

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**SINTESIS Y DERIVADOS DE
2,1,3,-BENZOTIODIAZOLES**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
YULIA ANTONIO CARRILLO

- 1973 -

1532



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.

A mis padres

A mis hermanos

A la memoria imborrable de
mis tíos Manuel y Cuca

Con gran agradecimiento al Dr.

Paul Ortiz de Montellano

A los Laboratorios SYNTEX, S.A.
y a todas las personas que me
ayudaron y alentaron durante la
realización de este trabajo

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE:	Prof.	PIERRE CRABBE DOUTRELIGNE
V O C A L :	"	ANGEL GUZMAN SANCHEZ
SECRETARIO:	"	GABRIEL SIADÉ BARQUET
1er.SUPLENTE	"	FEDERICO GARCIA JIMENEZ
2do.SUPLENTE	"	ALFREDO ORTEGA HERNANDEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS SYNTEX, S. A.

DIVISION DE INVESTIGACION QUIMICA

SUSTENTANTE:

YULIA ANTONIO CARRILLO

NOMBRE DEL ASESOR DEL TEMA:

DR. PIERRE CRABBE DOUTRELIGNE.

CONTENIDO:

- I.- INTRODUCCION
- II.- DISCUSION
- III.- PARTE EXPERIMENTAL
- IV.- CONCLUSIONES
- V.- BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

Desde 1962⁽¹⁾, se han llevado a cabo estudios sobre las propiedades hervicidas, bactericidas y fungicidas de algunos 2,1,3-benzotiodiazoles o piaztiolos substituidos. En este año ⁽¹⁾, se hicieron pruebas biológicas sobre animales de sangre caliente y algunos especies de plantas con 2,1,3-benzotiodiazoles clorados y nitrados en diferentes posiciones del anillo bencénico, mostrando efectos fungi-cidas y bactericidas y muy baja toxicidad en estas pruebas.

En 1967⁽²⁾ fueron publicados trabajos sobre modifica-ciones estructurales de piaztiolos, insertando un grupo etoxicarbonilmetoxilo en las posiciones 4 ó 5 del anillo bencénico, y las pruebas fitoquímicas que se hicieron con ellos. Algunos de estos productos resultaron muy activos en bajas dosis sobre germinación de semillas y sobre todo mostraron marcada selectividad en la regulación del creci-miento en gran variedad de plantas.

En 1968 ⁽³⁾ se llevaron a cabo estudios sobre una serie de derivados del 1-amino-3-naftoxi-2-propanol, los cuales mostraron efectividad clínica como agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

El 2,1,3-benzotiodiazol es un sistema heterocíclico que presenta características electrónicos muy parecidos a los del naftaleno. Teniendo en cuenta esta similitud y basándonos en las pruebas clínicas realizadas, el presente trabajo se ha

llevado a cabo en el fin de encontrar nuevos productos químicos con posible acción sobre el sistema nervioso central, insertando cadenas alquílicas, al sistema tiadiazólico, cuya efectividad se ha comprobado, en derivados del naftaleno.

Sobre los resultados que se obtengan de las pruebas biológicas se informará en su oportunidad en un trabajo biológico independiente.

D I S C U S S I O N

El 2,1,3-benzotiodiazol o piaztiol es un sistema heterocíclico que exhibe la peculiaridad de tener un anillo fuertemente electrofílico (4).

Estudios sobre las propiedades químicas del piaztiol llevan a la conclusión de que el nuevo sistema aromático formado, puede ser comparado con el del naftaleno; esto se basa además en los estudios de los parámetros obtenidos - de los correspondientes espectros de resonancia magnética nuclear (5). El piaztiol puede ser visto como una molécula con los electrones deslocalizados, solo si se considera al átomo de azufre tomando parte en la conjugación.

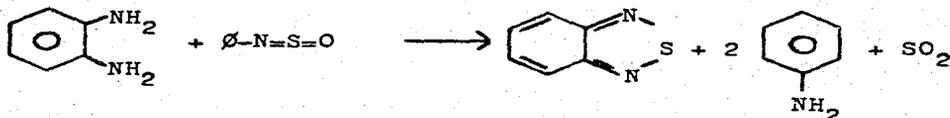
La mayor parte de los 2,1,3-benzotiodiazoles y sus derivados se han sintetizado llevando a cabo una ciclización con reactivos que contienen azufre como son: el SOCl_2 (6), el S_2Cl_2 (7), la $\text{O}-\text{NSO}$ (8), etc.

El método de ciclización que nosotros usamos fué con N-sulfinilanilina (8), sugerido por primera vez por Michaelis (6) en 1893. Este reactivo fué seleccionado para formar el nuevo sistema heterocíclico, porque se observó que entre las síntesis reportadas, fué la que aportó mayores rendimientos.

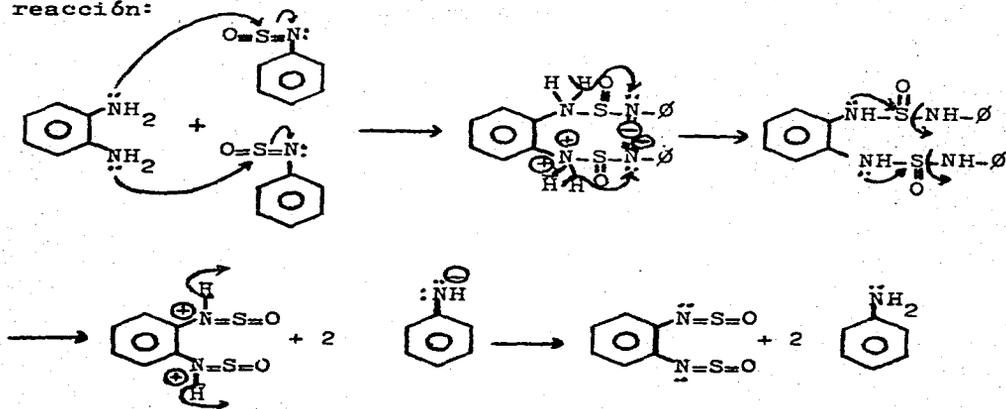
La N-sulfinilanilina está considerada como una imida derivada del SO_2 . Este compuesto se identificó primero por Michaelis y Herz en 1890 y se obtuvo por la reacción de anilina con cloruro de tionilo (8).

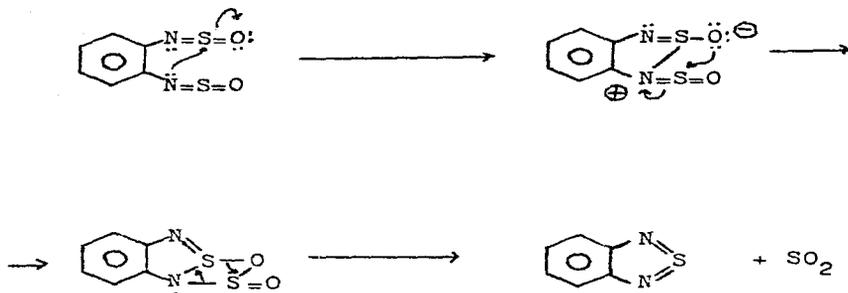


La reacción de N-sulfinilanilina con O-fenilendiamina es una transulfonilación que tiene lugar probablemente por un mecanismo de cicloadición, con formación de anilina y dióxido de azufre como subproductos.



