

ESTUDIO SOBRE EL CRISEANO -1

Hernando Arias P. , Fabio Córdoba D.

OBJETIVOS.

El presente trabajo fué iniciado originalmente como una curiosidad de laboratorio. La síntesis y propiedades investigadas posteriormente surgieron a medida que avanzaba el trabajo. Una búsqueda completa en el Chem. Abstracts desde el año 1.907 hasta el presente, nos ha llevado a encontrar solo unas 8 citas bibliográficas, algunas de ellas no dirigidas específicamente a nuestro compuesto, sino en forma muy general al estudio de los tiazoles. (Véase revisión bibliográfica).

El diseño de los experimentos llevó en la mayoría de los casos a interpretaciones que después fueron revaluadas, cuando no desechadas.

Los datos definitivos que se consignan en este informe fueron efectuados varias veces hasta asegurar la reproductibilidad de los mismos.

Debido a la escasez bibliográfica sobre este tema, los datos obtenidos intentan servir solo como un pequeño aporte en el estudio del Criseano, que permita alguna generalización en el campo de los tiazoles. La sencillez que entraña la determinación cuantitativa de nitritos y nitro-derivados con otros métodos, nos permite recomendarlo como un reactivo muy útil.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Aparentemente el primer derivado del tiazol fué pre-

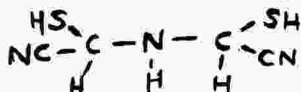
parado inadvertidamente por Wallach (1) en 1.874 por la sencilla operación de burbujear ácido sulfhídrico a una solución concentrada de cianuro de potasio, con lo cual esperaba obtener tioformamida. En lugar de ésta, obtuvo un compuesto que se presentaba como agujas doradas, al cual llamó "Criseano", evocando su brillante color dorado. Lo encontró soluble en ácido acético, etanol, éter, ácidos y alcalis e insoluble en agua fría, bisulfuro de carbono y cloroformo. Calentado en solución acuosa y en presencia de óxido amarillo de mercurio forma el cianuro básico de mercurio $Hg(CN)(OH)$ y el sulfuro mercúrico que precipita. Tratando su solución acuosa con óxidos de nitrógeno se origina un precipitado rojo soluble en etanol, éter y alcalis o insoluble en agua. Por tratamiento con ácido sulfúrico o clorhídrico dá una coloración roja.

Hacia el año de 1.899 aparecen nuevos estudios acerca del Criseano. Su autor Hellsing (2) lo sintetiza a partir de tioformamida y cianuro de potasio y también a partir de 2-cianotiazolin 5-imino con ácido sulfhídrico y amoníaco en medio alcohólico o por reacción de 2-cianotiazolin 5-imino con sulfato de plata, en medio acuoso.

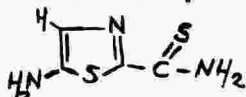
Asimismo confirma los datos de solubilidad y encuentra que el compuesto se negrea a $200^{\circ}C$ y funde a $204^{\circ}C$ con descomposición. Al calentarlo con ácidos o álcalis diluidos se descompone. El tratamiento con ácido nítrico, dá ácido oxálico y ácido sulfúrico; si la oxidación se efectúa con permanganato de potasio, se obtiene ácido oxálico y azufre. Reporta la formación de las siguientes sales: $Cu(C_4H_4N_3S_2)_2$ (prismas microscópicos de color carmelita) insoluble en agua y etanol.

$Cu(C_4H_4N_3S_2)_2 \cdot 4 H_2O$ (agujas de color carmelita claro) insoluble en agua. Con cloruro mercúrico y en medio acuoso o etanólico precipita un compuesto en forma de agujas de color amarillo parduzco. Su picrato cristalizado en etanol se presenta en forma de agujas de color

pardo amarillento, solubles en agua y etanol. Inicialmente le asigna al Criseano la siguiente estructura;

