

COMUNICACION CORTA

NUEVA VALORACION DE LOS ESPECTROS RMN ¹H Y ¹³C DEL LOBENZARIT Y SU SAL DISODICA

B. Castillo, H. Vélez* y R. Pellón.

Centro de Química Farmacéutica Calle 200 y 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 16042,

*Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Cubanacán, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 31 de mayo de 1994.

El lobenzarit disódico (4-cloro-2,2'-iminodibenzoato disódico) [C₁₄H₈ClNO₄Na₂] (Fig. 1) es un principio activo que se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoide y posee un mecanismo de acción inmunomoduladora.^{1,2} Recientemente, han aparecido trabajos relacionados con el empleo del lobenzarit disódico en la inhibición de la IgE en ratones³ y con un nuevo uso de este medicamento como hepatoprotector.⁴

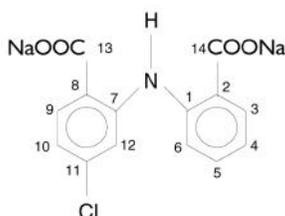


Fig. 1. Lobenzarit disódico

El lobenzarit disódico se obtuvo mediante la reacción de condensación de Ullman-Goldberg.⁶ El producto se sintetizó a partir de una mezcla de ácido 2,4-diclorobenzoico (0,1 mol), ácido antranílico (0,1 mol), carbonato de potasio (0,1 mol) y polvo de cobre (0,2 g). Luego, se sometió a reflujo en dimetilformamida (DMF) durante 5 h y el ácido obtenido se recristalizó a partir de etanol (PF > 306 °C).⁷ Para la obtención de la sal disódica el lobenzarit se disolvieron 5 g del ácido 2-[(2-carboxifenil)amina]-4-clorobenzoico en 200 mL de NaOH 1%. Se concentró hasta 120 mL y se precipitó con alcohol etílico.

El producto obtenido según la técnica descrita se caracterizó por Espectrometría de Masas, IR, UV, DRX (polvo) y análisis elemental, resultados que concuerdan con los conocidos.⁵

Sin embargo, cuando se analizaron los espectros de RMN ¹H y ¹³C, se encontró que los valores asignados⁵ no concordaban completamente con la estructura encontrada. En el presente trabajo se exponen los resultados que condujeron a la nueva asignación.

El análisis elemental se realizó en un equipo EAGER 200 (Carlo Erba).

Todos los espectros se registraron en un equipo AC 250 F (Bruker).

Los espectros de RMN ¹H y HH COSY de la sal disódica, se registraron utilizando agua deuterada como disolvente, 3-trimetilsililpropansulfonato de sodio (DSS) como referencia interna y un ancho espectral de 2 500 Hz y 15 kHz, respectivamente. El espectro de RMN ¹³C de la sal disódica se obtuvo utilizando agua deuterada como disolvente, dioxano como referencia interna y un ancho espectral de 15 kHz.

Debido a la baja solubilidad en agua de la sal disódica, se registraron los espectros de RMN ¹H y ¹³C del ácido en dimetilsulfóxido deuterado, con tetrametilsilano como referencia interna y un ancho espectral de 2 500 Hz. Mediante el experimento DEPT (θ = 135°) y el HC COSY se asignaron las señales del espectro de ¹³C.

El análisis elemental arrojó los resultados siguientes (%): C 50,0, H 2,00 y N 4,88, los cuales concuerdan con los teóricos: C 50,10, H 2,40 y N 4,17.

RMN ¹H y HC OSY

El espectro del lobenzarit disódico está formado por tres grupos de señales. Dos de ellos (a campos más altos), con intensidades de 2 y 3, bien resueltos y otro con intensidad de 2 (a campos más bajos), más solapado.

El grupo que aparece a campos más altos corresponde a los protones H₁₀ y H₄, que corresponden con los que se encuentran en posición meta con respecto a los grupos carboxilatos.

El grupo más desapantallado (H₉ y H₃) corresponde a los protones en posición orto con respecto a los dos grupos carboxilatos debido al efecto anisotrópico de dicha función. En la zona intermedia aparecen los protones H₁₂, H₅ y H₆.

