

# SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, CONFORMACIONALES Y VIBRACIONALES DE 3-METIL-2-TRIFLUOROMETIL-4H-CROMAN-4-ONA

Christian D. Alcívar León,<sup>1\*</sup> Oscar E. Piro,<sup>2</sup> Gustavo A. Echeverría,<sup>2</sup> María A. Mroginski,<sup>3</sup> Sonia E. Ulic<sup>1,4</sup> y Jorge L. Jios<sup>4</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>Dpto. Cs. Básicas, UNLu, Rutas 5 y 7 (6700) Luján; Argentina. <sup>5</sup> Unidad Laseisic-Plapimu (CIC-UNLP), Dpto. de Química, Fac. Cs. Exactas, UNLP, Camino Centenario e/505 y 508, CP1897, Gonnet, E-mail: [cris\\_davidec@hotmail.com](mailto:cris_davidec@hotmail.com)

\* Becario Senescyt - Ecuador

## INTRODUCCIÓN

Las cromonas (4H-1-benzopiran-4-onas) son compuestos heterocíclicos oxigenados de amplia significancia biológica.<sup>1</sup> El esqueleto de cromona está presente en plantas y pigmentos<sup>2</sup> y desde hace más de 70 años se conocen fármacos conteniendo esta porción estructural en sus moléculas.<sup>3</sup> La primera cromona usada medicinalmente en forma pura fue la denominada "Khellin" descubriéndose primero su actividad farmacológica como relajante muscular<sup>3b</sup> y posteriormente como remedio contra el asma bronquial.<sup>3c</sup> A partir de aquí, son numerosos los estudios realizados en este campo sobre la actividad biológica de compuestos de estas familias.<sup>4</sup> Si bien los primeros preparados utilizados fueron de origen natural, la obtención de cromonas por vía de síntesis se practica desde hace más de un siglo y han permitido el desarrollo de nuevos métodos en la síntesis de heterociclos.<sup>5</sup> Más específicamente, las cromonas con sustituyente metilo en posición 2 (2-metilcromonas)<sup>6</sup> han atraído el interés dado que el anillo de pirona es susceptible al clivaje por el ataque de especies nucleofílicas sobre el carbono 2. Esta reactividad específica permite la construcción de nuevos heterociclos a partir de estos compuestos.<sup>6,7</sup> Contrariamente, no se ha informado la existencia de 2-perfluoroalquil cromonas en la naturaleza, pero si se conoce la relevancia de este elemento y su potencial en la modificación de la actividad biológica de las moléculas, por lo que en términos generales, la síntesis de compuestos conteniendo flúor se ha revitalizado en la búsqueda de nuevos fármacos. Como parte del inicio de un nuevo proyecto de investigación involucrando la síntesis y estudio de 2-perfluoroalquilocromonas 3-sustituidas, se presenta aquí el estudio estructural de un nuevo compuesto perteneciente a esta familia.

## METODOLOGÍA

**Síntesis:** Se siguió un procedimiento empleado en nuestro laboratorio para la síntesis de compuestos análogos trifluorometilados<sup>8</sup> empleando 2-hidroxiopropiofenona y anhídrido trifluoroacético en cantidades equimolares, en presencia de piridina como catalizador (120 °C; 6 horas). El avance de la reacción fue monitoreado por CCF (cromatografía en capa fina).

Luego del aislamiento se sometió el producto a procesos de purificación. Dos recrystalizaciones sucesivas en hexano rindió un sólido cristalino de pureza y calidad suficiente para los estudios espectroscópicos.

**Caracterización:** Se determinó punto de fusión y los espectros vibracionales (FT-IR y Raman), de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ ).

