



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA



REACCIONES DE SUSTITUCION DE 2-DI(TIOMETIL)-CARBOIMIDATOBENZAZOLES

INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR EN LA MODALIDAD DE:
PROYECTO TERMINAL

PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO FARMACÉUTICO

PRESENTA:
RAZO VEGA OSCAR

DIRECTOR DE PROYECTO: Dr. Alejandro Cruz

México, D.F. Mayo 2006

INDICE

1.-INTRODUCCION	
1.1.-Benzazoles	1
1.2.-Efedrina	3
2.-ANTECEDENTES	
2.1.-Síntesis del 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol	5
2.2.-Reacciones de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol	6
2.3.-Heterazolidinas	8
2.4.-Aziridinas	9
3.-JUSTIFICACION	10
4.-OBJETIVOS	11
5.-OBTENCION DE 2-DI(TIOMETIL)CARBOIMIDATOBENZOTIAZOL	12
5.1.-Metodología	12
5.2.- Resultados y Análisis	13
6.-HETEROCICLOS DERIVADOS DE EFEDRINA CLORADA	15
6.1.-Síntesis de Efedrina clorada	15
6.1.1.-Metodología	15
6.1.2.-Resultados y Análisis	16
6.2.-Reacción de Efedrina clorada con tiocianato de potasio en reflujo de EtOH	18
6.2.1.-Metodología	18
6.2.2.-Resultados y Análisis	19
6.3.-Reacciones de Efedrina clorada con cianato de potasio, tiocinato de Sodio y selenocianato de potasio en reflujo usando agua como disolvente.	21
6.3.1.-Metodología general	21
6.3.2.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con cianato de Potasio en reflujo usando agua como disolvente	22
6.3.3.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con tiocianato de Sodio en reflujo usando agua como disolvente	24
6.3.4.- Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con selenocianato de Potasio en reflujo usando agua como disolvente	26
6.4.-Reacciones de Efedrina clorada con Tiocinato de Sodio, cianato de potasio y selenocianato en agitación usando agua como disolvente.	28
6.4.1.-Metodologia general	28
6.4.2.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con tiocianato de Sodio en agitación usando agua como disolvente	29

6.4.3.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con cianato de potasio en agitación usando agua como disolvente.	31
6.4.4.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con Selenocianato de Sodio en agitación usando agua como disolvente.	33
6.5.-Liberación del HSeCN del heterociclo de selenocinato	35
6.5.1.-Metodología	35
6.5.2.-Resultados y Análisis de Liberación de HSeCN del heterociclo de Se	36
6.6.-Reacción de Efedrina clorada para la obtención de Aziridina	38
6.6.1.-Metodología	38
6.6.2.-Resultados y Análisis de Síntesis de la aziridina	39
7.-REACCIÓN DE 2-DI(TIOMETIL)-CARBOIMIDATO-BENZOTIAZOL CON 2- IMINO HETEROCICLOS DERIVADOS DE EFEDRINA EN REFLUJO USANDO ETOH COMO DISOLVENTE	41
7.1.-Metodología	41
7.2.-Resultados y Analisis de reacción con 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina en reflujo usando EtOH como disolvente	42
8.-REACCIÓN DE 2-DI(TIOMETIL)-CARBOIMIDATO-BENZOTIAZOL CON PIPERAZINA EN REFLUJO USANDO ETOH COMO DISOLVENTE	46
8.1.-Metodología	46
8.2.-Resultados y Análisis de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina a reflujo de EtOH	47
9.-REACCIÓN DE 2-DI(TIOMETIL)-CARBOIMIDATO-BENZOTIAZOL CON PIPERIDINA EN REFLUJO, USANDO ETOH COMO DISOLVENTE	50
9.1.-Metodología	50
9.2.-Resultados y Análisis de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina a reflujo de EtOH	51
10.-REACCIÓN DE 2-DI(TIOMETIL)-CARBOIMIDATO-BENZOTIAZOL CON AZIRIDINA EN AGITACION, USANDO ETOH COMO DISOLVENTE	53
10.1.-Metodología	53
10.2.-Resultados y Análisis de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato con aziridina	53
11.-CONCLUSIONES	55
12.-OBSERVACIONES	56
13.-PROPUESTAS DE TRABAJOS A FUTURO	57
14.-BIBLIOGRAFIA.....	58

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.-Ejemplos de Anillos de Benzazoles	1
Figura 2.-Ejemplos de derivados del 2-aminobencimidazol	2
Figura 3.-Ejemplo de Fármacos derivados de 2-aminobenzazoles	2
Figura 4.-Ejemplo de Fármacos derivados de 2-aminobenzazoles	3
Figura 5.-Estereoismeros de la efedrina.	4
Figura 6.- Síntesis de 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol	5
Figura 7.- Reacciones 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol	6
Figura 8.- Reacciones 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol	7
Figura 9.- Síntesis de los compuestos derivados de efedrina	8
Figura 10.- Síntesis de 2-Fenil-3-Metil-Aziridina	9
Figura 11.- Síntesis de 2-di(tiometil)-carboimidato- benzotiazol	12
Figura 12.- Cloración de la efedrina	15
Figura 13.-Reacción de efedrina clorada con KSCN en reflujo de EtOH-	18
Figura 14.- Reacción de efedrina con tiocianato de sodio y potasio en reflujo	21
Figura 15.- Reacción de efedrina con tiocianato de Na y K en agitación	28
Figura 16. Liberación del contraión del heterociclo de selenio	35
Figura 17.- Obtención de Aziridina	38
Figura 18.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con 2-imino heterociclos derivados de efedrina	41
Figura 19.Reacción del 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con Piperazina	46
Figura 20.-Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con piperidina	50
Figura 21.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con Aziridina	53
Figura 22.- Propuestas a futuro	57

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.-Reacciones de 2-di-(Tiometil)-carboimidatobenzotiazol	11
Esquema 2 -Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D 2-Carboimidato-Benzotiazol	14
Esquema 3.-Espectro de RMN ¹³ C en cloroformo-D 2-Carboimidato-Benzotiazol	14
Esquema 4.-Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D de efedrina Clorada	17
Esquema 5.-Espectro de RMN ¹³ C en cloroformo-D de efedrina Clorada	17
Esquema 6.Espectro de RMN ¹ H em cloroformo 2-imino heterociclo derivado de efedrina	20
Esquema 7.-Espectro de RMN ¹³ C em cloroformo-D 2-imino heterociclo derivado de efedrina	20
Esquema 8.- Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D de Cianato de Potasio a Reflujo	23
Esquema 9.-Espectro de RMN de ¹³ C en cloroformo-D de Cianato de Potasio a Reflujo	23
Esquema 10.-Espectro de RMN ¹ H en cloroformo Tiocianato de Sodio a reflujo	25
Esquema 11.-Espectro de RMN ¹³ C en cloroformoTiocianato de Sodio a reflujo	25
Esquema 12.- Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D de Selenio de Potasio Reflujo	27
Esquema 13.-Espectro RMN ¹³ C cloroformo-D de Selenocianato de Potasio Reflujo	27
Esquema 14.- Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D de Tiocinato de Sodio en Agitación	30
Esquema 15.- Espectro de RMN ¹³ C cloroformo de Tiocinato de Sodio en Agitación	30
Esquema 16.- Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D de Cianato de Potasio en agitación	32
Esquema 17.- Espectro de RMN ¹³ C en cloroformo-D de Cianato de Potasio en agitación	32
Esquema 18.- Espectro de RMN ¹ H en cloroformo-D Selenocianato de Potasio en Agitación	34
Esquema 19.- Espectro de RMN ¹³ C en cloroformo-D Selenocianato de Potasio en Agitación	34
Esquema 20.- Espectro RMN de ¹ H en cloroformo-D Heterociclo de Selenocianato	37
Esquema 21.- Espectro RMN de ¹³ C en cloroformo-D Heterociclo de Selenocianato.	37
Esquema 22.- Espectro RMN de ¹ H en cloroformo-D Aziridina	40
Esquema 23.- Espectro RMN de ¹³ C en cloroformo-D Aziridina	40
Esquema 24.-Espectro RMN ¹ H en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol	43
Esquema 25. Espectro RMN ¹³ C en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol	43

Esquema 26.- Espectro de IR en cloroformo de reacción de 2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol de 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina	44
Esquema 27.- Espectro de IR en cloroformo de reacción de 2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol de 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina	45
Esquema 28.- Espectro de RMN en cloroformo-D ^1H Reacción de 2-di(tiometil) carboimidatobenzotiazol con piperazina	48
Esquema 29.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D Reacción de 2-di(tiometil) carboimidatobenzotiazol con piperazina	48
Esquema 30.- Espectro de IR en cloroformo de Reacción de 2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol con piperazina	49
Esquemas 31.- Espectro de RMN ^1H en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil) carboimidatobenzotiazol con piperidina	52
Esquema 32.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil) carboimidatobenzotiazol con piperidina	52
Esquema 33.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D de Reacción de 2-di (tiometil) carboimidato benzotiazol con aziridina	54

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Datos de espectro de ^1H de la síntesis de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol	13
Tabla 2.- Datos de espectro de ^{13}C de la síntesis de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol	13
Tabla 3.- Datos de Efedrina clorada en el espectro de ^1H .	16
Tabla 4.- Datos de Efedrina clorada en el espectro de ^{13}C .	16
Tabla 5.- Datos de espectro de ^1H del Heterociclo de Azufre	19
Tabla 6.- Datos de espectro de ^{13}C del Heterociclo de Azufre	19
Tabla 7.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de tiocianato de sodio en agitación.	29
Tabla 8.- Datos de espectro de ^1H de la Reacción de tiocianato de sodio en agitación.	29
Tabla 9.- Datos de espectro de ^1H de la Reacción de selenocianato de sodio en agitación	33
Tabla 10.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de selenocianato de sodio en agitación.	33
Tabla 11.- Datos de espectro de ^1H de la Reacción de Liberación del grupo imino del heterociclo de tiocianato.	36
Tabla 12.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de Liberación del grupo imino del heterociclo de tiocianato.	36
Tabla 13.- Datos de espectro de ^1H de la síntesis de aziridina	39
Tabla 14.- Datos de espectro de ^{13}C de la síntesis de aziridina	39
Tabla 15.- Datos de espectro de ^1H de la Reaccion de 2-ditiometil-carboimidato-con heterociclo de selenocianato	42
Tabla 16.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con heterociclo de selenocianato	42
Tabla 17.- Datos de espectro de ^1H de la Reaccion de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina	47
Tabla 18.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina	47
Tabla 19.- Datos de espectro de ^1H de la Reaccion de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina	51
Tabla 20.- Datos de espectro de ^{13}C la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina	51

1.-Introducción

1.1-Benzazoles

Los anillos benzotiazol y bencimidazol son muy importantes en el diseño de fármacos, pues están contenidos en una gran variedad de ellos. Por si mismos, el benzotiazol y bencimidazol producen relajación muscular y disminuyen el movimiento voluntario. ¹

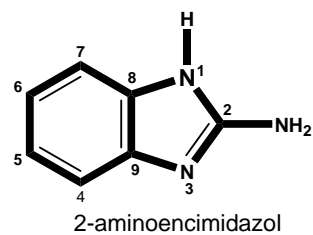
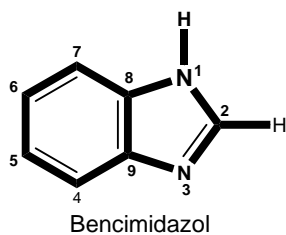
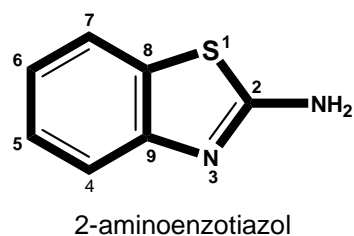
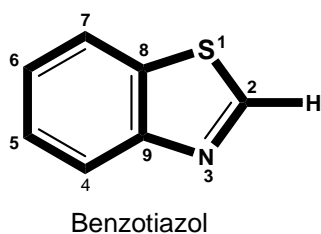


Fig.1- Ejemplos de anillos Benzazoles

Se han desarrollado una variedad de Antihistamínicos, Funguicidas, Cardiotónicos, Herbicidas, Antihelmínticos, que contienen como base la estructura del 2-aminobenzimidazol. ¹

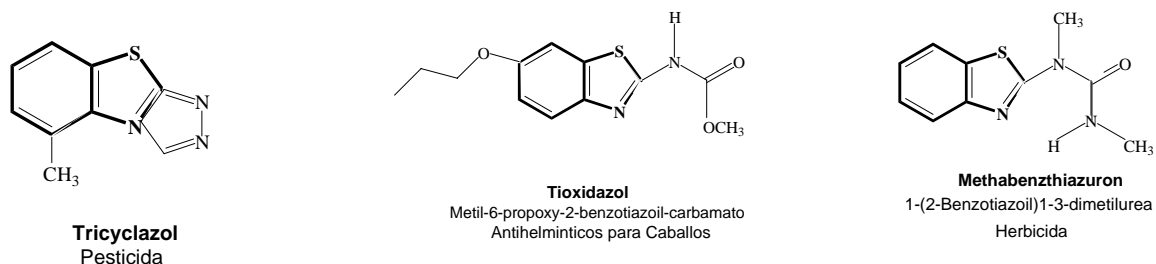


Figura 2-Ejemplos de derivados del 2-aminobenzimidazol

Otro de los derivados del 2-amino benzotiazol es el **Lubeluzol** un compuesto que actualmente se usa como fármaco el cual ha demostrado tener propiedades neuroprotectoras, al inhibir la liberación de glutamato, la síntesis de óxido nítrico y el bloqueo de los canales de Na^{+2} y Ca^{+2} .

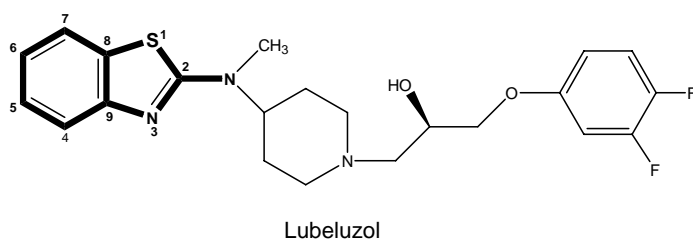


Figura 3.-Ejemplo de Fármacos derivados de 2-aminobenzazoles

Otro ejemplo de derivados de 2-aminobenzotiazol es el Mebendazol (Vermox), es un compuesto que actualmente se usa como fármaco en un amplio dominio de infecciones helmínticas que comprenden acaridos, ancilostomas, tricocefalos y lombrices.²

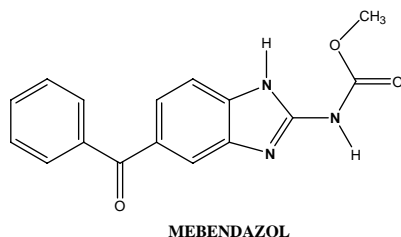


Figura 4-Ejemplo de Fármacos derivados de 2-aminobenzazoles

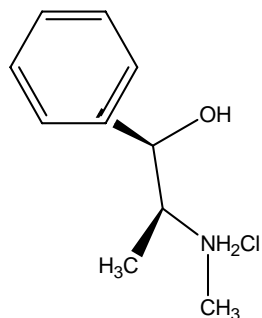
1.2 Efedrina

La quiralidad en los sistemas biológicos es de suma importancia tanto en enzimas como en receptores, la actividad biológica es el resultado de la unión selectiva del fármaco a un receptor o el centro activo de una enzima, y que estos son quirales, no es de sorprenderse que un racemato muestre propiedades biológicas diferentes.³

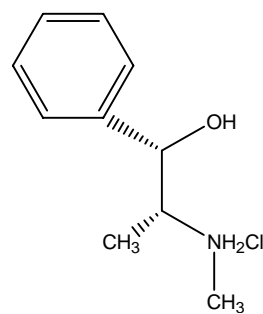
La efedrina es un alcaloide que se obtiene de la planta Ma.Huang (*Ephedra equisetina*) el principio activo fue extraído en 1885, aislado y purificado en 1897 por Nagai quien le llamo efedrina. Nagai también descubrió la pseudofedrina que forma parte del principio activo. Finalmente, en 1920 la efedrina fue sintetizada por Späth y Göhring. Los médicos chinos utilizaban a la efedrina como estimulantes cardiacos, descongestionantes nasales y como antiasmáticos.³

Ahora la efedrina es clasificada farmacológicamente como agente simpaticomimético. La efedrina es un β -aminoalcohol que contiene un grupo isopropanolamino en su estructura molecular hace que la sustancia sea mas liposoluble que las catecolaminas, esto hace un efecto mas prolongado que las catecolaminas.³

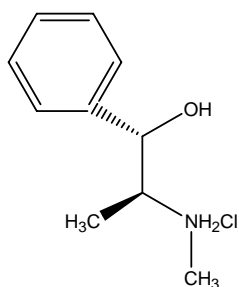
La molécula de efedrina contiene una cadena lateral alifática con 2 átomos de carbono en posiciones asimétricas lo que dan origen a cuatro isómeros.¹



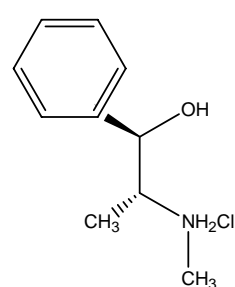
***l*-(1R,2S)(-)-Efedrina**



***d*-(1S,2R)(+)-Efedrina**



***d*-(1S,2S)(+)-Pseudoefedrina**



***l*-(1R,2R)(-)-Pseudoefedrina**

Fig. 5. .Estereoismeros de la efedrina.

