

36 2ci

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PREPARACION Y ESPECTROSCOPIA DE NUEVOS DERIVADOS TIAZOLICOS BI-, TRI- Y TETRA - ANULARES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A

BEATRIZ LOPEZ BUTTNER

MEXICO, D. F.

1990.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO:

- I.- INTRODUCCION**
- II.- DISCUSION TEORICA**
- III.- REACTIVOS**
- IV.- FORMULAS Y ESQUEMAS**
- V.- PARTE EXPERIMENTAL**
- VI.- ESPECTROGRAMAS**
- VII.- CONCLUSIONES**
- VIII.- BIBLIOGRAFIA**

INTRODUCCION

La importancia de los compuestos heterocíclicos es muy grande. Baste decir que alrededor de la mitad de los compuestos orgánicos conocidos son heterocíclicos o, al menos, tienen un componente heterocíclico. Muchos fármacos actuales son compuestos totalmente sintéticos y un gran número de ellos son heterocíclicos.

Desde el punto de vista teórico tienen el interés de que las materias primas utilizadas para su síntesis son compuestos bi- o tri-funcionales, siendo indispensable conocer la nomenclatura y la reactividad de los mismos, así como de los productos resultantes.

En el presente estudio se llevó a cabo la preparación de 6 derivados tiazólicos nuevos con sustituyentes alquilo, amino y arilo. Desde el punto de vista del número de anillos, sean éstos heterocíclicos o no, tres de los nuevos compuestos son bianulares (aril-tiazoles), otro es trianular (diaril-tiazol), y los dos últimos son tetra-anulares (un diaril-tiazolo-tiazol y un diaril-bitiazol).

El sustituyente arílico en los diferentes ejemplos fué el 2,4,5-trimetoxifenilo. Se escogió este grupo como sustituyente debido a que se han sintetizado compuestos con el fenilo sin sustituir o con un solo sustituyente, siendo raro encontrar compuestos con fenilos bisustituídos. Dentro de los compuestos trimetoxilados, la más conocida es la serie del 3,4,5-trimetoxifenilo ya que estos compuestos derivan del ácido gálico (ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico) el cual se obtiene por hidrólisis de los taninos.

Por el contrario, se requiere una serie de pasos sintéticos para obtener los compuestos requeridos que contengan el radical 2,4,5-trimetoxifenilo. Partiendo de p-benzoquinona, se hace reaccionar ésta con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico, obteniéndose el triacetato de la hidroxihidroquinona conocido también como triacetato de 1,2,4-feneno. Esta reducción acetilante de la p-benzoquinona se conoce como reacción de Thiele. La siguiente etapa es la hidrólisis y metilación del hidroxiquinol resultante, obteniendo 1,2,4-trimetoxibenceno. A partir de este compuesto se introduce el grupo funcional deseado o la cadena requerida. El aldehído asarónico se obtiene mediante formilación del 1,2,4-trimetoxibenceno con el complejo formado entre la N,N-dimetil-formamida y el cloruro de fosforilo (reacción de Vilsmeier). El otro compuesto utilizado fué la α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, la cual se obtuvo por reacción de Hoesch entre 1,2,4-trimetoxibenceno y cloro-acetonitrilo, empleando como catalizadores cloruro de zinc y ácido clorhídrico anhidro.

Los átomos de azufre, carbono y nitrógeno que forman las posiciones 1, 2 y 3 del anillo tiazólico provinieron de tiourea, de tioacetamida o de ditiourea, según el caso.

Además de la síntesis de los compuestos, se determinaron los espectros de infrarrojo, resonancia magnética protónica y de masas de los nuevos derivados tiazólicos, haciendo una discusión detallada de los espectros.

D I S C U S I O N T E O R I C A

En el presente estudio se llevó a cabo la síntesis de varios derivados tiazólicos conteniendo dos, tres o cuatro anillos aromáticos.

El 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, I, se obtuvo al hacer reaccionar la α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, II, con tiourea.

La clorocetona antes mencionada se obtuvo por primera vez en este laboratorio, mediante reacción de Hoesch entre 1,2,4-trimetoxibenceno y cloro-acetonitrilo¹. La tiourea requerida puede ser comercial (v. gr. Thioharnstoff, de Fluka), o prepararse a partir de tiocianato de amonio, mediante una reacción análoga a la síntesis de la urea².

Se ha descrito la preparación de compuestos sencillos análogos al compuesto I, por ejemplo el 2-amino-4-metil-tiazol³, efectuándose la reacción en medio acuoso. Esto resulta totalmente inadecuado en nuestro caso ya que la α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona no sólo es insoluble en agua sino que es muy poco soluble aún en alcohol hirviendo (1 g en 75 ml). Por lo anterior, se utilizó dioxano como disolvente y carbonato de calcio con el fin de neutralizar, al menos en parte, el ácido clorhídrico desprendido en la reacción. El desprendimiento de CO_2 se visualizó adaptando un tubo de desprendimiento de gases en la parte superior del refrigerante en posición de reflujo e introduciendo la punta del tubo de desprendimiento en un matraz con benceno para observar el burbujeo. De la reacción se aisló un sólido el cual, después de digerirlo en CH_2Cl_2 , fundió alrededor de 200° , con descomposición. Su espectro IR no

muestra las bandas típicas de amina primaria, tratándose muy probablemente del clorhidrato de la base orgánica. El compuesto se disolvió en etanol, se le agregó una solución de potasa alcohólica y se concentró. Se aisló un sólido que funde a 174.5-176.5° y cuyas características espectroscópicas indican que se trata del compuesto I. En efecto, su espectro IR muestra señales agudas en 3435 y 3340 cm^{-1} (Ar-NH_2 , ν_{as} y ν_{s}). Compárese^{4,5}. Su espectro de RMP muestra señales intensas en 3.85 y 3.90 ppm (1 y 2 metoxilos, respectivamente). En 5.15 ppm hay una señal simple, ligeramente ensanchada en la base, la cual desaparece al agregar D_2O (NH_2). Por último, hay 3 señales sencillas en 6.55, 7.06 y 7.64 ppm que corresponden, respectivamente, a H-3 y H-6 del anillo bencénico y a H-5 del tiazol. Finalmente, se determinó el espectro de masas del 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol. Se encontró un ión molecular de 266, el cual es al mismo tiempo el pico base (100 % de intensidad relativa). El peso molecular calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ es de 266. Se identificaron, además, las siguientes señales: m/z 251, 20 % ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); m/z 224, 30 % ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{N-C}\equiv\text{N}$, cianamida); m/z 223, 14 % ($251 - \text{CO}$)⁺. La pérdida tanto del radical metilo como del monóxido de carbono proviene de la fragmentación de un metoxilo⁶, mientras que la pérdida de 42 unidades (cianamida) resulta de la ruptura del 2-amino-tiazol. Compárese⁷. Los mecanismos de fragmentación se encuentran en forma detallada en el Esquema I.

El siguiente compuesto que se preparó fue el 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-5-metil-tiazol, III. Con este fin se hizo reaccionar la α -bromo-2,4,5-trimetoxi-propiofenona con

tiourea, en condiciones similares al experimento anterior. La bromo-propiofenona requerida, IV, se obtuvo por bromación de la 2,4,5-trimetoxi-propiofenona disuelta en ácido acético⁸. A su vez, la 2,4,5-trimetoxi-propiofenona, V, se preparó a partir de 1,2,4-trimetoxi-benceno⁹, introduciendo el radical propionilo mediante reacción con ácido propiónico y ácido polifosfórico como catalizador⁸.

El 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-5-metil-tiazol, III, obtenido en la forma antes mencionada presenta en su espectro infrarrojo una banda intensa en 3400 y otra, de pequeña intensidad, en 3295 cm^{-1} (amina primaria libre). Aparece también una banda de mediana intensidad, más ancha que las anteriores, en 3115 cm^{-1} (amina primaria asociada). Es de hacer notar que en este experimento se evitó aislar el clorhidrato formado inicialmente en la reacción, aislando directamente la base nitrogenada. En su espectro de RMP el metilo tiazólico origina una señal simple en 2.13 ppm. A diferencia del caso anterior, cada metoxilo origina una señal independiente (en 3.76, 3.84 y 3.92 ppm). La señal propia del grupo amino se localiza en 5.11 ppm y desaparece al agregar D_2O . Las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos (anillo del trimetoxifenilo) están ahora menos separadas, encontrándose en 6.56 (H-3) y 6.91 ppm (H-6). El peso molecular del compuesto se comprobó por espectrometría de masas, siendo el ión molecular (y a la vez el pico base) de 280. El peso molecular calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ es de 280.

Otro derivado tiazólico que se sintetizó fue el 2-metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, VI. Este compuesto se ob-

tuvo al hacer reaccionar la α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetona con tio-acetamida. Aún cuando se ha descrito^{10,11} generar la tio-acetamida "in situ" en la preparación del 2,4-dimetil-tiazol, en nuestro caso fué más ventajoso usar tio-acetamida preformada (Merck). Es de hacer notar que hubo que duplicar el tiempo de reacción (1:20 h en vez de los 40 min. empleados en los experimentos con tio-urea). En el espectro infrarrojo del aril-tiazol VI se observa una banda débil en 3160 cm^{-1} , la cual se identificó como la vibración C-H en el anillo tiazólico. Compárese¹². En su espectro de RMP la señal de metilo aparece en 2.72 ppm. Nótese el corrimiento paramagnético de 0.59 ppm ocasionado por el grupo imino, ya que la señal del metilo en C-5 en el compuesto III se localiza en 2.13 ppm. Los metoxilos originan señales intensas en 3.87, 3.90 y 3.92 ppm, y los picos correspondientes a los hidrógenos aromáticos se localizan en 6.57 (H-3, anillo bencénico), 7.62 (H-6, anillo bencénico) y 7.80 ppm (H-5, anillo tiazólico). Obsérvese el desplazamiento apreciable hacia campo más bajo de la señal correspondiente a H-6, en comparación al valor de 7.06 ppm observado en el espectro del 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, debido al cambio del grupo amino por un metilo. El efecto electrodonador del grupo amino en el 2-amino-tiazol I se manifiesta en el desplazamiento químico de H-5 (7.64 ppm), ya que en el 2-metil-tiazol VI la señal de H-5 se localiza en 7.80 ppm. El espectro de masas de este compuesto indica que es muy estable al impacto electrónico ya que el ión molecular (M^+ 265) es también el pico base. El peso molecular calculado para $C_{13}H_{15}O_3NS$ es de 265.

