



SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN QUÍMICA Y CRISTALOGRAFÍA DE 4-FENIL-6-(4-BROMOFENIL)[2,1-B]IMIDAZOTIAZOL A PARTIR DE 2-AMINO-4-FENILTIAZOL

Hiram Pérez^a, Ana M. Plutín^a, Raúl Mocolo^a, Georgina Agüero^a, Joelis Rodríguez^b, Ramón Pomés^c, Yanay Terrero^a y Raúl Ramos^a.

^a Universidad de la Habana, Facultad de Química, Laboratorio de Síntesis Orgánica, Zapata s/n entre Carlitos Aguirre y G, Vedado, Ciudad Habana, CP 10400, Cuba
E-mail: hperez@fq.uh.cu.

^b Universidad de la Habana, Facultad de Física, Cuba. E-mail: joelis@fisica.uh.cu.

^c Grupo Cubanacán, Calle 68 entre 5ta. y 5ta. A, Miramar, C. Habana, Cuba.
E-mail: rpomes450@yahoo.com.

* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia

RESUMEN

En este trabajo se reporta la síntesis del 4-fenil-6-(4-bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol (II) a partir de 2-amino-4-feniltiazol (I). Se realizó la caracterización química de ambos compuestos mediante las técnicas de IR y RMN, así como la caracterización cristalográfica por DRX mediante la técnica de polvo. En el espectro IR de I se observan las vibraciones de valencia N-H del grupo NH₂ (3440 y 3260 cm⁻¹), las de sobretono aromático que indican la monosustitución en el anillo fenílico (1605 y 770 cm⁻¹), y las de los enlaces C=N y C-N del anillo tiazólico (1530 y 1280 cm⁻¹). En el espectro IR de II se observan sus bandas características (Csp²-H y C=N sim. y asim.), en acuerdo con reportes de la literatura. En el espectro RMN-¹H de I se observa la señal del protón del grupo tiazólico (7.80 ppm). En el espectro de II se observan los corrimientos químicos característicos de los protones H2',6' (7.62 ppm) y H3',5' (7.90 ppm) del grupo fenilo en la posición 2 del anillo imidazólico. En el espectro RMN-¹³C de II se observan las señales de los átomos de carbono C9a, C4a y C8a característicos del grupo imidazotiazol (174.1, 166.9 y 121.1 ppm), así como las señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo. Se obtuvieron difractogramas que evidencian una alta cristalinidad de las muestras. Se determinaron y refinaron los parámetros reticulares de la celda unitaria de ambos compuestos. El compuesto I cristalizó en el sistema tetragonal (a = 12.143 (1), c = 5.771 (2) Å, y grupo espacial P4/mmm) y el II en el ortorrómbico (a = 12.183 (4) b = 12.150 (10) c = 5.769 (2) Å, y grupo espacial Pmmm). Esta ligera disminución

de la simetría se corresponde con la presencia del átomo de bromo en el anillo bencénico del compuesto II.

PALABRAS CLAVES

imidazotiazoles / 2-amino-4-feniltiazol / 4-fenil-6-(4-bromofenil) [2,1-b]imidazotiazol / difracción de rayos x / caracterización química.

