

## Síntesis de derivados de 1,4-tiazina y 1,4-selenazina. Análogos de la dietilcarbamazina

GUSTAVO A. GARCIA DE LA MORA\*, MARTHA ALBORES-V.,  
YVONNE GRILLASCA-R., JOSE ANTONIO NOGUEZ-A. y  
ELVIA REYNOSO-H.

Departamento de Química Orgánica  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Ciudad Universitaria  
04510 México, D.F.

GARCÍA DE LA MORA, G.A.; M. ALBORES-V.; Y. GRILLASCA-R.; J.A. NOGUEZ-A. y E. REYNOSO-H.,  
1994. Síntesis de derivados de 1,4-tiazina y 1,4-selenazina. Análogos de la dietilcarbamina. *An.  
Esc. nac. Cienc. biol.*, Méx. **39**: 95-101.

RESUMEN: Se describe la síntesis del derivado N,N-dietilcarbamoilo de la 1,4-tiazina, así como sus correspondientes S-óxido y S-dióxido. El N,N-dietilcarbamoilo de la 1,4-selenazina se obtuvo en dos pasos y constituye la primera síntesis de esta clase de heterociclos. Debido a la similitud estructural de estos compuestos con el potente antihelmíntico llamado dietilcarbamazina, se llevaron a cabo pruebas farmacológicas con roedores infectados con *Plasmodium berghei*, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma rhodesiense*.

### INTRODUCCIÓN

Entre los principales males que padece la humanidad, particularmente dentro de los países subdesarrollados, se encuentran las llamadas enfermedades tropicales, de las que se pueden mencionar la malaria, la filariasis, la tripanosomiasis y la leishmaniasis que en conjunto producen enfermedades a más de 800 millones de habitantes en la tierra.<sup>1</sup>

Uno de los compuestos más activos contra este tipo de enfermedades es la sustancia conocida como dietilcarbamazina **1** (N,N-dietil-4-metil-1-piperazincarboxamida), usada por varias décadas,<sup>2</sup> en particular es activa como antihelmíntico y antimicrofilarial.

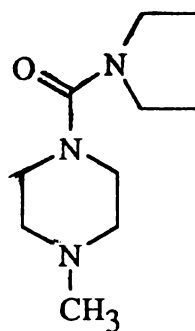
Como parte del programa *Síntesis de Nuevos Agentes Contra Enfermedades Tropicales* de la International Organization for Chemistry and Development (IOCD), se decidió llevar

---

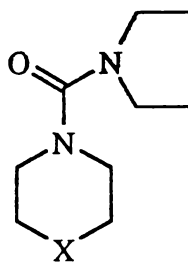
\*Autor a quien debe dirigirse toda correspondencia.

a cabo la síntesis de compuestos con relación estructural a la dietilcarbamazina y probar su actividad como agentes antimaláricos.

A continuación se muestra la síntesis de un primer grupo de compuestos nuevos **2a-d**, tres de ellos heterociclos derivados de la 1,4-tiazina y el cuarto una novedosa selenazina.



1



2

a X = S

b X = SO

c X = SO<sub>2</sub>

d X = Se

#### DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Los compuestos **2a-c** se obtuvieron por reacciones consecutivas a partir del producto comercial tiomorfolina **3** (1,4-tiazina) como se muestra en el esquema I. La síntesis del 4-N,N-dietilcarbamoil-1,4-tiazina **2a** se llevó a cabo por reacción directa de **3** con el cloruro de dietilcarbamoilo **4** en solución de piridina a 0°C en 77% de rendimiento. La correspondiente tiazina S-óxido **2b** fue sintetizada por oxidación con peryodato de sodio<sup>3</sup> en solución de metanol-agua a temperatura ambiente y rendimiento cuantitativo. Finalmente, a partir del sulfóxido anterior, se obtuvo la sulfona **2c** mediante tratamiento con permanganato de sodio en ácido acético acuoso a temperatura ambiente con rendimiento superior al 95%.