A continuación se ilustra un posible mecanismo de la reacción:





Estudios sobre las propiedades de la N-sulfinilanilina y sus derivados muestran que la unión S=N de los compuestos N-sulfinílicos puede ser considerada como una unión de 4 electrones, los cuales pueden tener interacciones con sistemas adyacentes de electrones. La unión S=N es polar, -siendo el átomo de azufre el polo positivo y el átomo de nitrógeno el polo negativo del dipolo.

Estas consideraciones estructurales brindan una explicación de las reacciones de los compuestos N-sulfinílicos. Estas sustancias presentan reacciones de ciclo-adición, con formación de anillos de cuatro, cinco o seis miembros; pueden también adicionarse a reactivos del tipo HX y sus análogos por un mecanismo polar, o bien pueden reaccionar con agentes nucleofílicos o electrofílicos en general (8).

1.- Obtención de 2,1,3-benzotriazol (I) por ciclización de O-fenilendiamina con N-sulfinilanilina

La O-fenilendiamina reaccionó con la N-sulfinilanilina,

habiéndose obtenido un compuesto con un rendimiento de 85%.

El espectro I.R. no muestra bandas de aminas; presenta bandas a 1625 y a 1585 cm^{-1} característicos de la unión C=C, C=N. El espectro U.V. presenta máximos de absorción a 223, 298, 302 y 310 $\text{m}\mu$; el espectro de RMN muestra señal múltiple centrada en 7.58 p.p.m. que integra para 2 protones aromáticos α y otra señal múltiple centrada en 8.025 p.p.m. que integra para 2 protones aromáticos β .

Los datos espectroscópicos obtenidos corresponden a los ya descritos (9), para el 2,1,3-benzotiodiazol.

2.- Nitración del 2,1,3-benzotiodiazol (II).

El piaztiol reaccionó con la mezcla sulfínica, obteniéndose un compuesto cristalino amarillo con un rendimiento de 90%.

El espectro de I.R. de este compuesto mostró bandas a 1520 y 1515 cm^{-1} , correspondientes a las elongaciones simétricas y asimétricas del grupo nitro. El espectro de U.V. - presenta máximos de absorción a 314 y 256 $\text{m}\mu$. El espectro de R.M.N. aporta las siguientes señales; dos dobles a 7.75 p.p.m. con $J=9$ y $J=7$ c.p.s.; que integran para un protón aromático, una señal doble a 8.37 p.p.m. con $J=9$ c.p.s., que integra para un protón aromático y otra señal doble a 8.57 p.p.m. con $J=7$ c.p.s., que integra para un protón aromático.

Podemos observar en los datos anteriores que el grupo

nitro tiene un gran efecto desprotector sobre los protones del anillo bencénico; hay un desplazamiento hacia menor campo en el valor de las señales, comparándolas con las del piaztiol no sustituido.

L. S. Efros y R. N. Levit (10), consideran que el átomo del nitrógeno puede inducir parcialmente una carga positiva en las posiciones 5 y 6 del anillo bencénico y por lo tanto el ión nitronio (NO_2^+) puede atacar la posición 4.

Basándonos en los datos obtenidos y comparándolos con los de informaciones previas (10), podemos concluir que el compuesto obtenido fue el 4-nitro-2,1,3-benzotiodiazol (II).

3.- Reducción del derivado nitrado (II) a la amina (III).

El grupo nitro del 4-nitro-2,1,3-benzotiodiazol (II), se redujo a grupo amino usando solución acuosa de ácido acético y polvo de fierro como metal reductivo. Se obtuvo un compuesto amarillo con rendimiento de 70%.

El espectro I.R. presenta bandas a 3330 cm^{-1} , correspondiente al grupo amino; el espectro U.V. mostró bandas de absorción a 248, 299, 305 y 312 $\text{m}\mu$; el espectro de R.M.N. presenta las siguientes señales; a 4.63 p.p.m., una banda simple que integra para 2 protones (NH_2), una señal múltiple centrada en 6.6 p.p.m. que integra para un protón aromático, una señal simple a 7.33 p.p.m. que integra para un protón aromático y una señal doble a 7.36 p.p.m. con $J=4 \text{ c.p.s.}$ que integra

para un protón aromático.

Los datos anteriores comprueban que se obtuvo el 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol (III), cuyas constantes físicas coinciden con las previamente informadas (11).

Los grupos nitro pueden ser reducidos por reacción de metales en disolventes protónicos (12). El mecanismo de la reacción implica la ruptura de la unión nitrogeno-oxígeno, y probablemente se lleva a cabo a través de un mecanismo de radicales libres (13).

4.- Reacción de Bucherer para la obtención del 4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol (IV).

El 4-amino-piaztiol reaccionó a temperatura de reflujo con solución acuosa de bisulfito de sodio. El producto fue obtenido con un rendimiento de 20%. Es un sólido sublimable, amarillo y de olor peculiar.

El espectro I.R. presenta banda-ancha a 3100 cm^{-1} (OH), esta longitud de onda es un poco alta para atribuirle a un oxhidrilo libre, lo que nos indica que posiblemente hay una unión intramolecular del oxígeno con el par electrónico del nitrógeno.

En el U.V. se observó absorción a 238, 297, 303 y $310\text{ m}\mu$; el espectro de R.M.N. presentó señal múltiple centrada a 7.195 p.p.m. entre la cual supusimos se encontraba el protón oxhidrílico. Para comprobar esto, se agregó agua deuterada y se observó la desaparición de una de las señales.

Los datos anteriores comparan satisfactoriamente con los descritos para el 4-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (14).

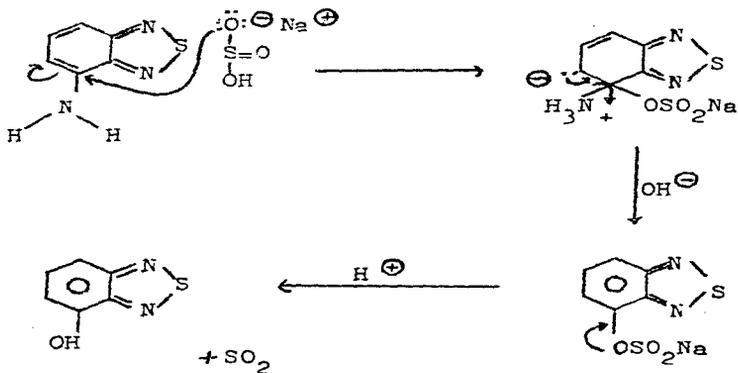
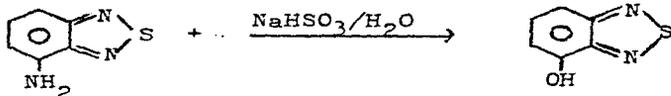
La sustitución del grupo amino por el grupo oxhidrilo en la reacción de Bucherer (14) está limitado prácticamente a derivados del naftaleno y del resorcinol.

