

# SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, CONFORMACIONALES Y VIBRACIONALES DE 2-CLORO-2,2-DIFLUORO-N-(2-TRIFLUOROMETILCROMON-6-IL)ACETAMIDA

Leonor P. Avendaño Jiménez,<sup>1</sup> Oscar E. Piro,<sup>2</sup> Gustavo A. Echeverría,<sup>2</sup> María E. Mroginski,<sup>3</sup> Jorge L. Jios<sup>4</sup> y Sonia E. Ulic<sup>1,5</sup>.

<sup>1</sup>CEQUINOR, Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, CC. 962 (1900) La Plata;  
<sup>2</sup>Dpto. de Física, Fac. de Cs. Exactas, UNLP e Instituto IFLP (CONICET, CCT-La Plata), C.C. 67, 1900 La Plata; <sup>3</sup>Institut für Chemie, Max Volmer Laboratorium, Technische Universität Berlin, 10623 Berlin, Alemania; <sup>4</sup>Unidad Laseisic-Plapimu (CIC-UNLP), Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, Camino Centenario e/505 y 508, CP1897, Gonnet, <sup>5</sup>Dpto. Cs. Básicas, UNLu, Rutas 5 y 7 (6700) Luján; Argentina.  
E-mail: [lpavendano@quimica.unlp.edu.ar](mailto:lpavendano@quimica.unlp.edu.ar)

## INTRODUCCIÓN

Las cromonas constituyen una importante clase de compuestos heterocíclicos conteniendo oxígeno, de amplia ocurrencia natural.<sup>1</sup> Contrariamente, las 2-trifluorometilcromonas nunca han sido encontradas en la naturaleza. La presencia del grupo trifluorometilo (-CF<sub>3</sub>) incrementa la aplicabilidad de los compuestos como agroquímicos o fármacos. Por ejemplo, propiedades farmacológicas tales como la solubilidad en grasas o estabilidad metabólica se ve incrementada cuando el sustrato aromático está funcionalizado con ese grupo.<sup>2</sup>

Por otra parte, son conocidas las reacciones de formación de ureidos, RNH(CO)NHR', y tioureidos, RNH(CS)NHR', a partir de aminas e isocianatos o isotiocianatos, respectivamente. Estos compuestos han adquirido importancia a partir de los usos farmacológicos de la lomustina y carmustina, que son N-nitrosoureidos usados clínicamente como antineoplásicos.<sup>3</sup>

Con la idea de sintetizar un nuevo tioureido con potencial bioactividad, se estudió la reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona e isotiocianato de clorodifluoroacetilo. El compuesto sólido obtenido es nuevo y se identificó como 2-cloro-2,2-difluoro-N-(2-trifluorometilcromon-6-il)acetamida (**1**). Se presentan aquí los resultados obtenidos conjuntamente con su estudio estructural.

## METODOLOGÍA

**Síntesis:** La reacción entre 6-amino-2-trifluorometilcromona e isotiocianato de clorodifluoroacetilo, fue practicada en condiciones similares a las reportadas en literatura para obtener tioureidos.<sup>4</sup> Se esperaba la obtención de N-(2-trifluorometil-7-cromonil)-N'-(clorodifluoroacetil) tiourea pero en su lugar se obtuvo 2-cloro-2,2-difluoro-N-(2-trifluorometilcromon-6-il)acetamida (**1**).

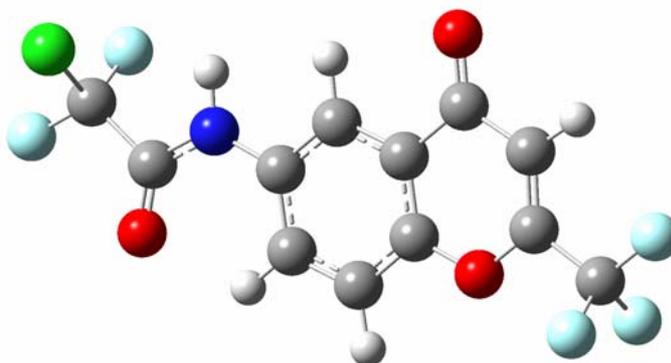
**Caracterización:** Por métodos espectroscópicos (UV-Visible, IR, Raman y RMN) y espectrométricos (MS). Se determinó su estructura cristalina por difracción de rayos-X.

**Métodos computacionales:** Se utilizó el programa GAUSSIAN 03 y métodos DFT (B3LYP) con conjuntos de funciones base 6-31g+(d) y 6-31g+(d,p).

