

# Síntesis de azino-*bis*(formaldehidodimetilditioacetales)

Maribel Nápoles, Klaus Peseke, \* José Quincoces, \*\* Aristides Rosado, \*\*\* Hermán Vélez\*\*\* y Arturo Macías.\*\*\*

Universidad Pedagógica "Enrique José Varona", Avenida 108 entre 29E y 29F, Ciudad Libertad, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba. \*Universidad de Rostock, Alemania. \*\*Centro de Bioactivos Químicos, Universidad Central de Las Villas, Santa Clara, Cuba. \*\*\*Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 10 de agosto de 1998. Aceptado: 15 agosto de 1999.

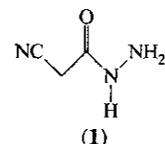
Palabras clave: azina, derivados sulfurados, cianoacetahidrácida.  
Key words: azine, sulphur derivatives, cyanoacetylhydrazide.

**RESUMEN.** Las *N'*-[*bis*(alquiltio)metilén]cianoacetahidrácidas derivadas de la cianoacetahidrácida presentan una estructura adecuada para formar en medio básico el carbanión metileno, el que puede reaccionar con alquenos y ditietenos *push pull* para dar heterociclos de potencial actividad biológica. Antes de llevar a cabo estas reacciones, se consideró de interés estudiar el comportamiento de estos compuestos en presencia de etóxido de sodio en caliente con el objetivo de conocer los posibles procesos colaterales que podrían ocurrir por la interacción de la base y el sustrato. Casos de este tipo se reportan muy poco en las reacciones de compuestos -CH ácidos con agentes electrofílicos. Se comprobó sorprendentemente que en lugar de formarse los productos esperados por interacción intra o intermolecular de las *N'*-[*bis*(alquiltio)metilén]cianoacetahidrácidas, esta vía permite la obtención de nuevos compuestos del tipo azino-*bis*(formaldehidodialquilditioacetales) con buenos rendimientos. Se propone un mecanismo de reacción que puede explicar claramente la formación de estos compuestos, los que fueron caracterizados mediante análisis elemental cuantitativo y varias técnicas espectroscópicas (IR, RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas). El método general que se reporta para la obtención de los azino-*bis*(formaldehidodialquilditioacetales) resulta muy ventajoso por su sencillez y la pureza de los productos correspondientes.

**ABSTRACT.** It has been found that in the *N'*-[*bis*(alkylthio)methylen]cyanoacetylhydrazides derived from cyanoacetylhydrazide are present the structural requirements for the formation, in basic medium, of methylenic carbanions, which could react with different alkenes and dithiethenes through a push-pull mechanism in order to give a series of heterocyclic compounds with potential biological activity. Before undertaking the study of such reaction it was considered of interest to find what could be the behaviour of this kind of compounds in presence of sodium ethoxide in hot temperature, in order to know the possible processes which could occur during the interaction between the substrate and the base. Only a few examples similar to such reactions could be found reported in the literature and they were related to the interaction of the HC-compounds with electrophilic reagents. It was shown that in the reaction, rather unexpectedly, instead of the expected products were isolated compounds of the type azino-*bis*(formaldehydedialkyldithioacetals), in high yields, via the intra- or intermolecular interaction of *N'*-[*bis*(alkylthio)methylen]cyanoacetylhydrazides with the base. A reaction mechanism was proposed which explains satisfactorily the formation of the isolated compounds, which, in turn, were characterized by quantitative elemental analysis and spectroscopic techniques Infrared, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR, and mass spectrometry. The reported method for the preparation of compounds of type azino-*bis*(formaldehydedialkyldithioacetals), seems to be highly convenient because of its simplicity and the high yields and purity of the products.

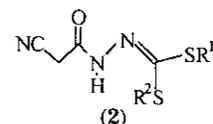
## INTRODUCCION

Se conoce que las reacciones de la cianoacetahidrácida (1)



se relacionan con numerosas síntesis en las que se aprovecha la acción nucleofílica del grupo CH<sub>2</sub> de 1 en medio básico para la obtención de compuestos heterocíclicos de gran interés. El rendimiento del producto principal aumenta cuando el grupo -NHNH<sub>2</sub> se bloquea previamente.<sup>1</sup>

A partir de estas experiencias, se pensó que las sustancias *N'*-[*bis*(alquiltio)metilén]cianoacetahidrácida (2).



presentan una estructura adecuada para la formación de un carbanión capaz de reaccionar con compuestos electrofílicos tales como los alquenos y ditietanos *push pull*, con vistas a obtener heterociclos de posible actividad biológica.<sup>2</sup>

En las reacciones de compuestos -CH ácidos con agentes electrofílicos ha sido poco estudiada la posible interacción entre el carbanión formado y la base.<sup>3,4</sup> Se ha reportado la obtención de dímeros por ataque del carbanión formado sobre un centro electrofílico de otra molécula del sustrato.