ABSTRACT

The synthesis of 4-phenyl-6-(4-bromophenyl)[2,1-b]imidazothiazol (II) from 2-amino-4-phenylthiazol (I) is reported in the present paper. Both compounds were investigated using NMR and IR techniques, as well as x-ray powder diffraction. IR spectral data of compound I show N-H stretching and bending frequencies of the NH₂ group (3440 and 3260 cm⁻¹), the aromatic overtone indicating monosubstituted phenyl ring (1605 and 770 cm⁻¹), and the C=N and C-N frequencies of thiazolic ring (1530 and 1280 cm⁻¹). IR spectral data of compound II exhibit characteristic bands (Csp²-H and C=N sym. y asym.) as reported in previous references. ¹H-NMR signals of compound I show the thiazolic group proton (7.80 ppm) and those corresponding to compound II characteristic chemical shifts of H2',6' (7.62 ppm) and H3',5' (7.90 ppm) protons of the phenylic group bonded at position 2 of the imidazole ring. ¹³C-NMR spectral data of the compound II show characteristic C9a, C4a and C8a signals of the imidazole group (174.1, 166.9 and 121.1 ppm) as well as carbon signals of the phenyl group. X-ray diffraction patterns exhibit sharp intensity maxima, which result from the high crystallinity of the two solid phases (low background and no amorphous zone). All patterns were indexed. The cell parameters were determined and refined. Crystals of compound I are tetragonal, a = 12.143 (1), c = 5.771 (2) Å, space group P4/mmm; Crystals of compound II are orthorhombic, a = 12.183 (4), b = 12.150 (10), c = 5.769 (2) Å, space group Pmmm. The structures of these compounds agree with their IR, ¹H-NMR and x-ray diffraction spectra.

KEYWORDS

imidazothiazoles / 2-amino-4-phenylthiazol / imidazo[2,1-b]thiazoles / x-ray powder diffraction / chemical characterization.

INTRODUCCIÓN

Existen en la literatura numerosos reportes acerca de la gran importancia de los compuestos tiazólicos por su amplio espectro de actividad biológica, resultando conocidos los derivados de esta familia de heterociclos por sus propiedades fungicidas y bactericidas, y como intermediarios en la síntesis de imidazotiazoles. Por ejemplo, el 2-amino-4-feniltiazol, C₉H₈N₂S (Fig.1) y el 2-benzoilamino -4-

feniltiazol se utilizan en la obtención de imidazo[2,1-*b*]tiazoles, los cuales presentan notable actividad en el sistema nervioso central. Se han reportado tiazoles (Bramley, Dupplin, Goberdhan & Meakins, 1987) mediante la condensación de α -halógeno cetonas con tioureas monosustituidas en solventes neutros. Con posterioridad, se logró desarrollar una novedosa síntesis selectiva (Landreau, Deniaud & Meslin, 2003) de diferentes compuestos diheterocíclicos, y entre ellos los del tipo imidazo[2,1-*b*]tiazoles, utilizando tioureas como material de partida, que fueron preparadas mediante doble condensación. En trabajos aún más recientes (Metwally, Abdel-Latif, Amer, Kaupp, 2004) se ha revisado la síntesis de numerosos derivados de 2-aminotiazoles, así como sus reacciones en función de la alta reactividad del grupo amino y de las posiciones 3 y 5 del anillo tiazólico.

Los derivados del tipo 6-fenil 5X-imidazo[2,1-*b*]tiazoles son compuestos heterocíclicos que tienen un amplio uso en diferentes ramas de la medicina. Por otra parte, se ha reportado una serie de derivados de los 6-fenil-5X-imidazo[2,1-*b*] tiazoles, especialmente los derivados carbonílicos de la hidrazona, que presentan una buena acción anti-cancerígena, especialmente antileucémica (Andreani, Bonazzi, Rambaldi, 1982). En los últimos años se han obtenido y caracterizado más de 40 derivados de este tipo de tiazoles (Trapani, Franco, Latrofa, Reho, Liso, 2001) que presentan grupos funcionales en su estructura, tales como ésteres y amidas de los ácidos carboxílicos de cadenas largas, encontrándose que presentan “in vitro” efectos inmunológicos en la expresión de los linfocitos T humanos por el receptor CD₂ (Harraga, Nicod, Drouhin, Xiclunche, 1994).

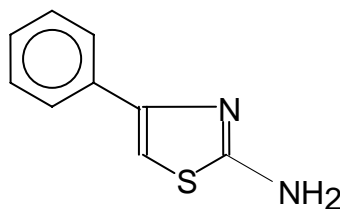


Fig. 1. Estructura molecular del 2-amino-4-feniltiazol.

