

SINTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES VIBRACIONALES, CONFORMACIONALES Y ESTRUCTURALES DE UN NUEVO UREIDO: 1-ACETIL-3-(4-OXO-2-TRIFLUOROMETIL-4H-CROMEN-6-IL)-UREA

Leonor P. Avendaño Jiménez¹, Oscar E. Piro², Gustavo A. Echeverría², Jorge L. Jios³ y Sonia E. Ulic^{1,4}.

¹CEQUINOR, Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, CC. 962 (1900) La Plata;

²Dpto. de Física, Fac. de Cs. Exactas, UNLP e Instituto IFLP (CONICET, CCT-La Plata), C.C. 67, 1900 La Plata; ³Unidad Laseisic-Plapimu (CIC-UNLP), Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, Camino Centenario e/505 y 508, CP1897, Gonnet,

⁴Dpto. Cs. Básicas, UNLu, Rutas 5 y 7 (6700) Luján; Argentina.

E-mail: lpavendano@quimica.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Las cromonas son compuestos relativamente comunes en la naturaleza, ya que participan en el ciclo de vida de las plantas, la regulación del crecimiento, la oxidación del ácido indolacético y en la coloración de hojas, frutas y flores. Su importancia nos ha llevado a la síntesis de análogos 2-trifluorometilados¹ y si bien éstos últimos nunca se encontraron en la naturaleza, la presencia del grupo trifluorometilo (-CF₃) permitiría potenciar/modificar las diversas bioactividades exhibidas por cromonas no fluoradas.

Las haloalquilnitrosoureas son derivados N,N' disustituídos, que actúan como poderosos agentes alquilantes en la quimioterapia de leucemias y carcinomas,² incluyendo la lomustina y carmustina que son N-nitrosoureidos usados clínicamente como antineoplásicos.²

Continuando con un plan de investigación centrado en este tipo de compuestos, se buscó sintetizar un nuevo ureido con bioactividad potenciada, a partir de la reacción de una trifluorometilcromona (previamente sintetizada por nuestro grupo) con un alquil isocianato. En esta ocasión se estudió la reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona³ e isocianato de acetilo. El nuevo compuesto obtenido se identificó como 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)-urea (**1**).

Se presenta a continuación la síntesis y caracterización espectroscópica del nuevo compuesto, conjuntamente con su estudio estructural por difracción de rayos-X y química cuántica.

METODOLOGÍA

Síntesis: La reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona e isocianato de acetilo, se realizó teniendo en cuenta las condiciones reportadas por Mounetou².

Caracterización: Fue realizada por métodos espectroscópicos (UV-Visible, IR, Raman y RMN) y espectrométricos (MS). Se determinó su estructura cristalina por difracción de rayos-X.

Métodos computacionales: Se utilizó el programa GAUSSIAN 03 y métodos DFT (B3LYP) con el conjunto de función base 6-311g+(d) para la optimización de la geometría y cálculos vibracionales. Por otro lado, para los cálculos de RMN se eligió la

función base b3lyp/6-311+g(2d,p). Los cálculos electrónicos se realizaron mediante el método TD-DFT, considerando la interacción con el solvente.

RESULTADOS

Las condiciones de reacción aplicadas en este trabajo dieron los resultados esperados, ya que ocurrió la adición del grupo amino al grupo $-NCO$, para formar el ureido esperado, $[R-C(O)-NH-C(O)-NH-Ar]$.

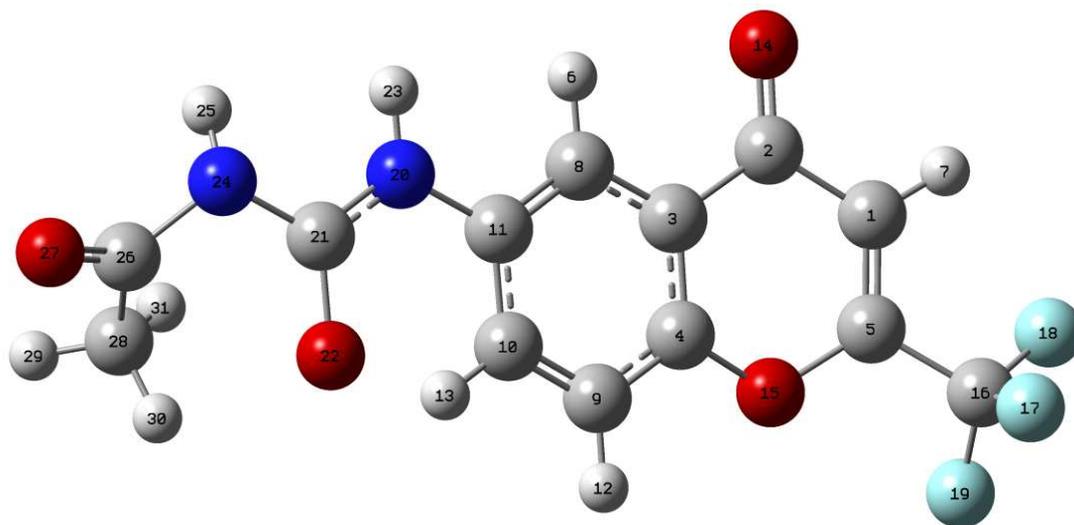


Figura 1. Geometría Molecular de **(1)** optimizada (B3LYP/6-311g+(d))

La geometría molecular de mínima energía, obtenida a partir de los cálculos, posee simetría C_1 (Figura 1), con ángulos diedros $C_{28}-C_{26}-N_{24}-C_{21}=0^\circ$, $N_{24}-C_{21}-N_{20}-C_{11}=180^\circ$ y $C_{21}-N_{20}-C_{11}-C_{10}=0^\circ$.

