

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL  
*p*-CLOROBENZOILIMIDODITIOCARBONATO DE S,S-DIETILO CON LOS 5-  
AMINO-3-FENIL y 3-(2-TIENIL)-1*H*-1,2,4-TRIAZOLES COMO MÉTODO DE  
OBTENCIÓN DE NUEVAS TRIAZOLOTRIAZINAS

SEBASTIÁN DANILO CUASAPUD MUÑOZ

UNIVERSIDAD DE NARIÑO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS  
SAN JUAN DE PASTO  
2015

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL  
*p*-CLOROBENZOILIMIDODITIOCARBONATO DE S,S-DIETILO CON LOS 5-  
AMINO-3-FENIL y 3-(2-TIENIL)-1*H*-1,2,4-TRIAZOLES COMO MÉTODO DE  
OBTENCIÓN DE NUEVAS TRIAZOLOTRIAZINAS

SEBASTIÁN DANILO CUASAPUD MUÑOZ

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 EN COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS  
SAN JUAN DE PASTO  
2015

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

SILVIA CRUZ SANCHEZ

Jurado

LYNAY SANTACRUZ GUTIÉRREZ

Jurado

San Juan de Pasto, Marzo de 2015

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo se lo dedico a DIOS todo poderoso, por ser la luz que guía mi vida y estar conmigo en cada decisión que tomo. A mis padres Arturo Cuasapud y Rosaura Muñoz, por todo su amor, su apoyo, sus consejos y por enseñarme a trabajar bien y a dar lo mejor de mí. A mi hermano Edison Cuasapud por estar siempre presente apoyándome y brindándome la confianza para seguir adelante.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Henry E. Insuasty, por la confianza, el apoyo, y los valiosos consejos brindados durante la elaboración de este trabajo de investigación.

A los profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño por el aprendizaje adquirido a través de ellos durante la carrera.

A los profesores de la universidad del valle, Braulio Insuasty Ph.D., Jairo Quiroga Ph.D., y Rodrigo Abonía Ph.D., por su cooperación constante con nuestro grupo de investigación.

A mis compañeros de Química, por su valiosa amistad y por todos los momentos compartidos.

A mis padres y hermano por su amor, comprensión y apoyo incondicional brindado en todo momento.

Un especial agradecimiento a las Doctoras Silvia Cruz y Lynay Santacruz por sus recomendaciones en la culminación del Documento final.

A todos ellos, gracias...

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. OBJETIVOS	19
1.1 Objetivo general	19
1.2 Objetivos específicos	19
2. ANTECEDENTES	20
2.1 Materiales de Partida	20
2.1.1 El <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo	20
2.1.1.1 Método de obtención del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo	20
2.1.2 Los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles	22
2.1.2.1 Propiedades químicas y físicas de los 5-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles	22
2.1.2.2 Método de obtención de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)- 1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles	24
2.2 Productos Objetivo. Las 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i> ]-1,3,5-triazinas	24
2.2.1 Estructura y Nomenclatura	25
2.2.2 Importancia farmacológica y biológica de las 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i> ]-1,3,5-triazinas.	25
2.2.3 Métodos de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i> ]-1,3,5-triazinas	27
2.3 Radiación de microondas	33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
4.1 Obtención de los productos objetivo	38

4.1.1	Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de los productos objetivo 40a,b	38
4.1.2	Obtención de los productos objetivo 40a,b utilizando TEA como catalizador	42
4.1.3	Estudio de la isomerización de las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas a las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas	43
4.2	Caracterización de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b	46
4.3	Posible ruta de formación de las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b	58
5	PARTE EXPERIMENTAL	60
5.1	Generalidades	60
5.2	Obtención de los precursores	61
5.2.1	Preparación del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo 1	61
5.2.1.1	Etapa 1. Obtención del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbamato de <i>S</i> -etilo 4c	61
5.2.1.2	Etapa 2. Obtención del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo 1	62
5.2.2	Preparación de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles 2a,b	63
5.2.2.1	Etapa 1. Obtención de las hidrazidas 13a,b	63
5.2.2.2	Etapa 2. Obtención de las amidoguanidinas 15a,b.	64
5.2.2.3	Etapa 3. Obtención de los 5-aminotriazoles 2a,b.	65
5.3	Obtención de los productos objetivo	66
5.3.1	Establecimiento de las mejores condiciones de reacción, para la	66



obtención de las nuevas triazolo-1,3,5-triazinas usando un reactor focalizado CEM-DISCOVER.

5.3.2 Purificación de las nuevas triazolo-1,3,5-triazinas 67

5.3.3 Obtención de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b usando un reactor focalizado CEM-DISCOVER y TEA como catalizador. 68

CONCLUSIONES 70

RECOMENDACIONES 72

BIBLIOGRAFÍA 73

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Centros reactivos de los materiales de partida	18
Figura 2. Centros electrofílicos del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo	20
Figura 3. Estructura de los 5-aminotriazoles	22
Figura 4. Formas tautoméricas del 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol	22
Figura 5.(a) Estructura general y nomenclatura de las triazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazinas. (b) Numeración del sistema triazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazínico.	25
Figura 6. Compuestos bioactivos que contienen el sistema triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico.	26
Figura 7. CCDs de la reacción del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 2a a diferentes potencias.	39
Figura 8. CCDs de la reacción del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 2a a diferentes temperaturas y tiempos.	40
Figura 9. Estructuras de los regioisómeros posiblemente formados durante la reacción de 1 con 2a.	41
Figura 10. CCD de la reacción del <i>p</i> -clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 2a usando TEA como catalizador.	43
Figura 11. CCD de la reacción de isomerización de la triazolotriazina 41a a la triazolotriazina 40a	44
Figura 12. Estructura y numeración de la 7-( <i>p</i> -clorofenil)-5-etiltio-2-feniltriazolo [1,5-a]1,3,5-triazina 40a.	47
Figura 13. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del compuesto 40a.	48
Figura 14. Espectro RMN- <sup>1</sup> H del compuesto 40a, expansión de las señales de la región aromática	49
Figura 15. Espectro RMN- <sup>13</sup> C del compuesto 40a.	51

Figura 16. Espectro HSQC del compuesto 40a.	53
Figura 17. Espectro HMBC del compuesto 40a.	54
Figura 18. Numeración de las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b	55
Figura 19. Espectro de masas del compuesto 40a.	58
Figura 20. Representación del proceso de obtención del <i>p</i> -clorobenzoil imidoditiocarbamato de S-etilo 5c (etapa 1).	62
Figura 21. Representación del proceso de obtención del <i>p</i> -clorobenzoil imidoditiocarbonato de S,S-dietilo 1 (etapa 2).	63
Figura 22. Representación del proceso de obtención de las hidrazidas 13a,b (etapa 1).	64
Figura 23. Representación del proceso de obtención de las amidoguanidinas 15a,b (etapa 2)	65
Figura 24. Representación del proceso de obtención de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazoles 2a,b (etapa 3).	66
Figura 25. Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo [1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b.	68

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Reacción general para la obtención de los aroilimidoditio carbonatos de S,S-dietilo.	21
Esquema 2. Reacción general del comportamiento de los 5-amino-1,2,4-triazoles con un reactivo bielectrofílico.	23
Esquema 3. Reacción de obtención de los 5-amino-1 <i>H</i> -1,2,4-triazoles	24
Esquema 4. Reacción de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 19a,b.	28
Esquema 5. Diseño de la síntesis de los 5(7)-amino-6,7(4,5)-dihidro-1,2,4-triazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazinas 23 y 24.	29
Esquema 6. Síntesis general del diamino sustituido 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas	30
Esquema 7. Síntesis del 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 35.	31
Esquema 8. Síntesis de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas sustituidas con fragmentos fenilo, 2-tienilo y 2-furilo.	32
Esquema 9. Reacción general de obtención de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas con anillos aromáticos y heteroaromáticos como sustituyentes	36
Esquema 10. Isomerización de las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas a las correspondientes triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, siguiendo el rearrreglo de Dimroth.	45
Esquema 11. Posible ruta de formación de las nuevas triazolo [1,5-a]-1,3,5-triazinas	59

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Algunos ejemplos de la reacción de los 5-aminotriazoles 25 con los los <i>N</i> -cianocarboimidatos 26.	31
Tabla 2. Características de la síntesis con MW (300W) y Et <sub>3</sub> N.	32
Tabla 3. Datos de las mejores condiciones de reacción para la síntesis de las triazolotriazinas 40a,b.	41
Tabla 4. Condiciones de cromatografía en columna para la purificación de los productos 40a,b.	41
Tabla 5. Características físicas de las triazolotriazinas 40a,b obtenidas en MW	42
Tabla 6. Datos de RMN- <sup>1</sup> H (δ ppm) de los compuestos 40a,b CDCl <sub>3</sub> , 400MHz	55
Tabla 7. Datos de RMN- <sup>13</sup> C (δ ppm) de los compuestos 40a,b. CDCl <sub>3</sub> , 400MHz	56

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt: Acetato de etilo  
°C: Grados centígrados  
CC: Cromatografía de Columna  
CCD: Cromatografía de Capa Delgada  
DMF: Dimetilformamida  
EtBr: Bromuro de etilo  
EtO: Grupo etoxilo  
EtOH: Etanol  
EtS: Grupo tioetilo  
EtSH: Etanotiol  
GICH: Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos  
H: Hidrógeno  
h: Hora  
Het: Heterociclo  
HMBC: Heteronuclear multiple bond connectivity  
HSQC: Heteronuclear single quantum correlation  
KSCN: tiocianato de potasio  
Me: Grupo metilo  
MeCN: Acetonitrilo  
min.: Minutos  
MHz: Megahertz  
MS: Espectrometría de masas  
MW: Radiación de microondas  
p.f.: Punto de fusión  
Ph: Fenilo  
ppm: Partes por millón  
Rend.: Rendimiento  
RMN <sup>13</sup>C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13  
RMN <sup>1</sup>H: Resonancia magnética nuclear protónico  
T: Temperatura  
T amb.: Temperatura ambiente  
TEA: Trietilamina  
THF: Tetrahidrofurano  
UV-vis: Ultravioleta – visible  
W: Watts  
%: Porcentaje

## RESUMEN

Se estudió la reacción entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol y con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol como ruta de preparación de nuevas 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazinas. Se encontró que cada reacción conduce a la formación de dos triazolotriazinas isoméricas, de las cuales, se logró aislar y caracterizar el producto mayoritario de cada una de ellas, correspondiente a la familia de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

La síntesis de estos compuestos se realizó empleando radiación de microondas en ausencia de disolvente. Se establecieron las mejores condiciones de reacción variando la potencia del equipo, la temperatura y el tiempo de reacción. Se encontró que los productos objetivo se obtienen con rendimientos moderados (28-30%), si se emplea la máxima potencia del microondas (300W), una temperatura de 170°C y tiempos de reacción entre 5 y 7 minutos.

La estructura de los nuevos compuestos fue establecida con las técnicas espectroscópicas RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC y espectrometría de masas.

## ABSTRACT

The reaction between *S,S*-diethyl *p*-chlorobenzoylimidodithiocarbonate with 5-amino-3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole and 5-amino-3-(2-thienyl) -1*H*-1,2,4-triazole as a route for the preparation of novel 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazines was studied. It was found that each reaction leads to the formation of two isomeric triazolotriazines, of which it was possible to isolate and characterize the major product corresponding to the family of 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] -1,3,5-triazines.

The synthesis of these compounds was performed using microwave radiation and in the absence of solvent. The best reaction conditions were established by varying the power of the equipment, the temperature and the reaction time. It was found that the target products are obtained in moderate yields (28-30%) under the maximum microwave power (300W), at a temperature of 170 °C and reaction times between 5 to 7 minutes.

The structure of the new compounds was established by spectroscopic techniques <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, HSQC, HMBC and mass spectrometry.



## INTRODUCCIÓN

El propósito de la presente investigación fue evaluar las reacciones de ciclación entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo con 5-aminotriazoles como una ruta eficiente para la obtención de nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, sustituidas con anillos aromáticos y heterocíclicos y de esta manera continuar con el desarrollo de nuevos derivados del sistema triazolotriazínico, presente en diversos compuestos con reconocida actividad antitumoral y que han sido utilizados en el tratamiento de enfermedades provocadas por desórdenes neurológicos como la enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad y desordenes cerebrovasculares <sup>1</sup>.

Para el desarrollo de este estudio fue necesario establecer las mejores condiciones de ciclación, para lo cual, se empleó la radicación de microondas como fuente de energía. En este estudio se evaluó la regioselectividad de las interacciones con ayuda de la información espectroscópica (RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C mono y bidimensional) de los productos finales.