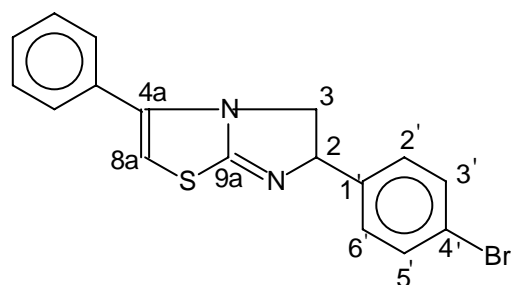
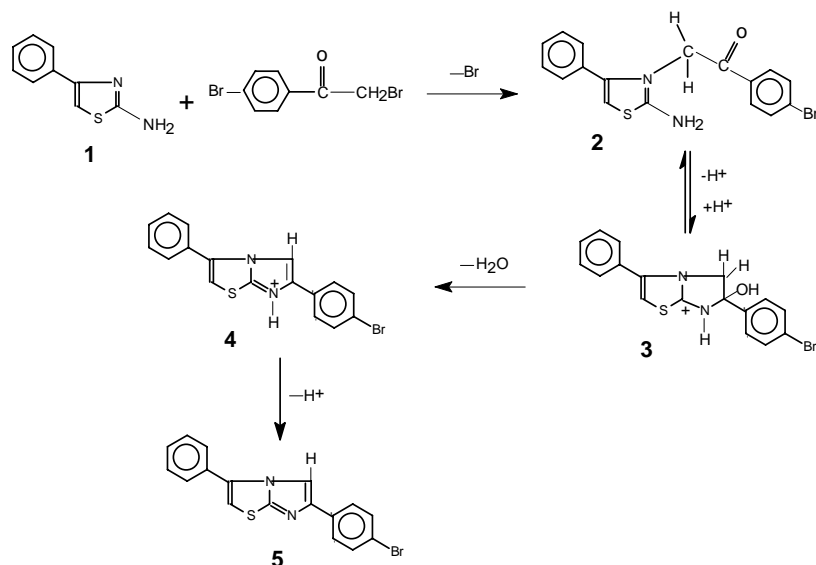


Fig.2. Estructura molecular del 4-fenil-6-(4' bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol.

En el presente trabajo se describe la síntesis y la caracterización química y cristalográfica del 4-fenil-6-(4' bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol, $C_{16}H_{11}N_2SBr$ (Fig. 2), a partir de 2-amino-4-feniltiazol, el cual también fue sintetizado y caracterizado mediante técnicas espectroscópicas y de difracción de rayos x. Este trabajo contribuye a una mejor comprensión de las propiedades y aplicaciones de los [2,1-b]imidazotiazoles y de sus compuestos precursores.

En el esquema de abajo se muestra el mecanismo, en cuatro pasos, de la síntesis del 4-fenil-6-(4' bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol.



MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis de 2-amino-4-feniltiazol

La síntesis se lleva a cabo en un balón de 100 mL, en el cual se mezclan 12 g (0.1 mol) de acetofenona, 25.4 g (0.11 mol) de iodo y 15.2 g (0.2 mol) de tiourea. La mezcla se calienta 8 horas en baño de agua. Finalizado ese tiempo, se vierte sobre hielo el producto obtenido, se filtra al vacío, y se lava con éter etílico, obteniéndose el ioduro de 2-amino-4-feniltiazol. Este producto se disuelve en 50 mL de agua destilada y se alcaliniza con amoníaco 25 % hasta pH =11 obteniéndose un sólido de color amarillo con un 90 % de rendimiento.

Síntesis de 4-fenil-6-(4'-bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol

El procedimiento de síntesis consiste en adicionar 10.6 g (50 mmol) de bromuro de 4-bromofenacilo a una disolución de 5.1 g (50 mmol) de 2-amino-4-feniltiazol en 60 mL de acetona seca. La mezcla de reacción se calienta a reflujo en un baño de agua durante dos horas. Posteriormente se enfría, y la sal formada se lava con acetona, se seca y se trata con 200 mL de agua y 50 mL de una disolución 2 mol/L de HBr a reflujo durante una hora. La disolución se enfría y se alcaliniza con una disolución de NH₄OH (ac) 32% hasta reacción fuertemente alcalina (pH =10). Se filtra al vacío el sólido de color amarillo que precipita, y se recristaliza en etanol, obteniéndose un 80 % de rendimiento.

