

SÍNTESIS DE 3-NITRO-*N*-(1,1,3-TRIOXO-1,3-DIHDRO-2H-1λ⁶,2-BENZOTIAZOL-2-CARBOTIOIL)BENZAMIDA

Jorge R. Angulo-Cornejo^a, Mario Ceroni-Galoso^a, María N. Lino-Pacheco^a,
 Claudia C. Villanueva-Huerta^a, Carlo Felipe Tovar-Taboada^a

RESUMEN

Se ha sintetizado el compuesto 3-nitro-*N*-(1,1,3-trioxo-1, 3-dihidro- 2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-carbotioil)benzamida que se caracterizado por análisis elemental, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C. La estructura del nuevo compuesto presenta una señal característica en el espectro 1H-RMN del grupo N-H a campos muy desplazados por la presencia de un hidrógeno muy desprotegido a 11,9 ppm, debido a la existencia de puente de hidrógeno entre el C=O del grupo de la sacarina y el grupo N-H.

Palabras clave: Benzoiltiourea, Sacarina, 3-Nitro-benzoil, Ligando N, S, O dador.

SYNTHESIS OF 3-NITRO-*N*-(1, 1, 3-TRIOXO-1,3-DIHYDRO-2H-1λ⁶,2-BENZOTHIAZOLE-2-CARBOTHIOYL)BENZAMIDE

ABSTRACT

The novel compound 3-nitro-*N*-(1, 1, 3-trioxo-1, 3-dihydro-2H-1λ⁶, 2-benzothiazole-2-carbothioyl)benzamide has been synthesized and is characterized by elemental analysis, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance ¹H and ¹³C. The structure of the new compound shows a characteristic signal in the 1H-NMR spectrum of the NH group to fields highly displaced by the presence of a highly deprotected hydrogen at 11.90 ppm, due to the existence of a hydrogen bond between the C = O of saccharin group and the NH group.

Key words: Benzoylthiourea, Saccharin, 3-Nitro benzoyl, Ligand N, S, O donor

INTRODUCCIÓN

La química de la aciltioureas ha despertado un interés especial por sus potenciales aplicaciones¹, especialmente por su facilidad para sintetizarlos sin considerar condiciones especiales de temperatura, atmosfera inerte, etc.

^a Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Química e Ingeniería Química, Av. Germán Amézaga 375, Lima 1, Perú, joraceru@yahoo.es

La importancia que tienen estos compuestos es su estructura que le brinda enormes posibilidades de unión con iones metálicos, debido a que presentan grupos relevantes desde el punto de vista de su naturaleza dura y blanda que le dan importantes propiedades^{1,2}. El hecho de coexistir el S (base blanda), O (base dura) y N (base dura) en una misma molécula hace que el comportamiento de estos en el ligando sea moderado.

Angulo y sus colaboradores han realizado importantes estudios en la síntesis de este tipo de compuestos N, S y O dadores y sus complejos metálicos^{3,4}.

En la literatura se han observado importantes aplicaciones de las aciltioureas, destacando entre ellas las posibilidades de aplicación en medicina⁵, ya que han demostrado propiedades tuberculostáticas⁶, antibacterianas y antiparasitarias muy notables⁷; lo que ha motivado el interés para combinar las conocidas capacidades de la sacarina y sus derivados con las potencialidades que ofrecen las aciltioureas.

La sacarina es un compuesto heterocíclico que ha sido usado como edulcorante desde 1885; asimismo, es un compuesto de mucha utilidad farmacéutica, tanto como analgésico así como bactericida; adicionalmente, los compuestos metálicos de la sacarina han sido estudiados debido a su potencial uso como antídoto para tratar el envenenamiento con metales tóxicos⁸.

PARTE EXPERIMENTAL

El punto de fusión fue tomado en un aparato PFUS-150604, el espectro infrarrojo fue tomado en un aparato FT-IR Nicolet iS-10 en los intervalos de 4000 a 400 cm⁻¹. Los espectros del ligando ¹H-RMN, ¹³C, APT, H,H-COSY, HSQC y HMBC se obtuvieron de un espectrómetro VARIAM MERCURY 400 plus (400 MHz para ¹H y 100 MHz para ¹³C en DMSO-d₆). El análisis elemental se realizó en un Analizador Elemental C, N, H, S Perkin Elmer 2400.

