

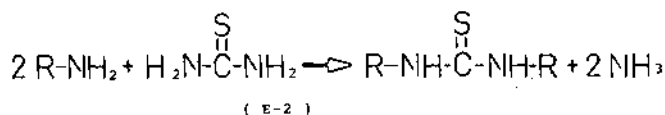
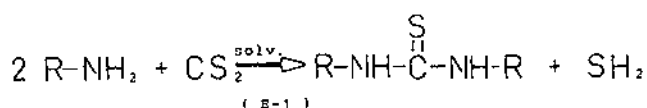
# UN NOU MÈTODE SINTÈTIC PER A LES TIOUREES AMB GRUPS ATRAIENTS D'ELECTRONS: LES REACCIONS EN FUSIÓ

X. RIBAS I M. VENTURA

DEPARTAMENT DE QUÍMICA - COL·LEGI UNIVERSITARI DE GIRONA. U.A.B.

## LES TIOUREES AMB GRUPS ATRAIENTS D'ELECTRONS: UNA SÍNTESI PROBLEMÀTICA

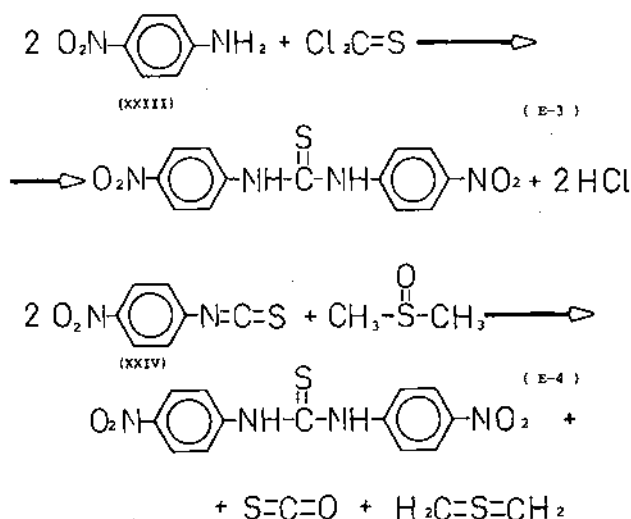
Els mètodes més senzills de preparació de tiourees<sup>1</sup> la reacció de les amines amb sulfur de carboni (i catalisi alcalina) (E-1), i la acció d'amines primàries sobre tiourea (E-2) donen excel·lents resultats quan l'amina és alifàtica, o bé quan és aromàtica i té grups donadors d'electrons en l'anell de benzè, però quan l'amina aromàtica és substituïda en el nucli benzènic per grups halògen, o grups nitro, atraients d'electrons, els rendiments esdevenen molt pobres, i la separació dels productes secundaris molt difícil-tosa.



Així, aplicant aquests dos mètodes ja esmentats, hom ha pogut sintetitzar, sense problemes fora de mida, la N, N'-diisopropiltiourea (I)<sup>2</sup>, la N, N'-difenioltiourea (II)<sup>3</sup>, i la N, N'-di-p-toluitiourea (III)<sup>4, 5</sup>, però no va ésser possible el preparar la N, N'-di-p-nitrofeniltiourea (IV), recuperant sempre el producte de partida, la p-nitroanilina, en un 87-93 %.

La bibliografia d'aquesta substància ens donà tan sols dos mètodes de preparació provats: la reacció de dos mols de p-nitroanilina amb un de tiofosgè<sup>6</sup> (E-3), i la reacció del p-nitrofenil-isotiocianat, preparat també a partir de la dita amina i el tiofosgè<sup>7, 8</sup>, amb el dimetilsulfòxid<sup>9</sup> (E-4). Davant aquest fet, hom va veure la necessitat de utilitzar

el tiofosgè per a la preparació, malgrat la nostra reticència inicial.



El mètode de Dyson i George (E-3), no va donar el resultat esperat; de fet, ja els autors donen en un treball posterior<sup>10</sup> un p. de f. diferent al que feien esment en el primer: 175° C en lloc dels 195° C donats d'antuvi, sense consignar cap diferència entre els mètodes experimentals d'ambdós casos. Així, els problemes van venir també a l'hora de determinar el p. de f. del producte: La N, N'-di-p-nitrofeniltiourea preparada el primer cop, va fondre a 175-176° C, i el rendiment fou acceptable: 61 %; la del segon, fonia a 185-190° C, i el rendiment era inferior: 47 %; la tercera preparació donava un producte de p. de f. 186-188° C i un rendiment més baix encara: 35 %. Malgrat aquests resultats tan variats, els espectres IR no mostraven diferències importants entre els productes, la qual cosa augmentava el nostre desconcert, sobretot si tenim en compte que el p. de f. assignat a la N, N'-di-p-

nitrofeniltiourea en altres treballs és de 176-177° C<sup>9, 11, 12</sup>. Val a dir que aquest producte és insoluble en la major part dels solvents, excepte DMSO i DMF; aquests dos solvents tenen un punt d'ebullició molt alt, amb el que, en les recristal·litzacions assajades, es produïa una descomposició del producte, donant mesclades amb interval molt ampli de fusió, per sota dels 176-177° C del producte pur. El mètode usat per a obtenir una puresa màxima era el de rentat, en especial amb acetona. Aquest mètode de rentat va ésser utilitzat en la preparació que va assolir l'èxit, donant el producte purificat d'aquesta forma un interval de fusió de 1° C.

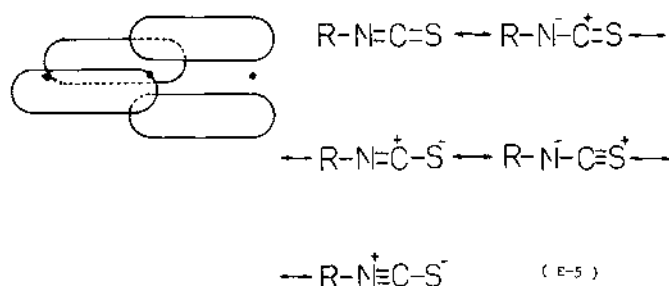
Aquesta manca de reproduïbilitat en els resultats ens féu provar l'altre mètode, puix malgrat l'èxit de la primera preparació era difícil obtenir resultats coherents.

El mètode assajat aleshores fou el de Chattopadhyaya, que fa reaccionar el p-nitrofenil isotiocianat amb DMSO anhidre (E-4). El producte obtingut com a resultat del procés presentava un aspecte ben diferent al de la tiourea desitjada, i el p. de f. era molt superior als 180° C; per contra, el rendiment fou molt baix, pel que aquest procediment fou tot seguit descartat.