Las temperaturas de fusión se determinaron en un equipo de calentamiento por horno Electrothermal, modelo 9100, en capilares abiertos, y las temperaturas no fueron corregidas.

Los espectros IR se registraron en la región de 400 a 4000 cm⁻¹ en un espectrofotómetro Philips FTIR PU 9800. Las muestras se prepararon en pastillas de KBr a temperatura ambiente.

Los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C se registraron en un espectrómetro de pulso y transformada de Fourier Brucker AC-250F, a las frecuencias de 250M Hz (¹H) y 62.8 MHz (¹³C). La naturaleza de los átomos de C-13 se determinó mediante la técnica de edición espectral DEPT, con pulsos protónicos de 135 y 90°. La muestra se disolvió en CDCl₃ y se utilizó TMS como referencia interna.

Los patrones de difracción de rayos x fueron obtenidos con radiación K_{α} Cu en un difractómetro automático de polvo TUR M62 operado a 40 Kv y 20 mA, calibrado con standard externo de Si (Pomés, 1997) y provisto de un goniómetro HZG4 equipado con un generador Diffractis ENRAF NONIUS, y un monocromador secundario de grafito. Dichos patrones se registraron a 25(1)°C de 5 a 60° (2 θ), con un paso angular de 0.05° y un tiempo de 5 segundos en cada punto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La temperatura de fusión del 2-amino-4-feniltiazol (**I**) fue de 150–151°C, y la del producto final 4-fenil-6-(4-bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol (**II**) fue de 146–147°C.

En el Cuadro 1 se reportan los resultados de la caracterización de ambos compuestos (**I** y **II**) mediante la técnica de IR.

Cuadro 1. Espectros IR de los compuestos **I** y **II**.

Comp.	Frecuencia máxima de vibración (cm ⁻¹)
I	3440 (v N-H sim); 3260 (v N-H asim); 3157 (v ϕ -H sim), 3120 (v ϕ -H asim); 1605 (v C – C ϕ); 1530 (v C=N asim); 1280 (γ C-N); 770 (γ C-H).
II	3010 (v Csp ² -H), 1586 (v C = C arom), 1533 (v asim C = N), 1395 (v sim C = N), 729 (v C-H).

En el compuesto de partida (**I**) se observan bandas en 3440 cm⁻¹ y 3260 cm⁻¹ que corresponden a vibraciones de estrechamiento N-H simétrica y asimétrica del grupo NH₂. Así mismo, se detectan bandas en 3157 cm⁻¹ y 3120 cm⁻¹ que se deben a la vibración de estrechamiento simétrica y asimétrica del enlace C-H aromático. También se observa la señal característica de sobretono aromático en 1605 cm⁻¹, así como la señal a 770 cm⁻¹, las cuales indican la monosustitución en el anillo fenílico. Adicionalmente se observa una señal en 1600 cm⁻¹ que indica la presencia de doble enlace C=C aromático. A menores longitudes de onda aparecen bandas en 1530 y 1280 cm⁻¹, asignables a los enlaces C=N y C-N respectivamente, del anillo tiazólico. La asignación de las bandas de IR de este compuesto

está en correspondencia con datos de la literatura (Silverstein, Bassler, Movrill, 1983).

En el compuesto final (**II**) se observan las bandas características de los imidazotiazoles, muy similares a las reportadas en compuestos imilares (Andreani, Rambaldi, Locatelli, Pifferi, Malandrino, 1992) y dentro del intervalo establecido para cada vibración de valencia (Silverstein *et al.*, 1983).