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Las condiciones de reacción aplicadas en este trabajo arrojaron resultados distintos a los esperados. En lugar de una adición del grupo amino al grupo  $-NCS$  para formar el tioureido  $[R-C(O)-NH-C(S)-NH-Ar]$ , se obtuvo una acetamida  $[R-C(O)-NH-Ar]$ , producto de la acilación directa del isotiocianato de clorodifluoroacetilo al átomo de nitrógeno de la aminocromona. Se concluye que en las condiciones aplicadas, el isotiocianato de haloalquilacetilo funciona como un derivado de ácido y como un verdadero agente acilante, probablemente debido al fuerte efecto inductivo de los halógenos.

La geometría molecular de mínima, obtenida a partir de los cálculos posee simetría  $C_s$  (Figura 1), con un ángulo diedro  $Cl-C-C=O$  de  $90^\circ$ .



**Figura 1:** Geometría molecular de **(1)** optimizada (B3LYP/6-31g+(d,p)).

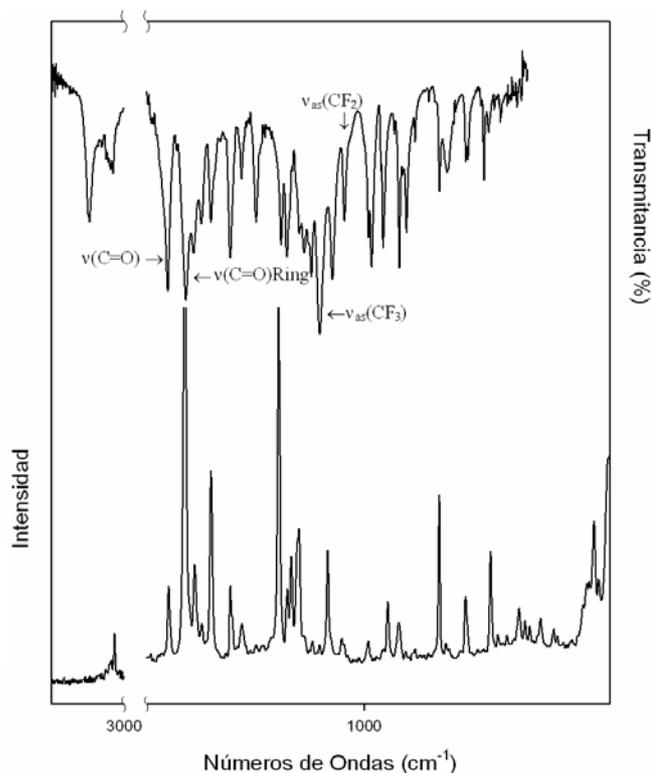
**Espectro UV-VIS de (1)** (metanol): 203 ( $\lambda$  max), 242 y 321 nm, se asignan a las transiciones Homo  $\rightarrow$  Lumo+3, Homo-2  $\rightarrow$  Lumo y Homo  $\rightarrow$  Lumo, respectivamente.

**$^1H$  RMN de (1)** en  $d_6$ -acetona: ( $\delta$ ): 8,38 (m; H6); 8,16 (d,  $J = 8,9$  Hz, H13); 7,65 (d,  $J=8,9$  Hz, H12); 7,25 (s, H24); 6,75 ppm (s, H7).

