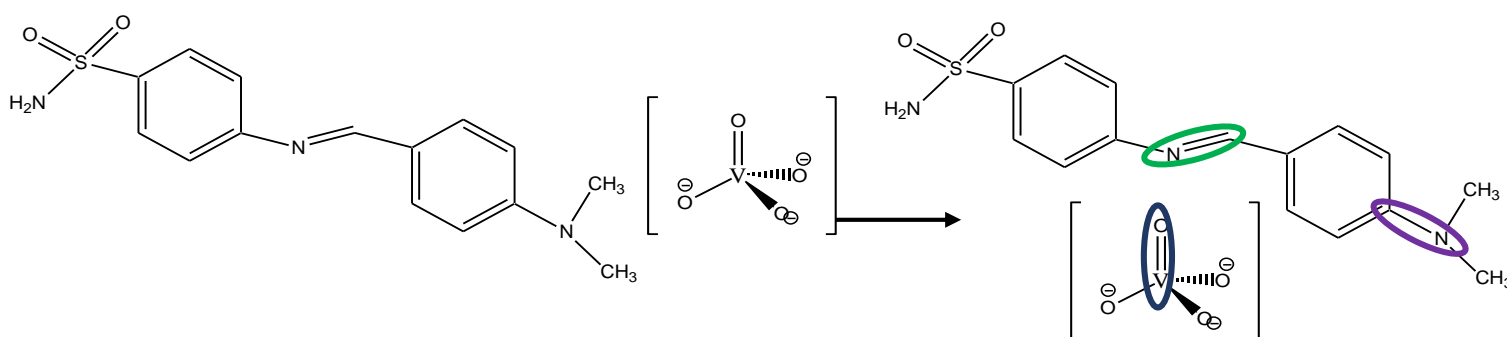


**Esquema 14.** Patrón de fragmentación Compuesto C.

## 13. SINTESIS DE COMPLEJOS

### 13.1 Síntesis del complejo 1 a partir del compuesto A y metavanadato de sodio

La reacción del complejo 1 en presencia de metavanadato de sodio a reflujo por 2 horas con una temperatura de 70° dejándose en agitación por 24 horas, condujo a la formación del siguiente producto [Ecuación 4].

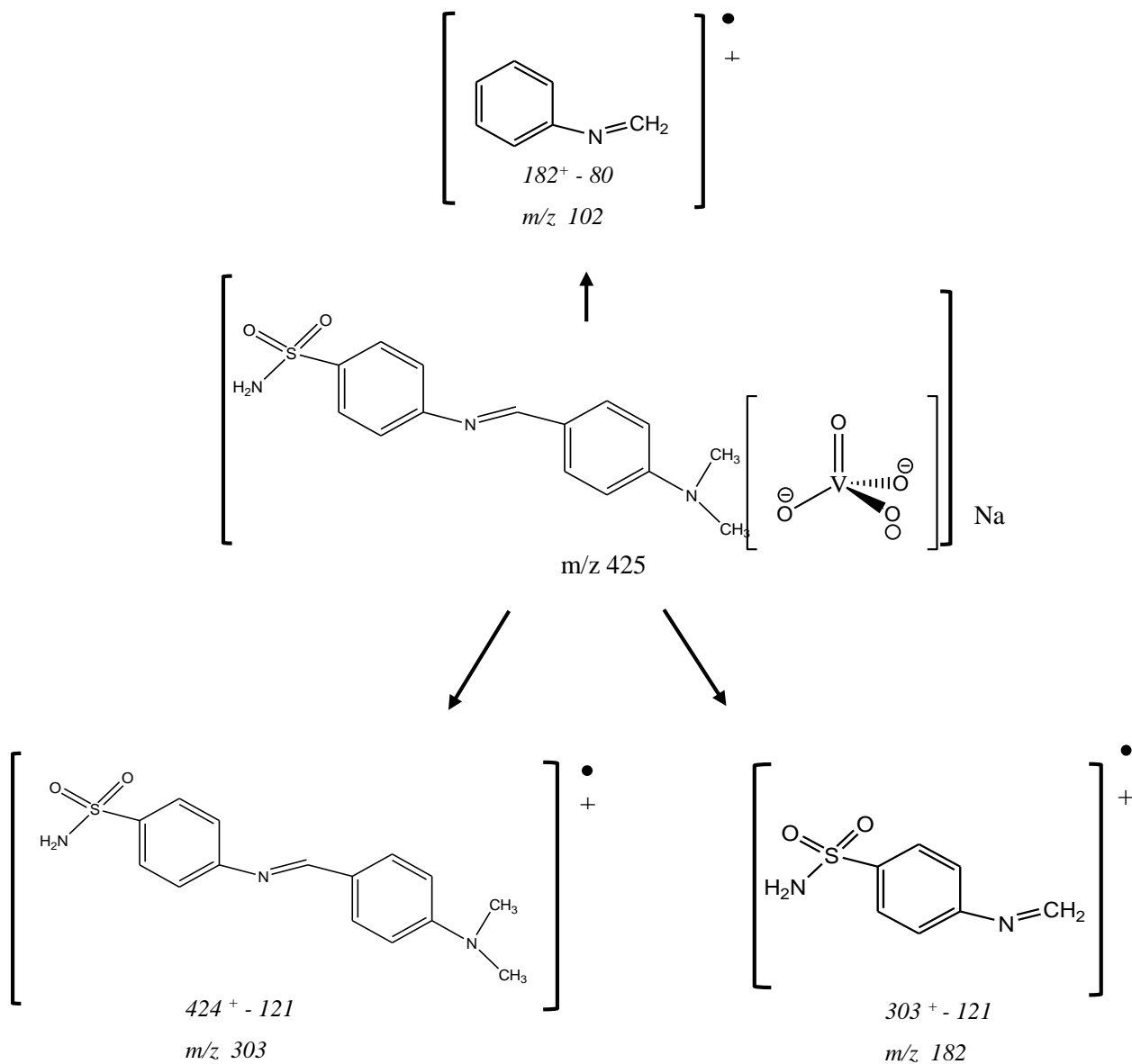


**Ecuación 4.** Reacción del Complejo 1.

El producto es un sólido amarillo con punto de fusión de 179 - 182°C. El rendimiento experimental obtenido fue del 50%

En el espectro de infrarrojo del complejo 1 [Espectro 4, Pág.57] se observa una banda de absorción con frecuencia de 1662  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1220  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{N}$ ), 990 ( $\text{v}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$  asignada a la vibración de alargamiento de cada enlace.

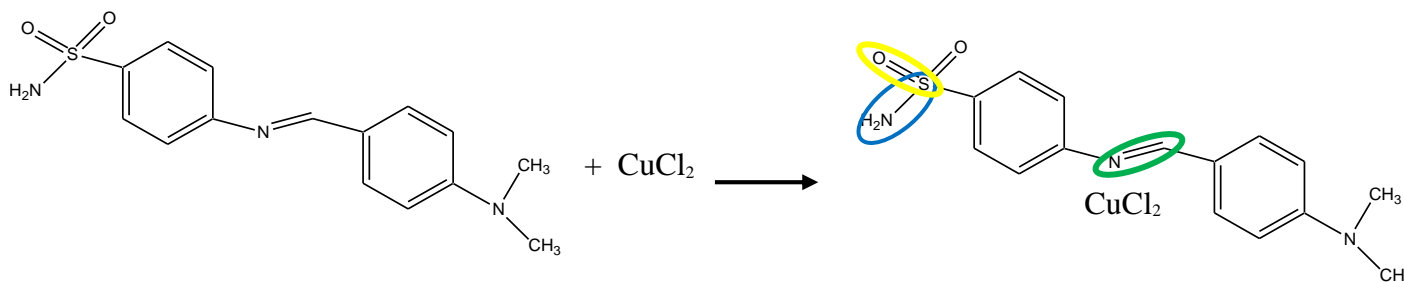
El espectro de masas [Espectro 4, Pág. 57] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  425  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para  $C_{15}S_2N_3H_{17}NaVO_3$ . Los picos con relación  $m/z$  303, 182, 102 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 13].



**Esquema 13.** Patrón de fragmentación de complejo 1.

### 13.3 Síntesis del complejo 2 a partir del compuesto 1 y Cloruro de cobre

La reacción de su en presencia de cloruro de cobre a reflujo por dos horas a una temperatura de 60°C y dejando en movimiento por 16 horas, condujo a la formación del producto [Ecuación 5].