Espectro UV-VIS de (1) (metanol): 203nm (calc: 239nm; H-4 \rightarrow L); 243nm (λ máx., calc: 263nm; H-3 \rightarrow L); 278nm (calc: 278nm; H \rightarrow L+1); 332nm (calc: 350nm; H \rightarrow L)

1H RMN de (1) en d_6 -DMSO: (δ): 8,19 (d; J = 2,7 Hz, H6); 7,92 (dd, J = 2,7 y 9 Hz, H13); 7,60 (s, H7); 7,5 (d, J = 9Hz, H12); 6,6 (s, H25); 5,3 (s, H23); 3,1 ppm (s, CH₃).

MS de (1): m/z 314 (71%, M⁺); 255 (100%; [C₁₁H₄NO₃F₃]⁺); 229 (49%, [C₁₀H₀F₃NO₂]⁺); 107 (6%, [C₆H₃O₂]⁺); 79 (7%, C₅H₅N]⁺)

Análisis Vibracional: Los espectros IR y Raman del sólido se muestran en la figura 2 junto con las asignaciones de algunos modos de los principales grupos funcionales. La asignación tentativa fue realizada por comparación con moléculas relacionadas y con las absorciones e intensidades teóricas obtenidas mediante cálculos.

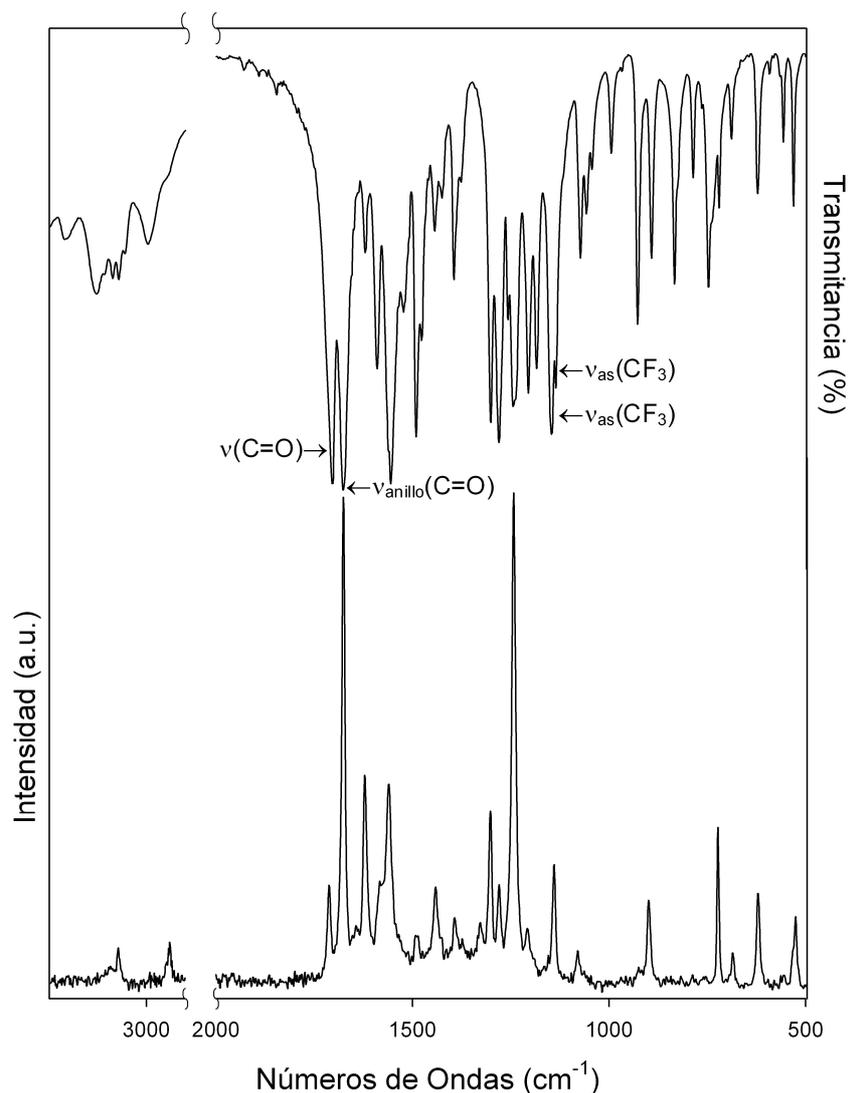


Figura 2. Espectros experimentales IR (superior) y Raman (inferior) de **(1)** en estado sólido.