El 3-nitro cloruro de benzoilo, el tiocianato de potasio y la sacarina son reactivos para síntesis mientras el acetonitrilo utilizado como solvente presenta grado HPLC.

Síntesis del ligando 3-nitro-N-(1, 1, 3-trioxo-1,3-dihidro- 2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-carbotioil)benzamida

Se mezclan 0,50 g (2,7 mmol) de cloruro de 3-nitro benzoilo con 0,26 g (2,7 mmol) de tiocianato de potasio en 20 mL de acetonitrilo y se reflujo durante 2 horas, luego se filtró el precipitado de cloruro de potasio y se lavó dos veces con porciones pequeñas de acetonitrilo caliente. A la solución amarilla resultante se le agregó 0,49 g (2,7 mmol) de sacarina en 10 mL de acetonitrilo y 0,38 g (2,7 mmol) de sulfato de sodio anhidro. Toda la mezcla se mantuvo en agitación durante tres horas en baño de hielo, luego se filtró el sulfato de sodio y la solución se dejó reposar hasta la aparición de un precipitado amarillo-naranja. El compuesto fue recrystalizado en una mezcla de acetonitrilo y cloroformo en relación 1:1. Se obtuvo un rendimiento del 56 %. Punto de fusión: 191-193 °C.

Análisis elemental calculado para $C_{15}H_9O_6N_3S_2$: C 46,03; H 2,32; N 10,74%. Encontrado: C 46,18 ; H 2,62; N 10,36%.

FT-IR (cm^{-1}): 3429w (N-H); 3086 w ($C_{Ph}-H_{aromatico}$); 1739 m ($C=O_{tiourea}$); 1691 w ($C=O_{sac}$); 1612 m, 1464 m ($C=C_{Ph}$); 1464 m (N-H $_{Flexion}$); 1348 s ($C_{Ph}-NO_2$); 1215 m ($C=S$); 1128 m (S=O).

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11,90 (s, 1H, N-H); 8,61 (s, 1H, o - Ph_{NO_2}); 8,46 (J=4Hz, t, 1H, p - Ph_{NO_2}); 8,32 (J=6Hz, d, 1H, o - Ph_{NO_2}); 8,10 (J=8Hz, d, 1H, o - Ph_{sac}); 7,95 (J=6Hz, t, 1H, p - Ph_{sac}); 7,94 (J=4Hz, d, 1H, o - Ph_{sac}); 7,90 (J=4Hz, t, 1H, m - Ph_{sac}); 7,76 (J=8Hz, t, 1H, m - Ph_{NO_2}).

$^{13}C\{^1H\}$ – APT – RMN (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 165,9 (CS); 162,2 (CO); 148,3 ($C=O_{sac}$); 140,5 ($ipso$ - Ph_{NO_2}); 135,6 ($ipso$ - $Ph_{C=O}$); 132,8 ($C_{ipso}-SO_2$); 128,9 ($C_{ipso}-C=O_{sac}$); 135,8 (p - $ipso$ - Ph_{NO_2}); 130,9 (m - $ipso$ - Ph_{NO_2}); 127,7 (p - $ipso$ - $Ph_{C=O}$); 121,3 (o - $ipso$ - Ph_{NO_2}); 124,9 (o - $C_{ipso}-SO_2$); 135,3 (m - $C_{ipso}-SO_2$); 134,7 (p - $C_{ipso}-SO_2$); 122,6 (o - $C_{ipso}-C=O_{sac}$).

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Las reacciones que ocurren para la formación del nuevo ligando 3-Nitro-N-(1, 1, 3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1 λ ,6,2-benzotiazol-2-carbotioil)benzamida se muestran en la figura 1.