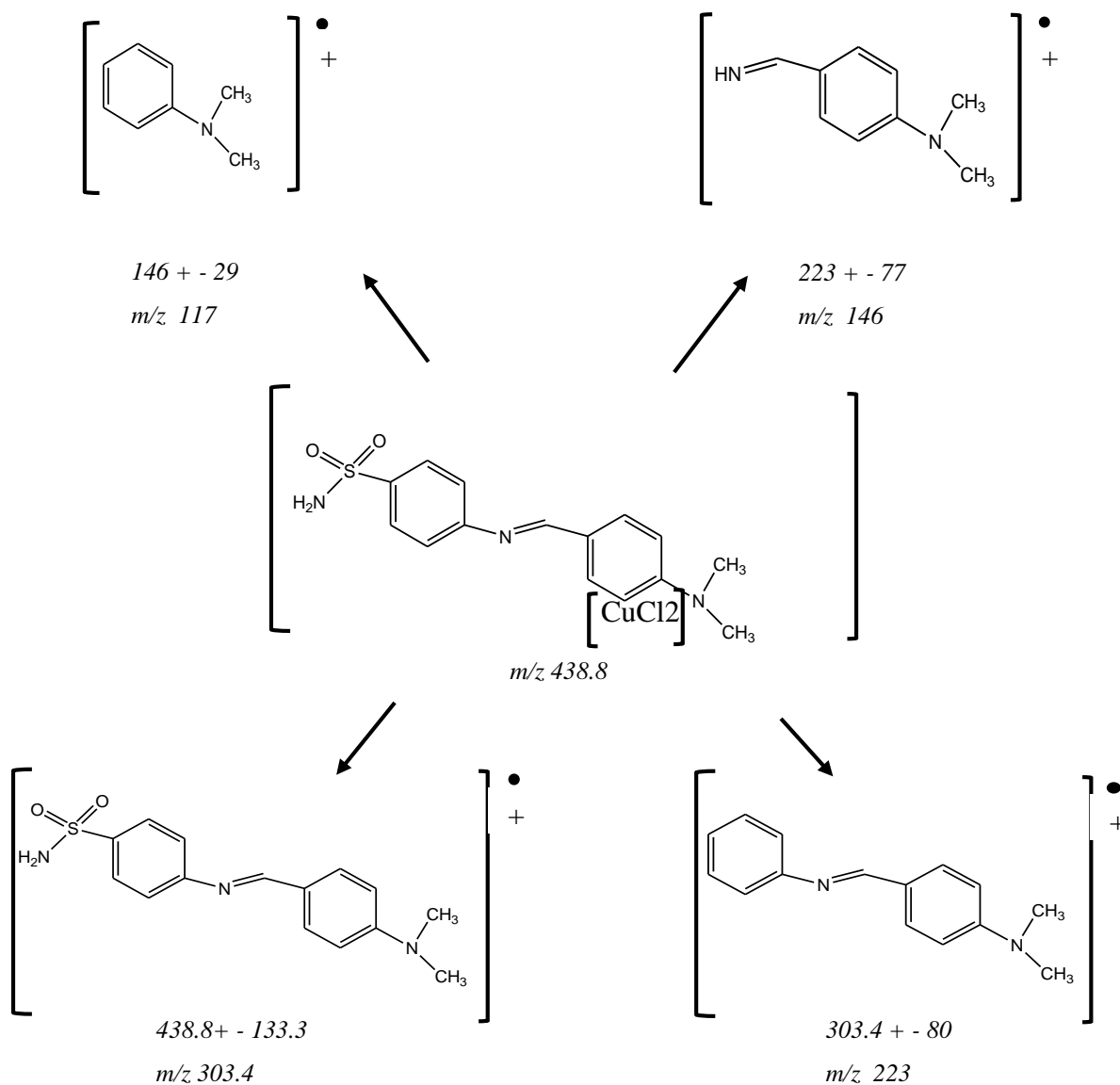


**Ecuación 5.** Reacción del Complejo 2.

El producto son unas pequeñas agujas blancas con punto de fusión de 65-67°C. El rendimiento experimental obtenido fue del 55%

En el espectro de infrarrojo del complejo 2 [Espectro 5, Pág. 58] se observan tres banda de absorción con frecuencia de  $1653\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ),  $3400\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{N}_2}$ ),  $1070\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{S}=\text{O}}$ ),  $517\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{Cu}-\text{N}}$ ) asignada a la vibración de alargamiento de cada enlace.

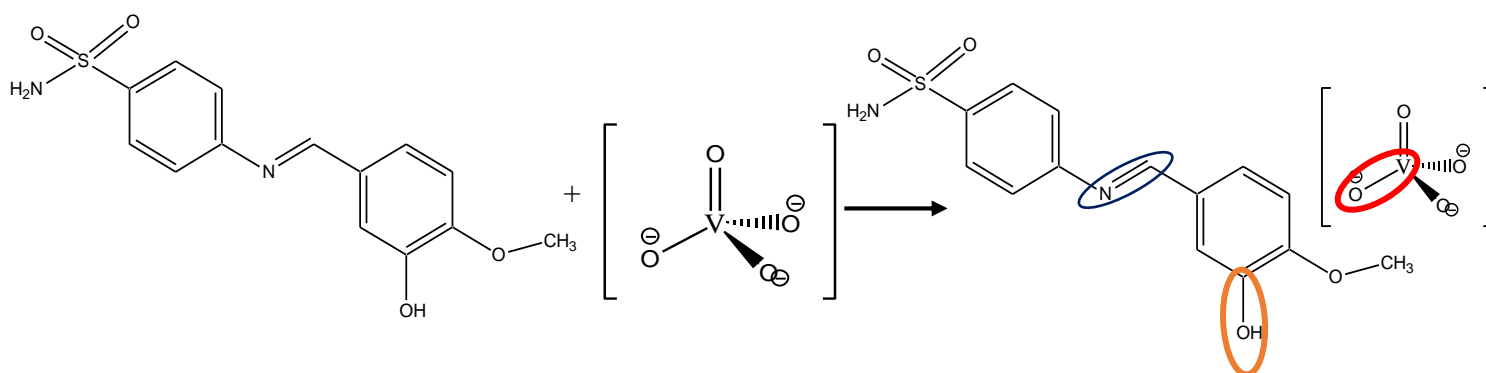
El espectro de masas [Espectro 5, Pág. 58] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  439  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para  $C_{15}S_2N_3H_{17}CuCl_2$ . Los picos con relación  $m/z$  304, 223, 146, 117 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 14].



**Esquema 14.** Patrón de fragmentación del complejo 2.

### 13.4 Síntesis del complejo 3 a partir del compuesto C y meta vanadato.

La reacción del complejo 3 se lleva a cabo en presencia del metavanadato a reflujo durante 3 horas a una temperatura de 75° y dejándose en agitación durante 24 horas, condujo a la formación del producto [Ecuación 7].