El objetivo de este trabajo fue estudiar el comportamiento de las  $N'$ -[bis(alquiltio)metilen]cianoacetahidracida en presencia de etóxido de sodio con vistas a determinar las posibles reacciones colaterales que pudieran ocurrir por interacción de la base y el sustrato.

## MATERIALES Y METODOS

Los reactivos y disolventes empleados fueron puros para síntesis.

Las temperaturas de fusión fueron medidas en microplatinas de calentamiento tipo Boëtius y no fueron corregidas.

Los espectros IR se obtuvieron en pastillas de KBr en un equipo PYE UNICAM PU 9512.

Los espectros de RMN se registraron en un equipo BRUKER AC 250F.

El grado de sustitución de los átomos de carbono se determinó indirectamente de los espectros DEPT de RMN- $^{13}\text{C}$ . Se utilizó tetrametilsilano como estándar interno.

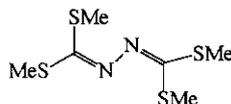
Los espectros de masas (EM) obtenidos mediante impacto electrónico (IE), se registraron en un equipo JEOL JMS DX 300, a 70 eV, mediante introducción directa.

La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó en placas de gel de sílice 60F 254 (Merck).

## Síntesis de azino-bis(formaldehidodialquilditioacetales) (4). Método general

Se adiciona 0,01 mol de  $N'$ -[bis(alquiltio)metilen]cianoacetahidracida a 50 mL de una disolución de etóxido de sodio en etanol (0,2 mol · L). La mezcla reactiva se calienta a reflujo durante 4 h. Al cabo de este tiempo, cuando la mezcla se enfría, se neutraliza con ácido clorhídrico al 50 %. El producto que precipita se filtra, lava con agua y recristaliza de etanol.

## Azino-bis(formaldehidodimetilditioacetato) (4a)



Fórmula molecular:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_4$  (240 g · mol $^{-1}$ ), polvo beige, T.f.: 108-109 °C. Rend.: 2,18 g (91 %).

Análisis elemental (%):

	C	H	N	S
Calculado	30,00	5,00	11,66	53,33
Observado	29,51	5,45	11,11	52,92

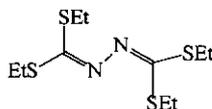
IR:  $\text{SCH}_3$  2 970de;  $\text{C}=\text{N}$  1 620me.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 2,40(s, 6- $\text{SCH}_3$ ); 2,41(s, 6- $\text{SCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $d_6$ ): 13,10( $\text{SCH}_3$ ); 14,74( $\text{SCH}_3$ ); 162,94( $\text{C}=\text{N}$ ).

EM-IE: 240( $\text{M}^+$ , 59); 193(23); 120(100); 91(50); 47(53).

## Azino-bis(formaldehidodietilditioacetato) (4b)



Fórmula molecular:  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_4$  (296 g · mol $^{-1}$ ), polvo beige, T.f.: 118-120 °C. Rend.: 2,45 g (83 %).

Análisis elemental (%):

	C	H	N	S
Calculado	40,54	6,75	9,45	43,24
Observado	40,85	6,50	9,23	42,75

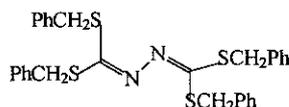
IR:  $\text{CH}_3$  2980, 28,90de;  $\text{C}=\text{N}$  1 620me.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,35(t,6- $\text{CH}_3$ ); 1,47(t,6- $\text{CH}_3$ ); 3,25(q,4- $\text{SCH}_2$ ); 3,83(q,4- $\text{SCH}_2$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ): 14,25( $\text{CH}_3$ ); 15,84( $\text{CH}_3$ ); 24,77( $\text{SCH}_2$ ); 21,29( $\text{SCH}_2$ ); 159,26( $\text{C}=\text{N}$ ).

EM-IE: 296( $\text{M}^+$ , 46); 235(25); 148(100); 105(45); 61(53).

