

50524
5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
" Z A R A G O Z A "

"SINTESIS Y CARACTERIZACION DE DERIVADOS FENILICOS
DE BENZAMIDA-N-TIAZOLICAS, EN LA BUSQUEDA DE
COMPUESTOS CON ACTIVIDAD BIOLOGICA".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
OLIVIA ALVAREZ RECILLAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS ARIAS TELLEZ
ASESOR DE TESIS: Q.F.B. FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ

SEPTIEMBRE 2003

A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LE FOMENTO SJE
DE INDUSTRIA DEPLACION



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q. MA. TERESA MENDOZA MATA
VOCAL: DR. JOSE LUIS ARIAS TÉLLEZ
SECRETARIO: Q.F.B. FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ
SUPLENTE: Q. CARLOS SALVADOR VALADEZ SÁNCHEZ
SUPLENTE: M. en C. A. LOURDES CASTILLO GRANADA

Director de Tesis: Dr. José Luis Arias Téllez

Sustentante: Olivia Alvarez Recillas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**"Síntesis y caracterización de derivados fenílicos de benzamida-N-tiazolicas,
en la búsqueda de compuestos con actividad biológica".**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C

LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN:

El presente trabajo de Tesis se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica de la Unidad de Posgrado e Investigación de la Facultad de Química, de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección del Dr. José Luis Arias Télles, en calle 41 No. 421, Col. Ex-terrenos del Fénix, C. P. 97150, Mérida Yucatán México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
1. Generalidades	4
1.1 Antecedentes	4
1.2 Síntesis de Tiazóles	12
1.3 Compuestos aromáticos heterocíclicos	17
1.4 Mutación antibacteriana	18
1.5 Resistencia a los fármacos	19
1.6 Sensibilidad diferencial	20
1.7 Espectroscopia	21
1.7.1 Espectroscopia de masas	22
1.7.2 Espectroscopia en el infrarrojo	23
1.7.3 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear	25
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
III. OBJETIVOS	28
IV. HIPÓTESIS	29

E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. MATERIAL Y MÉTODOS	30
5.1 Material	
5.2 Metodología	34
5.2.1 Ruta de síntesis 1, para la obtención de las N[5- bromo-4 (4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	34
5.2.1.1 Síntesis de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	35
5.2.1.2 Síntesis de derivados de N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	36
5.2.1.3 Síntesis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	37
5.2.1.4 Síntesis de las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	38
5.2.2 Ruta de síntesis 2, para la obtención de las N[5- bromo-4 (4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	40
5.2.2.1 Obtención de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	40
5.2.2.2 Obtención de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas	41
5.2.2.3 Síntesis de las N[5- bromo-4(4- R-fenil)1,3-tiazo l-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	42
5.2.3 Ensayos microbiológicos	43
VI. RESULTADOS	44
6.1 Derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	44
6.1.1 Rendimientos y propiedades físicas	44
6.1.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales EM/CG, IR, RMN ¹ H y RMN ¹³ C	45
6.2 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas	48
6.2.1 Rendimientos y propiedades físicas	48
6.2.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales EM/CG, IR, RMN ¹ H y RMN ¹³ C	49

F

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

6.3	Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	52
6.3.1	Rendimientos y características físicas.	52
6.3.2	Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales, EM/CG, RMN ¹ H y RMN ¹³ C.	53
6.4	Derivados de las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	56
6.5	Derivados de las N-[4-(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamidas.	57
6.5.1	Rendimientos y propiedades físicas	57
6.5.2	Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales EM/CG, RMN ¹ H y RMN ¹³ C	58
6.6	Derivados de las N-[5-bromo-4-(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamidas.	61
6.6.1	Rendimientos y propiedades físicas	61
6.6.2	Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales: EM/CG, RMN ¹ H, RMN ¹³ C	62
6.7	Ensayos microbiológicos	63
6.7.1	Derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	63
6.7.2	Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas	64
6.7.3	Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	65
6.7.4	Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-il]p-metilbenzamidas.	66
6.7.5	Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamidas.	67
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS		68
7.1	Análisis de resultados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	68
7.1.1	Análisis del mecanismo de reacción	68

G

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.1.2	Análisis e interpretación de los espectros de EM/CG	71
7.1.3	Análisis e interpretación de los espectros en el Infrarrojo	73
7.1.4	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹ H	74
7.1.5	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹³ C	77
7.2	Análisis de resultados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	79
7.2.1	Análisis del mecanismo de reacción	79
7.2.2	Análisis e interpretación de los espectros de EM/CG	81
7.2.3	Análisis e interpretación de los espectros en el Infrarrojo	83
7.2.4	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹ H	84
7.2.5	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹³ C	86
7.3	Análisis de resultados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	91
7.3.1	Análisis del mecanismo de reacción	91
7.3.2	Análisis e interpretación de los espectros de EM/CG	93
7.3.3	Análisis e interpretación de los espectros en el Infrarrojo	95
7.3.4	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹ H	95
7.3.5	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹³ C	96
7.4	Análisis de resultados de las 5-bromo-4 (4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas	99
7.5	Análisis de resultados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	100
7.5.1	Análisis del mecanismo de reacción	100
7.5.2	Análisis e interpretación de los espectros de EM/CG	103
7.5.3	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹ H	104
7.5.4	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹³ C	107

H

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.6	Análisis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	108
7.6.1	Análisis del mecanismo de reacción	108
7.6.2	Análisis e interpretación de los espectros de EM/CG	110
7.6.3	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹ H	112
7.6.4	Análisis e interpretación de los espectros de RMN ¹³ C	113
7.7	Análisis de resultados de los ensayos microbiológicos	115
7.7.1	Análisis de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	115
7.7.2	Análisis de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	115
7.7.3	Análisis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	115
7.7.4	Análisis de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	116
7.7.5	Análisis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	116
VIII. CONCLUSIONES		117
IX. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES		119
X. ANEXOS		120
10.1	Lista de Espectros	121
10.2	Lista de Tablas	126
10.3	Lista de Figuras	129
10.4	Lista de abreviaturas	131
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		187

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

En la actualidad existe una gran cantidad de fármacos antimicrobianos sintéticos, los cuales tienen la característica de que con algunas modificaciones en su estructura química cambian su espectro de acción, lo que les confiere propiedades farmacológicas diferentes.

Los compuestos heterocíclicos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, formando parte de algunas vitaminas, enzimas, alcaloides y algunos antibióticos como las penicilinas. Los compuestos heterocíclicos se caracterizan por presentar heteroátomos en su sistema anular, entre los más comunes el nitrógeno, azufre y oxígeno.

Los derivados tiazólicos son compuestos ampliamente estudiados debido a que algunos de ellos presentan actividad biológica, ya sea como fungicidas, bactericidas, antiinflamatorios entre otros. Es por ello, que en este trabajo se llevó a cabo la síntesis de derivados fenílicos de benzamidas N-tiazólicas, al igual que pruebas preliminares de su actividad biológica.

Se logró la síntesis de ocho derivados benzamídicos N-tiazólicos, mediante una variante de la síntesis de Hantzsch, seguido de la benzoilación por el método de Schotten-Baumann, y la bromación de éstos mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática.

Los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de EM/CG, IR, RMN ^1H y RMN ^{13}C , además se determinó su actividad antimicrobiana y antifúngica. El derivado N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida presenta mayor actividad ante bacterias Gram positivas, Gram negativas, al igual que actividad antifúngica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe una gran cantidad de fármacos antimicrobianos sintéticos, los cuales tienen la característica de que con algunas modificaciones en su estructura química cambian su espectro de acción, sin embargo los microorganismos, debido a diferentes mecanismos, han logrado protegerse contra la acción de los fármacos⁽¹⁾ por lo cual es necesario la búsqueda constante de nuevas moléculas, con propiedades farmacológicas útiles y diferentes.

Una de las moléculas que se han estudiado en los últimos años por sus propiedades farmacológicas es el tiazol (Fig.1), quién forma parte de un grupo de compuestos denominados heterocíclicos, los que a su vez forman parte de numerosas estructuras químicas biológicamente activas.



Fig. 1. Estructura del Tiazol

En la naturaleza los heterocíclicos se encuentran ampliamente distribuidos y son esenciales para la vida, ya que forman parte de diversas vitaminas, enzimas, ácidos nucleicos, alcaloides y de algunos antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas, que se caracterizan por presentar heteroátomos en su sistema anular, siendo los más comunes nitrógeno, azufre y oxígeno.

Por otro lado, se sabe que los compuestos heterocíclicos que contienen azufre y nitrógeno presentan gran actividad biológica, tal es el caso del 1,3-tiazol y sus derivados, la cual varía de un derivado tiazolico a otro en función de sus sustituyentes⁽²⁾, podemos citar el 2-amino-4-fenil-tiazol, que presenta actividad bactericida, derivados de 4-oxo-tiazoles que muestran actividad antibacteriana, además de anestesia local⁽³⁾, el 2-amino-5-nitrotiazol que exhibe actividad antibacteriana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Y derivados tiazolicos del 2,6-di-ter-butilfenol que tienen actividad antiinflamatoria, entre otros.

Tomando en cuenta la importancia que poseen este tipo de fármacos en su actividad farmacológica, la presente tesis se realizó con la finalidad de sintetizar y caracterizar una serie de derivados fenilicos de benzamidas-N-tiazolicas, en donde los fragmentos fenilicos tienen diferentes sustituyentes, en la búsqueda de fármacos con nuevas y mejores propiedades farmacológicas de los ya existentes.

Para lo cual se diseñaron dos secuencias de reacciones, que condujeron a la síntesis de veintinueve productos tiazolicos de los cuales ocho se caracterizaron como benzamidas-N-tiazolicas, no descritas en la literatura, siete derivados del 2-amino-4-feniltiazolicos, siete como acetamidas-N-tiazolicas, siete acetamidas bromadas-N-tiazolicas, a los que se les realizó la caracterización por los métodos espectroscópicas convencionales, así como su actividad antimicrobiana y antifúngica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

I. Generalidades

I.1 Antecedentes

La síntesis es el punto donde la química puede ser combinada, para desarrollar secuencias de reacciones en el diseño de síntesis orgánica, y así obtener compuestos útiles como quininas, penicilinas, prostaglandinas, vitaminas, entre otras, no asequibles en cantidades adecuadas en la naturaleza, al igual que para preparar nuevos fármacos que posean propiedades farmacológicas útiles⁽⁴⁾.

Ya que a través del tiempo, una de las preocupaciones de la humanidad además de satisfacer las necesidades fundamentales de alimentación y protección de las diferentes condiciones climáticas, ha sido el hecho de buscar acciones tendientes a contrarrestar la sintomatología producida por diversas enfermedades, en el pasado estas acciones curativas se realizaban a través de tes o maceraciones de hierbas, cortezas y semillas, sin embargo, esta práctica cambio a principios del siglo pasado en que Paul Ehrlich,⁽⁵⁾ realizó una serie de investigaciones que lo llevaron al desarrollo de un agente que podía destruir en forma selectiva ciertas bacterias sin provocar lesiones serias a las células del huésped, fue entonces que se dio inicio a la quimioterapia (tratamiento de las enfermedades con compuestos sintetizados químicamente).

Muchos de estos compuestos, se preparan de forma sintética en el laboratorio mientras que otros se obtienen de productos del metabolismo microbiano, y se denominan antibióticos, de esto se puede establecer que los compuestos quimioterapéuticos y los antibióticos no se diferencian en cuanto a su acción, pero si, en que actúan sobre puntos diferentes del metabolismo microbiano.

Cuando mediante esta acción se inhibe el crecimiento progresivo del microorganismo se habla de actividad bacteriostática, en caso de que éstos sean destruidos, se habla de efecto bactericida.

Los quimioterápicos que se utilizan por vía sistémica para tratar infecciones bacterianas, suelen denominarse fármacos antimicrobianos⁽⁶⁾.

En consecuencia, la salud y el bienestar físico dependen entre otras razones del mayor número de fármacos que presentan mejoras en su actividad, ya que en función de ellos se pueden generar más probabilidades para el tratamiento de una enfermedad o bien a través de la investigación encontrar y desarrollar fármacos con mayor potencia y menor toxicidad.

Los compuestos heterocíclicos (compuestos cíclicos que contienen al menos un átomo diferente al carbono en la estructura anular),⁽⁷⁾ se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, constituyen una parte importante de los compuestos orgánicos de algunos sistemas bioquímicos por lo que ocupan varias e importantes posiciones en las reacciones que son esenciales para la vida.

Algunos compuestos heterocíclicos como los derivados de la purina y pirimidina son parte esencial del ADN y ARN, la clorofila y la hemoglobina son componentes utilizados en la fotosíntesis y el transporte de oxígeno por plantas y animales respectivamente, la biotina forma parte de las vitaminas H, niacina, tiamina y riboflavina que son esenciales para la nutrición humana.

También es importante mencionar que el tiazol se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, por ejemplo un derivado tiazólico muy importante que existe de manera natural es el pirofosfato de tiamina (Fig. 2), grupo prostético de una gran variedad de enzimas que catalizan reacciones de descarboxilación (descarboxilaza) y condensación tipo enol (aldolasa), siendo el C-2 del anillo del tiazol el sitio activo catalítico de la molécula.⁽⁸⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

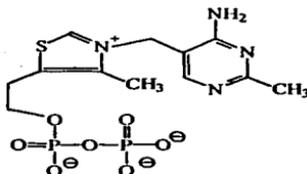


Fig. 2 Pirofosfato de Tiamina

Los heterocíclicos también forman parte de alcaloides que se encuentran en algunas plantas como la cafeína y cocaína, al igual que en algunos antibióticos como las penicilinas.⁽⁷⁾ (Fig. 3)

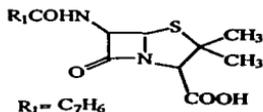


Fig. 3 Penicilina

Sin embargo, se sabe por lo antes mencionado, que los derivados que contienen azufre y nitrógeno presentan marcada actividad biológica, como es el tiazol y sus derivados, en los que se ha observado gran actividad biológica⁽⁹⁾.

El tiazol es un compuesto heterocíclico de cinco miembros formado por tres átomos de carbono y dos heteroátomos que son el azufre y el nitrógeno, el cual presenta una estructura electrónica π que cumple con las reglas de aromaticidad y, de acuerdo con estudios realizados por varias técnicas espectroscópicas como RMN-¹H, ¹³C y Rayos X, su energía de resonancia es análoga a la del benceno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Desde hace algunas décadas se ha llevado a cabo diversos estudios dirigidos a determinar las aplicaciones y utilidad biológica de los derivados tiazólicos.

En la literatura se describe la actividad biológica de algunos derivados tiazólicos, en especial del 2-aminotiazol, que presentan actividad bactericida y fungicida.⁽²⁾

En 1951 Tajika Y., sintetizó una serie de derivados halogenados y nitrados del 2-amino-4-feniltiazol, observando que tales compuestos presentaban actividad tuberculostática.⁽¹⁰⁾

Además los piratos de este compuesto mostraron muy buena actividad bactericida frente a cepas de *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.⁽¹¹⁾

Derivados de 4-oxo-tiazoles poseen moderada actividad antibacteriana y tuberlostática, además de anestésica local.⁽¹²⁾

En 1989 se determinó que los derivados de 6-hidroxibenzotiazol-2-sulfonamidas (Fig. 4), inhiben la acción de la anhidrasa carbónica, esta actividad da a estos compuestos una gran utilidad como drogas antiglaucoma.⁽¹³⁾

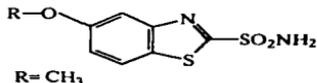


Fig. 4. 6-Hidroxibenzotiazol-2-sulfonamida

En 1991 y 1992 se hicieron estudios con las sales de 5-acilaminotiazol y 5-acilaminotiazolidina, y se encontró que éstos presentaban gran actividad bactericida.⁽¹⁴⁾

De organismos marinos se han aislado y caracterizado, dos clases de péptidos cíclicos que contienen tiazol, las patelamidas y las keramidas que presentan actividad antineoplástica,⁽¹⁵⁾ antiviral,⁽¹⁶⁾ y bactericida, respectivamente.

La ciclotiazomicina es un péptido producido por *Streptomyces sp.* que contiene un politiazol el cual presenta una importante actividad inhibitoria de la renina.⁽¹⁷⁾

En 1991 Chavan S., comprobó que los formilimidazo [2,1-b]tiazoles (Fig. 5), tienen propiedades herbicidas.⁽¹⁸⁾

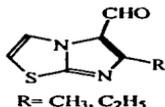


Fig. 5. Formilimidazo (2,1-b)tiazol

Las benzotiazolinonas (Fig. 6) tienen efectos estimulantes en el crecimiento de las plantas.⁽¹⁹⁾

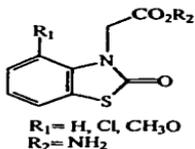


Fig. 6. Benzotiazolinonas

Estudios realizados en 1993 de algunos derivados de tiazolidina-2-tiona, *in vitro* e *in vivo* mostraron actividad hepátoprotectiva,⁽²⁰⁾ y ciertos derivados de 4-tiazolina (Fig. 7), resultaron ser agentes anticonvulsivantes.⁽²¹⁾

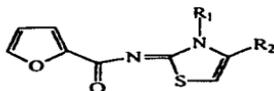


Fig. 7. Tiazolidin-2-tiona

Otro ejemplo son los guanidinothiazoles, los cuales como la fanotidina (Fig. 8), son conocidos por ser inhibidores de los ácidos gástricos, y se han utilizado en el tratamiento de úlceras gástricas.^(22, 23)

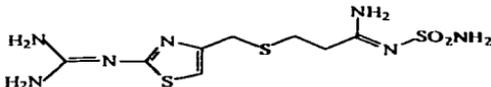


Fig. 8. Estructura de la fanotidina

Esta clase de compuestos también son importantes pues algunos de ellos como los ω -aminoalquiltiazoles presentan analogía con la histamina.

Otros guanidinothiazoles con algunas modificaciones en su estructura hacen que posean otras actividades, así en su forma acetilada (Fig. 9) resultaron ser sistemáticamente activas contra el carcinoma pulmonar.⁽²⁴⁾

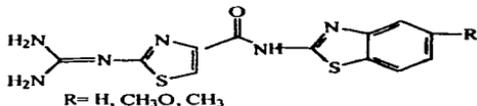


Fig. 9. Derivado acetilado de guanidinothiazol

Mena G. J. y Mocoelo R. O., efectuaron evaluaciones en 1993 sobre la actividad que presentan algunos derivados 5-halo-4-feniltiazolicos, y observaron que estos compuestos obtenidos a partir de síntesis presentaron actividad frente a bacterias Gram positivas y actividad fungicida.⁽²⁵⁾

Burguete T., determinó en un estudio realizado en 1995, que los derivados yodo y nitro sustituidos en la posición cinco del 2-amino-4-feniltiazol presentan actividad frente a *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*.⁽⁹⁾

Los derivados tiazolicos no sólo presentan actividad biológica, sino que también se han utilizado en metodología sintética como intermediarios o precursores de otros productos, los derivados del benzotiazol son productos industriales importantes como el 2-litio benzotiazol, que es utilizado por Corey y Boger, en la preparación de aldehídos y cetonas α,β -insaturados.⁽²⁶⁾

El 2-mercaptobenzotiazol (Fig. 10), es un acelerador muy útil para la vulcanización del caucho, los 2-metilmercaptobenzotiazoles son materiales de partida para preparar colorantes sensibilizadores fotográficos.

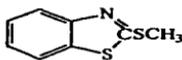


Fig. 10. 2-metilmercaptobenzotiazol

Otro ejemplo de la aplicación sintética de los tiazoles es el 2-trimetilsiltiazol único compuesto que por sí solo actúa como "un almacén de reactivos" y que también es una equivalencia sintética directa del anion formilo cuya reactividad no esta restringida a bajas temperaturas, la reacción de este compuesto con electrófilos tales como aldehidos, cetonas, cloruros de ácido, cetonas o cationes heteroarilos se lleva a cabo rápidamente y no requieren de catalizador alguno.

La conversión del anillo de tiazol al grupo formilo se lleva a cabo por reducción de N-metilación e hidrólisis, por una vía similar pero más efectiva que la del benzotiazol, este descubrimiento lo hizo Dondoni y sus colaboradores que demostraron que este hecho ha probado ser compatible con varios grupos protectores y centro epimerizables,^(27,28,29) con lo que se realizó una eficiente síntesis de β-amino-α-hidroxialdehídos,⁽³⁰⁾ que es un paso intermedio en la preparación de la proteinasa inhibitoria del VHI.⁽³¹⁾

Otro reactivo de importancia es el 2-acetiltiazol, el cuál se ha empleado como un equivalente de lactaldehído en la síntesis de cadenas de polióles,⁽³²⁾ y como un grupo protector del piruvato en la construcción estereoselectiva de azúcares largos,⁽³³⁾ác. ulosónico,^(34,35) y azo-azúcares.⁽³⁶⁾

Los derivados de tiazol también han sido utilizados como auxiliares quirales, tal es el caso de las 1,3-tiazolidin-2-iones que se han empleado como auxiliares quirales de reacciones tipo aldol, ya que son buenos reactivos diastereoselectivos y fácilmente recuperables.^(37,38)

Así mismo, un gran número de síntesis de alta selectividad han sido descritas utilizando este método, los intermediarios quirales basados en anillos de tiazolidina, preparados de L-cisteína se han utilizado en la síntesis enantioselectiva de biotina.^(39,40)

Las sales de tiazolio también son utilizadas como catalizadores, ejemplos de este tipo de reacciones son la condensación de la benzoina,⁽⁴¹⁾ la oxidación de aldehídos aromáticos a ácidos carboxílicos.

1.2 Síntesis de Tiazoles

La síntesis de tiazoles ha sido clasificada de acuerdo con la naturaleza de los componentes que se unen para formar el sistema cíclico, esta clasificación se muestra a continuación. (Fig. 11)

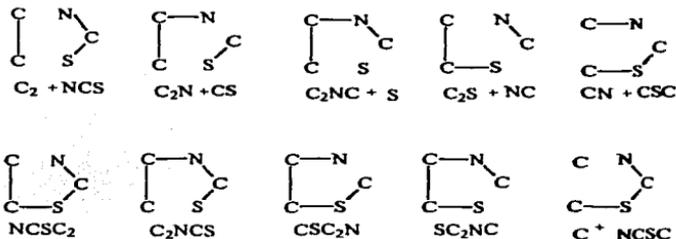


Fig. 11. Vías para la síntesis de tiazoles

Uno de los métodos más utilizados en la síntesis de tiazoles es el de Hantzsch, el cual consiste en la condensación de compuestos α -halocarbonílicos con reactivos que presenten en su estructura el fragmento N-C-S, como por ejemplo tioamidas, tioureas o derivados de ácidos ditiocarbónicos.⁽⁴²⁾ (Fig. 12)

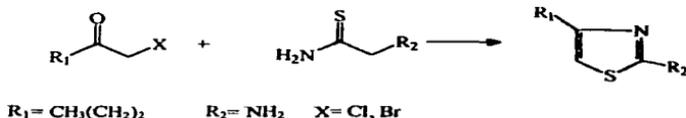


Fig. 12. Síntesis de Hantzsch

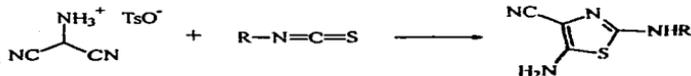
Otro método empleado, es la condensación de tiourea en cantidades equimolares con α -haloacetona o aldehidos para obtener 2-aminotiazoles con buenos rendimientos, esta reacción se lleva a cabo eficientemente en comparación con las tioamidas y pueden ser llevadas a cabo en solución acuosa o alcohólica, otra ventaja es que estas reacciones se pueden efectuar en condiciones ácidas a diferencia de las tioamidas las cuales frecuentemente son inestables en este medio, por lo que se pueden emplear tioureas mono o disustituidas.

Cuando se emplea una tioamida como reactivo la estabilidad de éstas en el medio de reacción favorece la obtención de buenos rendimientos, por ejemplo la condensación de cloroacetaldehído y ariltioamidas conducen hacia tiazoles 2-sustituídos, esta reacción es llevada a cabo en condiciones suaves obteniendo buenos rendimientos, por el contrario el empleo de tioamidas de bajo peso molecular como la tioformamida en presencia del mismo aldehído reacciona de manera explosiva obteniéndose productos con bajos rendimientos, probablemente debido a la inestabilidad de la tioformamida en el medio.

Por otro lado, con el empleo de tioamidas N-sustituídas en la síntesis de Hantzsch, se obtienen las correspondientes sales de tiazolio, esta síntesis es particularmente empleada en la preparación de tiazoles sustituidos en el átomo de nitrógeno los cuales no pueden ser obtenidos por cuaternización de dicho átomo.

A pesar de la importancia de la síntesis de Hantzsch existen otras vías para la obtención de tiazoles sustituidos en diferentes posiciones, por ejemplo Cook-Heilbron's,⁽⁴³⁾ utiliza α -aminonitrilos, y aril o alquilisocianatos en la síntesis de reactivos del tipo C_2N+CS , por ejemplo el *p*-toluenosulfonato de amino malonitrilo reacciona con aquil y aril isotiocianatos produciendo 2-akil amino y 2-aryl amino-4-ciano-5-amino tiazoles, con buenos rendimientos. (Fig. 13)

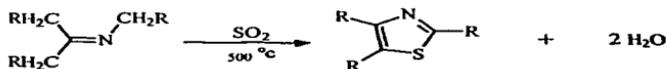
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



R= H

Fig. 13. Síntesis de Cook-Heilbron's

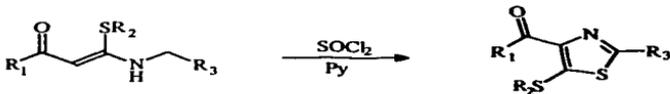
En cuanto a las síntesis con componentes $\text{C}_2\text{NC}+\text{S}$, se pueden utilizar, áminas a altas temperaturas⁽⁴⁴⁾, cetocetenas⁽⁴⁵⁾, y dióxido de sulfuro, cloruro de tionilo como agentes sulfurantes, entre otros, las reacciones a altas temperaturas entre iminas y dióxido de sulfuro proporcionan tiazoles en procesos que pueden ser utilizados para prevenir problemas del medio ambiente porque solamente se produce agua como un sub-producto. (Fig. 14)



R= CH₃, H

Fig. 14 . Obtención de tiazoles a partir de iminas

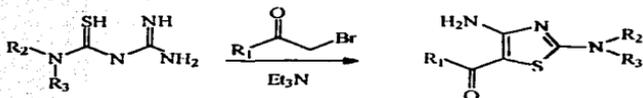
Los 5-tiotiazoles pueden ser obtenidos por heterociclación de N,S-acetal cetocetenas, siendo el agente sulfurante el cloruro de tionilo. (Fig. 15)



R₁, R₂ y R₃= CH₃

Fig. 15. Tiazoles a partir de cetocetenas

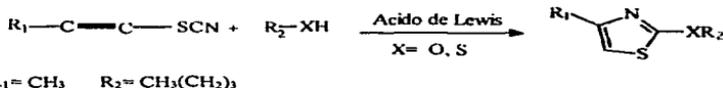
En tanto que tiazoles 5-funcionalizados como el 2,4-diamino-5-acil tiazol (Fig. 16) pueden ser preparados utilizando una α -haloacetona con aqulil o aril-3-aminoditioureas en presencia de trietil amina, son obtenidos en base sistema C + CNCS⁽¹⁶⁾



$R_1 = CH_3$ R_2 y $R_3 = H$

Fig. 16. Síntesis de tiazoles con reactivos C + CNCS

Reacciones de 1-alkiniltiocianatos con alcoholes, fenoles, tioles o aminas alifáticas secundarias, en presencia de un ácido de Lewis (cloruro de zinc anhidro), proporcionan tiazóles 2,4-disustituídos (Fig. 17), es una vía de síntesis del tipo NCSC₂⁽⁴⁷⁾



$R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3(CH_2)_3$

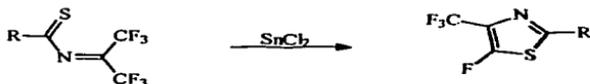
Fig. 17. Síntesis de tiazoles a partir de alquiniltiocianatos

En la síntesis con componentes SC + CNC⁽⁴⁸⁾, se encuentran los alkyl y aril-isocianatos reaccionan con metil alfa-isocianatos en presencia de t-butoxido de potasio para dar 5-amino-4-metoxi carbonil tiazól. (Fig. 18)



Fig. 18. Síntesis de tiazoles a partir de aril y alkylisocianatos

Los 5-fluorotiazoles se generan a partir de reactivos $C_2NCS^{(49)}$, como por ejemplo cuando la 4,4-bis(trifluorometil)tiocarbamida es tratada con cloruro de estaño II, se obtiene el tiazol correspondiente.(Fig. 19)



R= CH₃

Fig. 19. Síntesis de 5-fluorotiazol

Otro ejemplo de este tipo de reacción es la ciclación intramolecular de un alquino generalmente *in situ* a partir de tiocarbamato lo que conduce a derivados de 2-etoxitiazol.⁽⁵⁰⁾ (Fig. 20)

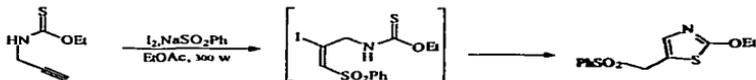
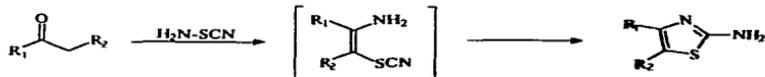


Fig. 20. Síntesis de un derivado de etoxitiazol

Tiazoles 2-amino-4,5-disustituidos pueden ser sintetizados a partir de enaminas preparadas mediante cetonas enolizables y aminotiocianógeno, estas reacciones son vía síntesis con componentes del tipo CSC_2N .⁽⁵¹⁾ (Fig. 21)



R₁= CH₃(CH₂)₂

Fig. 21. Síntesis de tiazol 2-amino-4,5-disustituido vía reactivos CSC_2N

En la síntesis con componentes $C + NCSC^{(52)}$ se pueden generar tiazoles 2,5-disustituídos o 3,4,5-trisustituídos, a partir de reacciones de la condensación de cloruros de isotioronio con cloruros de formamidio, acetales de formamida sustituidos o con cloruro de acilo o anhídridos.

1.3 Compuestos aromáticos heterocíclicos

Los tiazóles son compuestos heterocíclicos que debido a su estructura molecular presentan características aromáticas, es decir, tienen una estructura análoga a la del benceno, y además están relacionados electrónicamente a éste y cumplen con las reglas de aromaticidad.⁽⁵³⁾

Las reacciones y propiedades de los compuestos aromáticos heterocíclicos, siguen las mismas pautas que el benceno y sus análogos, el heteroátomo del sistema anular, no obstante, al igual que un sustituyente en el anillo bencénico, posee un pronunciado efecto sobre el curso de la reacción.

Los compuestos aromáticos heterocíclicos, son muy susceptibles a reaccionar con reactivos deficientes en electrones, que posean una fuerte carga positiva parcial, llamados electrófilos, esto se debe principalmente a sus electrones π expuestos, en estas reacciones un protón (H^+) o un grupo saliente puede ser sustituido por el electrófilo.

La aromaticidad de estos compuestos les proporciona una estabilidad muy especial, y aunque sean susceptibles al ataque electrófilico, sufren reacciones de sustitución más que de adición⁽⁵⁴⁾.

Los tiazoles son más reactivos que el benceno en las reacciones de sustitución electrófila aromática, lo cual se basa en los efectos de resonancia, debido a que la resonancia requiere la donación del par de electrones del heteroátomo a los carbonos del anillo, por lo cual muestran un exceso de carga sobre los carbonos del anillo, y así las formas resonantes del tiazol, tienen mayor contribución por lo que el ataque electrofílico tendrá lugar en las posiciones cuatro y cinco, como se muestra en las siguientes estructuras (Fig. 22).

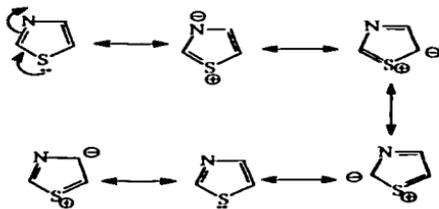


Fig. 22. Estructuras de resonancia del tiazol

1.4 Mutación antibacteriana⁽⁵⁵⁾

La mutación significa un cambio genético heredable y es una parte esencial de la evolución, en general, se piensa que todos los microorganismos que existen actualmente evolucionaron a partir de un antecesor, esta evolución resulto de los cambios químicos en el DNA que se presentaron en forma ocasional como consecuencia de errores celulares durante la reproducción.

Cuando estos cambios se presentan durante el crecimiento normal, se conocen como mutaciones espontáneas, la mayoría de las mutaciones causan un trastorno específico de

la función a realizar, pero algunas pueden ser útiles para el microorganismo en determinadas circunstancias; por ejemplo en esta forma puede surgir la resistencia a los efectos letales de fármacos antibacterianos.

1.5 Resistencia a los fármacos⁽⁵⁶⁾

El problema terapéutico más importante es el uso indiscriminado de medicamentos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, de ahí la aparición de cepas resistentes al fármaco respecto a especies que con anterioridad eran sensibles al mismo, en algunos casos el antibacteriano actúa como inductor enzimático y hace que los microorganismos secreten enzimas que destruyen los fármacos, sin embargo, en la mayor parte de los casos la resistencia surge de una mutación espontánea en las bacterias o de la transferencia rápida de resistencia entre los microorganismos, esto es posible en una población bacteriana ya que la información genética puede transmitirse de una célula a otra, este fenómeno suele originarse por tres procesos:

- **Transformación:** En este proceso, las porciones libres de DNA liberadas de bacterias lisadas, o secretadas por algunos gérmenes, pueden ser captadas por otros, dentro de la bacteria receptora, algunos genes absorbidos pueden reemplazar genes homólogos en los cromosomas y en consecuencia transferir nuevos caracteres.
- **Transducción:** Este método de transferencia genética depende de un bacteriófago, es decir, un virus que infecta bacterias, los fagos se unen a las células bacterianas y les inyectan ácido nucleico dentro de la célula bacteriana y así el ácido nucleico toma a su cargo toda la síntesis.
- **Conjugación:** En este tipo de transferencia genética ocurre el contacto directo célula con célula entre miembros de diferentes cepas, este mecanismo es mucho más eficiente que la transformación o la transducción, la transferencia de material genético

se lleva a cabo a través del puente de conjugación que se crea entre las dos células, y es el principal mecanismo para la transferencia de la resistencia a los fármacos y se puede presentar entre los géneros de cepas muy relacionadas o no relacionadas.

1.6 Sensibilidad diferencial⁽⁵⁷⁾

Los antibacterianos muestran toxicidad selectiva, no sólo entre los microorganismos infectantes y el huésped, sino también entre las distintas especies, ningún antibiótico es capaz de inhibir todos los microorganismos en concentraciones clínicamente tolerables, algunos tienen un espectro de actividad muy amplio, otros más reducido pero importante, por lo anterior es obvio que algunas especies de microorganismos tienen resistencia natural a ciertos antibacterianos y son sensibles a otros, es decir que les causan algún daño.

La actividad antimicrobiana de los quimioterápicos se valora con pruebas de inhibición de crecimiento, midiendo la sensibilidad del microorganismo frente al fármaco, lo que es un parámetro muy importante para determinar el tratamiento adecuado.

Se denomina concentración inhibidora mínima (CIM) a la concentración de agente que impide el crecimiento de un inóculo estandarizado y suele determinarse en tubos, micropocillos o placas que contienen diluciones seriadas del fármaco, existen métodos automatizados con los que es posible determinar, en el plazo de pocas horas, si determinada concentración inhibe el aumento de la turbidez de cultivos llevados a cabo en medios líquidos, en general un microorganismo se considera sensible si su CIM es a lo sumo, la cuarta parte de la concentración sérica máxima de fármaco que puede alcanzarse con facilidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los laboratorios de diagnóstico microbiológico suelen utilizar un método de difusión en agar, que mide directamente la sensibilidad, en la prueba de Kirby-Bauer, se colocan pequeños círculos de papel filtro impregnados de cantidades estándar de diversos agentes sobre una placa densamente inoculada, se incuba dicha placa por un período de 18 a 24 horas y se observan las zonas de inhibición que han aparecido, en esta prueba que ha sido estandarizada para la CIM, una zona de inhibición adecuada solamente significa que la del antibiótico para el CIM organismo se encuentra dentro del rango aceptable, todo esto es para los antibacterianos bacteriostáticos, para los antibacteriales bactericidas la cinética de acción se mide en minutos o en horas y se denomina concentración bactericida mínima (CBM) y es solo ligeramente mayor que la CIM.

1.7 Espectroscopía

La espectroscopia se fundamenta en la interacción existente entre la radiación electromagnética con la materia, es posible distinguir diferentes zonas energéticas a las que corresponden diferentes efectos moleculares⁽⁵⁸⁾.

Estas diferentes radiaciones al interactuar con la materia, producen espectros atómicos y moleculares que son la representación gráfica o fotográfica de la distribución de intensidad de la radiación electromagnética, emitida o absorbida por una muestra, en función de la longitud de onda o frecuencia de dicha radiación.

La espectroscopia se divide en dos clases:

- A) Emisión
- B) Absorción

Los espectros de emisión se obtienen excitando adecuadamente una muestra para que emita radiación electromagnética cuya intensidad se registra en función de su longitud de onda o de frecuencia mediante un espectrómetro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los espectros de absorción se obtienen por irradiación de una muestra con radiación continua determinando la diferencia en las intensidades de los haces incidentes y transmitidos.

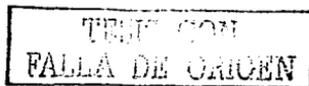
Dentro de la espectroscopia se estudian también diferentes tipos de partículas cuya separación se consigue por su distinta energía, masa u otras propiedades. Estas técnicas espectroscópicas de análisis orgánico son instrumental de gran aplicación ya que tan solo se necesita de una mínima cantidad de muestra (5-30 mg) para realizar el análisis en tiempos muy cortos. Lo más importante de estas metodologías es la información estructural que proporcionan y que además se pueden derivar algunas técnicas de cuantificación directa en mezclas.