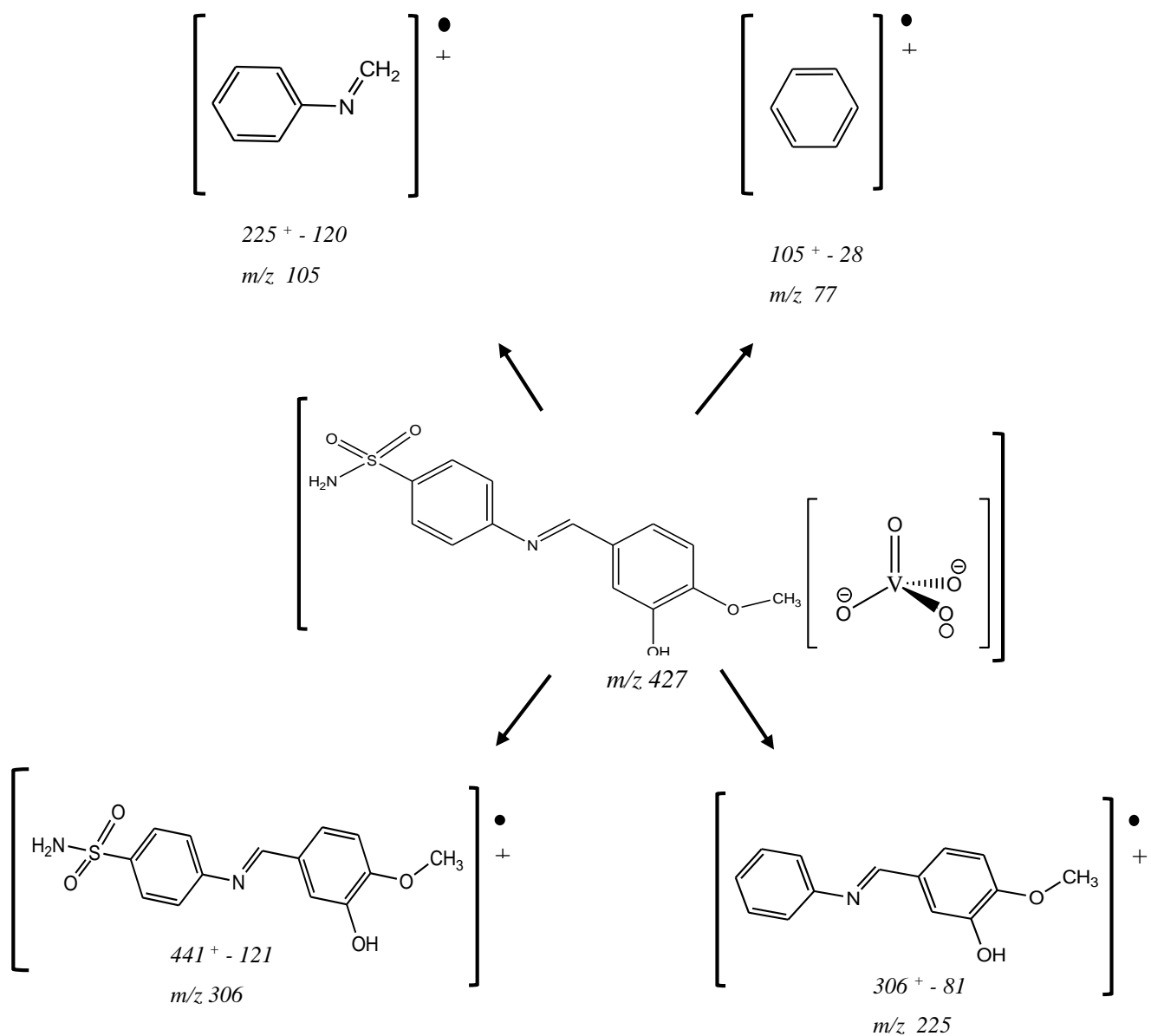


**Ecuación 7.** Reacción de Complejo III

El producto fue un sólido amarillo con punto de fusión de 189 - 190°C. El rendimiento experimental obtenido fue del 44%.

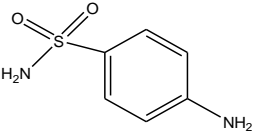
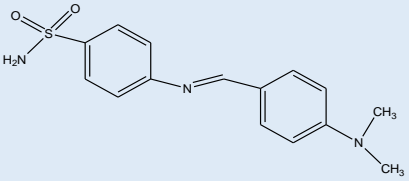
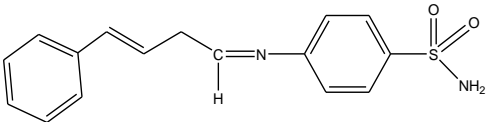
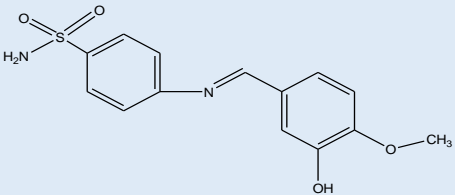
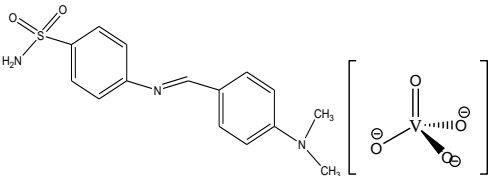
En el espectro de infrarrojo del complejo 3 [Espectro 6 , Pág. 59] se observa una banda de absorción con frecuencia de 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1250  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-OH}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ , 715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{V-O}}$ ) asignada a la vibración de cada enlace

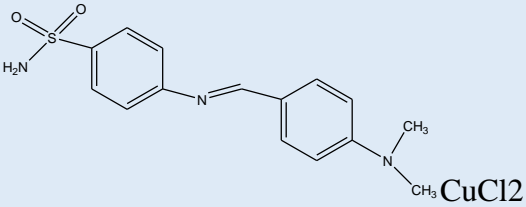
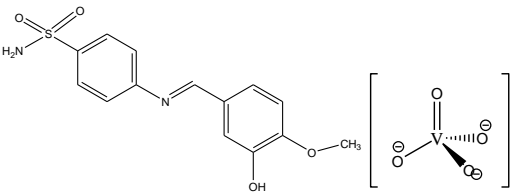
El espectro de masas [Espectro 6, Pág. 59] permite observar el pico ion molecular del compuesto ( $m/z$  441  $M^+$ )<sup>•</sup> y confirma el peso molecular propuesto para  $C_{14}S_0_4N_2H_{14}NaVO_3$ . Los picos con relación  $m/z$  306, 225, 105, 77 corresponden, de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone [Esquema 15].



**Esquema 15.** Patrón de fragmentación del complejo III.

## 14. Resultados de Pruebas Biológicas

Compuesto	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) para <i>Stapylococcus Aureus</i>	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) para <i>Escherichia Coli</i>
Metanol	256	256
Sulfanilamida 	128	64
Compuesto A 	16	32
Compuesto B 	128	256
Compuesto C 	64	128
Complejo 1 	118	246

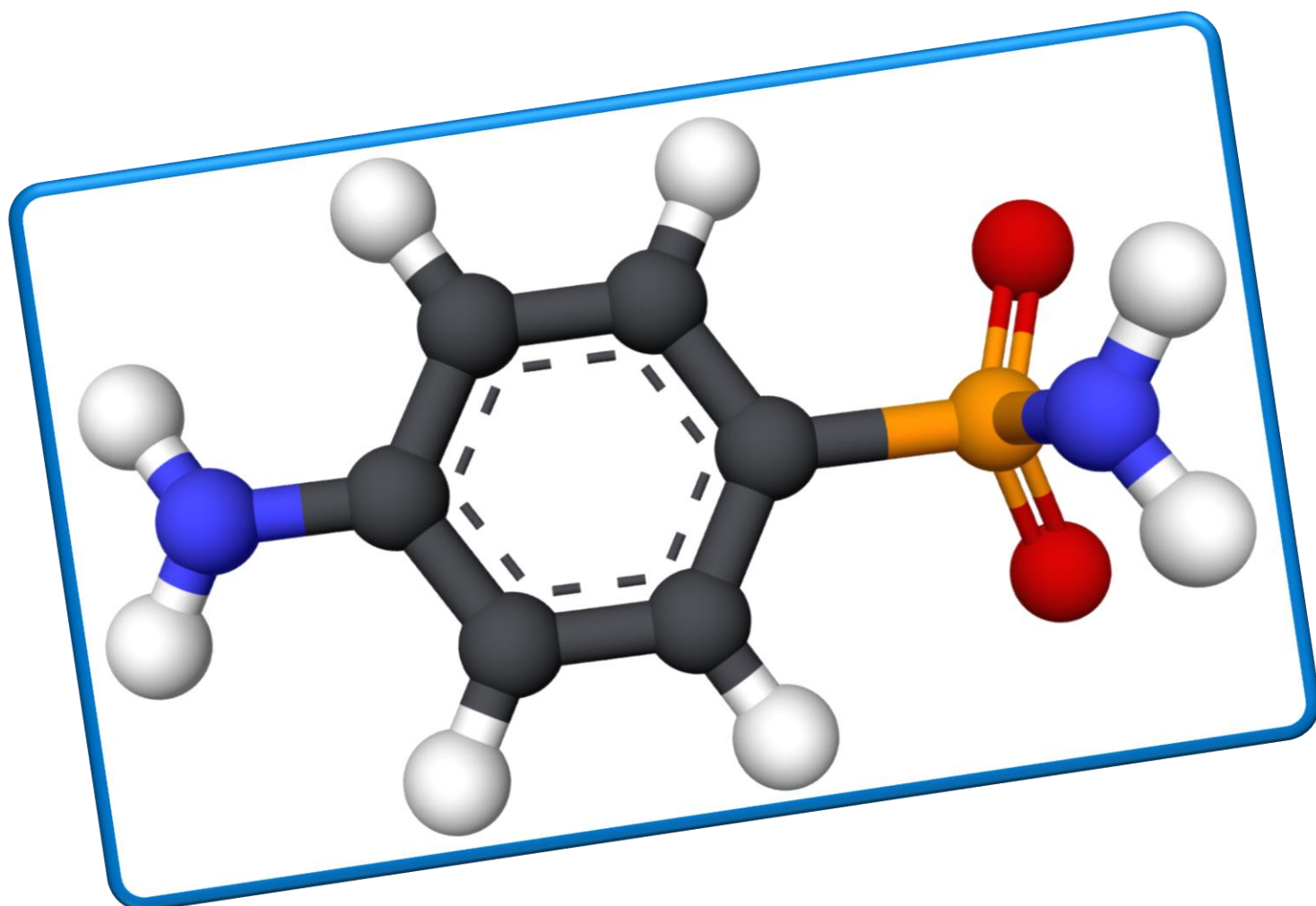
<p style="text-align: center;"><b>Complejo 2</b></p> 	118	46
<p style="text-align: center;"><b>Complejo 3</b></p> 	128	256

Los ensayos de la actividad antibacteriana se realizaron de la siguiente manera, las muestras se disolvieron inicialmente en metanol y posteriormente se realizaron diluciones seriadas al doble en caldo soya tripticaseina en microplacas estériles de 96 pozos. Se corrió un control del disolvente a las mismas concentraciones. Posteriormente se adicionaron 50  $\mu\text{L}$  de las suspensiones bacterianas de las cepas de referencia *E. coli* (ATCC #25922), *S. aureus* (#29213) y *Pseudomonas aeruginosa* (#27853) ajustadas en caldo soya tripticaseina a una turbidez igual al estándar 0.5 de McFarland. Las microplacas se incubaron a 37°C por 18 horas. Después de la incubación se adicionaron a cada pozo 50  $\mu\text{L}$  de una solución de p-INT (p-iodonitrotetrazolium violet Sigma-Aldrich) y fueron incubadas por dos horas. La concentración mínima inhibitoria (MIC) se determinó como la menor concentración a la cual no se desarrollaba un color rojo (el color rojo evidencia el crecimiento bacteriano).