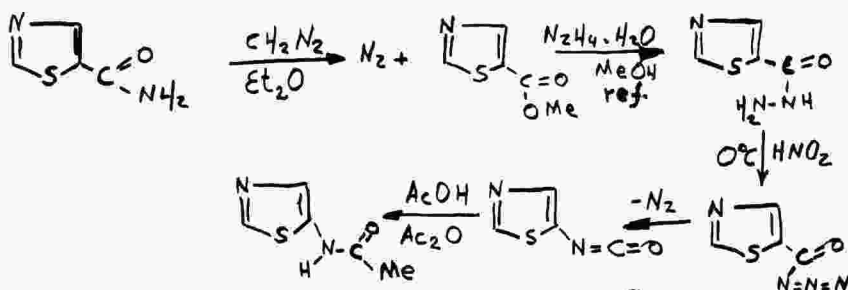


que posteriormente rectifica a:



Como producto de degradación del Criseano, obtiene un acetil derivado que corresponde según su razonamiento al 5-acetamidotiazol (N(5-tiazolin)acetamida).

Erlenmeyer et.al (3) comprueban lo anterior por la siguiente síntesis:



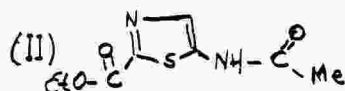
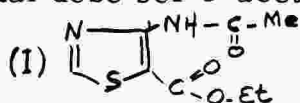
La acetilación y remoción del grupo $-\overset{\text{S}}{\text{C}}\text{NH}_2$ del Criseano ($\text{H}_2\text{NC}_2\text{HNS}(\text{CSNH}_2)$), da el acetil derivado similar al anterior, y con punto de fusión $158-9^\circ\text{C}$.

Se deduce de esto que el Criseano es un derivado del 5-aminotiazol.

Hellsing (2) obtiene, por reacción con anhídrido acético, el derivado mono acetilado del Criseano (5-acetiminotiazolin 2-tiocarboxamida). Con exceso de reactivo y largo tiempo de reacción se forma el diacetil derivado. ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3\text{S}_2$) que cristalizada en etanol o acetato de etilo se presenta en forma de escamas de color rojo parduzco, las cuales funden, con descomposición a 216°C . Tratando con álcalis, en caliente, se elimina un grupo acetilo.

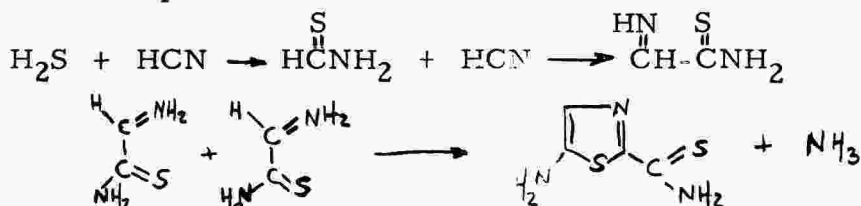
Dubsky et. al. (4) proponen un método de detección de nitritos, que consiste en agregar una solución saturada fría de Criseano en medio alcalino a una solución ligeramente ácida de un nitrito, con lo cual se obtiene un precipitado pardo rojizo. La reacción es específica para nitritos, solamente cuando los cationes del grupo del ácido sulfhídrico están ausentes. La concentración elevada de nitratos causa una coloración rojo-amarillenta. Si la concentración de nitratos es inferior a 2 N, este anión no interfiere en el ensayo. Esta precipitación es cuantitativa y constituye un método para separar nitritos de nitratos ya que los últimos permanecen en solución. Los mismos autores (4) describen un método de detección del Bismuto por medio de reactivos orgánicos que contengan azufre entre los cuales mencionan el Criseano.

Cook et. al. (5) afirma que el Criseano no puede ser el 5-amino 4-acetamido-tiazol (I) por el hecho de que el 5-acetamido 4-carboetoxi-tiazol sintetizado por ellos no es idéntico al derivado obtenido a partir del Criseano, el cual debe ser 5-acetamido 2-carboetoxi-tiazol. (II)



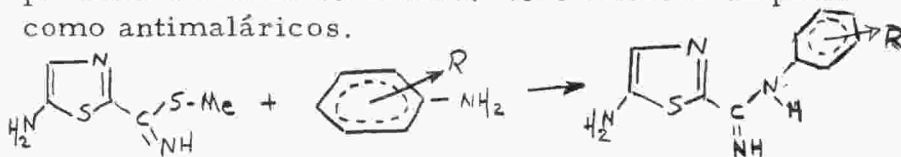
Erlenmeyer et. al. (6) proponen posibles mecanismos para los efectos tuberculostáticos observados en ensayos in vitro en presencia del Cu^{++} y Co^{2+} .