1.7.1 Espectrometría de Masas⁽⁵⁹⁾

La espectrometría de masas es un método de análisis destructivo, el principio sobre el cual opera es el establecido por J. Thomson en 1913 "un haz de iones es desviado de su trayectoria por la presencia de campos eléctricos y/o magnéticos y el grado de desviación del haz depende de su relación de masa carga", es entonces la espectrometría de masas una técnica que busca generar iones a partir de las moléculas de una muestra y posteriormente separar e identificar las distintas relaciones masa/carga (m/z) de los iones generados por la muestra.

El proceso de análisis involucra una fuente de generación de iones, un analizador o separador másico, un detector y por último alguna forma de registro que permita tener en forma permanente de las señales generadas.

El punto más importante de la espectrometría de masas lo constituye la generación de iones a partir de las moléculas de una muestra, conocido como proceso de ionización, en la mayoría de los espectrómetros de masa comerciales esto se logra por la interacción de electrones con un alto contenido energético (70 eV) con las moléculas de la muestra. La energía que se aplica en el proceso de ionización es mucho mayor que la energía



necesaria para provocar la ionización razón por la cual las moléculas se fragmentan produciendo iones de distinto tipo y obviamente con relaciones m/z distintas, en este proceso de ionización de las moléculas aparecen iones positivos y negativos además de fragmentos neutros.

Normalmente se tiene un poco más de 99% de iones positivos los cuales están en estado altamente excitado por lo cual se descomponen en una variedad de fragmentos neutros y cargados cuya naturaleza depende de la estructura de la molécula original, por lo tanto en un espectrómetro de masas se analizan los iones positivos llamados radicales iónicos (cuando se ha perdido un electrón en el fragmento) y cationes (cuando el fragmento ha perdido dos electrones).

Los fragmentos cargados positivamente son repelidos fuera de la cámara de ionización y acelerados por un voltaje de 1 a Kv y el haz de iones formado es alineado al pasar por una abertura selectiva a través de la cual entra al campo magnético. El resultado de esto es un abanico de rayos de iones, cada uno de los cuales está formado por iones que tienen la misma relación de masa a carga (m/z), los rayos de iones son pasados uno a uno a través de una abertura y enfocados hacia la placa colectora que emite un electrón por cada ión que choca con ella formándose una corriente electrónica poquísima que se aumenta en un multiplicador electrónico, esta corriente recibida por el graficador que nos produce el espectro de masas en el cual el tamaño de cada pico es una medida relativa del número de iones (abundancia) de cada haz.

1.7.2 Espectroscopía infrarroja^(60,61)

La espectroscopía infrarroja consiste en la irradiación de la materia con una energía en el rango de número de onda de 200 a 4000 cm^{-1} , lo que originará en las moléculas un cambio en el momento dipolar generando un campo magnético cambiante periódico dando lugar a vibraciones específicas dentro de la molécula, de acuerdo a los grupos funcionales presentes y la radiación de diferentes frecuencias incidentes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen dos tipos de "vibraciones moleculares":

- 1). Alargamiento (stretching)
- 2). Flexión (bending)

Una vibración de alargamiento o encogimiento es aquella vibración que se verifica a lo largo de la ligadura, la longitud de enlace aumenta o disminuye, una vibración de flexión incluye un cambio en el ángulo de la ligadura que une a los átomos pudiendo aumentar o disminuir el tamaño del ángulo, solamente aquellas vibraciones de alargamiento y de flexión cuyo resultado es un cambio rítmico en el momento dipolar de las moléculas son observadas en el espectro de infrarrojo.

Los alargamientos o encogimientos pueden ser aislados o acoplados, estas últimas a su vez pueden ser simétricas o asimétricas requieren de una gran cantidad de energía radiante.

Las vibraciones de flexión pueden ocurrir en un plano o fuera de él, se caracterizan por un cambio en los ángulos de enlace y pueden ser de fase, de balance, torsión o de tijera. Así mismo se necesita menor energía para producirse vibraciones de flexión son encontradas a frecuencias más bajas.

Al interaccionar la frecuencia radiante con la frecuencia característica de las vibraciones moleculares, se provoca una absorción de energía que se traduce en un aumento en la amplitud de la vibración molecular, la detección diferencial de la energía absorbida, produce una banda en el sistema de registro que constituye la forma gráfica del espectro de infrarrojo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.7.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear⁽⁶²⁾

La resonancia magnética nuclear se basa en el cambio de orientación del momento magnético nuclear, lo que provoca el desdoblamiento de líneas de los espectros atómicos de muchos núcleos al someterlos al efecto de un campo magnético intenso y a una inducción magnética secundaria aplicada a 90° con respecto al campo principal, las transiciones del momento magnético nuclear por efecto de una radiación de frecuencia adecuada, así como un valor para el campo magnético dependiendo del núcleo en cuestión.

La razón giromagnética de un núcleo es tan característica para su identificación como su número de masa y ningún otro núcleo tendrá una frecuencia igual, si el número de masa es un número entero impar, entonces el número de espín será cero y si el número atómico es par o impar se tendrá un valor entero.

Cuando ésta metodología se aplica al análisis del núcleo de hidrógeno, el número cuántico de espín ($I=1/2$) permite la definición de dos estados energéticos diferentes asociados a la probabilidad de orientación en el campo magnético, las transiciones de un estado a otro se asocian a las correspondientes absorciones o emisiones de energía que, convenientemente detectadas, producen los espectros de Resonancia Magnética Protónica (RMN- ^1H).

Para la interpretación de los espectros de RMN- ^1H , es importante señalar los siguientes conceptos.⁽⁶³⁾

1. Desplazamiento químico: La distancia en ppm, δ , τ , Hertz ó cps que existe entre la posición de la señal de la muestra y la referencia cero (tetrametilsilano), de la misma manera que los núcleos atómicos inducen campos magnéticos dipolares, los electrones moleculares, por su movimiento, generan campos magnéticos que se oponen al campo magnético H_0 , por consiguiente podremos diferenciar cada tipo de protón en función del ambiente electrónico que lo rodea, así los protones próximos a un ambiente rico en

electrones requerirán una cantidad de energía diferente a aquellos que se encuentran en orbitales sp^3 covalentes.

La posición de cada señal en la escala ppm es un parámetro muy importante para la interpretación ya que indica el grado de desplazamiento químico a que ha sido sometido cada protón por los diferentes efectos de protección (desplazamiento de las señales a campo alto) o de desprotección diamagnética.⁽⁶⁴⁾

2. Multiplicidad: Resultado de las interacciones espín-espín entre núcleos con diferentes desplazamientos químicos, si la posición en la escala ppm es importante para definir un tipo de protón, la interacción del espín de este con los espines de los protones vecinos produce un desdoblamiento de las señales tanto del primer protón como las de los vecinos, este desdoblamiento se conoce como multiplicidad y resulta de la tendencia que tiene un electrón enlazante aparear su espín con el espín del protón más próximo; al influenciar el estado de espín de este electrón se afectará el espín de otro electrón enlazante y así sucesivamente hasta llegar a otro protón vecino, este tipo de acoplamiento ocurre a lo largo de tres enlaces en sistemas sp^3 y en sistemas insaturados aromáticos, se pueden observar acoplamientos espín-espín a lo largo de cuatro ligaduras, el número de señales observadas como resultado de acoplamiento espín-espín está dado por:

$$2n+1$$

En donde n representa el número de protones vecinos al grupo de interés, para el caso del hidrógeno ($I = \frac{1}{2}$), la relación se simplifica a $n+1$.

3. Integración: La intensidad de la señal integrada como el área contenida bajo el pico de una señal de resonancia de una muestra, es proporcional al número de núcleos contenidos en la molécula. Puesto que la cantidad de energía absorbida por un tipo de protones está cuantificada, la respuesta electrónica del detector de radiofrecuencia del instrumento será proporcional al número de estos protones presentes en la molécula.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una gran parte de la población sufre de enfermedades infecciosas, para las que se utilizan en su tratamiento medicamentos, y debido al uso indiscriminado de estos, los microorganismos han desarrollado resistencia ante ellos, y así producir efectos más duraderos y/o severos, por lo que es necesario producir nuevos fármacos cuya actividad sea mayor para el agente patógeno sin que dañe al organismo humano.

El tiazol y sus derivados son compuestos que se han estudiado en los últimos años tanto desde el punto de vista químico como farmacológico ya que existen reportes en la literatura de que algunos de ellos presentan actividad bactericida y fungicida principalmente; así como antiinflamatoria y anestésica entre otros.

Debido al tipo de actividad de estos compuestos resulta de gran importancia sintetizar fármacos nuevos que nos brinden mayores posibilidades para el tratamiento de las enfermedades infecciosas, conduciendo a un mayor control de la salud, esta es la principal razón por la que se plantea la necesidad de realizar un estudio de síntesis y caracterización mediante técnicas espectroscópicas de derivados fenílicos de benzamidas-N-tiazolicas, y así generar nuevos compuestos con propiedades antibacteriales y antifungicidas.

La síntesis de estos nuevos sistemas tiazolicos, se llevará a cabo mediante la metodología propuesta por Hantzsch, con una variación en el compuesto α -halocarbonílico, ya que éste se obtendrá *in situ* utilizando yodo molecular y acetofenonas *para*-sustituidas, en la obtención de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

III. OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas derivados fenílicos de benzamidas N-tiazólicas, analizando los efectos electrónicos que presentan los diferentes sustituyentes tanto en el anillo homoaromático como en el heteroaromático a través de los rendimientos obtenidos en las reacciones de síntesis, así como la determinación de la actividad antibacteriana y antifúngica para cada uno de los productos obtenidos.

Objetivos Específicos

1. Sintetizar a partir de tiourea y acetofenonas *para*-sustituídas, 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas, donde R= H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂, mediante la metodología propuesta por Hantzsch.
2. Someter a la N-benzoilación las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas, con cloruro de *para*-toluilo, en medio básico, para la obtención de los derivados fenílicos de benzamidas N-tiazólicas, con base a la síntesis propuesta por Schotten-Baumann, seguido de la reacción de bromación mediante el mecanismo de sustitución electrofílica aromática.
3. Llevar a cabo la caracterización de cada uno de los derivados sintetizados mediante el estudio de Espectroscopia de: Masas, en el Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ¹H) y de Carbono 13 (RMN ¹³C), así como determinar su pureza a través cromatografía de gases.
4. Efectuar el análisis de los efectos electrónicos que presentan los diferentes sustituyentes tanto en el anillo aromático como en el heteroaromático, analizando los rendimientos de los compuestos obtenidos.
5. Determinar la actividad antimicrobiana y fungicida de los derivados obtenidos por síntesis, mediante el método de difusión en disco propuesto por Kirby-Bauer en el que se emplea como medio de cultivo agar de Mueller-Hinton y los microorganismos de referencia a una concentración equivalente a 0.5 de Nefelómetro de Mac Failand.

IV. HIPÓTESIS

Se sabe que uno de los métodos en la obtención de benzamidas consiste en la reacción de un halógeno de benzoilo en presencia de aminas o amoniaco, por lo tanto se espera que la reacción de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas (1) (R=H, CH₃, OC₂H₅, OH, Cl, Br, NO₂), con cloruro de *para*-toluilo en medio básico nos conducirá a la formación de los derivados fenilicos de benzamidas N-tiazolicas (2), los que se someterán a la reacción de bromación y así obtener benzamidas N-tiazolicas como productos finales (3), las que se presume deben presentar actividad bactericida y/o fungicida, y ser una familia de derivados de benzamidas N-tiazolicas de una gran utilidad farmacéutica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Material

Vasos de precipitados de 100, 250 y 500 mL.
Matraces Erlenmeyer de 100, 250 mL.
Matraces bola de 50, 100 y 150 mL.
Matraces Kitazato de 50, 125 y 250 mL.
Pizetas de 250 mL.
Embudo de talle largo, Büchner, Hirsh, de adición y de separación.
Vidrios de reloj
Barras magnéticas
Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL.
Perilla para pipetas
Guantes de látex
Mascarilla para gases
Placas de cromatografía en capa fina de gel de sílice.
Soporte Universal
Pinzas de tres dedos con nuez
Recipiente para baño de arena

Equipo

Parrillas de agitación y calentamiento
Recirculador de agua
Rotavapor
Bomba de vacío
Lámpara de luz ultravioleta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Instrumentos

Cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masas
Espectrómetro en el Infrarrojo
Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear
Termómetro de -10 a 260 °C
Aparato para determinar punto de fusión
Balanza analítica

Reactivos*

Derivados de *para*-acetofenona (R= H, Br, Me, OMe, Cl, OH, NO₂)
Tiourea
Yodo molecular
Anhidrido acético
Tetrahidrofurano
Ácido acético glacial
Bromo
Cloruro de *p*-toluilo
Hidróxido de Amonio
Éter-etílico
Benceno anhidro
Hexano
Carbonato ácido de sodio
Sulfato de calcio anhidro
Piridina
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico
Ácido sulfúrico
Dimetilsulfóxido
Cloroformo deuterado
Dimetilsulfóxido deuterado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los disolventes acetona, tetracloruro de carbono, cloroformo, etanol, metanol, que se emplearon en las extracciones, separaciones y purificaciones se destilaron en el laboratorio previamente a su uso.

• J.T. Baker, grado reactivo.

Medios de Cultivo

Agar Mueller-Hinton para microbiología (Merck de México).

Material Biológico

Las cepas de referencia que se utilizaron fueron proporcionadas por la American Type Culture Collection (ATCC), y son las siguientes:

Bacterias

Staphylococcus aureus (4012)
Streptococcus agalactiae (4768)
Bacillus subtilis (465)
Pseudomonas aeruginosa (260)
Escherichia coli (128)
Klebsiella pneumoniae (4209)
Shigella flexneri (9748)

Hongos y levaduras

Candida albicans (752)
Saccharomyces cerevisiae (287)
Trichophyton mentagrophytes (4807)
Aspergillus niger (1688)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Datos Generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de fusión Electrothermal modelo I A 9100, y se reportan sin corrección.

Los espectros en el infrarrojo se registraron en un instrumento Nicolet, modelo Magna-IR 550, las muestras se procesaron en pastilla de KBr.

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG/EM), se realizaron en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 5890, serie II acoplado a un detector másico de la misma marca modelo 5972, se utilizó una columna capilar de 25mm de longitud y 0.20 mm de diámetro interno con una fase estacionaria de 5%-difenil-95% -dimetilsiloxano (ultra II) con espesor de 0.33 μm , la temperatura del horno fue programada para obtener una temperatura inicial de 80 $^{\circ}\text{C}$ por minuto, con incremento de 15 $^{\circ}\text{C}$ por minuto hasta una temperatura final de 310 $^{\circ}\text{C}$, el gas acarreador utilizado fue Helio, con flujo de 0.85 mL/min, la temperatura del inyector fue programada a 280 $^{\circ}\text{C}$ y la del detector a 290 $^{\circ}\text{C}$, la energía de ionización de 70 eV.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) y de Carbono 13 (RMN ^{13}C), así como los experimentos en una y dos dimensiones, homo y heteronucleares se obtuvieron utilizando un equipo Bruker Avance de 400 MHz, con sonda dual de 5 mm, los análisis se realizaron en solución de dimetilsulfoxido deuterado, los desplazamientos químicos se dieron en ppm referidos al tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los análisis por cromatografía en capa delgada (ccd) se realizaron en cromatofolios de aluminio impregnados de gel de sílice GF₂₅₄ con grosor de 0.25 mm marca Merck y Aldrich, los agentes reveladores utilizados fueron UV de onda corta (250 nm) y onda larga (366 nm) y vapores de Yodo.

5.2 METODOLOGÍA

5.2.1 Ruta de síntesis 1 de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias (V), y sus derivados.

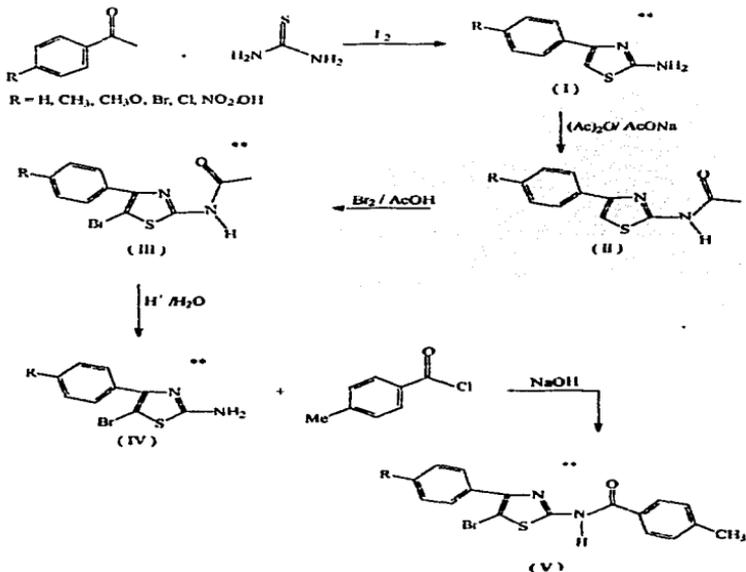
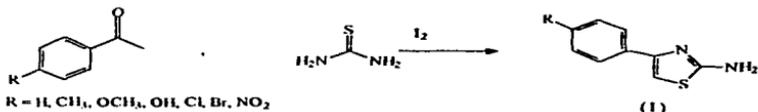


Fig. 23. Síntesis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias y sus derivados.

5.2.1.1 Síntesis de los derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas (I)



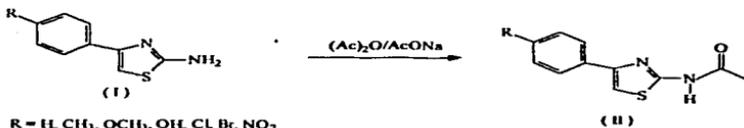
PROCEDIMIENTO: En un matraz balón de 100 mL, equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento (baño de arena a 150° C), se colocan 1 mL (0.0086 mol) de acetofenona *p*-sustituída, 0.9804g (0.0129 mol) de tiourea y 1.6200g (0.0129 mol) de yodo, se mantiene a reflujo durante dos horas, se deja enfriar, y se agregan 5 mL de éter etílico, apareciendo un precipitado, el cual se separa por filtración a vacío, se lava varias veces con el mismo disolvente, el precipitado obtenido se disuelve en 60 mL de agua caliente, a la solución resultante se le adiciona hidróxido de amonio hasta la aparición de un precipitado que corresponde al producto esperado, se filtra a vacío y se lava varias veces con agua fría, se recristaliza en etanol-agua, obteniéndose agujas color beige claro, con punto de fusión definido y un rendimiento del 70 %, en la obtención de los 2-amino-4(4-R-fenil)thiazoles (R= Br, Me, OMe, Cl, OH, NO₂), se emplean las cantidades que se indican en la Tabla 1.

R	<i>p</i> -Acetofenona		Tiourea (g)	Yodo (g)
	(g)	(mL)		
Br	1	-	0.8440	1.4070
Me *	-	1	0.8539	1.4230
OMe	1	-	0.7602	1.2658
Cl *	-	1	0.8714	1.4520
OH	1	-	0.8386	1.3982
NO ₂	1	-	0.6913	1.1526

*Reactivos líquidos

Tabla 1. Reactivos para la síntesis de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

5.2.1.2 Síntesis de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (II)

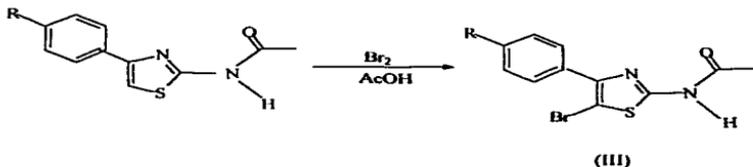


PROCEDIMIENTO: En un matraz balón de 100 mL, equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento (baño de arena a 60° C), se colocan 0.600g (0.0034 mol) de la 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina correspondiente (I), y 280 mg (0.0034 mol) de acetato de sodio en 4.8 mL de anhídrido acético (0.050 mol), la mezcla se deja en reflujo durante una hora, se deja enfriar y se vierte sobre 20 mL de agua fría, la suspensión formada se agita y se lleva a pH de 10, con hidróxido de amonio.

Se obtiene un precipitado blanco el cuál se separa por filtración a vacío, se lava varias veces con agua destilada fría, se recristaliza en una mezcla etanol-agua (1:5), obteniéndose un polvo blanco, con un rendimiento del 88.85 % (1.10g) y P.f. 204-206°C.

En la obtención de la N[4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-il]acetamida el tiempo de reflujo es de 2 h. .

5.2.1.3 Obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (III)

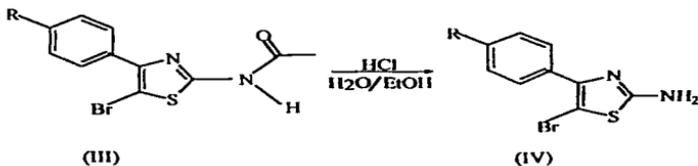


PROCEDIMIENTO: En un embudo de separación se colocan 500 mg (0.0023 mol) de la N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida correspondiente** (II) en 5 mL de ácido acético anhidro, la solución se coloca en un baño de hielo con agitación mecánica y se añade gota a gota una solución de bromo en un volumen igual de ácido acético, la mezcla se agita hasta la aparición de un precipitado blanco, el cual se separa por filtración a vacío, se lava varias veces con agua fría, el producto se recrystaliza en una mezcla de etanol-agua (1:3) obteniéndose agujas de color blanco, con un rendimiento del 71%, con P.f. 238-240 °C.

**Cuando R= NO₂ se disuelve en dimetil sulfóxido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.1.4 Obtención de las 5-bromo-4-(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas. (IV)



R= H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

PROCEDIMIENTO: En un matr az balón de 100 mL, equipado con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento (baño de arena a 100  C), se colocan 0.100 g (0.0004 mol) de N[5-bromo-4-(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida correspondiente (III), posteriormente se agrega 1 mL de ácido clorhídrico, 1 mL de etanol y 1 mL de agua destilada, se mantiene en reflujo durante una hora, transcurrido el tiempo de reacción se enfriar y se vierte sobre 30 mL de agua fría (en baño de hielo), apareciendo un precipitado, se lleva a pH de 10, con hidróxido de amonio al 20 % el producto obtenido se filtra a vacío, se lava varias veces con agua destilada fría.

El producto que se obtiene es una mezcla de compuestos: hidrolizado (IV), acetilado -bromado (III) y del producto (I), para todos los derivados cuando R= H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

Cabe mencionar que debido a que los resultados no son los esperados con el método anterior, por lo que se hicieron modificaciones en la cantidad de muestra, volumen y concentración de ácido clorhídrico, agua, al igual que el tiempo y temperatura de reflujo, se cambi  el etanol por ácido acético, el ácido clorhídrico por ácido sulfúrico y como base se utilizo hidróxido de amonio concentrado e hidróxido de sodio al 10 y 20%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los cambios se realizaron con todos las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (R= H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂) con la finalidad de tener una técnica con la cuál se pudieran obtener los productos esperados, el procedimiento fue el mismo, utilizando los cambios antes mencionados, como se muestra en la tabla 2.

Reacción	Cantidad (g)	HCl (mL)	C ₂ H ₄ O ₂ (mL)	H ₂ SO ₄ (mL)	H ₂ O (mL)	Etanol (mL)	Tiempo (h)	Tem (°C)	Base
1	0.600	4	---	---	8	---	1	100	NH ₄ OH
2	0.400	2	---	---	---	4	1	100	NH ₄ OH
3	0.100	0.5	1	---	1	---	1	100	NH ₄ OH
4	0.800	1	---	---	0.5	1	1	100	NH ₄ OH
5	0.100	0.65	1.25	---	1.25	---	1	100	NH ₄ OH
6	0.100	0.5	0.5	---	0.5	---	1	100	NH ₄ OH
7	0.100	0.5	0.5	---	0.5	---	1/2	100	NH ₄ OH
8	0.100	0.5 al 5%	---	---	5	---	1	100	NH ₄ OH
9	0.100	0.5	---	---	5	---	1	100	NH ₄ OH
10	0.125	0.5 al 5%	---	---	---	2	1	100	NaOH al 20%
11	0.100	0.5	1	---	1	---	1	100	NaOH al 20%
12	0.100	0.5	1	---	1	---	1	100	NaOH al 20%
13	0.080	0.25	---	0.75	1	---	2	60	NaOH al 20%
14	0.200	---	---	5 al 50%	---	---	1	60	NaOH al 20%
15	0.100	0.5	---	---	0.5	---	1½	120	NaOH 10%
16	0.050	---	---	0.4	0.4	4	1	100	NH ₄ OH
17	0.100	---	---	2.0	---	4	1½	80	NH ₄ OH

Tabla 2. Reacciones para obtener las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

5.2 Ruta de síntesis 2 para la obtención de las benzamidas N-tiazolicas (3).

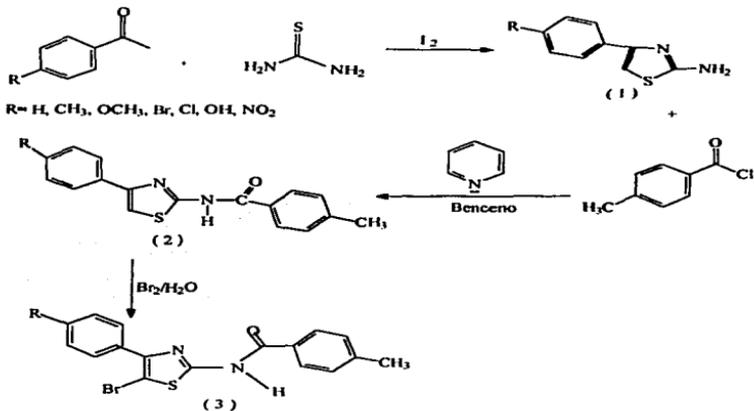
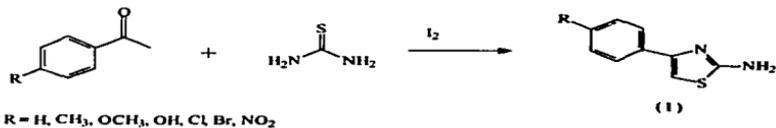


Fig. 24. Síntesis para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]-*p*-metilbenzamidas.

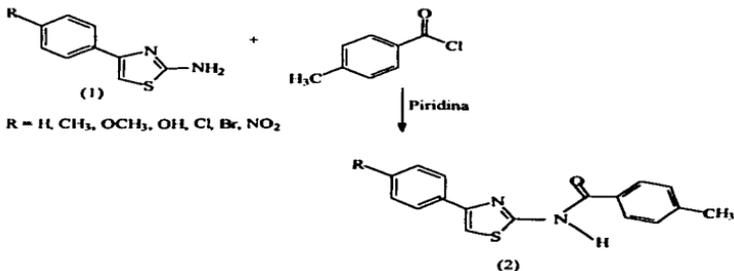
5.2.2.1 Obtención de las 4(4-R-fenil) 1,3-tiazol-2-aminas (1)



PROCEDIMIENTO: Se sigue la misma metodología que en la ruta de síntesis 1, para la obtención del producto (1), pág.35.

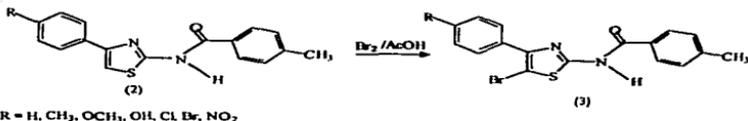
TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

5.2.2.2. Obtención de la N[4-(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamidas (2)



PROCEDIMIENTO: En un matraz de 250 mL, con refrigerante en posición de reflujo, agitación magnética y calentamiento (baño de arena a 70 °C) se colocan 200mg (0.0011 mol) de la 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina correspondiente (1), 2mL de piridina seca, 5 mL de benceno seco y 1.0 mL de cloruro de *p*-toluilo, la mezcla de reacción se deja en reflujo por 45 min., transcurrido el tiempo de reacción, se adicionan 60 mL de agua destilada, la solución se transfiere a un embudo de adición, se separa la capa orgánica (benceno), la fase acuosa se lava dos veces más con 5 mL de benceno cada una, se junta la fase orgánica (benceno) de las tres extracciones, se adiciona 5 mL de NaCO₃ al 5 %, seguido de 5 mL de agua destilada, se extrae la capa orgánica, se le agrega Na₂SO₄ anhidro, la fase orgánica se concentra a presión reducida aproximadamente a 3mL, se agrega 15 mL de hexano, se forma un precipitado, se filtra a vacío y se lava tres veces con 5mL de hexano cada una, se obtiene un polvo amarillo con un punto de fusión definido con un rendimiento del 90%.

5.2.2.3 Obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]p-metil benzamidas (3)



PROCEDIMIENTO: En un matraz balón de 250 mL, se disuelven 500 mg (0.0017 mol) de N[4(R-fenil)1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamida en 5 mL de ácido acético glacial, la solución se coloca en un baño de hielo con agitación constante, se añade gota a gota, una solución de bromo en ácido acético glacial (1:1), recién obtenida.

La mezcla se agita hasta la aparición de un precipitado blanco, el cual se separa por filtración a vacío, se lava varias veces con agua fría, el producto se recrystaliza en una mezcla etanol-agua (1:5), obteniéndose un polvo amarillo, con un rendimiento del 93% y punto de fusión de 171-173 °C.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.2.3. Ensayos microbiológicos

Para determinar la acción bactericida y/o fungicida de los productos se realizo mediante el método de difusión en disco.

PROCEDIMIENTO:

Preparar las cajas con el medio Mueller- Hinton (previamente esterilizadas) y se dejan 24 h, para que pasen la prueba de esterilidad.

Impregnar discos de papel con los productos obtenidos, se deja secar en la estufa a 37 °C durante 24h.

Hacer un cultivo bacteriano de 18 h.

Inocular las cajas que hayan pasado la prueba de esterilidad con el cultivo bacteriano, igualado a una concentración de 0.5×10^8 unidades formadoras de colonias, esto es por método comparativo, utilizando como patrón el tubo del Nefelómetro de Macfarland de dicha concentración, la inoculación es con un hisopo y se siembra en tres direcciones para cubrir toda la caja.

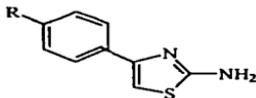
Dejar reposar las cajas por 5 min. y posteriormente se colocan los discos.

Incubar a 37 °C durante 24 h, se observa si hay halo de inhibición.

VI. RESULTADOS

6.1 Derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas (I).

6.1.1 Rendimiento y propiedades físicas (tabla 3).



R= H, CH₃, CH₃O, Br, Cl, OH, NO₂

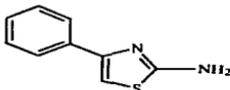
Producto (R)	Apariencia	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
H	agujas	beige	70.0	148-150
Cl	polvo	amarillo	96.3	204-206
Me	polvo	amarillo	76.4	130-132
MeO	polvo	amarillo	46.6	200-203
NO ₂	polvo	naranja	62.0	283-285
OH	polvo	amarillo	46.0	175-177
Br	polvo	amarillo	94.2	227-230

Tabla 3. Propiedades físicas y rendimiento de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.1.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales, EM-CG, IR, RMN ¹H y RMN ¹³C.

a) 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina



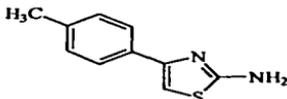
EM/CG (IE) (CHCl₃) 70 eV m/z: 176 (IM y PB), 134, 104, 89, 77, 63, 51,
Tiempo de retención 10.94 min. (Espectro 1)

IR, KBr, cm⁻¹: 3436 (N-H_{sim}), 3254 (N-H_{asim}), 3157 (C-H_{asim}), 3115 (C-H_{sim}), 2000-1650 (sobretono aromático), 1599 (C=C), 1518 (C=N_{sim}), 1331 (C-N), 715 (C-H, flexión fuera del plano). (Espectro 2)

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz ppm: d 7.74 (2H); t 7.36 (2H); d de t 7.27 (1H)
s 6.70 (1H); s 5.15 (NH₂). (Espectro 3)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz ppm: 167.27, 151.24, 134.58, 128.57, 127.72
125.95, 102.80. (Espectro 4)

b) 4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-amina



EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV m/z: 190 (IM y PB), 147, 118, 91, 77, 63, 51,

Tiempo de retención 12.16 min. (Espectro 5)

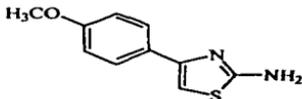
IR, KBr, cm⁻¹: 3401 (N-H_{asim}), 3291 (N-H_{sim}), 3180 (C-H_{asim}), 3120 (C-H_{sim}), 1626 (C=C),
1518 (C=N_{sim}), 1335 (CH₃), 821 (C-H, flexión fuera del plano).

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: d 7.65 (2H); d 7.18 (2H); s 6.64 (1H); s 5.36 (NH₂)
s 2.36 (3H). (Espectro 6)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 167.44, 151.29, 137.47, 131.95, 129.24, 125.85,
101.87, 21.19. (Espectro 7)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) **4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-amina**



EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV, m/z : 206 (IM y PB), 191, 164, 149, 134, 121, 77, 63

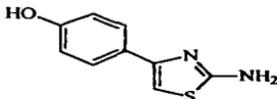
Tiempo de retención : 13.16 min.

IR, KBr, cm⁻¹: 3441 (N-H_{sim}), 3274 (N-H_{sim}), 3168 (C-H_{asim}), 3118 (C-H_{sim}), 1626 (C=C),
1538 (C=N_{sim}), 1494 (MeO) 1331 (C-N), 1250, 1177, 1033 (C-O),
836 (C-H, flexión fuera del plano).

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm : d 7.70 (2H); s 6.99 (NH₂); d 6.90 (2H), s 6.80 (1H)
s 3.75 (3H).

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 168.09, 158.52, 149.69, 127.86, 126.83, 113.81,
99.34 ,55,08.

d) **4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-amina**



EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV, m/z : 192 (IM y PB), 150, 121, 105, 93, 77

Tiempo de retención 13.17 min. (Espectro 8)

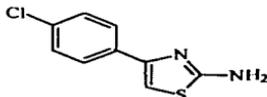
IR, KBr, cm⁻¹: 3490 (O-H_{asim}), 3381 (N-H_{sim}), 3128 (C-H_{asim}), 1600 (C=C), 1511 (C=N_{sim})
1331 (C-N), 1273, 1178 (C-O), 841 (C-H, flexión fuera del plano).

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 9.50 (OH); d 7.63 (2H); s 6.98 (NH₂); d 6.80 (2H)
s 6.75 (1H). (Espectro 9)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 167.99, 156.76, 150.39, 126.92, 126.42, 115.18, 98.47.
(Espectro 10)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) 4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-amina



EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV, m/z : 210 (IM y PB), 168, 133, 102, 89, 63,

Tiempo de retención 12.81 min.

IR, KBr, cm⁻¹: 3441 (N-H_{asim}), 3363 (N-H_{sim}), 3122(C-H_{asim}), 1622 (C=C), 1532 (C=N_{asim}),

1348 (C-N), 827 (C-H, flexión fuera del plano), 732 (C-Cl).

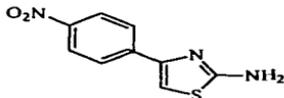
RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : d 7.71 (2H); d 7.53 (2H); s 7.23 (1H);

señal en hombro 3.59 (NH₂)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 170.40, 139.81, 134.04, 129.35, 128.76,

127.96, 103.97.

f) 4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-amina



EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV, m/z : 221 (IM y PB), 191, 175, 149, 121, 89, 63

Tiempo de retención 14.28 min. (Espectro 11)

IR, KBr, cm⁻¹: 3403 (N-H_{asim}), 3309 (N-H_{sim}), 3156 (C-H_{asim}), 1642 (N=O), 1597 (C=C),

1534 (C-NO₂), 1507 (C=N_{asim}), 1328 (C-N), 847 (C-H, flexión fuera del plano).

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : d 7.35 (2H) ; d 7.16 (2H) ; s 6.48 (1H) ; s 6.32 (NH₂) .

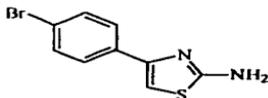
(Espectro 12)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 168.88, 148.10, 146.19, 141.13, 126.54, 124.27,

106.86. (Espectro 13)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

g) 4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-amina



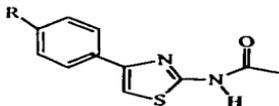
EM/CG, (IE), (CHCl₃), 70 eV, m/z : 254 (IM y PB), 212, 182, 175, 148, 133, 120, 102, 89, 75, 63. Tiempo de retención 13.01 min.

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 7.71 (4H); s 7.29 (1H); s amplio 3.80 (NH₂)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 170.59, 140.78, 132.51, 129.75, 128.45, 122.85, 104.21

6.2 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (II)

6.2.1 Rendimientos y propiedades físicas (tabla 4).



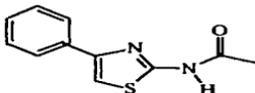
Producto (R)	Apariencia	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
H	polvo	blanco	88.86	208-210
Cl	polvo	amarillo	62.66	233-235
Me	polvo	beige claro	95.35	204-206
MeO	polvo	beige claro	92.48	188-190
NO ₂	polvo	amarillo	94.00	Descompone a 260
OH	polvo	verdusco	78.53	189-191
Br	polvo	beige	66.67	227-230

Tabla 4. Propiedades físicas y rendimiento de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.2.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales, EM/CG, IR, RMN ¹H y RMN ¹³C.

a) N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il) acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 218 (IM), 176 (PB), 134, 104, 89, 77, 43

Tiempo de retención : 13.28 min. (Espectro 14)

IR , KBr, cm⁻¹: 3158 (N-H_{sim}), 3071 (C-H_{asim}), 1639 (C=O), 1580 (C=C), 1540 (C=N_{sim}), 1301 (C-N), 711(benceno monosustituido). (Espectro 15)

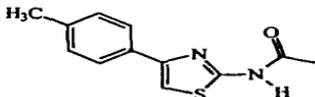
RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm : s 11.59 (N-H); d 7.81 (2H); t 7.42 (2H); d de t 7.34 (1H); s 7.14 (1H); s 1.75 (3H). (Espectros 16 y 17)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 168.70, 159.88, 149.69, 134.44, 129.12, 128.54
126.49, 108.06, 22.82. (Espectro 18)

HMQC: (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) (Espectro 19)

HMBC: (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity) (Espectro 20)

b) N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 232 (IM); 190 (PB), 148, 118, 91, 65, 43

Tiempo de retención : 13.90 min. (Espectro 21)

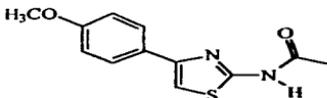
IR , KBr, cm⁻¹: 3172 (N-H_{sim}), 3065 (C-H_{asim}), 1643 (C=O), 1580 (C=C), 1309 (C-N), 812 (benceno disustituido).