Para los cuatro estereoismeros de la efedrina solamente: *l*-(1R,2S) y *l*-(1R,2R) presentan actividad biológica.³

La *l*-efedrina es el estereoisomero mas importante por que se ha demostrado que muestra un estimulo mas grande en el sistema nervioso central comparado con otras drogas.³

2.-ANTECEDENTES

2.1.-Síntesis de 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol

Se reportaron la síntesis de 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol **2a** a partir de 2-aminobenzotiazol **1a** en un procedimiento general agregando primeramente dimetilformamida, solución de hidróxido de sodio, yoduro de metilo. Todos estos reactivos se agregan en intervalos de 30 minutos y se continúa la agitación por 2 horas más, para posteriormente recristalizarlo en etanol. Los rendimientos que se reportan son del 93% donde también reportan la difracción de Rayos X.⁷

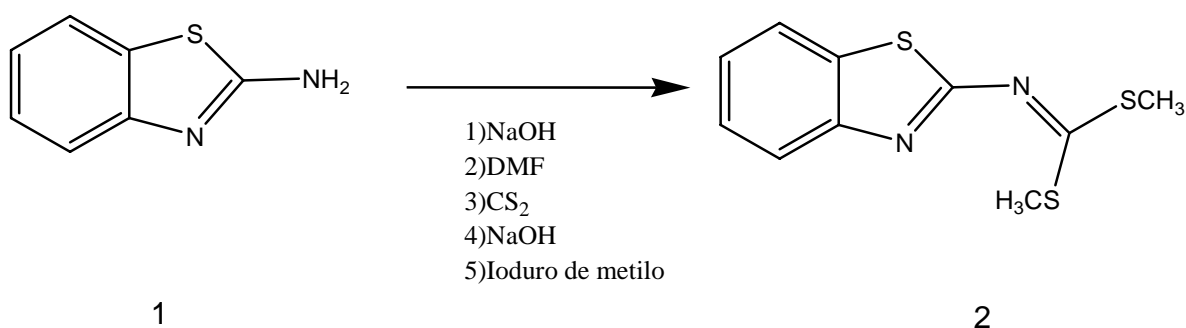


Fig. 6- Síntesis de 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol

2.2.- Reacciones de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol

Se han reportado las reacciones de de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol con aminas usando como disolvente dimetilformamida, en este tipo de reacciones se ha demostrado que se puede hacer la sustitución en un grupo SCH₃ y que esto es posible usando disolventes como DMF en reflujo , posteriormente se reporta una segunda sustitución en el segundo grupo SCH₃ donde agregan otro equivalente de la amina y de igual forma con un reflujo de DMF 4.⁹

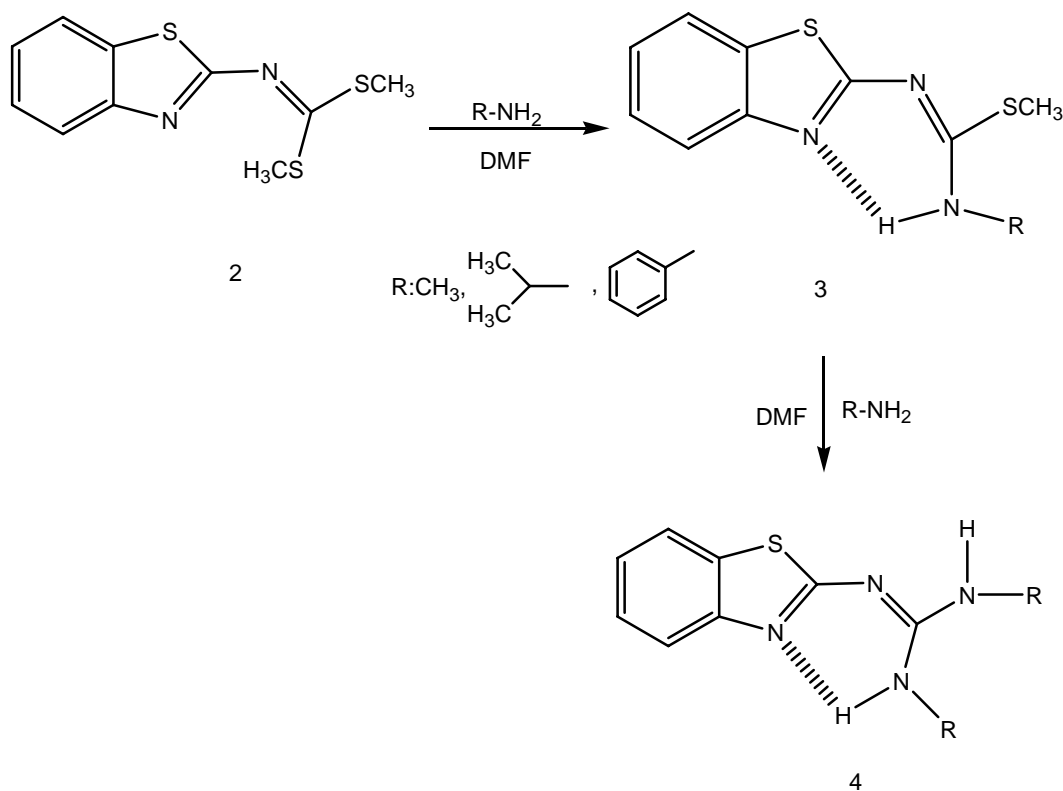


Fig.-7- Reacciones 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol

Reacciones de 2-di(tiometil) carboimidato Benzotiazol con gran variedad de aminos usando como disolvente dimetilformamida donde se reporta la sustitución de los grupos S-CH₃ **5** para posteriormente su caracterización por RMN ⁸.

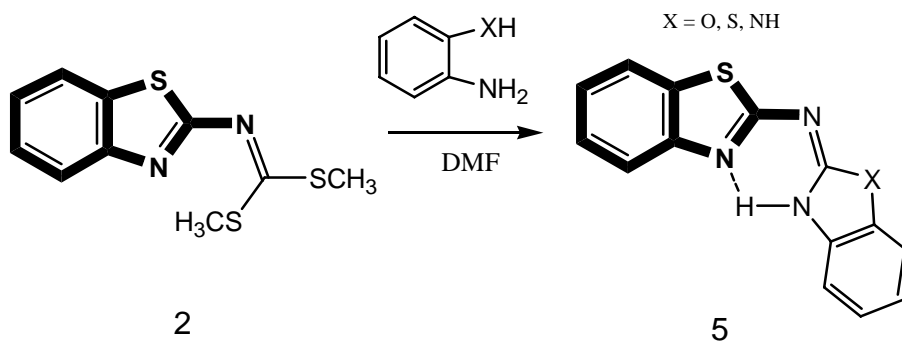


Fig.-8- Reacciones 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol

2.3-Heterazolidinas

Los heterociclos quirales son de gran importancia en el ámbito de la síntesis orgánica e inorgánica, ya se han reportado las reacciones de cloración de la efedrina para posteriormente llevar a cabo la síntesis de 2-imino-heterazolidina donde reportan que la reacción de los tiocianatos en reflujo de EtOH donde la reacción es estereoselectiva para posteriormente explorar la reducción con borano como una alternativa de síntesis de la borazolidina³ **10** por otro lado llevar a cabo la liberación de sus sales del heterociclo correspondiente **9** con una solución de NaOH.

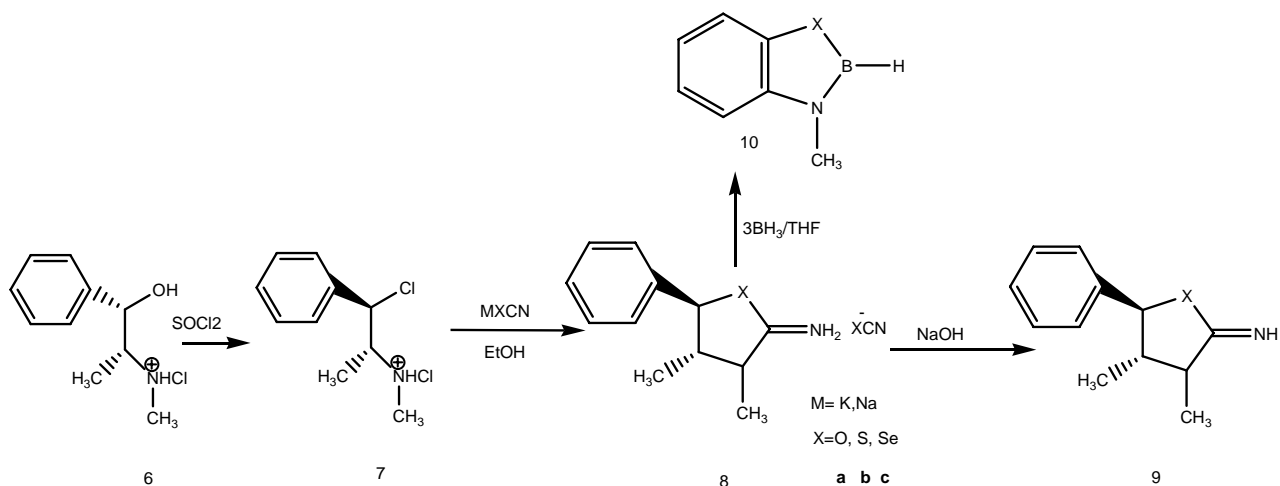


Fig. 9.- Síntesis de los compuestos derivados de efedrina

2.4-Aziridina

Se han reportado la síntesis de la aziridina usando como elemento de partida la efedrina clorada **7** y como un segundo paso de reacción consiste en la ciclización por una sustitución nucleofílica en el átomo de cloro por un mecanismo S_N2 el segundo paso de reacción se lleva a cabo con una solución de hidróxido de sodio a 80°C **11**.

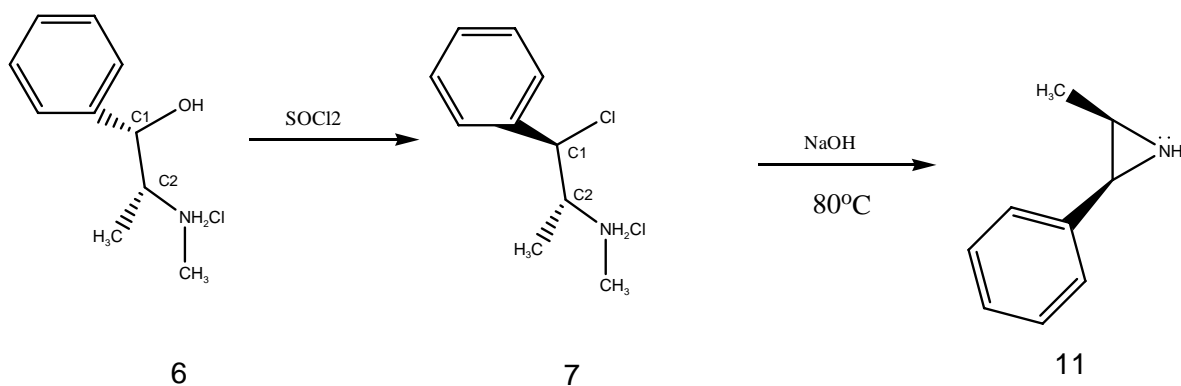


Fig.10-Síntesis de 2-Fenil-3-Metil-Aziridina

3.-JUSTIFICACIÓN

La efedrina es muy importante en las síntesis asimétricas, también se han estudiado la síntesis de ligandos derivados de las efedrinas. Los heterociclos derivados de efedrina son importantes por que pueden tener actividad biológica al combinarlos con otros heterociclos como pueden ser los imidazoles que sirven como antifungicos, y apartir de eso se derivan muchos mas como el "cetoconazol" que sirve para tratar candidiasis bucal o esofagica, etc.¹

Los β -aminoalcoholes quirales en general tiene actividad biológica, son reportados desde 1963, como los heterociclos derivados de estos que sirven como inductores de quiralidad por ejemplo las heteroazolidinas, oxazoles.³

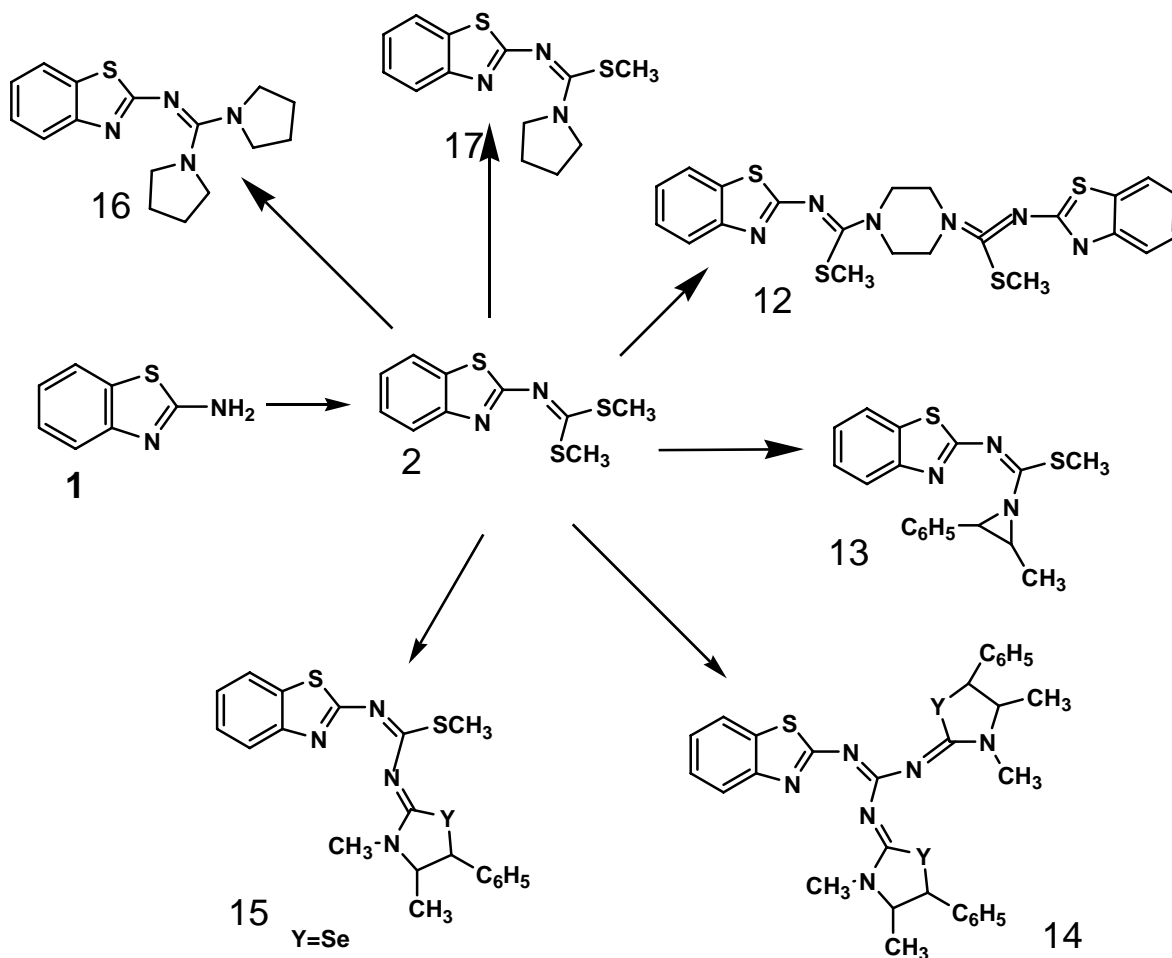
Los compuestos derivados de efedrina pueden ser considerados como inhibidores potenciales de la acetilcolinesterasa.¹

El tiazol, el benzotiazol y guanidino son grupos que están contenidas en moléculas de interés biológico como lo es la tiamina, cefotaxina, clonidina.³

En este trabajo se pretende la síntesis de derivados que contengan tanto al anillo benzotiazol asi como heterociclos derivados de la efedrina. Esto se hará por sustitución de los grupos S-Me del 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol por aminas cíclicas, aziridinas y 2-imino heterociclos derivados de la efedrina.

4.-OBJETIVOS

- ♣ Síntesis de 2-di-(Tiometil)-carboimidatobenzotiazol.
- ♣ La síntesis de heterociclos derivados de la efedrina
- ♣ Reacciones del di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol con heterociclos derivados de efedrinas y otras aminas alifáticas.
- ♣ Caracterización estructural por RMN ^{13}C y ^1H de derivados de la efedrina y Benzazoles.



Esquema 1- reacciones de 2-di-(Tiometil)-carboimidatobenzotiazol

5.-Obtención del 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol

5.1.- Metodología

Materiales: un vaso de precipitados de un litro, un agitador magnético, baño de hielo, parrilla magnética, pipetas de 2 y 5 ml, propipeta, filtro con sistema de vacío.

Reactivos: Solución de NaOH (20 mol), Dimetilformamida (DMF), disulfuro de carbono (CS₂), Ioduro de Metilo, agua, EtOH.

Procedimiento: se requirió de una solución bien agitada que corresponde a 2-aminobenzotiazol (7.5gr) en dimetilformamida (50ml.) en un baño de hielo y se le va a ir agregando sucesivamente: (a) una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 molar (3ml.), (b) disulfuro de carbono (6ml), (c) solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 molar (3ml.) y (d) ioduro de metilo (6.5ml.). La adición de los reactivos se va a ir agregando en intervalos de 30 min. Sin alterar el orden de agregación posteriormente la solución se va dejar agitando por 2 horas mas, pasando las dos horas se le va agregar 1L de agua y el sólido obtenido es filtrado para posteriormente recristalizar en EtOH, con rendimientos de 85%.

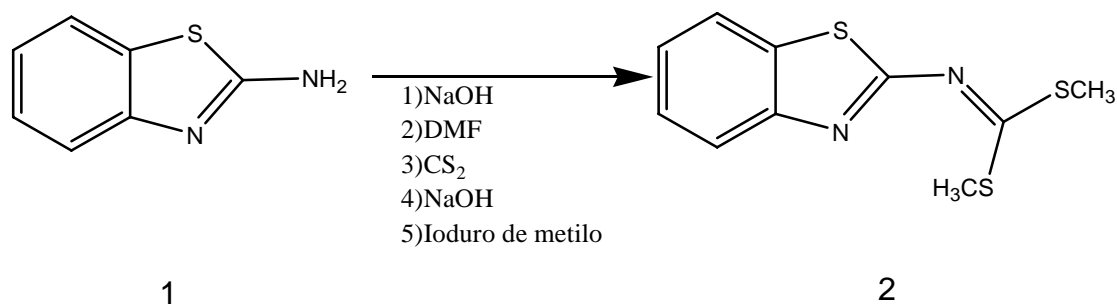


Fig.11.- Síntesis de 2-di(tiometil)-carboimidato- benzotiazol

Resultados y Análisis

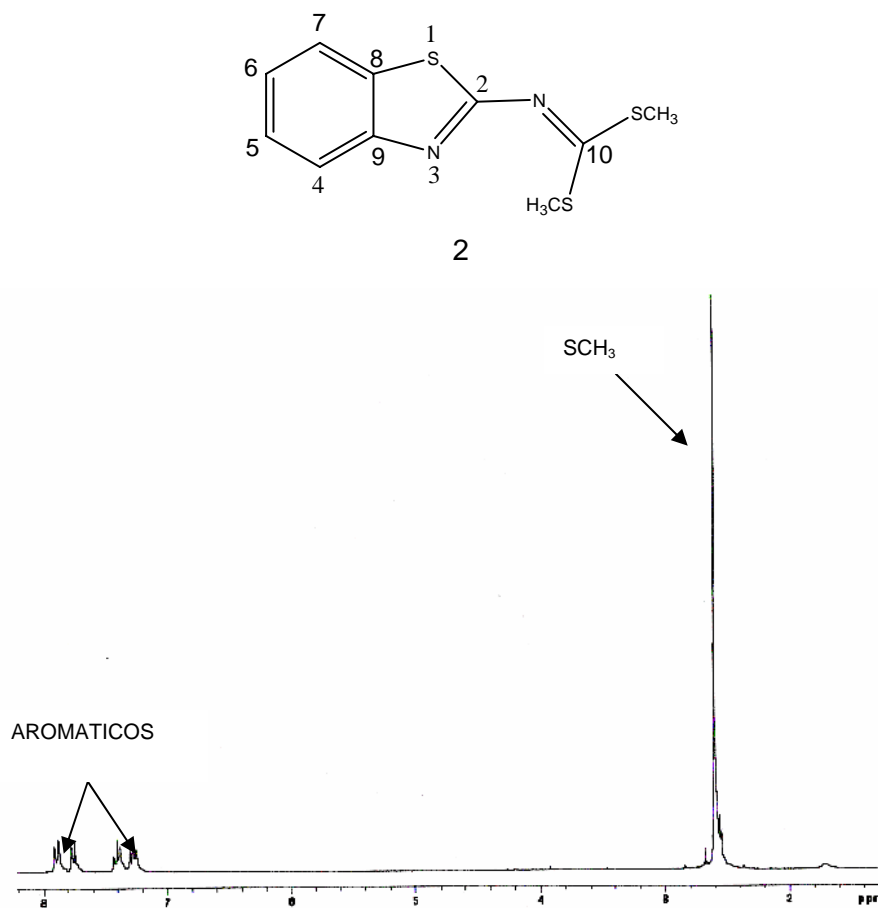
Se hizo la síntesis del compuesto denominado 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol a partir del 2-amino benzotiazol donde al hacer la reacción y al agregar 1 litro de agua precipita un sólido de color amarillo donde después se filtro y se recristalizo en EtOH para posteriormente al evaporarse el EtOH se obtienen los cristales de color amarillo que son solubles en cloroformo posteriormente se caracterizo por RMN de ^{13}C y ^1H , en donde alrededor de 2.6 ppm se puede observar una señal simple debido a que los protones de S-Me son equivalentes.

