



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Problemas de síntesis de derivados del 3a-azapentaleno

Enrique Pedroso Muller



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

R. 15.494

Quí.

PROBLEMAS DE SINTESIS DE
DERIVADOS DEL 3a-AZAPENTALENO

Revisada



Dr. D. Ricardo Granados Jarque

Barcelona, Abril 1.976

Memoria presentada por
D. Enrique Pedroso Muller
para aspirar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700449017

La presente Tesis se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Barcelona, durante los cursos 1.971-1.975, bajo la dirección del Dr. D. Ricardo Granados Jarque, a quien agradezco el haber permitido y estimulado su realización.

Quiero asimismo expresar mi gratitud y respeto hacia la persona del Dr. D. Juan M. García-Marquina que me permitió, durante los dos primeros cursos, compaginar las tareas investigadoras de esta Tesis, con las docentes como profesor ayudante del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia que el dirigía.

Mi reconocimiento también al Dr. D. José Elguero de la Universidad de Aix-Marsella III por las valiosas orientaciones que me ha brindado a lo largo de la mayor parte de este trabajo.

A ellos y a todos los que, de una forma u otra, han contribuido a facilitar la labor, vaya mi agradecimiento.

INDICE

INDICE
=====

	pag.
INTRODUCCION	1
1.-METODOS DE SINTESIS A PARTIR DE AMINOAZOLES	20
2.-IMIDAZO [1,2-d] TETRAZOL	31
2.1.-Reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenaci- lo en medio neutro y básico.....	33
2.2.-Reacciones del 5-aminotetrazol con p-bromo- y p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona	39
2.3.-Propiedades espectroscópicas de los fenacil-amino- tetrazoles	43
2.3.1.-Espectros infrarrojo. Tautomería	43
2.3.2.-Espectros RMN. Posición de alquilación	47
2.3.3.-Espectros ultravioleta	50
2.4.-Intentos de ciclación del 1-fenacil-5-aminotetrazol y de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina	51
2.5.-Síntesis e intento de ciclación de la 1-bencil- -4-fenacil-5-iminotetrazolina	55
3.-IMIDAZO [1,2-b] -s-TRIAZOL	61
3.1.-Introducción	61
3.2.-Reacción del guanazol con ω -bromoacetofenonas	69
3.3.-Estudio por RMN de ^1H y ^{13}C de 1-p-metilsulfonil- fenacil-3,5-diamino-s-triazol	76
3.4.-Reacción de desaminación de 2-aril-6-amino-imidazo [1,2-b] -s-triazol	81

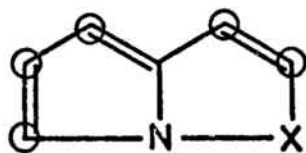
4.-s-TRIAZOLO [4,3-b] -s-TRIAZOL	84
4.1.-Introducción	84
4.2.-Diaminoguanidina	90
4.3.-3,4-Diamino-s-triazoles	93
4.4.-Síntesis de derivados del s-triazolo[4,3-b]- -s-triazol	96
4.4.1.- 6-Metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol y 3,6- -dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol	96
4.4.2.-Derivados acilados del s-triazolo[4,3-b]- -s-triazol	99
4.4.3.-Intentos de síntesis del 3-metil-s-triazolo- [4,3-b]-s-triazol	103
4.4.4.-3-Metil-5-acetilamino-s-triazol	105
PARTE EXPERIMENTAL	108
- Reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio neutro: 1-fenacil-5-aminotetrazol y 1,4- -difenacil-5-iminotetrazolina	109
- Reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio básico: 1-fenacil-5-aminotetrazol y 2-fenacil- -5-aminotetrazol	111
- 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina	112
- Metiltiobenceno	113
- p-metiltioacetofenona	113
- p-metilsulfonilacetofenona	114
- p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona	115

- 1-p-metilsulfonilfenacil-5-aminotetrazol	116
- 1-p-bromofenacil-5-aminotetrazol	117
- Intentos de ciclación de la 1,4-difenacil-5-imino- tetrazolina	117
- 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina	118
- Intento de ciclación de la 1-bencil-4-fenacil-5-imino- tetrazolina	119
- 2-fenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol	120
- 1-p-metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol	121
- 2-p-metilsulfonilfenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s- -triazol	122
- 2-fenil-imidazo[1,2-b]-s-triazol	124
- Hidrobromuro de diaminoguanidina	125
- Hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol	126
- Hidrobromuro de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol	127
- 3,4-diamino-s-triazol	127
- 5-metil-3,4-diamino-s-triazol	128
- 1-acetil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol	129
- 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol	129
- 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol	130
- 1-acetil-6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol	131
- 1-propionil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol ..	132
- 3-metil-5-acetilamino-s-triazol	132
- Acetato de dietoximetilo	133

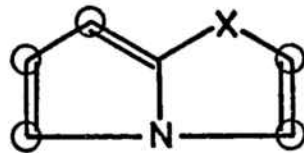
- Intentos de síntesis del 3-metil-s-triazolo[4,3-b]- -s-triazol	134
- Intentos de síntesis del 3-metil-6-amino-s-triazolo- [4,3-b]-s-triazol	135
CONCLUSIONES	136
BIBLIOGRAFIA	142

INTRODUCCION

La presente Tesis se inscribe dentro de un conjunto de trabajos (1,2) destinados, tal como su título indica, a la síntesis y estudio físico-químico de compuestos heterocíclicos polinitrogenados derivados del 3a-azapentaleno de los tipos I y II.



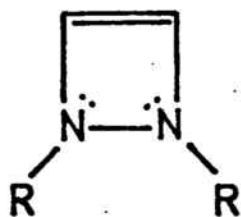
I



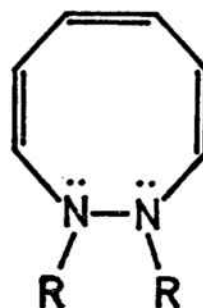
II

X = NR, O, S
O = CR, N

La cuestión fundamental que se plantea en torno a estos sistemas bicíclicos es la de su posible aromaticidad y ello a partir de las dificultades encontradas en la obtención y la no aromaticidad de compuestos monocíclicos como las 1,2-diaacetidinas III (3) y 1,2-diazocinas IV (4).



III



IV

Ambos heterociclos pueden considerarse como potenciales sistemas aromáticos de 6 y 10 electrones π respectivamente, si asimilamos los dobles p de los heteroátomos a los dobles π de los dobles enlaces. De hecho, esto es lo que hacemos a partir de Robinson (5) en el pirrol y en los azoles, heterociclos todos ellos aromáticos aunque en distinto grado, y sin embargo la experiencia demuestra que la generalización no es válida cuando 4 de los 6 ó 10 electrones π provienen de heteroátomos.

Ciertamente pues, no debe bastar con sumar los electrones π de los dobles enlaces y los p de los heteroátomos y si dicha suma totaliza un número de $4n + 2$ electrones aseverar que un sistema es aromático. Ello será condición necesaria pero nunca suficiente.

En la serie heterocíclica la dificultad estriba en llegar a alguna conclusión importante aplicando los diversos criterios de aromaticidad existentes (energético, electrónico, magnético, estructural, químico, etc...) y ello por dos motivos: la dificultad experimental y/o teórica de aplicar dichos criterios y la posibilidad de que aún siendo aplicables conduzcan a resultados contradictorios. Es frecuente encontrar en la literatura casos de sistemas que son aromáticos o no según el criterio que se aplique. Como se ha señalado (6), alguno de los criterios o índices cuantitativos de aromaticidad introducen modificaciones, e incluso nuevas definiciones, en el propio concepto de aromaticidad y cabe plantearse hasta qué punto el aumento en el número de criterios empleados se corresponde con una mejor comprensión del carácter aromático.

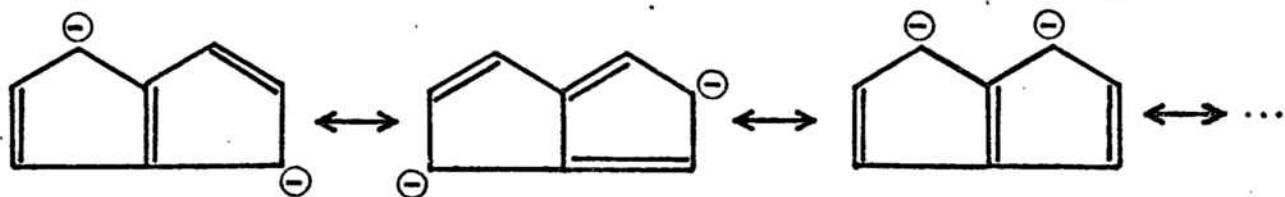
De lo que no cabe duda es de que en los heterociclos π excedentes según la clasificación de Albert (7), la aromaticidad está relacionada con la facilidad con que los electrones de los dobles p de los heteroátomos intervienen en un sistema deslocalizado de electrones π .

Precisamente el creer que en los derivados del 3a-azapentaleno I y II con $X = NR$ la conjugación no se extiende a todo el sistema, es lo que ha llevado a Vilarrasa (8) a discutir la denominación de tales sistemas como aromáticos de 10 electrones π , considerándolos únicamente como derivados del azol más aromático de los que constituyen el sistema bicíclico.

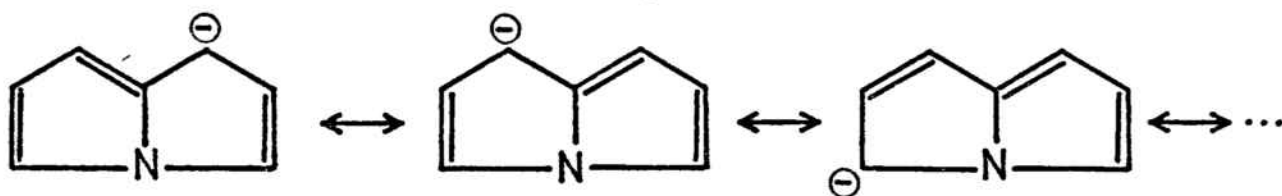
En el mismo sentido se ha dicho (1,2,8), y es cierto, que estos sistemas bicíclicos no cumplen la Regla de Kaneko (9) que afirma que una sustancia será aromática si se precisan un número impar de flechas para representar correctamente la circulación electrónica. Aparte de que esta definición, basada en realidad en la regla de Hückel, es puramente cualitativa y establece una separación tajante entre aromaticidad y no aromaticidad que en la práctica no está tan claramente delimitada, no parece evidente que sea extensible a sistemas bicíclicos con heteroátomos (el propio Kaneko habla de moléculas cíclicas normales conjugadas) y mucho menos que sea posible descartar de antemano la aromaticidad de estos sistemas.

De hecho, se ha descrito que el dianión del pentaleno V (10) presenta propiedades aromáticas, lo mismo que algunos compuestos relacionados con el 3a-azapentaleno como su anión VI (11), el 3a,6a-diazapentaleno VII (12) y el 1,3a-diazapentaleno VIII (13) que aparecen en la Figura 1. La afirmación está basada en sus espectros ultravioleta que presentan una absorción máxima muy semejante en todos ellos, en los desplazamientos químicos en RMN, que indican la existencia de apreciables corrientes de anillo, y en los cálculos de orbitales moleculares. Hay que destacar, sin embargo, que se trata de productos muy sensibles a la oxidación.

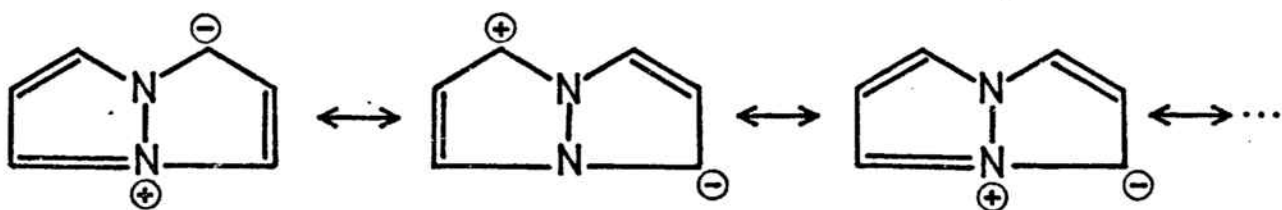
Figura 1



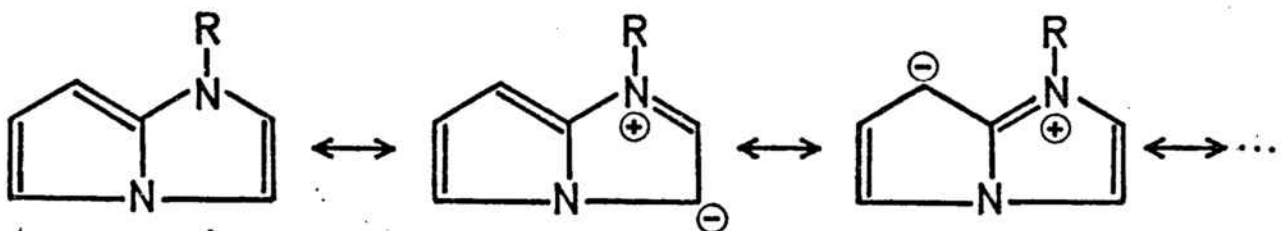
V Dianión del pentaleno



VI Anión del 3a-azapentaleno

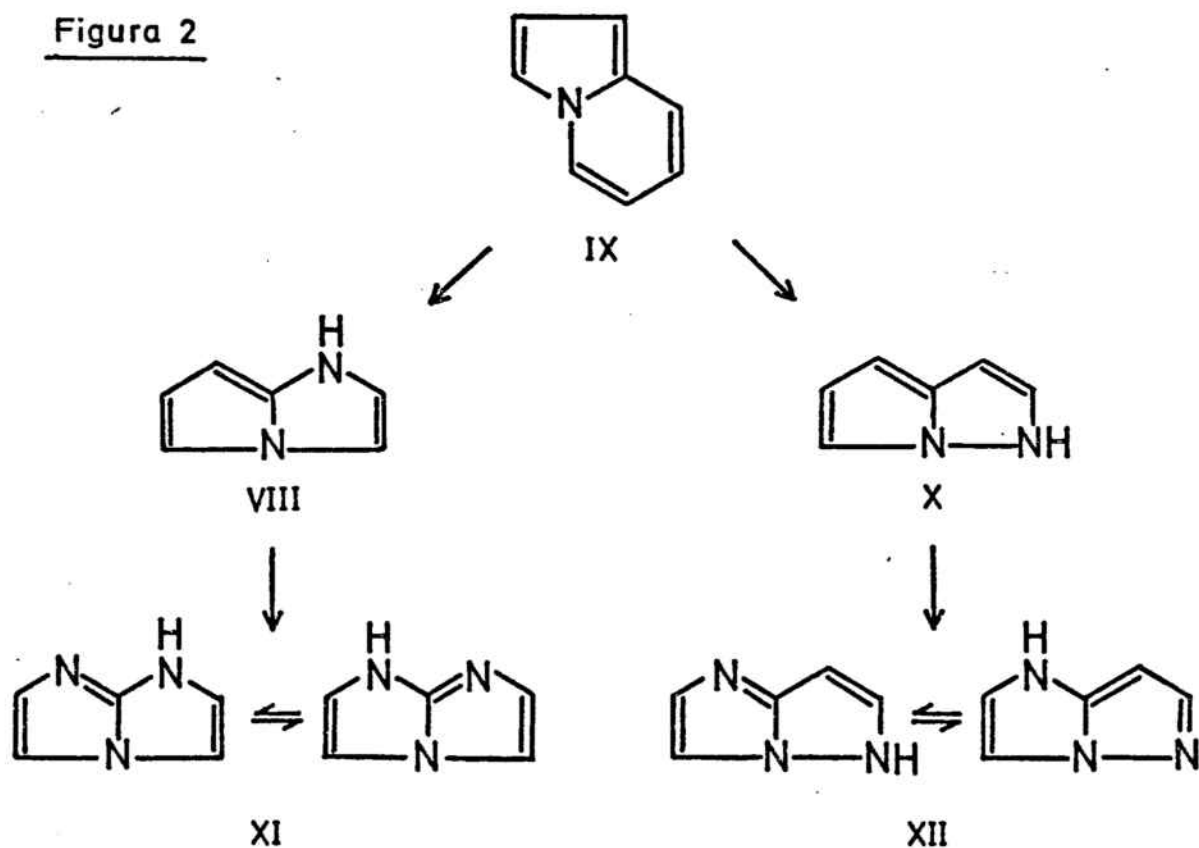


VII 3a,6a-diazapentaleno o
pirazolo[1,2-a]pirazol



VIII 1,3a-diazapentaleno o
pirrolo[1,2-a]imidazol

Como se ha señalado (2), los derivados del 3a-azapentaleno con dos dobles p pueden considerarse formalmente derivados de la indolicina IX por sustitución de >C=C< por -N- lo cual conduce a dos sistemas VIII y X, los más sencillos de los tipos I y II respectivamente, y a partir de estos por sustitución de >C=C< por >C=N- o -N=N- que da lugar a sistemas como XI y XII (véase figura 2*).



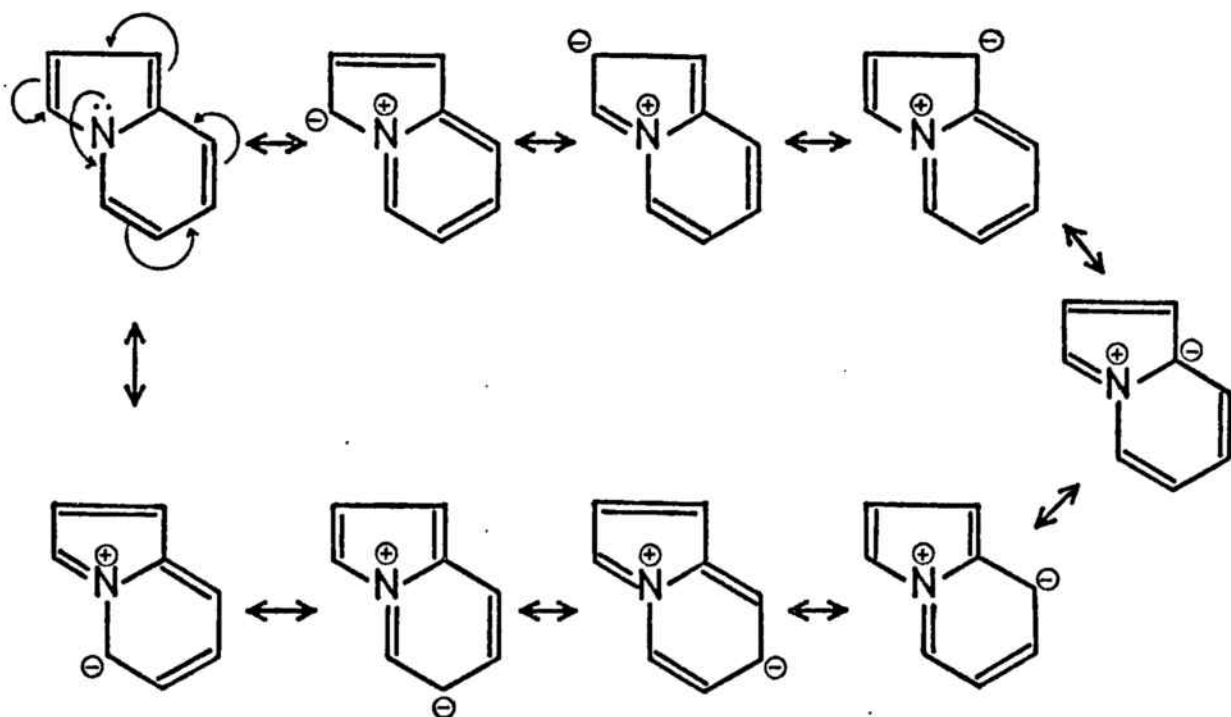
Sobre los sistemas que aparecen en la Figura 2 y otros derivados del 3a-azapentaleno queremos hacer las siguientes consideraciones:

* Reproducimos aquí, por conveniencias de nuestra exposición, la figura 4 de la Tesis Doctoral de M.E. Alcalde (2).

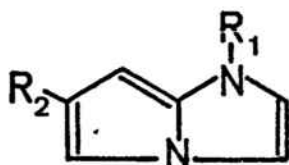
1.- La filiación a partir de la indolicina IX de los derivados del 3a-azapentaleno con dos dobles p, no resulta muy afortunada, por muy formal que sea, en lo que respecta a su aromaticidad.

En efecto, este compuesto, potencialmente aromático de 10 electrones π , tiene una energía de resonancia de Dewar calculada (14) muy próxima a la del pirrol por lo que podría considerarse más bien como un derivado de este sistema monocíclico. A la misma conclusión se llega por el cálculo de la energía de deslocalización (15). Por otro lado, algunos cálculos teóricos (16) predicen una considerable alternancia de simples y dobles enlaces, aunque otros señalan todo lo contrario (17).

A pesar de su dudosa aromaticidad, la indolicina IX cumple la regla de Kaneko (9).

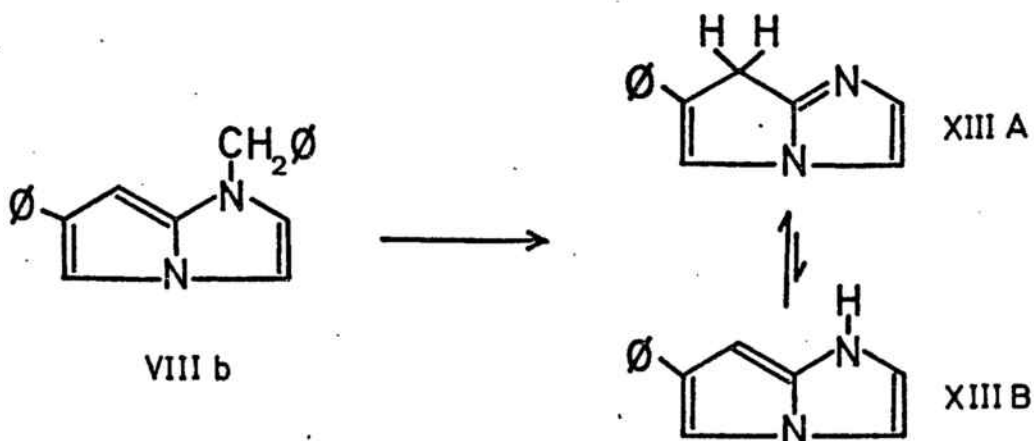


2.- Como hemos dicho, el 1,3a-diazapentaleno o pirrolo [1,2-a] imidazol sintetizado por Boekelheide (13) en forma de derivado N-metilado o N-bencilado VIII ($R_2=H$), presenta según sus autores propiedades aromáticas.



VIII a: $R_1=Me$
 b: $R_1=\emptyset CH_2$

Sin embargo, conviene recordar y concederle toda la importancia que merece al hecho, descrito por Kochergin y cols. (18a), de que la desbencilación de VIIIb ($R_2=\emptyset$) conduce a un producto de estructura no aromática, pues la ausencia de banda de vibración de tensión NH en el espectro IR y la presencia de un metileno en RMN indican el carácter netamente predominante del tautomero XIII A.*

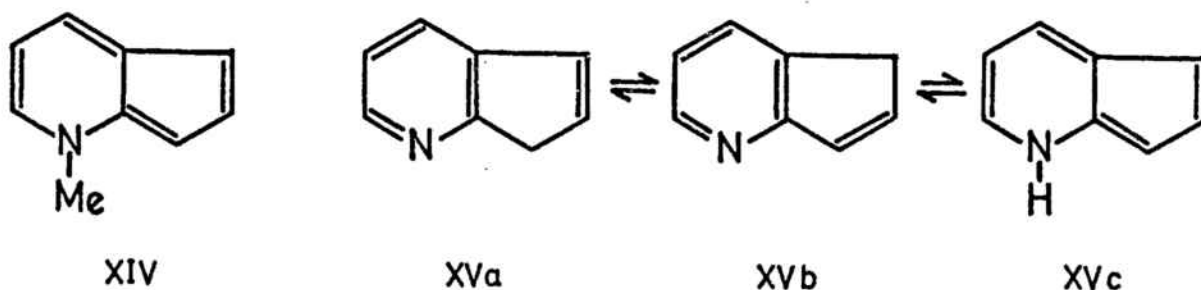


* Véase también la referencia 18b para el caso del pirrolo [1,2-a] bencilimidazol.

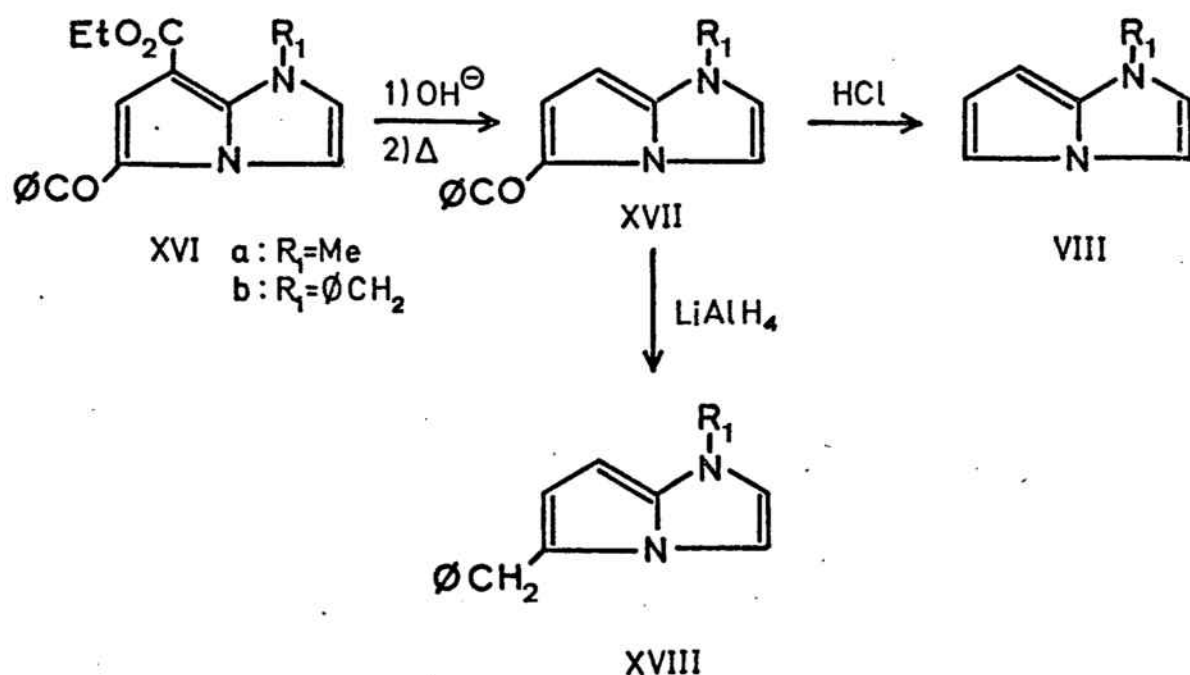
Puesto que la posición del equilibrio tautómero es tá bajo control termodinámico es evidente que el tautómero XIII_A es más estable que el XIII_B. Dicho de otra forma, el compuesto prefiere tener "solo" la aromaticidad de 6 electrones π del imidazol XIII_A que la de un 2-aminopirrol, también de 6 electrones π , o la de un hipotético sistema de 10 electrones π , XIII_B.

Esto se explicaría sobre la base de una mayor aromaticidad del imidazol comparado con el pirrol en la que algunos cálculos teóricos están de acuerdo aunque otros no (6), y sobre todo en que el sistema bicíclico no es heteroaromático de 10 electrones π .

Algo parecido es lo que sucede con la 1-pirindina XIV que tiene baja energía de resonancia (15), mientras que el compuesto N no sustituido XV existe predominantemente en las formas tautómeras XV_a y XV_b aunque junto con ellas se ha ya detectado la XV_c (19). También aquí el sistema es más estable como derivado de la piridina, o sea aromático de 6 electrones π , que como sistema bicíclico potencialmente de 10 electrones π .



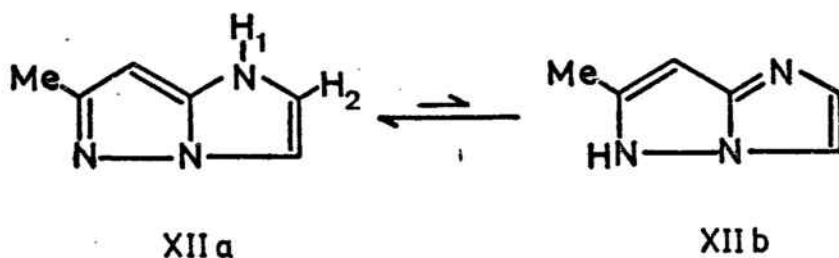
En el caso de los derivados N-sustituídos del pirrolo [1,2-a] imidazol VIII, no pueden adoptar una estructura de derivados del imidazol pero, ¿son realmente compuestos aromáticos de 10 electrones π ? Boekelheide (13) así lo afirma y sus argumentos parecen realmente convincentes, pero conviene recordar las propiedades de los compuestos por él obtenidos.



Los compuestos VIIIa,b y XVIII son muy fácilmente oxidables. De VIIIa no se posee ningún dato y de VIIIb no se han podido obtener resultados analíticos correctos y solo con dificultades sus espectros UV y RMN. Los productos XVI y XVII son en cambio suficientemente estables. Es decir, que

la estabilidad del sistema bicíclico aumenta cuando sobre el núcleo pirrólico existen sustruyentes atrayentes de electrones y no hay que olvidar que tal es el comportamiento de los 2-aminopirroles sustituidos (20, 21).

3.- El imidazo [1,2-b]pirazol XII es seguramente el sistema bicíclico de la serie más y mejor estudiado por Elguero y cols.

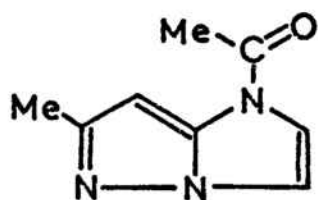


El tautómero predominante en el equilibrio es el XIIa pues se observa un acoplamiento H_1-H_2 en RMN (22). Por otro lado, la estabilidad calculada por el método CNDO/2 es mayor en el tautómero XIIa, a pesar de que la solvatación favorece el otro tautómero, y la comparación de los espectros electrónicos calculados de los tautómeros con el del compuesto, también indican una mejor coincidencia para el tautómero XIIa (23).

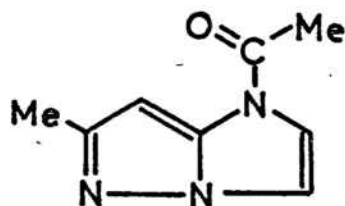
Muy recientemente (24) se han confirmado dichos resultados por comparación de los momentos dipolares calculados con el experimental.

Para Vilarrasa (8) esto es fácilmente explicable teniendo en cuenta la mayor aromaticidad del pirazol frente al imidazol y considera además al sistema como un simple pirazol sustituido.

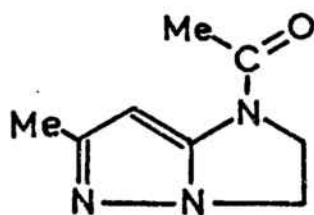
Un estudio por RMN de este sistema (25) indica que la barrera frente a la rotación entre los conformómeros XIXE y XIXZ del derivado N-acetilado (inequívocamente situado sobre el núcleo imadazólico) es intermedia entre las de la amida XX y la azolida XXI. En las azolidas, derivados N-acilados de los azoles, el par de electrones no compartidos del nitrógeno acilado está deslocalizado en el núcleo aromático, con lo que disminuye la barrera frente a la rotación del grupo acilo con respecto a las amidas.



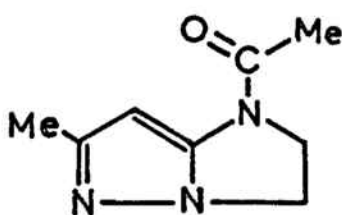
XIXE



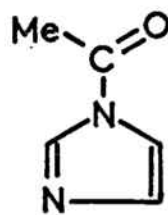
XIXZ



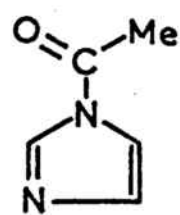
XXE



XXZ



XXI E

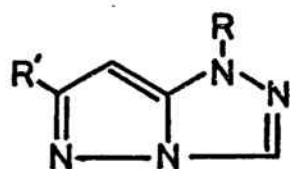


XXI Z

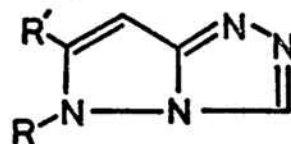
Tal como los autores de este trabajo indican, tanto la posición del equilibrio tautómero como la posición de acetilación y la barrera frente a la rotación del grupo aceto, se explican admitiendo un comportamiento más de aminopirazol que de sistema heteroaromático de 10 electrones π , si bien se da una cierta deslocalización del par de electrones libres del nitrógeno en 1.

A análogas conclusiones se llega en el caso del pirazolo [1,5-a] bencimidazol (25 a 28).

4.- En el pirazolo [3,2-c] -s-triazol XXII, los resultados descritos hasta ahora apuntan en el mismo sentido que para el imidazo [1,2-b] pirazol.



XXIIa



XXIIb

En efecto, la estructura del producto acetilado es la XXIIa ($R=CH_3CO$, $R'=CH_3$) (29). En cuanto a la posición del equilibrio tautómero, Reimlinger (30) ha indicado que el tautómero predominante es el XXIIb ($R=R'=H$) basándose en el acoplamiento observado en RMN entre los protones del núcleo pirazólico. Sin embargo, muy recientemente se ha visto (24), por

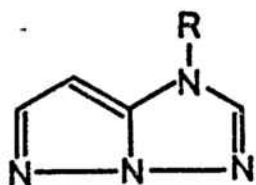
Comparación de los momentos dipolares calculados de ambos tautómeros con el experimental, que predomina netamente el tautómero XXIIa ($R=H$, $R'=CH_3$).

