

SÍNTESIS DE NUEVOS 1,2,4-TRIAZOLES POR REACCIÓN DE
AROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO O
AROILIMIDODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO CON HIDRAZINAS

ANDRÉS FERNANDO HIDALGO SILVA

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS
SAN JUAN DE PASTO
2017

SÍNTESIS DE NUEVOS 1,2,4-TRIAZOLES POR REACCIÓN DE
AROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO O
AROILIMIDODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO CON HIDRAZINAS

ANDRÉS FERNANDO HIDALGO SILVA

Trabajo de grado presentado como requisito parcial
para optar al título de Químico

Director
HENRY INSUASTY INSUASTY
Ph. D en Ciencias Químicas

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS
SAN JUAN DE PASTO
2017

Las ideas y conclusiones aportadas en el presente trabajo de grado son responsabilidad exclusiva de los autores.

Artículo 1° del acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Concejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación:

HENRY INSUASTY INSUASTY

Director

LYNAR SANTACRUZ GUTIÉRREZ

Jurado

HENRY ESCOBAR PÉREZ

Jurado

San Juan de Pasto, Abril de 2017

DEDICATORIA

El presente trabajo es dedicado a DIOS todopoderoso, a quién le confié el apoyo espiritual, la fuerza y la guía para seguir adelante en todo momento.

A mis padres, Tomás y Leonor por brindarme su apoyo incondicional en todo momento, a quienes les debo la vida y a quienes les agradezco haberme dado un excelente ejemplo por seguir, por todo el amor, los consejos, la confianza depositada en mí y por permitirme saber que en todo lo que emprenda estarán conmigo. A mis hermanos, Juan Felipe y Julieta quienes han estado presentes para brindar una *mano* cuando lo necesité. A todos quienes estuvieron pendientes del proceso de mi formación profesional...

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos sinceros a mi director de tesis, el Dr. Henry Insuasty, por haber depositado en mí la confianza para llevar a cabo el proceso de investigación y haberme permitido ser parte de su Grupo de Investigación, por los valiosos consejos y aportes durante la ejecución de este trabajo y la corrección del documento final.

A los profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño por todas sus enseñanzas.

A mis Jurados, Dra. Lynay Santacruz y Qco. Henry Escobar por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo.

Al Dr. Alejandro Galeano, director del Grupo de Investigación en Materiales Funcionales y Catálisis (GIMFC) por su colaboración con los análisis de Infrarrojo. Al Dr. Braulio Insuasty director del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle en donde se realizaron los análisis Resonancia Magnética Nuclear. A los Químicos David Arturo y Juan Pablo Jimenez, del laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad de Nariño, por su colaboración con los análisis de Espectrometría de masas (GC-MS), al Dr. Nelson Hurtado y a la estudiante Erika Enríquez del Grupo de Investigación de Productos de Importancia Biológica (GIPIB) por su colaboración con las pruebas de actividad biológica de los compuestos obtenidos. Al Dr César Mujica director del Grupo de Investigación en Fisicoquímica Básica y Aplicada (GIFBA) por las enseñanzas sobre modelamiento computacional de las moléculas.

A todos los compañeros de la carrera por todos los momentos y las experiencias vividas durante estos años.

A mis amigos de vida y aprendizaje constante en el laboratorio, todos los integrantes del: GIPIB, GIMFC, GIESIC, GIQOOM. En especial a Carlos, Alejandro, Erika, Viviana, Ingrid, Jhonny, María, Daniel y Johannita, Manuela, Diana, Catherine, Lucero, Vivi G... con quienes conviví diariamente y estuvieron atentos a colaborar en cualquier momento.

A todos ellos, gracias...

Andrés F

TABLA DE CONTENIDO

Pág. .

INTRODUCCIÓN	1
1. OBJETIVOS	2
1.1. OBJETIVO GENERAL	2
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. MATERIALES DE PARTIDA	3
2.1.1. AROILIMIDODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO	3
2.2. PRODUCTOS OBJETIVO. LOS 1,2,4-TRIAZOLES.	5
2.2.1. ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA	5
2.2.2. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE LOS TRIAZOLES.....	7
2.3. IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA Y BIOLÓGICA DE LOS 1,2,4-TRIAZOLES.	7
2.3.1. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE 1,2,4-TRIAZOLES	9
2.4. RADIACIÓN CON MICROONDAS.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
4.1. OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO.	21
4.1.1. ESTABLECIMIENTO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO 34a-h.	21
4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS 1,2,4-TRIAZOLES	26
4.3. PRUEBAS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA	43
5. METODOLOGÍA	47
5.1. GENERALIDADES	47
5.2. OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO	48
5.2.1. OBTENCIÓN DE LOS 1,2,4-TRIAZOLES	48
6. CONCLUSIONES	50
7. RECOMENDACIONES	52
8. REFERENCIAS.....	54

LISTA DE ESQUEMAS

Pág. .

Esquema 1: Reacción general para la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.	4
Esquema 2: obtención de un sistema [1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-tiadiazol a partir de una triazolotona	9
Esquema 3: obtención de un 1,2,4-triazol 3,5-disustituído haciendo uso del sistema [1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-tiadiazol y un yoduro de arilo.....	10
Esquema 4: Reacción de obtención de 1,2,4-triazol partiendo del sistema[1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-tiadiazol.....	11
Esquema 5: Obtención de un 1H-1,2,4-triazol partiendo de una amidina y un nitrilo .	11
Esquema 6: Obtención de un 1,2,4-triazol haciendo uso de una fenilhidrazina sustituida y una imida.	12
Esquema 7: Síntesis de un 1,2,4-triazol partiendo de un aroilimidoditiocarbonato de S,S-dimetilo y fenilhidrazina.....	13
Esquema 8: Síntesis de un 1,2,4-triazol 3,5-disustituído en solución y con calentamiento convencional.....	14
Esquema 9: (a) Reacción de acilación de amidas con anhídridos ácidos; (b) Efecto de la radiación microondas en la síntesis de un 1,2,4-triazol-1,3,5-trisustituído; (c) Reacción one-pot para la preparación de un 1,2,4-triazol-1,3,5-trisustituído	16
Esquema 10: Reacción general de obtención de los nuevos 1,2,4-triazoles.....	19
Esquema 11: Reacción de formación del triazol 34a y la hidrazida 35 como subproducto.....	28
Esquema 12: reacción de formación de la p-toluilhidrazida por reacción del cloruro de p-toluido con hidrazina.	28
Esquema 13: Fragmentaciones del compuesto 34d	31
Esquema 14: mecanismo de reacción.	47

LISTA DE FIGURAS

	Pág. .
Figura 1 : estructura de los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo o de los aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo. (1a-d).....	4
Figura 2 : Isómeros del triazol.....	5
Figura 3 : Estructuras resonantes del 1,2,4-triazol.....	6
Figura 4 : Tautomería en los 1,2,4-triazoles.	6
Figura 5 : Comportamiento ácido – base de los 1,2,4-triazoles.	7
Figura 6 : Estructuras de fármacos que contienen el anillo 1,2,4-triazólico.	8
Figura 7 : Comparación entre método de calentamiento térmico y calentamiento por microondas.	18
Figura 8 : CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando la potencia y manteniendo constantes: potencia a 225W y tiempo de 5 minutos.....	22
Figura 9 : CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando la temperatura y manteniendo constantes: potencia a 225W y tiempo de 5 minutos.....	23
Figura 10 : CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando el tiempo y manteniendo constantes: potencia a 225 W y temperatura a 150 °C.....	24
Figura 11 : Moléculas ejemplo para el análisis espectroscópico.....	26
Figura 12 : (3-etoxi-5-p-toluil)-1,2,4-triazol.Flujo 1,25 mL/min, T° 250 °C.	27
Figura 13 : Espectro de masas de la p-toluilhidrazida obtenida por reacción del cloruro de p-toluido con hidrazina (PM= 150g /mol).....	29
Figura 14 : CCD con testigo de p-toluilhidrazida.....	29
Figura 15 : espectro de masas del compuesto 34d	30
Figura 16 . Espectro IR del compuesto 34d.	32
Figura 17 : Espectro RMN ¹ H del compuesto 34d.	34
Figura 18 : <i>Espectro RMN-¹³C del compuesto 34d.</i>	35
Figura 19 : Espectro experimento DEPT 135 del compuesto 34d.	36
Figura 20 : Espectro HSQC del compuesto 34d.	46
Figura 21 : isómeros A y B producto de la reacción entre el carbonato 1a con fenilhidrazina 33b.....	46
Figura 22 : Espectro NOESY del compuesto 34d.	46
Figura 23 : Estructuras de compuestos análogos a los 1,2,4-triazoles.	43
Figura 24 : Hongo Trichophyton en agar, control positivo y control negativo.....	45
Figura 25 : Prueba de la actividad antifúngica de los nuevos triazoles 34a – 34h.....	45

LISTA DE TABLAS

Pág..

Tabla 1: Efecto de la radiación microondas respecto al calentamiento convencional para la reacción de N-acilación.....	15
Tabla 2: comparación de características entre los compuestos obtenidos vía reflujo y vía microondas	25
Tabla 3: Bandas características en los espectros IR de los compuestos 34a-h tomados en KBr	33
Tabla 4: datos RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos 34a-h CDCl_3 , 400 MHz	48
Tabla 5: datos RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 34a-j CDCl_3 , 400 MHz	42
Tabla 6: resultados actividad biológica.....	44

GLOSARIO

CALENTAMIENTO A REFLUJO: es un proceso experimental a nivel de laboratorio que se utiliza principalmente para producir el calentamiento a reacciones que proceden a mayor temperatura que la ambiental manteniendo constante el volumen de la mezcla de reacción, se usa para calentar mezclas por tiempo prolongado en la cual no se puede permitir la evaporación excesiva de los líquidos.

CALENTAMIENTO VÍA MICROONDAS: la radiación por microondas es una técnica alternativa para proporcionar energía térmica a una reacción. Esta forma de calentamiento utiliza la propiedad que presentan algunas moléculas de transformar la energía electromagnética en calor.

CEM-DISCOVER: reactor focalizado de radiación microondas.

COMPUESTO HETEROCÍCLICO: cualquier organocíclico en el que al menos uno de sus átomos constituyentes sea diferente al átomo de carbono los cuales se denominan heteroátomos, los heteroátomos más comunes son nitrógeno, oxígeno y azufre.

CROMATOGRAFÍA: método de análisis que permite la separación de gases o líquidos de una mezcla por adsorción selectiva, produciendo manchas diferentemente coloreadas en el medio adsorbente.

ISÓMERO: son isómeros aquellas sustancias que tienen igual composición de las moléculas (misma fórmula molecular) pero distinta estructura química y por lo tanto conllevan a presentar diferentes propiedades.

TAUTÓMERO: se refiere a la existencia de dos isómeros que se diferencian sólo en la posición de uno o más átomos o grupo funcional en la molécula, en consecuencia se modifica la distribución electrónica dando como resultado cambios en la estructura molecular. Entre las dos formas existe un equilibrio químico; en un equilibrio tautomérica hay migración de un átomo o un grupo funcional.

TRICHOPHYTON: es un tipo de hongo dermatofito, es la causa más frecuente de enfermedades en la piel, el crecimiento de sus colonias es de lento a moderado, en cultivo se observa un color amarillento o blanco con un reverso amarillento – marrón.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt: Acetato de etilo
Ar: Grupo arilo
°C: Grados centígrados
CC: Cromatografía en Columna
CCD: Cromatografía de Capa Delgada
DMF: Dimetilformamida
EtBr: Bromuro de etilo
EtO: Grupo etoxilo
EtOH: Etanol
EtS: Grupo tioetilo
EtSH: Etanotiol
g: Gramos
GICH: Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos
h: Hora
Het: Heterociclo
KSCN: tiocianato de potasio
Me: Grupo metilo
MeCN: Acetonitrilo
min.: Minutos
mL: Mililitros
MS: Espectrometría de masas
MW: Radiación de microondas
p.f.: Punto de fusión
Rend.: Rendimiento
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
°T: Temperatura
t.a.: Temperatura ambiente
THF: Tetrahidrofurano
TMS: Tetrametilsilano
UV-vis: Ultravioleta – visible
W: Watts
%: Porcentaje

RESUMEN

Se estudió la reacción entre los aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y aroilimidoditioicarbonatos de S,S-dietilo con hidrazina y fenilhidrazina como una ruta novedosa de síntesis de 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos. Se encontró que las reacciones conducen a la formación de los triazoles esperados.

La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo empleando dos alternativas como fuente de energía. En la primera, los materiales de partida fueron sometidos a calentamiento convencional a reflujo usando etanol absoluto como disolvente. En la segunda, la mezcla de reacción, en ausencia de disolvente, fue sometida a radiación de microondas en un reactor CEM-Discover. Se establecieron las mejores condiciones de reacción empleando tanto el calentamiento convencional como la radiación de microondas. En los ensayos en solución, se encontró que el calentamiento a reflujo en etanol absoluto durante 20 a 30 minutos fueron las mejores condiciones para obtener los productos objetivo con buenos rendimientos entre 48 y 90%. En los ensayos en microondas, se encontró que en 5 minutos de reacción a una potencia de 225 W y a una temperatura de 150 °C se obtienen los productos con rendimientos entre 47 y 85%.

La estructura de los nuevos compuestos se estableció con las siguientes técnicas espectroscópicas: espectrometría de masas, Infrarrojo y resonancia magnética nuclear protónica RMN ^1H y de carbono trece RMN ^{13}C , y los experimentos bidimensionales HSQC y NOESY.

ABSTRACT

The reaction between *O,S*-diethyl aroylimidothiocarbonates and *S,S*-diethyl aroylimidodithiocarbonates with hydrazine and phenylhydrazine was studied as a new route for the synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles. It was found that this reaction leads to the formation of the expected triazoles.

The synthesis of these compounds was carried out using two different energy sources. In the first one, starting materials were put under conventional heating on reflux using absolute ethanol as solvent. In the second one, the reaction mixture, was subjected to microwave irradiation in absence of solvent in a CEM Discover reactor. The best reaction conditions were settled using both conventional heating and microwave irradiation. In the tests on solutions it was found that reflux heating using absolute ethanol during 20 to 30 minutes represented the best conditions to obtain the target products with significant yields between 48% and 90%. In the microwave-assisted assays, it was found that in 5 minutes of reaction, at a 225 W of power and a temperature of 150 °C, the target products can be obtained with yields between 47% and 85%.

The structures of new compounds were established using the following techniques: mass spectrometry, infrared, nuclear magnetic resonance NMR ¹H, NMR ¹³C. and the two-dimensional nmr experiments HSQC and NOESY.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, la química *de compuestos heterocíclicos*, ha despertado gran interés en la comunidad científica como un campo activo e importante dentro de la química orgánica en términos del estudio de la modificación y la reactividad que estos compuestos presentan los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y por ende en los seres vivos, algunos de ellos son utilizados como principios activos de fármacos modernos¹.

El propósito de la presente investigación fue evaluar la síntesis de nuevos 1,2,4-triazoles con el fin de fortalecer y ampliar esta línea de investigación en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño GICH, teniendo en cuenta que este tipo de compuestos se han usado previamente en el Grupo de Investigación para el desarrollo de derivados de 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas².

Para el desarrollo de este estudio fue necesario establecer las condiciones de ciclación haciendo uso de calentamiento convencional y calentamiento focalizado o microondas como fuente de energía; con ayuda de técnicas espectroscópicas se logró caracterizar los productos finales.

Este estudio resulta de gran interés en química orgánica si se tiene en cuenta que los dos materiales de partida pueden interactuar entre sí a través de sus centros reactivos. Los 1,2,4-triazoles y sus derivados presentan propiedades biológicas como antifúngicos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios, anticancerígenos y como ligandos en complejos de coordinación³.

¹ AHER, Sainath.; MUSKAWAR, Prashant.; THENMOZHI, K.; BHAGAT, Pundlik R. Recent developments of metal N-Heterocyclic carbenes as anticancer agents. En: Journal of Medicinal Chemistry, 11 de mayo de 2014. Vol, 81C, p 408 – 419.

² RESTREPO, Cindy Vanessa. Evaluación de la interacción entre los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2012. 89 p.

³ FERNÁNDEZ, Nuria. Síntesis Y Caracterización De Complejos De Rutenio (II) Enantiopuros Y De Complejos De Iridio (III) Con Ligandos Carbeno N-Heterocíclicos. Tesis de maestría, Oviedo. Universidad de Oviedo. Departamento de Química, 2014. 76 p.

1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar las reacciones de ciclación entre los aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo o aroilimidoditio carbonatos de *S,S*-dietilo con hidrazina y fenilhidrazina como una ruta eficiente para la obtención de nuevos 1,2,4-triazoles.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar los aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y aroilimidoditio carbonatos de *S,S*-dietilo, empleando metodologías descritas en la literatura debido a que estos materiales de partida no son comercialmente disponibles.
- Determinar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los nuevos compuestos tales como tiempo, temperatura y potencia del equipo, usando un reactor microondas CEM-DISCOVER, que conduzcan a una síntesis eficiente sin disolvente de los 1,2,4-triazoles objetivo.
- Caracterizar los productos finales con la ayuda de técnicas espectroscópicas: IR, RMN ¹H y RMN ¹³C, experimentos bidimensionales y espectrometría de masas.

2. ANTECEDENTES

En esta sección se realiza una revisión bibliográfica de los métodos de síntesis y ejemplos del comportamiento químico de los materiales de partida, así como las rutas de síntesis utilizadas para la obtención de compuestos heterocíclicos de cinco miembros (triazoles).

2.1. MATERIALES DE PARTIDA

2.1.1. AROILIMIDODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO

El Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH) reportó en los trabajos de grado de Castro - Sánchez⁴ y de Checa – Lagos,⁵ la optimización de una metodología para la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo; esta metodología fue utilizada para obtener los precursores que se indican en la figura 1, la metodología consta de dos etapas: la primera consiste en la preparación de los aroilditiocarbamatos de S-etilo y la segunda, la etilación de los carbamatos para producir los respectivos aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.

Los aroilditiocarbamatos de S-etilo 4 se obtienen haciendo reaccionar cantidades equimolares de los cloruros de aroilo 2 con tiocianato de potasio, el proceso conduce a la formación de isocianatos de aroilo 3 que fueron tratados directamente con tioetanol (EtSH). Según el trabajo de Checa – Lagos⁵ en 2005, los productos se aislaron con una extracción con acetato de etilo.

Una etapa posterior consistió en la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo, para lo cual, se usaron cantidades equimolares de los carbamatos obtenidos en la etapa 1, una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% como base fuerte y bromuro de etilo como agente etilante en DMF. Los productos se

⁴ CASTRO, Edison.; SÁNCHEZ Edisson. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008. 87 p.

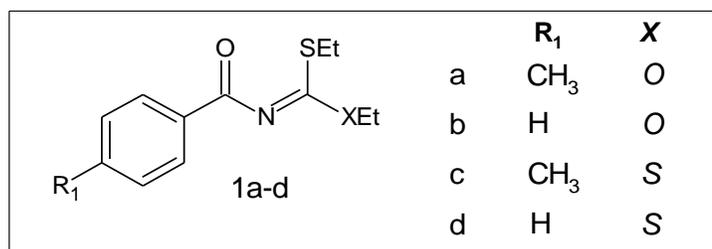
⁵ CHECA, Camilo.; LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de Grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 72 p.

precipitaron en agua-hielo y se purificaron por cromatografía en columna (esquema 1).

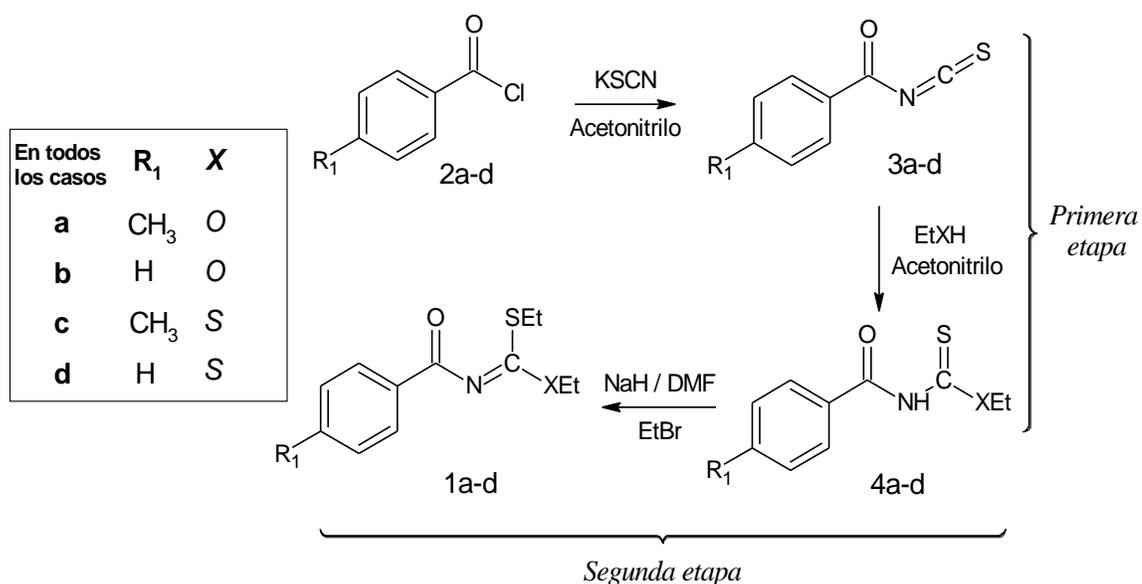
2.1.2. AROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO

En este caso, se sigue la misma metodología empleada en la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo^{0,6} pero, en la primera etapa de reacción se emplea etanol en lugar de tioetanol, se obtienen productos como el que se indica la figura 1

Figura 1 : estructura de los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo o de los aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. (1a-d)



Esquema 1: Reacción general para la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo.