Además de los derivados tiazólicos bianulares mencionados anteriormente, se preparó un compuesto tiazólico trianular al hacer reaccionar cloruro de desilo, VII, con tio-urea. El cloruro de desilo se obtuvo por reacción de benzofina con cloruro de tionilo, en presencia de piridina¹³. El 2-amino-4,5-difenil-tiazol, VIII, muestra en su espectro infrarrojo una banda aguda e intensa en 3435 cm^{-1} y otra, de mucho menor intensidad, en 3275 cm^{-1} (ambas de NH). Su espectro de RMP se determinó en una mezcla de CDCl_3 y $\text{D}_2\text{SO}-d_6$. Se observan señales sencillas en 3.0 y 6.2 ppm, desapareciendo ambas al agregar D_2O . La primera es debida al agua contenida en el sulfóxido de dimetilo; la segunda integra para 2H (NH_2). Los hidrógenos aromáticos dan señales acumuladas en la zona de 6.9 a 7.6 ppm, sobresaliendo una señal muy intensa en 7.11 ppm. Por espectrometría de masas se encontró un ión molecular de 252 (intensidad 100 %), coincidente con el esperado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$.

Finalmente, se prepararon dos derivados tiazólicos tetra-anulares. El 2,5-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolo[5,4-d]-tiazol, IX, se obtuvo al hacer reaccionar 2 equivalentes de 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído (aldehído asarónico) con 1 equivalente de ditioxamida (ácido rubeánico o rubeanhídrico), utilizando dimetil-acetamida como disolvente. La preparación del aldehído asarónico o asaraldehído¹⁴ se lleva a cabo por formación del 1,2,4-trimetoxibenceno con el complejo formado entre la N,N-dimetilformamida y el cloruro de fosforilo, es decir, mediante una reacción de Vilsmeier. Se tuvieron en cuenta las pequeñas modificaciones que posteriormente¹⁵ se hicieron a la técnica anterior. La ditioxamida se obtiene al pasar

una corriente de cianógeno (también conocido como dicianógeno¹⁶) sobre una solución etanólica de sulfhidrato de sodio^{17,18}. Dado que las reacciones conducentes a la formación del dicianógeno son interesantes, así como la formación e isomería que presenta la ditioxamida, esto se comenta en forma amplia en el siguiente inciso de la tesis. Asimismo, se comenta la preparación de la N,N-dimetilacetamida.

La estructura del compuesto resultante de la reacción de un aldehído aromático con ditioxamida ha sido discutida en forma detallada¹⁹. Sin embargo, en el mismo estudio, se indican condiciones de reacción poco favorables ya que las temperaturas son muy altas (160-200°), la reacción se efectúa sin disolvente y en presencia de exceso de aldehído. Se ha descrito una variante posterior²⁰ en la que se utiliza dimetil-acetamida como disolvente, indicándose que mejora tanto el rendimiento de reacción como la pureza del producto obtenido. Este fué el método elegido en nuestros experimentos.

El espectro infrarrojo del trimetoxifenil-tiazolo-tiazol IX no presenta bandas de oxhidrilo, amina o carbonilo. En 2835 cm^{-1} hay una banda delgada, bien definida (OCH_3 , vibración de tensión simétrica del CH_3 , Ref.²¹). En la zona de 1000 a 1300 cm^{-1} , en la que se localizan las vibraciones de tensión C-O, Ref.²² aparecen 3 bandas de fuerte intensidad, en 1025, 1220 y 1277 cm^{-1} , debidas a los metoxilos. Hay, además, bandas intensas (bandas diferenciales) en 1425, 1395 y 780 cm^{-1} . Dada la insolubilidad del compuesto (es soluble en sulfóxido de dimetilo hirviendo) no se pudo determinar su espectro de resonancia magnética protónica. Sin embargo, es de hacer notar

que el núcleo del tiazolo-tiazol no contiene, en este caso, ningún hidrógeno, debiendo aparecer sólo dos señales sencillas correspondientes a los 4 hidrógenos de los anillos del trimetoxifenilo, ya que la molécula es simétrica. La estructura se confirmó por espectrometría de masas, encontrando un peso molecular de 474, igual al calculado para $C_{22}H_{22}O_6N_2S$. En el espectro coinciden el ión molecular y el pico base.

Finalmente, se sintetizó el 4,4'-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2'-bitiazol, X. Se ha descrito que la condensación de 1 mol de ácido rubeanhídrico con 2 moles de ω -bromo-acetofeno na puede llevarse a cabo utilizando alcohol absoluto como disolvente y calentando a la temperatura de reflujo²³. En nuestro caso, se hizo reaccionar 2,4,5-trimetoxi- ω -cloro-acetofeno na con ditioxamida en las condiciones antes mencionadas, recuperando los compuestos sin reaccionar. Por lo anterior, se substituyó el alcohol absoluto por N,N-dimetil-acetamida (p. e. 163-165°), obteniendo de esta manera el bitiazol esperado, X. Este presenta en su espectro infrarrojo una banda aguda, muy definida en 3130 cm^{-1} (vibración de tensión C-H en el anillo tiazólico). Aún cuando el compuesto se logró disolver en dimetil-formamida para cristalizarlo, su muy escasa solubilidad a temperatura ambiente impidió determinar su espectro de resonancia magnética nuclear. Sin embargo, su estructura se confirmó plenamente por E.M. al encontrar un peso molecular de 500 (intensidad relativa 100 %), idéntico al esperado para $C_{24}H_{24}O_6N_2S_2$.

Para terminar la discusión teórica, se desea señalar que el hallazgo espectroscópico más interesante fué la influen

cia a distancia que ejerce el grupo amino sobre el hidrógeno de la posición 6 (el cual se localiza en 7.06 ppm) en el ariltiazol I, en comparación con el valor encontrado (7.62 ppm) en el metil-tiazol análogo VI. En un primer intento, se puede pensar que el anillo del amino-tiazol ejerce, de alguna manera, un efecto inductivo positivo sobre la posición 1 del anillo bencénico. Sin embargo, la dificultad de explicar el porqué de dicho efecto inductivo hizo pensar en otra alternativa. Es de hacer notar que las fórmulas estructurales utilizadas representan uno de los dos posibles rotámeros coplanares, y se escogieron únicamente por simetría. Sin embargo, si se toma en cuenta la repulsión electrónica entre el nitrógeno endocíclico y el metoxilo de la posición 2, queda favorecido el rotámero resultante de un giro de 180° (Ver esquema II). No obstante, estas nuevas estructuras (Ia, IIIa y VIa) no explican, por sí solas, el porqué de los dispares desplazamientos químicos observados para H-6 en los compuestos I y VI. Por el contrario, las estructuras resonantes dipolares (Ib y IIIb) que pueden presentar los amino-tiazoles I y III, pero no el metil-tiazol VI, explicarían el efecto del grupo amino sobre H-6, debido a la carga negativa generada en el nitrógeno endocíclico, la cual interaccionaría ya sea en forma eléctrica o magnética sobre H-6. Esta explicación se refuerza al comparar los desplazamientos químicos encontrados en el espectro de resonancia²⁴ del 2-cloro-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, XI, con los del 2-metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, ya que los valores encontrados son muy similares como puede verse en los datos anotados en las estructuras. Estos valores casi coincidentes se explican si se tiene en cuenta la escasa influencia que ejerce un átomo

de cloro sobre los desplazamientos químicos. Es sabido que el cloro, en condiciones de reacción, ejerce un efecto mesomérico positivo. Sin embargo, en las condiciones en que se determina un espectro de resonancia se puede decir que la contribución del átomo de cloro para tener una estructura resonante dipolar es prácticamente nula.

Se descartó la posibilidad de diferente coplanaridad de los anillos en los compuestos estudiados como explicación a las divergencias espectroscópicas antes mencionadas ya que los valores encontrados para H-6 en los compuestos I y III son bastante similares (7.06 y 6.91 ppm, respectivamente), siendo que, de haber torsión, ocurriría ésta en el compuesto III debido a impedimento estérico entre el metilo tiazólico y el metoxilo en la posición 2 del anillo bencénico, y no tendría porqué haber torsión (o diferente torsión) en el caso de los tiazoles I y VI.

REACTIVOS :

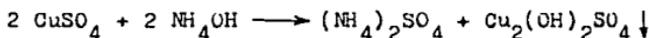
DITIOXAMIDA

Y

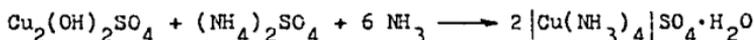
DIMETILACETAMIDA

La ditióxamida, o disulfhidrato de cianógeno, se forma²⁵ cuando una solución saturada de sulfato cúprico se trata con amoníaco hasta que el precipitado formado en primer término justamente se redisuelve y seguidamente se agrega cianuro de potasio en cantidad justa y suficiente para hacer desaparecer el color azul, y se pasa entonces una corriente rápida de ácido sulfhídrico. La solución se torna primero amarilla y luego roja y, si se mantiene bien enfriada, gradualmente se separan pequeños cristales rojos de fórmula $H_2N-CS-CS-NH_2$.