## Azino-bis(formaldehidodibenzilditioacetato) (4c)



Fórmula molecular:  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}_4$  (544 g · mol $^{-1}$ ), polvo beige, T.f.: 114-116 °C. Rend.: 2,28 g (42 %).

Análisis elemental (%):

	C	H	N	S
Calculado	66,17	5,14	5,14	23,52
Observado	65,79	4,67	5,02	23,98

IR:  $=\text{CH}$  3 030de;  $\text{C}=\text{N}$  1 620me.

RMN- $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ): 4,30(s,4, $\text{SCH}_2$ ); 4,38(s,4, $\text{SCH}_2$ ); 7,32(m,10-Ph); 7,5(m,10-Ph).

EM-IE: 544( $\text{M}^+$ , 44); 421(27); 272(100); 167(37); 123(37); 91(65).

## RESULTADOS Y DISCUSION

La reacción se llevó a cabo utilizando cantidades equimoleculares de **2** y etóxido de sodio disuelto en etanol. El producto precipitó al acidular la mezcla reaccionante. Sorprendentemente, en lugar de los productos esperados por interacción intra o intermolecular de  $N'$ -[bis(alquiltio)metilen]cianoacetahidracida, se obtuvieron nuevos compuestos caracterizados como azino-

bis(formaldehidodimetilditioacetales) de fórmula **4**.

Su formación pudiera explicarse por el ataque inicial del anión etóxido al átomo de carbono amídico del sustrato (Ecuación 1).

Después la adición nucleofílica intermolecular de **3** con posterior pérdida de hidrato de hidracina produce los compuestos **4** (Ecuación 2).

Al realizar el seguimiento de la reacción por CCF, se observó un incremento de la concentración del cianacetato de etilo en la mezcla reaccionante durante las dos primeras horas, pero a partir de la tercera, la concentración del éster comenzó a disminuir hasta no detectarse su presencia en la mezcla de reacción.

La posible causa de este fenómeno es su transformación en cianoacetahidracida (Ecuación 3).

Los espectros RMN- $^1\text{H}$  de los compuestos **4** en DMSO- $d_6$  a temperatura ambiente muestran las señales correspondientes a los cuatro grupos alquiltio presentes en la molécula, equivalentes dos a dos (Tabla 1).

Los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  (Tabla 2) confirman la existencia de estos grupos. En los espectros aparece además, una señal que por su desplazamiento químico se le asigna al carbono azometínico.

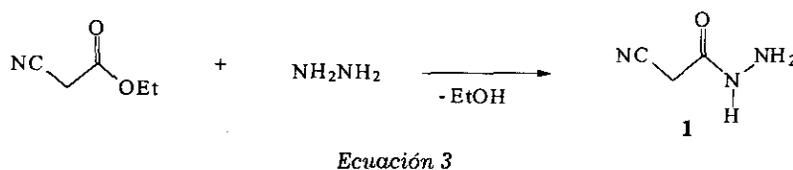
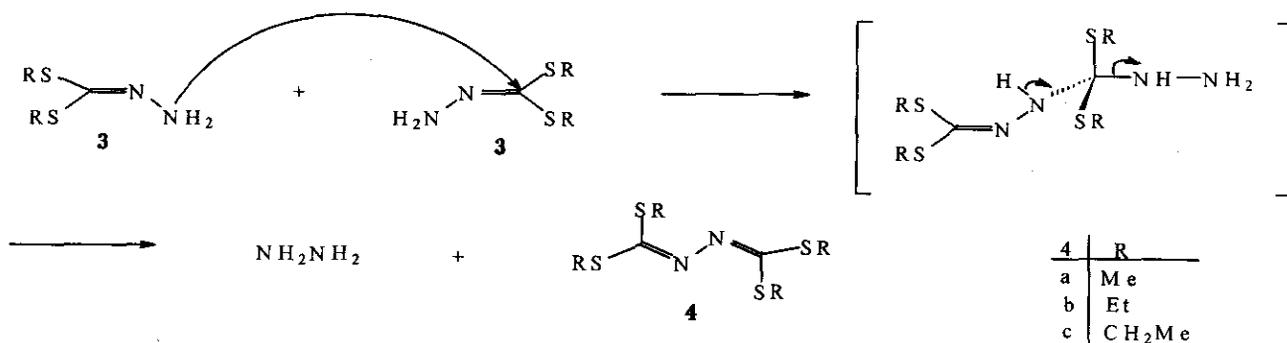
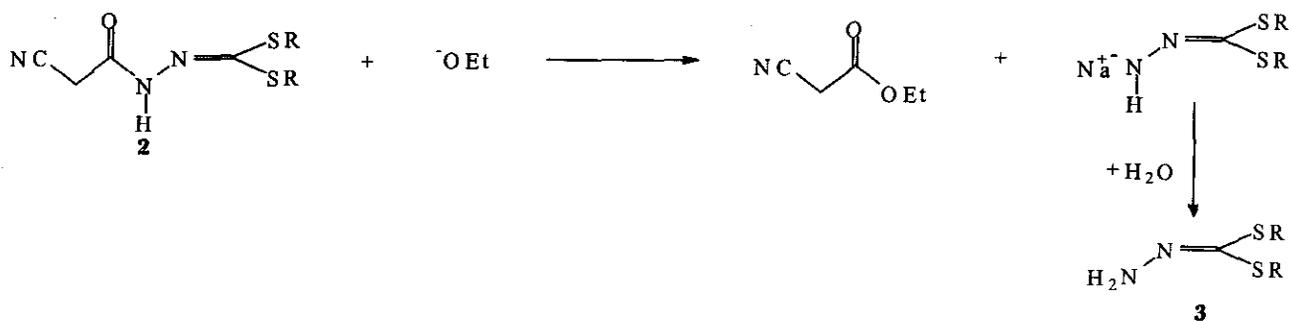
En los espectros de masas de estos compuestos se observa, en todos los casos el pico correspondiente al ión molecular y relativamente pocas señales, pero de gran intensidad (Tabla 3).