Grupo	$\delta(\text{ppm})$
Hidrógenos SCH_3	2.6
Aromáticos	7-8

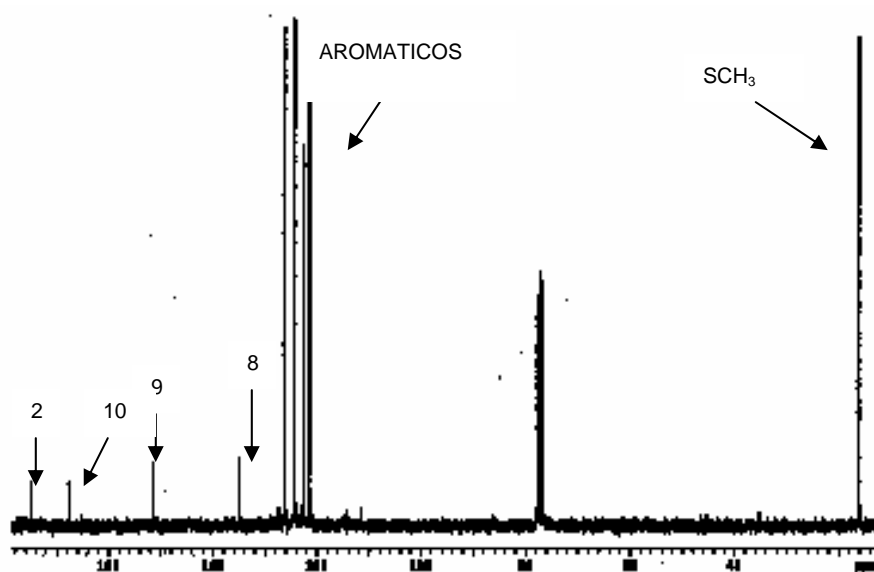
Tabla 1- Datos de espectro de ^1H de la síntesis de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol

Grupo	$\delta(\text{ppm})$
S- CH_3	16
Aromáticos	130
C8	136
C9	150
C10	168
C2	176

Tabla 2- Datos de espectro de ^{13}C de la síntesis de 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol



Esquema 2.- Espectro de RMN de ^1H en cloroformo-D 2-Carboimidato-Benzotiazol



Esquema 3.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D 2-Carboimidato-Benzotiazol

6.-Heterociclos derivados de la efedrina clorada

6.1.-Síntesis de la efedrina clorada

6.1.1.-Metodología

Materiales: matraz bola de dos bocas de 500 ml, trampa de humedad, agitador magnético, filtro con vacío, baño de hielo, parrilla magnética.

Reactivos: 1R,2S(-)efedrina, cloruro de tionilo(SOCl₂), acetona.

Procedimiento: Se pesaron 6 g. de 1R,2S(-) efedrina **6** y se colocaron en un matraz bola de dos bocas de 500ml cerrado en la boca mas pequeña por un tapón de goma y se sello con parafilm para evitar que entrara humedad, en la boca mas grande colocar la trampa de humedad, posteriormente con una jeringa milimétrica se inyectó por el tapón de goma aprox. 2ml de cloruro de tionilo y se mantuvo en agitación durante 24hrs. Posteriormente pasado el tiempo de agitación se adiciono acetona fría hasta que se quito el color amarillo y posteriormente se filtro al vacío. Se seco y se obtuvo el rendimiento de la efedrina clorada **7**, que fue de 80%.

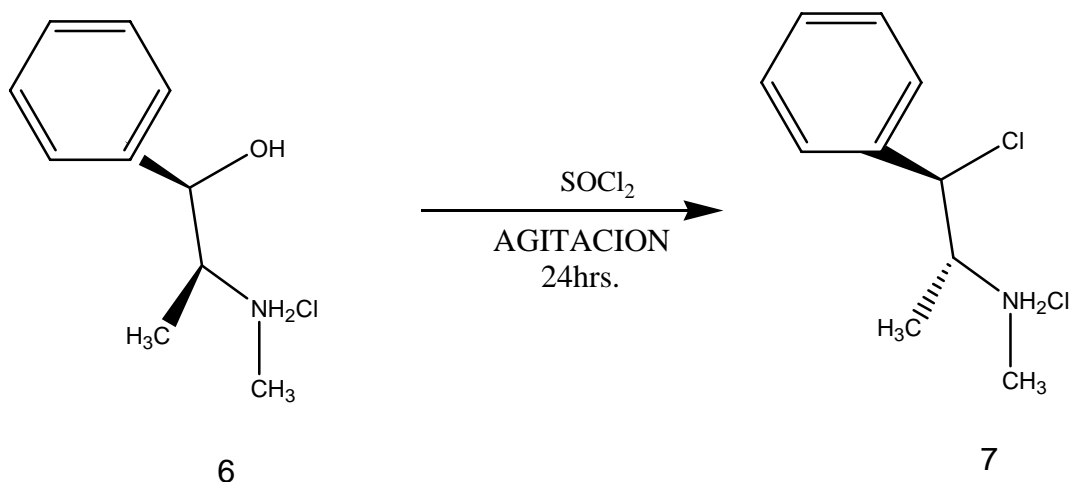


Fig. 12.-Cloración de la efedrina

6.1.2.-Resultados y Análisis.

La reacción nos muestra que es cuantitativa y los rendimientos obtenidos se pudiesen deber a que el sólido obtenido es muy fino y esto pudiese ocasionar que este sólido se pegara por las paredes del matraz y así mismo se volara por lo que es necesario trabajar en condiciones donde no haya corrientes de aire y con cuidado.

El polvo blanco obtenido se analizo por RMN de ^{13}C y ^1H .

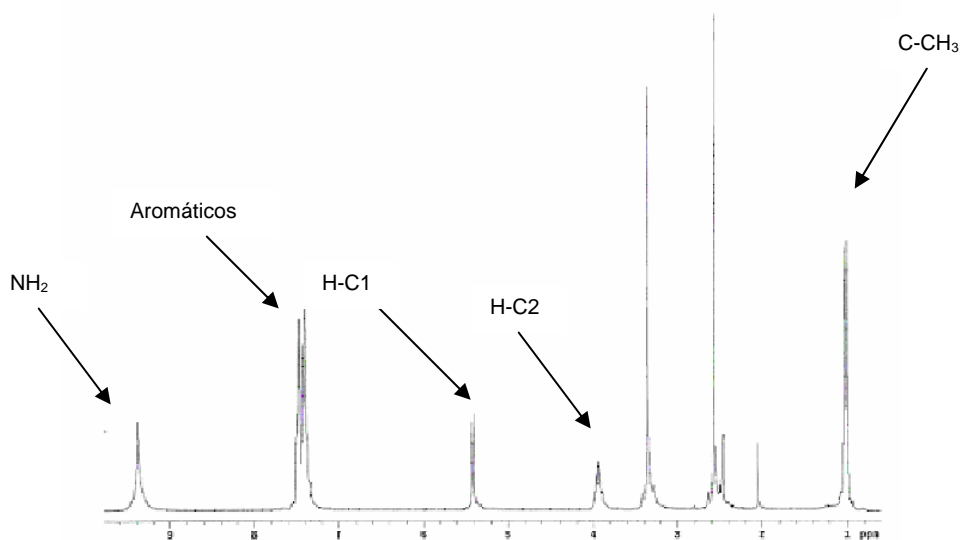
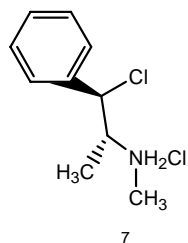
Tabla 3.- Datos de Efedrina clorada en el espectro de ^1H .

Grupos	$\delta(\text{ppm})$
Aromáticos	7-8
NH_2	9.3
Hidrógenos-Carbono 1	5.3
Hidrógenos-Carbono 2	3.9
Hidrógenos enlace Carbono2- CH_3	1.2

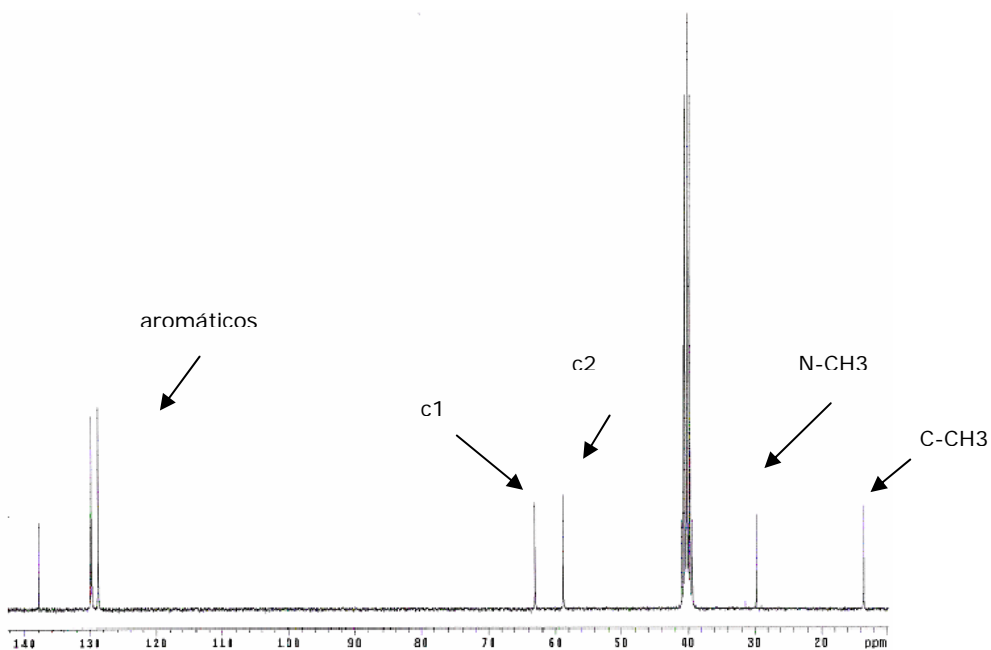
Tabla 4- Datos de Efedrina clorada en el espectro de ^{13}C .

Grupos	$\delta(\text{ppm})$
Aromáticos	130
Enlace $\text{NH}_2\text{—CH}_3$	30
Hidrógenos-Carbono 1	62
Hidrógenos-Carbono 2	58
Hidrógenos enlace Carbono2- CH_3	10

Se puede observar en las tablas los desplazamientos en ppm de las moléculas debido al sustituyente cloro ya que este es un átomo electronegativo todo esto comparado con un espectro de ^{13}C y ^1H de la efedrina sin clorar.



Esquema 4.- Espectro de RMN de ^1H en cloroformo-D de efedrina Clorada



Esquema 5.- Espectro de RMN de ^{13}C de efedrina Clorada

6.2.-Reacciones de Efedrina Clorada con tiocianato de potasio en reflujo de EtOH.

6.2.1.-Metodología

Materiales: Un matraz bola de 50 ml, sistema de reflujo, agitador magnético, filtro, Parrilla con agitador, mantilla de asbesto, termostato, baño de hielo, bomba centrífuga, sistema de rotavapor.

Reactivos: Tiocianato de Potasio, Efedrina Clorada, EtOH

Procedimiento general para tiocianato de potasio: Se pesa (1eq.) efedrina clorada y (2 eq.) de los diferentes reactivos (cianato y tiocianato de potasio) y se colocaron en un matraz bola de 50ml y se agregó como disolvente EtOH (10ml), y se puso en un sistema de reflujo durante 24 horas posteriormente se va a evaporar el disolvente y por último a filtrar para recuperar el sólido para posteriormente liberarlo del grupo HSCN, donde se agregaron aprox.10ml de solución de hidróxido de sodio en 0.3g del heterociclo de tiocianato de potasio y se pone en agitación durante 2hrs. Posteriormente se pone en un embudo de separación y se agrega cloroformo se lava dos veces la fase orgánica y se evapora esta fase en el rotavapor.

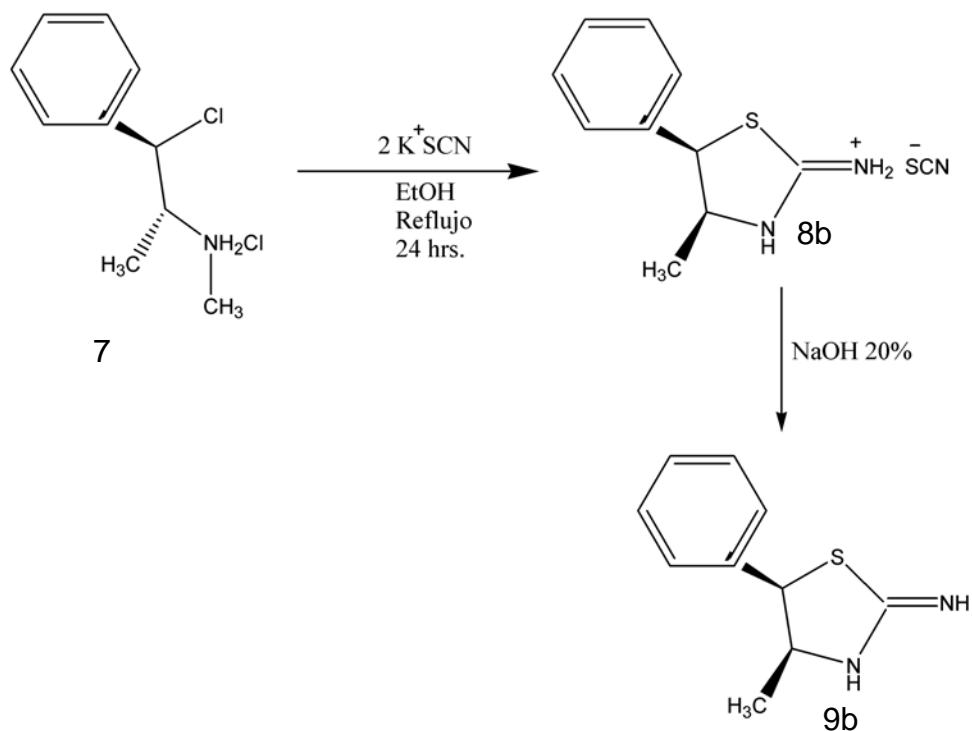


Fig.13.- Reacción de efedrina clorada con tiocianato de potasio en reflujo de etanol

6.2.2.-Resultados y Análisis.

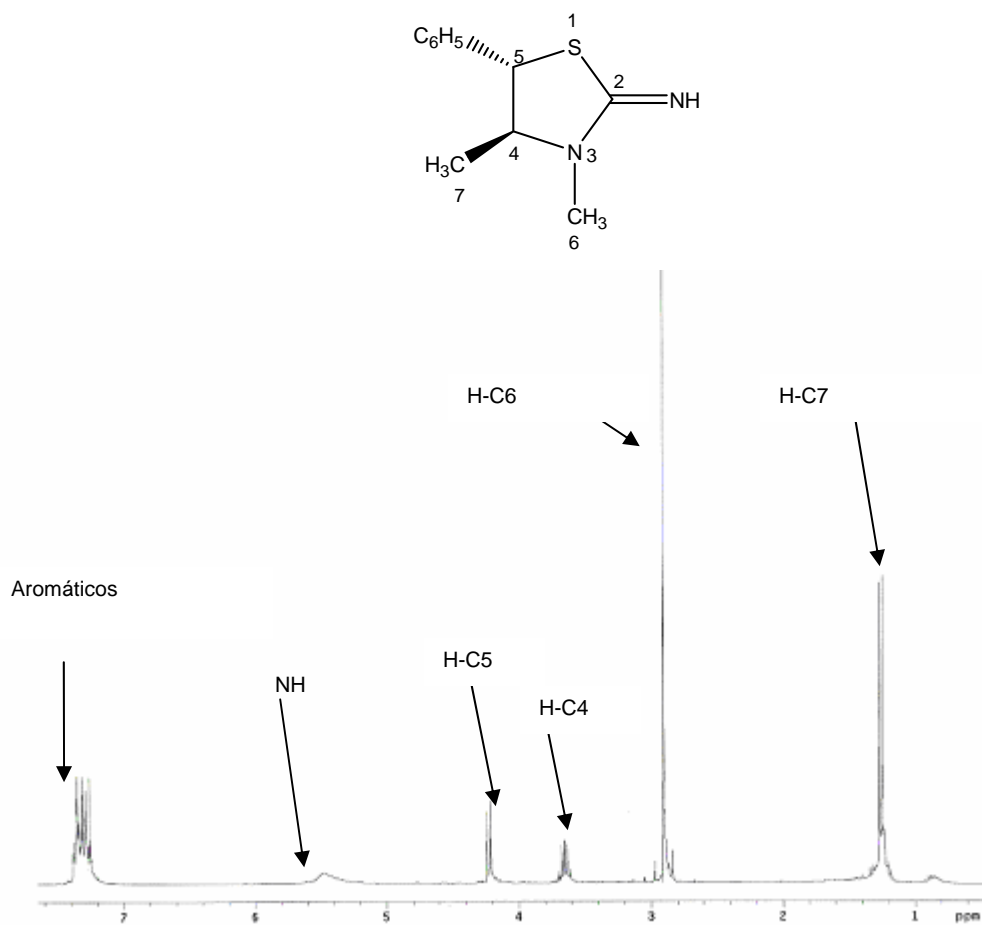
Se llevo acabo la reacción de efedrina clorada con tiocianato de sodio donde ahora se hizo a un reflujo de EtOH esto con los antecedentes que ya teníamos se sabia que se tal vez no se pudiese dar una mezcla de isomeros y efectivamente se observo un solo isomero (trans) donde esto se pudo ver mas claramente en el espectro de RMN donde los protones del enlace C-CH₃ esta en frecuencias mayores a 1.2 ppm lo que nos indica que es el isomero trans con respecto al compuesto se puede decir que es un polvo de color blanco fácil de separar para posteriormente liberarlo con la solución de hidróxido de sodio y asi mismo separarlo con un embudo de separación, donde acontinuacion se muestra las principales señales de RMN de ¹³C y ¹H del 2-imino heterociclo derivado de efedrina.

Grupo	δ(ppm)
Hidrógenos C7	1.2
Hidrógenos C6	2.9
Hidrógenos de C4	3.6
hidrógenos C5	4.2
NH	5.6
Aromáticos	7-8

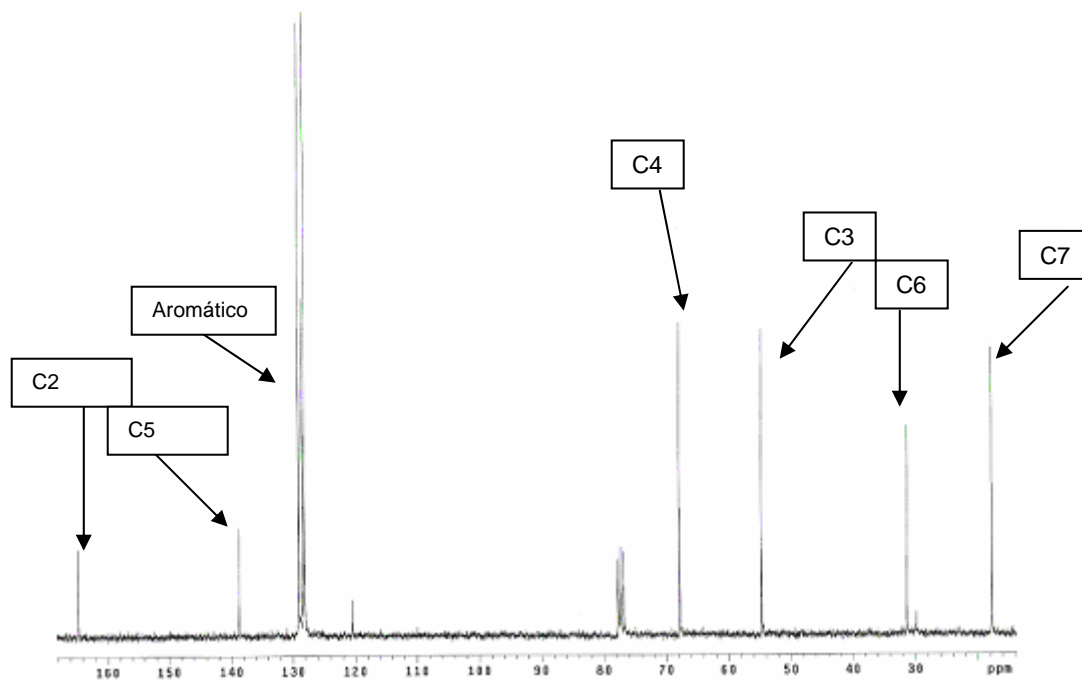
Tabla 5.- Datos de espectro de ¹H del Heterociclo de Azufre

Grupo	δ(ppm)
C2	164
C5	138
Aromáticos	128
C4	68
C3	54
C6	32
C7	18

Tabla 6.- Datos de espectro de ¹³C del Heterociclo de Azufre



Esquema 6.- Espectro de ^1H 2-imino heterociclo derivado de efedrina



Esquema 7.- Espectro de ^{13}C 2-imino heterociclo derivado de efedrina

6.3.-Reacciones de Efedrina clorada con oxocianato de potasio, tiocianato de Sodio y selenocianato de potasio en reflujo usando agua como disolvente.

