

# SÍNTESIS, ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS Y ESTRUCTURALES DE NUEVAS GUANIDINAS DE ACILO

Nossa González Diana Liseth<sup>1</sup>, Gómez Castaño Jovanny Arlés<sup>2</sup>, Piro Oscar E<sup>3</sup>, Echeverría Gustavo A<sup>3</sup>, y Erben Mauricio F<sup>1</sup>.

1. CEQUINOR (UNLP, CONICET-CCT La Plata), Argentina.  
 2. Laboratorio de Química Teórica y Computacional, QUIMOL, UPTC – Colombia  
 3. Instituto de Física La Plata (UNLP, CONICET). 47 y 115, La Plata (1900) Argentina.  
<sup>1</sup> [disseth@gmail.com](mailto:disseth@gmail.com), <sup>2</sup> [jovanny.gomez@uptc.edu.co](mailto:jovanny.gomez@uptc.edu.co), <sup>3</sup> [erbenmf@gmail.com](mailto:erbenmf@gmail.com).

## Resumen

Se han sintetizado 3 nuevas guanidinas de acilo de fórmula  $R_1-C(O)NHC(N-R_2)N-R_3$ , con sustituyentes en  $R_1$  adamantilo y noradamantilo y en  $R_2$  y  $R_3$  2,4,5 y 2,4,6-trifluorofenil y 2-Br-4,6-difluorofenil. Se determinó la estructura cristalina de las tres guanidinas por DRX. Se encontró en estas estructuras un enlace intramolecular que forma un pseudo-anillo de seis miembros  $N-H\cdots O=C$  que incide en la planaridad del fragmento central de las moléculas de guanidina. Con el estudio de la topología de la densidad electrónica se encontró que la estructura cristalina que presenta un átomo de H en posición 2 en el anillo fenil de la posición  $R_3$  presentan una segunda interacción con el  $N=C$  que conduce a la formación de un segundo pseudo-anillo que  $>C=N\cdots H$ -Fenil, estas dos interacciones intramoleculares facilitan el transporte de electrones pi a través del fragmento carbonilo-guanidina-fenilo.

## Introducción

Las guanidinas son compuestos nitrogenados que poseen un amplio espectro de actividad biológica [1] (figura 1). Estas características son atribuidas a su estructura flexible, favorecida por la presencia de tres átomos de nitrógeno en su estructura central, que hacen posible incorporar una amplia variedad de sustituyentes. Es bien conocido que la incorporación de átomos de flúor o grupos fluorados en compuestos orgánicos pueden contribuir al incremento de la estabilidad metabólica, la afinidad de interacción hidrofóbica y la solubilidad lipídica, lo que mejora la tasa de absorción y transporte de un fármaco *in vivo*. El objetivo de este trabajo es preparar tres guanidinas de acilo relacionadas entre sí por la similitud en los sustituyentes, estudiar sus propiedades vibracionales, estructurales y conformacionales utilizando métodos experimentales y teóricos que incluyen estudios de topología electrónica

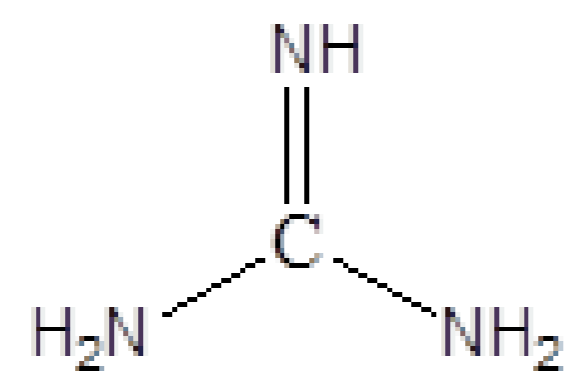


Figura 1. Esquema general de guanidinas

## Experimental

Los compuestos de guanidinas fueron obtenidos por la reacción de tioureas de acilo con aminas empleando  $HgCl_2$  como secuestrante de azufre[2,3], ver figura 2.