Ganapathi et. al. (7) proponen el siguiente mecanismo de reacción para la síntesis del Criseano



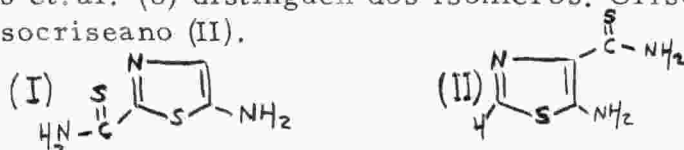
Este mecanismo concuerda con el hecho de que la tioforamida reacciona con ácido cianhídrico para dar Criseano.

Cuando el Criseano se trata con Yoduro de metilo produce fácilmente el S-metil derivado sin que se produzca en esas condiciones la sal cuaternaria. El S-metil derivado reacciona con aminas aromáticas para producir amidino derivados. Que intentan emplear como antimaláricos.



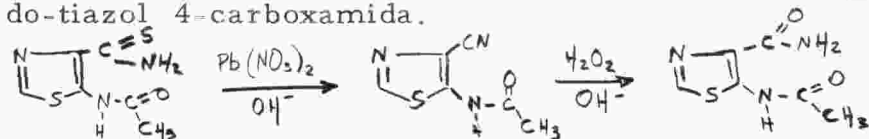
Se dan evidencias de que el grupo amino del Criseano se comporta como amina aromática típica.

Adams et. al. (8) distinguen dos isómeros: Criseano (I) e Isocriseano (II).



El primero tiene un punto de fusión de 215-16 °C con descomposición. Su reacción con cloruro de acetilo produce el acetil derivado que funde a 250 °C con descomposición.

El Isocriseano presenta un punto de fusión de 155 °C., al reaccionar con el cloruro de acetilo, produce un acetil derivado con punto de fusión de 208-10 °C. Este acetil derivado al reaccionar con acetato de plomo o nitrato de plomo alcalino, produce nitrilo que al ser tratado con peróxido alcalino dá un acetamido-tiazol carboxamida que fue identificado como 5-acetamido-tiazol 4-carboxamida.



Por esto se propone la fórmula 5-amino-tiazol 4-tio-carboxamida, para el Isocriseano. En un trabajo posterior describen la separación de los isómeros del Criseano. Se trata una solución de cianuro de sodio en agua y amoníaco con ácido sulfhídrico. El producto se lava, se seca a 100 °C y se cristaliza con mez-

cla de agua y ácido acético obteniéndose el Criseano. El pH de las aguas madres se ajusta a 6 con amoníaco concentrado, con lo cual precipita el Isocriseano. A continuación preparan una serie de derivados para cada uno de los isómeros.

Ping-Shih T'ien et. al. (9) usando el Criseano como reactivo, describe la detección de paladio por medio de cromatografía en papel, y su determinación por métodos colorimétricos o gravimétricos. Entre 34 cationes estudiados solo el Fe^{3+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Au^{3+} , interfieren en soluciones neutras y ácidas.

Zaki el- Hewehi et. al. (10) obtiene el Criseano mediante la reacción



Se preparan luego algunos derivados.

SINTESIS DEL CRISEANO

REACTIVOS Y MATERIALES.

CIANURO DE SODIO. - Laboratory Reagent B.D.H. fué usado sin purificaciones adicionales.

ACIDO SULFHIDRICO. - H_2S - Producido por descomposición del FeS Baker's Analysed Reagent con H_2SO_4 R.A. Merck.

H_2O destilada libre de nitritos, yoduros, cloruros, sulfatos.