## REACCIONS DE LES AMINES AMB ISOTIOCIANATS, EN FUSIÓ

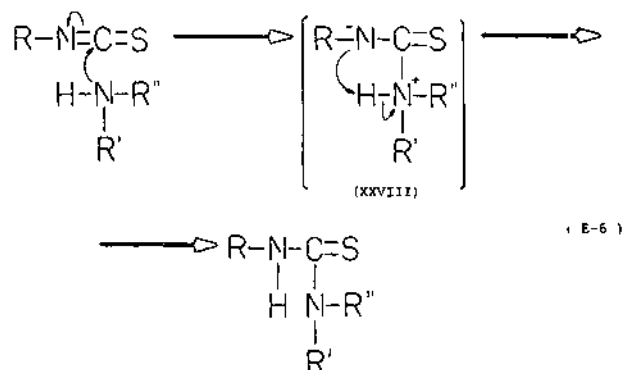
La reacció de les amines amb el fenil isotiocianat, amb solvent i sense, per a donar una feniltiourea, és un mètode amplament utilitzat en la química analítica dels compostos orgànics per a l'identificació de les amines<sup>13, 14</sup>. Hom fa servir també, amb aquesta fi, altres isotiocianats<sup>13, 15</sup>, en particular els que, a temperatura ambient, són líquids o bé tenen p. de f. molt baixos. Tanmateix, no es troba pràcticament cap dada en la bibliografia on hom apliqui la reacció dels isotiocianats sòlids amb les amines, *en absència de solvent*, a la síntesi de tiourees. Aquest mètode és, però, perfectament aplicable a la síntesi orgànica de forma ben general, com hom podrà veure en aquest treball.

Els isotiocianats tenen estructura i reactivitat similar a les cetenes; en conseqüència, es presenten també en aquests compostos reaccions d'addició sobre l'enllaç C=N. L'ur estructura electrònica implica, doncs, un parell d'orbitals  $\pi$  perpendiculars (fig. 1), i un nombre important d'estructures ressonants (E-5)<sup>16</sup>.



Les amines primàries i secundàries s'addicionen al sistema  $\pi$  dels isotiocianats, aparentment amb independència respecte als substituents d'ambdós reactius. El mecanisme proposat per a aquesta reacció en aquest treball és una adaptació del que assigna la referència<sup>16</sup>, per a la reacció anàloga que es dona amb els isocianats. Aquest mecanisme implica l'atac del parell electrònic lliure del nitrògen de l'amina al carboni del grup tiocarbonil, per a donar un mitjancer de reacció (E-6), el qual es transforma en

la tiourea corresponent mitjançant intercanvi protònic. D'acord amb aquest mecanisme, quan la amina és menys bàsica, a causa de la presència de grups atraients d'electrons, cal una energia d'activació més alta per a compensar aquest efecte. Les condicions dràstiques de concentració i temperatura que presenta el mètode de reacció en fusió ofereixen la possibilitat d'assolir aquesta, i la reacció es dona.



Tanmateix, el mètode té altres avantatges: un és el factor temps i l'altre, el rendiment.

*Factor temps:* La reacció entre isotiocianats i arilamines, feta d'aquesta forma, és molt ràpida: tan sols li cal el temps de fondre el compost de p. de f. més baix, i el que aquest triga en dissoldre l'altre (3-4 minuts en una placa ja calenta), i el que la tiourea resultant tarda en formar-se (1-2 minuts), la qual cosa es veu fàcilment, puix té un p. de f. superior a la temperatura de la mescla en fusió, la qual hom procura mantenir prou constant, i precipita a mida que es va formant. Si comparem el temps de reacció global per a aquest procés, 5 minuts, amb els 60-90 minuts que volen els mètodes que fan la mateixa reacció, però a reflux (quan això és possible)<sup>17</sup>, veurem com la preparació de tiourees pel mètode de fusió és una millora que cal tenir en compte en aquest camp.

*Els rendiments.* El fet de produir-se la reacció en un interval de temps tan curt no dona, en el nostre cas, cap remissió en la quantitat de producte obtingut a la fi de la reacció. Així, aplicant el mètode de reacció en fusió obtenim rendiments alts en la síntesi de les tiourees cercades (de l'ordre del 70-90 %), essent aquests, en algun cas, superiors als obtinguts per altres mètodes (veure part experimental i referències<sup>6, 17</sup>).

Val a dir, però, que cal un control de temperatura acurat per a la reacció, puix un escalfament excessiu provoca un empobriment en el rendiment, per descomposició de la tiourea formada. Aquest control de temperatura hom l'assoleix per dos camins complementaris:

a) Ajustant la potència de la font calorífica de forma que la temperatura sia un xic superior al p. de f. del producte que en la mescla tingui el més baix.

b) Addicionant a la mescla sòlida unes gotes d'un líquid volàtil que tingui un p. d'ebullició tal que sigui uns 30° C per sota del p. de f. del producte que en la mescla tingui el més baix. Així, la transmissió de calor és més uniforme, i en concentrar-se la solució a mida que s'evapora el solvent, la pujada de temperatura és més suau. Per altra banda, la presència d'aquesta substància auxiliar ajuda a homogeneïtzar la solució.

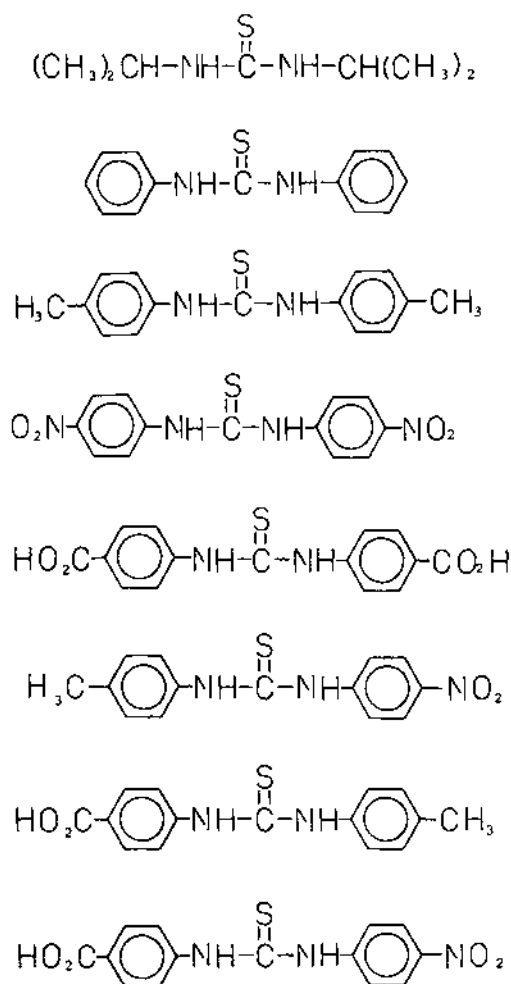
L'aplicació d'aquesta reacció ha donat com a fruit la preparació de tiourees simètriques i asimètriques, amb grups atraients i amb donadors d'electrons, que són les que segueixen: (IV), (V), (VI), (VII) i (VIII).

