

Síntesis de N-p-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas análogos de Cloroguanidina

Synthesis of N-p-chlorophenyl-N'-arylcarbamoilguanidines
analogous of Chloroguanidine

José Domínguez ⁽¹⁾

jose.dominguez40@gmail.com

Lisney Mendoza ⁽²⁾

lisneycmc@yahoo.com

Caritza León ⁽²⁾

caritzal@yahoo.com.mx

⁽¹⁾Universidad Central de Venezuela,
Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia. Caracas-Venezuela

⁽²⁾Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Instituto Pedagógico de Caracas,
Laboratorio de Química Orgánica, Caracas-Venezuela

Artículo recibido en Junio 2016 y publicado en Enero 2017

RESUMEN

*El artículo describe la síntesis de una serie de arilcarbamoilguanidinas con potencial actividad antimalárica. El trabajo se fundamentó en la obtención de derivados análogos de la cloroguanidina, un fármaco con moderada actividad profiláctica y supresiva en el paludismo causado por *P. falciparum* y *P. vivax*, lo cual representa un aporte en la búsqueda de nuevos compuestos con posible actividad antimalárica. La investigación se apoyó en un estudio de campo que incluyó el desarrollo de una estrategia de síntesis química lineal de dos pasos: obtención de la N-p-clorofenilguanidina y la preparación de las N-p-clorofenil-N'-arilsustituido carbamoilguanidinas. Los rendimientos de las síntesis estuvieron entre 48 y 79%. La caracterización de los derivados sintéticos se realizó a través de las técnicas de espectrofotometría infrarrojo y espectroscopia ¹HRMN y ¹³CRMN.*

Palabras clave: Cloroguanidina; arilcarbamoilguanidinas; malaria; síntesis

ABSTRACT

The synthesis of a series of arylcarbamoyleguanidines with potential antimalarial activity is described. The work was based on the obtaining of derivatives analogous of the chloroguanidine, a drug with moderate prophylactic and suppressive activity in the plasmodia caused by *P. falciparum* and *P. vivax*, which represents a contribution in the search of new compounds with possible antimalarial activity. The investigation leaned in a study of field with descriptive character that included a strategy of linear synthesis of two steps: obtaining of the *N-p-chlorophenylguanidine* and the preparation of the *N-p-chlorophenyl-N'-arylsubstitutedcarbamoyleguanidines*. The yields of the syntheses were between 48 and 79%. The characterization of the synthetic derivatives was made through the techniques of infrared spectrophotometric and spectroscopy ¹H NMR and ¹³C NMR.

Key words: chloroguanidine; arylcarbamoyleguanidines; malaria; synthesis

INTRODUCCIÓN

La malaria o paludismo constituye actualmente uno de los mayores problemas de salud pública del planeta. Cada año ocasiona la muerte de más de un millón de personas, la mayoría son niños menores de cinco años, por lo que se ha convertido en la enfermedad parasitaria más letal a nivel mundial. La enfermedad es causada por un parásito del género *Plasmodium* del cual existen más de 150 especies que infectan diferentes vertebrados, pero solamente cuatro tipos azotan al humano: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale*; el *P. falciparum* es el parásito más agresivo, mortal y principal responsable de las defunciones (Williams y Lemke, 1974). Debido a que los parásitos están bien adaptados a sus modos de vida, han logrado desarrollar estrategias para contrarrestar los mecanismos de defensa de sus huéspedes y muchos han conseguido ser resistentes a los medicamentos que han sido empleados para su control (Leventhal y Cheadle, 1992).

De los treinta y cinco (35) países que integran la Organización Panamericana de la Salud (OPS), veintiuno han reportado tener o haber tenido zonas con transmisión de malaria. Los países más afectados

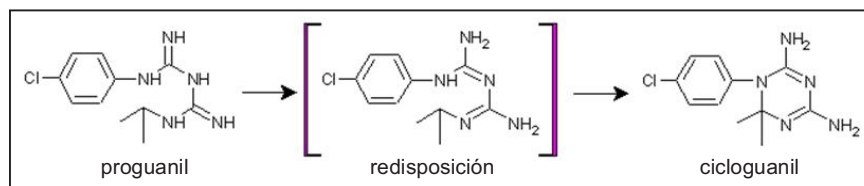
por este mal han sido Argentina, Belice, Bolivia. Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guayana Francesa, Guatemala, Guayana, Haití, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Suriname, Venezuela, África Sub-Sahariana y Brasil, siendo estos últimos con el reporte del mayor número de casos de malaria. La malaria es endémica en 91 países, predominantemente en África, Asia y Latinoamérica, y cerca del 40% de la población mundial está en riesgo de padecer la enfermedad en cualquier momento de su vida (Rodríguez y otros, 2010).