6.3.1.-Metodología general

Materiales: Un matraz bola de 50 ml, sistema de reflujo, agitador magnético, filtro, parrilla con agitador, mantilla de asbesto, termostato, baño de hielo, bomba centrífuga.

Reactivos: tiocianato de sodio, tiocianato de potasio, efedrina clorada y agua.

Procedimiento general para las tres reacciones: se pesaron 0.5g. de efedrina clorada(1eq.) y 2 eq. ya sea Tiocianato de Sodio, cianato de potasio o selenocianato de potasio se colocaron en un matraz bola de 50ml y se agrego como disolvente agua(10ml) todo esto montado a un sistema de reflujo y se dejo reaccionar 1 día, pasado el tiempo de reacción se filtro.

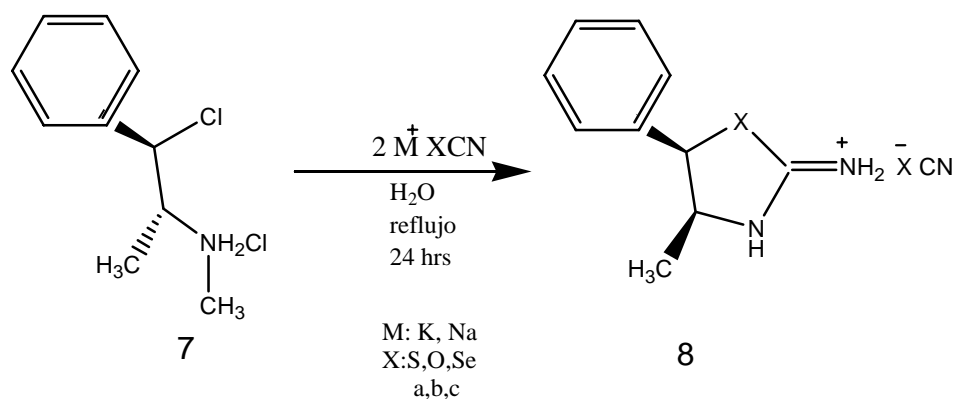
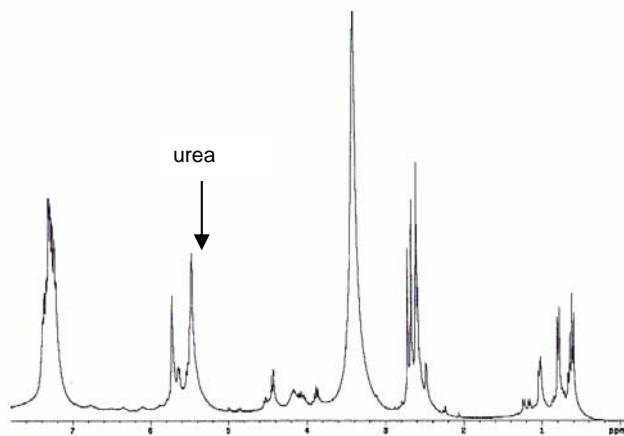
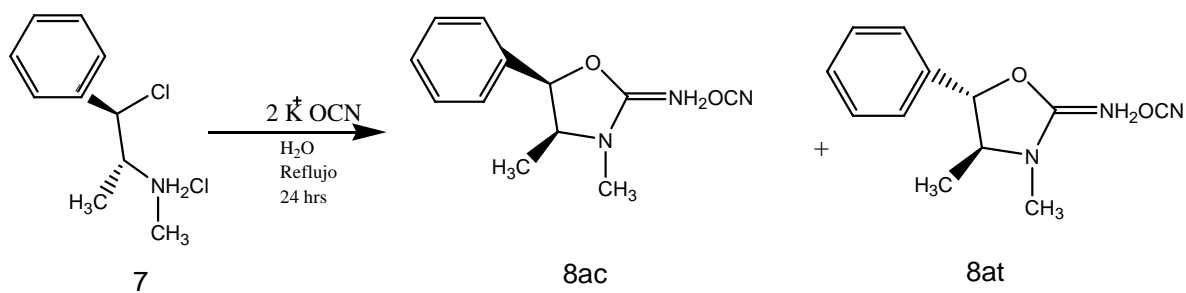


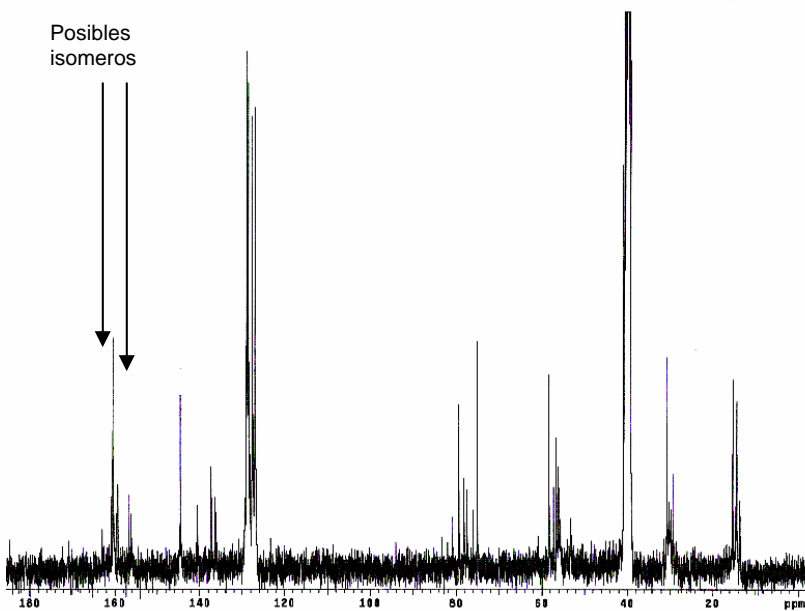
Fig.14.- Reacción de efedrina con tiocianato de sodio y potasio en reflujo

6.3.2.-Resultados y Análisis de la reacción con oxocianato de potasio en H₂O

Se llevo acabo la reacción de efedrina clorada con Cianato de Potasio a reflujo donde el filtrado obtenido es un aceite de color rojo que al enfriarse se convierte en un sólido blanco-rojizo donde se pretende que este solidó sea la sal de cianato de potasio diluida en el agua a si mismo de igual manera se pudo ver una mezcla de isómeros en el espectro de RMN donde solo cabe resaltar los picos característicos de la urea y de los posibles isómeros que se deduce esto ya que en el espectro de ¹H se observa abajo de 1 ppm un doblete que esto puede significar el isómero cis y arriba de 1 ppm se observo un señal simple que puede ser del otro isómero(trans) además de que el calor favoreció la reacción llevando acabo una hidrolizacion de la efedrina mas rápidamente, por lo cual se buscaba en el sistema de reflujo un solo isómero pero los resultados obtenidos fueron los mismos para un caso y para el otro por lo cual nos indica que la reacción no se puede llevar acabo utilizando como disolvente agua por lo motivos ya expuestos, por lo que seria conveniente que la reacción se hiciera con otro disolvente como los ya estudiados para este tipo de heterociclos en donde se retenga la configuración lo que se busco en esta reacción era para observar si se puede llevar la síntesis de heterociclos usando agua como disolvente.



Esquema 8-. Espectro de RMN de ¹H en cloroformo-D de oxocianato de Potasio a Reflujo

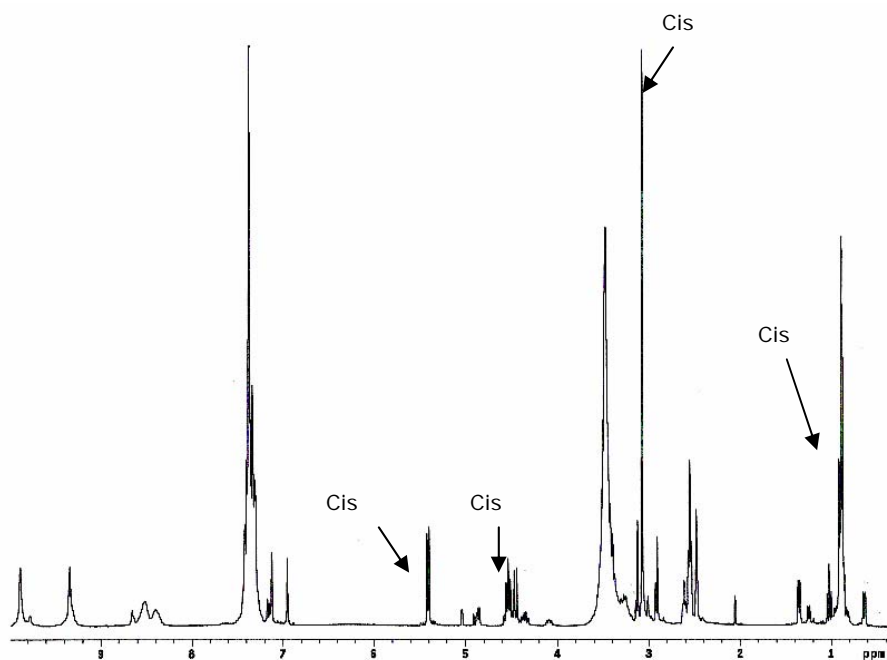
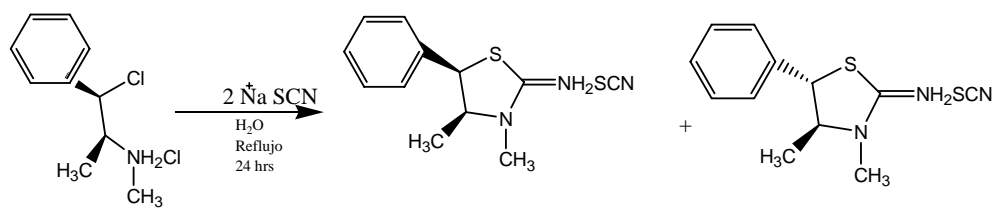


Esquema 9-. Espectro de RMN de ¹³C en cloroformo de oxocianato de Potasio a Reflujo

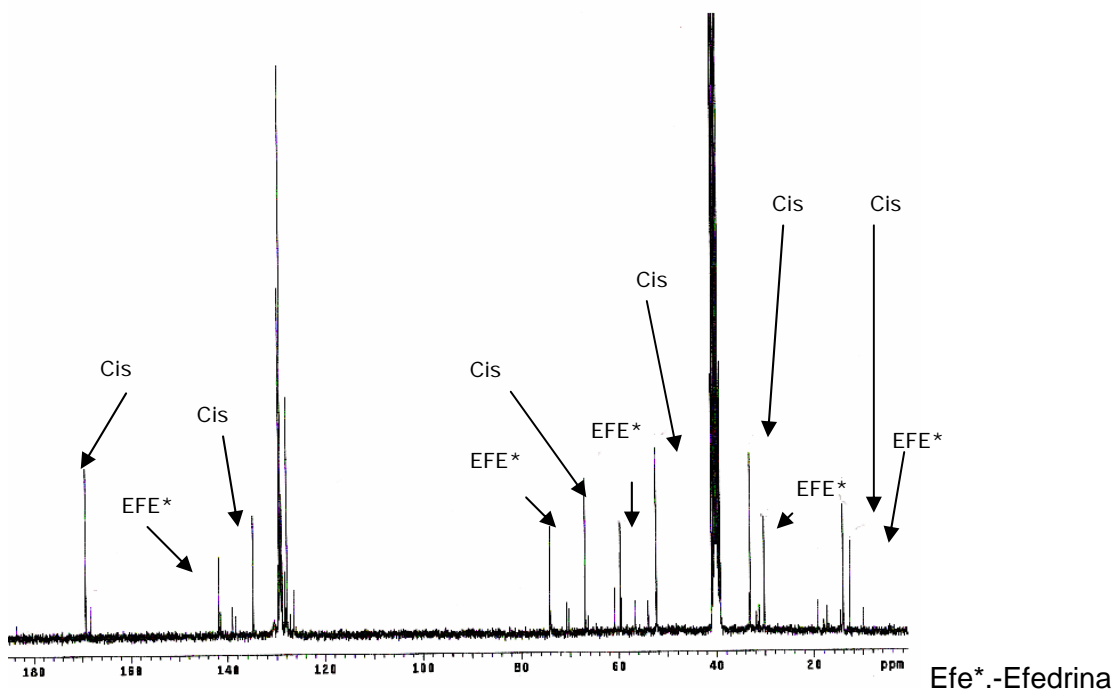
6.3.3.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con tiocianato de Sodio en reflujo usando agua como disolvente.

La reacción de tiocianato de sodio en reflujo de agua después de transcurrido el tiempo de reacción se observó un aceite de color anaranjado de igual manera con un polvo blanco que este aceite al enfriarse se volvía sólido de igual manera se pudo deducir que con respecto a los espectros de carbono y de protón hay una mezcla de isómeros pero esta vez favoreció al isómero cis así mismo se pudo observar que la efedrina clorada se hidroliza otra vez a efedrina, estas reacciones de tiocianato de sodio se continuaron haciendo por más tiempo para observar si se podía consumir toda nuestra materia prima (efedrina clorada) pero vimos que los resultados eran los mismos y que se hidrolizaba nuestra materia prima. Por lo cual se decidió no seguir esta metodología para la síntesis de nuestro heterociclo derivado de la efedrina, en el espectro se puede observar los picos que presuntamente se creen que son característicos del isómero Cis ya que algunas señales se observan abajo de 1 ppm. y otras se observan por arriba de 1 ppm, donde se presume están los dos isómeros así como también las señales características de la efedrina clorada.

Reacciones de sustitución del 2-di(tiometil)carboimidato-benzazoles



Esquema 10.-Espectro de ^1H en cloroformo-D Tiocianato de Sodio a reflujo

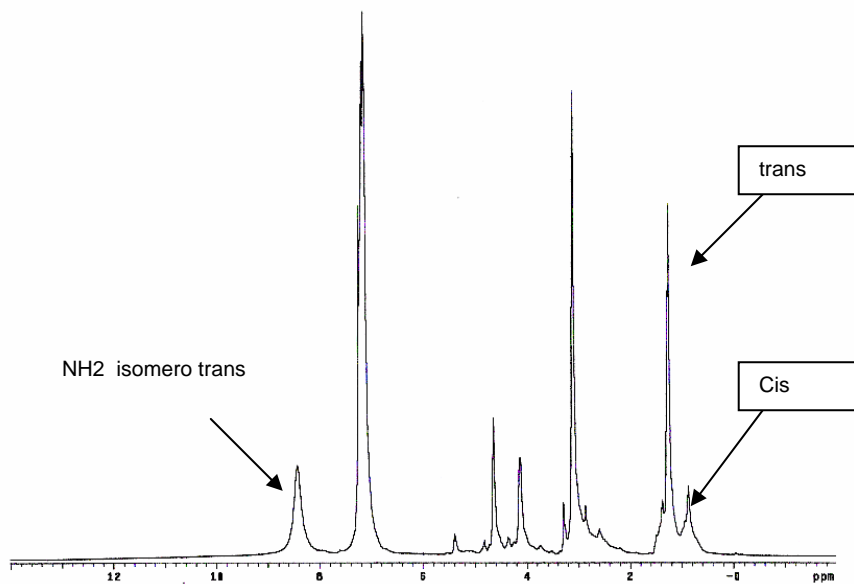
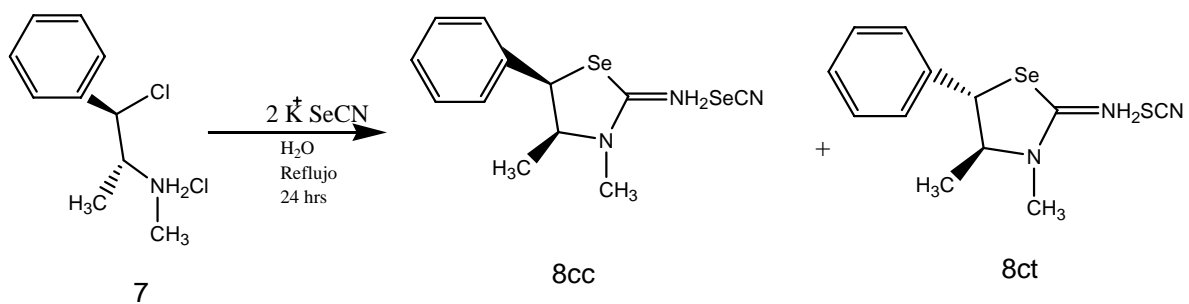


Esquema 11.- Espectro de ^{13}C en cloroformo-D Tiocianato de Sodio a reflujo

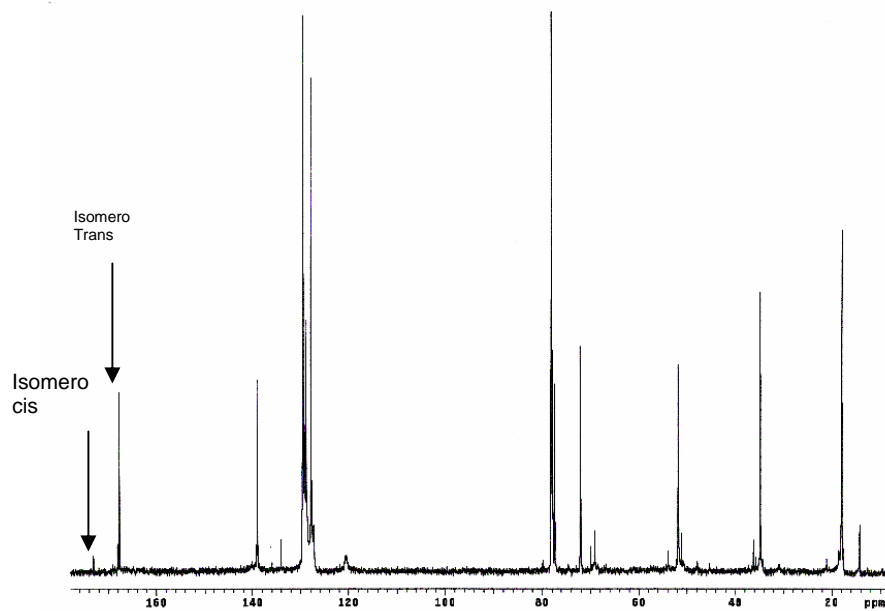
6.3.4.-Reacciones de Efedrina clorada con Selenocianato de Sodio en reflujo usando agua como disolvente.

Se llevo acabo la reacción de selenocianato de potasio donde el reflujo se dejo por 24 horas viéndose un aceite de color anaranjado con un solidó blanco y al enfriarse se solidifico el aceite de color posteriormente se evaporo el agua obteniendo así solo el sólido con el aceite de color rojo-anaranjado y en el espectro de RMN de ^{13}C y ^1H donde en el espectro de ^{13}C se puede ver dos picos alrededor de 160 y 170 ppm uno mas grande y otro mas chico respectivamente donde se puede ver que presuntamente es una mezcla de los dos isómeros , pero si ocurrió la ciclizacion del heterociclo de selenocianato y sin la hidrolizacion de la efedrina como había pasado en las reacciones anteriores por lo cual, se analizo que formar el heterociclo con selenocianato usando como disolvente agua no es conveniente debido a sus limitantes que el agua tiene con respecto ala efedrina y al selenocianato de potasio además de que al obtener el solidó unido con el liquido es muy difícil de separar.

Reacciones de sustitución del 2-di(tiometil)carboimidato-benzazoles



Esquema 12.- Espectro de RMN 1H en cloroformo-D de Selenocianato de Potasio Reflujo



Esquema 13.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D de Selenocianato de Potasio Reflujo

6.4.-Reacciones de Efedrina clorada con Tiocinato de Sodio, cianato de potasio y selenocianato en agitación usando agua como disolvente.

Materiales: Un matraz bola de 50ml, agitador magnético, parrilla, filtro, tapón de hule.

Reactivos: Tiocinato de Sodio, cianato de potasio, selenocianato de potasio Efedrina Clorada, Agua.

Procedimiento general para las tres reacciones: Se pesaron 0.5g. de efedrina clorada(1eq.) y 2 eq. ya sea Tiocinato de Sodio, cianato de potasio o selenocianato de potasio se colocaron en un matraz bola de 50ml y se agrego como disolvente agua(10ml), y se puso en agitación durante 7 días posteriormente se va a filtrar para recuperar el solidó.