EQUIPOS: Véase el esquema experimental. Se monta la unidad descrita en este esquema que básicamente consiste en:

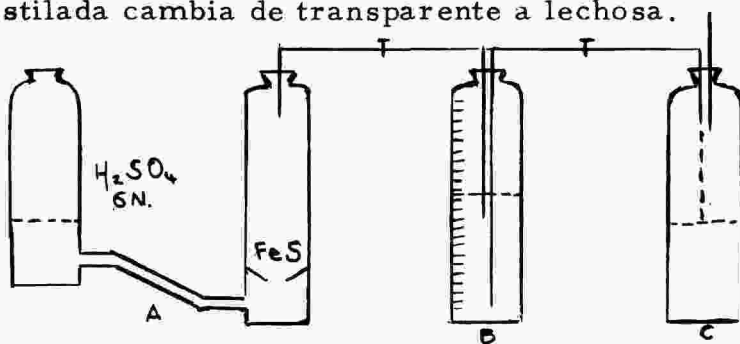
A) Generador Kipp con sulfuro ferroso y ácido sulfúrico 6 N para que se efectúe la reacción

$$\text{FeS} + \text{H}_2\text{SO}_4 \text{ ---- } \text{H}_2\text{S} + \text{Fe SO}_4 .$$

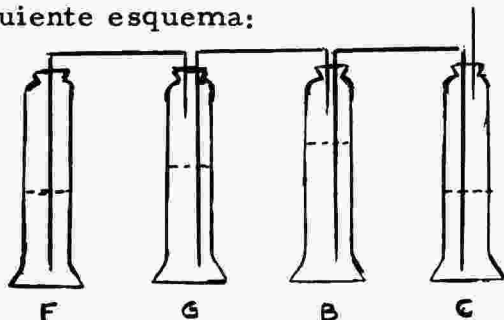
B) Botella almacenadora de ácido sulfhídrico producido en A; inicialmente está llena de agua que va a ser desplazada por ácido sulfhídrico.

C) Botella colectora del agua desplazada por el ácido sulfhídrico en B.

Inicialmente la botella B se deja saturar durante 48 horas continuas, a través de procesos intermitentes de adición de ácido sulfhídrico. El criterio de saturación consiste en que el ácido sulfhídrico almacenado sobre agua en recipiente completamente cerrado, no presenta contracciones de volumen, es decir, que al abrir la llave que comunica B con C, no hay flujo de agua a partir de la botella colectora (C), el agua destilada cambia de transparente a lechosa.



Para dosificar la cantidad de ácido sulfhídrico en cada síntesis, se emplea el montaje representado en el siguiente esquema:



El gas almacenado y medido en B, es desplazado por el agua al producir sobre presión en C. El gas desplazado pasa hacia el vaso de reacción G, el cual está provisto de un burbujeador de vidrio poroso y contiene la solución de Na CN. Los residuos de H_2S que no alcanzan a reaccionar en G, pasan por una solución 0,5 M de $Cu SO_4$ contenida en F y que tiene tres finalidades:

- i. Evitar el posible escape de ácido cianhídrico teniendo en cuenta que el cobre forma complejos cianurados de alta estabilidad. (12)
- ii. Observar inmediatamente la producción de amoníaco por formación del complejo $Cu (NH_3)_4^{2+}$, altamente coloreado con respecto al sulfato de cobre.
- iii. Formar el precipitado de SCu con el H_2S que sobre de la reacción.

RESULTADOS DE LA SINTESIS. - De acuerdo con la literatura, el hacer burbujear ácido sulfhídrico en soluciones de cianuro de potasio se produce el Criseano. Los resultados de la síntesis se consignan en la Tabla I.

COMENTARIOS DE LA TABLA I. - De acuerdo a los ensayos 6 y 7 se observa que cuando el volumen de ácido sulfhídrico es igual o inferior a dos litros, burbujeados durante 18 horas a soluciones que contienen cantidades idénticas (24,56 gr) de cianuro de sodio, no es suficiente para producir precipitado.