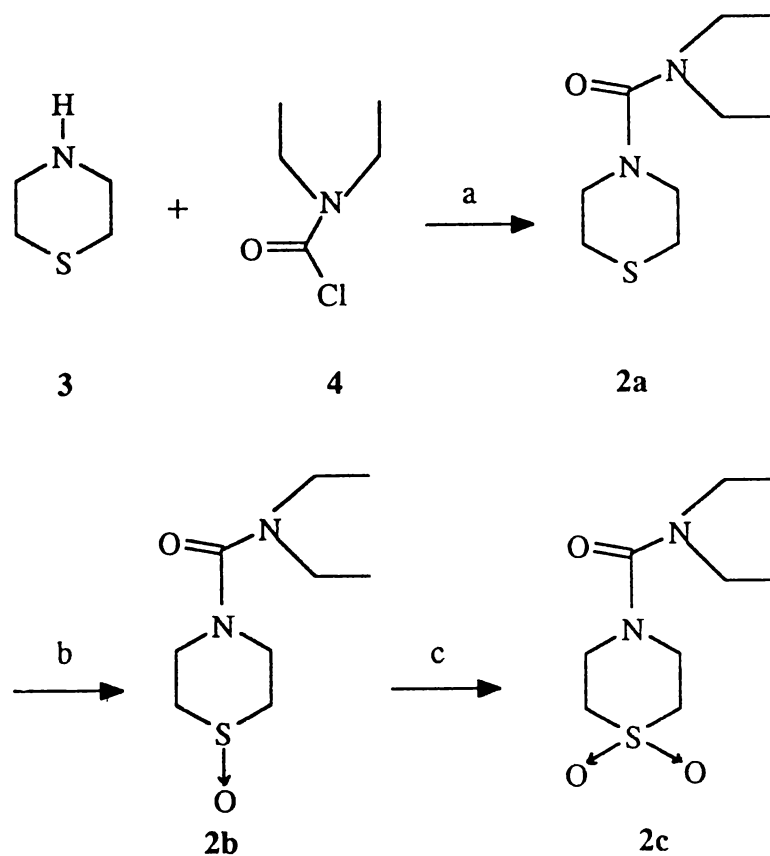
La 1,4-selenazina **9** no se encuentra descrita en la literatura, por lo que primeramente se intentó su síntesis de acuerdo a la secuencia mostrada en el esquema II.

El bis (2-aminoetil) diselenuro **5** se obtuvo de acuerdo a la técnica descrita para la selenocolina.<sup>4</sup> El tratamiento posterior con cloruro de cloroacetilo produjo el diselenuro **6** que fue caracterizado<sup>5</sup> por resonancia magnética nuclear protónica. Sin embargo, los intentos por realizar la reducción del diselenuro y la sustitución intramolecular para producir la lactona **7**, resultaron infructuosos en diversas condiciones de reacción.

Ante los resultados anteriores, se cambió la ruta de síntesis por una más directa, partiendo del clorhidrato de la bis (2-cloroetil) amina **8** que por reacción con selenio en polvo, en presencia de borohidruro de sodio en etanol,<sup>6</sup> produjo la 1,4-selenazina deseada **9** con 67% de rendimiento (esquema III). Finalmente, la reacción de **9** con cloruro de dietilcarbamoilo **4** produjo el derivado de la 1,4-selenazina **2d**.