Este estudio resulta de interés en química orgánica y heterocíclica si se tiene en cuenta que los dos materiales de partida de esta investigación pueden interactuar de diferentes maneras a través de sus centros reactivos. Por un lado, el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo tiene dos centros electrofílicos, el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo. Por otra parte, los 5-amino-1*H*-1,2,4-triazoles pueden reaccionar a través de los nitrógenos en posiciones 1,2 y 4, y el grupo amino en posición 5 (figura 1). A pesar de las variadas interacciones químicas esperadas entre los precursores de esta investigación, la literatura de los precursores <sup>2,3</sup> y trabajos previos del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño <sup>4,5,6</sup>, indican que es más probable la formación de los productos objetivo de este trabajo de grado, las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

---

<sup>1</sup> Vu, Ch. B.; Pan, D.; Peng, B., Sha, L.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Petter, R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, pág. 4831-4834.

<sup>2</sup> Augustín M.; Richter M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, 55-68.

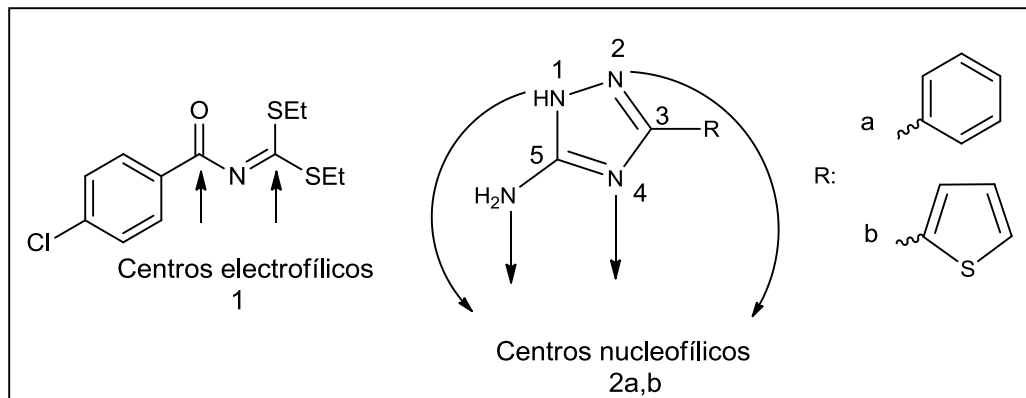
<sup>3</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128

<sup>4</sup> Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

<sup>5</sup> Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los hetaoailimidoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

<sup>6</sup> Mier, N. y Suarez, G. Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-Triazinas por reacción de aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo con 5-amino-3-arilpirazoles, usando irradiación con microondas. San Juan de Pasto, 2007, 79p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

**Figura 1.**Centros reactivos de los materiales de partida



Fuente: Restrepo, C. 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. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño. Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128.

## 1. OBJETIVOS

### 1.1 Objetivo general

Evaluar las reacciones de ciclación del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol y con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol como una ruta eficiente (tiempos de reacción cortos y con los rendimientos más altos posibles) para la obtención de nuevas 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazinas que contengan anillos heterocíclicos y aromáticos como sustituyentes.

### 1.2 Objetivos específicos

1. Reproducir las metodologías descritas en la literatura para la síntesis del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo, del 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol y del 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol, materiales de partida de esta investigación.
2. Establecer las mejores condiciones de temperatura, potencia del equipo y tiempo de reacción, para la síntesis de las nuevas triazolotriazinas, a partir de la interacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol y con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol, empleando un reactor microondas CEM-DISCOVER en ausencia de disolvente.
3. Caracterizar los nuevos productos con la ayuda de las técnicas espectroscópicas: RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, HMBC, HSQC y espectrometría de masas.

## 2. ANTECEDENTES

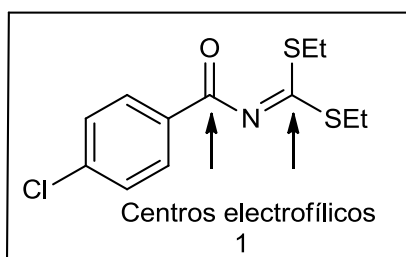
En esta sección se realiza una revisión bibliográfica de los métodos de preparación y ejemplos del comportamiento químico de los materiales de partida, así como las rutas de síntesis utilizadas para la obtención de compuestos con el sistema triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico y algunos ejemplos de su importancia biológica.

### 2.1 Materiales de Partida

#### 2.1.1 El *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo

El *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo posee la estructura mostrada en la figura 2. Este compuesto posee dos centros electrofílicos, el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, siendo el primero más susceptible a un ataque nucleofílico que el segundo <sup>7</sup>.

**Figura 2.** Centros electrofílicos del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo



Fuente: Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

##### 2.1.1.1 Método de obtención del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo

El Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, ha reportado la optimización de una metodología para la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo entre los que se encuentra el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1.

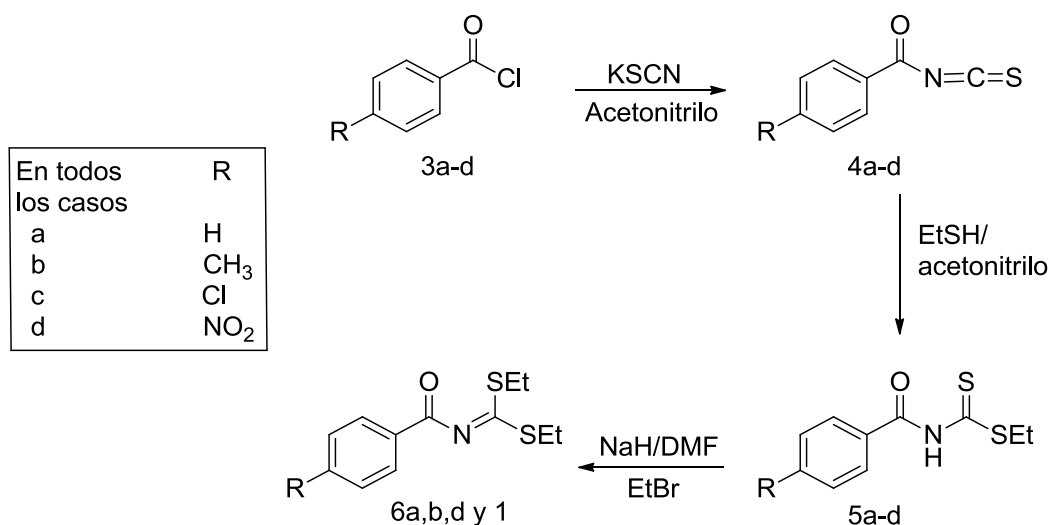
<sup>7</sup> Agustín, M.; Richter, M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, pág. 55-68.

Esta metodología fue utilizada en esta investigación para la síntesis del precursor 1 y consta de dos etapas, la primera consiste en la preparación del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbamato de *S*-etilo 5c y la segunda, la etilación del carbamato 5c para producir el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1<sup>4,5,6</sup>.

En la etapa 1 del trabajo de Lagos y Checa<sup>4</sup> se sintetizaron los aroilditiocarbamatos de *S*-etilo 5a-d haciendo reaccionar cantidades equimolares de los cloruros de aroilo 3a-d con tiocianato de potasio, para dar los isotiocyanatos de aroilo 4a-d, que se trataron inmediatamente con etanotiol (EtSH) (esquema 1). Los productos obtenidos se aislaron mediante una extracción con acetato de etilo.

La etapa 2 consistió en la obtención de los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo 6a,b,d y 1, para lo cual, se usaron cantidades equimolares de los compuestos 5a-d, una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% como base fuerte y bromuro de etilo como agente etilante en DMF (esquema 1). Los productos se precipitaron en agua-hielo y posteriormente se purificaron por cromatografía de columna.

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



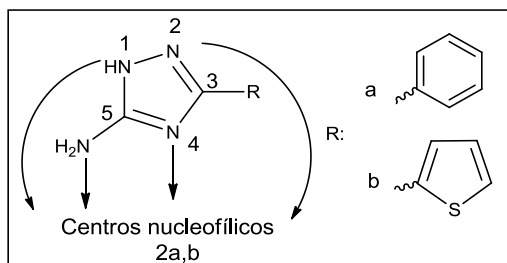
Fuente: Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

<sup>4</sup> Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

### 2.1.2 Los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazoles

Los 5-aminotriazoles se numeran partiendo desde el nitrógeno enlazado al átomo de hidrógeno, continuando hacia el otro átomo de nitrógeno, de tal forma que el grupo fenilo o 2-tienilo quede en posición 3 y el grupo amino en posición 5. Por otro lado, estos triazoles pueden reaccionar a través de sus cuatro centros nucleofílicos; los nitrógenos en posiciones 1, 2 y 4 y el grupo amino en posición 5 (figura 3).

**Figura 3.** Estructura de los 5-aminotriazoles

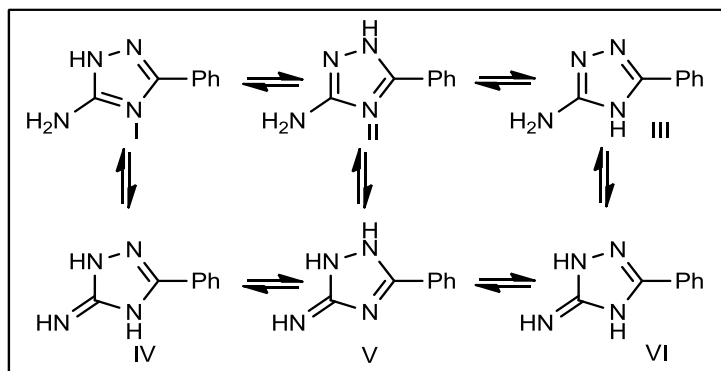


Fuente: Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128.

#### 2.1.2.1 Propiedades químicas y físicas de los 5-amino-1H-1,2,4-triazoles.

Entre las propiedades químicas de los 5-aminotriazoles se presentan la alta estabilidad y reactividad química debido a que pueden existir en las formas tautoméricas I-VI (figura 4); siendo los tautómeros I y II los que predominan sobre los tautómeros III-VI.<sup>7</sup>

**Figura 4.** Formas tautoméricas del 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol.



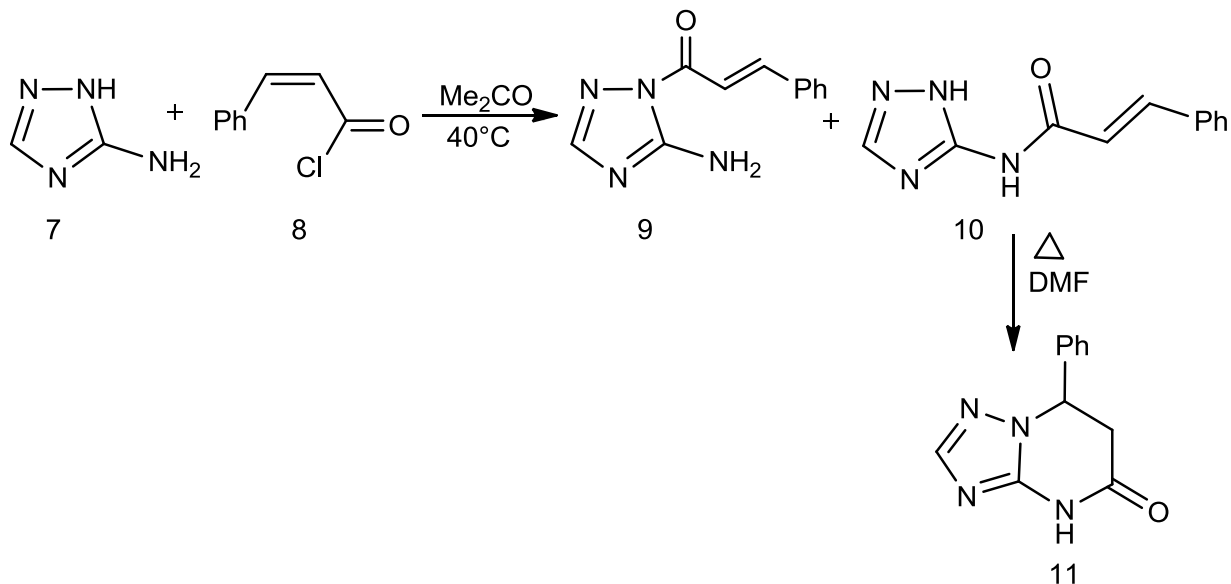
Fuente: Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251.

<sup>7</sup> Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251.