En el espectro bidimensional (Fig. 2) se observan para los protones H₁₀ conectividades con los H₁₂ y H₉, esta última más intensa (J = 2,04 y 8,39 Hz respectivamente). El protón H₄ presenta una conectividad fuerte con H₃ (J = 7,69 Hz) lo que concuerda con su posición orto, uno con respecto al otro y otras menos intensas con los protones H₅ y H₆ (menos resueltos) ubicados en posiciones meta y para respectivamente.

En el espectro es posible observar la conectividad de H₉ con H₁₀ (J = 8,39 Hz) y una mucho más débil con H₁₂. Asimismo, para el protón H₃ se observan las conectividades con H₄ (J = 7,69 Hz) y una más débil con H₅.

Con las condiciones instrumentales utilizadas, se obtuvo un espectro de RMN-¹H de mayor resolución que el que se conocía⁵, lo que permitió asignar todos los protones y dar a conocer algunas constantes de acoplamiento (Tabla I).

El espectro del lobenzarit presenta una menor resolución que el de su sal. Aparecen los mismos grupos de señales e integraciones correspondientes y sólo difieren en la asignación de los protones H₉ y H₃: δ = 7,90 y 7,92 ppm, respectivamente. Los protones de los grupos ácidos aparecen a δ = 13,10 ppm y el del grupo amino a δ = 11,00 ppm.

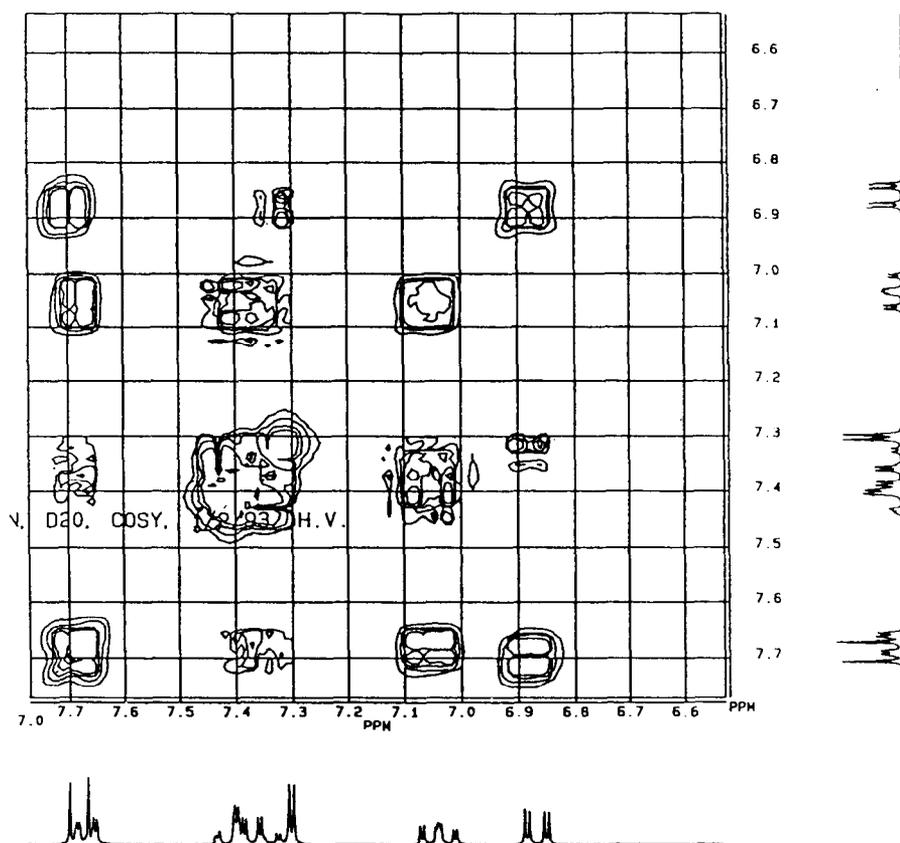


Fig. 2. Espectro HH COSY del lobenzarit disódico.