En este último trabajo se señala como conclusión que, de acuerdo con las previsiones teóricas, las estructuras del tipo XIIb y XXIIb con dos átomos de nitrógeno de tipo pirrólico adyacentes están energeticamente desfavorecidas. Ello no resulta en absoluto sorprendente si se tiene en cuenta que la circulación electrónica se hace más difícil en dichas estructuras y que a la misma conclusión se llega en otros casos de monociclos potencialmente heteroaromáticos (6).

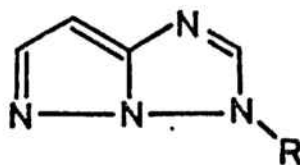
El análisis hasta aquí realizado de los datos contenidos en la bibliografía nos sugiere una serie de comentarios y conclusiones.

Las estructuras examinadas con dos átomos de nitrógeno adyacentes de tipo pirrólico están energeticamente desfavorecidas; no solo por la posición relativa de dichos nitrógenos, sino porque el pirazol es más aromático que el imidazol y el triazol.

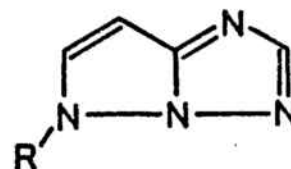
Un buen método de comprobarlo sería estudiar la posición del equilibrio tautómero y del producto de acetilación, ambas bajo control termodinámico, en el pirazolo [2,3-b]-s-triazol XXIII.



XXIIIa



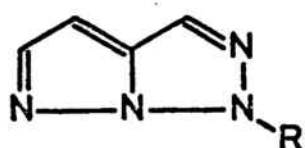
XXIIIb



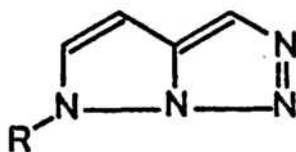
XXIIIc

La estructura XXIIIa ($R=H$ o $R=CH_3CO$) estaría de acuerdo con los dos aspectos de nuestra hipótesis y la XXIIIc en contra de ambos. Si el tautómero predominante o la estructura del producto acetilado fuera XXIIIb ello significaría que tiene incluso mayor importancia la aromaticidad del pirazol que el hecho de que existan dos nitrógenos pirrólicos adyacentes.

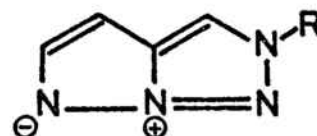
Por eso, mejor sería estudiar el pirazol [1,5-c]-v-triazol XXIV en que debe predominar XXIVa ($R=H$ o $R=CH_3CO$) en contra sólo de XXIVb, pues nos parece muy improbable una estructura con separación de cargas del tipo XXIVc.



XXIVa



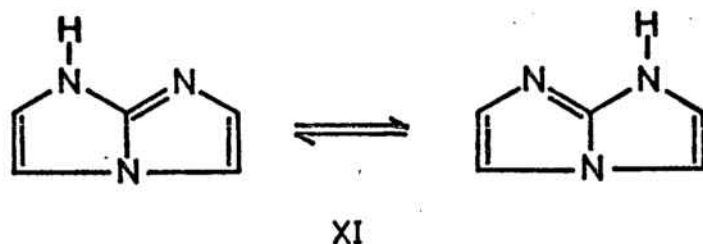
XXIVb



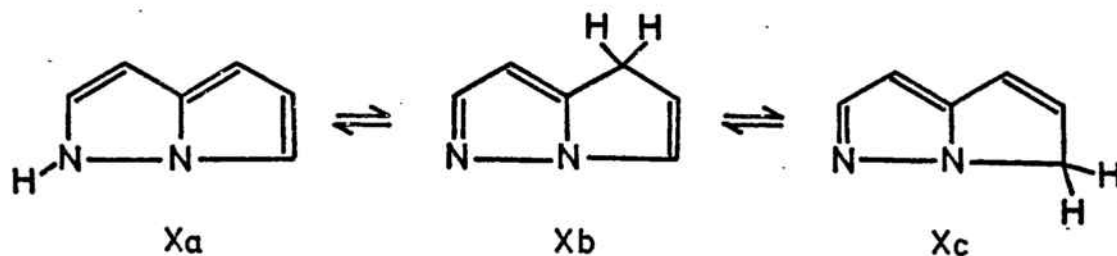
XXIVc

Así pues, en los sistemas bicíclicos N no sustituidos la posición del equilibrio tautómero dependerá de la aromaticidad relativa de los dos azoles constituyentes del sistema. Un caso ideal de "homogeneidad" aromática del compuesto, frente a un determinado tipo de medida, sería por

ejemplo el del imidazo [1,2-a] imidazol XI, en que la posición del equilibrio tautómero solo se vería afectada por los posibles sustituyentes.



Hasta tal punto nos parece cierto que la posición del equilibrio tautómero depende de la aromaticidad de los azoles que constituyen el sistema bicíclico, que no nos extrañaría que, en el caso de ser sintetizado, el pirrolo [1,2-b] -pirazol o 3,3a-diazapentaleno X existiera predominantemente en las formas Xb y/o Xc, simples derivados del pirazol.

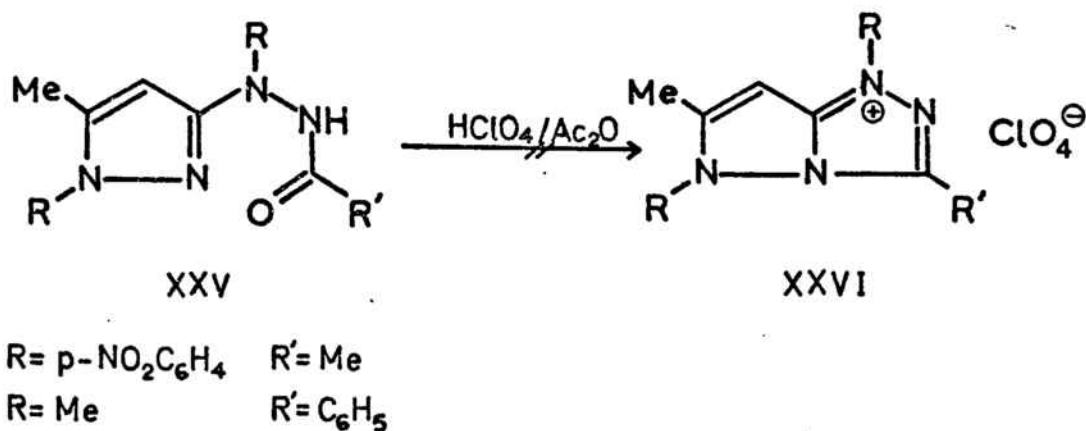


En cuanto a la aromaticidad de los sistemas N-sustituidos (alquilados o acetilados) no parece, como ya hemos visto, que puedan considerarse como totalmente aromáticos de 10 electrones π , sino más bien como derivados del azol más

aromático, con cierta deslocalización electrónica en el que lo es menos.

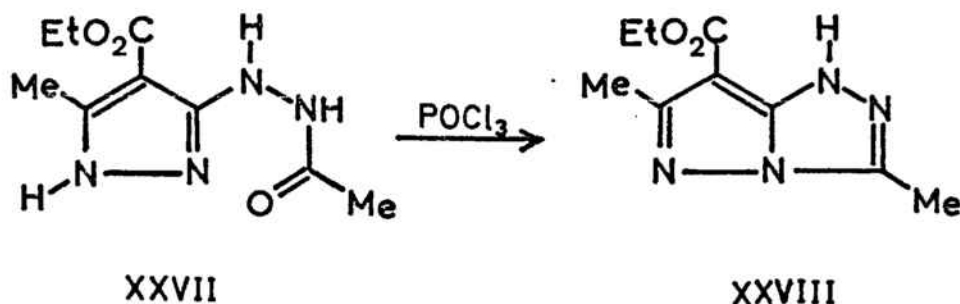
Un aspecto delicado a tener en cuenta es la influencia que puede ejercer en la facilidad de síntesis de estos sistemas de problemática aromaticidad de 10 electrones π , la posibilidad de que la vía trazada pretenda la formación del compuesto bicíclico con destrucción de la aromaticidad conocida de un sistema monocíclico y formando un segundo ciclo de menor aromaticidad.

Así por ejemplo, no se han conseguido obtener las sales cuaternarias del pirazolo [3,2-c]-s-triazol XXVI por ciclación de los N-acilhidracinopirazoles XXV con ácido perclórico en anhídrido acético, recuperándose únicamente los productos de partida (31).

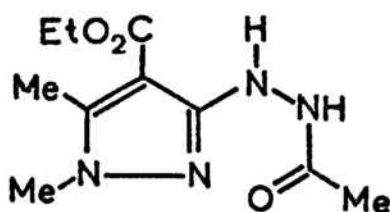


El problema podría residir en que el producto de reacción es una sal de alquil o arilazolidinio definida, en cuya síntesis se destruye la aromaticidad del pirazol, superior a la del triazol que se pretende formar.

En cambio, en un caso muy semejante (2), se ha conseguido obtener el producto ciclado XXVIII con excelentes rendimientos.



Aquí, la posibilidad de tautomería anular permite que se conserve la aromaticidad del pirazol de partida, pues ya hemos visto como en un derivado del mismo sistema el tautómero predominante es el indicado. Una forma evidente de comprobar si lo que decimos es cierto sería intentar llevar a cabo la ciclación con el producto XXIX.



XXIX

Dados los múltiples factores que intervienen en la reactividad química, no pretendemos decir aquí que si una reacción no tiene lugar será necesariamente por el motivo indi-

cado, pero sí que esta cuestión podría ser objeto de estudio y que cabe tenerla en cuenta a la hora de planear la síntesis de nuevos sistemas bicíclicos.

El objeto principal de esta Tesis lo constituye el estudio de los problemas de síntesis de sistemas bicíclicos de los tipos I y II ($X=NR$) a los que son aplicables las consideraciones indicadas sobre la aromaticidad. Tales problemas implican el estudio de la tautomería de aminoazoles, de las posiciones de alquilación de los mismos y de los factores que determinan las reacciones de ciclación.

A continuación comentaremos los principales métodos descritos en la bibliografía con especial referencia a aquellos que nosotros hemos utilizado. La obtención de sistemas bicíclicos en que $X=O,S$ se ha incluido siempre que estos últimos heteroátomos provinieran del núcleo del azol de partida (oxazoles o tiazoles).

METODOS DE SINTESIS A PARTIR DE AMINOAZOLES

1. MÉTODOS DE SÍNTESIS A PARTIR DE AMINOAZOLES

Los métodos se han clasificado según el siguiente criterio:

A. Partiendo de aminoazoles.

- a) Formación de imidazoles .
- b) Formación de s-triazoles y tetrazoles.

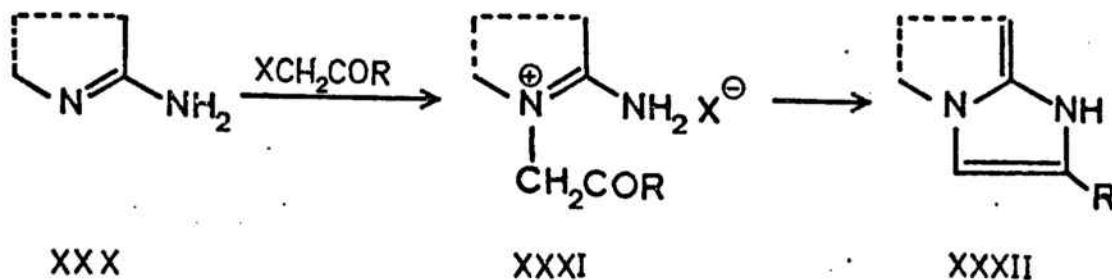
B. Partiendo de orto-diaminoazoles (C-NH₂, N-NH₂).

- a) Formación de pirazoles.
- b) Formación de s-triazoles
- c) Formación de tetrazoles

Aquellos métodos en que se parte de meta-diaminoazoles están incluidos en el apartado A, pues de los dos grupos amino sólo uno interviene directamente en la síntesis del sistema bicíclico.

Aa.- Formación de imidazoles a partir de aminoazoles

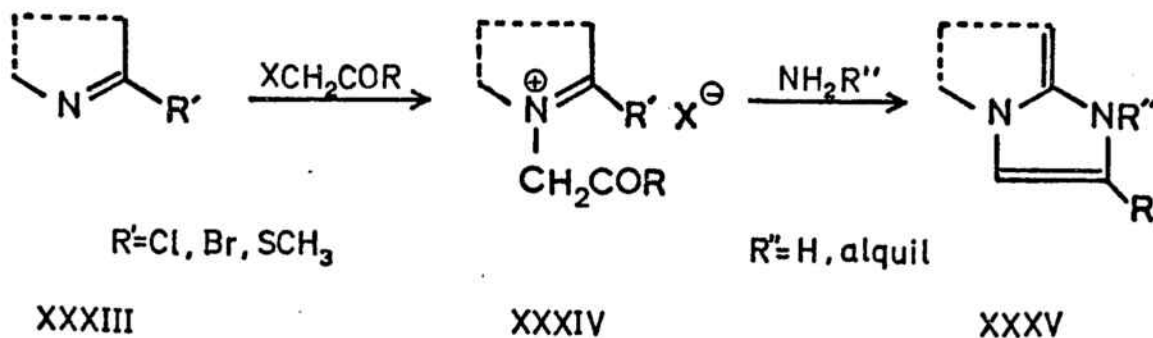
Aa₁). El método más utilizado es el que hace reaccionar los aminoazoles con compuestos α-halogenocarbonílicos según la reacción de Tschitschibabin (32).



Solo en algunos casos se ha aislado el compuesto intermedio XXXI o su base libre, que puede ciclarse en condiciones que van desde el calentamiento en agua, en alcohol, en ácidos orgánicos o minerales, con acetato sódico, con NaOH/MeOH, hasta las más enérgicas del ácido polifosfórico.

De esta forma se ha descrito la formación de un anillo imidazólico a partir de 3-aminopirazol (22), 2-aminoimidazoles (33 a 35), 2-aminobencimidazoles (36 a 38), 3-amino-s-triazoles (1, 39 a 41), 5-aminotetrazol (40), 2-aminotiazoles (36, 42 a 48), 2-aminobenzotiazoles (36, 45, 49 a 52), 2-aminobenzoxazol (53), 2-amino-1,3,4-tiadiazoles (54 a 56), 2-amino-1,3,4-selenadiazoles (55) y 2-aminoindolinas (57).

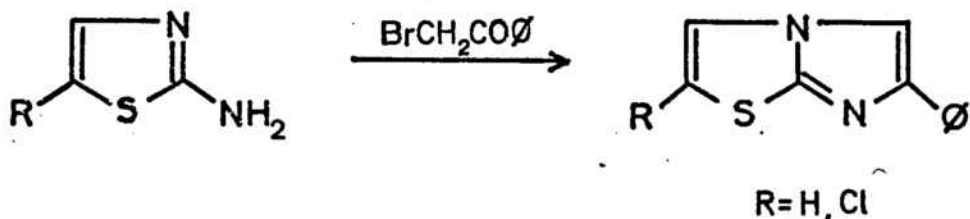
Una variante de este método sintético desarrollada por un grupo ruso y aplicada sobre todo a imidazoles y a benzo o naftoanálogos, consiste en la acción de los compuestos α -halogenocarbonílicos sobre azoles sustituidos XXXIII con halógeno (58) o metiltio (59) y haciendo reaccionar el compuesto obtenido XXXIV con amoníaco o alquilaminas.



El intermedio del segundo paso XXXIV→XXXV de esta síntesis es el mismo, XXXI, que en el primer método descrito.

En algunos casos los compuestos α -halogenocarbonílicos se han sustituido con éxito por aciloinas (41) o α -halogenoalquinos (51).

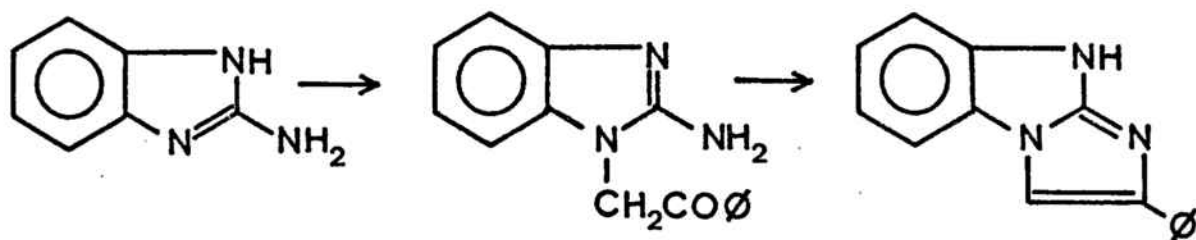
La amplia utilización de este método sintético no debe hacer pensar que es de aplicación universal. Más bien parece que todavía no se ha estudiado con detalle los límites de su aplicabilidad. Señalaremos un par de resultados que pueden parecer sorprendentes. Mientras que la reacción del 2-aminotiazol con bromuro de fenacilo tiene lugar sin dificultad cuando el sustituyente en posición 5 del tiazol es H (43 a 45, 48) o Cl (36), no sucede así cuando se trata de un grupo NO_2 (36, 45a).



Para Buu-Hoï (45a) esto es debido a la débil basicidad del nitrógeno tiazólico que le impide reaccionar con el bromuro de fenacilo. Pensamos nosotros, que no solo es este el efecto del grupo nitro sino también, y tal vez más

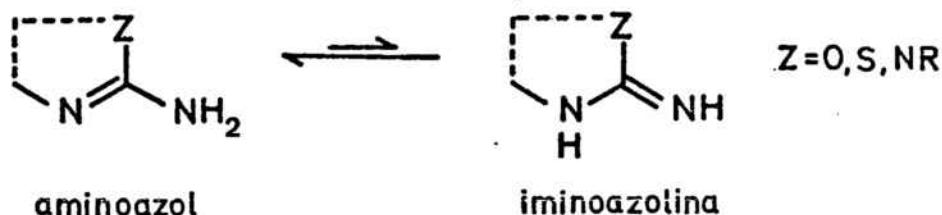
importante, el de disminuir la basicidad del grupo amino exo cíclico impidiendo la ciclación.

Por otro lado, en la gran mayoría de las referencias consultadas la obtención del compuesto bicíclico tiene lugar, al menos con mayor facilidad, cuando no hay hidrógenos ácidos sobre el azol de partida, lo cual implica que se trate de un derivado oxigenado, sulfurado o N-sustituido. Así por ejemplo, mientras que en varios casos se han obtenido com puestos ciclados a partir de 1-alkil-2-aminobencimidazoles (36, 37b, 38), algunos autores (36, 45a) dicen no haber obtenido ningún compuesto identificable de la reacción de bromu ro de fenacilo con el 2-aminobencimidazol y solo una patente alemana (37a) describe la obtención de un imidazo [1,2-a] ben cimidazol por este procedimiento, ciclando el producto alqui lado intermedio con NaOH/MeOH.

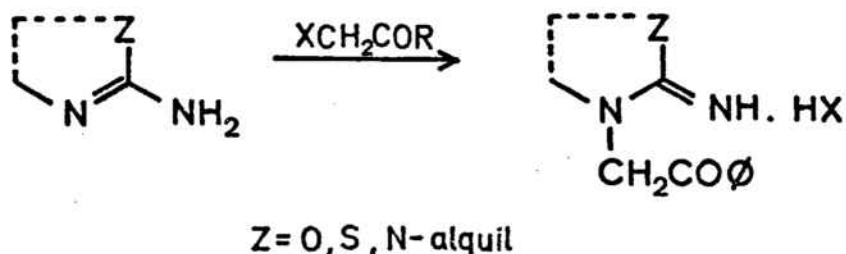


Esta última constatación estadística está relaciona da con la sugerencia de Buu-Hoi (45a) de que para que la reac ción de Tschitschibabin tenga lugar, es necesario que el ami-

noazol pueda existir en la forma tautómera de imino-azolina.

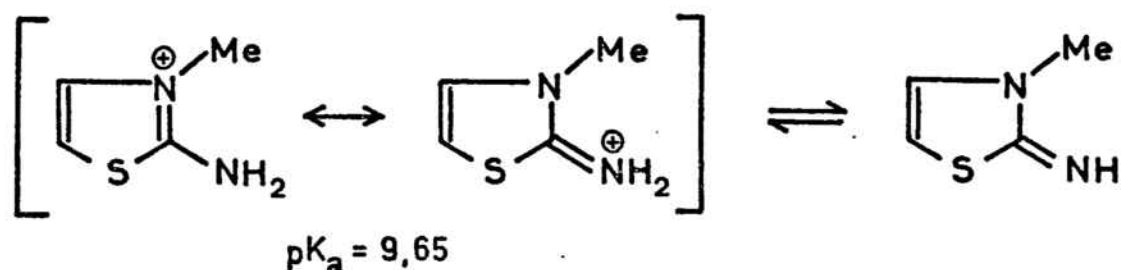
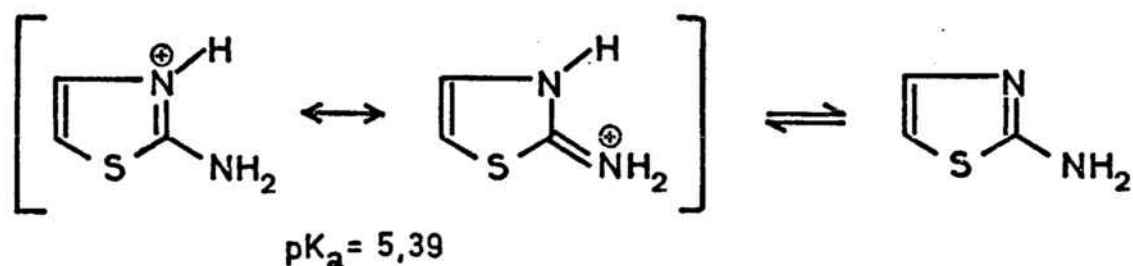


Aunque se sabe que los aminoazoles existen como tal y no en forma imino (60,61), los derivados alquilados resultantes de su reacción con compuestos α -halogenocarbonílicos tienen, en cambio, una estructura imino fija cuando en el azol de partida Z=O,S,N-alkil mientras que si Z=NH seguirán teniendo estructura de aminoazol.

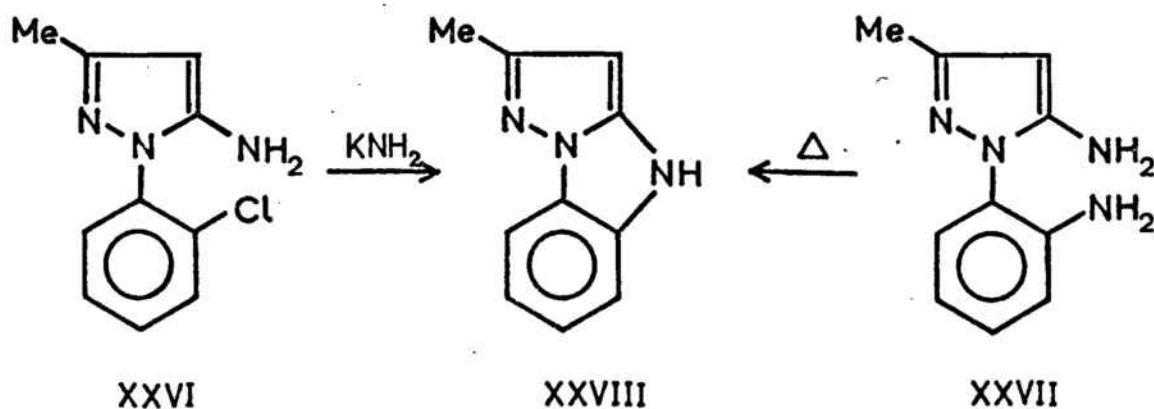


Estos derivados de estructura imino fija se ciclarán con mayor facilidad, pues son no aromáticos y por tanto más básicos que sus precursores aminados, que sí son aromáticos y en los que el par de electrones no compartidos del grupo amino está en resonancia con el núcleo del azol.

Sirvan como ejemplo los valores de pK_a de los ácidos conjugados del 2-aminotiazol (62) y de la 3-metil-2-iminotiazolina (63).*



Aa₂). Un método de obtener benzoanálogos consiste en la ciclación intramolecular de derivados bencénicos sustituidos sobre un átomo de nitrógeno de los azoles. Así, se ha descrito la síntesis (26) por dos caminos diferentes del 2-metilpirazolo [1,5-a] bencimidazol.



* Los dos pK_a son comparables puesto que la sustitución por un metilo no es capaz por sí sola de aumentar en general más de 0,2 unidades el valor del pK_a .

La reacción que parte del producto XXVI es muy probablemente una síntesis arínica que transcurre a través de un intermedio bencino, pero para demostrarlo habría que utilizar el m-cloro derivado. Este método sintético no ha sido posible ampliarlo (1) al caso de derivados bencénicos sustituidos sobre el grupo amino exocíclico, como por ejemplo:

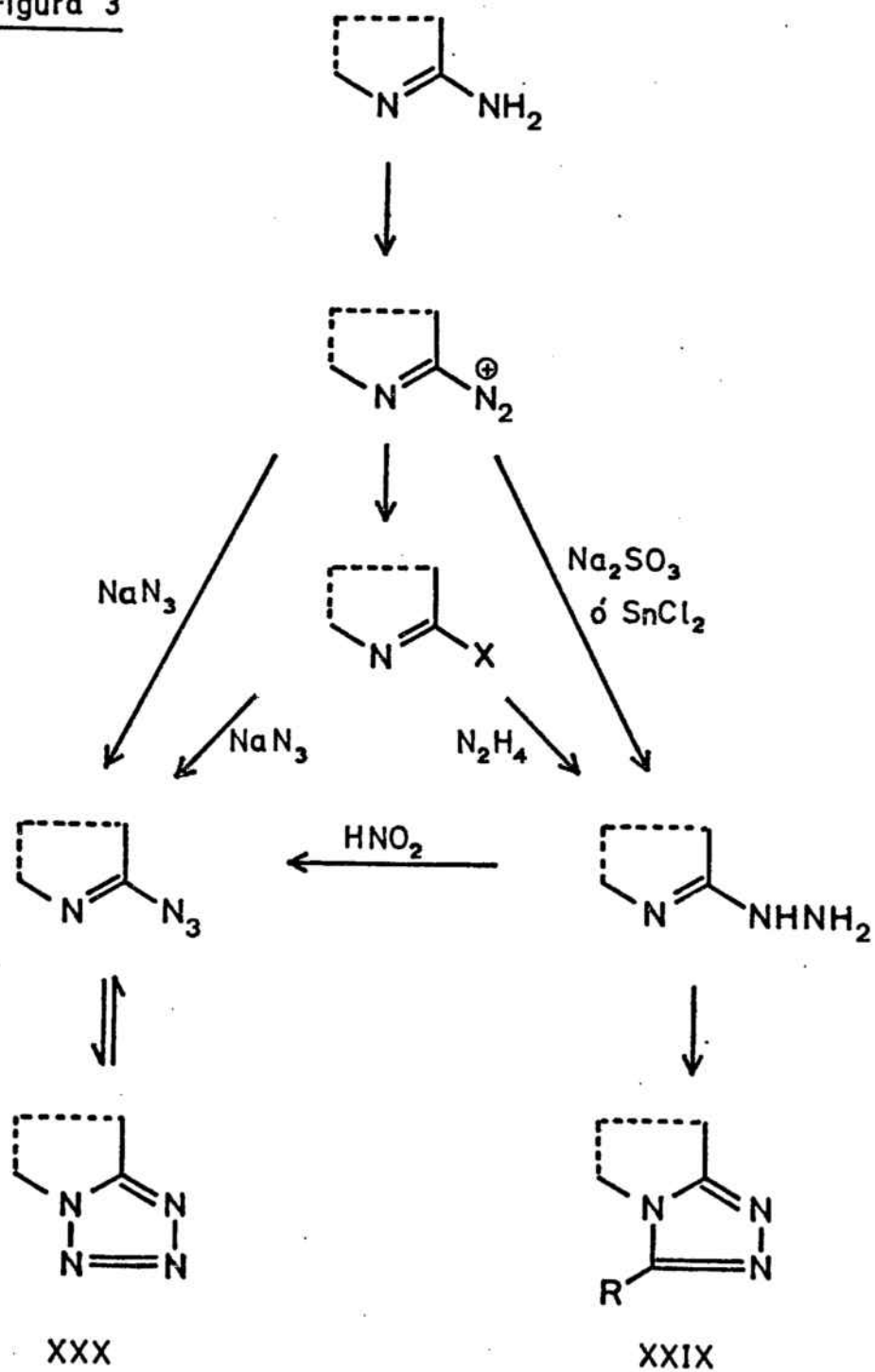


La segunda de las reacciones, XXVII \rightarrow XXVIII, por la que se han preparado diversos derivados del pirazolo [1,5-a]bencimidazol (ver entre otros 64) no ha tenido en cambio éxito cuando el azol era el s-triazol en vez del pirazol (65).

Ab.- Formación de s-triazoles y tetrazoles a partir de aminoazoles.

En la figura 3 se indican los diversos caminos que conducen a la obtención de sistemas bicíclicos por formación de anillos de s-triazol XXIX y tetrazol XXX fusionados.

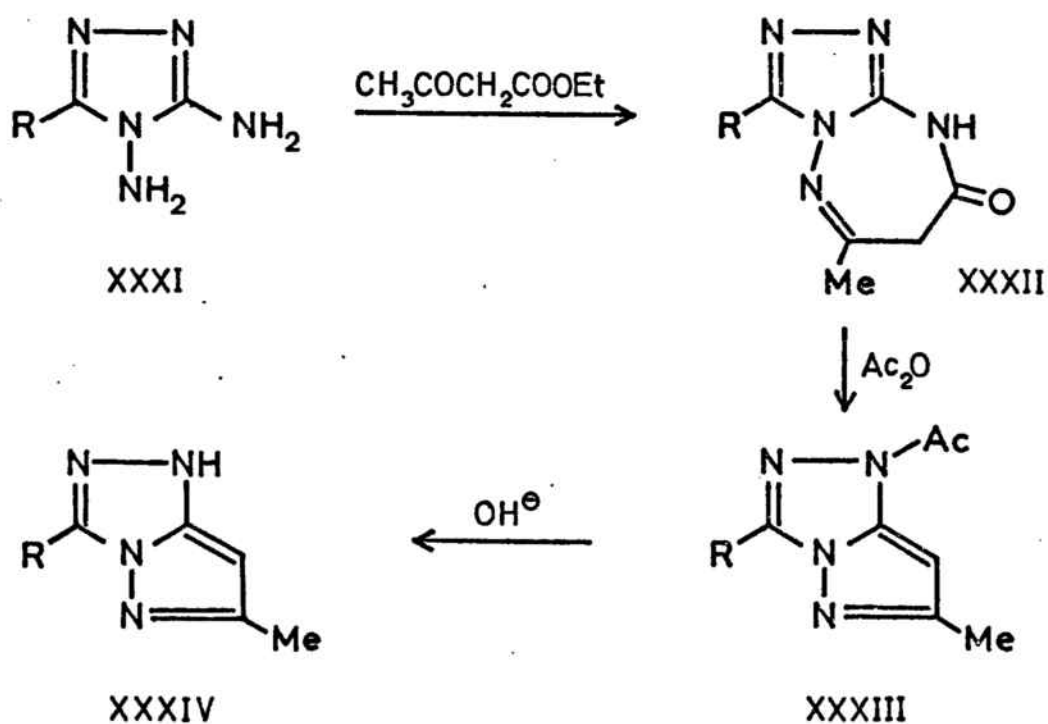
Figura 3



No entramos en el detalle de estos métodos sintéticos por cuanto ya se ha ocupado de ellos la Tesis Doctoral de M.E. Alcalde (2) donde se encontrarán las correspondientes referencias bibliográficas a las que únicamente añadimos algunas complementarias (1, 66). Para la discusión del equilibrio azida-tetrazol ver también la Tesis de J. Vilarrasa (8).

Ba.- Formación de pirazoles a partir de o-diaminoazoles.

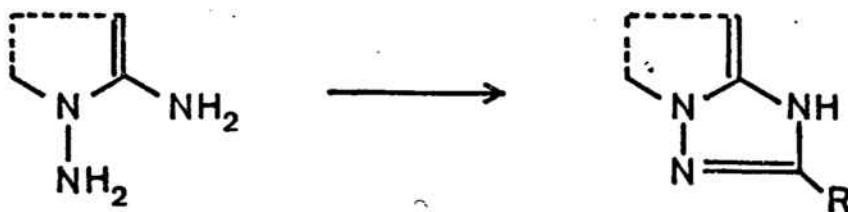
Recientemente se ha descrito un camino poco convencional que conduce a la obtención del sistema pirazolo [3,2-c] -s-triazol (29).