Los 1,2,4-triazoles poseen una estructura de naturaleza anfotérica, además, la gran estabilidad, el carácter aromático, el patrón de sustitución del núcleo y las pruebas físicas sugieren que su naturaleza es considerablemente polar. Por lo tanto, los 1,2,4-triazoles son fácilmente solubles en disolventes polares y sólo ligeramente solubles en solventes no polares; la solubilidad en los segundos se incrementa por la sustitución en el átomo de nitrógeno exocíclico.<sup>8,9</sup>

En un trabajo realizado por Lipson y su grupo <sup>10</sup>, encontraron que al hacer reaccionar el 5-amino-1*H*-1,2,4-triazol 7 con reactivos bielectrofilicos como 8 bajo condiciones suaves, conducen a la formación de los aminotriazoles 9 y 10, los cuales se ciclan mediante calentamiento a reflujo en DMF, produciendo un sistema heterocíclico denominado 7-fenil-6,7-dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ona 11 (esquema 2).

**Esquema 2.** Reacción general del comportamiento de los 5-amino-1,2,4-triazoles con un reactivo bielectrofilico.



Fuente: Lipson, V.V.; Karnozhitskaya, T.M.; Shishkina, S.V.; Shishkin, O.V.; Turov, A.V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, 44, pag. 1695-1707.

<sup>8</sup> Potts, K.T. *Chem. Rev.*, 1961, 87-127.

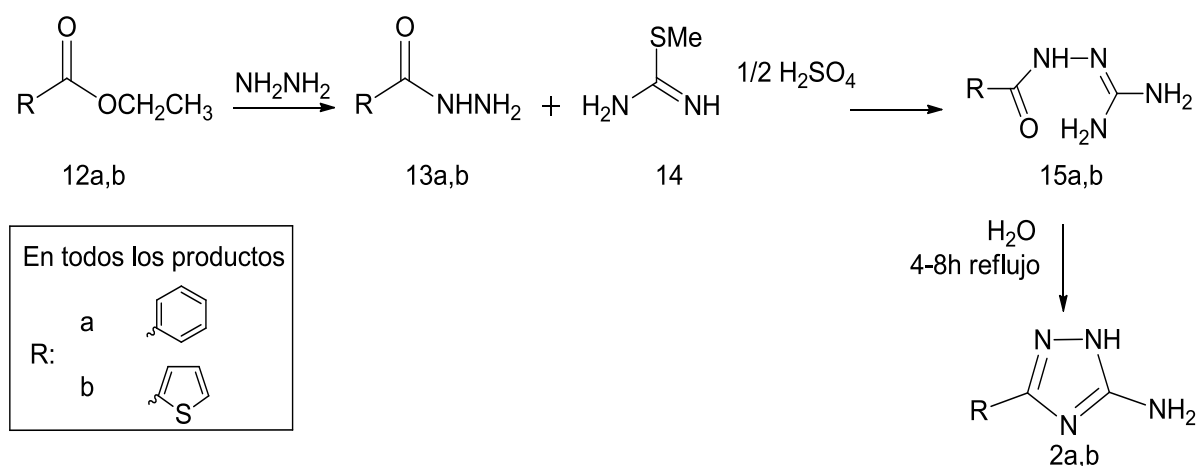
<sup>9</sup> Rudenko R.V.; Komykhov S.A.; Musatov V.I.; Desenko S.M. *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 46, 285-288.

<sup>10</sup> Lipson V.V.; Karnozhitskaya T.M.; Shishkina S.V.; Shishkin O.V.; Turov A.V.; *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, 44, 1695-1707.

### 2.1.2.2 Método de obtención de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazoles.

De acuerdo a lo reportado por Dolzhenko y colaboradores,<sup>3,11</sup> la reacción de los esteres 12a,b con hidrazina en etanol por calentamiento a reflujo da las correspondientes hidrazidas 13a,b con un rendimiento del 92 y 72% respectivamente, las cuales, posteriormente reaccionan con la S-metilisotiurea 14 para producir las amidoguanidinas 15a,b con un rendimiento del 60% en los dos casos. Los intermediarios 15a,b se ciclan en agua por calentamiento a reflujo, generando los correspondientes 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 2a y 5-amino-3-(2-tienil)-1H-1,2,4-triazol 2b con un rendimiento del 97 y 93% respectivamente (esquema 3).

#### Esquema 3. Reacción de obtención de los 5-amino-1H-1,2,4-triazoles



Fuente: Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 63, pág.12888-12895

### 2.2 Productos Objetivo. Las 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

Los productos finales de esta investigación son las nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, en cuyo anillo bicíclico presenta sustituyentes aromáticos y heteroaromáticos como el fenilo, *p*-clorofenilo y 2-tienilo.

<sup>3</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*,

<sup>11</sup> Elderfield R.C.; Liao T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

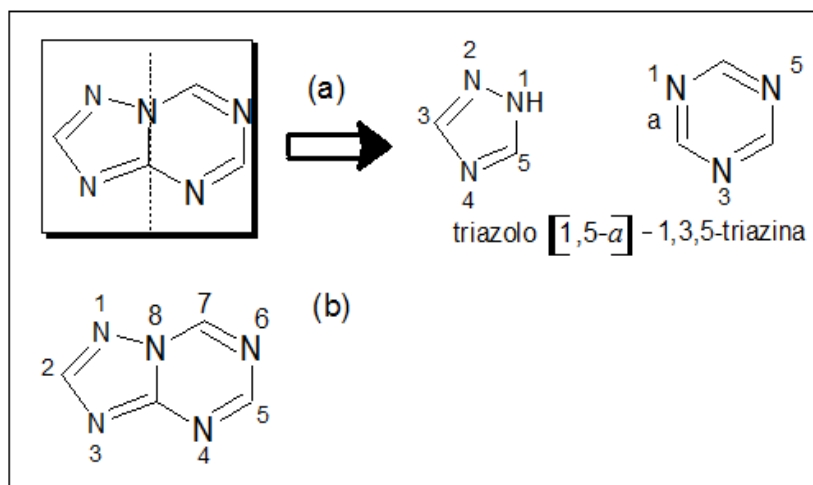


### 2.2.1 Estructura y Nomenclatura.

Las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas son compuestos que poseen la estructura mostrada en la Figura 5. Su nombre se debe a que el anillo del triazol, heterocíclico de cinco miembros con tres nitrógenos en posiciones 1,2 y 4 se encuentra unido a través de las posiciones 1 y 5 a la cara "a" del anillo triazínico, heterocíclico de seis miembros con tres átomos de nitrógeno en posiciones 1,3 y 5 como se observa en la Figura 5a.

La numeración del sistema bicíclico, inicia en el nitrógeno del triazol adyacente al anillo triazínico y continua hacia el siguiente nitrógeno triazólico como se muestra en la Figura 5b. Esta numeración sirve para asignar la posición que ocupan los diferentes sustituyentes dentro de la molécula.

**Figura 5.**(a) Estructura general y nomenclatura de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. (b) Numeración del sistema 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico.



Caulkett P.W.R.; Jones G.; McPartlin M.; Renshaw N.D.; Stewart S.K.; Wright B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 801–808.

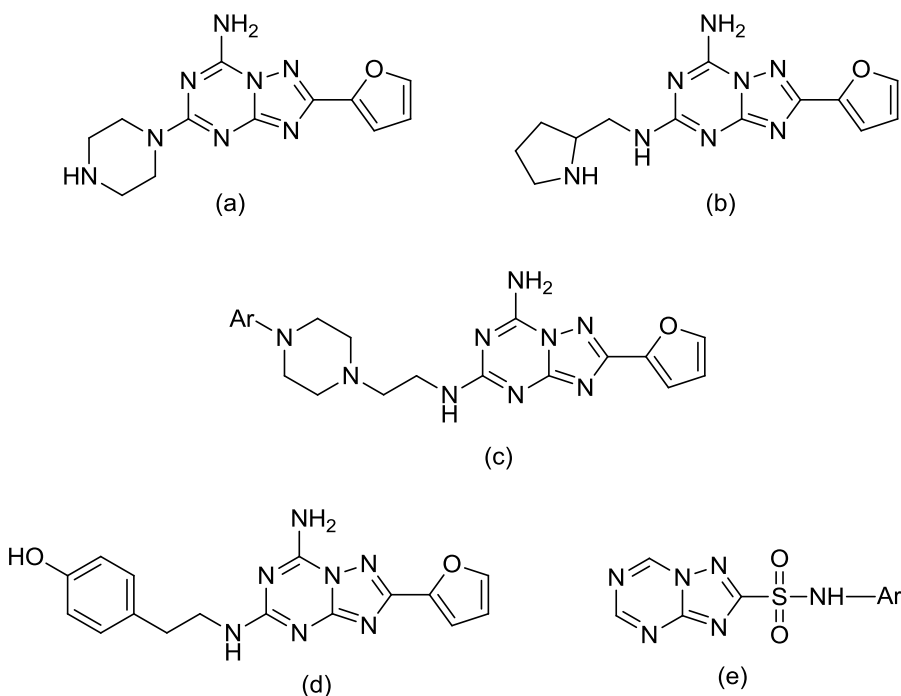
### 2.2.2 Importancia farmacológica y biológica de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

En la literatura se han reportado diferentes compuestos que contienen el sistema 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazínico con una amplia variedad de aplicaciones médicas, tal es el caso de las 2-furil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas (figura 6, a-c) como

potentes y selectivos receptores antagonistas de la adenosina A<sub>2a</sub>, los cuales, han demostrado mejorar la capacidad motora en roedores con la enfermedad de Parkinson.<sup>1,12</sup>

En los últimos años, los receptores de adenosina A<sub>2a</sub> se han convertido en objeto de estudio, porque están presentes en los ganglios basales, una región del cerebro que ha demostrado ser importante en la función motora. Recientemente, se han realizado una serie de estudios farmacológicos que demuestran que la función motora o incluso una condición cataléptica podrían revertirse usando receptores antagonistas selectivos de la adenosina A<sub>2a</sub>.<sup>13</sup>

**Figura 6.** Compuestos bioactivos que contienen el sistema triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico.



Fuente: Vu, Ch. B.; Shields, P.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Wang, J.; Engber, T.; Ayyub, E.; Petter, R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, pág. 4835-4838. Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, pág. 1723-1759. Pearson, N.R.; Kleschick, W.A., *Patente Estadounidense*, 4,605,433; 1986.

<sup>1</sup> Vu, Ch. B.; Pan, D.; Peng, B.; Sha, L.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Petter, R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, pág. 4831-4834.

<sup>12</sup> Vu Ch.B.; Pan D.; Peng B.; Kumaravel G.; Smits G.; Jin X.; Phadke D.; Engber T.; Huang C.; Reilly J.; Tam S.; Grant D.; Hetu G.; Petter R.C. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 2009-2018.

<sup>13</sup> Kaye SB; *Br. J. Cancer*, 1998, 78, 1-7.

Los derivados de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas fueron seleccionados contra una variedad de objetivos biológicos con particular atención en la inhibición de los receptores de adenosina, que están ampliamente expresados en el sistema nervioso central. Los inhibidores de receptores de adenosina A<sub>2a</sub> pueden ser usados en el tratamiento de desórdenes nerviosos como la enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad y desórdenes cerebrovasculares que están asociados con las vías de señalización del receptor A<sub>2a</sub>. Los compuestos que tienen el sistema 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina como núcleo en su estructura, presentan la mayor afinidad de enlace a los receptores de adenosina A<sub>2a</sub>. Además, se encontraron que el sustituyente heteroaromático 2-furilo, aumenta la actividad inhibitoria de la triazolotriazina, es así como el compuesto 6d (figura 6) posee alta afinidad y selectividad a los receptores de adenosina A<sub>2a</sub> y es usado como referencia estándar.<sup>13</sup>

N.R. Pearson y W.A. Kleschick<sup>14</sup> encontraron que el compuesto triazolotriazínico representado en la figura 6e presenta actividad herbicida y es activo en la supresión del proceso de nitrificación de nitrógeno y amonio en el suelo, además es efectivo regulando el crecimiento de cultivos.

### 2.2.3 Métodos de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

En la literatura se han descrito numerosos métodos de síntesis del sistema triazolotriazínico.<sup>15,16</sup> A continuación, se muestran algunas estrategias de síntesis de las triazolotriazinas, debido a su cercanía con esta investigación.

