

# Actividad quimioterapéutica y estructura electrónica

Por el Dr. EUGENIO RIESZ

Ex-Colaborador del Centro Nacional de la Investigación Científica (París)

(Comunicación hecha en las Sesiones Químicas Rioplatenses, Noviembre de 1944.- Montevideo)

Continuando nuestro informe sobre la relación entre la estructura electrónica de las sulfamidas y su actividad quimioterapéutica, que hemos presentado en las segundas Sesiones Químicas Rioplatenses (Buenos Aires 1942) <sup>(1)</sup> recordamos primeramente las fórmulas electrónicas de la sulfamidas. I., II., III., IV.

Con respecto a estas debemos considerar 1) que el azufre, que provee dos pares de electrones a dos átomos de oxígeno tiene la función de "donante" con dos cargas positivas, y los oxígeno la de "aceptores" con una carga negativa cada uno, — polarizándose así toda la molécula. 2) que según las observaciones de nosotros con R. Freymann en la toluenosulfanilida <sup>(2)</sup> y de M. Freymann y Rumpf en la toluenosulfamida <sup>(3)</sup> falta en el espectro infrarrojo de absorción completamente la banda característica para el grupo OH, lo que pasa para todas sulfamidas. 3) que según los trabajos citados la banda característica NH del espectro infrarrojo de absorción es sumamente debilitada en las sulfamidas pero reaparece como banda normal en caso de la sal alcalina de una arilsulfamida no substituída en el grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  <sup>(3)</sup>. 4) que las sulfamidas netamente alifáticas no son solubles en álcali, pues no pueden ionizar un átomo de hidrógeno.

La fórmula I es característica para una sulfamida netamente alifática. El hidrógeno no puede ionizarse pues de esa manera el nitrógeno se transformaría en polo negativo, lo que es muy improbable. Tampoco pueden formarse puentes de oxígeno como otro lugar en la molécula para captar electrones no existe. En las sulfamidas netamente alifáticas por lo tanto debería aparecer la banda característica NH no debilitada en el espectro infrarrojo de absorción. Pero hasta ahora no fué investigado en este sentido.

Para las sulfamidas aromáticas no substituídas son posibles las fórmulas II, III, y IV fuera de la I, cuya participación en el sistema de resonancia debe ser muy pequeña

como lo demostró la debilitación de la banda característica NH. En la fórmula II (no ionizada) el nitrógeno es tetracoordinado, lo que causa la falta total de la banda NH. Los electrones disponibles (superavis) como también en la fórmula III y IV se pueden colocar en el núcleo aromático, saturando así electrones, que habitualmente se saturan entre sí. La fórmula III (ionizada) cuyo nitrógeno es trivalente tiene valor p. e. para la sal alcalina de la toluenosulfamida, apareciendo la banda característica NH en el espectro infrarrojo de absorción. Es claro, que en el caso de la fórmula III para una sulfamida mono-substituída no puede aparecer más la banda NH, como un hidrógeno es ionizado y el otro substituído. En la fórmula IV (ionizada) el nitrógeno es tetracoordinado.

De estas posibilidades se deducen las fórmulas para las sulfanilidas en las cuales, un hidrógeno es substituído por un resto aromático, y el grupo imino puede entrar en resonancia con el núcleo aromático.

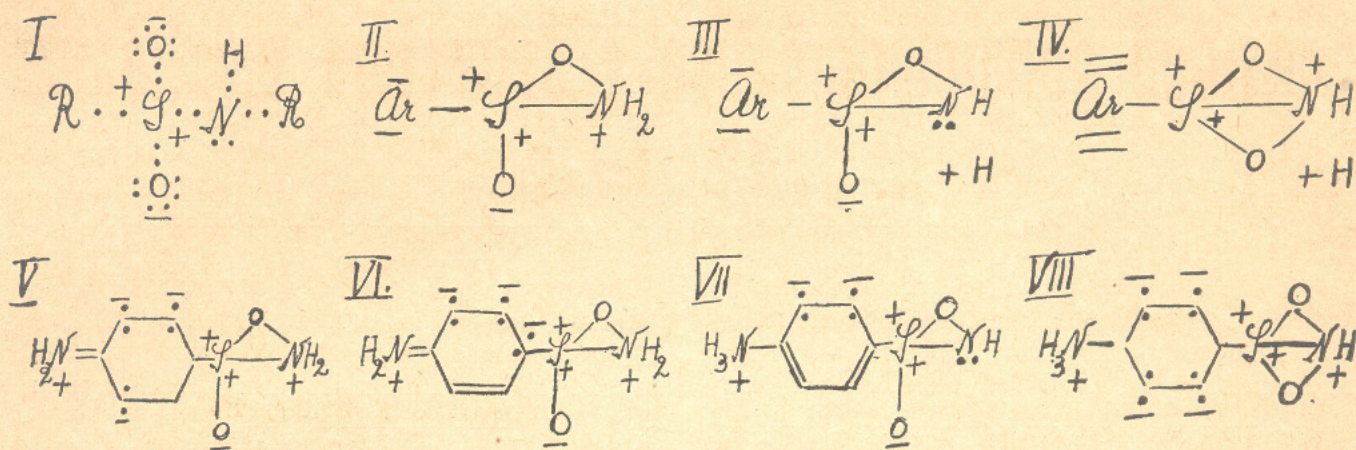
No estamos de acuerdo con Krzikalla y Bernd Eistert <sup>(4)</sup> y Arndt y Martius <sup>(5)</sup>, que opinan que el grupo  $\text{SO}_2\text{NH}$  no sea capaz para una desmotropía.

Indicamos en fin las posibilidades (fórmulas características) de estructura electrónica de la misma sulfanilamida, como más simple representante de las sulfamidas activas en el sentido quimioterapéutico (fórmulas V, VI, VII, VIII). La polarización de las sulfanilamidas es también mencionada por Jensen y Friedinger <sup>(6)</sup>.