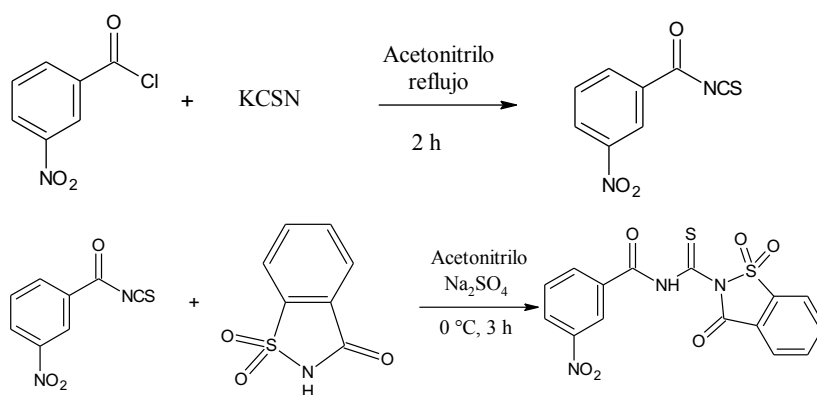


Figura 1. Secuencia de reacciones para obtener 3-nitro-N-(1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1 λ ,6,2-benzotiazol-2-carbotioil) benzamida.

Los resultados obtenidos en el espectro FT-IR evidencian la presencia de grupos funcionales característicos de la aroiltiourea: IR ν/cm^{-1} : ν (N-H) 3429, ν (C-H aromático) 3086 ν (C=O) 1691 ν (C-NO₂) 1348 ν (C=S) 1215 además de los grupos ν (C=O) 1739 ν (S=O) 1128 típicos de la sacarina⁹.

El espectro ¹H-RMN muestra el desplazamiento del grupo N-H a 11,90 ppm característico de las aroiltioureas con aminas primarias¹⁰. Este desplazamiento a campos bajos se puede explicar mediante la presencia de un enlace puente de hidrógeno intramolecular entre el C=O de la sacarina y el hidrógeno del N-H, tal como se muestra en la figura 2.

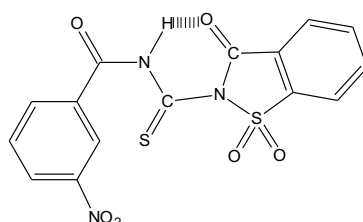


Figura 2. Estructura de 3-nitro-N-(1,1,3-trioxo-1,3-dihidro- 2H-1λ⁶,2-benzotiazol-2-carbotioil) benzamida.

Este puente de hidrógeno causa un desplazamiento a menor número de onda del grupo C=O de la sacarina (de 1725 cm^{-1} a 1691 cm^{-1}) en el espectro FT-IR^{11,12}.

Más información nos dan los espectros RMN ¹³C y APT encontrando al grupo C=S a 165,9 ppm y al grupo C=O a 162,2 ppm, estos desplazamientos son próximos a los encontrados para C=S y C=O en varias aroiltioureas sustituidas^{13,14} e incluso en aroiltioureas sustituidas con grupos desactivadores como el fluor^t. También encontramos al grupo C=O de la sacarina a 148,3 ppm y los desplazamientos de los carbono cuaternarios C1 y C2 a 128,9 ppm y 132,8 ppm, respectivamente.

El análisis elemental confirma la presencia del porcentaje de los elementos que se esperaban obtener, con lo cual se concluye que se ha obtenido un nuevo ligando derivado de las aroiltioureas y de la sacarina cuya estructura está mostrada en la figura 2.

CONCLUSIONES

Por la reacción del isocianato de 3-nitro-benzoilo y la sacarina se ha obtenido el ligando 3-nitro-N-(1, 1, 3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ⁶, 2-benzotiazol-2-carbotioil)benzamida, la cual ha sido caracterizada por medio de punto de fusión, análisis elemental, espectroscopia FT-IR y ¹H-RMN y ¹³C, lo cual ha confirmado la formación de un nuevo compuesto derivado de las aroiltioureas y la sacarina.

Este nuevo ligando, debido a sus propiedades de quelato, podría ser muy reactivo con los iones metálicos de interés como el Cu^{II} , Fe^{II} , Fe^{III} y Ag^{I} .