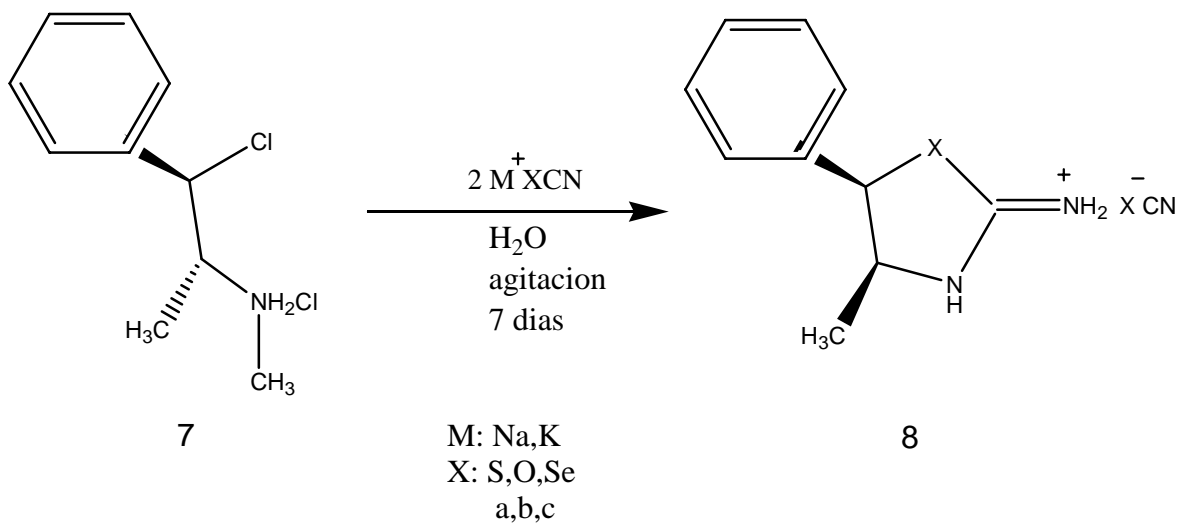


Fig. 15.- Reacción de efedrina con tiocianato de sodio y potasio en agitación

6.4.2.-Resultados y análisis de resultados Reacciones de Efedrina clorada con tiocianato de Sodio en agitación usando agua como disolvente.

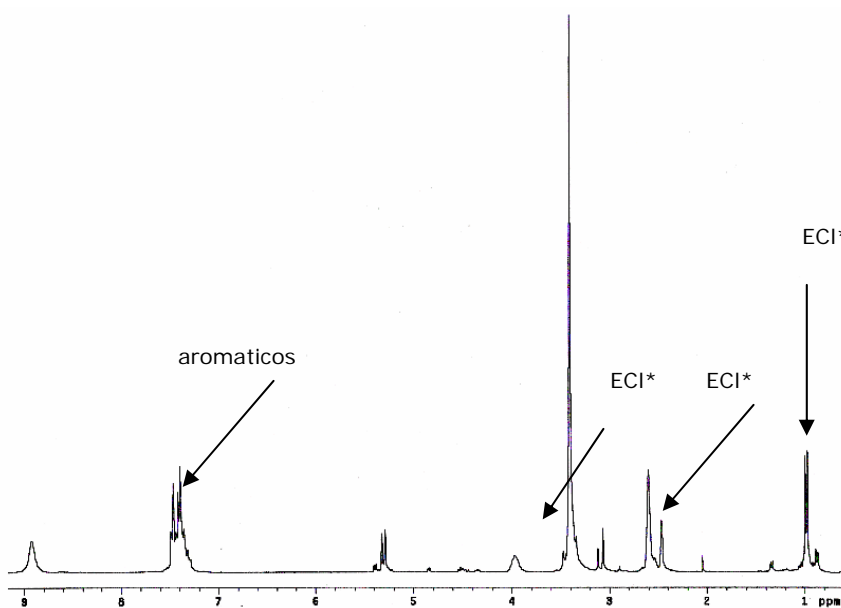
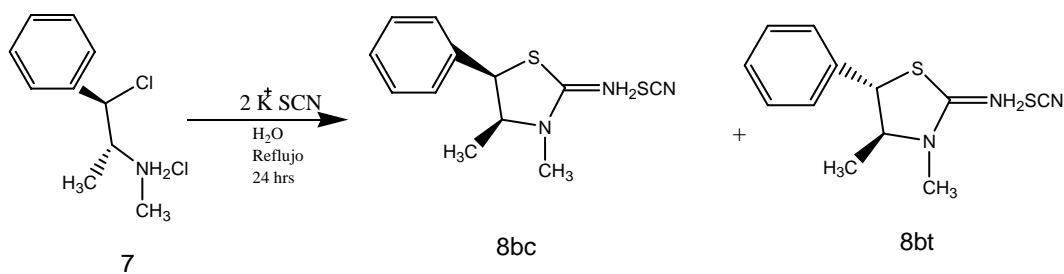
Se llevo acabo la reacción de la efedrina clorada con el tiocianato de sodio en condiciones de agitación por 7 días observándose al terminar el tiempo de reacción un aceite de color rojizo con un polvo blanco contenido en el y al observar el espectro de RMN se pudo ver que es una mezcla de isómeros así mismo observándose picos característicos de nuestra materia prima (la efedrina clorada) todo esto comparando los picos con el espectro de efedrina clorada se dedujo que había materia prima sin reaccionar también se observó que la efedrina clorada que reaccionó resistió la hidrólisis, en el espectro de ^{13}C y ^1H cabe resaltar los picos característicos de la efedrina clorada, obteniendo así los siguientes datos para sus respectivos espectros

Tabla 7.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de tiocianato de sodio en agitación.

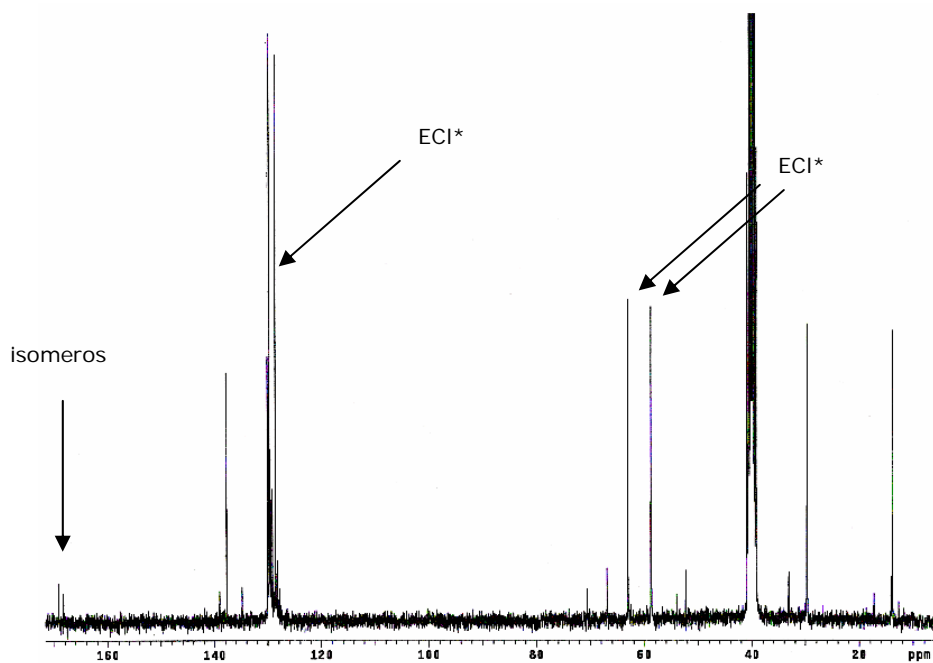
Grupos Efedrina Clorada	$\delta(\text{ppm})$
Aromáticos	130
Hidrógenos-Carbono 1	62
Hidrógenos-Carbono 2	58

Tabla 8.- Datos de espectro de ^1H de la Reacción de tiocianato de sodio en agitación.

Grupos	$\delta(\text{ppm})$
Aromáticos	7-8
Hidrógenos-Carbono 2	3.9
Hidrógenos enlace Carbono2- CH_3	1.2



Esquema 14.-Espectro de ^1H de Tiocinato de Sodio en Agitación

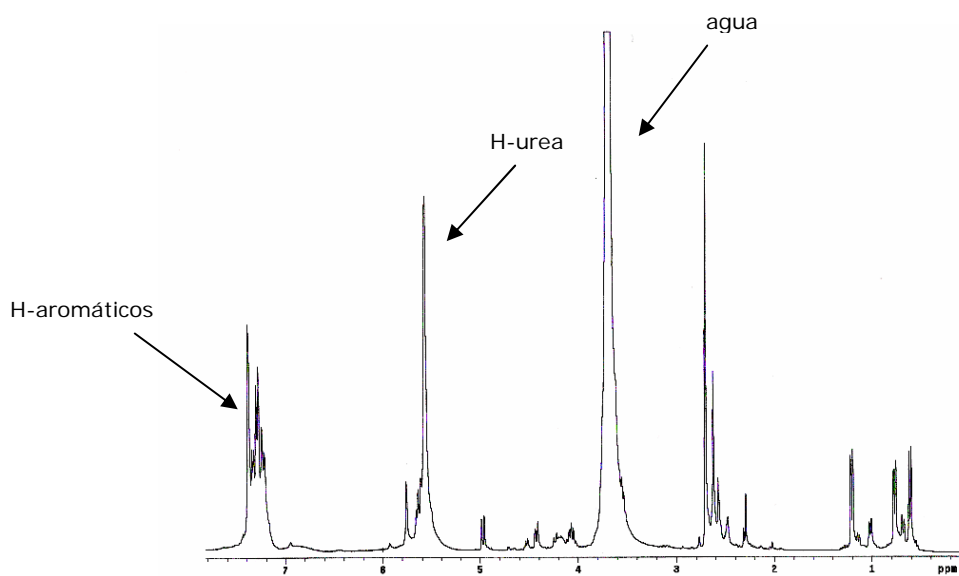
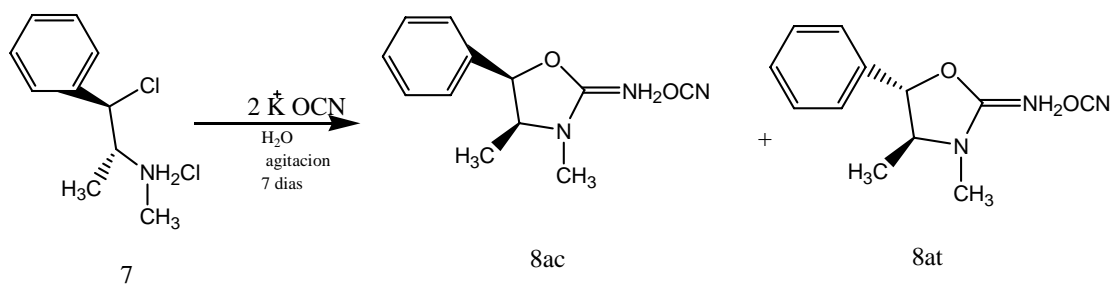


Esquema 15.-Espectro de ^{13}C de Tiocinato de Sodio en Agitación

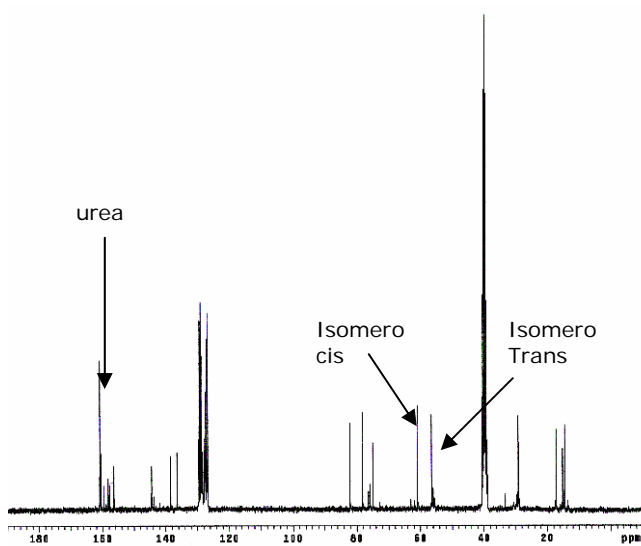
ECL*.-Efedrina Clorada (Materia Prima)

6.4.3.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con oxocianato de potasio en agitación usando agua como disolvente.

Se llevo acabo la reacción de efedrina clorada con oxocianato de Potasio en agitación donde se pudo ver una mezcla de isomeros y la formación de urea esto se debe a que el agua reacciona con el oxocianato de potasio, así mismo en la reacción nos da una mezcla de isomeros esto pudo ser debido a que el agua no retenía la configuración ya que también sirvió como elemento para que reaccionara, así mismo se vio que el tiocianato de sodio se disolvía rápidamente en el agua, obteniendo así al termino de la reacción un polvo unido a un aceite color rojo, donde al analizarlo por RMN se pudo observar en los espectros que se veía un pico característico de urea y una mezcla de isomero esto se dedujo ya que presentaba dos picos en donde uno era de menor tamaño mientras que el otro era mas alto pero con los datos ya reportados anteriormente de este tipo de reacciones se pueden ver los picos característicos para este tipo de moléculas, en los espectros de RMN de ^{13}C y ^1H que se presentan continuación, solo cabe señalar el pico característicos de la urea, y así mismo los picos característicos para los diferentes isomeros, por lo cual se descarta la reacción de agitación de cianato de potasio en agitación usando como disolvente agua, por lo que seria conveniente realizar la reacción con otro disolvente como los ya publicados.



Esquema 16.-. Espectro de RMN de ^1H en cloroformo-D de Cianato de Potasio en agitación



Esquema 17.-. Espectro de RMN de ^{13}C en cloroformo-D de Cianato de Potasio en agitación

6.4.4.-Resultados y Análisis de Reacciones de Efedrina clorada con Selenocianato de Sodio en agitación usando agua como disolvente.

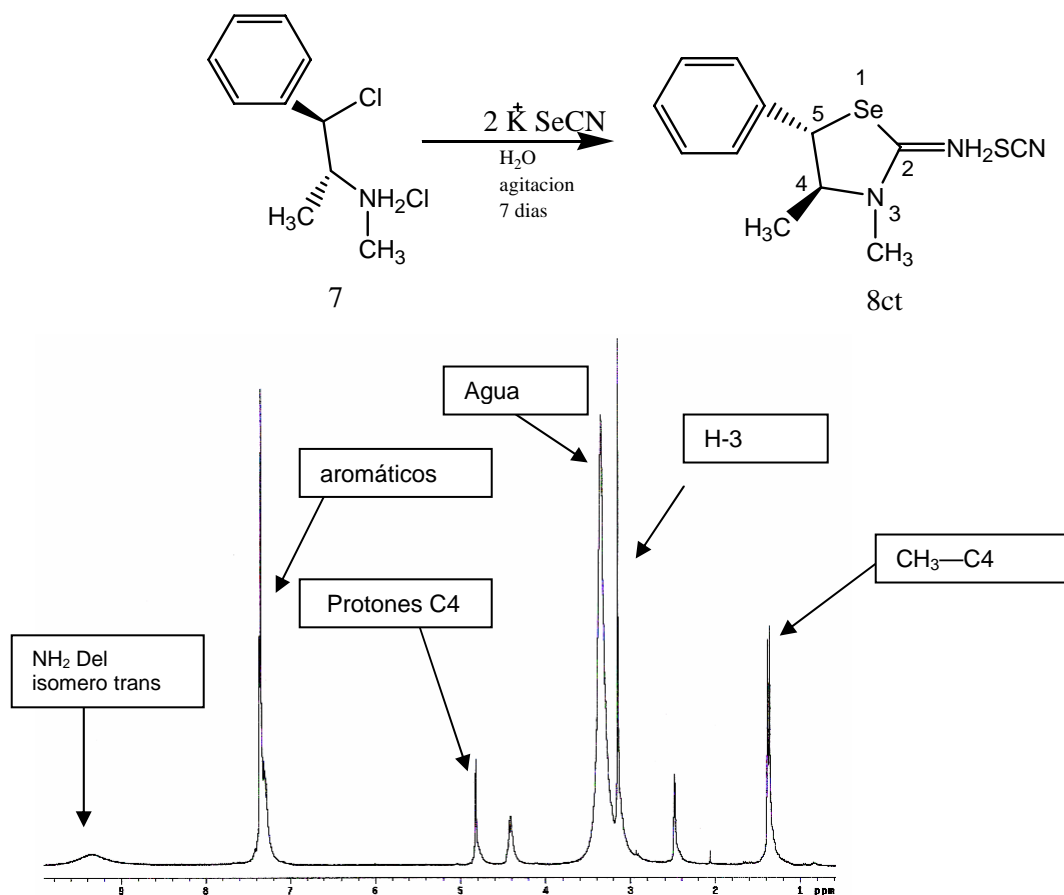
Se llevo acabo la reacción de selenocianato de potasio en disolvente de agua donde al termino de la reacción al pasar 1 día completo de agitación, precipito un sólido blanco insoluble en agua pero la reacción se dejo por otros 6 días mas por si pudiese haber materia prima reaccionara, posteriormente se filtro y caracterizo por RMN de ^{13}C y ^1H donde se pudo ver que la reacción con agitación favoreció la formación de un solo isomero además de que no se hidroliza nuestra efedrina por lo cual esto se puede observar en el espectro de RMN de ^{13}C y ^1H .

Tabla 9.- Datos de espectro de RMN de ^1H de la Reacción de selenocianato de sodio en agitación

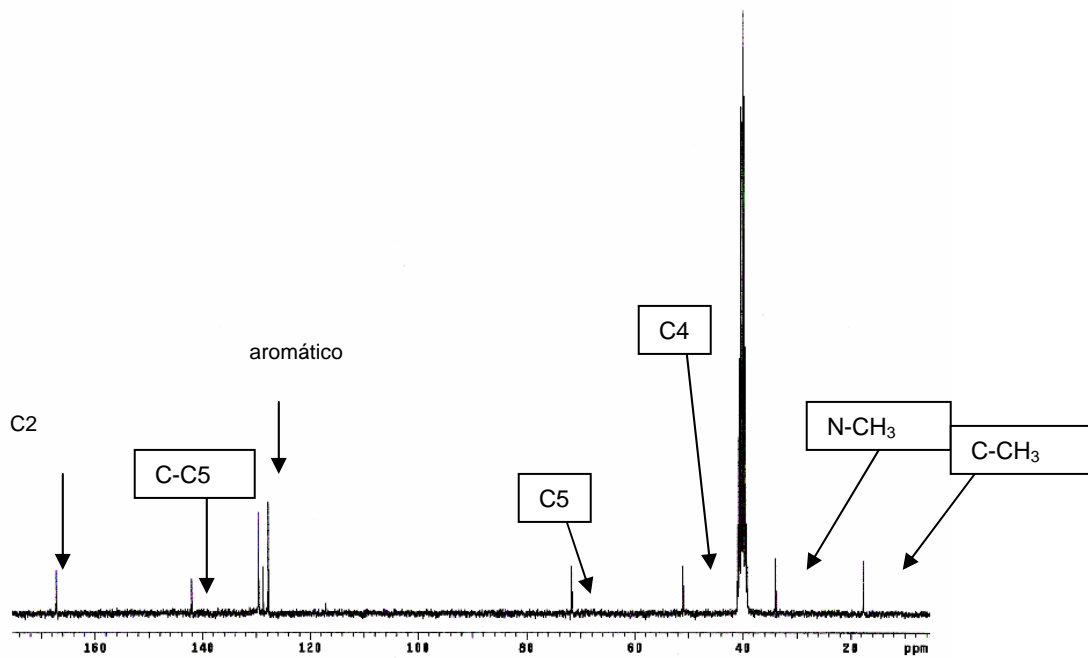
Grupos	$\delta(\text{ppm})$
aromáticos	7-8
Hidrógenos de NH_2	9.4
Hidrógenos $\text{CH}_3\text{-C4}$	1.6
Hidrógenos $\text{CH}_3\text{-N}$	2.6
Hidrógenos de C4	4.8

. Tabla 10.- Datos de espectro de RMN ^{13}C de la Reacción de selenocianato de sodio en agitación.