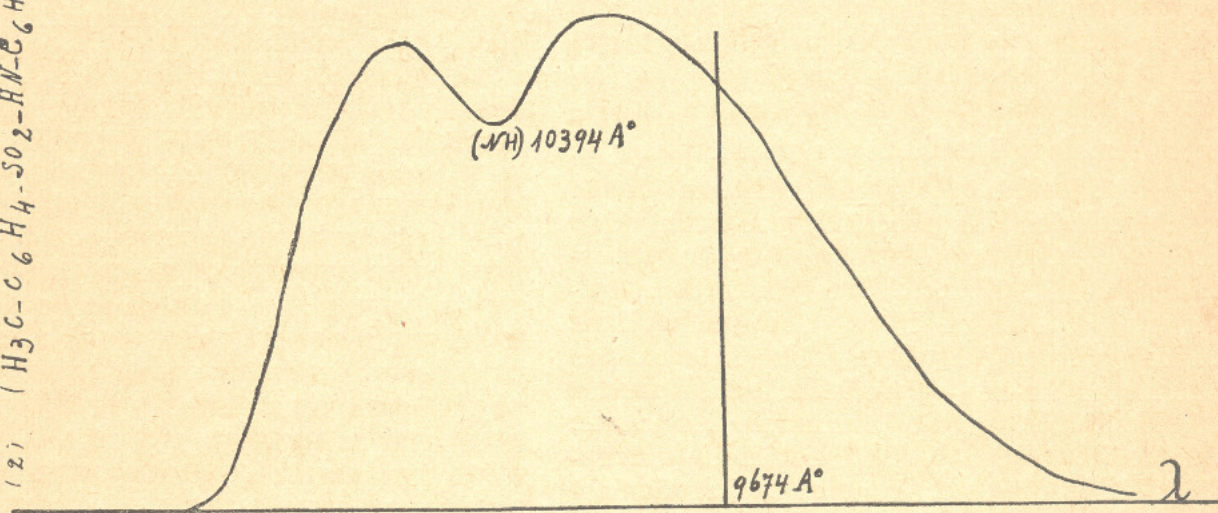
Las diferentes posibilidades de estructura electrónica pueden eventualmente explicar el polimorfismo de las sulfamidas y sulfanilamidas observado por T. Reimers <sup>(7)</sup>, G. Hecht <sup>(8)</sup> y Wataube <sup>(9)</sup>.

Recordamos con respecto al puente O-N en las fórmulas para las sulfamidas los compuestos obtenidos por J. v. Braun y K. Weissbach <sup>(10)</sup> por acción del  $\text{PCl}_5$  sobre las sulfamidas alifáticas,





Curva de absorción en el espectro  
infrarrojo de la p. Sulfonamida  
(2)  $(H_3C-C_6H_4-SO_2-NH-C_6H_5)$



Para explicar la causa de la actividad quimio-terapéutica de las sulfamidas nos guiamos por tres razonamientos principales:

1) La ausencia de la banda OH y la disminución de la banda NH en el espectro infrarrojo de absorción de las sulfamidas, es muy significativa y creemos que esta anomalía espectral tiene la misma causa que la actividad sorprendente de las sulfamidas, que es una disposición electrónica especial, caracterizada por un superavis electrónico, (electrones disponibles almacenados en los anillos aromáticos).

2) La actividad quimioterapéutica de las sulfamidas está prohibida por sustancias denominadas antisulfamídicas como el ácido p.aminobenzoico, la nicotinamida, vitaminas de grupo B, procaína (encontrado recientemente) <sup>(11)</sup>, compuestos constituyentes de las proteínas y otros. Todas estas sustancias tienen la particularidad común de tener una deficiencia electrónica y formar sistemas de resonancia. Algunas de estas sustancias pueden formar fisuras electrónicas y su poder catalítico, indispensable para el crecimiento de ciertas bacterias, consiste en esta facultad como también su acción anti-sulfamídica. Otras, solamente por el grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , (antagónico al grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}$

por su deficiencia electrónica) son antisulfamídicas.

3) Hay sulfamidas activas e inactivas en el sentido quimioterapéutico. Una sulfamida activa puede perder su actividad por cierta sustitución.

Ad 1) Queremos remarcar, que según las fórmulas indicadas para las sulfamidas el superavis electrónico está localizado en el anillo aromático, quedando allí hasta que puede trasladarse a otro lugar situado eventualmente en otra molécula, la cual tiene un potencial electrónico menor, causado por deficiencia electrónica, especialmente por fisura electrónica. Las dos moléculas en cuestión están pues asociadas por fuerzas polares — lo menos momentáneamente. Vemos así que el razonamiento 1 y 2 coinciden.

Ad 1 y 2) Las sulfamidas son donantes de electrones, las sustancias antisulfamídicas aceptores de ellos. Estas sustancias, en parte indispensables para el desarrollo bacteriano, en el momento, que han aceptado los electrones de las sulfamidas, no sirven más para éste, las bacterias no pueden desarrollarse y pueden ser eliminadas por las fuerzas defensivas del organismo. En realidad estas sustancias antisulfamídicas con función de vitamina están combinadas con



cuerpos proteínicos formando así fermentos metabólicos. La acción de las sulfamidas consistiría pues, a) en la disociación de estos fermentos metabólicos, b) en la asociación por fuerzas polares con uno o los dos productos de disociación. Con respecto a la eventual asociación de las sulfamidas con cuerpos proteínicos concuerda esta hipótesis con la opinión de Irving Klotz<sup>(12)</sup> que se forma una combinación reversible entre la forma básica de la sulfamida y la forma neutra de la proteína. También Reinhold, Flip-pin, Domm y Pollak<sup>(13)</sup> hablan de un complejo entre la proteína plasmática y la sulfamida. De otro lado según K. Soehring<sup>(14)</sup> la actividad quimioterapéutica de la sulfamida no sería relacionada de su facultad de combinarse con las proteínas y según Kimming y Wesselmann<sup>(15)</sup> la combinación entre las sulfamidas y las proteínas sanguíneas sería un fenómeno de pura adsorción.

Pero recordamos la inmunización de la lana (también una proteína) por sulfamidas contra colorantes directos<sup>(16)</sup> y la observación de E. Abderhalden y sus colaboradores<sup>(17)</sup> indicando que los polipéptidos cuyos grupos  $\text{NH}_2$  han sido substituídos por restos  $\text{Ar-SO}_2$ — son hidrolizados mucho más lentamente o no lo son por los álcalis diluídos, que los correspondientes polipéptidos libres. De estos fenómenos aparece bastante claro, que hay una influencia "constitutiva" de las sulfamidas sobre las proteínas y sus compuestos constituyentes, la del grupo  $-\text{SO}_2\text{NH}-$  sobre el grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-$ , como ya hemos indicado en nuestro primer informe<sup>(1)</sup>.