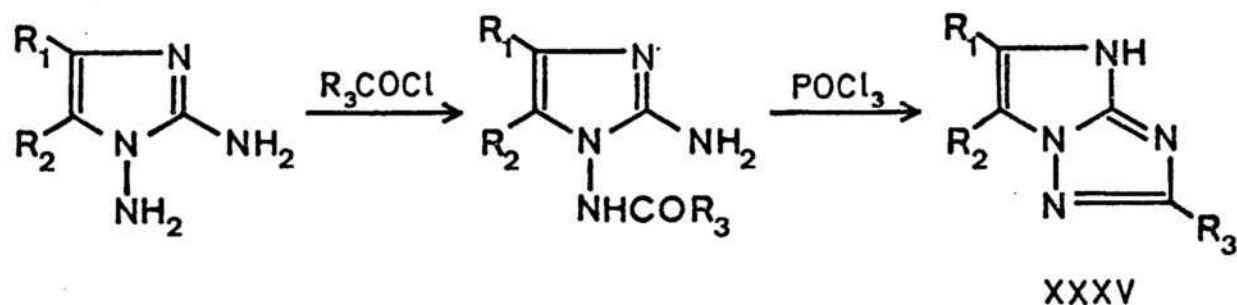
Haciendo reaccionar el 1,2-diamino-1,3,4-triazol XXXI con acetilacetato de etilo, se obtiene una triacepino-na XXXII, que por tratamiento con anhídrido acético experimenta una regresión de ciclo para dar lugar a un derivado acetilado del compuesto bicíclico XXXIII del que por hidrólisis alcalina se obtiene el pirazolo [3,2-c]-s-triazol XXXIV.

Bb.- Formación de s-triazoles a partir de o-diaminoazoles.

Por ciclación de o-diaminas se han obtenido s-triazoles fusionados a anillos de s-triazol (67 a 70), de imidazol (71) y de tiazol o benzotiazol (72, 73).



Los agentes de ciclación son por lo general anhídridos o cloruros de ácido (67, 68, 69a, 70, 72, 73), si bien en el caso de los derivados del imidazol se obtienen 1-acilamino-2-aminoimidazoles que se ciclan mediante oxiclorigenato de fósforo. También se ha utilizado el ácido polifosfórico con los derivados del tiazol y benzotiazol (73).

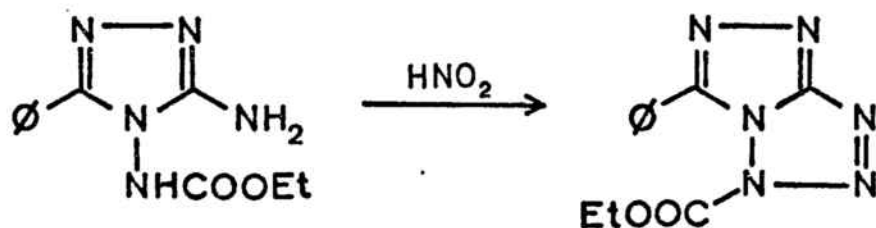


En un caso (71b) se describe la obtención del imidazo [1,2-b] -s-triazol por ciclación con sulfuro de carbono que da lugar a un producto XXXV con $R_3 = \text{SH}$.

No se ha descrito el empleo como agentes de ciclación de ortoesteres o bromuro de cianógeno que tan buenos resultados dan en la ciclación de hidracinoazoles o en serie bicíclica 6-5.

Bc.- Formación de tetrazoles a partir de o-diaminoazoles.

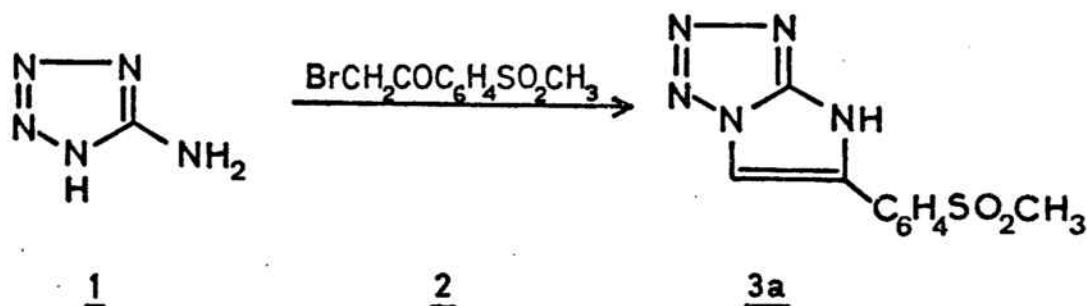
La formación de un anillo de tetrazol fusionado se ha descrito en un caso (74) por acción del ácido nitroso sobre el 3-fenil-4,5-diamino-s-triazol, previa protección del grupo N-NH_2 .



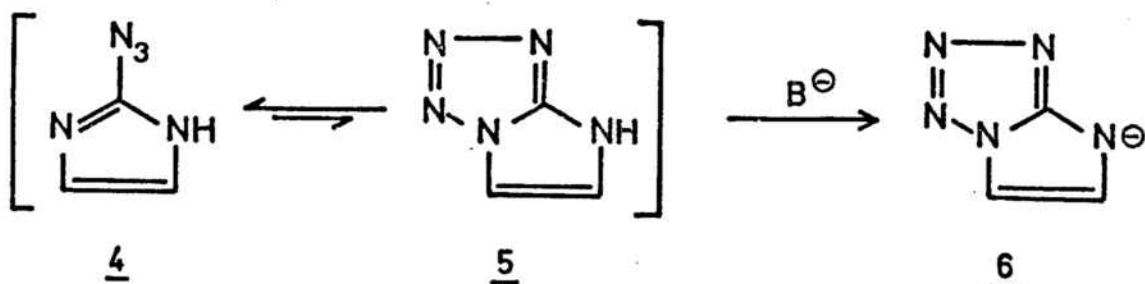
IMIDAZO [1, 2-d] TETRAZOL

2. IMIDAZO [1,2-d] TETRAZOL.

En el momento de iniciar este trabajo, la única referencia encontrada en la literatura sobre la preparación de este sistema bicíclico era la de Almirante y cols. (40) que describen su obtención por reacción del 5-aminotetrazol 1 con la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona 2 a reflujo en etanol.

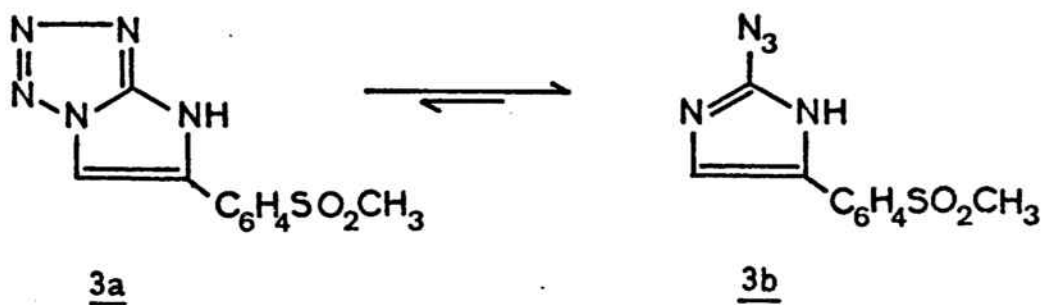


Recientemente, se ha comprobado (66b) que el 2-azidoimidazol 4 existe como tal y no en la forma tautómera de imidazo [1,2-d] tetrazol 5 y que solo en el correspondiente anión 6 el equilibrio azida-tetrazol está totalmente desplazado hacia la forma bicíclica.



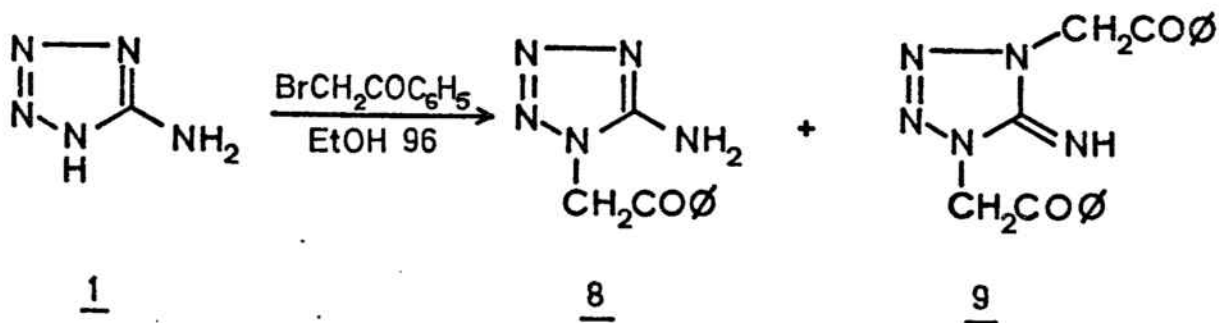
A las mismas conclusiones se ha llegado en el caso del análogo tetrazolo [1,5-a] bencimidazol (66b, 75).

De estos resultados y de otros descritos en la bibliografía para casos análogos (2), cabría esperar que el sistema bicíclico 3 descrito por Almirante existiese en medio neutro en forma de derivado del 2-azidoimidazol 3b.

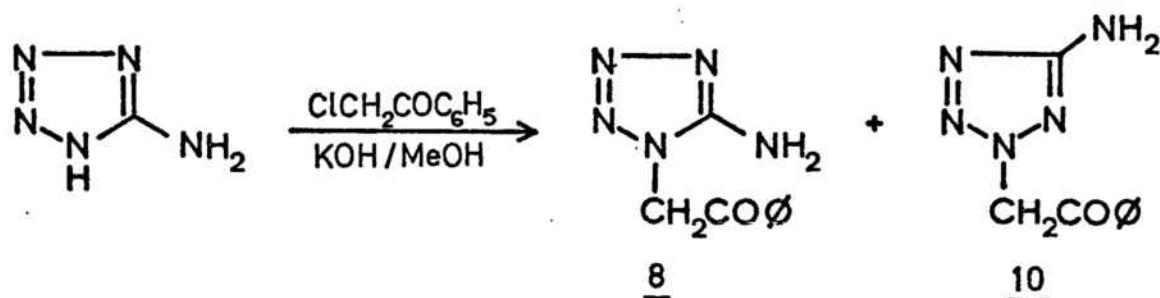


2.1. Reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio neutro y básico.

A la vista del resultado descrito por Almirante (40) abordamos la reacción del 5-aminotetrazol 1 con bromuro de fenacilo 7 en las sencillas condiciones en que se obtiene el producto 3, es decir, por calentamiento en etanol 96 a 60°C durante tres horas. Sin embargo, ni tan siquiera hemos detectado en el espectro de RMN de la mezcla bruta de reacción la presencia de un compuesto bicíclico y sí en cambio hemos aislado y caracterizado el 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 en proporción aproximada de 95:5.



El producto 8 ha sido descrito por Einberg (76) que lo obtiene, junto al 2-fenacil-5-aminotetrazol 10, de la reacción del 5-amino-tetrazol con cloruro de fenacilo en hidróxido potásico-metanol.



Esta reacción en medio básico tiene lugar sobre el anión tetrazoluro en que la carga negativa está deslocalizada sobre ~~en~~ anillo, sin que en su resonancia intervenga el grupo amino exocíclico.



Hemos reproducido el trabajo de Einberg (76) con resultados comparables, empleando el bromuro de fenacilo, y obteniendo los dos productos descritos 8 y 10 en proporción de 70:30.

El compuesto mayoritario 8 es el mismo independientemente del medio de reacción, mientras que el minoritario 2-fenacil-5-aminotetrazol 10 de la reacción en medio básico

es diferente del subproducto 9 de la reacción en medio neutro.

El disponer del compuesto 10 nos ha permitido detectar, por cromatografía en capa fina, la presencia de una cantidad muy pequeña de 2-fenacil-5-aminotetrazol 10 junto a los productos 8 y 9 en la mezcla de la reacción realizada en medio neutro.

La estructura de los monofenacil-derivados 8 y 10 se ha determinado por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (véase secc. 2.3.2), pero también gracias a una serie de propiedades que diferencian a los tetrazoles 1- y 2-sustituidos. Por lo general, los 5-aminotetrazoles sustituidos en posición 1 tienen un punto de fusión más elevado y son más solubles en disolventes polares que sus isómeros en posición 2 cuya solubilidad es mayor en disolventes no polares (76 a 78).

La diferencia de solubilidad entre ambos isómeros encuentra su lógica explicación en su distinta polaridad, reflejada de forma notable en los momentos dipolares de los correspondientes derivados metilados del 5-aminotetrazol: 7D para el 1-metil-5-aminotetrazol y 2,6D para el 2-metil-5-aminotetrazol (80).

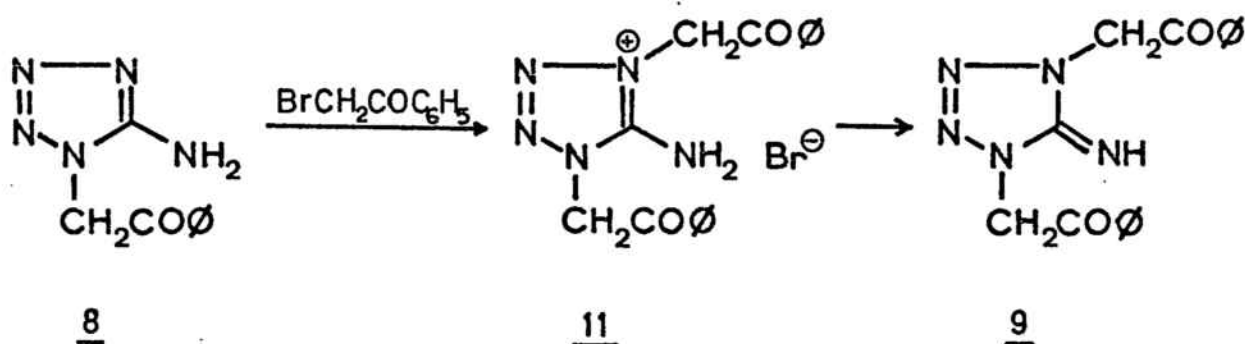
Por otro lado, se sabe que, principalmente en las reacciones en medio básico, la orientación en la alquilación depende del carácter del sustituyente que se encuentre

en posición 5 del anillo tetrazólico, y que si éste es dador de electrones, como es nuestro caso con un grupo amino, está favorecida la formación del derivado 1-sustituido, mientras que si es atrayente de electrones se forma principalmente el producto sustituido en posición 2 (76 a 79).

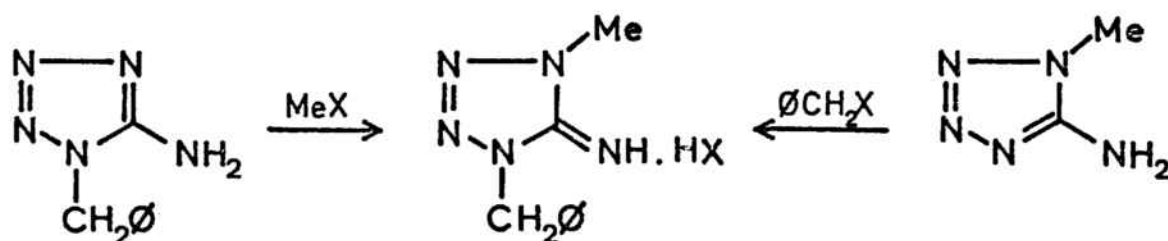
La posibilidad de que alguno de los monofenacil-derivados obtenidos sea el 5-fenacilaminotetrazol está totalmente excluida, no solo por los datos espectrales de IR y RMN sino también porque en todas las demás reacciones descritas de alquilación del 5-aminotetrazol no se forman los 5-alquilaminotetrazales correspondientes, como consecuencia del débil carácter nucleófilo del grupo amino exocíclico tanto en la base libre como en su anión tetrazoluro. Así, por ejemplo, de la alquilación del 5-aminotetrazol con sulfato de metilo en medio básico (77a) se obtienen principalmente los 1-metil y 2-metil derivados, y como productos de metilación en 5, unicamente los 1,5- y 2,5-dimetil derivados y aún así con un rendimiento inferior al 1%. El hecho de que en la bencilación del 5-aminotetrazol se obtenga un 10% de 5-bencilaminotetrazol (81) se ha demostrado que es debido a una transposición térmica del 1-bencil derivado (82).

La 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 se ha caracterizado también por sus propiedades espectroscópicas, pero además, por síntesis unívoca que consiste en hacer reaccionar

el 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 con bromuro de fenacilo 7, seguido de liberación de la base 9 del hidrobromuro formado 11.

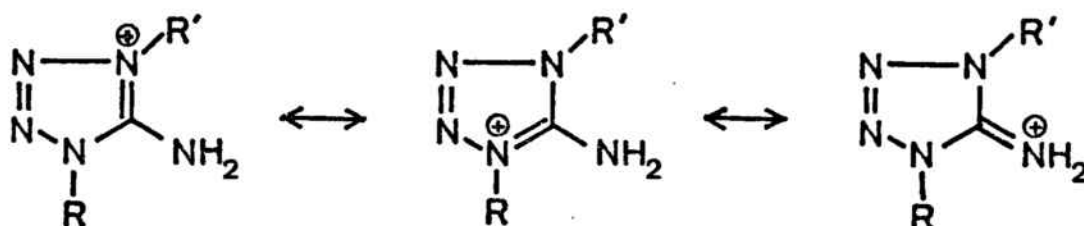


En efecto, es bien conocido que la alquilación de los 5-aminotetrazoles 1-sustituídos tiene lugar en posición 4, tal como han demostrado Herbst y Percival (83) por el sencillo método siguiente:



Nosotros mismos hemos podido comprobarlo de forma inambigua en un caso semejante que describimos en la sección 2.5

La obtención de un producto 1,4-disustituido como el compuesto 11 encuentra su justificación en la estabilidad de la sal de 5-iminotetrazolina formada, en que el catión es de tipo guanidinio con las consabidas formas resonantes.



2.2. Reacciones del 5-aminotetrazol con p-bromo- y p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona.

Dada la diferencia de nuestros resultados con los descritos por Almirante (40), que como hemos dicho emplea la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona, nos pareció de interés llevar a cabo la reacción con esta y otras ω -bromoacetofenonas sustituidas en para, por los siguientes motivos:

-El sustituyente en para del anillo bencénico podría ejercer alguna influencia en lo que respecta a la facilidad de ciclación de los 1-fenacil derivados.

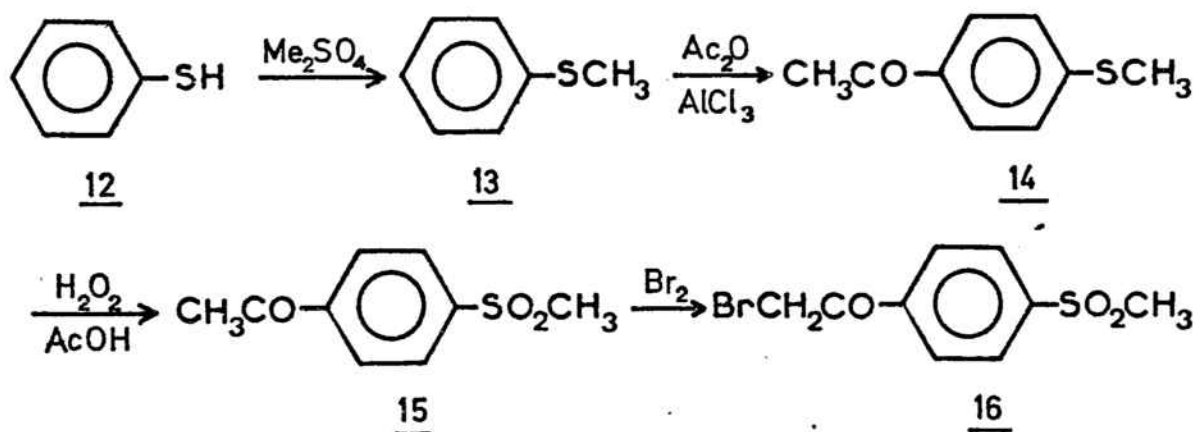
-Comparar el punto de fusión del producto descrito por Almirante (único dato citado además del análisis de combustión) con el del producto que obtuvieramos nosotros de la reacción empleando la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona.

-Aún tratándose de un objetivo marginal, obtener productos de posible actividad farmacológica, pues se ha demostrado que la poseen algunos compuestos, obtenidos de reacciones análogas, que contienen el sustituyente p-metilsulfonilo (40,84).

Hemos empleado la p-bromo- ω -bromoacetofenona y p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona. El primero de dichos productos es comercial, y la obtención del segundo está descrita por el propio Almirante y cols. (84) y por Gregory

(85). En líneas generales hemos seguido al primero de dichos autores, aunque ambos utilizan la misma vía sintética y las pequeñas diferencias existentes entre una y otra referencia afectan únicamente al disolvente y a las condiciones térmicas en que se llevan a cabo las reacciones.

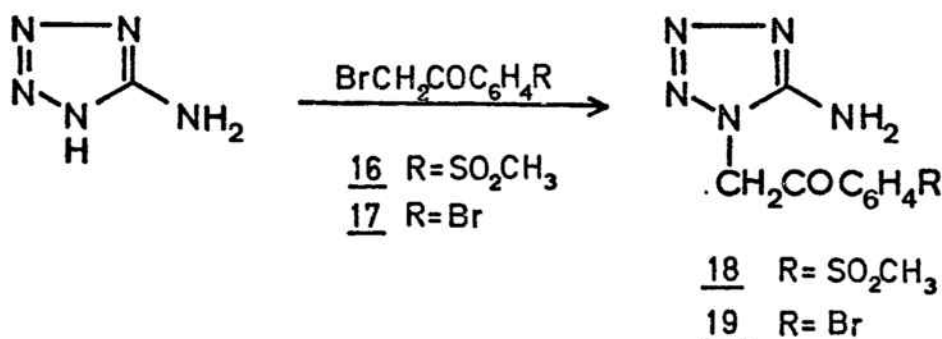
El esquema de síntesis que parte del tiofenol 12 es el siguiente:



El primero de los pasos, descrito por Vogel (86), supone la metilación en medio básico del tiofenol 12 empleando como agente alquilante el sulfato de metilo. El metiltiofenol 13 obtenido, se somete a una típica acetilación de Friedel-Crafts con anhídrido acético en presencia de cantidades equimoleculares de cloruro de aluminio, con lo que se forma la p-metilmercaptoacetofenona 14. Este último producto se oxida con peróxido de hidrógeno en ácido acético (cabe suponer que el verdadero agente oxidante sea el ácido peracético) a la correspondiente p-metilsulfona 15. El último

paso de la síntesis consiste en la reacción de p-metilsulfonilacetofenona 15 con cantidades equivalentes de bromo y bicarbonato sódico en cloroformo de la que se obtiene la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona 16.

Hemos llevado a cabo la reacción del 5-aminotetrazol con la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona 16 y la p-bromo- ω -bromoacetofenona 17 en las condiciones descritas por Almirante (40) y solo hemos aislado los correspondientes productos 18 y 19 de sustitución en posición 1 del anillo tetrazólico.



Es muy probable que en estas reacciones se formen también pequeñas cantidades de derivados 1,4-disustituidos del tipo del producto 9, difíciles de separar.

El compuesto bicíclico 3a está descrito por Almirante (40) en forma de hidrocloreuro con un punto de fusión de 235-238°C (desc.). El hidrocloreuro del producto 18 funde a 208°C (desc.) por lo que no es posible concluir que este último es en realidad el producto obtenido por Almirante.

Finalmente, no se ha observado ningún efecto importante debido al sustituyente en para del anillo bencénico de las ω -bromoacetofenonas sobre la facilidad de ciclación de los 1-fenacil-5-aminotetrazoles.

2.3. Propiedades espectroscópicas de los fenacil-amino-tetrazoles.

2.3.1. Espectros infrarojo. Tautomería.

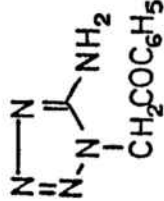
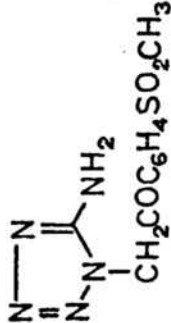
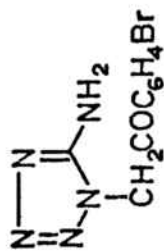
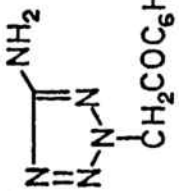
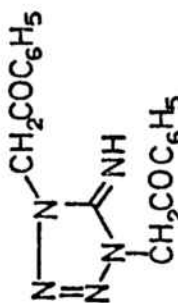
En la Tabla I se indican en cm^{-1} las vibraciones más características en estado sólido (KBr) de los fenacil-amino tetrazoles obtenidos, así como las de estos mismos compuestos sometidos a deuteración.

La deuteración total o parcial es un método ampliamente utilizado (1,87) para identificar los aminoazoles susceptibles de existir en forma imino.

La deuteración parcial de la amina producirá en su espectro infrarojo la aparición de una banda situada entre $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$, debida a la vibración $\nu(\text{NH})$ del grupo NHD, y de otra $\nu(\text{ND})$ en la zona de 2200-2600 cm^{-1} atribuíble al mismo grupo. A medida que la amina se vaya deuterando disminuirá la intensidad de las bandas $\nu(\text{NH}_2)$ e irán apareciendo e intensificándose las vibraciones debidas al grupo ND_2 , ν_{as} y ν_{s} . Por el contrario, tales bandas no aparecen si el compuesto está en forma imino.

En la región de 1600-1660 cm^{-1} pueden aparecer las vibraciones del grupo C=N exocíclico o las de deformación del grupo amino (normalmente a frecuencias más altas). Si el compuesto está en forma amino, al deuterarlo desaparecerá la banda correspondiente a $\delta(\text{NH}_2)$ y aparecerá alrededor

TABLA I

	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	$\nu_s(\text{NH}_2)$	$\nu_{as}(\text{ND}_2)$	$\nu_s(\text{ND}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{ND}_2)$	$\nu(\text{C=O})$	Otras bandas
	3310	3140	2360	2200	1660	1275	1700	1590, 1450 1350, 1222
	3330	3140	2490	2325	1655	1260	1700*	1590, 1330, 1225 $\nu_{as}(\text{SO}_2)$: 1300 $\nu_s(\text{SO}_2)$: 1153
	3300	3125	2470	2300	1655	1260	1690	1585 1338, 1220
	3460	3350	2595	2460	1620	1268	1700	1595, 1450 1342, 1225
	3340 3250	—	—	—	—	—	1700**	1670, 1655 1595, 1450 1355, 1225

* En el hidrocloreto aparece a 1715 cm^{-1}

** En el hidrobromuro aparece a 1713 cm^{-1}

de 1200 cm^{-1} la banda debida a δ (ND_2), mientras que si está en forma imino no deben observarse cambios esenciales en la zona indicada y solo como máximo un desplazamiento a frecuencias más bajas de la banda debida al grupo imino.

En todos los espectros de los 1-fenacil-5-aminotetrazoles 8, 18, y 19 aparecen dos bandas con el clásico aspecto de un grupo amino primario en la zona de vibraciones de tensión ν (NH_2).

Los cambios experimentados tanto en esta zona del espectro como en la de deformación del grupo amino al deuteroar estos compuestos, nos llevan a concluir que se encuentran en forma amino y no imino.

El 2-fenacil-5-aminotetrazol 10 presenta tres bandas a 3460 , 3350 y 3140 cm^{-1} de las cuales las dos primeras parecen por su aspecto las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo amino. La banda a 3140 cm^{-1} que también desaparece al deuteroar el compuesto cabe atribuirle a asociación intermolecular. En cuanto a su estructura amino o imino la conclusión es la misma que en el caso de los 1-fenacil derivados.

La 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 presenta dos bandas débiles, una fina a 3340 cm^{-1} y otra algo más ancha a 3250 cm^{-1} , siendo de destacar que su aspecto es totalmente diferente a las de los demás compuestos. La banda a 3250 cm^{-1} cabe asignarla a la vibración de tensión NH del grupo

imino puesto que también aparece en el espectro de la 1-ben-
cil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20 (ver secc. 2.5).

Los valores indicados en la Tabla I están de acuer-
do con los publicados por otros autores (88 a 90), pero no su-
cede lo mismo con su interpretación de la que en algún caso
discrepamos.

Murphy y Picard (88) como consecuencia de un estu-
dio de los espectros infrarojo de varios alquil o aril-5-
-aminotetrazales llegan a la conclusión, un tanto incompren-
sible, de que en dichos compuestos no se da el equilibrio
tautómero amino-imino y que existen en forma amino aunque
presenten bandas en el infrarrojo (estado sólido) correspon-
dientes a ambos tautómeros.

El error de estos autores es de partida en la asig-
nación de las bandas que aparecen entre 1600 y 1700 cm^{-1} .

Por otro lado, Shchipanov y cols. (89) analizan
los espectros infrarrojo del 5-aminotetrazol y sus 1-metil y
2-metil derivados antes y después de sometidos a deuteración,
indicando que en estado cristalino dichos compuestos existen
en forma amino.

Posteriormente Jonassen y cols. (90), ignorando al
parecer el artículo de Shchipanov, llevan a cabo el mismo ti-
po de estudio y con los mismos compuestos, pero su conclusión
es que aunque predomina el tautómero amino, existe un cierto
porcentaje de forma imino. Estos autores fundamentan su afir-

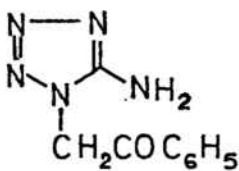
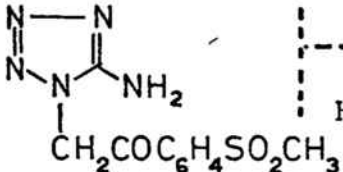
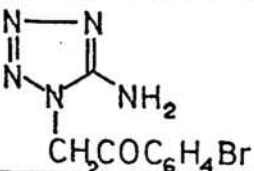
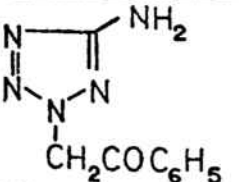
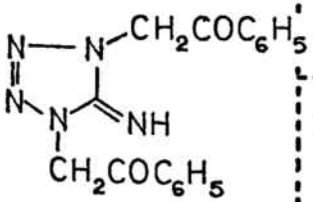
mación en la banda que aparece a $3100-3200\text{ cm}^{-1}$ que asignan a vibración de tensión NH del anillo de la forma imino puesto que desaparece al deuterar el compuesto y también se presenta en el tetrazol, 5-feniltetrazol y 1-fenil-5-tetrazolona todos ellos con un hidrógeno ácido inequívocamente situado sobre el anillo tetrazólico. Sin embargo, solo asignan una banda, excepto para el 5-aminotetrazol, a la vibración de tensión del grupo amino, y no llegan a asignar ninguna a la vibración de tensión del grupo C=N exocíclico del tautómero imino.

2.3.2. Espectros RMN. Posición de alquilación.

En la tabla II se agrupan los valores de los desplazamientos químicos, en ppm referidos al TMS, de los fenacilaminotetrazales (disolvente DMSO-d_6).

Como varios autores han señalado (76, 78, 79, 91 a 93) la espectroscopía de resonancia magnética nuclear es un excelente método para distinguir tetrazales sustituidos en posición 1 ó 2. En lo que se refiere a 5-aminotetrazales el método es válido para diferenciar derivados metilados (91), acetontetrazales (76) y carboximetil ácidos y esteres (76, 78), y unicamente no ha resultado aplicable a las 1- y 2-metil-5-tetrazolilhidrazonas (91). En todas las referencias indicadas se observa la norma general siguiente: el desplazamiento químico del grupo metilo o metileno unido al anillo

Tabla II

		CH ₂	NH ₂	C ₆ H ₄ R	CH ₃
	Base <u>8</u>	5,93	6,73	7,5-7,8 (m) (3H) 8,0-8,2 (m) (2H)	-
	Base <u>18</u>	6,00	6,76	8,26 (c) (AA'BB')	3,35
	HCl	6,01	6,38(3H)	8,20 (c) (AA'BB')	3,31
	Base <u>19</u>	5,96	6,76	7,95 (c) (AA'BB')	-
	Base <u>10</u>	6,36	6,16	7,5-7,8 (m) (3H) 8,0-8,2 (m) (2H)	-
	Base <u>9</u>	5,66	-	7,5-7,8 (m) (6H) 7,9-8,2 (m) (4H)	-
	HBr <u>11</u>	6,35	-	7,6-7,9 (m) (6H) 8,0-8,3 (m) (4H)	-

del tetrazol aparece a campos más bajos en el derivado 2-sustituido que en el 1-sustituido, mientras que con el desplazamiento químico del grupo amino sucede a la inversa.

Como Einberg (76) indica, los pares de isómeros derivados del 5-aminotetrazol se distinguen por las diferencias en los desplazamientos químicos del grupo metileno, pero sobre todo por los del grupo amino y así, para los productos descritos por Einberg (76) y Raap y Howard (78) se dan los siguientes valores:

$$\Delta\delta (\text{CH}_2) = \delta_2 - \delta_1 = 0,24 \text{ a } 0,33 \text{ ppm}$$

$$\Delta\delta (\text{NH}_2) = \delta_2 - \delta_1 = -0,7 \text{ a } -0,8 \text{ ppm}$$

Einberg obtiene el 1-fenacil y 2-fenacil-5-aminotetrazol pero no describe sus espectros de RMN. Los desplazamientos químicos contenidos en la tabla II concuerdan con las generalizaciones ya mencionadas, si bien los valores absolutos de $\Delta\delta$ no son tan distantes como los descritos.

$$\Delta\delta (\text{CH}_2) = \delta_{2\text{-fenacil}} - \delta_{1\text{-fenacil}} = 6,36 - 5,93 = 0,43$$

$$\Delta\delta (\text{NH}_2) = \delta_{2\text{-fenacil}} - \delta_{1\text{-fenacil}} = 6,16 - 6,73 = -0,57$$

En el caso de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 y de su hidrobromuro 11, la presencia en sus espectros de RMN de una única señal correspondiente a los dos metilenos excluye aquella estructura en que uno de los grupos fenacilo estuviera situado sobre el átomo de nitrógeno exocíclico.

2.3.3. Espectros ultravioleta.

Los espectros ultravioleta, realizados en etanol 96, de los diferentes productos obtenidos están agrupados en la Tabla III.