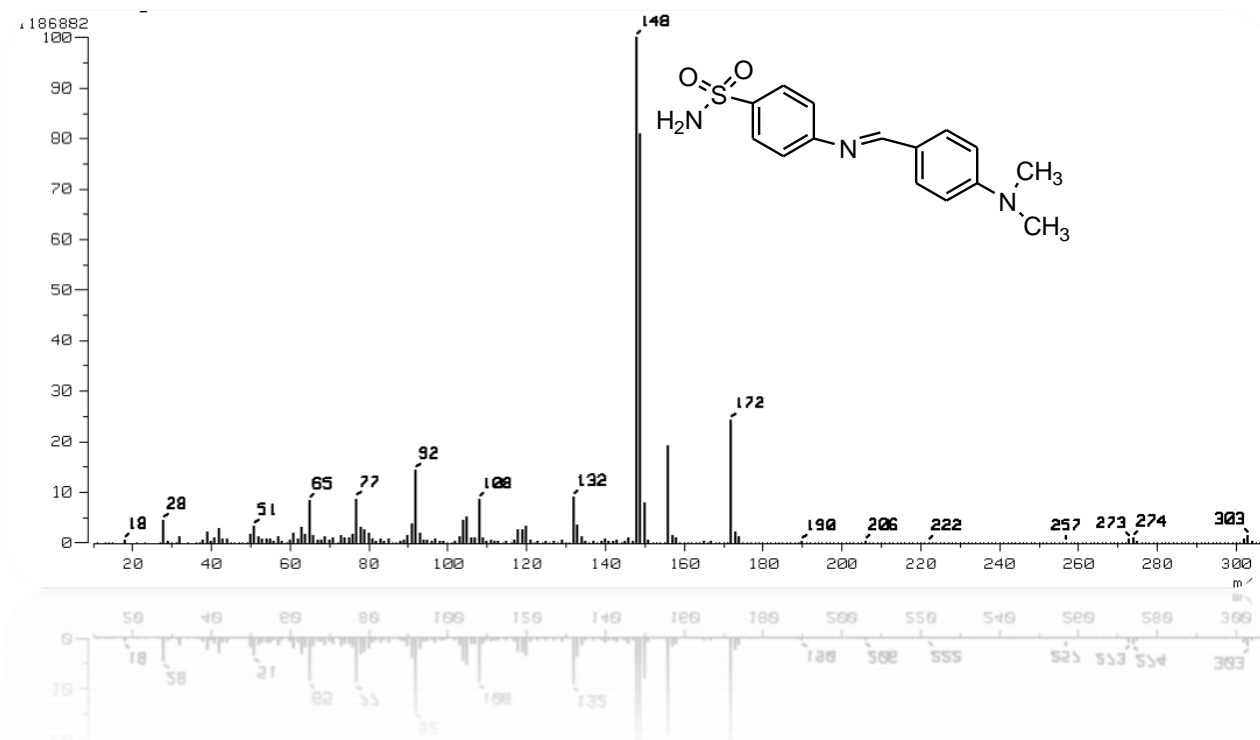
Estos estudios preliminares muestran que el compuesto A inhibe completamente el crecimiento de *Staphylococcus Aureus* una bacteria Gram positiva a concentraciones de 16  $\mu\text{g/mL}$  mostrando la mayor potencia de todos los compuestos. De igual manera el compuesto A inhibe el crecimiento de *Escherichia. Coli* una bacteria Gram negativa a una MIC de 32  $\mu\text{g/mL}$ . El compuesto A inhibe completamente el crecimiento de ambas bacterias a concentraciones mucho menores que aquella a la cual actúa la sulfanilamina. La MIC del Compuesto A para *Pseudmonas Aeuriginosa* fue mayor que las mostradas para las otras cepas de referencia. Sin embargo, esta bacteria es conocida por su resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos.