Sin embargo la asociación eventual de las sulfamidas con proteínas es solamente de importancia secundaria para la comprensión del mecanismo de su actividad. En primer lugar interviene la acción sulfamídica sobre los compuestos de función vitamínica indispensables para el desarrollo bacteriano, como el ácido p. aminobenzoico, y otros.

Presentamos aquí el sistema de resonancia del ácido p. aminobenzoico (fórmulas IX, X, XI) y su fórmula caracterizada por una fisura electrónica (XI).

Si comparamos esta fórmula con la de la sulfanilamida, vemos que los diferentes polos con signo contrario están situados a distancias casi iguales. En cada molécula el número de polos negativos y positivos es el mismo. En vez de neutralizarse en el interior de una molécula los polos en cuestión actuarán sobre los polos con signo contrario de otra molécula, los de la sulfanilamida sobre los del ácido p-aminobenzoico, haciéndose una atracción por fuerzas polares, eviden-

temente muy inestable. Pero una vez esta aproximación hecha, se efectuará el intercambio electrónico para equiparar la diferencia del potencial electrónico entre las dos moléculas. La fisura electrónica en el ácido p. aminobenzoico desaparece así por una adición del superavis electrónico suministrado por las sulfanilamida y antes almacenado en un anillo aromático.

Es importante para este intercambio electrónico que las dos moléculas se aproximen y que las distancias entre los polos en cada una de las dos moléculas sean las mismas, a fin que se correspondan "como llave a la cerradura". Por este motivo la metanilamida y la orto aminobencenosulfamida no son activas en el sentido quimioterapéutico, porque sus polos no pueden coincidir espacialmente con los del ácido p. aminobenzoico.

No aceptamos la teoría de Kumler y Daniels<sup>(18)</sup> y de Kumler y Strait<sup>(19)</sup>, que opinan que la sulfanilamida tendría una estructura paraquinoida y que ésta sería responsable para su actividad quimioterapéutica. En las sulfamidas, sulfonas y generalmente en todos los compuestos, en los cuales el átomo de azufre está combinado con dos átomos de oxígeno y otros dos elementos, un verdadero doble enlace entre el azufre y uno de los últimos átomos no se puede hacer, si consideramos la teoría del octeto electrónico como base.

Según las fórmulas consideradas por Kumler y colaboradores, 10 a 12 electrones girarían alrededor del azufre. Contrario a la opinión de Kumler y colaboradores pensamos, que la necesidad de posición para, en la sulfanilamida para su actividad no es condición primaria, pero solamente una consecuencia de la estructura del ácido para aminobenzoico, el cual en su forma de resonancia con fisura electrónica tiene verdaderamente estructura paraquinoida. La orto aminobencenosulfonamida no es activa, por razones espaciales ya mencionadas y no, como opinan Kummler y Daniels<sup>(18)</sup> porque hay una ligazón hidrogénica entre los grupos  $\text{NH}_2$  y  $\text{SO}_2$  en posición orto.

La diferencia entre el espectro ultravioleta de absorción entre la sulfanilamida y la metanilamida, no se explica, como lo hacen Kummler y Strait<sup>(19)</sup> por la estructura p. quinoida de la primera, la cual no puede ser adoptada por la segunda. Al contrario, la anilina y la metanilamida tienen un espectro de absorción ultravioleta muy parecido, como pueden adoptar por electromería una posición para quinoida, pero en el caso de la sulfanilamida el electrón en cuestión se colocará, por impedimentos estéricos de la posición



para, más fácilmente a la posición orto.

Kumler y Daniels (18) opinan además, que en el anión sulfamídico la contribución de la estructura de resonancia (con la separación de cargas) sería mayor que en la molécula no disociada. Como Bordwell y Klotz (20) y Bell, Foster Bone y Roblin jr. (21) no aceptamos esta hipótesis. Explicaremos más adelante la mayor actividad de las sulfamidas en forma de disociación, de distinta manera.

De mucho interés para aclarar el mecanismo de la acción de las sulfamidas son las sustancias sulfamídicas que tienen en vez de un grupo amino aromático, un grupo amino alifático en una cadena lateral del núcleo bencénico. Una de estas sustancias es la sulfonamida de la fenilalanina  $H_2N-O_2S-Ar-CH_2-CH(NH_2)-COOH$  que tiene según Ch. W. Schaffer (22) mayor actividad que la sulfanilamida.

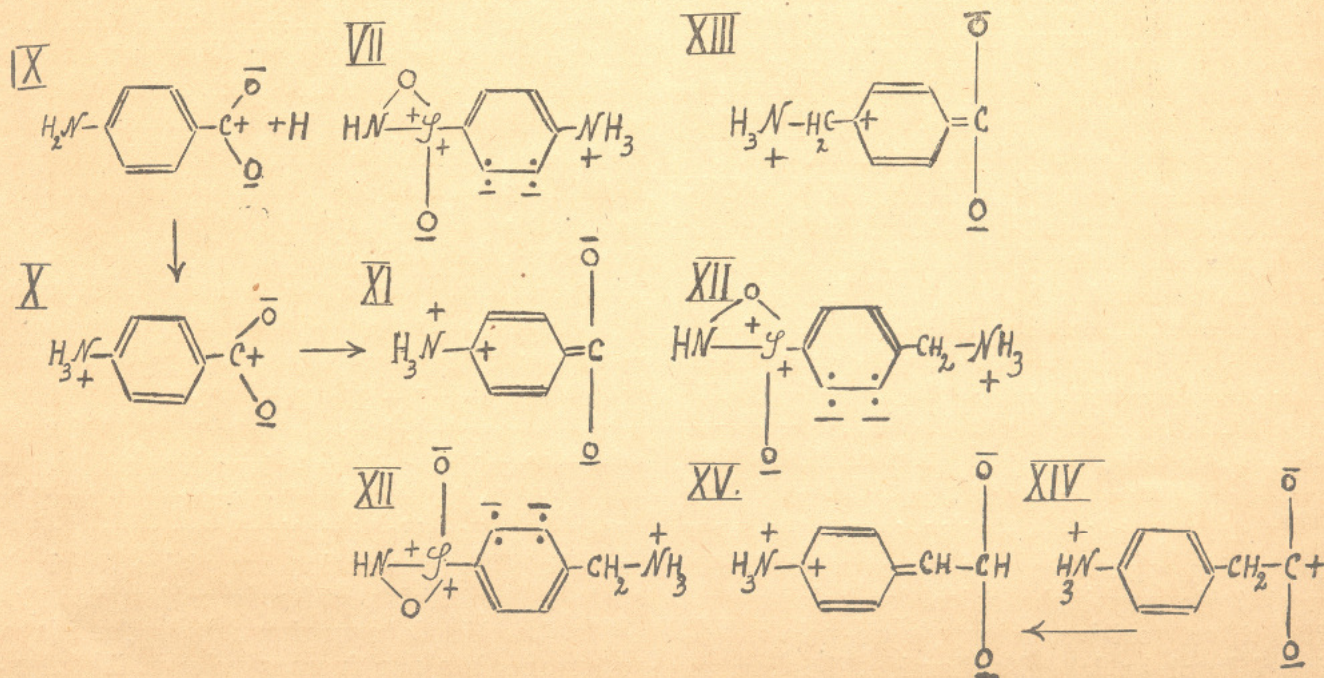
Pero la más importante sustancia de este grupo es la p. (aminometil)-fenilsulfamida, conocida también bajo el nombre de "marfanila" o "mesudina" (fórmula XII). Este compuesto según Jensen, Kai Schmith y Brand (23) y Kai Schmith (24) es más activo que el sulfatiazol y la sulfapiridina. Pero lo interesante en esta sustancia es, que su acción no es neutralizada ni por el ácido p. aminobenzoico, ni la vitamina  $b_1$ , ni el ácido nicotínico, los cuales son antagonistas de la sulfanilamida y de las otras sulfonamidas con un grupo amino aromático.