Cap d'aquestes havia estat sintetitzada abans per aquest mètode. La darrera tiourea de la llista (VIII) és un producte nou: no ha estat recollida en el Chemical Abstracts ni en el Beilstein.

L'identificació dels productes es féu pel p. de f. i per espectroscopia IR i RMN. L'espectroscopia ens va ésser de gran ajuda en les tiourees que tenen el grup p-carboxifenil com a substituent, puix aquestes no fonen sinó que descomposen. Altrament, llur p. de descomposició varia segons la velocitat d'escalfament, a part que és molt difícil el discernir el moment exacte.

L'espectroscopia IR ens ha estat una gran ajuda cara a determinar la formació del grup «tiourea», puix amb ella hem pogut veure molt fàcilment l'absència en el producte final de la banda C=N de l'isotiocianat (aprox. 2.100  $\text{cm}^{-1}$ ), i l'aparició de la banda C=S de les tiourees (aprox. 1.260  $\text{cm}^{-1}$ )<sup>13, 18, 19, 20</sup>. Els espectres de RMN ens han donat les dades necessàries per a l'identificació del tipus de substitució donat en les tiourees, i dels diferents grups funcionals que hi són presents.

#### TAULA DE PRODUCTES



#### EXPERIMENTAL

a. *La N,N'-di-p-nitrofeniltiourea (IV)*. La síntesi d'aquest producte va arribar al cap d'assajar mètodes molt diferents, fruit dels que va néixer la preparació en fusió.

a.1. Síntesi de la N,N'-di-p-nitrofeniltiourea per reacció a reflux de la p-nitroanilina amb tiofosgè, essent aigua el solvent<sup>6, 10</sup>.

Prenem 0,04 mol de p-nitroanilina (5,25 gr) i 0,02 mol de tiofosgè (1,5 ml) i els suspenem en aigua (50 c.c.), en un aparell muntat com l'esquema 1. Engueguem aleshores la calefacció, refluïnt la mescla fins que no apareixen més gotes vermelles de tiofosgè en el condensador del reflux. En el matràs hi tenim un sòlid de color groc-bru i una solució groga, on hi ha el clorhidrat format durant la reacció.

En aquest punt, hi afegim 0,02 mol de carbonat potàsic (2,76 gr) per a alliberar la p-nitroanilina del clorhidrat present. Es produeix aleshores un fort desprendiment de diòxid de carboni, que cal controlar acuradament. Un cop feta aquesta operació, l'ebullició segueix durant 6 hores, al cap de les quals, ja en calent, apareix en el fons del matràs un precipitat de color taronja-bru, que separem per filtració i rentem amb àcid clorhídric dil·luït i aigua, i deixem assecar. Un cop sec, rentem el producte aïllat amb acetona, dues vegades, amb el que el producte esdevé groc, quan és moll del dit dissolvent, i taronja en assecar-se.

La N,N'-di-p-nitrofeniltiourea així preparada ha donat rendiments molt diferents en les diferents proves fetes i uns punts de fusió també extranyos (veure part teòrica), oscil·lant els primers entre el 35 i el 61 %.

L'identitat del producte va ser determinada per espectroscopia IR.

a.2. Intent de síntesi de la N,N'-di-p-nitrofeniltiourea, per reacció del p-nitrofenilisotiocianat amb el dimetil-sulfòxid<sup>9</sup>.

En un matràs esmerilat hi posem 2,20 gr de p-nitrofenilisotiocianat i 3,08 gr de dimetilsulfòxid anhidre hi connectem un condensador, i escalfem la mescla en un bany de vapor durant 18 hores. La solució va prenent un color bru a mida que avança la reacció. Passat el temps esmentat, deixem refredar el conjunt i llencem la solució bruna que hi ha dins el matràs sobre 50 grams de gel picat. A l'instant precipita un sòlid de color groc-bru, que rentem amb aigua freda i deixem assecar.

Per a llur recristal·lització hom ha assajat de dissoldre en benzè/etanol, solvent recomanat en l'article, obtenint dos productes diferents, per precipitació fraccionada, cap dels quals és la tiourea cercada.

a.3. Síntesi de la N,N'-di-p-nitrofeniltiourea, per reacció de la p-nitroanilina amb p-nitrofenilisotiocianat, en fusió.

Preнем 0,90 gr de p-nitrofenilisotiocianat i els barregem amb 0,69 gr de p-nitroanilina, dins un erlenmeyer de 100 c.c. Hi afegim aleshores 1 c.c. de benzè i escalfem la mescla en una placa calefactora, a intensitat baixa. Al cap de pocs instants tenim una solució dels dos productes en el benzè calent, de la que es va evaporant el benzè fins que resta en el matràs una solució de la p-nitroanilina en el p-nitrofenilisotiocianat fós.

Seguim escalfant, i poc a poc es va separant de la mescla fosa, de color groc, un precipitat de color taronja, fins que resta tota la massa solidificada. Aquest producte precipitat així és la N,N'-di-p-nitrofeniltiourea. El rendiment obtingut en la preparació és de 1,59 gr (100 %). Per a la purificació del producte, fem dues extraccions amb 10 c.c. d'acetona, recuperant una quantitat de producte pur de 1,10 gr (70 %).

L'identitat del producte ha estat comprovada per espectroscopia IR, RMN i EM (Espectres 1, 2 i 3).

b. *La N,N'-di-p-carboxifeniltiourea (IV)*. Seguint el mateix mètode experimental de la preparació anterior, ha estat preparada aquesta tiourea i totes les que segueixen. Les diferències més importants són en els solvents auxiliars i

en la purificació. El mètode concret per a aquesta tiourea és el que segueix:

- Síntesi de la N,N'-di-p-carboxifeniltiourea, per reacció de l'àcid p-aminobenzoic amb p-carboxifenilisotiocianat, en fusió.

En un matràs erlenmeyer de 100 c.c. hi posem 1,79 gr de p-carboxifenilisotiocianat i 1,37 gr d'àcid p-aminobenzoic. Afegim, com a solvent auxiliar, 1 c.c. de dioxà, i escalfem sobre una placa calefactora a baixa potència, per a dur a terme la reacció.

Es forma ràpidament una solució transparent i, quan el dioxà s'ha evaporat gairebé tot, apareix un precipitat sòlid de color blanc-torrat, que cal separar del calor ràpidament, puix té tendència a, amb petites explosions, sortir pel coll del matràs.

El rendiment de producte obtingut és de 3,16 gr (100 %), però l'hem de purificar. Rentem primer el producte en acetona, amb el que esdevé força més blanc. Per augmentar la puresa, dissolvem la N,N'-di-p-carboxifeniltiourea en una solució d'hidròxid sòdic al 10 %, i tornem a precipitar el producte per addició d'àcid clorhídric concentrat, fins donar un precipitat blanc, que filtrem, rentem amb aigua i, per acabar, amb metanol. Obtenim així 2,24 gr de producte purificat (71 %). Aquest producte no fon, sinó descomposa per l'acció del calor. L'ur punt de descomposició varia segons la velocitat d'escalfament (a 1° C/min. es dona sobre els 220° C). Tanmateix, aquest punt costa molt de veure.