---

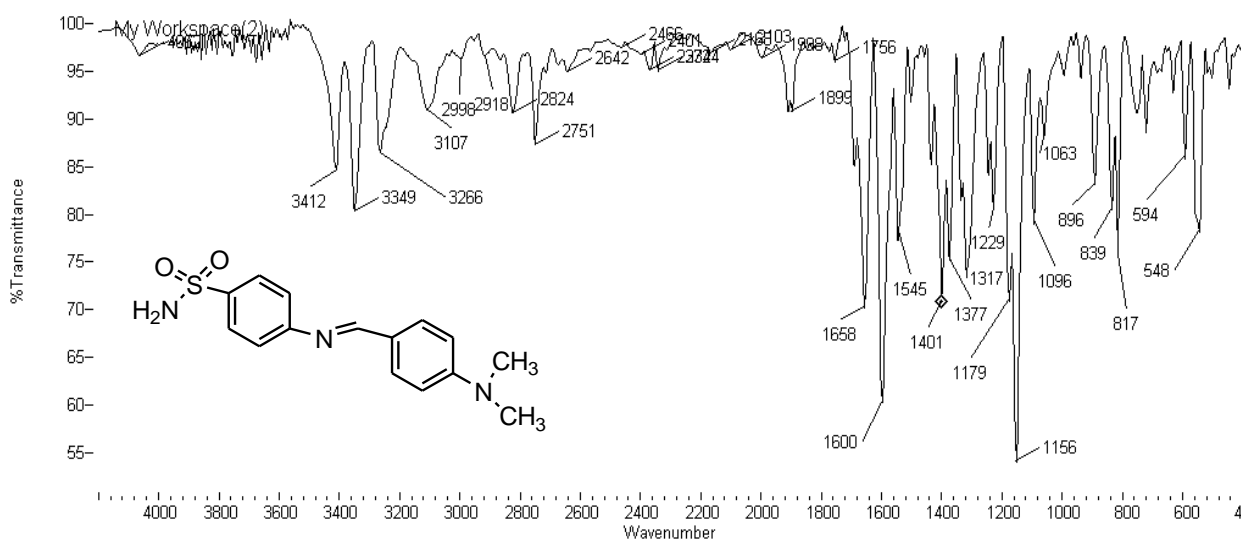
# ESPECTROSCOPIA



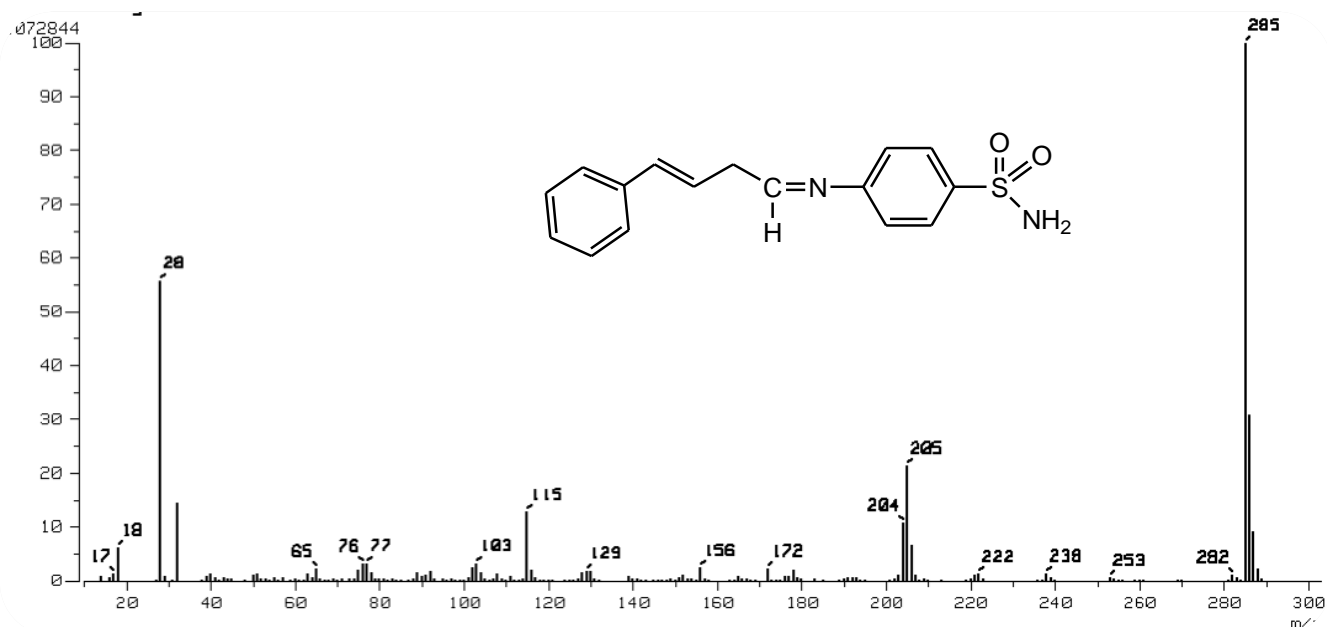
➤ **MASAS** Compuesto A



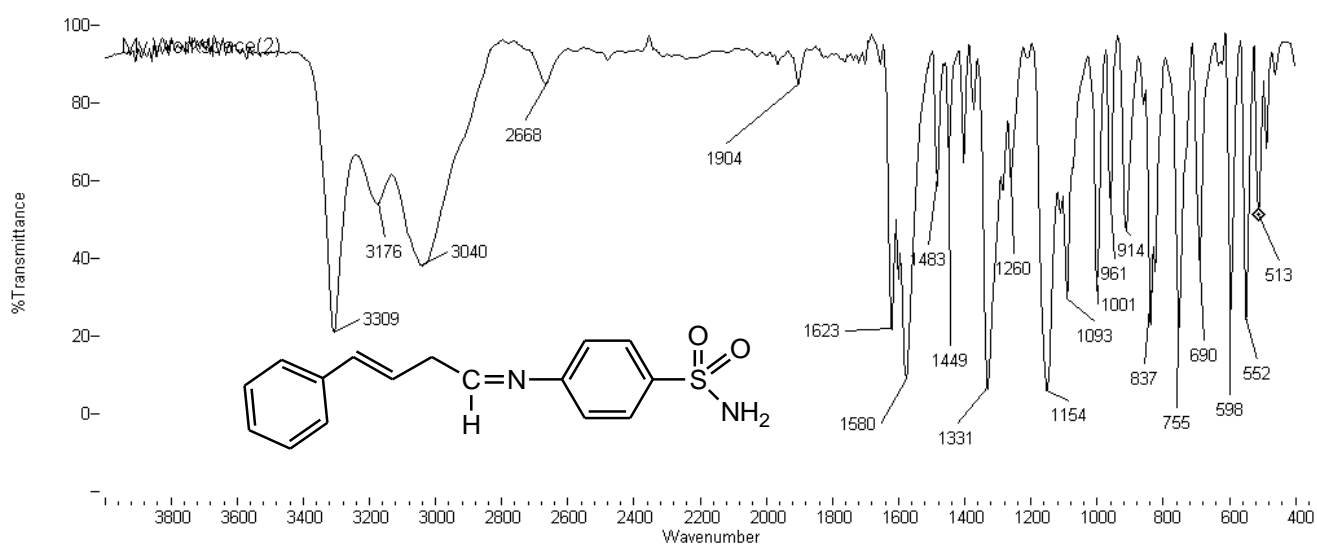
• Espectro 1 FT-IR del Compuesto A



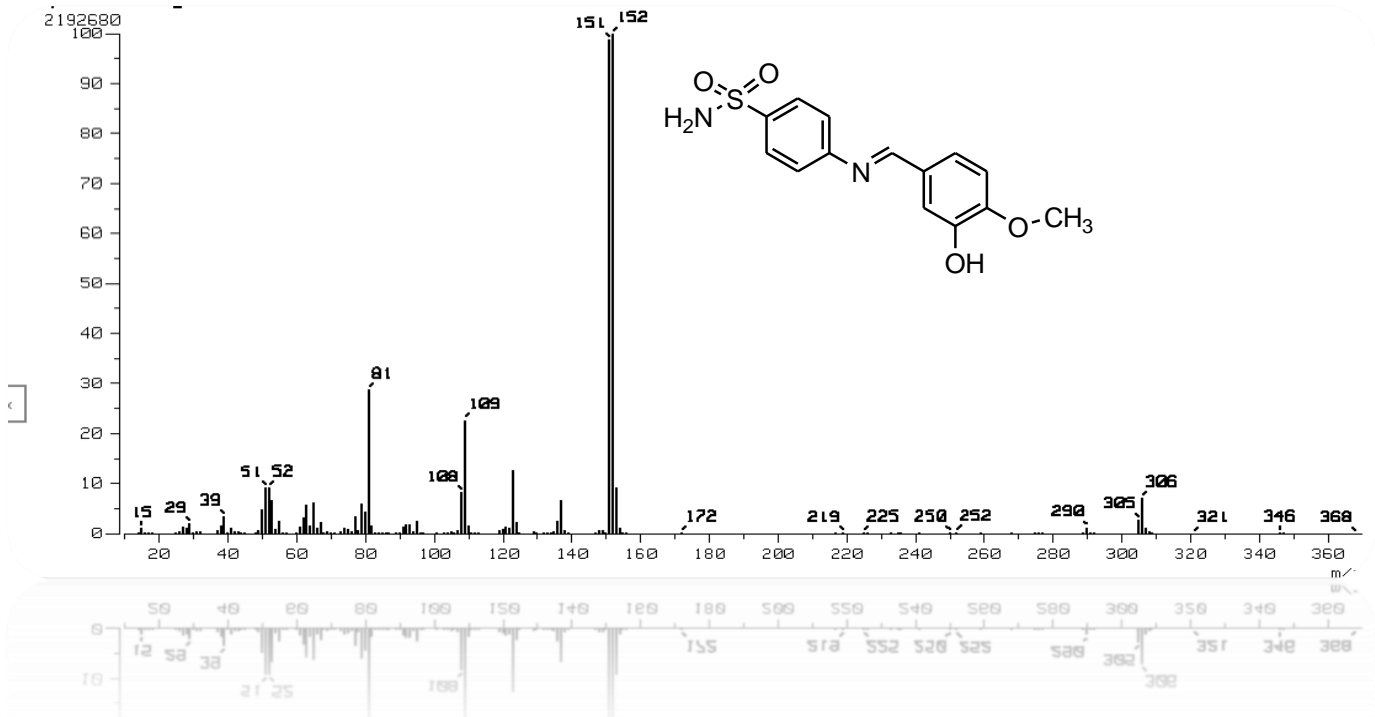
➤ MASAS Compuesto B