Según nuestra interpretación del mecanismo de la acción de las sulfamidas, esta particularidad de la marfanila es fácilmente explicable. En la marfanila la distancia entre el grupo  $NH_2$  y el grupo  $SO_2NH_2$  es mayor

que en la sulfanilamida por un grupo  $CH_2$ . Por esto los polos de la marfanila no pueden más coincidir espacialmente con los del ácido p.aminobenzoico, cuyos polos, como hemos indicado, coinciden con los de la sulfanilamida. Pero según K. Schmith (24) tampoco el ácido p.(aminometil)-benzoico (XIII) es un antagonista de la marfanila. Podemos explicar esto, si escribimos la fórmula de la marfanila (XII) y la del ácido p.(aminometil)-benzoico (XIII) al revés, una bajo la otra. Vemos que los dos núcleos bencénicos no coinciden más, lo que podría impedir el tránsito del superavis electrónico del núcleo aromático sulfamídico a la fisura electrónica, que está situada en el ácido p. aminobenzoico y p.(aminometil)-benzoico en el mismo lugar. Pero si comparamos la fórmula de la marfanila escrita al revés con la del ácido p. aminofenilacético en forma de resonancia (XV) vemos que los polos y los núcleos aromáticos coinciden. El ácido p. aminofenilacético sería pues el antagonista indicado para la marfanila. Pero no sabemos, si el ácido p.aminofenilacético (XIV) es capaz de tal resonancia. Para la p.(aminoetil)-fenilsulfonamida el ácido p-aminocinamínico sería el antagonista indicado.

Surge ahora el problema, quien es el verdadero antagonista de la marfanila en el organismo.

Según K. A. Jensen y Kai Schmith (25) la sulfanilamida puede dislocar el ácido p. aminobenzoico de un fermento, formando un complejo apofermento-sulfanilamida. Según nuestra opinión la sulfamida provoca la cisión de un fermento metabólico para combinarse entonces con uno o los dos productos de





cisión por intercambio electrónico. Contrariamente a la opinión de Jensen y Schmith creemos que también el grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  aromático puede actuar como electrómero.

Además hay algunas observaciones interesantísimas, que nos obligan a ampliar nuestra teoría del intercambio electrónico. Así han observado Lwolf y colaboradores (<sup>26</sup>), que la acción antagonista del ácido p. aminobenzoico es mucho más intensa, si no está disociado. En su forma disociada (sal alcalina) un mol del ácido p. aminobenzoico neutraliza un mol de sulfanilamida, mientras un mol de ácido p.aminobenzoico no disociado (sal interna) neutraliza hasta 245 moles de sulfanilamida.

Además I. Kimmig (<sup>27</sup>) ha observado que un mol del ácido p.aminobenzoico neutraliza 20 moles de la sulfanilamida (no distingue entre la forma ionizada y no ionizada del ácido).

Para explicar las observaciones de Lwolf comprobamos primero, que en la sal interna del ácido p.aminobenzoico como en su sal alcalina la fisura electrónica se forma en el mismo lugar. Esta fisura puede adicionar dos electrones suministrados por la sulfanilamida. Pero el ácido p.aminobenzoico no queda en su forma de resonancia quinoida, después de la adición de dos electrones, vuelve a transformarse en la forma benzoica con tres doble-enlaces. Los dos electrones son liberados nuevamente y forman con oxígeno libre y agua dos iones oxhidrilos, los cuales forman ahora los polos negativos de la sulfanilamida. Adicionándose a la sulfanilamida dan una molécula de agua y el grupo hidroxilamino ligado al núcleo aromático o al resto  $\text{SO}_2$ . En tanto el ácido p.aminobenzoico en su estado primitivo puede nuevamente entrar en resonancia, formar una fisura electrónica y actuar sobre otra molécula de sulfanilamida. En esta reacción la sulfanilamida fué oxidada y el oxígeno reducido, actuando el ácido p.aminobenzoico como catalizador, (sistema de óxido-reducción). Toma este camino la reacción en presencia de la sal interna del ácido p.aminobenzoico (esquema XVI). En el caso, que esté presente la sal alcalina del ácido p.aminobenzoico (eventualmente también la sal alcalina de la sulfanilamida) la reacción es diferente. De los dos iones oxhidrilos formados uno se unirá a un catión alcalino del ácido p.aminobenzoico, el otro a un catión alcalino de la sulfanilamida o — si no hay este catión — formará con un hidrógeno de la sulfanilamida, agua. De esta manera quedarán en el ácido p.aminobenzoico dos polos negativos y un positivo, mientras un polo negativo faltará en la sulfanilamida. Los restos del ácido p.aminobenzoico y de la sulfanila-

mida se neutralizarán y formarán un complejo. Por esta razón una molécula de la sal alcalina del ácido p.aminobenzoico podrá neutralizar solamente la acción de una molécula de sulfanilamida y ésta será así — en un medio alcalino en general, — mucho más activa. Para formar este complejo los dos compuestos deben quedar como llave en la cerradura. (esquema XVI). Por la formación de un complejo con la sulfamida, su antagonista el ácido p.aminobenzoico está impedida en su función catalítica como vitamina H (<sup>28</sup>) de transportar oxígeno, lo que parece necesario para la respiración de las bacterias.