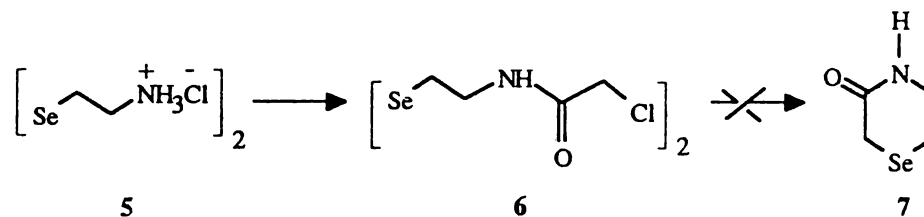
Es importante mencionar que existía la posibilidad de que el producto fuese el diselenuro **10**, debido a la predisposición del selenio para producir este tipo de compuestos,<sup>7</sup> y como

no existen antecedentes espectroscópicos que diferencien los desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$ -RMN) entre los metilenos unidos a un selenuro de un diselenuro, fue necesario recurrir

Esquema I<sup>a</sup>

\*Reactivos: (a) piridina; (b)  $\text{NaIO}_4/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ; (c)  $\text{KMnO}_4/\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ .

Esquema II





**4-N,N-Dietilcarbamoil-1,4-tiazina (2a)**

A una solución fría (hielo-agua) de **3** (1.03 g, 10 mmol) en 5 ml de piridina seca, se le añadió lentamente (por medio de jeringa) el cloruro de dietilcarbamoilo (1.35 g, 10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se muestreó por cromatografía en placa fina (ccf). Se añadió agua fría y se extrajo con benceno, se lavó con HCl al 10% en frío y con agua hasta pH neutro; se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash<sup>8</sup> para dar 155 mg de producto puro (77%) **2a**, como aceite incoloro: IR (película) 2980, 1650 1420 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN δ 3.4 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3.15 (c, J=7 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.6 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 1.1 (t, J=7 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>); MS [m/z (intensidad relativa)] 202 (M<sup>+</sup>, 1.3), 100 (100), 72 (59.1).

**4-N,N-Dietilcarbamoil-1-4-sulfoxazina (2b)**

A una solución bajo agitación de **2a** (1.5 g, 7.6 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió el peryodato de sodio (1.8 g, 8.4 mmol) en 5 ml de agua a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 45 minutos (a los dos minutos se formó un precipitado) siguiendo su curso por ccf. El sólido se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y evaporó. El producto crudo se suspendió en cloroformo y se filtró. Se obtuvieron 167 mg (100%) de un sólido blanco de p.f. 75 – 79°C: IR (KBr) 2980, 1635, 1460, 1050 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN δ 3.5–4.0 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3.15 (c, J=7 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.8 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 1.1 (t, J=7 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 49.54; H, 8.25; N, 12.84. Encontrado: C, 49.65; H, 8.33; N, 12.73.

**4-N,N-Dietilcarbamoil-1,4-sulfonazina (2c)**

A una solución de **2b** (1.3 g, 5.19 mmol) en 15 ml de ácido acético glacial, se le añadió gota a gota una solución de KMnO<sub>4</sub> (1.0 g, 5.45 mmol) en 15 ml de agua. Al final de la adición, persistió una coloración morada, se agitó por 10 minutos más y se añadieron 5 ml de una solución al 5% de tiosulfato de sodio. La solución incolora se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (7:3 AcOEt/Hexano) de donde se obtuvieron 1.33 g de un sólido blanco (95%) con p.f. 92 – 94°C: IR (KBr) 2980, 1640, 1430, 1125 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN δ 3.7 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3.2 (c, J=7 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.1 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>), 1.15 (t, J=7 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>). Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 46.15; H, 7.69; N, 11.96. Encontrado: C, 46.21; H, 7.78; N, 11.88.

**1,4-Selenazina (9)**

En un matraz conteniendo 250 ml. de etanol absoluto se burbujeó una corriente de N<sub>2</sub> (para eliminar trazas de O<sub>2</sub>), inmediatamente después se introdujo selenio en polvo (2.2 g, 28 mmol) seguido de NaBH<sub>4</sub> (2.1 g, 96 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas (se formó espuma por desprendimiento de H<sub>2</sub>). A la suspensión blanca se le agregaron 5g (28 mmol) de bis (2-cloroetil) amina **8** y la mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, siguiendo el curso de la reacción por ccf (8:2 AcOEt/EtOH). La solución amarilla intensa se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El producto crudo 2.8 g (67%) fue usado sin posterior purificación en la siguiente reacción: IR (película) 2280,

2920, 2820, 1740, 1450  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  3.24 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2.6 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-Se-CH}_2$ ), 2.4 (s, 1 H, N-H).