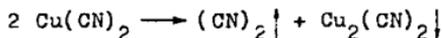
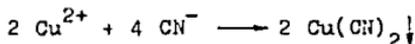
Se consideró de interés seguir paso a paso las reacciones que se efectúan en la síntesis antes mencionada. Añadiendo amoníaco con precaución a la solución de una sal cúprica, se obtiene un precipitado verde pulverulento, de sal básica²⁶:



Esta última se redisuelve²⁶ en exceso de reactivo, formando una solución de color azul oscuro:

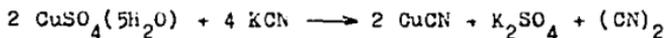


Cuando a una sal cúprica se le adiciona cianuro potásico²⁷, se produce primero cianuro cúprico, amarillo, el cual pierde inmediatamente dicianógeno, formándose cianuro cuproso blanco:

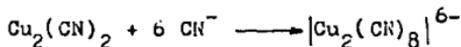


Estas 2 ecuaciones, sumadas, nos dan la relación este-

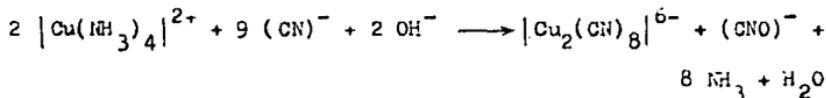
quiométrica para la preparación de dicianógeno (utilizado en otra preparación de ditióxamida, como se indica más adelante):



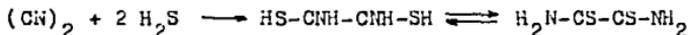
Agregando más cianuro de potasio²⁷, el cianuro cuproso se combina con el ión cianuro y forma el ión complejo del cuprocianuro potásico soluble:



Añadiendo suficiente cianuro de potasio a una solución cúprica amoniacal de color azul, se decolora el complejo formándose cuprocianuro de potasio, reduciéndose la sal cúprica al estado cuproso. Esta reducción se realiza a expensas de los iones cianuro que se oxidan a cianato:



Cuando se llevó a cabo experimentalmente el método de obtención de ditióxamida antes mencionado, no se obtuvo el compuesto rojo insoluble (la ditióxamida). Esto se debe, muy probablemente, a que el cianógeno formado se desprende antes de combinarse con el ácido sulfhídrico, según la siguiente ecuación:



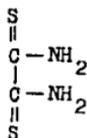
Por lo anterior, se ensayó otra forma^{17,18} de preparar la ditióxamida, la cual consiste en pasar una corriente de cianuro

nogeno a una solucion alcoholica de sulfhidrato potásico, acidulando posteriormente con ácido clorhídrico, con lo cual precipita el ácido rubeánico o ditioxamida. Se busco el método descrito¹⁶ para preparar cianogeno (o dicianogeno) y se hizo burbujear en una solucion alcoholica de sulfhidrato sodico, acidulando despues. De esta manera sí se obtuvo la ditioxamida, pero con bajo rendimiento. Esto se debe a que se desperdicia mucho cianogeno, ya que no todo el cianogeno formado alcanza a reaccionar.

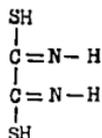
Otro compuesto que puede resultar cuando interaccionan el ácido sulfhídrico y el cianogeno, es el ácido flaveánico, tambien conocido como cianotioformamida²⁸ o como monosulfhidrato de cianogeno. Se obtiene al hacer pasar ácido sulfhídrico y exceso de cianogeno en alcohol^{29,30}. El ácido flaveánico se separa del ácido rubeánico (ditioxamida) empleando cloroforo, en el cual el último es poco soluble y del cual se aisla el ácido flaveánico.

El ácido rubeanhídrico o ditioxamida es de gran interes en análisis inorgánico³¹, reaccionando con diferentes metales dando precipitados de colores característicos: verde oscuro para el cobre, rojo violeta con el platino, azul oscuro con el níquel y pardo rojizo con el cobalto.

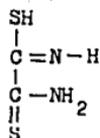
Se han propuesto 3 estructuras tautomeras³² para el ácido rubeanhídrico, las cuales se conocen, en terminología inorgánica, como la de diamina, I, la de imida o ácida, II, y la hemiácida, III.



I



II

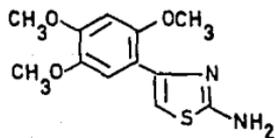


III

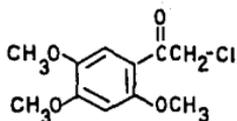
El otro compuesto que se estudió, relacionado con las síntesis anteriores, fué la N,N-dimetil-acetamida. Se ha descrito su preparación al hacer reaccionar dimetilformamida con anhídrido acético y ácido sulfúrico como catalizador³³. Cuando se llevó a cabo esta preparación en el laboratorio no se logró hacer una destilación fraccionada debido a que el punto de ebullición no se mantuvo estable, sino que fué subiendo de una manera más o menos uniforme. El espectro de RMP indicó que se trataba de una mezcla de 3 componentes principales. El hecho de que no se haya completado la reacción se debe, casi sin duda, a la baja presión barométrica en la ciudad de México (580 mmHg) y el consecuente punto de ebullición menor de los reactivos líquidos. Además, desde el punto de vista teórico, la reacción implica la acilación de una amida, lo cual no es fácil, debido a que el par electrónico del nitrógeno se encuentra comprometido en la resonancia propia de las amidas, resultante de la atracción que ejerce el carbonilo vecino. Se buscó en la bibliografía otras alternativas para obtener la dimetilacetamida. Se ha indicado³⁴ que ésta puede prepararse calentando a 200° en una bomba de acero ácido acético que previamente ha sido saturado con dimetilamina gaseosa a una temperatura de 35°. Dado que no se disponía de dimetilamina no se ensayó esta reacción. Otro método³⁵ consiste en la destilación

de una mezcla de clorhidrato de dimetilamina y acetato de potasio al cual se le ha añadido un poco de ácido acético debido a la basicidad del acetato. Esta reacción no se efectuó debido a que se consiguió N,N-dimetilacetamida comercial (Aldrich).

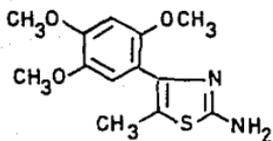
F O R M U L A S Y E S Q U E M A S



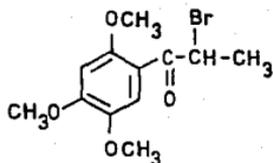
I



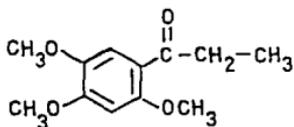
II



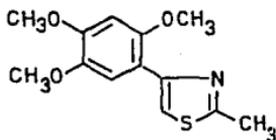
III



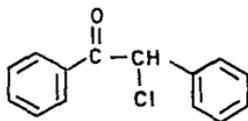
IV



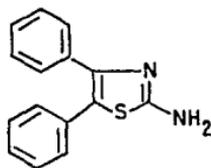
V



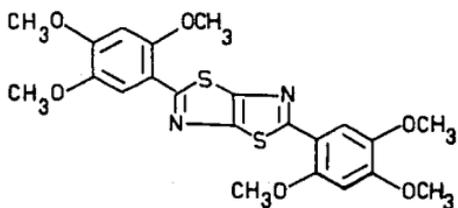
VI



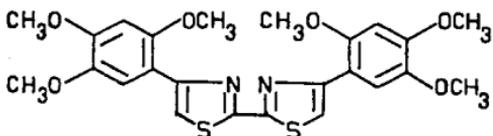
VII



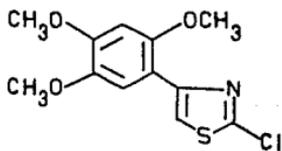
VIII



IX



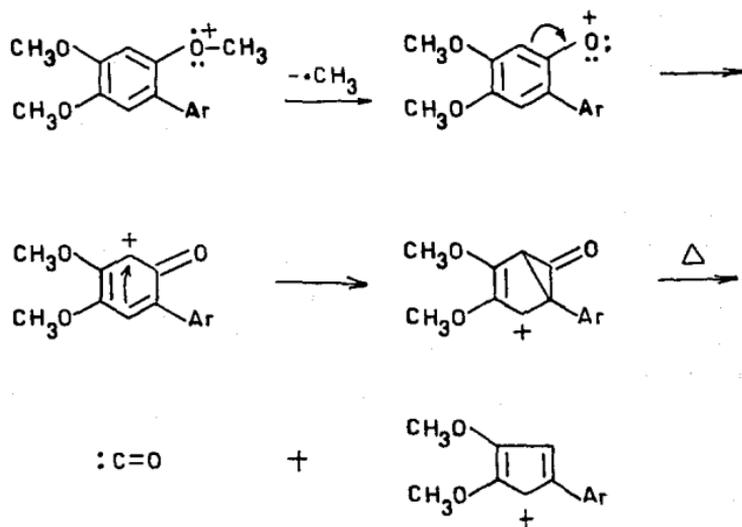
X



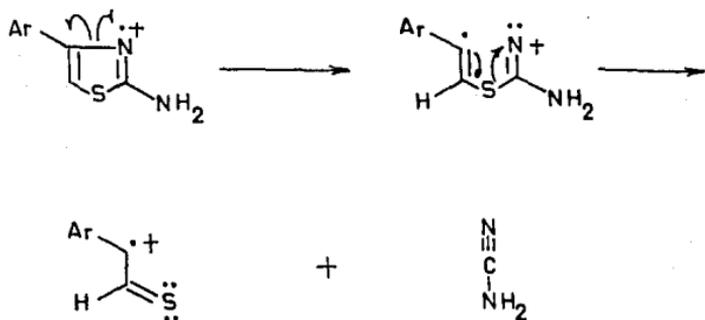
XI

ESQUEMA I

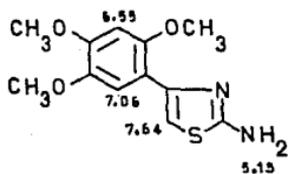
a)