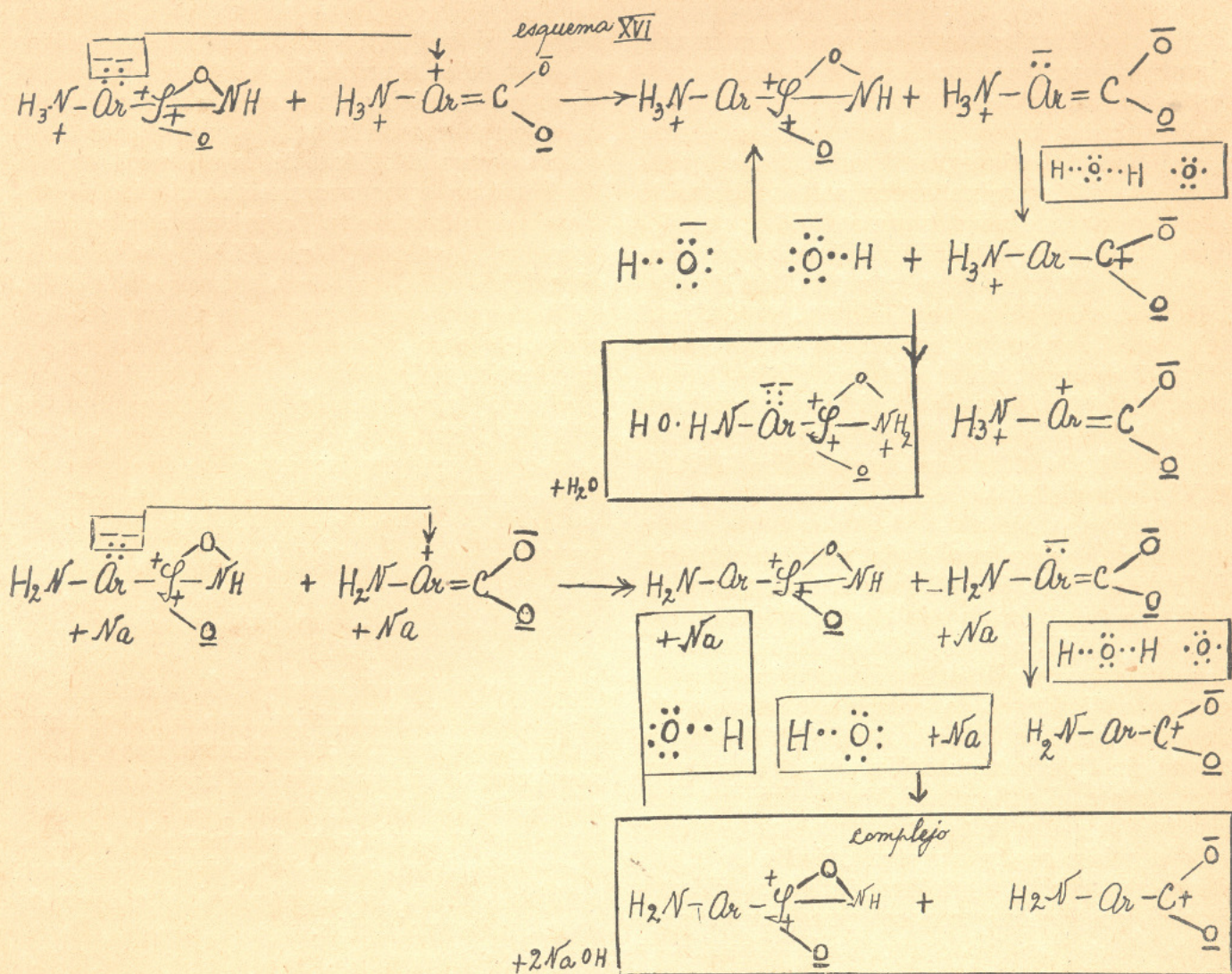
La importancia de la ionización y del ph para la acción de las sulfamidas es también mencionada por I. M. Klotz (<sup>29</sup>) y Roblin Jr. y Bell (<sup>30</sup>).

La formación de hidroxilaminobencenosulfonamida durante la acción de la sulfanilamida es postulado por muchos autores, los cuales son mencionados en el trabajo de Levitan, Kolthoff, Clarr y Tenenberg (<sup>31</sup>). Sin embargo no se llega a una opinión definitiva sobre el papel de la p.hidroxilaminobencenosulfamida en esta relación. De otro lado estos autores y también muchos otros, como Carrara y Chiancone (<sup>32</sup>), Ercoli y Ravazzoni (<sup>33</sup>), Wyss, Strandkov, y Schmelkes (<sup>34</sup>), H. v. Euler (<sup>35</sup>), Hanzlich y Cuthing (<sup>36</sup>), J. Hirsch (<sup>37</sup>) indican que la sulfanilamida y las otras sulfamidas impiden el transporte de oxígeno (deshidrogenación) por ciertos fermentos y vitaminas.

Según T. Baumgaertel (<sup>38</sup>) la sulfanilamida, impide el mecanismo de transportar hidrógeno que se hace con el concurso del ácido p.amino-benzoico. En fin es demostrado por E. G. Ball (<sup>39</sup>) que las flavoproteínas las cuales son, como hemos mencionado, antagonistas típicas de las sulfamidas tienen gran importancia por el proceso de óxido-reducción del organismo. Es muy interesante la comprobación de Ball, que pequeños cambios en la substitución del núcleo iso-aloxacínico cambian totalmente las propiedades vitamínicas de las flavinas. De otros trabajos sobre la función vitamínica de las flavinas, especialmente la lactoflavina y su impedimento, citamos los de Moeller y Schwarz (<sup>40</sup>), Bernardini (<sup>41</sup>), Emerson y Tischler (<sup>42</sup>), Kuhn, Weygand y Moeller (<sup>43</sup>).