L'espectre corresponent és l'*Espectre 4*.

c. *La N-p-toluil-N'-p-nitrofeniltiourea (VI)*. Per el baix p. de f. de la p-toluidina, la reacció és molt ràpida. A diferència de la tiourea anterior i de les que segueixen, aquesta fon; el fet que unes tiourees decomposin hem de imputar-lo a la presència del grup p-carboxifenil en elles, puix és el factor constant. Per altra banda, cal recordar que el p-carboxifenilisotiocianat descomposa també sense fondre. El mètode de preparació per a aquesta tiourea asimètrica és el que segueix.

- Síntesi de la N-p-toluil-N'-p-nitrofeniltiourea, per reacció de la p-toluidina amb p-nitrofenilisotiocianat, en fusió.

En un matràs erlenmeyer de 100 c.c. barregem 1,80 gr de p-nitrofenilisotiocianat i 1,07 gr de p-toluidina. Afegim com a solvent auxiliar, 1 c.c. d'acetona i escalfem sobre una placa calefactora a baixa intensitat.

Es forma ràpidament una solució transparent de color groc i, quan l'acetona s'ha evaporat, precipita de la massa en fusió un sòlid de color groc-llimona, que és la N-p-toluil-N'-p-nitrofeniltiourea. El rendiment de producte obtingut és de 2,87 gr (100 %), que cal purificar.

Recristal·litzem el producte dissolvent la tiourea sintetitzada en acetona, en calent, i saturant aquesta solució per addició d'aigua fins que apareix una turbolència. En refredar es separen uns cristalls de color groc, amb un ren-

diment de 2,49 gr (87 %) i un p. de f. de 164,5-165,5° C (*Espectre 5*).

d. *La N-p-toluil-N'-p-carboxifeniltiourea (VII)*. Aquesta tiourea dona, quan és humida, una olor molt agradable, idèntica a la que donava la N,N'-di-p-toluidiurea. Hem de taxar doncs al grup p-toluil d'aquesta propietat en les tiourees. El mètode de preparació utilitzat en aquest cas és el que segueix.

- Síntesi de la N-p-toluil-N'-p-carboxifeniltiourea, per reacció de la p-toluidina amb p-carboxifenilisotiocianat, en fusió.

En un matràs erlenmeyer de 100 c.c. barregem 1,79 gr de p-carboxifenilisotiocianat i 1,07 gr de p-toluidina. Addicionem com a solvent auxiliar 1 c.c. d'acetona i escalfem sobre una placa calefactora, a baixa intensitat.

La mescla esdevé una dissolució en un espai de temps força curt i, quan l'acetona s'ha evaporat, precipita de la massa en fusió, un sòlid color blanc brut, que és la N-p-toluil-N'-p-carboxifeniltiourea. El rendiment és de 2,86 gr (100 %), però cal purificar-la.

Per a aquesta fi, rentem el producte dos cops amb metanol i filtrem. El producte, un cop sec, ha pesat 2,40 gr (84 %), i no fon sinó descomposa. El punt de descomposició costa de veure, i varia, aparentment, segons la velocitat d'escalfament. A 1° C/min aquest es dona a uns 180° C, (*Espectre 6*).

e. *La N-p-nitrofenil-N'-p-carboxifeniltiourea (VIII)*. Aquesta tiourea és, com hem dit en la part teòrica, un producte nou. Com totes les que tenen el grup p-carboxifenil, no fon sinó descomposa. El mètode seguit és:

- Síntesi de la N-p-nitrofenil-N'-p-carboxifeniltiourea, per reacció de l'àcid p-aminobenzoic amb el p-nitrofenilisotiocianat, en fusió.

En un matràs erlenmeyer de 100 c.c. hi posem 1,80 gr de p-nitrofenilisotiocianat i 1,37 gr d'àcid p-aminobenzoic. Afegim 1 c.c. de dioxà com a solvent auxiliar i escalfem sobre una placa calefactora a baixa intensitat.

La mescla solubilitza força depressa i, en evaporar-se el dioxà, precipita un producte de color groc de la massa en fusió, que és la N-p-nitrofenil-N'-p-carboxifeniltiourea. El rendiment obtingut és de 1,78 g (100 %), que cal purificar.

Per a aquesta fi, dissolvem la tiourea sintetitzada en la mínima quantitat possible d'acetona calenta, i saturem la solució addicionant, en calent, aigua gota a gota fins a formar-se una turbolència. En refredar precipiten uns cristalls color groc, que rentem amb metanol un cop filtrats. El producte, un cop sec, pesa 1,63 gr (90 %).

Aquesta tiourea no fon sinó descomposa. El p. de descomposició és difícil de veure, i varia segons la velocitat d'escalfament. A 1° C/min és sobre els 225° C (*Espectre 7*).

## RESUM

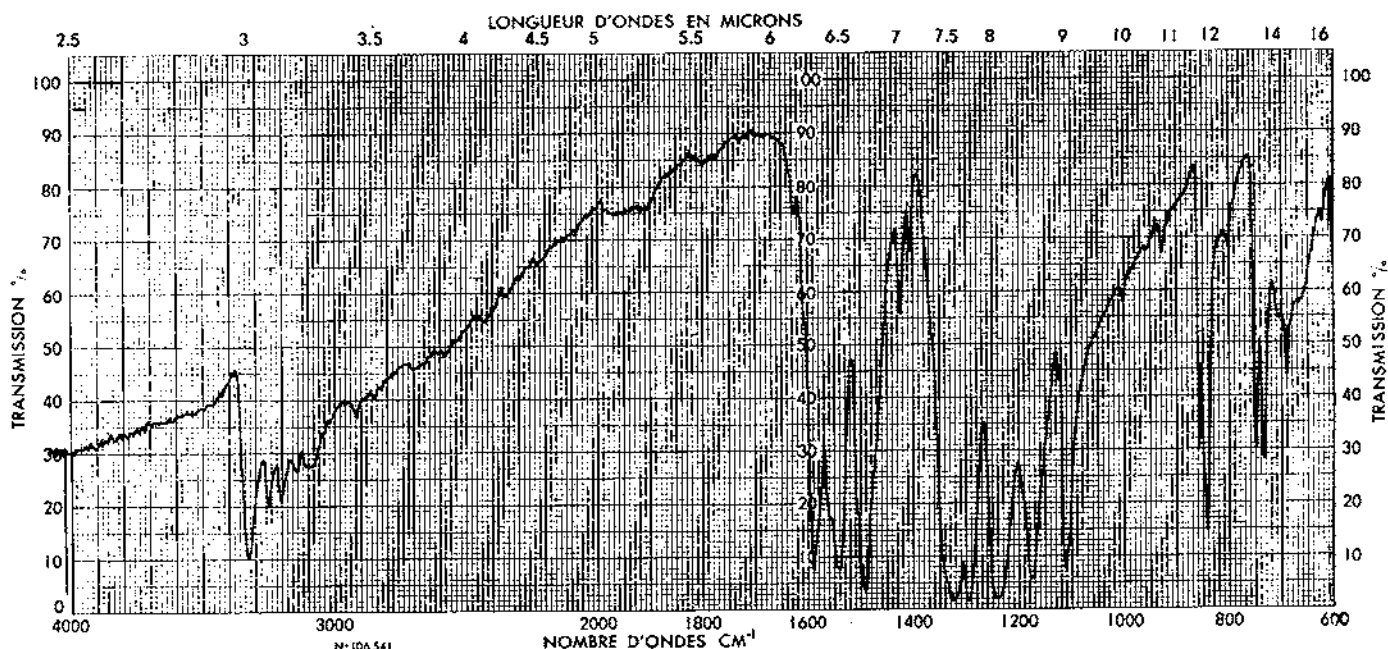
La síntesi de tiourees per mètodes convencionals esdevé complicada quan aquestes porten, com a substituents, grups molt atractius per als electrons. El mètode de reacció en fusió, desenvolupat en aquest article, proporciona excel·lents rendiments en un temps de reacció molt breu, a l'hora que forneix la possibilitat d'obtenir, amb gran facilitat, productes difícils de preparar per altres mètodes i noves substàncies.