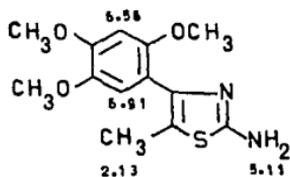
b)



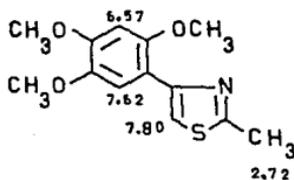
ESQUEMA II



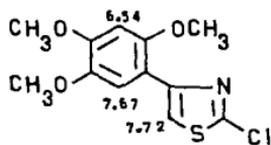
I



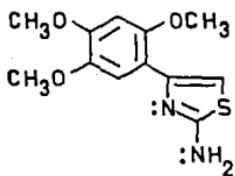
III



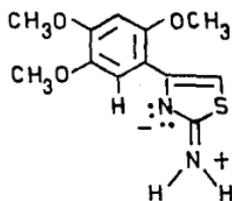
VI



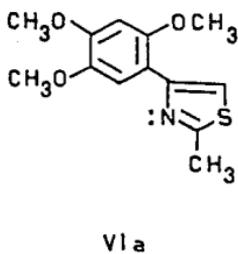
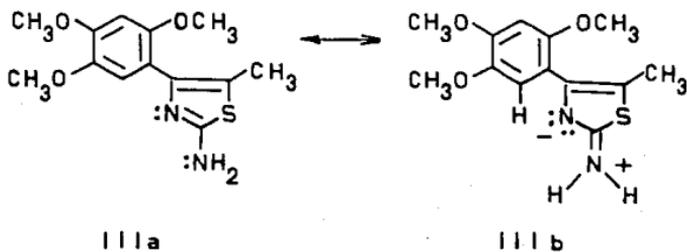
XI



Ia



Ib



P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y en un aparato Büchi 530. Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de Masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

2-Amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, I.- Se disolvió, calentando, 490 mg de α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona¹ en 2.5 ml de dioxano. A la solución se le agregaron 200 mg de carbonato de calcio y 160 mg de tiourea. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente y se calentó a reflujo durante 45 min. En la parte superior del refrigerante se adaptó un tubo en U con la rama libre aguzada, la cual se sumergió en un vaso con benceno para observar el desprendimiento de gases (HCl y CO₂). Cuando cesó éste se dio por terminada la reacción. Se filtró un sólido amarillo, se digirió en cloruro de metileno, hirviendo y filtrando varias veces. Quedó un sólido amarillento (550 mg) con p.f. 199-205°, con descomposición. Su espectro IR no muestra las bandas típicas de amina primaria⁵ (probablemente es el clorhidrato de la base). Esto se comprobó cuando el producto se suspendió en agua caliente, se filtró y el filtrado dio reacción positiva con solución etanólica de nitrato de plata al 2%. Véase³⁶. También dio reacción positiva el filtrado de la disolución parcial del sólido en etanol. Por lo anterior, el clorhidrato se disolvió en 15 ml de etanol caliente, filtrando un residuo insoluble, inorgánico. Al filtrado se le agregó una solución alcohólica de KOH (una lenteja en 3 ml de etanol). Se concentró en Rotavapor, se enfrió en agua helada

da y filtró. Se obtuvieron 260 mg de un sólido color marfil (prismas cuadrangulares) con p.f. 174.5-176.5°. ν_{\max} (KBr) 3435 y 3340 cm^{-1} (Ar-NH₂, ν_{as} y ν_{s}). RMP (CDCl₃) δ , 5.15 ppm (s, des aparece al agregar D₂O, NH₂); 6.55 y 7.06 ppm (sencillas, H-3 y H-6, anillo bencénico); y 7.64 ppm (s, H-5, anillo tiazólico). P.M. calc. para C₁₂H₁₄O₃N₂S, 266. Encontrado: M⁺ 266, 100 %; m/z 251, 20 % (M⁺ - •CH₃); m/z 224, 30 % (M⁺ - H₂N-C≡N, cianamida. Compárese⁷); y m/z 223, 14 % (251 - CO)⁺.

2-Amino-5-metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, III.-

0.5 g de α -bromo-2,4,5-trimetoxi-propiofenona^B, 0.2 g de tio-urea, 0.2 g de CaCO₃ y 2.5 ml de dioxano se colocaron en un matraz redondo de 25 ml (boca 14/20) y se calentó a reflujo, con agitación magnética, durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 5 ml de éter. Se filtró el sólido, se disolvió en etanol, se filtró el residuo, y se le agregó una solución de KOH (2 lentejas) en etanol. Se concentró en Rotavapor y enfrió, cristalizando 370 mg de micro cristales amarillos, no homogéneos, que funden a 171-175° y a 172-173°. Se disolvió en cloroformo, filtrando una pequeña cantidad de residuo insoluble. Se concentró, se sustituyó el cloroformo por etanol y volvió a concentrar. Al enfriar cristalizaron 130 mg con p.f. 171-172°. De las aguas madres se aislaron 30 mg adicionales. ν_{\max} (KBr) 3400 y 3295 cm^{-1} (NH₂, libre), y 3115 cm^{-1} (NH₂, asociado). RMP (CDCl₃) δ , 5.11 ppm (s, desaparece al agregar D₂O, NH₂); 6.56 y 6.91 ppm (sencillas, H-3 y H-6). P.M. calc. para C₁₃H₁₆O₃N₂S, 280. Encontrado: M⁺ 280, 100 %; m/z 238, 13 % (M⁺ - H₂N-C≡N); y m/z 223, 12 % (238 - •CH₃)⁺.

2-Metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, VI.- En un matraz redondo de 25 ml y boca 14/20, provisto de refrigerante para reflujo y agitador magnético, se colocaron 0.5 g de α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona¹, 0.25 g de tioacetamida, 0.2 g de CaCO_3 y 3 ml de dioxano. En la boca superior del refrigerante se colocó un tubo de salida de gases, cuya boca se sumerge en un vasito con benceno para observar el desprendimiento de gases. Al comenzar a reflujar, la mezcla de reacción tomó color amarillo y comenzó a burbujear rápidamente (CO_2). Se calentó a reflujo y con agitación durante 1:20 h. Se separó un sólido blanco, chicloso. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregaron 5 ml de éter y se filtró. El sólido chicloso se descartó y el filtrado se concentró. Se añadió 1 ml de etanol y se le fué agregando agua gota a gota, con agitación, hasta que ya no precipita más sólido. Se filtró, lavó con agua y secó, obteniendo 0.53 g (98 %) de un sólido blanco con p.f. 107-110°. Se cristalizó de metanol, eliminando un sólido insoluble (clorocetona), se concentró y cristalizó al enfriar. Se obtuvieron 0.47 g (87 %) de prismas planos, siendo hexagonales los más perfectos. P.f. 112-115°. ν_{max} (KBr) 3160 cm^{-1} (C-H en el anillo tiazólico). Compárese¹². RMF (CDCl₃) δ , 6.57 y 7.62 ppm (sencillas, H-3 y H-6 del anillo bencénico); y 7.80 ppm (H-5 del anillo tiazólico). P.M. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NS}$, 265. Encontrado: M^+ 265, 100 %; m/z 250, 16 % ($M^+ - \text{CH}_3$); y m/z 224, 15 % ($M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}\equiv\text{N}$).

2-Amino-4,5-difenil-tiazol, VIII.- En un matraz de 25 ml y boca 14/20 se colocó una solución de 460 mg de cloruro de desilo¹³ en 2 ml de dioxano, 180 mg de tiourea y 220 mg de car

bonato de calcio. Se dejó a reflujo durante 40 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró un sólido blanco. Al filtrado se le añadió éter y se indujo la cristalización, obteniendo 200 mg de un sólido que fundió entre 150 y 180°. Se disolvió en etanol y se neutralizó con solución alcohólica de KOH, obteniendo 140 mg de micro-agujas blancas con p.f. 189-190°. Las aguas madres se concentraron, aislando 40 mg de micro-agujas de color crema con igual punto de fusión. ν_{\max} (KBr) 3435 y 3275 cm^{-1} (NH). RMP (CDCl₃/DMSO-d₆) δ , 6.2 ppm, desaparece al agregar D₂O (NH₂) y señales acumuladas entre 6.9 y 7.6 ppm (Hs arom.). P.M. calc. para C₁₅H₁₂N₂S, 252. Encontrado: M⁺ 252, 100 %.