Tabla III

	<u>8</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>10</u>	<u>9</u>
λ_{\max} (nm)	249 280(i)	245 285	258*	247 291(i)	249**
log ϵ	4,07 3,09	4,05 3,14	4,07	4,07 2,92	4,13

* Banda con estructura fina a 246,251,258 y 261,5

** Banda con estructura fina a 246,249,254,261,266
280 y 290.

Cabe destacar unicamente, que la notable diferencia descrita en la bibliografía entre los espectros ultravioleta del 1-metil-5-aminotetrazol y de la 1,4-dimetil-5-iminotetrazolina (88) o de sus derivados metilados sobre el átomo de nitrógeno exocíclico (94), no se observa en nuestro caso entre el 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9, seguramente porque la absorción del sustituyente fenacilo impide distinguir entre uno y otro compuesto.

2.4. Intentos de ciclación del 1-fenacil-5-aminotetrazol y de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina.

En la Tabla IV se agrupan los diferentes ensayos de ciclación del 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 realizados en diversas condiciones, alguna de las cuales vienen sugeridas por otras ciclaciones descritas para productos análogos y de las que se indica la referencia bibliográfica.

Tabla IV. Ensayos de ciclación del 1-fenacil-5-aminotetrazol

Medio de reacción	Tiempo de reflujo (horas)	Modo operatorio segun la referencia.
HCl 10%	1	-
HCl 38%	4	-
n-butanol	5	-
Benceno anhidro ác. p-toluensulfónico	72	-
POCl ₃ ác. polifosfórico	1,5	(71a)
NaHCO ₃ (1:1) etanol 96	7	-
Piperidina Tolueno anhidro	20	(77a)

Sin embargo, en todos los casos hemos recuperado mayoritariamente el producto de partida inalterado y unicamente en algún intento de ciclación se ha observado por cromatografía en capa fina la presencia de manchas muy débiles de productos distintos del de partida.

El método de ciclación con oxiclорuro de fósforo y ácido polifosfórico ha sido utilizado con éxito por Hetzheim y Manthey (71a) en el caso de un derivado benzollado del 1,2-diaminoimidazol.

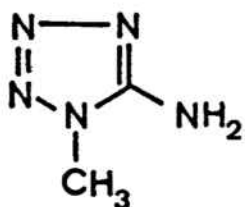
La lectura de un artículo de Henry y Finnegan (77a) nos ha sugerido el intento de ciclación con tolueno anhidro en presencia de cantidades catalíticas de piperidina. Estos autores han mostrado que dichas condiciones son excelentes para condensar el benzaldehido con los 5-aminotetrazoles sustituidos en el anillo.

Resulta un tanto sorprendente que no se consiga ciclar el 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 a pesar de la variedad de condiciones empleadas, la mayoría de ellas más enérgicas que las utilizadas en casos análogos de obtención de derivados del 3a-azapentaleno por reacción de aminoazoles con bromuro de fenacilo (véase secc. 1.2.Aa).

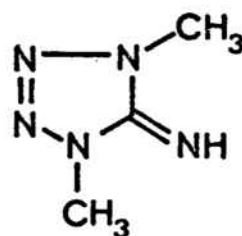
El motivo debe residir en que el grupo amino exocíclico es muy poco básico como consecuencia del carácter fuertemente atrayente de electrones del anillo tetrazólico. Este efecto se pone de manifiesto en la elevada acidez del

tetrazol con un pK_a de 4,89 (95), comparable al del ácido acético ($pK_a = 4,76$).

Las consideraciones expuestas en la sección 1. A.a₁ de esta Tesis nos han inducido a llevar a cabo algún intento de ciclación de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9. Los valores de pK_b del 1-metil-5-aminotetrazol (96) y de la 1,4-dimetil-5-iminotetrazolina (97) nos dan idea de la mayor basicidad de este último compuesto de estructura imino fija.



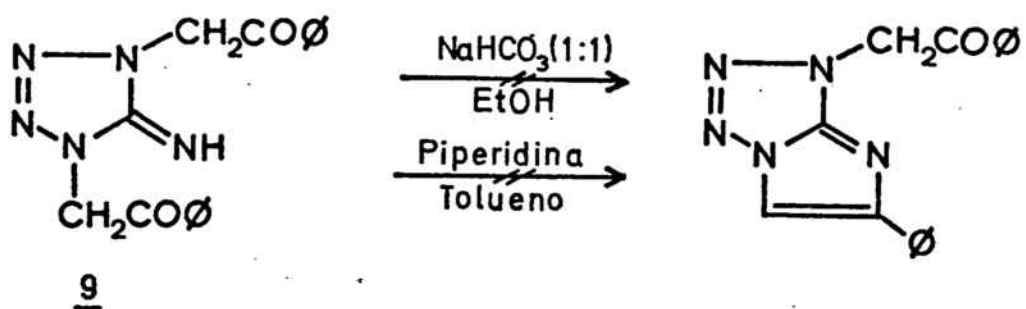
$pK_b = 12,18$



$pK_b = 5,32$

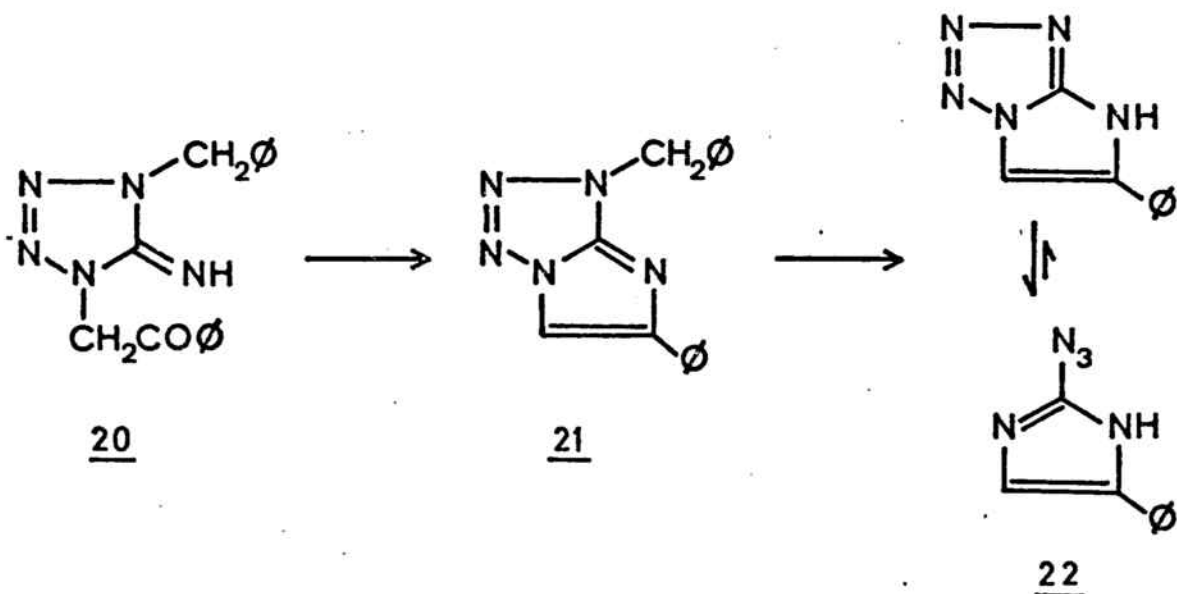
Los ensayos de ciclación de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 los hemos realizado en las condiciones básicas que ya empleamos para intentar ciclar el 1-fenacil derivado 8, es decir, en un caso con bicarbonato sódico y en otro con piperidina. En ambos intentos de ciclación no se ha observado la falta de reactividad que en las mismas condiciones presenta el compuesto 8 si no que por el contrario se han obtenido mezclas complejas de productos

que no hemos podido separar ni identificar.



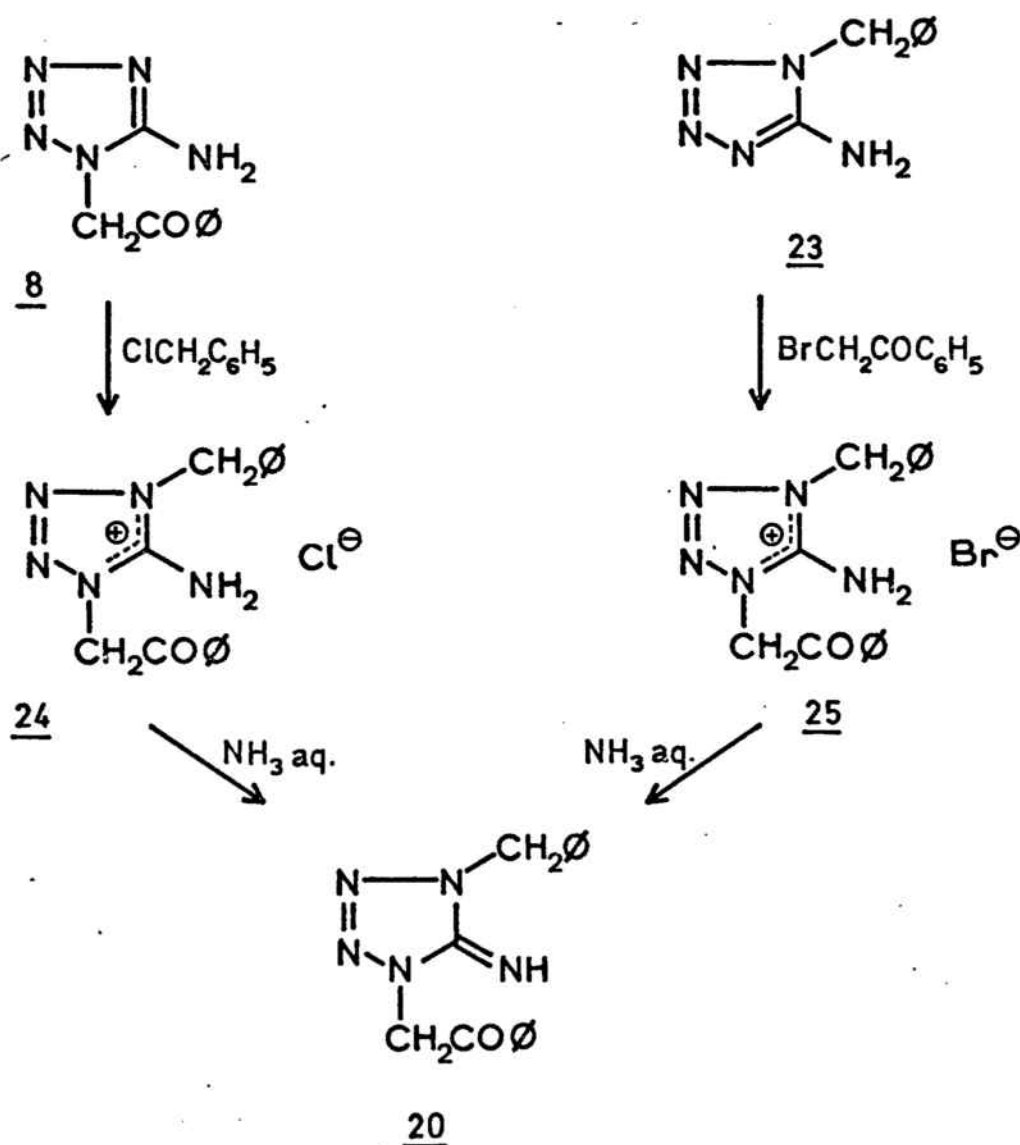
2.5. Síntesis e intento de ciclación de la 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina.

El resultado algo más alentador obtenido en los intentos de ciclación realizados con pequeñas cantidades de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 nos indujo a preparar el análogo 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20, que por ciclación conduciría al sistema bicíclico 21 en el que por estar sustituido el anillo tetrazólico no puede darse la tautomería azida-tetrazol, pero sí en el compuesto 22, que podría obtenerse de la desbencilación de 21.



La 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20 se ha preparado por dos caminos diferentes que demuestran una vez más (ver secc. 2.1.) que la alquilación de los 5-aminotetrazoles sustituidos en posición 1 tiene lugar sobre la posición 4.

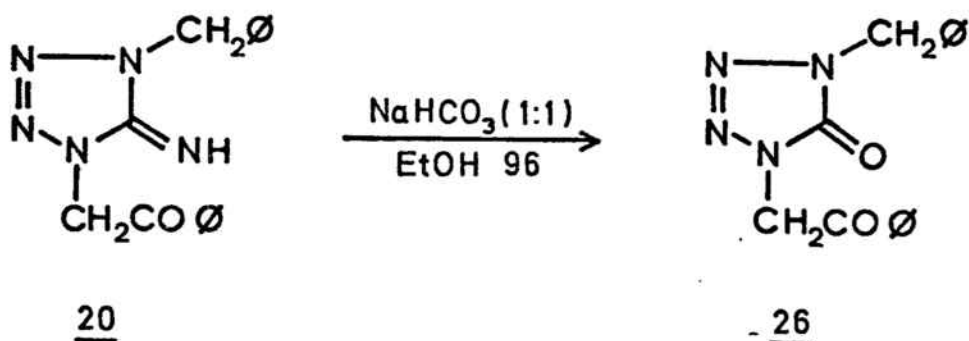
Por reacción del 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y del 1-bencil-5-aminotetrazol 23* con cloruro de bencilo y bromuro de fenacilo respectivamente, se obtienen las correspondientes sales cuaternarias 24 y 25 del mismo catión. El tratamiento de ambas con amoníaco acuoso conduce al mismo compuesto, 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20.



* Agradecemos a F. Fabra la preparación de este compuesto.

El tratamiento prolongado del compuesto 20 con cantidades equimoleculares de bicarbonato sódico en etanol 96 ha conducido a una mezcla de al menos cinco productos, además del de partida, detectados por cromatografía en capa fina.

Por cromatografía en columna de gel de sílice se han separado una serie de fracciones de las cuales la mayoría corresponden aún a mezclas de productos. De los espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de las fracciones más puras no hemos podido identificar más que un producto de los componentes de la mezcla de reacción, del que todos los datos apuntan hacia una muy probable estructura de 1-bencil-4-fenacil-5-tetrazolona 26.



En las tablas V y VI se indican las propiedades espectroscópicas de la 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20 y de la tetrazolona 26.

Tabla V.

Compuesto	Disolvente	RMN (ppm)			
		CH ₂ (CO)	CH ₂ (∅)	(CO)C ₆ H ₅	(CH ₂)C ₆ H ₅
<u>20</u>	DMSO-d ₆	5,70	5,20	7,5-8,2 (m)	7,41 (s)
	CDCl ₃	5,34	5,11	7,4-8,1 (m)	7,33 (s)
<u>26</u>	CDCl ₃	5,32	5,10	7,4-8,1 (m)	7,33 (s)

Como se desprende de los datos contenidos en la Tabla V los espectros de RMN de ambos compuestos son prácticamente idénticos, lo cual está de acuerdo con las estructuras asignadas, mientras que los espectros IR (Tabla VI) indican que se trata de dos compuestos distintos.

La diferencia es significativa en la zona de 1590 a 1750 cm⁻¹. En el compuesto 26 se mantienen las bandas a 1705 y 1595-1600 cm⁻¹ que ya tenía la tetrazolina 20 y que son debidas a la vibración de tensión del grupo carbonilo del sustituyente fenacilo y a una vibración de

anillo respectivamente, pero aparece a 1728 cm^{-1} una nueva banda y desaparece totalmente la absorción a 1655 cm^{-1} del compuesto 20 que cabe asignar sin duda a la vibración de tensión C=NH.

Tabla VI.

IR (cm^{-1})

Compuesto	Estado	ν (C=O)	ν (C=N)	ν (N-CO-N)	Otras bandas
<u>20</u>	KBr	1698	1645-55	-	3265 1597,1450 1355,1225 1090
	CHCl_3	1705	1655	-	3340 1598,1450 1355,1255 1000
<u>26</u>	CHCl_3	1705	-	1728	1599,1450 1360,1230 1001

La asignación de la banda a 1728 cm^{-1} , en (CHCl_3), a la vibración de tensión del grupo carbonilo del anillo de la 1-bencil-4-fenacil-5-tetrazolona 26, es coherente con los valores encontrados en la bibliografía.

Hattori y cols. (98) indican que el grupo carbonilo de la 1,4-dimetil-5-tetrazolona aparece a 1710 cm^{-1} y Raap y Howard (78) señalan que el espectro IR de la 1,4-dicarbeto-

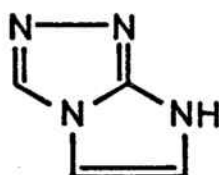
ximetil-5-tetrazolona presenta una intensa absorción a 1720-1750 cm^{-1} . Hay que señalar que en ninguna de las dos referencias citadas se indica si los espectros están realizados en estado sólido o en disolución.

IMIDAZO [1,2-b] -s-TRIAZOL

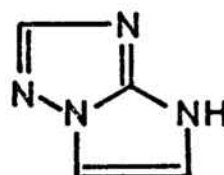
3.- IMIDAZO [1,2-b] -s-TRIAZOL =====

3.1.- Introducción.

Existen dos sistemas bicíclicos derivados del 3a-azapentaleno constituidos por un anillo de s-triazol fusionado entre las posiciones 1 y 2 del imidazol; se trata del imidazo [2,1-c]-s-triazol 27 y del imidazo [1,2-b]-s-triazol 28.



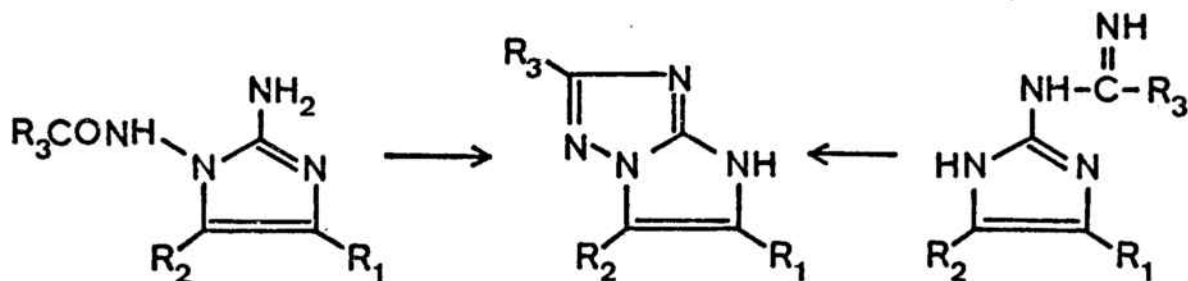
27



28

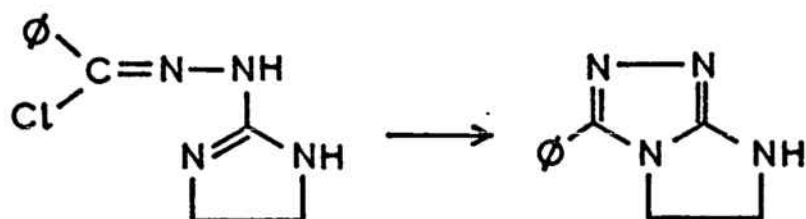
En la literatura se describen varios métodos de obtención de estos compuestos bicíclicos o de alguno de sus derivados, que a continuación resumimos.

1.- Hetzheim y cols. (71) que partiendo de derivados del 1,2-diaminoimidazol obtienen el correspondiente sistema [1,2-b]

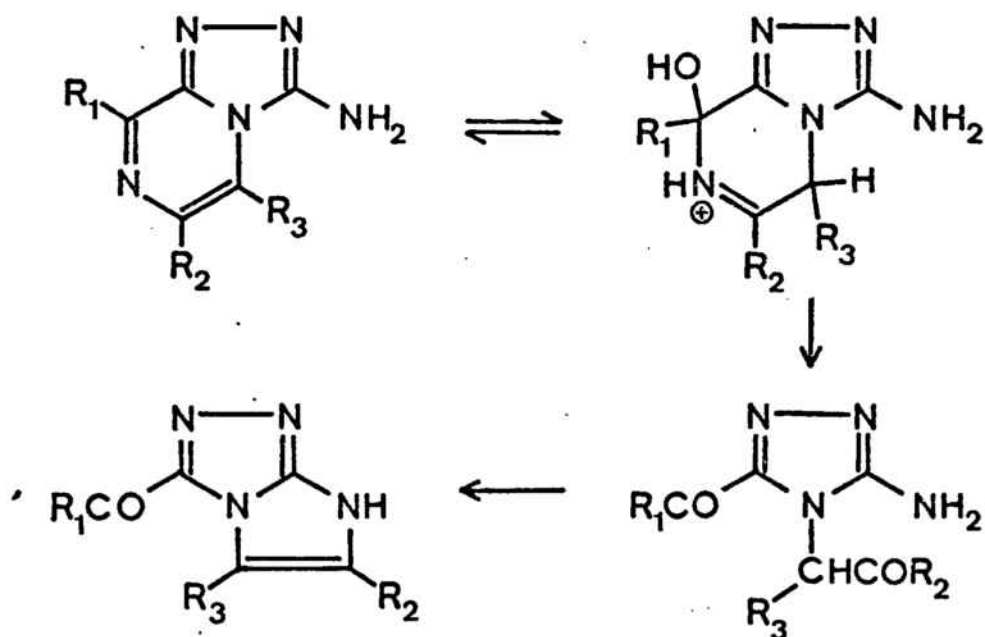


$R_3 =$ alquil o aril

2.- Scott, O'Halloran y cols. (99) obtienen un dihidroderivado del sistema [2,1-c] por ciclación de cloruros de hidrazonilo.



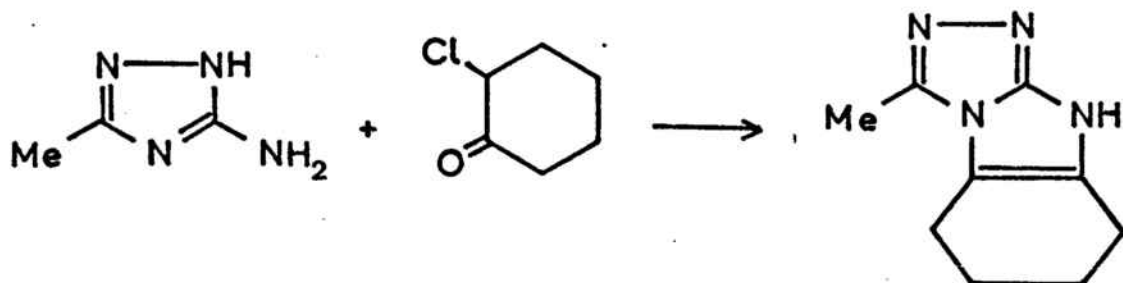
3.- Rose y cols. (100) describen la obtención de un derivado del imidazo [2,1-c]-s-triazol por transposición de s-triazolo [4,3-a] pirazina, pasando por un intermedio que es un hidrato covalente.



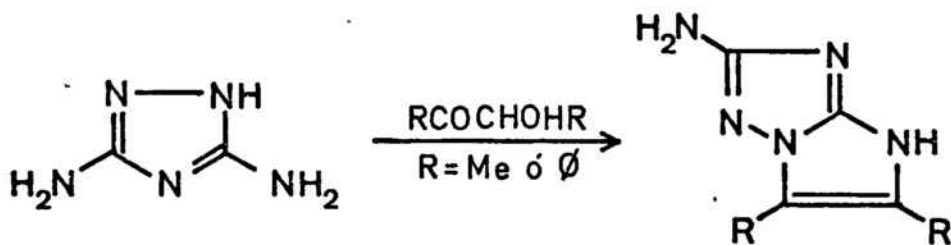
$R_1 = \text{H, Pr}$

$R_2 = \text{Me, C}_6\text{H}_5$

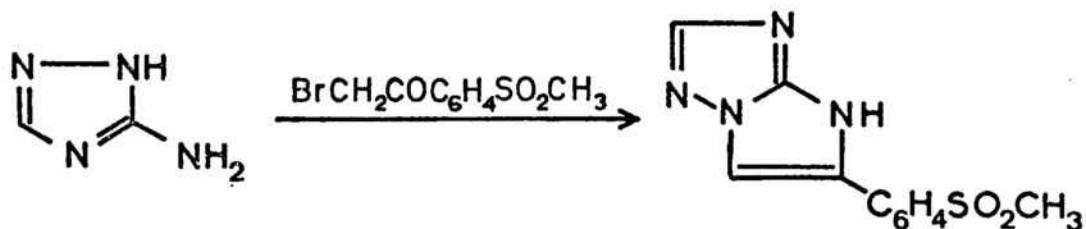
$R_3 = \text{H, Me, C}_6\text{H}_5$



6.- Kreutzberger y Meyer (41) por acción de acetoina o benzoína sobre el 3,5-diamino-s-triazol (guanazol) obtienen un compuesto bicíclico al que asignan, sin demostrarlo, la estructura de imidazo [1,2-b] -s-triazol.



7.- Almirante y cols. (40) por acción de la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona sobre el 3-amino-s-triazol.



A pesar del número de referencias bibliográficas citadas el problema de la preparación de sistemas bicíclicos derivados de 27 y 28, no está del todo resuelto. A partir del análisis detallado de los métodos de síntesis descritos podemos hacer las siguientes observaciones:

a) Sólo en los cuatro primeros no cabe duda sobre la estructura del sistema bicíclico obtenido y aún en la segunda el compuesto es un dihidroderivado y la tercera no puede considerarse como un camino sintético propiamente dicho.

b) La síntesis de Claramunt del imidazo- [2,1-c] -s-triazol 27 y del imidazo [1,2-b]-s-triazol 28 es ciertamente inequívoca y ofrece la ventaja de que los compuestos bicíclicos se obtienen libres de sustituyentes. Sin embargo, el empleo del 3-amino-s-triazol como producto de partida, tiene el inconveniente de que son tres los productos abiertos de alquilación que se pueden obtener y su separación puede resultar difícil. Caso de obtenerse alguno de sistemas bicíclicos directamente y sin aislar el intermedio abierto de alquilación, la determinación de su estructura por RMN no es posible a priori a menos que el 3-amino-s-triazol de partida no tenga sustituyentes en posición 5 y que se emplee como reactivo un aldehído o su acetal con objeto^{de} que la posición 2 de los compuestos bicíclicos esté libre de sustituyentes. Si esto se cumple y se observa un acoplamiento distinto del que

pueda tener lugar entre las posiciones 2 y 3 se tratará del sistema imidazo [1,2-b]-s-triazol 28 (acoplamiento H²-H⁶) y en caso contrario se tratará del imidazo [2,1-c]-s-triazol 27. Todo ello limita considerablemente la utilidad de este método sintético.

c) Como ya se ha dicho, los tres últimos métodos tienen el inconveniente de que no queda demostrada la estructura del imidazo-s-triazol obtenido. Mas aún, la síntesis de Almirante y cols. (40) es especialmente sospechosa, pues ya hemos visto en el capítulo anterior de esta Tesis que, contrariamente a lo que indican estos mismos autores, no se obtiene un compuesto bicíclico de la reacción análoga en la que se emplea el 5-aminotetrazol en vez del 3-amino-s-triazol. Tampoco Hetzheim (71a) ha conseguido sintetizar el 2,6-difenil-imidazo [1,2-b]-s-triazol siguiendo el método descrito por Almirante; y Buu-Hoï (45a) por reacción del 3-amino-s-triazol con p-cloro o p-fluor- ω -bromoacetofenona no obtiene más que unos productos cuyo análisis elemental no corresponde a un compuesto bicíclico sino a una sal cuaternaria de un producto abierto de alquilación. Por otro lado, Fabra (101) describe con reservas la obtención, con muy bajo rendimiento, de dos productos de alquilación del 3-amino-s-triazol con bromuro de fenacilo, pero sin indicar ninguna de sus características espectroscópicas.

A pesar de todo ello nos pareció interesante ob-

tener de forma inequívoca el sistema bicíclico descrito por Almirante, pero dentro de un conjunto de objetivos más amplios. Sin embargo, las perspectivas de utilizar como producto de partida el 3-amino-s-triazol no resultaban nada atractivas por los motivos ya señalados y en cambio se ofrecía la posibilidad de utilizar el 3,5-diamino-s-triazol (guanazol) con las siguientes ventajas:

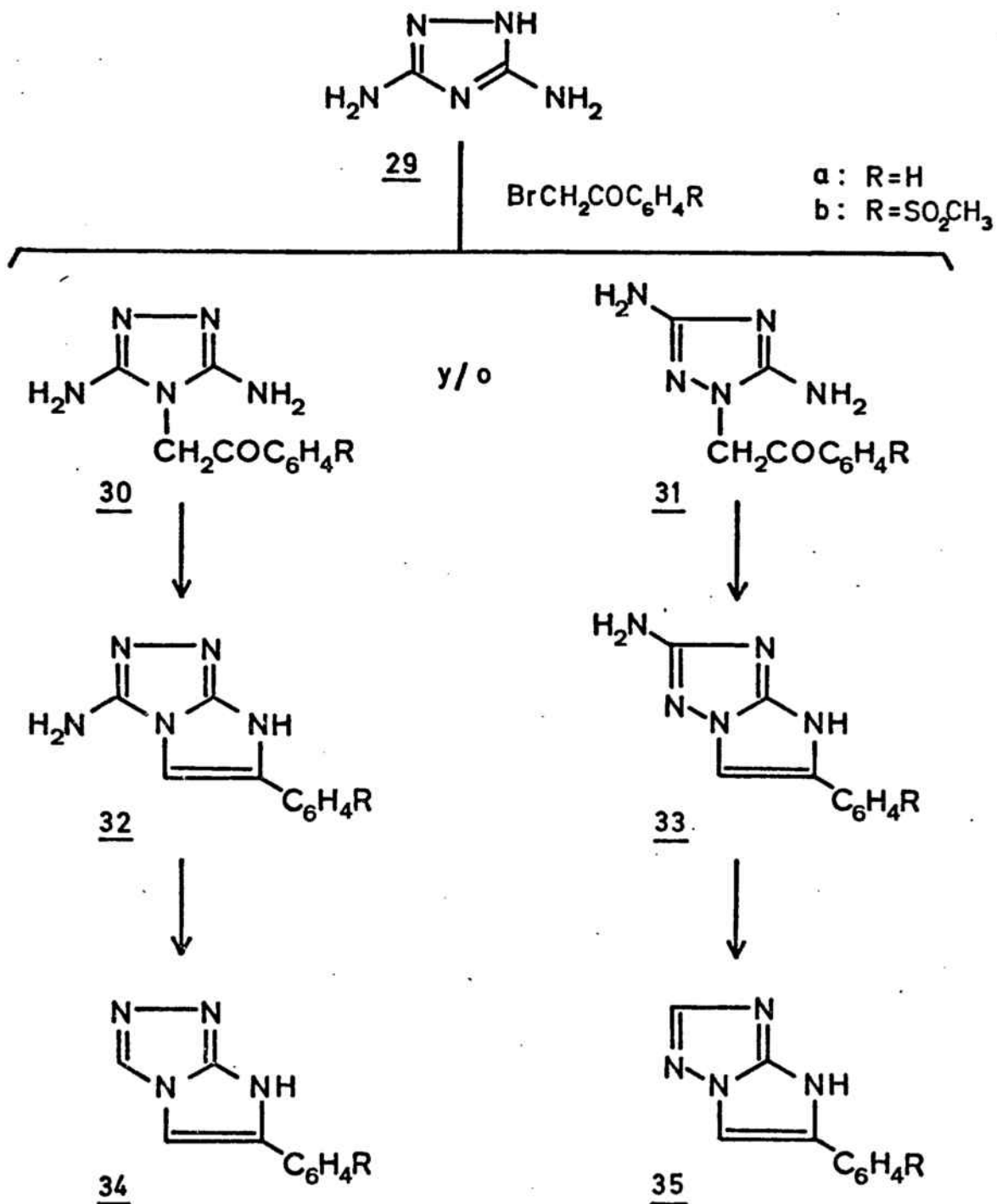
a) La mayor basicidad de sus grupos amino respecto al del 3-amino-s-triazol, que repercute en una probada mejor capacidad de condensación con grupos carbonilo a efectos de la reacción de ciclación.

b) El que al tratarse de un producto simétrico, solo caben dos posiciones diferentes de alquilación sobre el núcleo triazólico a cambio de las tres que tiene el 3-amino-s-triazol.

c) El estudiar las reacciones de condensación del guanazol con ω -bromoacetofenonas, ampliando a estas últimas el método de síntesis de Kreutzberger sin necesidad de emplear productos simétricos de cara a la formación del núcleo del imidazol.

d) El que igualmente fuera posible, al menos sobre el papel, alcanzar el compuesto bicíclico descrito por Almirante previa desaminación, en su caso, del obtenido partiendo del guanazol.

Todo ello queda resumido en el siguiente esquema de síntesis en el que también cabe la posibilidad de obtener directamente el o los compuestos bicíclicos aminados.



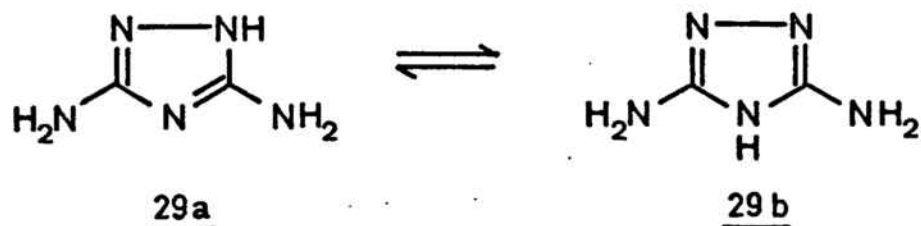
3.2.- Reacción del guanazol con ω -bromoacetofenonas.

Como ya hemos dicho anteriormente (véase secc. 1.A.a₁) el primer paso de la reacción de un aminoazol con una ω -haloacetofenona consiste en la formación de un producto abierto de alquilación.