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.26 (N-H); d 7.80 (2H); s 7.53 (1H); d 7.25 (2H); s 2.34 (3H); s 2.19 (3H). (Espectro 22)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 169.70, 158.88, 149.83, 138.14, 132.70, 130.36
126.64, 108.02, 23.54, 21.84. (Espectro 23)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 248 (IM); 206 (PB), 191, 164, 149, 121, 77, 43

Tiempo de retención : 14.85 min. (Espectro 24)

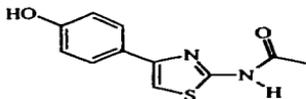
IR, KBr, cm⁻¹: 3164 (N-H_{am}), 3063 (C-H_{am}), 1642 (C=O), 1575 (C=C), 1304 (C-N), 1245, 1171, 1032, (C-O), 825 (benceno disustituido).

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm : s 11.73 (N-H); d 7.73 (2H); s 7.00 (1H); d 6.94 (2H)
s 3.83 (CH₃-O); s 1.75 (3H). (Espectro 25)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 168.72, 159.89, 149.43, 130.63., 127.75,

127.28, 114.41, 106.35, 55.51, 22.76. (Espectro 26)

d) N[4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 234 (IM); 192 (PB), 150, 121, 93, 77, 65, 43,

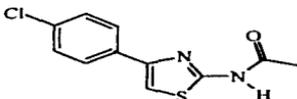
Tiempo de retención : 15.09 min.

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.15 (N-H); s 9.62 (OH); d 7.67 (2H);
s 7.29 (1H); d 6.78 (2H); s 2.13 (3H).

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 168.94, 158.02, 157.55, 149.37, 127.42,
126.05, 115.78, 105.33, 22.85.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 252 (IM); 210 (PB), 168, 133, 89, 43,

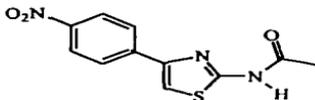
Tiempo de retención : 14.40 min. (Espectro 27)

IR , KBr, cm⁻¹: 3175 (N-H_{am}), 3070 (C-H_{am}), 1644 (C=O), 1557 (C=C), 1305 (C-N), 831 (benceno disustituido), 738 (C-Cl).

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.26 (N-H); d 7.89 (2H); d 7.48 (2H)
s 7.64 (1H); s 2.16 (3H). (Espectro 28)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 169.57, 159.03, 148.41, 134.10, 133.10, 129.57,
128.24, 109.40, 23.32. (Espectro 29)

f) N[4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 263(IM), 221(PB), 191, 175, 146, 121, 103, 89, 43.

Tiempo de retención : 16.30 min.

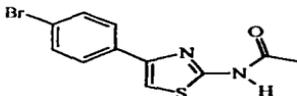
IR , KBr, cm⁻¹: 3164 (N-H_{am}), 3071 (C-H_{am}), 1642 (C=O), 1576 (C=C), 1526 (C-N=O₂),
1340 (C-N), 855 (benceno disustituido).

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.36 (N-H); d 8.28 (2H); d 8.13 (2H); s 7.95 (2H)
s 2.16 (3H).

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 169.18, 158.80, 146.81, 146.68, 140.55, 126.75,
124.50, 112.63, 22.76.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

g) N[4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 296(1M), 254(PB), 212, 182, 174, 133, 120, 89, 75, 43.

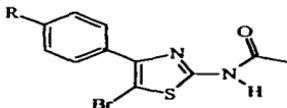
Tiempo de retención : 15.12 min.

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.29 (N-H); d 7.86 (2H); d 7.65 (2H); s 7.68 (1H)
s 2.19 (3H).

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 169.39, 158.77, 148.13, 134.13, 132.30, 128.29,
121.44, 109.30, 23.12.

6.3 Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

6.3.1 Rendimientos y características físicas (tabla 5).



R= H, CH₃, CH₃O, Cl, Br, NO₂OH

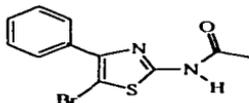
Producto (R)	Apariencia	Color	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
H	polvo	amarillo claro	71.0	238-240
Cl	polvo	amarillo claro	99.0	236-238
Me	polvo	amarillo claro	70.0	218-220
MeO	polvo	amarillo claro	83.0	242-244
NO ₂	polvo	amarillo-verde	99.0	236-238
OH	polvo	rosado	98.0	310-312
Br	polvo	amarillo claro	72.0	228-230

Tabla 5. Propiedades físicas y rendimiento de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

6.3.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales, EM/CG, IR, RMN ¹H y RMN ¹³C.

a) N[5-bromo-4-fenil-1,3-tiazol-2-il] acetamida



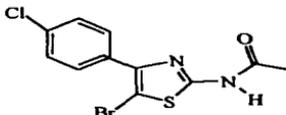
EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 296+2(IM), 254+2 (PB), 212+2, 174, 146, 133, 103, 89, 77, 43. Tiempo de retención : 14.58 min.

IR , KBr, cm⁻¹: 3172 (N-H_{am}), 3065 (C-H_{am}), 1648 (C=O), 1560 (C=N_{sim}), 1298 (C-N), 771 (benceno monosustituído), 693 (C-Br).

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm : s 12.53 (N-H); d 7.85 (2H); t 7.48 (2H), t 7.41 (1H), s 2.17 (3H)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 170.34, 157.99, 146.81, 134.22, 129.38, 128.91, 126.49, 97.81, 23.19.

b) N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 330 (IM); 288 (PB), 252, 208, 167, 137, 123, 102, 71, 43

Tiempo de retención : 15.76 min. (Espectro 30)

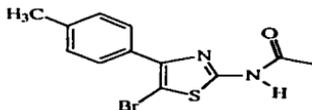
RMN ¹H, C DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.55 (N-H); d 7.87 (2H); d 7.54 (2H); s 2.16 , (3H). (Espectro 31)

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 170.36, 158.15, 145.49, 134.00, 133.06, 130.63, 129.53, 98.50, 23.25. (Espectro 32)

HMQC: (Heteronuclear Múltiple Quantum Coherence) (Espectro 33)

HMBC: (Heteronuclear Múltiple Bond Connectivity) (Espectro 34)

c) N[5-bromo-4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



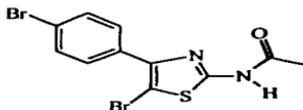
EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 310 (IM); 268 (PB), 226, 188, 147, 103, 91, 77, 43

Tiempo de retención : 15.27 min.

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm : s 12.55 (N-H); d 7.79 (2H); d 7.32 (2H); s 2.38 (3H); s 2.20 (3H).

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm : 169.88, 157.53, 146.38, 138.50, 131.08, 129.61
128.45, 96.87, 22.87, 21.50

d) N[5-bromo-4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 374 (IM); 332 (PB), 252, 211, 182, 174, 146, 132, 102, 93,

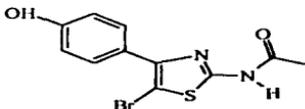
75, 43 Tiempo de retención : 16.54 min. (Espectro 35)

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.56 (N-H); d 7.81 (2H); d 7.69 (2H)
s 2.16 (3H). (Espectro 36)

RMN ¹³C, C DMSO, 400 MHz, ppm : 170.19, 158.06, 145.49, 133.34, 132.28, 130.74,
122.51, 98.32, 23.06. (Espectro 37)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) N[5-bromo-4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z : 234 (IM); 192 (PB), 150, 121, 93, 77, 65, 43,

Tiempo de retención : 17.07 min.

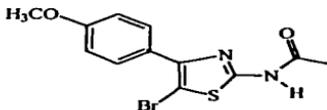
RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.15 (N-H); s 9.62 (OH); d 7.67 (2H);

s 7.29 (1H); d 6.78 (2H); s 2.13 (3H).

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm : 168.94, 158.02, 157.55, 149.37, 127.42,

126.05, 115.78, 105.33, 22.85.

f) N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 EV, m/z : 326 (IM); 284, 269, 227, 204, 175, 163 (PB), 134, 120, 89,

63, 43 Tiempo de retención : 16.01 min. (Espectro 38)

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm : s 12.50 (N-H); d 7.84 (2H); d 7.06 (2H)

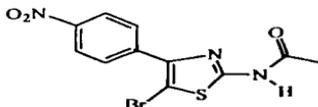
s 3.81 (CH₃-O); s 2.19 (3H). (Espectro 39)

RMN ¹³C, C DMSO, 400 MHz, ppm : 168.72, 159.89, 149.43, 130.63., 127.75,

127.28, 114.41, 106.35, 55.51, 22.76. (Espectro 40)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

g) N[5-bromo-4(4-nitrofenil)1,3-tiazól-2-il] acetamida



EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z: 341(IM), 43(PB), 299, 269, 253, 219, 178, 146, 132, 120, 102, Tiempo de retención: 16.01 min.

RMN ¹H, DMSO, 400 MHz, ppm: s 12.66 (N-H); d 8.38 (2H); d 8.18 (2H); s 2.21 (3H).

RMN ¹³C, DMSO, 400 MHz, ppm: 170.25, 158.09, 147.39, 144.21, 139.99, 129.55,

124.4, 100.85, 22.86.

6.4 Derivados de las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas (IV)

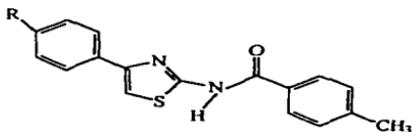
Debido a que no se logró obtener ningún producto puro, no se llevo a cabo la caracterización por los métodos espectroscópicos de EM/CG, IR, RMN ¹H y ¹³C, así como tampoco hubo determinación *in vitro* de la actividad antibacteriana y fungicida.

Lo que se obtuvo fueron mezclas de 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina (I), N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (II) y 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina (III), en las diferentes condiciones de hidrólisis.

TESIS CON
FALLA DE URGEN

6.5 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]-p-metilbenzamidias (1)

6.5.1 Rendimientos y propiedades físicas (tabla 6).



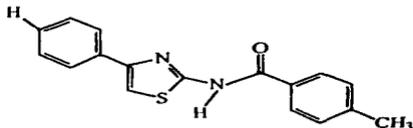
Compuesto	Apariencia	Color	Rendimiento (%)	p.f. (°C)
H	Polvo	Beige claro	89.2	135-137
CH ₃	Polvo	Blanco	98.0	82-85
OCH ₃	Polvo	Amarillo	96	170
Cl	Polvo	Amarillo paja	55.4	105-106
Br	Polvo	Amarillo	59.0	162.164
NO ₂	Polvo	Amarillo fuerte	28.2	220-223

Tabla 6. Rendimientos y propiedades físicas de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**6.5.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales:
EM/CG, RMN ¹H y RMN ¹³C.**

a) N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida

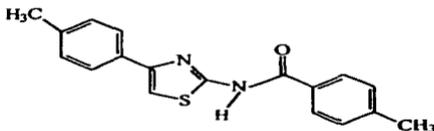


EM/CG, CHCl₃, 1E, 70 eV, m/z: 294 (IM), 119 (PB), 175, 148, 134, 119, 91, 65
(Espectro 41)

RMN ¹H; CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 12.74 (NH); s 7.71, d (7.94), d(7.47), d (7.89), d (7.49),
s (2.54). (Espectro 42)

RMN ¹³C; CDCl₃, 400 MHz, ppm: 158.4, 149.1, 108.3, 137.9, 125.6, 125.5, 165.3, 128.4,
125.7, 137.9, 128.6, 20.7. (Espectro 43)

b) N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida

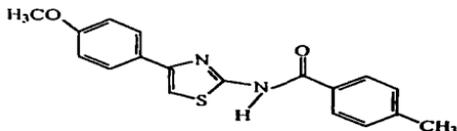


EM/CG, CHCl₃, 1E, 70 eV, m/z: 308 (IM), 119 (PB), 189, 175, 147, 134, 119, 91, 65.

RMN ¹H; CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 10.02 (N-H), s 7.56, d (7.23), d (7.42), d(7.8),
d (7.23), s (2.43), 2.36 CH₃.

RMN ¹³C; CDCl₃, 400 MHz, ppm: 158.1, 150.2, 107.3, 131.9, 128.9, 128.0, 124.4,
164.6, 133.7, 129.4, 126.0, 138.9, 21.3, 21.2.

c) N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida

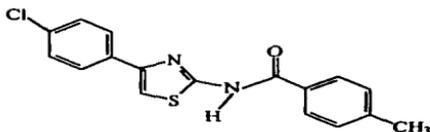


EM/CG, CHCl₃, IE 70 eV m/z: 324 (IM), 119 (PB), 205, 164, 149, 134, 119, 91, 65.
(Espectro 44)

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 10.3 (N-H), s (7.56), d (7.83), d (8.03), d (7.25),
d (7.23), s (2.42), s (3.8). (Espectro 45)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 159.9, 158.6, 106.4, 145.7, 127.6, 129.7, 150.0, 164.7,
128.7, 130.7, 114.2, 143.7, 21.9, 55.4. (Espectro 46)

d) N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida



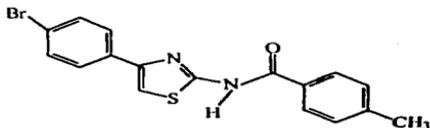
EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z: 328 (IM), 119 (PB), 209, 168, 147, 134, 119, 91, 65.
(Espectro 47)

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 9.9 (N-H), s (7.29), d (7.34), d (7.84), d (7.71)
d (7.27), s (2.42). (Espectro 48)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 158.4, 143.8, 108.3, 132.8, 127.3, 129.7, 148.9,
164.5, 129.1, 128.9, 127.3, 147.3, 21.6. (Espectro 49)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida.

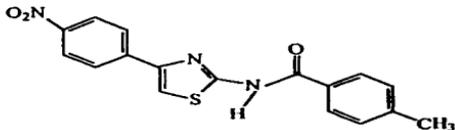


EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z: 374 (IM), 119 (PB), 174, 147, 119, 91, 65.
(Espectro 50)

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 9.9 (N-H), s 7.79, d(7.34), d(7.84), d(7.71),
d(7.27), s(2.42). (Espectro 51)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 162.7, 149.1, 108.5, 143.8, 129.7, 130.7, 158.8,
164.9, 133.3, 131.8, 127.7, 145.6, 21.9. (Espectro 52)

f) N[4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida.



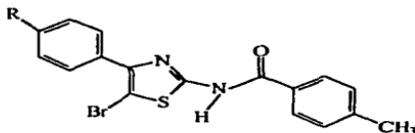
EM/CG, CHCl₃, IE, 70 eV, m/z: 339 (IM), 119 (PB), 309, 174, 147, 119, 91, 65.

RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 9.76 (N-H), s 7.41, d(7.85), d(7.86), d(7.97),
d(7.35), s 2.44.

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 158.8, 158.8, 111.7, 144.2, 129.9, 127.5, 147.8,
164.6, 128.8, 126.6, 124.3, 147.3, 21.7.

6.6. Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias (2)

6.6.1 Rendimientos y propiedades físicas (tabla 7).



R = H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

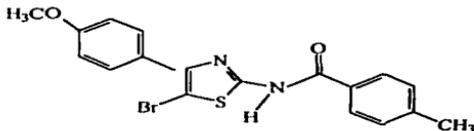
Compuesto (R)	Apariencia	Color	Rendimiento (%)	p.f. (°C)
OCH ₃	Polvo	amarillo	93	171-173

Tabla 7. Rendimientos y propiedades físicas de las N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il]-p-metilbenzamidias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.6.2 Caracterización a través de las técnicas espectroscópicas convencionales:
EM/GC, RMN ¹H, RMN ¹³C.

a) N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.



EM/GC, IE, CHCl₃, 70 eV, m/z: 405 (IM), 119 (PB), 324, 204, 161, 119, 91, 65.
(Espectro 53)

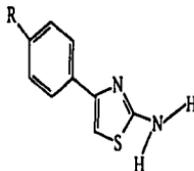
RMN ¹H, CDCl₃, 400 MHz, ppm: s 13.35 (N-H), d (7.40), d (8.15), d(7.39), d (7.07),
s (2.46), s 3.98 (OCH₃). (Espectro 54)

RMN ¹³C, CDCl₃, 400 MHz, ppm: 161.2, 157.7, 98.1, 128.9, 130.2, 132.8, 146.2164.2,
136.9, 128.9, 128.7, 125.9.2. (Espectro 55)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.7 Actividad biológica

6.7.1 Derivados de las 4(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-aminas (I) (tabla 8)



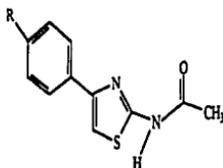
R/micro-organismo	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
H	+	---	+	---	---	---	---	+	---	---	+
CH ₃	+	---	---	---	+	+	---	+	+	---	+
OCH ₃	---	---	+	---	+	+	---	---	---	+	---
OH	+	+	---	---	+	+	---	---	---	+	---
Cl	+	---	+	---	---	+	+	+	+	+	+
Br	---	---	---	---	---	---	---	+	---	+	+
NO ₂	+	+	+	---	---	+	---	---	---	---	---

Tabla 8. Actividad biológica de las 4(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-aminas.

— Inactivo

+ Activo

6.7.2 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (II) (tabla 9)



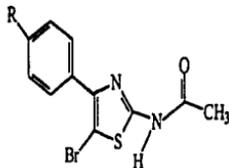
R	S. <i>aureus</i>	S. <i>agalactiae</i>	B. <i>subtilis</i>	P. <i>aeruginosa</i>	E. <i>coll</i>	K. <i>pneumoniae</i>	S. <i>flexneri</i>	C. <i>albicans</i>	S. <i>cerevisae</i>	A. <i>niger</i>	T. <i>mentagrophytes</i>
H	--	--	+	--	--	--	--	+	--	+	+
CH ₃	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
OCH ₃	--	--	+	--	--	+	--	--	--	--	--
OH	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Cl	+	--	--	--	--	+	--	--	--	+	+
Br	+	--	--	--	--	--	--	+	--	+	+
NO ₂	--	--	--	--	--	+	--	--	--	+	--

Tabla 9. Actividad biológica de las N[4 (4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.

--Inactivo
+ Activo

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

6.7.3 Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas (III) (tabla 10)



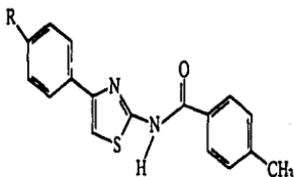
R	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
H	+	---	+	---	---	---	---	+	+	---	---
CH ₃	+	---	+	---	---	+	---	+	---	+	+
OCH ₃	---	---	---	---	+	+	---	---	---	---	---
OH	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Cl	+	---	+	---	---	---	---	+	---	+	+
Br	+	---	+	---	---	---	---	+	---	+	+
NO ₂	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabla 10. Actividad biológica de los N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

--- Inactivo

+ Activo

6.7.4 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias (2) (tabla 11)

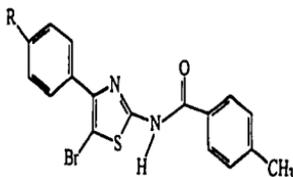


R	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
H	--	--	--	--	+	+	--	--	--	+	+
CH ₃	+	+	+	--	--	+	--	+	--	+	+
OCH ₃	--	--	+	--	+	+	+	+	--	+	--
Cl	+	+	--	--	--	--	--	+	+	+	+
Br	+	--	--	--	--	--	--	+	--	--	+
NO ₂	--	--	--	--	--	+	--	--	--	+	+

Tabla 11. Actividad biológica de las N[4(4-R-fenil),3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias

-- Inactivo
+ Activo

6.7.5 Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias (3) (tabla 12).



R	<i>S. aureus</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
OCH ₃	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-

Tabla. 12. Actividad biológica de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias

-- Inactivo

+ Activo

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

VII DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7.1 Análisis de los derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas

7.1.1. Análisis mecanísticos.

La formación de los compuestos sintetizados, se explica a través del siguiente mecanismo de reacción (Fig. 25), propuesto por Hantzsch a partir de α -haloacetonas y tiourea.

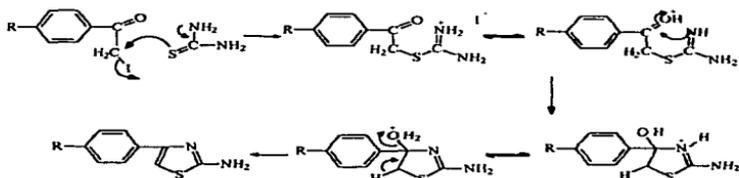


Fig. 25. Mecanismo de reacción de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

Como se observa en el mecanismo de reacción es importante la α -haloacetona ya que permite el ataque nucleofílico del átomo de azufre de la tiourea, así se inicia la reacción de ciclación la cual termina con la condensación entre el grupo carbonilo y el grupo amino, cabe indicar que en la técnica experimental realizada no se utilizó una α -haloacetona como tal, sino acetofenona en presencia de yodo y tiourea.

Aunque se realizaron experiencias en ausencia de tiourea, no fue posible determinar la formación de la α -haloacetona, sin embargo la obtención del tiazol hace evidente su formación y posterior participación, por tanto se puede sugerir el siguiente mecanismo de su formación (Fig.26).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

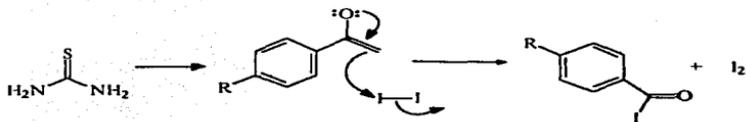
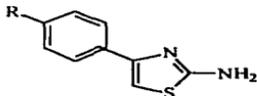


Fig. 26. Formación de la Iodometilcetona

El cual implica primero la conversión *in situ* de la metilcetona en iodometilcetona que sufre la transformación hacia el tiazol correspondiente, de acuerdo con el mecanismo es bastante notorio que existen dos pasos claves en la formación del tiazol primero un ataque nucleofílico del azufre hacia el carbono halogenado, y segundo la condensación entre los grupos amino y carbonilo. Una vez considerado el mecanismo de reacción se puede determinar, con base en los rendimientos de cada reacción (Tabla 13), los efectos de los sustituyentes sobre la formación de los productos.



Compuesto (R)	Rendimiento (%)
H	70.0
CH ₃	76.4
OCH ₃	46.6
OH	46.0
Br	94.0
Cl	96.3
NO ₂	62.0

Tabla 13. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El grupo sustituyente sobre el anillo fenilico, dificilmente puede tener algún efecto sobre la primera interacción, sin embargo, puede influir mediante efectos de carácter electrónico en el paso de la condensación ya que estos grupos a través de la deslocalización de electrones pueden hacer mas o menos electrofilico al carbono carbonílico.

Teniendo a la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina como compuesto de referencia, se observa que los derivados con grupos metoxi e hidroxí, activadores medio y fuerte del anillo aromático, fueron obtenidos con un menor rendimiento y que prácticamente no existen diferencias entre ambos, no siendo el caso del derivado con metil que se obtuvo con un rendimiento ligeramente mayor que el compuesto de referencia, en tanto que los sustituyentes bromo y cloro que son grupos desactivadores se observa que los rendimientos fueron superiores al del compuesto de referencia y el rendimiento del derivado con el grupo nitro fue el menor de todos ellos.

El comportamiento anterior puede atribuirse a que la segunda fase de la reacción es afectada por el sustituyente en el anillo fenilico, esta descrito en la literatura que los anillos aromáticos en posición α a carbonilos hacen menos nucleofilico al carbono carbonílico al establecerse conjugación entre ambos grupos, disminuyendo así los rendimientos de las reacciones de adición nucleofilica, por lo tanto grupos donadores de electrones en posición *orto* o *para* acrecentarian el efecto de conjugación, en tanto que los grupos electroaceptores en las mismas posiciones producirían una disminución considerable de este efecto o generarían el efecto contrario, si se aplica lo anterior al intermediario de reacción que produce la ciclación de la molécula heterociclica se tiene que esté puede presentar varios contribuyentes de resonancia, la presencia de determinado sustituyente en posición *para* puede favorecer la presencia de estos contribuyentes o la desaparición de alguno de ellos con la consiguiente repercusión en los rendimientos de cada reacción, al igual que el ángulo formado entre cada sustituyente y el anillo aromático, con lo cual podemos suponer que el ángulo formado entre el grupo nitro y el anillo aromático es muy chico y por lo tanto no es coplanar, y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

así disminuye su efecto de deslocalización por resonancia por lo que se observa un bajo rendimiento.

7.1.2 Análisis de espectrometría de masas

Uno de los métodos espectroscópicos que permitió la caracterización de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas sintetizados, fue la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases, estas técnicas permiten, por un lado conocer el peso molecular del compuesto, vía de fragmentación y pureza, así en los Espectros 1, 5, 8 y 11, observamos en el cromatograma una señal para cada compuesto lo que nos indica la pureza del mismo y en el espectro de masas observamos que el peso molecular corresponde al del compuesto sintetizado, así como la vía de fragmentación de cada derivado, en la tabla 14 se muestran los fragmentos importantes de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

Producto	IM	PB	I	II	III	IV	V	VI
H	176	176	134	—	104	—	77	77
Cl	210	210	168	175	138	102	111	—
Me	190	190	147	175	118	103	91	77
MeO	206	206	164	175	134	103	—	77
NO ₂	221	221	—	175	149	103	—	77
OH	192	192	150	175	120	—	93	77
Br	254	254	212	175	182	102	—	—

Tabla 14. Fragmentos importantes de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

Se observa que para todos los compuestos el ión molecular (M⁺), fue también el pico base (PB), y que estos valores corresponden al peso molecular de cada compuesto.

El patrón de fragmentación fue obtenido para cada compuesto sintetizado y con base en el análisis de cada uno de ellos se propone el siguiente patrón de fragmentación general Fig 27.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

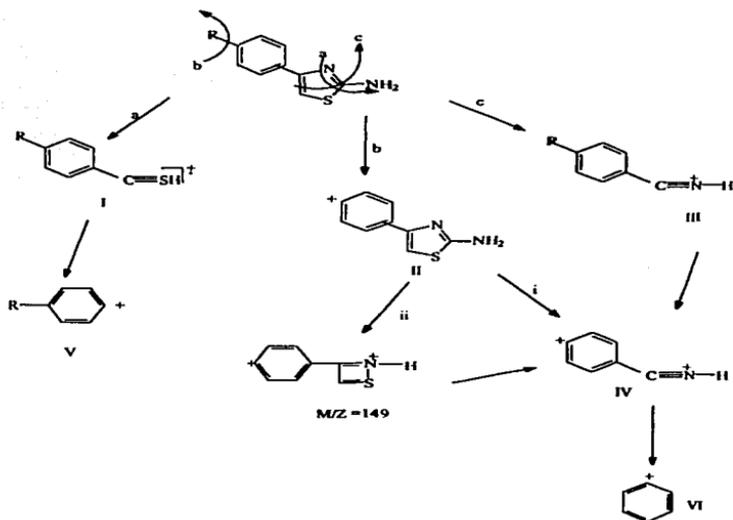


Fig. 27. Patrón de fragmentación general del las 4 (4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

En donde la ruta *a* implica la pérdida del fragmento $N=C-NH_2$ para dar el fragmento I el cual es generado por todos los derivados excepto el nitro-derivado.

La ruta *b* involucra la pérdida del sustituyente ubicado en el grupo fenílico para conducir al fragmento II, cabe indicar que todos los derivados a excepción del derivado fenílico no sustituido produce este fragmento con m/z de 175.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La vía *c* implica la eliminación del fragmento C-S-C-NH₂ para llevar al fragmento III, el cual pierde el grupo sustituyente para formar el fragmento IV que a su vez elimina el grupo -CN para dar el fragmento fenílico.

Por otro lado, el fragmento I libera la porción C=C-SH para dar el fragmento V que a través de una pérdida del sustituyente con migración de un átomo de hidrógeno, lleva a la formación del fragmento VI, este camino lo realizan todos los derivados a excepción del nitro-derivado que prefiere una fragmentación por la ruta *b*, (espectros 1, 5, 8, 11), en resumen todos los compuestos a excepción del nitro-derivado prefieren una ruta de fragmentación que se realiza por las vías *a* y *c*.

7.1.3 Análisis de espectrometría en el infrarrojo

Con relación al espectro de IR del compuesto de referencia, (Espectro 2) se observan señales en 3436 y 3254 cm⁻¹ que corresponden a vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del grupo NH₂, así mismo se detectan señales en 3157 y 3115 cm⁻¹ que se deben a la vibración simétrica y asimétrica del enlace C-H aromático, también se determinan: la señal característica de sobre tono aromática que aparece entre 2000-1650 cm⁻¹ así como la señal a 710 cm⁻¹, ambas implican la monosustitución en un sistema fenílico.

Adicionalmente se observa la señal a 1600 cm⁻¹ que indica la presencia de dobles enlaces C=C, a longitudes de onda menores 1510 y 1331 cm⁻¹, se localizan señales que son asignables a las agrupaciones C=N y C-N respectivamente.

En todos los derivados se observan las señales características con algunos desplazamientos pequeños de las señales del orden de 5 a 10 números de onda, entre los espectros del compuesto de referencia y de los derivados hay una diferencia importante que fue la disminución o desaparición de la banda a 710 cm⁻¹, la cuál es sustituida por una señal que se encuentra entre 847 y 821 cm⁻¹, lo que implica un patrón

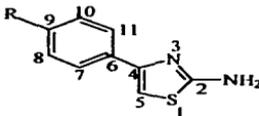
de disustitución para el anillo fenílico, adicionalmente se observan bandas que caracterizan la presencia de los grupos sustituyentes sobre el anillo fenílico (tabla 15).

R	N-Hasim	N-Hsim	C-Hsim	C-Hasim	C=C	C=N	C-H	
H	3436	3254	3157	3115	1600	1510	710	
CH ₃	3401	3291	3180	3120	1626	1518	821	1335 CH ₃
OH	—	3381	—	3128	1600	1511	841	3490 OH
Cl	3441	3363	3312	3122	1662	1532	827	1091, 732 Cl
NO ₂	3403	3309	3156	3103	1642	1597	847	1534, 1328 NO ₂
CH ₃ O	3441	3274	3168	3116	1626	1530	836	1250, 1033 C-O

Tabla 15. Frecuencias de vibración del las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

7.1.4 Análisis de espectroscopia de RMN ¹H

Los desplazamientos químicos de protón para las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas se registran en la tabla 16.



Compuesto R	Solvente	NH ₂	H-5	H-7,11	H-8,10	H-9	
H	CDCl ₃	5.15	6.70	7.74	7.36	7.27	
CH ₃	CDCl ₃	5.36	6.64	7.65	7.18	—	2.36 (CH ₃)
OH	DMSO-d ₆	6.98	6.75	7.63	6.80	—	9.50 (OH)
Cl	DMSO-d ₆	3.59	7.23	7.72	7.54	—	
Br	DMSO-d ₆	3.80	7.29	7.71	7.71	—	
NO ₂	DMSO-d ₆	6.32	6.48	7.16	7.35	—	
OCH ₃	CDCl ₃	6.99	6.80	7.69	6.90	—	3.75(OCH ₃)

Tabla 16. Desplazamientos químicos de RMN ¹H de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

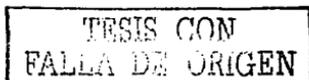
Para todos los compuestos sintetizados se detectó la señal correspondiente a los protones del grupo amino cuyo desplazamiento químico es muy variable (3.59-6.99 ppm) el cual depende de los sustituyentes así como de las condiciones de registro del espectro, como concentración, temperatura y disolvente, frecuentemente las señales se encuentran ensanchadas y no muestran acoplamiento, la causa de ello es el rápido intercambio protónico intermolecular.

Considerando el valor de desplazamiento de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina de referencia (5.15 ppm en CDCl_3), se puede observar que la señal de los derivados que contienen OH, MeO y NO_2 , muestran un desplazamiento a campo bajo, lo cual puede deberse a la formación de enlaces intermoleculares de hidrógeno entre el grupo amino y el grupo sustituyente en el fenilo produciendo un efecto de desprotección y enviando la señal a campo más bajo. La formación de enlaces de hidrógeno se favorece con el aumento de la concentración y la disminución de la temperatura, inexplicablemente los bromo y cloro-tiazolderivados, cuyos espectros experimentales son totalmente coincidentes con los espectros reportados, envían la señal a campo más alto, sugiriendo que los átomos de bromo y cloro no pueda realizar interacciones de enlace de hidrógeno o de intercambio protónico, en tanto que para el derivado con metil, la señal presenta un desplazamiento químico aproximado al compuesto de referencia.

La señal del protón heteronuclear H-5 en los Me, OH, NO_2 , OMe tiazol-derivados, aparece en un rango de 6.48-6.80 ppm, los cuales están cercanos al valor de referencia 6.70 ppm, en tanto que en los Cl y NH_2 tiazol-derivados la señal se localiza ligeramente a campo más bajo (7.23 y 7.29 ppm respectivamente).

Las señales que originan los protones del anillo aromático homonuclear H-7,11 y H-8,10 se encuentran en un rango de 6.80-7.74 ppm.

En el 4-fenil-1,3-tiazol-2-amino (Espectro 3), la señal doble que integra para dos protones y que aparece a campo bajo 7.74 ppm corresponde a H-7,11 debido al efecto de desprotección *orto* que ejerce el anillo heterocíclico.



La señal triple localizada en 7.36 ppm que integra también para dos protones y se asigna a los protones meta, H-8,10 y la señal doble de triple centrada en 7.27 ppm que pertenece al H-9 e integra para un protón, la señal en 7.23 ppm corresponde al protón del disolvente CDCl_3 . En los Me, OH, y MeO-tiazolderivados se sugiere un efecto de protección en los protones H-8,10 cuya señal es un doblete e integra para dos protones, lo anterior se hace evidente por el desplazamiento químico de la señal a campos mas altos, siendo estos efectos mas notables en los OH y MeO-derivados. La señal doble que integra para 2 protones y que corresponde a H-7,11 esta desplazada a campo bajo debido a que el efecto de desprotección del heteronúcleo sustituyente es mayor en estas posiciones.

En los Cl y Br-tiazolderivados se observa que el desplazamiento químico de los protones H-7,11 y H-8,10 se va a campos mas bajos, comparados con el desplazamiento químico de los protones benecínicos 7.27 ppm.

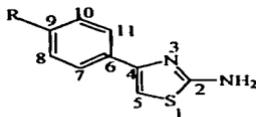
En el caso particular del bromo-derivado, el desplazamiento químico de estos protones es prácticamente similar ya sea que estén *orto* con respecto al bromo o bien que estén *orto* al heterociclo.

En el caso del NO_2 -tiazolderivado los desplazamientos químicos de los protones H-7,11 y H-8,10 se invierten, la señal de H-8,10 se dirige a campos bajos 7.36 ppm, en tanto que la de H-7,11 lo hace hacia campos altos 7.16 ppm, a consecuencia de que el grupo nitro es un electroatrayente poderoso y su efecto debe predominar sobre el del heterociclo sustituyente. (Espectros 3, 6, 9 y 12)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.1.5 Análisis de espectroscopia de RMN ¹³C

La asignación de los desplazamientos químicos de ¹³C fueron realizados a través de experimentos desacoplados fuera de resonancia, en la tabla 17 se resumen los datos obtenidos.



Compuesto R	Solvente		C-2	C-4	C-5	Carbonos aromáticos			
						C-7,11	C-8,10	C-9	C-6
H	CDCl ₃		167.2	151.2	102.8	128.5	127.7	125.9	134.5
CH ₃	CCl ₄	21.1 (CH ₃)	167.4	151.2	101.8	129.2	125.8	137.4	131.9
OH	DMSO-d ₆		167.9	156.7	98.4	126.9	115.1	150.3	126.4
Cl	DMSO-d ₆		170.4	139.8	103.9	129.3	127.9	134.0	128.7
Br	DMSO-d ₆		170.5	140.7	104.2	140.7	129.7	132.5	128.4
NO ₂	DMSO-d ₆		168.8	148.1	106.8	126.5	124.2	146.1	141.1
OCH ₃	CDCl ₃	55.0(OCH ₃)	168.0	158.5	99.3	126.8	113.8	149.6	127.8

Tabla 17 Desplazamientos químicos de RMN ¹³C de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas

En la cuál se observa que las señales para los carbonos C-2, C-4 y C-5, corresponden a protones del sistema heterocíclico en donde C-2 esta desplazado hacia el campo mas bajo debido a que es un átomo de carbono que esta unido a tres elementos electronegativos (N, N, y S), en tanto que C-4 esta desplazado a campo mas bajo con respecto a C-5 debido a que el nitrógeno es mas electronegativo que el azufre, en los derivados sintetizados, se puede observar que la variación de desplazamiento en estos dos átomos de carbono, C-2 y C-5, no es significativa (167.2-170.4 ppm y 98.4-106.8 ppm respectivamente), esto implica variaciones de aproximadamente 4 ppm hacia arriba o abajo con respecto a los valores del aminofeniltiazol considerado como referencia.

Sin embargo, en C-4 se detectan variaciones significativas en aquellos casos donde el sustituyente es Cl o MeO cuyas desviaciones representan 11.4 y 7.3 ppm con respecto al aminofeniltiazol.