⁶ CUASAPUD, Sebastián. Evaluación de la interacción entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *s,s*-dietilo con los 5-amino 3-fenil y 3-(2-thienil)-1H-1,2,4-triazoles como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2014. 85 p.

Fuente: CHECA, Camilo.; LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de Grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 72 p.

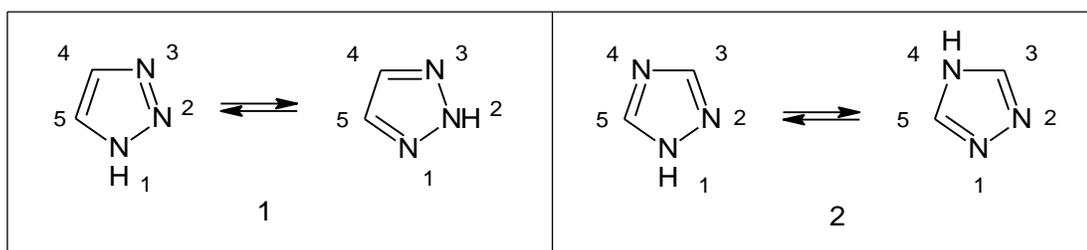
2.2.PRODUCTOS OBJETIVO. LOS 1,2,4-TRIAZOLES.

Los productos finales de esta investigación son los nuevos 1,2,4-triazoles que se obtienen de la interacción del correspondiente aroilimidoditiocarbonato de O,S-dietilo o aroilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo con hidrazina o fenilhidrazina.

2.2.1. ESTRUCTURA Y NOMENCLATURA

Un triazol es un compuesto heterocíclico de cinco miembros que contiene tres átomos de nitrógeno; en dos formas isoméricas diferentes: los 1,2,3-triazoles (Figura 2, entrada 1) y 1,2,4-triazoles (Figura 2, entrada 2).

Figura 2: Isómeros del triazol.



Fuente: AL-SOUD, Yaseen.; AL-DWERI, Mohammad.; AL-MASOUDI, Najim. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. En: Il Farmaco, 23 de agosto de 2004. Vol 59, p 775-783.

Los 1,2,4-triazoles son heterociclos que presentan una estructura planar aromática que posee tautomerismo anular⁷. También por tener un núcleo de alta estabilidad inherente de su naturaleza atómica^{8,9} se forma un sexteto aromático por el aporte de un electrón π de cada átomo que se une por dobles enlaces y los dos

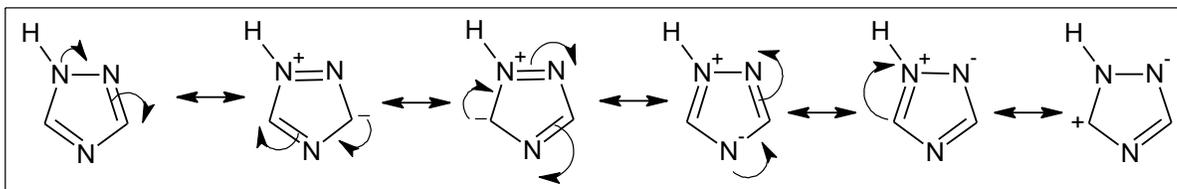
⁷ AL-SOUD, Yaseen.; AL-DWERI, Mohammad.; AL-MASOUDI, Najim. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives. En: Il Farmaco, 23 de agosto de 2004. Vol 59, p 775-783.

⁸ BENSON, Frederic., SAVELL, Walter. The Chemistry of Vecinal Triazoles. En Chemical Reviews. 19 de Julio de 1948, Vol 46, 1 – 68.

⁹ BARRADAS, José. Síntesis de azoles derivados de hidratos de carbono con potencia actividad biológica. Tesis Doctoral, Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Orgánica, 2012. 261 p.

electrones restantes son del tercer átomo de nitrógeno¹⁰. Este tipo de estructuras se estabiliza por resonancia y aunque el núcleo del triazol puede estar representado por sus formas tautoméricas, cada tautómero es capaz de resonar extendidamente y su estructura se representa en una forma correcta como un híbrido^{11,12} (figura 3).

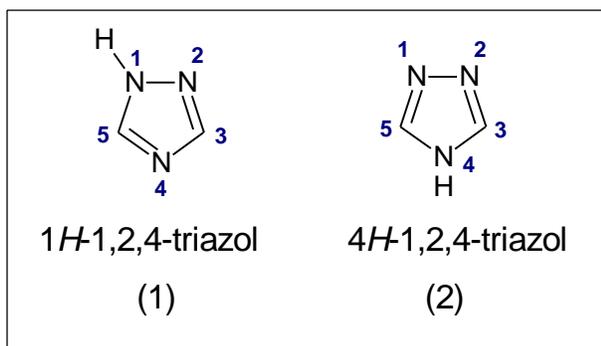
Figura 3: Estructuras resonantes del 1,2,4-triazol.



Fuente: Esta investigación

Los 1,2,4-triazoles tienen dos protones disponibles para la transferencia tautomérica y se presentan como el 1*H*-1,2,4-triazol (1) y el 4*H*-1,2,4-triazol (2) como se muestra en la figura 4.

Figura 4: Tautomería en los 1,2,4-triazoles.



Fuente: BARRADAS, José.; ERREA María Inés.; D'ACCORSO, Norma.; SEPÚLVEDA, Claudia.; TALARICO, Laura.; DAMONTE, Elsa. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. En Carbohydrate Research, 8 de Julio de 2008. Vol 343, p 2468 – 2474.

¹⁰ TEMPLE, Carroll., MONTGOMERY, John. Chemistry of Heterocyclic Compounds: 1,2,4 –Triazoles. En: John Wiley & Sons, Inc., 2 de Enero de 2008. Vol 37, p 773 - 791.

¹¹ DOLZHENKO, Anton.; PASTORIN, Giorgia.; DOLZHENKO, Anna.; CHUI, Wai. An aqueous medium synthesis and tautomerism study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles. En Tetrahedron Letters, 26 de Febrero de 2009. Vol 50, p 2124 - 2128.

¹² BARRADAS, José.; ERREA María Inés.; D'ACCORSO, Norma.; SEPÚLVEDA, Claudia.; TALARICO, Laura.; DAMONTE, Elsa. Synthesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. En Carbohydrate Research, 8 de Julio de 2008. Vol 343, p 2468 – 2474.

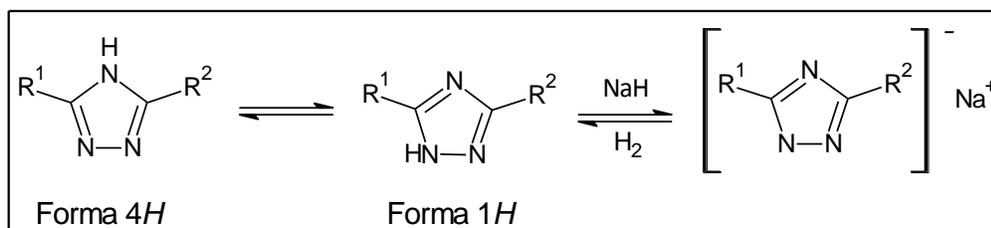
Se pueden presentar las dos estructuras tautoméricas pero no existen juntas formando soluciones ni en estado sólido; en general, los 1,2,4-triazoles se encuentran principalmente en la forma tautomérica 1H.¹²

2.2.2. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE LOS TRIAZOLES.

Casi todos los 1,2,4-triazoles son sólidos a temperatura ambiente de color blanco o café oscuro. Son solubles en disolventes polares como etanol, cloroformo, DMSO, DMF o THF e insolubles en disolventes no polares como los éteres.¹²

El comportamiento ácido-base de este grupo de compuestos también está bien documentado, se comportan como ácidos débiles, formando sales por reacción con bases fuertes como por ejemplo metóxido de sodio (NaOMe) o hidruro de sodio (NaH). Los aniones así formados pueden reaccionar rápidamente con reactivos electrofílicos (Figura 5)¹³

Figura 5: Comportamiento ácido – base de los 1,2,4-triazoles.



Fuente: STRAIN Harold, Metallic salts of lophine, 1,2,4-triazole and tetrazole. En Journal of the American Chemical Society, 3 de agosto de 1927. Vol 49, p. 1995-2000.

2.3. IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA Y BIOLÓGICA DE LOS 1,2,4-TRIAZOLES.

Los 1,2,4-triazoles presentan aplicaciones tales como antibacteriales, antimicrobianos, antivirales, anticonvulsivantes, como moduladores del sistema nervioso central^{14,15}, fármacos con actividad biológica importante¹⁶, también se ha encontrado 1,2,4-triazoles en pesticidas, en materiales funcionales, como ligandos

13 STRAIN Harold, Metallic salts of lophine, 1,2,4-triazole and tetrazole. En Journal of the American Chemical Society, 3 de agosto de 1927. Vol 49, p. 1995-2000.

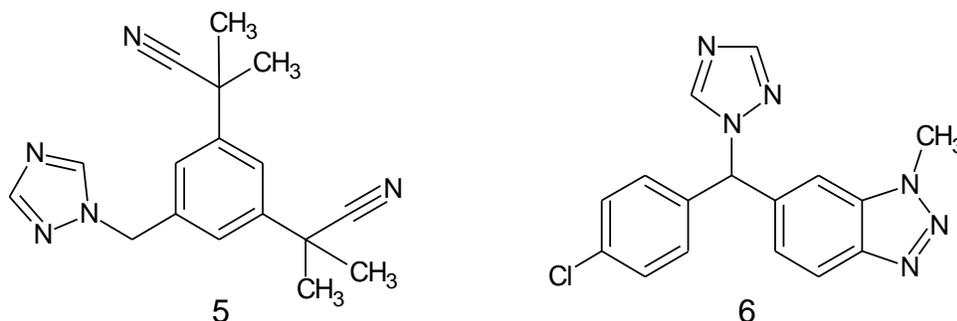
14 ABDO Nadia, KAMEL Mona. synthesis and anticancer evaluation of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and mannich bases En Chemical and pharmaceutical bulletin. 2 de marzo de 2015. Vol 63, p.369 – 376.

15 TANG Ruping, JIN Linhong, MOU Chengli, YIN Juan, BAI Song, HU Deyu, WU, Jian, YANG Song, SONG Baoan. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. Chemistry central journal. 30 de julio de 2013. Vol 7, p. 30 - 37.

16 PAPADOPOULOU MARIA, BLOOMER William, ROSENZWEIG Howard, ASHWORTH Rachel, WILKINSON Shane, KAISER Marcel, ANDRIANI, Grasiella, RODRIGUEZ Ana. Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based compounds as potential anti-Chagasic drugs: *in vivo* studies. En future science. 15 de Mayo de 2013, Vol 5. p. 1763 – 1776.

en catálisis^{17, 18} a su vez se han reportado diferentes compuestos que contienen el anillo 1,2,4-triazólico como sustituyente o como estructura central en la molécula, como por ejemplo el *Anastrozol* (5), *Vorozol* (6) y *Letrozol* (7) para el tratamiento de cáncer de mama; *Rizatriptan* (8), antimigraña; *Nefazodona* (9), antidepresivo y *Fluconazol* (10) utilizado para el tratamiento de la micosis cutánea^{19,20}.

Figura 6: Estructuras de fármacos que contienen el anillo 1,2,4-triazólico.

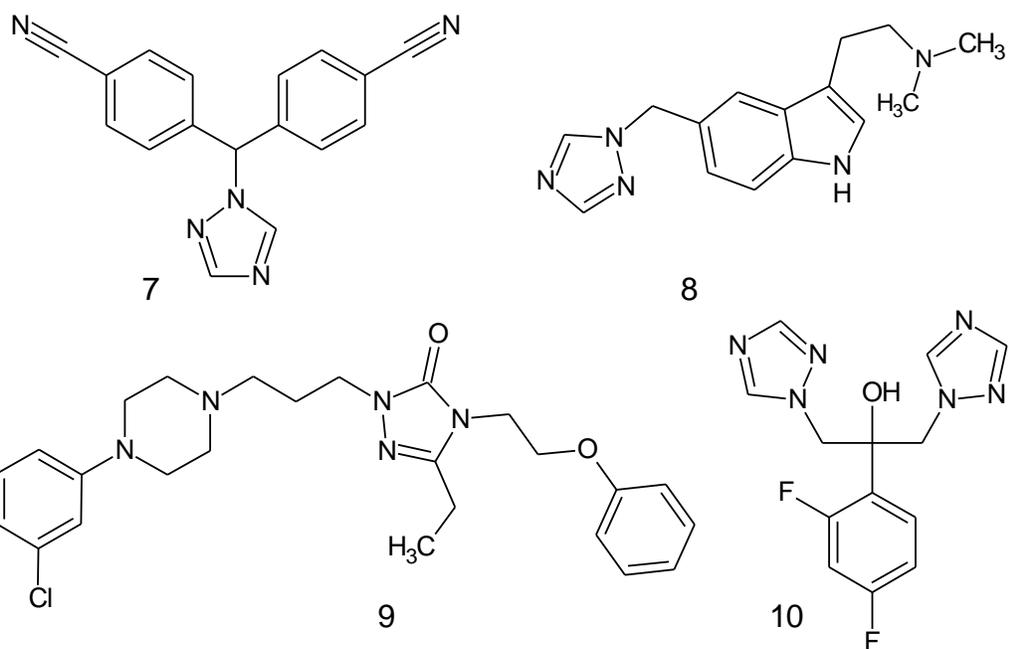


17 TAO Youtian, WANG Qiang, AO Liang, ZHONG Cheng, YANG Chuluo, QIN Jingui, MA Dongee. Highly efficient phosphorescent organic light-emitting diodes hosted by 1,2,4-triazole-cored triphenylamine derivatives: relationship between structure and optoelectronic properties. En: Journal of Physical Chemistry C. 13 de noviembre de 2010. Vol: 114, p. 601 – 609.

18 NEPAL Binod, SCHEINER Steve. substituent effects on the binding of halides by neutral and dicationic bis(triazolium) receptors. En: Journal of physical chemistry A. 23 de noviembre de 2015. Vol: 119 p. 13064 - 13074.

19 LIU Jianbing, LI Lichun, DAI Hong, LIU Zhun, FANG Jianxin, Synthesis and biological activities of new 1H-1,2,4-triazole derivatives containing ferrocenyl moiety. En: Journal of organometallic chemistry 3 de marzo de 2006. Vol: 691, p. 2686-2690

20 MOISE Mihaela, SUNEL Valeriu, PROFIRE Lenuta, POPA Marcel, DESBRIERES Jacques, PEPTU Cristian. Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety. En: Molecules, 16 de Julio de 2009. Vol: 14, p. 2621-2631.



Fuente: BARRADAS¹⁰, José. Síntesis de azoles derivados de hidratos de carbono con potencia actividad biológica. Tesis Doctoral, Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Orgánica, 2012. 261 p

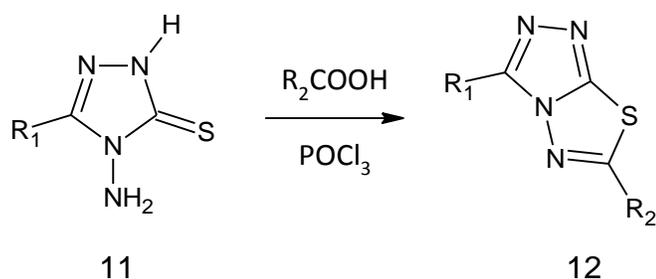
2.3.1. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE 1,2,4-TRIAZOLES

En la literatura se han descrito numerosos métodos de síntesis de 1,2,4-triazoles.

En 2014, Othman²¹ y colaboradores obtuvieron un 1,2,4-triazol 3,5 disustituído partiendo la preparación de derivados de triazolo-tionas 11 sometidos a reacción con un ácido carboxílico en presencia de POCl_3 , así se generaron los sistemas [1,2,4]-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]-tiadiazoles 12, los cuales se llevaron a reacción con reactivos de Grignard esperando la formación del compuesto 13, sin embargo el compuesto obtenido fue un producto diferente, el 1,2,4-triazol 14 y el compuesto buscado 13 nunca fue detectado.

Esquema 2: obtención de un sistema [1,2,4]-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]-tiadiazol a partir de una triazolotiona

²¹ OTHMAN Raja Ben; MASSIP Stéphane; MARCHIVIE Mathieu; JARRY Christian; VERCOILLIE Johnny; CHALON Sylvie; GUILLAUMET Gérard; SUZENET Frank; ROUTIER Sylvain. Sulfur-carbon bond formation through ring-opening of triazolothiadiazole with organometallics. En European Journal of Organic Chemistry. 8 de abril de 2014. P 3225-3231.



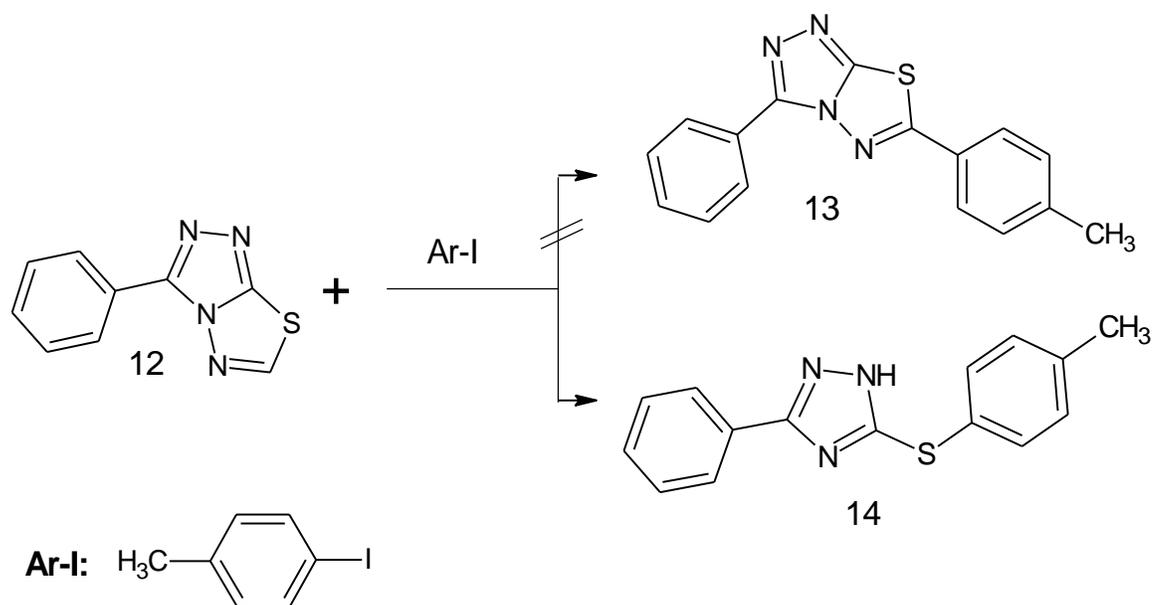
R_1 : Fenilo; Piridinilo; CH_3

R_2 : H; CH_3 ; Bencilo

Fuente: OTHMAN Raja Ben; MASSIP Stéphane; MARCHIVIE Mathieu; JARRY Christian; VERCOILLIE Johnny; CHALON Sylvie; GUILLAUMET Gérard; SUZENET Frank; ROUTIER Sylvain. Sulfur-carbon bond formation through ring-opening of triazolothiadiazole with organometallics. En European Journal of Organic Chemistry. 8 de abril de 2014. P 3225-3231.

En base a los resultados obtenidos, la síntesis se enfocó en preparar diferentes derivados 1,2,4-triazoles 5-S-alkilo o S-Arilo partiendo del precursor 12. Optimizando las condiciones de reacción con catalizadores como tBuOK, DMF, 140 °C y una serie de yoduros de arilo, condujeron en todos los casos a la obtención de los ya esperados 1,2,4-triazoles 14; posteriormente, investigaron el efecto de varios compuestos organometálicos con reactivos de Grignard, derivados órgano-lítio a temperatura ambiente y baja temperatura con el fin de mejorar la síntesis de los 1,2,4-triazoles.

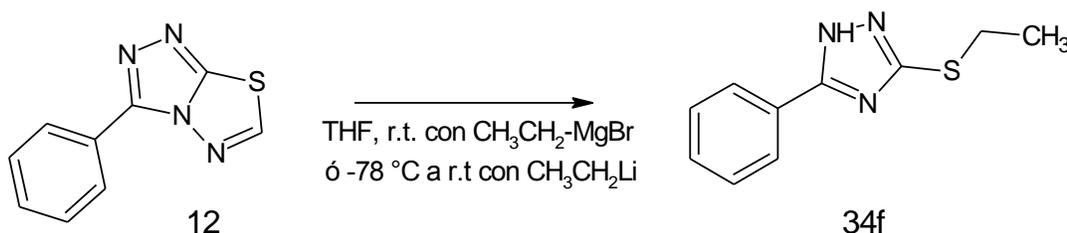
Esquema 3: obtención de un 1,2,4-triazol 3,5-disustituido haciendo uso del sistema [1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-tiadiazol y un yoduro de arilo.