En los Cuadros 2 y 3 se muestran los resultados de RMN-¹H de los compuestos **I** y **II** así como los de RMN-¹³C del compuesto **II**, que es el de mayor interés en este trabajo.

Cuadro 2. Espectros RMN-¹H de los compuestos **I** y **II** en DMSO-d₆ (A) y CDCl₃ (B).

Comp.	Solv.	δ (ppm)
I	A	8.08 (2H s, NH ₂); 7.80 (1H tiazol); 7.86 (2H fenilo); 7.42 (2H fenilo); 7.31 (1H fenilo).
II	B	5.4 (1H, d H3), 7.90 (2H, d H3,5), 7.62 (2H, d H2,6).

La señal fuerte en 8.08 ppm en el compuesto **I** se asigna a los protones del grupo amino. Se observa también una señal en 7.80 ppm que se asigna al protón del grupo tiazólico, así como las señales protónicas características del grupo fenilo, en 7.86, 7.42 y 7.31 ppm. La asignación de estas señales está en correspondencia con datos de la literatura (Silverstein *et al.*, 1983).

En el espectro del imidazotiazol (**II**) se observan los corrimientos químicos característicos de los protones H2',6' (7.62 ppm) y H3',5' (7.90 ppm) del grupo fenilo sustituido en la posición 2 del anillo imidazólico (Fig.2). La señal de los protones H2',6' aparece más desblindada que la de los H3',5' debido a que los primeros están más cercanos al anillo imidazólico del imidazotiazol.

Cuadro 3. Espectro RMN-¹³C del compuesto **II** en CDCl₃ (B).

Comp.	Solv.	δ (ppm)
II	B	174.1 (C9a), 166.9 (C4a), 146.6 (C'4), 143.3(C1'),132.8 (C2), 132.1 (C3' y C5'), 127.3 (C2' y C6'), 121.1(C8a)

En el espectro RMN-¹³C del compuesto **II** se observan las señales de los átomos de carbono C9a, C4a y C8a característicos del grupo imidazotiazol (Fig.2), así como las señales correspondientes a los átomos de carbono del grupo fenilo. Los corrimientos químicos observados están asignados en correspondencia con los reportados para compuestos similares (Trapani, Franco, Latrofa, Carotti, Genchi, Serra, Biggio, Liso, 1996).

En las Figuras 1 y 2 se muestran los patrones de difracción de polvos de ambos compuestos. En los mismos se observan máximos de difracción bien definidos, por lo que las dos fases sólidas fueron obtenidas con alta cristalinidad (bajo fondo y ausencia de zonas amorfas en las muestras).

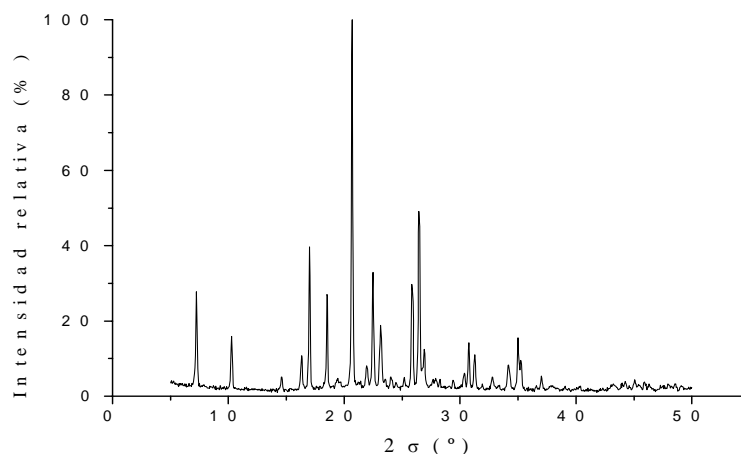


Fig. 3. Patrón de difracción del 2-amino-4-feniltiazol.