Estructura cristalina de (1): La arquitectura molecular del compuesto en el sólido fue determinada por métodos de difracción de rayos-X. La sustancia cristaliza en el grupo espacial triclínico $P-1$ con $a = 5.0436(4)$ Å, $b = 10.226(1)$ Å, $c = 13.031(2)$ Å, $\alpha = 106.853(9)^\circ$, $\beta = 94.791(8)^\circ$, $\gamma = 93.271(7)^\circ$ y $Z = 2$ moléculas por celda unidad. La estructura fue resuelta por métodos directos empleando 1429 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$ y refinada por cuadrados mínimos a un factor de acuerdo $R1 = 0,0524$. Debido a un extenso enlace- π , el esqueleto orgánico es plano (desviación *rms* de átomos respecto del plano medio de 0,0495 Å), favoreciendo la formación de un enlace N-H...O intramolecular. Las moléculas se arreglan en el cristal formando dímeros centro-simétricos vinculados entre sí por un par de enlaces N-H...O inter-moleculares (ver Figura 3).

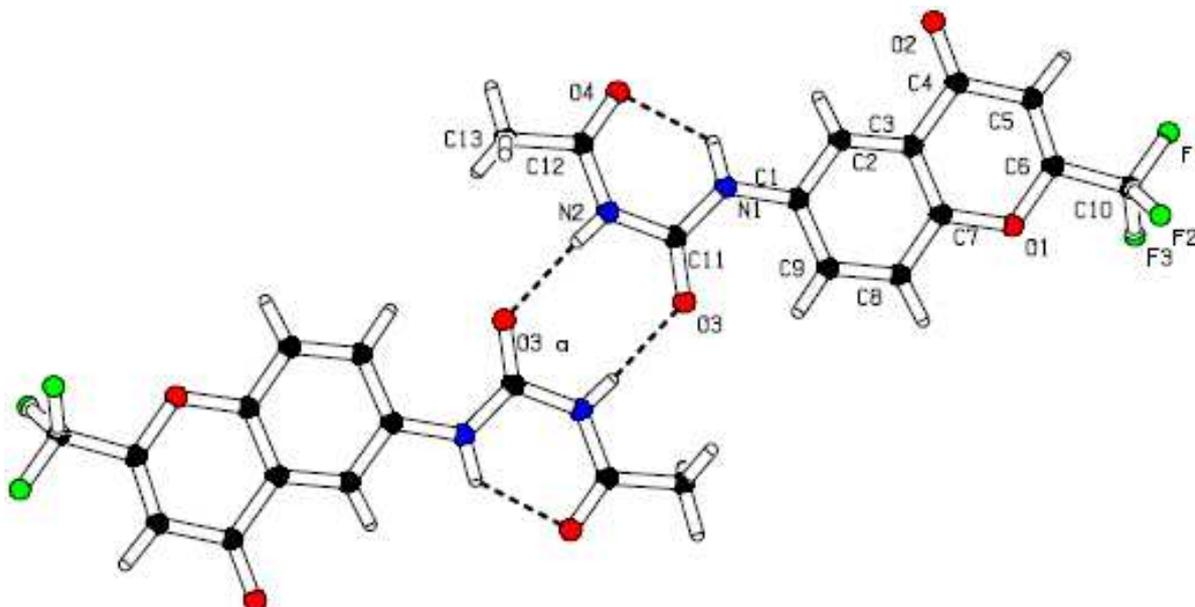


Figura 3. Diagrama molecular de 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)-urea (**1**) en estado sólido, que muestra un dímero centro-simétrico y los puentes de H intra e inter-moleculares (en línea de trazos).

Conclusiones:

1. La reacción realizada entre la 6-amino-2-trifluorometilcromona y el isocianato de acetilo en vacío y con tolueno como solvente llevó a la síntesis de un nuevo ureido, 1-acetil-3-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-cromen-6-il)-urea.
2. Este nuevo ureido se pudo caracterizar espectroscópicamente y espectrométricamente, mediante análisis IR y Raman, RMN, Masas y por difracción de rayos-X.
3. El ureido presenta un esqueleto plano, con formación de puentes de hidrógeno entre los NH y los oxígenos de la parte alifática de la molécula, lo cual se comprobó tanto teórica (cálculos) como experimentalmente (difracción de rayos-X).

Referencias:

1. Henao Castañeda, I. C., Ulic, S. E., Della Védova, C. O., Metzler-Nolte, N., Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1436–1440.
2. Mounetou, E., Legault, J., Lacroix, J., C-Gaudreault, R., Antimitotic Antitumor Agents: Synthesis, Structure-Activity Relationship, and Biological Characterization of N-Aryl-N'-(2-chloroethyl)ureas as New Selective Alkylating Agents. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (5), 694-702.
3. Avendaño Jiménez, L. P., Echeverría, G.A., Piro, O.E., Ulic, S.E., Jios, J.L., Vibrational, Electronic, and Structural Properties of 6-Nitro- and 6-Amino-2-Trifluoromethylchromone: An Experimental and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A.* **2013**, *117*, 2169-2180.