Con respecto al razonamiento 3), de que hay sulfamidas activas e inactivas ya hemos mencionado la orto aminobencenosulfamida y la metanilamida, inactivas por razones espaciales. El grupo amino aromático (básico) en la sulfanilamida y demás sulfamidas tiene la función de aproximar la sulfamida a su antagonista por fuerzas polares. El intercambio electrónico se hará después. Sin em-





bargo hay algunas sulfamidas activas sin grupo amino. Puede ser, que en algunos casos excepcionales, en los cuales el grupo amino debe distar menos del grupo  $\text{SO}_2$ , el grupo  $\text{NH}_2$  de  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  reemplace el grupo amino aromático.

Ad 3) indicamos además, el hecho, de que sulfamidas activas se transformen por cierta sustitución en inactivas. Una sustitución de esta índole es p.e. la benzoilación del grupo amino aromático. Por esta benzoilación desaparece el grupo amino, se forma un grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-$  con una deficiencia electrónica, la cual puede provocar en el núcleo aromático (del grupo benzoilo) una fisura electrónica.

Hay diferencias sin embargo, si los grupos amino aromáticos son sustituidos por grupos benzoilos, o grupos acetilos. Solamente en el primer caso toda la actividad quimioterapéutica es suprimida, mientras que en el segundo caso, ella es solamente disminuída. Este fenómeno tiene su explicación en que la fisura electrónica formada en el primer caso reacciona con los electrones del grupo  $\text{SO}_2$  ó  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  de la misma molécula. Estos electrones no pueden más ser suministrados a la fisura electrónica del ácido p.

aminobenzoico. En caso de la acetilación del grupo amino la sola formación del grupo  $-\text{CO}-\text{NH}-$  con su deficiencia electrónica (fácilmente saturable por un doble enlace  $(\text{C}=\text{N})$ , provoca una disminución de la actividad, lo que puede ser utilizado en casos de sulfamidas o sulfonas demasiado tóxicas.

Por Miller, Rock y Moore (44) fueron introducidos en el grupo amino aromático de la sulfanilamida un gran número de restos  $\text{R}-\text{CO}$  (alifáticos) y obtenidos productos activos, menos activos y no activos. La actividad o no actividad de los compuestos parece depender en este caso de momentos espaciales, como p.e. na  $\text{N}_4$ caproil-sulfanilamida es muy activa, mientras la  $\text{N}_4$ -isocaproil-sulfanilamida es inactiva, probablemente impedida espacialmente. La inactividad de la  $\text{N}_4$  benzoil-sulfanilamida ha sido comprobada también por estos autores. La p. carbamino-benceno-sulfamida preparada por Eli Lilly (45)  $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$  fué encontrada ser activa. El hecho de que la actividad de la sulfanilamida y productos análogos es entorpecida por sustitución en el grupo amino aromático, fué también comprobado por G. Levaditi (46).



De otro lado la acetilación o introducción de otros restos carboxílicos en el grupo amino del resto  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  no entorpece la actividad quimioterapéutica. Este grupo amino tiene otra función que el aromático en posición 4. Así la aminobencenosulfonacetamida o albucida tiene muy buena actividad quimioterapéutica, y ha perdido además una gran parte de la toxicidad de la sulfanilamida (indicaciones de M. Avila Mata <sup>47</sup>). También el resto de la urea fué introducido en el grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ; la sulfanilamido urea  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$  es activa según P. S. Winnek (<sup>48</sup>), inactiva según Migliardi y Tappi (<sup>49</sup>). La sulfanilamidoguanidina  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2$  es también activa.

Existe otro modo de sustitución, que influye en la actividad de una sulfanilamida, es la sustitución de los dos hidrógenos del grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  por dos restos alcoholos o arilos, (pero no de los dos hidrógenos por un resto mediante doble enlace). Creemos que la doble sustitución del resto  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  impide espacialmente la formación de puentes entre O y N, la cual es la condición preliminar para suministrar electrones "disponibles", (en lo que consiste según nuestra opinión la causa de la actividad quimioterapéutica). Sulfamidas bi-sustituídas tampoco pueden asociarse entre sí, como ha demostrado Chaplin y Hunter (<sup>50</sup>).

En el uliron  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{HN}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  hay todavía en un grupo  $-\text{SO}_2-\text{NH}-$  un hidrógeno libre, no sustituido por un resto alcoholo o arilo. Según otro método de explicación de la inactividad quimioterapéutica de las sulfamidas bisustituídas la presencia de un hidrógeno ionizable sería necesaria (ver esquema XVI).

Con respecto a la propiedad de la tiamina (de la serie vitamina b) (fórmula XVII) de ser antagonista al sulfatiazol (XVIII) y a la

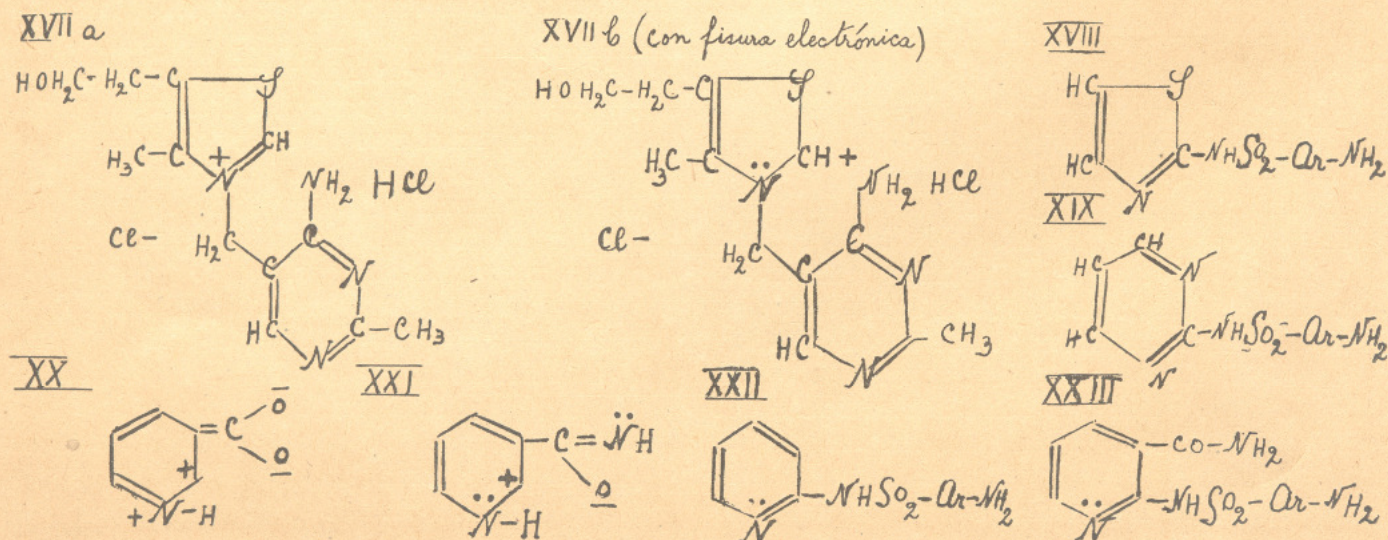
sulfadiazina (XIX), recordamos, que tiene en su molécula un núcleo de tiazol y de diazina. La condición de coincidir como llave y cerradura es satisfecha. Se explica así también la gran actividad del sulfatiazol y de la sulfadiazina como sustancias quimioterapéuticas antivitaminicas. Lo mismo ocurre en el caso de la sulfapiridina (XXII) y el ácido nicotínico (XX) y la nicotinamida (XXI) (fórmulas de resonancia con fisura electrónica). De otro lado la combinación directa de la nicotinamida con la sulfanilamida da un producto sin actividad quimioterapéutica (XXIII), como ha encontrado Ricerca (<sup>51</sup>). Las dos funciones opuestas se eliminan.