Por otro lado, las señales identificadas como C-7,11 C-8,10, C-6 y C-9, corresponden al sistema homocíclico (fenilo) en donde la asignación se realizó en función de la intensidad de las señales, las dos señales de mayor intensidad pertenecen a C-7 y C-8 debido a que son señales generadas por dos átomos de carbono equivalentes, en tanto que las dos señales débiles producidas por sólo un átomo de carbono se asignan para C-6 y C-9. De estas dos señales, C-9 (a excepción del tiazol) esta desplazado a campo mas bajo como consecuencia del efecto de sustitución, ya que de acuerdo con Levy, el efecto de protección o desprotección que produce un sustituyente en un anillo aromático es mas intenso en C-1 (carbono donde esta unido) que en los carbonos *orto*, meta y para, esto sucede principalmente el los OH, MeO y NO₂-derivados cuyas contribuciones hipso son altas.

En el tiazol el C-6 estaría desplazado a campo mas bajo debido a que es este carbono el que presenta la sustitución, adicionalmente en los casos del Me y MeO-derivados se observan las señales características a 21.1 y 55.0 ppm. (espectros 4, 7, 10 y 13)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.2. Análisis de los derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

7.2.1 Análisis mecanístico

En la reacción de acetilación, la formación de los productos transcurre a través del siguiente mecanismo de reacción que se muestra en la figura 28.

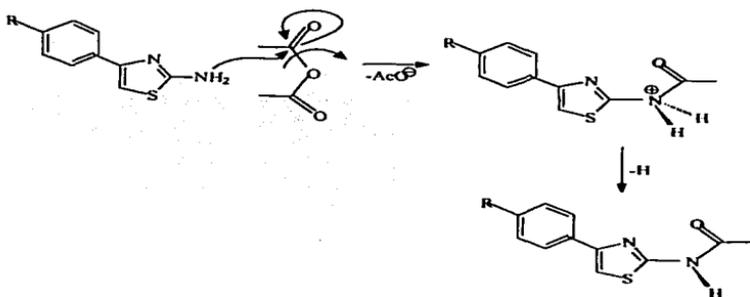
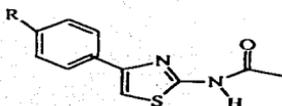


Fig. 28. Mecanismo de reacción de la formación de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.

En el cual es fundamental la disponibilidad del par electrónico de no enlace del átomo de nitrógeno para realizar el ataque hacia el grupo carbonilo, así la variación en los rendimientos de los N-acetilaminotiazoles obtenidos (Tabla 18), se pueden explicar, con las siguientes aproximaciones:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COPIA
NO ORIGINAL



Compuesto (R)	Rendimiento (%)
H	88.85
CH ₃	95.00
OCH ₃	92.26
OH	78.00
Br	66.67
Cl	62.66
NO ₂	94.11

Tabla 18. Rendimientos de las reacciones para la obtención las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.

Si el anillo fenílico y el heterociclo guardan entre sí un ángulo diedro, es decir están en el mismo plano, los efectos de resonancia no se pierden y por lo tanto los grupos electroatrayentes reducen la densidad electrónica del heterociclo y disminuyen el rendimiento en la reacción; tal es el caso de los derivados con cloro y bromo, en donde se tienen átomos electronegativos directamente unidos al anillo, mientras que los derivados metil y metoxi, el comportamiento es contrario pues los rendimientos aumentan un poco debido al efecto electrodonador de estos grupos.

El rendimiento del hidroxido-derivado se explica por la competencia entre los electrones de los grupos OH y NH₂ por atacar al carbonilo y por la formación de puente de hidrógeno intermolecular (Fig. 29) entre el protón del OH y el par de electrones libres del grupo NH₂, lo cual disminuye la disponibilidad de estos últimos para efectuar

el ataque al carbonilo, el aumento en el rendimiento del nitro derivado se debió a que la reacción necesito el doble de tiempo para poderse llevar a cabo por completo.

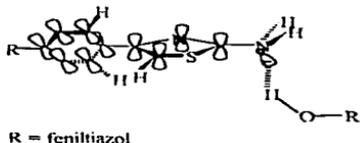
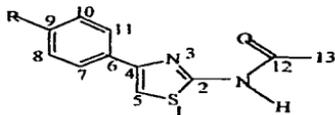


Fig. 29. Enlaces intermoleculares con protón del OH y el par de electrones del NH₂

7.2.2 Análisis de espectrometría de masas

En cuanto a los resultados de espectrometría de masas, la tabla 19 muestra el peso de los fragmentos importantes de los compuestos sintetizados.



Producto	IM	PB	I	II	III	IV	V	Va	VI
H	218	176	134	104	77	—	77	—	43
Cl	252	210	168	138	111	102	—	75	43
Me	232	190	148	118	91	103	77	—	43
MeO	248	206	164	134	—	103	77	—	43
NO ₂	263	43	—	149	—	103	—	—	43
OH	234	192	150	120	93	104	77	—	43
Br	296	254	212	182	155	103	—	75	43

Tabla 19. Fragmentos importantes de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas

De acuerdo al análisis de fragmentación realizado para cada uno de los compuestos preparados, se sugiere el siguiente patrón de fragmentación general (Fig. 30).

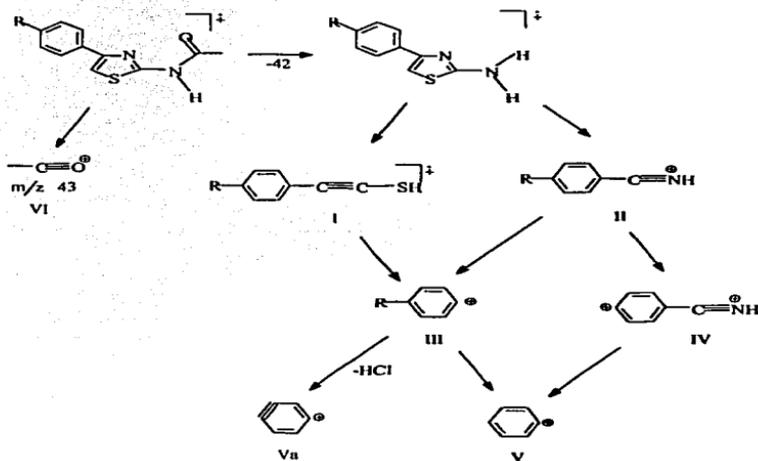


Fig. 30. Patrón de fragmentación general de las N[4(4-R-fenil) 1,3-tiazol-2-il]acetamidas

En donde se observa en todos ellos, excepto en el NO_2 -derivado, la pérdida del fragmento ceteno (-42 uma) a partir del IM para dar el pico base que corresponde a la molécula del aminofeniltiazol, a continuación este fragmento sufre las pérdidas características del sistema heterocíclico para dar origen a los fragmentos I y II, los cuales a su vez pueden eliminar ya sea el grupo sustituyente sobre el anillo fenílico o bien las porciones $C\equiv C-SH$, o $C\equiv NH$ para conducir a los fragmentos III y IV, que

finalmente eliminarán el último sustituyente sobre el núcleo aromático y proporcionarán el catión benceno (m/z 77) fragmento V, cabe mencionar que en los casos del cloro y bromo-derivados se efectúan eliminaciones de HCl (36 uma) y HBr (80 uma) a partir del fragmento III (m/z 111) dando lugar a la formación del fragmento Va.

En todos los espectros de masas se observa la pérdida abundante del fragmento m/z 43, VI que indica la presencia del grupo acetilo, en consecuencia se puede asegurar que la reacción de acetilación se llevo a cabo eficientemente. (Espectros 14, 21, 24 y 27.)

7.2.3 Análisis de espectrometría en el infrarrojo

En el espectro 15 en el IR del 2(N-acetilamino)4-feniltiazol se observa una banda en 3158 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión del grupo N-H así como la banda a 3071 cm^{-1} que pertenece a la vibración C-H aromática, a menores longitudes de onda se detectan la banda a 1639 cm^{-1} que se asigna a la vibración del grupo carbonilo correspondiente al grupo amida así como bandas en 1580 y 1540 cm^{-1} que se deben a las agrupaciones C=C aromática y C=N respectivamente, en tanto que a 1301 cm^{-1} se determina otra banda asignable al enlace C-N, por último se determina una banda a 711 cm^{-1} que indica un patrón de monosustitución en el sistema fenílico.

Los valores de las longitudes de onda a las cuales aparecen las bandas de absorción para cada uno de los derivados preparados, no sufrieron variaciones de consideración, siendo la característica principal de todos ellos la banda correspondiente al carbonilo ($1642 \pm 2\text{ cm}^{-1}$).

De manera similar, se observa la banda entre 812 y 855 cm^{-1} que indica la para disustitución del sistema fenílico, también se observan las bandas que caracterizan al grupo sustituyente sobre el sistema fenílico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 20 se dan los valores de las longitudes de onda a las cuales aparecen las bandas de absorción para cada uno de los compuestos preparados.

R	N-Hasim	C-Hsim	C=O	C=C	C=N	C-N	C-H	
H	3158	3071	1639	1580	1540	1301	711	
CH ₃	3172	3065	1643	1580	---	1309	812	
Cl	3175	3070	1644	1557	---	1305	831	738 C-Cl
NO ₂	3164	3071	1642	1576	---	1340	855	1526, NO ₂
CH ₃ O	3164	3063	1642	1575	---	1304	825	1245, 1171 C-O

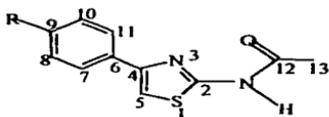
Tabla. 20. Frecuencias de vibración en el IR de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

7.2.4 Análisis de espectroscopia de RMN ¹H

El espectro 16 de RMN ¹H que pertenece a la N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il) acetamida, presenta un patrón muy similar al del 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina, por lo que se observó en la región aromática una señal doble y dos triples, con integración para dos, dos y un protón respectivamente, las cuales corresponden a los protones del anillo fenílico, así mismo se observó un singulete a 7.14 ppm que integró para un protón, el cual se asigno al H-5, adicionalmente se observa una señal singulete desplazada a 1.75 ppm que integra para tres protones y corresponde al metilo del grupo acetilo y otra señal desplazada a campo bajo 11.59 ppm que integra para 1 protón y se asigna para el hidrógeno del grupo amido.

La asignación de las señales aromáticas fueron hechas por analogía con el 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina, en donde se determinó que los H: 7-11 están desplazados a campo más bajo que los H: 8-10, lo cual se comprueba con el espectro 17 que representa la ampliación de la región entre 7.00 y 8.00 ppm del espectro 16, en la ampliación se puede observar una señal doble ubicada en 7.81 ppm que integra para dos protones y debe corresponder a los protones *orto* al sustituyente heterociclo debido a que estos hidrógenos quedan en el plano de desprotección del heterociclo, mientras que la señal triple localizada en 7.42 ppm e integra para dos protones debe pertenecer a los

hidrógenos *meta* con respecto al heterociclo, ya que estos hidrógenos y no los *orto* pueden generar este patrón de multiplicidad, además se detecta un triplete dobleteado a 7.34 ppm que integra para un protón y que indudablemente debe asignarse al protón del fenilo que esta en posición *para* con respecto al heterociclo, en la Tabla 21 se resumen los valores obtenidos para los desplazamientos químicos de los N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas sintetizadas.



Compuesto R	Solvente	N-H	H-5	H-7,11	H-8,10	H-9	H-13	
H	CDCl ₃	11.59	7.14	7.81	7.42	7.34	1.75	
CH ₃	DMSO-d ₆	12.26	7.53	7.80	7.25	—	2.19	2.34 (CH ₃)
OH	DMSO-d ₆	12.15	7.29	7.67	6.78	—	2.13	9.62 (OH)
Cl	DMSO-d ₆	12.26	7.64	7.89	7.48	—	2.16	
Br	DMSO-d ₆	12.29	7.68	7.86	7.65	—	2.19	
NO ₂	DMSO-d ₆	12.36	7.95	8.14	8.27	—	2.16	
OCH ₃	CDCl ₃	11.73	7.00	7.73	6.94	—	1.75	3.83 (OCH ₃)

Tabla 21. Desplazamientos químicos de RMN ¹H de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas

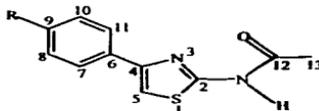
En cuanto a los protones aromáticos del grupo fenilo H-7,11 y H-8,10, en esta tabla se observa para todos los derivados una señal muy desplazada a campo bajo, entre 11.59 y 12.36 ppm, que integra para un protón y que corresponde al grupo amino (N-H), en tanto que al protón heterocíclico (H-5) se le asigna un valor que fluctúa entre 7.00 y 7.95 ppm, en general se detecta que ambas señales se desplazan a campo bajo cuando el hidrógeno se sustituye por algún otro grupo siendo el efecto mas notable para el NO₂-derivado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los primeros originan una señal doble desplazada a campo mas bajo (7.67-7.89 ppm) debido a el efecto desprotector del heterociclo, en tanto que los segundos, H-8,10, dan también una señal doble que se encuentra a campo mas alto (6.78-7.65 ppm) debido a una combinación de efectos, el protector mas fuerte del grupo sustituyente y al menor efecto de desprotección que sufren estos protones por parte del heterociclo, el desplazamiento químico en estos hidrógenos se invierte en el NO₂-derivado, 8.14 ppm para H-7,11 y 8.27 ppm para H-8,10, debido al fuerte efecto desprotector del grupo NO₂, el tipo de señales que se observan en la región aromática de todos estos compuestos caracteriza una disustitución en posición *para ver* Espectros 22, 25 y 28. Adicionalmente en los casos del MeO, Me e OH-derivados se observan las señales características a 3.83, 2.34 y 9.62 ppm respectivamente integrando la señal para 3 hidrógenos en los dos primeros casos y para un hidrógeno en el tercero.

7.2.5 Análisis de espectroscopia de RMN ¹³C

Los datos obtenidos de espectros de RNM ¹³C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas se registran en la tabla 22, Espectros 18, 23, 26 y 29.



Compuesto R	Carbonos aromáticos								
	C-2	C-4	C-5	C-7,11	C-8,10	C-9	C-6	C-12	C-13
H ^a	159.8	149.6	108.0	126.4	129.1	134.4	128.5	168.7	22.8
CH ₃ ^{b,c}	158.8	149.8	108.0	130.3	126.6	138.1	132.7	169.7	23.5
OH ^b	158.0	149.3	105.3	127.4	115.7	157.5	126.0	168.9	22.8
Cl ^b	159.0	148.4	109.4	129.5	128.2	134.1	133.1	169.5	23.3
Br ^b	158.7	148.1	109.3	132.3	128.2	134.1	121.4	169.3	23.1
NO ₂ ^c	158.8	146.8	112.6	126.7	124.5	146.6	140.5	169.1	22.7
OCH ₃ ^{a,c}	159.8	149.4	106.3	127.7	114.4	130.6	127.2	168.7	22.7

Tabla 22. Desplazamientos químicos de RMN ¹³C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a) se empleo como disolvente CDCl_3
- b) se empleo como disolvente $\text{DMSO}-d_6$
 - * desplazamiento químico del CH_3 21.8
 - ** desplazamiento químico del CH_3O 55.5

En la tabla anterior se observa la asignación indudable tanto del C-12, en un rango de 168.7-169.7 ppm, como de la señal del C-2, la segunda señal desplazada a campo mas bajo, entre 158.0-159.8 ppm debido a que este último átomo esta unido a tres átomos de mayor electronegatividad, por otro lado, las señales que corresponden a los otros dos carbonos del heterociclo C-4 y C-5, la primera se encuentra ubicada a campo mas bajo 146.8-149.8 ppm como consecuencia de estar unido al átomo de nitrógeno, en tanto que la segunda se ubica entre 105.3 y 112.6 ppm y corresponde al átomo de carbono enlazado al azufre.

Otras señales de ^{13}C fáciles de establecer, son la señal metilica del grupo acilo que se determina entre 22.7 y 23.5 ppm así como la señal del Me y MeO que aparecen a 21.8 y 55.5 ppm respectivamente, resulta mas complejo asignar las señales a los carbonos del sistema fenilico, sin embargo a excepción del N-acetilaminofeniltiazol, en los N-acetilamino-p-fenilderivados se observa que la señal del C-9 esta desplazada a campo mas bajo debido al efecto de la sustitución, mientras que los C-7,11 y C-8,10 fueron asignados por analogía con el N-acetilamino-feniltiazol, en donde se determinó que los C-7,11 están desplazados a campo mas alto que los C-8,10, ver los Espectros 23, 26 y 29.

En el espectro 18 que corresponde a la N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il) acetamida, se pueden observar señales desplazadas a 134.4, 129.1, 128.5, y 126.4 que corresponden al sistema fenilico, en tanto que las señales de 168.7, 159.8, 149.6 y 108.0, se atribuyen tanto al sistema heterocíclico como al carbonilo, la señal evidente para asignar es la que aparece a 22.8 ppm que pertenece al metilo del acetilo, la asignación de las señales aromáticas se llevo a cabo eficientemente a través de los experimentos heteronucleares bidimensionales: HMQC y HMBC.

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACION

En el análisis de picos o manchas cruzadas del HMQC, ver Espectro 19, se puede notar que la señal aromática intensa de RMN ^{13}C localizada en 126.4 ppm correlaciona con el doblete ubicado en 7.81 ppm del espectro de RMN ^1H , por lo cual esta señal de RMN ^{13}C corresponde a los carbonos C-7 y C-11, (*orto* con respecto al heterociclo), mientras que la segunda señal intensa que se encuentra en 129.1 ppm, correlaciona con el triplete que se ubica en 7.42 ppm el cual integra para dos protones, por tanto esta señal de RMN ^{13}C a 129.1 ppm debe corresponder a los carbonos C-8 y C-10 (carbonos meta al heterociclo), la señal débil en RMN ^{13}C que surge en 128.5 ppm correlaciona con la señal doble de triple centrada en 7.34 ppm del de RMN ^1H y corresponde al C-9 (carbono en posición para al heterociclo), la señal de RMN ^{13}C en 108.0 ppm se asigna al C-5, finalmente la señal en RMN ^{13}C localizada en 22.8 ppm correlaciona con la señal de ^1H determinada en 1.75 ppm que integra para tres protones, corresponde al C-13, el metilo del grupo acetilo.

Esta importante técnica experimental permitió identificar a los átomos de carbono que correlaciona con la señal de RMN ^1H ubicada en 7.14 ppm que integra para un protón y contienen hidrógeno debido al acoplamiento a un enlace que tienen estos átomos, como se observa en la Fig. 31.

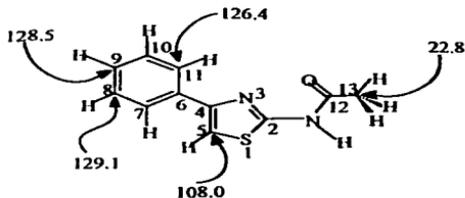


Fig. 31. Correlación de las señales de ^{13}C y ^1H

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La asignación de los carbonos faltantes, C-2, C-4, C-6 y C-12, que no contienen hidrógeno, se efectuó mediante el experimento HMBC en el cual se observan los acoplamientos de carbono e hidrógeno a través de 2 y 3 enlaces, ver Espectro 20.

A partir de este espectro, se observa la correlación del protón heterocíclico, ubicado en 7.14 ppm con los carbonos localizados en 149.6 y 159.8 ppm, de estos picos cruzados, el mas intenso es aquel que correlaciona con el carbono desplazado a 149.6 ppm lo cual indica un acoplamiento a menor distancia, dos enlaces, y debe corresponder al C-4, en tanto que el segundo pico (el menos intenso) correlaciona con la señal a 159.8 ppm y se debe a un acoplamiento a mayor distancia y se debe asignar para el C-2, como se muestra en la Fig. 32.

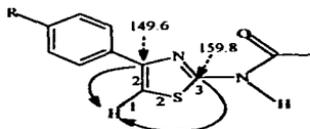


Fig. 32. Interacciones a uno y dos enlaces entre los protones y las señales de carbono

Por otro lado, la señal de ^{13}C ubicada en 149.6 ppm, correlaciona con la señales de ^1H en 7.14 y 7.81, indicando la correlación a 2 y 3 enlaces respectivamente, es decir el C-4 se acopla a tres enlaces con el hidrógeno *orto* del anillo fenílico y a dos enlaces con el hidrógeno del heterociclo, como se observa en la Fig. 33.

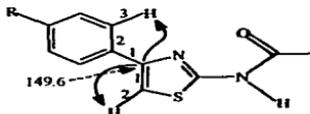


Fig. 33. Interacción a larga distancia entre los protones y los carbonos

De manera similar, las señales de ^{13}C desplazadas a 128.5 y 134.4 ppm correlacionan con la señal triple de ^1H ubicada en 7.42 ppm a dos y tres enlaces respectivamente, indicando con esto el acoplamiento entre el C-6 y el C-9 con el protón del fenilo *meta* al heterociclo, para asignar el desplazamiento químico de estos dos átomos de carbono fue fundamental la correlación entre la señal de ^1H en 7.81 ppm con la señal de ^{13}C ubicada en 128.5, correlación que no se observa con el otro átomo de carbono, por lo tanto, la señal desplazada a 128.5 ppm corresponde al C-6 y la señal a 134.4 ppm pertenece al C-9. Finalmente, el intenso pico cruzado que correlaciona a la señal de ^{13}C desplazada a 168.7 ppm con la señal de ^1H en 1.75 ppm indica el acoplamiento a dos enlaces entre el carbono carbonílico y los hidrógenos del metilo, por tanto la señal a 168.7 se asigna para C-12 Fig. 34.

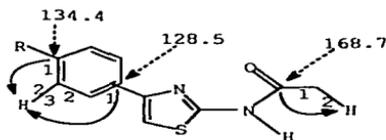


Fig. 34. Interacción a larga distancia entre el carbono carbonílico y los hidrógenos de metilo

La acetilación del grupo amino produce un desplazamiento de la señal del C-2 aproximadamente 10 ppm hacia campo alto, ya que en los tiazoles este mismo átomo de carbono aparecía en un rango entre 167.2 y 170.4 ppm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.3 Análisis de derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

7.3.1. Análisis mecanístico.

La bromación del sistema heterocíclico, mas reactivo que el del fenilo, debe ocurrir a través del mecanismo clásico de la sustitución electrofílica aromática, Fig. 35.

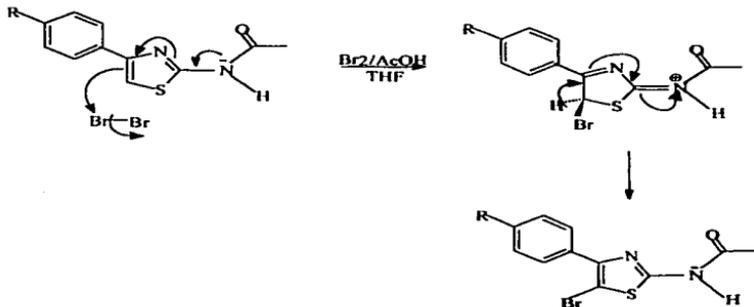
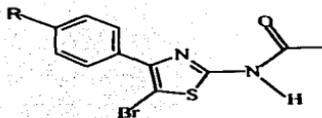


Fig. 35 . Mecanismo de reacción en la formación de las N[5-bromo-4(4-R-fenil) 1,3-tiazol-2-il] acetamidas

La sustitución se realiza en la posición 5 debido a los efectos electrodonadores y directores tanto del átomo de nitrógeno ubicado en posición 2 como del átomo de azufre dentro del ciclo, es decir la reacción transcurre mediante una monobromación, excepto en los OH y MeO-fenil-derivados en los cuales se logran detectar productos que indican una di e incluso una tribromación, dicha sustitución adicional debe llevarse a efecto en las posiciones *orto* del anillo fenílico como consecuencia del efecto de activación que producen estos dos grupos, con altos rendimientos y de acuerdo a lo esperado con los diversos sustituyentes, en la Tabla 23 se muestran los rendimientos de los productos obtenidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



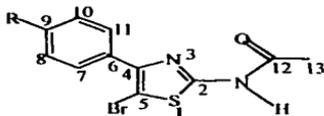
Compuesto (R)	Rendimiento (%)
H	71.0
CH ₃	70.0
OCH ₃	83.0
OH	98.0
Br	90.0
Cl	99.0
NO ₂	95.0

Tabla 23. Rendimientos de las N[5-bromo-4-(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.3.2 Análisis de espectrometría de masas

En la tabla 24 se dan los valores de la relación masa carga (m/z) de el ión molecular, pico base y otros fragmentos considerados importantes para cada uno de los bromotiazol-derivados.



Producto	(M ⁺)	PB	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
H	296	254	254	174	212	104	103	—	—	77	43
Cl	330	288	288	208	167	137	102	75	—	—	43
Me	310	268	268	188	147	118	103	—	91	77	43
MeO	326	284	284	204	163	134	103	—	—	77	43
NO ₂	341	43	299	219	178	—	102	—	—	—	43
OH											
Br	374	332	332	252	211	182	102	75	—	—	43

Tabla 24. Fragmentos importantes de N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

Con base al análisis de fragmentación efectuado para cada uno de los bromotiazol derivados, preparados, se puede proponer el siguiente esquema general de la vía de fragmentación (figura 36).

Las dos rutas de fragmentación corresponden a las vías de fragmentación características del tiazol, inicialmente se observa la pérdida de 42 una (C₂H₂O) para dar el fragmento I el cual a su vez elimina 80 una (HBr) generando el fragmento II que a su vez pierde el fragmento NCNH para formar la especie III.

La otra ruta de fragmentación implica la pérdida del fragmento BrC=S-C=NH, para conducir al fragmento IV, el cual elimina el sustituyente del grupo fenílico para llevar a la especie V en donde se detecta que el Cl y Br derivados producen el ión aromático

con m/z 75 en tanto que los H, Me, MeO derivados llevan al ión aromático con m/z 77, el OH-derivado presenta una ligera variación eliminando principalmente el grupo CN, a partir de la especie IV para dar el ión con m/z 93 o bien pierde 14 unidades para dar el ión con m/z 105, ver los Espectros 30, 35 y 38.

En todos estos compuestos, principalmente en el ión molecular y en el pico base se detecta la contribución isotópica $M+2$ (100%) característica del átomo de bromo, así como también en el caso particular del cloro-bromo-tiazol derivado se observan las contribuciones isotópicas $M+2+2$ debidas a los dos átomos de halógeno que exhiben un patrón de proporcionalidad de acuerdo a lo reportado en la literatura.

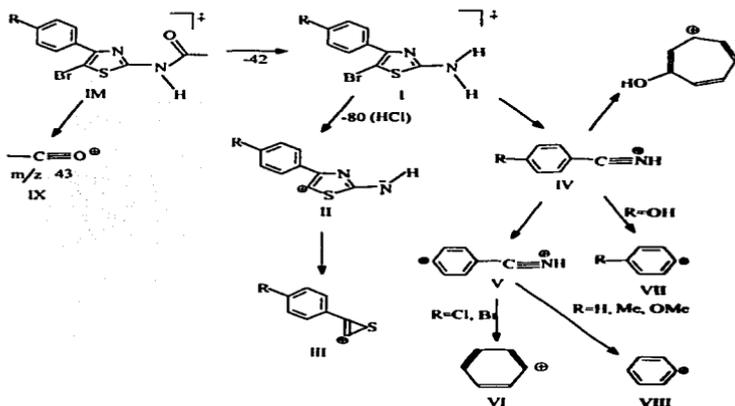


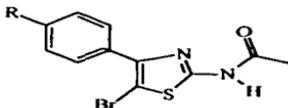
Fig. 36 Vía de fragmentación de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas

7.3.3 Análisis de espectroscopia en el infrarrojo

En todos los derivados sintetizados se observan las bandas que caracterizan a cada uno de ellos y que son semejantes a los de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas, por lo que no se hace una discusión amplia sobre este punto.

7.3.4 Análisis de espectroscopia de RMN ¹H

En los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H de todos los N-acetilamino-fenil-bromo-tiazoles se identifican tres regiones: la señal que se ubica entre 12.50 y 12.56 ppm que se asigna al protón del grupo amida, la región aromática que se localiza entre 7.06 y 7.92 ppm y la región alifática que en general corresponde a el grupo metilo del acetilo y se ubica entre 2.16 y 2.20 ppm, adicionalmente se observan en los OH, MeO y Me-derivados, las señales correspondientes que exhiben un desplazamiento a 10.50, 3.81 y 2.38 ppm respectivamente, (Espectros 31, 36 y 39), en todos estos espectros, se detecta la ausencia de la señal debida al proton C-5 del heterociclo que aparece en la región de 7.00 a 7.95 ppm en los compuestos N-acetilados (antes de efectuar la reacción de bromación). Los valores de desplazamiento particulares para cada compuestos se muestran en la tabla 25.

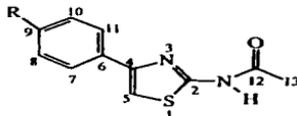


Compuesto R	solvente	N-H	H-7,11	H-8,10	H-9	H-13	
H	CDCl ₃	12.53	7.85	7.48	7.41	2.17	
CH ₃	CDCl ₃	12.55	7.79	7.32	---	2.20	2.38 (CH ₃)
OH	DMSO-d ₆	12.55	7.92	7.28	---	2.19	10.50 (OH)
Cl	DMSO-d ₆	12.55	7.87	7.54	---	2.16	
Br	DMSO-d ₆	12.56	7.81	7.69	---	2.16	
NO ₂	DMSO-d ₆	12.66	8.38	8.18	---	2.21	
OCH ₃	CDCl ₃	12.50	7.84	7.06	---	2.19	3.81 (OCH ₃)

Tabla 25. Desplazamientos químicos de RMN ¹H para las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

7.3.5 Análisis de Espectroscopia de RMN ¹³C

En la tabla 26 se proporcionan los desplazamientos químicos de RMN ¹³C para los diferentes derivados sintetizados y los espectros 32, 37 y 40 representan algunos ejemplos de estos compuestos.



Compuesto R	C-2	C-4	C-5	Carbonos aromáticos						
				C-7,11	C-8,10	C-9	C-6	C-12	C-13	
H ^a	157.9	146.8	97.8	129.3	128.9		134.2	170.3	23.21	
CH ₃ ^{a,*}	157.5	146.3	96.8	129.6	128.4	131.0	138.5	169.8	22.8	
OH ^b	158.1	146.4	95.2	129.9	115.6	157.8	122.5	169.6	22.9	
Cl ^b	158.1	145.4	98.5	130.6	129.5	133.0	134.0	170.3	23.2	
Br ^b	158.0	145.4	98.3	132.2	130.7	122.5	133.3	170.1	23.0	
NO ₂ ^{a,**}	158.0	147.3	100.8	129.5	124.4	144.2	139.9	170.2	22.8	
OCH ₃ ^{a,**}	159.8	146.1	95.9	129.9	114.4	157.4	126.3	169.8	22.8	

Tabla 26. Desplazamientos químicos de RMN ¹³C de las N[5-bromo-4(4-cloro-fenil)]1,3-tiazol-2-il]acetamidas

- a) se empleo como disolvente CDCl₃
- b) se empleo como disolvente DMSO-d₆
- * desplazamiento químico del CH₃, 21.5
- ** desplazamiento químico del CH₃O, 55.8

Los valores de desplazamiento de RMN ¹³C observados en esta tabla son prácticamente similares a aquellos valores mostrados en la tabla 22, la única variación significativa se determinó en el C-5, ya que en los compuestos no bromados la señal se ubica entre 105.3 y 112.6 ppm en tanto que en los compuestos bromados la señal desplaza a campo alto aproximadamente 10 ppm y se sitúa entre 95.2 y 98.3 ppm.

En el caso particular de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)]1,3-tiazol-2-il] acetamida, además de los espectros de RMN ¹H y ¹³C, se determinaron los espectros HMQC y

HMBC con el objeto de asignar inambiguamente todas las señales de carbono y extrapolar lo observado para los derivados sintetizados, por lo que se tiene que en el espectro 31 de RMN ^1H se observa a campo bajo 12.55 ppm, una señal que integra para un protón el cual se asigna para el protón unido a el nitrógeno del grupo amida, a campo mas alto se detectan en la región aromática, dos señales dobles que integran ambas para dos protones, una de ellas centrada en 7.87 ppm y la otra ligeramente a campo mas alto cuyo desplazamiento se ubica en 7.54 ppm, la señal localizada en 7.87 ppm debe corresponder a los protones orto al anillo heterociclico, debido al efecto de desprotección que les produce este sustituyente, la señal doble en 7.54 ppm pertenece entonces a los protones orto al átomo de cloro, cabe indicar que ambas señales están desprotegidas con respecto al valor de desplazamiento normal de los protones fenilicos cuyo valor es de 7.28 ppm, finalmente a campo alto se encuentra una señal simple en 2.16 ppm que integra para tres protones la cual es asignable para el metilo del grupo acetilo, también se observan dos señales localizadas en 2.49 y 3.41 ppm que corresponden al disolvente empleado en la reacción el cual contiene cierto grado de hidratación.

En el espectro 32 de RMN ^{13}C las señales asignables de manera inequívoca son: a campo alto 23.2 ppm que se asigna al carbono metílico del acetilo, a campo bajo 170.3 ppm que corresponde al carbono carbonílico, 158.1 ppm que se determina para el carbono base del grupo amida, este carbono presenta tal desplazamiento a campo bajo debido a que esta unido a 3 átomos electronegativos, 145.4 ppm corresponde al C-4 y 98.5 ppm se asigna para el carbono cinco que esta unido al átomo de bromo.

Las cuatro señales restantes pertenecen a los carbonos del anillo fenilico, determinándose por la magnitud de estas que las señales en 130.6 y 129.5 ppm deben corresponder a los carbonos no sustituidos, en tanto que las señales en 134.0 y 133.0 ppm de menor intensidad deben pertenecer a los carbonos sustituidos, pero no se puede determinar claramente la relación entre estos átomos y su señal correspondiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el espectro 33 de HMQC solo se observan tres picos cruzados los cuales correlacionan de la siguiente manera: la señal de ^1H ubicada en 2.16 ppm se corresponde con la señal de RMN ^{13}C localizada en 23.2 ppm y que indica la presencia del metilo en el grupo acetilo; la señal mas desprotegida de la región aromática de RMN ^1H localizada en 7.87 ppm correlaciona con la señal de RMN ^{13}C ubicada en 130.6 ppm a campo mas bajo, esto sugiere la unión de los hidrógenos mas desprotegidos con el átomo de carbono en 130.6 ppm el cual debe ser el *orto* al heterociclo, la señal de RMN ^1H mas protegida, centrada en 7.54 ppm exhibe un pico cruzado con la señal de RMN ^{13}C localizada en 129.5 ppm, lo cual determina que los hidrógenos *orto* al átomo de cloro están unidos al carbono cuyo desplazamiento es a 129.5 ppm. para tener completamente caracterizada la molécula falta por asignar las señales de ^{13}C a los carbonos sustituidos del anillo fenílico.

En el espectro 34 de HMBC se observa la correlación de la señal aromática de RMN ^1H desprotegida en 7.87 ppm con las señales de RMN ^{13}C ubicadas en 145.4 y $^{134.0}$ ppm a 3 y 2 enlaces respectivamente sugiriendo que el carbono del anillo fenílico sustituido por el heterociclo se encuentra desplazado a 134.0 ppm, la señal de RMN ^1H ubicada en 7.54 ppm correlaciona a 2 enlaces con el carbono ubicado en 133.0 ppm indicando que el carbono unido a el átomo de cloro se encuentra a 133.0 ppm, con lo anterior se logra identificar completamente el compuesto (Fig. 37)

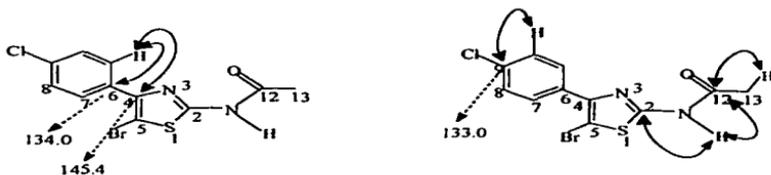


Fig. 37. Interacción a dos y tres enlaces de los protones de la N[5-bromo-4-(4-clorofenil)]1,3-tiazol-2-il]acetamida

Junto a estas correlaciones también se detectan los picos cruzados entre la señal de RMN ^1H ubicada en 12.55 ppm del grupo amida con las señales de RMN ^{13}C desplazadas en 170.3 y 158.1 ppm ambas a dos enlaces de distancia, así como el pico cruzado entre la señal de RMN ^1H del protón metílico localizada en 2.16 con la señal de RMN ^{13}C en 170.3.

7.4 Análisis de las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas

En el intento de hidrólisis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas, se encontró un hecho inesperado, que consiste en la deshalogenación, de los derivados, por lo cual en las pruebas de hidrólisis realizadas se obtienen mezclas de 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina, N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida y N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamida, estando en mayor proporción la 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.5 Análisis de los derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias

7.5.1 Análisis mecanísticos

En la benzoilación la formación de los productos transcurre a través del siguiente mecanismo de reacción (Fig. 38).

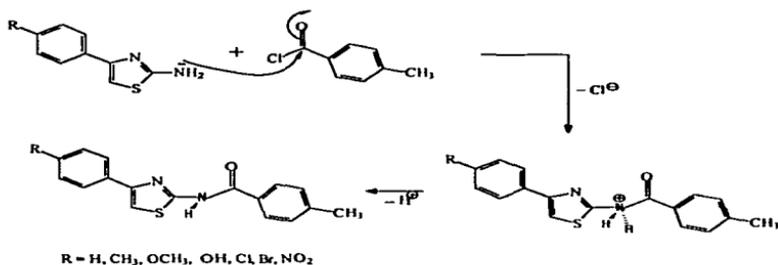


Fig. 38. Mecanismo de reacción para la obtención de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias.

Al igual que en la reacción de acetilación es necesario el par electrónico de no enlace del átomo de nitrógeno para realizar el ataque al grupo carbonilo, el producto es el resultado de una sustitución nucleofílica sobre el grupo carbonilo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo con los resultados de rendimiento obtenidos para estos compuestos (Tabla 27), se puede hacer un análisis de efectos esteroelectrónicos considerando al compuesto no sustituido como referencia.