Según Miyamoto, Yamazaki y Matzui<sup>15</sup> una ruta de síntesis para el sistema 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico 19 es la reacción a temperatura ambiente de la diaminometilhidrazona 16 con el cianoimidoformato de etilo 17 para formar el intermediario 18 con altos rendimientos. La ciclación de 18 se realizó en acetonitrilo ó metanol por calentamiento a reflujo por 30 min. De esta manera, se obtuvo un rendimiento del 70% y 82% para 19a y 19b, respectivamente. Cuando la reacción de 16 y 17 es realizada a reflujo y en presencia de una amina terciaria se obtiene el sistema 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico 19 con rendimientos comparables con el procedimiento en dos etapas (esquema 4).

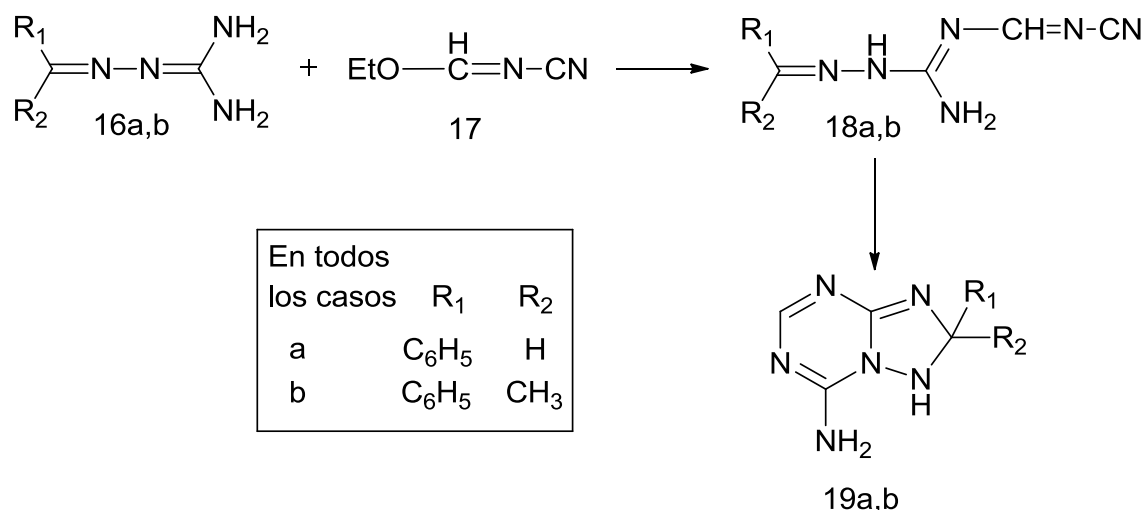
---

<sup>14</sup> Pearson N.R.; Kleschick W.A., *Patente Estadounidense*, 4,605,433; 1986.

<sup>15</sup> Miyamoto Y.; Yamazaki C.; Matzui M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, 27, 1553-1557.

<sup>16</sup> Dolzhenko A.V.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, 1723-1759.

**Esquema 4.** Reacción de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 19a,b.

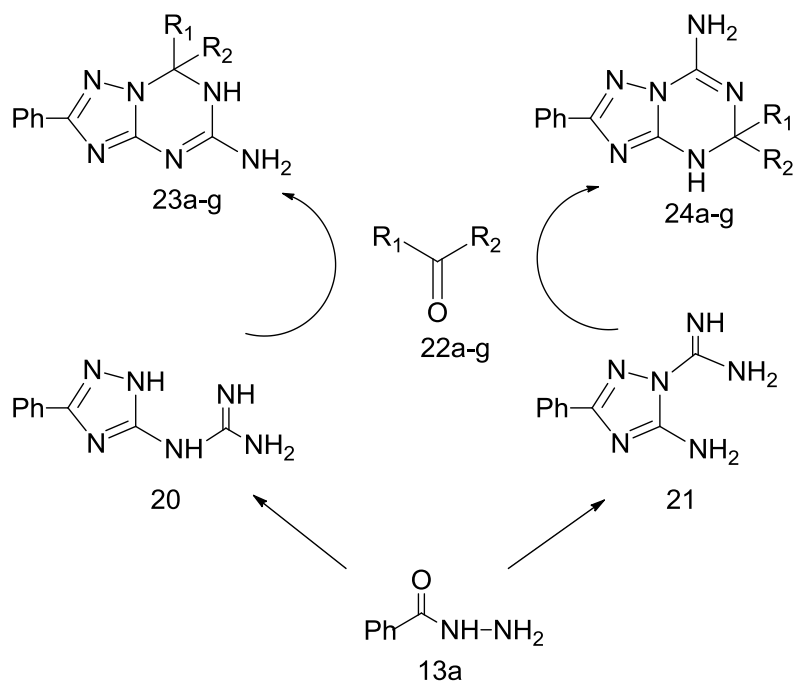


Fuente: Miyamoto, Y.; Yamazaki, C.; Matzui, M. J. *Heterocycl. Chem.*, 1990, 27, pág. 1553-1557.

A. V. Dolzhenko y colaboradores<sup>16</sup> diseñaron una síntesis en varios pasos de las dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 23 y 24 a partir de benzhidrazida 13a con la consecuente formación de los anillos 1,2,4-triazol y 1,3,5-triazina mediante procedimientos sencillos, baratos y reactivos fácilmente disponibles, que hacen que este enfoque sintético sea muy práctico. El último paso que condujo a la formación del núcleo de 1,3,5-triazina, fue alcanzado a través de la ciclación de los sustituyentes adecuados del 1,2,4-triazol, es decir, 5-guanidino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 20 ó 5-amino-1-guanil-3-fenil-1,2,4-triazol 21 con aldehídos ó cetonas 22, dando lugar a los compuestos 23 y 24 con buenos rendimientos (esquema 5).

<sup>16</sup> Dolzhenko A.V.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, 1723-1759.

**Esquema 5.** Diseño de la síntesis de los 5(7)-amino-6,7(4,5)-dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 23 y 24.



En todos los casos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
a	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
b	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
c	H	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
d	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
e	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
f	H	2-furilo
g	Me	Me

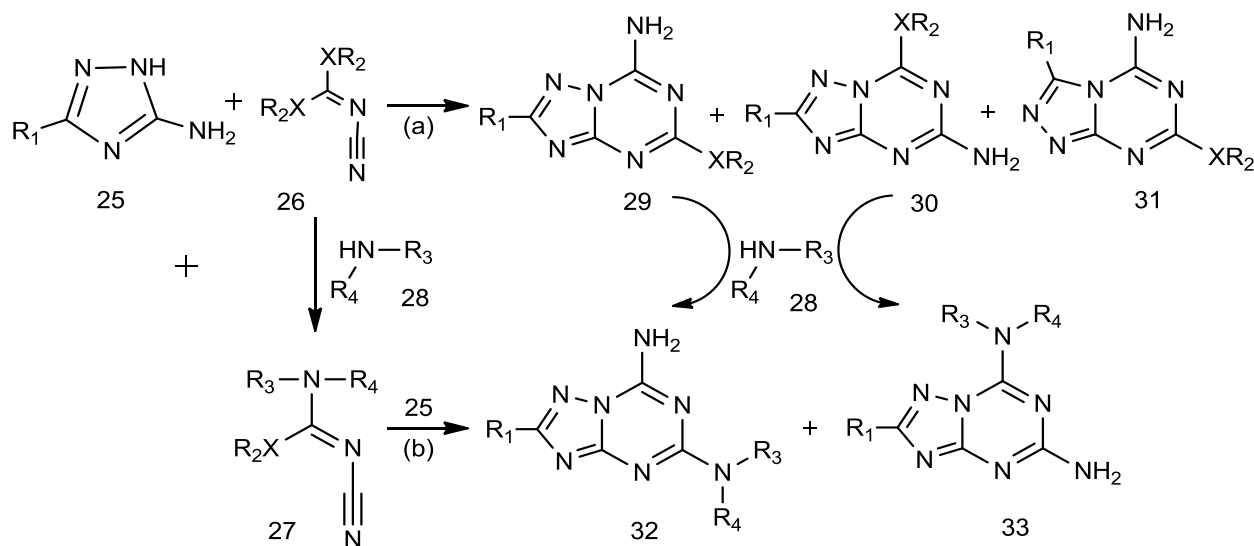
Fuente: Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 63, 12888-12895.

En otras investigaciones Caulkett, P. W. R y su grupo <sup>17</sup> encontraron que la reacción de los 5-aminotriazoles 25 con los N-cianocarboimidatos 26 generan una mezcla de tres productos (ruta a), pero al preparar inicialmente 27 a partir de los

<sup>17</sup> Caulkett P.W.R.; Jones G.; McPartlin M.; Renshaw N.D.; Stewart S.K.; Wright B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 801-808.

N-cianocarboimidatos 26 con las aminas 28, y al hacerlo reaccionar con el 5-amino-1,2,4-triazol 25 produce una mezcla de dos productos (ruta *b*). Por la ruta *a* se produce una mezcla de los productos 29-31, se presentaron muy bajos rendimientos y se requiere la separación de los productos por cromatografía de columna (tabla 1). Los compuestos 29 y 30 se convierten en las 5,7-diamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32 y 33 a través de la reacción con las aminas 28. La ruta *b* es una síntesis alternativa de la 5,7-diamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas utilizando la reacción de los 5-amino-1,2,4-triazoles 25 con 27, se presentan largos tiempos de reacción y mezclas de los compuestos 32 y 33 que se separan por cromatografía de columna (esquema 6).

**Esquema 6.** Síntesis general de 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 5,7-diamino sustituidas.



<p> <math>\text{R}_1</math>: SMe, 2-furil, H  <math>\text{XR}_2</math>: SMe, OPh  <math>\text{R}_3</math> y <math>\text{R}_4</math>: Me, Pr, ciclohexilo         </p>
---

Fuente: Caulkett, P.W.R.; Jones, G.; McPartlin, M.; Renshaw, N.D.; Stewart, S.K.; Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, pág. 801–808.

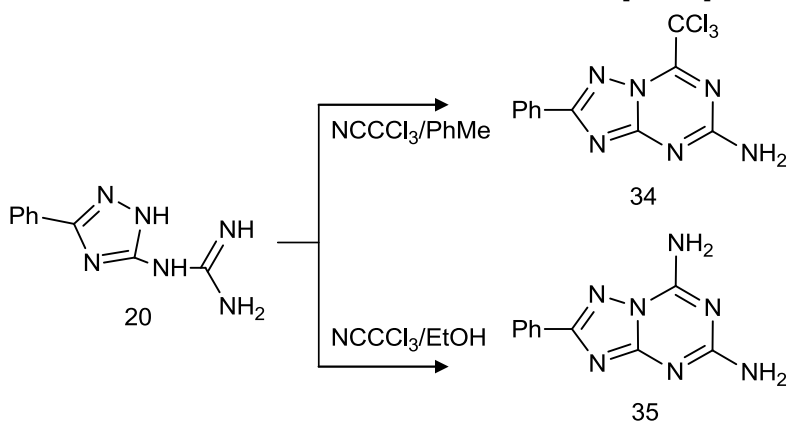
**Tabla 1.** Algunos ejemplos de la reacción de los 5-aminotriazoles 25 con los *N*-cianocarboimidatos 26.

Compuesto	R1	XR2	Condiciones de reacción	Rendimiento %
33a	SMe	OPh	DMF, Reflujo, 3h	16
33b	2-furil	OPh	MeCN, Tamb., 3 días	12
33c	H	SMe	Py, reflujo, 2.5h	20
34c	H	SMe	Py, 50°C, 36h	8

Fuente: Caulkett, P.W.R.; Jones, G.; McPartlin, M.; Renshaw, N.D.; Stewart, S.K.; Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, pág. 801–808.

Debido a las desventajas del método de Caulkett, el grupo de A. V. Dolzhenko<sup>18</sup> propuso un nuevo enfoque sintético más simple para la preparación del sistema 7-amino-sustituido 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-5-aminas 35, usando el cierre del anillo del 5-guanidino-1,2,4-triazol 20 como agente regioselectivo con tricloroacetnitrilo (NCCCl<sub>3</sub>), el cual tiene la función de insertar un carbono reactivo. De esta manera, el tricloroacetnitrilo reacciona con 20 formando un producto dependiendo del disolvente utilizado, en este caso, el tratamiento de 20 con NCCCl<sub>3</sub> en tolueno con calentamiento procede con eliminación de amonio y produce solo la 5-amino-2-fenil-7-triclorometil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 34 en un alto rendimiento (94%). La reacción análoga en etanol provoca la eliminación de cloroformo y la formación de la 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 35 con un rendimiento del 86% (esquema 7).