Grupos	$\delta(\text{ppm})$
Aromáticos	130
C2	168
C5	142



Esquema 18.- Espectro de RMN en cloroformo- D ^1H Selenocianato de Potasio en Agitación



Esquema 19.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo- D Selenocianato de Potasio en Agitación

6.5.-Liberación del HSeCN del heterociclo de selenocinato en agua como disolvente.

6.5.1.-Metodología

Materiales: matraz bola de 100ml, embudo de separación, rotavapor, agitador magnético.

Reactivos: solución de NaOH (20%), heterociclo de selenocinato de potasio (sintetizado anteriormente), agua, cloroformo.

Procedimiento: se agregaron aprox.10ml de solución de hidróxido de sodio en 0.5g del heterociclo de tiocianato de potasio y se pone en agitación durante 2hrs. Posteriormente se pone en un embudo de separación y se agrega cloroformo se lava dos veces la fase orgánica y se evapora esta fase en el rotavapor.

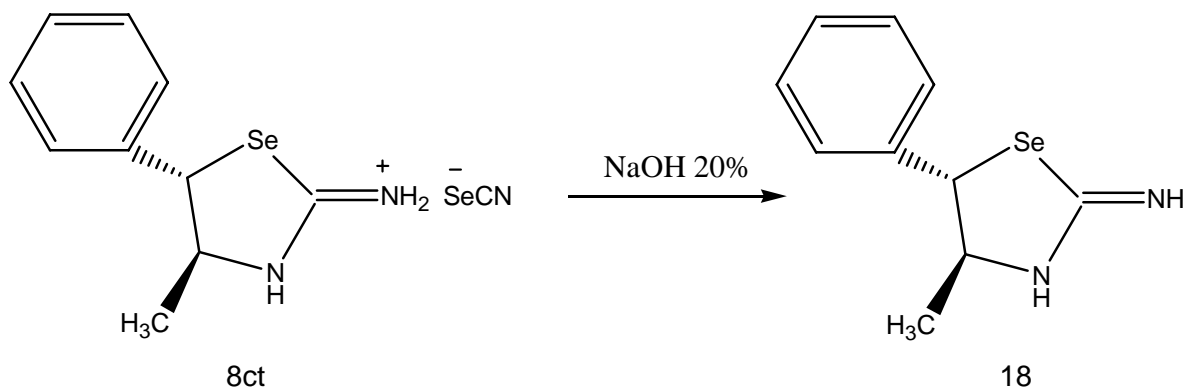


Fig.16.- Liberación del contraión del heterociclo de selenio

6.5.2.-Resultados y Análisis de Liberación de HSeCN del heterociclo de Selenio

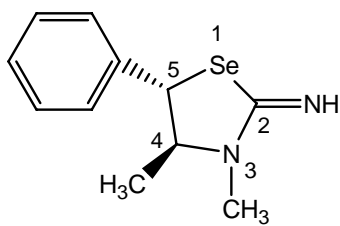
Luego de que la reacción de efedrina clorada con selenocianato de potasio se llevo de una manera limpia (sin mezcla de isómeros) ya demostrado previamente por los espectros de ^{13}C y ^1H se procedió a llevar acabo la liberación del grupo imino con una solución de hidróxido de sodio y luego reagregamos cloroformo en donde se observaron dos fases, donde nuestro compuesto liberado del grupo iminico iba disuelto en la fase orgánica por lo que era necesario evaporar el cloroformo para extraer nuestro compuesto donde al evaporar el cloroformo el compuesto quedaba de color café y era un aceite para posteriormente caracterizarlo por RMN, teniendo así las siguientes señales:

Tabla 11.- Datos de espectro de ^1H de la Reacción de Liberación del grupo imino del heterociclo de tiocianato.

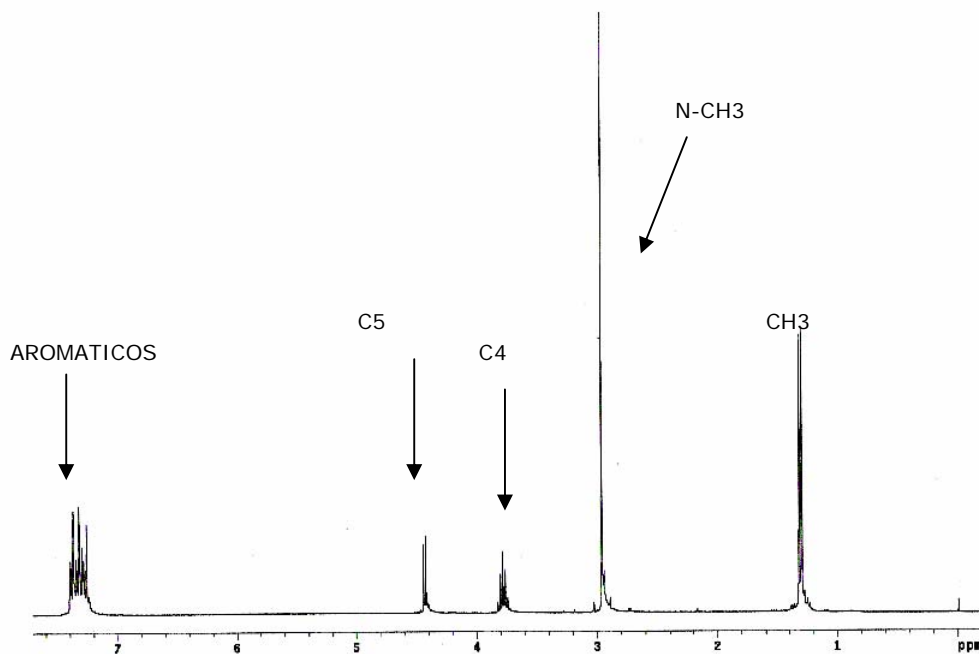
Grupo	$\delta(\text{ppm})$
C2-CH ₃	1.4
N-CH ₃	3
C2	3.8
C1	4.4
Aromáticos	7.4-7.6

Tabla 12.- Datos de espectro de ^{13}C de la Reacción de Liberación del grupo imino del heterociclo de tiocianato.

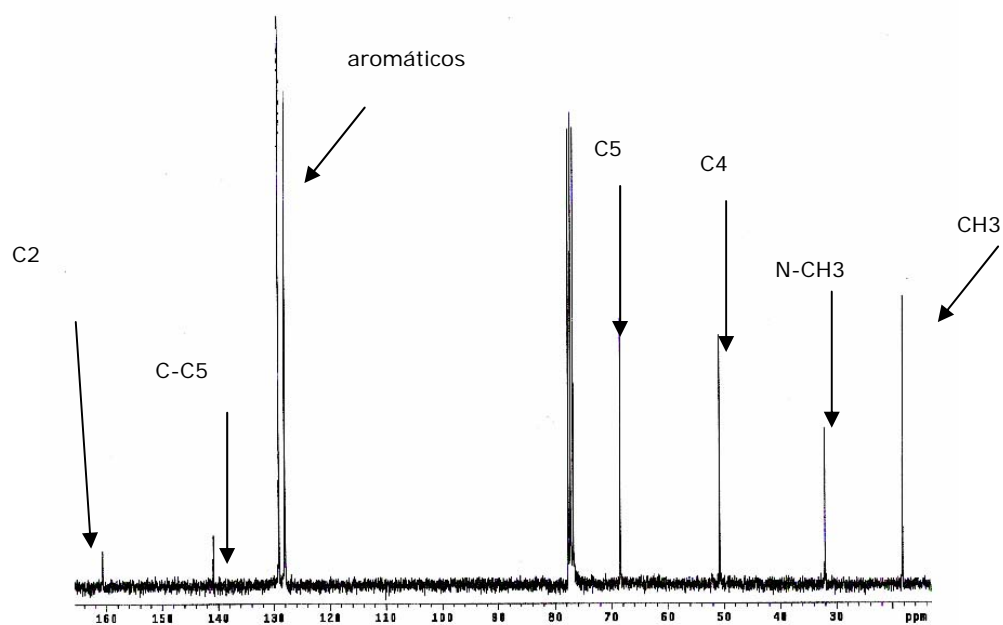
Grupo	$\delta(\text{ppm})$
-CH ₃	8
N-CH ₃	2.9
C2	50
C1	68
Aromáticos	130
C ipso	142
C=NH	162



18ct



Esquema 20.- Espectro de ^1H Heterociclo de Selenocianato.



Esquema 21.- Espectro de ^{13}C Heterociclo de Selenocianato.

6.6.-Reacción de Efedrina clorada para la obtención de Aziridina

6.6.1.-Metodología

Materiales: matraz bola de 50ml, agitador magnético, parrilla, mantilla de asbesto, termostato, termómetro, filtro de vacío, embudo de separación.

Reactivos: solución de NaOH(20%), efedrina clorada, cloroformo.

Procedimiento: se agregaron 12ml de una solución de NaOH(20%) en 0.635g de efedrina clorada se pusieron a temperatura de 80°C por 2 horas, posteriormente se dejó enfriar y en un embudo de separación se adicionó cloroformo y se lavó 3 veces, posteriormente se evaporó el cloroformo.

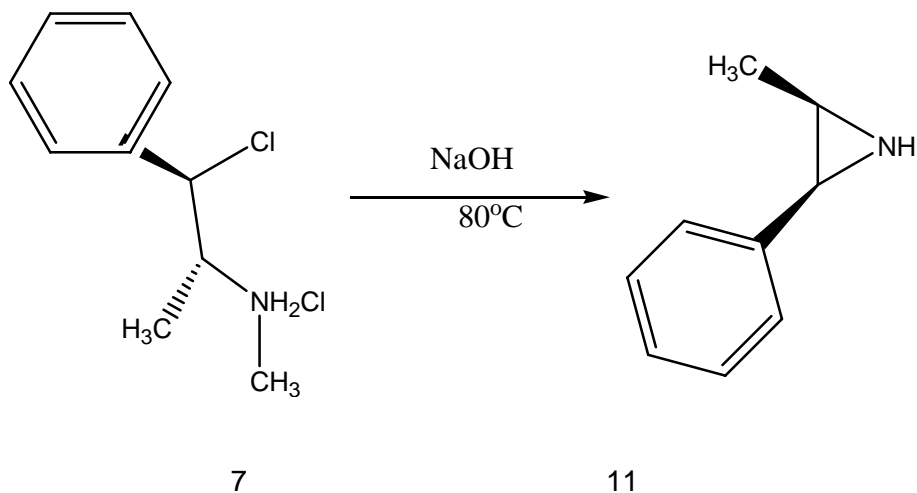


Fig.17.- Obtención de Aziridina

6.6.2.-Resultados y Analisis de Síntesis de la aziridina

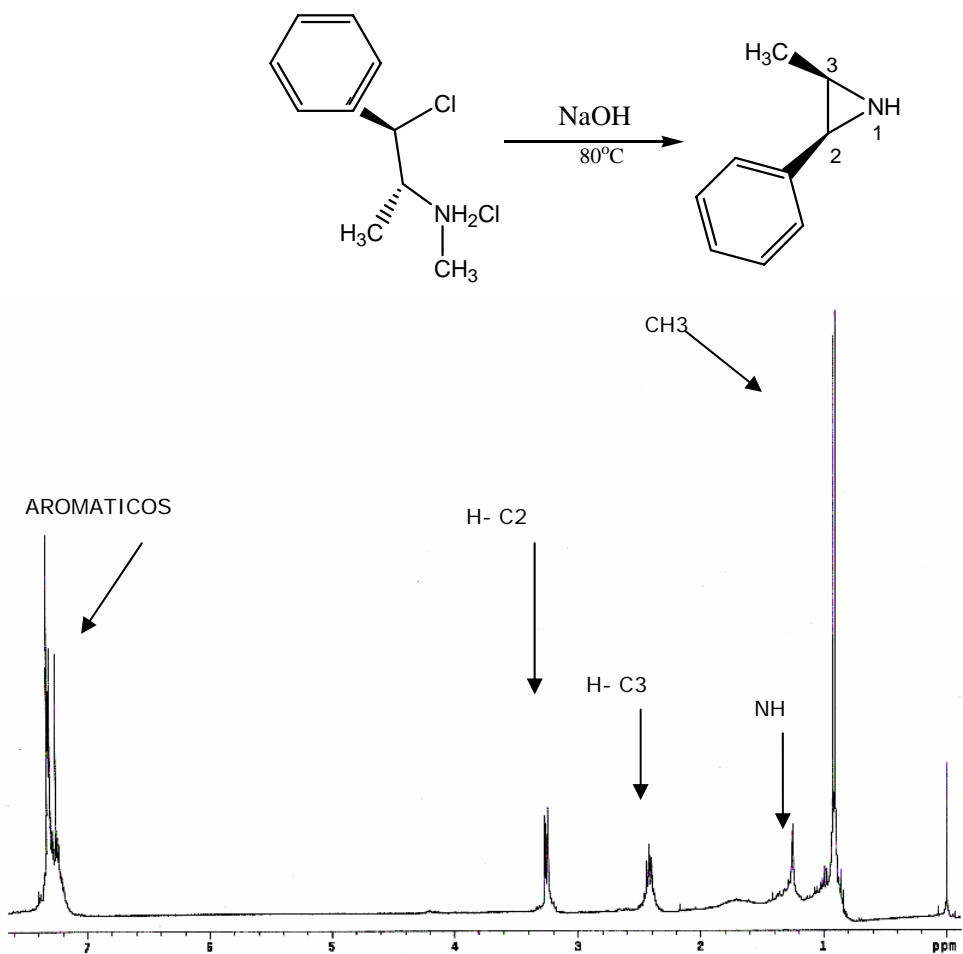
Se llevo acabo la síntesis de la aziridina donde se obtuvo con una solución de NaOH a 80⁰ para posteriormente extraer con cloroformo y evaporarlo este mismo se obtuvo un líquido con cualidades similares a las de un aceite de color café que posteriormente se lavo con cetona para quitarle el color y se dejo que se evaporara la acetona para así obtener los cristales de aziridina, donde estos cristales eran disueltos en cloroformo y así obtener su espectro de RMN de ¹³C y ¹H, donde se pueden ver las señales correspondientes de los protones de los carbonos 1 y 2 así mismo como los dobletes de las señales de protones de el grupo aromático.

Tabla 13- Datos de espectro de RMN ¹H de la síntesis de aziridina

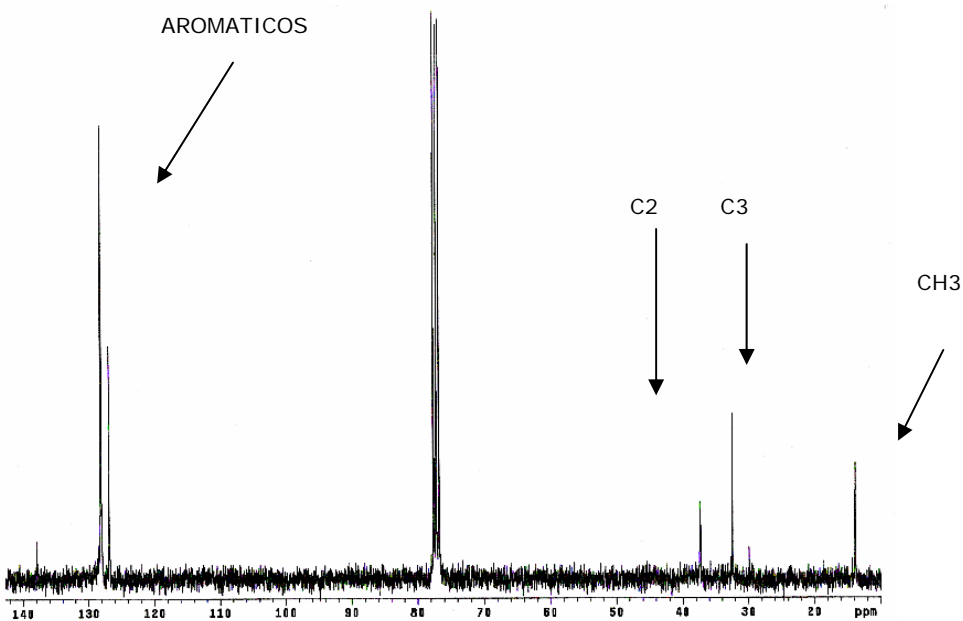
Grupo	δ(ppm)
C3-CH ₃	1
NH	1.4
C3	2.6
C2	3.3
Aromaticos	7.4-7.6

Tabla 14- Datos de espectro de RMN ¹³C de la síntesis de aziridina

Grupo	δ(ppm)
-CH ₃	14
C3	32
C2	38
Aromaticos	130



Esquema 22.- Espectro de RMN ¹H en cloroformo-D de Aziridina



Esquema 23.- Espectro de RMN ¹³C en cloroformo-D de Aziridina

7.-Reacción de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina en reflujo usando EtOH como disolvente

7.1.-Metodología

Materiales: matraz bola de 50 ml, agitador magnético, mantilla de asbesto, refrigerante, baño de hielo, termostato, filtro, rotavapor.

Reactivos: 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (sintetizado previamente), heterociclo de azufre(sintetizado previamente), heterociclo de selenio(sintetizado previamente), EtOH.

Procedimiento: se pesaron 0.5gr de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (1eq) y 2eq de heterociclos derivados de efedrina, se colocaron en un matraz bola de 50ml, y se agregaron aproximadamente 10ml de EtOH, y se dejaron en reflujo por 72 hrs. Pasado el tiempo de reacción se evaporo el disolvente hasta sequedad y se filtro.

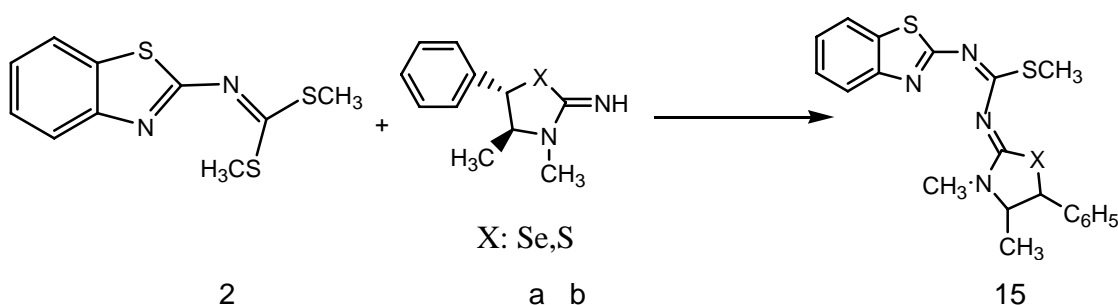


Fig. 18.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con 2-imino heterociclos derivados de efedrina

7.2.- Resultados de reacción con 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina en reflujo usando EtOH como disolvente

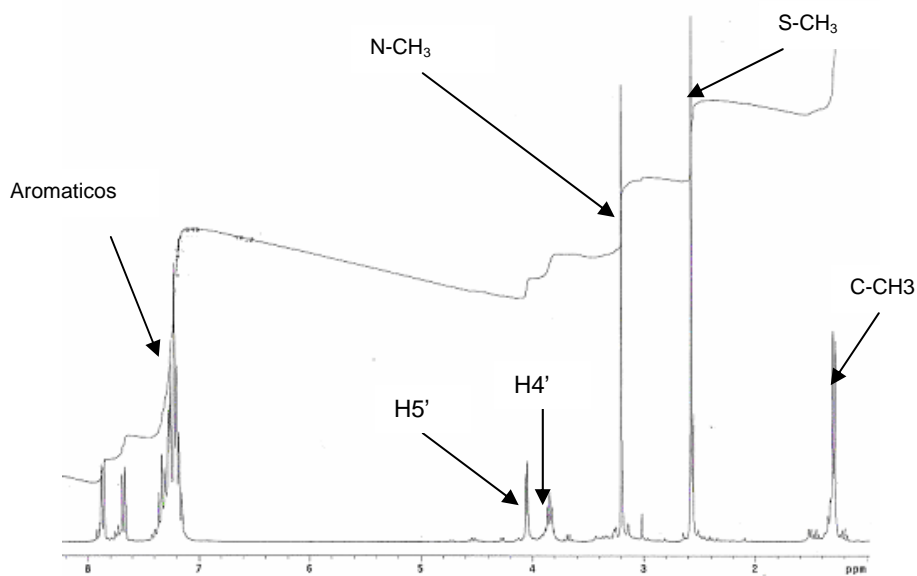
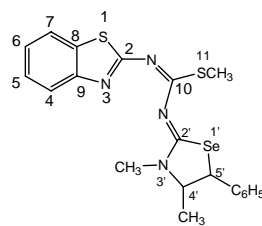
Se llevo acabo la reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con heterociclo de selenocianato en condiciones de reflujo donde se pudo ver una sola sustitución de unos de los S-CH₃ de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol esta reacción se hizo probando 1 y 2 eq. del heterociclo de selenocianato donde en las dos reacciones se obtenia lo mismo, se obtuvo un liquido viscoso de color amarillo difícil de manejar de olor penetrante asi mismo era soluble en EtOH y cloroformo pero se obtenía muy poco de ese compuesto se obtuvieron rendimientos del 30% el espectro de RMN nos indica señales características de las moléculas como la del 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol.