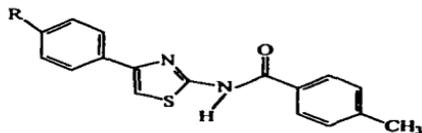
Los derivados que contienen Cl y Br, tienen menor rendimiento que el compuesto de referencia, lo anterior debido al fuerte efecto electronegativo que tienen estos átomos por lo que influyen notablemente en el anillo fenílico y su efecto de inducción electrónica puede manifestarse en menor grado en el anillo heterocíclico incrementando el efecto orientador del heteroátomo en el heterociclo y en consecuencia disminuyendo la disponibilidad electrónica sobre el nitrógeno que efectúa la benzoilación.

En el caso del nitroderivado el rendimiento es aun más bajo, sin embargo esto se puede explicar en base, a efectos de resonancia debido al ángulo dihedro que deben presentar ambos anillos, lo cual impediría los efectos de resonancia, probablemente el menor rendimiento que se genera se debe a la formación de puentes de hidrógeno entre el grupo amino de una molécula con el grupo nitro de otra, conduciendo a una estructura voluminosa que por efecto estérico disminuye el ataque del grupo amino hacia el grupo carbonilo.

Por el contrario se observa que en los CH_3 , y OCH_3 derivados aumenta su rendimiento debido al efecto electrodonador del grupo sustituyente que aumenta la densidad electrónica en el anillo heterocíclico y por ende la disponibilidad electrónica del nitrógeno del grupo amino.

Cabe mencionar que en el caso del hidroxí-derivado, se obtuvo el producto dibenzoilado, debido a que tanto el nitrógeno como el oxígeno pueden actuar como nucleófilos y atacar al grupo carbonilo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



R = H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

Compuesto (R)	Rendimiento (%)
H	89.2
CH ₃	98.0
OCH ₃	96
OH	—
Cl	55.4
Br	59.0
NO ₂	28.2

Tabla 27. Rendimientos y propiedades físicas de las N[4(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se observa que para todos los compuestos el ión molecular (M^+) corresponde al peso molecular de cada compuesto, a partir del cual se forma el pico base (PB) que corresponde a la molécula del *p*-metilbenzoil con m/z 119 del que se derivan los fragmentos VI y VII, con m/z de 91 y 65 que provienen de las pérdidas de CO seguida de $CH=CH$. También a partir del ión molecular se obtienen los fragmentos I, II, III y IV, que son pérdidas características del sistema heterocíclico, en todos los espectros se observa la pérdida abundante del fragmento 119 m/z , que nos indica la presencia del grupo metilbenzoilo, con lo que se supone que la benzoilación se llevo a cabo eficientemente.

Producto	IM	PB	I	II	III	IV	V	VI	VII
H	294	119	175	—	148	134	119	91	65
CH_3	308	119	189	175	147	134	119	91	65
OCH_3	324	119	205	164	149	134	119	91	65
NO_2	339	119	309	174	147	—	119	91	65
Cl	328	119	209	168	147	134	119	91	65
Br	374	119	—	174	147	—	119	91	65
OH	310	119	—	163	—	134	119	91	65

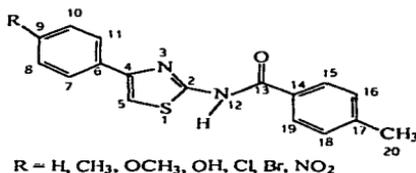
Tabla 28. Fragmentos importantes de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas.

7.5.3 Análisis de espectroscopia de RMN 1H

En los espectros de RMN 1H de estos compuestos, se observa en la región de las señales aromáticas ubicadas entre 6.94 y 8.27 ppm cuatro señales dobles y un singulete con integración de dos para las señales dobles y de uno para el singulete, estas señales se asignan respectivamente a los hidrógenos de ambos anillos fenílicos y al hidrógeno perteneciente al heterociclo, cuyo desplazamiento fue determinado entre 7.00 y 7.71 ppm (Espectros 42, 45, 48, 51), los desplazamientos químicos de protón de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida, se registran en la tabla 29, en la que se observa para todos los derivados una señal muy desplazada a campo bajo entre 7.76 y 12.74 ppm que integra para un protón la cuál se asigna al N-H de la benzamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para el protón del heterociclo (H-5) se le asignan valores que fluctúan entre 7.00 y 7.56 ppm que comparados con los valores de desplazamiento de los aminofeniltiazóles, presentan una variación a campo bajo, lo cual probablemente se deba a que el átomo de nitrógeno de la benzamida comparte por resonancia su par de electrones con el carbonilo lo que genera una disminución de la densidad electrónica hacia el heterociclo produciendo la desprotección del protón, las señales del CH₃ y OCH₃ derivados se observan a campo alto ubicados en 2.31 y 3.85 ppm respectivamente



R	Protones aromáticos (H-7,8,10,11,15,16, 18 y 19)	Metil (H-20)	Amina (H-12)	Protón Heterocíclico (H-5)	R(CH ₃ - OCH ₃)	Solvente
H	7.84-7.26	2.42	9.73	7.71	---	7.19
OCH ₃	8.04-6.94	2.42	11.35	7.56	3.85	7.03
CH ₃	7.95-7.22	2.43	12.50	7.00	2.31	7.07
Cl	7.85-7.25	2.42	9.95	7.16	---	7.16
Br	7.85-7.30	2.43	9.84	7.19	---	7.17
NO ₂	8.27-7.32	2.44	9.76	7.39	---	7.23
OH	No confiable	---	---	---	---	---

Tabla 29. Datos de RMN ¹H de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias

En los espectros de RMN¹H de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias (Espectros 42, 45, 48 y 51), se observa en la región de los aromáticos tres señales dobles y dos triples con integración para dos, dos y un protón respectivamente, los cuales corresponden a los protones de los anillos fenílicos, así como dos singuletes, uno del protón del heterociclo y otro a campo más alto un singulete que integra para tres protones que es la señal del metilo del fenilo, también se observa una señal muy desplazada a campo bajo, la cual se asigna al hidrógeno de la amida.

En la tabla 29 se observa para todos los derivados una señal muy desplazada a campo bajo entre 9,76 y 12.5074 que integra para un protón la cual se asigna al N-H de la benzamida.

Para el protón del heterociclo (H-5) le asignamos valores que fluctúan entre 7.29 y 7.71 ppm que comparados con los valores de desplazamientos de los aminofeniltiazoles, presentan un desplazamiento a campo bajo, lo cual probablemente se deba a que el átomo de nitrógeno de la benzamida comparte por resonancia su par de electrones con el anillo heterocíclico y con el carbonilo lo que genera la desprotección del protón.

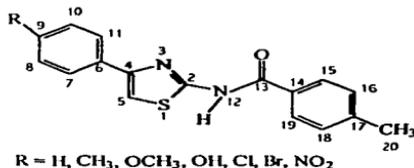
En cuanto a los protones aromáticos del grupo fenilo H(7-11) y H(8-10), en comparación con los desplazamientos de los aminofeniltiazoles, igualmente presentan un ligero desplazamiento a campo bajo, observándose valores de 7.23-7.94 y de 7.42-8.03 ppm. respectivamente.

Las señales de los protones aromáticos de la benzamida H(15-19) y H(16-18), presentan valores de 7.25-7.98 y de 6.93-7.49 ppm, la señal del CH₃ de la benzamida se observa de 2.42 a 2.54 ppm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.5.4 Análisis de espectroscopia de RMN ¹³C

Los datos obtenidos de espectros de RMN ¹³C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias se observan en la tabla 30.



R	Carbonos fenílicos	C-2	C-4	C-5	C-13	C-20	CH ₃	OCH ₃
H	125.5-137.9	158.4	149.1	108.3	165.3	20.7	—	—
CH ₃	124.4-138.9	158.1	150.2	107.3	164.6	21.3	21.1	—
OCH ₃	114.2-150.0	159.9	158.6	106.4	164.7	21.9	—	—
Cl	127.3-148.9	158.4	143.8	108.3	164.5	21.6	—	—
Br	127.7-158.8	162.7	149.1	108.5	164.9	21.9	—	—
NO ₂	124.3-147.8	158.8	158.8	111.7	164.6	21.7	—	—
OH	—	—	—	—	—	—	—	—

Tabla 30. Desplazamientos químicos de RMN ¹³C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias

A partir de esta tabla se determina una señal muy desplazada a campo bajo que corresponde al carbono del carbonilo C-13 y están en un rango de 164.5 a 165.3 ppm, la segunda señal más desplazada a campo bajo se le asignó al C-2 ya que está unido a dos átomos de nitrógeno y los valores fluctúan entre 158.1 y 162.7 ppm

Respecto a las señales de los otros dos átomos de carbono del heterociclo (C-4 y C-5) se observa que la primera se encuentra ubicada a campo más bajo (143.8-158.8 ppm) como consecuencia de estar unido al átomo de nitrógeno, en tanto que la segunda se ubica entre 106.4 y 111.7 ppm y corresponde al átomo de carbono unido al azufre.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otras señales que se establecieron fácilmente fueron la señal metilica del fenilo de la benzamida que aparece entre 20.7 y 21.29 ppm, así como la señal del Me y MeO que aparecen en 21.2 y 55.4 ppm respectivamente. Las señales de los carbonos de los sistemas fenilicos C (6,7,8,9,10,11,14, 15, 16, 17, 18 y 19) están localizados en un rango de 124.3-150.0 ppm, (Espectros 43, 46, 49 y 52)

7.6 Análisis de la N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3- tiazol-2-il]p-metilbenzamidias

7.6.1 Análisis mecanístico

La bromación solo se llevo a cabo con un alto grado de pureza en el derivado metoxi, ya que en los otros derivados se obtuvieron mezclas de productos y por lo tanto no se realizo la caracterización de dichos productos. La bromación en el anillo heterocíclico transcurre a través del mecanismo clásico de la sustitución electrofílica aromática Fig.40.

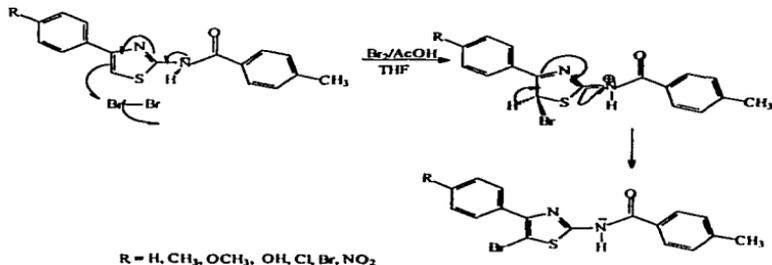
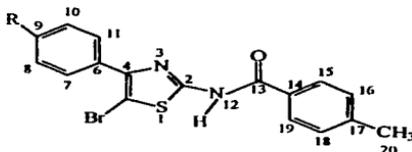


Fig. 40. Mecanismo de reacción para la formación de las N[5-bromo-4(4-R-fenil) 1,3 tiazol-2-il]p-metilbenzamidias.

La sustitución se lleva a cabo en la posición 5 debido a los efectos electrodonadores y directores tanto del átomo de nitrógeno ubicado en posición 2 como del átomo de azufre dentro del ciclo, cabe indicar que la reacción se llevo a cabo en condiciones ácidas, y por otro lado el grupo metoxi es un grupo donador de electrones y probablemente active al anillo aromático, haciendolo más reactivo por lo que se observa un alto rendimiento, como se muestra en la tabla 31.



R = H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

Compuesto	Rendimiento (%)
OCH ₃	93

Tabla 31. Rendimiento de la reacción de obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil) 1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamidás

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

7.6.2 Análisis de espectrometría de masas

En base al análisis de fragmentación efectuado para la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il]-*p*-metilbenzamida obtenida se propone el siguiente esquema de fragmentación Fig. 41.

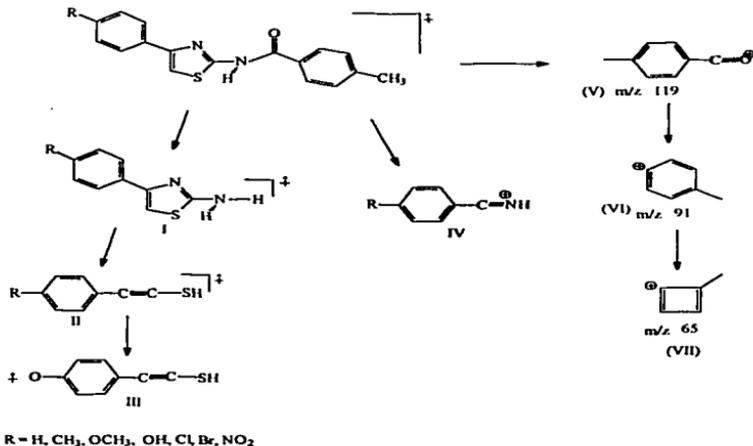


Fig. 41. Vía de fragmentación de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la fragmentación del derivado MeO, se observa que el ión molecular, presenta el característico M^{+2} , que se observa cuando el compuesto tiene bromo, lo que nos indica que el compuesto se bromo y corresponde al peso molecular del compuesto, que es de 405 m/z

Al pico base le corresponde al fragmento de m/z 119, el mismo que se observa en los compuestos sin bromar fragmento V, originándose a partir de él los fragmentos VI y VII, por otro lado el ión molecular da origen al fragmento I, a través de la le corresponde a la pérdida de -80 unidades que es característica de HBr, teniendo una m/z de 324 adicionalmente se determinaron los fragmentos II y III, los cuales provienen de la vía de fragmentación característica del tiazol.

En la tabla 32 se muestran los fragmentos importantes de las N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas, a los otros derivados no se les realizó un análisis de fragmentación, ya que los productos no son puros.

Dado que el espectrofotómetro de masas esta acoplado al cromatógrafo de gases se observa que el producto, prácticamente se obtiene puro (Espectro 53)

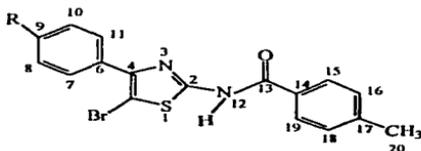
Producto	IM	PB	I	II	III	IV	V	VI	VII
OCH ₃	405	119	324	204	161	134	119	91	65

Tabla 32. Rendimiento en la reacción de obtención de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.6.3 Análisis de Espectroscopia de RMN ¹H

Los desplazamientos que se observan en el espectro de RMN ¹H, (Espectro No. 54) para la N-[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias, se pueden dividir en tres regiones: la señal que se ubica a 13.3 ppm, que se asigna al protón de la benzamida, la región aromáticas en el que se localizan cuatro dobletes que corresponden a protones de los dos anillos fenílicos y la tercera región es de los alifáticos en la cual se localizan los grupos metilo y metoxi con un valor de 2.5 y 3.9 ppm respectivamente, se observa la señal de metoxi, desplazada hacia campo bajo por la electronegatividad del oxígeno (tabla 33)



R = H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

Protones	R(OCH ₃)
H-Fenílicos	7.07-8.15
H-20	2.46
NH	13.35
OCH ₃	3.98
Solvente	7.25

Tabla 33. Desplazamientos químicos de RMN ¹H N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.6.4 Análisis de espectroscopia de RMN ^{13}C

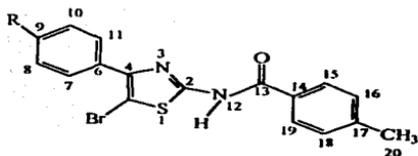
La asignación de los desplazamientos químicos de RMN ^{13}C , se resumen en la tabla 34, en la cual podemos observar una similitud con los valores obtenidos en los derivados de benzamidas-N-tiazólicas no bromados, al igual que una disminución del C-5, ya que se convirtió en un carbono cuaternario y por lo tanto su intensidad disminuyó.

Al igual se observa un desplazamiento a campo alto de aproximadamente 8 ppm con respecto a los derivados benzoilados no bromados en la que su desplazamiento se observa a 106.4 ppm, y en el compuesto bromado se localiza a 98.1 ppm. (Espectro 55).

En todas las señales se observa un ligero desplazamiento a campo bajo debido a la electronegatividad del bromo, y las señales se asignan de la siguiente manera: C-13 del carbonilo tiene un valor de 164.9 ppm, la segunda señal le corresponde al C-2 y su valor es 161.8 ppm, el C-4 tiene un valor de 157.7 ppm.

Para los carbonos fenílicos se les asignan valores en el rango de 125.9 a 146.2 ppm, ya que no se hicieron los análisis de HMQC y HMBC, para determinar con exactitud el valor de cada señal, en tanto que en la región de los alifáticos se localizan las señales de los carbonos del Me y MeO en 21.9 y 56.5 ppm respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



R = H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂

Carbono	R(OCH ₃)
C-2	161.8
C-4	157.7
C-5	98.1
C-Fenilicos	128.7-146.2
C-13	164.9
C-20	21.9
OCH ₃	56.5

Tabla 34. Desplazamientos quimicos de RMN ¹³C de la N[5-bromo-4(4-metoxi fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidato.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.7 Análisis de los ensayos microbiológicos

7.7.1 Derivados de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas (R= H, CH₃, OCH₃, OH, Cl, Br, NO₂)

El derivado que mayor actividad tiene es el 4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-amina, que es activo frente a las bacterias Gram positivas *S. aureus*, *B. subtilis* y frente a las bacterias Gram negativas *K. Pneumoniae* y *S. flexneri*. En cuanto a la actividad antimicótica actúa frente a *C. albicans*, *S. cerevisiae*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*.

7.7.2 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas

Hay tres derivados que presentan actividad frente a un mayor número de microorganismos los cuales son: la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, que actúa frente a *B. subtilis*, *C. albicans*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*, la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, que es activa frente a *S. aureus*, *K. neumoniae*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*, y la N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, que presenta actividad frente a *S. aureus* y contra *C. albicans*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*.

7.7.3 Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.

Los derivados que presentan mayor actividad son: N[5-bromo-4(4-fenil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida, que es activo frente a las bacterias *S. aureus* y *B. subtilis*, y a los hongos *C. albicans* y *S. cerevisiae*. La N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, actúa frente a bacterias Gram negativas *E. coli* y *K. pneumoniae* y los derivados halogenados N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il]acetamida y N[5-bromo-4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, ambos presentan actividad ante las bacterias *S. aureus* y *B. subtilis* y actividad antimicótica frente *C. albicans*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*.

7.7.4 Derivados de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias.

El derivado de mayor actividad es la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida, que es activo tanto contra las bacterias Gram positivas *S. aureus*, *S. agalactiae*, *B. subtilis* y frente a la bacteria Gram negativa *K. pneumoniae*, y actividad antimicótica contra *C. albicans*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*.

7.7.5 Derivados de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias.

De las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamidias, el derivado sintetizado mostró actividad ante las bacterias Gram positivas *S. aureus* y *B. subtilis* y actividad antimicótica frente a *C. albicans*, *S. cerevisiae* y *A. Niger*.

VIII. CONCLUSIONES

1. Con la ruta de síntesis (1) de cinco pasos, propuesta inicialmente para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas, no se obtuvieron los compuestos esperados, debido a que en el cuarto paso, solo se logra una hidrólisis parcial de los bromo-acetil derivados. En los tres pasos se obtuvieron siete productos de cada uno de los derivados, es decir siete derivados de 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas, siete N[4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas, y siete N[5-bromo-4(4-R-fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamidas.

2. Se determinó que los derivados N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas son sensibles a las condiciones de hidrólisis, puesto que no solo se hidroliza el grupo acetilo, sino que al mismo tiempo se elimina el Bromo de la molécula.

2. Se opto por una nueva ruta de síntesis (2) de tres pasos, en la cual se obtienen ocho derivados, siete son N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas, y un derivado bromado la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida.

3. En la caracterización de las estructuras de los derivados obtenidos se tiene que: por medio de la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (CG/EM), se determino la pureza, peso molecular y se estableció el patrón general de fragmentación, con la espectroscopia en el infrarrojo se establecieron señales características de la estructura general de los derivados así como las señales que caracterizan la presencia de los grupos funcionales sobre los anillos fenilicos, al realizar el análisis espectral de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C) se establecieron las estructuras de los compuestos obtenidos en ambas rutas sintéticas.

4. Se determino la actividad antibacteriana y antifungicida de los derivados obtenidos en las dos rutas propuestas. En el paso uno de la primer ruta de síntesis, los derivados de mayor actividad son el 4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-amina y el 4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-amina, del segundo paso la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida, en el tercer paso de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la síntesis el derivado que presenta mayor actividad es la N[5-bromo-4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.

5. De la segunda ruta de síntesis propuesta (2), el derivado fenilico de las benzamidas N-tiazolicas que presenta mayor actividad tanto antibacteriana como antifungicida es la N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida, que actúa contra las bacterias Gram positivas *S. aureus*, *S. agalactiae*, *B. subtilis*, Gram negativas *K. pneumoniae*, y contra los hongos *C. albicans*, *A. niger* y *T. mentagrophytes*

La N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida, obtenida en el tercer paso de la segunda ruta de síntesis presenta actividad contra las bacterias Gram positivas *S. aureus*, *B. subtilis* y actividad antifungicida frente a *C. albicans*, *A. niger* y *S. cerevisiae*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

1. En la ruta de síntesis 1 en la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamidas, se propone se realice un estudio específico de la hidrólisis de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas, para determinar las causa por las que no se obtienen las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.

2. A los productos N[4(4-metoxifenil)-1,3-tiazól-2-il] *p*-metilbenzamida, y N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida, que tienen una marcada actividad antibacteriana y antifungicida, se sugiere se realicen estudios más profundos de actividad biológica, para así determinar si son viables para el desarrollo de fármacos con una mayor potencia hacia los microorganismos y menor toxicidad hacia el ser humano.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

X. A N E X O S

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.1 LISTA DE ESPECTROS

página

Espectro 1.	Espectro de masas acoplada a un cromatógrafo de gases de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.	132
Espectro 2.	Espectro en el IR de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.	133
Espectro 3.	Espectro de RMN ¹ H de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.	134
Espectro 4.	Espectro de RMN ¹³ C de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.	135
Espectro 5.	Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-amina.	136
Espectro 6.	Espectro de RMN ¹ H de la 4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-amina.	137
Espectro 7.	Espectro de RMN ¹³ C de la 4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-amina.	138
Espectro 8.	Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-amina.	139
Espectro 9.	Espectro de RMN ¹ H de la 4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-amina.	140
Espectro 10.	Espectro de RMN ¹³ C de la 4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-amina.	141
Espectro 11.	Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-amina.	142
Espectro 12.	Espectro de RMN ¹ H de la 4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-amina.	143
Espectro 13.	Espectro de RMN ¹³ C de la 4(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-amina.	144
Espectro 14.	Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida	145

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	página
Espectro 15. Espectro en el IR de la N[4 (4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	146
Espectro 16. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida	147
Espectro 17. Ampliación de la zona de aromáticos del espectro No.16	148
Espectro 18. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida	149
Espectro 19. Espectro de HMQC de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida	150
Espectro 20. Espectro de HMBC de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida	151
Espectro 21. Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	152
Espectro 22. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4- metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	153
Espectro 23. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-metilfenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	154
Espectro 24. Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	155
Espectro 25. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	156
Espectro 26. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol -2-il] acetamida.	157
Espectro 27. Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	158

Espectro 28.	Espectro de RMN ¹ H de la N [4- clorofenil]1,3-tiazol -2-il] acetamida.	159
Espectro 29.	Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	160
Espectro 30.	Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	161
Espectro 31.	Espectro de RMN ¹ H de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	162
Espectro 32.	Espectro de RMN ¹³ C de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	163
Espectro 33.	Espectro de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	164
Espectro 34.	Espectro HMBC de la N[5-bromo-4 (4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	165
Espectro 35.	Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4- bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	166
Espectro 36.	Espectro de RMN ¹ H de la N[5-bromo-4 (4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	167
Espectro 37.	Espectro de RMN ¹³ C de la N[5-bromo-4 (4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	168
Espectro 38.	Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	169
Espectro 39.	Espectro de RMN ¹ H de la N [5-bromo(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2- il] acetamida.	170

	página
Espectro 40. Espectro de RMN ¹³ C de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.	171
Espectro 41. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	172
Espectro 42. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	173
Espectro 43. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida	174
Espectro 44. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	175
Espectro 45. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	176
Espectro 46. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	177
Espectro 47. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	178
Espectro 48. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	179
Espectro 49. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida	180
Espectro 50. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	181
Espectro 51. Espectro de RMN ¹ H de la N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	182
Espectro 52. Espectro de RMN ¹³ C de la N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	183

	página
Espectro 53. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4metoxi) 1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	184
Espectro 54. Espectro de RMN ¹ H de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	185
Espectro 55. Espectro de RMN ¹³ C de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	186

10.2 LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Reactivos utilizados en la 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	35
Tabla 2. Reacciones para obtener las 5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	39
Tabla 3. Propiedades físicas y rendimiento de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	44
Tabla 4. Propiedades físicas y rendimientos de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	48
Tabla 5. Propiedades físicas y rendimientos de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	52
Tabla 6. Propiedades físicas y rendimientos de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	57
Tabla 7. Rendimiento y propiedades físicas de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	61
Tabla 8. Actividad biológica de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	63
Tabla 9. Actividad biológica de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	64
Tabla 10. Actividad biológica de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	65
Tabla 11. Actividad biológica de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	66
Tabla 12. Actividad biológica de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamida.	67
Tabla 13. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	69
Tabla 14. Fragmentos importantes de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas	71
Tabla 15. Frecuencias de vibración de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	74
Tabla 16. Desplazamientos químicos de RMN ¹ H de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	74

Tabla 17. Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	77
Tabla 18. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	80
Tabla 19. Fragmentos importantes de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	81
Tabla 20. Frecuencias de vibración de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	84
Tabla 21. Desplazamientos químicos de RMN ¹ H de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	85
Tabla 22. Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] acetamidas.	86
Tabla 23. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	92
Tabla 24. Fragmentos importantes de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	93
Tabla 25. Desplazamientos químicos de RMN ¹ H de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas	95
Tabla 26. Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas	96
Tabla 27. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	102
Tabla 28. Fragmentos importantes de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	104
Tabla 29. Desplazamientos químicos de RMN ¹ H de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	105
Tabla 30. Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	107
Tabla 31. Rendimientos de las reacciones para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	109

Tabla 32. Fragmentos importantes de la N[5-bromo4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidás.	111
Tabla 33. Desplazamientos químicos de RMN ¹ H de la N[5-bromo4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidás.	112
Tabla 34. Desplazamientos químicos de RMN ¹³ C de la N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidás.	114

10.3 LISTA DE FIGURAS

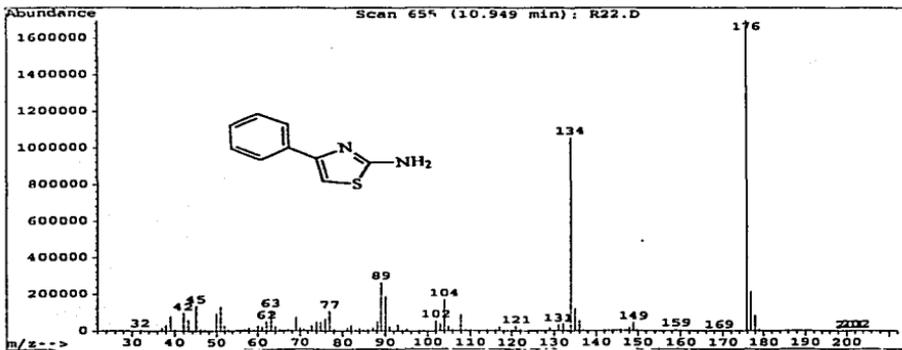
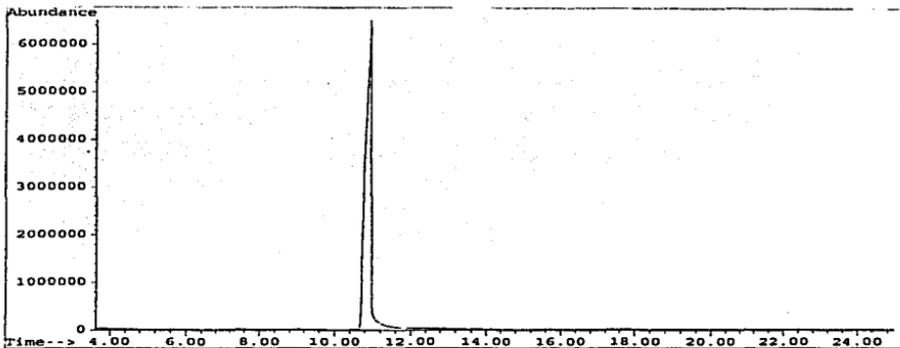
	Página
Figura 1. Estructura del tiazol	2
Figura 2. Pirofosfato de tiamina	6
Figura 3. Penicilina	6
Figura 4. 6-hidroxibenzotiazól-2-sulfonamidas	7
Figura 5. Formilimidazol (2,1-b) tiazol	8
Figura 6. Benzotiazolinonas	8
Figura 7. Tiazolidina-2-tiona	9
Figura 8. Estructura de la Fanotidina	9
Figura 9. Derivado acetilado de guanidinotiazol	9
Figura 10. 2-metilmercaptobenzotiazol	10
Figura 11. Vías para la síntesis de tiazoles	12
Figura 12. Síntesis de Hantzsch	12
Figura 13. Síntesis de Cook-Heilbrons	14
Figura 14. Obtención de tiazoles a partir de iminas	14
Figura 15. Tiazoles a partir de cetocetenas	14
Figura 16. Síntesis de tiazoles a partir de reactivos C+ CNCS	15
Figura 17. Síntesis de tiazoles a partir de alquiltiocianatos	15
Figura 18. Síntesis de tiazol a partir de aril y alquilisocianatos	15
Figura 19. Síntesis de 5-fluorotiazol	16
Figura 20. Síntesis de un derivado de etoxitiazol	16
Figura 21. Síntesis de tiazol 2-amino-4,5-disustituido via reactivos CSC ₂ N	16
Figura 22. Estructuras de resonancia del tiazol	18
Figura 23. Síntesis 1 para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	34
Figura 24. Síntesis 2 para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas	40
Figura 25. Mecanismo de reacción de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol.-2-aminas.	68
Figura 26. Formación de Iodometilcetona	69

Figura 27. Patrón de fragmentación general de las 4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-aminas.	72
Figura 28. Mecanismo de reacción para la formación de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas	79
Figura 29. Enlaces intermoleculares con el protón del OH y el par de electrones del NH ₂	81
Figura 30. Patrón de fragmentación general de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	82
Figura 31. Correlación de las señales de ¹³ C y ¹ H a un enlace.	88
Figura 32. Interacción a uno y dos enlaces entre los protones y las señales de Carbono.	89
Figura 33. Interacción a larga distancia entre los protones y los carbonos.	89
Figura 34. Interacción a larga distancia entre el carbono carbonílico y los protones del metilo.	90
Figura 35. Mecanismo de reacción para la formación de las N[5-bromo(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	91
Figura 36. Vía de fragmentación de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	94
Figura 37. Interacción a dos y tres enlaces de los protones de las N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il]acetamidas.	98
Figura 38. Mecanismo de reacción para la formación de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	100
Figura 39. Vía de fragmentación de las N[4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	103
Figura 40. Mecanismo de reacción para la obtención de las N[5-bromo-4(4-R-fenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	108
Figura 41. Vía de fragmentación de las N[5-bromo-4(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] <i>p</i> -metilbenzamidas.	110

10.4 LISTA DE ABREVIATURAS

RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear protónica
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
°C	Grados centígrados
Hz	Hertz
h	Hora
ppm	Partes por millón
TMS	Tetrametilsilano
m/z	Relación masa/carga
cm ⁻¹	Centímetro a la menos uno
sim	Simétrico
asim	Asimétrico
IR	Infrarrojo
EM/CG	Espectrometría de masas/cromatografía de gases
s	Singulete
d	Doblete
d de t	Doble de triples
MHz	Megahertz
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
HMQC	Heteronuclear Múltiple Quantum Coherence
HNBC	Heteronuclear Múltiple Bond Connectivity
eV	Electrovolts

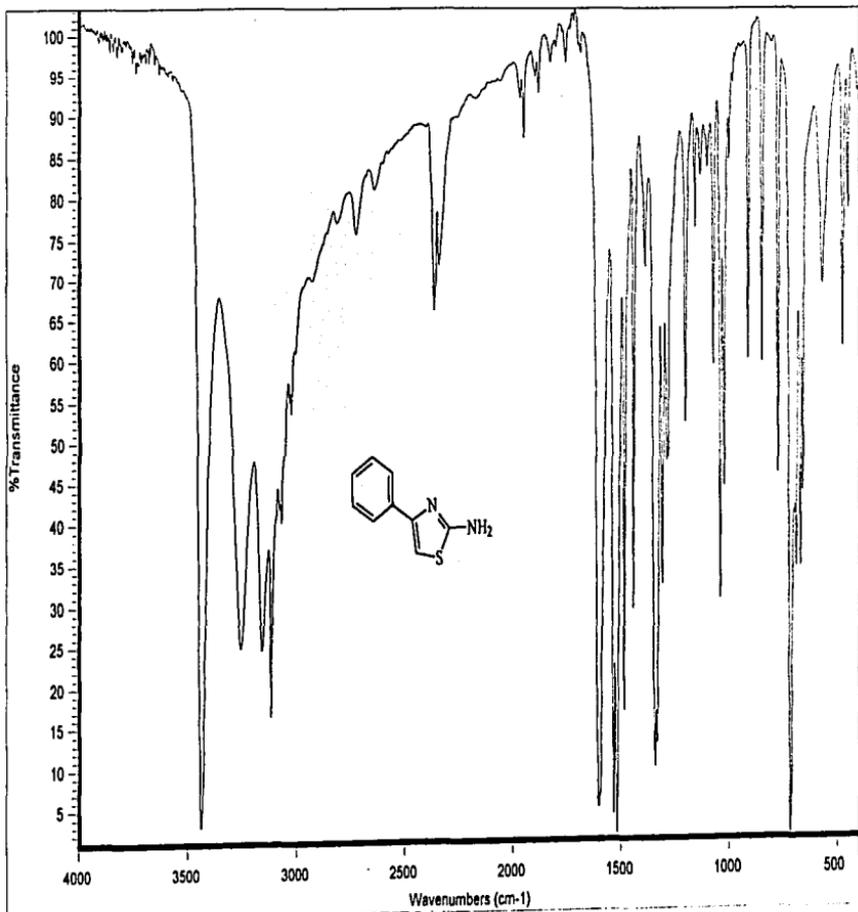
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 1 Espectro de masas acoplada a un cromatógrafo de gases de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.