**Esquema 7.** Síntesis del 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 35.

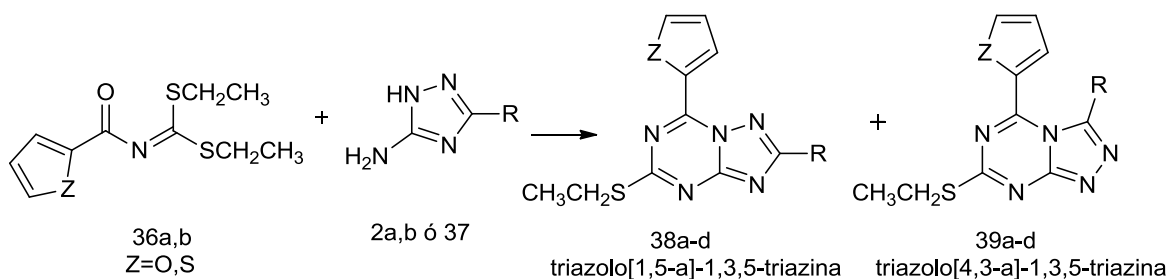


Fuente: Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Chui, W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, pág. 7180-7183.

<sup>18</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Chui W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 7180-7183.

En un trabajo realizado recientemente por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño,<sup>5</sup> se evaluó la interacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo 36a,b con los 5-aminotriazoles 2a,b y 37, como una ruta de síntesis, en una etapa, para la obtención de nuevos derivados del sistema 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazínico, empleando como fuente de energía radiación de microondas y trietilamina como catalizador. Las reacciones llevadas a cabo en este trabajo se presentan en el esquema 8.

**Esquema 8.** Síntesis de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas sustituidas con fragmentos fenilo, 2-tienilo y 2-furilo.



Triazoles	R
2a	Fenilo
2b	2-tienilo
48	2-furilo

Fuente: Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

En la tabla 2, se muestran las condiciones de reacción para la síntesis de las triazolo-1,3,5-triazinas obtenidas en dicho trabajo de investigación.

**Tabla 2.** Características de la síntesis con MW (300W) y Et<sub>3</sub>N

Productos	Z	R	Tiempo seg.	Temperatura °C	Rendimiento %	
					[1,5-a]	[4,3-a]
38a y 39a	O	fenilo	60	170	36	28
38b y 39b	S	fenilo	105	170	26	-
38c y 39c	O	2-furilo	135	175	42	16
38d y 39d	O	2-tienilo	85	170	37	13

<sup>5</sup> Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.



En este trabajo se determinó que la reacción conduce a una mezcla de dos productos isoméricos, las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 38 y las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas 39, encontrando que las primeras se producen en mayor proporción que las segundas. Además, se estudió la reacción de isomerización de las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas a las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, que eran los productos de interés de esa investigación, mediante radiación de microondas y en presencia de piridina como catalizador, <sup>5</sup> obteniendo excelentes rendimientos, superiores al 95%.

### 2.3 Radiación de microondas

Esta sección fue incluida dentro de los antecedentes, debido a que los productos objetivo del presente trabajo de investigación fueron obtenidos por reacciones asistidas por microondas y por lo tanto, es pertinente hacer una breve descripción de esta técnica.

El uso de radiación de microondas (MW) es muy frecuente en síntesis orgánica, ya que algunas reacciones que no ocurren en solución ó transcurren con muy bajos rendimientos mediante las técnicas convencionales de calentamiento, pueden ser realizadas con buenos rendimientos mediante el uso de esta técnica. Además, debido a que existe una absorción selectiva de las microondas por parte de moléculas polares, permite que las reacciones se realicen en tiempos muy cortos y con la disminución en el número de subproductos. De esta manera, el método proporciona un proceso químico único con el atributo especial de mejorar el tiempo de reacción, presentar un mayor rendimiento, una mayor selectividad y ser reacciones de fácil manipulación <sup>19</sup>.

Según Blackwell <sup>7</sup>, la radiación de microondas (MW) 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. 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 segundo.

---

<sup>19</sup> Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M.; *Synth. Commun.*, 2004, 34, pág. 1141–1155.

<sup>7</sup> Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251.

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 la formación de subproductos y/o la descomposición de productos, especialmente, con la calefacción prolongada. Sin embargo, la radiación de microondas se distribuye por todo el sistema, evitando el recalentamiento local en las paredes del recipiente de la reacción. Esto puede eliminar la formación de subproductos, facilitando así, la purificación y la obtención de productos con mejores rendimientos.

Desde el punto de vista ambiental y económico, la búsqueda de medios alternativos de reacción como el uso de MW en los procedimientos de síntesis orgánica, es un objetivo importante en el desarrollo de los procesos de química verde en los que se sustituyen disolventes volátiles de uso común, principalmente inflamables ó tóxicos <sup>20</sup>.

---

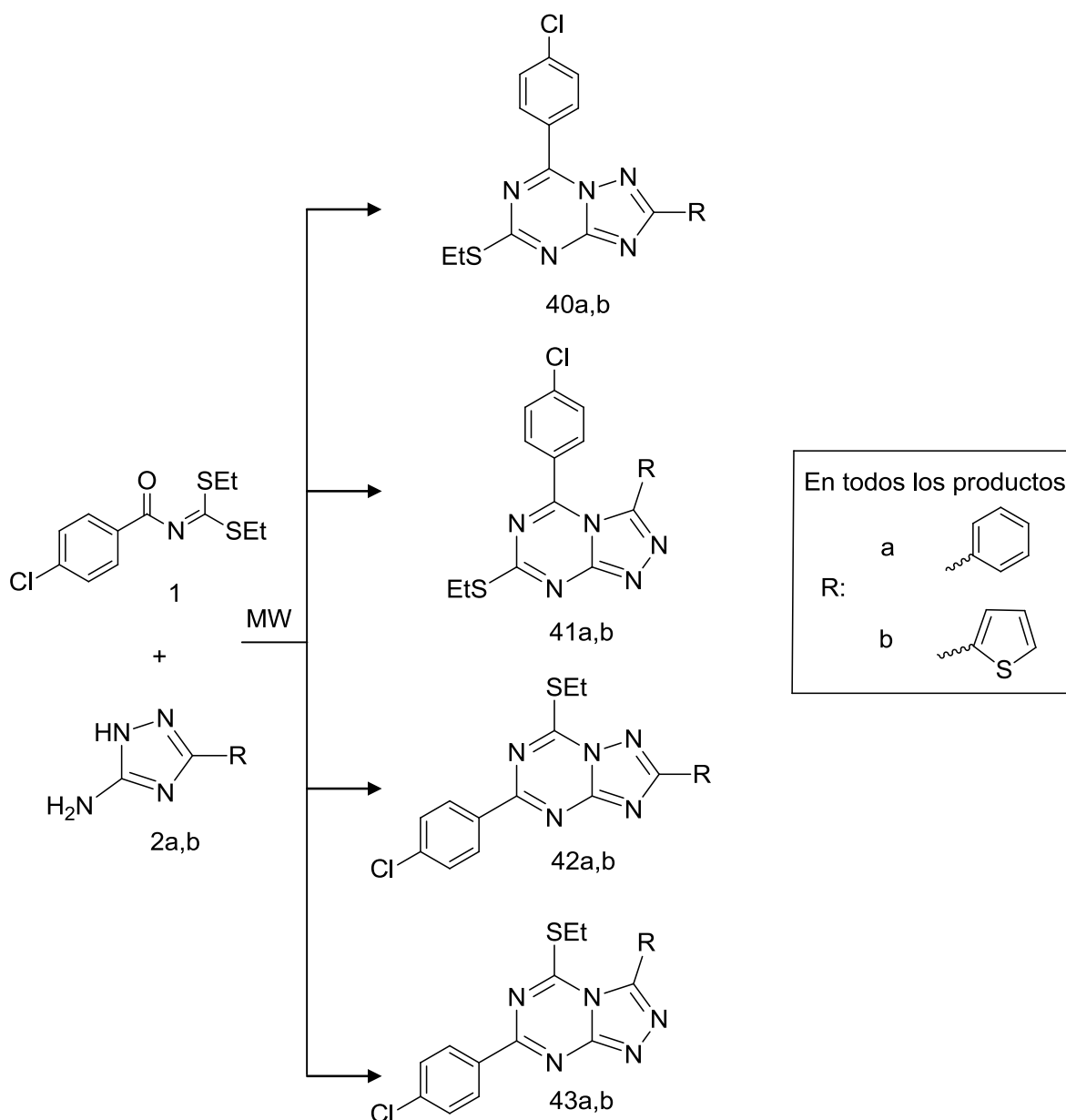
<sup>20</sup> Dandia, A.; Singh, R.; Singh, D.; Arya, K. *Org. Chem. Lett.*, 2009, 6, pág. 100-105.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura aún no se ha reportado un estudio acerca de la interacción entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo con 5-aminotriazoles como una ruta para la obtención de nuevos derivados de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. Estos nuevos compuestos resultan de interés en química heterocíclica, si se tiene en cuenta que los sustituyentes fenilo, *p*-clorofenilo y 2-tienilo que se desea introducir en los productos objetivo pueden potenciar la reconocida bioactividad de las triazolotriazinas tales como antiproliferativa de células tumorales y como antagonistas selectivos de los receptores de la adenosina  $A_{2a}$  comúnmente utilizado en el tratamiento del mal de Parkinson <sup>1</sup>.

El Grupo de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN) ha desarrollado y reportado una metodología que permite introducir anillos heteroaromáticos sobre el anillo triazínico del sistema triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico por interacción de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo con 5-aminotriazoles <sup>5</sup>. Con base en esta experiencia, se propuso este nuevo proyecto que permitió evaluar las reacciones entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 2a y con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol 2b, bajo condiciones libres de solvente y empleando radiación de microondas como fuente de energía, como una ruta sintética eficiente (tiempos de reacción cortos y con los rendimientos más altos posibles) para la preparación en una sola etapa, de nuevos derivados de las triazolo-1,3,5-triazinas que contengan anillos aromáticos y heterocíclicos como el fenilo, *p*-clorofenilo y 2-tienilo como sustituyentes del sistema triazolotriazínico (esquema 9).

**Esquema 9.** Reacción general de obtención de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas con anillos aromáticos y heteroaromáticos como sustituyentes



La regioselectividad de las reacciones fue evaluada con base en la información espectroscópica de los productos finales, lo que permitió deducir el isómero al que se conduce y la posible ruta de ciclación que siguen esta clase de reacciones.

Dentro de este trabajo de investigación fue necesario establecer las mejores condiciones de obtención de los productos finales. Esto consistió en determinar la mejor relación entre temperatura, potencia del equipo y tiempo empleado en cada reacción. Para esto se utilizó un reactor microondas CEM-Discover, específico para síntesis orgánica, que posee el GICH.

De acuerdo a lo anterior, la pregunta de investigación fue la siguiente: ¿Es posible la síntesis eficiente (tiempos de reacción cortos y los rendimientos más altos posibles) del sistema 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazínico por interacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con los 5-aminotriazoles 2a,b, bajo condiciones libres de solvente y empleando radiación de microondas como fuente de energía?

## 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  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , HMBC, HSQC y espectrometría de masas. Finalmente, se planteará un posible mecanismo que permitirá explicar la ruta de formación de los productos objetivo, las triazolo-1,3,5-triazinas.

### 4.1 Obtención de los productos objetivo.

#### 4.1.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de los productos objetivo 40a,b

El interés fundamental de esta investigación fue la obtención de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b por reacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con los 5-amino-1*H*-1,2,4-triazoles 2a,b. Los precursores utilizados en esta investigación se obtuvieron en el Laboratorio de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, siguiendo protocolos descritos en la literatura.<sup>3,4</sup>

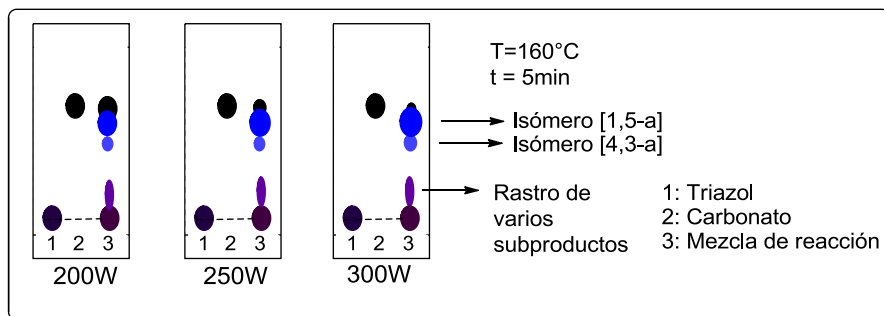
El estudio de la interacción entre los materiales de partida se realizó bajo condiciones libres de disolvente, empleando un reactor de microondas focalizado CEM-DISCOVER. El establecimiento de las mejores condiciones de reacción consistió en irradiar cantidades equimolares del carbonato 1 con cada 5-aminotriazol 2a,b, variando la potencia del equipo, la temperatura y el tiempo de reacción.