En el caso de Venezuela según datos reportados por el Ministro del Poder Popular para la Salud (MPPS), durante la semana epidemiológica No. 26, comprendida entre el 28 de junio y el 04 de Julio de 2015, se reportaron 2.286 casos de malaria; 2.258 autóctonos (98,8%) y 28 casos (1,2%) importados del exterior (Guyana n= 20 y Colombia n=8). El reporte también mostró las cifras de malaria registradas en los estados Amazonas, Bolívar y Monagas: 60,71%, los cuales fueron infecciones por *P. vivax*, 35,71% por *P. falciparum* y 3,57% infecciones mixtas por *P. vivax* + *P. falciparum*. Adicionalmente la fuente consultada señaló que, para la fecha, existía un acumulativo de 63.732 casos, lo que representó un aumento de 56,8% con respecto al período homólogo del año 2014 donde se registraron 40.652 casos. Según el número de casos distribuidos, de acuerdo al lugar de origen de la infección, los estados Amazonas, Apure, Bolívar, Delta Amacuro, Monagas, Sucre y Zulia fueron declarados en situación de epidemia debido al aumento de los casos de malaria (Ministro del Poder Popular para la Salud, 2015).

La complejidad del paludismo ha hecho que la enfermedad resista con éxito a los numerosos y variados intentos de combatirla o erradicarla. Es por ello que existe la necesidad urgente de buscar nuevas estructuras con potencial actividad antimalárica, tomando en cuenta el rápido avance de la resistencia desarrollada por los parásitos a las drogas empleadas para combatir la enfermedad (Rodríguez y otros, 2010). Con base en lo anterior, el objetivo de esta investigación ha sido la síntesis de arilcarbamoilguanidinas sustituidas, análogos de Cloroguanidina, a partir de una secuencia de dos pasos.

El proguanil (Paludrine®), conocido comúnmente como cloroguanidina (ver figura 1), es un derivado de biguanida que se sintetizó en 1945 como producto de investigación farmacológica antipalúdica británica. La actividad antimalárica del proguanil ha sido atribuida al cicloguanil, un metabolito de triazina cíclica activa que ha mostrado ser un inhibidor selectivo de la reductasa dihidrofolato–sintetasa de timidilato bifuncional de *Plasmodium* sensibles, con lo cual se bloquea la síntesis de ADN y agota los cofactores folatos. El metabolito triazina cíclico activo del cicloguanil guarda semejanza estructural con la pirimetamina, un antipalúdico sintético que también inhibe la dihidrofolato reductasa (Goodman y Gilman, 1996).

Figura 1. Estructuras químicas del proguanil y cicloguanil.



Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2011), el proguanil es una biguanida que se transforma en el cuerpo en su metabolito activo cicloguanil, por intermedio de la enzima polimórfica CYP2C19 del sistema del citocromo P450. Aproximadamente un 3% de las poblaciones blancas y africanas y un 20% de las orientales son “metabolizadores deficientes” de esta droga y han mostrado una biotransformación considerablemente reducida del proguanil en cicloguanil.

MÉTODO

La estrategia de síntesis propuesta para la obtención de los derivados de arilcarbamoilguanidinas se fundamentó en una síntesis lineal de dos pasos: (1) síntesis de N-*p*-clorofenilguanidina a partir de *p*-cloroanilina y urea en medio básico y (2) síntesis de N-*p*-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas a partir de la N-*p*-clorofenilguanidina e isocianatos sustituidos (ver figura 2).

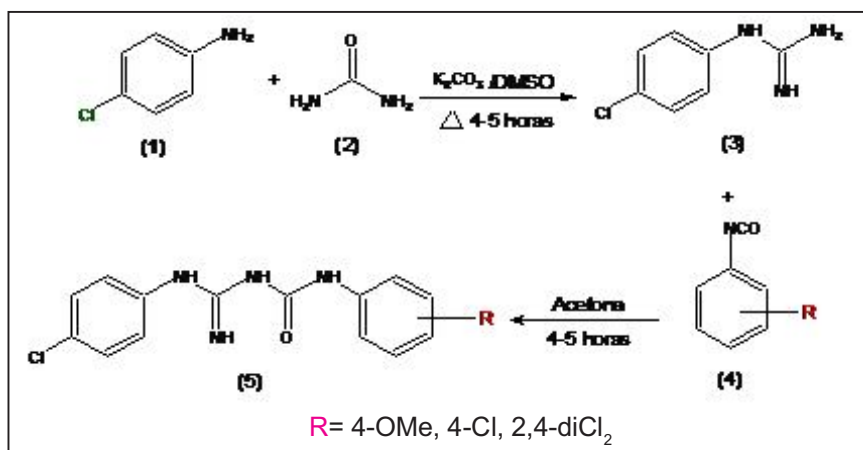
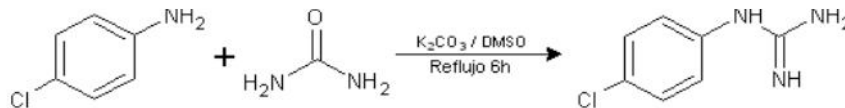