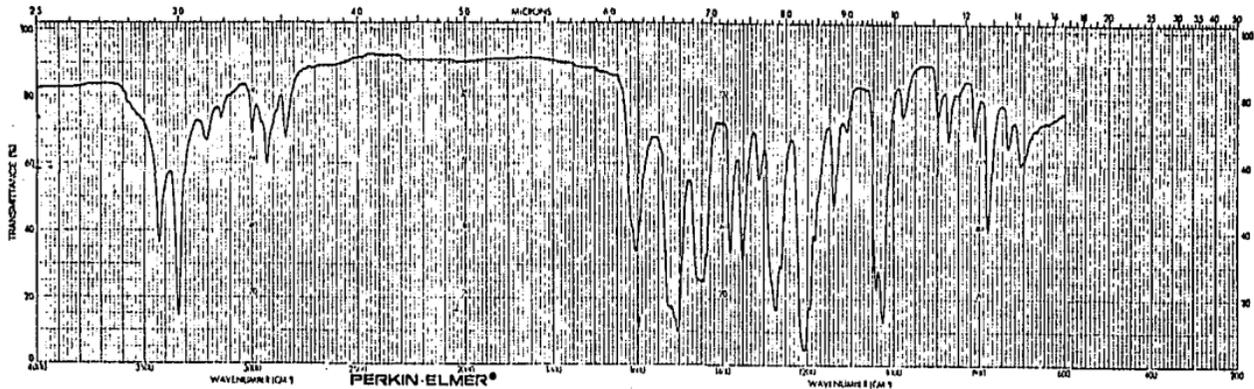
2,5-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolo[5,4-d]-tiazol,

IX. - En un matraz redondo de 25 ml y boca 14/20 se colocaron 1.96 g de 2,4,5-trimetoxibenzaldenido¹⁴, 0.6 g de ditioxamida y 5 ml de dimetil-acetamida. Se calentó a reflujo durante 1:30 h y se observó descomposición parcial de la ditioxamida (olor a azufre y derivados). Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró un sólido de color café con visos brillantes (0.95 g). Fundió a 300-303° en tubo capilar cerrado (Aparato Büchi 530). Se cristalizó de sulfóxido de dimetilo, obteniendo sólido amarillo cristalino (prismas planos) con p.f. 302-304° (determinado en igual forma). ν_{\max} (KBr) 2835 cm^{-1} (OCH₃, vibración de tensión simétrica del CH₃) y bandas muy intensas en 1277 y 1025 cm^{-1} (vibración de tensión C-O-C en éteres aril-alquílicos³⁷). P.M. calc. para C₂₂H₂₂O₆N₂S₂, 474. Encontrado: M⁺ 474, 100 %.

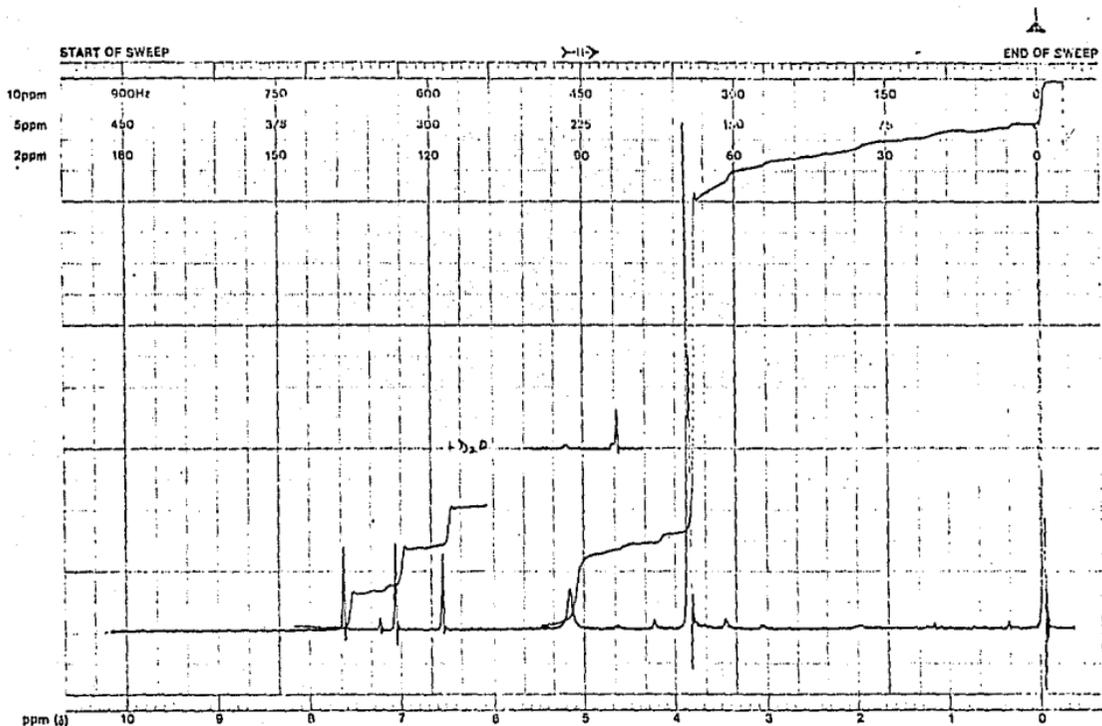
4,4'-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2'-bitiazol, X. - Una

mezcla de 488 mg de α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona¹, 120 mg de ditióxamida y 3 ml de N,N-dimetil-acetamida se calentó a reflujo durante 1 1/2 h y se dejó a temperatura ambiente por la noche. Se filtraron 360 mg de un sólido amarillo con p.f. 251-253°. El compuesto es insoluble en etanol, acetato de etilo y Cellosolve. Es soluble en sulfóxido de dimetilo pero no cristaliza al enfriar. Se recristalizó de N,N-dimetil-formamida, lavando con etanol. Se obtuvieron microcristales de color amarillo mostaza (300 mg) con p.f. 253-255°. Los cristales más grandes y bien formados son prismas planos rómbicos. ν_{\max} (KBr) 3130 cm^{-1} (vibración de tensión C-H en el anillo tiazólico). P.M. calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$, 500. Encontrado: M⁺ 500, 100 %.

E S P E C T R O G R A M A S

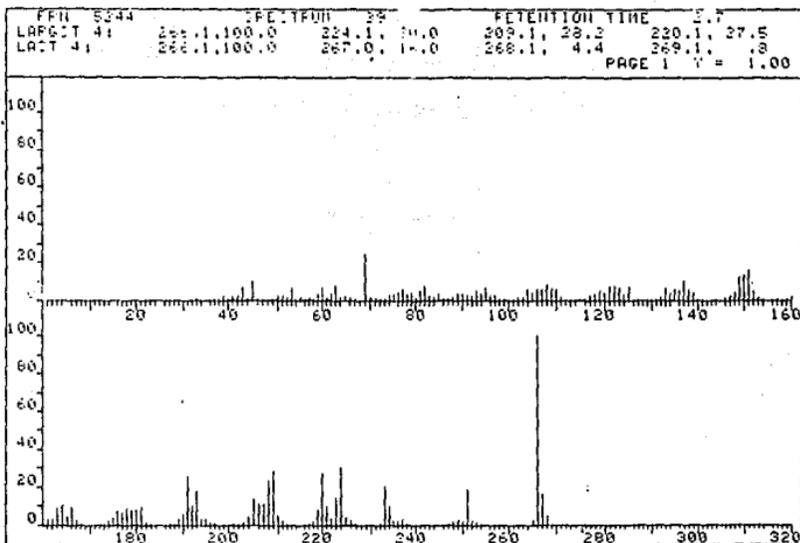


2-Amino-4(2,4,5-trimethoxyphenyl)-thiazol, I.