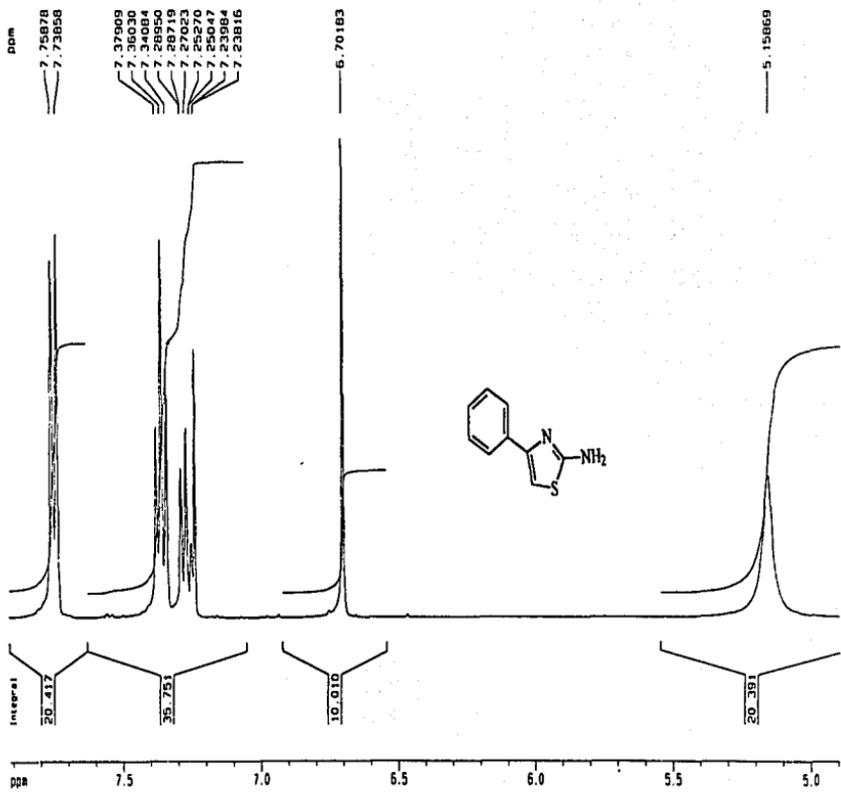
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



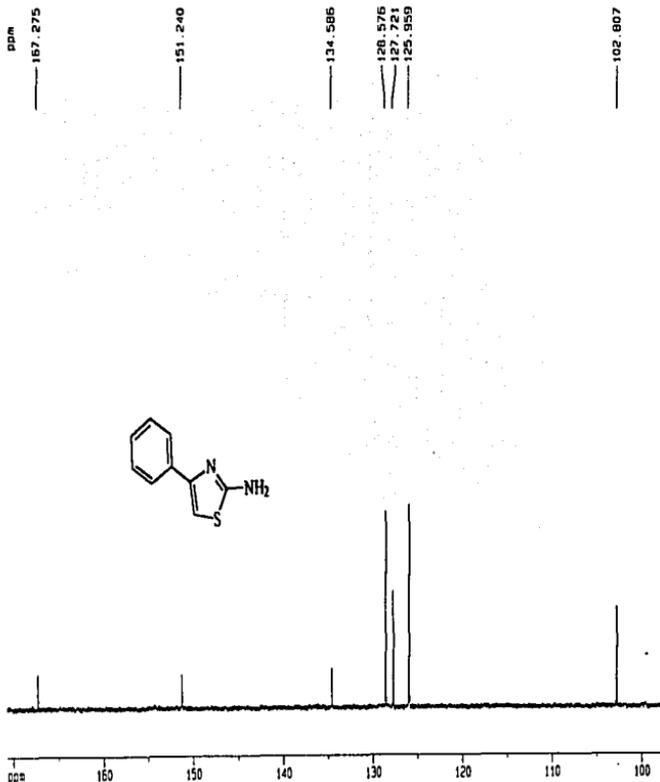
Espectro 2 Espectro de IR de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 3 Espectro de RMN ¹H de 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Current Data Parameters
NAME jst-tiazol1
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
DATE_ 20010303
TIME 12 33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DA-13C
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT ccl4
NS 1102
DS 4
SWH 25062.856 Hz
FIDRES 0.352426 Hz
AQ 1.3274932 sec
RG 1290.2
SC 15.102486
DE 6.004390
TE 302.0 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
d12 0.0000000 sec

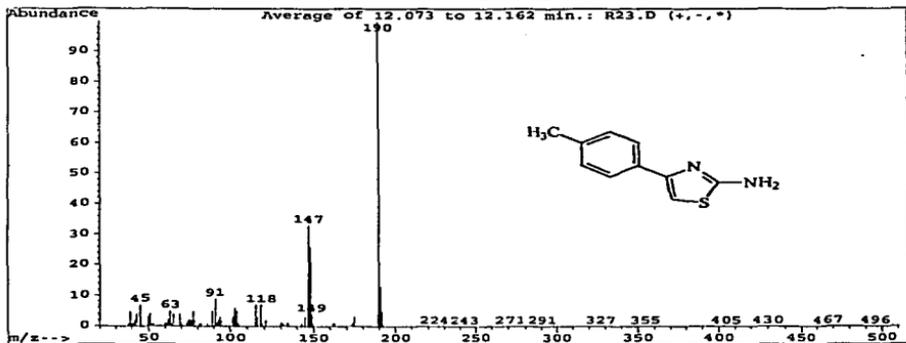
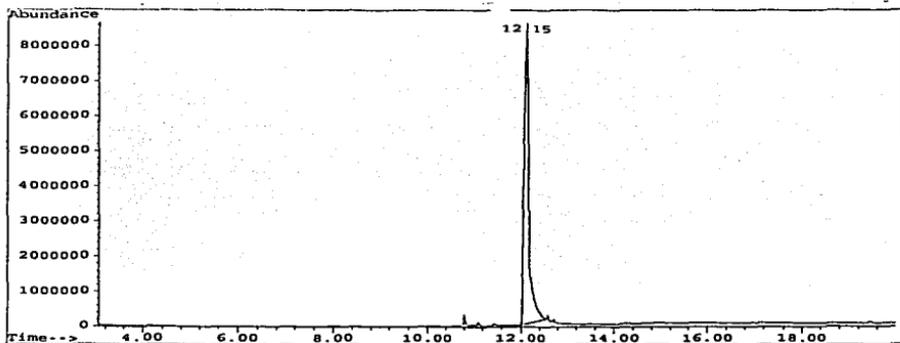
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 6.754882
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.627095 MHz

***** CHANNEL f2 *****
EXPNO2 1
NUC2 13C
P2 6.000000
PL2 -2.00 dB
PL12 20.00 dB
PL13 20.00 dB
SFO2 400.1314200 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.617744 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CA 20.00 cm
F1P 170.702 ppm
F1 171.74 MHz
F2P 97.815 cm
F2 98.41 MHz
NUC1 13C
NUC2 13C
PC 3.64415 cm
PC 356.56179 MHz

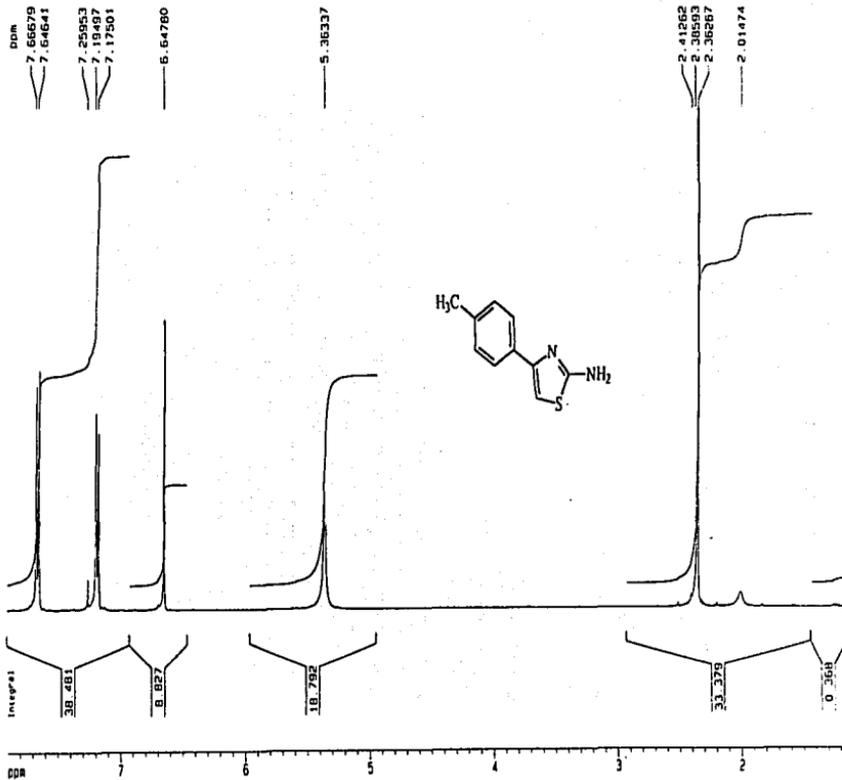
Espectro 4 Espectro de RMN ¹³C de la 4-fenil-1,3-tiazol-2-amina.



Espectro 5. Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

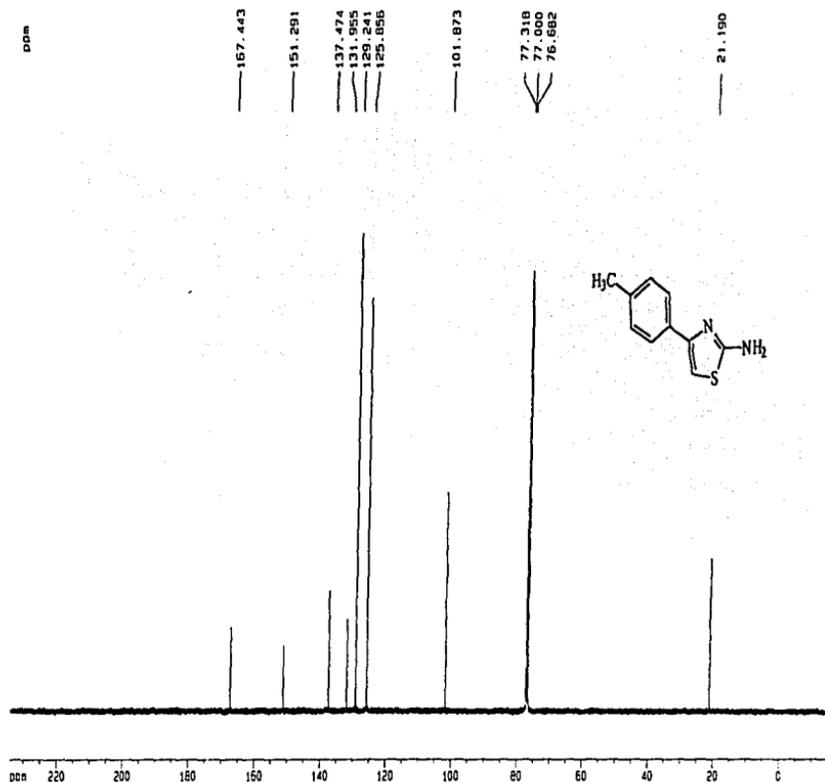
TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



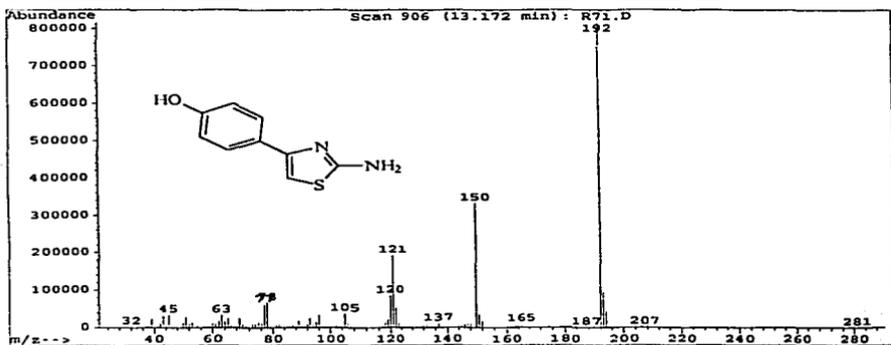
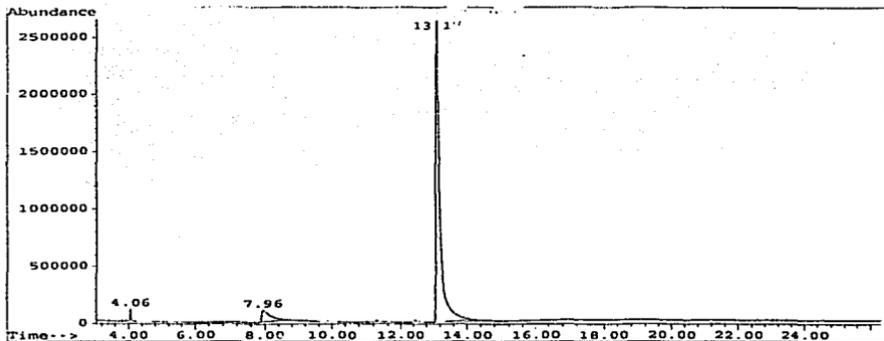
Espectro 6 Espectro de RMN ¹H de la 4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

138



Espectro 7 Espectro de RMN¹³C de la 4(4-metilfenil)1,3-bisazol-2-amina.

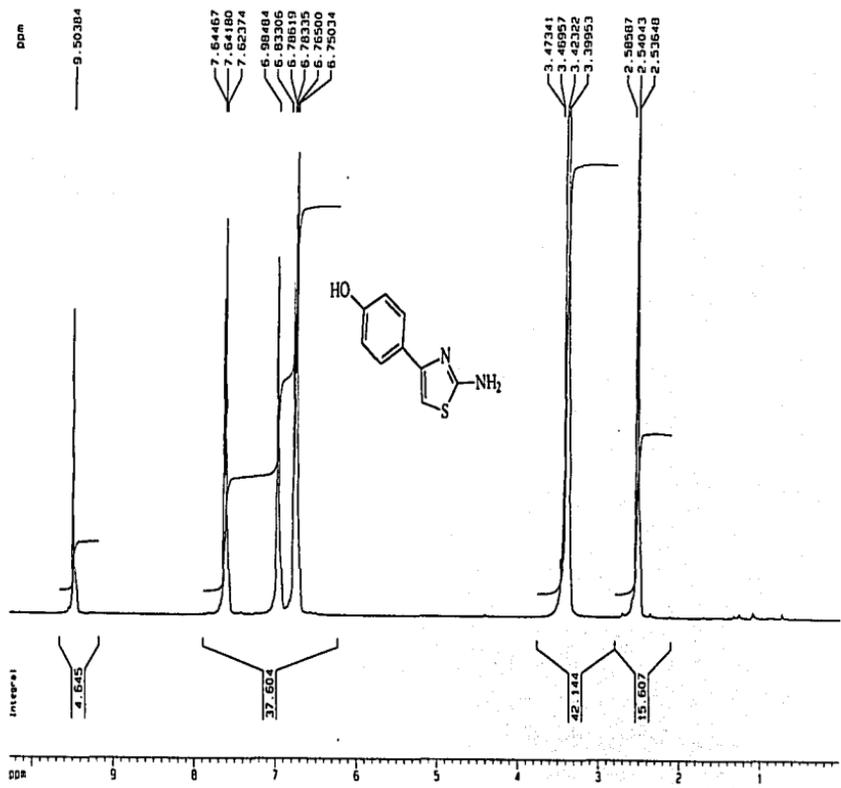


Espectro 8 Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4(4-hidroxifenil)1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

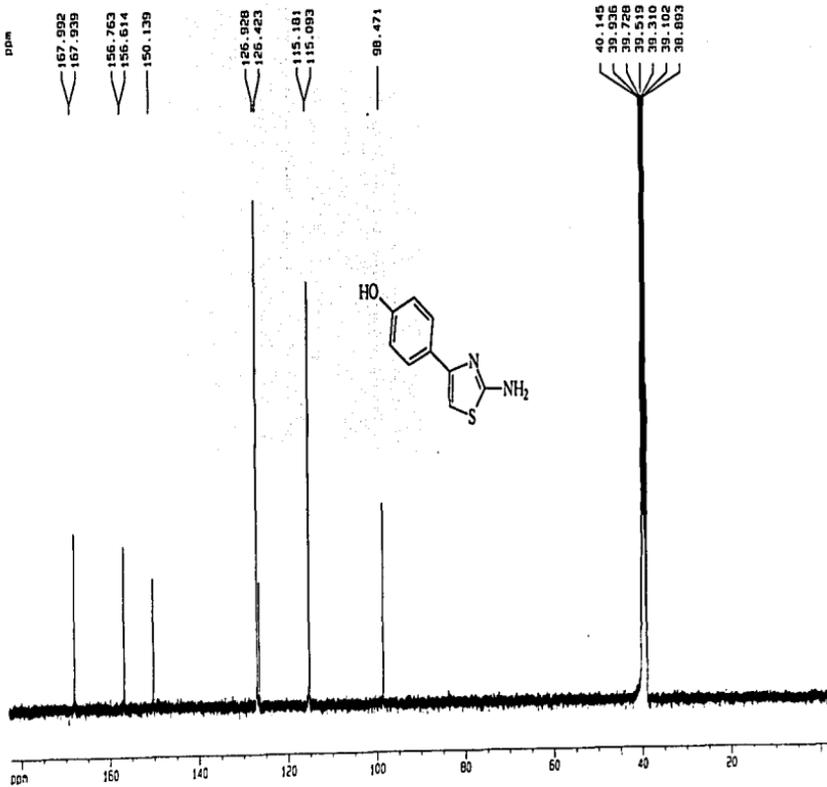
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

140

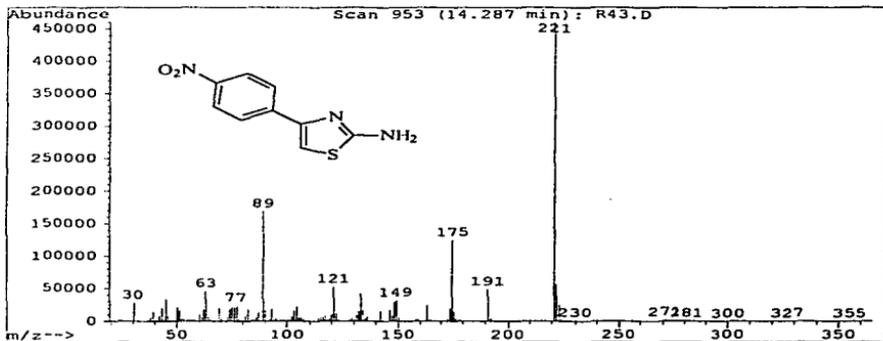
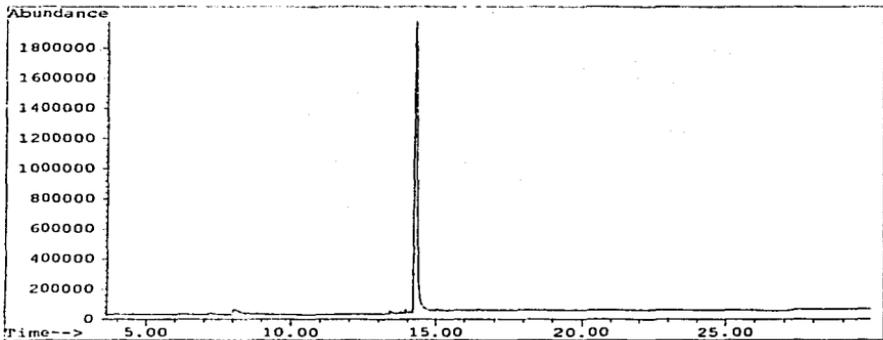


Espectro 9 Espectro de RMN¹H de la (4-(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2- amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 10 Espectro de RMN ^{13}C de la 4(4-hidroxifenil)-1,3-tiazol-2-amina.

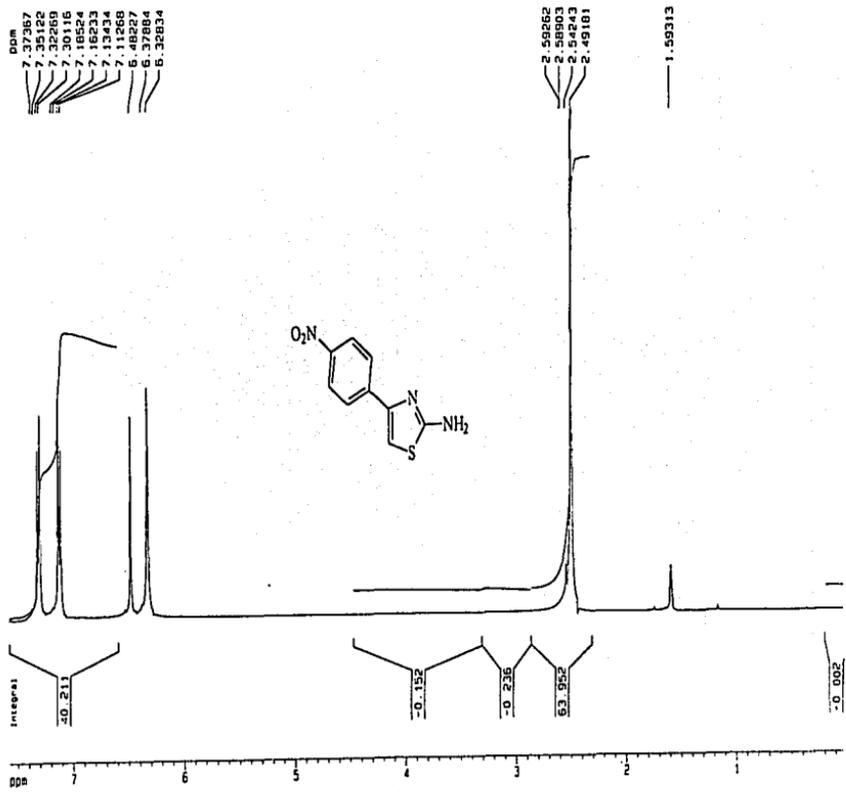


Espectro II Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la 4-(4-nitrofenil)1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

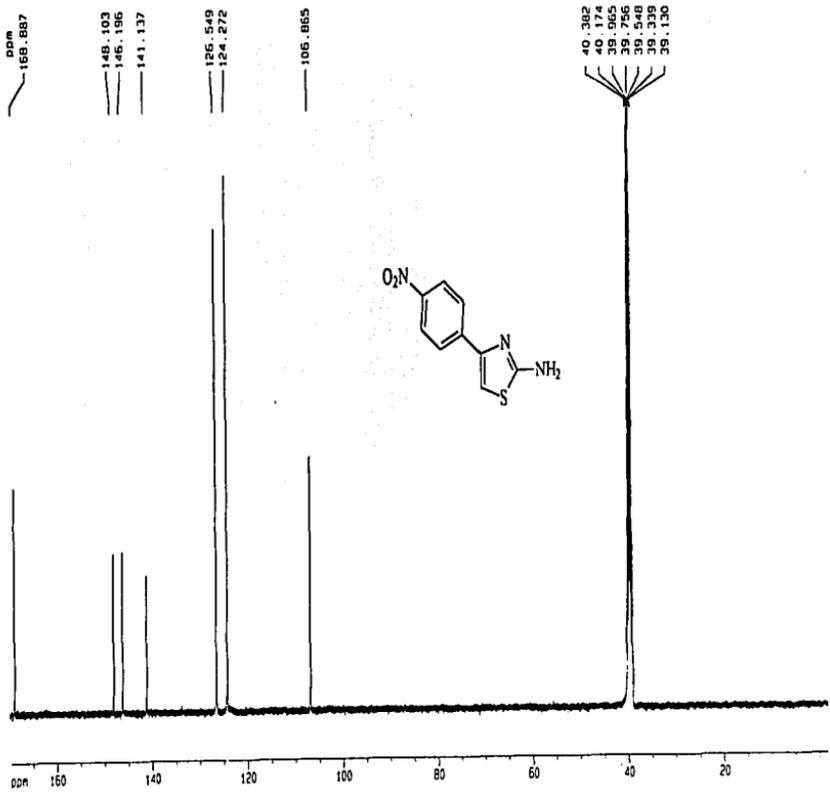
143



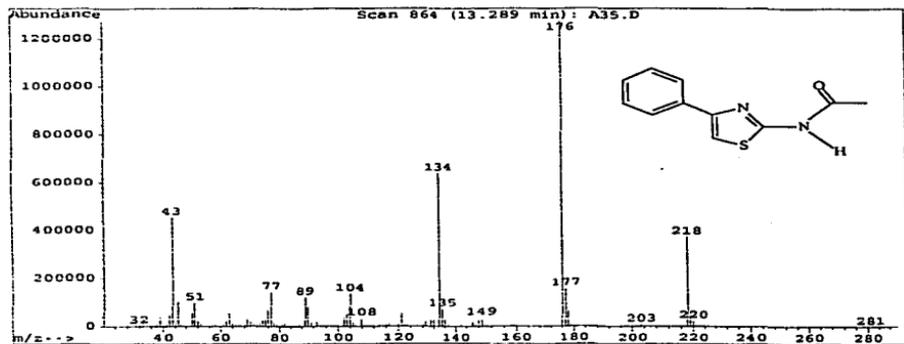
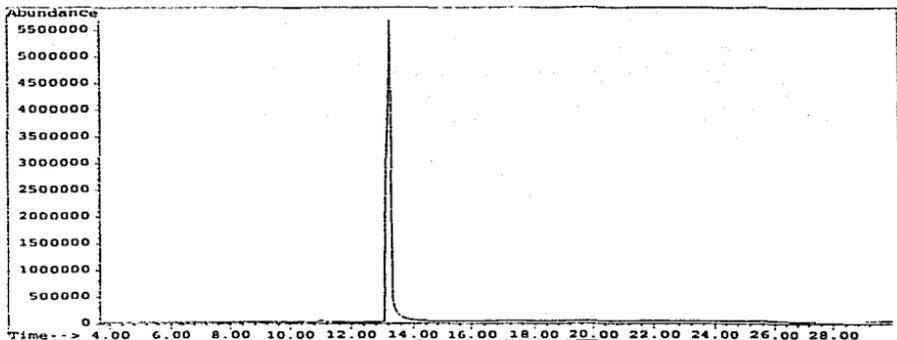
Espectro 12 Espectro de RMN ¹H de la 4(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-amina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

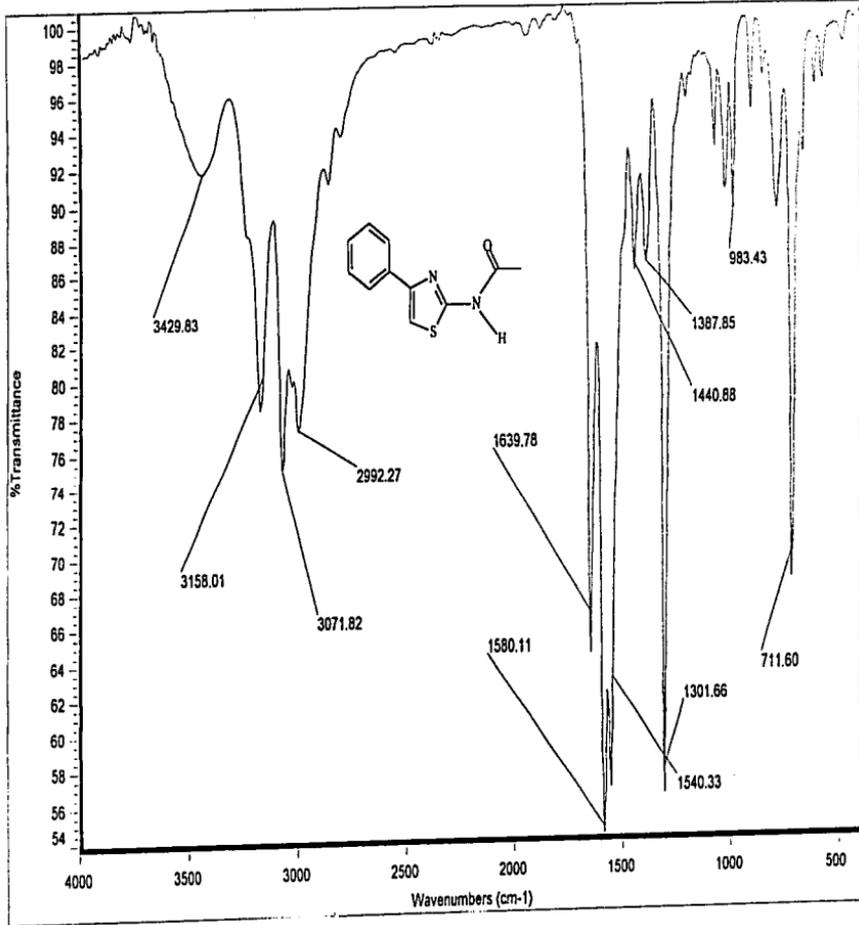
144



Espectro 13 Espectro de RMN ¹³C de la 4(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-amina.

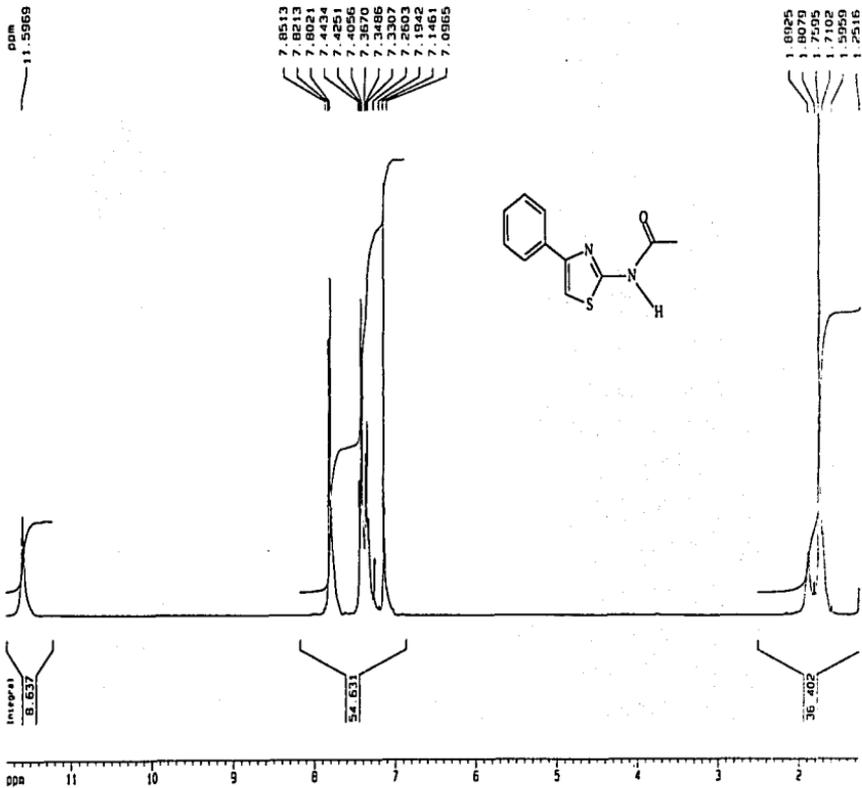


Espectro 14 Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il) acetamida.



Espectro 15 Espectro de IR de la N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)acetamida.

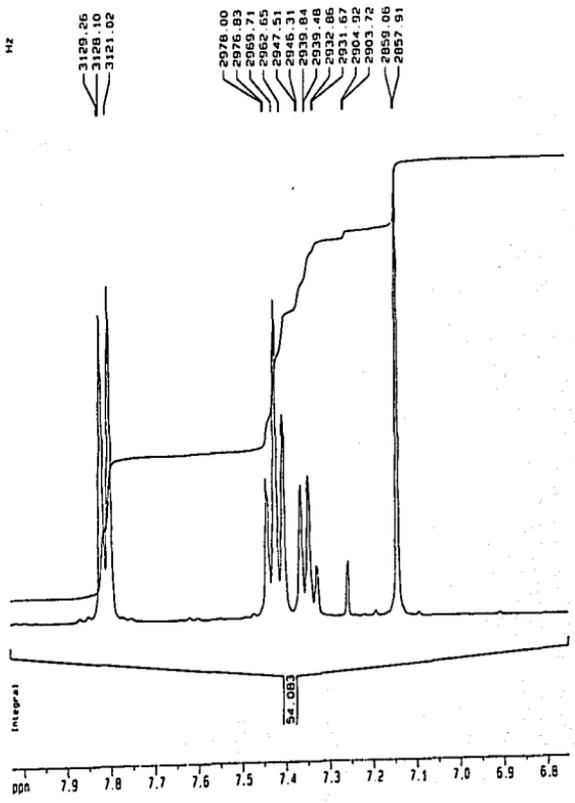
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 16 Espectro de RMN ^1H de la N(4-fenil-1,3-tiazol-2-il) acetamida.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

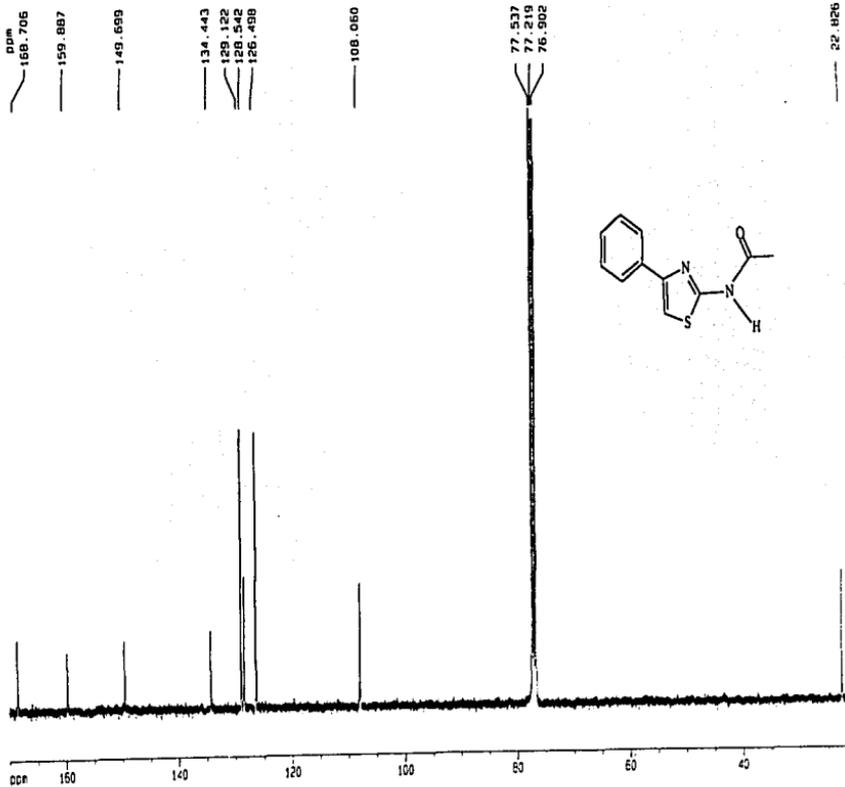
servicio/10-AC10/1/1
 y esp. factor: 1
 Int. plot esp. factor: 1



Espectro 17 Ampliación de la zona de aromáticos del espectro No.16.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

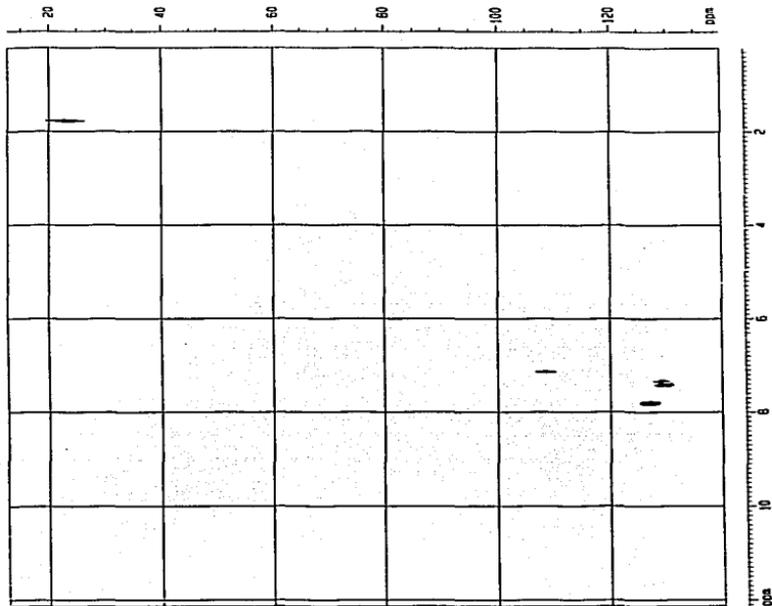
149



Espectro 18 Espectro de RMN ^{13}C de la N[4-fenil-1,3-tiazol-2-il] acetamida.

HMQC

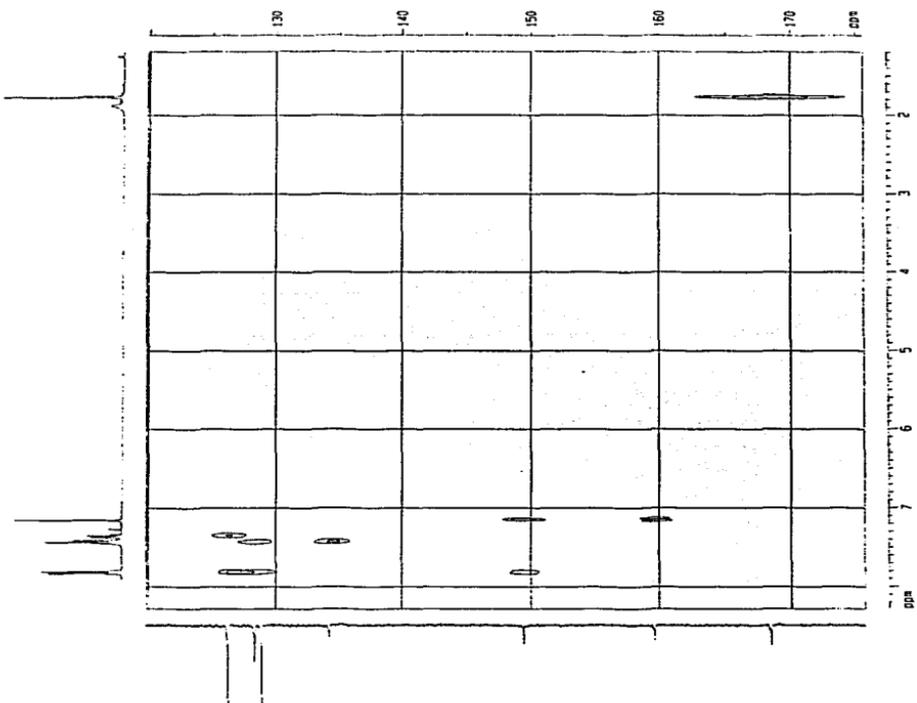
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100



Espectro 19 Espectro de HMQC de la N[4-fenil-1,3-tiazol-2-il] acetamida.