## SUMMARY:

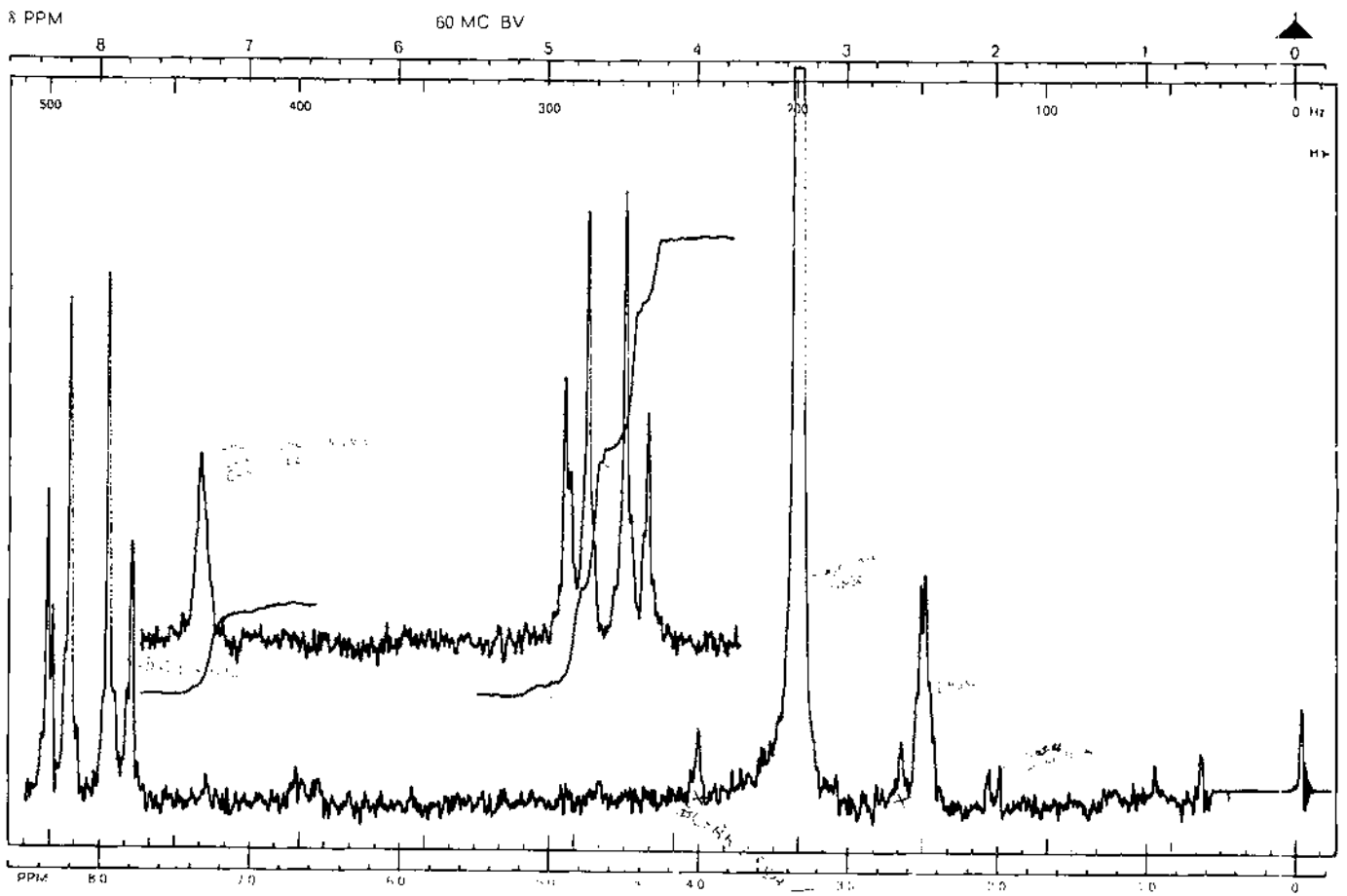
The synthesis of disubstituted thioureas with strong electron withdrawing groups using the classical methods led to controversial and rather poor results. The fusion reaction method presented in this paper allowed us to achieve the synthesis of the desired disubstituted thioureas along with the synthesis of a new product with excellent yields and much shorter reaction time.