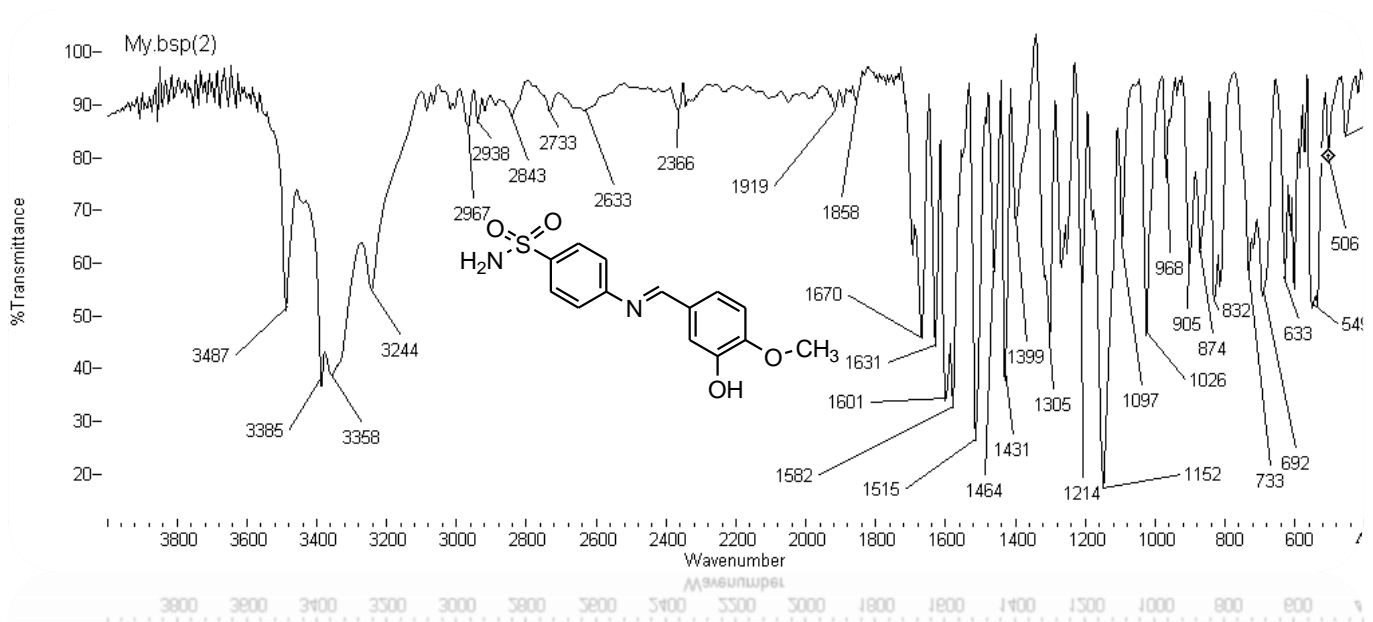
• Espectro 2 FT-IR del Compuesto B



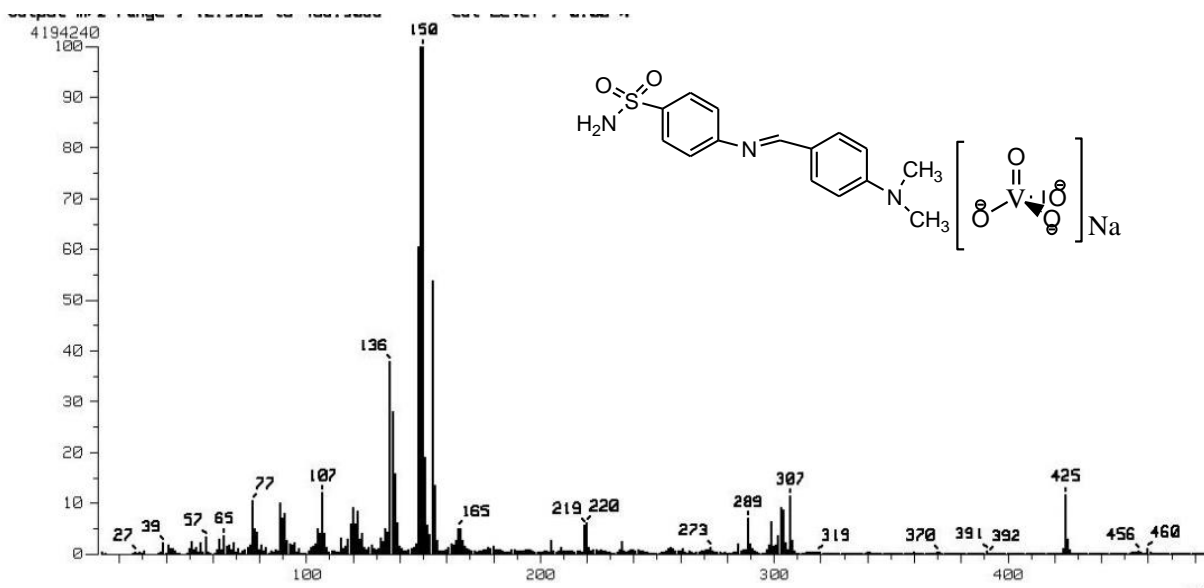
➤ **MASAS Compuesto C.**



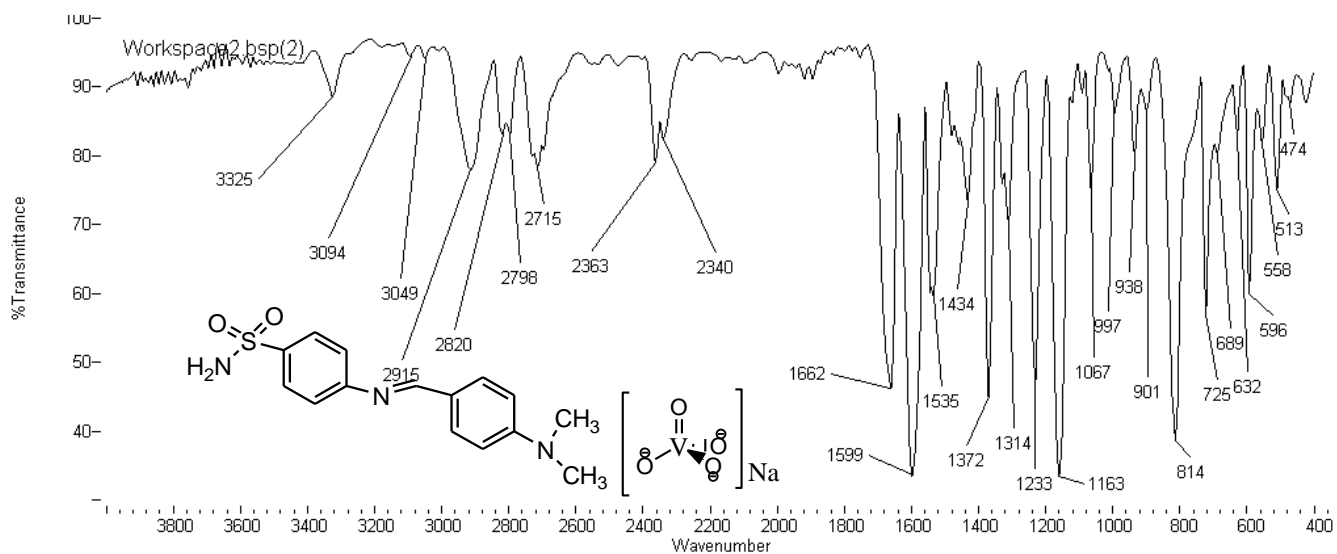
• **Espectro 3 FT-IR del Compuesto C**



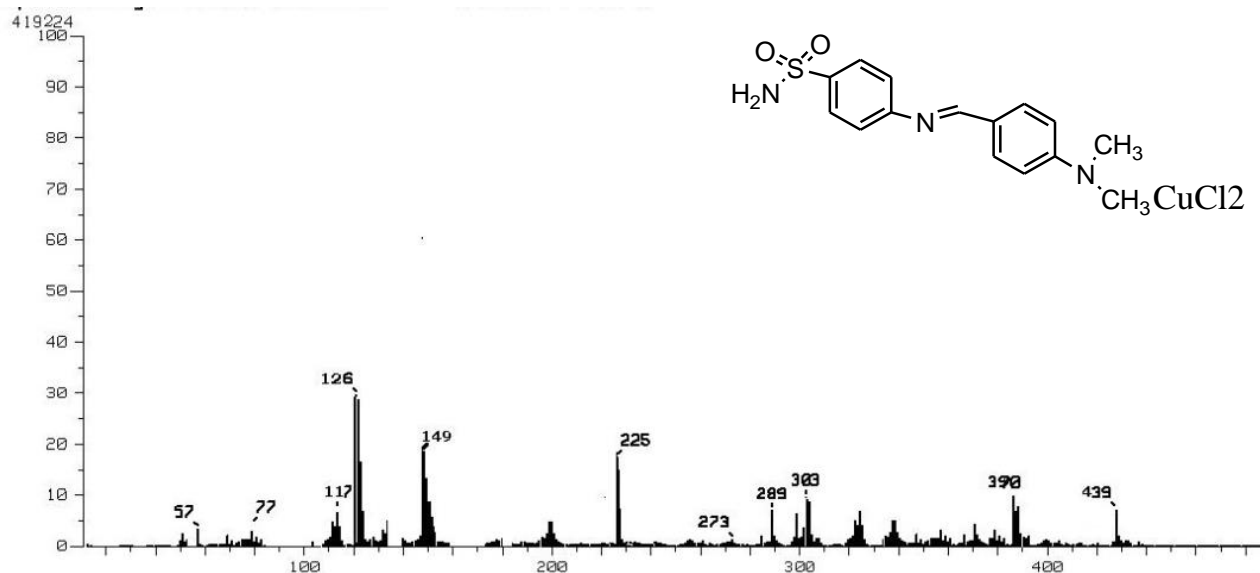
➤ MASAS Complejo 1.