Inicialmente, se realizaron ensayos a 200, 250 y 300W dejando la temperatura y el tiempo de reacción constantes (160°C y 5min). El seguimiento por CCD de los diferentes ensayos demostró que la máxima potencia (300W) es la más adecuada, ya que a potencias más bajas la formación de los productos es menor (mayor cantidad de los precursores) lo que implica periodos de tiempo más largos, permitiendo la formación de subproductos (figura 7). Cabe mencionar que la temperatura de 160°C y el tiempo de 5 min, fueron tomados como referencia debido a que en trabajos anteriores del GICH con precursores similares a los de esta investigación,<sup>5,21</sup> se ha establecido que bajo esas condiciones, el control

por CCD (Figura 7) permite evidenciar nuevas “manchas azules” luminiscentes, características de la formación de los productos de la familia de las triazolotriazinas, en caso contrario, no.

También, en el control por CCD (Figura 7) se observó la formación de unas “manchas moradas tenues” en la parte inferior de la placa, compuestos que no se aislaron, ni caracterizaron porque en trabajos anteriores del GICH,<sup>5,21</sup> es conocido que ellos no corresponden a los productos objetivo, sumado a que su purificación por cromatografía en columna, usualmente, es difícil.

**Figura 7.** CCDs de la reacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo **1** con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol **2a** a diferentes potencias.

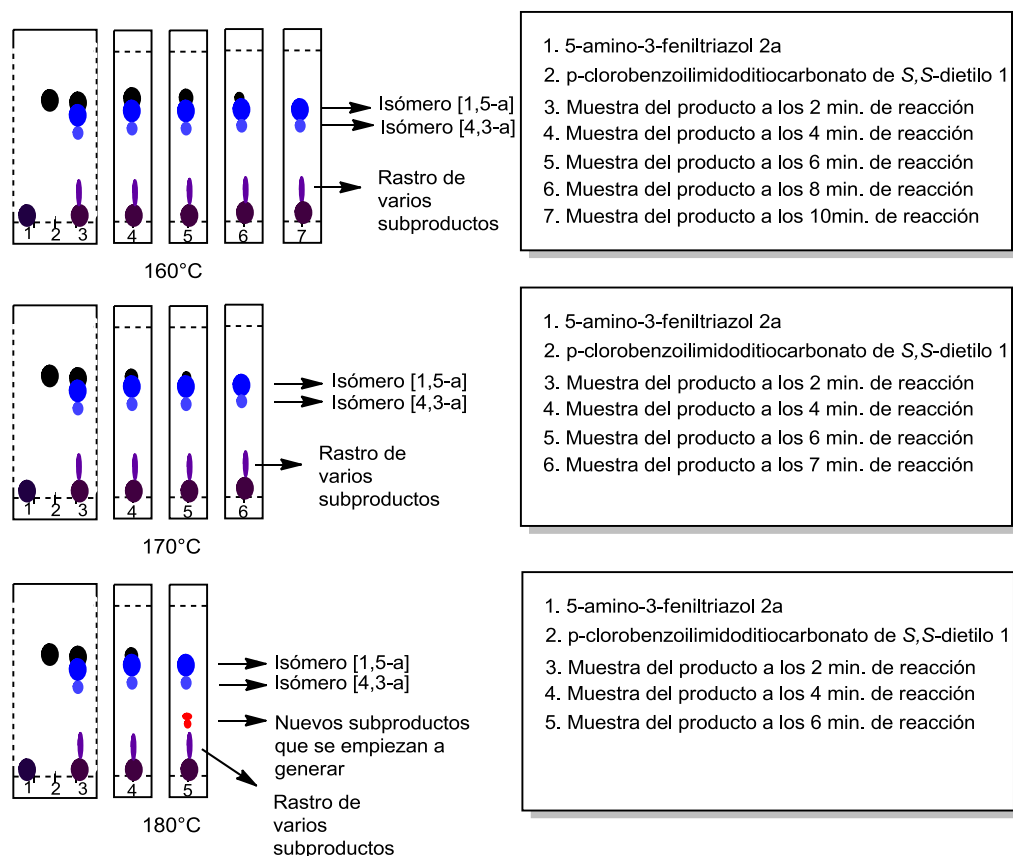


Fuente: esta investigación

Una vez establecida la potencia adecuada, se realizaron otros ensayos variando la temperatura y determinado el tiempo en el cual los precursores se consumían en su totalidad. Los ensayos se realizaron a 160°, 170° y 180°C y se monitorearon por CCD. En el caso de la reacción entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo **1** con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol **2a**, se encontró que a 160° la reacción finalizaba en 10 minutos y que a tiempos mayores se empezaban a evidenciar subproductos con la consecuente disminución en el rendimiento de reacción. Lo anterior se pudo determinar por CCD, ya que a tiempos mayores a 10 minutos la señal correspondiente al producto objetivo empezaba a disminuir de intensidad, mientras que las señales de los subproductos aumentaban. A una temperatura de 170°C el final de la reacción se alcanzaba en 7 minutos y a 180°C en un tiempo de 6 minutos, pero, con la diferencia que a esta temperatura se pudieron observar en la CCD la formación de más subproductos, por lo que se estableció que 170°C y 7 minutos de reacción a la potencia máxima del equipo (300W), son las condiciones más adecuadas para la obtención de la

triazolotriazina correspondiente, ya que bajo estas condiciones se obtuvo un mayor rendimiento del producto de interés, en un tiempo de reacción más corto (figura 8). Se debe resaltar que en las CCD, desde los primeros minutos se observó la formación de dos manchas luminiscentes azules, cuando la placa se reveló bajo la luz ultravioleta de 365nm, lo que permitió predecir que la reacción estaba funcionando, ya que en trabajos previos realizados por el GICH UN<sup>4,5</sup>, se han evidenciado resultados similares. Por lo tanto, se pensó que las dos señales posiblemente corresponderían a dos isómeros de la familia de las triazolotriazinas 40/41 ó 42/43. Como se discutirá más adelante en la descripción espectroscópica (sección 4.2), se estableció que dichos compuestos luminiscentes correspondían a la triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 40a y a la triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazina 41a y no a sus posibles regioisómeros 42 y 43 (figura 9).

**Figura 8.** CCDs de la reacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 2a a diferentes temperaturas y tiempos.

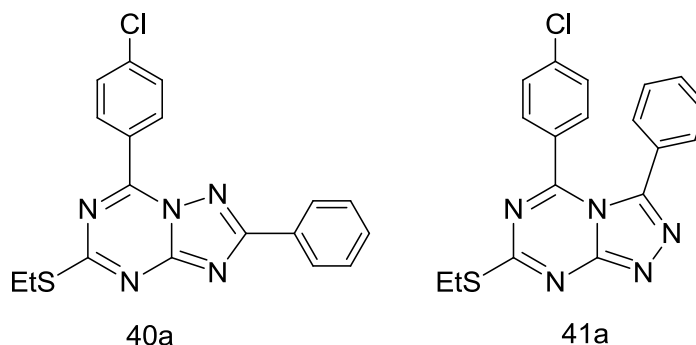


Fuente: esta investigación



- <sup>4</sup> Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.
- <sup>5</sup> Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de O,S-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

**Figura 9.** Estructuras de los regioisómeros posiblemente formados durante la reacción de 1 con 2a.



Para la reacción entre el *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 1 con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol 2b, las mejores condiciones se establecieron de manera similar a la descrita con el 5-amino-3-feniltriazol. Los resultados obtenidos se indican en la tabla 3.

**Tabla 3.** Datos de las mejores condiciones de reacción para la síntesis de las triazolotriazinas 40a,b.

Compuestos	Potencia (W)	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (min)
40a	300	170	7
40b	300	170	5

Fuente: esta investigación

Los productos de cada reacción se purificaron por cromatografía en columna, utilizando mezclas de hexano-AcOEt-cloroformo como fase móvil y sílica gel como fase estacionaria. En la siguiente tabla se describen las condiciones utilizadas en la separación cromatográfica de cada triazolotriazina.

**Tabla 4.** Condiciones de cromatografía en columna para la purificación de los productos 40a,b.

Productos	Fase móvil Hexano-AcOEt- Cloroformo	Altura fase estacionaria (sílica gel), cm
40a	10:1:0	35
40b	30:1:1	50

Fuente: esta investigación

Como se mencionó anteriormente, a través del análisis espectroscópico se determinó que los compuestos sintetizados corresponden a la 7-(*p*-clorofenil)-5-etiltio-2-feniltriazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 40a y a la 7-(*p*-clorofenil)-5-etiltio-2-(2-tienil)triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 40b. Las características físicas de los compuestos obtenidos se indican en la tabla 5.

Cabe mencionar que por cromatografía de columna y por cromatografía preparativa no fue posible aislar en forma pura los dos compuestos que produjo cada reacción, sólo el producto mayoritario se pudo purificar y correspondió con las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas esperadas 40a,b. El producto minoritario, que se esperaba correspondiera a las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 41a,b quedaba impuro y por eso no fue caracterizado ni fisicoquímica, ni espectroscópicamente, su elucidación se realizó indirectamente mediante ensayos de isomerización térmica en medio básico, como se discutirá más adelante.

**Tabla 5.** Características físicas de las triazolotriazinas 40a,b obtenidas en MW.

Compuestos	Color	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
40a	blanco	176-178	30
40b	verde claro	162-164	28

Fuente: esta investigación

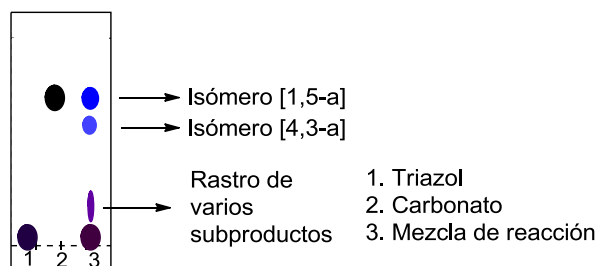
#### **4.1.2 Obtención de los productos objetivo 40a,b utilizando trietilamina (TEA) como catalizador.**

Con el fin de reducir los tiempos de reacción e intentar conducir a la formación de un solo producto y de esta manera aumentar el rendimiento de las reacciones, se realizaron ensayos en los cuales se añadió una pequeña cantidad de TEA como catalizador. En estos ensayos se encontró que el tiempo de reacción se reduce de 7 minutos a 1 minuto para 40a y de 5 minutos a 30 segundos para 40b, a una potencia de 300 W y a una temperatura de 170 °C. Sin embargo, el rendimiento de las triazolotriazinas 40a,b obtenidas en MW, usando TEA como catalizador fue de 22 % para 40a y de 19% para 40b, es decir más bajos que en las reacciones no catalizadas. Además, según el control por CCD, se encontró que en las reacciones sin catalizador, la señal correspondiente al isómero 40a es más intensa que la del posible isómero 40b, mientras que en aquellos ensayos en donde se empleó TEA como catalizador las dos señales de los isómeros tenían similar

intensidad. Estos resultados permitieron concluir que es mejor no emplear TEA en estas reacciones. Los catalizadores ácidos no fueron probados porque es conocido que hidrolizan a los carbonatos de partida.

Una explicación razonable a los resultados anteriores puede ser que en las reacciones no catalizadas se confiere un tiempo mayor para que interactúen los materiales de partida, favoreciendo así la formación de los productos termodinámicamente más estables que en este caso corresponden a las triazolotriazinas 40a,b (isómeros 1,5-a).