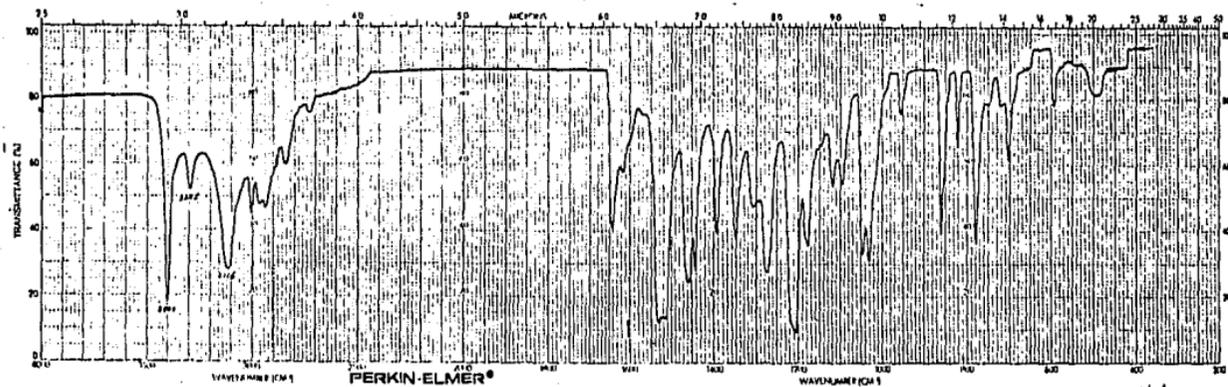


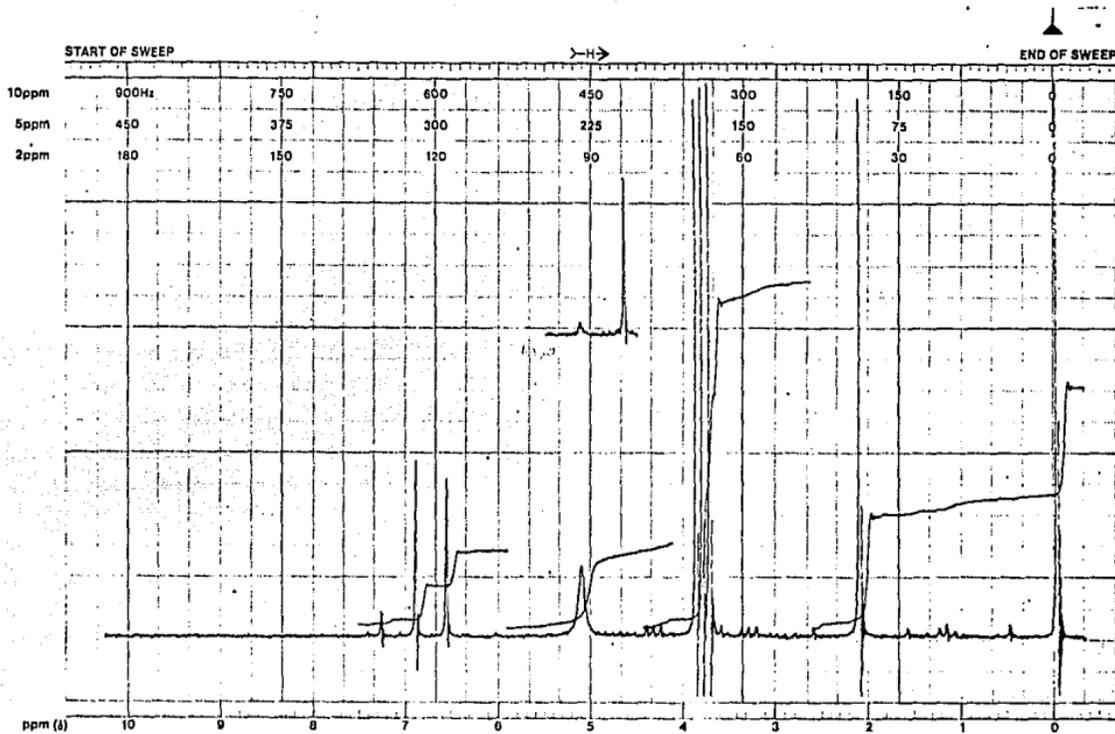
EM-350 60 MHz NMR SPECTROMETER

2-Amino-4(2,4,5-trimethoxyphenyl)-thiazol, I.



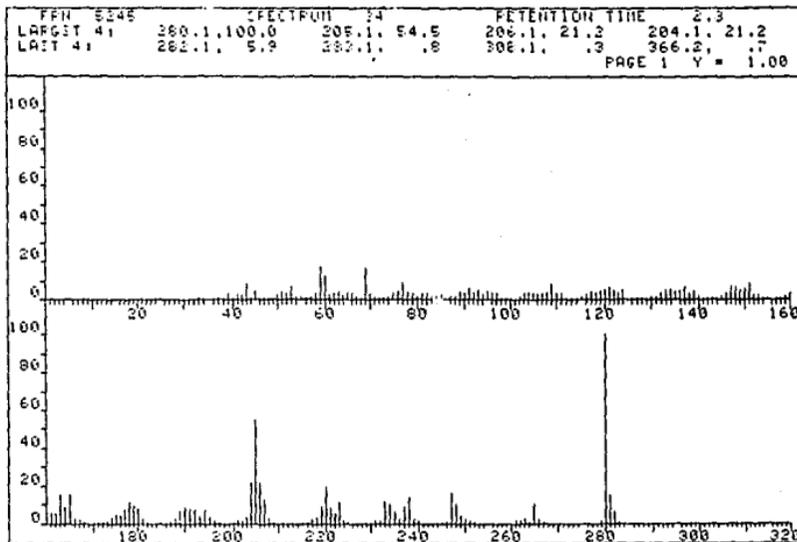
2-Amino-4(2,4,5-trimethoxyphenyl)-thiazol, I.



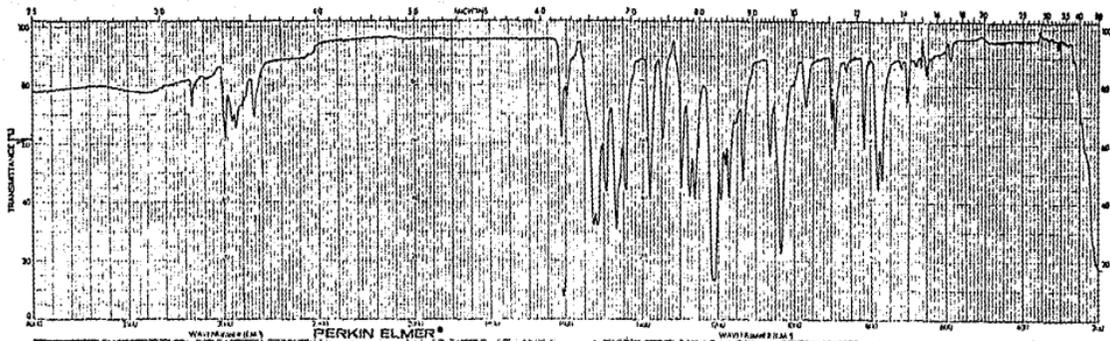


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

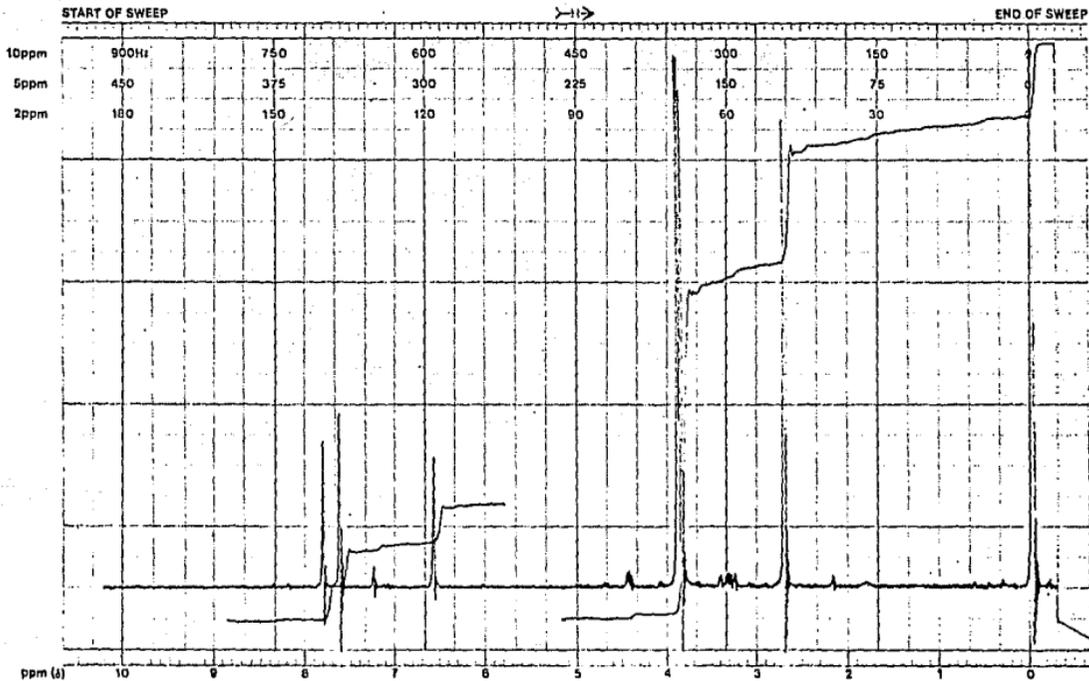
2-Amino-5-methyl-4(2,4,5-trimethoxyphenyl)-thiazol, III.



2-Amino-5-metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, III.



2-Metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, VI.



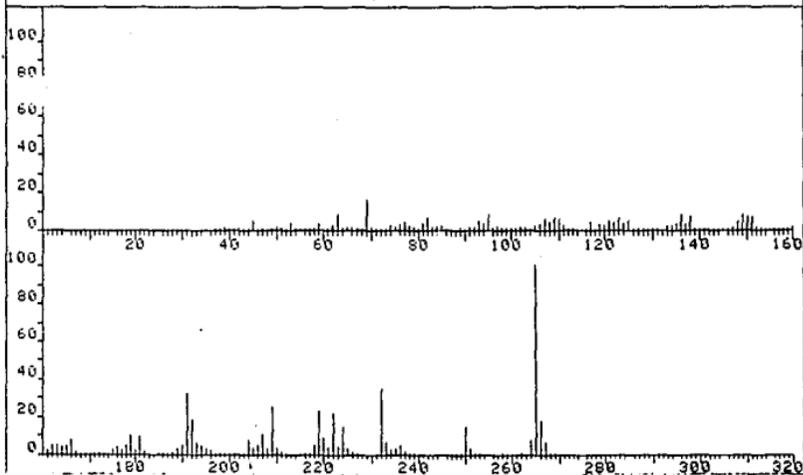
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

- 43 -

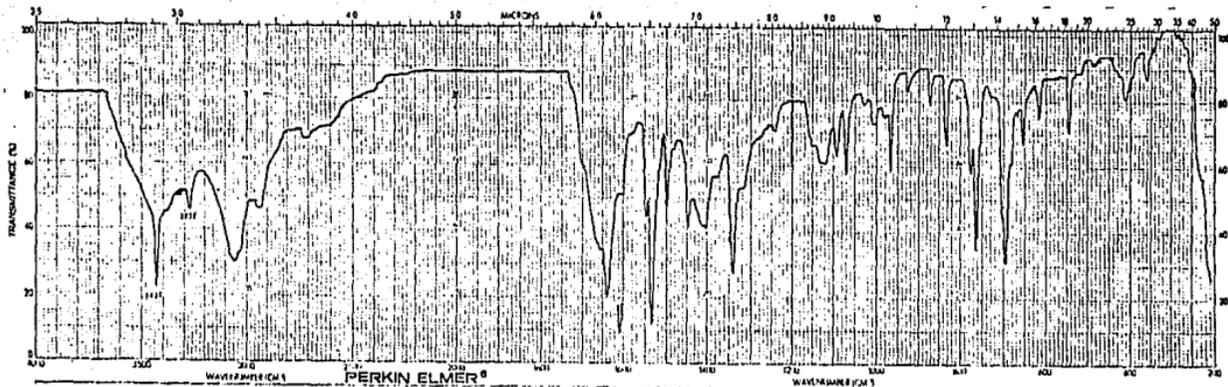
2-Metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, VI.