Es bien sabido que la alquilación de los aminoazoles tiene lugar casi exclusivamente sobre los átomos de nitrógeno del núcleo del azol (1, 102) y no sobre los grupos amino exocíclicos, por tanto la alternativa en el caso del guanazol reside en que la alquilación se produzca en posición 1 ó en posición 4. Dicha reacción transcurre a través de la cuaternarización de un átomo de nitrógeno del núcleo del azol con hibridación sp^2 y por tanto la posición en que se produzca dependerá en parte de la situación del equilibrio tautómero en el medio en que se lleve a cabo la reacción y de las velocidades relativas de alquilación de las diferentes formas tautómeras.

Los estudios realizados hasta ahora sobre la tautomería del guanazol hacen referencia únicamente al equilibrio amino-imino. A pesar de que algunos autores afirman la existencia de uno (103) o dos (104) grupos imino, el estudio más reciente y fiable (105) propone tanto para el guanazol como para sus 1-metil y 1-fenil derivados, la estructura de 3,5-diamino-s-triazol 29a y 29b, lo cual está de

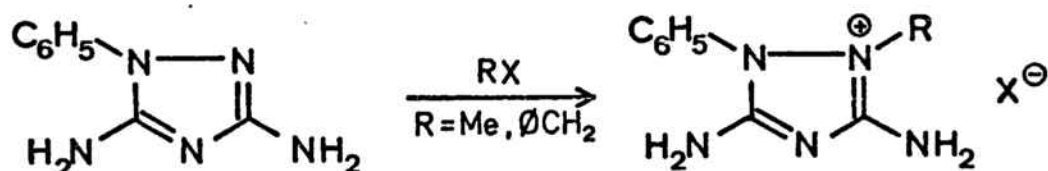
acuerdo con lo observado para los demás aminoazoles.



No se ha estudiado la tautomería anular del guanazol, pero dada su simetría y suponiendo arbitrariamente igual abundancia de cada forma, la proporción de derivado alquilado obtenido en posición 1 deberá ser predominante sobre el que se produzca en posición 4, pues siempre existe un nitrógeno sp^2 disponible en las posiciones contiguas (1 y 2) que dan lugar al mismo derivado alquilado, lo cual no sucede con el nitrógeno en 4. Ello será cierto en tanto las velocidades de alquilación sean análogas para cada forma, aspecto que favorece aún más la alquilación en posición 1, puesto que la posición 4 está estereamente más impedida y cabe suponer que será menos reactiva.

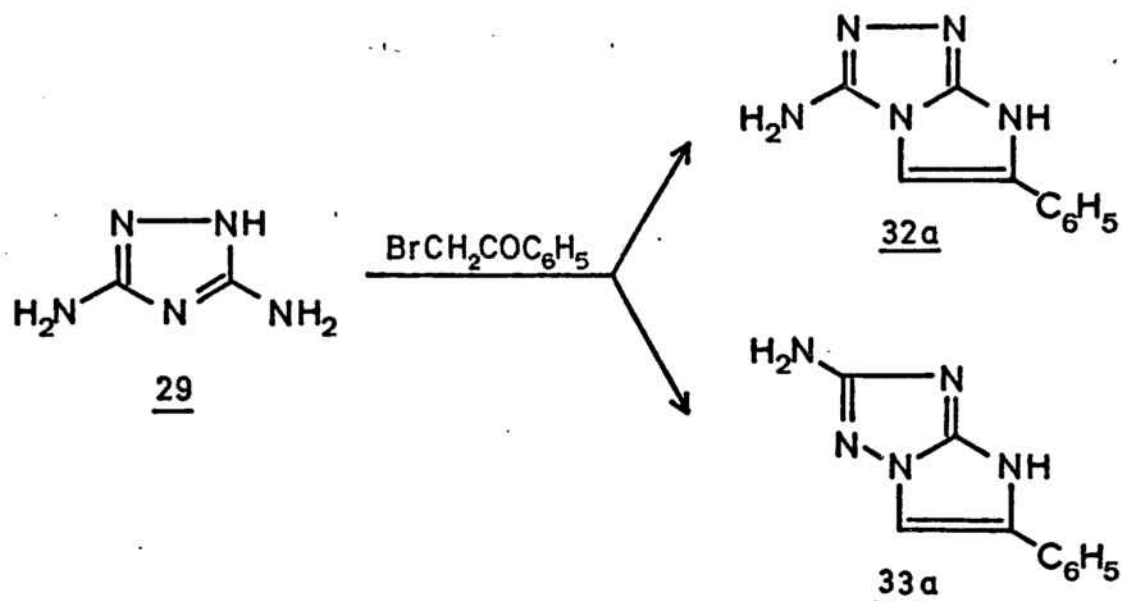
No hemos encontrado descrita en la literatura ninguna reacción de alquilación directa del guanazol, pues los derivados descritos se obtienen por síntesis unívoca, como por ejemplo el 1-metilguanazol a partir de metilhidracina y dicianamida de bario (104) o cianoguanilazida (106). En cambio, sí que está descrita la reacción de 1-fenilguanazol

con ioduro de metilo o cloruro de bencilo para dar sales cuaternarias de guanazoles 1,2-disustituídos (107).



A los razonamientos expuestos sobre cual deberá ser el derivado alquilado predominante, hay que añadir este resultado experimental de que incluso guanazoles 1-sustituídos se alquilan en posición 2.

Hemos llevado a cabo la reacción del guanazol con bromuro de fenacilo en etanol obteniendo un compuesto bicíclico al que le puede corresponder la estructura del imidazo [2,1-c]-s-triazol 32a o del imidazo[1,2-b]-s-triazol 33a resultantes de la ciclación del 4-fenacil-3,5-diamino-1,2,4-triazol 30a y del 1-fenacil-3,5-diamino-1,2,4-triazol 31a respectivamente.



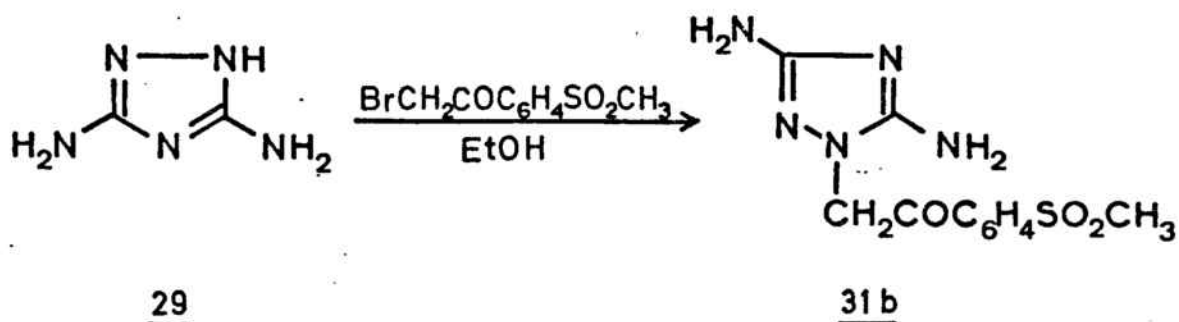
Al compuesto obtenido le podemos asignar, por diferentes motivos que enseguida exponaremos, la estructura de 2-fenil-6-amino-imidazo [1,2-b]-s-triazol 33a. Sus desplazamientos químicos, así como los de su hidrobromuro, en RMN (disolvente DMSO- d_6) se indican en la Tabla VII. Hay que destacar que el protón imidazólico que en la base libre está prácticamente solapado con el multiplete del fenilo se distingue perfectamente en el hidrobromuro por desplazarse a campos más bajos.

Tabla VII

		H_3	C_6H_5	NH
<u>33a</u>	Base	7,83	7,2-7,8 (m)	5,8 ancha
<u>33a</u>	Hidrobromuro	8,34	7,3-8,0 (m)	10,05 ancha (4H)

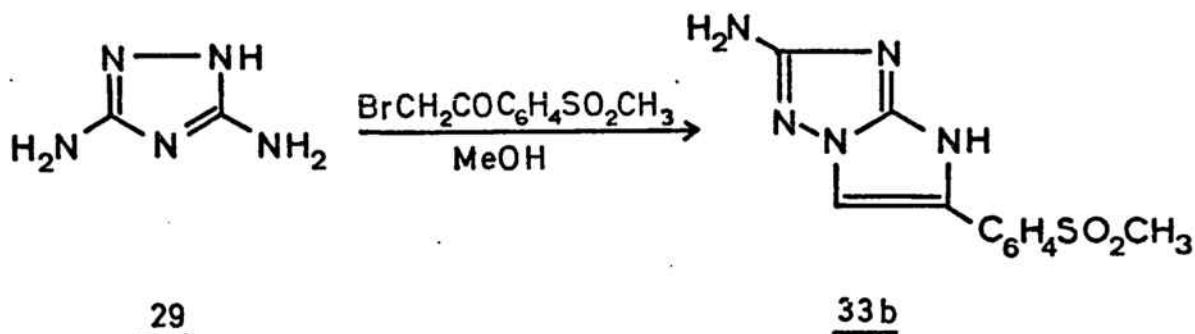
En primer lugar, los datos de RMN del 2-fenilimidazo[1,2-b]-s-triazol 35a obtenido de la desaminación del compuesto 33a muestran una buena concordancia con los valores descritos por Claramunt para el mismo sistema bicíclico libre de sustituyentes (véase secc. 3.4), pero los argumentos más importante en favor de la estructura 33a provienen de los resultados obtenidos en las reacciones del guanazol con la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona.

En efecto, si llevamos a cabo la reacción con esta ω -bromoacetofenona sustituida en el mismo disolvente que en el caso del bromuro de fenacilo, es decir en etanol, obtenemos como mayoritario 1-p-metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol 31b que hemos caracterizado inequívocamente por sus espectros de resonancia magnética de protón y de carbono-13 (ver secc. 3.3.).



El compuesto 31b precipita en el transcurso de la reacción debido a su pequeña solubilidad en etanol, lo cual imposibilita su ciclación al correspondiente sistema bicí-

clico. Por ello, hemos llevado a cabo la misma reacción en metanol obteniendo, tal como era de esperar, el 2-p-metilsulfonilfenil-6-aminoimidazo[1,2-b]-s-triazol 33b.



Es impensable que un cambio de disolvente de etanol a metanol haga que el compuesto obtenido de esta última reacción provenga de un producto abierto de alquilación que no sea el 31b, siendo como son ambos absolutamente mayoritarios en los respectivos productos de reacción, tal como se pone de manifiesto en los espectros de resonancia de las mezclas brutas obtenidas en cada caso. El hecho de que los rendimientos de preparación de 31b y 33b no sean muy elevados se debe a que ambos dan precipitados amorfos de muy difícil purificación.

Los desplazamientos químicos en RMN del 2-p-metilsulfonilfenil-6-aminoimidazo[1,2-b]-s-triazol 33b y de su hidrobromuro se indican en la Tabla VIII.

Tabla VIII

		H ₃	C ₆ H ₄	CH ₃	NH
DMSO-d ₆	Base	8,10	7,92	3,21	5,6
TFA	Base	7,94	7,8-8,3(c)	3,30	---
	Hidrobromuro	7,95	7,9-8,3(c)	3,32	---

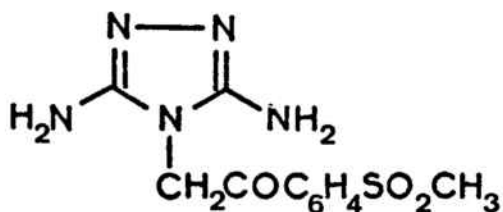
La diferencia en el desplazamiento químico de H₃ entre los dos sistemas bicíclicos 33a y 33b, hay que atribuirle a que en este último compuesto, el carácter atrayente de electrones del sustituyente p-metilsulfonilo desapantalla dicho protón desplazándolo a campos más bajos.

Volviendo a la estructura del compuesto bicíclico aislado de la reacción del guanazol con bromuro de fenacilo en etanol, resulta lógico pensar que sea la de un imidazo-[1,2-b]-s-triazol, la misma que la del obtenido con la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona en metanol, pues ambas reacciones han de transcurrir forzosamente a través del mismo intermedio abierto de alquilación del guanazol. Una prueba de ello es que, en los dos casos, una vez separados los respectivos compuestos bicíclicos, se pueden detectar en los espectros de RMN (TFA) de las mezclas de reacción dos singuletes a $\delta = 5,7$ y $\delta = 4,06$. Si bien a pesar de los esfuerzos realizados no ha sido posible aislar, ni por cromatografía en columna ni en capa fina preparativa, los subpro-

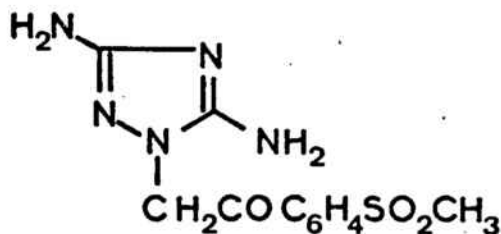
ductos obtenidos de la reacción con bromuro de fenacilo, se puede afirmar que la primera de dichas señales corresponde al grupo metileno de los derivados de alquilación del guanazol 31a y 31b (recordemos que este último lo hemos aislado y caracterizado). La segunda señal, $\delta = 4,06$, podría corresponder al grupo metileno de un derivado alquilado sobre un grupo amino exocíclico, pues aparece a campos demasiado altos como para tratarse de un grupo fenacilo sustituido en posición 4 del guanazol (30a).

3.3.- Estudio por RMN de ^1H y ^{13}C de 1-p-metilsulfonil-fenacil-3,5-diamino-s-triazol.

Al producto de alquilación que precipita en la reacción del guanazol con la p-metilsulfonil-w-bromoacetofenona en etanol le podrían corresponder en principio las estructuras 30b ó 31b.



30 b



31 b

La mejor técnica para discernir cual de las dos posibles estructuras correspondían al compuesto obtenido era sin lugar a dudas la resonancia magnética nuclear.

En efecto, la resonancia de protón ha permitido asignar inequívocamente a dicho producto la estructura de 1-p-metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol 31b, pues únicamente este producto de alquilación puede presentar dos señales diferentes correspondientes a los grupos amino. Los desplazamientos químicos en ppm del compuesto 31b están contenidos en la Tabla IX.

Tabla IX

Disolvente	CH ₂	C ₆ H ₄	CH ₃	NH ₂
DMSO-d ₆	5,33	8,16	3,31	4,8 (2H) ancha 5,9 (2H) ancha
TFA	5,73	8,33	3,33	---

Hay que señalar que en caso de haberse observado una única señal para los dos grupos amino, ello no supondría forzosamente que se trataba del compuesto 30b, excluyendo al 31b, pues no es extraño encontrar casos en que dos grupos amino no equivalentes aparecen en forma de una sola banda ancha en el espectro de RMN, debido a que el momento cuadrupolar del nitrógeno provoca un ensanchamiento de las señales, que, si son próximas, pueden llegar a coincidir. Tal es el caso de los 3,4-diamino-s-triazoles que describimos en la sección 4.3.

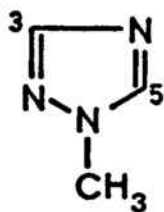
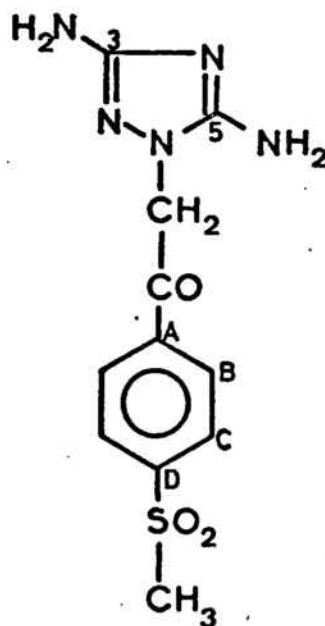
La distinción entre la estructura simétrica 30b y la no simétrica 31b podía hacerse tanto sobre la base de los desplazamientos químicos en RMN de los protones de los grupos amino, como por los de los dos átomos de carbono del núcleo triazólico, que son equivalentes en el compuesto 30b y no lo son en el 31b. La realización del espectro de resonancia magnética de carbono-13 nos ha permitido establecer de forma más concluyente, si cabe, la estructura del producto 31b. En efecto, su naturaleza de 1,2,4-triazol queda demostrada por la aparición de dos señales correspondientes a los carbonos 3 y 5, que serían una única señal si se tratara del 1,3,4-triazol 30b. En la Tabla X se indican los desplazamientos químicos en ppm. (disolvente DMSO-d₆) respecto al TMS como referencia interna de los ¹³C del compuesto 31b no pertenecientes al núcleo bencénico.

Tabla X

	δ (<u>31b</u>)	δ (<u>36</u>)	$\Delta\delta$
C ₃	159,3	140,4	8,9
C ₅	154,7	143,5	11,2
CH ₂	52,7	--	--
CH ₃	43,1	--	--

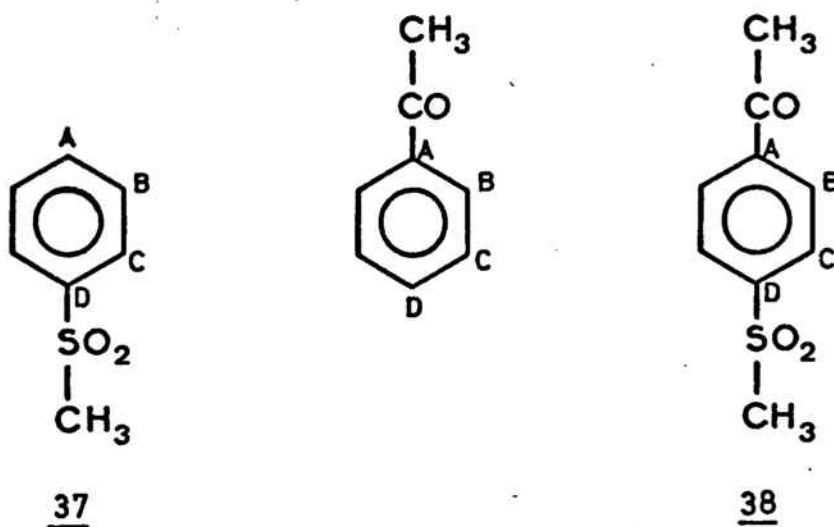
No se ha registrado el desplazamiento del carbono del grupo carbonilo que aparece a campos considerablemente más bajos que las demás señales.

La asignación de los desplazamientos correspondientes a los carbonos del núcleo triazólico se ha hecho por comparación con los del 1-metil-1,2,4-triazol 36 descritos (para el mismo disolvente) por Elguero, Marzin y Roberts (108). Los valores de $\Delta\delta = \delta (31b) - \delta (36)$ dan una idea del efecto de los grupos amino principalmente y del sustituyente p-metilsulfonilfenacilo sobre dichos desplazamientos. Este último efecto resulta, por razones de proximidad, más marcado sobre el carbono en posición 5 del anillo triazólico.

3631b

En cuanto a los desplazamientos correspondientes a los carbonos del núcleo bencénico (A,B,C,D), que aparecen

en la Tabla XI, se han podido asignar por comparación con los valores calculados, para el compuesto modelo 38, sumando a los descritos por Buchañán y cols. (109) para la metil fenil sulfona 37, los parámetros aditivos, $\Delta\delta$ (CH_3CO), correspondientes según Stothers (110) al efecto de un sustituyente acetilo sobre un núcleo bencénico.



$$\delta_{\text{calculado}} \text{ (38)} = \delta \text{ (37)} - \Delta\delta \text{ (CH}_3\text{CO)}$$

Tabla XI

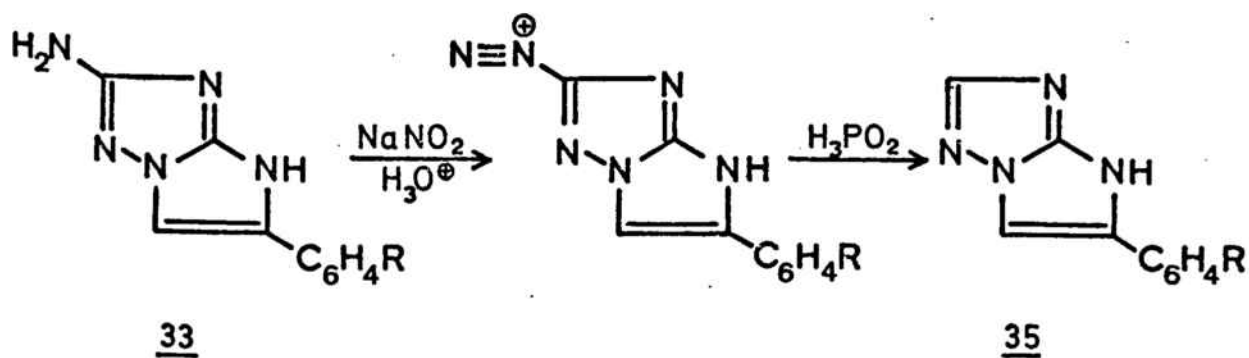
	δ (<u>37</u>)*	$\Delta\delta$ (CH_3CO)	δ_{calc} (<u>38</u>)	δ_{exp} (<u>31b</u>)
A	133,5	+7,9	141,4	138,3
B	129,3	-0,3	129,0	128,8
C	127,2	-0,3	126,9	127,2
D	141,0	+2,9	143,9	144,6

* Disolvente CDCl_3

Como se puede observar, la correspondencia es buena y resulta lógico que la mayor discrepancia sea para el carbono A, puesto que es el más afectado por la diferencia entre el compuesto modelo considerado 38 y el obtenido por nosotros 31b, que tiene un anillo triazólico adicional unido al grupo acetilo.

3.4. Reacción de desaminación de 2-aryl-6-amino-imidazo [1,2-b]-s-triazol.

El último paso del esquema de síntesis propuesto para obtener 2-aryl-imidazo[1,2-b]-s-triazoles consiste en la desaminación reductora de los correspondientes derivados aminados en posición 6 del sistema bicíclico. Esta reacción se lleva a cabo generalmente por diazoación, a baja temperatura, del grupo amino con nitrito sódico en un ácido mineral y posterior reducción de la sal de diazonio con ácido hipofosforoso.

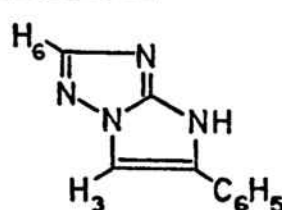


Un primer intento llevado a cabo con el compuesto 33a (R=H) en ácido clorhídrico 1N no dió resultado positivo, registrándose el inconveniente de la pequeña solubilidad del compuesto de partida en dichas condiciones.

Examinando la literatura se encontró que Potts y cols. (11) hacen mención de las dificultades que se experimentan en algunos casos en la diazoación, en ácido clorhídrico diluido, de grupos amino unidos a átomos de carbono de anillos triazólicos.

Por ello llevamos a cabo la reacción de diazoación en el mismo medio empleado para la inmediata reducción, es decir en ácido hipofosforoso del 50%, obteniendo 2-fenilimidazo[1,2-b]-s-triazol 35a. En la tabla XII se indican los desplazamientos químicos en RMN de dicho compuesto.

TABLA XII

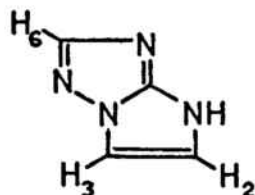
		H ₃	H ₆	C ₆ H ₅
	DMSO-d ₆	7,94	8,24	7,3-8,0 (m)
	TFA	7,94	8,57	7,5-7,9 (m)

Los valores se han asignado sobre la base de que el protón triazólico, H₆, debe aparecer a campos más bajos que el imidazólico, H₃, y que éste último ha de experimentar la menor diferencia de desplazamiento con respecto a su precursor de síntesis 33a. Por otro lado se han comparado dichos valores con los asignados inequívocamente por Cla-

ramunt (1) al sistema bicíclico libre de sustituyentes 28 (Tabla XIII).

Tabla XIII

	H ₃	H ₆	H ₂
DMSO-d ₆	7,63	7,86	7,30
TFA	7,80	8,59	7,47



Entre los compuestos 35a y 28, las diferencias de los desplazamientos de los protones H₃ y H₆ son muy parecidas, lo cual indica un efecto análogo del grupo fenilo sobre ambos protones del producto 35a.

$$\Delta\delta (H_3) = 7,94 - 7,63 = 0,31$$

$$\Delta\delta (H_6) = 8,24 - 7,86 = 0,38$$

Los resultados expuestos en este capítulo demuestran la viabilidad del método sintético de obtención de 2-aryl-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazoles a partir del guanazol y ω -bromoacetofenonas, y la preparación del 2-fenil derivado 35a la posibilidad de alcanzar el sistema bicíclico 35b descrito por Almirante (40).

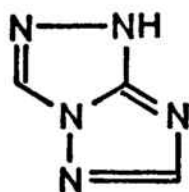
s-TRIAZOLO [4,3-b] -s-TRIAZOL

4.- s-TRIAZOLO[4,3-b]-s-TRIAZOL.

=====

4.1.- Introducción.

En el capítulo anterior hemos estudiado la síntesis de sistemas bicíclicos derivados del 3a-azapentaleno cuya estructura puede quedar indeterminada debido a la ambigüedad de la posición de alquilación que nosotros hemos resuelto en el ejemplo del 1-p-metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol. Esta ambigüedad no es posible cuando se pueden aplicar otros métodos sintéticos, como en la obtención del sistema s-triazolo[4,3-b]-s-triazol, cuya estructura suele quedar asignada por la propia síntesis.



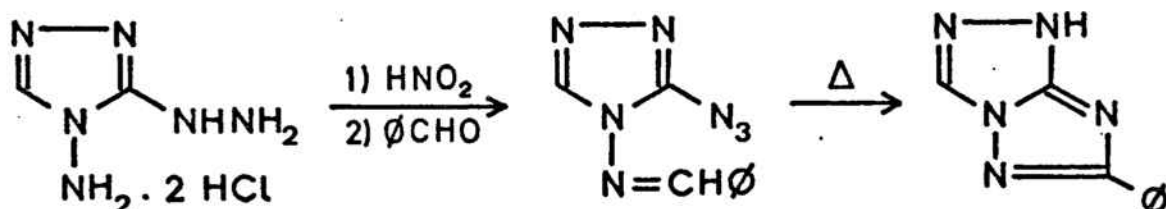
s-triazolo [4,3-b]-s-triazol

En este caso hemos creído de interés aportar datos analíticos que permitieran la asignación de los sustituyentes por RMN, lo cual constituye una premisa imprescindible para un posterior estudio químico-físico, reuniendo un número suficiente de derivados del sistema y eligiendo una síntesis adecuada de los mismos que, a su vez, nos ha conducido a un

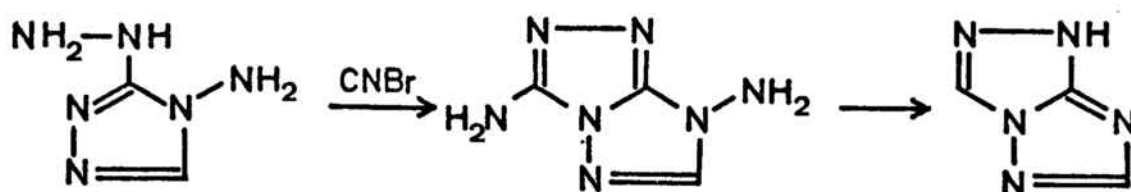
estudio crítico de las reacciones implicadas en la misma y a un esquema, en parte original, para la preparación del sistema bicíclico que evita el aislamiento de intermedios.

Expondremos en primer lugar los esquemas empleados hasta ahora por los diversos autores, y las razones que nos han conducido a la elección y modificación del proceso empleado por nosotros.

1) Takimoto, Denault y Hotta (112) obtienen el sistema bicíclico por una reacción, que transcurre a través de un intermedio nitreno, de descomposición térmica de un azido-triazol preparado a partir del 4-amino-3-hidrazino-s-triazol.

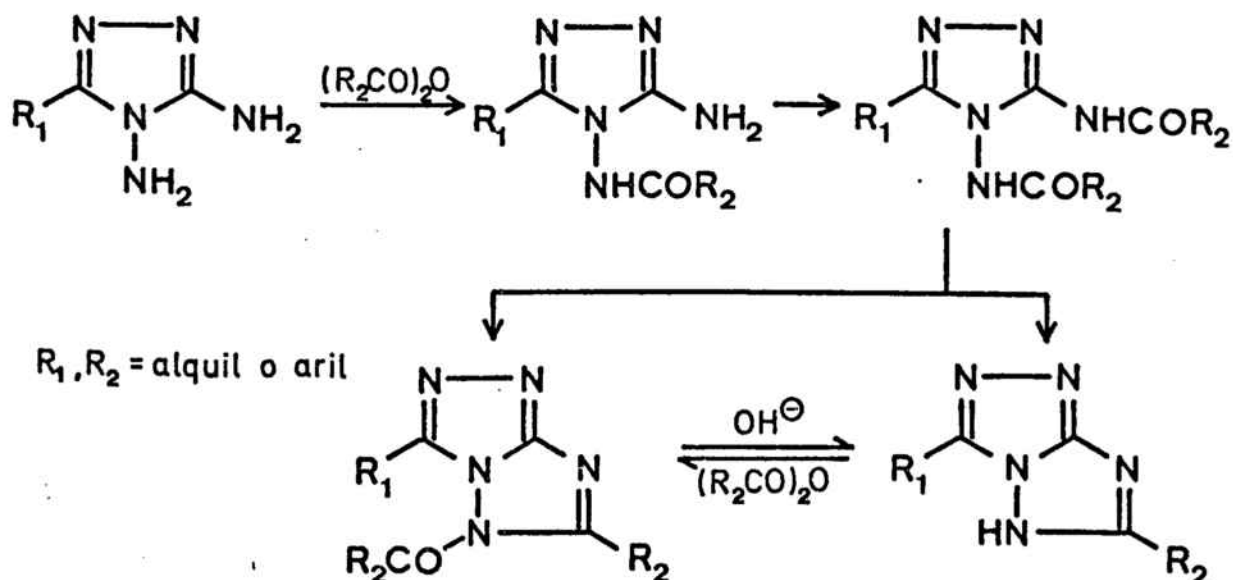


2) Potts e Hirsch (111, 113) utilizan el mismo producto de partida para obtener, por reacción con bromuro de cianógeno, un diamino derivado del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol que por desaminación conduce al sistema bicíclico libre de sustituyentes.

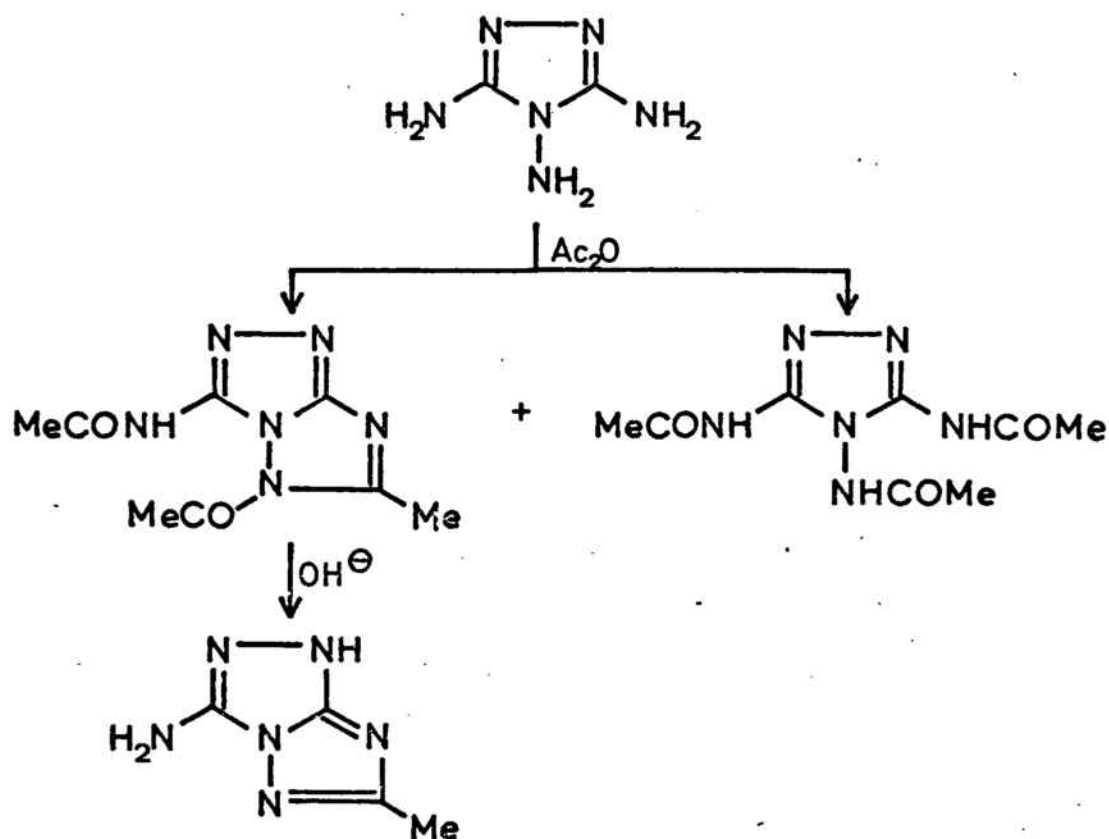


Como se observa la ciclación con bromuro de cianógeno no es unívoca, por lo que en este caso, para demostrar la estructura del compuesto bicíclico obtenido, los autores han debido aportar una serie de pruebas químicas que son ciertamente concluyentes.

3) Gehlen y Robisch (68) desarrollando una idea de Hoggarth (67) obtienen numerosos derivados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol por reacción de 3,4-diamino-s-triazoles con anhídridos o cloruros de ácido, aislando en varias ocasiones los intermedios de reacción.