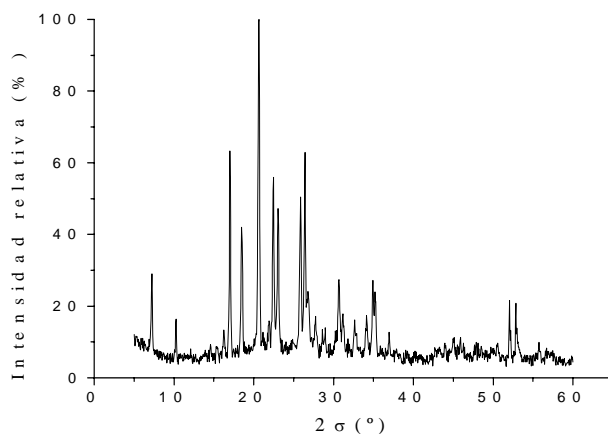


Fig.4. Patrón de difracción del 4-fenil-6-(4' bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol.

En los Cuadros 4 y 5 se reportan los datos cristalográficos obtenidos. Los parámetros iniciales de la celda unitaria fueron obtenidos con el Programa de adjudicación de índices TREOR90 (Werner, 1990), obteniéndose las figuras de mérito $M(16) = 71$ y $F(16) = 88$ para el 2-amino-4-feniltiazol, y $M(19) = 21$ y $F(19) = 17$ para el 4-fenil-6-(4' bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol. Los valores de las figuras de mérito son lo suficientemente altos como para considerar que hay adecuada confiabilidad en los indexados que se realizaron. Además, se logró adjudicar índices de Miller al 100% de las reflexiones.

Se refinaron los parámetros reticulares con ayuda del Programa de Refinamiento por Mínimos Cuadrados LSUCRI (Garvey).

Cuadro 4. Datos de difracción de polvo del 2-amino-4-feniltiazol.

Rad K_{α} Cu ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)		Monocromador de grafito			
Sistema Tetragonal		Grupo Espacial: P4/mmm			
a = 12.143 (1) \AA	c = 5.771 (2) \AA	V = 851.0 (2) \AA^3			
h	k	l	$2\theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{\AA})$	I/I₀
1	0	0	7.245	12.2003	26
1	1	0	10.274	8.6096	15
2	0	0	14.588	6.0717	5
2	1	0	16.311	5.4342	11
1	0	1	17.003	5.2145	38
1	1	1	18.518	4.7912	28
2	2	0	20.677	4.2955	100
3	0	0	21.947	4.0498	8
2	1	1	22.483	3.9543	32
3	1	0	23.146	3.8426	18
2	2	1	25.870	3.4439	29
3	2	0	26.467	3.3675	49
3	0	1	26.896	3.3148	12
3	2	1	30.355	2.9444	6
3	3	0	30.746	2.9079	14
1	1	2	31.261	2.8611	10
4	1	1	32.788	2.7613	5
3	3	1	34.182	2.6231	8
2	1	2	35.018	2.5623	14
5	0	0	37.022	2.4281	5

En el Cuadro 4 se observa que el 2-amino-4-feniltiazol cristaliza en el sistema tetragonal, lo cual está en correspondencia con la simetría de la molécula. En el Cuadro 5 se observa que el imidazol obtenido cristaliza en el sistema ortorrómbico. No obstante, puede observarse también que la diferencia en los valores de los parámetros reticulares entre estos dos compuestos es muy pequeña (del orden de las centésimas de angstrom), y por tanto estos resultados conducen a una diferencia de solo 3 \AA^3 en los volúmenes de sus respectivas celdas unitarias. Esta ligera disminución de la simetría se atribuye a la presencia del átomo de bromo sustituido en el anillo aromático.

Cuadro 5. Datos de difracción de polvo del 4-fenil-6-(4-bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol.

