

## COMPORTAMIENTO ELECTROQUIMICO DEL BENZNIDAZOL EN SOLVENTES NO ACUOSOS

Lida Arce<sup>a,b</sup>, Guido Mastrantonio<sup>b,c</sup>, María Elena Marsón<sup>c</sup> y José A. Caram<sup>a</sup>

<sup>a</sup> INIFTA, Diag. 113 y 64. La Plata, ARGENTINA. E-mail: [caram@inifta.unlp.edu.ar](mailto:caram@inifta.unlp.edu.ar)

<sup>b</sup> Área de Toxicología, Depto. Cs. Químicas, FCEyN-UNLPam

<sup>c</sup> Área de Toxicología, Depto. Cs. Biológicas, FCE-UNLP

### Introducción.

En la actualidad sólo existen dos drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas: nifurtimox y benznidazol (BNZ). Ambas drogas se desarrollaron hace más de 40 años. Sin embargo, sus propiedades farmacológicas (metabolismo en humanos, mecanismo de acción y de efectos adversos, etcétera) no han sido estudiadas en detalle. Tampoco existe información acabada acerca de las propiedades más elementales de estas moléculas (estructura, comportamiento conformacional, reactividad, etcétera), que puedan servir como base para la adecuada interpretación de los fenómenos que ocurren *in vivo*.

Por ejemplo, se ha propuesto que los mecanismos de acción y de detoxificación de los fármacos antichagásicos ocurren a través de rutas metabólicas que involucran la oxido-reducción del grupo nitro y el heterociclo que lo sostiene, fenómeno común a muchos fármacos con heterociclos nitro sustituidos. Sin embargo, estos mecanismos no se han descrito en detalle para ninguno de ambos fármacos.

En los procesos electroquímicos, la posibilidad de trabajar a temperatura ambiente, favorece la selectividad de ciertas reacciones sólo por modificación del potencial aplicado. Por otro lado, dada esta especificidad, muchas reacciones sólo pueden llevarse a cabo electroquímicamente. Además, el bajo potencial de reducción del grupo nitro, permite explorar estas técnicas como metodologías *in vitro* para la identificación y síntesis de derivados, que luego serán investigados en matrices reales para la identificación de metabolitos. En este sentido, las metodologías electrosintéticas aparecen como una alternativa muy adecuada de estudio. Dado que numerosas variables influyen la respuesta electroquímica en solventes no acuosos, éstas deben ser estudiadas.

En el presente trabajo se aborda el estudio electroquímico del BNZ, considerando diferentes solventes no acuosos y condiciones de pH.

### Materiales y métodos.

Se utilizaron microceldas con electrodos de carbono vítreo para estudiar la respuesta electroquímica del BNZ empleando la técnica de voltamperometría cíclica (VC). Se trabajó en dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF) y etanol (EtOH). Estos solventes fueron modificados con ácido trifluoroacético (TFA) o hidróxido de potasio (KOH), para el estudio de fenómenos dependientes del pH. Sobre los voltamperogramas obtenidos se analizó la manifestación de procesos y caracterización de productos e intermediarios.

### Resultados.

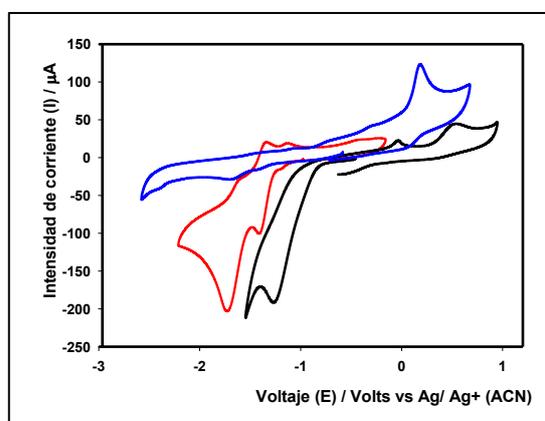
En la **figura 1** se muestra la respuesta VC del BNZ en DMF. Se observan básicamente dos procesos principales a -1,41 (cuasirreversible) y a -1,72 (reversible).

a) **pH**. Como se observa en la **figura 1**, el agregado de TFA a una solución de BNZ en DMF produce un corrimiento anódico del máximo reversible hasta un valor de -1,26 V. En presencia de KOH se verifica la casi total desaparición de actividad electroquímica

en la zona catódica. En este último caso la reacción con base es irreversible, es decir no se recupera la forma original, cuando el proceso se repite nuevamente sobre la misma solución a pH ácido.

b) **Solvente.** El cambio de solvente produce fundamentalmente un desplazamiento de los potenciales de los máximos. Por ejemplo, en DMSO, el primer proceso de electroreducción se visualiza a -1,33 V mientras que el segundo se observa igual que en DMF a -1,72 V. En soluciones de EtOH en medio neutro se observa un único pico a -1,48 V (irreversible), mientras que en medio básico se detectan tres máximos a -1,24, -1,50 y -1,90 V. En este solvente la adición de base es reversible.

c) **Electrolito soporte.** El número y posición de los máximos detectados en un solvente particular es sensible a la naturaleza del catión del ES. De esta manera se encuentra una notable diferencia en la respuesta cuando se emplean sales de tetraalquilamonio o de metales alcalinos.



**Figura 1.** (—) VC del BNZ 3,0 mM en DMF sobre electrodos de C vítreo. (—), en presencia de TFA 40 mM y (—) en presencia de KOH 33 mM. Electrolito soporte (ES): NaClO<sub>4</sub> 0,1 M.  $v = 200$  mV/seg.

## Conclusiones.

De los resultados se infiere que la transformación del BNZ por vía electroquímica es perfectamente posible en solventes no acuosos. Sin embargo, estas reacciones son influenciadas por numerosas variables. Por comparación con datos de la bibliografía (especialmente en lo que respecta a los potenciales de pico [4]), se deduce que la principal reacción es la resultante de la electroreducción del grupo nitro que, luego de intervenir al menos un intermediario, se obtiene como producto final el grupo amino. Estos valores pueden asociarse a una reducción del grupo nitro, en dos etapas a través de un intermediario nitroso, compatible con lo propuesto para la vía principal de metabolización del fármaco.

## Referencias.

- [1]. García-Bournissen, F. *et al.* Pediatric clinical pharmacology studies in Chagas disease: focus on Argentina. *Paediatr. Drugs* **11**, 33-37 (2009).
- [2]. Jannin, J. & Villa, L. An overview of Chagas disease treatment. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **102 Suppl 1**, 95-97 (2007).
- [3]. Machado, F.S. *et al.* New drugs for neglected infectious diseases: Chagas' disease. *Br. J Pharmacol* **160**, 258-259 (2010).
- [4]. H. Lund and O. Hammerich, *Organic Electrochemistry*, Marcel Decker. 4<sup>th</sup> Ed. 2001.