De los ensayos 2, 3 y 4 se deduce, que importa lo mismo burbujear un gran volumen de ácido sulfhídrico durante poco tiempo, o un pequeño volumen en largo tiempo.

Los ensayos 8 y 9 fueron hechos en condiciones variables de tiempo y de volumen de ácido sulfhídrico y solamente para observar la constancia del peso de Criseano obtenido con cantidades fijas de cianuro de sodio, así como pa

ra observar la constancia de su punto de fusión en to dos los ensayos.

El ensayo 10 fue hecho para obtener una cantidad de Criseano suficiente para pruebas y ensayos posteriores.

Con respecto a la tabla I es interesante anotar que la relación entre los pesos de cianuro de sodio y Criseano obtenido para los ensayos 2, 3, 4, 5 y 8 y 9 tiene un valor practicamente constante (27,5) bastante cercano a la cifra 29,5 correspondiente al ensayo 10.

En el ensayo 2 se observa, que 75 moles de cianuro de sodio producen un mol de Criseano. Promediando los valores de los ensayos 2, 3, 4, 5, 8 y 9 se deduce que para obtener un mol de Criseano (153,14gr) se requieren 83 moles de cianuro de sodio. El criterio de pureza que se tiene en cuenta para todos los ensayos preliminares es la constancia del punto de fusión que corresponde con los que obtienen Wallach (1), Helsing (2), Zaki El-Hewehi et. al. (10) Erlenmeyer et. al. (3) y Arnold Scaife (11).

ETAPAS DE LA SINTESIS. - De acuerdo al montaje experimental descrito, al burbujear ácido sulfhídrico en la solución de cianuro de sodio distinguimos 4 etapas bien definidas.

a) Solución inalterada. Esta etapa se caracteriza por una completa saturación de la solución con el ácido sulfhídrico. Al cabo de 30 minutos no se observa ninguna decoloración en la solución indicadora de sulfato de cobre correspondiente a la formación de complejos cianurados; esto aún con las cantidades de ácido sulfhídrico mayores. Puede notarse también que los escapes de ácido sulfhídrico son nulos ya que no se producen precipitados en la solución de sulfato de cobre ni en tiras humedecidas con solución de acetato de

plomo.

b) Saturada la solución con ácido sulfhídrico se produce una coloración amarilla que vira lentamente hacia el anaranjado y rojo. Indicando la formación y el gradual aumento en la concentración de Criseano.

c) En la solución roja se inicia la precipitación de cristales en forma de agujas doradas. Cuando no se forma más precipitado se detiene el proceso y se separan los cristales por filtración.

d) Si el burbujeo de ácido sulfhídrico continúa después de la etapa anterior la solución pasa a color negro desapareciendo los cristales dorados objeto de este estudio.

La etapa c) es sumamente clara, y no se presta a errores subjetivos.

Los ensayos 6 y 7 de la tabla I han resultado negativos, ya que el pequeño volumen de ácido sulfhídrico burbujeado se alcanza a lo sumo las etapas a y b pero no la c.

En todos los casos la muestra se recoge sobre papel de filtro, se lava repetidas veces con agua destilada para retirar residuos de cianuro de sodio y ácido sulfhídrico y se deja secar al aire.

CARACTERIZACION DEL COMPUESTO

PUNTO DE FUSION. - Tal como se muestra en la tabla I, esta constante ha sido valiosa para caracterizar el Criseano. El punto de fusión dado en la literatura es 205°C y el obtenido es 204.5°C en ambos casos con descomposición.

ANALISIS ELEMENTAL. - El compuesto dió prueba positiva para: nitrógeno, azufre. Ausencia de halógenos.

ANALISIS FUNCIONAL. - La insolubilidad del compuesto en agua, según los criterios clásicos de Análisis orgánico, su solubilidad en ácido clorhídrico al 5% (Véase una tabla de solubilidades) como también la presencia de nitrógeno en su molécula, nos permite clasificarlo en el grupo correspondiente a amidas, aminas, etc.

ENSAYO DE AMINAS. - Las reacciones de formación de sales de diazonio y copulación dan resultado positivo. Este ensayo es efectuado en los solventes; acetona, metanol, dioxano, etanol, agua metanol 30%.