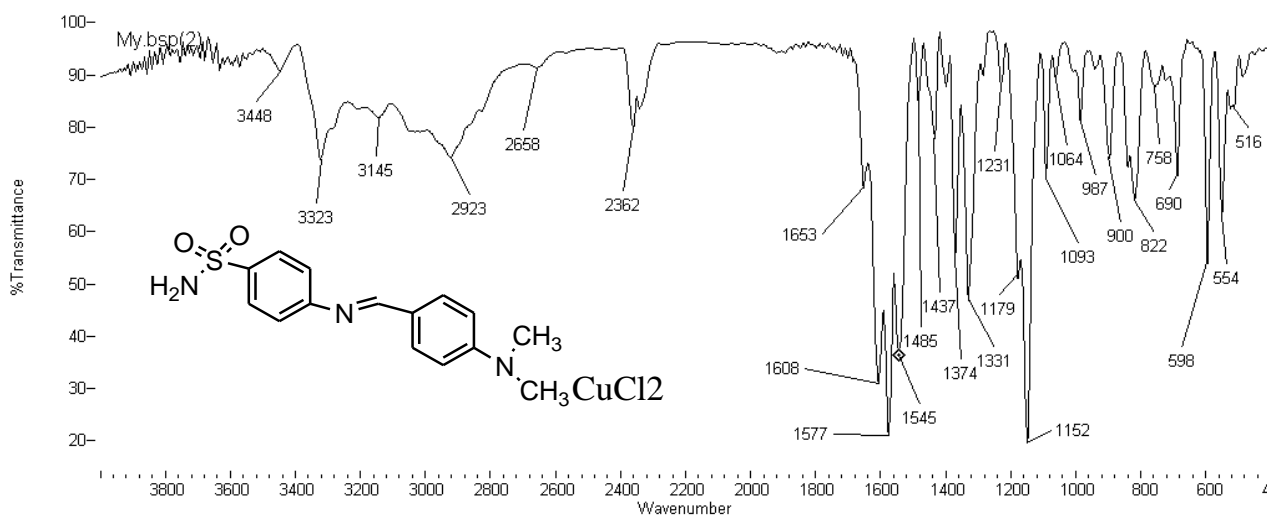
• Espectro 4 FT-IR del Complejo 1



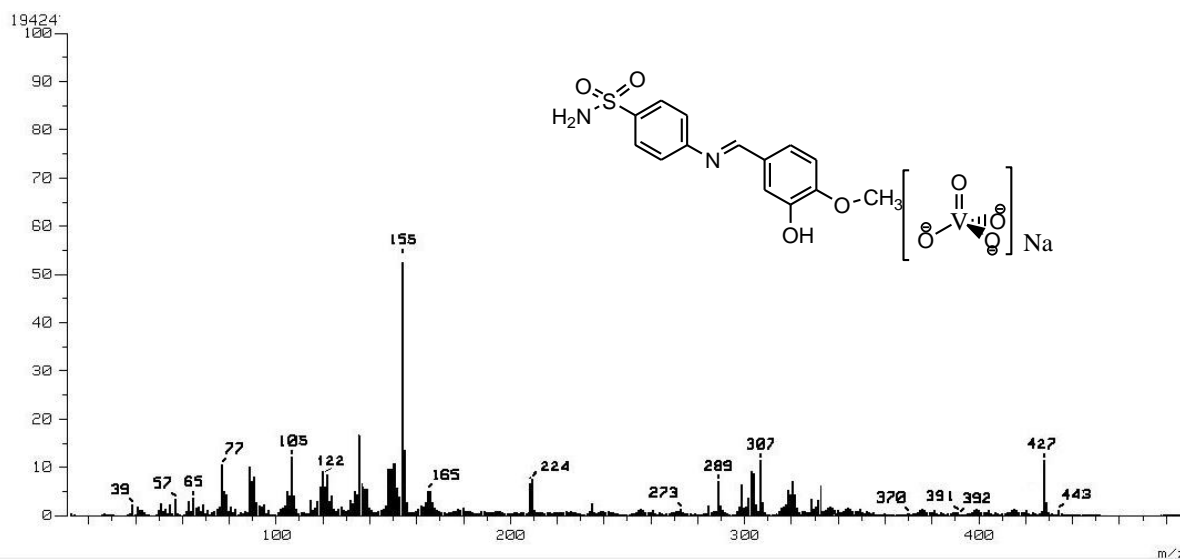
➤ MASAS Complejo II.



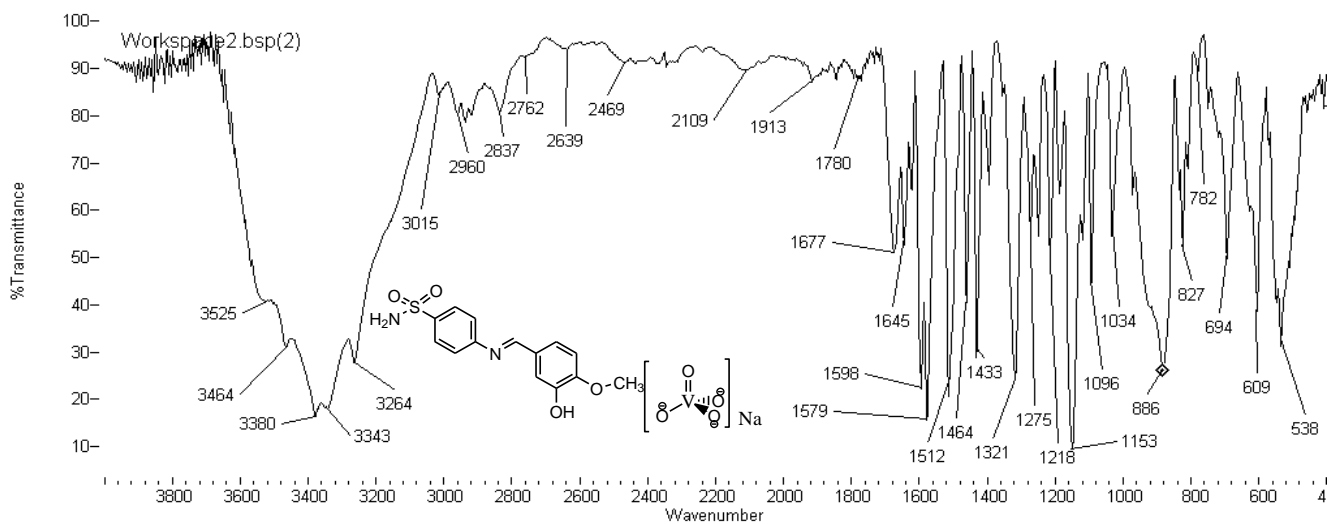
• Espectro 5 FT-IR del Complejo 2



➤ MASAS Complejo III.



➤ Espectro 6 FT-IR del Complejo III.



---

## CONCLUSIONES

En este trabajo se cumplió con el objetivo inicial de sintetizar tres compuestos nuevos derivados de sulfanilamida.

1. Se realizó la síntesis de 3 derivados de sulfanilamida.
2. Además para evaluar la actividad antimicrobiana se llevó a cabo la síntesis e dos complejos con vanadio y uno con cobre modificando en cada reacción la temperatura, tiempo y concentración con el propósito de obtener el mayor rendimiento.
3. Todos estos compuestos fueron purificados y caracterizados por espectroscopia de infrarrojo (FT-IR), espectrometría de masas, además los puntos de fusión y la cromatografía ayudaron a ver la estabilidad y pureza de los productos.
4. De acuerdo a la tabla de resultados ,[Pág. 52]se concluye que el compuesto 4-(4-(1-iminopropil-1enyl)benzeno)bencenosulfonamida (B) y el complejo 3 no son los más aptos para estos microorganismos, concluyendo que los complejos 1 y 2 muestran una mejor acción bacteriostática en comparación con lo compuestos anteriormente mencionados, finalmente el compuesto 4-(4(iminometil N, N dimetilbenzenamina)bencenosulfonamida (A) y el compuesto 4-(4-(iminometil N,N dimetilbenzenamina)bencenosulfonamida) (C) muestran una mayor inhibición contra *Stapylococcus Aureus* y *Escherichia Coli*.
5. De lo anterior se deduce que el compuesto 4-(4(iminometil N, N dimetilbenzenamina)bencenosulfonamida (A) muestra una mayor inhibición utilizando menor cantidad *Stapylococcus Aureus* y 32 ug/mL para *Escherichia Coli*, compuesto (A) mientras que de sulfanilamida se necesitan 128 ug/mL para *Stapylococcus Aureus* y 64 ug/mL para *Escherichia Coli*.

---

## BIBLIOGRAFÍA.

1. G.L Mendel, W.A.Petri, J.G.Hardman, L.E, Limbird, *pharmacological Basis of Therapeutics*, **1996**, 9, 287.
2. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L, *Introducción a la microbiología* **1993**, 9, 122.
3. Enrique Raviña Rubira, *Medicamentos: Un Viaje a lo Largo de la Evolución del descubrimientos de fármacos*, **2001**, 4, 120.
4. Crichton, R. *Biological Inorganic Chemistry: an Introduction*, **2008**, 1, 658.
- 5.M. S. Refat, M. E. Ibrahim, K. I. Hassan, E. G. Samir, *Spectrochimica Acta Part A*, **2006**, 65, 120.
- 6,7. Tilton RC, Lieberman L, Gerlach EH. *Microdilution antibiotic susceptibility test: examination of certain variables*, **1973**, 26, 658.
- 8.S. A. Shaker, Yang Farina, *American Journal of Scientific Research* **2009**, 5, 26.
- 9.Carlos Jose Pérez Teijon *Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo* **2012**, 1, 200.
10. A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, *Introducción a la Síntesis de Fármacos*, **2004**, 9, 84.
11. Brunton L, Parker K, *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica*, **2006**, 2, 97.
12. White, Bratton, Litchfield and Marshall, J. *Pharmacologia Journal*, **1940**, 19,72.
13. Danny Balanta, Wade y Janice Smith, *Ciencias Naturales y Exactas Departamento de Química*. **2005**, 1, 10.
14. White, Bratton, Litchfield and Marshall, *Wood Revista Northey . Biología*. **1941**,48, 122.
15. H. Druckerey, H. F. Mark, *Benzene Diazonium Salts-Azo Dyes*, **2006**, 1, 123.