Fuente: OTHMAN Raja Ben; MASSIP Stéphane; MARCHIVIE Mathieu; JARRY Christian; VERCOILLIE Johnny; CHALON Sylvie; GUILLAUMET Gérard; SUZENET Frank; ROUTIER Sylvain. Sulfur-carbon bond formation through ring-opening of triazolothiadiazole with organometallics. En European Journal of Organic Chemistry. 8 de abril de 2014. P 3225-3231.

Se toma como ejemplo la síntesis de uno de los compuestos obtenidos por Othman, el cual coincide con uno de los 1,2,4-triazoles que se obtuvieron en esta investigación.

Esquema 4: Reacción de obtención de 1,2,4-triazol partiendo del sistema[1,2,4]-triazolo-[3,4-b][1,3,4]-tiadiazol.



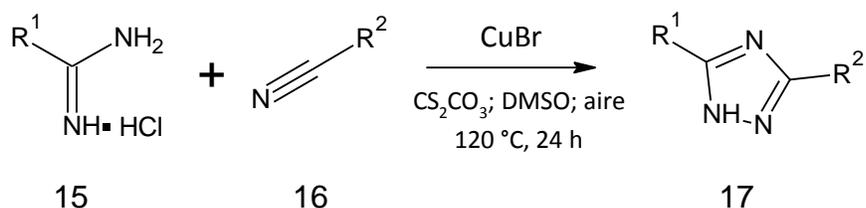
Fuente: OTHMAN Raja Ben; MASSIP Stéphane; MARCHIVIE Mathieu; JARRY Christian; VERCOILLIE Johnny; CHALON Sylvie; GUILLAUMET Gérard; SUZENET Frank; ROUTIER Sylvain. Sulfur-carbon bond formation through ring-opening of triazolothiadiazole with organometallics. En European Journal of Organic Chemistry. 8 de abril de 2014. P 3225-3231.

El esquema presenta la reacción de obtención del 1,2,4-triazol reportado como un sólido blanco recuperado con un 91 % de rendimiento. Cabe resaltar que aunque el compuesto (34f) coincide con uno de los que se obtiene en esta investigación, la metodología de síntesis presentada en este trabajo es diferente.

Por su parte, Nagasawa²² y colaboradores, en 2009, reportaron la obtención de 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos 17 adicionando CS_2CO_3 a la reacción entre amidinas 15 y nitrilos 16 usando como catalizador bromuro de cobre, estas reacciones condujeron a la obtención de triazoles con rendimientos entre moderados y buenos (60 a 80) %

Esquema 5: Obtención de un 1H-1,2,4-triazol partiendo de una amidina y un nitrilo

22 NAGASAWA Hideko; UEDA Satoshi. Facile Synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper-catalyzed tandem addition-oxidative cyclation. En Journal of American Chemical Society, communications. 19 de junio de 2009. Vol 131, p 15080-15081.

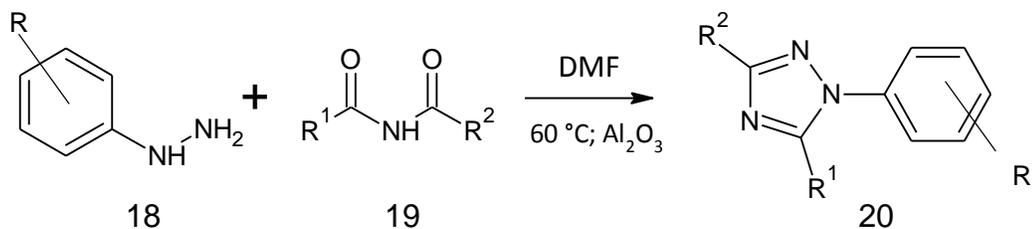


R¹; R²: Alquilo ó Arilo

Fuente: NAGASAWA Hideko; UEDA Satoshi. Facile Synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper-catalyzed tandem addition-oxidative cyclation. En Journal of American Chemical Society, communications. 19 de junio de 2009. Vol 131, p 15080-15081

Recientemente Neuhaus,²³ en 2016, desarrolló con su grupo un método de síntesis de *N*-Aryl-1,2,4-triazoles 3,5-disustituidos 20 partiendo de hidrazinas 18 e imidas 19 fácilmente accesibles. La reacción de obtención de los 1,2,4-triazoles fue catalizada con alúmina (Al₂O₃) y en condiciones de calentamiento suaves 60 – 75 °C usando DMF como solvente, éstas condiciones condujeron a la formación de un único isómero del triazol esperado logrando buenos rendimientos entre 80 y 90 %.

Esquema 6: Obtención de un 1,2,4-triazol haciendo uso de una fenilhidrazina sustituida y una imida.



R: Electroante; Electroatrayente; **R¹:** Aromático. **R²:** Alquílico.

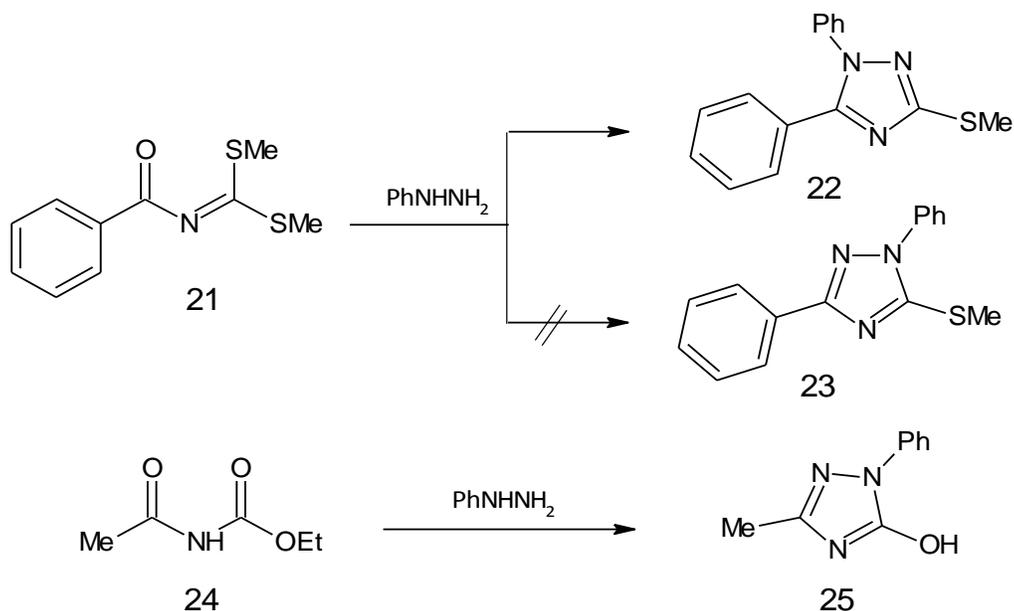
Fuente: NEUHAUS William, MOURA-LETTTS Gustavo. Alumina-promoted synthesis of *N*-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. En Tetrahedron Letters. 30 de septiembre de 2016. Vol 57, p 4974-4977

²³ NEUHAUS William, MOURA-LETTTS Gustavo. Alumina-promoted synthesis of *N*-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. En Tetrahedron Letters. 30 de septiembre de 2016. Vol 57, p 4974-4977

Se ha reportado la síntesis de 1,2,4-triazoles partiendo de aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dimetilo en donde Wheeler²⁴ sometió a reacción un benzoilimidoditiocarbonato de S,S-dimetilo 21 con fenilhidrazina conduciendo a la formación de 1,5-difenil-3-metiltiotriazol 22 y no al isómero posible, el 1,3-difenil-5-metiltiotriazol 23. Esto permitió evidenciar que el grupo amino de la hidrazina reacciona primero con la porción iminoéster [-N=C(SMe)₂] del carbonato 21 y no con el grupo carbonilo amídico, como generalmente ocurre con los derivados oxigenados, como el acetiluretano 24, cuya reacción con fenilhidrazina conduce exclusivamente al isómero 25⁴ (esquema 7).

Esquema 7: Síntesis de un 1,2,4-triazol partiendo de un aroilimidoditiocarbonato de S,S-dimetilo y fenilhidrazina

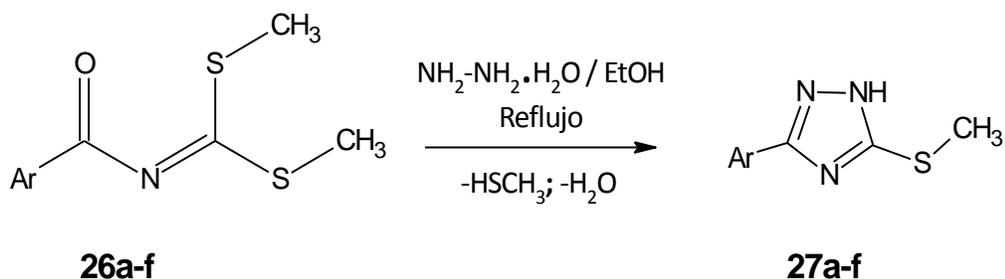
24. Wheeler, H. L.; Beardsley, A. P. J. Am. Chem. 1902, 27, 257, Citado por CASTRO, Edison.; SÁNCHEZ Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008. 87 p.



Fuente: SATO, Mikihiro.; FUKADA, Naoaki.; KURAUCHI, Masahito.; TAKESHIMA, Tatsuo. New Synthesis of Dimethyl N-Aroylcarbamimidodithioates and 3-Aryl-5methylthio-1H-1,2,4-triazoles. En: Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 24 de Febrero de 1981. Vol 4. 554 – 557.

Sato²⁵ y colaboradores en 1981 reportaron la síntesis de 1,2,4-triazoles partiendo de un aroilimidoditiocarbonato de *S,S*-dimetilo 26 e hidrato de hidrazina por calentamiento en etanol a reflujo, los 1,2,4-triazoles 27 se obtuvieron con rendimientos entre el 40 al 95% esquema 8.

Esquema 8: Síntesis de un 1,2,4-triazol 3,5-disustituído en solución y con calentamiento convencional.



Fuente: SATO, Mikihiro.; FUKADA, Naoaki.; KURAUCHI, Masahito.; TAKESHIMA, Tatsuo. New Synthesis of Dimethyl N-Aroylcarbamimidodithioates and 3-Aryl-5methylthio-1H-1,2,4-triazoles. En: Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 24 de Febrero de 1981. Vol 4. 554 – 557.

Compuesto	Ar	Rendimiento	Compuesto	Ar	Rendimiento
-----------	----	-------------	-----------	----	-------------

25 SATO, Mikihiro.; FUKADA, Naoaki.; KURAUCHI, Masahito.; TAKESHIMA, Tatsuo. New Synthesis of Dimethyl N-Aroylcarbamimidodithioates and 3-Aryl-5methylthio-1H-1,2,4-triazoles. En: Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 24 de Febrero de 1981. Vol 4. 554 – 557.

		%			%
a	4-MeC ₆ H ₄	61	d	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95
b	C ₆ H ₅	43	e	3-piridilo	53
c	4-EtOC ₆ H ₄	60	f	4-ClC ₆ H ₄	87

2.4. RADIACIÓN CON MICROONDAS

Las publicaciones en las que se presentan reacciones químicas usando radiación de microondas se ha incrementado notablemente; según reportan Caddik²⁶ y Lidstrom²⁷.

En 2012 Lee⁰ y su grupo presentaron métodos fáciles y eficientes para sintetizar 1,2,4-triazoles-1,3,5-trisustituídos bajo condiciones de radiación con microondas los resultados se exponen en la tabla 1, el trabajo consistió en una *N*-acilación de benzamidas 28 obteniendo un derivado acilado 30 seguida de la ciclación con la fenilhidrazina 31 produciendo el correspondiente 1,2,4-triazol-1,3,5-trisustituído 32. Estas síntesis se llevaron a cabo paso a paso (esquema 9a, 9b) usando siempre radiación con microondas; este procedimiento fue efectivo al término de entre 1 y 3 minutos. Se determinó que la reacción bajo condiciones de radiación de microondas conduce a una mejor reactividad de los sustratos 28, 29 y 31; se obtienen mayores rendimientos comparados con la reacción bajo condiciones de calentamiento convencionales las cuales requieren mucho tiempo de reacción.

Las reacciones presentadas en el esquema 9 permitieron realizar la comparación entre los rendimientos obtenidos al hacer uso de calentamiento convencional respecto al uso de radiación con microondas (tabla 1).

Tabla 1: Efecto de la radiación microondas respecto al calentamiento convencional para la síntesis de los 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisustituídos.

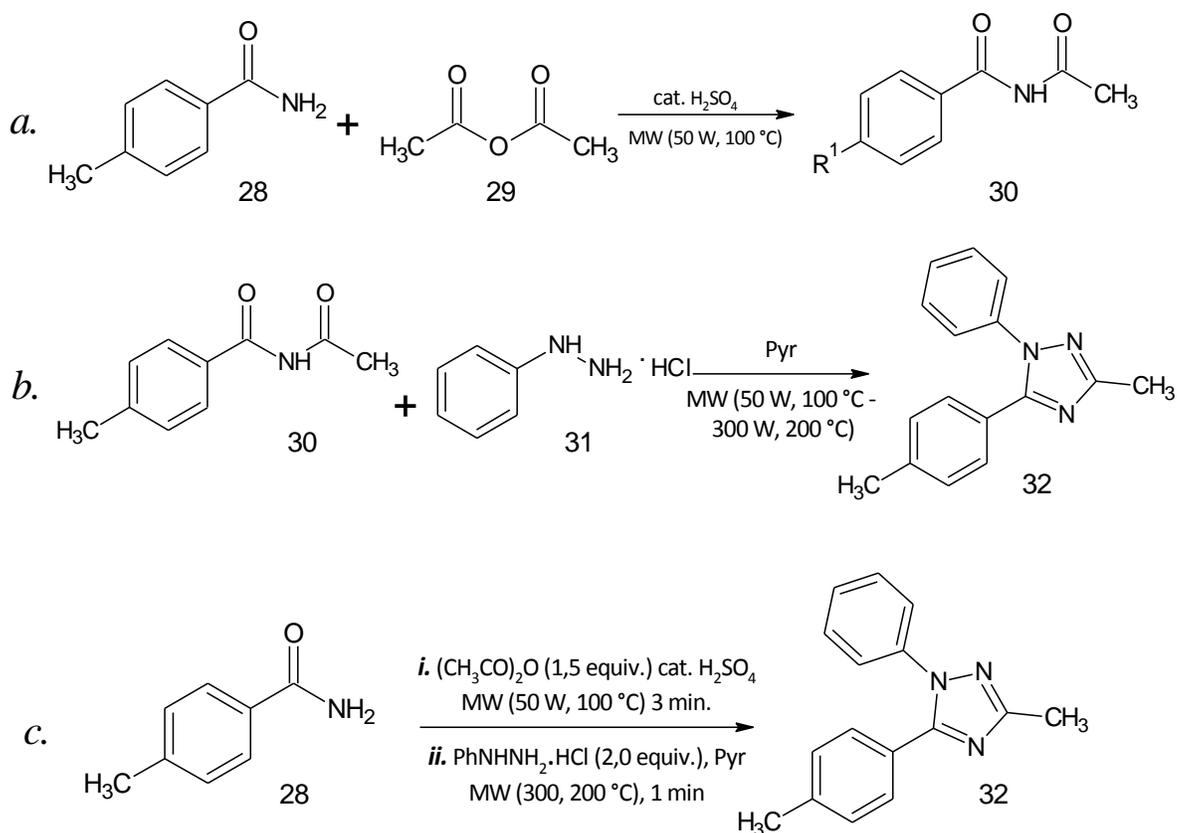
Entrada	-R ₁	-R ₂	Calentamiento convencional		Radiación con microondas	
			Tiempo (min)	Rendimiento (%)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	H	CH ₂ CH ₃	240	47	1	69
2	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	240	45	1	69
3	CH ₃	CH ₃	240	63	1	84
4	OCH ₃	CH ₃	240	76	1	85

26 CADDIK, Stephen. Microwave Assited Organic Reactions. En: Tetrahedron. 15 de Mayo de 1995. Vol 51, p 10403 – 10433.

27 LIDSTROM, Pelle.; TIERNEY, Jason.; WATHEY, Bernard.; WESTMAN, Jacob. Microwave Assisted Organic Synthesis – A review. En: Tetrahedron 29 de Agosto de 2001, Vol 57, p 9225 – 9283

La reacción de ciclación asistida por microondas consiste entonces en someter a reacción 28 con el anhídrido ácido 29 obteniendo el compuesto 30 y éste a su vez en reacción con el derivado de hidrazina 31 consiguiendo el producto deseado 32. Lee²⁸ exploró esta misma reacción, pero en un solo paso (*one-pot*) y encontró que se presenta gran regioselectividad, buenos rendimientos de entre el 62 % y el 75% (esquema 9c).

Esquema 9: (a) Reacción de acilación de amidas con anhídridos ácidos; (b) Efecto de la radiación microondas en la síntesis de un 1,2,4-triazol-1,3,5-trisustituído; (c) Reacción one-pot para la preparación de un 1,2,4-triazol-1,3,5-trisustituído



Fuente: LEE, Jongbok.; HONG, Myengchan.; JUNG, Yoonchul.; JIN-CHO Eun.; RHEE Hakjune. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by microwave-assisted N-acylation of amide derivatives and the consecutive reaction with hydrazine hydrochlorides. En: Tetrahedron 8 de Enero de 2012, Vol 68, p 2045 – 2051.

28 LEE, Jongbok.; HONG, Myengchan.; JUNG, Yoonchul.; JIN-CHO Eun.; RHEE Hakjune. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by microwave-assisted N-acylation of amide derivatives and the consecutive reaction with hydrazine hydrochlorides. En: Tetrahedron 8 de Enero de 2012, Vol 68, p 2045 – 2051.

Desde el punto de vista ambiental y económico, la búsqueda de medios alternativos de reacción como el uso de microondas en los procedimientos de síntesis es un objetivo importante en el desarrollo de los procesos de química verde en los que se sustituyen disolventes volátiles de uso común²⁹. Según Blackwell³⁰ la radiación de microondas acelera las reacciones orgánicas debido a que posee un campo oscilador eléctrico y magnético de alta frecuencia.

Las moléculas con un dipolo permanente que se sujetan a esta oscilación, (campo eléctrico y magnético), intentarán alinearse con el campo aplicado, por lo tanto, las moléculas están en constante alineación y realineación. Este movimiento rápido produce una fricción intermolecular y es la causa del calor interno que puede aumentar hasta 10 °C por segundo³¹.

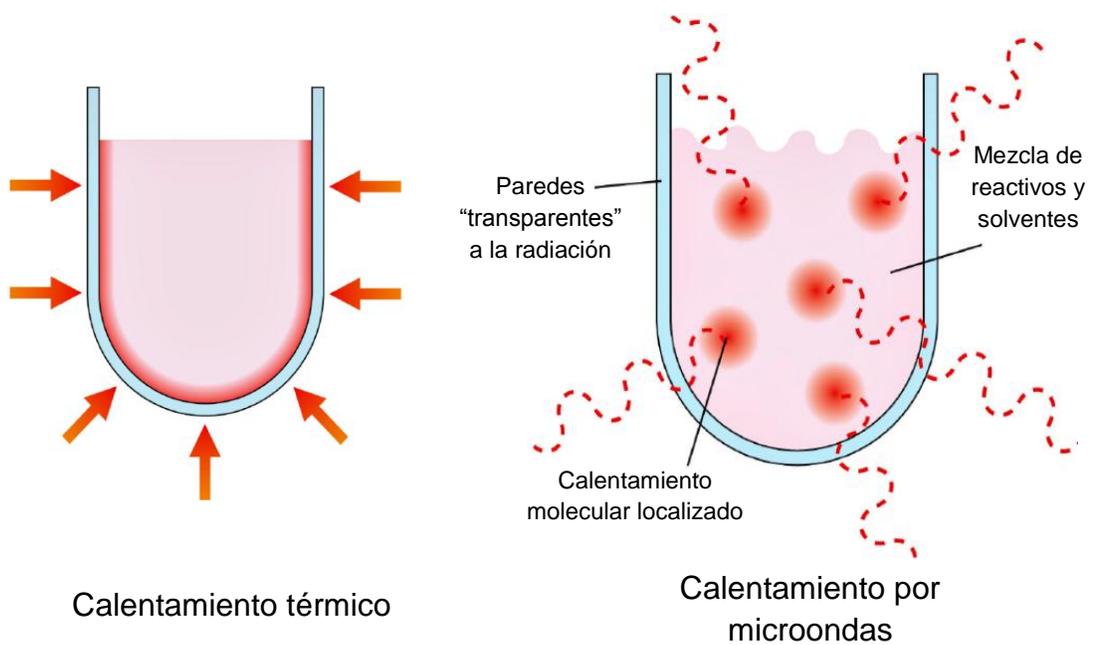
En la calefacción tradicional, el calor se transfiere a la mezcla de reacción a través de la pared del recipiente, esto puede causar el recalentamiento localizado en las paredes dando como resultado descomposición de productos o formación de productos no deseados especialmente por calefacción prolongada; este problema es eliminado por la radiación con microondas en donde dicha radiación es distribuida por todo el sistema, así no se genera sobrecalentamiento localizado. Esto tiende a eliminar la formación de subproductos, se facilitaría la purificación y se aumentaría el rendimiento³¹.