TABLA I
Corrimientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de ^1H correspondientes al lobenzarit y a su sal disódica

		H ₉	H ₃	H ₁₀	H ₄	H ₁₂	H ₅	H ₆
Lobenzarit	δ (ppm)	7,90	7,92	6,93	7,06	7,33	7,50	7,50
	M	m	m	m	dd	m	m	m
Lobenzarit disódico	δ (ppm)	7,70	7,68	6,88	7,05	7,31	7,37	7,42
	M	d	dd	dd	ddd	d	ddd	m
	J(Hz)	$J_{9,10} = 8,39$	$J_{3,4} = 7,69$ $J_{3,5} = 1,50$	$J_{10,12} = 2,04$	$J_{4,5} = 6,85$ $J_{4,6} = 1,58$			

M multiplicidad d doblete t triplete m multiplete.

RMN- ^{13}C , DEPT y HC COSY

En los espectros de ^{13}C desacoplado a banda ancha del lobenzarit y de su sal disódica, coincide la cantidad de señales con el número de átomos de carbono que posee la estructura.

En el espectro de RMN ^{13}C del lobenzarit las señales a 167,78 y 168,05 ppm, de poca intensidad corresponden a los carbonos de los dos grupos carboxílicos (C₁₃ y C₁₄). La asignación de cada señal se realizó por comparación con el espectro de un análogo del compuesto que en su estructura no posee C₁₄. La asignación difiere de lo establecido anteriormente.⁵

Con el experimento DEPT se asignaron las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios ($\delta = 115,18; 119,26; 138,11; 142,07$ y $145,43$ ppm) al no aparecer dichas señales en el espectro. La asignación de cada señal se realizó utilizando las tablas de corrimientos químicos.⁸

En el espectro de RMN ^{13}C del lobenzarit disódico se observa un corrimiento de las señales hacia campos más bajos, con un marcado efecto sobre los carbonos cuaternarios que portan a los grupos carboxilatos debido a que poseen menor electronegatividad que el grupo carboxilo.⁹

En el espectro bidimensional (HC COSY) del lobenzarit (Fig. 3) aparecen las conectividades de los siete átomos de carbono terciarios. Los conocimientos previos acerca de los corrimientos químicos de los átomos de hidrógeno de la molécula, permitieron hacer una asignación biunívoca de los átomos de carbono correspondientes.

El ruido que aparece en F1 aproximadamente a 128 ppm, tiene su origen en el rango espectral utilizado en el experimento y la existencia de otras señales con corrimientos químicos mayores de 138 ppm.

Las nuevas asignaciones de todas las señales de los espectros de ^{13}C , no se corresponden con las reportadas por Susuki Yayoi y col.⁵ (Tabla II).