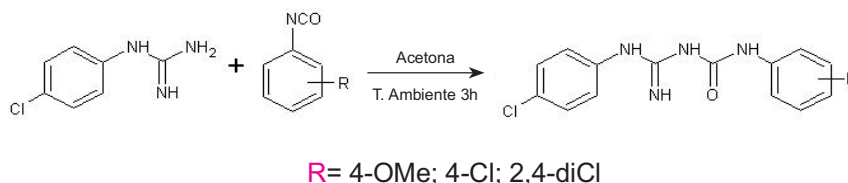
Figura 2. Esquema general para la síntesis de análogos de arilcarbamoilguanidinas.

Procedimiento general para la síntesis de *N*-*p*-clorofenilguanidina (3)



En un balón provisto de un agitador magnético se agrega 0,1276 g (1mmol) de *p*-cloroanilina disuelto en 3 mL de dimetilsulfoxido (DMSO) y 0,3455 g (2,5 mmoles) de K₂CO₃. La mezcla se agita durante 30 minutos para garantizar la activación posterior del nucleófilo. Luego se le añade 0,0900 g (1,5 mmoles) de urea, previamente disuelto en 2 mL de DMSO, y se calienta durante 6 horas a 130°C y la reacción se monitorea por TLC usando como fase móvil una mezcla de acetato de etilo hexano 2:8. Culminada la reacción, se agrega 3 mL de agua destilada fría, se transfiere la mezcla a un embudo de separación, se añaden 3 porciones de 3 mL de acetato de etilo y se agita hasta la separación de las capas orgánica y acuosa. La capa acuosa se desecha y la capa orgánica se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se transfiere a un balón de 50 mL de masa conocida. Se rotaevapora hasta eliminar el acetato de etilo, el líquido obtenido se deja secar y se pesa, para luego ser identificado a través de espectroscopía ¹HRMN (Hopkins y otros 2002).

Procedimiento general para la síntesis de N-*p*-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas (5a-c)



Para la síntesis de las cloroguanidinas (5a-c) se agrega en un balón de 50 mL, provisto de magneto, 0,1696 g (1mmol) de la N-*p*-clorofenilguanidina (3) disueltos en 3 mL de acetona, se adiciona 1 mmol del respectivo isocianato sustituido (4-OMe, 4-Cl, 2,4-diCl), se deja en agitación durante 24-48 horas a temperatura ambiente y se monitorea la reacción por TLC usando como fase móvil una mezcla de acetato de etilo hexano 2:8; transcurrido el tiempo de reacción se filtra al vacío. El filtrado que se obtiene se desecha y el sólido se lava con 3 porciones de 1 mL de acetona fría, se deja secar y luego se pesa en una balanza analítica. Finalmente se determinan los puntos de fusión y se identifican los derivados mediante espectrofotometría IR y espectroscopia 1HRMN (Domínguez y otros 2005).

RESULTADOS

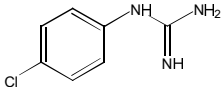
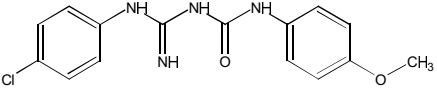
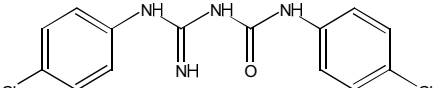
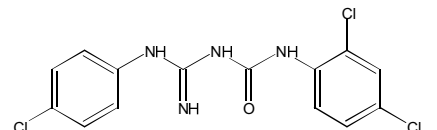
La síntesis de arilcarbamoilguanidinas análogos de Cloroguanidina, se procuró a partir de una estrategia lineal de dos pasos.

El primer paso involucró la reacción de la 4-cloroanilina con úrea en medio básico, a partir de una reacción tipo adición nucleofílica al carbonilo adaptando el método reportado por Hopkins y otros (2002). Como se conoce la basicidad del grupo amino en la anilina, se ve disminuida por el efecto deslocalizador de electrones promovido por el anillo aromático tipo benceno, de tal forma que para la obtención de la N-*p*-clorofenilguanidina (1) es indispensable la activación del nucleófilo mediante la adición de carbonato de potasio, y así favorecer la formación de un ion amiduro que actúa como un mejor nucleófilo frente a la urea. En general, la formación

de la clorofenilguanidina (1) involucró reacciones de disociación ácido-base para la activación del nucleófilo, seguida de una reacción de adición nucleofílica al carbonilo y finalmente la eliminación de una molécula de agua.