Tabla 15 Datos de espectro de ¹H de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-con heterociclo de selenocianato

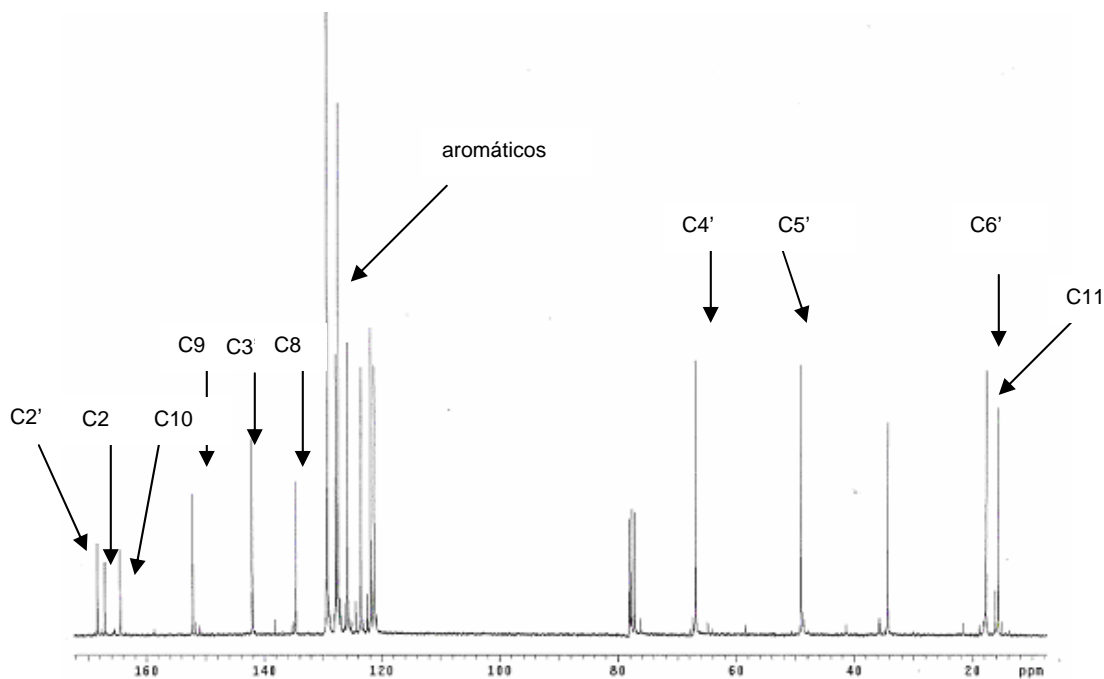
Grupo	δ(ppm)
Hidrógenos de S-CH ₃	2.6
Hidrógenos de N-CH ₃	3.2
aromático	7-8

Tabla 16 Datos de espectro de ¹³C de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con heterociclo de selenocianato

Grupo	δ(ppm)
C11	16
C6'	18
C5'	50
C4'	66
aromáticos	120-130
C8	136
C3'	142
C9	150
C10	164
C2	166
C2'	168

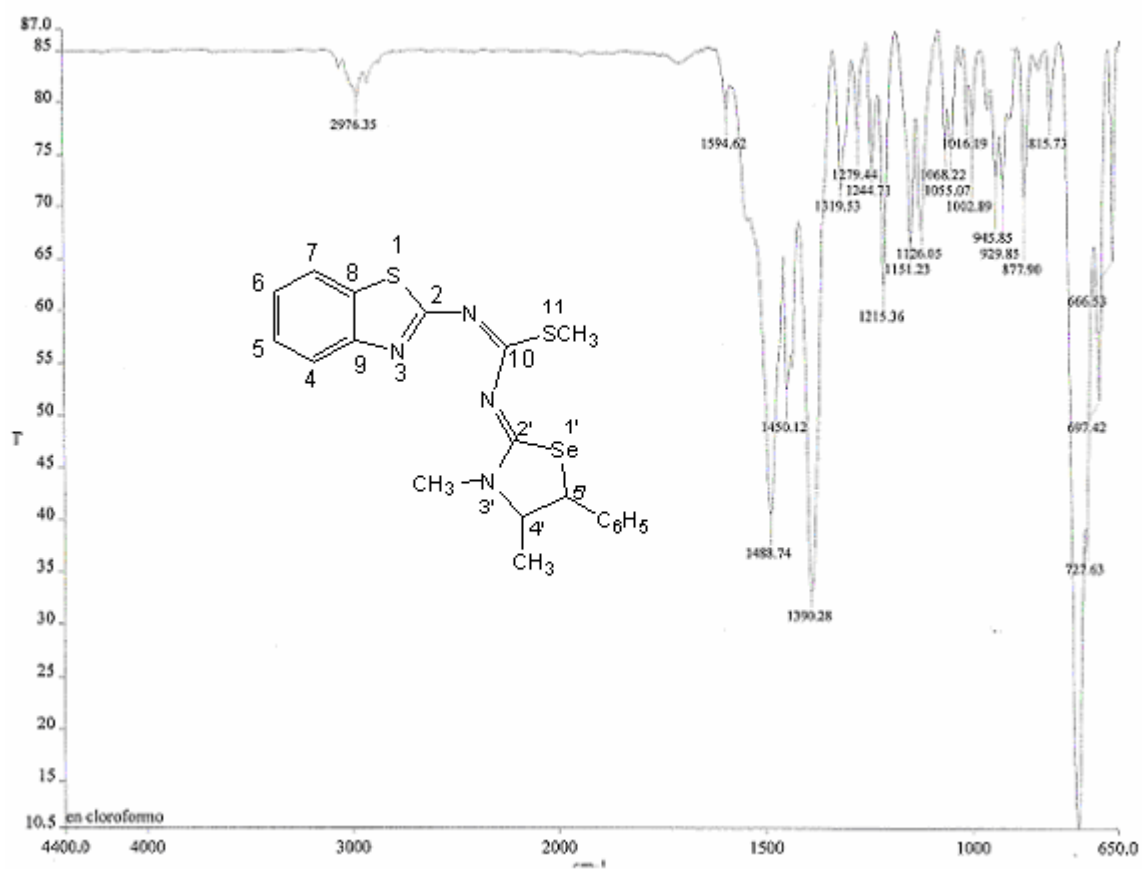


Esquema 24.- Espectro de RMN ^1H en cloroformo-D Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol



Esquema 25.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol

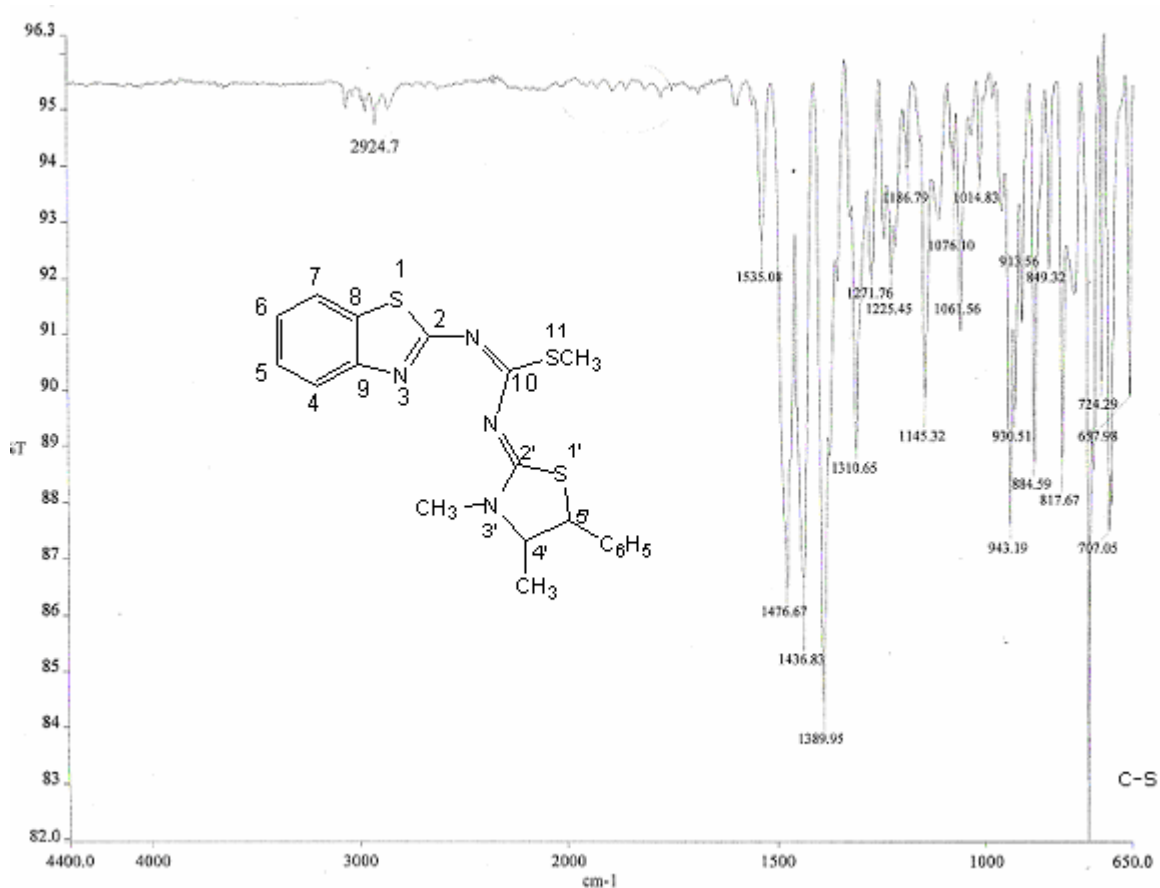
El espectro de IR muestra señales de 727 cm^{-1} donde esta señal corresponde al enlace C-S, los enlaces N-C se pueden encontrar alrededor de 1390 cm^{-1} .



Esquema 26.- Espectro de IR en cloroformo de reacción de *2-di(tiometil) carboimidato benzotiazol* 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina

Se hicieron las reacciones de 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina en reflujo EtOH

En este apartado se observa el espectro de IR para la reacción de 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina con 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol en reflujo de EtOH por 72 horas donde se observo un compuesto sólido de color amarillo y se obtuvieron rendimientos de 50%, el compuesto por IR donde nos da una idea del posible compuesto se pueden observar señales características como las del enlace C-S que se encuentran en 707 cm^{-1} , los enlaces N-C se pueden encuentra alrededor de 1389 cm^{-1} .



Esquema 27.- Espectro de IR en cloroformo de reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con 2- Imino Heterociclos derivados de efedrina

8.-Reacción de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con piperazina en reflujo usando EtOH como disolvente

8.1.-Metodología

Materiales: matraz bola de 50 ml, agitador magnético, mantilla de asbesto, refrigerante, baño de hielo, termostato, filtro, rotavapor.

Reactivos: 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (sintetizado previamente), piperazina, EtOH.

Procedimiento: se pesaron 0.5g de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (1eq) y 0.3620gr de piperazina (2eq), se colocaron en un matraz bola de 50ml, y se agregaron aproximadamente 10ml de EtOH, y se dejaron en reflujo por 24 hrs. Pasado el tiempo de reacción se evaporó el disolvente a sequedad y se filtró.

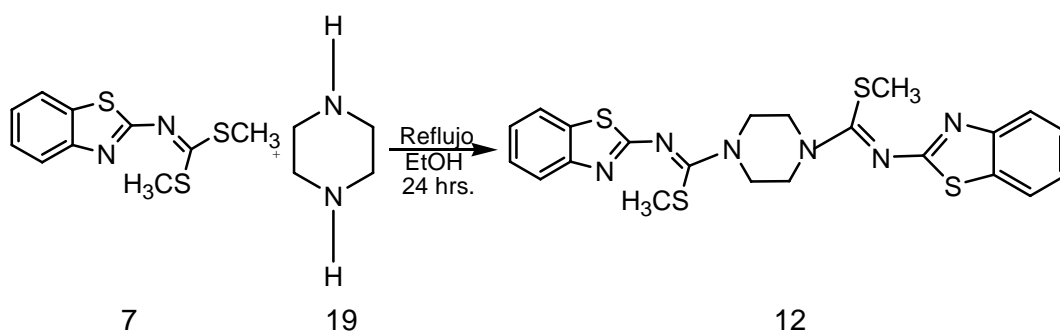


Fig. 19.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con Piperazina

8.2.-Resultados y Análisis de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina a reflujo de EtOH

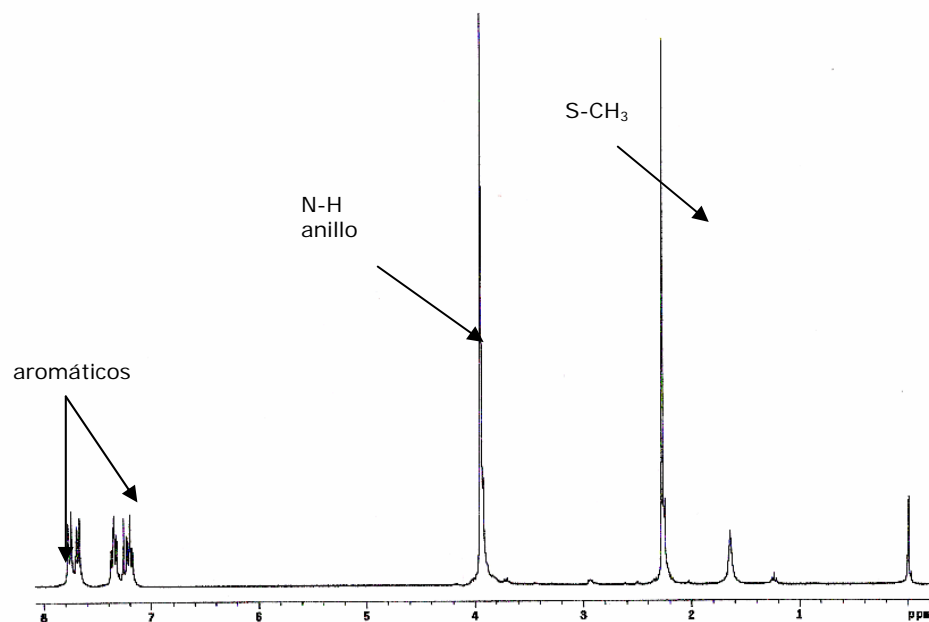
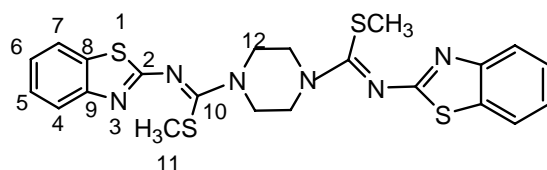
Se llevo la reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina en condiciones de reflujo donde se pudo ver al termino de la reacción un polvo blanco precipitado donde posteriormente se filtro así mismo haciéndoles las pruebas de solubilidad se pudo notar que era poco soluble en cloroformo e insoluble en EtOH los espectro de resonancia nos dice que el compuesto esta casi limpio, pero se obtenía muy poco de producto con rendimientos de 50% ya que esta reacción es muy delicada por que el polvo es muy fino y se pierde mucho compuesto al filtrar.

Tabla 17- Datos de espectro de RMN ¹H de la Reaccion de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina

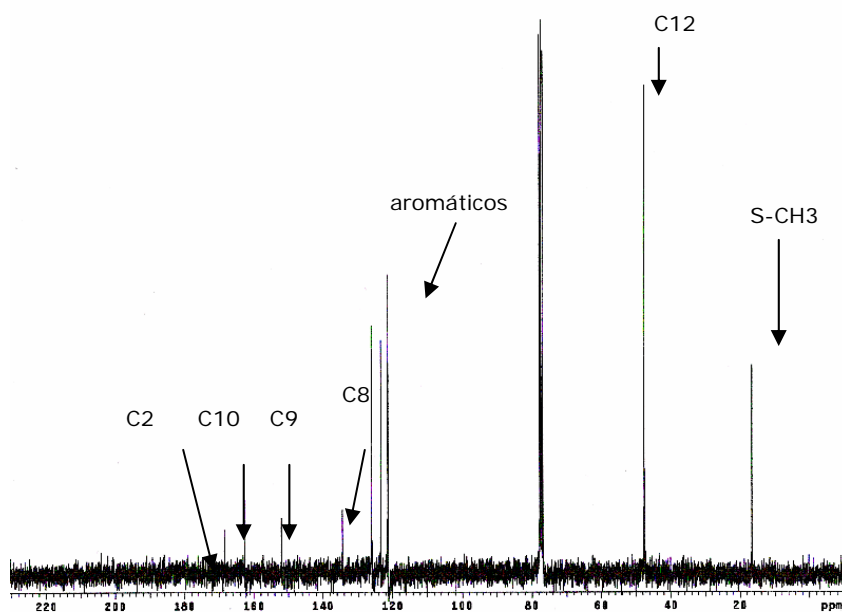
Grupo	δ(ppm)
Hidrógenos de S-CH ₃	2.2
NH	4.0
aromático	7-8

Tabla 18- Datos de espectro de RMN ¹³C de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperazina

Grupo	δ(ppm)
S-CH ₃	16
aromático	120
C8	136
C9	152
C10	162
C2	168
C12	50

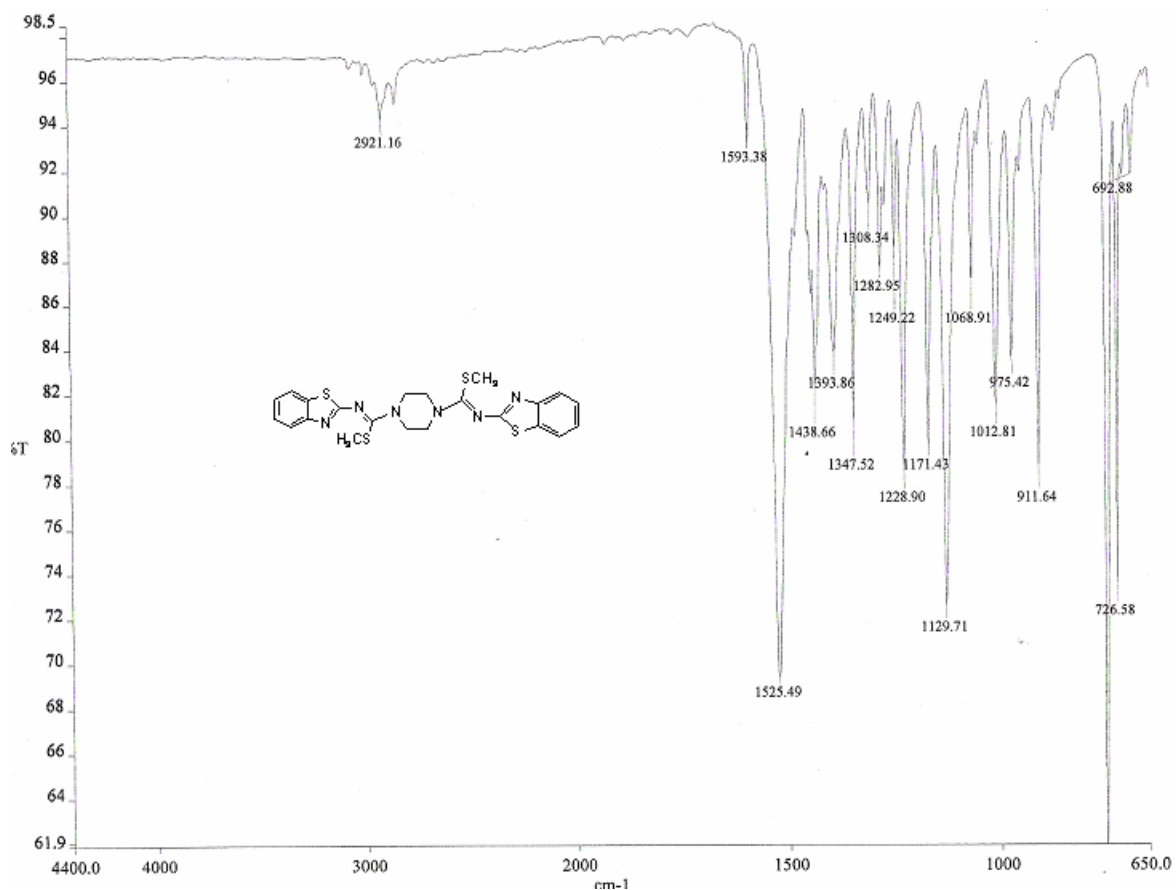


Esquema 28.- Espectro de RMN ^1H en cloroformo-D Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con piperazina



Esquema 29.- Espectro de RMN ^{13}C en cloroformo-D Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con piperazina

Con respecto al espectro de IR se puede observar que las señales del enlace C-S se encuentran en 726 cm^{-1} , señal de C-N se encuentra en 1129 cm^{-1} , enlace N=C en 1525 cm^{-1} .