PPM	Area	PERCENT	RETENTION TIME
LAPCIT 4:	235.2, 100.0	232.2, 54.3	191.3, 31.7
LACT 4:	235.2, 17.5	267.1, 9.9	269.2, .1

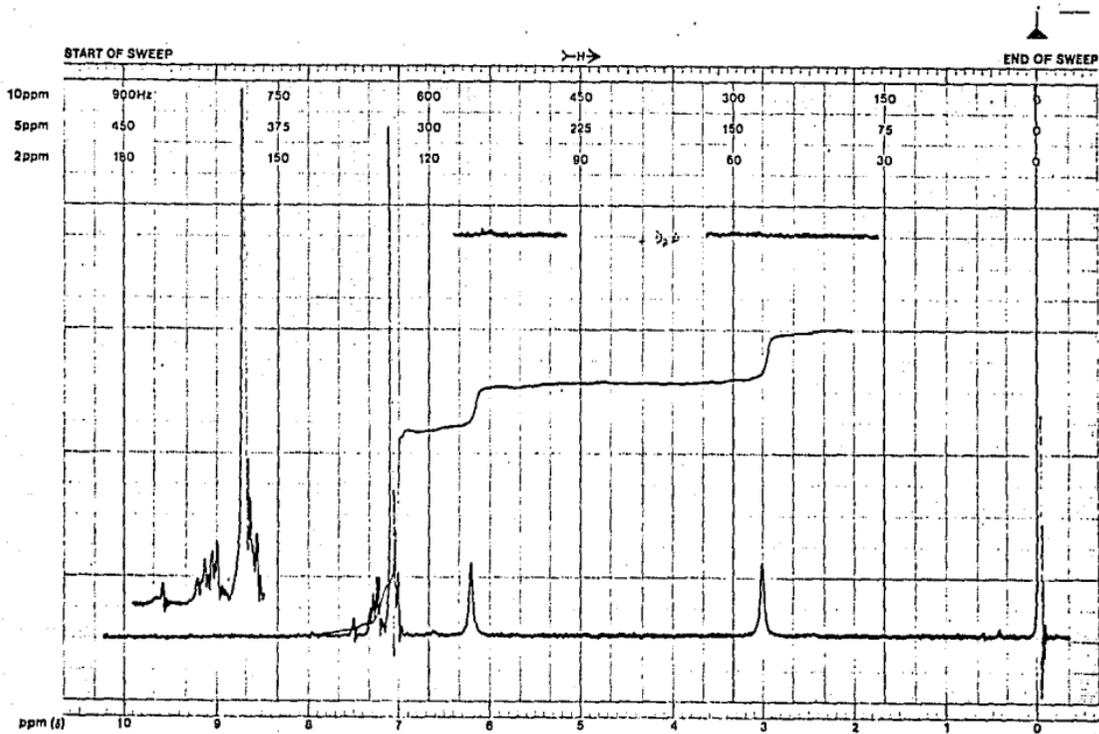
PAGE 1 Y = 1.00



2-Metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, VI.



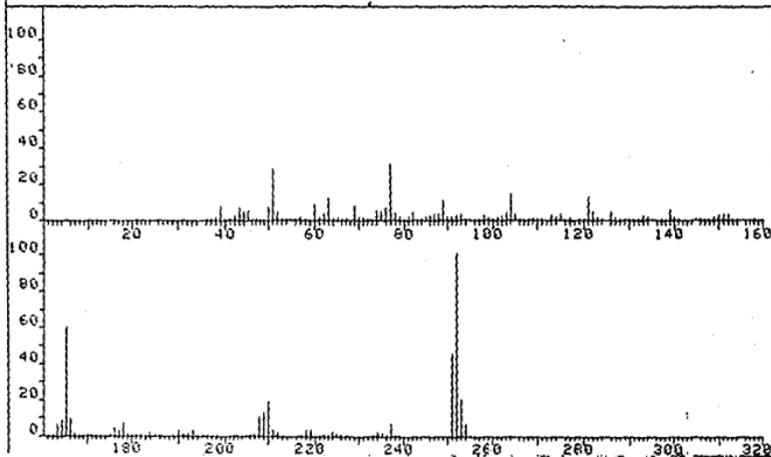
2-Amino-4,5-diphenyl-thiazol, VIII.



EM-390 50 MHz NMR SPECTROMETER

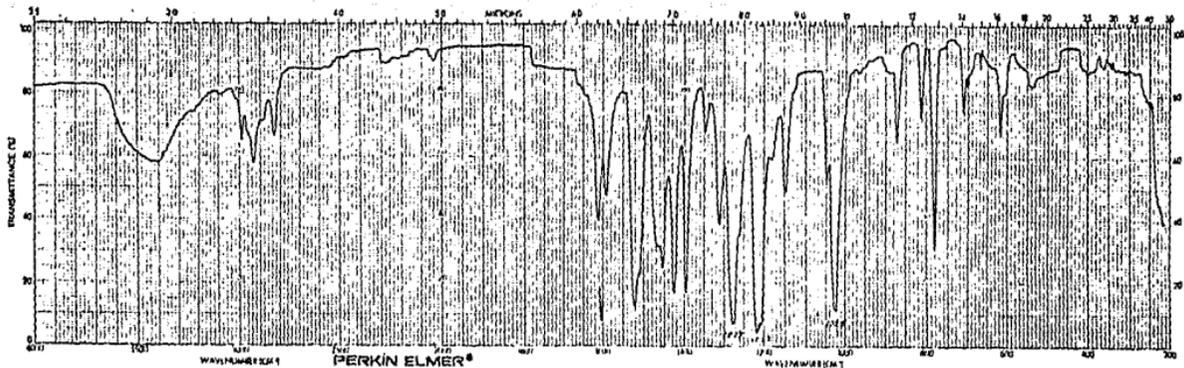
2-Amino-4,5-diphenyl-tiazol, VIII.

FRN 5044	SPECTRUM 40		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	252.1, 100.0	185.1, 60.1	251.1, 44.9	77.1, 38.4
LAST 4:	252.1, 100.0	253.1, 19.9	254.2, 5.9	255.1, .8
				PAGE 1 Y = 1.00



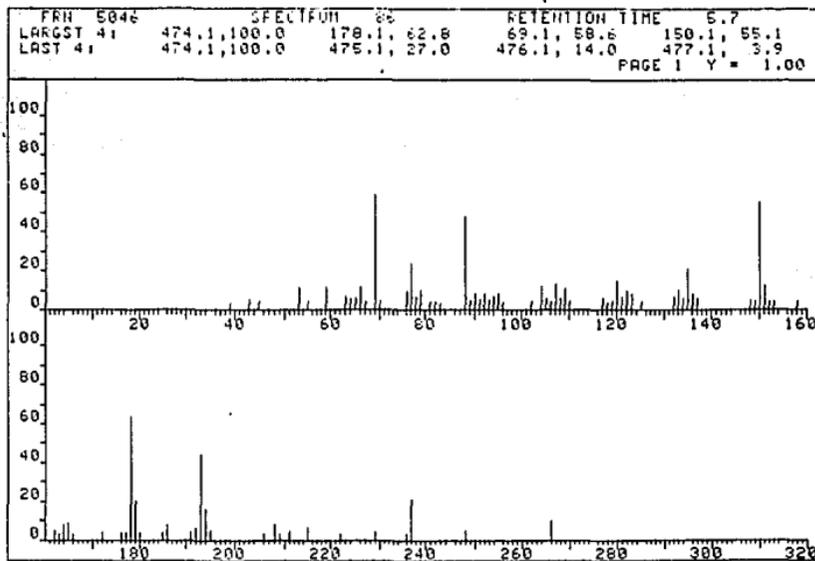
- 47 -

2-Amino-4,5-difenil-tiazol, VIII.



2,5-Bis(2,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-dithiazole IX.

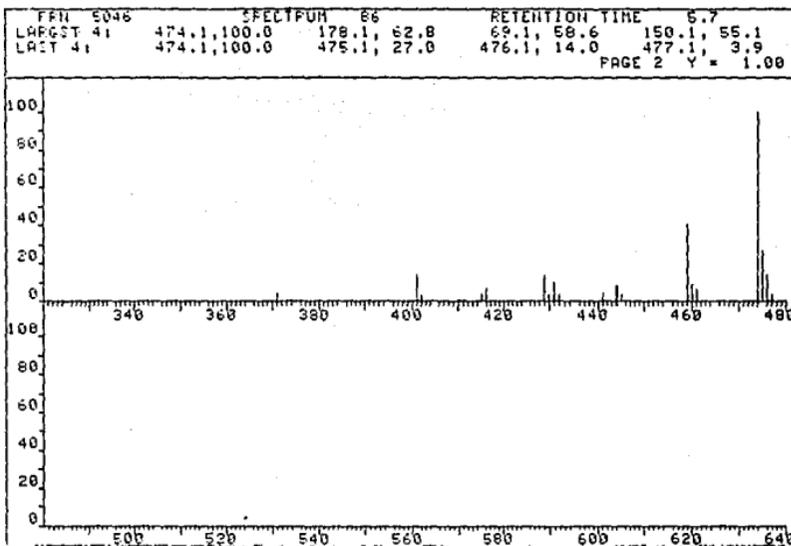
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



- 49 -

2,5-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolo[5,4-d]-tiazol, IX.