## BIBLIOGRAFIA

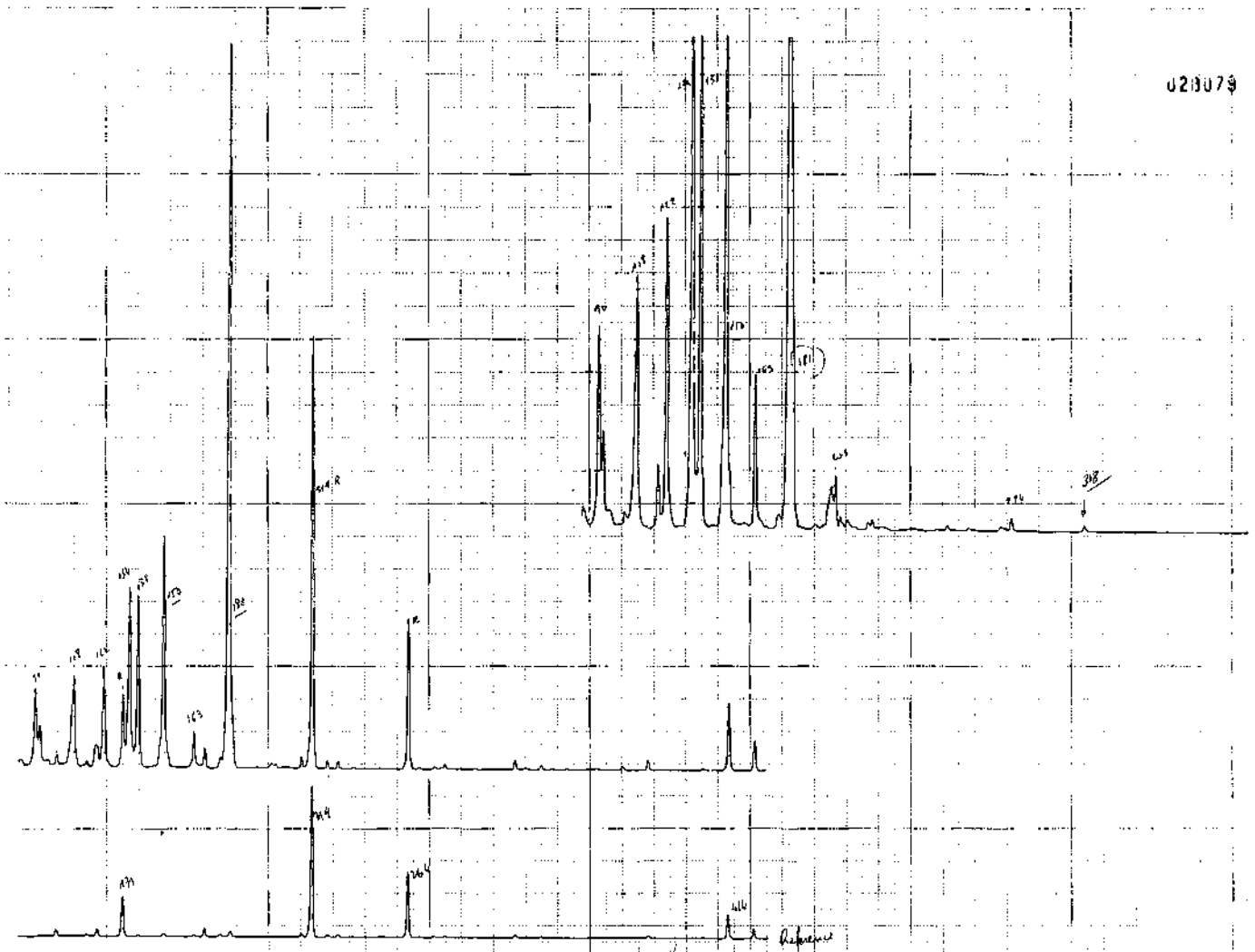
1. SANDLER, S. R. i KARO, W.: *Organic Functional Group Preparations*. Col. «Organic Chemistry», vol. 12-II (Academic P.).
2. SCHMIDT, E. i STRIEWSKY, W.: *Chem. Ber.*, **74**, 1289 (1941).
3. DAVIS, T. L. i UNDERWOOD, H. W.: *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 2595 (1922).
4. DAVIS, T. L. i BLANCHARD, K. C.: *Org. Synt. Coll.*, vol. I (1941).
5. L. CHAS. RAIFORD i G. MERVIN McNULTY: *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 680 (1964).
6. DYSON, G. M. i GEORGE, H. J.: *J. Chem. Soc.*, 1702 (1924).
7. BROWNE, D. W. i DYSON, G. M.: *J. Chem. Soc.*, 3285 (1931).
8. DYER, E. i JOHNSON, T. B.: *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 781 (1932).
9. CHATTOPADHYAYA, J. B. i RAMA RAO, A. V.: *Synthesis*, 289 (1974).
10. DYSON, G. M.: *J. Chem. Soc.*, 174 (1934).
11. BEILSTEIN, **72**, (III), 393.
12. LIEBER, E. i RAMACHANDRAN, J.: *Can. J. Chem.*, **37**, 101 (1959).
13. *Handbook of tables for Organic Compound Identification*, 3.<sup>a</sup> ed., 1967, CRC Press.
14. OTTERDACHER, T. i WHITMORE, F. C.: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1909 (1929).
15. PASTO, D. J. i JOHNSON, C. R.: *Determinación de estructuras orgánicas*, 1.<sup>a</sup> edició (1974), Ed. Reverté.
16. CRAM, D. J. i HAMMOND, G. S.: *Organic Chemistry*, 2.<sup>a</sup> ed. (1964), Ed. McGraw-Hill.
17. FUKUJIRO FUJIKAWA: *Chemical Abstracts*, **62**, 3960 e.
18. DEVILLANOVA, J.: *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 945 (1978).
19. JENSEN, K.: *Acta Chemica Scand.*, **20**, 597 (1966).
20. DEVILLANOVA, J.: *Aust. J. Chem.*, **31**, 2609 (1978).



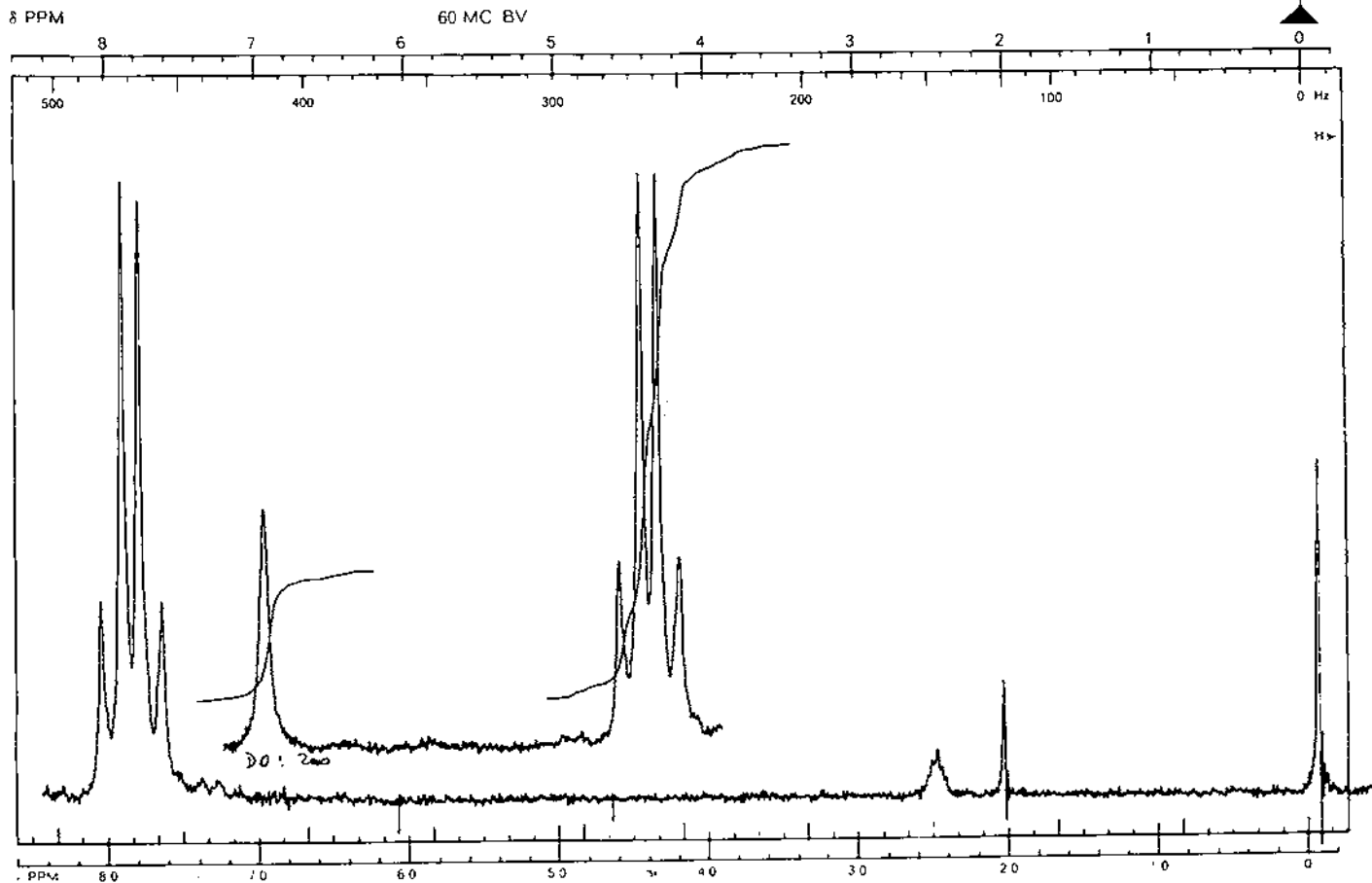
(Espectre 1)