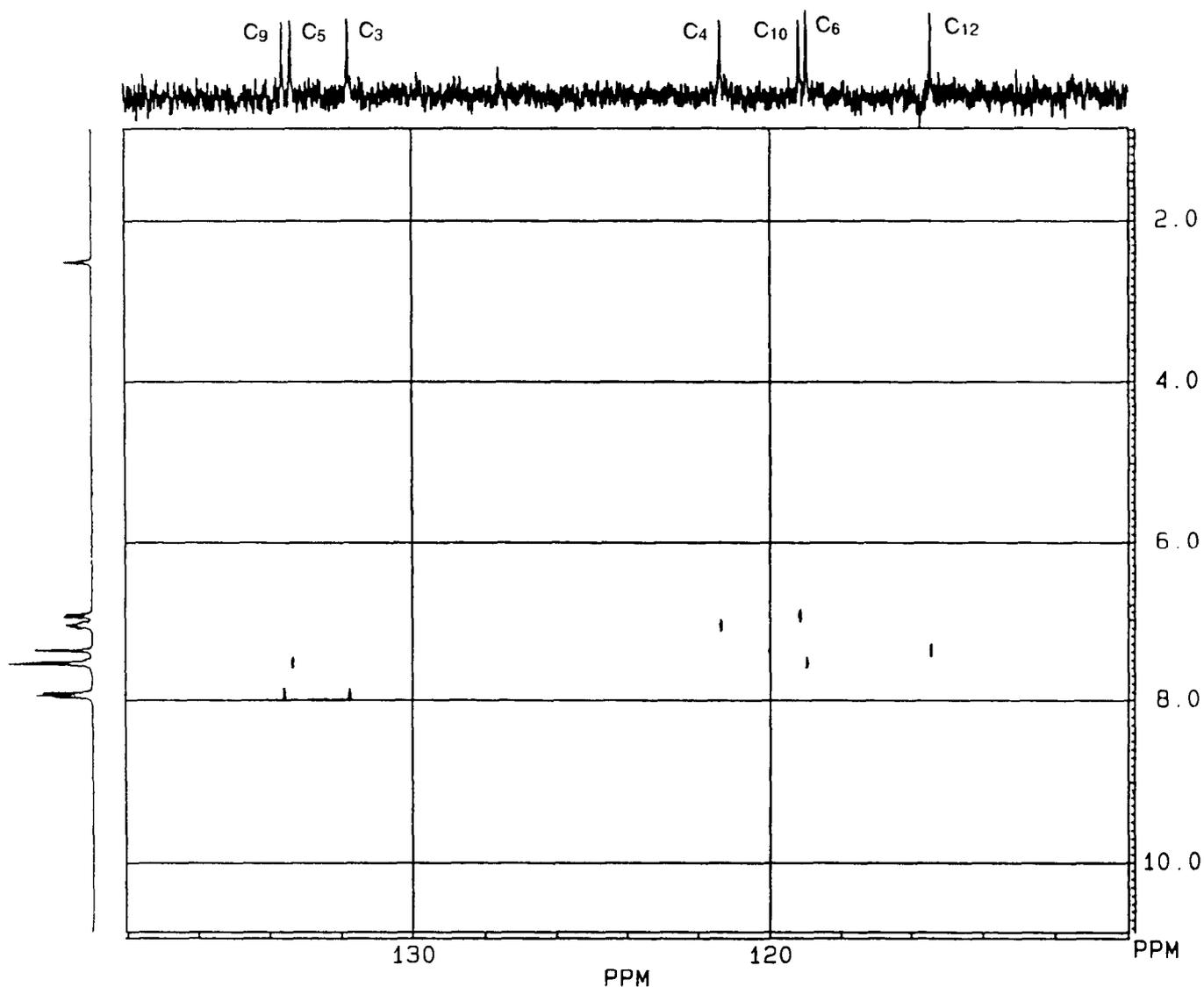


Fig. 3. Espectro HC COSY del lobenzarit.

TABLA II
Corrimientos químicos correspondientes al lobenzarit y a su sal sódica

		C ₁₃	C ₁₄	C ₇	C ₁	C ₁₁	C ₉	C ₅
Lobenzarit		168,05	167,78	145,43	142,07	138,11	133,57	133,33
Lobenzarit disódico	δ(ppm)	177,32	176,44	145,93	141,66	137,45	133,32	131,85
		C ₃	C ₄	C ₂	C ₁₀	C ₆	C ₁₂	C ₈
Lobenzarit		131,74	121,33	119,26	119,14	118,93	115,44	115,18
Lobenzarit disódico	δ(ppm)	131,12	122,64	129,74	120,94	120,03	117,08	124,10

BIBLIOGRAFIA

- Martindale W. The Extra Pharmacopea 29th Edition. 1584. The Pharmaceutical Press. London, 1989.
- Shiokawa Y., Horiuchi Y., Mizushima Y., Kageyama T., Schichikawa K., Ofuji T., Honma M., Yoshizawa H., Abe C. and Agawa N. *J. Rheumatol.*, **11**, 615, 1984.
- González R., Wyczolkowska J., Carrajal D., Milián V. y Pellón R., *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, **19**, 55, 1988.
- González R., Pascual C., Ancheta O., Carreras B., Ramírez D. y Pellón R. *Agents and Actions*, **37**, 114, 1992.
- Ullman F. *Ber.*, **37**, 2001, 1904.
- Pellón R., Milián V. y Carrasco R. Pat. No. 22105, Procedimiento para la preparación de ácidos N-fenilntranílicos sustituidos. ONI-ITEM, La Habana, Cuba, 1992.
- Suzuki Y., Kikuchi M., Morita T., Haneda M., Nagae H., Itoh M., Yutani Y., Kuriki Y., Mituhashi K. and Shiba M. *Iyakuhi Kenkyu*, **15**, 195, 1984.
- Pretsch J. Seibl and Simon W. Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Second Edition. Springer-Verlag, Berlin. New York. C120, 1989.
- Stothers B. Carbon-13 NMR Spectroscopy Organic Chemistry Vol. 24, Academic Press. New York, 148, 1972.