

SÍNTESIS Y ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE TIAZOLILHIDRAZONAS DERIVADAS DE 1-INDANONAS CON ACTIVIDAD TRIPANOCIDA

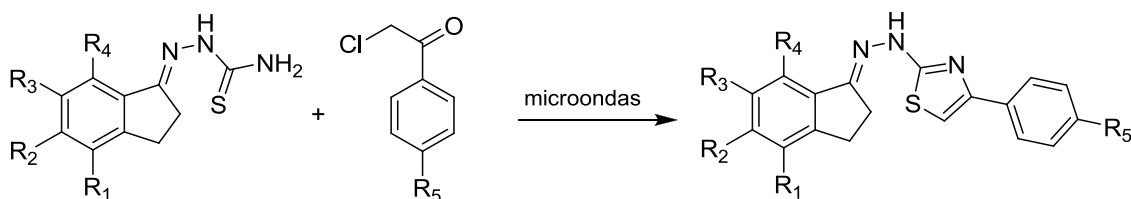
María E. Caputto,¹ Guido J. Noguera,¹ María C. Soraires Santacruz,¹ Daniel Vega,² Albertina G. Moglioni,¹ Graciela Y. Moltrasio,³ Liliana M. Finkielstein.¹

¹Química Medicinal, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Junín 956, 1113, CABA, Argentina. finkiel@ffyb.uba.ar.

²Departamento Física de la Materia Condensada, Gerencia de Investigación y Aplicaciones, CNEA y ECyT, UNSAM. Av. Gral. Paz 1499, 1650, San Martín, Buenos Aires, Argentina. ³Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Junín 956, 1113, CABA, Argentina.

Introducción

En nuestra permanente búsqueda en el diseño de estructuras novedosas para el tratamiento de enfermedades que aún no cuentan con una quimioterapia efectiva, como la enfermedad de Chagas, hemos sintetizado una serie de TZHs derivadas de 1-indanonas. Estos nuevos compuestos se preparan en forma rápida y sencilla mediante el empleo de tecnología de microondas a partir de las tiosemicarbonas (TSCs) derivadas de 1-indanonas y los cloruros de fenacilo correspondientes usando DMF como solvente de reacción, según se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1
Reacción general de obtención de TZHs

Las TZHs derivadas de 1-indanonas también fueron obtenidas empleando la metodología convencional, es decir por calentamiento a reflujo de DMF. Los puntos de fusión y los espectros de IR, de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los productos obtenidos no fueron coincidentes con los que se obtuvieron mediante el uso de tecnología de microondas. Para lograr la elucidación estructural de los productos obtenidos en ambos procesos, fue llevado a cabo un análisis espectroscópico exhaustivo.

Resultados

La preparación de las TZHs se efectuó según la técnica descrita por Hantzsch para la síntesis de tiazoles,¹ en la cual se emplea un compuesto α -halocarbonílico y una tioamida, como reactantes, en medio de etanol con calentamiento a reflujo. En estas condiciones, y dada la baja solubilidad de las TSCs, se requirieron grandes cantidades de solvente, los tiempos de calentamiento fueron largos y los rendimientos fueron bajos. En consecuencia, se decidió probar esta reacción empleando tecnología de microondas; en la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en las distintas condiciones ensayadas para la TZH sintetizada a partir de la TSC derivada de la 5,6-dimetoxi-1-indanona y cloruro de fenacilo.

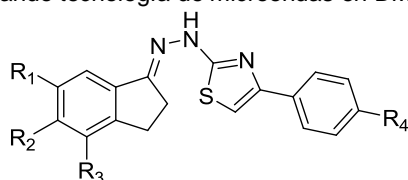
Tabla 1. Síntesis de TZH derivada de la TSC de 5,6-dimetoxi-1-indanona y cloruro de fenacilo en las distintas condiciones de reacción.

Condiciones	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
a) EtOH reflujo	240	45
b) Irradiación microondas (EtOH) ^a	8	53
c) Irradiación microondas (acetonitrilo) ^a	12	51
d) Irradiación microondas (DMF) ^a	0.5	92

^aTemperatura de reacción: 80°C.

Cuando la TZH seleccionada fue preparada usando la metodología d (Tabla 1), el producto deseado fue obtenido en 30 segundos a 80°C con muy buen rendimiento. Empleando estas condiciones, fueron sintetizadas una serie de diecisiete TZHs (Tabla 2).

Tabla 2. TZHs sintetizadas empleando tecnología de microondas en DMF



TZHs	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimiento ^a (%)
1	H	H	H	H	71
2	H	H	H	CH ₃	76
3	H	H	H	Cl	74
4	OCH ₃	OCH ₃	H	H	92
5	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	77
6	OCH ₃	OCH ₃	H	Cl	86
7	H	H	CH ₃	H	85
8	H	H	CH ₃	CH ₃	76
9	H	H	CH ₃	Cl	83
10	H	H	OCH ₃	Cl	68
11	H	H	NO ₂	Cl	91
12	H	CH ₃	H	Cl	81
13	CH ₃	H	H	Cl	67
14	H	CH ₃	H	H	66
15	H	CH ₃	H	CH ₃	73
16	CH ₃	H	H	H	84
17	CH ₃	H	H	CH ₃	79

^a Tiempo de reacción 30 seg. Temperatura de reacción 80°C.