Rad K_{α} Cu ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)			Monocromador de grafito		
Sistema Ortorrómbico			Grupo Espacial: Pmmm		
a = 12.183 (4) \AA , b = 12.150 (10) \AA , c = 5.769 (2) \AA			V = 854.0 (5) \AA^3		
h	k	l	$2\theta_{\text{obs}}(^{\circ})$	$d_{\text{obs}}(\text{\AA})$	I/I _o
1	0	0	7.238	12.1792	28
1	1	0	10.272	8.6055	16
2	1	0	16.263	5.4501	13
1	0	1	17.014	5.2112	62
1	1	1	18.520	4.7907	41
2	2	0	20.629	4.3054	100
3	0	0	21.893	4.0596	15
2	1	1	22.467	3.9572	54
3	1	0	23.062	3.8564	47
2	2	1	25.834	3.4486	48
3	2	0	26.411	3.3745	61
3	0	1	26.810	3.3252	23
3	1	1	27.732	3.2034	16
3	2	1	30.694	2.9127	27
3	3	0	31.179	2.8685	18
1	1	2	32.647	2.7352	16
4	1	1	34.120	2.6277	17
3	3	1	34.955	2.5668	26
2	1	2	35.222	2.5479	22
3	4	0	36.956	2.4324	12
2	2	3	52.066	1.7564	19
6	3	1	52.873	1.7316	16

CONCLUSIONES

La simetría de la molécula en el compuesto 2-amino-4-feniltiazol se corresponde adecuadamente con el empaquetamiento cristalino tetragonal, mientras que la simetría de la molécula en el compuesto 4-fenil-6-(4-bromofenil)[2,1-b]imidazotiazol se corresponde con un empaquetamiento ortorrómbico. Esta disminución de la simetría se debe a la presencia del átomo de bromo en el anillo bencénico. La caracterización química mediante las técnicas de IR y RMN, demuestra la certeza de la ruta de síntesis seleccionada, con adecuado rendimiento práctico.

REFERENCIAS

Andreani, A., D. Bonazzi, R. Rambaldi. 1982. Potential antitumor agents, VII. 5-Substituted 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles. Arch. Pharm (Weinheim) 315(5): 451-456.

Bramley, (Miss) S. E., V. Dupplin, D.G. Goberdhan & G.D. Meakins. 1987. The Hantzsch Thiazole Synthesis under Acidic Conditions: Change of Regioselectivity. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 639-643.

Garvey, R.G. 1986. LSUCRI PC Unit Cell Refinement with Indexing for the Personal Computer. *Powder Diffraction* (1), 114-116.

Harraga, S., L. Nicod, J. P. Drouhin & A. Xicluna. 1994. Imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. XI: Modulation of the CD[2]-receptor of human T trypsinized lymphocytes by several imidazo[2,1-b]thiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 29(4): 309-315.

Landreau, C., D. Deniaud & J.C. Meslin. 2003. From Thiourea to Bicyclic Structures: An Original Route to Imidazo[2,1-*b*]thiazoles, 5*H*-Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, 7*H*-Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazines, and 2*H*,6*H*-Pyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazines, *J. Org. Chem.*, 68 (12), 4912-4917.

Metwally, M. A, E. Abdel-Latif, F.A. Amer, G. Kaupp. 2004. Versatile 2-amino-4-substituted-1,3-thiazoles: synthesis and reactions. *J. of Sulfur Chemistry*, 25, 1, 63-85.

Pomés, R., 1997. Análisis de fases cuantitativo usando difracción de rayos X” Editorial Quetzatcoal, México. p 87.

Trapani, G., M. Franco, A. Latrofa, A. Carotti, G. Genchi, M. Serra, G. Biggio & G. Liso. 1996. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazo- and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 31(7): 575-587.

Trapani, G., M. Franco, A. Latrofa, A. Reho & G. Liso. 2001. Synthesis, in vitro and in vivo cytotoxicity, and prediction of the intestinal absorption of substituted 2-ethoxycarbonyl-imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 14(3): 209-216.

Werner, P. E., Eriksson, L. & Westdahl, M. 1985. TREOR, a semiexhaustive trail-and-error powder indexing program for all symmetries. *J. Appl. Crystallogr.* (18), 367-370.

Recibido octubre de 2004, aceptado abril de 2006.