Es digno de anotarse el hecho de que este ensayo dá resultados positivos a temperatura ambiente observable por el diazo compuesto coloreado, a diferencia de un sin número de compuestos cuyo producto de diazotiazación es estable solo a temperaturas del orden de 0° a 5°C.

De estos hechos se deduce que el compuesto presenta características de amina aromática primaria.

La reacción con ácido cítrico disuelto en anhídrido acético en caliente dá color rojo púrpura, resultado positivo para amina terciaria.

ENSAYO DE AMIDAS. - En la hidrólisis básica del Criseano hay desprendimiento de amoníaco, el cual se reconoce por su olor característico, viraje del papel de tornasol y ensayo con el reactivo de Nessler.

ACCION DEL CRISEANO SOBRE IONES METALICOS. Las soluciones metanólicas-acuosas (30-70%) de Criseano han sido ensayadas para los siguientes cationes en soluciones acuosas:

Ag^{1+} , Hg_2^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{1+} , Cu^{2+} , Bi^{3+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ,

Co^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Hg^{2+} .

De todos estos iones el Hg_2^{2+} y Hg^{2+} produjeron precipitados de color naranja y rojo respectivamente. El ión Ag^{1+} da un precipitado al ser tratado con este compuesto y al cabo de algunos días se deposita un espejo de plata, lo que indica propiedades reductoras del Criseano.

TABLA No. 1

<u>Ensayo</u>	<u>NaCN gr.</u>	<u>Vo. SH₂ lts.</u>	<u>Tiempo de Reacción</u>	<u>Peso Obtenido</u>	<u>Punto de Fusión</u>
1	61.20	18.0	4 horas	2.185	204-205°C. desc.
2	24.56	11.3	3 horas	1.075	204-5°C. desc.
3	24.56	22.2	1 H. 40'	0.890	204-5°C. desc.
4	24.56	9.8	-	0.900	204-5°C. desc.
5	24.56	3.2	18 horas	0.900	204-5°C. desc.
6	24.56	2.0	18 horas	-	-
7	24.56	1.0	18 horas	-	-
8	24.56	-	-	0.890	204-5°C. desc.
9	24.56	-	-	0.900	204-5°C. desc.
10	245.67	50	-	8.315	204-5°C. desc.

BIBLIOGRAFIA

1. WALLACH, BER. 7, 902 (1.874); Bellstein XXVII-334.
2. HELLSING, BER. 32, 1497 (1.899); 33, 1774-8 (1.900); 36, 3547-3551 (1.903); Bellstein XXVII-334.
3. ERLLENMEYER ET.AL. Helv.Chim.Acta 30, 1865 (1.947); CA. 43, 2216 (1.949).
4. DUBSKY ET.AL. Mikrochemie 15, 99-106 (1.934); CA. 28, 6392 (1.934). Z. Anal. Chem. 98, 184-93 (1.934).
5. COOK ET.AL. J. Chem. Soc. 1947, 1.594.
6. ERLLENMEYER ET.AL. Helv.Chem.Acta 36, 886-90 (1.593); 36, 941: 9 (1.593); CA 47. 12624 h (1.593).
7. GANAPATHI ET.AL. Proc.Indian Acad.Sci. 38A. 58-63 (1.953); CA 49, 8256 d.
8. ADAMS ET.AL. Chemistry E. Industry 1.297 (1.955); CA 10080 h (1.956); J. Chem. Soc. 1870-7 (1.956); CA 51, 1146 a (1.957).
9. PING-SHIH T' IEN ET.AL. Hua Hsüch Pao. 24, 42-6 (1.958) CA 53, 2925 a (1.959).
10. ZAKI EL-HEWEHI ET.AL. PRAKT.Chem.16 No. 5-6, 297-336 (1.962); CA 58, 5671 g (1.963).
11. ARNOLD y Scaife J. Chem. Soc. 1946, 103.
12. RINGBON COMPLEXATION IN ANALYTICAL CHEMISTRY.