El producto de esta reacción se obtuvo como un líquido con rendimiento de 79% (cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados obtenidos de la síntesis de análogos de cloroguanidinas

Compuesto	Punto de Fusión (°C)	%R
 (3)	---	79
 (5a)	255-257	48
 (5b)	293-296	60
 (5c)	250-252	56

La figura 3 muestra la región aromática ampliada del espectro de $^1\text{HRMN}$ de la N-p-clorofenilguanidina (3) disuelta en CDCl_3 . En el espectro se observan las señales correspondientes al anillo aromático, una señal de doblete centrado en 6,48 ppm asignado a los protones 2 y 6, y un doblete centrado en 6,94 ppm asignado a las señales de los protones 3 y 5. En ambos casos la constante de acoplamiento (J) fue de 8,88 Hz.

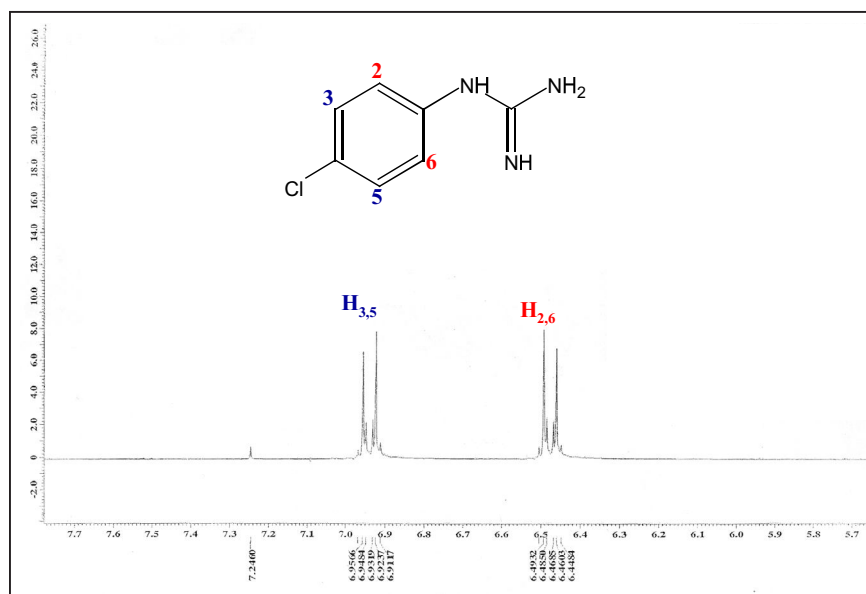


Figura 3. Espectro de ¹HRMN de la N-*p*-clorofenilguanidina (3).

La segunda reacción en la estrategia de síntesis incluyó la obtención de las N-*p*-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas (5a-c), a partir de una reacción tipo adición nucleofílica entre el grupo amino de la cloroguanidina (3) y el grupo carbonilo de los isocianatos sustituidos. Se siguió la metodología reportada por Domínguez y otros (2005) con algunas modificaciones.

En la síntesis del derivado N-*p*-clorofenil-N'-*p*-metoxifenilcarbamoilguanidina (5a) se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 255-257°C y rendimiento de 48% (ver cuadro 1).

El espectro IR de este compuesto muestra las vibraciones características del alargamiento N-H a 3312 cm⁻¹, el C=NH del imino a 1763 cm⁻¹ y la señal C=O en el urenilo a 1644 cm⁻¹ (ver figura 4).

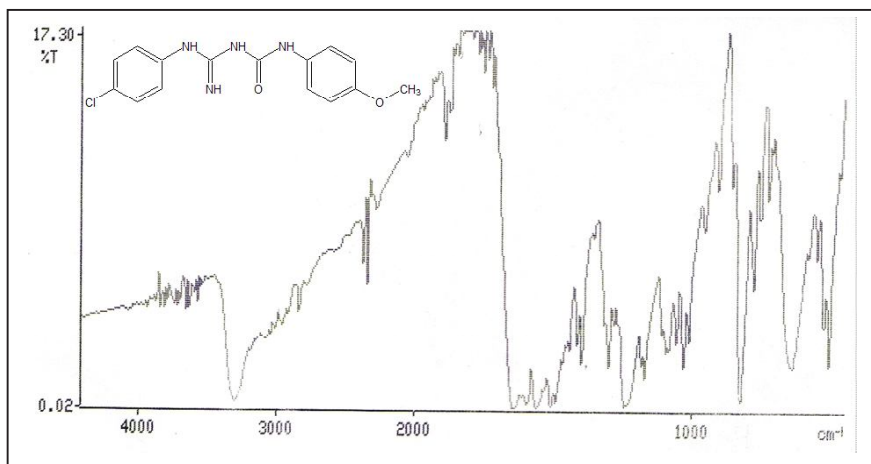


Figura 4. Espectro IR del compuesto *N-p*-clorofenil-*N'*-*p*-metoxifenilcarbamoilguanidina (5a).