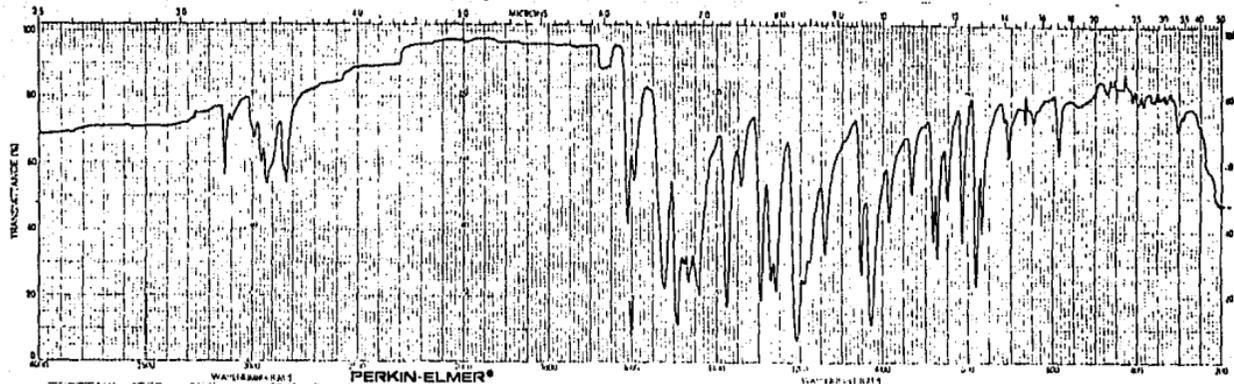
1ª parte.



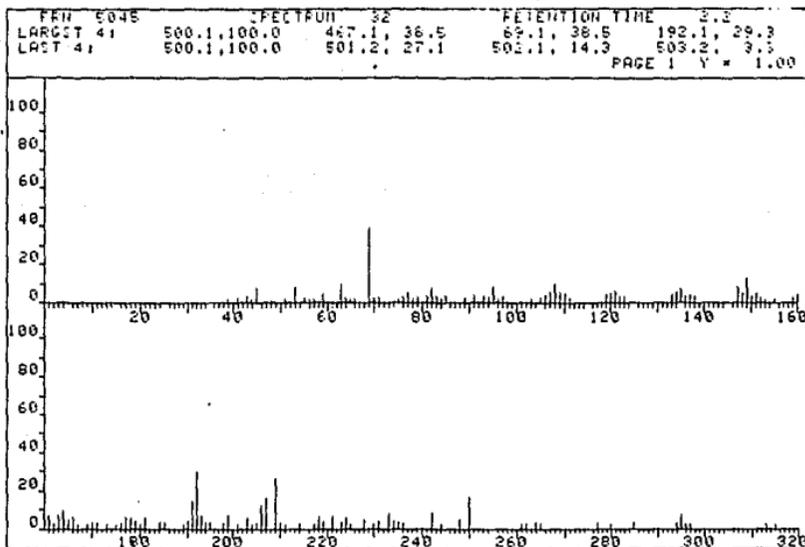
- 50 -

2,5-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolo[5,4-d]-tiazol, IX.

2ª parte.



4,4'-Bis(2,4,5-trimethoxyphenyl)-2,2'-bitiazol, X.

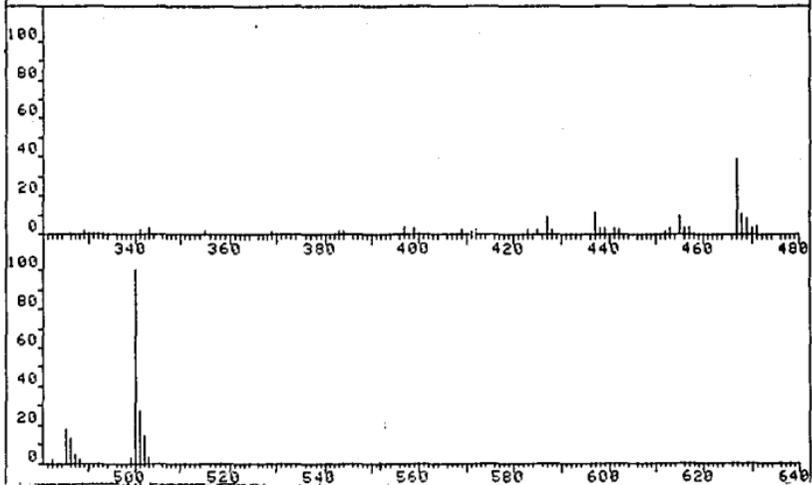


- 52 -

4,4'-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2'-bitiazol, X.

1^a parte.

LARGST 4:	500.1, 100.0	467.1, 38.5	69.1, 38.5	192.1, 29.3
LAST 4:	500.1, 100.0	501.2, 27.1	502.1, 14.3	503.2, 3.3
				PAGE 2 Y = 1.00



- 53 -

4,4'-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2'-bitiazol, X.

2^a parte.

CONCLUSIONES

- 1.- Se estudió la preparación de compuestos tiazólicos a partir de diferentes materias primas, sintetizando 6 nuevos derivados tiazólicos bi-, tri- y tetra-anulares.
- 2.- La α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona se hizo reaccionar con tiourea, tio-acetamida y ditiourea, respectivamente, obteniendo los siguientes compuestos:
 - 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol,
 - 2-metil-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol y
 - 4,4'-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2'-bitiazol.
- 3.- Por reacción de la α -bromo-2,4,5-trimetoxipropiofenona con tiourea se preparó el 2-amino-4(2,4,5-trimetoxifenil)-5-metil-tiazol.
- 4.- Al hacer reaccionar cloruro de desilo con tiourea se obtuvo el 2-amino-4,5-difenil-tiazol.
- 5.- Finalmente, se sintetizó el 2,5-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolo[5,4-d]tiazol al hacer reaccionar aldehído asarónico y ditiourea, en relación molar 2:1.
- 6.- Se determinaron los espectros infrarrojos, de resonancia magnética protónica y de masas de los compuestos. Se incluye la interpretación y discusión de los mismos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Ciencia, Méx.*, 27, 185 (1972).
- 2.- J. B. Conant y A. H. Blatt, *Química de los Compuestos Orgánicos*, 2^a ed. p. 348. Aguilar. Madrid, 1963.
- 3.- J. R. Byers y J. B. Dickey, *Org. Synth.*, Coll. 2, 31 (1943).
- 4.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tablas para la Elucidación de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos*, p. 197. Alhambra. Madrid, 1980.
- 5.- K. Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, p. 38. Holden-Day. San Francisco, 1964.
- 6.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, p. 237. Holden-Day. San Francisco, 1967.
- 7.- Referencia 6, p. 635.
- 8.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 14, 106 (1984).
- 9.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 5, 215 (1974).
- 10.- G. Schwarz, *Org. Synth.*, Coll. 3, 332 (1955).
- 11.- A. O. Fitton y R. K. Smalley, *Practical Heterocyclic Chemistry*, 3^a ed., p. 39. Academic Press. Londres, 1968.

- 12.- L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, 3^a ed., pp 317 y 318. Chapman-Hall. Londres, 1975.
- 13.- A. M. Ward, *Org. Synth.*, Coll. 2, 159 (1943).
- 14.- F. Sánchez-Viesca, *Ciencia, Méx.*, 25, 25 (1966).
- 15.- F. Sánchez-Viesca, *Ciencia, Méx.*, 27, 79 (1970).
- 16.- G. Brauer, *Química Inorgánica Preparativa*, p. 406. Reverte. Barcelona, 1958.
- 17.- P. Ray y J. Xavier, *J. Indian Chem. Soc.*, 38, 535 (1961).
- 18.- J. Ephraim, *Ber.*, 22, 2305 (1889); *J. Chem. Soc.*, 56, 1142 (1889).
- 19.- J. R. Johnson y R. Ketcham, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 2719 (1960).
- 20.- J. Preston, *J. Heterocycl. Chem.*, 2, 441 (1965).
- 21.- G. Socrates, *Infrared Characteristic Group Frequencies*, p. 49. J. Wiley. Chichester, 1980.
- 22.- D. L. Pavia, G. M. Lampman y G. S. Kriz, *Organic Laboratory Techniques*, p. 680. Saunders. Filadelfia, 1976.
- 23.- H. Lehr y H. Erlenmeyer, *Helv. chim. acta*, 27, 493 (1944).
- 24.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 10, 162 (1979).
- 25.- J. Formánek, *Ber.*, 22, 2655 (1889); *J. Chem. Soc.*, 58, 29

(1890).

- 26.- W. T. Hall, Química Analítica, Tomo I, pp 151-152. UTEHA. México, 1948.
- 27.- Referencia 25, p. 155.
- 28.- E. N. Allott, Ed., Richter's Organic Chemistry, Vol. I, p. 541. Elsevier. Nueva York, 1947.
- 29.- Z. Rappoport, The Chemistry of the Cyano-group, pp. 428, 430. Interscience. Londres, 1970.
- 30.- R. Anschütz, Ann. Chem., 254, 262 (1889); J. Chem. Soc., 58, 351 (1890).
- 31.- J. Barceló, Los reactivos orgánicos en análisis inorgánico, Fascículo I, p. 24. Inst. Alonso Barba de Química. Madrid, 1948.
- 32.- Referencia 30, pp. 107 y 108.
- 33.- G. M. Coppinger, J. Am. Chem. Soc., 76, 1372 (1954).
- 34.- J. R. Ruhoff y E. Reid, J. Am. Chem. Soc., 59, 401 (1937).
- 35.- A. Verley, Bull. Soc. Chim. Paris, |3|, 9, 691 (1893).
- 36.- R. L. Shriner, R. C. Fuson y D. Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds, 5^a ed., p. 152. J. Wiley. Nueva York, 1964.

37.- M. St. C. Flett, Characteristic Frequencies of Chemical Groups in the Infra-red, p. 41. Elsevier. Amsterdam, 1963.