## CONCLUSIONES

Se demostró que el calentamiento en medio básico de las  $N'$ -[bis(alquiltio)metilen]cianoacetahidracidas (**2**) no conduce a la dimerización como en el caso de los compuestos -CH ácidos, sino a la formación de un nuevo tipo de compuesto, las azino-bis(formaldehidodimetilditioacetales) (**4**). Esta reacción constituye un buen método para la síntesis de estos compuestos.

## BIBLIOGRAFIA

- Gompper R., Töpfl W. *Chem. Ber.*, **95**, 2867, 1962.
- Nápoles M., Pomés R., Gómez A., Rosado A., Toscano R., Quincoces J. *Acta Crystallographyc*, **C52**, 2941, 1996.
- Peseke K., Bartroli R., Quincoces J. *Wiss Zeitschrift Univ. Rostock, Alemania*, **37**, 46, 1988.
- Peseke K., Quincoces J. *Z. Chem.*, **11**, 405, 1981.



**Tabla 1.** Desplazamientos químicos en los espectros de RMN-<sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub> de los compuestos 4.

Compuesto	R <sup>1</sup>	(ppm)		R <sup>2</sup>	
4a	Me	2,40		Me	2,41
4b	CH <sub>2</sub> Me	3,25 ; 1,35		CH <sub>2</sub> Me	3,83 ; 1,47
4c	CH <sub>2</sub> Ph	4,30 ; 7,3		CH <sub>2</sub> Ph	4,38 ; 7,5

\* No pudo determinar con exactitud cuáles señales pertenecen a R<sup>1</sup> y cuáles a R<sup>2</sup>.

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos (ppm) de los átomos de carbono en los espectros de RMN-<sup>13</sup>C en DMSO-d<sub>6</sub> de los compuestos 4.

Compuesto	C=N	(ppm)		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
4a	162,94	Me	13,10	Me	14,74
4b	169,26	CH <sub>2</sub> Me	21,29 ; 14,25	CH <sub>2</sub> Me	24,77 ; 15,8

\* No pudo determinar con exactitud cuáles señales pertenecen a R<sup>1</sup> y cuáles a R<sup>2</sup>.

**Tabla 3.** Principales fragmentos comunes en los espectros de masas de los compuestos 4.

Compuesto	M <sup>+</sup>	M <sup>+</sup> -SR	[N=(SR) <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	[S=C-SR] <sup>+</sup>	[SR] <sup>+</sup>
4a	240 (59)	193 (23)	120 (100)	91 (50)	47 (53)
4b	296 (46)	235 (25)	148 (100)	105 (45)	61 (56)
4c	544 (44)	421(27)	272(100)	167 (37)	123 (37)