Esquema 30.- Espectro de IR en cloroformo de Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con piperazinal

9.-Reacción de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con piperidina en reflujo, usando EtOH como disolvente

9.1.-Metodología

Materiales: Matraz bola de 50 ml, agitador magnético, mantilla de asbesto, refrigerante, baño de hielo, termostato, filtro, rotavapor.

Reactivos: 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (sintetizado previamente), piperidina, EtOH.

Procedimiento: se pesaron 0.5g de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (1eq) y 0.3017g de piperidina (2eq), se colocaron en un matraz bola de 50ml, y se agregaron aproximadamente 10ml de EtOH, y se dejaron en reflujo por 24 hrs. Pasado el tiempo de reacción se evaporó el disolvente lo más que se pudo y se filtró.

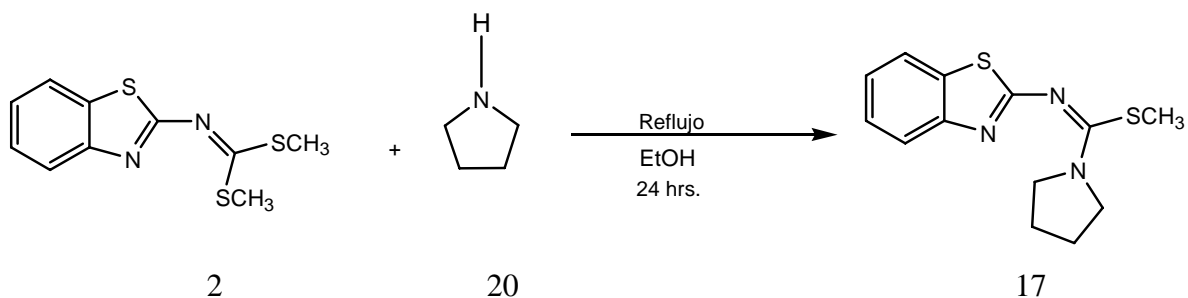


Fig. 20.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con piperidina

9.2.- Resultados y Análisis de Resultados de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina a reflujo de EtOH

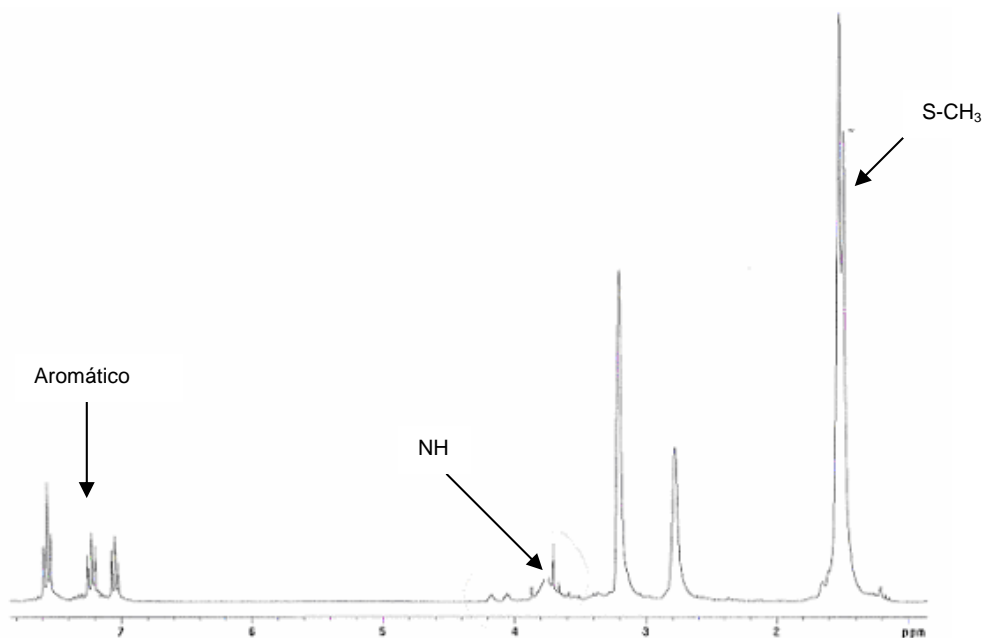
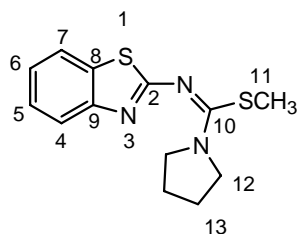
Se llevo acabo la reacción de piperidina en reflujo de EtOH por 24 hrs. y se observo que solo se sustituía un S-CH₃ de la molécula de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol esto se probo con 1 y 2 eq. de piperidina, la reacción también se hizo en agitación teniendo un espectro muy sucio esto también variando los disolventes y aumentando el tiempo de reacción es por eso que se decidió por la reacción un sistema de reflujo ya que su espectro salía un poco mas limpio y lo el cual se presenta a continuación el liquido obtenido de la reacción era un liquido viscoso de olor penetrante se disolvía en cloroformo

Tabla 19- Datos de espectro de RMN ¹H de la Reaccion de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina

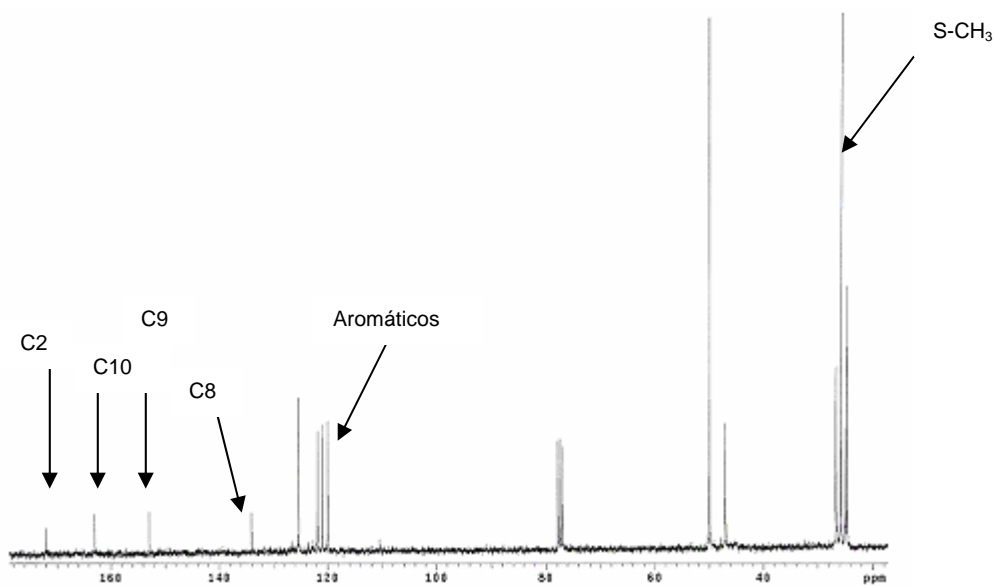
Grupo	δ(ppm)
Hidrógenos de S-CH ₃	1.6
NH	3.8
aromático	7-8

Tabla 20- Datos de espectro de RMN ¹³C de la Reacción de 2-ditiometil-carboimidato-benzotiazol con piperidina

Grupo	δ(ppm)
S-CH ₃	38
aromático	120
C8	134
C9	153
C10	162
C2	172



Esquema 31.- Espectro de RMN ¹H en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con piperidina



Esquema 32.- Espectro de RMN ¹³C en cloroformo-D de Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con piperidina

10.-Reacción de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con Aziridina en agitación, usando EtOH como disolvente

10.1.-Metodología

Materiales: Matraz bola de 50 ml, agitador magnético, filtro, rotavapor.

Reactivos: 2-di-(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (sintetizado previamente), aziridina (sintetizada previamente), EtOH.

Procedimiento: se pesaron 0.5g de 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol (1eq) y 0.5732gr de aziridina (2eq), se colocaron en un matraz bola de 50ml, y se agregaron aproximadamente 10ml de EtOH, y se dejo en agitación por 48hrs. Pasado el tiempo de reacción se evaporo el disolvente lo mas que se pudo y se filtro.

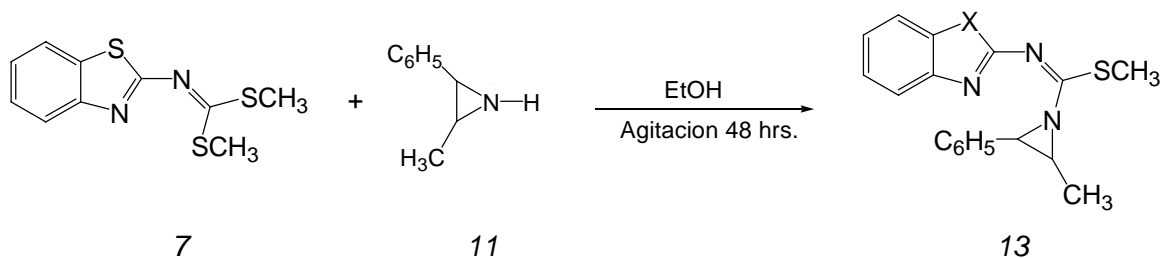
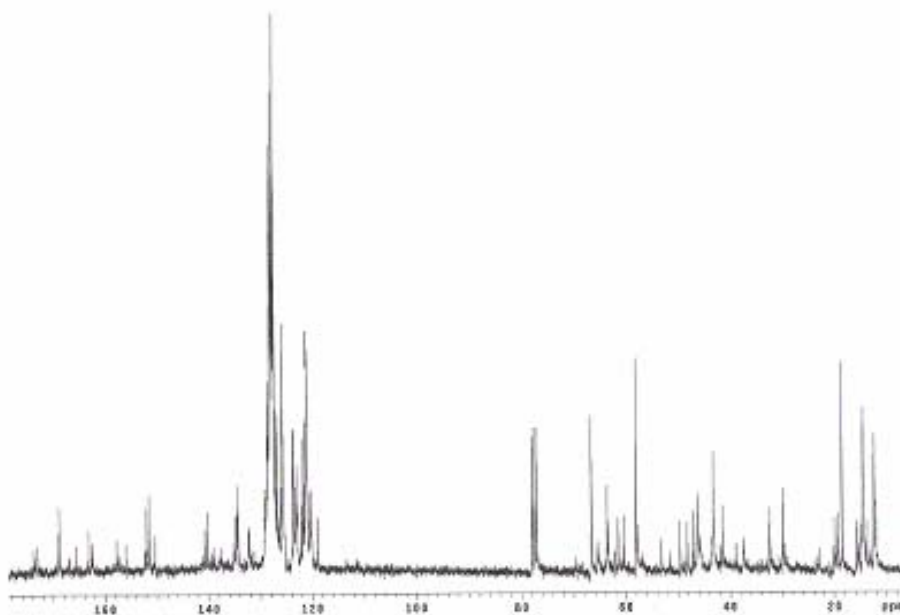
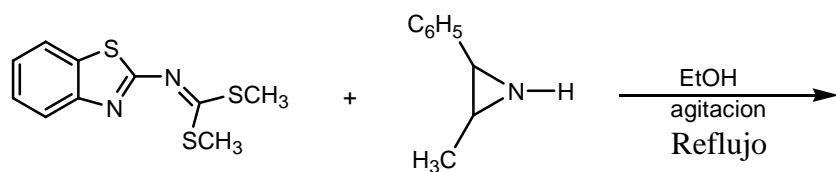


Fig. 21.- Reacción del 2-di(tiometil)-carboimidato-benzotiazol con Aziridina

10.2.-Resultados y Análisis de Reacción de 2-di-tiometil-carboimidato con aziridina

Se llevo acabo la reacción de 2-di(tiometil)-carboimidato con aziridina donde la reacción se probó tanto en agitación y a reflujo de EtOH la reacción no se da ya que esto se intento cambiando los disolventes como materias primas puras, con el suficiente tiempo de reacción, al pasar el tiempo transcurrido de reacción se observó un líquido que era muy viscoso de color amarillo y que reacciona difícil de disolver en cloroformo, EtOH, acetato de etilo, hexano, y DMS. Por lo cual al sacar el tubo de resonancia mostraba un espectro con mucho ruido y además de que no se podían identificar los compuestos ya que el espectro de carbono no se podían ver bien los espectros ni se podían identificar los posibles compuestos por lo cual se dedujo que la reacción con aziridina no se llevaba acabo ni siquiera cambiando las condiciones de reacción, a continuación se presenta el espectro de carbono de la reacción que se llevo en agitación con 2 eq. de aziridina con 1eq. de 2-di(tiometil)-carboimidato.



Espectro 33.- Espectro de carbono de Reacción de 2-di(tiometil)carboimidatobenzotiazol con aziridina

11.-Conclusiones

- Las reacciones de cloración de efedrina se deben de tener muchas precauciones ya que el cloruro de tionilo reacciona con el H₂O además si no se maneja adecuadamente puede presentarse bajos rendimientos.
- El Cianato de Potasio se hidroliza a urea tanto para reflujo como para agitación con H₂O.
- Con las reacciones de la efedrina clorada con el tiocianato de Sodio, tanto en reflujo como en agitación con agua, se observaron mezclas de isómeros(cis, trans).
- El agua hidroliza a nuestra efedrina clorada si se lleva a cabo en condiciones de reflujo.
- La reacción de tiocianato potasio con efedrina clorada en un disolvente de EtOH es estereoespecífica.
- La reacción de la efedrina clorada con Tiocianato de Sodio en agitación con agua es lenta y produce los isómeros Cis y Trans (1:1), en tanto que en reflujo principalmente produce un solo isómero (Cis).
- La reacción en agitación de efedrina clorada con selenocianato de potasio es estereoespecífica con retención de la configuración.
- La síntesis de 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol es muy delicada ya que se debe tener precauciones al agregar los reactivos ya que estos deben de ser agregados conforme al orden que se indica en la reacción.
- Las reacciones de tiocianato "libre" y selenocianato"libre" con 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol necesitan por lo menos 144 hrs. en un disolvente de EtOH.
- La reacción de piperazina necesita por lo menos 24 hrs. de reflujo donde solo ocurre la sustitución de un SCH₃.
- La reacción con piperidina necesita 24hrs de reflujo en EtOH donde solo ocurre una sustitución de SCH₃.

12.-Observaciones

En las reacciones de la efedrina clorada con el tiocianato de Sodio, Potasio a reflujo con agua se observo que la cantidad de producto que se obtenía era muy poca y que podía ver mezclas de isómeros(sin, trans) pero se lleva a cabo la síntesis del heterociclo.

En las reacciones de efedrina clorada con tiocianato de Sodio, Potasio en agitación con agua también se pudo observar que la reacción se llevo mas lentamente con igual mezcla de isómeros(sin, trans)

Con respecto a las reacciones de efedrina clorada con cianato de potasio se pudo observar igual una mezcla de isómeros (sin, trans) pero hubo ciclización del anillo esto se llevo a cabo tanto en reflujo como en agitación utilizando agua como disolvente.

En la reacción con selenocianato con reflujo de agua se observo una mezcla de isómeros(sin, trans) pero con igual ciclización del heterociclo correspondiente.

La síntesis de 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol se obtuvieron con rendimientos del 80% y se deben tener muchas precauciones al ir agregando reactivos y en el orden que se especifica ya que la reacción puede no dar si las condiciones de reacción se alteran así como el orden de los reactivos.

En la reacción con agitación de selenocianato de Potasio y efedrina clorada usando como disolvente agua se pudo ver solo un isómero del heterociclo correspondiente para posteriormente liberar el contraion con NaOH.

Posteriormente la reacción de selenocianato "libre" con 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol se pudo ver que necesitaba de un reflujo de EtOH ya que en agitación la reacción no da y solo se sustituye un SCH₃.

La reacción de tiocianato se llevo a cabo en EtOH por lo cual solo da un solo isómero y luego liberar con NaOH el contraion.

Posteriormente se hace Reaccionar el tiocianato "libre" con 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol en un reflujo con disolvente de EtOH sustituyéndose una sola posición del SCH₃.

La reacción con aziridina no se da la sustitución en el 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol ya que esta reacción se probó con diferentes condiciones de reacción.

Las reacciones con 2-di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol con piperazina y piperidina solo se pudo sustituir un SCH₃, ya que esta reacción se probó con 1 y con 2 eq. de piperazina y piperidina contra 1 de di(tiometil)-carboimidatobenzotiazol.

13.-Propuestas de trabajos a futuro

- Se pueden probar las reacciones con otro tipo de aminas en las reacciones de sustitución de 2-di(tiometil)carboimidato-benzotiazol
- Se pueden sintetizar los análogos de 2-ditioetil carboimidato benzazol como lo muestra la fig.

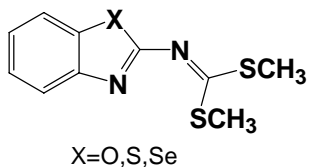


Fig. 22.- Propuestas a futuro

Así mismo hacerlo reaccionar con amina aromáticas, otras aziridinas, y su posterior cristalización de los compuestos.

14.-Bibliografía

1. López A. M., *Introducción a la Química Farmacéutica*, Ed. Mc. Graw Hill, 1ª Ed. **1997**, Pág. 654,356,372,872,904
2. J. Garin, E. Melendez, F. L. Merchan, T. Trejo, *Synthesis*, **1985**, 867
3. Kalant H., *Farmacología Medica*, Ed. Oxford, 6ta. Edicion, **2002**. pags. 177-178.
4. Cruz A., Macias D., Barragan E., Tlahuext H., Nöth H., and Contreras R., *Asymmetry.*, **1997**, 3903-3911
5. Cruz A., M., Reyes P., Juárez M., Corona P., Contreras R., *Conferencia Internacional de Quimica.*
6. Galindo A., Orea Laura., Gnecco D., Enriquez R., Toscano A., Reynolds W., *Asymmetry.*, **1997**, 2877-2879
7. . F. L. Merchan, J. Garín, E. Meléndez, T. Tejero., *Synthesis.*, **1982**, 590-591
8. . F. L. Merchan, J. Garín, E. Meléndez, *Synthesis.*, **1982**, 1066-1067
9. Téllez. F.; Cruz A; Lopez-Sandoval H; Ramos Garcia I.; Gayosso M.; Castillo Siena, R.N.; Paz-Michel, B.; Nöth H.; Flores-Parra, A.; and Contreras, R. *Eur. J. Org. chem.* **2004**, 4203-4214 .