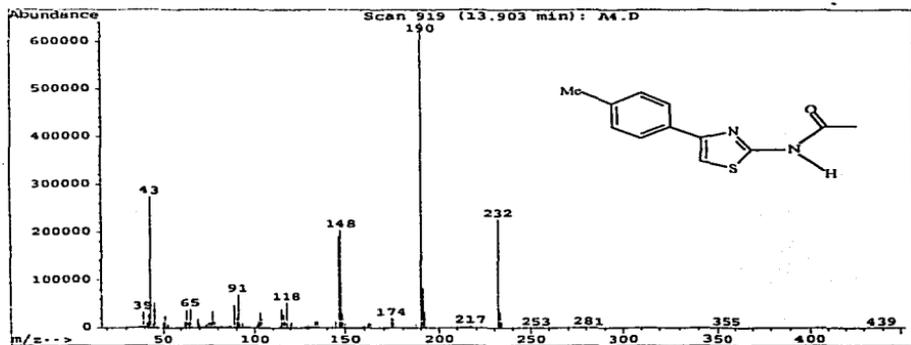
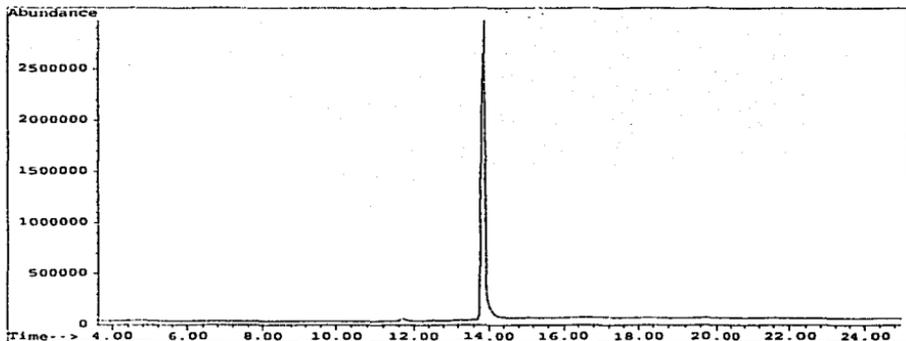
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1	13C	130.0	130.0
2	13C	130.0	130.0
3	13C	130.0	130.0
4	13C	130.0	130.0
5	13C	130.0	130.0
6	13C	130.0	130.0
7	13C	130.0	130.0
8	13C	130.0	130.0
9	13C	130.0	130.0
10	13C	130.0	130.0
11	13C	130.0	130.0
12	13C	130.0	130.0
13	13C	130.0	130.0
14	13C	130.0	130.0
15	13C	130.0	130.0
16	13C	130.0	130.0
17	13C	130.0	130.0
18	13C	130.0	130.0
19	13C	130.0	130.0
20	13C	130.0	130.0
21	13C	130.0	130.0
22	13C	130.0	130.0
23	13C	130.0	130.0
24	13C	130.0	130.0
25	13C	130.0	130.0
26	13C	130.0	130.0
27	13C	130.0	130.0
28	13C	130.0	130.0
29	13C	130.0	130.0
30	13C	130.0	130.0
31	13C	130.0	130.0
32	13C	130.0	130.0
33	13C	130.0	130.0
34	13C	130.0	130.0
35	13C	130.0	130.0
36	13C	130.0	130.0
37	13C	130.0	130.0
38	13C	130.0	130.0
39	13C	130.0	130.0
40	13C	130.0	130.0
41	13C	130.0	130.0
42	13C	130.0	130.0
43	13C	130.0	130.0
44	13C	130.0	130.0
45	13C	130.0	130.0
46	13C	130.0	130.0
47	13C	130.0	130.0
48	13C	130.0	130.0
49	13C	130.0	130.0
50	13C	130.0	130.0
51	13C	130.0	130.0
52	13C	130.0	130.0
53	13C	130.0	130.0
54	13C	130.0	130.0
55	13C	130.0	130.0
56	13C	130.0	130.0
57	13C	130.0	130.0
58	13C	130.0	130.0
59	13C	130.0	130.0
60	13C	130.0	130.0
61	13C	130.0	130.0
62	13C	130.0	130.0
63	13C	130.0	130.0
64	13C	130.0	130.0
65	13C	130.0	130.0
66	13C	130.0	130.0
67	13C	130.0	130.0
68	13C	130.0	130.0
69	13C	130.0	130.0
70	13C	130.0	130.0
71	13C	130.0	130.0
72	13C	130.0	130.0
73	13C	130.0	130.0
74	13C	130.0	130.0
75	13C	130.0	130.0
76	13C	130.0	130.0
77	13C	130.0	130.0
78	13C	130.0	130.0
79	13C	130.0	130.0
80	13C	130.0	130.0
81	13C	130.0	130.0
82	13C	130.0	130.0
83	13C	130.0	130.0
84	13C	130.0	130.0
85	13C	130.0	130.0
86	13C	130.0	130.0
87	13C	130.0	130.0
88	13C	130.0	130.0
89	13C	130.0	130.0
90	13C	130.0	130.0
91	13C	130.0	130.0
92	13C	130.0	130.0
93	13C	130.0	130.0
94	13C	130.0	130.0
95	13C	130.0	130.0
96	13C	130.0	130.0
97	13C	130.0	130.0
98	13C	130.0	130.0
99	13C	130.0	130.0
100	13C	130.0	130.0



Espectro 20 Espectro de HMBC de la N-(4-fenil-1,3-diazol-2-il)acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

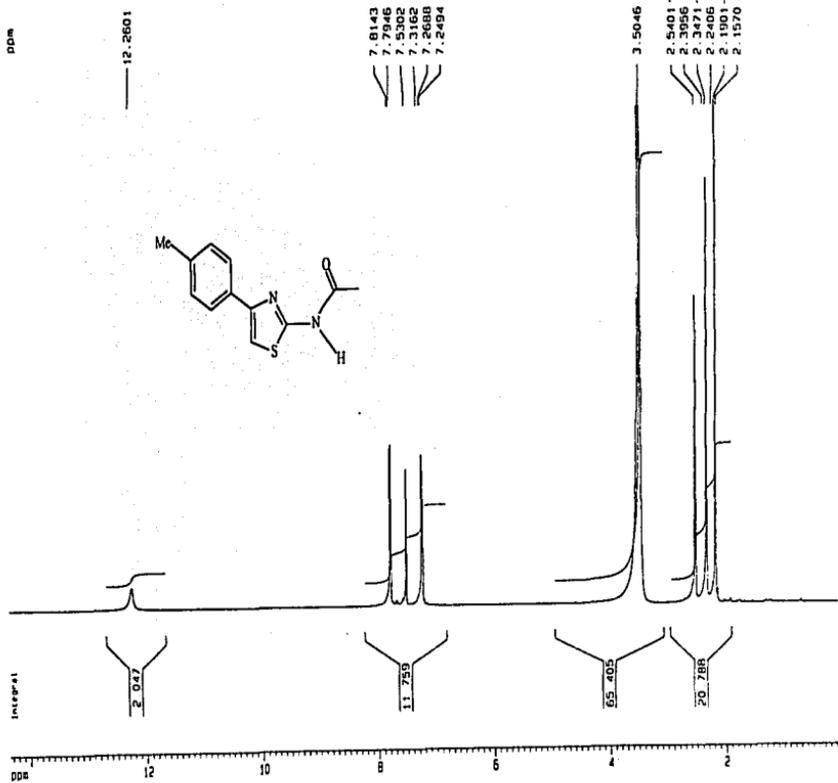


Espectro 21 Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il]acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

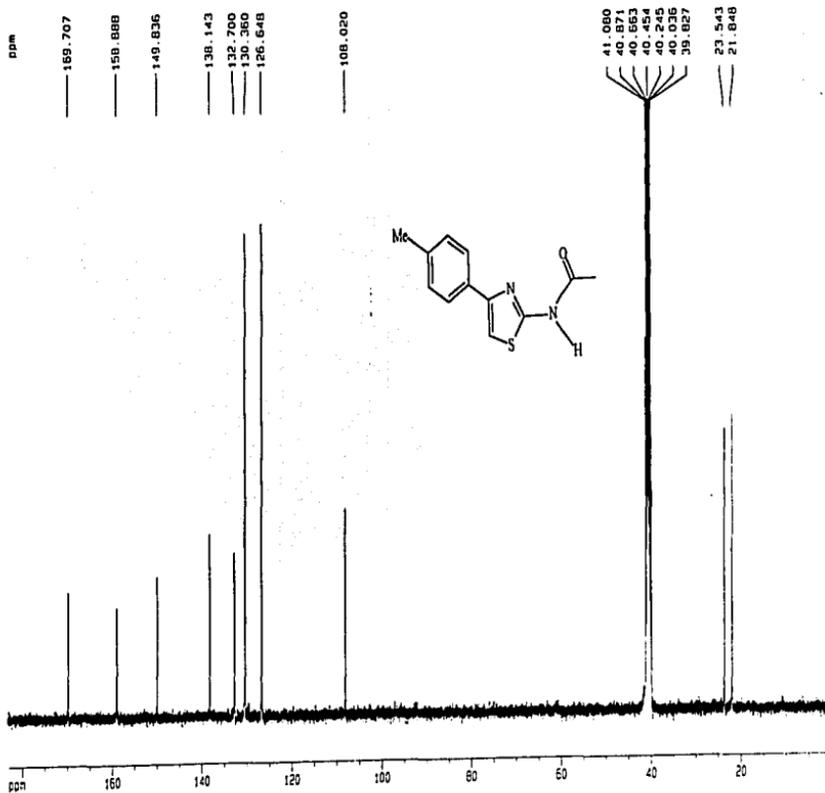
153



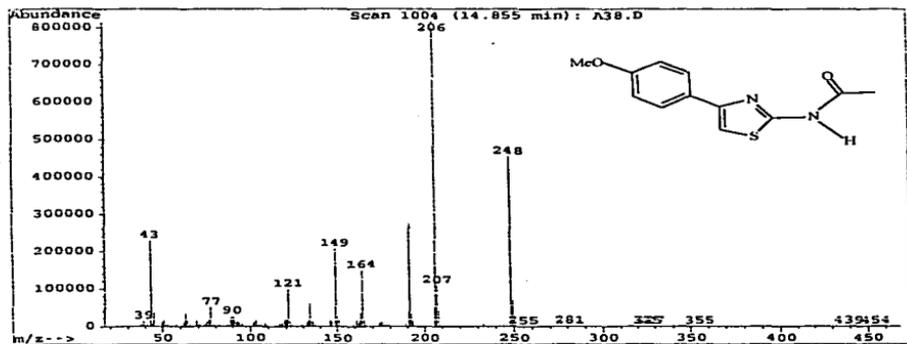
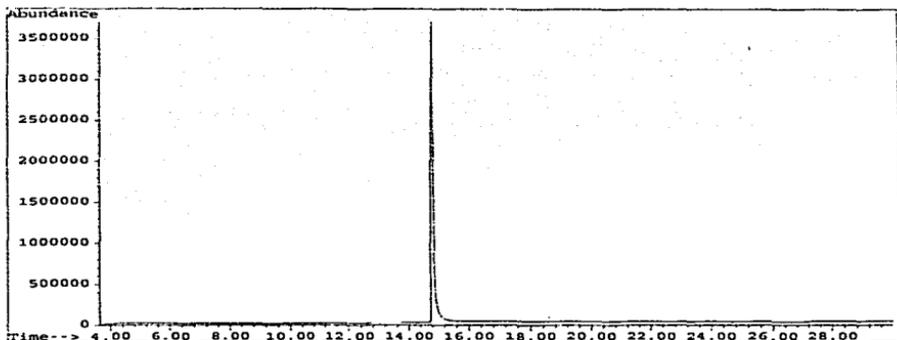
Espectro 22 Espectro de RMN ^1H de la N[4(4-metilfenil)],3-tiazol-2-il] acetamida.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

134



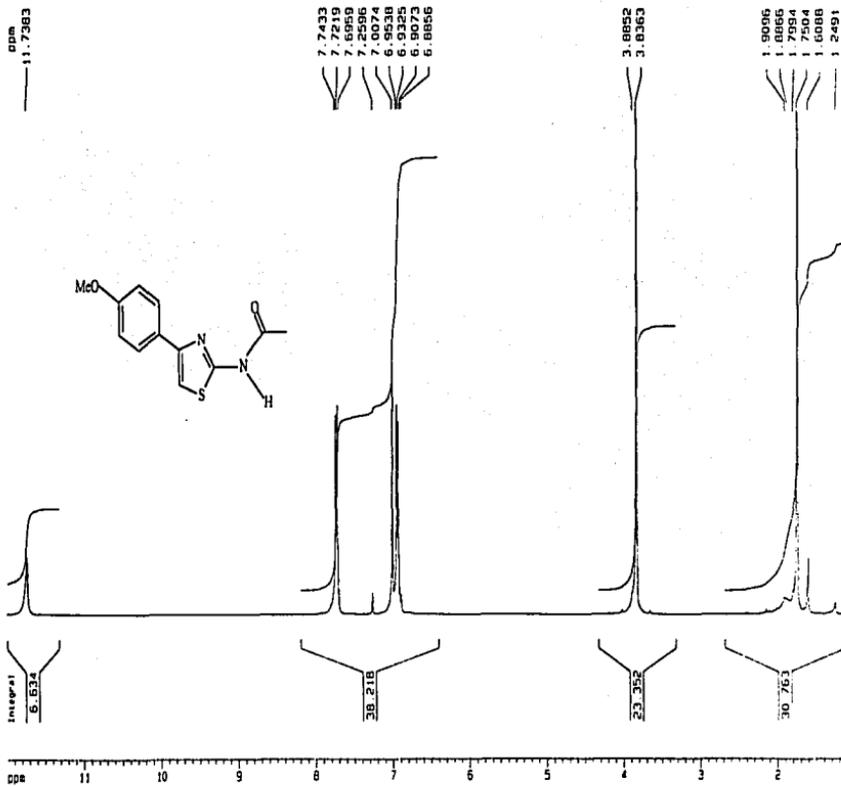
Espectro 23 Espectro de RMN ¹³C de la N-[4-(4-metilfenil)], 3-tiazol-2-il]acetamida.



Espectro 24 Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-metoxifenil)]-1,3-tiazol-2-il)acetamida.

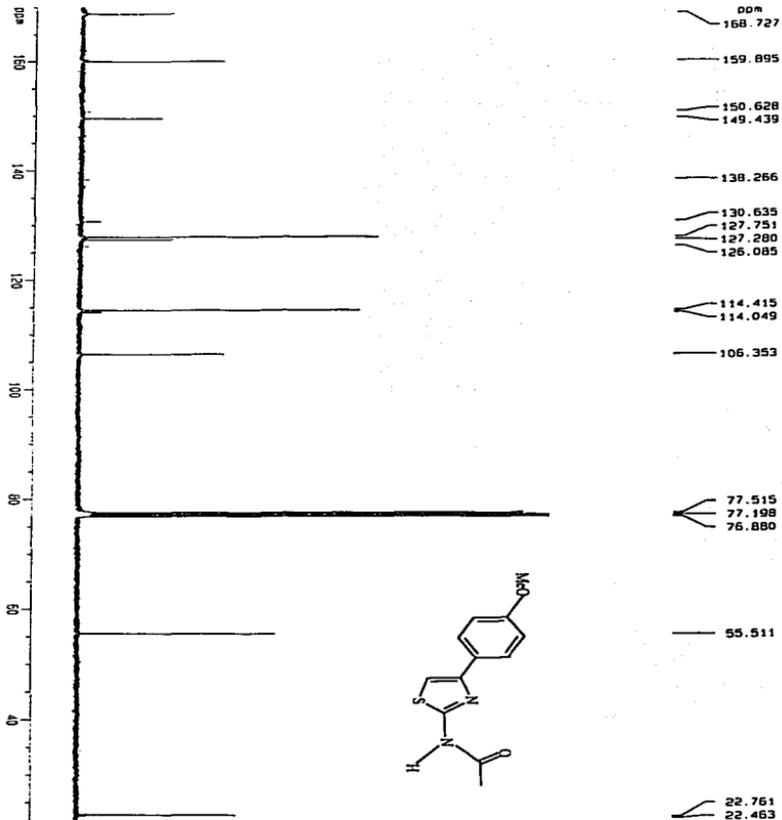
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

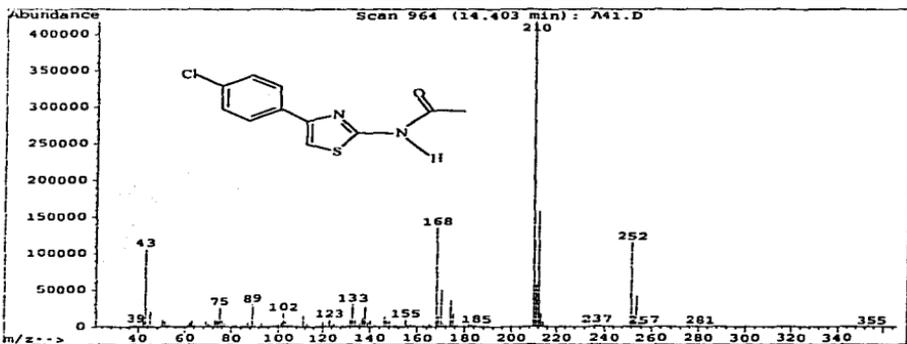
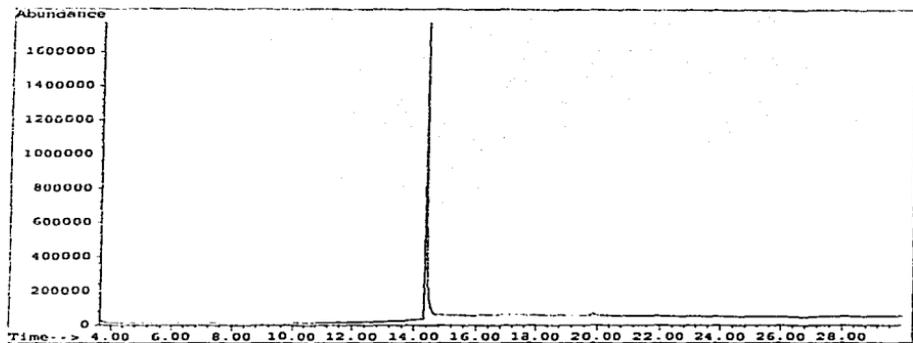


Espectro 25 Espectro de RMN ¹H de la N-[4-(4-metoxifenil)-3-tiazol-2-il] acetamida.

Espectro 36 Espectro de RMN ^{13}C de la N(4-metoxifenil)-2-tiazolilacetamida.



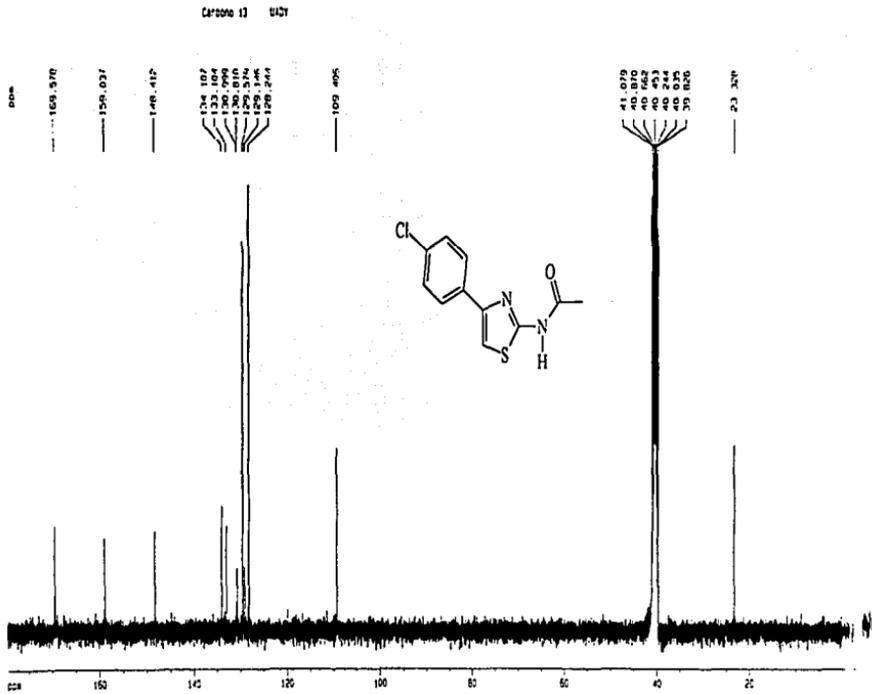
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



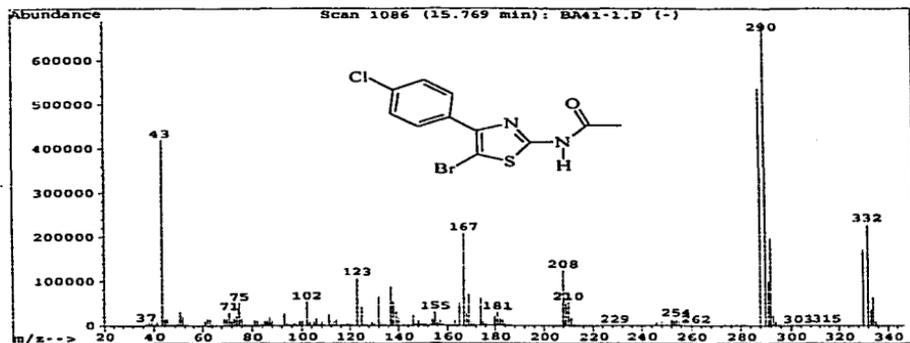
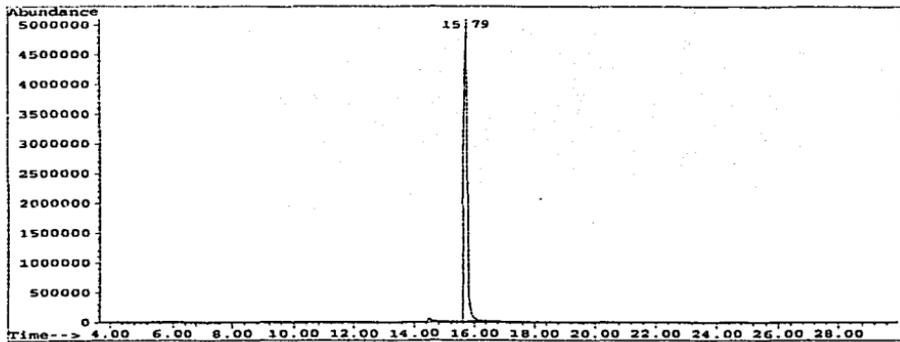
Espectro 27 Espectro de masas acoplado a cromatógrafo de gases de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il]acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



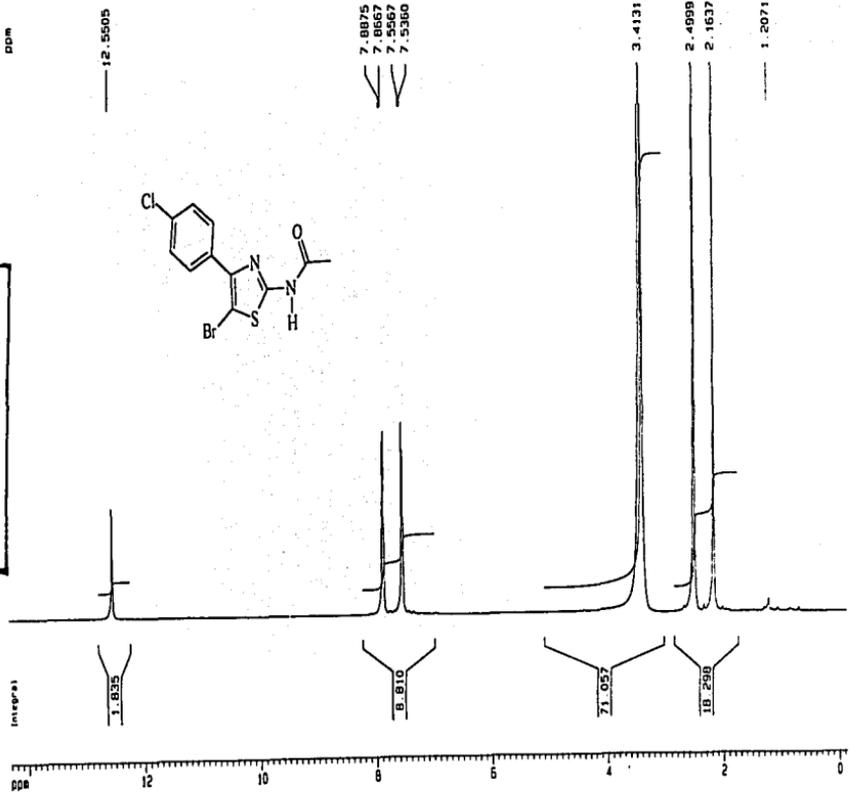
Espectro 29 Espectro de RMN ¹³C de la N[4(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida.



Espectro 30 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.

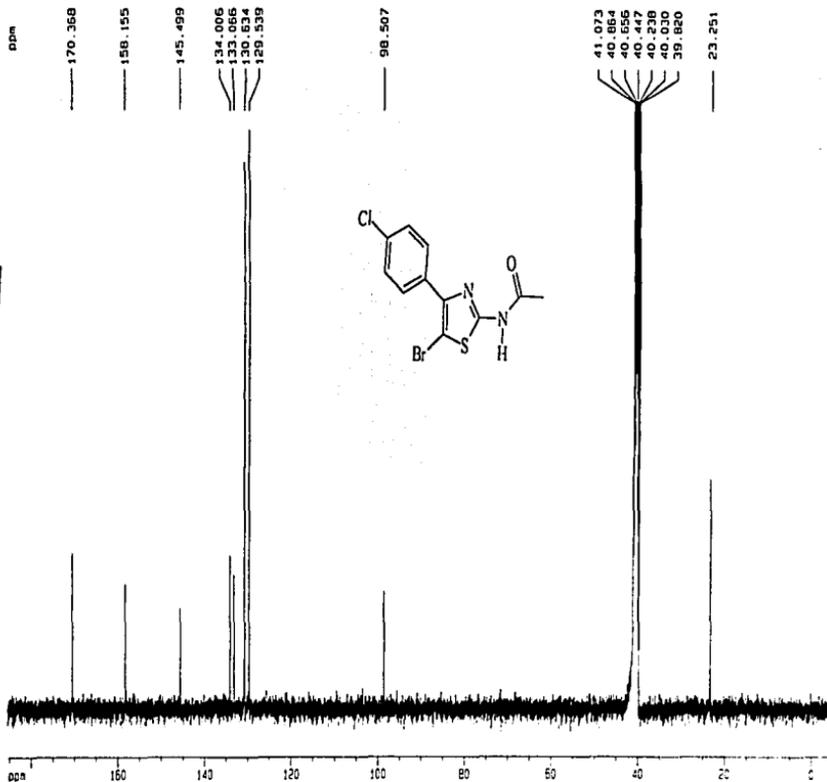
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



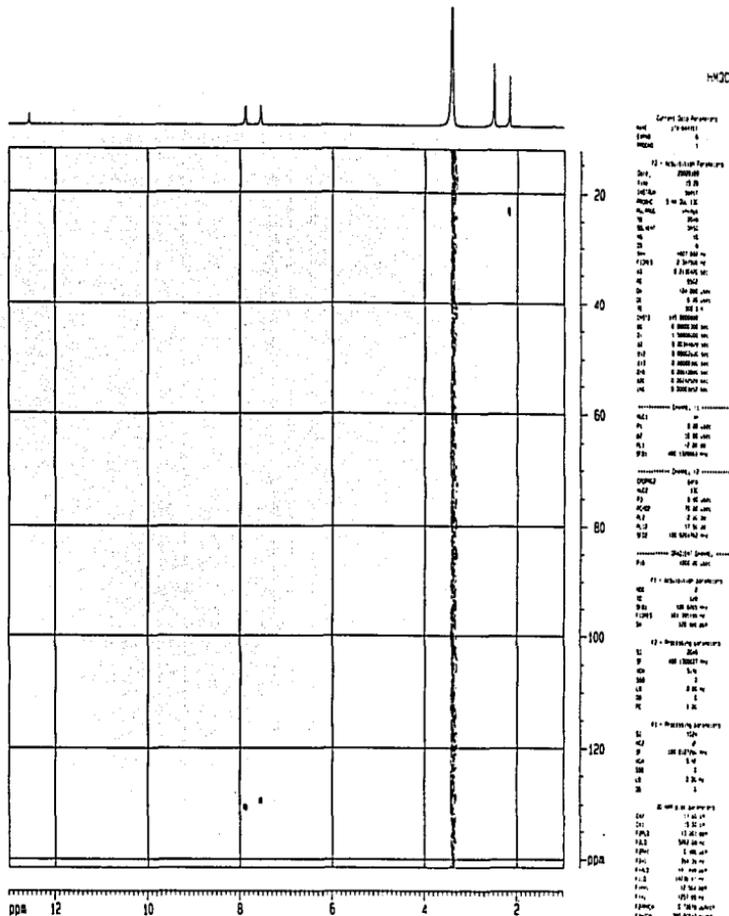
Espectro 31 Espectro de RMN ¹H de la N(5-bromo-4 (4-clorofeni)l),3-tiazol-2-il]acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

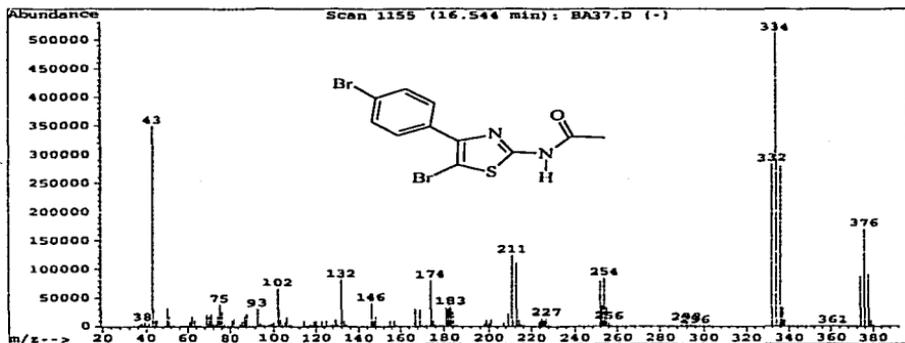
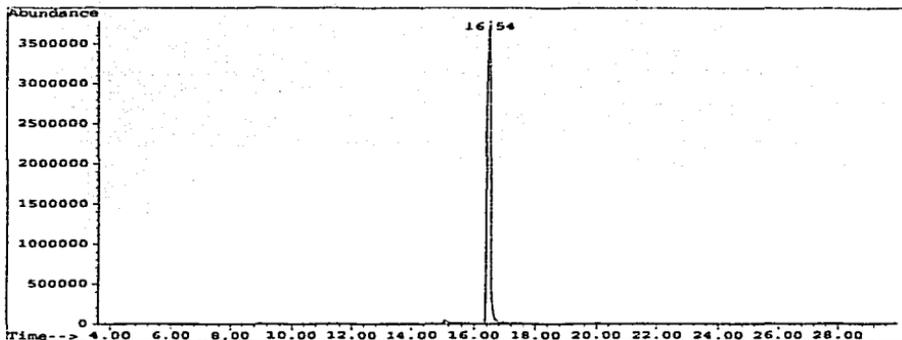


Espectro 32 Espectro de RMN ^{13}C de la N[5-bromo-4-(4-clorofenil)]1,3-tiazol-2-il]acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



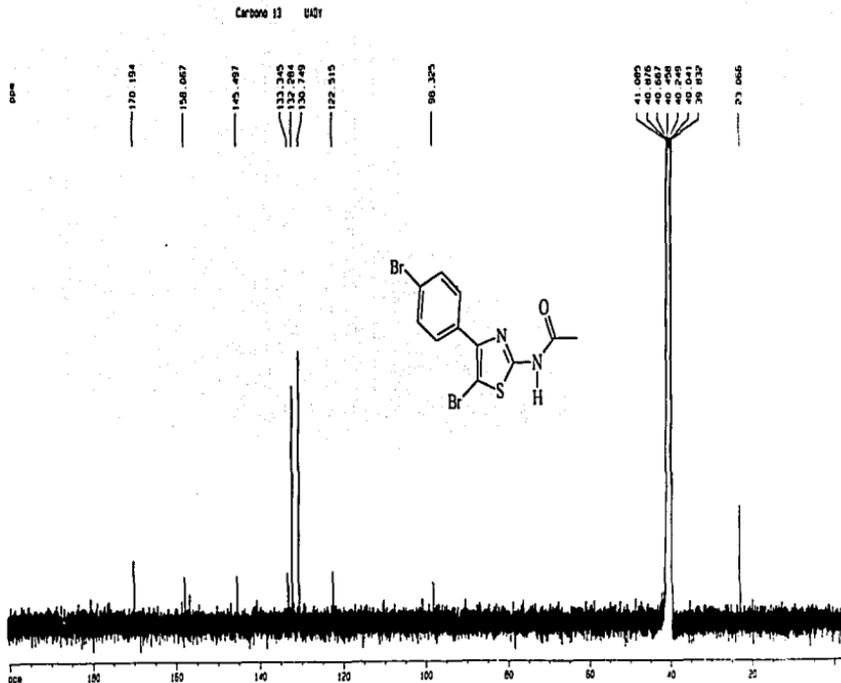
Espectro 33 Espectro de HMQC de la N [5-bromo-4-(4-clorofenil)-3-tiazol-2-il] acetamida.



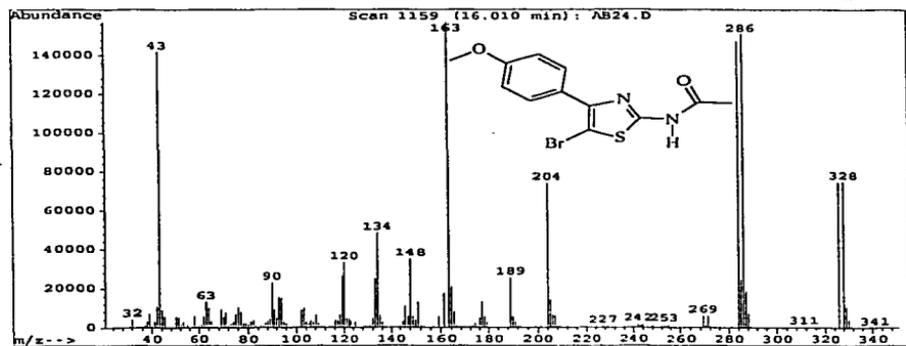
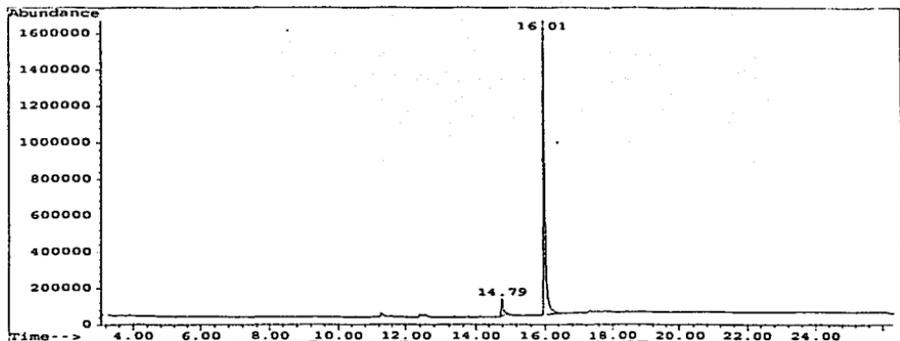
Espectro 35 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 37 Espectro de RMN ^{13}C de la N [5-bromo-4(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il] acetamida.

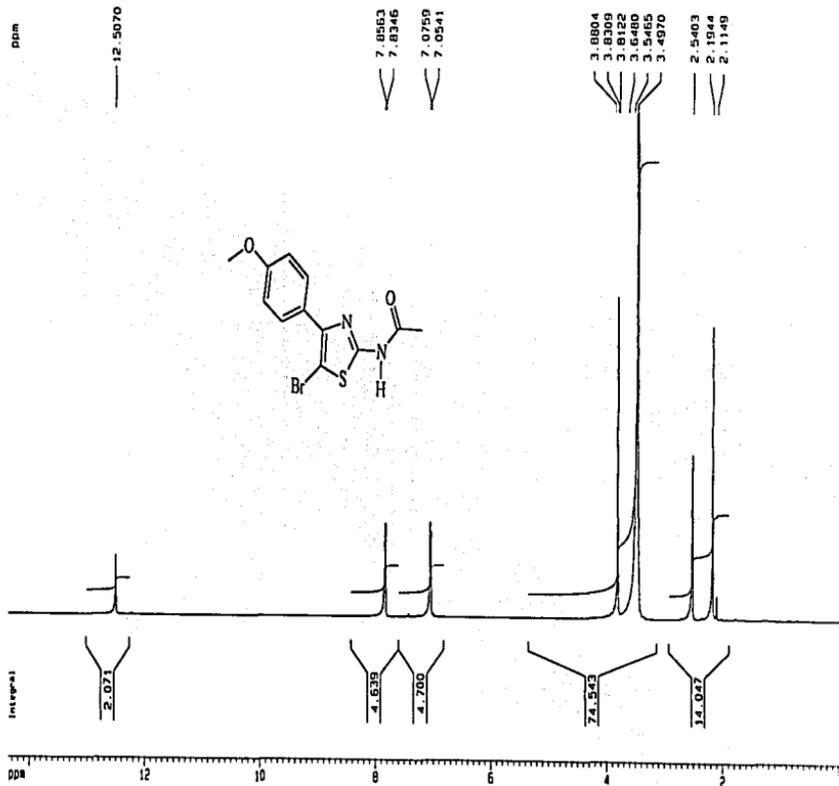


Espectro 38. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de la N[5-bromo-4-(4-metoxifenil),3-tiazol-2-il] acetamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

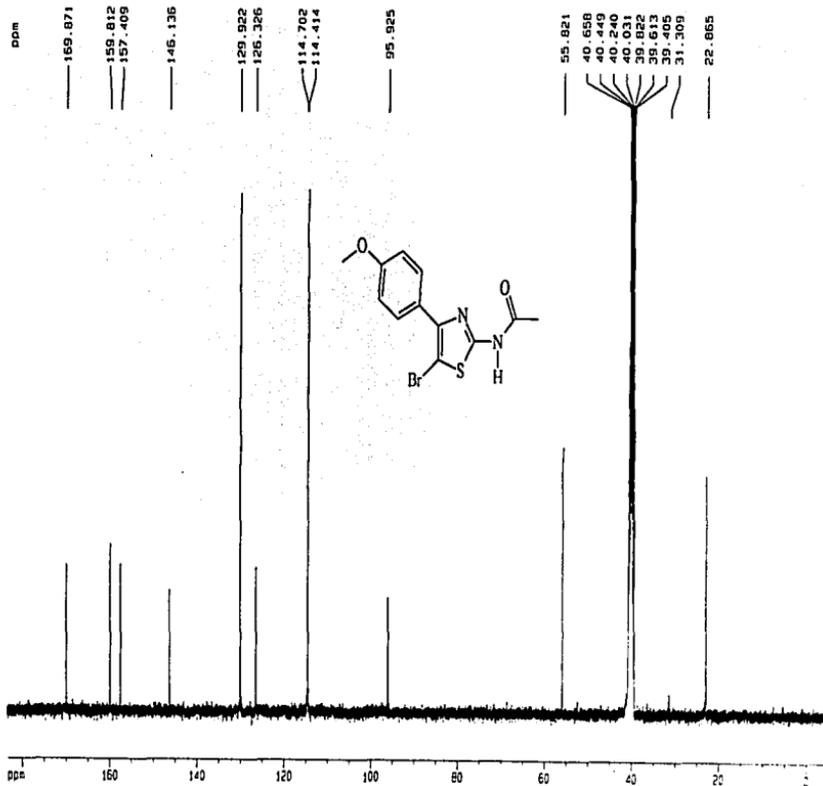
TESIS CON
FALLA DE CARGEN

170

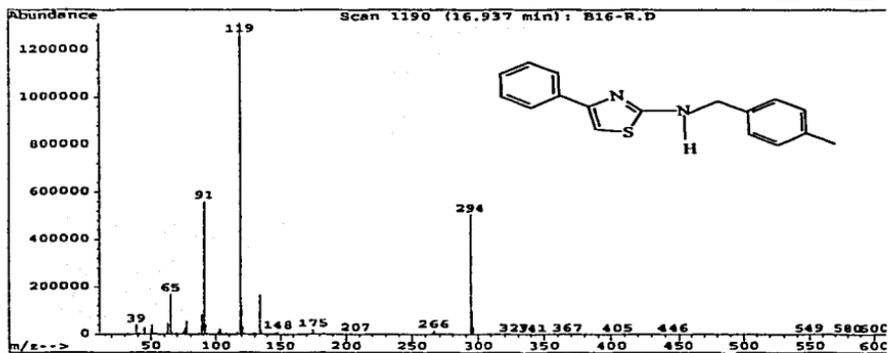
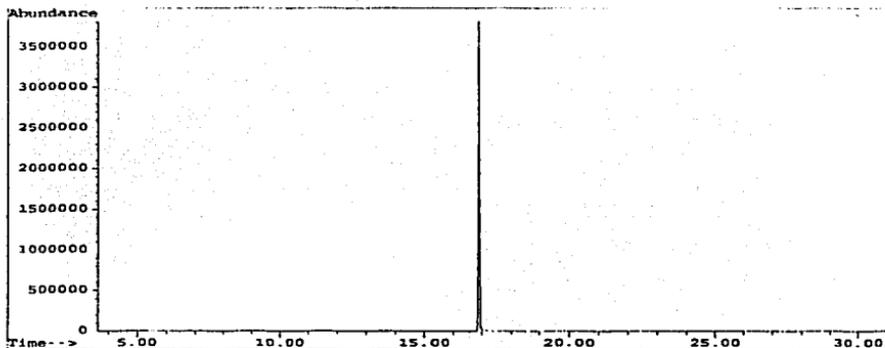


Espectro 39 Espectro de RMN ¹H de la N[5-bromo-4-(4-metoxifenil)],3-tiazol-2-il]acetamida.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



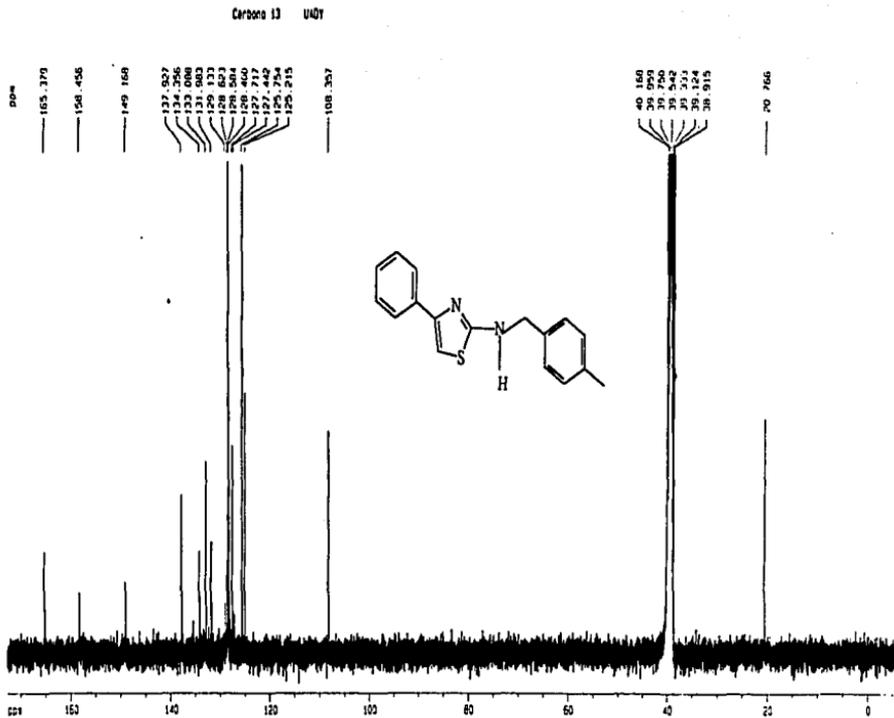
Espectro 40 Espectro de RMN ^{13}C de la N[5-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-tiazol-2-il] acetamida.