29 DANDIA Anshu, SINGH Ruby, SINGHT Dharmendra, ARYA Kapil. Facile Regioselective Green Synthesis of Triazolo [4,3-a] Pyrimidines in Aqueous Medium. En Organic Chemistry Letters 20 de enero de 2009 Vol: 6, p. 100-105.

30 BLACKWELL Helen. Out of the oil bath and into the oven—microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. En Organic and biomolecular Chemistry. 26 de marzo de 2003. Vol1, p. 1251, 1255

31 Brittany. L. Hayes. Microwave synthesis: chemistry at the speed of light. 1ed. Matthews, North Carolina: CEM Publishing, 2002. 296. ISBN: 0-9722229-0-1

Figura 7: Comparación entre método de calentamiento térmico y calentamiento por microondas.



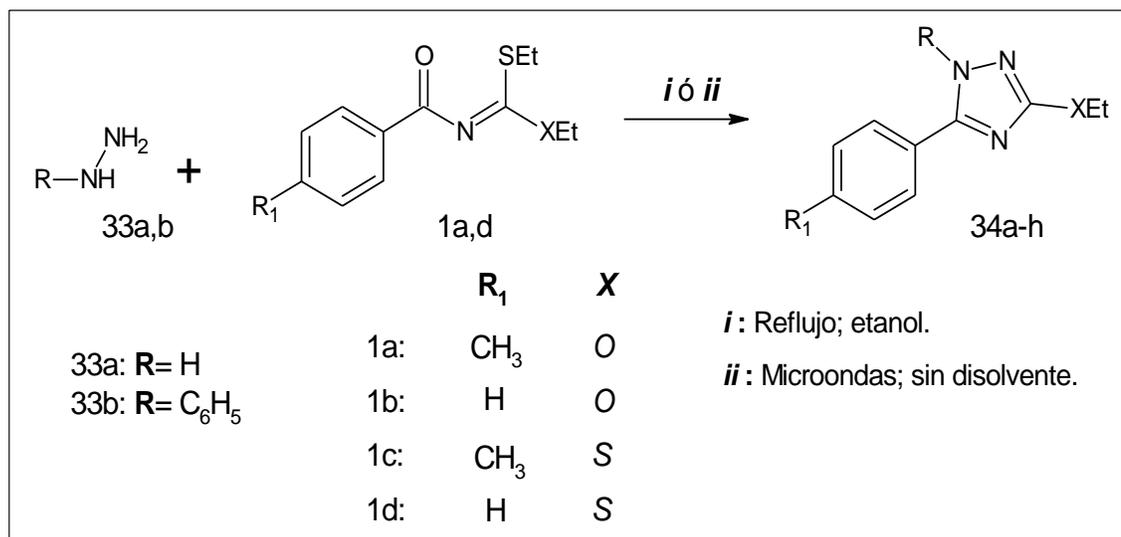
Fuente: Brittany. L. Hayes. Microwave synthesis: chemistry at the speed of light. 1ed. Matthews, North Carolina: CEM Publishing, 2002. 296. ISBN: 0-9722229-0-1

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura aún no se ha reportado la síntesis de triazoles partiendo de hidrazinas y aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo o aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. Estos nuevos compuestos resultan de interés en química heterocíclica, si se tiene en cuenta que los sustituyentes aromáticos que se desean introducir como el grupo fenilo o *para*-toluilo, pueden influir de manera directa sobre la potencial actividad de los mismos.

El Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH) ha desarrollado una metodología de síntesis de los aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo, metodología reportada por Castro y Sánchez⁰ en 2008. Este proyecto tiene como propósito evaluar la interacción de este tipo de compuestos con hidrazinas como ruta para la obtención de nuevos 1,2,4-triazoles (Esquema 10).

Esquema 10: Reacción general de obtención de los nuevos 1,2,4-triazoles.



En todos los casos	34a	34b	34c	34d	34e	34f	34g	34h
R	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
R ₁	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃
X	O	O	O	O	S	S	S	S

En este nuevo proyecto de investigación será necesario establecer las mejores condiciones de obtención de los productos finales, para lo cual, se establecerá la mejor relación entre la temperatura, la potencia y el tiempo de reacción. Para esto se usará un reactor focalizado CEM-DISCOVER, de síntesis orgánica que posee el GICH; el proceso de caracterización y evaluación de la regioselectividad de la reacción se realizará con técnicas espectroscópicas FTIR, RMN ^1H y RMN ^{13}C y espectrometría de masas.

De acuerdo a lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

*¿Es viable la síntesis de nuevos 1,2,4-triazoles **34a-h** por reacción de aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo o aroilimidoditio carbonatos de S,S-dietilo con hidrazina y fenilhidrazina?*

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describirá como se establecieron las mejores condiciones de reacción que permitieron sintetizar los productos objetivo. Posteriormente, se ilustrará como se elucidó la estructura de los compuestos sintetizados con ayuda de las técnicas espectroscópicas (RMN, IR y MS) finalmente, se planteará un posible mecanismo que permitirá explicar la ruta de formación de los productos objetivo, los 1,2,4-triazoles.

4.1. OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO.

4.1.1. ESTABLECIMIENTO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO 34a-h.

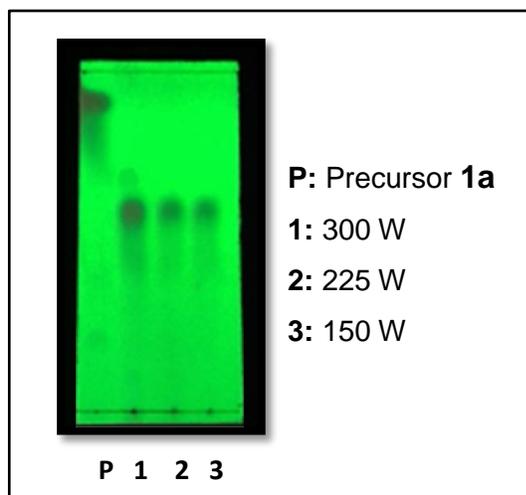
El interés fundamental de esta investigación fue la obtención de los nuevos 1,2,4-triazoles (34a-h) por reacción de los aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo o aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo 1 con las hidrazinas (33a,b). Los precursores utilizados en esta investigación se obtuvieron en el Laboratorio de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, siguiendo los protocolos descritos en la literatura,^{4,5} debido a que no son comercialmente disponibles.

El estudio de la interacción entre los materiales de partida se inició con el siguiente ensayo: en un balón de fondo redondo adaptado a un condensador se mezclaron el aroilimidotiocarbonato 1, el cual se hizo reaccionar con un ligero exceso de la hidrazina 33a, usando calentamiento convencional a reflujo en etanol absoluto como disolvente. Durante el control de la reacción por CCD se observó que el precursor 1a se consume en su totalidad en los primeros minutos de reacción. Según el seguimiento por CCD, al revelar con luz ultravioleta de 365 nm se apreció una señal azul que se mantuvo todo el tiempo y en todos los experimentos; esto permitió predecir que se trata del producto objetivo. Todos los productos 34a–h, se obtuvieron aplicando la metodología de calentamiento convencional anteriormente expuesta, se siguieron por CCD evaluando en la placa la concentración de la señal azul (del producto) debido a que en todos los casos el precursor se consume en su totalidad rápidamente. Los resultados de los experimentos realizados se presentan más adelante en la tabla 2, Todos los productos aparecen acompañados de leves impurezas en la parte inferior de la CCD.

Posteriormente, se llevó a cabo la reacción anterior (1a con 33a), empleando una metodología libre de disolvente y radiación de microondas, en lugar de calentamiento convencional. El establecimiento de las mejores condiciones de reacción implicó el cambio de las siguientes variables del equipo como: potencia, temperatura y tiempo de reacción. (Esquema 10)

Inicialmente, se realizaron ensayos a 150, 225 y 300 W dejando constantes la temperatura y el tiempo de reacción (100 °C y 5 min). El seguimiento por CCD de los diferentes ensayos demostró que la potencia a 225 W es la más adecuada ya que a 300 W (potencia máxima) se puede observar la formación de subproductos. Por su parte, al irradiar a una potencia de 150 W la señal del producto es un poco más débil que a 225 W, por lo tanto, el rendimiento del producto sería menor. Se tomó como punto de partida 5 minutos de reacción debido a que en trabajos anteriores del GICH, en los cuales, se hace uso de precursores similares^{2,6,32} se ha establecido por control por CCD que 5 minutos es un tiempo óptimo para evidenciar la formación del producto de interés.

Figura 8: CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando la potencia y manteniendo constantes: temperatura de 100 °C y tiempo de 5 minutos.

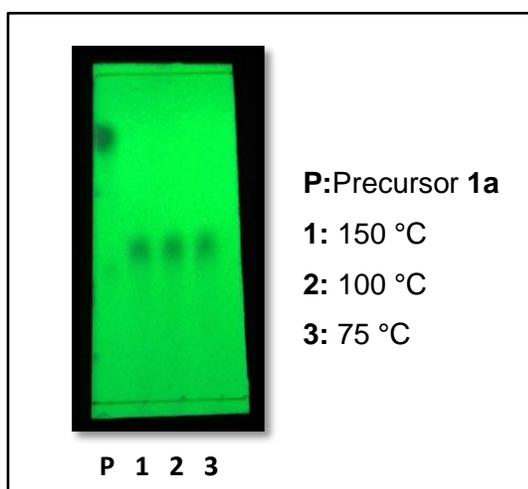


Fuente: Esta investigación

32 Insuasty Henry, Insuasty Braulio, Castro Edison, Quiroga Jairo, Abonía Rodrigo. An efficient two-step synthesis of novel 2-amino-substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines. En: Tetrahedron Letters. 24 de enero de 2003, Vol: 54, p. 1722-1725

Una vez establecida la potencia, se realizaron otros ensayos variando la temperatura y manteniendo constantes el tiempo de reacción de 5 minutos y la potencia a 225 W. Los ensayos se realizaron a 75 °C, 100 °C y 150 °C y según el seguimiento por CCD, se encontró que a las tres temperaturas, la intensidad de la señal de interés es similar, aunque es ligeramente más definida a una temperatura de 150 °C, razón por lo cual, se eligió ésta como la temperatura más adecuada para esta clase de reacciones.

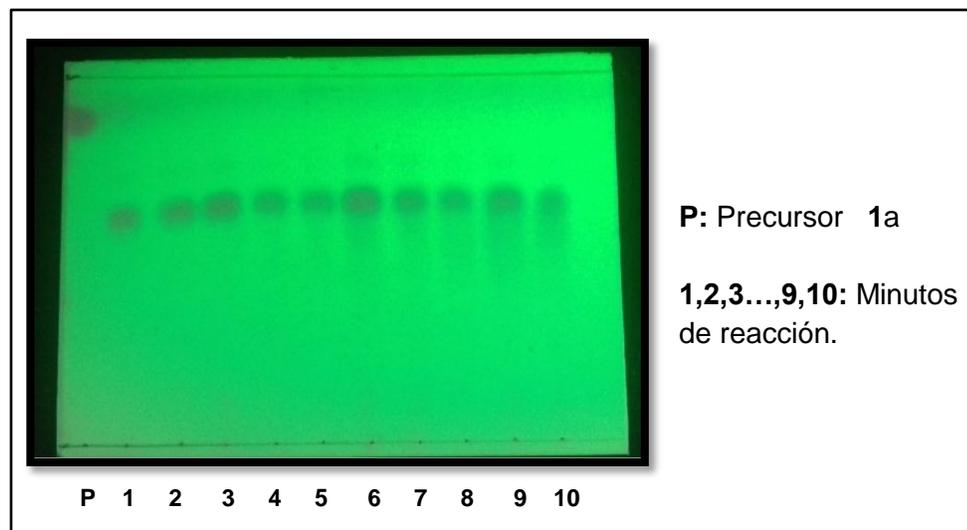
Figura 9: CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando la temperatura y manteniendo constantes: potencia a 225W y tiempo de 5 minutos.



Fuente: Esta investigación

Por su parte, una vez establecidas la potencia y la temperatura (225 W y 150 °C, respectivamente), se procedió a determinar el tiempo de reacción. Se varió el tiempo desde 1 hasta los 10 minutos, se encontró que en 6 minutos aparece una impureza en la parte superior de la placa cromatográfica que acompaña a la señal de interés, similar a la encontrada en el ensayo realizado a 300 W de potencia. Así pues se estableció tomar un máximo de 5 minutos para esta reacción, por lo que se pudo determinar que 225 W, 150 °C y 5 minutos de reacción son las condiciones más adecuadas para la obtención del 1,2,4-triazol correspondiente, empleando la metodología de microondas en ausencia de disolvente.

Figura 10: CCD de la reacción entre 33a y 1a, variando el tiempo y manteniendo constantes: potencia a 225 W y temperatura a 150 °C.

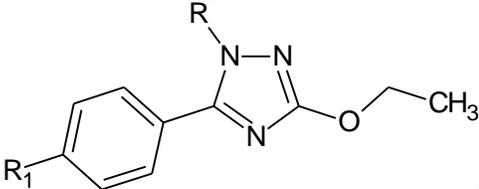
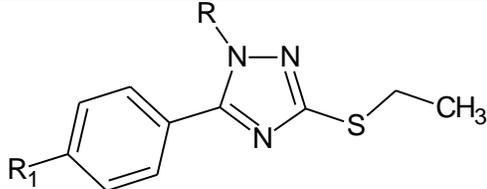


Fuente: Esta investigación

Según las placas CCD, las dos metodologías aplicadas condujeron al mismo producto ya que las señales para cada experimento a reflujo comparado con el experimento a microondas poseen la misma relación de flujo (R_f) el cual tiene un valor de 0,46 (compuesto 34a); el tiempo de reacción en solución es mayor (de 20 a 30 min, tabla 2) en comparación con la metodología microondas (5 minutos). Se debe mencionar que 5 minutos de reacción en microondas genera los mismos resultados que calentamiento a reflujo en etanol, esto se compara con las placas CCD para cada compuesto obtenido.

Los compuestos 34a–h se obtuvieron primero por calentamiento convencional y luego vía microondas, esto con el fin de comparar las características de los productos finales tales como apariencia, punto de fusión, R_f y características espectroscópicas. Se encontró que cada uno de los productos obtenidos bajo las dos condiciones, es decir, en solución con calentamiento convencional ó bajo radiación de microondas en ausencia de disolvente, tienen las mismas características físicas como espectroscópicas.

Tabla 2: comparación de características entre los compuestos obtenidos vía reflujo y vía microondas

<i>Estructura general de los 1,2,4-triazoles</i>						
						
COMPUESTO	APARIENCIA	PUNTO DE FUSIÓN REFLUJO °C	PUNTO DE FUSIÓN MW °C	TIEMPO DE REACCIÓN (REFLUJO) min	REND. REFLUJO (%)	REND. MW (%)
34a R= H; R ₁ = CH ₃	Sólido Blanco	140 – 142	142 – 144	20	70	68
34b R= H; R ₁ = H	Sólido Blanco	110 – 112	108 – 110	30	64	55
34c R= C ₆ H ₅ ; R ₁ = H	Sólido Naranja	77 – 79	76 - 78	25	48	44
34d R= C ₆ H ₅ ; R ₁ = CH ₃	Sólido Naranja	94 – 96	94 – 96	20	50	47
34e R= H; R ₁ = CH ₃	Sólido Blanco	104 – 106	102 – 104	25	65	60
34f R= H; R ₁ = H	Sólido Blanco	76 – 78	76 - 78	30	90	85
34g R= C ₆ H ₅ ; R ₁ = H	Sólido Naranja	86 – 88	84 – 86	25	69	71
34h R= C ₆ H ₅ ; R ₁ = CH ₃	Aceite Naranja	-	-	30	54	50

Fuente: Esta investigación

Los productos de cada reacción se purificaron por cromatografía en columna, usando una mezcla de hexano-AcOEt (6:4) como fase móvil y sílica gel como fase estacionaria en una columna de 20 cm de altura y 3 cm de diámetro.

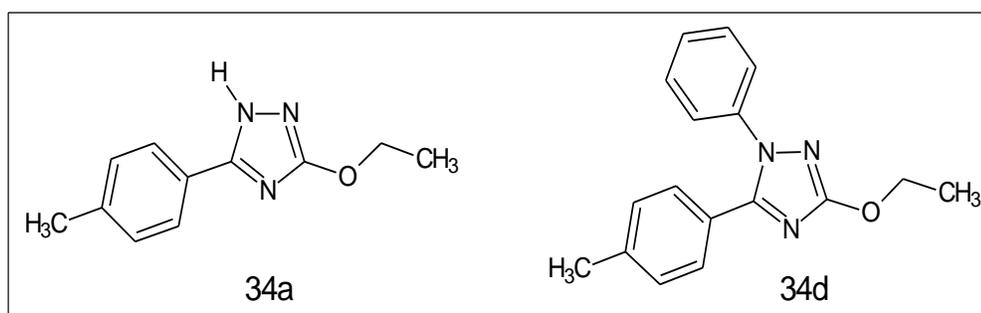
4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS NUEVOS 1,2,4-TRIAZOLES

En esta sección se presentan con detalle todos los datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos en esta investigación. El análisis de los resultados permitió determinar que la estructura corresponde a los 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos (34a-h) esperados.

La caracterización de los productos obtenidos se realizó con las siguientes técnicas: espectrometría de masas, FTIR y resonancia magnética nuclear protónica RMN-¹H, de carbono trece RMN-¹³C y los experimentos bidimensionales NOESY y HSQC. Los análisis de espectrometría de masas fueron tomados en el laboratorio de análisis instrumental de la sección de Laboratorios Especializados de la Universidad de Nariño; los análisis FTIR fueron tomados en el laboratorio del Grupo de Investigación de Materiales Funcionales y Catálisis de la Universidad de Nariño (GIMFC) y los análisis de Resonancia Magnética Nuclear fueron tomados en el laboratorio de espectroscopia de la Universidad del Valle.

Para mostrar la elucidación estructural, se tomaron como ejemplo los compuestos 34a y 34d.

Figura 11: Moléculas ejemplo para el análisis espectroscópico.

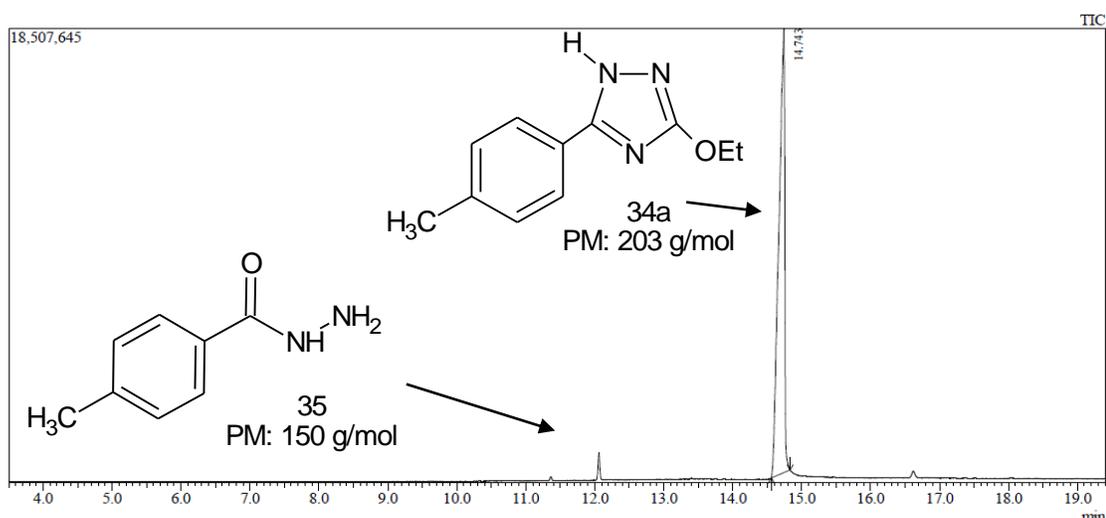


Fuente: Esta investigación

Una vez obtenidos los diferentes compuestos de esta serie, se analizaron por GC-MS con el fin de determinar si los pesos moleculares correspondían con los esperados.

Cuando el compuesto 34a, aún sin purificar, se analizó por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), se evidenció que el producto objetivo, con un tiempo de retención de 14,74 minutos contenía una leve impureza, la cual, se observa a un tiempo de retención de 12,05 minutos, pero, que al generarse en la reacciones constituye un factor que disminuye un poco el rendimiento de las mismas (figura 12).