Los derivados del benceno que tienen un grupo amino u oxhidrilo, son mucho menos reactivos que los derivados similares del naftaleno. En trabajos anteriores (5) se llegó a la conclusión de que los 2,1,3-benzotiodiazoles tienen propiedades químicas parecidas a las del naftaleno. Por esta razón, reacciones típicas del naftaleno pueden llevarse a cabo también sobre los piaztiolos y sus derivados.

La reacción de Bucherer proporciona un método conveniente para sintetizar compuestos oxhidrúlicos a partir de derivados aminados del 2,1,3-benzotiodiazol. Sometiendo los 4 y 5-amino-piaztiolos a la reacción de Bucherer, se obtuvieron los correspondientes derivados 4 y 5-oxhidrilados, el segundo con un rendimiento mayor.

Basándonos en la reacción de Bucherer, podemos pensar que en nuestro caso, primero se forman productos de adición, los cuales sufren una transformación al agregar hidróxido de sodio.

Posiblemente el mecanismo de la reacción sea el siguiente:



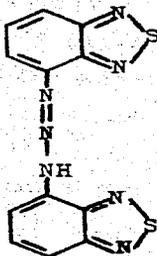
5.- Diazoación del 4-amino-2,1,3-benzotiazol (III).

Con el fin de obtener el 4-hidroxi-2,1,3-benzotiazol (IV) se intentó una diazoación del 4-amino-2,1,3-piaztiol (III), utilizando el método seguido comúnmente (15) para este tipo de reacciones. Se intentó descomponer la sal de diazonio por hidrólisis ácida, para obtener el fenol correspondiente. Se obtuvo un producto cuyas constantes espectro

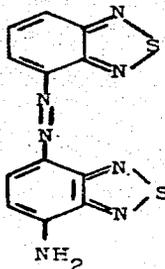
métricas no coincidieron con las esperadas.

El espectro I.R. mostró bandas a 3100 y 1525 cm^{-1} en el U.V. se observaron absorciones a 247 y $316\text{ m}\mu$. El espectro de R.M.N. aportó una señal múltiple centrada a 8.2 p.p.m. que integra para 6 protones. En el espectro de masas aparece una señal a 313 , que corresponde al ión molecular.

Basándonos en los datos analíticos y espectroscópicos y estudiando las posibilidades teóricas de formación de productos en estas condiciones, se proponen las estructuras isoméricas siguientes como las más probables para el compuesto aislado:



313(M⁺)



313(M⁺)

Las propiedades del compuesto (polaridad, solubilidad, inestabilidad relativa a la temperatura, etc.), dificultaron mucho su estudio y por ello la proposición aquí enuncia

da no es concluyente.

6.- Ciclización del 4-metoxi-1,2-diaminobenceno (V).

El 4-metoxi-1,2-diaminobenceno (V) reaccionó con la N-sulfínilanilina, obteniéndose un producto sublimable con rendimiento de 74%.

La ciclización se llevó a cabo de manera análoga a la descrita para la O-fenilendiamina (8).

El espectro de U.V. mostró absorción a 305 y 338 m μ . La R. M. N. aportó las siguientes señales: a 3.9 p.p.m. señal simple que integra para 3 protones (CH₃-O); a 7.16 p.p.m. señal simple correspondiente a 1 protón aromático; a 7.23 p.p.m. señal doble con J=5 c.p.s., protón aromático y a 7.8 p.p.m. señal doble con J=5 c.p.s. que integra para un protón aromático.

Las constantes obtenidas coincidieron con las que aparecen en la literatura (16) para el 5-metoxi-2,1,3-benzotio-diazol (VI).

7.- Demetilación del 5-metoxi-2,1,3-benzotiodiazol (VI).

Con el objeto de obtener el 5-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (VII), se hicieron varios intentos de demetilación en diversas condiciones. Estos experimentos, en general, no tuvieron éxito; enseguida se hace una reseña breve de los tipos de métodos ensayados: Acido bromhídrico en solución en ácido acético a temperatura ambiente o bien a la temperatura de reflujo. Tribromuro de boro en cloruro de metileno, ya sea

a temperatura ambiente o a reflujo. El resultado negativo observado en este último experimento podría explicarse por la coordinación, teóricamente previsible, entre el átomo de boro del tribromuro de boro y los átomos de nitrógeno del heterociclo para formar un complejo.

Revisando la literatura se encontró un posible camino para llevar a cabo la ruptura del grupo metoxilo, utilizando un reactivo nucleofílico: el etil mercapturo de sodio - en un disolvente polar aprótico como la dimetilformamida. En esta publicación (17), se hace mención a los trabajos realizados sobre varios anisoles sustituidos y los resultados obtenidos en ellos.

Estos resultados descritos en experimentos de demetilación con etilmercapturo de sodio, sugirieron la conveniencia de adoptar el método a la demetilación del 5-metoxi-2,1,3-benzotiodiazol (VI). Utilizando un exceso del reactivo y calentando a reflujo durante 3 horas en dimetilformamida, se obtuvo el 5-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (VII), con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

Varios reactivos como hidróxidos, metóxidos, tiofenóxidos y tioetóxidos, han sido usados en disolventes próticos. Estos métodos requirieron en general, el uso de temperaturas altas, tiempos de reacción largos, etc., y en algunos casos se obtuvo solamente una demetilación parcial.

En nuestro caso, se obtuvo un producto sólido, amarillo,

con un rendimiento de 90%, cuyas constantes espectroscópicas fueron las siguientes:

El U.V. mostró absorción a 306, 310 y 350 μ (ϵ 7762, 7762, 5495).

El espectro de I.R. aportó una banda ancha a 3200 cm^{-1} (OH). La R.M.N. permite observar señales a 2.6 p.p.m., señal triple con $J=5$ c.p.s. que integra para 1 protón (OH), señal múltiple centrada en 7.215 p.p.m. que integra para 2 protones aromáticos y una señal doble a 7.93 p.p.m. con $J=5$ c.p.s., que integra para 1 protón aromático.

El fenol (VII) se acetiló con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente durante una noche, habiéndose obtenido un acetato con las propiedades analíticas siguientes:

El espectro de I.R. mostró una banda fuerte a 1760 cm^{-1} (C=O) y desapareció la banda a 3200 cm^{-1} (OH). El espectro de R.M.N. mostró una señal simple a 2.36 p.p.m. (CH_3) que integra para 3 protones, y señal múltiple centrada en 7.65 p.p.m. que integra para 3 protones aromáticos.

El propósito de acetilar fue el de comprobar mediante un procedimiento químico la presencia de la función fenólica libre ya indicada por los métodos físicos de investigación estructural.

El 5-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol obtenido nos permitió hacer una correlación química con el compuesto descrito en

la literatura (18) obtenido por un método independiente. Mediante esta comparación con el material auténtico pudimos concluir que la estructura asignada al compuesto - (VII) es correcta.