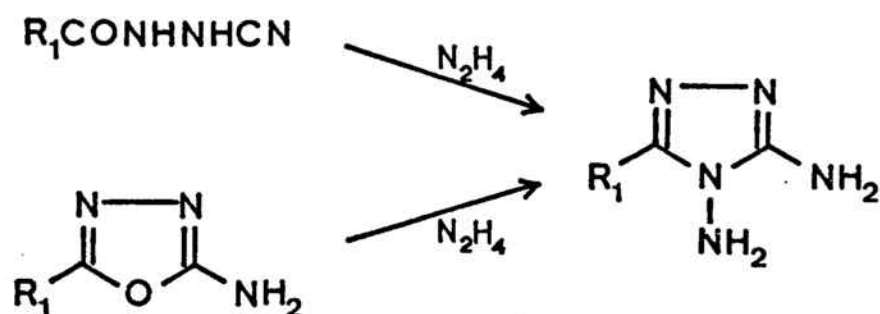


4) Únicamente como una variante del anterior método sintético, cabe considerar la síntesis de Child y Tomcuřik (70), que por reacción del 3,4,5-triamino-s-triazol (guanazina) con anhídrido acético y posterior hidrólisis alcalina obtienen el 3-amino-6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

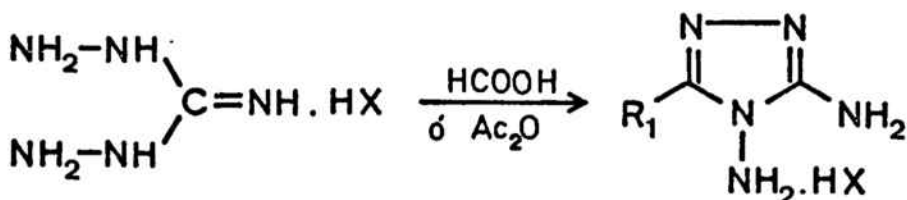


No siendo nuestro propósito encontrar un nuevo esquema de síntesis de derivados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol, nos hemos planteado la elección de un método ya descrito que permitiera obtener, a través de un número de pasos limitado y con buenos rendimientos, el sistema bicíclico con sustituyentes sencillos.

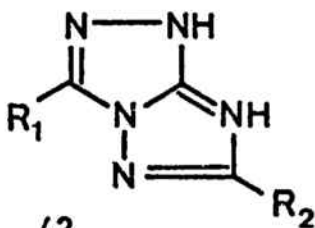
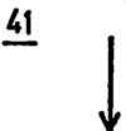
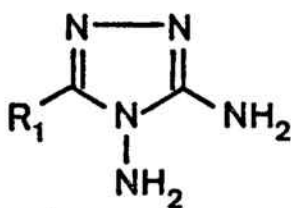
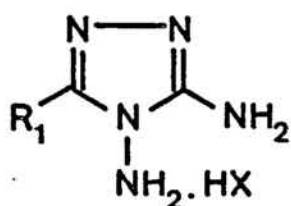
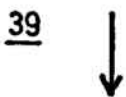
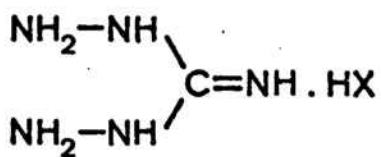
El método de Gehlen (el tercero de los expuestos) parece reunir estas condiciones en cuanto a la reacción de ciclación de la que se obtiene el sistema bicíclico. Ahora bien, Gehlen sintetiza los 3,4-diamino-s-triazoles de partida por reacción de N^{β} -cianohidracidas (114a) o de 2-amino-1,3,4-oxadiazoles (114b) con hidrato de hidracina:



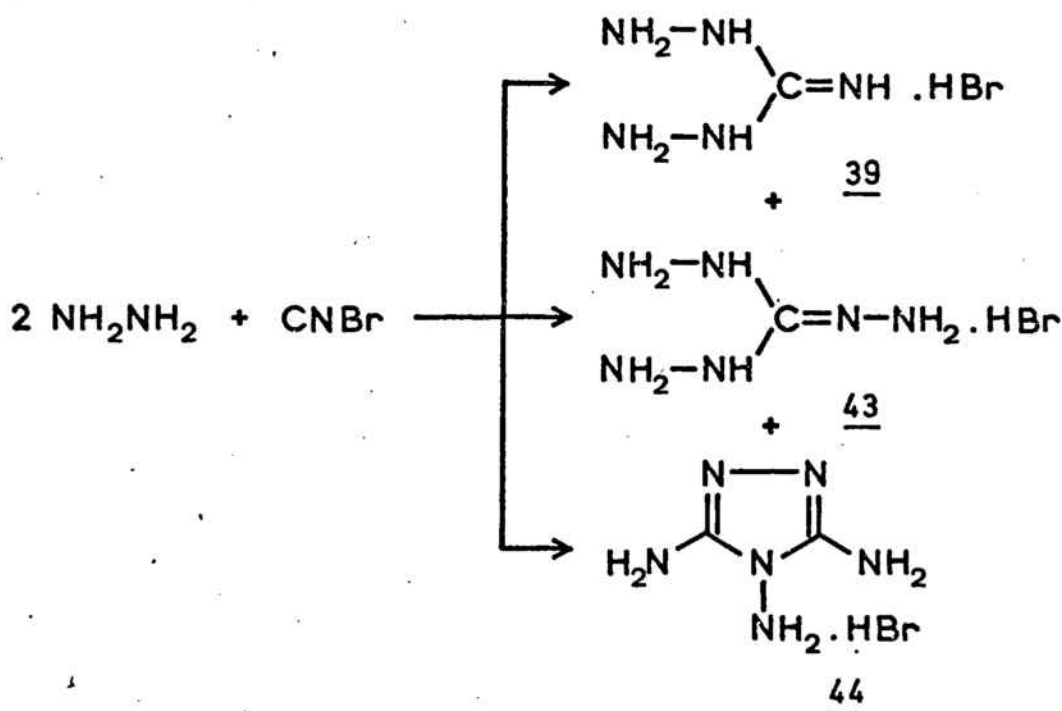
Estas reacciones no cumplen los requisitos que nos habíamos fijado por sus bajos rendimientos y la dificultad de obtener los nuevos precursores de síntesis. Por ello, hemos preferido el procedimiento consistente en la ciclación de diaminoguanidina con ácido fórmico (115) o anhídrido acético (116) para obtener los correspondientes derivados, $R_1 = \text{H}$ y $R_1 = \text{CH}_3$ del 3,4-diamino-s-triazol.



Así pues el esquema de síntesis que nos propusimos desarrollar era el siguiente:

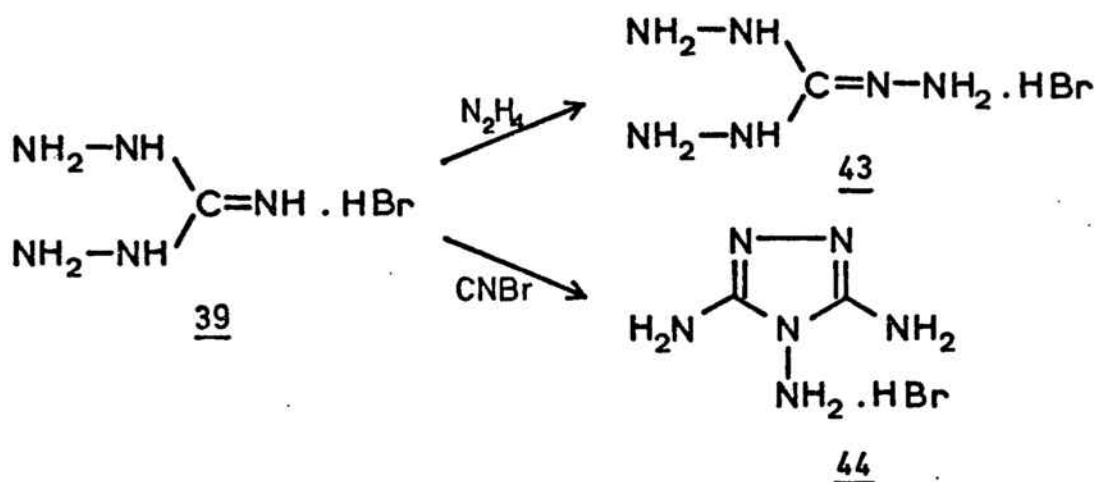


Hemos alcanzado mejores resultados, en cuanto a rendimiento y facilidad de purificación del producto final, por el método de Pellizzari y Gaiter (118) que adicionan lentamente una solución etérea de bromuro de cianógeno a una mezcla heterogenea agitada de hidrato de hidracina y éter. En los primeros ensayos realizados hemos obtenido el hidrobromuro de diaminoguanidina 39 acompañado, en diversas proporciones, de unos subproductos que hemos identificado como los hidrobromuros de triaminoguanidina 43 y de 3,4,5-triamino-s-triazol (guanazina) 44 .



El aspecto crítico y poco especificado en la descripción de esta reacción (118), parece ser la velocidad de adición del bromuro de cianógeno. En efecto, la adición lenta favorece la reacción de la diaminoguanidina 39 ya formada

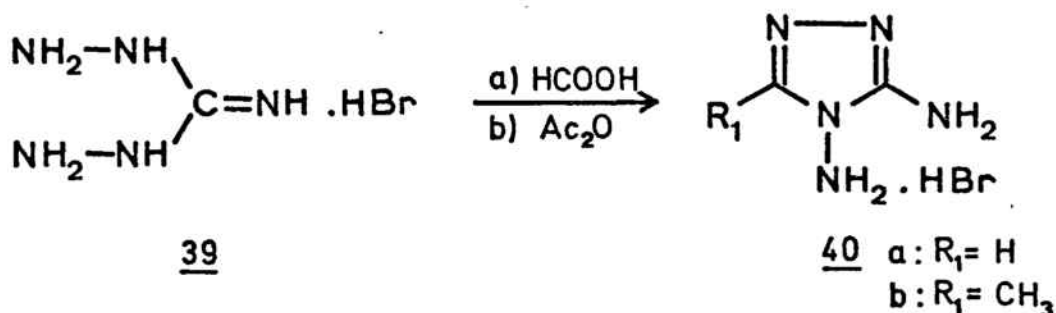
con la hidracina, para dar lugar a la triaminoguanidina 43 . Esta reacción constituye incluso un método descrito (119) de preparación de la triaminoguanidina. Por otro lado, un exceso de bromuro de cianógeno en el medio de reacción puede conducir, también por reacción con la diaminoguanidina, a la formación de guanazina 44 .



En los diversos intentos llevados a cabo variando las condiciones de reacción, hemos conseguido elevar el rendimiento de obtención del hidrobromuro de diaminoguanidina 39 a un 74% del teórico.

4.3.- 3,4-Diamino-s-triazoles.

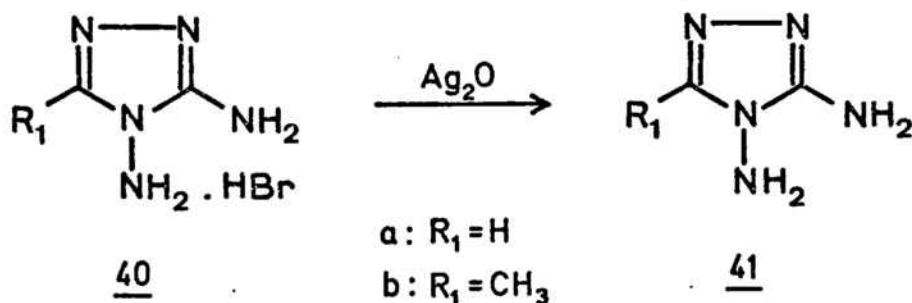
Siguiendo los procedimientos descritos en la literatura, se ha llevado a cabo sin dificultades la obtención de los hidrobromuros de 3,4-diamino-s-triazol 40a y de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 40b, por reacción del hidrobromuro de diaminoguanidina 39 con ácido fórmico (115) y con anhídrido acético (116) respectivamente. En este último caso, es necesario para obtener el producto de ciclación, realizar un tratamiento final con ácido bromhídrico.



El único paso no descrito del esquema de síntesis propuesto, la liberación de las bases libres, 3,4-diamino-s-triazol 41a y su 5-metilderivado 41b, de sus correspondientes hidrobromuros 40a y 40b, ha presentado más dificultades de las previstas en un principio. En los ensayos realizados con soluciones acuosas diluidas de hidróxido sódico o amónico, o con potasa alcohólica, no ha sido posible aislar en la mayoría de los casos las bases libres en estado puro y cuando lo hemos conseguido ha sido con rendimientos ínfimos. A ello contribuye por un lado la oxidación en el medio de reacción de las bases libres 41a y 41b, que se pone en evidencia por la

coloración oscura que van adquiriendo las disoluciones acuosas a medida que se alcaliniza. Por otra parte los 3,4-diamino-s-triazoles 41a y 41b son prácticamente tan solubles en agua como sus hidrobromuros y son totalmente insolubles en éter, lo cual las hace muy difícilmente separables de la sal inorgánica formada en la liberación de la base, pues son inaplicables los métodos usuales de la química orgánica (extracción con disolventes orgánicos) para este tipo de reacción.

Estos inconvenientes se han visto superados recurriendo al óxido de plata húmedo que Gaiter ya empleara (115). De esta forma, separando el haluro de plata por simple filtración, hemos conseguido obtener el 3,4-diamino-s-triazol 41a y el 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b con gran pureza y buenos rendimientos.



En la tabla XIV se indican los desplazamientos químicos en RMN (disolvente DMSO-d₆) del 3,4-diamino-s-triazol 41a, del 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b y de sus respectivos hidrobromuros 40a y 40b.

Tabla XIV

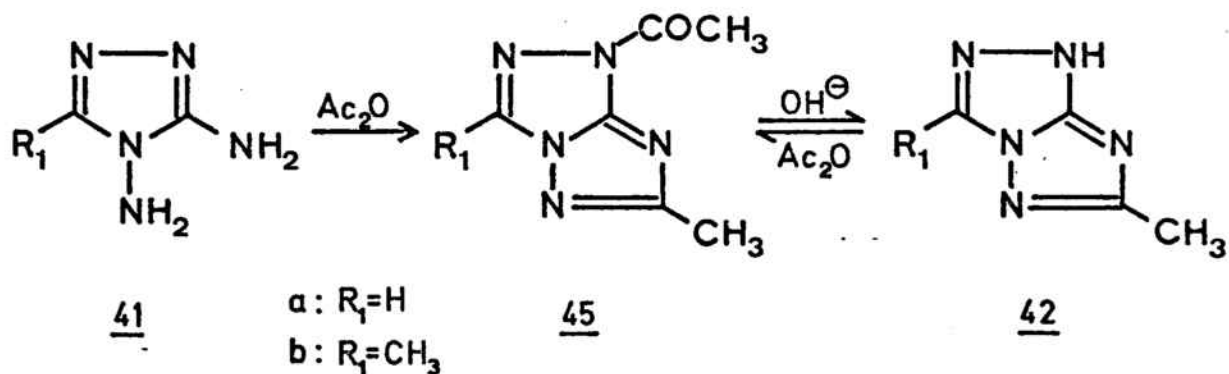
	R_1	C-NH ₂	N-NH ₂
$R_1 = H$	<u>41a</u>	7,82	5,57 (4H)
	<u>40a</u>	8,42	6,1* 8,18 (2H)
$R_1 = CH_3$	<u>41b</u>	2,22	6,38 (4H)
	<u>40b</u>	2,35	6,14* 8,01 (2H)

* Señales muy anchas de difícil integración.

4.4.- Síntesis de derivados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

4.4.1.- 6-Metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol y 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

Por reacción con anhídrido acético del 3,4-diamino-s-triazol 41a y del 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b hemos obtenido el 6-metil-s-triazolo[4,3-b] s-triazol 42a y el 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b respectivamente, así como los correspondientes derivados acetilados, 45a y 45b, de los sistemas bicíclicos.



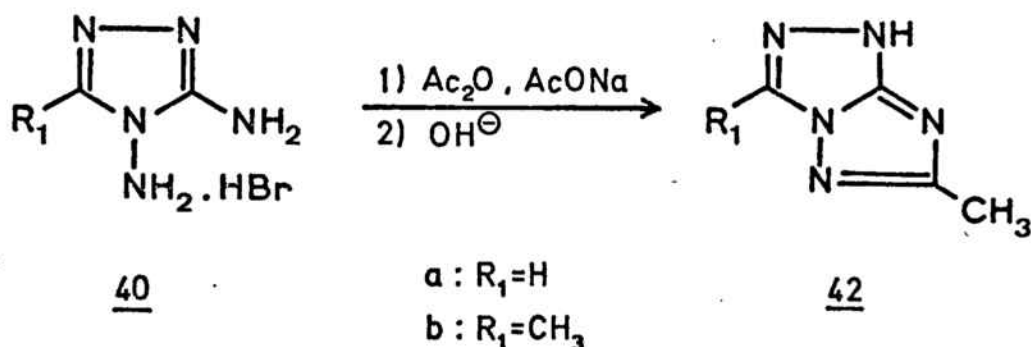
En la mayoría de los casos del trabajo de Gehlen y Röbbisch que reproducimos (68), se aíslan en primer lugar dichos derivados acetilados (a los que nos referimos en la siguiente sección), y de ellos se obtienen por hidrólisis alcalina los sistemas bicíclicos N-no sustituidos.

Sin embargo, la extrema labilidad de los grupos acetilo de las azolidas 45 hace que éstas se obtengan en di-

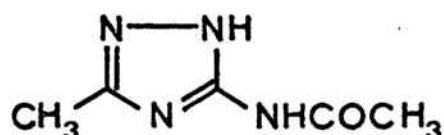
chas reacciones acompañadas de los compuestos bicíclicos desacetilados 42, y por ello, si lo que se pretende es la obtención de estos últimos, es deseable evitar el aislamiento del intermedio acetilado y en todo caso obtenerlos por acetilación del sistema bicíclico.

Por otro lado, en tanto se ponía a punto la obtención de los 3,4-diamino-s-triazoles 41 a partir de sus hidrobromuros 40, se pensó en llevar a cabo la reacción de liberación de las correspondientes bases en el mismo medio empleado para la reacción de ciclación con anhídrido acético.

Así, hemos conseguido, sin necesidad de aislar los intermedios, sintetizar los derivados del s-triazolo [4,3-b]-s-triazol 42a y 42b a partir de los hidrobromuros de 3,4-diamino-s-triazol 40a y 40b, por reacción con anhídrido acético y acetato sódico y sometiendo la mezcla de reacción, evaporada a sequedad, a hidrólisis alcalina.



En la reacción de obtención, siguiendo este último procedimiento, del 6-metil-s-triazolo-[4,3-b]-s-triazol 42a, hemos aislado como subproducto el 3-metil-5-acetilamino-s-triazol 46, cuya caracterización espectroscópica así como su síntesis unívoca se recogen en la sección 4.4.4.

46

En la Tabla XV se indican los desplazamientos químicos en RMN (disolventes DMSO-d₆) del 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42a y del 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b.

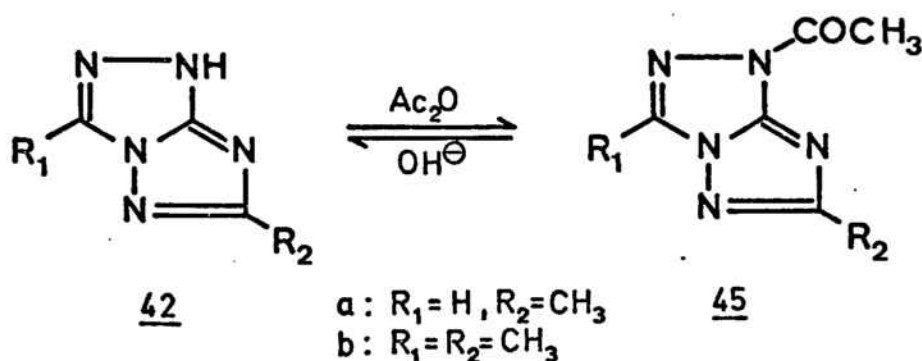
Tabla XV

	R ₁	CH ₃
42a (R ₁ =H)	8,86	2,31
42b (R ₁ =CH ₃)	2,50	2,32

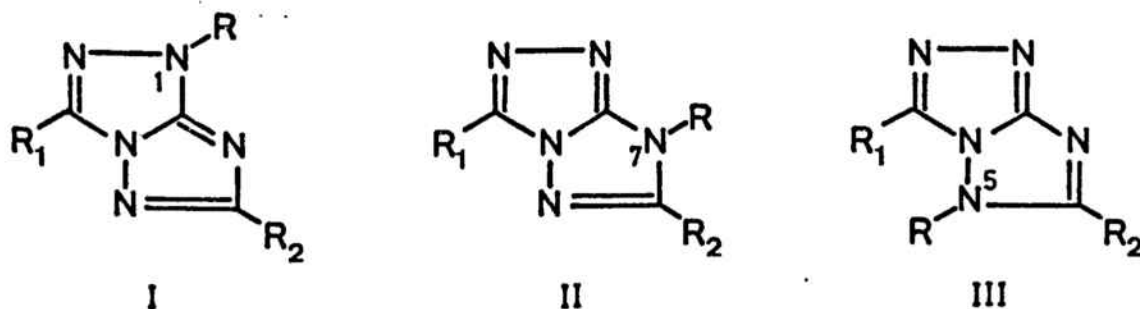
La asignación de las señales correspondientes a los grupos metilo del derivado 42b resulta evidente por la mínima diferencia que debe existir, y de hecho existe, entre los desplazamientos químicos del grupo metilo en posición 6 de los compuestos 42a y 42b.

4.4.2.- Derivados acilados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

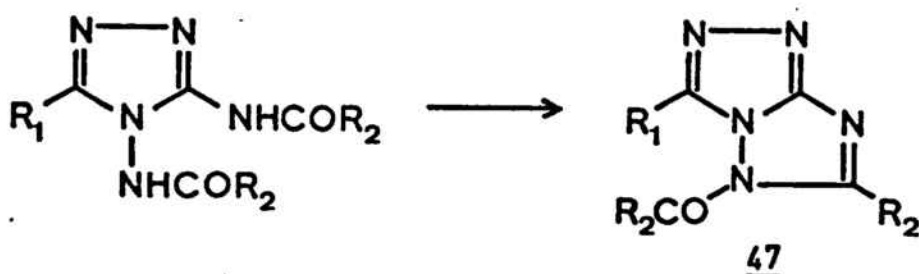
Tal como hemos indicado en la sección anterior, hemos obtenido, siguiendo el procedimiento de Gehlen (68), los derivados acetilados 45a y 45b de los compuestos bicíclicos 42a y 42b. La estructura de los derivados acetilados aislados como intermedios en la síntesis de los sistemas bicíclicos es la misma que la de los obtenidos por acetilación directa de estos últimos.



Para el sistema bicíclico s-triazolo[4,3-b]-s-triazol son posibles las tres formas tautómeras ($R = \text{H}$) y en consecuencia los tres diferentes derivados acetilados ($R = \text{CH}_3\text{CO}$) que se indican:

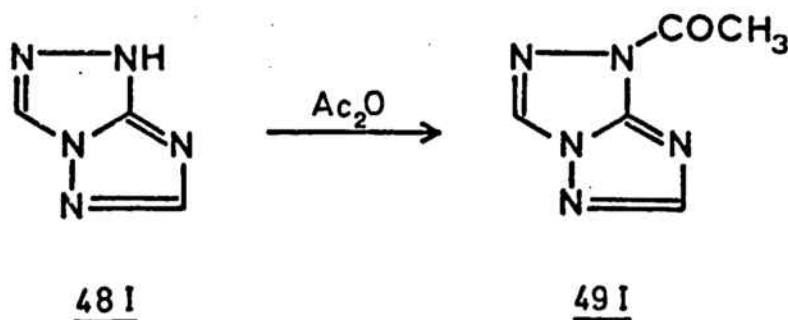


Gehlen parece sugerir (68), que el hecho de que los derivados acetilados se puedan obtener a partir de los 3,4-diacilamino-s-triazoles, indica que tienen la estructura 47 del tipo III con el grupo acetilo sobre el nitrógeno en posición 5.



Ello no constituye prueba alguna, pues es bien sabido que la formación de estas azolidas está bajo control termodinámico y que el derivado que se obtenga será siempre el más estable.

Por el contrario, se ha demostrado (120) que en el sistema bicíclico libre de sustituyentes, el s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 48, el tautómero predominante (R=H) es el 48I y que por acetilación se obtiene el derivado 49I con el mismo tipo de estructura.



Podemos aceptar como válida la suposición de que la existencia en el s-triazolo[4,3-b]-s-triazol de uno o dos grupos metilo sobre los átomos de carbono del sistema bicíclico, no puede modificar más que mínimamente la posición del equilibrio tautómero con respecto al sistema libre de sustituyentes 48 y que en consecuencia, los productos de acetilación de los compuestos 42a y 42b deberán tener la estructura asignada, 45, de derivados acetilados en posición 1.

La confirmación experimental viene dada por los desplazamientos químicos en RMN (disolvente DMSO-d₆) de los derivados acetilados obtenidos que se recogen en la Tabla XVI, en donde $\Delta\delta(R_1)$ y $\Delta\delta(R_2)$ indican las diferencias de desplazamiento de dichos sustituyentes entre los derivados acetilados 45 y los correspondientes no acetilados 42 (ver Tabla XV), que traducen el efecto que produce en los sustituyentes la introducción en el sistema bicíclico de un grupo acetilo.

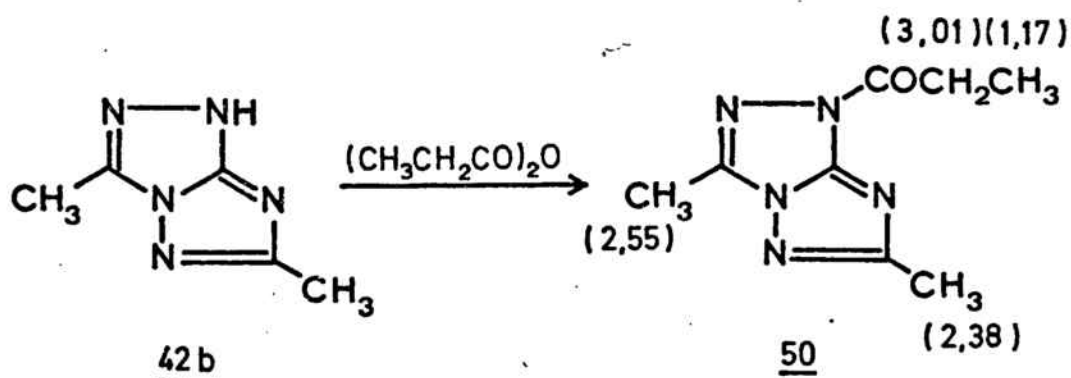
Tabla XVI.

	R ₁	R ₂	CH ₃ CO	$\Delta\delta(R_1)$	$\Delta\delta(R_2)$
45a (R ₁ =H)	9,20	2,38	2,64	0,34	0,07
45b (R ₁ =CH ₃)	2,57	2,40	2,61	0,07	0,08

Sin más que seguir el mismo razonamiento empleado (120) para demostrar la estructura del compuesto 49I, podemos decir que la estructura asignada a los derivados acetilados, 45a y 45b, es la única que se ajusta a un efecto análogo so-

bre ambos sustituyentes. En el caso de que los derivados acetilados tuvieran cualquiera de las otras dos posibles estructuras (II ó III), el efecto sobre los grupos metilo de 45b debería ser mucho mayor en R_2 que en R_1 . Lógicamente, en el compuesto 45a, el efecto del grupo acetilo sobre el protón H_3 , es mayor que sobre el grupo metilo en posición 6. Hay que destacar sin embargo, que, según los valores descritos en la bibliografía (120), $\Delta\delta(H_3) = \delta(49I) - \delta(48I) = 0,32$ ppm.

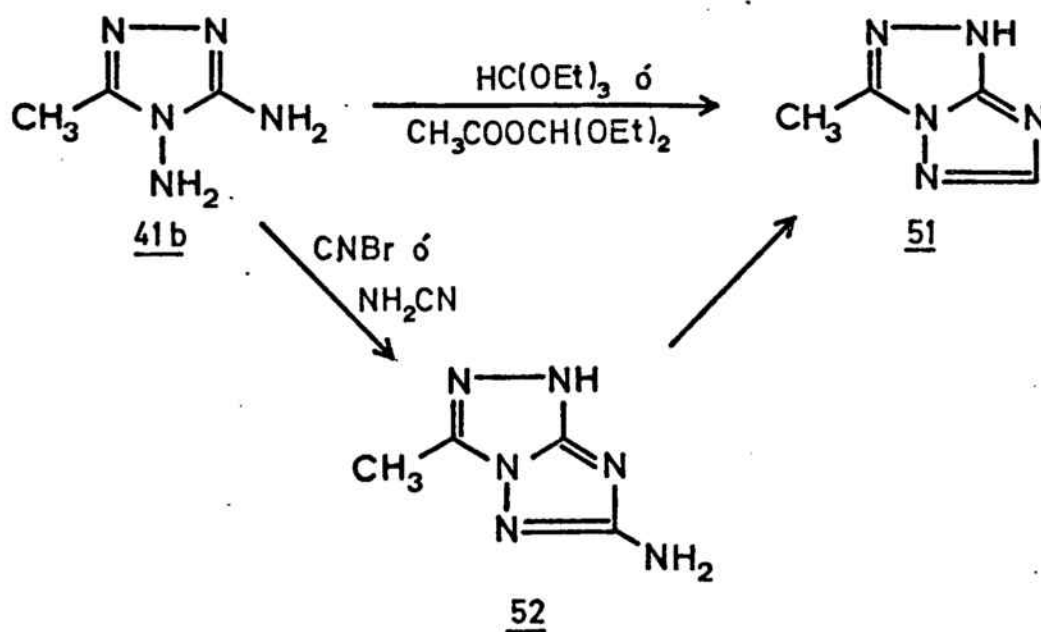
A pesar de que la asignación por RMN de los tres grupos metilo del compuesto 45b parece correcta desde un punto de vista comparativo (valores muy próximos de $\delta(R_2)$ y de $\delta(CH_3CO)$ con los de 45a), hemos llevado a cabo la síntesis del propionil derivado 50, confirmando que el grupo metilo del sustituyente acetilo en 45b es el que aparece a campos más bajos.



4.4.3.- Intentos de síntesis del 3-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

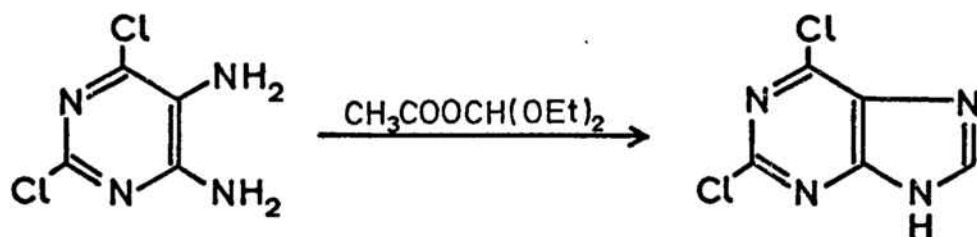
Entre los numerosos derivados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol sintetizados por Gehlen (68), no figura ninguno en que la posición 6 del sistema bicíclico no esté sustituida. Con objeto de ampliar el método de obtención a tales tipos de derivados a partir de 3,4-diamino-s-triazoles, hemos abordado la síntesis del 3-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 51 que nos permitiría por otro lado la comparación con los derivados 42a y 42b ya obtenidos.

En el siguiente esquema se indican los dos caminos alternativos ensayados para la obtención del compuesto bicíclico 51.



La reacción del 5-metil-3,4-diamino-s-triazol con ortoformiato de etilo ha conducido a una mezcla compleja de productos. En los intentos de aislar algún producto por cristalización en mezclas de disolventes se ha separado un aceite cuyo espectro de RMN, en DMSO-d₆, muestra claramente dos señales a $\delta = 2,53$ y $\delta = 8,05$, que son los valores que cabría esperar para el grupo metilo y el protón H₆ respectivamente, del producto 51, a partir de los desplazamientos químicos en RMN de 42a y 42b (véase Tabla XV) y los descritos (120) para el s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 48I. Los esfuerzos llevados a cabo para aislar el compuesto 51, analíticamente puro, han sido infructuosos.

Aunque en nuestro caso los resultados hayan sido análogos, la sustitución del ortoformiato de etilo por el acetato de dietoximetilo se basa en que con este último reactivo se mejoran considerablemente los rendimientos en la obtención de purinas a partir de 2- o 6-cloro y 2,6-dicloro-4,5-diaminopirimidinas (121).

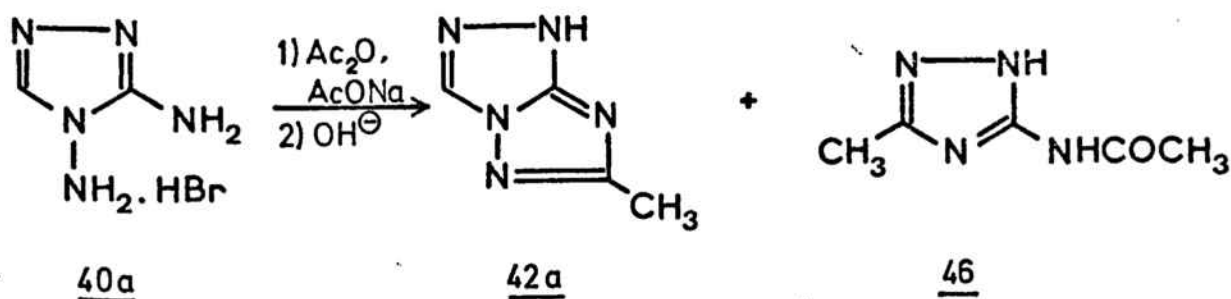


La síntesis del acetato de dietoximetilo se ha llevado a cabo por reacción de anhídrido acético con ortoformiato de etilo, según el método de Post y Erickson (122) e introduciendo las modificaciones técnicas sugeridas para el aislamiento del producto final por Scheeren y Stevens (123).