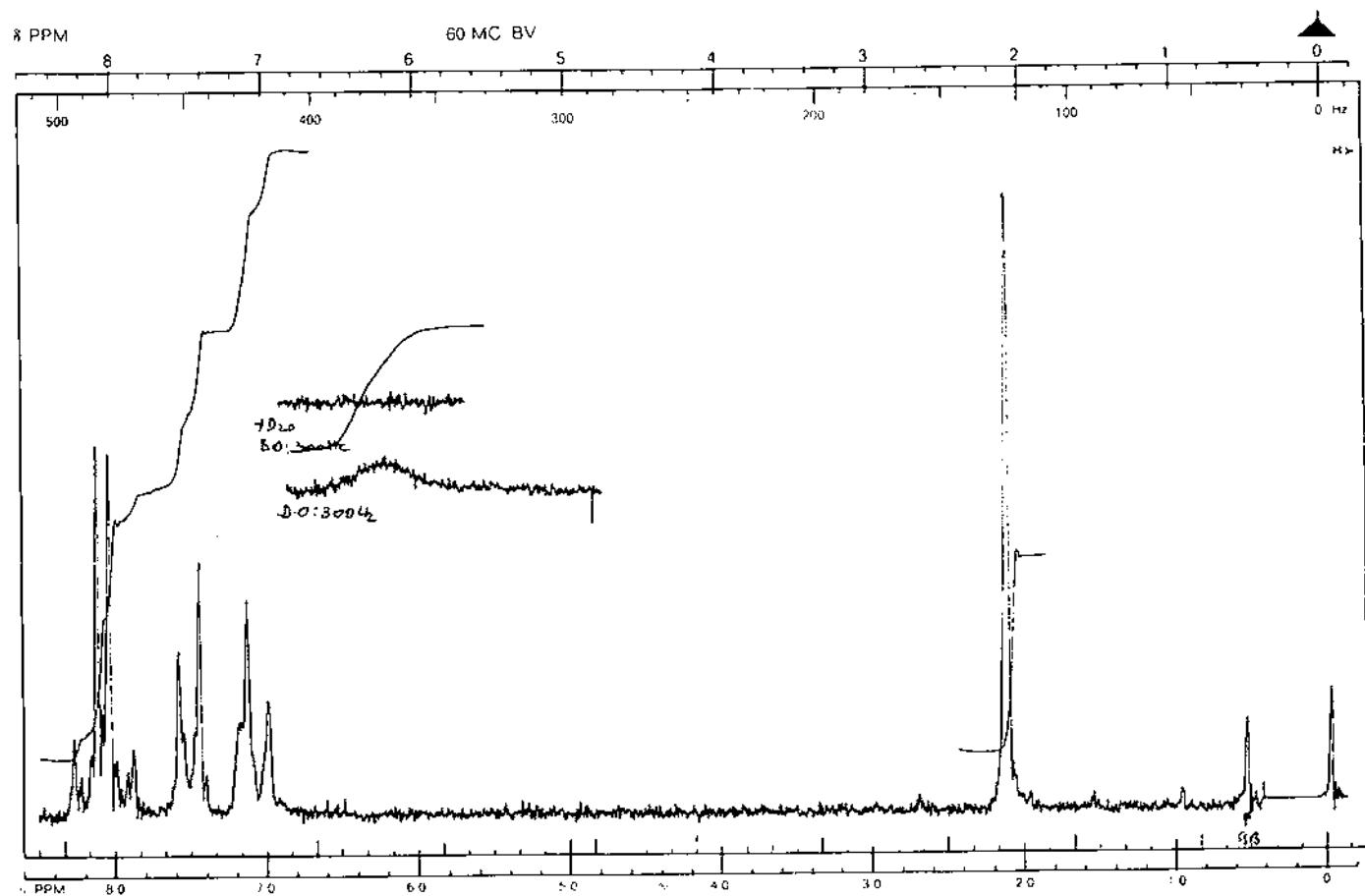
(Espectre 2)



