



Síntesis y actividad antiparasitaria de (*E*)-2-(Benzothiazol-2-yl)-3-arylacrilonitrilos

Synthesis and antiparasitic activity of (*E*)-2-(Benzothiazol-2-yl)-3-arylacrylonitriles.

Simón Henao^{1*}, Jesús Gil¹, Juan Pablo Montoya¹, Diego Luis Durango¹

¹ Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín, Facultad de Ciencias, Departamento de Química; Grupo de los Productos Naturales y los Alimentos; * sihenaot@unal.edu.co

Presentación Poster 83

ABSTRACT

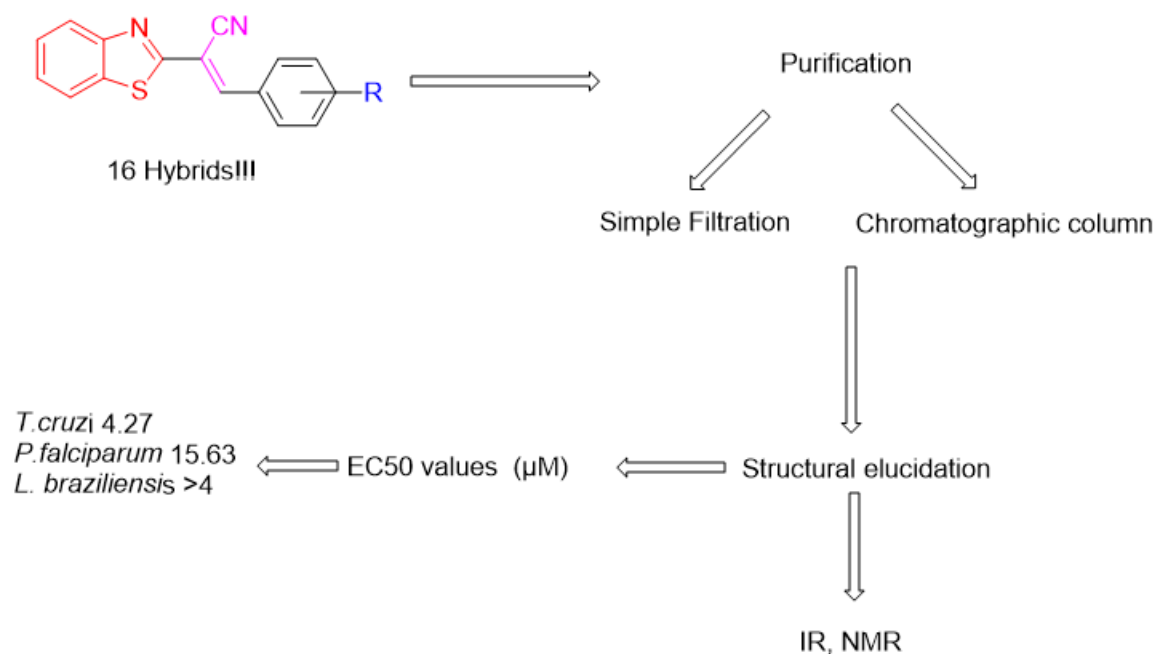
Organic synthesis has allowed a greater coverage of substances to combat diseases, since obtaining active ingredients in large quantities from natural sources and by physical extraction methods is limited. Benzothiazole nucleus has demonstrated different biological activities ^[1,2,3] and is present in drugs such as TMCTB and Dimazole. Strong biological activity has also been reported ^[4,5] exhibited by compounds having the acrylonitrile functional group present, among which are the drugs, Entacapone and Teriflunomide ^[6,7]. The union of these two functionalities through the preparation of hybrids could allow the development of promising molecules for the control of malaria, leishmaniasis and Chagas disease. These hybrids may prove to be more active than the original molecules, since both entities in the hybrid molecule need not necessarily act on the same target, and may have a dual mode of action. In the present work, 16 benzothiazole-acrylonitrile hybrids were synthesized. The compounds were purified by different techniques (filtration, column chromatography) and their structures were confirmed by spectroscopic methods (IR, NMR). Additionally, the antiparasitic activity against *T. cruzi*, *P. falciparum*, and *L. braziliensis* was evaluated.

The synthesis was performed by a Knoevenagel condensation between Benzothiazole 2-acetonitrile and a series of aromatic aldehydes, in the presence of triethylamine and ethanol. In vitro antiparasitic activity assays were performed on intracellular amastigotes for *T. cruzi*, *L. braziliensis*, and, in asynchronous stage for *P. falciparum*. It was found that the compounds exhibit moderate capacity against the parasites of interest; EC₅₀ values ranging from 4.27 μM for *T. cruzi*, 15.63 μM for *P. falciparum*, and >4 μM for *L. braziliensis*. In addition, cytotoxicity assays were performed, where selectivity index (SI) values of up to 15 were found. In general, compounds with electron-donating substituents at the C2'' position presented high antiparasitic activity (EC₅₀ > 4 μM). Upon substitution of the C4'' position by an electron-attracting group, the activity against *T. cruzi* and *L. braziliensis*



declines; therefore, a high relationship is found between the electron-inducing effect of the substituents, their position on the benzene ring, and the antiparasitic activity.

It is concluded that (*E*)-2-(Benzothiazol-2-yl)-3-arylacrylonitriles are promising candidates for the development of antiparasitic agents against malaria, leishmaniasis and Chagas disease.