Los espectros ¹HRMN y ¹³CRMN (ver figuras 5 y 6), muestran las señales que corroboran la estructura del derivado 5a. A campo alto del espectro de ¹HRMN, en 3.70 ppm, se observa un singlete que integra para 3 protones asignado a los protones del grupo metoxi. Los protones aromáticos del anillo unido al grupo carbamoilo aparecen centrados como dobletes en 6.85 ppm (H_{3,5}) y 6.86 ppm (H_{2,6}) con *J*= 9,51 Hz. Hacia campo más bajo del espectro se observan las señales de los protones aromáticos del anillo unido a la guanidina, los cuales aparecen como dobletes en 7.33 ppm (H_{3,5}; *J*= 8,88 Hz) y 7.46 ppm (H_{2,6}; *J*= 8,88 Hz). Las señales de singletes que aparecen en 8.36, 8.49 y 8.72 ppm fueron asignadas a los grupos NH.

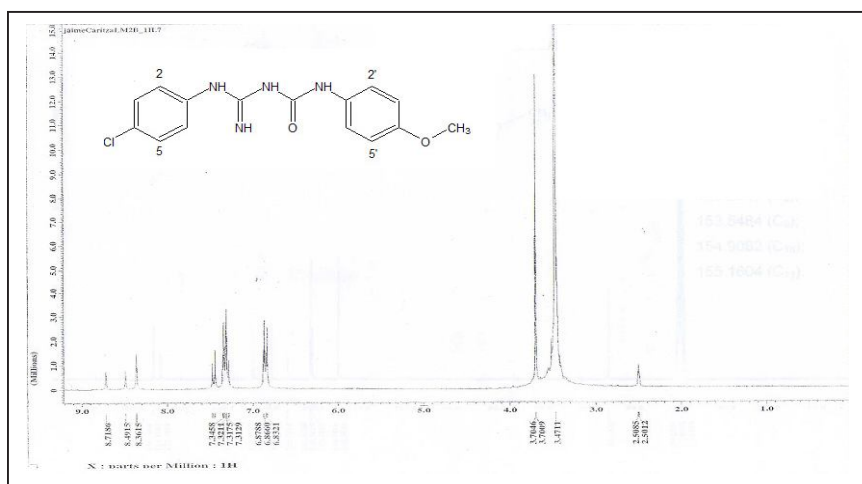


Figura 5. Espectro ¹HRMN del derivado 5a.

El espectro ¹³CRMN de este derivado mostró las señales características de los distintos carbonos. A 55.71 ppm se presenta la señal característica del carbono enlazado al grupo metoxi; y hacia campo más bajo aparecen las señales de los carbonos aromáticos en 114.50 (C_{2,6}), 129.13 (C_{2',6'}), 132.98 (C₄), 133.39 (C_{3,5}), 139.41 (C_{1'}), 153.21 (C₁) y 154.91 (C_{4'}) ppm. La señal en 153.55 ppm se asignó al carbono del grupo imino y la señal del Curenilo apareció hacia campo más bajo en 155.16 ppm.

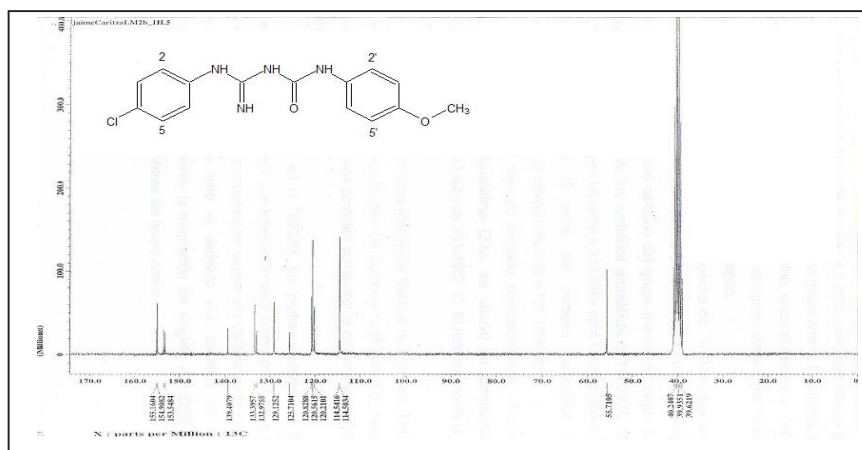


Figura 6. Espectro ¹³CRMN del derivado 5a.