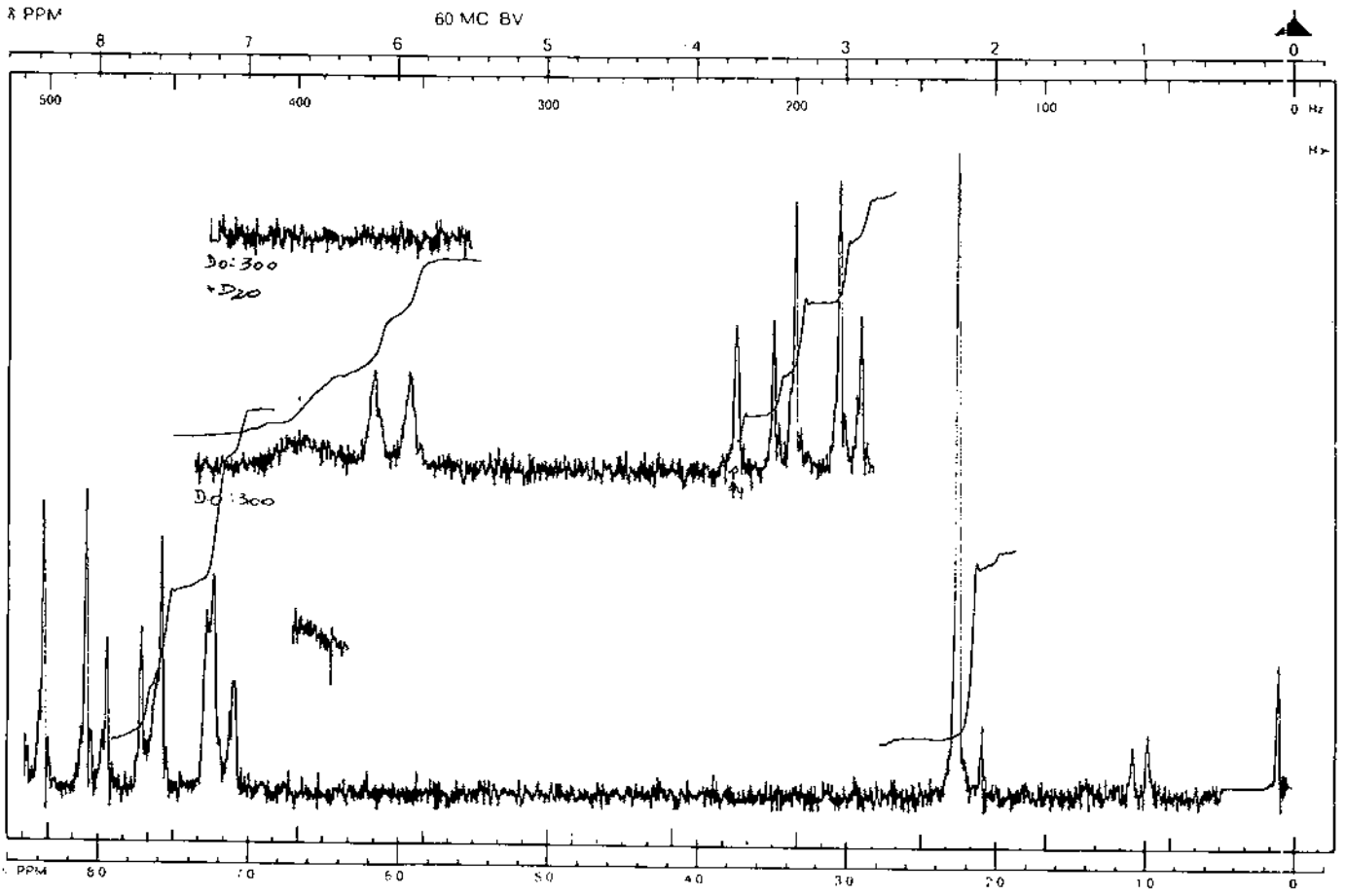
(Espectre 3)



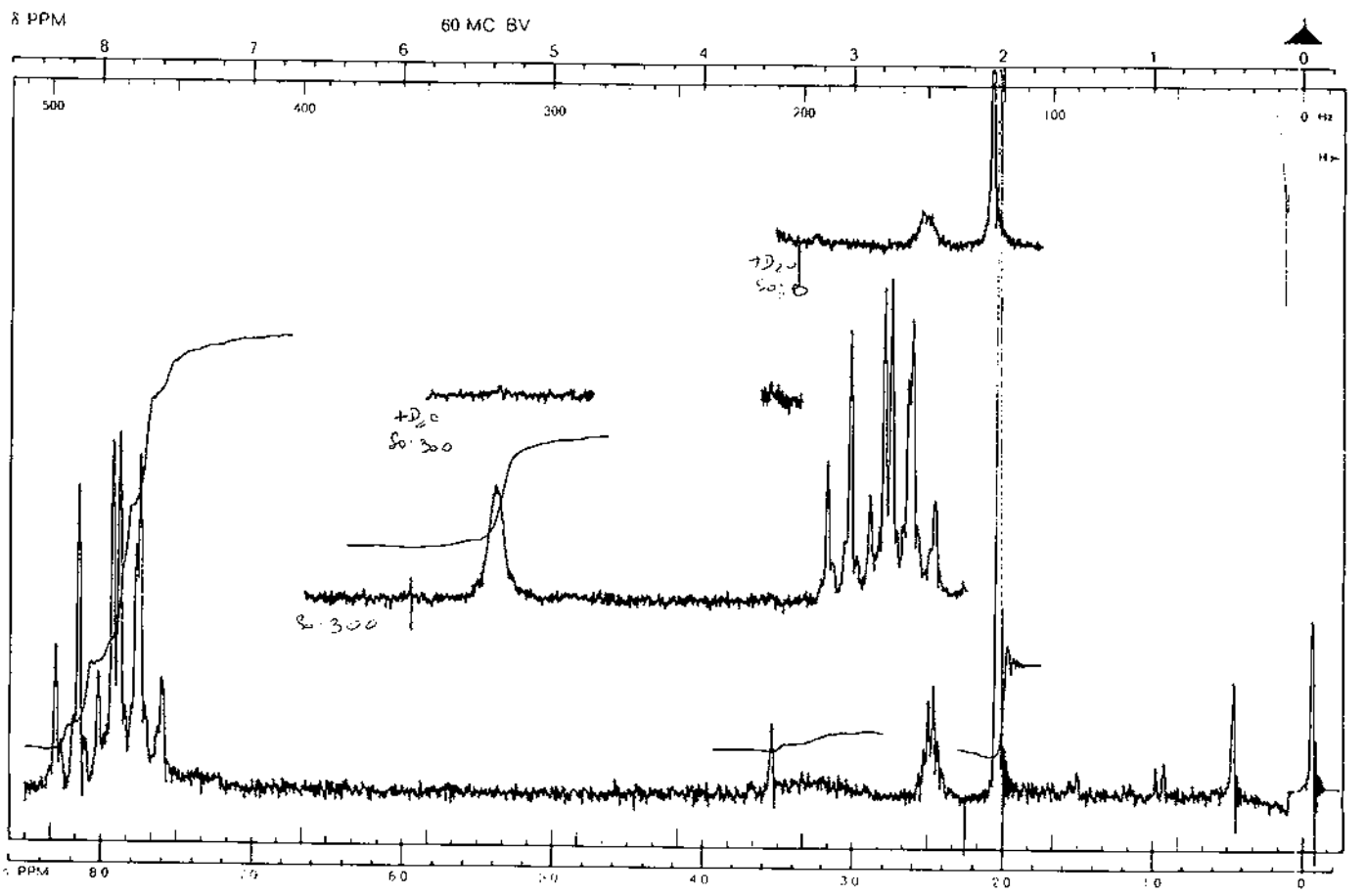
(Espectre 4)



(Espectre 5)



(Espectre 6)



(Espectre 7)