Una vez obtenidos el 4 y el 5-hidroxi-2,1,3-benzotio-diazoles (VI) y (VII) respectivamente, sistemas heterocíclicos que presentan ambos un grupo fenólico adecuado para una funcionalización adicional, emprendimos la inserción química de diversos sustituyentes alquílicos, con un planeamiento estructural fundamentado farmacológicamente. Así, a partir del fenolato correspondiente y mediante la formación de un éter, se introdujeron los siguientes grupos:

- a) $-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- b) $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH-iPr}$
- c) $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH-tBu}$
- d) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

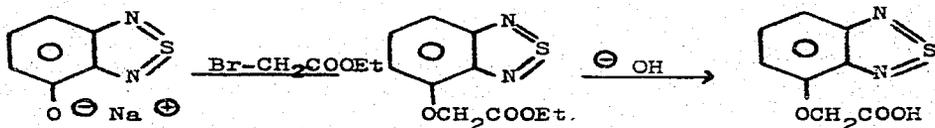
8.- Obtención del ácido 4-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxi-
acético (Ia).

La sal de sodio del 4-hidroxi-piaztiol reaccionó rápidamente con exceso de bromoacetato de etilo, obteniéndose un sólido cristalino con rendimiento de 90%. El producto se purificó mediante cromatografía en capa delgada. Su espectro de R.M.N., muestra las siguientes señales: una señal triple a 1.28 p.p.m. $J=6.0$ c.p.s. que integra para 3 protones atribuidos al metilo; una señal cuádruple a 4.3 p.p.m. con $J=11$ c.p.s. que integra para dos protones que se atribuyen al grupo metileno del éster; una señal simple a 4.93 p.p.m. correspondiente al metileno unido al oxígeno del éster; señales múltiples centradas en 7.2 p.p.m. que corresponden a protones aromáticos que integran para 3 protones.

Los datos analíticos anteriores indican que se obtuvo el éster etílico del ácido 4-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacético. Se efectuó la hidrólisis alcalina del mismo y se aisló el ácido correspondiente (Ia), cuyas constantes fueron las siguientes: p.f. = 163°C ; el espectro de I.R. mostró bandas a 3320 y 1740 cm^{-1} correspondientes al grupo carboxilo; el espectro de R.M.N. mostró las siguientes señales: una señal ancha centrada a 4.45 p.p.m. atribuida al protón del oxhidrilo; una señal simple a 5.03 p.p.m. que se atri-

buye al metileno unido al oxígeno del éter; dos señales dobles centradas a 7 p.p.m. con $J=10$ c.p.s. que integra para 2 protones aromáticos y otra señal doble centrada a 7.63 p.p.m. con $J=5$ c.p.s. que integra para 1 protón aromático.

Con los datos anteriores concluimos que la estructura del compuesto obtenido corresponde al ácido 4-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacético (Ia).



(Ia)

9.- Obtención de 5-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacetato de sodio (2a).

La sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol reaccionó en 15 minutos con un exceso de bromoacetato de etilo. Se obtuvo cuantitativamente un compuesto el cual se purificó por cromatografía en placa delgada. El análisis espectrométrico aportó los siguientes datos: el espectro de I.R. mostró máximos a 1760 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); en el U.V. se observan máximos de absorción a 310, 334 μ (ϵ 8511, 6531). El espectro de R.M.N. aportó las siguientes señales: una señal

triple a 1.26 p.p.m. con $J=11$ c.p.s., que integra para 3 protones correspondientes al metilo del grupo éster; una señal cuádruple a 4.2 p.p.m. con $J=11$ c.p.s. que integra para dos protones que se atribuyen al grupo metileno del éster; una señal simple a 5.0 p.p.m. que integra para dos protones atribuidos al metileno del éter; una señal múltiple centrada a 7.76 p.p.m. que integra para 3 protones aromáticos.

Los datos anteriores confirman la estructura del éster obtenido, el cual se hidrolizó en medio básico obteniéndose la sal del ácido correspondiente.

Se obtuvo un sólido café con los siguientes datos espectroscópicos:

El espectro de I.R. mostró bandas a 1750 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), el espectro de R.M.N. aporta una señal simple a 4.36 p.p.m. que integra para 2 protones atribuidos al metileno y señales múltiples en la zona de aromáticos centradas a 7.1 p.p.m. que integra para 3 protones.

Con los datos anteriores concluimos que se obtuvo la sal de sodio del ácido 5-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacético (2a).

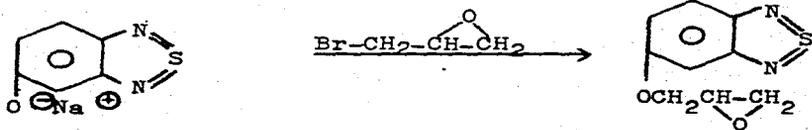


(2a)

10.- Obtención de 5-(3-hidroxi-2-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (2b), y 5 (2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (2b').

La sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol reaccionó con epibromhidrina, obteniéndose un producto con un rendimiento de 94%.

La muestra presentó las siguientes constantes físicas: en el espectro de I.R. se observó la desaparición de la banda del oxhidrilo fenólico; en el espectro de R.M.N. se observaron las siguientes señales: una señal múltiple centrada a 3.09 p.p.m. que integra para dos protones asignados al metileno del epóxido; una señal ancha centrada en 3.47 p.p.m. que integra para 1 protón y que fué asignada al -CH del epóxido; de una señal múltiple centrada a 4.16 p.p.m. que integra para 2 protones atribuidos al metileno unido al éter fenólico; otra señal múltiple centrada a 7.6 p.p.m. que integra para 3 protones aromáticos.



El compuesto anterior fué tratado con isopropilamina en exceso, después de 6 días de reacción, se obtuvo un producto con un rendimiento de 84%.

El análisis espectrométrico aportó los datos siguientes:

El espectro de I.R. mostró una banda ancha a 3250-2920 cm^{-1} (amina y grupo oxhidrilo); el espectro de R.M.N. mostró señales múltiples centradas a 1.2 p.p.m. que integran para 6 protones atribuidos a los metilos; una señal múltiple centrada a 2.32 p.p.m. que integra para 1 protón, esta señal fué asignada al protón del carbono terciario donde se insertan los grupos metilo; una señal múltiple centrada a 2.93 p.p.m. que integra para 2 protones, asignados al metileno unido a la amina; una señal simple centrada a 4.43 p.p.m. que integra para 2 protones que se asignan a los del metileno unido al oxígeno del éter fenólico; señales múltiples centradas a 7.56 p.p.m. que integra para 3 protones aromáticos.

El estudio del espectro de R.M.N. de este producto nos llevó a la conclusión que se había obtenido una mezcla de dos compuestos; los correspondientes a la adición de la iso propilamina alternativamente en una o en otra de las dos po siciones posibles de ataque al epóxido. (Reacción A).

Tomando en cuenta los resultados anteriores, se intentó controlar la reacción mediante la adición de HClO_4 (1 gota) con el fin de catalizarla, protonando el oxígeno del epóxido y facilitar la apertura hacia el carbono B.