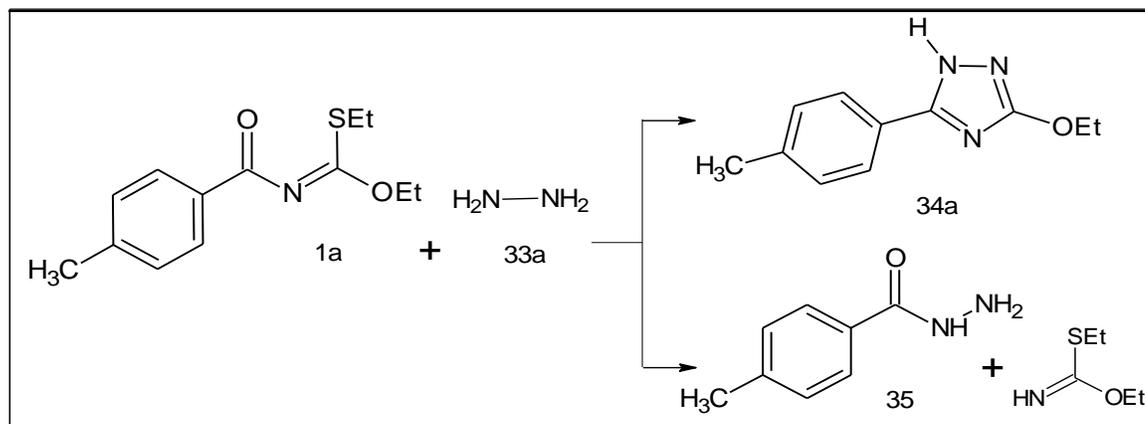
Figura 12: (3-etoxi-5-*p*-toluil)-1,2,4-triazol. Flujo 1,25 mL/min, Temperatura 250 °C.



Fuente: Esta investigación

Según la base de datos del equipo GC-MS, la impureza corresponde a la *p*-toluilhidrazida 35, la cual, resulta de un ataque nucleofílico de la hidrazina al grupo carbonilo amídico del carbonato 1a, reacción minoritaria en este caso, dado que el ataque principal de la hidrazina ocurre sobre el carbono iminoéster del carbonato 1a, que conduce al triazol deseado 34a como se muestra en el esquema 11.

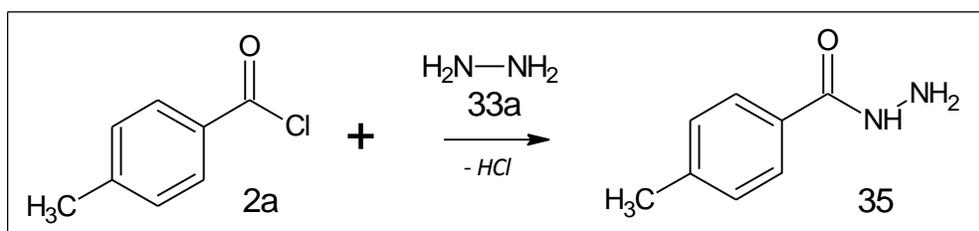
Esquema 11: Reacción de formación del triazol 34a y la hidrazida 35 como subproducto.



Fuente: Esta investigación

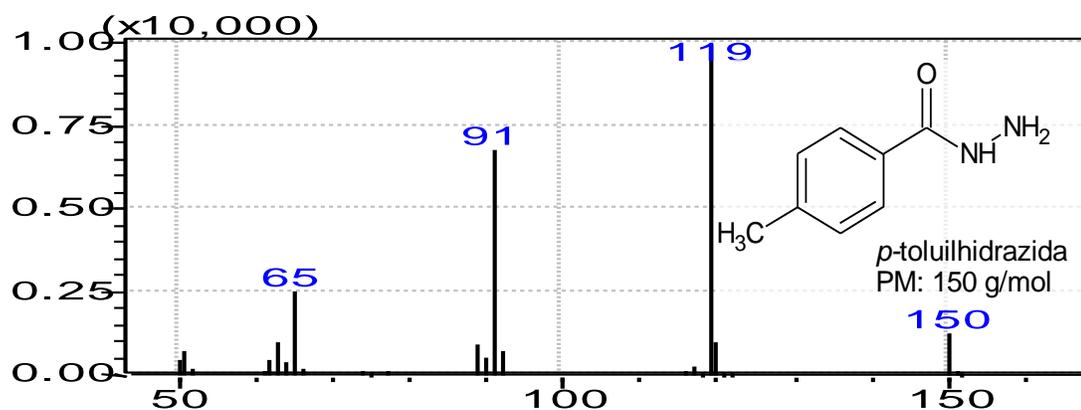
Para comprobar experimentalmente la presencia de la impureza, se hizo reaccionar cantidades equimolares (0,01 mol) del cloruro de *p*-toluilo 2a con la hidrazina 33a, la reacción transcurrió de inmediato exotérmicamente generando la *p*-toluilhidrazida 35, la cual, fue caracterizada espectroscópicamente por GC-MS (esquema 12; figura 13).

Esquema 12: reacción de formación de la *p*-toluilhidrazida por reacción del cloruro de *p*-toluilo con hidrazina.



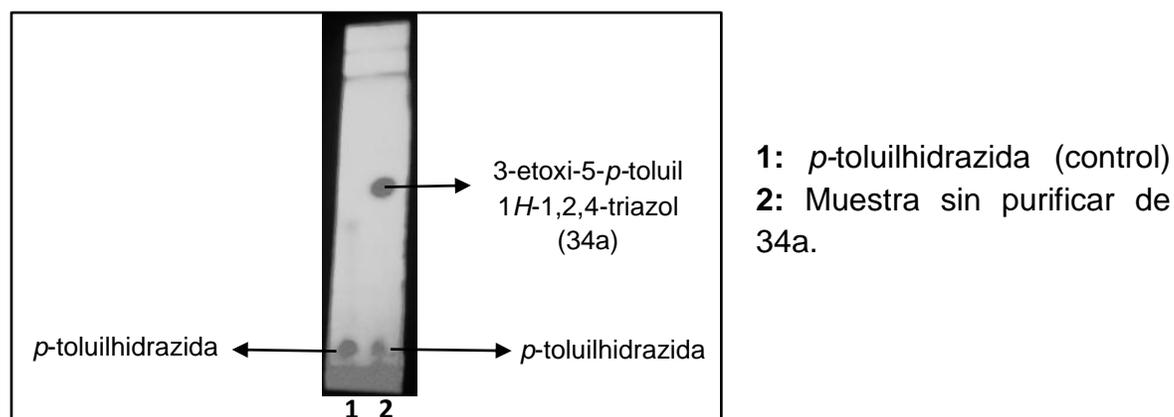
Fuente: Esta investigación

Figura 13: Espectro de masas de la *p*-toluilhidrazida obtenida por reacción del cloruro de *p*-toluilo con hidrazina (PM= 150g /mol).



Fuente: Esta investigación

Figura 14: CCD con testigo de *p*-toluilhidrazida.

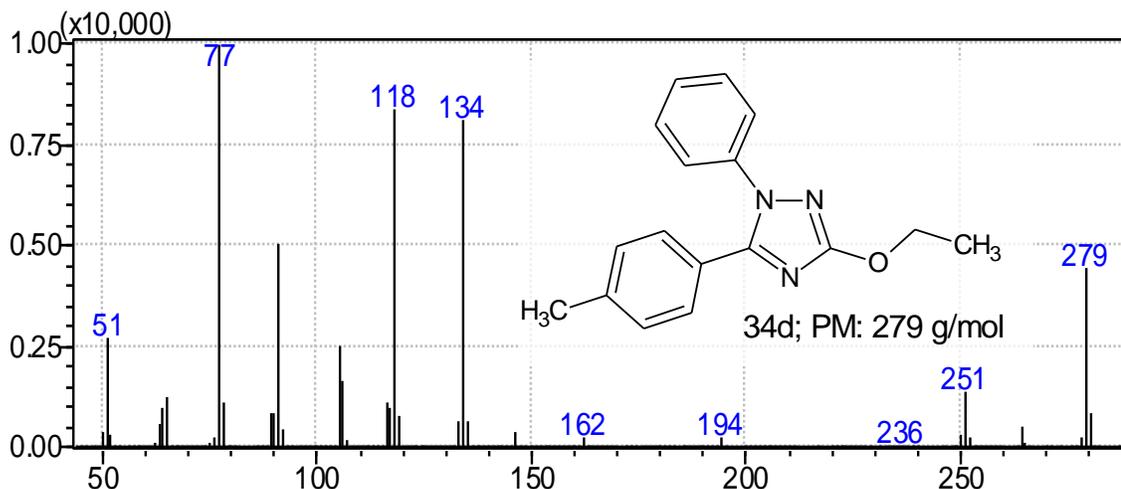


1: *p*-toluilhidrazida (control)
2: Muestra sin purificar de 34a.

Fuente: Esta investigación

En el espectro de masas de la figura 15, se muestra la ruta de fragmentación del compuesto 34d, el cual presenta el peso molecular esperado de 279 g/mol. El compuesto 34d se usará como ejemplo para describir el análisis espectroscópico de esta clase de triazoles.

Figura 15: espectro de masas del compuesto 34d



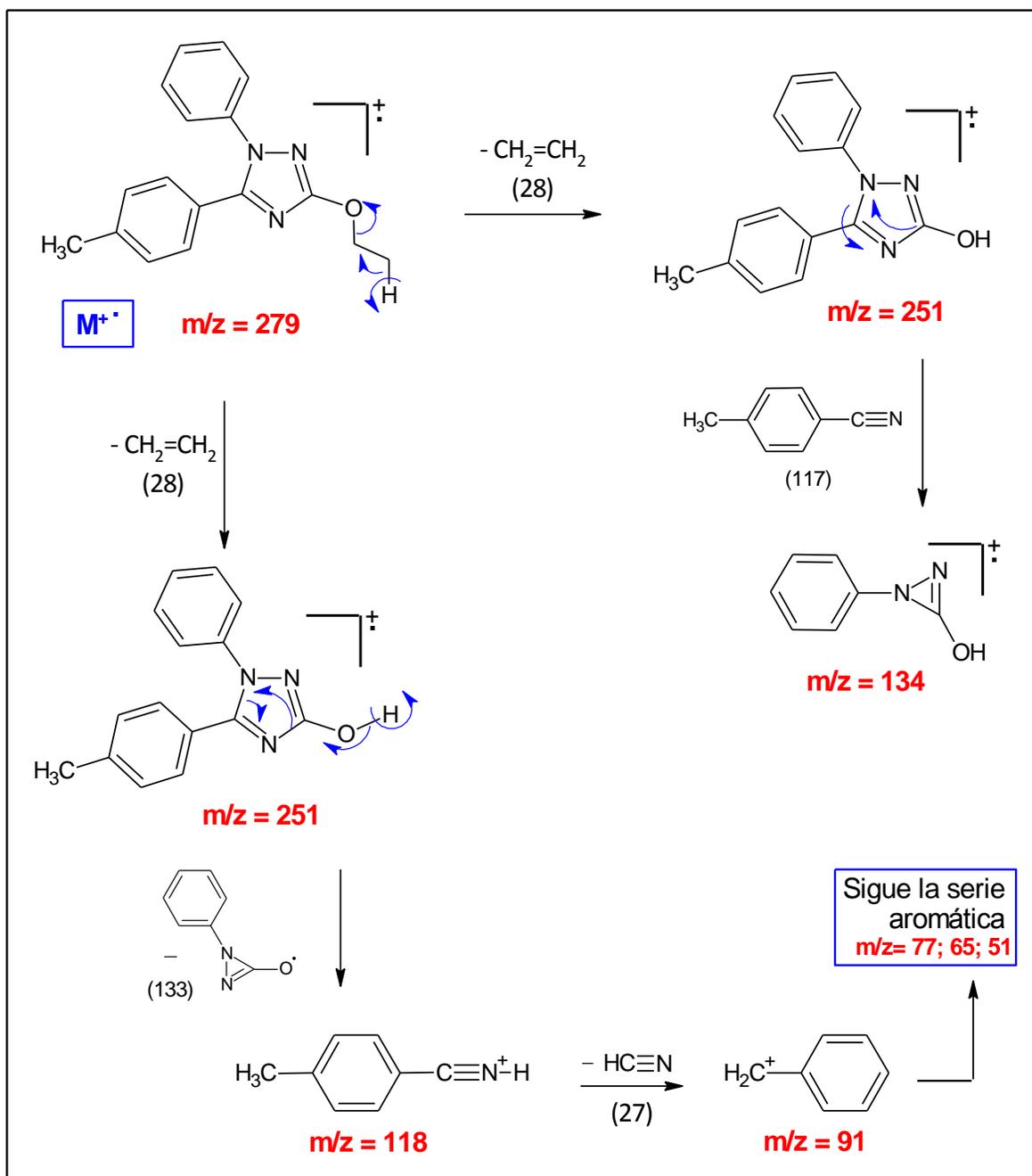
Fuente: Esta investigación

En el espectro de masas del compuesto 34d, se observa el ion molecular a $m/z = 279$ que coincide con el peso molecular del compuesto, el pico $m/z = 251$ corresponde a la pérdida de 28 unidades (eteno) producto de una migración [1,2 H], se observa entonces que en lugar del fragmento $-OEt$, aparece el grupo hidroxilo ($-OH$); posteriormente una serie de rearrreglos da lugar a ruptura del enlace 3-4 del anillo triazólico conduciendo a la pérdida de 133 unidades y dando lugar al ion $m/z = 118$, seguidamente la pérdida de 27 unidades (HCN) conlleva a la formación del ion $m/z = 91$ del cual sigue la serie aromática ($m/z = 77, 65, 51$).

El pico $m/z = 134$ se puede explicar partiendo del pico $m/z = 251$ en el cual se presenta la escisión del enlace 1-5 y el arreglo correspondiente da lugar a la pérdida de 117 unidades, conduciendo a la formación del pico $m/z = 134$.

En el esquema 13, se muestra el posible de mecanismo de fragmentación que sigue esta clase de triazoles, tomando como ejemplo el compuesto 34d.

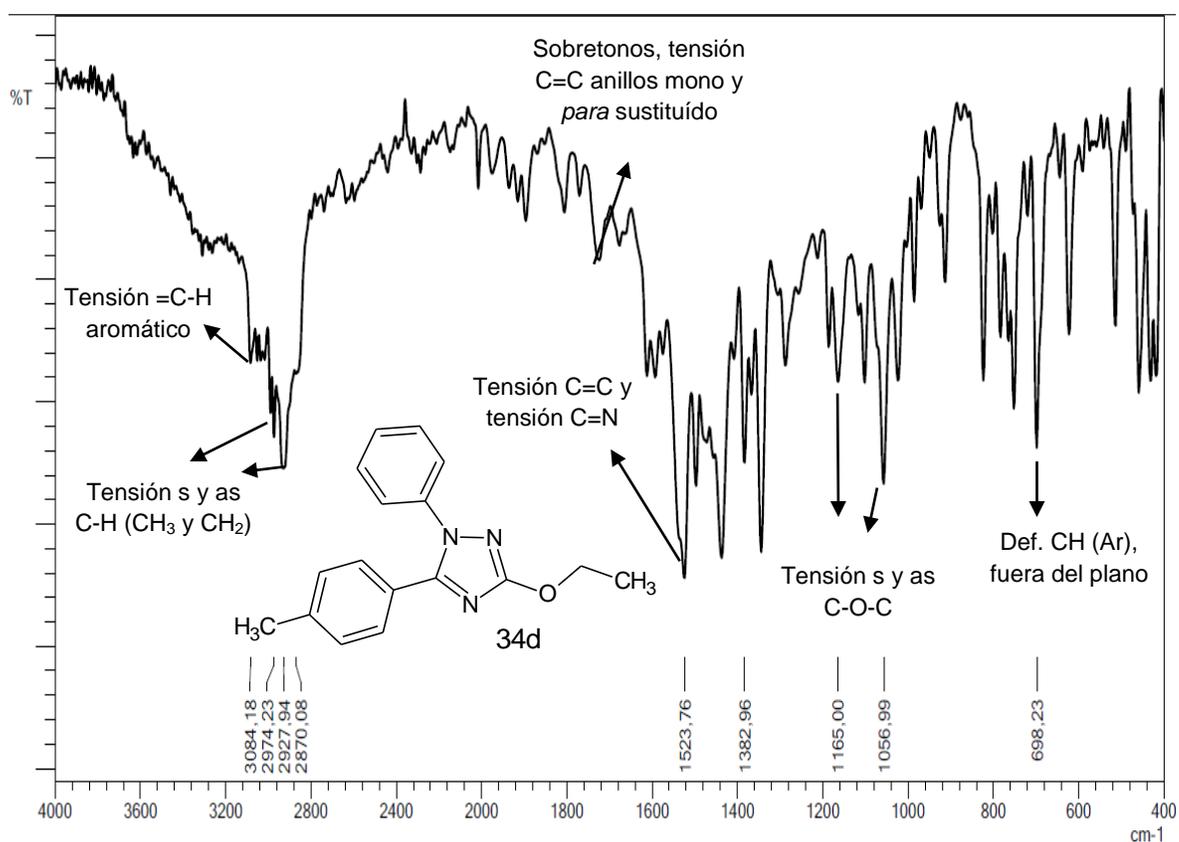
Esquema 13: Fragmentaciones del compuesto 34d



Fuente: Esta investigación

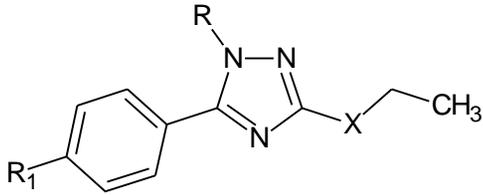
El espectro IR del compuesto 34d, (figura 16) presenta una banda a 1523 cm^{-1} que corresponde a la tensión de los enlaces C=C y C=N de los anillos aromáticos y triazólico de la molécula. El espectro muestra dos bandas importantes y características en 1165 y 1056 cm^{-1} que se atribuyen a las vibraciones de tensión de los enlaces tipo éter C-O-C aromático y C-O-C alifático, del sustituyente etoxilo (EtO-). Cabe resaltar que los triazoles 34a, 34b, 34e y 34f que están sustituidos en la posición 1 con hidrógeno, presentan una banda entre 3130 y 3150 cm^{-1} que corresponde a la vibración de tensión del enlace NH.

Figura 16. Espectro IR del compuesto 34d.



Fuente: Esta investigación

Tabla 3: Bandas características en los espectros IR de los compuestos 34a-h tomados en KBr

Estructura general triazoles 34 a-h		R	R₁	X		R	R₁	X
	34a	H	CH ₃	O	34e	H	CH ₃	S
	34b	H	H		34f	H	H	
	34c	C ₆ H ₅	H		34g	C ₆ H ₅	H	
	34d	C ₆ H ₅	CH ₃		34h	C ₆ H ₅	CH ₃	
VIBRACIÓN	BANDAS CARACTERÍSTICAS							
	Unidades: cm⁻¹							
	34a	34b	34c	34d	34e	34f	34g	34h
Tensión N-H	3155	3136			3149	3134		
Tensiones asimétricas del grupo CH₃ y del grupo CH₂	2985 y 2926	2980 S 2924	2966 y 2926	2970 S 2926	2922	2980 S 2927	2953 y 2922	2954 S 2924
Tensiones simétricas de los grupos CH₃ y CH₂	2872 y 2850	2870 S 2854	2872 S y 2852	2870 S 2858	2870 S 2850	2870 2850 S	2870 S 2850	2870 S 2852
Deformación simétrica del enlace C-S	-	-	-	-	1452	1463	1462	1454
Tensión de los enlaces tipo éter C-O-C aromático y C-O-C alifático,	1151 y 1053	1147 y 1056	1168 y 1053	1165 y 1056	-	-	-	-
Deformación del enlace N-H	867	860	-	-	734	781	-	-

S: Señal solapada.

Fuente: Esta investigación

Las señales del compuesto 34d en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) (figura 17) son: un triplete a 1.49 ppm que integra para tres hidrógenos, un cuartete a 4.44 ppm que integra para dos hidrógenos, señales correspondientes al grupo metilo y metileno del sustituyente etoxilo, se observa un singulete a 2.37 ppm que integra para 3 hidrógenos y corresponde al grupo metilo del grupo *p*-toluilo. A campo bajo entre 7.35 y 7.50 ppm, se observan las señales de los protones aromáticos, las cuales, están solapadas dificultando su asignación y aparece un doblete en 7.16 ppm que integra para 2 hidrógenos, el cual, corresponde a los Hm del grupo *p*-toluilo, como se verá más adelante en los experimentos bidimensionales HSQC y NOESY figuras 20 y 22.

Cabe resaltar que la integración de todas las señales en el espectro coincide con el número de protones esperados para el compuesto 34d.

El espectro RMN ^{13}C del compuesto 34d (Figura 19) presenta las 13 señales esperadas para este 1,2,4-triazol, distribuidas de la siguiente forma: 5 señales para los carbonos cuaternarios, 3 señales en la región alifática correspondientes a los grupos metilo CH_3 y metileno CH_2 del sustituyente etoxilo y las 5 señales restantes correspondientes a los carbonos $=\text{CH}$ aromáticos de la molécula .

Con base en el experimento HSQC (figura 20), que muestra la correlación a un enlace (1J) entre carbonos con sus respectivos hidrógenos, se asignaron fácilmente, las señales de los carbonos CH_3 y CH_2 alifáticos a 14.80 y 65.64 ppm respectivamente, de igual forma para el carbono del grupo metilo CH_3 a 21.44 ppm, del grupo *p*-toluilo.