*4-N,N-Dietilcarbamoil-1,4-selenazina (2d)*

A una solución de 1,4-selenazina **9** (2.8 g, 18.6 mmol) en 50 ml de cloroformo y 5 ml de trietilamina, bajo atmósfera de nitrógeno, trampa de humedad y baño de hielo, se le añadió cloruro de dietilcarbamoilo **4** (3.0 g, 24.1 mmol) por medio de jeringa. La solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. El curso de la reacción se siguió por ccf (8:2 AcOEt/EtOH) y terminada ésta se adicionaron 50 ml de agua, la fase orgánica se lavó con HCl al 10% y después con agua hasta pH neutro. Se secó y evaporó, obteniéndose 4.11 g de un aceite ambar (88%) de **2d**, homogéneo por ccf, p.e. 130–145°C/2 mmHg; IR (película) 2950, 1640, 1420, 1160, 920  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  3.6 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 3.15 (c,  $J=7$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 2.65 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-Se-CH}_2$ ), 1.1 (t,  $J=7$  Hz, 6 H,  $\text{CH}_3$ ); MS [m/z (intensidad relativa)] 250 ( $M+1$ , 11.4), 249 ( $M^+$ , 0.6), 129 (14.5), 100 (100), 72 (59.2), 58 (34.5). Análisis calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OSe}$ : C, 43.37; H, 7.22; N, 11.24. Encontrado: C, 43.33; H, 7.37; N, 11.14.

#### AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la IOCD por el apoyo financiero. Damos las gracias a la química Alejandra Acosta Huerta por su apoyo en la determinación de los espectros de RMN, a la Q.F.B. Graciela Chávez y química Maricela Gutiérrez por las determinaciones de IR.

#### SUMMARY

The synthesis of 1,4-thiazine and of its corresponding S-oxide and S-dioxide as N,N-diethylcarbamoil derivatives was accomplished via a consecutive pathway. The N,N-diethylcarbamoil derivative of 1,4-selenazina was obtained in two steps and constitutes the first synthesis of this kind of heterocycles. Since these compounds resemble that of diethylcarbamazina, a very active anthelmintic, a pharmacological screening was performed using *P. berghei*, *T. cruzi* and *T. rhodesiense* infected rodents.

#### REFERENCIAS Y NOTAS

1. Tropical Disease Research. A Global Partnership. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1987.
2. (a) KUSHNER, S.; BRANCONE, L.M.; HEWITT, R.I.; MCEWIN, W.L.; SUBBAROW, Y.; STEWART, H.W.; TURNER, R.J.; DENTON, J.J., *J. Org. Chem.*, 1948, 13, 151. (b) U. S. Pat. 2,467,893; 2,467,895 (American Cyanamid 1949).
3. (a) LEONARD, N.J.; JOHNSON, C.R., *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 282. (b) Hiskey, R. G.; Harpold, M.A., *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 319.
4. WOLFANG, H.H.; GÜNTHER, H.G.M., *J. Med. Chem.*, 1964, 7, 229.
5. Sólido blanco, p.f. 89–90°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (t,  $J=6$  Hz, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-Se-Se-CH}_2$ ), 3.68 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 4.03 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{-Cl}$ ), 7.1 (m, 2 H, desaparece por adición de  $\text{D}_2\text{O}$ , N-H).

6. KLAYMAN, D.; GRIFFIN, D.L.; SCOTT, T.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 197.
7. THOMPSON, M.D.; HOLT, E.M.; BERLIN, K.D., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2580.
8. STILL, W.C.; KHAN, M.; MITRA, A., *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2923.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para su publicación en julio de 1993.