- 
16. Northey, "Structure and chemotherapeutic activities of sulfanilamide derivatives," **1940**, 27, 197.
17. A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, *Introducción a la Síntesis de Fármacos*, **2004**, 9, 4.
18. D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins *Principles of Medicinal Chemistry* **2002**, 7, 8.
19. R. J. Henry, Josiah Macy, Jr. *The Mode of Action of Sulfonamides*, **1944**, 1, 733.
20. Oliver A., Canton, R., Campo, P., Baquero, F. and Blazquez, J. *High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection*. *Science*, **2000**, 28, 1251.
21. Lewis, Al, and Keevil, *The Viability of Antimicrobial Copper as a Hygienic Material for HVAC System Components*, **2004**, 2, 10.
22. A. jarrahpour, M. Zarei Molbank *Compendium of hemical Terminology*, **1997**, 8, 1.
23. Borovicka, J., Randa, Z., *Mycological Progress*, **2007**, 6 249.
24. Antonio J. Carcas Sansuán., *Farmacología y Terapéutica Farmacología Clínica*, **2003**, 1, 17.
25. Emich, F., and Schneider, F., "Microchemical Laboratory Manual," **1932**, 2, 129.
26. Georg Barkan and leontineg oldsmith, *Antibacterial Action of an Oxidation Product of Sulfanilamide* **1945**, 31, 733.
27. Briggs, White, Norman f. Witt, Ohna. Biles, and charles. *Optical-Crystallographic Identification of Sulfanilamide* **1949**, 27, 950.
28. F. Blasco, L. Perello, J. Boras *Cobalt(II), Nickel(II), and Copper(II) complexes of sulfanilamide derivatives: Synthesis, spectroscopic studies, and antibacterial activity* **1996**, 61, 154.

- 
29. Blasco, T., Lopez Nieto, Reddy, B.M. *Redox Properties of Metal Oxides: Chemistry and Applications*.**1997**,157, 117.
30. Hugo Bauer and S.M. ,Rosenthal *Organic Compounds in Chemotherapy Derivatives of Sulfanilamide* **1938**,40, 53.
31. Lawrence h.amundsen, *Sulfanilamide and Related Chemotherapeutic Agents* **1942**,1, 169.
32. Susana abdala kuri., Domingo,Martin Herrera., Sandra Debora Gutierrez, *medicina fisica y Farmacologia* **2000**,1,36.
33. Wilson, A. Paul Gelmo *Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure, Journal für Praktische Chemie*, **1934**, 77, 382.
34. Williams and Wilkins C, Baltimore,"*Principles of Bacteriology and Immunity.*" **1964**, 2, 195.
35. Pontoriero, Ana; Hure, Estela; Monti, Laura; Mosconi, Natalia; Rizzotto, Marcela *Antimutagenic studies with L-ascorbic acid and green tea extract by means* **2010**, 34, 22.
36. Monti, Laura; Hure, E.; Mosconi, N.; Pontoriero, A.; Nerli, B.; Picó, G.; Atria, Ana M.; Campagnoli, D.; Rizzotto, M. Interaction of the complex with bovine serum albumin, **2010**, 34, 22.
37. Brian C. Smith *Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, **2001**, 2, 40.
38. Monti, Laura; Mosconi, Natalia; Hure, Estela; Pontoriero, Ana; Zacchino, Susana; Raimondi, Marcela, Rizzotto, *Antifungal capacity of sulfadimetoxine*, **2009**, 33,111.
39. Witko, M., Hermann, k Cortés Corverán / Vic Bellón.. *New developments in selective oxidation*,**1993**, 2, 39.

- 
40. F. Blasco, L. Perello, J. Boras *Cobalt (II), Nickel (II), and Copper (II) complexes of sulfanilamide derivatives: Synthesis, spectroscopic studies, and antibacterial activity* **1996**, *61*, 154.
41. Monti, Laura; Hure, Estela; Mosconi, Natalia; Trossero, Claudia; Gorr, Carolina; Pontoriero, Ana; Lima *Antibacterial action of sulfa-Co(II) complexes: structure-activity relationship*, **2008**, *32*, 18.
42. C. Trossero, N. Mosconi, B. Lima, G. Fereseni, A. Tapia, M. *Propiedades antibacterianas de complejos de sulfato-cobre*, **2007**, *4*, 110.
43. Pontoriero, Ana; Trossero, Claudia; Gorr, Carolina; Hure, Estela; *Chemopreventive action of ascorbic acid on the mutagenicity of sulfathiazole-nitrite reaction mixtures in acidic medium: preliminary studies* **2008**, *32*, 18
- 44,45. Hure, E.; Trossero, C.; Pontoriero, A.; Mosconi, N.; Gorr, C.; Azum, *Antifungal ability of phthalylsulfathiazol-cobalto complexes: toxicity and action mechanisms* **2007**, *31*, 117.
46. *Fluoroquinolonas, Sulfonamidas, Trimetoprim y Antisépticos Urinarios*, 2003, *3*, 40.
47. Edward J. Greenhow and Leslie E. Spence *Determination of Sulfonamides of Pharmaceutical Importance by Catalytic Thermometric Titration* **1974**, *2*, 88.
48. Arthur Clinman. And Richard C. Allens *Proton Magnetic Resonance Study of N'-Substituent Effects on Sulfanilamides* **1967**, *11*, 204.
49. S. F. Ziiczewski, A. Bloch, and C.A. Sichel. *Aclaniantane Derivatives of p-Aminobenzanilic acid and Sulfanilamide* **1968**, *2*, 885.
50. Lyonnet BM y Martin E. *L'emploi thérapeutique des dérivés du vanadium*. *Presse Med.* **1899**, *1*, 192.
51. Soler y Batlle E. *Medicamenta. Formulario teórico práctico de farmacia, medicina y veterinaria*, **1947**, *2*, 1014.

---

52. S.B. Etcheverry, D. A. Barrio, M.S.Molinuevo, A.M.Cortizo *Two new vanadyl(IV) complexes with potential antineoplastic effect on osteoblasts in culture.* **2002**, 7, 632.

53 Patricia AM Williams. María S. Molinuevo. Nora Okulik. Alicia H Jubert. Susana B. Etcheverry. *Synthesis, characterization and biological properties of vanadyl(IV) complexes of diclofenac and indomethacin: an experimental and theoretical study.* **2005**, 19, 718.

54. Litter M. *La Farmacología. Fases de estudio de las drogas. En Farmacología Experimental y Clínica. Séptima Edición. Editorial El Ateneo.* **1986**,1,80.

55, 56.. Evangelou A, Karkabounas S, Kalpouzou G, Malamas M, Liasko R, Stefanou D, Vlahos AT, Kabanos TA. *Comparison of the therapeutic effects of two vanadium complexes administered at low dose on benzo[a]pyrene-induced malignant tumors in rats.* *Cancer Lett.* **1997**, 2, 221.

57. Etcheverry SB y Cortizo *Vanadium bioactivity on cells in culture. In Vanadium Compounds: chemistry, biochemistry and therapeutic applications.* **1998**, 21, 277.

58. Bakas L, Verza G, Cortizo A. *Effect of vanadium compounds on the lipid organization of liposomes and cell membranes.* *Biol Trace Elem Res.* 2001, 3, 269.

59,60. L. Ji Bellamy. *‘The Infrared Spectra of Complex Molecules’* Chapman and Hall, Londond **1975**, 1, 230.

61. B.S. Jandhyala, G.J. bm; *Physiological and pharmacological properties of vanadium.* *Life Sciences* **1983**, 3, 132.

62,63. Debbie C. Crans, Jason J. Smee, Ernestas Gaidamauskas, and Luqin Yang *The Chemistry and Biochemistry of Vanadium and the Biological Activities Exerted by Vanadium Compounds* **1872**, 1, 850.

- 
64. Harold Frederic Walton, Jorge Reyes *Análisis químico e instrumental moderno* 1983, 1, 324.
65. Anderson guarnizo ,F. Pedro N. Martinez ,*Experimentos de Química Orgánica con enfoque en las ciencias químicas* **1999**,1,102.
66. Mikhail Ostrooumov *Espectrometría infrarroja de reflexión en mineralogía avanzada y geomología* .**2007**, 1, 8.
67. M. Font, "*Técnicas Espectroscópicas/XVII Master IDI*", **2008**, 1, 34.
68. Z. Li, *Advanced Concrete Technology*, John Wiley & Sons, Inc., **2011**, 2, 55.
69. Teresa M. Piqué, Analía Vázquez *Uso de Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) en el estudio de la hidratación del cemento* **2003**, 2, 25.
70. Eugene D. Olsen *Métodos ópticos de análisis* 2001,2, 225.