El derivado N-*p*-clorofenil-N'-*p*-clorofenilcarbamoilguanidina (5b), se obtuvo bajo la forma de un sólido blanco con punto de fusión de 293-296 °C y rendimiento de 60%. El espectro IR, (ver figura 7), mostró las señales de alargamiento características del grupo imino a 1645 cm⁻¹, la del grupo urenilo a 1652 cm⁻¹ y la N-H a 3303 cm⁻¹.

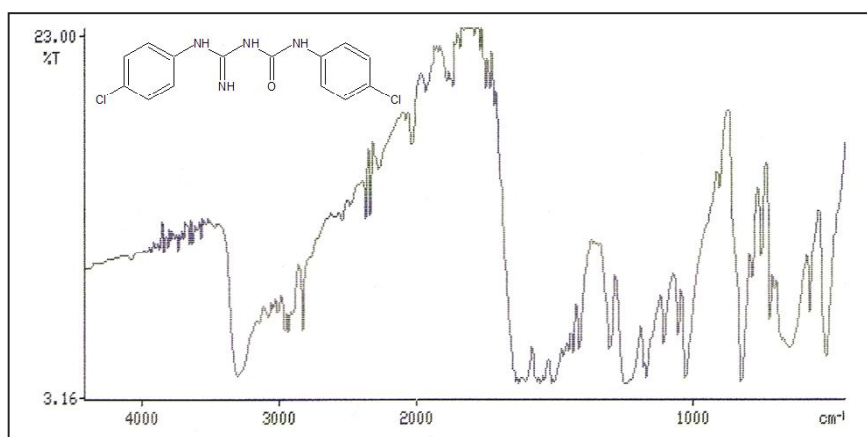


Figura 7. Espectro IR del compuesto N-*p*-clorofenil-N'-*p*-clorofenilcarbamoilguanidina (5b).

El espectro ¹HRMN del derivado 5b (ver figura 8), muestra las señales de los protones aromáticos centrados como dobletes a 7.32 ppm (H_{3,5}; H_{3',5'}; J= 8.66 Hz) y 7.47 ppm (H_{2,6}; H_{2',6'}; J= 8.91 Hz). La señal de singlete observada en 8.83 ppm fue asignada al protón del grupo amino en el urenilo. El espectro ¹³CRMN (ver figura 9) mostró las señales correspondientes a los carbonos aromáticos de este derivado en 120.45 (C_{2,6}), 126.12 (C₄), 129.18 (C_{3,5}), 139.03 (C₁) y 152.91 ppm (C_{urenilo}).

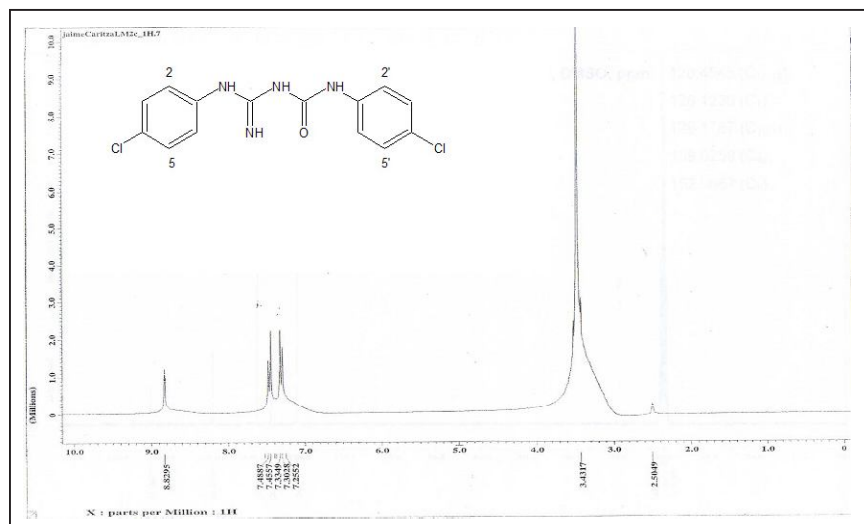


Figura 8. Espectro ¹HRMN del derivado 5b

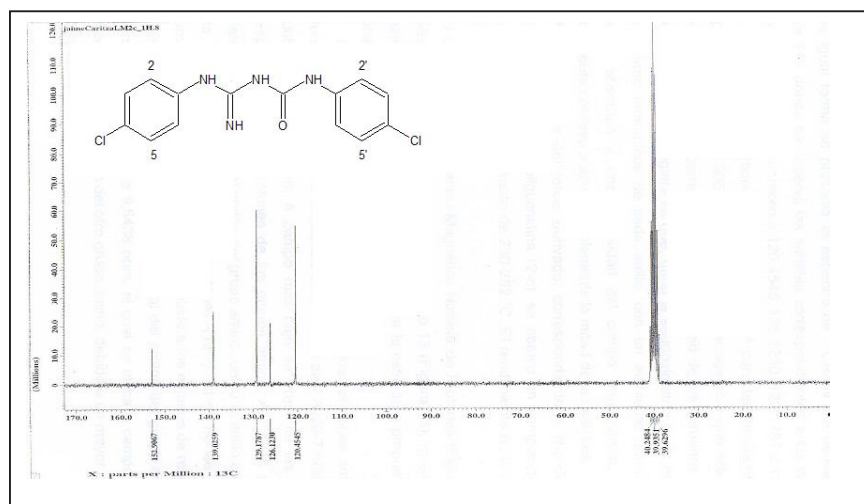


Figura 9. Espectro ¹³CRMN del derivado 5b.