Key words:

Knoevenagel synthesis, Antiparasitic activity, Benzothiazole, arylacrylonitrile.

RESUMEN

La síntesis orgánica ha permitido una mayor cobertura en sustancias para combatir enfermedades, esto debido a que la obtención de principios activos en grandes cantidades desde fuentes naturales y por métodos de extracción física resulta limitada. El núcleo Benzotiazol ha demostrado diferentes actividades biológicas ^[1,2,3] y está presente en medicamentos como TMCTB y Dimazole. También ha sido informada la actividad biológica fuerte ^[4,5] que



exhiben los compuestos que tienen presente el grupo funcional acrilonitrilo, entre los cuáles se encuentran los fármacos, Entacapone y Teriflunomida ^[6,7]. La unión de estas dos funcionalidades a través de la preparación de híbridos podría permitir el desarrollo de moléculas prometedoras para el control de la malaria, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Estos híbridos pueden resultar más activos que las moléculas originales, ya que ambas entidades en la molécula híbrida no necesariamente deben actuar sobre el mismo objetivo, y pueden tener un modo dual de acción. En el presente trabajo, se sintetizaron 16 híbridos benzotiazol-acrilonitrilo. Los compuestos se purificaron por diferentes técnicas (filtración, cromatografía de columna) y sus estructuras fueron confirmadas por métodos espectroscópicos (IR, RMN). Adicionalmente, se evaluó la actividad antiparasitaria contra *T. cruzi*, *P. falciparum*, y *L. brasiliensis*. La síntesis se realizó mediante una condensación de Knoevenagel entre Benzotiazol 2- acetonitrilo y una serie de aldehídos aromáticos, en presencia de trietilamina y etanol. Los ensayos de actividad antiparasitaria in vitro, se realizaron en amastigotes intracelulares para *T. cruzi*, *L. brasiliensis*, y, en estadio asincrónico para *P. falciparum*.

Se encontró que los compuestos exhiben capacidad moderada frente a los parásitos de interés; encontrándose valores de EC 50 desde 4.27 μ M para *T. cruzi*, 15.63 μ M para *P. falciparum*, y >4 μ M para *L. brasiliensis*. Además, se realizaron ensayos de citotoxicidad, donde se encontraron valores de índice de selectividad (IS) de hasta 15. En general, los compuestos con sustituyentes electrón-donadores en la posición C2' presentaron alta actividad antiparasitaria (EC 50 > 4 μ M). Al sustituir la posición C4' por un grupo atrayente de electrones, la actividad contra *T. cruzi* y *L. brasiliensis* decae; por tanto, se encuentra una alta relación entre el efecto inductor de electrones de los sustituyentes, su posición en el anillo bencénico, y la actividad antiparasitaria.

Se concluye que los híbridos (*E*)-2-(Benzotiazol-2-il)-3-arylacrilonitrilos son candidatos promisorios para el desarrollo de agentes antiparasitarios contra malaria, leishmaniasis y enfermedad de Chagas.

Palabras clave:

Síntesis de Knoevenagel, Actividad antiparasitaria, Benzotiazol, arilacrilonitrilo.

Agradecimientos/Acknowledgements

Este trabajo fue financiado por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia-Sede Medellín (Código 56433).

This work was funded by the Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia-Sede Medellín (Code 56433).

Referencias/References



REVISTA PRODUCTOS NATURALES

ISSN 1916-2413



Vol. 6 Núm. 1 (2025): I Congreso Colombiano de Productos Naturales

Disponible en línea en

<https://www.nozomiscience.org/index.php/rpn/issue/view/587>

doi: <https://doi.org/10.3407/rpn.v6i1pp83>



-
- [1] Cuevas-Hernández, R. I., Correa-Basurto, J., & Flores-Sandoval, C. A. (2016). Fluorine-containing benzothiazole as a novel trypanocidal agent: Design, in silico study, synthesis and activity evaluation. *Medicinal Chemistry Research*, 25, 211–224.
- [2] Mendieta-Wejebe, J. E., Rosales-Hernández, M. C., Padilla-Martínez, I. I., García-Báez, E. V., & Cruz, A. (2023). Design, Synthesis and Biological Activities of (Thio)Urea Benzothiazole Derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9488.
- [3] Tang, X., Wang, Z., Zhong, X., Wang, X., Chen, L., He, M., & Xue, W. (2018). Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives bearing a 1,3,4-thiadiazole moiety. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 194(3), 241–248.
- [4] Das, P., Devi, N., & Gaur, N. (2023). Acrylonitrile adducts: Design, synthesis and biological evaluation as antimicrobial, haemolytic and thrombolytic agents. *Scientific Reports*, 13, 6209.
- [5] Farag, R. K., Atta, A. M., Labena, A., AlHawari, S. H., Safwat, G., & Diab, A. (2020). Antibacterial and Anti-Fungal Biological Activities for Acrylonitrile, Acrylamide and 2-Acrylamido-2-Methylpropane Sulphonic Acid Crosslinked Terpolymers. *Materials*, 13(21), 4891.
- [6] Schrag, A. (2005). Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 4(6), 366–370.
- [7] Cada DJ, Demaris K, Levien TL, Baker DE. Teriflunomide. *Hospital Pharmacy*. 2013;48(3):231-240.