

OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS DE SULFAMIDAS

María Luisa Villalba; Luciana, Gavernet; Luis. E, Bruno Blanch

Cátedra de Química Medicinal - Facultad de Ciencias Exactas. UNLP. Calle 47 y 115 s/n (1900).La Plata. Argentina. E-mail: mlvillalba@quimica.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha comprobado que la función sulfamida, presente en distintos tipos de compuestos, forma parte de la mínima porción estructural necesaria para que estas moléculas manifiesten una importante actividad anticonvulsiva.¹ En particular, en nuestro grupo de trabajo se ha comprobado que aquellas sulfamidas derivadas de aminoácidos potencian este tipo de actividad². Por lo tanto, la optimización de su síntesis resulta un objetivo primordial dentro del grupo de trabajo ya que se necesita preparar cantidades suficientes del compuesto extremadamente puro para utilizar en los ensayos biológicos (del orden de 300 mg). Tradicionalmente, el método de obtención utilizado implica el uso de catecol sulfato como transportador del grupo sulfurilo (compuesto 1, Figura 1) para la formación de un sulfamato que posteriormente reacciona con una amina para obtener una sulfamida disustituida.³ Inicialmente esta técnica fue adaptada para la obtención de sulfamidas de aminoácidos, reemplazando la amina por un aminoácido protegido en la función ácida (compuesto 2, Figura 1).³ Una desventaja que presenta esta metodología es que se obtiene en forma equimolar catecol (compuesto 6, Figura 1), sustancia difícil de separar del producto deseado en la etapa de aislamiento y purificación, lo que conlleva a un bajo rendimiento global de reacción. En este trabajo se presenta la optimización de la síntesis de sulfamidas, en dos de las etapas de elaboración: en la obtención de los productos y en el aislamiento de los mismos. Para la etapa de obtención se emplea el uso de microondas de modo de disminuir el tiempo de reacción y utilizar menor cantidad de solvente. En la etapa de aislamiento se utiliza un absorbente inorgánico (Y-alúmina) que absorbe selectivamente el catecol, subproducto de la reacción. Esta alternativa se basa en la posibilidad de realizar un proceso sólido-líquido más práctico y eficiente dado que el absorbente se puede separar de la solución de reacción mediante filtración.

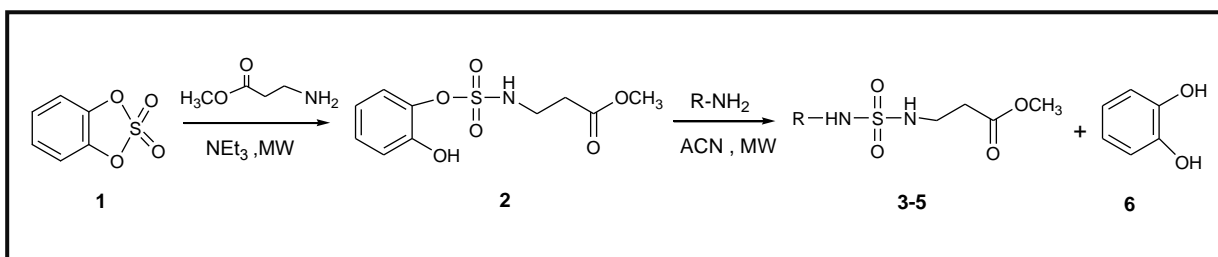


Figura 1- Esquema de síntesis de sulfamidas derivadas de β -alanina

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El uso del absorbente en la etapa de aislamiento permitió purificar los productos mediante una recristalización sin la necesidad del uso de cromatografía en columna y haciendo más eficiente el proceso de purificación. El empleo de Microondas como fuente alternativa de calentamiento permitió obtener los compuestos con un mayor rendimiento, de una manera sencilla, limpia y reduciendo notablemente los tiempos de reacción, como se observan en la tabla 1 .

Compuesto	Método	Tiempo	Temperatura (°C)	Rendimiento %
2	Térmico	24Hs	25	72.5
	MW	15min	100	85
R:				
3: Isobutil	Térmico	29Hs	35-45	No se obtuvo
	MW	15min	110	12.2
4: Hexil	Térmico	10Hs	80-100	40.1
	MW	15min	120	54.2
5 : Fenetil	Térmico	16-22hs	70-90	61.8
	MW	15min	130	51.5

Tabla1-comparación entre el método de calentamiento térmico y mediante microondas (MW), en la síntesis del sulfamato de β -alanina y las sulfamidas derivadas del mismo.

REFERENCIAS

- 1-Gavernet,L ;Barrios,I.A ;Bruno-Blanch,L.E , *Bioorg.Med.Chem.***2007**, 15, 5604-5614.
- 2-Gavernet,L.;Elvira,J. E.; Samaja,G. A.; Pastore, V.; Sella Cravero, M. Enrique,A; Estiu, G.; Bruno-Blanch, L. E. *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 1592-16012
- 3-DuBois, G. E;*J. Org. Chem.* **1980**, 45 (26), 5373–5375.