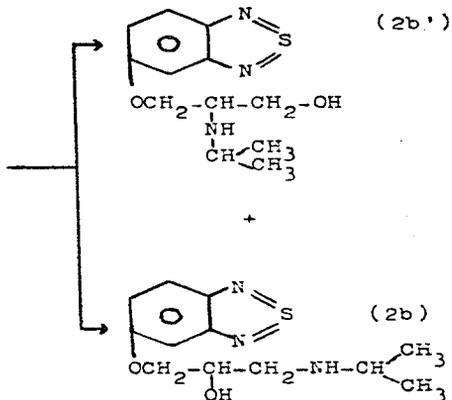
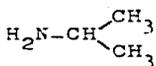
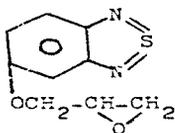
Se obtuvo un producto con un rendimiento de 88%. Se pu

rificó por cromatografía en placa delgada. La muestra pura aportó los siguientes datos espectroscópicos:

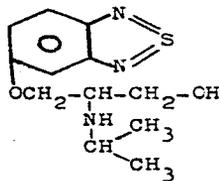
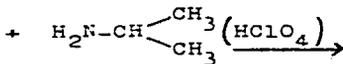
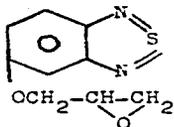
En el espectro de I.R. se observaron bandas a 3320 y 3220 cm^{-1} correspondientes a el oxhidrilo y a la amina respectivamente; el U.V. mostró absorción a 307 y 332 $\text{m}\mu$; el espectro de R.M.N. mostró las siguientes señales; una señal doble a 1.165 p.p.m. con $J=8$ c.p.s., que integra para 6 protones, atribuida a los metilos del grupo isopropilo; una señal múltiple centrada a 2.81 p.p.m. que integra para 3 protones asignada a los hidrógenos de los carbonos adyacentes al -NH y al protón de la amina; una señal doble a 4.1 p.p.m. con $J=6$ c.p.s. que integra para 2 protones asignada a los hidrógenos del carbono α al oxhidrilo; una señal simple a 4.43 p.p.m. que integra para 2 protones asignada al metileno unido al éter fenólico y señales múltiples centradas a 7.6 p.p.m. que integran para 3 protones aromáticos.

Los datos espectroscópicos anteriores nos llevan a la conclusión que la isopropilamina se adicionó en el carbono β y no en el carbono α como se había esperado. (Reacción B).

Reacción A



Reacción B



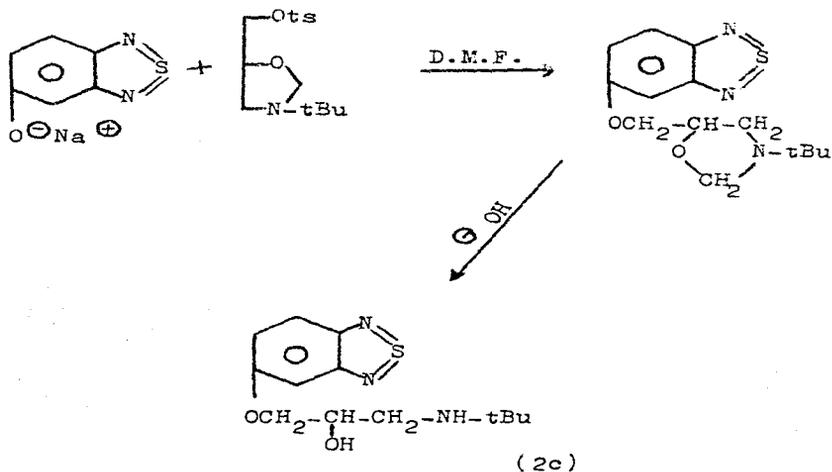
(2b')

11.- Obtención de 5-(3-terbutilamino-2-hidroxi-propoxi)-
2,1,3-benzotiadiazol (2c).

La sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol reaccionó con la 3-terbutil-5-p-toluensulfóxido metil-oxazolidina, obteniéndose, después de una hidrólisis alcalina, un producto puro con un rendimiento de 50%, cuyas constantes fueron las siguientes:

P.f. = 107°C; el espectro de I.R. mostró bandas a 3300 y 3125 cm^{-1} correspondientes a los grupos oxhidrilo y amino respectivamente; el espectro de resonancia aportó las señales siguientes; una señal simple a 1.125 p.p.m. que integra para 9 protones correspondientes al grupo terbutilo; una señal múltiple centrada a 2.27 p.p.m. que integra para 2 protones asignada a los grupos $-\text{OH}$ y $-\text{NH}$; una señal múltiple centrada a 2.82 p.p.m. que integra para dos protones la cual se asignó al metileno unido al grupo amino; una señal simple a 4.06 p.p.m. que integra para 3 protones, asignada al metileno unido al oxígeno fenólico y al $-\text{CH}$ unido al grupo oxhidrilo; y por último señales múltiples centradas a 7.5 p.p.m. que integran para 3 protones aromáticos.

Con los datos espectroscópicos anteriores se llegó a la conclusión que obtuvimos el 5-(3-terbutilamino-2-hidroxi-propoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (2c).



12.- Obtención de 4-(3-terbutilamino-2-hidroxiopoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (1c).

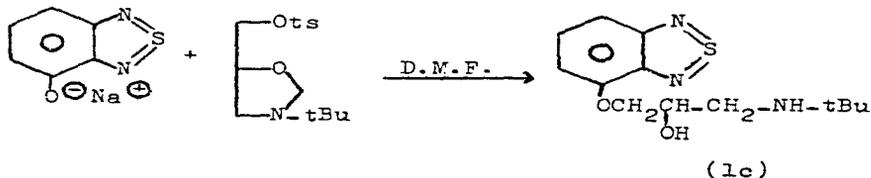
La sal de sodio del 4-hidroxi-piaztiol reaccionó lentamente con la 3-terbutil-5-p-toluensulfoxiloxi-metil-oxazolidina lográndose aislar un compuesto muy polar con un rendimiento de 20%.

El compuesto obtenido presentó los siguientes datos:

El espectro de I.R. presentó bandas a 3100 y 3300 cm^{-1} correspondientes a los grupos amino y oxhidriilo respectivamente. El espectro de resonancia aportó los datos siguientes: una señal simple a 1.23 p.p.m. que integra para 9 pro-

tones correspondientes al grupo terbutilo; una señal simple ancha a 3.0 p.p.m. que integra para 2 protones asignados a los grupos -OH y -NH; a 4.26 p.p.m., señal simple que integra para 3 protones asignada al hidrógeno α al -OH y al metileno unido al oxígeno fenólico; una señal ancha centrada a 4.66 p.p.m. que integra para 2 protones asignada al metileno unido al grupo amino y señales múltiples centradas a 7.1 p.p.m. que integran para 3 protones aromáticos.

De los datos anteriores se concluye que la estructura del compuesto obtenido corresponde al 4-(3-terbutilamino-2-hidroxipropoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (1c).

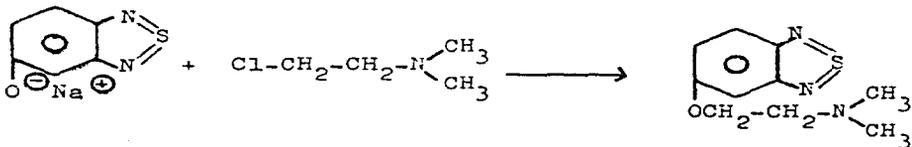


13.- Obtención de 5-(2-dimetilamino-1-etoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (2d).

La sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol reaccionó con el cloruro de β -dimetilamino etilo, obteniéndose un sólido café cuyas constantes son las siguientes: p.f.=103°C, el espectro de I.R. mostró banda a 3175 cm^{-1} correspondiente a

la amina; el espectro de U.V. muestra máximos de absorción a 306 y 336 m μ ; el espectro de R.M.N. aportó una señal simple a 2.2 p.p.m. que integra para 6 protones asignada a los metilos; una señal triple a 2.83 p.p.m. con J=6 c.p.s. que integra para 2 protones, asignada al metileno unido al grupo amino; una señal triple a 4.2 p.p.m. con J=6 c.p.s. que integra para 2 protones asignada al metileno unido al oxígeno fenólico; una señal múltiple centrada a 7.57 p.p.m. que integra para 3 protones aromáticos.

Los datos espectroscópicos de U.V., I.R. y R.M.N. son compatibles con la estructura asignada al compuesto obtenido: el 5-(2-dimetilaminoetoxi)-2,1,3-benzotiadiazol (2d).



P A R T E

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

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Fisher-Jones" y no están corregidos.

Los espectros de U.V. se determinaron en un espectrofotómetro "Beckman D.U.", usando como disolvente Etanol al 96%.

Los espectros de R.M.N. se determinaron en un aparato "Varian T-60 A", usando como disolventes deuterocloroformo, DMSO deuterado y óxido de deuterio. Se usó como referencia interna tetrametilsilano (T.M.S.); los valores de las señales se dan en p.p.m. (partes por millón).

Los espectros de I.R. se determinaron en un espectrofotómetro "Perkin Elmer Modelo 21", usando discos de KBr o solución clorofórmica.

Para la cromatografía en placa delgada se usaron placas fluorescentes de sílica gel G.F.-254 (Merk) y luz ultravioleta y yodo, como reveladores.

2,1,3-Benzotiodiazol o piaztiol (1)

0.34 Ml. de N-sulfinilnilina (3-3.1 mmoles) fueron agregados a una suspensión de orto-fenilendiamina (1 mmol) en 10 ml. de piridina anhidra.

La mezcla de reacción se calentó de 90-95°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 21 horas. Se agregó agua, se extrajo con cloroformo; las fracciones orgánicas se lavaron con solución saturada de sulfato de cobre para eliminar restos de piridina. Las fracciones orgánicas se secaron -- con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un producto cristalino amarillo, el cual se purificó por cristalización de etanol o por sublimación.

La muestra pura de 2,1,3-benzotiodiazol mostró las siguientes constantes:

p.f. = 43°C (sublimación)
EtOH
 λ_{max} . 223,298,302 y 310 m μ
CHCl₃
 γ_{max} . 3000, 1625, 1585, 1330, 835 y 812 cm⁻¹
R.M.N. 7.43-7.73 (H aromáticos α); 7.89-8.16
(H aromáticos β) p.p.m.

4-Nitro-2,1,3-benzotiodiazol (2)

A 22 ml. de ácido sulfúrico concentrado ($d = 1.84$) enfriados en baño de hielo, se agregaron 3 ml. de ácido nítri

co fumante rápidamente, pero cuidando que la temperatura no exceda de 10°C. Esta temperatura se conservó durante la adición lenta de 5 g. de 2,1,3-benzotiodiazol (2-3 horas). Se quitó el baño de hielo y la mezcla se dejó agitando durante la noche (13 horas).

La mezcla de reacción se virtió cuidadosamente en un vaso con hielo, agitando manualmente. Se obtuvo un precipitado amarillo, el cual fué filtrado, lavado varias veces con agua fría y secado.

Por cristalización con metanol, se obtuvo un producto puro cristalino brillante, cuyas constantes fueron:

p.f. = 107°C (metanol)
EtOH
 λ_{max} . 314 y 256 m μ
CHCl₃
 γ_{max} . 1515, 1520, 1600 cm⁻¹
R.M.N. 7.75 (H aromático, J=9 y 7 c.p.s.);
8.57 (H aromático, J=7 c.p.s.); 8.37
(H aromático, J=9 c.p.s.) p.p.m.

4-Amino-2,1,3-benzotiodiazol (3)

1 g. de 4-Nitro-piaztiol, 3 g. de limadura de fierro y 0.63 ml. de ácido acético concentrado en 16.65 ml. de agua, se pusieron a reflujo durante 10 minutos. El producto se filtró en caliente y al enfriarse precipitó un sólido cristalino naranja, puro, de punto de fusión igual a 68°C. Las

aguas madres se evaporaron, obteniéndose cristales impuros, los cuales recrystalizaron de agua. El rendimiento total fué de 65%.

Se obtuvo una muestra pura de 4-amino-2,1,3-benzotio_diazol, cuyas constantes fueron las siguientes:

p.f. = 68°C (agua)

EtOH
 λ_{max} . 246, 299, 305 y 312 m μ

CHCl₃
 γ_{max} . 3330 cm⁻¹

R.M.L. 4.63 (H₂); 5.6 (H aromático); 7.33
(H aromático); 7.36 (H aromático, -
J=4 c.p.s.) p.p.m.

4-Hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (4)

10 g. de 4-Amino-piaztiol, 40 ml. de solución de bisulfito de sodio (peso específico = 1.33) y 80 ml. de agua, se pusieron a reflujo durante tres días. El producto se enfrió y filtró. Al filtrado se adicionaron 70 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 15%, y se hirvió durante 1 hora -- aproximadamente o hasta que dejó de desprender amoníaco: después de enfriar se adicionaron 120 ml. de ácido sulfúrico diluído (1:3) y se hirvió hasta que dejó de desprender SO₃. La mezcla se filtró en caliente, precipitando al enfriar la solución, el 4-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol. Las aguas madres se extrajeron con cloroformo, obteniéndose un 20% más de pro

ducto el cual se purificó por sublimación. La muestra pu
ra aportó los siguientes datos:

p.f. = 114-115°C (sublimación)
EtOH
 λ_{max} . 238, 297, 303 y 310 m μ (ϵ 18620,
8054, 8241, 9772)
CHCl₃
 γ_{max} . 3100 cm⁻¹
R.M.N. 6.76-7.63 (-CH, H aromáticos) p.p.m.

Diazoación del 4-amino-2,1,3-benzotriazol (5)

En un vaso de precipitado se colocaron 1.07 g. de 4-
amino-piaztiol, a lo cual se agregó una solución de 1.57 ml.
de ácido sulfúrico concentrado en 2.14 ml. de agua, a 0°C,
agitando constantemente. Se agregaron después 4 g. de hie-
lo picado. Resultó una mezcla homogénea café. Con un em-
budo de adición se agregaron 0.5 g. de nitrito de sodio en
1.19 ml. de agua, lentamente a la mezcla anterior cuidando
que la temperatura se mantenga de 0-5°C. La agitación se
prolongó unos minutos más, obteniéndose una suspensión co-
lor violeta.

Una solución de 4.76 ml. de ácido sulfúrico concentra-
do en 3.6 ml. de agua, se calentó a ebullición, y sin dejar
de hervir, se fué adicionando lentamente la mezcla anterior.
La adición se llevó a cabo más o menos en 45 minutos.