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a INNOVATE PERU por el financiamiento del contrato N° 364-PNICP-PIBA-2014. Asimismo, al Dr. Lothar Hennig de la Universidad de Leipzig, Alemania, por el registro de los espectros RMN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lino MN. Síntesis y caracterización de ligandos quelantes y sus complejos metálicos estructura molecular del complejo bis [N-benzoil-O-metil-N'-(p-nitrofenil)-isoureato] cobre (II). [Tesis de Maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Química e Ingeniería Química; 2000.
2. Anaya F, Angulo-Cornejo J. Extracción de cobre y plata con benzoiltiureas disustituidas. *Rev Per Quím Ing Quím.* 2002; 5(1): 23-28.
3. Angulo-Cornejo J, Ayala-León K, Richter R, Böhlig H, Hennig L, Beyer LZ. Hydrogen Bonds in 1,1-Bis(2-hydroxyethyl)-3-benzoylthiourea and its Nickel(II)- and Copper(II)-Chelate Complexes. *Anorg Allg Chem.* 2005; 631: 3040-3045.
4. Angulo-Cornejo J. Síntesis de ligandos N, O y S dados y sus complejos metálicos. *Rev Soc Quím Perú.* 2007; 74(3): 249-258.
5. Birkett DP, Jacobine AF. Accelerators for two step adhesive systems. US. WO2014004311 A1, 21 June, 2013
6. Angulo-Cornejo JR, Lino-Pacheco MN, Sosa F, Bazalar D. Acción tuberculostática y antibacteriana de la 1, 1 dietil-3-benzoiltiurea. *Rev Soc Quím Perú.* 2004; 70(4): 184-188.
7. Angulo-Cornejo JR, Lino-Pacheco MN, Quiroz-Huamán R, Bazalar-Velásquez D. 1-(nitro-fenil)-3-benzoiltiurea y 1-(4-nitro-fenil)-3-benzoiltiurea: comparación de la actividad antibacteriana. *Rev Soc Quím Perú.* 2006; 72(3):117- 128.
8. Malic KMA, Haider SZ, Hossain MA, Hursthouse M. Dipotassium Sodium Trisaccharinate Monohydrate, $\text{*K}_2\text{Na}(\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3\text{S})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. *Acta Crystallogr. Sect. C.* 1984; 40: 1696-1698.
9. Arief MMH. Synthesis of some saccharin derivatives of expected biological activity based on N-(Saccharinyl)-acetic acid azide. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 1996; 114: 129-134.
10. Hu JH, Yan NP. Crystal Structure and Properties of N-Phenyl-N'-(2-nitrobenzoyl) thiourea. *Asian J Chem.* 2013; 25(16): 9009-9012.
11. Aydin F, Tunoglu N, Aykac D. Synthesis of Two Novel Aroyl Thioureas and Their Use as Anion Binding Receptors. *Asian J Chem.* 2013; 25(5): 2455-2458.
12. Kurt G, Sevgi F, Mercimek B. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new benzoylthiourea ligands. *Chem Pap.* 2009; 63(5): 548-553.

13. Schroder U, Richter R, Angulo-Cornejo J, Beyer L. Reacción del Bis[n-benzoil-(di)tiouretanato] Níquel(II), con cloruro de tionilo y fosgeno: formación de tiosulfanos, disulfanos y N-etóxicarbonil-cloruro benzimidoílico. *Rev Soc Quím Perú*. 2004; 70(1). 27-38.
14. Angulo-Cornejo J R, Ayala-Leon K, García-Herbosa G, Cuevas-Vicario JV, Diez V, Richter R, et al. Synthesis and structural characterization of N-[4-(2-Hydroxyethyl)-1,2,4-oxathiazinan-3-ylidene]-benzamide and its Mercury(II) Chloride adduct. *Z Naturforsch B*. 2005; 60(9): 945-950.
15. Hennig L, Ayala-León K, Angulo-Cornejo JR, Richter R, Beyer LJ. Fluorine hydrogen short contacts and hydrogen bonds in substituted benzamides. *Fluor Chem*. 2009; 130 (5): 453-460.