Finalmente, en el espectro IR del derivado N-*p*-clorofenil-N'-2,4-diclorofenilcarbamoilguanidina (5c) (ver figura 10), aparecen las señales de alargamiento del grupo imino a 1645 cm⁻¹, la N-H a 3291 cm⁻¹ y la del

Revista de Investigación N° 90 Vol. 41 Enero-Abril, 2017

grupo urenilo a 1652 cm⁻¹. Este derivado se obtuvo como un sólido blanco con punto de fusión de 250-252°C y un rendimiento de 56%.

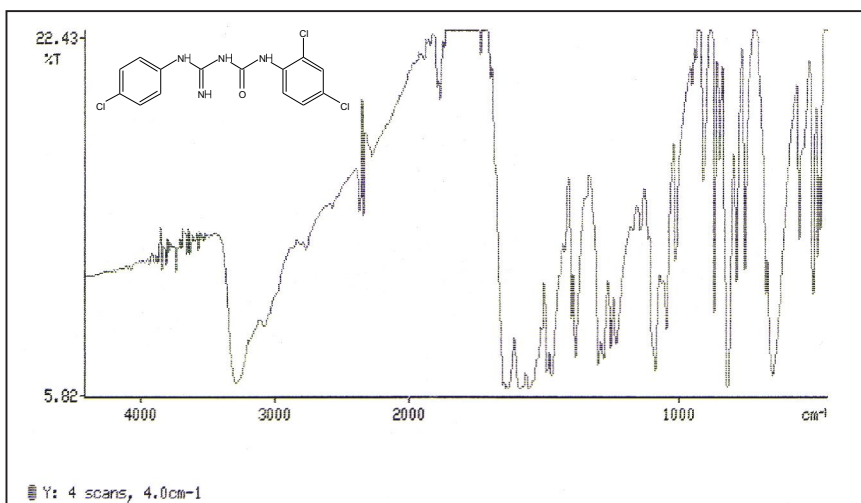


Figura 10. Espectro IR del compuesto *N*-*p*-clorofenil-*N'*-2,4-diclorofenilcarbamoilguanidina (5c).

En el espectro de ¹HRMN del derivado 5c (ver figura 11) se observa que los protones aromáticos (H_{3,5}; H_{2,6}; H_{3,5}) aparecen como un multiplete en un rango entre 7.32-7.61 ppm y el doblete centrado en 8.14 ppm se asignó al protón (H₆, J= 8.91Hz). A campo bajo del espectro se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos amino. En 8.40 ppm un singlete que integra para el protón del grupo amino unido al anillo aromático de la guanidina. La señal de singlete que aparece en 9.13 ppm se asignó a los protones amino-imino, mientras que la señal de singlete en 9.54 ppm se asignó al protón del grupo amino en el urenilo que está enlazado al anillo diclorosustituido.

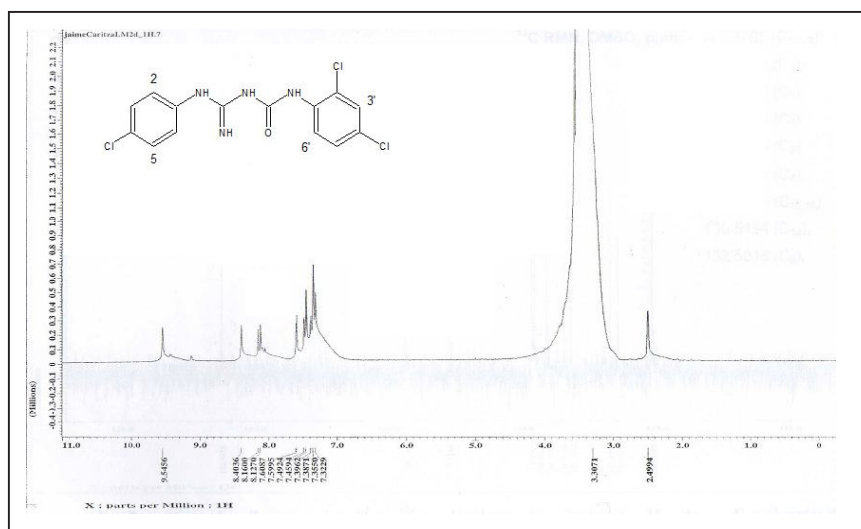


Figura 11. Espectro $^1\text{HRMN}$ del derivado 5c

En el espectro $^{13}\text{CRMN}$ del derivado se observaron las señales de los carbonos más característicos: 120.37 ($\text{C}_{2,6}$); 122.91 (C_6); 123.49 (C_4); 126.41 (C_2); 126.95 (C_5); 129.10 (C_1); 129.30 ($\text{C}_{3,5}$); 135.52 (C_1) y 152.50 ppm ($\text{C}_{\text{urenilo}}$).