**Figura 10.** CCD de la reacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 2a usando TEA como catalizador.



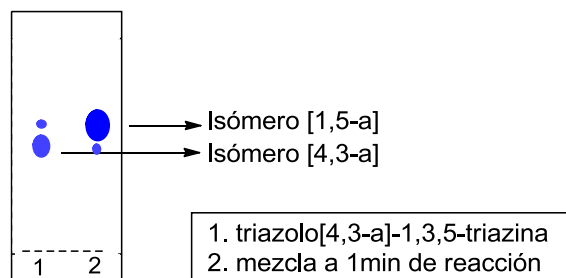
Fuente: esta investigación

#### 4.1.3 Estudio de la isomerización de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

Un ensayo que permitió deducir que la segunda mancha luminiscente posiblemente correspondía a las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 41a,b, consistió en irradiar a 300W, 170°C y en presencia de piridina, una pequeña cantidad de los supuestos isómeros 41a,b aislados por cromatografía de columna (que aún contenían como contaminante una pequeña cantidad del correspondiente producto 40a,b (isómeros 1,5-a)), debido a que bajo estas condiciones, el GICH demostró en un trabajo de grado anterior que las triazolotriazinas[4,3-*a*] se rearreglan fácilmente a sus correspondientes isómeros, las triazolotriazinas[1,5-*a*] <sup>5</sup>. Se determinó por CCD que al cabo de 1 minuto de reacción, la mancha correspondiente al isómero [4,3-*a*] desapareció casi en su totalidad y en su lugar se formó la mancha del isómero [1,5-*a*], corroborando, al menos preliminarmente, que dicha señal corresponde a los compuestos 41a,b (figura 11).

<sup>5</sup> Restrepo, C. 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. San Juan de Pasto, 2012, 89p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

**Figura 11.** CCD de la reacción de isomerización de la triazolotriazina 41a a la triazolotriazina 40a

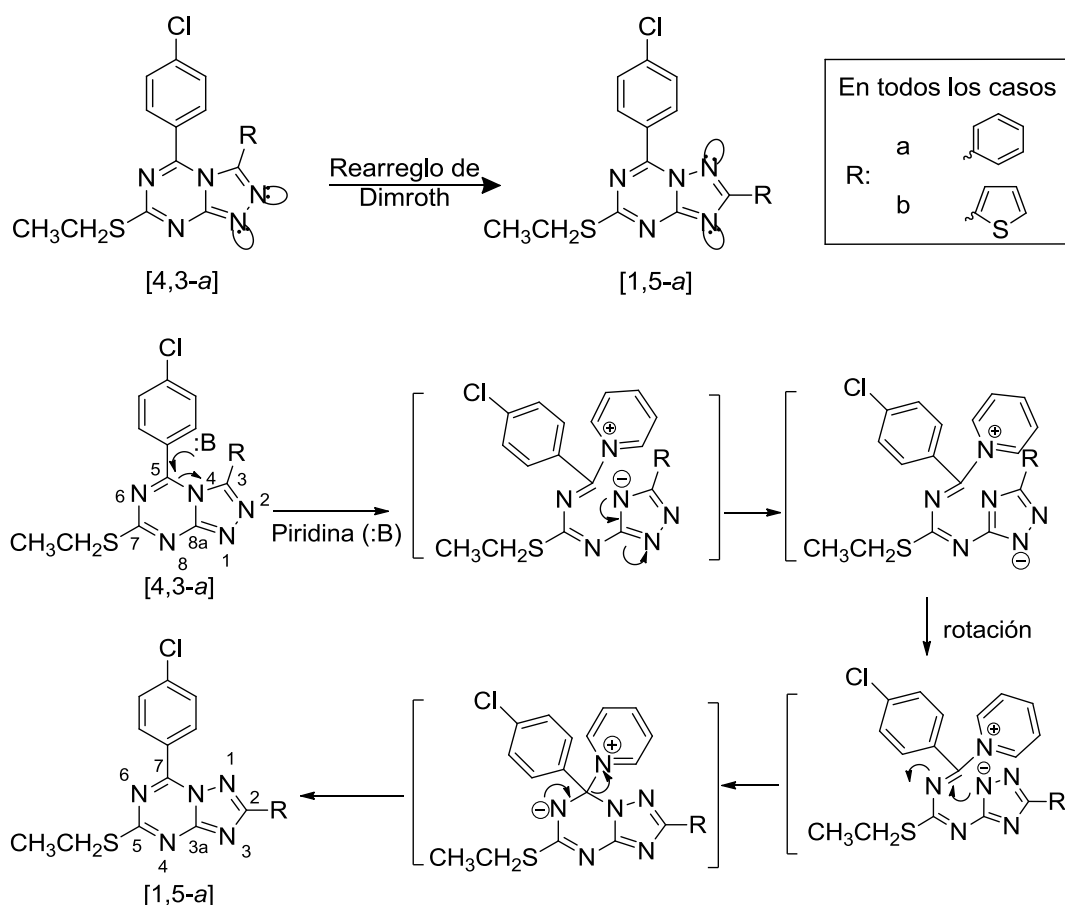


Fuente: esta investigación

Este tipo de isomerización procede mediante la transposición de Dimroth <sup>22</sup>, cuyo mecanismo (esquema 10) implica una adición nucleofílica de la base orgánica, en este caso piridina, al carbono más electrofílico del anillo triazínico (C=N de la posición 5) de las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas provocando la apertura de dicho anillo. Luego hay una rotación del fragmento 1,2,4-triazólico, para promover un nuevo cierre del anillo por interacción del nitrógeno en posición 1 del anillo triazólico y el enlace C=N que contiene temporalmente la base empleada, la cual, es eliminada durante el proceso de ciclación con el fin de regenerar la aromaticidad del anillo triazínico y conducir finalmente a las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

<sup>22</sup> Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. Kh. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10339-10343

**Esquema 10.** Isomerización de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a las correspondientes triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, siguiendo el rearrreglo de Dimroth.



Fuente: Restrepo, C. 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. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

El impedimento estérico entre los sustituyentes del C3 y del C5 de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas, ofrece una explicación sobre la facilidad con la que estos compuestos se rearrreglan al isómero [1,5-*a*] termodinámicamente más estable.<sup>22</sup>

Los productos de la isomerización fueron purificados por cromatografía de columna, posteriormente se tomaron sus puntos de fusión y se determinaron sus

Rf y en efecto, coincidieron con los de las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b aisladas inicialmente de la reacción directa entre el carbonato 1 y los 5-aminotriazoles 2a,b. Lo anterior, fue una evidencia adicional para proponer que la segunda mancha luminiscente formada en las reacciones entre 1 y 2a,b corresponde con las triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas 41a,b, que por las razones expuestas anteriormente no fueron caracterizadas ni fisicoquímica ni espectroscópicamente. Cabe resaltar que las reacciones de isomerización de las triazolotriazinas [4,3-a] (41a,b) a las correspondientes triazolotriazinas [1,5-a] (40a,b) en presencia de piridina resultó ser muy eficiente y generó los productos deseados con altos rendimientos (91% para la triazolotriazina 40a y 89% para la triazolotriazina 40b).

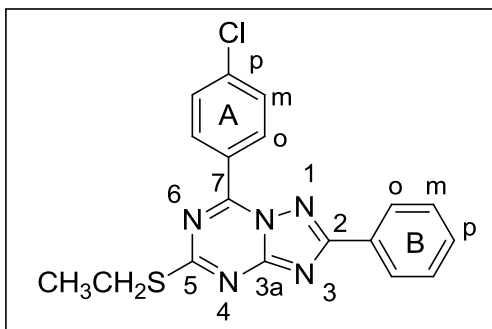
Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en las reacciones de isomerización, se hizo un ensayo adicional con el fin de que la reacción entre el carbonato 1 y el triazol 2a condujera a la formación directa de un solo producto (el isómero [1,5-a], producto 40a), para ello, se utilizó piridina como catalizador de la reacción. Sin embargo, al hacer el control por CCD se observó que la reacción conducía a la formación de los dos productos isoméricos (productos 40a y 41a) y no regioselectivamente al producto 40a como se suponía. Por el momento, el GICH no ha encontrado una explicación razonable que permita sustentar porque la isomerización no toma lugar cuando la reacción entre el carbonato 1 y el triazol 2a se cataliza con piridina. Este hecho indica que se requiere un estudio más detallado de esta reacción con el fin de recolectar evidencias experimentales que permitan explicar con claridad que está ocurriendo en ese caso. Sin embargo, este estudio no hacía parte de los objetivos del presente proyecto y por lo tanto no se ahondó en el tema.

#### **4.2 Caracterización de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b**

La caracterización de los productos obtenidos se realizó con las técnicas espectroscópicas RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, HSQC, HMBC y espectrometría de masas. Estos experimentos fueron tomados en el laboratorio de espectroscopia de la Universidad del Valle.

El análisis espectroscópico determinó que la estructura de estos compuestos corresponde al sistema triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinico. A continuación, se presenta como ejemplo el análisis para el compuesto 40a, una de las triazolotriazinas obtenidas en este trabajo de investigación (figura 12).

**Figura 12.** Estructura y numeración de la 7-(*p*-clorofenil)-5-etiltio-2-feniltriazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 40a.



Las señales características del compuesto 40a en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-<sup>1</sup>H) (figura 13) son: un triplete a 1.53 ppm que integra para tres hidrógenos y un cuartete a 3.35 ppm que integra para dos hidrógenos, señales correspondientes al grupo metilo y metileno del sustituyente tioetilo. A campo bajo entre 7.50 y 9.0 ppm se observan las señales típicas de los protones del grupo *p*-clorofenilo (anillo aromático A) y del grupo fenilo (anillo aromático B), las cuales, están compuestas por tres dobletes y un multiplete ancho, que integran en total para nueve protones, correspondiendo con la estructura del compuesto 40a, como se observa en la expansión del espectro de RMN-<sup>1</sup>H (figura 14).

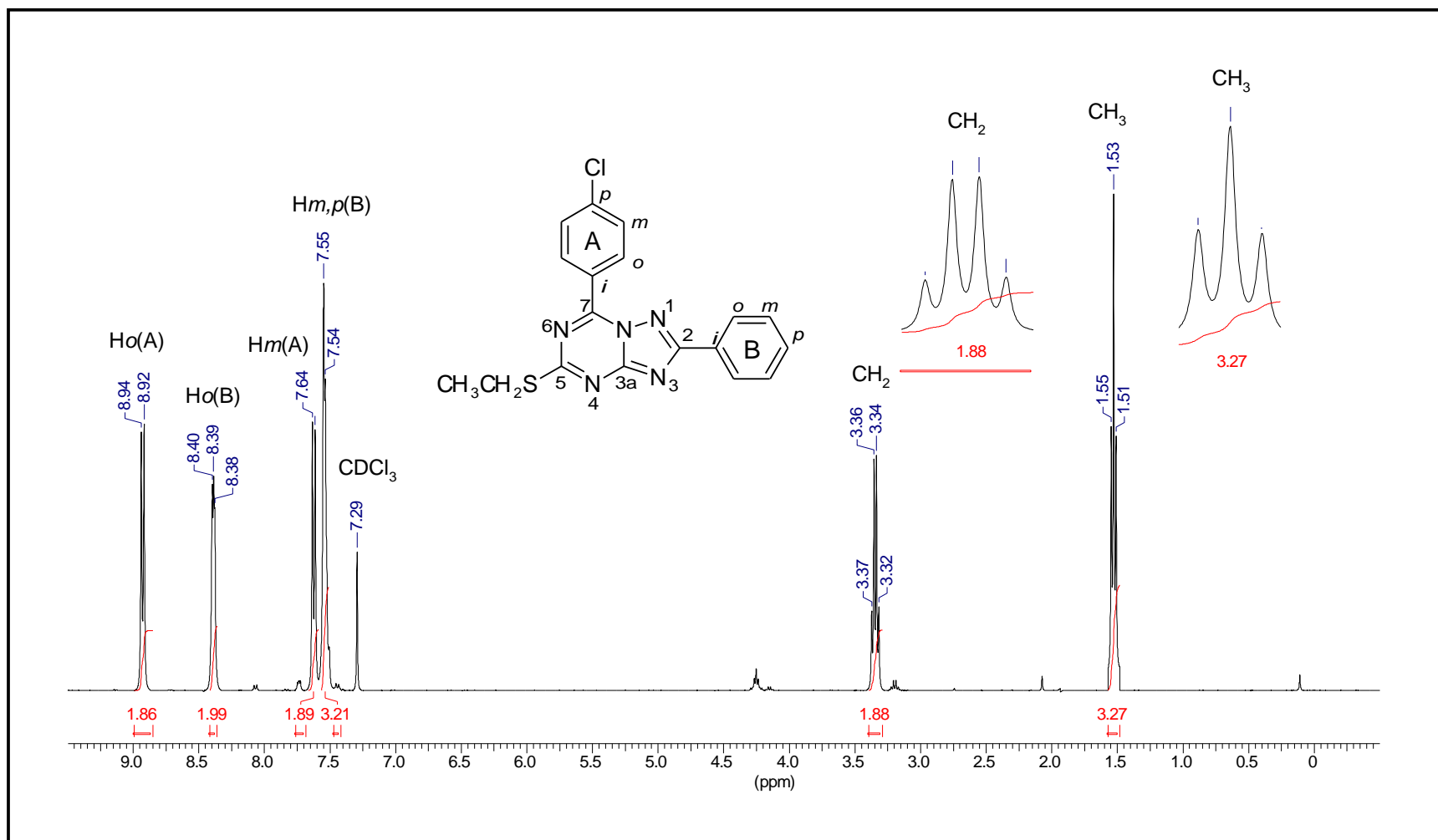
Teniendo en cuenta el espectro RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 40b, se pudo inferir que los dobletes que integran para dos protones ubicados a 7.62 y 8.93 ppm corresponden a los hidrógenos *orto* y *meta* del grupo *p*-clorofenilo (anillo aromático A), debido a que estas señales coinciden para los dos compuestos (40a,b) en la región aromática y tienen desplazamientos químicos cercanos (tabla 6). Cabe destacar que con el espectro RMN-<sup>1</sup>H aún no se puede establecer específicamente que señal corresponde a los hidrógenos *orto* y cuál a los hidrógenos *meta*.