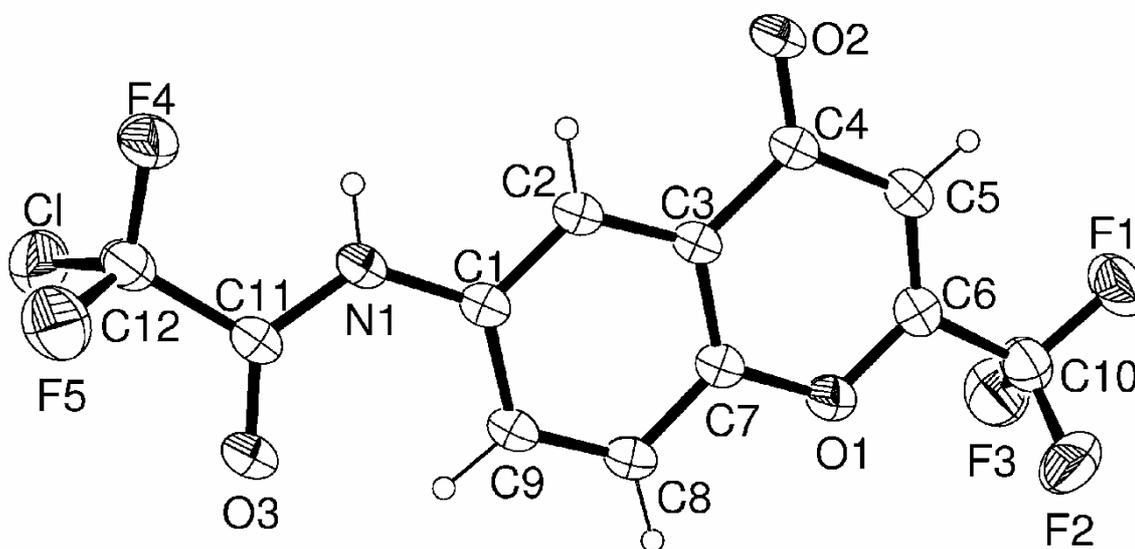
**MS de (1):**  $m/z$  341 (39%,  $M^+$ ); 286 (9,5%;  $[C_{12}H_4NO_3F_5]^+$ ); 256 (26,2%,  $[M^+ - CF_2Cl]$ ); 228 (100%,  $[M^+ - C_2OF_2Cl]$ ); 85 (12,8%,  $[CF_2Cl]^+$ ); 75(10,6%,  $[C_6H_3]^+$ ).

**Análisis Vibracional:** Los espectros IR y Raman del sólido se muestran en la figura 2 junto con asignaciones de algunos modos fundamentales de los principales grupos funcionales. La asignación tentativa de los modos normales de vibración del compuesto 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) del sólido.



**Difracción de Rayos X de (1):** Los resultados se muestran en la figura 3. La sustancia cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 con  $a=4.7950(3)$  Å,  $b=10.4588(6)$  Å,  $c=12.9961(9)$  Å,  $\alpha=76.878(5)^\circ$ ,  $\beta=85.614(5)^\circ$ ,  $\gamma=81.888(5)^\circ$  y  $Z=2$  moléculas por celda unidad. La estructura fue resuelta a partir de 2072 reflexiones con  $I>2\sigma(I)$  y refinada a un factor de acuerdo  $R1=0.0465$ . La molécula es plana [distancia media de los átomos desde el plano medio igual a 0.07 Å], sugiriendo apreciable de-localización  $\pi$  a lo largo de todo el esqueleto. Las distancias y ángulos de enlace concuerdan con las reglas de la química orgánica. El heterociclo muestra una distancia corta  $d(C5-C6)=1.334(3)$  Å, correspondiente a un doble enlace. El anillo bencénico muestra la estructura resonante esperada con distancias C-C en el rango 1.372(3)-1.404(3) Å. Las distancias  $C4=O2$  y  $C11=O3$  son 1.227(3) y 1.204(3) Å como se espera para el carácter de doble enlace de estas uniones. El grupo  $-CF_3$  [distancias de enlace C-F entre 1.313(3) y 1.327(3) Å] muestra una simetría próxima a la  $C_s$  con el esqueleto molecular jugando el papel de plano espejo. El otro grupo terminal  $-CF_2Cl$  exhibe enlaces C-F algo más largos [1.329(3) y 1.340(3) Å] y una distancia C-Cl de 1.747(3) Å.



**Figura 3.** Esquema de la molécula en el sólido, mostrando el rotulado de los átomos no-H y sus elipsoides de desplazamiento al nivel del 30% de probabilidad.

#### Referencias:

- <sup>1</sup> a) Ellis G. P. Naturally Occurring Chromones pp. 455–480 Chapter VII in: The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 31, Chromenes, Chromanes, and Chromones; A Weissberger and EC Taylor Editors, John Wiley, New York, **1977**.  
b) Harborne J. B., Williams C. A., *Phytochemistry* **2000**, 55, 481; c) Picman A. K., Schneider E. F., Picman J. *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, 23, 683.
- <sup>2</sup> Cho E. J., Senecal T.D., Kinzel T., Zhang Y., Watson D.A., Buchwald, S.L. *Science* **2010**, 328, 1679.
- <sup>3</sup> a) Johnston T. P., McCaleb G. S., Montgomery J. A. *J. Med. Chem.* **1963**, 6, 669.  
b) Johnston T. P., McCaleb G. S., Opliger P. S., Montgomery J. A. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 892.
- <sup>4</sup> Mounetou E., Legault J., Lacroix J., C-Gaudreault R. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 694.