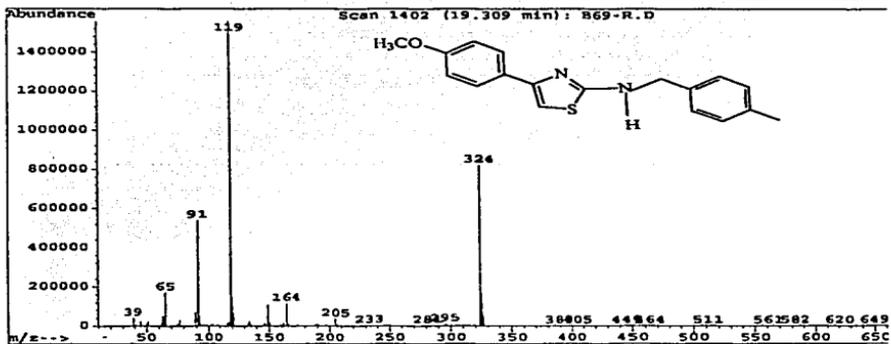
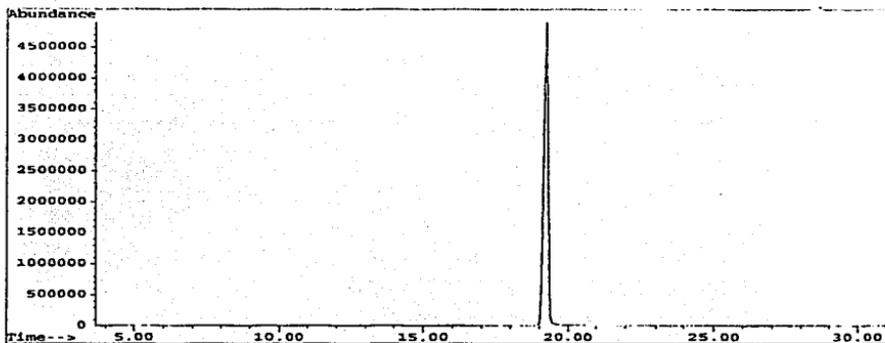
Espectro 41 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-fenil)-3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALTA DE CUBIEN



Espectro 43 Espectro de RMN ¹³C de la N[4(4-fenil),3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.

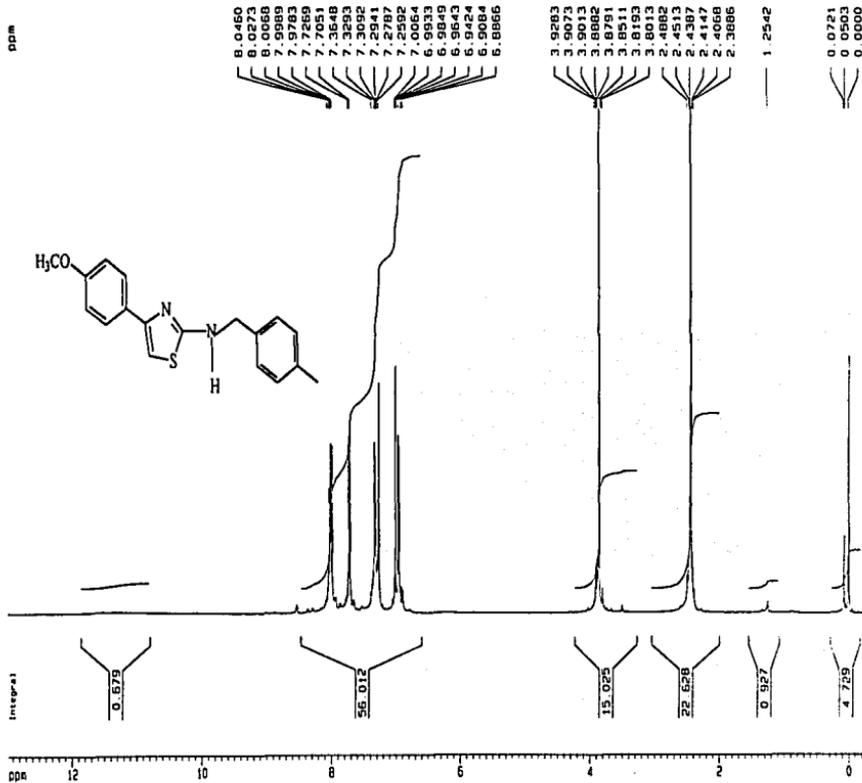


Espectro 44. Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4-(4-metoxifenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida.

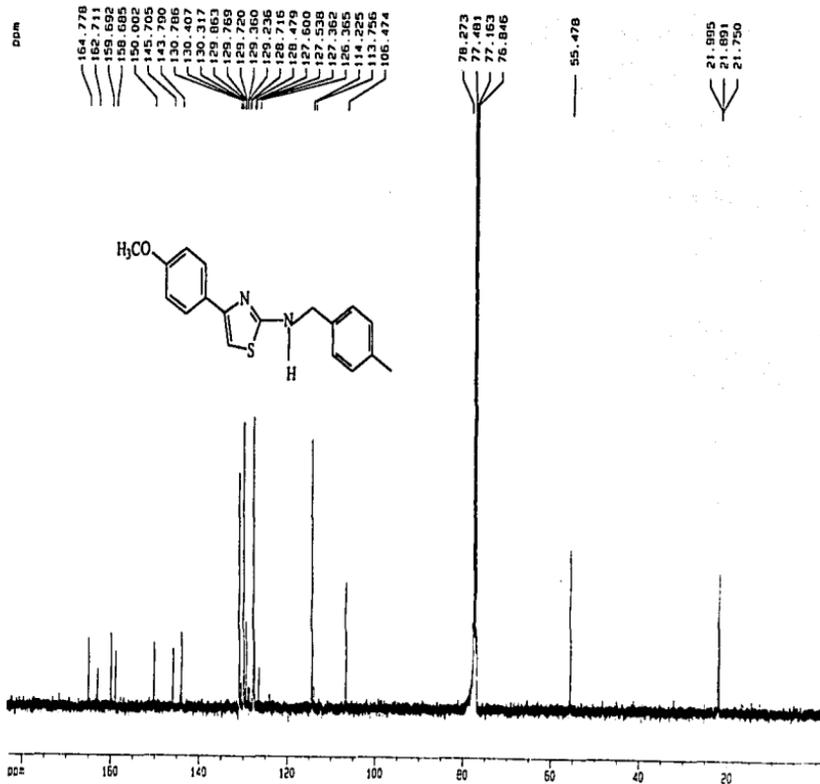
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

176

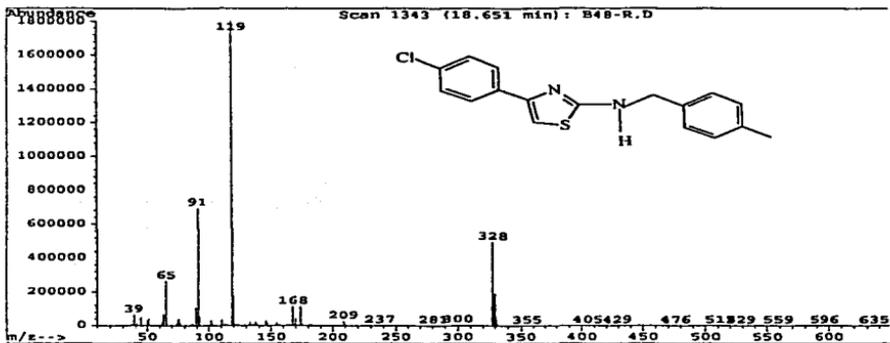
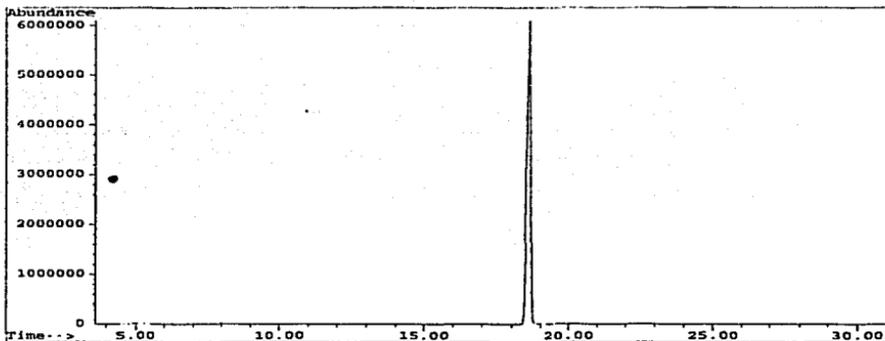


Espectro 45 Espectro de RMN ¹H de la N[4(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

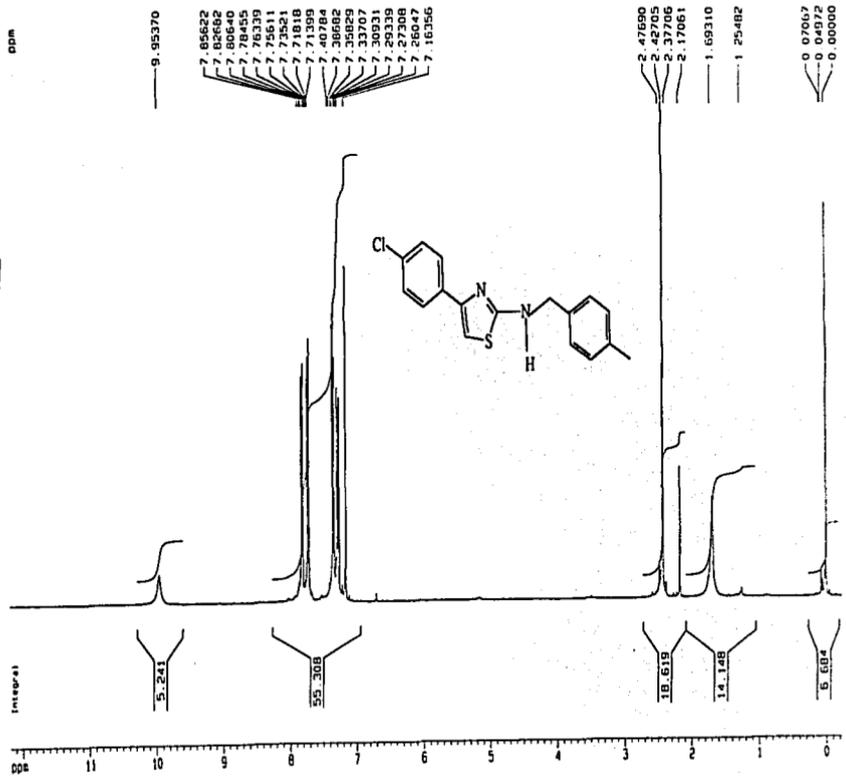
Espectro 46 Espectro de RMN ¹³C de la N[4(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.



Espectro 47 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-clorofenil)1,3-tiazol-2-il] *p*-metilbenzamida.

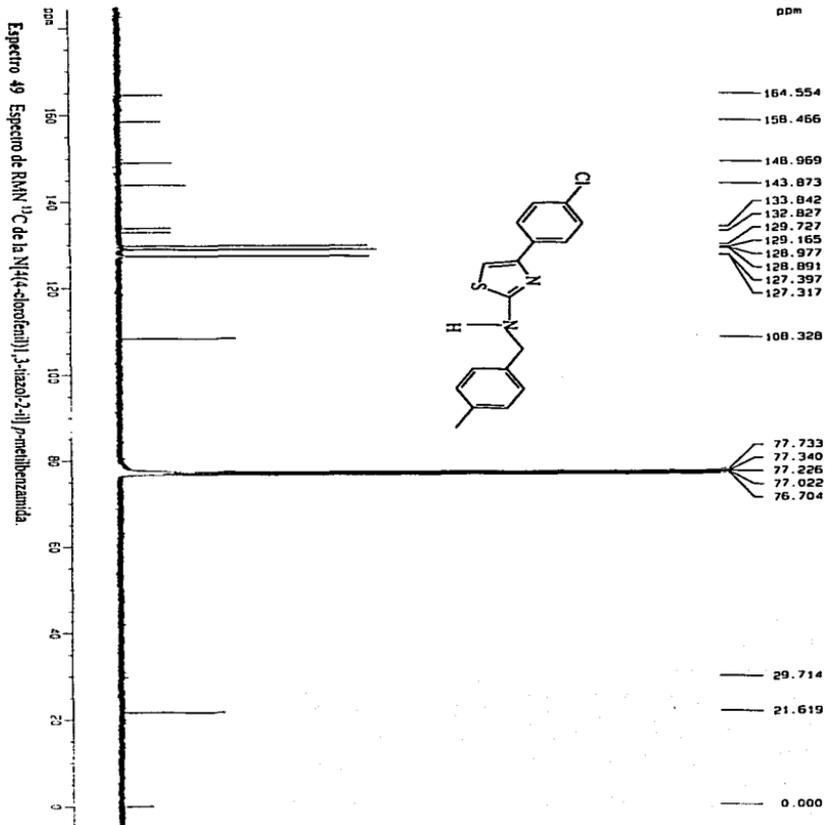
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

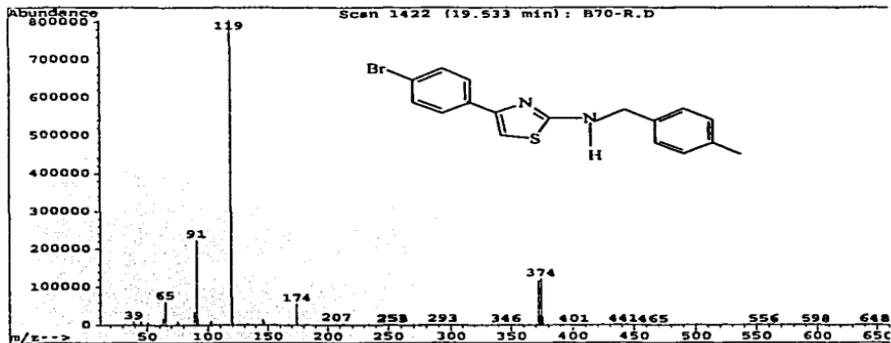
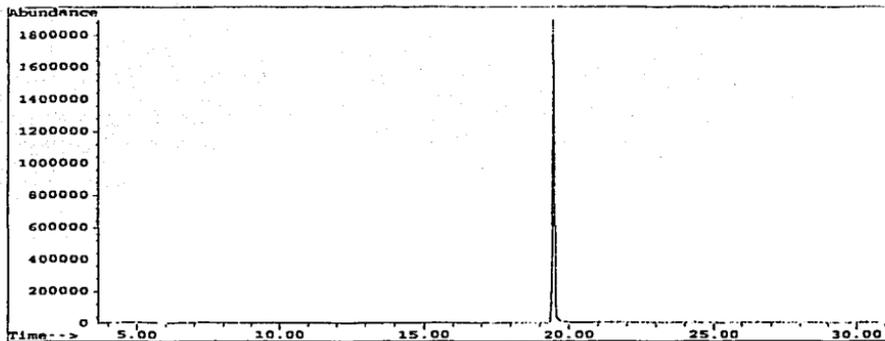
TESIS CON
 FALTA DE CANGEN



Espectro 48 Espectro de RMN ¹H de la N[4(4-clorofenil),3-tiazol-2-il]p-metilbenzamid.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

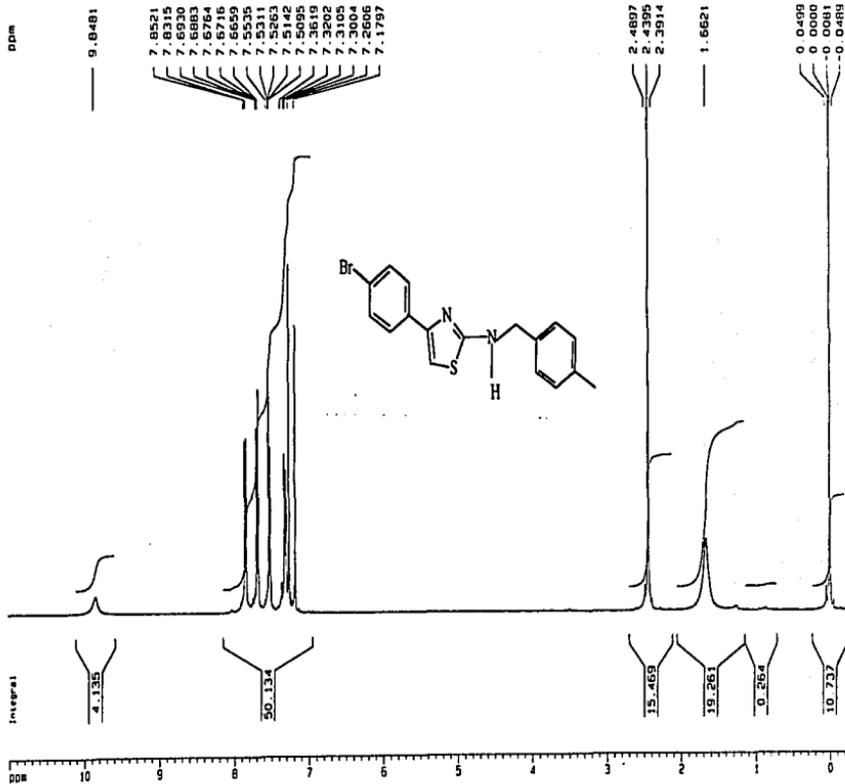




Espectro 50 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[4(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il] p-metilbenzamida.

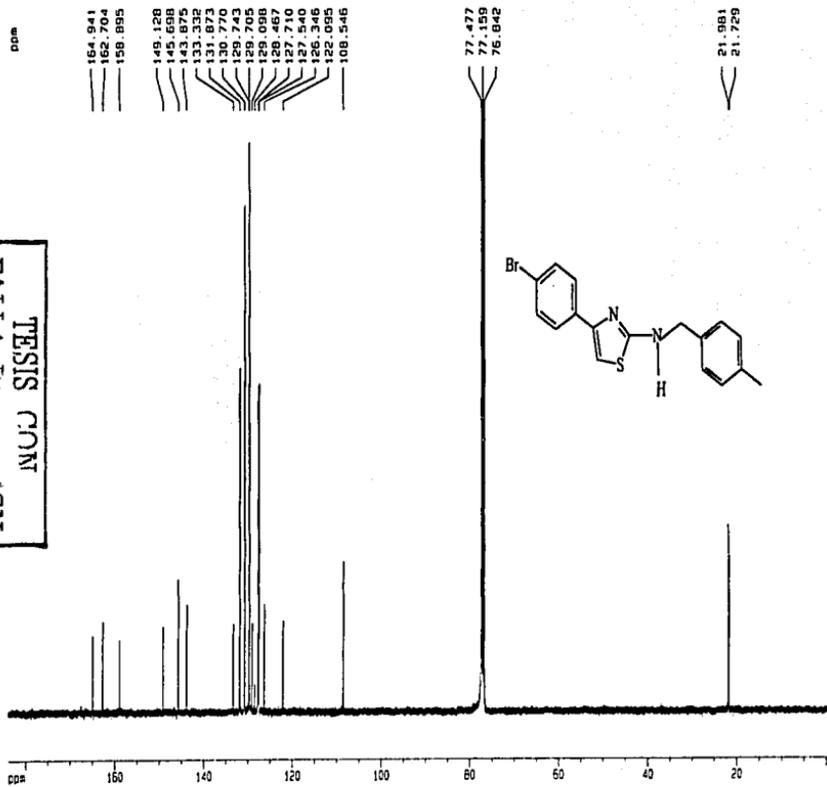
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE CARGEN

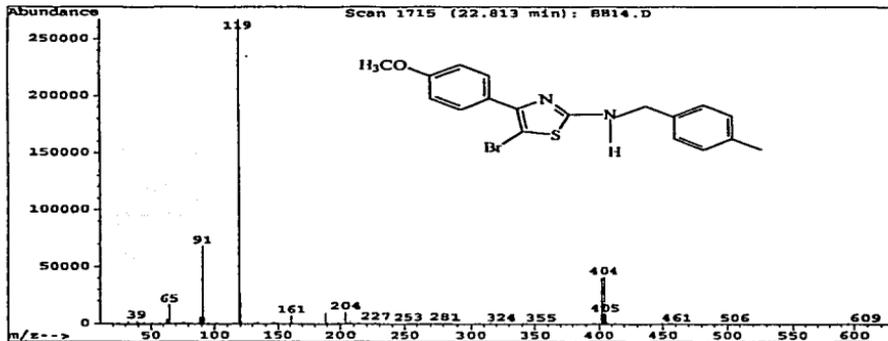
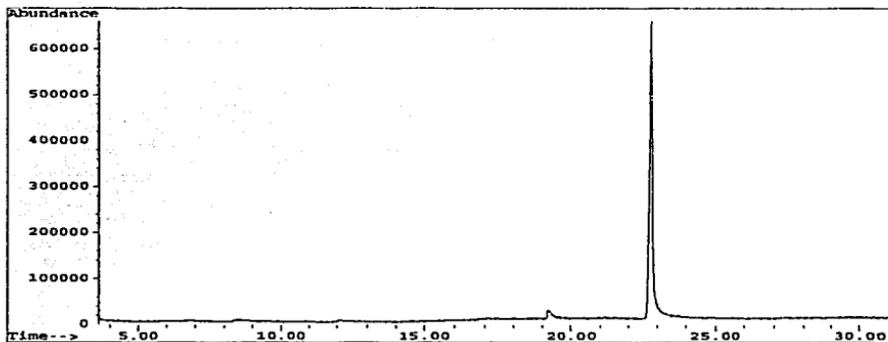


Espectro 51 Espectro de RMN ¹H de la N(4(4-bromofenil)-1,3-tiazol-2-il)-p-metilbenzamida.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN



Espectro 52 Espectro de RMN ^{13}C de la N[4-(4-bromofenil)1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamida



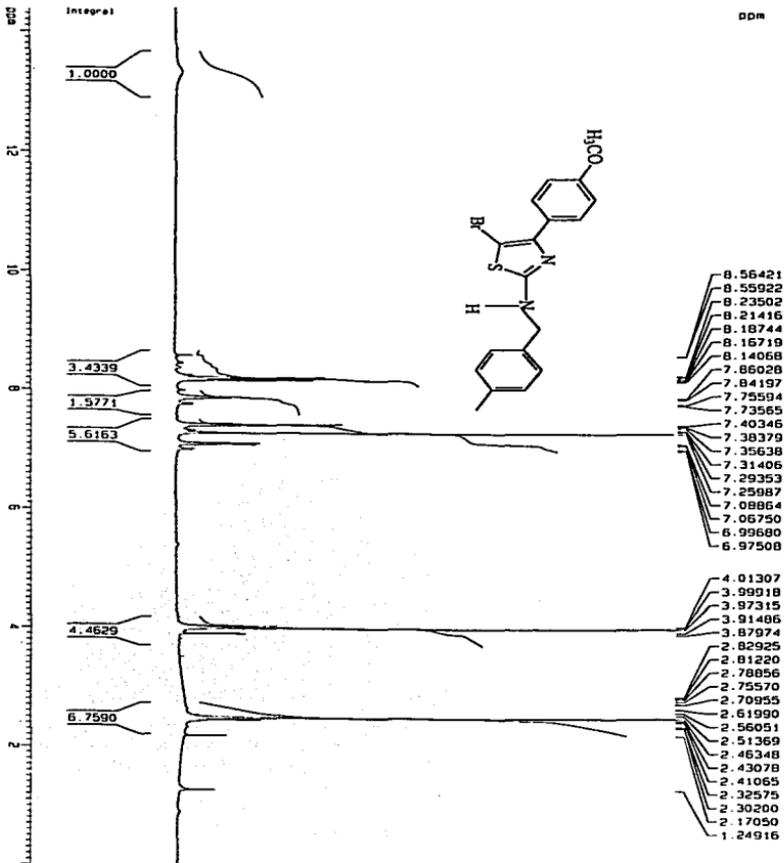
Espectro 53 Espectro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases de la N[5-bromo-4(4-metoxi)1,3-tiazol-2-il]p-metilbenzamida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

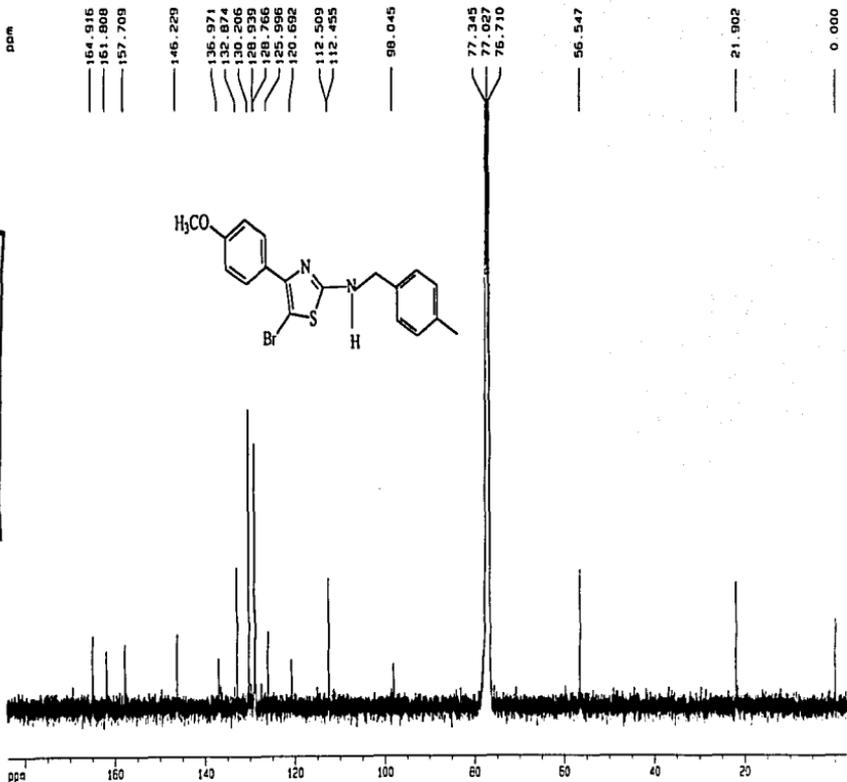
FALTA DE CUMEN
TESIS CON

181

Espectro 34 Espectro de RMN ¹H de la N[5]-somo-(4-metoxifenil)-3-iazol-2-yl]-p-metilbenzamida



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Espectro 55 Espectro de RMN ¹³C de la N[5-bromo-4-(4-metoxifenil)]-3-tiazol-2-il]-p-metilbenzamida.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bauer A. W., Antibiotic susceptibility testing by standardizer single disk method, *J. Clin. Pathol.*, (1996), 45, 493-496.
2. Mena G., Síntesis y caracterización de las 5-halofuramidas del 2-amino-4-feniltiazol y sus derivados halogenados, Tesis Maestría, Facultad de Química, UADY, (1992), 3-10.
3. Geronikakis A., Síntesis and mass spectra of some thiazole aminoketones with prospective local anesthetic activity, *J. Pharmazie*, (1992), 47, 298-300.
4. Stanley H. P., Química Orgánica, Edit. Mc Graw Hill, 4ª ed., 218-227.
5. Bernard D. D., Tratado de Microbiología, Edit. Masson S. A. 4ª ed., (1996), 193-202.
6. Kuschinsky G. Y., Manual de Farmacología, Edit. Martin, (1973), 4, 257.
7. Suárez N. M., Introducción a la Química de los Heterocíclicos, Facultad de Química, Universidad de la Habana Cuba, (1988), Vol. 1 y 2, 4-7 y 167-175.
8. Stryer L., Biochemistry, Edit. Freeman New York, 3ª ed., (1988).
9. Burguete T., Introducción de sustituyentes en la posición cinco del 2-amino-4-feniltiazol, Tesis de Licenciatura. Facultad de Química, UADY, (1995), 23-40.
10. Tajika Y., *J. Phar. Soc. Japan.*, (1951), 71, 709.
11. Allen K., et al, *J. Chem. Soc.*, (1954), 234.
12. Itagaki F., et al., *J. Org. Chem.*, (1992), 57, 5540.
13. Pirote B., et al., *J. Antibiotic*, (1991), 44, 844.
14. North M., et al, *Tetrahedron*, (1990), 46, 8267.
15. Ireland C., et al, *J. Am. Chem. Soc.*, (1980), 102, 5688.
16. Aoki M., et al., *Tetrahedron Lett*, (1991), 32, 217-220.
17. Woltersdorf O.W., et al, *J. Med. Chem.*, (1989), 32, 2486.
18. Andreani A., *Collect Czech. Chem. Commun.*, (1991), 56, 2436.
19. Roberts K., *Spectrosc Lett*, (1993), 26, 1901.
20. Yoneda K., et al, *Chem. Pharm. Bull.*, (1993), 41, 876.
21. Ergenc N., et al, *Farmaco Ed. Sci.*, (1994), 49, 133.
22. Montserrat E., *Chem. Abstr.*, (1987), 107, 3979.
23. Anglada L., et al, *Eur. J. Med. Chem.*, (1988), 23, 97.
24. Schnur R. C., et al., *J. Med. Chem.*, (1991), 34, 1975.

25. Mocoelo Castell R. O., Estudio sintético preliminar de precursores furánicos y tiazolicos con posible actividad antimicrobiana, Artículo de investigación, Revista Afinidad, Septiembre-Octubre de 1993, Tomo L, 47, 319-322.
26. Corey E. J. and Boger D.L., *Tetrahedron Lett.*, (1978), 19, 5 y 9.
27. Marra A. and Perrone, *J. Org. Chem.*, (1993), 58, 275.
28. Scherrmann M.C., *Tetrahedron Lett.*, (1993), 34, 7319.
29. Donscherrmann M. C., *J. Org. Chem.*, (1994), 59, 6404.
30. Dondoni A. and Merino P., *Synthesis*, (1993), 903.
31. Iancu S., et al, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1994), 1231.
32. Dondoni A., et al, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1990), 854.
33. Dondoni A., et al, *Tetrahedron Lett.*, (1990), 31, 453
34. Dondoni A. and Merino P., *J. Org. Chem.*, (1991), 45, 5294.
35. Nangao Y. et al, *J. Org. Chem.*, (1986), 51, 2391.
36. Hsiao C. N. et al, *J. Org. Chem.*, (1987), 52, 2201.
37. Fujita E., *J. Org. Chem.*, (1986), 51, 2391.
38. Liul and Miller M. J., *J. Org. Chem.*, (1987), 52, 2201.
39. Fujita E., *Lect. Heterocycl Chem.*, (1985), 8, 99.
40. Deeroose F. D. and Declercq P. J., *J. Org. Chem.*, (1995), 60, 321.
41. Castells J., *Tetrahedron Lett.*, (1989), 30, 2759.
42. Metzger J. V., *Comp. Heterocycl Chem.*, 1^{ra} Ed., (1984), 6, 294.
43. Freeman F. and Kim D. S., *J. Org. Chem.*, (1991), 56, 4645.
44. Amato J. S., and Phillips B., *Heterocycles*, (1984), 22, 1947.
45. Rahman A. and Junjappa H., *Synthesis*, (1984), 250
46. Rajasckharan K. N. and Nair K. P., *Synthesis*, (1986), 353
47. Jong L. P. de et al, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, (1982), 101, 310.
48. Suzukim and Moriyat T., *Synthesis*, (1982), 874.
49. Burger K. and Geithk K., *Synthesis*, (1989), 189.
50. Shortk M. and Ziegler C. B., *Tetrahedron*, (1993), 34, 71.
51. Alvarez-Ibarra C. and Quirogaf F., *An. Quim.*, (1990), 86, 418.
52. Liebscher R. J. and Mitzner E., *Synthesis*, (1985), 414.
53. Gilcrest L.T., *Heterocyclic Chemistry*, Longman Scientific and Technic, 2^a ed (1992), 258-295.

54. Paquet A, Fundamentos de Química Heterocíclica, Edit. Limusa, 5ª ed., (1999), 670-699.
55. Burrows W., Tratado de Microbiología, Edit. Harla, 25ª ed., (1996), 193-202.
56. Westley A. W., Microbiología Básica, Edit. Harla, 7ª ed., (1993), 205-210.
57. Bernard D. D., Tratado de Microbiología, Edit. Masson S. A., 4ª ed., (1996), 193-202.
58. Hesse M. M., Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica, Editorial Síntesis, 5ª ed., (1995), Vallehermosa Madrid, 94-406
59. Cortés E., Apuntes de Espectrometría de Masas U. E. S., Facultad de Química, U.N.A.M.; (1968), 15-25.
60. Coleman P. B., Practical Sampling Techniques for Infrared Análisis, 2a ed., (1993), Edt. CRC Press, U. S. A., 79-87
61. Silverstein R. M., et al, Spectrometric Identification of Organic Compound, 5a. ed., (1991), Edt. John Wiley & Sons Inc. U. S. A., 159-169.
62. Becker E. D., High Resolution NMR Theory and Chemical Application, 3a.ed., (1980), Edt. Academic Press, U.S.A., 130-138.
63. Katritzky A. and Rees W.C., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compound, Pergamon Press, first edition, (1984), Inglaterra, V 6 part 4B.
64. Miller B. Z., Advances Organic Chemistry Reactions and Mechanisms, Prentice-Hall, (1998), New Jersey, Chap. 5, 122-131.
65. Silverstein R. and Morrill T., Spectrometric Identifications of Organic Compounds, John Wiley & Sonc., 4ª ed., (1981), New York, Chap. Three, 95-105.
66. Metzger S. R., Heterocyclic Compounds, Thiazole and its derivatives, Interscience V 34 part I.
67. Tseng C. K., Magnetic Resonance in Cheminty, (1987), 25, 105-108.
68. Breitmaier E. and Voelter W., Carbon 13 NMR Spectroscopy, VCH-Verlagsgesellschaft, D-6940 Weinheim, 3a ed., (1989), chapter 4, 183-322.
69. Levy G. H., Carbon 13 NMR Spectroscopy, John-Wiley Sonc., N.Y., (1990), chapter 4, 102-135.
70. Nakanishi K. N., One Dimensional and Two Dimensional NMR Spectra by Modern Pulse Techniques, Copublished by Kodansha Tokyo and University Science, Book Mill Valley California; (1990).
71. Braun B. S., 150 and more basic NMR experiments a practical course., Ed. Wiley-VCH.