El producto resultante se virtió sobre agua fría y se

agitó vigorosamente. Se extrajo con cloroformo, las fracciones se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad: se obtuvo un sólido café oscuro poco soluble cuyas constantes fueron las siguientes:

p.f. = 300°C
EtOH
 λ_{max} . 247 y 316 m μ
KBr
 ν_{max} . 3100 y 1525 cm⁻¹
R.M.N. 7.6-8.8 (H aromáticos) p.p.m.
E.M. 313 (N⁺)

5-Metoxi-2,1,3-benzotiodiazol (5)

1.5 g. de 4-Metoxi-1,2-diamino benceno en 11 ml. de tolueno anhidro y 4.1 ml. de N-sulfinilalanilina, se pusieron a reflujo durante 22 horas. El tolueno y el exceso de N-sulfinilalanilina se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un sólido el cual se purificó por sublimación. El rendimiento fué de 74%.

Las siguientes constantes fueron obtenidas:

p.f. = 83°C (sublimación)
EtOH
 λ_{max} . 306 y 338 m μ (ϵ 8710, 7328)
R.M.N. 3.9 (CH₃O); 7.16 (H aromático); 7.23 (H aromático, J=5 c.p.s.); 7.8 (H aromático, J=5 c.p.s.) p.p.m.

Etil mercapturo de sodio (7)

A un matr az de tres bocas, se adaptaron un embudo de adición y un sistema de agitación mecánica. La reacción se llevó a cabo en medio anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocó en el matr az un equivalente de hidruro de sodio en 50% de aceite; se lavó con hexano y se secó perfectamente (agitando y bajo corriente de nitrógeno). Se agregó dimetoxi etano anhidro como disolvente y con el embudo de adición se fué agregando lentamente etil mercaptano (un equivalente). Se agitó la mezcla unos minutos más hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno. El dimetoxi etano se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose un polvo gris de olor peculiar correspondiente a etil mercapturo de sodio.

5-Hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (8)

5 g. de 5-Metoxi-2,1,3-benzotiodiazol, se disolvieron en 20 ml. de dimetil formamida anhidra; a esta mezcla se agregaron 18 g. (7 equivalentes) de etil mercapturo de sodio y se pusieron a reflujo durante tres horas. Se agregó agua, se extrajo con éter, el cual se evaporó bajo presión reducida. Se obtuvo un producto café el cual se purificó por cristalización de cloroformo. Se obtuvieron cristales amarillos con las siguientes constantes:

p.f. = 160 C (cloroformo)

EtOH
 λ_{max} . 306, 310 y 350 m μ (7762,7762,5495)

KBr
 γ_{max} . 32000 cm⁻¹

R.M.N. 2.6 (-OH, J=5 c.p.s.); 7.1-7.33 (H aromático); 7.93 (H aromático, J=5 c.p.s.) p.p.m.

Sales de sodio de 4-hidroxi y 5-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (9)

1.2 Equivalentes de hidruro de sodio se lavaron con hexano y se secaron bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó dimetoxi etano anhidro y luego poco a poco el 4 ó 5-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol. Se dejó agitando la mezcla - hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno: el dimetoxi etano se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose, en el caso del 4-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol, un sólido naranja, y en el del 5-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol, un sólido amarillo pálido.

Acido 4-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacético (10)

Un equivalente de la sal de sodio del 4-hidroxi-piaztiol, se colocó en atmósfera anhidra y se agregó bromoacetato de etilo en exceso (3 equivalentes). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregó agua, se extrajo con cloruro de metileno. Las fracciones orgánicas se juntaron y secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un sólido amari

llo cuyo análisis de R.M.N. aportó los siguientes datos:

R.M.N. 1.28 ($-\underline{\text{CH}}_3$, $J=6$ c.p.s.); 4.3 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$, $J=11$ c.p.s.); 4.93 ($\text{O}-\underline{\text{CH}}_2$); 7.2 ($\underline{\text{H}}$ aromáticos) - p.p.m.

El éster obtenido se saponificó con hidróxido de sodio acuoso al 20% calentando a ebullición durante media hora. Se dejó enfriar, se acidificó con ácido clorhídrico diluido hasta pH ligeramente ácido. Se obtuvo un sólido café con las constantes siguientes:

p.f. = 163°C

KBr
 γ_{max} . 3320 y 1740 cm^{-1}

R.M.N. 4.0-4.89 ($-\underline{\text{COOH}}$); 5.03 ($-\underline{\text{OCH}}_2$); 7.0 ($\underline{\text{H}}$ aromáticos, $J=10$ c.p.s.); 7.63 ($\underline{\text{H}}$ aromático, $J=5$ c.p.s.) p.p.m.

5-Benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacetato de sodio (11)

Se siguió la misma técnica que para el 4-hidroxi-2,1,3-benzotiadiazol.

El éster es un producto cristalino amarillo, cuyo análisis aportó los datos siguientes:

EtOH
 λ_{max} . 310 y 334 μ (ϵ 8511, 6531)

KBr
 γ_{max} . 1760 cm^{-1}

R.M.N. 1.26 ($-\underline{\text{CH}}_3$, $J=11$ c.p.s.); 4.2 ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$, $J=11$ c.p.s.); 5.0 ($-\underline{\text{OCH}}_2$); 7.33-8.2 ($\underline{\text{H}}$ aromáticos) p.p.m.

El éster se saponificó con hidróxido de sodio acuoso al 20%, a reflujo durante media hora. Se obtuvo un sólido café con las constantes siguientes:

KBr
 $\gamma_{\text{max.}}$ 1750 cm^{-1}

R.M.N. 4.36 ($-\text{O}-\text{CH}_2$): 6.6-7.6 (H aromáticos)
p.p.m.

5-(3-Hidroxi-2-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotiazol
(12) y 5-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotio
diazol (12a)

A un equivalente de la sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol se agregaron tres equivalentes de epibromhidrina, usando como disolvente dimetoxi etano anhidro; se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 50 horas. Se agregó agua, se extrajo con cloruro de metileno, las fracciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se evaporaron a sequedad, obteniéndose un producto amarillo cristalino y un rendimiento de 94%.

Los datos de R.M.N. obtenidos fueron los siguientes:

3.09 ($-\text{CH}-\text{CH}_2$); 3.29-3.66 ($-\text{CH}-\text{CH}_2$);

3.8-4.53 ($-\text{O}-\text{CH}_2$); 7.2-8.0 (H aromáticos)p.p.m.

Al producto obtenido antes se agregó isopropilamina en

exceso y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante seis días. Se evaporó el exceso de isopropilamina y se obtuvo un sólido amarillo el cual corresponde a una mezcla de dos compuestos que no se pudieron separar por medio de las técnicas a mano. Este producto tuvo las constantes - que a continuación anotamos:

$\gamma_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3250 y 2920 cm^{-1}

E.M.N. 1.0-1.4 ($-\text{CH} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$); 2.6-3.26 ($-\text{CH}_2-\text{NH}$);

4.43 ($\text{O}-\text{CH}_2$); 7.13-8.0 (H aromáticos)
p.p.m.