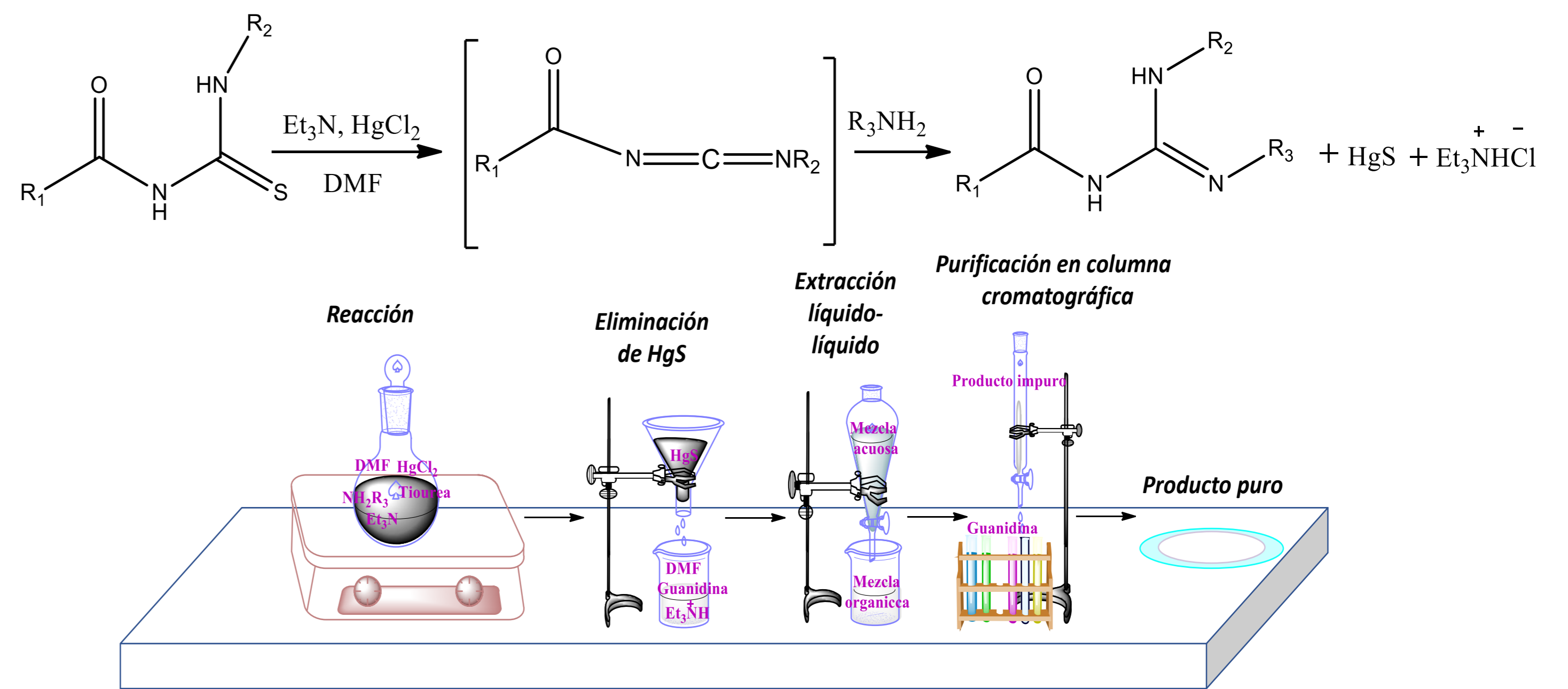
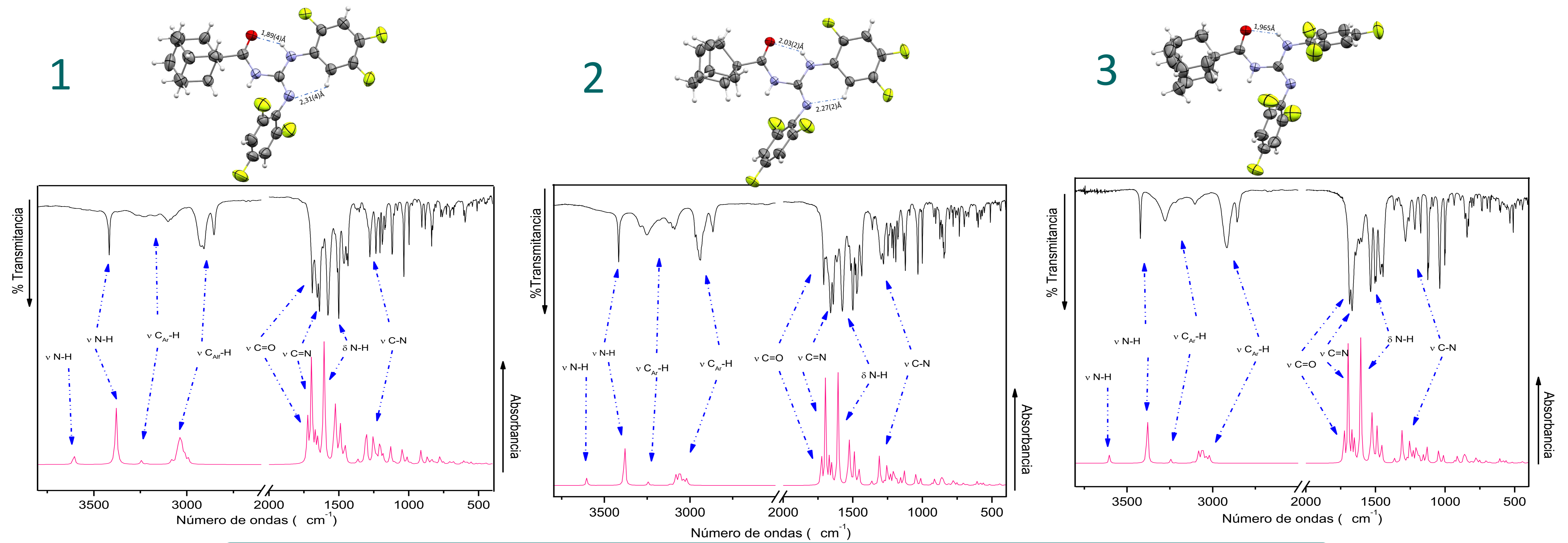