Para aumentar la solubilidad de la sulfanilamida y sus derivados en agua y así las posibilidades de aplicación se ha introducido diferentes restos en los grupos  $\text{NH}_2$  (aromático en posición 4 y sulfamídico en posición 1) p.e. el resto  $\text{CH}_2\text{COOH}$  ó  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ .

Hay también sulfonas y sulfoxidos con actividad quimioterapéutica, que deben sin embargo tener grupos amino aromáticos. Podemos interpretar su actividad también por su superavis electrónico y su facultad de formar por resonancia y polarización electrones disponibles. De esto y de las sulfonas activas contra la tuberculosis hablaremos en otra comunicación.

### Conclusión

Queremos en fin, hacer algunas conclusiones de nuestro trabajo para generalizar la explicación de la actividad quimioterapéutica por la disposición electrónica. Vemos de un lado sustancias "antisulfamídicas", que tienen todas una deficiencia electrónica y por esto pueden formar fisuras electrónicas, las cuales pueden atraer electrones (oxidación de otra sustancia). Por reorganización de la disposición electrónica, los electrones





atraídos son nuevamente despedidos (reducción de otras sustancias). Por lo tanto estas sustancias son catalizadores con la función de transportar oxígeno y así permitir la respiración bacteriana. De otro lado vemos que las sustancias con actividad quimioterapéutica como las sulfamidas tienen todas un superavis electrónico y pueden emitir electrones disponibles, que se fijarán a las fisuras electrónicas de sus antagonistas, impidiendo así a estas, atraer normalmente electrones de otra sustancia y ejercer su función catalítica.

Si interpretamos el problema según este punto de vista, vemos, que deberían existir fuera de las sulfamidas, sulfonas y sulfóxidos, aun otras sustancias con un superavis electrónico capaces de despedir electrones, disponibles por la estructura geométrica de los átomos que forman la molécula.

Pensamos a este respecto, en los heterociclos pentagonales como el pirrol, el furano, el tiofeno y sus derivados condensados como el carbazol, etc., los cuales transformándose en compuestos amonio, oxonio y sulfonio podrían suministrar electrones disponibles. Aun tendrá que buscarse la sustitución adecuada de estos productos.

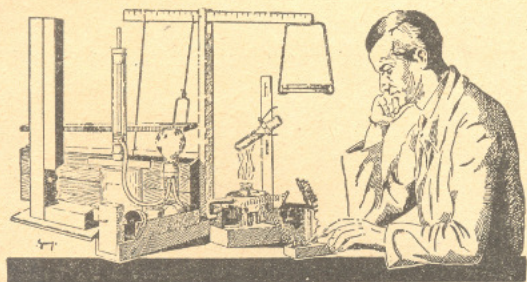
Con respecto al pirrol queremos remarcar que su facultad de formar electrones disponibles le capacita para actuar como pilar principal de este sistema de óxido-reducción más importante que conocemos, que es la hemoglobina. De este problema interesantísimo hablamos también en otro lugar.

Este trabajo fué terminado en octubre de 1944, hasta cuya fecha se ha tomado en consideración la literatura, que ha podido llegar a Montevideo: (Chemical Abstracts, Journal of the American Chemical Society).

## BIBLIOGRAFIA

1. RIESZ (E.). — Anales de la Asoc. Quím. Argent. 31. Abril 1943, N° 160, pág. 76. Chemical Abstr. 38 pág. 519 (1944), Anales Asoc. Quím. y Farm. d. Uruguay, XLVI, N° 2, pág. 5 (1943), Archivos Soc. Biol. d. Montevideo, XI, N° 3-4, pág. 159 (1944).
2. Experiencia realizada en la Sorbona, París. 1937-38).
3. FREYMANN (M.) y RUMPF. — Compt. Rend. Acad. Sci. 201, p. 606 (1935).
4. KRZIKALLA y BERN EISTERT. — J. pr. Chem. 143, p. 50, C. 1935, II, 923.
5. ARNDT y MARTIUS. — C. 1933, I, 1270, C.