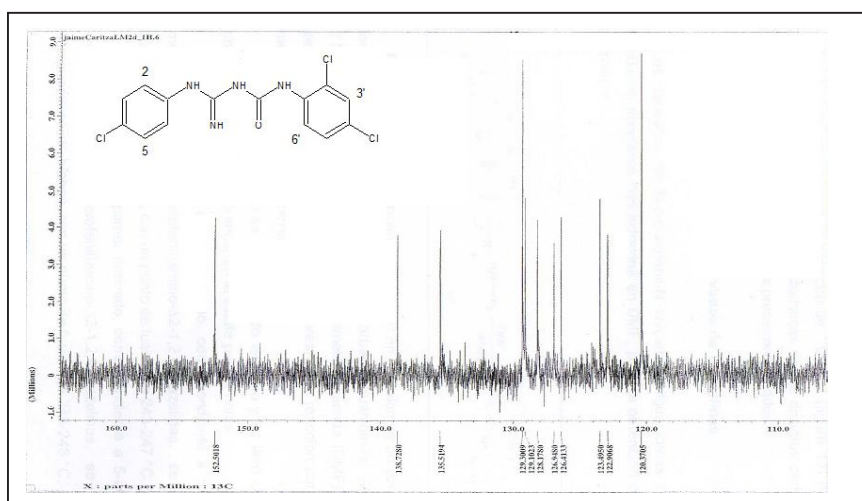


Figura 12. Espectro $^{13}\text{CRMN}$ del derivado 5c.

CONCLUSIONES

A partir de la estrategia propuesta en la investigación se sintetizó con buen rendimiento y pureza la N-*p*-clorofenilguanidina (3), a partir de la *p*-cloroanilina y urea en medio básico, como un intermediario clave para la obtención de derivados de cloroguanidinas.

Se sintetizaron derivados de N-*p*-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas (5a-c), a partir de la N-*p*-clorofenilguanidina (3) e isocianatos sustituidos, con rendimientos generales entre 48 y 60%, a partir del empleo de una estrategia de síntesis lineal de dos pasos, para la obtención de arilcarbamoilguanidinas sustituidas como un aporte en la búsqueda de nuevas moléculas con potencial actividad antimalárica.

Con base en los resultados obtenidos se recomienda continuar con la síntesis de otros compuestos relacionados a las biguanidinas, tales como las triazolininas y triazinas, a partir de las N-*p*-clorofenil-N'-arilcarbamoilguanidinas (5a-c), a fin de someterlas a posterior evaluación biológica.

REFERENCIAS

- Domínguez, J.; León, C.; Rodríguez, J.; Gamboa, N.; Gut, J. y Rosenthal, Ph. (2005). Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives. *Journal Medicinal Chemistry*, 48(10), 3654-3658
- Goodman y Gilman, A. (1996). Las bases farmacológicas de la terapéutica. (9^{na} ed.). vol. II. México: McGraw-Hill. p. 1033
- Hopkins, T.; Dener, J., y Boldi, A. (2002). Solid phase synthesis of trisubstituted guanidines. *Journal combinatory Chemistry*, 4, 167-174
- Leventhal, R. y Cheadle, R. (1992). Parasitología médica. (3^{ra} ed.). Madrid: Interamericana
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Boletín Epidemiológico (2015). Semana Epidemiológica No. 26. [Documento en línea]. Disponible: <https://goo.gl/zSXSKS> [Consulta: 2016, diciembre, 02]

- Organización Panamericana de la Salud. (2011). Directrices para el tratamiento de la malaria". [Documento en línea]. Disponible: <https://goo.gl/gdX3QU> [Consulta: 2016, abril 18]
- Rodríguez, A.; Ballester, A.; Salellas, J., y Expósito, D. (2010). Tratamiento antimalárico: una revisión actualizada. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 1(14). [Documento en línea]. Disponible: <https://goo.gl/LUobxU> [Consulta: 2016, abril 18]
- Williams, D. y Lemke, T. (1974). Foyes's principles of medicinal chemistry. (5ta. ed.). EEUU: Lippincott Williams y Wilkins