5-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotiazol

(13)

Se siguió la misma técnica anterior, hasta la obtención del epóxido. A este producto se agregó isopropilamina en exceso y una gota de ácido perclórico. La reacción se llevó a cabo en dos horas a temperatura ambiente se evaporó el exceso de isopropilamina, obteniéndose un producto sólido, café el cual se purificó por cromatografía. Se obtuvo una muestra pura con las constantes siguientes:

EtOH
 λ_{max} 307 y 332 μ

KBr
 γ_{max} 3320 y 3220 cm^{-1}

R.M.N. 1.165 ($-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $J=8$ c.p.s.);

2.36-3.26 ($-\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}$); 4.1
($-\text{CH}_2-\text{OH}$, $J=6$ c.p.s.); 4.43
($-\text{O}-\text{CH}_2$); 7.2-8.0 (H aromá-
ticos) p.p.m.

5-(3-Terbutilamino-2-hidroxiopropoxi)-2.1,3-benzotiodia-
zol (14)

La sal de sodio del 5-hidroxi-piaztiol (un equivalen-
te) se hizo reaccionar con la 3-terbutil-5-p-toluensulfo-
xiloxi-metil-oxazolidina * (un equivalente); la mezcla se
calentó a 70°C durante dos horas, se agregó agua, se extra-
jo con éter. La capa etérea se agitó durante 15 minutos
con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La
capa etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se eva-
poró a sequedad. Se obtuvo un producto aceitoso el cual
se purificó por cristalización de cloruro de metileno-hex-
ano. La muestra pura aportó las siguientes constantes:

p-f. = 107°C (cloruro de metileno-hexano)

KBr
 ν_{max} . 3300 y 3125 cm^{-1}

R.M.N. 1.125 ($-\text{C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$); 2.05-2.5 ($-\text{NH}-, -\text{OH}$);

2.65-3.0 ($\text{CH}_2-\text{NH}-$); 4.06 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-$);
7.2-7.8 (H aromáticos) p.p.m.

* Los detalles de la preparación de éste reactivo al-
quilante, fueron enviados en comunicación privada por el
Dr. P.H. Nelson de los laboratorios Syntex de Palo Alto,
California.

5-(2-Dimetilaminoetoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (15)

A un equivalente de la sal de sodio del 5-hidroxi--
piazticl, disuelto en 15 ml. de dimetoxi etano, se agre-
garon 3 equivalentes de cloruro de clorhidrato de dimetil
amino etilo; la mezcla se reflujo durante 20 horas, se
agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las frac-
ciones orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro y
se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo el
cual se purificó por cromatografía en placa delgada, logran-
dose un sólido amarillo puro, con las constantes siguientes:

p.f. = 103°C

EtOH
 λ_{max} . 306 y 336 m μ

KBr
 ν_{max} . 3175 cm⁻¹

R.M.N. 2.2. (-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$): 2.83 (-CH₂-N, J = 6

c.p.s.): 4.2 (-O-CH₂-, J = 6 c.p.s.);
7.29-7.86 (H aromáticos) p.p.m.

4-(3-Terbutilamino-2-hidroxiopropoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (16)

Se siguió la técnica que para el derivado correspon-
diente en la posición 5, bajo las mismas condiciones, solo
que el tiempo de reacción aumento a 22 hrs.

El producto obtenido aportó los siguientes datos:

p.f. = 140°C

^{KBr}
Y max. 3100 y 3300 cm⁻¹

R.M.N. 1.23 ($-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 3.0 ($-\text{NH}-$, $-\text{OH}$); 4.26
($-\text{O}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}_2}-\text{CH}-$); 4.66 ($-\text{CH}_2-\text{NH}-$); 6.6-7.6
(H aromáticos) p.p.m.

C O N C L U S I O N E S

I.- Se obtuvieron seis nuevos productos:

- 1a. Acido 4-benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacético (1a).
- 2a. 5-Benzo-2,1,3-tiadiazoliloxiacetato de sodio (2a).
- 3a. 5-(2-Hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (2b').
- 4a. 5-(3-Terbutilamino-2-hidroxipropoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (2c).
- 5a. 4-(3-Terbutilamino-2-hidroxipropoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (1c).
- 6a. 5-(2-Dimetilamino-1-etoxi)-2,1,3-benzotiodiazol (2d).

II.- Se observó la menor reactividad de la sal de sodio del 4-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (IV) con relación al compuesto correspondiente substituído en la posición 5 (VII), en las reacciones de alquilación ensayadas. Esta dificultad de alquilación del 4-hidroxi-2,1,3-piaztiol, probablemente se debe a que la basicidad del anión correspondiente es menor que en el piaztiol substituído en la posición 5, por sus relaciones electrónicas con el sistema tiadiazólico.

III.- Pudimos comprobar que mediante el método de diazoación general e hidrólisis, no fué posible obtener el 4-hidroxi-2,1,3-benzotiodiazol (IV), formándose en cambio un compuesto diazoaminado.

B I B L I O G R A F I A

- 1.-- J. R. Geigy A.
Fr. 1, 373, 266 Oct. (1964).
- 2.-- J.J. Van Daalen and J. Daams.
Naturwissenschaften 57 p. 395 (1970).
- 3.-- A. F. Cronther and L.H. Smith
J. Med. Chem. 11 1009 (1968).
- 4.-- E.I. Fedin, E.V. Todres and L.S. Efros
Chem. of Heterocyclic Compounds 225 (1967)
Trad. of Khim. Get Soed. Vol. 3 No. 2 p.p. 297 (1967).
- 5.-- A. J. Nunn and J.T. Ralph
J. Chem. Soc. 6769 (1965).
- 6.-- J. F. Shealt., J. D. Clayton and J. A. Montgomery
J. Org. Chem. 27 2154 (1962).
- 7.-- A. Michaelis and A. Buntrock
Annalen (1893) 274, 259.
- 8.-- G. Kreaze and W. Wcherpfennig
Angew. Chem. Internat. Edit. Vol. 6 No. 2 (1967).
- 9.-- A. Michaelis and R. Herz
Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3480 (1890).
- 10.-- A.M. Khaletsky, V.G. Pesin and Chi Chun Chao
Doblaky Akad. Nauk S.S.S.R. 106 88-91 (1956)
(Chem. Abstr. 50 13885c (1956)).
- 11.-- L. Efros and R. Levit
Zhur, Obshchei Khim., 23 1552 (1953)
Chem. Abstr. 48 12091 (1954).
- 12.-- L.S. Efros and R.M. Levit
J. Gen. Chem. (U.S.S.R) 25 183-91 (1955)
(Chem. Abstr. 50 1783g (1956)).
- 13.-- Augustine, R.L. Reduction (1968)p. 137.
- 14.-- Harold Breslow
Mecanismo de Reacciones Orgánicas, pág. 203.
- 15.-- V.G. Pesin, A.M. Khaletski and L.P. Lotsmanenko
Zhur. Obshchei Khim. 33 (6) 1746-52 (1963)
(Chem. Abstr. 59 13968h (1963)).

- 16.- Org. Syntheses Vol. III pág. 130.
- 17.- V. G. Pesin, I.A. Belen'kaya Lotsmanenko and A.M. Khaletsky
Zh. Obshch. Khim., 34, (11) 3764 (1964)
(Chem. Abstr. 62 9123d (1965)).
- 18.- Tetrahedron Letter No. 16 pp. 1327-1328 (1970).