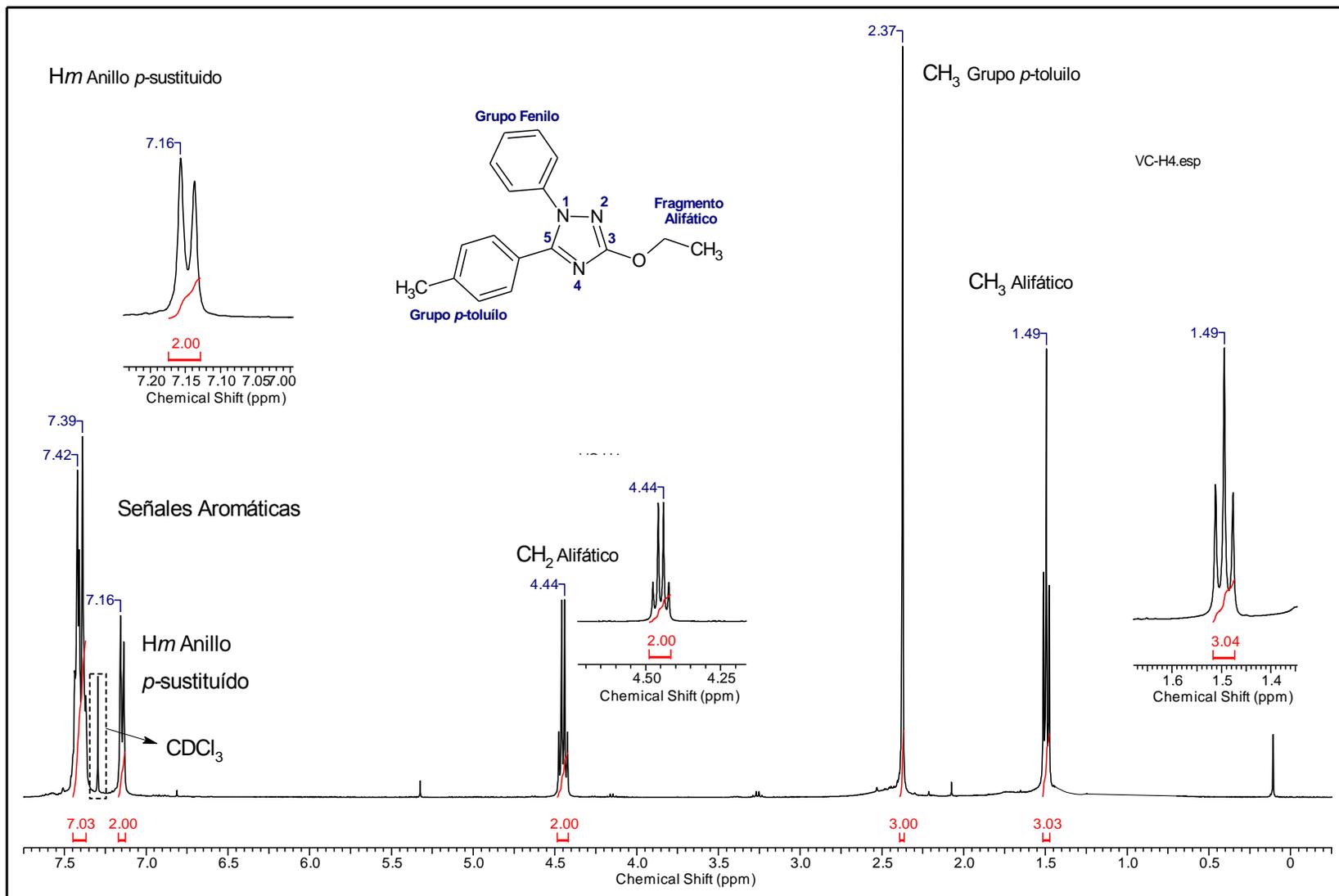
En el espectro RMN ^{13}C y su comparación con el experimento DEPT-135, (figura 19) se observan las señales de los carbonos cuaternarios, a campo bajo, los carbonos que se presentan en las señales a 167.62 ppm y a 153.15 ppm corresponden a los carbonos C_3 y C_5 del anillo triazólico estas señales coinciden con los rangos que se han reportado en la literatura según estudios de Gupta³³, Lasch³⁴ y Li³⁵, se presenta información completa en la tabla 6.

33 Gupta Shryuti, Pooja Saluja, Khurana Jitender. DBU mediated confluent approach for the one pot synthesis of novel 5-hydroxy pyrazolo[1,2-*a*][1,2,4] triazoles and their dehydration to novel pyrazolo[1,2-*a*][1,2,4]triazole derivatives. En: Tetrahedron. 7 de julio de 2016, Vol 72, p. 3986-3993.

34 Lasch Roman, Heinrich Markus. Cycloaddition reactions of glycine imine anions to phenylazocarboxylic esters – a new access to 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles. En Tetrahedron. 24 de junio de 2015, Vol 71, p. 4282-4295.

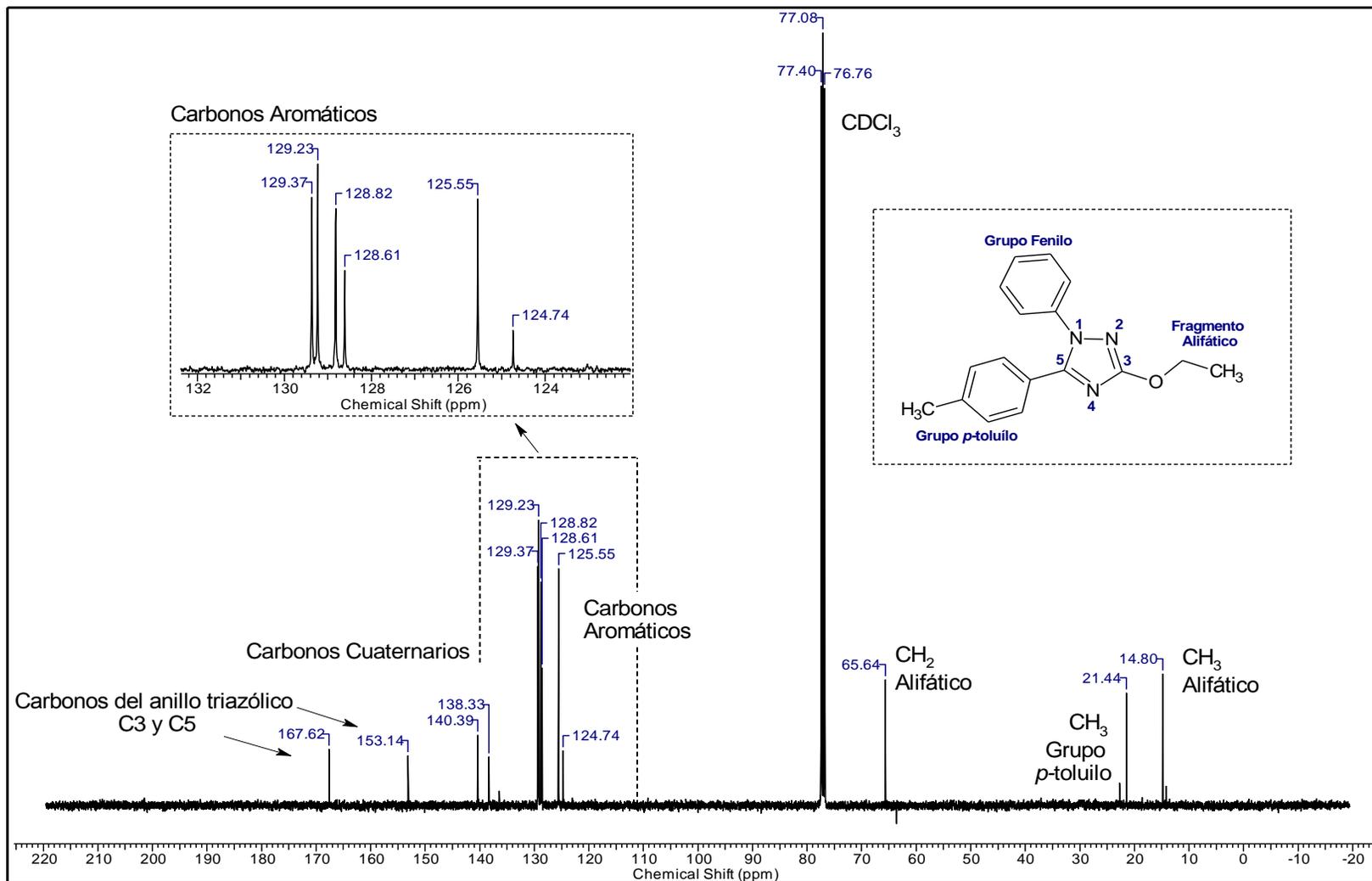
35 Li Yan Hong, Zhang Bei, Yang Hai Kui, Li Qiu, Diao Peng Cheng, You Wen Wei, Zhao Pei Liang. Design, synthesis, and biological evaluation of novel alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin A-4 analogues. En European Journal of Medicinal Chemistry. 5 de enero de 2017, Vol 125, p. 1098-1106.

Figura 17: Espectro RMN ^1H del compuesto 34d.



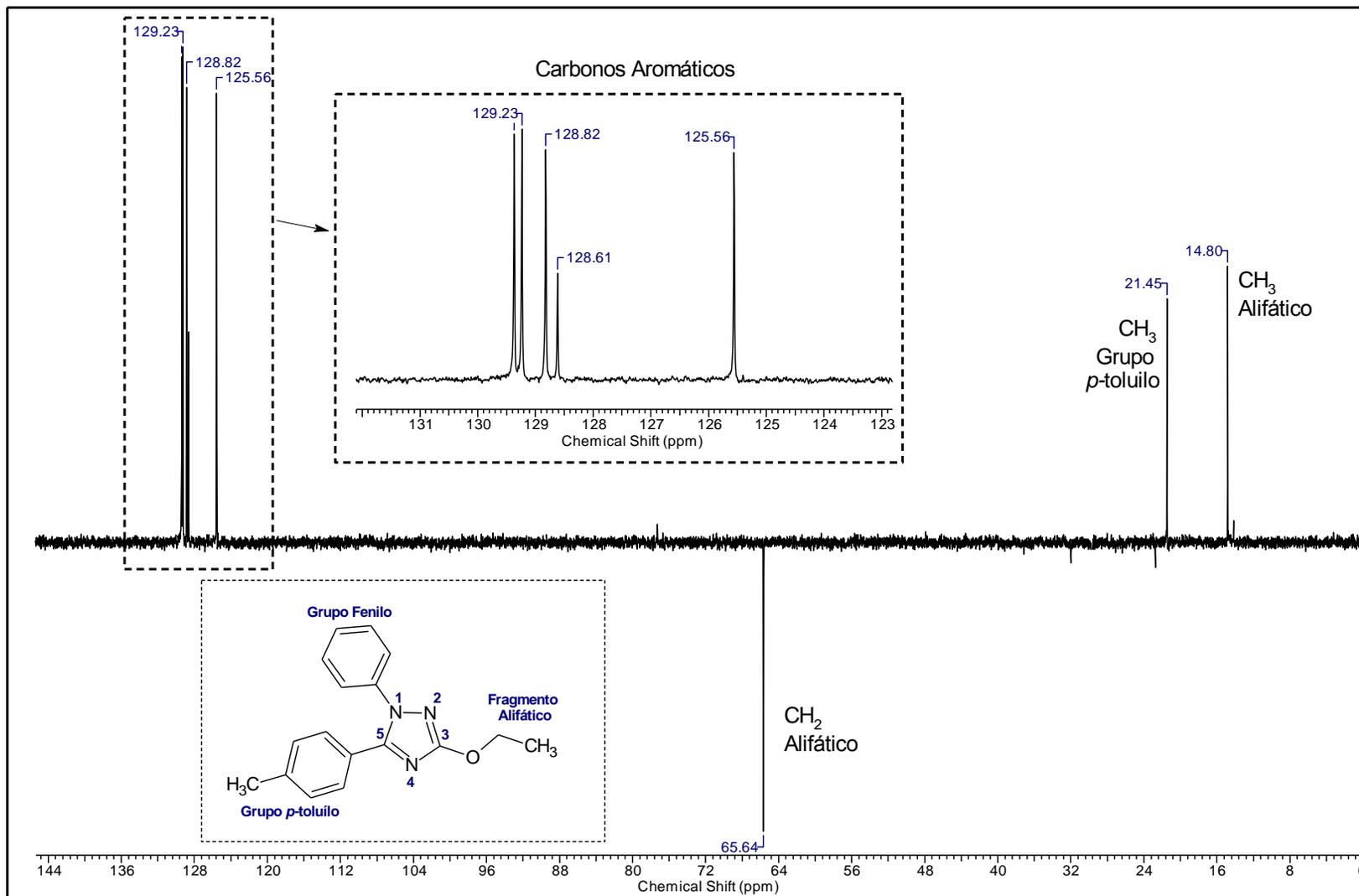
Fuente: Esta investigación

Figura 18: Espectro RMN-¹³C del compuesto 34d.



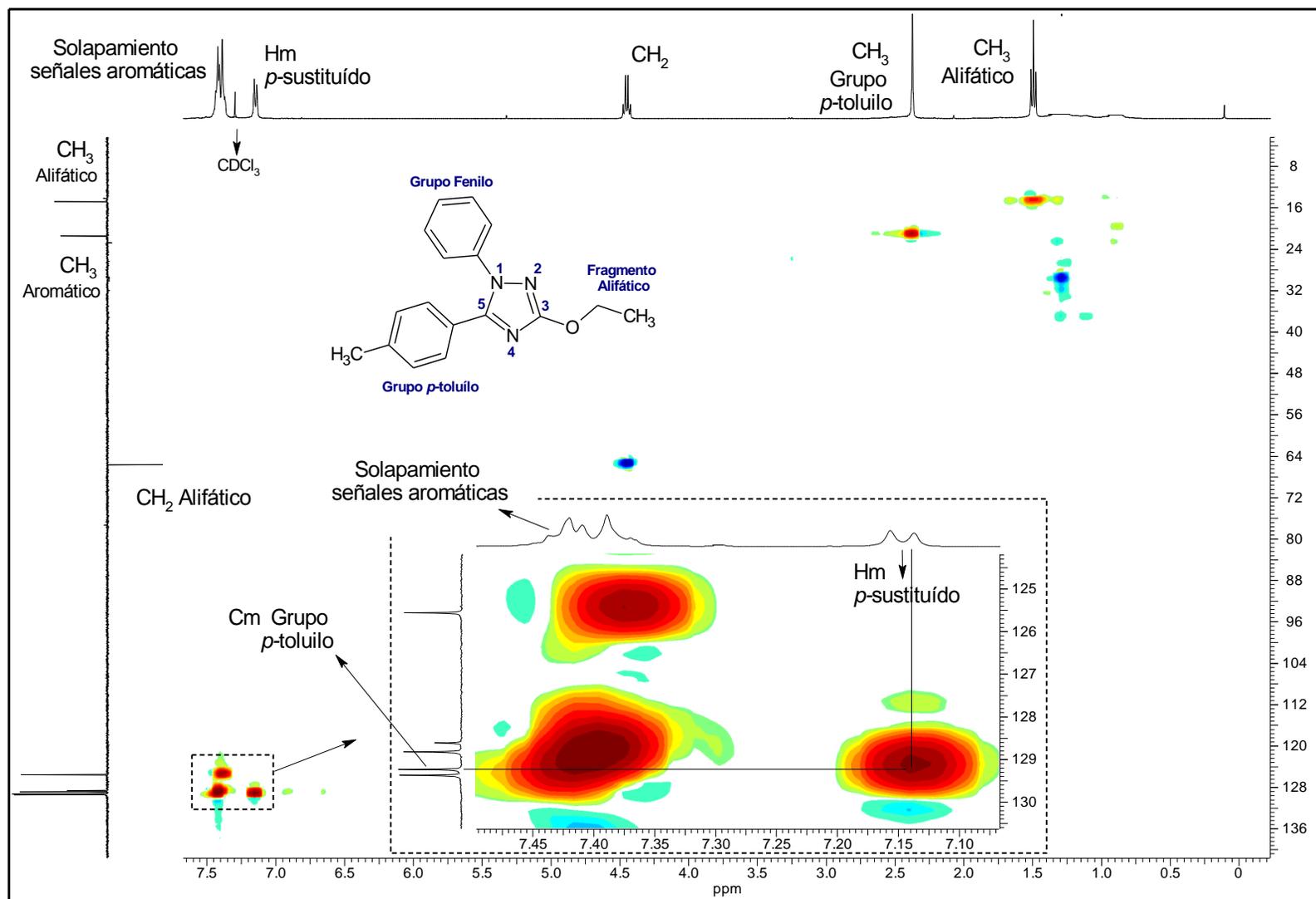
Fuente: Esta investigación

Figura 19: Espectro experimento DEPT 135 del compuesto 34d.



Fuente: Esta investigación

Figura 20: Espectro HSQC del compuesto 34d.

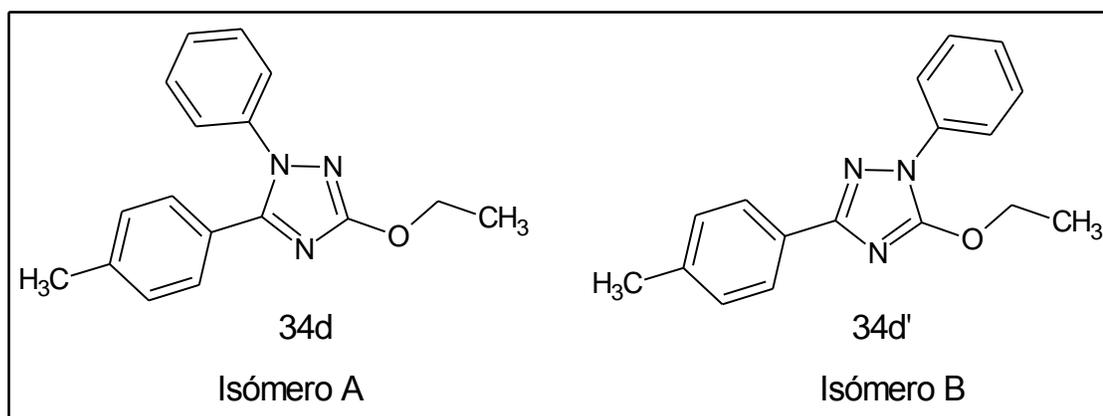


Fuente: Esta investigación

En el espectro HSQC (figura 20) se observa que el doblete ubicado a 7.16 ppm que pertenece al hidrógeno *meta* del grupo *p*-toluilo, tiene relación directa con carbono a 129.25 ppm, el cual, se asigna como carbono *meta* del anillo *p*-sustituido. Cabe anotar que la asignación de esta señal se hizo por comparación de trabajos anteriores realizados por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, ya que la información suministrada por los espectros bidimensionales no fue suficiente para distinguir todos los carbonos esperados.

Al someter a reacción el aroilimidotiocarbonato 1 con la fenilhidrazina 33b puede dar lugar a la formación de 2 isómeros *A* y *B* presentados en la figura 21.

Figura 21: isómeros *A* y *B* producto de la reacción entre el carbonato 1a con fenilhidrazina 33b.



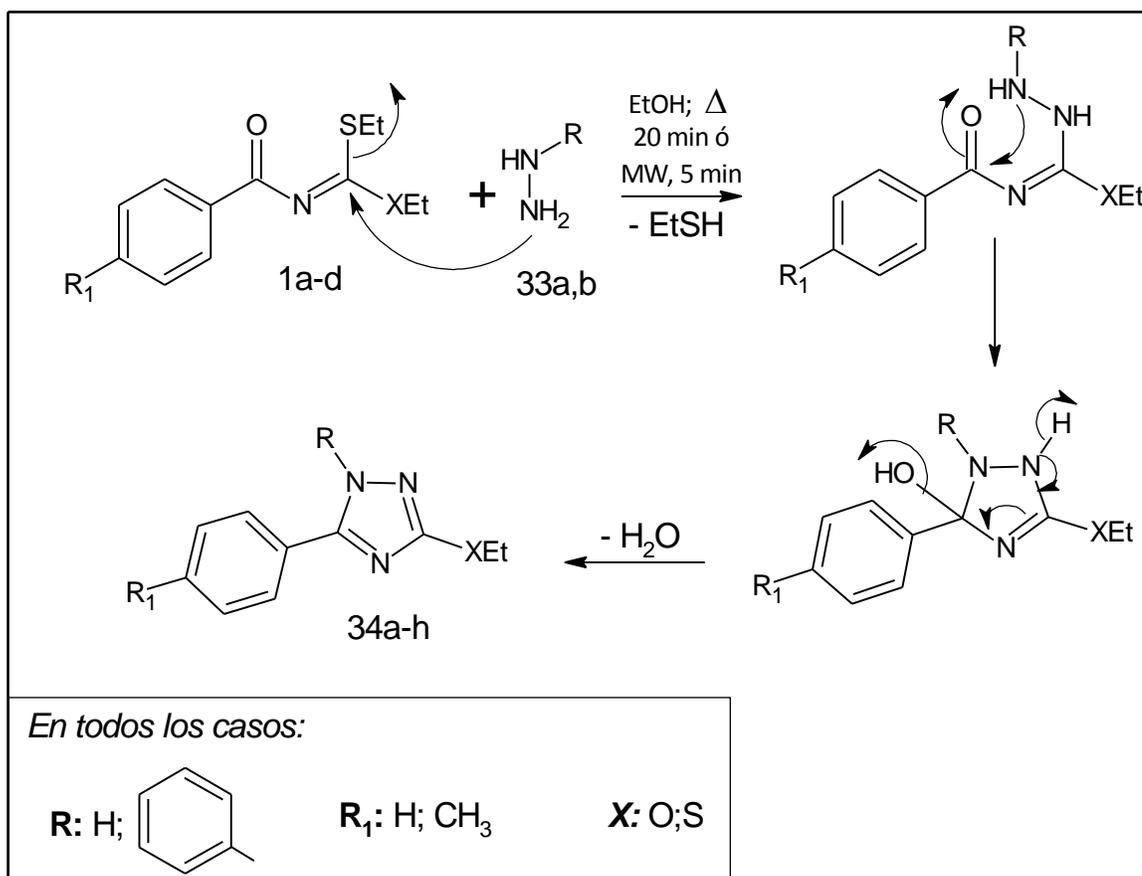
Fuente: Esta investigación

Haciendo uso del experimento NOESY (figura 22) que brinda información sobre la correlación espacial de hidrógenos ubicados a una distancia aproximada de 5 Å se puede determinar el isómero analizado. Es así que para el isómero *A*, se espera una interacción fuerte entre los hidrógenos *orto* de los dos anillos y para el isómero *B* se espera una interacción entre los hidrógenos *orto* del anillo bencénico con los hidrógenos de los grupos CH₂ y CH₃ del sustituyente etoxilo.