Por último, el camino alternativo de síntesis que consiste en hacer reaccionar el 3,4-diamino-s-triazol con bromuro de cianógeno o cianamida para obtener en primer lugar el 6-amino derivado 52 y por desaminación reductora de éste el producto deseado 51, tampoco ha dado resultado en su primera etapa, a pesar de que con dichos reactivos se ciclan con facilidad la o-fenilendiamina (124) y los hidracinazoles (111, 113, 125).

4.4.4.- 3-Metil-5-acetilamino-s-triazol.

Como hemos indicado en la sección 4.4.1, la reacción del hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol 40a con anhídrido acético y acetato sódico seguida de hidrólisis alcalina, nos ha conducido a la obtención del sistema bicíclico deseado 42a y de un subproducto de fórmula empírica $C_5H_8N_4O$ al que hemos asignado la estructura de 3-metil-5-acetilamino-s-triazol 46.



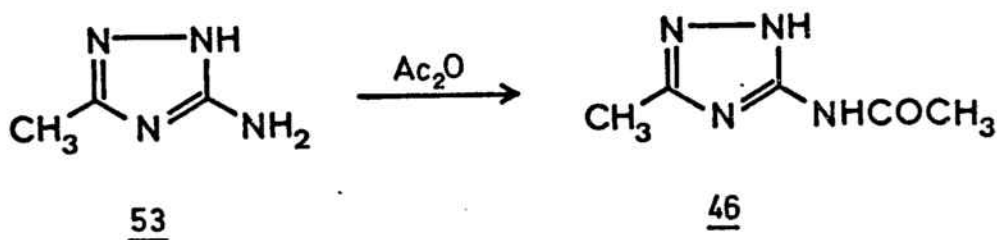
La aparición en el espectro de RMN (en DMSO- d_6) del compuesto 46, de únicamente dos señales de igual intensidad a $\delta = 2,06$ y $\delta = 2,20$, habiendo desaparecido la señal del próton triazólico del producto de partida, y la presencia en el infrarojo de una banda de carbonilo a 1705 cm^{-1} (KBr) nos ha sugerido junto a la fórmula empírica, que se pudiera tratar de un derivado acetilado del núcleo triazólico formado en la reacción y que proviniera de una apertura con degradación del sistema bicíclico 42a. En cuanto a la posición del grupo acetilo varios datos concuerdan mejor con la estructura de amida 46 que con la de un derivado acetilado sobre el núcleo triazólico (azolida): a) el elevado punto de fusión, $289-90^{\circ}\text{C}$, y su estabilidad en disolución acuosa, b) la vibración del grupo carbonilo que en las azolidas aparece alrededor de 1740 cm^{-1} y c) el desplazamiento químico asignado al metilo del grupo acetilo, $\delta = 2,20$, que aparecería a campos más bajos en una azolida .

El 3-metil-5-acetilamino-s-triazol 46 no se halla descrito como tal en la literatura, si bien Atkinson y cols. (126) han obtenido un derivado monoacetilado del 3-metil-5-amino-s-triazol de p.f. 282°C al que no asignan ninguna estructura determinada.

Sí está descrito el 3-acetilamino-s-triazol cuyas características concuerdan bien con las encontradas para el compuesto 46. Hay que señalar únicamente, que en el espectro IR la banda de carbonilo del 3-acetilamino-s-triazol apare-

ce a 1689 cm^{-1} (127) valor algo inferior al del compuesto 46 (1705 cm^{-1}) pero más próximo que el del derivado acetilado sobre el núcleo triazólico, 1-acetil-5-amino-s-triazol, en que dicha vibración se presenta a 1732 cm^{-1} (127).

Con objeto de aportar la prueba concluyente de la estructura del producto 46, hemos llevado a cabo su síntesis a partir del 3-metil-5-amino-s-triazol 53, por acetilación con anhídrido acético seguida de hidrólisis de los grupos acetilo unidos al anillo triazólico, de acuerdo con el procedimiento detalladamente descrito (127, 128) en la síntesis del 3-acetilamino-s-triazol. El producto así obtenido es idéntico al subproducto aislado en la reacción de obtención del sistema bicíclico 42a.



PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de IR y UV se han realizado en los aparatos Perkin-Elmer 457 y 124 del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de Barcelona.

Los espectros de RMN se han registrado en los aparatos Perkin-Elmer R-12A del mismo Departamento y Varian T-60 del Laboratorio del Profesor Jacquier de Montpellier. Los desplazamientos químicos están expresados en p.p.m., con respecto al TMS como referencia interna.

El espectro de resonancia magnética de carbono-13 se ha realizado en un aparato Jeol JS-100MHz de la Facultad de Ciencias de Montpellier, por el método de la transformada de Fourier y por acumulación de 10.300 espectros (puntos acumulados 4096, amplitud de barrido 5KHz). Agradecemos muy vivamente al Dr. Alain Fruchier el registro de este espectro.

Los análisis de combustión se han realizado en el Instituto de Química Orgánica del Patronato Juan de la Cierva de Barcelona.

Los puntos de fusión, no corregidos, se han determinado en capilar mediante un aparato Buchi.

Para la cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice Merck (0,05-0,2 mm) y para la cromatografía en capa fina, cromatofolios de gel de sílice Merck 60F₂₅₄ sobre soporte de aluminio.

PARTE EXPERIMENTAL.

=====

Reacción del 5-aminotetrazol 1 con bromuro de fenacilo en medio neutro: 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9.

Se calentaron a 60-50°C durante tres horas, 9,95 g (0,05 mol) de bromuro de fenacilo y 8,5 g (0,1 mol) de 5-aminotetrazol en 100 ml de etanol 96. La solución, que al término de la reacción aparecía ya algo turbia, se enfrió, precipitando 5,2 g de 1-fenacil-5-aminotetrazol 8, que se recrystalizaron en etanol 96, p.f. 232-30°C (desc.). Lit. (76), p.f. 2140C (desc.). Rdto. 51%.

Análisis de combustión para $C_9H_9N_5O$:

Calculado: C, 53,19%; H, 4,46%; N, 34,47%.

Encontrado: C, 52,91%; H, 4,50%; N, 34,52%.

El filtrado anterior se evaporó a sequedad y se extrajo con una porción de 50 ml y cuatro de 20 ml de benceno anhidro en caliente con objeto de separar la mayor parte del 5-aminotetrazol insoluble en dicho disolvente. De la solución bencénica precipitaron por enfriamiento 2,8 g de una mezcla constituida principalmente por los productos 8 y 9, que se columnó a través de 100 g. de gel de sílice, lográndose separar por elución con $CHCl_3:EtOH$ (95:5) 0,3 g de 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 analíticamente puros. p.f. 1540C (desc.).

Análisis de combustión para $C_{17}H_{15}N_5O_2$:

Calculado: C, 63,54%; H, 4,70%; N, 21,80%.

Encontrado: C, 63,35%; H, 4,98%; N, 21,93%.

En la mezcla resultante de esta reacción se ha podido detectar por cromatografía en capa fina y una vez dispuestos del correspondiente patrón, la presencia de 2-fenacil-5-aminotetrazol 10. Los valores de Rf de los diferentes productos, empleando como eluyente $CHCl_3$:EtOH (3:2) son los siguientes:

bromuro de fenacilo <u>7</u>	0,82
2-fenacil-5-aminotetrazol <u>10</u>	0,70
1-fenacil-5-aminotetrazol <u>8</u>	0,60
1,4-difenacil-5-iminotetrazolina <u>9</u>	0,39
5-aminotetrazol <u>1</u>	0,2

Reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio básico: 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y 2-fenacil-5-aminotetrazol 10.

Se ha seguido el procedimiento general descrito por Einberg (76) para las reacciones de compuestos α -halogenocarbonílicos con tetrazoluro potásico en metanol.

A una solución de 0,56 g (0,01 mol) de hidróxido potásico en 20 ml de metanol, se adicionaron 0,85 g (0,01 mol) de 5-aminotetrazol y 1,99 g (0,01 mol) de bromuro de fenacilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas al cabo de las cuales precipitaron por enfriamiento 0,6 g de 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 con un punto de fusión de 222-5°C (desc.). El filtrado se evaporó a sequedad y se extrajo con una porción de 30 ml y cuatro de 10 ml de benceno anhidro en caliente. Los 0,8 g del residuo insoluble en benceno, constituido mayoritariamente por 1-fenacil-5-aminotetrazol 8, se recrystalizaron junto con el precipitado anterior en etanol 96, obteniéndose 1,1 g de producto 8, p.f. 232-3°C (desc.). Lit. (76) p.f. 214°C (desc. Rdto. 54%.

Análisis de combustión: ver reacción en medio neutro.

De los extractos bencénicos precipitaron por concentración y cristalización fraccionada un total de 0,4 g de un producto, p.f. 117-9°C que se recrystalizó en benceno, obteniéndose 0,3 g de 2-fenacil-5-aminotetrazol 10, p.f. 124-5°C. Lit. (76) p.f. 124-5°C. Rdto. 14%.

* El punto de fusión descrito (76) del compuesto 8 es erróneo y si corresponde a un producto que da el análisis de combustión correcto se debe a que la impureza es del isómero 10.

Análisis de combustión para $C_9H_9N_5O$:

Calculado: C, 53,19%; H, 4,46%; N, 34,47%.

Encontrado: C, 53,14%; H, 4,69%.

1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9

Una disolución de 2,5 g de 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y 2,5 g de bromuro de fenacilo en 120 ml de etanol 96 se calentó a reflujo durante 50 horas. Después de enfriar, precipitaron 3 g (Rdto. 60%) de hidrobromuro de 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 11, p.f. 220-50°C (desc). Por recristalización en etanol 96 el punto de fusión se elevó a 243-40°C.

Análisis de combustión para $C_{17}H_{16}N_5O_2Br$:

Calculado: C, 50,76%; H, 4,01%; N, 17,41%; Br, 19,87%.

Encontrado: C, 50,81%; H, 4,18%; N, 17,34%; Br, 20,13%.

IR (KBr): 3150, 3105, 2975, 1715, 1698, 1680, 1595, 1449, 1340, 1220, 1080, 988, 750, 682 y 658 cm^{-1} .

La base libre 9 se obtuvo por adición de amoníaco acuoso a una disolución del hidrobromuro en agua, precipitando directamente la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9, p.f. 1540°C (desc.).

Análisis de combustión para $C_{17}H_{15}N_5O_2$: ver reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio neutro.

Metiltiobenceno (tioanisol) 13.

Sobre 80 ml de NaOH al 50%, se adicionaron lentamente y con agitación, 110,1 g (1 mol) de tiofenol y después, gota a gota, durante una hora, 126,4 g (1 mol) de sulfato de metilo. Terminada la adición, se calentó la disolución 14 horas a reflujo. Se separó la capa acuosa de la orgánica lavando esta última tres veces con 60 ml de NaOH al 10% y después con agua hasta neutralidad de las aguas de lavado. La capa acuosa se extrajo con éter y el conjunto de los extractos etéreos y la capa orgánica se secaron con sulfato sódico anhidro. Después de filtrar y eliminar el éter al rotavapor, se destiló a vacío, obteniéndose 63,7 g de tioanisol, p. eb. 93-95°C/27 mm. Lit. (86), 58-60°C/60 mm. Rto. 51%.

IR (KBr): 3050, 3040, 2970, 2900, 1580, 1475, 1440, 1310, 1180, 1105, 1085, 1060, 1020, 960, 950, 735 y 685 cm^{-1} .

p-Metiltioacetofenona 14.

A una disolución enfriada de 62 g (0,5 mol) de tioanisol en 370 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano, se añadieron con agitación 73 g (0,55 mol) de cloruro de aluminio anhidro y seguidamente gota a gota 53 g (0,52 mol) de anhídrido acético, manteniendo la temperatura entre -2°C y +2°C mediante un baño de hielo. Finalizada la adición, se retiró el baño y se calentó a 20°C durante dos horas y después a 70°C du-

rante cinco horas.

La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución enfriada a 5°C de 100 ml de HCl conc. en 600 ml de agua. Se separó la capa superior acuosa de la orgánica, lavando esta última con agua, NaHCO₃ al 10% y de nuevo con agua.

La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se destiló a alto vacío, primero el disolvente y después el producto deseado con una pequeña columna de fraccionamiento y pasando agua a 85°C por el refrigerante para evitar la solidificación en el mismo. Se obtuvieron 20,3 g de p-metiltioacetofenona, p. eb. 92-95°C (0,1 mm), p.f. 82-83°C. Lit. (84), p. eb. 135°C (1 mm) , p.f. 83-84°C. Rdto. 24%.

IR (KBr): 2980, 2905, 1665, 1590, 1430, 1390, 1355, 1280, 1260, 1185, 1095, 1005, 960, 815, 755, 615, 590, 510, 465, y 445 cm⁻¹.

p-Metilsulfonilacetofenona 15.

A una disolución de 20,3 g (0,12 mol) de p-metiltioacetofenona 14 en 18 ml de ácido acético glacial, se añadieron, gota a gota, durante tres horas, 32 ml de H₂O₂ al 30% en 8 ml de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 65°C.

Enfriada la disolución a temperatura ambiente, se vertió sobre 200 ml de agua, separándose de la disolución una pequeña cantidad de producto impuro. Al comprobar por RMN que

la reacción había sido incompleta, se repitió el tratamiento calentando a reflujo durante dos horas la mezcla de reacción, previamente evaporada a sequedad, con 12 ml de H_2O_2 al 30% y 20 ml de ácido acético glacial. Al enfriar la disolución y verterla sobre agua, se separaron 18,9 g de p-metilsulfonilacetofenona 15, p.f. 116-22°C. Lit (85) p.f. 127-128,5 Rdto. bruto 78%.

IR (KBr): 3015, 3000, 2920, 1685, 1570, 1425, 1390, 1355, 1320, 1310, 1295, 1255, 1170, 1145, 1090, 1000, 960, 835, 823, 780, 745, 710, 610, 590, 550, 520, 480 y 430 cm^{-1} .

p-Metilsulfonil- ω -bromoacetofenona 16.

A una disolución de 18,9 g (0,095 mol) de p-metilsulfonilacetofenona 15 en 90 ml de cloroformo se le adicionaron 7,9 g (0,095 mol) de bicarbonato sódico. La mezcla se calentó a 60°C y manteniendo constante la temperatura se adicionaron, gota a gota durante tres horas, 15,2 g (0,095 mol) de bromo en 10 ml de cloroformo.

Finalizada la adición se calentó a reflujo durante dos horas, al cabo de las cuales se dejó enfriar, se filtró el bromuro sódico y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Por cristalización en benceno, se separaron 13,3 g de un producto amarillo que se recrystalizó en el mismo disolvente, p.f. 124-6°C. Lit (85), p.f. 125-7°C. Rdto. 50%.

IR (KBr): 3095, 3080, 3020, 2990, 2940, 2910, 1700, 1570, 1400, 1325, 1300, 1195, 1150, 1090, 993, 962, 825, 770, 660, 650, 570, 550, 520, 480, 445 y 430 cm^{-1} .

1-p-Metilsulfonilfenacil-5-aminotetrazol 18.

Se calentaron a 60-65°C durante dos horas una solución de 4,1 g (0,015 mol) de p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona 16 y 2,5 g (0,03 mol) de 5-aminotetrazol 1 en 30 ml de etanol 96. En el transcurso de la reacción se fue formando un precipitado que al término de la misma se filtró, obteniéndose 2,1 g de 1-p-metilsulfonilfenacil-5-aminotetrazol 18, p.f. 217-9°C (desc). Rdto. 50%. El producto recristalizado en ácido acético tiene un punto de fusión de 220°C.

Análisis de combustión para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{SO}_3$:

Calculado: C, 42,71%; H, 3,94%; N, 24,90%; S, 11,38%

Encontrado: C, 42,69%; H, 4,09%; N, 24,74%; S, 11,29%

Del intento de cristalización del hidrocloreuro del producto 18 en ácido clorhídrico al 10% se recuperó cuantitativamente la base libre. Para obtener el hidrocloreuro fue necesario disolver el 1-p-metilsulfonilfenacil-5-aminotetrazol 18 en ácido clorhídrico concentrado ($d = 1,19$, 38%) y evaporar a sequedad, p.f. 208°C (desc.).

Análisis de combustión para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{SO}_3\text{Cl}$.

Calculado: C, 37,86%; H, 3,81%; N, 22,05%.

Encontrado: C, 37,55%; H, 4,04%; N, 21,88%.

IR (KBr): 2980, 2900, 1715, 1690, 1395, 1312, 1295, 1220, 1152, 1088, 1075, 1008, 995, 970, 835, 773, 575, 562 y 522 cm^{-1} .

1-p-bromofenacil-5-aminotetrazol 19.

Se calentaron a 60-65°C durante tres horas 1,4 g (0,016 mol) de 5-aminotetrazol 1 y 2,3 g (0,008 mol) de p-bromo- ω -bromoacetofenona 17 en 50 ml de etanol 96. De la solución enfriada precipitó un producto que se recristalizó en etanol, obteniéndose 1,2 g de 1-p-bromofenacil-5-aminotetrazol 19, p.f. 225-7°C (desc.). Rdto. 53 %.

Análisis de combustión para $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_5\text{OBr}$:

Calculado: C, 38,31%; H, 2,86%; N, 24,83%; Br, 28,32%

Encontrado: C, 38,41%; H, 2,99%; N, 25,09%; Br, 28,17%

Intentos de ciclación de la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9

a) Con NaHCO_3 (1:1)/EtOH 96

Se calentaron a reflujo durante cuatro días 0,40 g (0,0013 mol) de 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 y 0,12 g (0,0014 mol) de bicarbonato sódico en 20 ml de etanol 96.

La mezcla de reacción se filtró, se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en benceno caliente. Por cromatografía en capa fina se detectó la presencia en la solución bencénica de al menos tres productos, de los que no se consiguió cristalizar ninguno.

b) Con piperidina/tolueno anhidro.

Se calentaron a reflujo durante 12 horas, 0,46 g (0,0015 mol) de 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina 9 con dos gotas de piperidina en 10 ml de tolueno anhidro y empleando un separador Dean-Stark. Al término de la reacción no se había recogido nada de agua. De la solución, que presentaba un color rojo oscuro, se intentó sin conseguirlo separar algún producto por cristalización o columnación a través de gel de sílice.

1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20.

a) Hidrobromuro 25.

Se calentaron a reflujo durante seis días una disolución de 0,9 g (0,005 mol) de 1-bencil-5-aminotetrazol 23 y 1 g (0,005 mol) de bromuro de fenacilo en 50 ml de etanol 96.

La disolución se enfrió a temperatura ambiente, cristalizando 1,3 g de hidrobromuro de 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 25, p.f. 238-40°C (desc.). Rdto. 68%.

IR (KBr): 3140, 3100, 2975, 2950, 1703, 1678, 1598, 1510, 1450, 1352, 1340, 1300, 1230, 1090, 1000, 755, 750, 697, 688 y 630 cm^{-1} .

b) Hidrocloruro 24.

Se calentaron a reflujo durante una semana 1,0 g (0,005 mol) de 1-fenacil-5-aminotetrazol 8 y 1,7 ml (0,015 mol) de cloruro de bencilo en 50 ml de etanol 96. Después de enfriar a temperatura ambiente precipitaron 0,3 g de hidrocloruro de 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 24, p.f. 240-29°C (desc.). Rdto. 18%.

c) Base libre 20.

La base libre se obtuvo disolviendo tanto el hidrobromuro 25 como el hidrocloruro 24 en abundante cantidad de agua y neutralizando la disolución con amoníaco acuoso, precipitando de inmediato y con rendimiento casi cuantitativo la 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20, p.f. 114-69°C

Análisis de combustión para $C_{16}H_{15}N_5O$:

Calculado: C, 65,51%; H, 5,15%; N, 23,88%.

Encontrado: C, 65,23%; H, 5,06%; N, 24,07%.

Intento de ciclación de la 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20.

Se calentaron a reflujo durante tres días 0,74 g

(0,0025 mol) de 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina 20 y 0,21 g (0,0025 mol) de bicarbonato sódico en 30 ml de etanol 96. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y formando una suspensión en agua se neutralizó con ácido clorhídrico diluido. Se extrajo entonces en frío con cloroformo anhidro y la mezcla de productos extraídos se columnó a través de 40 g. de gel de sílice empacados con benceno: cloroformo (25:75). La fracción 18 eluida con la misma mezcla de disolventes en proporción 5:95 y consistente en 20 mg de un producto aceitoso se identificó como 1-bencil-4-fenacil-5-tetrazolona 26 (ver secc. 2.5).

2-fenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol 33a.

Se calentaron a reflujo durante una semana 4,95 g (0,05 mol) de guanazol y 4,94 g (0,025 mol) de bromuro de fenacilo en 200 ml de etanol absoluto. El producto de reacción se evaporó a sequedad, primero en el rotavapor y después en un desecador hasta peso constante, y se extrajo agitando vigorosamente con una porción de 200 ml y dos de 100 ml de agua fría. La fracción insoluble en agua (3,2 g) se columnó a través de 70 g de gel de sílice, empleando como eluyente de partida cloroformo y seguidamente mezclas progresivamente más polares de cloroformo/etanol. Al llegar a una proporción de 97/3 se eluyeron 2,0 g de 2-fenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol 33a, que se recrystalizaron en cloroformo con la

mínima cantidad necesaria de etanol, p.f. 246-8°C (desc.)

Rdto. 40%.

IR (KBr): 3435 , 3320, 3110, 1610, 1563, 1515, 1460, 1440, 1390, 1361, 1090, 1015, 901, 890, 805, 730 y 605 cm^{-1} .

El hidrobromuro del 2-fenil-6-amino-imidazo [1,2-b] -s-triazol se preparó evaporando a sequedad una suspensión del compuesto bicíclico en ácido bromhídrico del 10% y recristalizando en isopropanol/etanol absoluto (1/1), p.f. 284-5°C (desc.).

Análisis de combustión para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{Br}$:

Calculado: C, 42,87%; H, 3,59%; N, 25,00%.

Encontrado: C, 43,19%; H, 3,56%; N, 24,84%.

IR (KBr): 3370, 3290, 3245, 3195, 2920, 1663, 1632, 1605, 1585, 1492, 1448, 1365, 1280, 1172, 1098, 990, 965, 760, 730, 713 y 658 cm^{-1} .

1-p-Metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol 31b.

Se calentó a 50°C con agitación, en atmósfera de nitrógeno y durante 14 horas, una disolución de 3,96 g (0,04 mol) de guanazol y 5,54 g (0,02 mol) de p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona en 300 ml de etanol 96.

En el transcurso de la reacción se formó un precipitado que al término de la misma se redisolvió con metanol en caliente, excepto un pequeño residuo no identificado.

Por cristalización fraccionada se separaron varios precipitados de los cuales 2,4 g corresponden al 1-p-metilsulfonilfenil-3,5-diamino-s-triazol 31b, p.f. 182-4°C. Rdto. 40%.

Los restantes precipitados (1,6 g), corresponden a mezclas de productos entre los que se encuentra el propio compuesto 31b. Dichas mezclas no se consiguieron purificar ni por recristalización ni por cromatografía en columna, debiéndose destacar que en todos los casos se obtuvieron precipitados amorfos.

Análisis de combustión para $C_{11}H_{13}N_5O_3S$:

Calculado: C, 44,74%; H, 4,44%; N, 23,72%; S, 10,84%.

Encontrado: C, 44,69%; H, 4,40%; N, 23,74%; S, 10,57%.

IR (KBr): 3400, 3330, 3160, 2910, 1695, 1635, 1612, 1585, 1548, 1482, 1415, 1395, 1315, 1292, 1220, 1148, 1085, 993, 960, 830, 773, 732, 680, 653, 580, 555 y 515 cm^{-1} .

2-p-Metilsulfonilfenil-6-amino-imidazo [1,2-b]s-triazol 33b.

Se calentaron a reflujo durante una semana 2,47 g (0,025 mol) de guanazol y 3,46 g (0,0125 mol) de p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona en 100 ml de metanol. Una vez concluida la reacción se separaron por cristalización fraccionada varios precipitados hasta un total de 1,7 g de 2-p-metilsulfonilfenil-6-amino-imidazo [1,2-b]-s-triazol 33b de p.f. 290-300°C (desc.). Rdto. bruto 50%.

El producto 33b se obtiene, al igual que el 31b, en forma de precipitados amorfos, y los diversos intentos de purificarlo por recristalización han resultado totalmente infructuosos. Así pues, para obtener una muestra analíticamente pura, ha sido necesario columnar una pequeña cantidad de producto a través de gel de sílice, aislándose por elución con cloroformo/metanol 85/15 el compuesto 33b cuyo punto de fusión se eleva a 310-52C (desc.).

Análisis de combustión para $C_{11}H_{11}N_5O_2S$:

Calculado: C, 47,65%; H, 4,00%; N, 25,26%; S, 11,54%.

Encontrado: C, 47,74%; H, 4,12%; N, 25,54%; S, 11,87%.

IR (KBr): 3420, 3340, 3140, 2910, 1625, 1603, 1510, 1450, 1405, 1370, 1325, 1295, 1141, 1090, 1020, 963, 895, 835, 810, 780, 745, 557 y 533 cm^{-1} .

El hidrobromuro del 2-p-metilsulfonilfenil-6-aminoimidazo [1,2-b]-s-triazol, se ha obtenido evaporando a sequedad una disolución de 33b en ácido bromhídrico del 10% y cristallizando en alcohol isopropílico, p.f. 278-802C (desc.).

Análisis de combustión para $C_{11}H_{12}N_5O_2SBr$:

Calculado: C, 36,88%; H, 3,37%; N, 19,55%; S, 8,95%.

Encontrado: C, 37,15%; H, 3,29%; N, 19,51%; S, 9,07%.

IR (KBr): 3270, 3125, 2910, 1665, 1632, 1603, 1580, 1450, 1410, 1295, 1145, 1090, 953, 837, 775, 550 y 535 cm^{-1} .

2-Fenil-imidazo[1,2-b]-s-triazol 35a.

A una disolución enfriada a -12°C de 0,99 g (0,005 mol) de 2-fenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol 33a en 80 ml de ácido hipofosforoso del 50%, se le adicionaron, gota a gota durante una hora y media y con agitación, 0,35 g (0,005 mol) de nitrato sódico en 10 ml de agua. La temperatura de la disolución se mantuvo constante mientras duró la adición y durante media hora más, y a continuación, se dejó subir gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente. Se calentó entonces durante 5 horas a $60-70^{\circ}\text{C}$, se dejó enfriar y se neutralizó con solución de NaOH al 10%. Se evaporó a sequedad y se procedió a una extracción continua con acetato de etilo anhidro. Los 0,5 g de productos extraídos se columnaron a través de 80 g de gel de sílice. Empleando como eluyente cloroformo/etanol 98/2 se separaron 0,14 g de 2-fenil-imidazo[1,2-b]-s-triazol 35a, p.f. $240-3^{\circ}\text{C}$ (desc.). Rdto. 15%.

Análisis de combustión para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$:

Calculado: C, 65,21%; H, 4,37%; N, 30,41%.

Encontrado: C, 65,08%; H, 4,32%; N, 30,62%.

IR (KBr): 3400, 3100, 1618, 1602, 1480, 1425, 1400, 1185, 1142, 908, 868, 800, 763, 740, 710, 690, 643 y 564 cm^{-1} .

Hidrobromuro de diaminoguanidina 39.

a) Se disolvieron 12,5 g (0,2 mol) de hidrato de hidracina del 80% en 50 ml de una disolución saturada de bromuro sódico. Después de enfriar la mezcla a -5°C , se adicionaron gota a gota durante una hora, 10,6 g (0,1 mol) de bromuro de cianógeno en 40 ml de agua, manteniendo la temperatura entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$. Terminada la adición se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y a continuación se calentó durante una hora a $85-90^{\circ}\text{C}$. La disolución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se extrajo con etanol absoluto. De la solución alcohólica se aislaron por cristalización fraccionada 3,0 g (0,017 mol) de hidrobromuro de diaminoguanidina 39, p.f. $162-4^{\circ}\text{C}$, Lit. (Beilstein, 3, I-57) p.f. $162-3^{\circ}\text{C}$ y 1,3 g (0,007 mol) de hidrobromuro de triaminoguanidina 40, p.f. $236-8^{\circ}\text{C}$, Lit. (119), p.f. 232°C .

b) A una mezcla agitada de 113,2 g (1,81 mol) de hidrato de hidracina y 225 ml de éter se adicionó durante tres horas y cuarto una disolución de 96 g (0,90 mol) de bromuro de cianógeno en 225 ml de éter. El matraz de reacción se enfrió exteriormente con un baño de agua cuya temperatura se mantuvo entre 15°C y 20°C . Al término de la adición, se agitó la mezcla de reacción con el baño de agua retirado durante tres horas más, formándose un voluminoso precipitado. Se decantó el líquido sobrenadante y la masa sólida

da se disolvió en 550 ml de etanol 96. Por enfriamiento cristalizaron 114,3 g de hidrobromuro de diaminoguanidina 39, p.f. 161-4°C, Lit. (Beilstein, 3, I-57), p.f. 162-3°C. Rdto. 74%.

IR (KBr): 3430, 3305, 3200, 1670, 1615, 1505, 1355, 1195, 990, 950 y 560 cm^{-1} .

De las aguas madres de cristalización y una vez separado el hidrobromuro de diaminoguanidina se aislaron, en cantidades variables según la experiencia, hidrobromuro de triaminoguanidina 40, p.f. 236-8°C, Lit (119), p.f. 232°C e hidrobromuro de 3,4,5-triamino-s-triazol 41, p.f. 258-61°C, Lit (Beilstein, 26, I-61), p.f. 267°C.

IR (KBr) 40: 3320, 3200, 1675, 1608, 1325, 1125, 940, 630 y 600 cm^{-1} .

41: 3280, 3220, 3100, 1690, 1650, 1610, 1505, 1440, 1375, 1140, 1005, 950, 795 y 600 cm^{-1} .

Hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol 40a.

Se calentaron a reflujo durante 6 horas, 17 g (0,1 mol) de hidrobromuro de diaminoguanidina 39 con 8 ml de ácido fórmico del 98%. En el transcurso de la reacción se fue formando producto cristalino que al término de la misma se recogió y recristalizó en etanol 96, obteniéndose

13,8 g de hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol 40a, p.f. 218-222°C. Lit (115), p.f. 216-82°C. Rdto. 76%.

IR (KBr): 3340, 3240, 3150, 3080, 1685, 1615, 1550, 1320, 1195, 1018, 950, 850, 735, 640 y 545 cm^{-1} .

Hidrobromuro de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 40b.

Se calentaron a reflujo durante 4 horas 17 g (0,1 mol) de hidrobromuro de diaminoguanidina 39 y 12 ml (0,12 mol) de anhídrido acético del 95% en 40 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se calentó a reflujo durante 15 minutos con 40 ml de ácido bromhídrico del 48%. Después de evaporar nuevamente a sequedad, el producto bruto resultante se cristalizó en etanol 96, obteniéndose 10,5 g de hidrobromuro de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol monohidratado, p.f. 199-203°C. Lit (114a), p.f. 202°C. Rdto. 49%. El agua de hidratación del producto se elimina por calentamiento a 110°C a presión reducida.

IR (KBr): 3340, 3220, 3110, 1680, 1635, 1590, 1550, 1320, 1280, 1070, 1000, 790, 735, 690, 630, 550 y 530 cm^{-1} .

3,4-Diamino-s-triazol 41a

Se calentó a ebullición durante 15 minutos una mezcla, de la que enseguida se formó un precipitado, de dos disoluciones acuosas de 1,70 g (0,01 mol) de nitrato de plata

y 0,5 g (0,012 mol) de hidróxido sódico. Se decantó el líquido sobrenadante y el precipitado se calentó a ebullición con agua y se volvió a decantar, repitiendo cinco veces la operación con objeto de eliminar el exceso de hidróxido sódico. Después de la última decantación se vertió sobre el precipitado de óxido de plata húmedo una disolución de 1,8 g (0,01 mol) de hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol 40a en 20 ml de agua. La mezcla se agitó, se calentó moderadamente durante cinco minutos y se filtró, lavando el precipitado con agua. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en etanol 96, obteniéndose 0,6 g de 3,4-diamino-s-triazol 41a, p.f. 207-10°C Lit. (115), p.f. 208°C. Rdto. 60%.

IR (KBr): 3300, 3210, 3050, 1650, 1620, 1585, 1560, 1525, 1220, 1210, 1130, 985, 950, 920, 775 y 635 cm^{-1} .

5-Metil-3,4-diamino-s-triazol 41b.

Se operó como en el caso anterior empleando las siguientes cantidades:

17,0 g (0,10 mol) de nitrato de plata

4,4 g (0,11 mol) de hidróxido sódico

18,4 g (0,095 mol) de hidrobromuro de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 40b.

Se obtuvieron 8,8 g de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b, p.f. 211-3°C. Lit (114a), p.f. 213°C. Rdto. 82%.

IR (KBr): 3360, 3295, 3150, 3100, 2910, 1650, 1565, 1548, 1490, 1440, 1385, 1300, 1120, 1100, 990, 965, 795 y 545 cm^{-1} .

1-Acetil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 45b.

a) A partir de 41b.