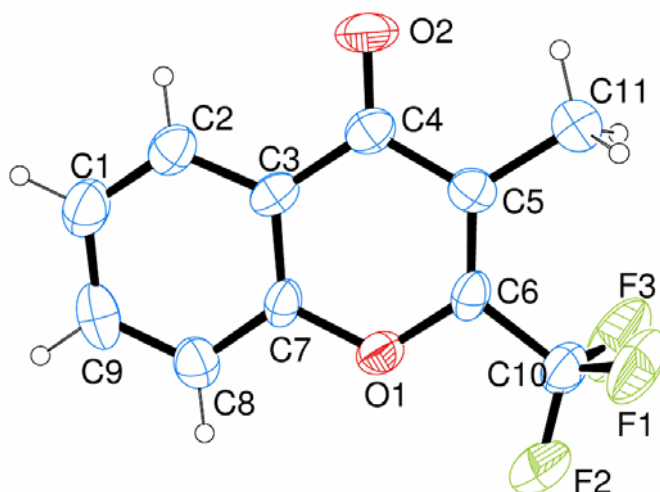
**Determinación de estructura cristalina por difracción de rayos X:** Cristales de tamaño y calidad adecuados para el estudio de difracción de Rayos X se obtuvieron por evaporación lenta de soluciones saturadas de hexano – tolueno.

**Cálculos químico cuánticos:** Para la optimización de la geometría y cálculo de las frecuencias vibracionales teóricas se utilizó el programa GAUSSIAN 03 y métodos DFT (B3LYP) con el conjunto de funciones base 6-311+G(d).

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

**Estructura cristalina de (1):** La Figura 1 muestra un diagrama ORTEP de la estructura cristalina resuelta por métodos de difracción de rayos-X. (1) cristaliza en el grupo espacial  $P2_1/c$  con constantes de celda unidad  $a=9,482(1)$  Å,  $b=8,517(1)$  Å,  $c=12,593(2)$  Å,  $\beta=101,46(2)^\circ$ , y  $Z=4$  moléculas por celda. La estructura fue resuelta a partir de 479 reflexiones con  $I > 2\sigma(I)$  y refinada a un factor de acuerdo  $R1=0,0628$ .

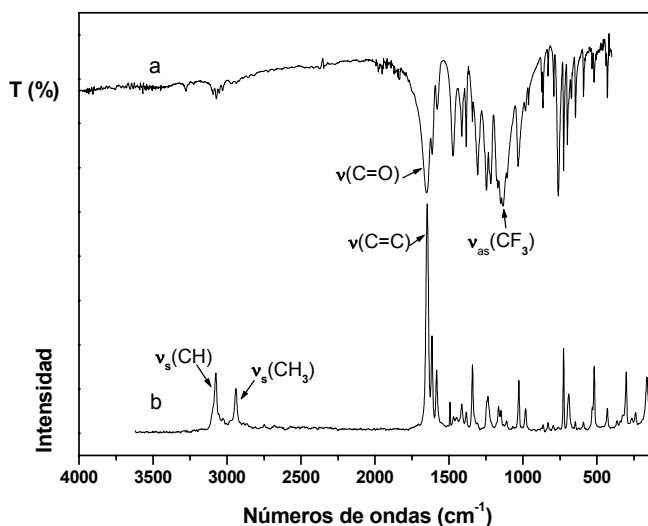
La molécula es plana [distancia media de los átomos desde el plano medio igual a  $0,025$  Å], sugiriendo apreciable deslocalización  $\pi$  a lo largo de todo el esqueleto. Distancias y ángulos de enlace acuerdan con las reglas de la química orgánica. El heterociclo muestra una distancia corta  $d(\text{C}5-\text{C}6)=1,33(1)$  Å, correspondiente a un doble enlace. El anillo bencénico muestra la estructura resonante esperada con distancias C-C en el rango  $1,34(1)-1,40(1)$  Å. La distancia  $\text{C}4=\text{O}2$  es  $1,218(9)$  Å como lo esperado para el carácter de doble enlace de esta unión. Las distancias C-F en  $-\text{CF}_3$  varían entre  $1,27(1)$  y  $1,36(1)$  Å.

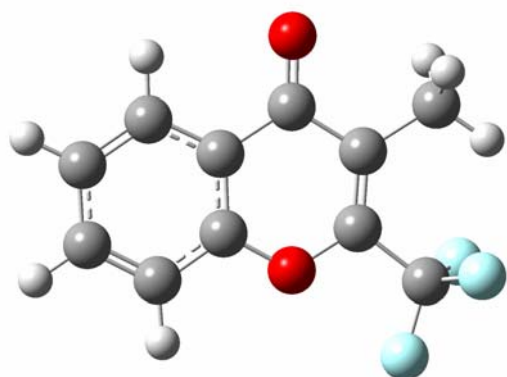


**Figura 1.** Esquema de la molécula mostrando el rotulado de los átomos no-H y sus elipsoides de desplazamiento al nivel del 30% de probabilidad.