Figura 2. Esquema de reacción para la obtención de Guanidinas

## Estudios espectroscópicos

A fin de estudiar las propiedades vibracionales de las especies sintetizadas se midieron espectros infrarrojos en fase sólida y la asignación de las frecuencias se hizo con ayuda de cálculos del funcional de la densidad usando la aproximación B3LYP con un conjunto base 6-311+G(2d,p). Experimental (-) y teórico (-)



## Estructura molecular y cristalina determinada por difracción de Rayos X de monocristal

| 1-(Adamantano-1-carbonil)-3-(2,4,5-trifluorofenil)-2-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina |             | 1-(Noradamantano-1-carbonil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(2,4,6-trifluorofenil)guanidina |             | 1-(Adamantano-1-carbonil)-2,3-bis(2,4,6-trifluorofenil)guanidina |             |
|--|-------------|---|-------------|--|-------------|
| Sistema cristallino  | Monoclinico | Sistema cristallino   | Monoclinico | Sistema cristallino  | Triclinico  |
| Grupo Espacial   | P 21/n      | Grupo Espacial  | P 21/n      | Grupo Espacial   | P-1         |
| a [Å]  | 12,6239(11) | a [Å]   | 6,7754(3)   | a [Å]  | 10,0792(11) |
| b [Å]  | 15,6949(8)  | b [Å]   | 18,5151(8)  | b [Å]  | 10,7023(12) |
| c [Å]  | 12,6640(13) | c [Å]   | 16,6616(7)  | c [Å]  | 12,5596(16) |
| α [°]  | 90          | α [°]   | 90          | A [°]  | 65,312(12)  |
| β [°]  | 119,299(11) | β [°]   | 95,272(4)   | B [°]  | 89,753(9)   |
| γ [°]  | 90          | γ [°]   | 90          | Γ [°]  | 65,151(11)  |
| Volumen  | 2188,16     | Volumen   | 2081,31(16) | Volumen  | 1092,7(3)   |
| Z  | 4           | Z   | 4           | Z  | 2           |

## Análisis de la topología de la densidad electrónica

Se realizó el análisis topológico de los cambios porcentuales producidos en las moléculas 2 y 3 tras la cristalización. Este estudio se llevó a cabo realizando el análisis de la topología de la densidad tanto en la molécula aislada como en el cristal de las moléculas 2 y 3, en las Tablas 1 y 2 se presentan los cambios encontrados para las moléculas 2 y 3 respectivamente.