El espectro NOESY muestra que no hay interacción entre el grupo etoxilo y las señales de la región aromática; por lo tanto, se puede descartar la formación de los triazoles en la forma isomérica *B* (figura 21). Por otra parte, debido al solapamiento de las señales de la región aromática en el espectro NOESY, no se pudo establecer espectroscópicamente la formación de los triazoles objetivo en la forma isomérica *A*, sin embargo, teniendo en cuenta la mayor nucleofilicidad del

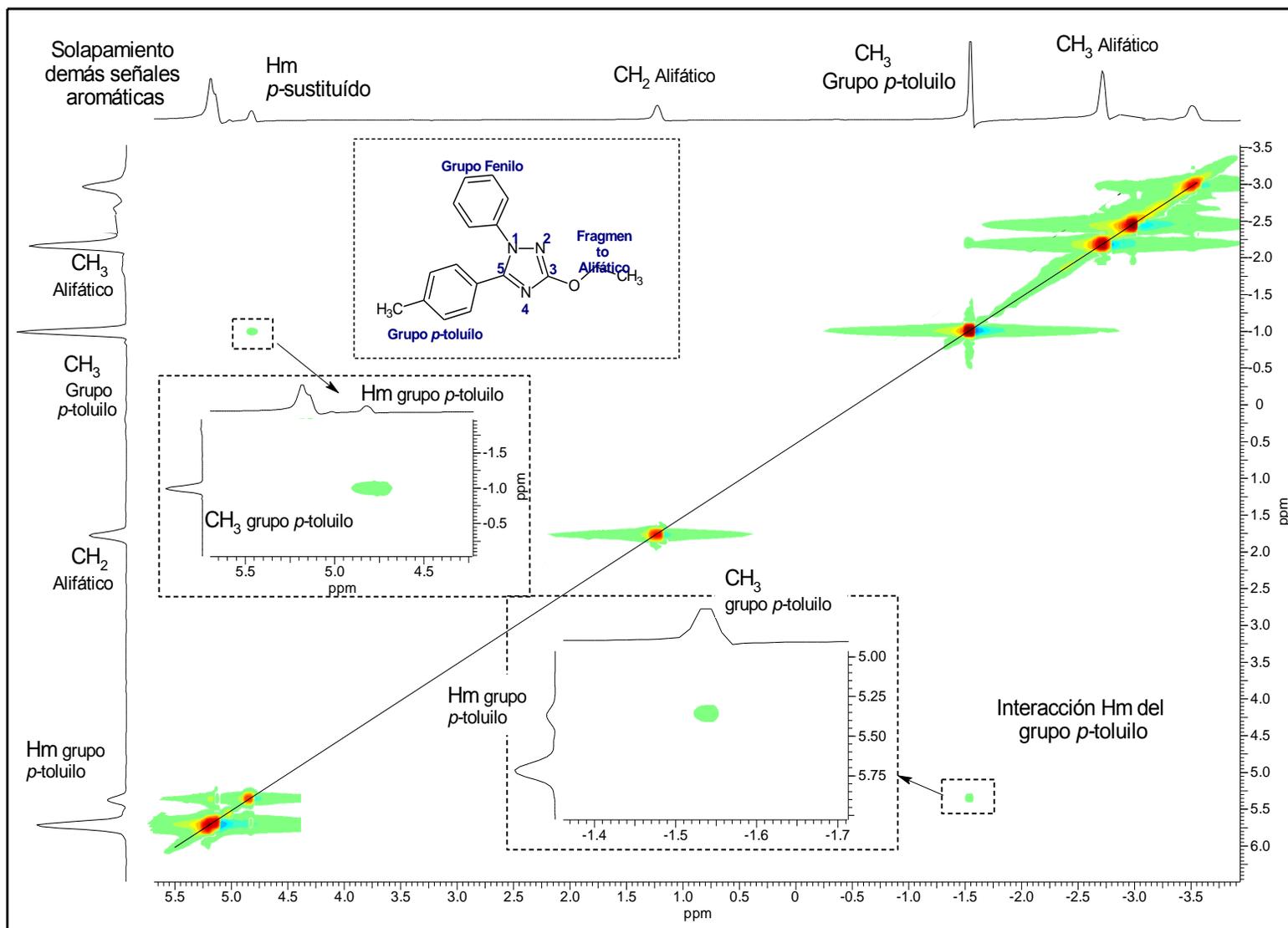
grupo amino en relación al grupo *N*-fenilamino de la fenilhidrazina y de la mayor electrofilicidad de la porción iminoéster en relación al carbonilo amídico de los carbonatos, se decidió que es más probable la formación de los triazoles objetivo en la forma isómerica *A* (figura 21), los cuales, resultan de un proceso de adición – eliminación (ciclocondensación), en donde, se inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino de la hidrazina (o fenilhidrazina) al carbono imínico del aroilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo o del aroilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo conllevando a la eliminación del grupo tioetilo (-SEt) en forma de tioetanol (EtSH). Posteriormente, ocurre una ciclocondensación intramolecular entre el grupo amino restante de la hidrazina correspondiente y el grupo carbonilo C=O amídico, generando los 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos 34a–h (Esquema 14) .

Esquema 14: mecanismo de reacción.



Fuente: Esta investigación

Figura 22: Espectro NOESY del compuesto 34d.



Fuente: Esta investigación

La elucidación estructural de los 1,2,4-triazoles 34a-h se realizó de la misma manera que la expuesta para el 1,2,4-triazol 34d, los datos de los desplazamientos químicos de los espectros RMN ^1H y ^{13}C de los 1,2,4-triazoles, obtenidos en esta investigación se resumen en las tablas 5 y 6.

Tabla 4: datos RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos 34a-h CDCl_3 , 400 MHz

Estructura general				Compuesto	R	R ₁	X
				34a	H	CH ₃	O
				34b	H	H	
				34c	C ₅ H ₆	H	
				34d	C ₅ H ₆	CH ₃	
				34e	H	CH ₃	S
				34f	H	H	
				34g	C ₅ H ₆	H	
				34h	C ₅ H ₆	CH ₃	
Compuesto	Grupo Etilo			Grupo p-toluido	Hidrógenos aromáticos		
	NH (s)	CH ₃ (t)	CH ₂ ©	CH ₃ (s)			
34a	8.03	1.44	4.45	2.40	7.85 (d) - 7.22 (d)		
34b	8.93	1.44	4.46	-	7.97 (d) - 7.41 (m)		
34c	-	1.50	4.46	-	* Solapamiento 7.52 – 7.30 (m)		
34d	-	1.44	4.45	2.37	Solap. 7.42 – 7.39 (m)	** 7.15 (d)	
34e	8.09	1.41	3.20	2.39	7.90 (d) - 7.22 (d)		
34f	8.86	1.38	3.16	-	7.96 (d) - 7.39 (m)		
34g	-	1.37	3.21	-	* Solapamiento 7.56 – 7.28 (m)		
34h	-	1.40	3.18	2.40	* Solapamiento 7.29 – 7.80 (m)		

©: cuartete; (d): doblete; (m): multiplete; (s): singulete.

* Señales de los dos anillos en la molécula.

** Encontrado con análisis bidimensional.

Fuente: esta investigación

Tabla 5: datos RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 34a-j CDCl_3 , 400 MHz

Estructura general				Compuesto	R	R ₁	X
				34a	H	CH ₃	O
				34b	H	H	
				34c	C ₅ H ₆	H	
				34d	C ₅ H ₆	CH ₃	
				34e	H	CH ₃	S
				34f	H	H	
				34g	C ₅ H ₆	H	
				34h	C ₅ H ₆	CH ₃	
Compuestos	Carbonos						
	Grupo Etilo		Anillo p-sustituido	Anillo Aromático	Anillo triazólico		
	CH ₃	CH ₂	CH ₃	Ci, Co, Cm y Cp del grupo fenilo y del grupo p-toluilo	C3	C5	
34a	14.70	66.25	21.46	125.65 – 136.42	156.48	165.84	
34b	14.69	66.39	-	126.32 – 139.12	156.72	165.56	
34c	14.79	65.61	-	125.50 – 130.05 (dos anillos)	152.10	160.42	
34d	14.80	65.64	21.44	124.37 – 138.33 (dos anillos)	153.15	167.62	
34e	15.03	27.29	21.50	126.56 – 135.37	151.84	164.05	
34f	14.90	27.31	-	126.52 – 138.74	153.81	161.32	
34g	15.02	27.30	-	125.39 – 137.96 (dos anillos)	152.16	162.92	
34h	14.96	27.28	21.38	125.71 – 138.52	153.31	162.16	

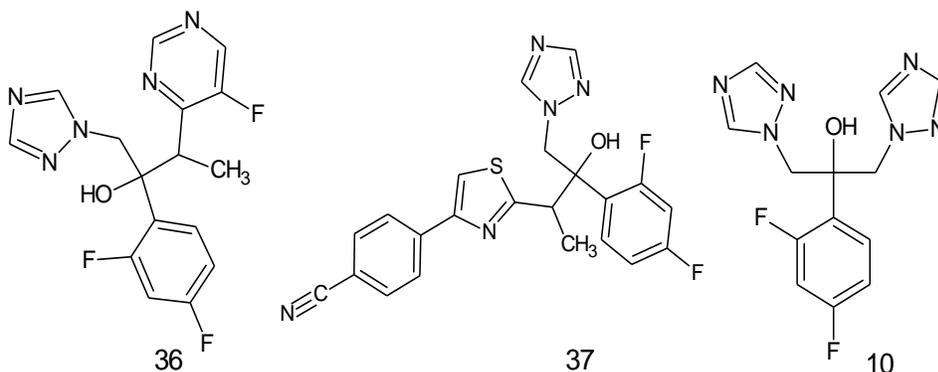
Fuente: esta investigación

4.3. PRUEBAS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Cabe resaltar, que las pruebas de actividad biológica no se habían propuesto como uno de los objetivos del presente trabajo de grado. Pero, se incluyeron porque complementan el trabajo sintético propuesto originalmente. Además, hacen parte del continuo interés del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño en probar la bioactividad de los compuestos sintetizados.

Se presentan los resultados de un ensayo preliminar realizado para evaluar la actividad biológica de los ocho compuestos 34a-h frente al hongo dermatofito *Trichophyton*. Se trabajó con esta especie debido a que en laboratorio en el que se desarrollaron las pruebas de actividad biológica se disponía de este hongo en específico y en las pruebas que se realizaban se utilizaba Fluconazol ® 10, un antimicótico para especies de hongos dermatofitos sobre las cuales según la literatura los compuestos que contienen anillos 1,2,4-triazólicos presentan actividad importante, así como también los poseen análogos estructurales de los 1,2,4-triazoles aquí presentados³⁶ como el voriconazol 36, el ravuconazol. Por lo tanto se evaluó actividad antifúngica de los compuestos 34a-h frente al hongo dermatofito *Trichophyton*.

Figura 23: Estructuras de compuestos análogos a los 1,2,4-triazoles.



Fuente: INSTITUTO NORUEGO DE SALUD PÚBLICA, WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. [En Línea] <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D01AC> [Citado el 13 de septiembre de 2008].

Los análisis de actividad antifúngica se realizaron en el laboratorio del Grupo de Investigación de Productos de Importancia Biológica (GIPIB) de la Universidad de

³⁶ INSTITUTO NORUEGO DE SALUD PÚBLICA, WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. [En Línea] <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D01AC> [Citado el 13 de septiembre de 2008].

Nariño, (tabla 6); los compuestos se probaron con una concentración de 3000 ppm de una solución de 1,2,4-triazol disuelto en metanol.

Tabla 6: resultados actividad biológica

Estructura general		Compuesto	R	R ₁	X
		34a	H	CH ₃	O
		34b	H	H	
		34c	C ₅ H ₆	H	
		34d	C ₅ H ₆	CH ₃	
		34e	H	CH ₃	S
		34f	H	H	
		34g	C ₅ H ₆	H	
		34h	C ₅ H ₆	CH ₃	
Compuesto		Medida de crecimiento del hongo (mm)	<u>Inhibición (mm)</u> comparación de crecimiento		
<i>Trichophyton solo</i>		50	-		
Control Negativo: MeOH Solvente		48	-		
Control Positivo: Fluconazol® 2000 ppm		11	39		
Concentración 3000 ppm	34a	9	41		
	34b	49	1		
	34c	10	40		
	34d	9	41		
	34e	25	25		
	34f	18	32		
	34g	19	31		
	34h	10	40		

Fuente: Esta investigación

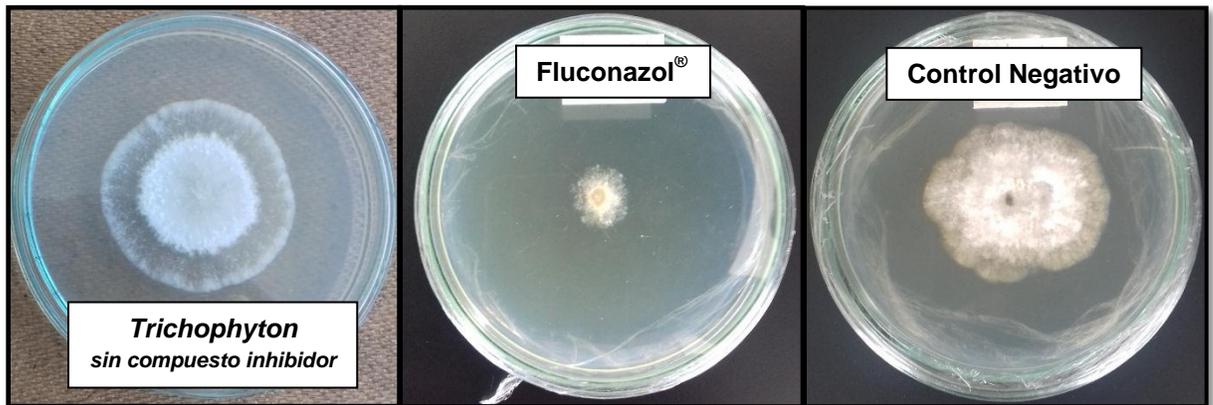
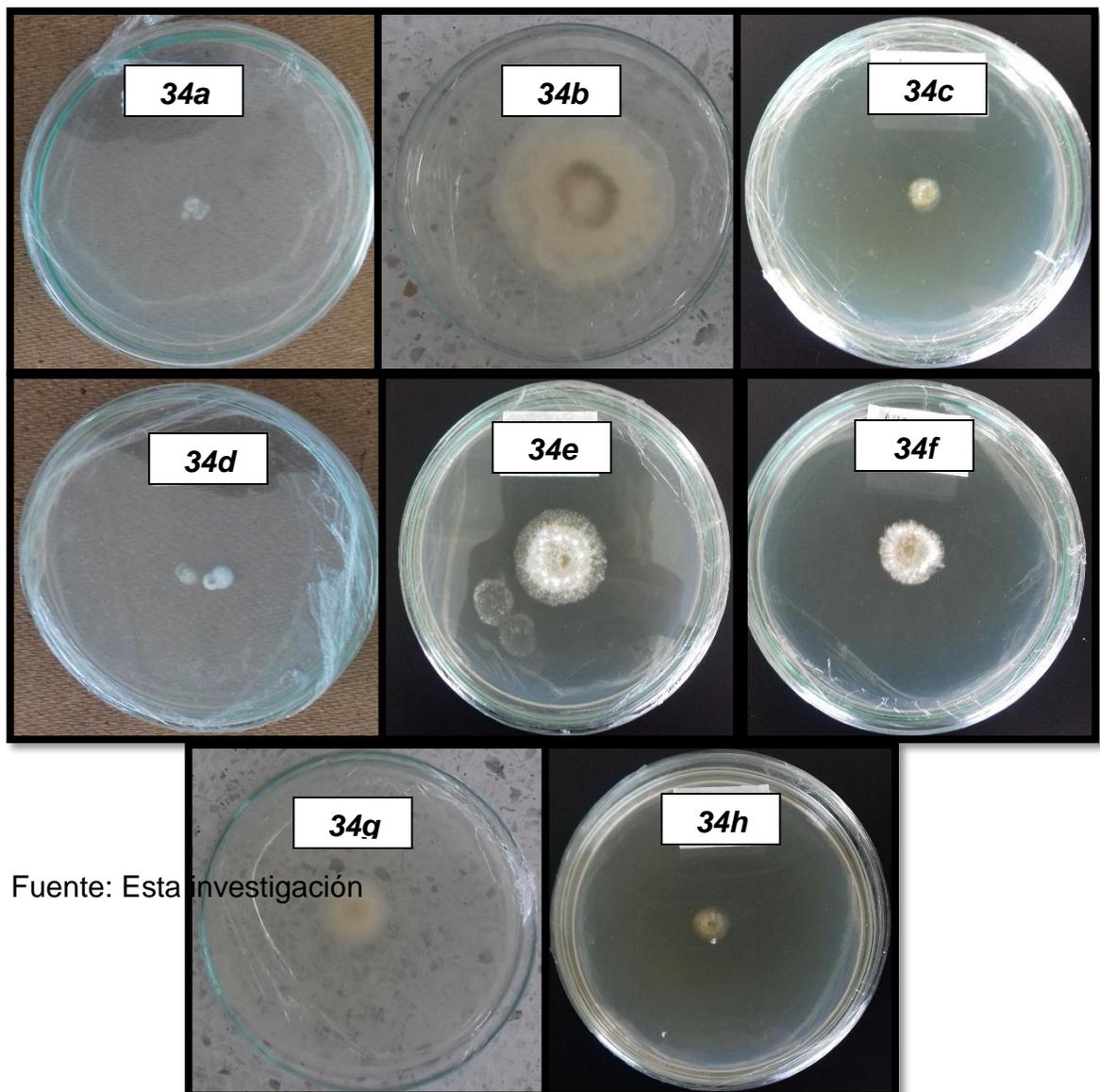


Figura 24: Hongo *Trichophyton* en agar, control positivo y control negativo.

Figura 25: Prueba de la actividad antifúngica de los nuevos triazoles 34a – 34h.



Fuente: Esta investigación

Los 1,2,4-triazoles probados, presentaron una actividad inhibitoria del crecimiento del hongo *Trichophyton* analizado por comparación de los diámetros de halos del hongo en contacto con el triazol y del hongo sin compuesto inhibidor, así pues, los compuestos que presentan mayor actividad inhibitoria son los compuestos 34a, 34c, 34d y 34h, con una actividad comparable con la del *Fluconazol*® seguidos de los compuestos 34g, 34f y 34e, que presentan una actividad media en relación a la que presenta el *Fluconazol*®, finalmente el compuesto que presenta menor inhibición frente al crecimiento del hongo es el compuesto 34b. Sin embargo, es necesario realizar el estudio de actividad biológica con un análisis estadístico completo variando la concentración de los compuestos a estudiar con el fin de encontrar la dosis mínima administrable pero con el mismo o mejor efecto de la actividad de los compuestos estudiados frente al crecimiento del hongo.

En conclusión, el análisis cualitativo de la actividad biológica de los 1,2,4-triazoles sintetizados en el presente trabajo de investigación poseen actividad antifúngica importante.

Fuente: Esta investigación

5. METODOLOGÍA

5.1. GENERALIDADES

Los materiales de partida como: cloruros de ácido, hidrazina, fenilhidrazina, KSCN, al igual que los disolventes necesarios fueron adquiridos de las casas comerciales Sigma-Aldrich y Merck. Los aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los aroilimidoditioicarbonatos de S,S-dietilo fueron preparados con base en trabajos previos realizados por el GICH.⁴⁻⁶

La síntesis de los productos objetivo se realizaron bajo condiciones de calentamiento convencional (reflujo) ó con radiación de microondas en un reactor CEM-DISCOVER. El seguimiento de las diferentes reacciones se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador ultravioleta-visible (UV-vis), empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (257 y 365nm). Los productos finales se purificaron por cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de hexano, acetato de etilo como fase móvil, se dejó secar al ambiente y los puntos de fusión se determinarán en un fusiómetro ELECTROTHERMAL.

Los nuevos compuestos fueron analizados por FTIR, RMN ¹H y ¹³C, mono y bidimensional y espectrometría de masas. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ¹H) y de carbono trece (RMN ¹³C) se tomaron a 25°C usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, en un equipo BRUKER ULTRASHIELD operando a 400MHz.

Los espectros de masas se tomaron haciendo uso de un cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas SHIMADZU GCMS-QP2010S con columna DB-5 (5%-fenil)-polidimetilsiloxano).