**Espectros vibracionales y cálculos teóricos:** Los espectros IR y Raman experimentales de (1) se muestran en la figura 2. Se realizó una asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración con ayuda de los cálculos computacionales y por comparación con moléculas relacionadas. En la figura 2 se identifican las absorciones de los principales grupos funcionales de esta molécula.

**Figura 2:** a) Espectro IR y b) Espectro Raman del sólido





**Figura 3:** Geometría optimizada

Los cálculos teóricos predicen para la molécula de 3-metil-2-trifluorometil-4H-croman-4-ona, una estructura esencialmente plana, con los grupos metilo y trifluorometilo en configuración alternada con respecto al plano de la molécula. La geometría optimizada se observa en la Figura 3.

Estos resultados están en concordancia con la estructura cristalina determinada por difracción de rayos-X (figura 1).

**RMN** (medidos en  $\text{CDCl}_3$ , referencia interna: TMS; multiplicidad: s: singlete; d: doblete; q: cuartete; br: ancho.):

$^1\text{H}$   $\delta$ (ppm) 8,19 (1H, dd; J = 7,8 y 1,5 Hz, H2); 7,72 (1H, ddd, J = 8,8, 7,3 y 1,9 Hz; H9); 7,49 (1H, br.d, J = 7,8 Hz; H8); 7,44 (1H, t, J = 8,3 y 1,0 Hz; H1); 2,23 (3H, q, J = 2,4 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$   $\delta$ (ppm) 178,0 (C4); 155,1 (C7); 148,3 (q, J = 37 Hz, C6); 134,7 (C9); 126,2 (C1); 126,0 (C2); 122,5 (C3); 120,9 (q, 1,5 Hz, C5); 120,0 (q,  $^1J$  = 276 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 118,3 (C8); 8,8 (q, J = 2,4 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

$^{19}\text{F}$   $\delta$ (ppm) -65,83, q, J = 2,6 Hz

## Referencias:

<sup>1</sup> 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**.

<sup>2</sup> a) Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481; b) Picman, A. K.; Schneider, E. F.; Picman, J. *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 683.

<sup>3</sup> a) Edwards A. M., Howell J. B. L., *Clin. Exp. Allergy* **2000**, *30*, 756; b) Samaan K, *Quart J. Pharm. Pharmacol.* **1932**, *5*, 6; c) Anrep G.V., Barsoum G.S., Kenawy M.R., Misrahy G. *Lancet* **1947**, 557.

<sup>4</sup> a) Kanadaswami Chithan; Lee, Lung-Ta; Lee, Ping-Ping H.; Hwang, Jiuan-Jiuan; Ke, Ferng-Chun; Huang, Ying-Tung; Lee, Ming-Ting, *In Vivo* **2005**, *19*, 895; b) Javed, Tariq; Kahlon, Sartaj S. *Recent Research Developments in Chemical & Pharmaceutical Sciences* **2002**, *2*, 101; c) Peluso Michael R., *Experimental Biology and Medicine* **2006**, *231*, 1287; d) Sharma, D. K. J., *Sci. Ind. Res.* **2006**, *65*, 477; e) Pretorius, J. C., *Curr. Med. Chem.: Anti-Infective Agents* **2003**, *2*, 335.

<sup>5</sup> a) Hepworth John D.; Heron B. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2003**, *15*, 360; b) Sosnovskikh, V. Ya. *Russian Chemical Reviews* **2003**, *72*, 489; c) Hadjeri, Mohamed; Beney, Chantal; Boumendjel, Ahcene, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 679.

<sup>6</sup> Ibrahim, M. A.; Ali, T. E.; Alnamer, Y. A.; Gabr, Y. A. *ARKIVOC* **2010**, (i), 98.

<sup>7</sup> a) Szabó, V.; Borbély, J.; Theisz, E.; Nagy, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4215; b) Khilya, V. P.; Grishko, L. G.; Davidkova, T. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1980**, *16*, 685; c) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1629.

<sup>8</sup> Henao Castañeda, Isabel C.; Ulic, Sonia E.; Della Védova, Carlos O.; Metzler-Nolte, Nils; Jios; Jorge L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1436