Se calentaron a reflujo durante dos horas 0,5 g de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b con 2 ml de anhídrido acético del 95%. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en metanol, obteniéndose 0,4 g de 1-acetil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 45b, p.f. 139-40°C. Lit. (68), p.f. 139,5°C . Rdto. 51%.

b) A partir de 42b.

Se calentaron a reflujo durante una hora 0,2 g de 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b con 2 ml de anhídrido acético del 95%. Por evaporación a sequedad y cristalización en metanol se obtuvo el 1-acetil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 45b con rendimiento casi cuantitativo. p.f. 139-40°C. Lit.(68) p.f. 139,5°C.

IR (KBr): 3450, 3020, 2970, 2930, 1750, 1592, 1552, 1490, 1425, 1390, 1375, 1310, 1145, 1121, 1040, 1027, 1010, 985, 970, 930, 826, 745, 680, 640 y 600 cm^{-1} .

3,6-Dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b.

a) A partir de 40b.

Se calentaron a reflujo durante 14 horas, 7,7 g (0,04 mol) de hidrobromuro de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 40b y 3,3 g (0,04 mol) de acetato sódico fundido con 16 ml

de anhídrido acético del 95%. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se calentó a ebullición durante 15 minutos con 80 ml de hidróxido potásico del 5%. Por enfriamiento precipitó el 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b, que recristalizado en etanol dió lugar a 3,5 g de producto, p.f. 248-50°C. Lit (68) p.f. 250°C. Rdto. 64%.

b) A partir de 45b.

Se calentó ligeramente durante 5 minutos una disolución de 0,2 g de 1-acetil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol en 2 ml de hidróxido potásico del 5%. Después de neutralizar el exceso de hidróxido con ácido acético, se enfrió la disolución cristalizando casi cuantitativamente el 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b, p.f. 248-50°C. Lit (68), p.f. 250°C.

IR (KBr): 3210, 3170, 3100, 3060, 3030, 2980, 2910, 2760, 1618, 1560, 1482, 1433, 1365, 1310, 1232, 1145, 1015, 990, 865, 820, 723 y 642 cm^{-1} .

6-Metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42a.

Se calentaron a reflujo durante 6 horas, 9 g (0,05 mol) de hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol 40a y 4,1 g (0,05 mol) de acetato sódico fundido con 30 ml de anhídrido acético del 95%. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se calentó a ebullición durante 15 minutos con 120 ml de hidróxido potásico del 5%. Concentrando la solución y enfriando, cristali-

zaron un total de 2,8 g de 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42a, que se recrystalizaron en etanol 96, p.f. 233-40C. Lit. (68), p.f. 2360C. Rdto. 44%.

IR (KBr): 3200, 3155, 3100, 3060, 2970, 2875, 2720, 1620, 1483, 1422, 1312, 1240, 1203, 1032, 990, 860, 834, 812 y 741 cm^{-1} .

Una vez separado el compuesto bicíclico 42a, se evaporó a sequedad el producto de reacción y el residuo se extrajo con etanol absoluto. El extracto alcohólico se evaporó nuevamente a sequedad y por cristalización en agua se obtuvieron 0,5 g de 3-metil-5-acetilamino-s-triazol 46, p.f. 282-60C. El producto se purificó por sublimación, elevándose el punto de fusión a 289-900C.

Análisis de combustión para $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$:

Calculado: C, 42,85%; H, 5,75%; N, 39,98%.

Encontrado: C, 42,40%; H, 5,90%; N, 40,02%.

IR (KBr): 3060, 2930, 2845, 1705, 1605, 1560, 1420, 1363, 1348, 1278, 1250, 1130, 1073, 1033, 990, 815, 728, 702, 663, 595, 580 y 450 cm^{-1} .

1-Acetil-6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 45a.

0,2 g de 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42a, se calentaron a reflujo durante una hora con 2 ml de anhídrido acético del 95%. Al término de la reacción, precipitó al enfriar el 1-acetil-6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 45a, que se re-

cristalizó en etanol absoluto, obteniéndose un rendimiento prácticamente cuantitativo, p.f. 154-6°C. Lit. (68), p.f. 157°C.

IR (KBr): 3050, 2985, 1735, 1578, 1475, 1402, 1367, 1330, 1180, 1065, 955, 850, 735, 642 y 613 cm^{-1} .

1-Propionil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 50.

Se calentaron a reflujo durante cinco horas 0,27 g (0,002 mol) de 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 42b con 3 ml de anhídrido propanóico del 95-98% (p. eb. 162-9°C). La solución resultante se evaporó a sequedad y por recristalización del residuo en etanol absoluto se obtuvieron 0,36 g de 1-propionil-3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol 50, p.f. 109-10°C. Rdto. 93%.

Análisis de combustión para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$:

Calculado: C, 49,73%; H, 5,74%; N, 36,25%.

Encontrado: C, 49,76%; H, 5,61%; N, 36,45%.

IR (KBr): 3010, 2980, 2925, 1743, 1597, 1548, 1482, 1423, 1380, 1365, 1310, 1285, 1230, 1107, 1060, 893, 733 y 671 cm^{-1} .

3-Metil-5-acetilamino-s-triazol 46.

0,20 g de 3-metil-5-amino-s-triazol* se calentaron a reflujo durante una hora con 5 ml de anhídrido acético del 95%. Después de eliminar el exceso de reactivo, se repitió de nuevo

* Agradecemos a J.L. Barascut (USTL, Montpellier) la muestra suministrada de este producto.

el tratamiento en las mismas condiciones. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el aceite resultante se agitó durante una semana con abundante cantidad de agua. Concentrando y enfriando, precipitaron 0,13 g de 3-metil-5-acetil-amino-s-triazol 46, que se purificó por sublimación, p.f. 288-90°C. Rdto. 46%. El producto obtenido es idéntico al subproducto aislado en la síntesis del sistema bicíclico 42a.

Acetato de dietoximetilo.

Se mezclaron a temperatura ambiente durante una hora, 33,6 g (0,33 mol) de anhídrido acético y 16,8 g (0,36 mol) de ácido fórmico, y a continuación se añadieron 45,7 g (0,30 mol) de ortoformiato de etilo. La mezcla de reactivos, recientemente destilados, se dejó en reposo durante toda una noche y se destiló a 40 mm. empleando un regulador de presión y calentando con un baño de agua. A 40-45°C se separaron la mayor parte de los componentes volátiles. Seguidamente, se dejó enfriar, se incorporó al montaje de la destilación una columna de fraccionamiento de 15 cm y se prosiguió la destilación esta vez a 20 mm., obteniéndose 17,7 g de acetato de dietoximetilo, p. eb. 72-4°C/20 mm Lit. (123), p. eb. 70°C/15 mm. Rdto. 36%.

RMN (CCl₄): 1,19 (CH₃, 6H); 2,00 (CH₃COO, 3H); 3,62 (CH₂, 4H) y 6,17 (CH, 1H).

Intentos de síntesis del 3-metil-s-triazolo [4,3-b]-s-triazol 51.

a) Se calentó a reflujo durante cuatro horas una suspensión, que no se llegó a solubilizar totalmente, de 0,8 g. de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b en 20 ml. de ortoformiato de etilo del 95%. El producto de reacción se evaporó a sequedad y el aceite resultante se intentó cristalizar en mezclas de disolventes orgánicos. De una disolución en cloruro de metileno a la que se añadieron unas gotas de benceno, se separó un aceite cuyo espectro de RMN presenta entre otras las dos señales destacadas a $\delta=2,35$ y $\delta=8,05$ a las que se hace referencia en la sección 4.4.3.

b) En un matraz equipado con refrigerante de reflujo se calentó durante dos horas, con agitación y a 120°C , una disolución de 0,5 g. de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b en 5 g. de acetato de dietoximetilo. En el transcurso de la reacción se observó un progresivo aumento de la velocidad de reflujo, indicio de reacción del triazol con el acetato de dietoximetilo o bien de descomposición de este último reactivo. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se intentó sin conseguirlo cristalizar en disolventes orgánicos. La cromatografía en capa fina del producto de reacción reveló la presencia de una mezcla compleja de productos, similar a la obtenida de la reacción con ortoformiato de etilo.

Intentos de síntesis del 3-metil-6-amino-s-triazolo [4,3-b]-s-
-triazol 52

a) Se calentaron a reflujo durante una semana 0,56 g. (0,005 mol) de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b y 0,53 g. (0,005 mol) de bromuro de cianógeno en 20 ml. de metanol. De la solución metanólica precipitaron por enfriamiento mezclas complejas de productos no identificados.

b) Se calentó a reflujo una disolución de 1,1 g. (0,01 mol) de 5-metil-3,4-diamino-s-triazol 41b en 1,6 ml. de HCl (1:1) y se adicionaron 0,42 g. de cianamida en 2 ml. de agua. Al cabo de una hora se añadieron 1,6 g. (0,005 mol) de hidróxido bórico octahidratado y la mezcla se siguió calentando a reflujo durante cuatro horas más. Del producto de reacción se recuperó mayoritariamente producto de partida.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Por reacción del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio neutro, se han obtenido el 1-fenacil-5-aminotetrazol y la 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina que se han identificado por su análisis elemental y datos espectroscópicos. La alquilación se produce siempre sobre el núcleo del azol, incluso si está ya sustituido, y nunca sobre el nitrógeno exocíclico.

2.- Se ha reproducido con resultados satisfactorios la reacción descrita en la literatura del 5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo en medio básico, obteniéndose el 1-fenacil-5-aminotetrazol y el 2-fenacil-5-aminotetrazol identificados por sus puntos de fusión, análisis elemental y datos espectroscópicos. Los derivados alquilados obtenidos se corresponden en este caso con las dos formas tautómeras nucleares que coinciden en medio básico en un único anión resonante del que ambas derivan. En ningún caso hay alquilación sobre el grupo amino exocíclico.

3.- La 1,4-difenacil-5-iminotetrazolina se ha obtenido también por una síntesis independiente, que consiste en hacer reaccionar el 1-fenacil-5-aminotetrazol con bromuro de fenacilo seguido de liberación de la base libre del hidrobromuro formado.

4.- En contra de la afirmación de Almirante y cols. restringida a la reacción del 5-aminotetrazol con la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona de la que dicen obtener un compuesto bicíclico derivado del imidazo[1,2-d]tetrazol, en nuestras manos, tanto esos reactivos como el 5-aminotetrazol con la p-bromo- ω -bromoacetofenona, conducen a los productos abiertos de alquilación, 1-p-metilsulfonilfenacil-5-aminotetrazol y 1-p-bromofenacil-5-aminotetrazol respectivamente, sin que en ninguno de los casos se observe la formación de un sistema bicíclico de la naturaleza citada.

Estos resultados están de acuerdo con la escasa reactividad del grupo amino exocíclico expuesta en las conclusiones 1 y 2 de esta Tesis.

5.- El análisis de los espectros infrarrojo de los 1-fenacil- y 2-fenacil-5-aminotetrazales sintetizados, antes y después de sometidos a deuteración, permite afirmar que en estado sólido dichos compuestos existen en forma amino y no imino.

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear confirma las estructuras asignadas sobre la base de otros criterios, a los mono y difenacil derivados del 5-aminotetrazol.

En el ultravioleta, los compuestos obtenidos no tienen suficiente entidad característica como para poder distinguirlos entre sí.

6.- Los intentos de ciclación en diversas condiciones del 1-fenacil-5-aminotetrazol y de la 1,4-difenacil-5-imino-tetrazolina, con objeto de obtener derivados del imidazo [1,2-d] tetrazol, han resultado infructuosos.

7.- Se ha sintetizado la 1-bencil-4-fenacil-5-imino-tetrazolina por dos caminos diferentes que consisten en hacer reaccionar el 1-fenacil-5-aminotetrazol y el 1-bencil-5-amino-tetrazol con cloruro de bencilo y bromuro de fenacilo respectivamente, seguido de liberación de la base a partir de los correspondientes hidrohalegenuros formados.

Estas síntesis permiten demostrar una vez más que la alquilación de los 5-aminotetrazales sustituidos en posición 1 tiene lugar en posición 4.

8.- Del intento de ciclación de la 1-bencil-4-fenacil-5-iminotetrazolina con bicarbonato sódico en etanol 96 sólo se ha caracterizado por sus espectros IR y RMN, la 1-bencil-4-fenacil-5-tetrazolona, que significa la eliminación preferente, sobre la reacción de ciclación, del grupo amino exocíclico.

9.- Se ha reproducido con resultados satisfactorios la síntesis de la p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona a partir del tiofenol, aislándose y caracterizándose los siguientes intermedios: metiltiobenceno, p-metiltioacetofenona y p-metilsulfonilacetofenona.

10.- Por reacción del 3,5-diamino-s-triazol (guanazol) con bromuro de fenacilo y p-metilsulfonil- ω -bromoacetofenona, se han obtenido los sistemas bicíclicos 2-fenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol y 2-p-metilsulfonilfenil-6-amino-imidazo[1,2-b]-s-triazol respectivamente. Estos resultados contrastan con los obtenidos para el 5-aminotetrazol, tratado en la conclusión 4, y con lo expuesto en la bibliografía para el 3-amino-s-triazol. La presencia en el guanazol de un grupo amino adicional será responsable de la mayor reactividad de cada uno de ellos frente a la reacción de ciclación.

11.- El aislamiento del 1-p-metilsulfonilfenacil-3,5-diamino-s-triazol, identificado por sus espectros de resonancia magnética de protón y carbono-13, ha permitido determinar la posición de alquilación del guanazol y en consecuencia la estructura de los sistemas bicíclicos obtenidos, que de otra manera hubiera presentado ambigüedad.

12.- La obtención del 2-fenil-imidazo[1,2-b]-s-triazol por desaminación de su 6-amino derivado, demuestra la viabilidad de un método sintético que describimos para alcanzar los 2-aril-imidazo[1,2-b]-s-triazoles y entre ellos el 2-p-metilsulfonilfenil derivado, incorrectamente descrito en la bibliografía.

13.- Se comprueba y modifica, en el sentido de evitar el aislamiento de intermedios, una síntesis inambigua de

derivados del s-triazolo[4,3-b]-s-triazol con objeto de contrastar las señales espectroscópicas en RMN de tales sistemas bicíclicos, no descritas en la bibliografía. Los derivados sintetizados por reacción de los correspondientes 3,4-diamino-s-triazoles o de sus hidrobromuros con anhídrido acético y en su caso acetato sódico, han sido el 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol y el 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol.

14.- El método escogido para sintetizar los hidrobromuros de 3,4-diamino-s-triazoles ha sido el de la ciclación con ácido fórmico o anhídrido acético del hidrobromuro de diaminoguanidina. Este último producto se ha obtenido a partir de bromuro de cianógeno e hidracina caracterizándose los subproductos de la reacción. De todos los ensayados el único método adecuado para la liberación de los 3,4-diamino-s-triazoles de sus hidrobromuros es el empleo del óxido de plata húmedo.

15.- Se comprueba por espectroscopía de RMN la posición de acetilación en los sistemas bicíclicos sustituidos, recogidos en la conclusión 13, que concuerda con la ya determinada para el sistema bicíclico libre de sustituyentes. La síntesis del propionil derivado del 3,6-dimetil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol ha permitido determinar el desplazamiento químico en RMN del grupo acetilo del correspondiente derivado de este sistema bicíclico.

16.- En la síntesis del 6-metil-s-triazolo[4,3-b]-s-triazol por reacción del hidrobromuro de 3,4-diamino-s-triazol con anhídrido acético y acetato sódico, se ha aislado como subproducto el 3-metil-5-acetilamino-s-triazol caracterizado por su análisis elemental y propiedades espectroscópicas, y que provienen de una apertura con degradación del sistema bicíclico en el anillo triazólico de partida. La estructura de dicho subproducto se ha confirmado por síntesis unívoca a partir del 3-metil-5-amino-s-triazol.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- R. M. Claramunt
Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1.973.
- 2.- M. E. Alcalde
Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1.974.
- 3.- E. E. Nunn y R. N. Warrener
Chem. Comm., 1.972, 818
- 4.- N. L. Allinger y G. A. Youngdale
J. Org. Chem., 1.960, 25, 1.509.
- 5.- R. Robinson
Tetrahedron, 1.958, 3, 323.
- 6.- M. J. Cook, A. R. Katritzky y P. Linda / "Advances
in Heterocyclic Chemistry", Vol. 17, Academic Press, 1.974.
- 7.- A. Albert
"Heterocyclic Chemistry", The Athlone Press, 1.959.
- 8.- J. Vilarrasa
Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 1.975.
- 9.- C. Kaneko
Tetrahedron, 1.972, 28, 4915.
- 10.- T. J. Katz, M. Rosenberg y R. K. O'Hara
J. Am. Chem. Soc., 1.964, 86, 249.
- 11.- W. H. Okamura y T. J. Katz
Tetrahedron, 1.967, 23, 2.941.
- 12.- a) T.W.G. Solomons y C. F. Voigt
J. Am. Chem. Soc., 1.966, 88, 1.992.
b) S. Trofimenko
J. Am. Chem. Soc., 1.966, 88, 5588.
- 13.- V. Boekelheide y N. A. Fedoruk
J. Am. Chem. Soc., 1.968, 90, 3.830.

- 14.- M. J. S. Dewar y N. Trinajstić
Theor. Chim. Acta, 1.970, 17, 235.
- 15.- E. M. Evleth
Theor. Chim. Acta, 1.970, 16, 22.
- 16.- C. Anssems, S. Jaspers, G. Leroy y F. Van Remoortere
Bull. Soc. Chim. Belg., 1.969, 78, 479.
- 17.- V. Galasso, G. De Alti y A. Bigotto
Theor. Chim. Acta, 1.968, 9, 222.
- 18.- a) P. M. Kochergin, Yu. N. Sheinker, A. A. Druzhinina,
R. M. Palei y L. M. Alekseeva
Khim. Geter. Soedin, 1.971, 7, 826. C. A. 76; 25170 n.
b) G. T. Tatevosyan y Z. V. Esayan
Patente URSS nº 449054, C. A. 82; 57699 g.
- 19.- a) A. G. Anderson y H. L. Ammon
Tetrahedron Letters, 1.966, 2579.
b) A. G. Anderson y H. L. Ammon
Tetrahedron, 1.967, 23, 3601.
- 20.- H. Fischer y F. Rothweiler
Chem. Ber., 1.923, 56, 512.
- 21.- C. A. Grob y H. Utzinger
Helv. Chim. Acta, 1.954, 37, 1256.
- 22.- J. Elguero, R. Jacquier y S. Mignonac - Mondon
J. Het. Chem., 1.973, 10, 411.
- 23.- R. Faure, E. J. Vincent y J. Elguero
Tetrahedron Letters, 1.973, 2703.
- 24.- J. P. Fayet, M. C. Vertut, R. M. Claramunt, J. M. Fabregá
y L. Knutsson
Bull. Soc. Chim. France, 1.975, 393.
- 25.- J. Elguero, A. Frouchier, L. Knutsson, R. Lazaro y J.
Sandström
Canad. J. Chem., 1.974, 52, 2744.
- 26.- S. Mignonac-Mondon, J. Elguero y R. Lazaro
Compt. Rend. Acad. Scien., 1.973, 276 C, 1533.

- 27.- R. Lazaro
Resultados no publicados
- 28.- J. P. Fayet, M. C. Vertut, P. Mauret, J. de Mendoza y J. Elguero
J. Het. Chem., 1.975, 12, 197.
- 29.- R. M. Claramunt, J. M. Fabregá y J. Elguero
J. Het. Chem., 1.974, 11, 751.
- 30.- H. Reimlinger y R. Merenyi
Chem. Ber., 1.970, 103, 3284.
- 31.- A. J. H. Summers y J. Elguero
Bull. Soc. Chim. France, 1.972, 3974
- 32.- A. E. Tschitschibabin
Ber., 1.925, 58, 1704; 1.926, 59, 2048; 1.931, 64, 2842.
- 33.- a) P. M. Kochergin y B. A. Priimenko
Khim. Geter. Soedin, 1.969, 5, 176.
b) B. A. Priimenko y P. M. Kochergin
Khim. Issled. Pharm., 1.970, 53.
c) B. A. Priimenko y P. M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.971, 7, 1692.
- 34.- L. F. Miller y R. E. Bambury
J. Med. Chem., 1.972, 15, 415.
- 35.- H. Beyer
Z. Chem., 1.970, 10, 289.
- 36.- L. M. Werbel y M. L. Zamora
J. Het. Chem., 1.965, 2, 287.
- 37.- a) H. Ogura
Patente Alemana nº 2003825 (1.970), C. A., 74; 53787 w.
b) H. Ogura, T. Itoh, H. Takayanagui, Y. Yamzaki y H. Takagi
Patente Alemana nº 2131330 (1.972), C. A., 76; 85816p
- 38.- a) A. M. Simonov, V. A. Anisimova y L. E. Grushina
Khim. Geter. Soedin, 1.970, 6, 838.
b) A. M. Simonov y P. M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.965, (2), 316.

- 39.- Patente Alemana nº 547985 (1.932)
- 40.- L. Almirante, L. Polo, A. Mugnaini, E. Provinciali, P. Rugarli, A. Gamba, A. Olivi y W. Murmann
J. Med. Chem., 1.966, 9, 29.
- 41.- A. Kreutzberger y B. Meyer
Chem. Ber., 1.972, 105, 1810.
- 42.- H. Kondo y F. Nagasawa
Yakugaku Zasshi, 1.937, 57, 308
- 43.- B. Kickhöfen y F. Krohnke
Chem. Ber., 1.955, 88, 1109.
- 44.- T. Pyl, R. Giebelmann y H. Beyer
Annalen, 1.961, 643, 145.
- 45.- a) N. P. Buu-Hoï, N. Dat Xuong y Ta Thu-Cuc
Bull. Soc. Chim. France, 1.966, 1277.
b) M. Mazière, N. P. Buu-Hoï y N. Dat Xuong
Bull. Soc. Chim. France, 1.963, 1000.
- 46.- D. W. Dunwell y D. Evans
J. Chem. Soc., 1.971, C, 1615.
- 47.- G. Kempter, J. Spindler, H. J. Fiebig y G. Sarodnick
J. Prakt. Chem., 1.971, 313, 977.
- 48.- S. Kano
Yakugaku Zasshi, 1.972, 92, 51.
- 49.- H. Ogura y T. Itoh,
Chem. Pharm. Bull. Japon, 1.970, 18, 1981.
- 50.- J. Parrick y K. Pearson
Chem. and Ind., 1.970, 28, 1261.
- 51.- S. Kano
Yakugaku Zasshi, 1.972, 92, 927.
- 52.- N. P. Grin, A. N. Krasovskii y P. M. Kochergin
Khim. Geter, Soedin, 1.972, 8, 1271.
- 53.- H. Ogura, t. Itoh y S. Sugimoto
Chem. Pharm. Bull. Japan, 1.970, 18, 2204

- 54.- a) T. Pyl, F. Waschk y H. Beyer
Annalen, 1.963, 663, 113.
b) A. Siette, H. Paul y G. Hilgetg
Z. Chem., 1.967, 7, 341.
- 55.- I. Lalezari y A. Shafiee
J. Het. Chem., 1.971, 8, 835.
- 56.- S. Kano
Yakugaku Zasshi, 1.972, 92, 935.
- 57.- S.C. Bell
Patente U.S.A. nº 3856693 (1.971), C.A., 75; 76787 f.
- 58.- a) B.A. Priimenko y P.M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.971, 7, 1243.
b) V.S. Ponomar y P.M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.972, (2), 253.
c) M.V. Povstyanoi
Khim. Issled. Farm., 1.970, 49.
d) M.V. Povstyanoi y P.M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.971, 7, 1121
- 59.- M.V. Povstyanoi y P.M. Kochergin
Khim. Geter. Soedin, 1.972, 8, 816.
- 60.- A.R. Katritzky y J.M. Lagowski
"Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol.2, Academic Press
1.963.
- 61.- A.R. Katritzky
Chimia, 1.970, 24, 134.
- 62.- A. Albert, R. Goldacre y J. Phillips
J. Chem. Soc., 1.948, 2240.
- 63.- S.J. Angyal y C.L. Angyal
J. Chem. Soc., 1.952, 1.461.
- 64.- a) Patentes belgas nºs. 579898 (1.959), 621241 (1.962),
635490 (1.963), 642347 (1.964), 643802 (1.964).
b) Patentes alemanas nºs. 1099349 (1.961), 1178075 (1.964),
1234891 (1.967).

- c) Patentes inglesas n^os. 927614 (1.963), 1241069 (1.971).
- 65.- R. Lazaro
Resultados no publicados.
- 66.- a) J. de Mendoza y J. Elguero
Bull. Soc. Chim., France, 1.974, 1675.
b) E. Alcalde y R. M. Claramunt
Tetrahedron Letters, 1.975, 1523.
- 67.- E. Hoggarth
J. Chem. Soc., 1.950. 614.
- 68.- H. Gehlen y G. R**ö**bisch
Annalen, 1.962, 660, 148.
- 69.- a) F. Kurzer y L.E.A. Godfrey
Angew. Chem., 1.963, 75, 1157.
b) F. Kurzer y M. Wilkinson
J. Chem. Soc., 1.968, C, 2099.
- 70.- R.G. Child y A.S. Tomcufcik
J. Het. Chem., 1.965, 2, 302..
- 71.- a) A. Hetzheim y G. Manthey
Chem. Ber., 1.970, 103, 2845.
b) A. Hetzheim, H. Pusch y H. Beyer
Chem. Ber., 1.970, 103, 3533.
- 72.- H. Hoffman y ~~L.~~ Hamman
Patente U.S.A., n^o 3682943. (1.972).
- 73.- Y. Tamura, H. Hayashi, J. H. Kim y M. Ikeda
J. Het. Chem., 1.973, 10, 947.
- 74.- H. Gehlen y K.H. Uteg
Z. Chem., 1.969, 9, 338.
- 75.- a) A. Reynolds, J.A. Van Allan y J.F. Tinker
J. Org. Chem., 1.959, 24, 1205 y 1478.
b) N. P. Bednyagina y L. Ya. Postovskii
J. Gen. Chem. (URSS), 1.960, 30, 1456.

- 76.- F. Einberg
J. Org. Chem., 1.970, 35, 3978.
- 77.- a) R.A. Henry y W. G. Finnegan
J. Am. Chem. Soc., 1.954, 76, 923.
b) W. G. Finnegan y R. A. Henry
J. Org. Chem., 1.959, 24, 1565.
- 78.- R. Raap y J. Howard
Can. J. Chem., 1.969, 47, 813.
- 79.- R.N. Butler
Leicester Chem. Rev., 1.969, 10, 12.
- 80.- M. H. Kaufman, F. M. Ernsberger y W. S. McEwan
J. Am. Chem. Soc., 1.956, 78, 4197.
- 81.- a) W. L. Garbrecht y R. M. Herbst
J. Org. Chem., 1.953, 18, 1269.
b) F. L. Scott y J. C. Tobin,
J. Chem. Soc., 1.971, C, 703.
- 82.- R. A. Henry, W. G. Finnegan y E. Lieber
J. Am. Chem. Soc., 1.954, 76, 88.
- 83.- a) R. M. Herbst y D. F. Percival
J. Org. Chem., 1.954, 19, 439.
b) D. F. Percival y R. M. Herbst
J. Org. Chem., 1.957, 22, 925.
- 84.- L. Almirante, L. Polo, A. Mugnaini, E. Provinciali, P. Rugarli, A. Biancotti, A. Gamba y W. Murmann
J. Med. Chem., 1.965, 8, 305.
- 85.- a) W. A. Gregory
Patente U.S.A. n^o 2763692 (1.956).
b) W. A. Gregory
Patente U. S. A. n^o 2802033 (1.957).
- 86.- A. I. Vogel
J. Chem. Soc., 1.948, 1820.
- 87.- a) N. Bacon, A. Boulton, R. Brownlee, A. Katritzky y R. Topson
J. Chem. Soc., 1.965, 5230.

- b) E. Åkerblom y M. Gaudenberg
Acta Chem. Scand., 1.965, 19, 1191
- 88.- D.B. Murphy y J. P. Picard
J. Org. Chem., 1.954, 19, 1807.
- 89.- V. P. Shchipanov, S. L. Portnova, V. A. Krasnova, Yu.
N. Sheinker y I. Ya. Postovskii
J. Org. Chem. (URSS), 1.965, 1, 2277.
- 90.- H. B. Jonassen, T. Pankert y R. A. Henry
Appl. Spectrosc., 1.967, 21, 89.
- 91.- F. L. Scott, R. N. Butler y J. Feeney
J. Chem. Soc., 1.967, B, 919.
- 92.- D. W. Moore y A. G. Whittaker
J. Am. Chem. Soc., 1.960, 82, 5007.
- 93.- R. R. Fraser y K. E. Haque
Can. J. Chem., 1.968, 46, 2855.
- 94.- G. Bianchi, A. J. Boulton, L. J. Fletcher y A. R. Katritzky
J. Chem. Soc., 1.971, B, 2355.
- 95.- E. Lieber, S. H. Patinkin y H. H. Tao
J. Am. Chem. Soc., 1.951, 73, 1792.
- 96.- P. Rochlin, D. B. Murphy y S. Helf
J. Am. Chem. Soc., 1.954, 76, 1451.
- 97.- R. A. Henry, W. G. Finnegan y E. Lieber
J. Am. Chem. Soc., 1.954, 76, 2894.
- 98.- K. Hattori, E. Lieber y J. P. Horwitz
J. Am. Chem. Soc., 1.956, 78, 411.
- 99.- a) F. L. Scott y J. K. O'Halloran
Tetrahedron Letters, 1.970, 47, 4083.
b) F. L. Scott, J. K. O'Halloran, J. O'Driscoll y A. F.
Hegarty
J. Chem. Soc., 1.972, Perkin I, 2224.

- 100.- F. L. Rose, G. J. Stacey, P. J. Taylor y T. W. Thompson
Chem. Comm., 1.970, 1524.
- 101.- F. Fabra
Tesina, Facultad de Química, Universidad de Barcelona, 1.973
- 102.- a) E. Åkerblom
Acta Chem. Scand., 1.965, 19, 1135.
b) B. G. Van den Bos
Recueil Trav. Chim. Pays Bas , 1.960, 79, 1129.
- 103.- E. A. Steck y F. C. Nachod
J. Am. Chem. Soc., 1.957, 79, 4411.
- 104.- M. B. Frankel, E. A. Burns, J. C. Butler y E. R. Wilson
J. Org. Chem., 1.963, 28, 2428.
- 105.- V. A. Lopyrev, N. K. Beresneva y B. KH. Strelets
Khim. Geter. Soedin, 1.969, 5, 732.
- 106.- W. P. Norris y R. A. Henry
J. Org. Chem., 1.964, 29, 650.
- 107.- E. A. Steck, R. P. Brundage y L. T. Fletcher
J. Am. Chem. Soc., 1.958, 80, 3929.
- 108.- J. Elguero, C. Marzin y J. D. Roberts
J. Org. Chem., 1.974, 39, 357.
- 109.- G. W. Buchanan, C. Reyes-Zamora y D. E. Clarke
Can. J. Chem., 1.974, 52, 3895.
- 110.- J. B. Stothers
"Carbon - 13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York,
N. Y., 1.972.
- 111.- K. T. Potts y C. Hirsch
J. Org. Chem., 1.968, 33, 143.
- 112.- H. H. Takimoto, G. C. Denault y S. Hotta
J. Het. Chem., 1.966, 3, 119.
- 113.- K. T. Potts y C. A. Hirsch
Chem. Ind. (London), 1.966, 24, 2168.

- 114.- a) H. Gehlen y H. Elchlepp
Annalen, 1.955, 594, 14.
b) H. Gehlen y R. Röbisch
Annalen, 1.963, 663, 119.
- 115.- A. Gaiter
Gazz. Chim. Ital., 1.915, 45 I, 450.
- 116.- E. Lieber, S. Schiff, R. A. Henry y W. G. Finnegan
J. Org. Chem., 1.953, 18, 218.
- 117.- G. A. Peters y D. W. Kaiser
Patente USA nº 2721217 (1.955).
- 118.- G. Pellizzari y A. Gaiter
Gazz. Chim. Ital., 1.914, 44 II, 72.
- 119.- G. Pellizzari y A. Gaiter
Gazz. Chim. Ital., 1.914, 44 II, 78.
- 120.- R. M. Claramunt, J. P. Fayet, M. C. Vertut, P. Mauret y
J. Elguero
Tetrahedron, 1.975, 31, 545.
- 121.- a) J. A. Montgomery y L. B. Holum
J. Am. Chem. Soc., 1.958, 80, 404.
b) J. A. Montgomery y C. Temple Jr.
J. Org. Chem., 1.960, 25, 395.
- 122.- H. W. Post y E. R. Erickson
J. Org. Chem., 1.937, 2, 260.
- 123.- J. W. Scheeren y W. Stevens
Recueil Trav. Chim. Pays Bas ., 1.966, 85, 793.
- 124.- a) H. Krommer, H. Michaud y H. Prietzel
Patente Alemana nº 2214600; (1.973).
b) L. Joseph
J. Med. Chem., 1.963, 5, 601.
- 125.- a) K. T. Potts y S. Huseby
J. Org. Chem., 1.966, 31, 3528.
b) K. T. Potts y S. Husain
J. Org. Chem., 1.971, 36, 10.

- 126.- M. R. Atkinson, A. A. Komzak, E. A. Parkes y J. B. Polya
J. Chem. Soc., 1.954, 4508.
- 127.- H. A. Staab y G. Seel
Chem. Ber., 1.959, 92, 1302.
- 128.- a) B. G. Van den Bos
Recueil Trav. Chim. Pays Bas , 1.960, 79, 836.
b) M. D. Coburn, E. D. Loughran y L. C. Smith
J. Het. Chem., 1.970, 7, 1149.