Tabla 1. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento guanidina en el compuesto (2).

| X-Y     | ΔR <sub>x</sub> (%) | ΔR <sub>y</sub> (%) | Δρ <sub>b</sub> (%) | Δ(V <sup>2</sup> ρ <sub>b</sub> )(%) | ΔΔ <sub>3</sub> (%) | Δε <sub>1</sub> (%) | Tipo           | Grupo          |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|
| C1-C10  | -0,6                | +0,6                | -5,8                | +18,3                                | -9,2                | +240,2              | Covalente      | Nor-C(O)       |
| C10-O1  | -2,8                | +1,5                | -9,6                | +562,9                               | +40,9               | +1465,3             | Covalente      | Carbonilo      |
| C10-N1  | -2,1                | +1,2                | -4,2                | +15,1                                | +27,7               | +3255,7             | Covalente      | Guanidina      |
| C11-N2A | -0,4                | +0,4                | -0,8                | +5,1                                 | +8,4                | +1,0                | Covalente      | Guanidina      |
| C11-N2  | -2,7                | +1,6                | -1,8                | +15,2                                | +36,1               | +8,1                | Covalente      | Guanidina      |
| C11-N1  | +0,8                | -0,4                | -0,8                | +7,5                                 | -1,2                | +149,0              | Covalente      | Guanidina      |
| N1-H1N  | -0,2                | +0,5                | -0,5                | +1,4                                 | -1,2                | +10,4               | Covalente      | Guanidina      |
| N2-H2N  | -1,4                | +5,5                | +0,2                | +4,7                                 | -5,6                | +18,8               | Covalente      | Guanidina      |
| N2A-H13 | 0,0                 | 0,0                 | +0,3                | -0,8                                 | -0,8                | -13,1               | Intramolecular | >C=N...H-Fenil |
| O1-H2N  | -4,6                | +6,8                | -25,8               | -2,9                                 | -15,8               | +1410,2             | Intramolecular | >C=O...H-N     |

Tabla 2. Cambios porcentuales con la cristalización en las propiedades topológicas de los PCE del fragmento guanidina en el compuesto (2).

| X-Y     | ΔR <sub>x</sub> (%) | ΔR <sub>y</sub> (%) | Δρ <sub>b</sub> (%) | Δ(V <sup>2</sup> ρ <sub>b</sub> )(%) | ΔΔ <sub>3</sub> (%) | Δε <sub>1</sub> (%) | Tipo           | Grupo     |
|---------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|-----------|
| C1-C11  | -1,0                | +0,9                | -0,2                | +0,1                                 | -1,4                | +3,7                | Covalente      | Ada-C(O)  |
| C11-N1  | +0,2                | -0,1                | +0,2                | -1,4                                 | -1,7                | -4,2                | Covalente      | Guanidina |
| C11-O1  | 0,0                 | 0,0                 | -0,3                | -3,5                                 | +0,1                | -18,6               | Covalente      | Carbonilo |
| C12-N2A | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                                  | +0,1                | +0,4                | Covalente      | Carbonilo |
| C12-N2  | -0,2                | +0,1                | -0,1                | +0,6                                 | +2,2                | -2,2                | Covalente      | Guanidina |
| C12-N1  | +0,2                | -0,1                | +0,2                | -0,9                                 | -1,6                | +1,2                | Covalente      | Guanidina |
| N1-H1   | +0,2                | -0,5                | 0,0                 | +0,4                                 | +0,7                | -2,1                | Covalente      | Guanidina |
| N2-H2   | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                                  | +0,1                | +0,2                | Covalente      | Guanidina |
| H2-O1   | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                 | 0,0                                  | +0,1                | +21,2               | Intramolecular | C=O...H-N |

## Bibliografía

- [1] Saeed, A., et al., Novel Guanidine Compound against Multidrug-Resistant Cystic Fibrosis-Associated Bacterial Species. *Molecules*, 2018. 23(5).
- [2] Cunha, S., B.R. de Lima, and A.R. de Souza, *Bismuth nitrate pentahydrate: a new and environmentally benign reagent for guanidylation of N-benzoylthioureas*. *Tetrahedron Letters*, 2002. 43(1): p. 49-52.
- [3] Said, M., et al., *Synthesis, structural characterization and antibacterial studies of trisubstituted guanidines and their copper(II) complexes*. *Inorganica Chimica Acta*, 2015. 434: p. 7-13.