Los espectros de FTIR se tomaron con un equipo SHIMADZU IR Tracer 100 usando pastillas de KBr.

Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Espectroscopia de la Universidad del Valle, en el Laboratorio de Materiales Funcionales y Catálisis (GIMFC) de la Universidad de Nariño y en el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad de Nariño.

5.2. OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO

5.2.1. OBTENCIÓN DE LOS 1,2,4-TRIAZOLES.

Se presenta la reacción general de la obtención de los 1,2,4-triazoles objetivo los cuales se obtuvieron haciendo uso de dos métodos diferentes.

MÉTODO 1: síntesis de los 1,2,4-triazoles 34a-h en solución, empleando calentamiento convencional.

En un balón esmerilado de 100 mL fueron adicionados el correspondiente carbonato 1a-d (0.6 mmol), un ligero exceso de la hidrazina 33a ó 33b (0,053 mL de 33a ó 0,066 mL de 33b, 1.1 equiv., 0.66 mmol) y etanol (3 mL) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por un tiempo de 20 a 30 minutos. La formación del producto objetivo se controló por cromatografía en capa delgada (CCD). Una vez finalizada la reacción, la solución resultante se llevó a sequedad con ayuda de un ventilador y el residuo se purificó por cromatografía en columna (CC) para obtener los 1,2,4-triazoles esperados 34a-h. Para la purificación, el producto se solubilizó a temperatura ambiente en la mínima cantidad de THF (1.5 mL) y se empleó una columna de 20 cm de altura y 3 cm de diámetro, sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (6:4) como fase móvil.

MÉTODO 2: síntesis de los 1,2,4-triazoles 34a-h empleando radiación de microondas bajo condiciones libres de disolvente.

En un tubo de vidrio pyrex, fueron mezclados en ausencia de disolvente, el correspondiente carbonato 1a-d (0.6 mmol) y un ligero exceso de la hidrazina 33a ó 33b (0,053 mL de 33a ó 0,066 mL de 33b, 1.1 equiv., 0.66 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un reactor microondas CEM-Discover bajo las siguientes condiciones: 225 W de potencia, 150 °C de temperatura y 5 minutos de reacción. La formación del producto objetivo se controló por cromatografía en capa delgada

(CCD). Una vez finalizada la reacción, el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (CC) para obtener los 1,2,4-triazoles esperados 34a-h. Para la purificación, el producto se solubilizó a temperatura ambiente en la mínima cantidad de THF (1.5 mL) y se empleó una columna de 20 cm de altura y 3 cm de diámetro, sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (6:4) como fase móvil.

5.3. METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Compuestos de control. El *Fluconazol*® utilizado fue adquirido comercialmente como solución inyectable de uso clínico con concentración de 2000 ppm y con NaCl como excipiente.

Trichophyton, con el fin de adquirir una muestra de un hongo dermatofito se realizó un muestreo aleatorio simple en las locaciones de la Granja Experimental de Botana de la Universidad de Nariño tomando como objeto de estudio hongos dermatofitos que afectaban los tejidos en cuyes, el muestreo se realizó seleccionando 70 especímenes de cuyes de los cuales 3 presentaron afecciones por hongo dermatofito, a los especímenes afectados se les realizó un raspado de piel con hisopos de algodón que se almacenaron en tubos estériles de tapa rosca. La adquisición de la muestra de hongo, la identificación, el aislamiento y el cultivo del mismo fue realizado del Grupo de Investigación en Productos de Importancia Biológica (GIPIB) de la Universidad de Nariño.

Las pruebas de inhibición se realizaron usando una metodología que se optimiza en el laboratorio del Grupo de Investigación en Productos de Importancia Biológica (GIPIB) de la Universidad de Nariño, la cual consiste en sembrar el hongo a estudiar, purificarlo y aislarlo en agar Sabouraud con cloranfenicol adquirido comercialmente de la casa comercial SCHARLAU, el hongo se incubó durante 3 semanas, posteriormente, se colectan las esporas y se estandarizan en suspensiones de 1×10^5 esporas/mL y en seguida almacenar en viales estériles.

Para la determinación de la inhibición, se preparó una caja de agar Sabouraud con 0,5 mL de una solución en MeOH del 1,2,4-triazol a una concentración de 3000 ppm, a la mezcla de agar-1,2,4-triazol se le perforó un agujero de 5 mm de diámetro que se inoculó con 30 μ L del hongo y se dejó incubar por 7 días. Transcurrido este tiempo se hace una lectura del diámetro del crecimiento de los halos del hongo en la caja Petri donde está el 1,2,4-triazol. Se compararon los halos (crecimiento) entre los hongos sembrados en una mezcla de agar-1,2,4-

triazol a una concentración de 3000 ppm; el hongo sembrado en agar sin concentración alguna de compuesto inhibidor y el hongo sembrado en una mezcla de agar-fluconazol con el fin de comparar la actividad de los 1,2,4-triazoles obtenidos en esta investigación versus *Fluconazol*®, un reconocido compuesto antifúngico.

6. CONCLUSIONES

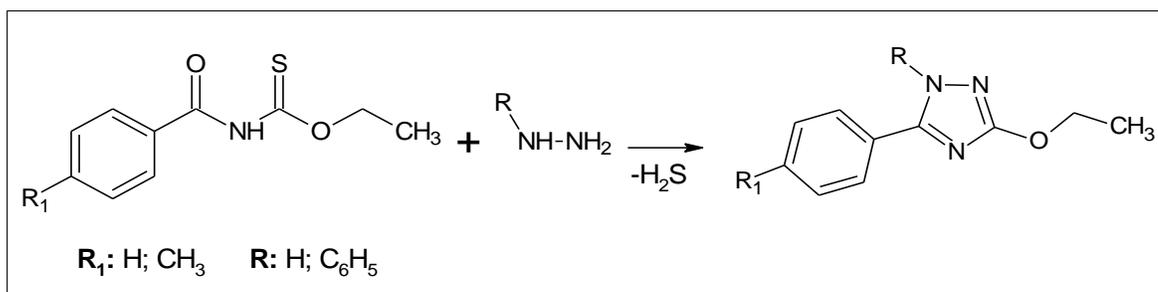
1. Se estableció que las interacciones entre aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo o aroilimidoditocarbonatos de S,S-dietilo con hidrazina y fenilhidrazina conducen a los nuevos 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos 34a-h, los cuales, fueron fácilmente aislados por cromatografía en columna y caracterizados con ayuda de las técnicas espectroscópicas: espectrometría de masas, FTIR y RMN ^1H y ^{13}C mono y bidimensional
2. Se estableció que la síntesis de los nuevos 1,2,4-triazoles 3,5-disustituídos 34a-h se puede llevar a cabo por dos aproximaciones diferentes e igualmente efectivas. La primera, usando calentamiento convencional en etanol a reflujo con tiempos de reacción entre 20 y 30 minutos y la segunda, empleando radiación de microondas en condiciones libre de disolventes (5 min, 225 W y 150 °C). Las dos metodologías conllevan a la formación de los productos esperados, pero, la metodología vía microondas resulta ambientalmente más amigable debido a que no se usaron disolventes orgánicos y los productos se obtienen en tiempos de reacción más cortos (5 minutos) en comparación con la metodología por calentamiento convencional en etanol a reflujo, en la cual, se requiere un tiempo mínimo de 20 minutos.
3. Se encontró que dentro del proceso de síntesis de los nuevos 1,2,4-triazoles existe la formación de un subproducto perteneciente a la familia de las *p*-toluilhidrazidas, hecho que se demostró experimentalmente y por espectrometría de masas, lo cual, implicó una ligera reducción del rendimiento habitual de esta clase de reacciones que en términos generales va de moderados a buenos (48 – 90 %).

4. Debido al solapamiento de las señales de la región aromática en el espectro NOESY, no se pudo establecer espectroscópicamente en cuál de las dos posibles formas isómericas están los triazoles objetivo. Sin embargo, teniendo en cuenta la mayor nucleofilicidad del grupo amino en relación al grupo *N*-fenilamino de la fenilhidrazina y de la mayor electrofilicidad de la porción iminoéster en relación al carbonilo amídico de los carbonatos, se decidió que es más probable la formación de los triazoles objetivo en la forma isómerica A (figura 21).

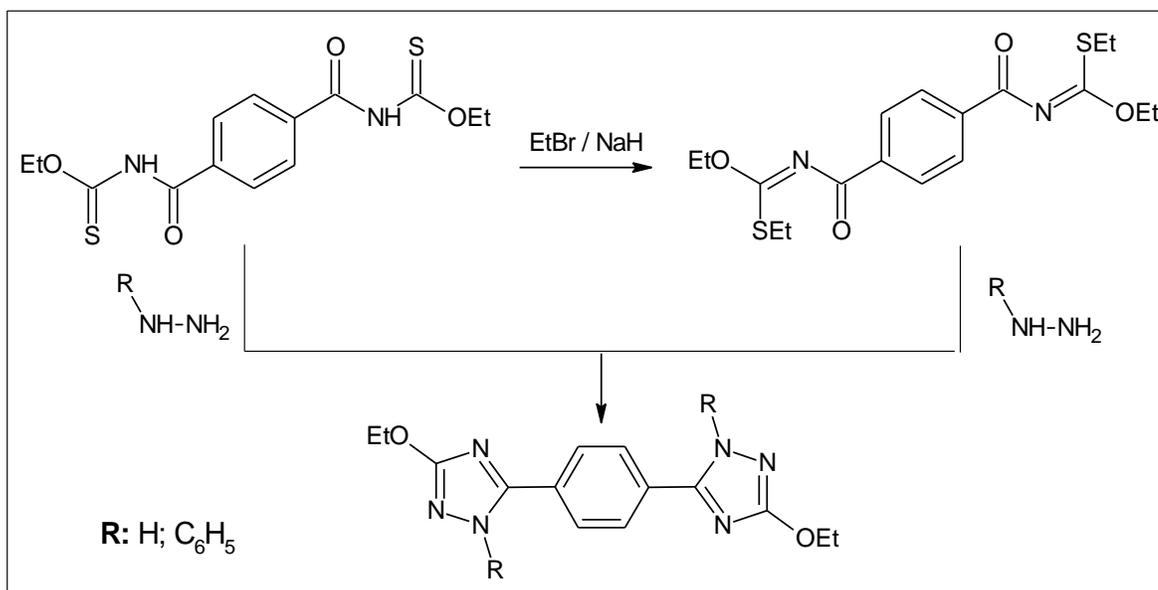
5. Con base en la nucleofilicidad y la electrofilicidad de los precursores, se propuso una ruta de formación de los nuevos 1,2,4-triazoles. La reacción ocurre a través de un proceso de adición-eliminación (ciclocondensación) el cual, inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino de la hidrazina o (fenilhidrazina) sobre el aroilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo o del aroilimidoditocarbonato de *S,S*-dietilo con la subsecuente salida del grupo tioetilo (-SEt) en forma de tioetanol (EtSH). Posteriormente, ocurre una ciclocondensación intramolecular entre el grupo amino restante de la hidrazina y el grupo carbonilo C=O amídico del carbonato conduciendo a la formación de los 1,2,4-triazoles objetivo.

7. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de la síntesis de los 1,2,4-triazoles partiendo del aroilmidiotiocabamato de *O*-etilo correspondiente con el fin de eliminar una etapa en la síntesis general de los 1,2,4-triazoles, así, no se hará uso de reactivos como NaH o EtBr y obteniendo como producto final los 1,2,4-triazoles esperados.



Se recomienda también realizar estudios de la síntesis de 1,4-bistriazolil-bencenos a partir de la reacción del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo o, según la recomendación anterior el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo con hidrazinas, esto con el fin buscar la formación de moléculas que contengan anillos 1,2,4-triazólicos, los cuales pueden tener una actividad biológica importante, buscando continuar con la línea de investigación en 1,2,4-triazoles en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.



Se recomienda ahondar en las pruebas de actividad biológica de los compuestos sintetizados estableciendo una estadística apropiada variando concentraciones de los compuestos suministrados, la especie de hongo objeto de estudio, y encontrando con las pruebas el compuesto que presente mayor actividad permitiendo así lograr estudios avanzados en bioactividad de los compuestos sintetizados en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

8. REFERENCIAS

- ABDO Nadia, KAMEL Mona. synthesis and anticancer evaluation of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and mannich bases En Chemical and pharmaceutical bulletin. 2 de marzo de 2015. Vol 63, p.369 – 376.
- AHER, Sainath.; MUSKAWAR, Prashant.; THENMOZHI, K.; BHAGAT, Pundlik R. Recent developments of metal N-Heterocyclic carbenes as anticancer agents. En: Journal of Medicinal Chemistry, 11 de mayo de 2014. Vol, 81C, p 408 – 419.
- AL-SOUD, Yaseen.; AL-DWERI, Mohammad.; AL-MASOUDI, Najim. Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivates. En: Il Farmaco, 23 de agosto de 2004. Vol 59, p 775-783.
- BENSON, Frederic., SAVELL, Walter. The Chemistry of Vecinal Triazoles. En Chemical Reviews. 19 de Julio de 1948, Vol 46, 1 – 68.
- BARRADAS, José.; ERREA María Inés.; D'ACCORSO, Norma.; SEPÚLVEDA, Claudia.; TALARICO, Laura.; DAMONTE, Elsa. Syntesis and antiviral activity of azoles obtained from carbohydrates. En Carbohydrate Research, 8 de Julio de 2008. Vol 343, p 2468 – 2474.

- BARRADAS, José. Síntesis de azoles derivados de hidratos de carbono con potencia actividad biológica. Tesis Doctoral, Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Orgánica, 2012. 261 p.
- BLACKWELL Helen. Out of the oil bath and into the oven—microwave-assisted combinatorial chemistry heats up. En Organic and biomolecular Chemistry. 26 de marzo de 2003. Vol1, p. 1251, 1255
- BRITTANY. Hayes. Microwave synthesis: chemistry at the speed of light. 1ed. Matthews, North Carolina: CEM Publishing, 2002. 296. ISBN: 0-9722229-0-1
- CADDIK, Stephen. Microwave Assited Organic Reactions. En: Tetrahedron. 15 de Mayo de 1995. Vol 51, p 10403 – 10433.
- CASTRO, Edison.; SÁNCHEZ Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008. 87 p.
- CHECA, Camilo.; LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de Grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 72 p.
- CUASAPUD, Sebastián. Evaluación de la interacción entre el p-clorobenzoilimidoditiocarbonato de s,s-dietilo con los 5-amino 3-fenil y 3-(2-thienil)-1h-1,2,4-triazoles como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2014. 85 p.
- DANDIA Anshu, SINGH Ruby, SINGHT Dharmendra, ARYA Kapil. Facile Regioselective Green Synthesis of Triazolo [4,3-a] Pyrimidines in Aqueous Medium. En Organic Chmistry Letters 20 de enero de 2009 Vol: 6, p. 100-105.]
- DOLZHENKO, Anton.: PASTORIN, Giorgia.; DOLZHENKO, Anna.; CHUI, Wai. An aqueos medium synthesis and tautomerism study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles. En Tetrahedron Letters, 26 de Febrero de 2009. Vol 50, p 2124 - 2128.

- FERNÁNDEZ, Nuria. Síntesis Y Caracterización De Complejos De Rutenio (II) Enantiopuros Y De Complejos De Iridio (III) Con Ligandos Carbeno N-Heterocíclicos. Tesis de maestría, Oviedo. Universidad de Oviedo. Departamento de Química, 2014. 76 p.
- GUPTA Shryuti, POOJA Saluja, KHURANA Jitender. DBU mediated confluent approach for the one pot synthesis of novel 5-hydroxy pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazoles and their dehydration to novel pyrazolo[1,2-a][1,2,4]triazole derivatives. En: Tetrahedron. 7 de julio de 2016, Vol 72, p. 3986-3993.
- INSTITUTO NORUEGO DE SALUD PÚBLICA, WHO Collaborating Centre For Drug Statistics Methodology. [En Línea] <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D01AC> [Citado el 13 de septiembre de 2008].
- INSUASTY Henry, INSUASTY Braulio, CASTRO Edison, QUIROGA Jairo, ABONÍA Rodrigo. An efficient two-step synthesis of novel 2-amino-substituted pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines. En: Tetrahedron Letters. 24 de enero de 2003, Vol: 54, p. 1722-1725.
- LASCH Roman, HEINRICH Markus. Cycloaddition reactions of glycine imine anions to phenylazocarboxylic esters – a new access to 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles. En Tetrahedron. 24 de junio de 2015, Vol 71, p. 4282-4295.
- LEE, Jongbok.; HONG, Myengchan.; JUNG, Yoonchul.; JIN-CHO Eun.; RHEE Hakjune. Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-1,2,4-triazoles by microwave-assisted N-acylation of amide derivatives and the consecutive reaction with hydrazine hydrochlorides. En: Tetrahedron 8 de Enero de 2012, Vol 68, p 2045 – 2051.
- LI Yan-Hong, ZHANG Bei, YANG Hai-Kui, LI Qiu, DIAO Peng-Cheng, YOU Wen-Wei, ZHAO Pei-Liang. Design, synthesis, and biological evaluation of novel alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin A-4 analogues. En European Journal of Medicinal Chemistry. 5 de enero de 2017, Vol 125, p. 1098-1106.
- LIDSTROM, Pelle.; TIERNEY, Jason.; WATHEY, Bernard.; WESTMAN, Jacob. Microwave Assisted Organic Synthesis – A review. En: Tetrahedron 29 de Agosto de 2001, Vol 57, p 9225 – 9283.

- LIU Jianbing, LI Lichun, DAI Hong, LIU Zhun, FANG Jianxin, Synthesis and biological activities of new 1H-1,2,4-triazole derivatives containing ferrocenyl moiety. En Journal of organometallic chemistry 3 de marzo de 2006. Vol: 691, p. 2686-2690

- MOISE Mihaela, SUNEL Valeriu, PROFIRE Lenuta, POPA Marcel, DESBRIERES Jacques, PEPTU Cristian. Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety. En Molecules, 16 de Julio de 2009. Vol: 14, p. 2621-2631

- NAGASAWA Hideko; UEDA Satoshi. Facile Synthesis of 1,2,4-triazoles via a copper-catalyzed tandem addition-oxidative cyclation. En Journal of American Chemical Society, communications. 19 de junio de 2009. Vol 131, p 15080-15081.

- NEPAL Binod, SCHEINER Steve. substituent effects on the binding of halides by neutral and dicationic bis(triazolium) receptors. En Journal of physical chemistry A. 23 de noviembre de 2015. Vol: 119 p. 13064 - 13074.

- NEUHAUS William, MOURA-LETTS Gustavo. Alumina-promoted synthesis of N-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. En Tetrahedron Letters. 30 de septiembre de 2016. Vol 57, p 4974-4977.

- OTHMAN Raja Ben; MASSIP Stéphane; MARCHIVIE Mathieu; JARRY Christian; VERCOILLIE Johnny; CHALON Sylvie; GUILLAUMET Gérard; SUZENET Frank; ROUTIER Sylvain. Sulfur-carbon bond formation through ring-opening of triazolothiadiazole with organometallics. En European Journal of Organic Chemistry. 8 de abril de 2014. P 3225-3231.

- PAPADOPOULOU MARIA, BLOOMER William, ROSENZWEIG Howard, ASHWORTH Rachel, WILKINSON Shane, KAISER Marcel, ANDRIANI, Grasiella, RODRIGUEZ Ana. Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based compounds as potential anti-Chagasic drugs: in vivo studies. En future science. 15 de Mayo de 2013, Vol 5. p. 1763 – 1776.

- RESTREPO, Cindy Vanessa. Evaluación de la interacción entre los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. Trabajo de grado, San

Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2012. 89 p.

- SATO, Mikihiro.; FUKADA, Naoaki.; KURAUCHI, Masahito.; TAKESHIMA, Tatsuo. New Synthesis of Dimethyl N-Aroylcarbimidodithioates and 3-Aryl-5methylthio-1H-1,2,4-triazoles. En: Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 24 de Febrero de 1981. Vol 4. 554 – 557.
- STRAIN Harold, Metallic salts of lophine, 1,2,4-triazole and tetrazole. En Journal of the American Chemical Society, 3 de agosto de 1927. Vol 49, p. 1995-2000.
- TANG Ruping, JIN Linhong, MOU Chengli, YIN Juan, BAI Song, HU Deyu, WU, Jian, YANG Song, SONG Baoan. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety. Chemistry central journal. 30 de julio de 2013. Vol 7, p. 30 - 37.
- TAO Youtian, WANG Qiang, AO Liang, ZHONG Cheng, YANG Chuluo, QIN Jingui, MA Dongee. Highly efficient phosphorescent organic light-emitting diodes hosted by 1,2,4-triazole-cored triphenylamine derivatives: relationship between structure and optoelectronic properties. En: Journal of Physical Chemistry C. 13 de noviembre de 2010. Vol 114. p. 601 – 609.
- TEMPLE, Carroll., MONTGOMERY, John. Chemistry of Heterocyclic Compounds: 1,2,4 –Triazoles. En: John Wiley & Sons, Inc., 2 de Enero de 2008. Vol 37, p 773 - 791.
- WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. J. Am. Chem. 1902, 27, 257, Citado por CASTRO, Edison.; SÁNCHEZ Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de grado, San Juan de Pasto: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008. 87 p.