Dados los muy buenos resultados que se obtuvieron cuando la síntesis fue llevada a cabo bajo radiación de microondas en DMF, se decidió explorar la preparación de las TZHs **1** y **4** en DMF pero con calentamiento convencional. Sorpresivamente, los productos obtenidos con esta metodología no fueron los mismos que los obtenidos con el método d. Los nuevos productos (**18** y **19**, respectivamente) mostraron diferentes

puntos de fusión y diferentes datos espectroscópicos. Ninguno de los compuestos obtenidos presentó una adecuada forma cristalina como para hacer un estudio cristalográfico. En consecuencia, se prepararon otras TZHs, ya descritas en bibliografía,^{2,3} con el objeto de obtener cristales de buena calidad; de esta manera fueron sintetizadas TZHs a partir de la TSC de ciclohexanona y cloruro de fenacilo y de 4-metilfenacilo en DMF (**20** y **21**, obtenidas por tecnología de microondas y **22** y **23** obtenidas por calentamiento convencional, respectivamente). En la Figura 1 puede observarse el diagrama ORTEP obtenido para la TZH **21**.

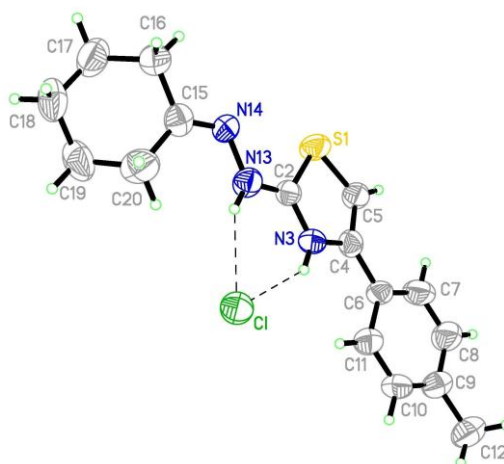


Figura 1. Diagrama ORTEP obtenido para la TZH sintetizada a partir de ciclohexanona y cloruro de 4-metilfenacilo (**21**)

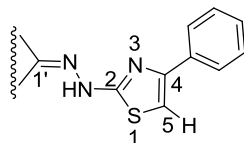
El análisis del diagrama ORTEP muestra que la TZH **21** se obtiene bajo la forma de clorhidrato. Teniendo en cuenta la similitud de los datos espectroscópicos de **1**, **4**, **20** y **21** podemos inferir que estos compuestos se corresponden con la forma clorhidrato. En consecuencia, tratamos estas TZHs con una solución de NaHCO₃ al 10%; los puntos de fusión y los espectros IR de los productos resultantes (**18**, **19**, **22** y **23**, respectivamente) fueron coincidentes con los que se obtuvieron cuando las TZHs se obtuvieron en condiciones de calentamiento a reflujo en DMF. De esta manera, bajo condiciones convencionales, las TZHs se obtienen como bases libres, mientras que, por el uso de tecnología de microondas, las TZHs se obtienen como forma clorhidrato. En la Tabla 2 se muestra el análisis de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos estudiados. Las señales de RMN fueron similares cuando los espectros se realizaron en DMSO-*d*₆, pero diferentes cuando se efectuaron en CDCl₃; claramente, hay un efecto del solvente actuando sobre el equilibrio clorhidrato/base libre.

Por otro lado, las TZHs (**1** – **17**) fueron evaluadas frente a las formas epimastigote, tripomastigote y amastigote del *Trypanosoma cruzi*. La mayoría de los compuestos resultaron activos; entre ellos, la TZH **9** emerge como un nuevo compuesto líder en la búsqueda de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Conclusiones

Se sintetizaron diecisiete TZHs derivadas de 1-indanonas mediante el empleo de tecnología de microondas, las cuales fueron plenamente caracterizadas desde el punto de vista estructural. A su vez, pudo determinarse que en las condiciones empleadas para su preparación por esta técnica, los compuestos se obtienen bajo la forma de clorhidrato. Las TZHs a su vez, se obtuvieron bajo la forma de base libre cuando fueron preparadas por calentamiento a reflujo en DMF.

Tabla 3. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las formas clorhidrato y base libre de las TZHs seleccionadas.



Compuesto	Solvente	C1'	C2	C5	C4	NH	H5
1	CDCl_3	164.5	169.9	100.6	142.3	12.92	6.74
18	CDCl_3	155.9	169.3	103.5	151.3	8.75	6.90
1 / 18	$\text{DMSO-}d_6$	157.5	169.9	104.3	148.4	11.16	7.31
4	CDCl_3	165.9	168.6	100.1	140.5	12.78	6.71
19	CDCl_3	156.7	169.3	103.3	151.2	- ^a	6.87
4 / 19	$\text{DMSO-}d_6$	158.7	170.2	103.3	152.3	10.90	7.26
20	CDCl_3	165.4	170.4	101.2	140.9	12.76	6.67
22	CDCl_3	158.6	170.7	103.0	148.8	8.15	6.70
20 / 22	$\text{DMSO-}d_6$	156.5	170.4	103.8	149.8	10.85	7.24
21	CDCl_3	163.2	170.4	100.8	140.4	12.26	6.60
23	CDCl_3	156.7	170.9	102.6	150.9	- ^a	6.75
21 / 23	$\text{DMSO-}d_6$	155.3	170.0	102.2	150.1	10.91	7.27

^a No observado

Referencias

- Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 20 (1887) 3118-3132.
- Chimenti, F.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Carradori, S.; Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Yañez, M.; Orallo, F.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; Ferretti, F.; Distinto, S.; Kirchmair, J.; Langer, T. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 5063-5070.
- Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Bonsignore, L.; Plumitallo, A.; Pellerano, M. L.; De Logu, A. *Il Farmaco* 57 (2002) 809-817.