## ARTICULOS DE VIDRIO PARA LABORATORIOS



# “PIREX”

MATERIAL PARA ENSEÑANZA EN GENERAL



**CARLOS STAPFF & Cía.**

U R U G U A Y, 8 2 6



- 1933, II, 1174, ver también Kohler y Potter. C. 1937, I, 4635 y Arndt. C. 1938, II, p. 3526. J. Am. Chem. Soc., 59, p. 759 (1937).
6. JENSEN y FRIEDINGER. — Dansk. Tids. Farm. 16, p. 280 (1942). C. 1943, I, p. 1767, Chem. Abstr. 38, p. 3629 (1944), ver también Gur'yanova, Chem. Abstr. 36, p. 395 (1942), Arndt y Eistert. Chem. Abstr., 35, p. 4632 (1941).
  7. REIMERS (F.). — Dansk. Tids. Farm. 15, p. 177 (1941), Chem. Abstr. 38, p. 2250.
  8. HECHT (G.). — Arch. Pharm. 281, p. 186. Chem. Abstr. 38, p. 2753.
  9. WATAUBE. — Naturwiss. 29, p. 1161 (1941). Chem. Abstr. 36, p. 695 (1942).
  10. BRAUN (J. v.) y WEISSBACH (K.). — Ber. D. Ch. G., 63, p. 2836 (1930).
  11. PETERSON, FINLAND, BARNES y WILCOX. — Am. J. Med. Sci. 207, p. 166 (1944); Chem. Abstr. 38, p. 1795 (1944), ver Chem. Abstr. 36, p. 1670 (1942) y Levaditi y Pérault, Chem. Abstr. 38, p. 2745 (1944).
  12. IRVING KLOTZ. — Am. Chem. Soc., 66, p. 459, Chem. Abstr., 38, p. 2683 (1944).
  13. REINHOLD, FLIPPIN, DOMM y POLLAK. — Am. J. Med. Sci. 207, p. 413 (1944); Chem. Abstr. 38, p. 3718 (1944).
  14. SOEHRING (K.). — Biochem. Z. 295, p. 265, C. 1938, I, 4206.
  15. KIMMING y WESELMANN. — Arch. Dermat. 182, p. 436, Klin. Wochenschr. 21, p. 672 (1942). Chem. Abstr. 38, p. 2109 (1944).
  16. Patentes Suizas 150292, 153194. Patente Inglesa 333559; Patentes Francesas 692890, 811738. 811, 738.
  17. ABDERHALDEN (E.) y MOELLER. — Z. physiol. Chem. 174, p. 200; 176, p. 297 (1928). ABDERHALDEN (E.), RINDTORF y SCHMITZ. — Ferm. Forsch. 10, p. 213 (1928). ABDERHALDEN (E.) y RIESZ (E.). — Ferm. Forsch. 12, p. 180 (1930); Ch. A., 25, p. 491 (1931).
  18. KUMLER y DANIELS. — J. Am. Chem. Soc. 65, p. 2190 (1943).
  19. KUMLER y STRAIT. — J. Am. Chem. Soc., 65, p. 2349 (1943).
  20. BORDWELL y KLOTZ. — J. Am. Chem. Soc. 66, p. 660 (1944).
  21. BELL, FOSTER BONE y ROBLIN Jr. — J. Am. Chem. Soc. 66, p. 847 (1944).
  22. SCHAFFER (Ch. W.). — Proc. Soc. exp. Biol. Med. 37, p. 648, C. 1938, II, p. 3949.
  23. JENSEN, KAI SCHMITH y BRANDT. — Klin. Wochenschr. 21, p. 1042 (1942); Chem. Abstr. 38, p. 2681 (1944).
  24. KAI SCHMITH. — Acta path. Microbiol. Scand. 20, p. 563 (1943); Chem. Abstr. 38, p. 2685 (1944).
  25. JENSEN y KAI SCHMITH. — Z. Immunitaets. 102, p. 261, Chem. Abs. 38, p. 3308.
  26. LWOLF y colaboradores. — Annal. Inst. Pasteur, París, 61, (1-IX-1941). Ver M. Avila Mata, Anal. Real. Acad. Farm. Madrid, IX, N° 1, p. 1, febrero 1943.
  27. KIMMING (I.). — Klin. Wochenschr. 22, p. 31, Chem. Abstr. 38, p. 4002 (1944).
  28. THEA SIRK. — Chem. Ztg. 45, p. 275 (1943); Chem. Abstr., 38, p. 2077; Paraf, Desbordes y Paraf., presse med. 51, p. 576; Chem. Abstr. 38, p. 3696; Mazzo, Lenti y Ricerca, Sci. 12, p. 1046; Chem. Abstr., 38, p. 1346.
  29. KLOTZ (I. M.). — J. Am. Chem. Soc., 66, p. 459 (1944).
  30. ROBLIN (jr.) y BELL. — Ann. N. Y. Acad. Sci. 44, p. 449; Chem. Abstr. 38, p. 1285.
  31. LEVITAN, KOLTHOFF, CLARK y TENNENBERG. — J. Am. Chem. Soc., 65, p. 2265 (1943).
  32. CARRARA y CHIANCONE. — Chem. Abstr. 36, p. 7033 (1942).
  33. ERCOLI y RAVAZZONI. — Chem. Abstr. 37, p. 148 (1943).
  34. WYSS, STRANDSKOV y SCHMELKES. — Science, 96, p. 236.
  35. EULER (v.). — Ber. D. Ch. G., 75 B, 1876, Chem. Abstr. 38, p. 175.
  36. HANZLICH y CUTHING. — Science 98 p. 389 (1943); Chem. Abstr. 38, p. 15.
  37. HIRSCH (J.). — J. Immunol., 48, p. 199 (1944); Chem. Abstr., 38, p. 2995.
  38. BAUMGAERTEL (T.). — Deutsche Med. Woch 69, p. 748 (1943); Ch. A., 38, p. 4002.
  39. BALL (E. G.). — Chem. Abstr. 38, p. 384, ver Chem. Abstr. 34, p. 4081.
  40. MOELLER y SCHWARZ. — Ber. D. Ch. G. 74, B 1612; Chem. Abstr. 38, p. 356.
  41. BERNARDINI. — Chem. Abstr. 38, p. 1798; C. 1941, II, 910.
  42. EMERSON y TISCHLER. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55, p. 184; Chem. Abstr. 38, p. 3002 (1944).
  43. KUHN (R.), WEYGAND y MOELLER. — Ber. Chem. Ges., 76, B, 1044; Chem. Abstr., 38, p. 3702.
  44. MILLER, ROCK y MOORE. — J. Am. Chem. Soc. 61, p. 1198, C. 1939, II, p. 1047.
  45. LILLY (E.). — Patente Inglesa 500 607, C. 1939 I. p. 3928.
  46. LEVADITI. — Presse med. 51, Nr. 28, p. 401 (1943); Chem. Abstr., 38, p. 995.
  47. AVILA MATA (M.). — An. Real. Acad. Farm. Madrid, IX, Nr. 1, p. 1 (1943).
  48. WINNEK (P. S.). — Patente Norteamericana 2336907; Chem. Abstr. 38, p. 3294.
  49. MIGLIARDI y TAPPI. — C. 1941, II, 3055; Arch. Sci. biol. 27, p. 164 (1941).
  50. CHAPLIN y HUNTER. — J. Chem. Soc. 1937, p. 1114; 1938, p. 376, 1034; 1939, p. 484.
  51. RICERCA. — Sci. 12, p. 1056; Chem. Abstr. 36, p. 1022.