De esta manera el doblete restante ubicado a 8.39 ppm en el espectro RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 40a corresponde a los hidrógenos en posición *orto* del anillo aromático B, ya que esta señal cumple con la integral y multiplicidad esperada para estos hidrógenos. La señal que falta por asignar es un multiplete ancho que integra para tres protones y pertenece a los hidrógenos *meta* y *para* del grupo

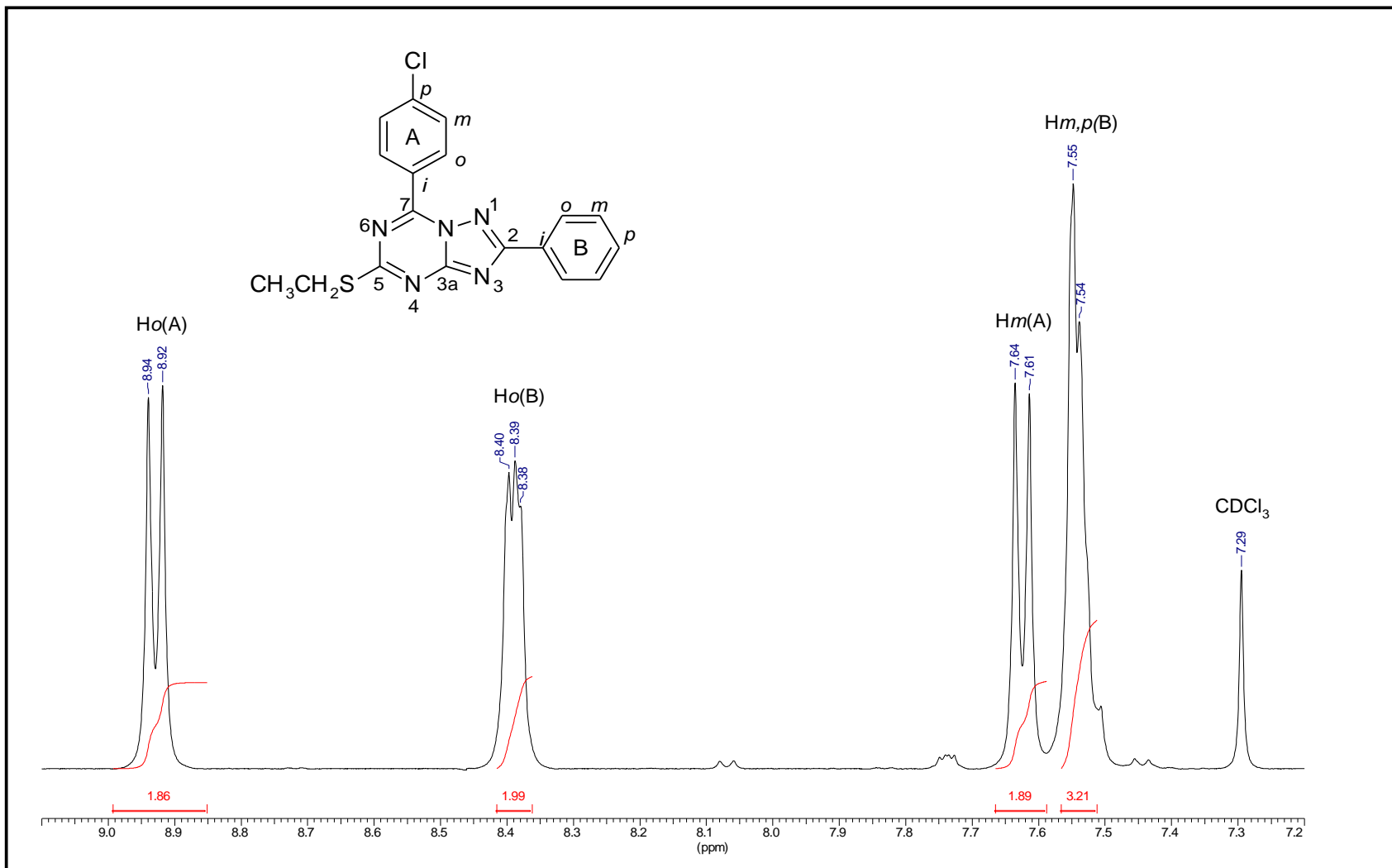
fenilo (anillo aromático B). Los ambientes químicos similares que presentan estos hidrógenos pudo ocasionar que sus señales se solapen y aparezcan como una señal ancha ubicada a 7.55 ppm.



Figura 13. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 40a.



**Figura 14.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 40a, expansión de las señales de la región aromática.



El espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 40a (figura 15) presenta las 14 señales esperadas para esta triazolotriazina, distribuidas de la siguiente manera: siete señales para los carbonos cuaternarios (C2, C3a, C5, C7, *Ci* de A, *Cp* de A y *Ci* de B), cinco señales para los =CH aromáticos (*Co* y *Cm* de A y *Co*, *Cm* y *Cp* de B) y dos señales en la región alifática correspondientes a los grupos metilo ( $\text{CH}_3$ ) y metileno ( $\text{CH}_2$ ) del sustituyente tioetilo. Con base en el experimento HSQC (figura 16), que muestra la correlación a un enlace ( $^1J$ ) entre hidrógenos y carbonos, se asignaron fácilmente las señales de los carbonos del  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  a 25.97 y 14.17 ppm respectivamente, además, con la señal de los hidrógenos *orto* del anillo aromático B, se logró identificar la señal de su correspondiente carbono a 127.90 ppm.

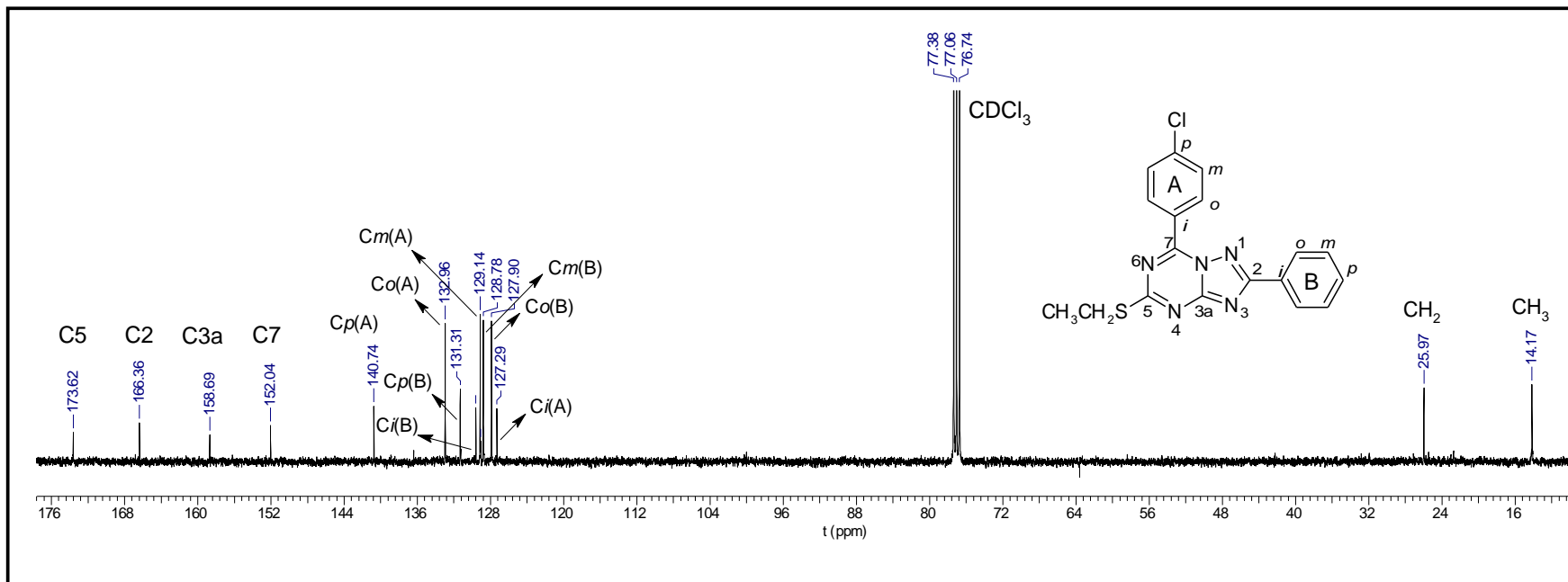
Según lo reportado en la literatura,<sup>7</sup> las cuatro señales que se observan al final del espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  por encima de 152 ppm, corresponden a los carbonos que forman parte del sistema triazolotriazínico (C2, C5, C7 y C3a) debido al mayor desapantallamiento que experimentan por estar cerca de los átomos de nitrógeno. Mediante el espectro HMBC (figura 17), que permite observar la correlación entre hidrógenos y carbonos a dos y tres enlaces de distancia, se pudo asignar la señal del carbono C5 a 173.62 ppm, por la interacción a tres enlaces ( $^3J$ ) con los hidrógenos del grupo metileno ya identificados. El carbono de la posición 2 se asignó a 166.36 ppm por la correlación a tres enlaces ( $^3J$ ) con los hidrógenos *orto* del anillo B. El carbono de la posición 3a fue asignado sin ambigüedad a 158.69 ppm, debido a que es el único que no presenta interacciones carbono-hidrogeno en el espectro HMBC, por lo tanto, la señal a 152.04 ppm corresponde al carbono C7, ya que es la única que falta por asignar del sistema triazolotriazínico.

Teniendo identificada la señal del carbono de la posición 7, se pudo establecer que el doblete a 8.93 ppm en el espectro RMN  $^1\text{H}$  corresponde a los hidrógenos *orto* del grupo *p*-clorofenilo, por la interacción a tres enlaces ( $^3J$ ) entre estos hidrógenos con el C7. De esta manera, el doblete restante ubicado a 7.62 ppm corresponde a los hidrógenos *meta* de este mismo anillo, completando así la asignación del espectro protónico.

---

<sup>7</sup> Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251

Figura 15. Espectro RMN-<sup>13</sup>C del compuesto 40a.



Mediante el experimento HSQC se pudo establecer que la señal ubicada a 132.96 ppm pertenece al carbono *orto* del grupo *p*-clorofenilo y que la señal a 129.14 ppm corresponde al carbono *meta* de este mismo grupo.

En el espectro HMBC se puede observar que los hidrógenos *meta* del grupo *p*-clorofenilo (anillo aromático A) presentan dos interacciones que deben corresponder a los carbonos *ipso* y *para* de este anillo, ya que son los únicos que faltan por asignar en este grupo. Se estableció que la señal a 140.74 ppm corresponde al carbono *para* y que la señal a 127.29 ppm pertenece al carbono *ipso*, debido a que el primero se encuentra unido al átomo de cloro electronegativo, que lo desapantalla y por ende lo desplaza a campo más bajo.

En el espectro HSQC se observa que el multiplete ancho a 7.55 ppm que pertenece a los hidrógenos *meta* y *para* del grupo fenilo (anillo aromático B), tiene correlación directa con los carbonos ubicados a 128.78 y 131.31 ppm, correspondiente a los carbonos *meta* y *para* del grupo fenilo. Cabe anotar que la asignación de estas señales se hizo por comparación con 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 entre estos carbonos.

La señal restante que aparece a 129.60 ppm corresponde al carbono *ipso* del grupo fenilo, debido a que es la única señal que falta por asignar en el espectro RMN  $^{13}\text{C}$ . Lo anterior se pudo corroborar en el espectro HMBC por la interacción a tres enlaces ( $^3J$ ) que se observa entre los hidrógenos *meta* del anillo B con el carbono *ipso* del mismo anillo.

Figura 16. Espectro HSQC del compuesto 40a.

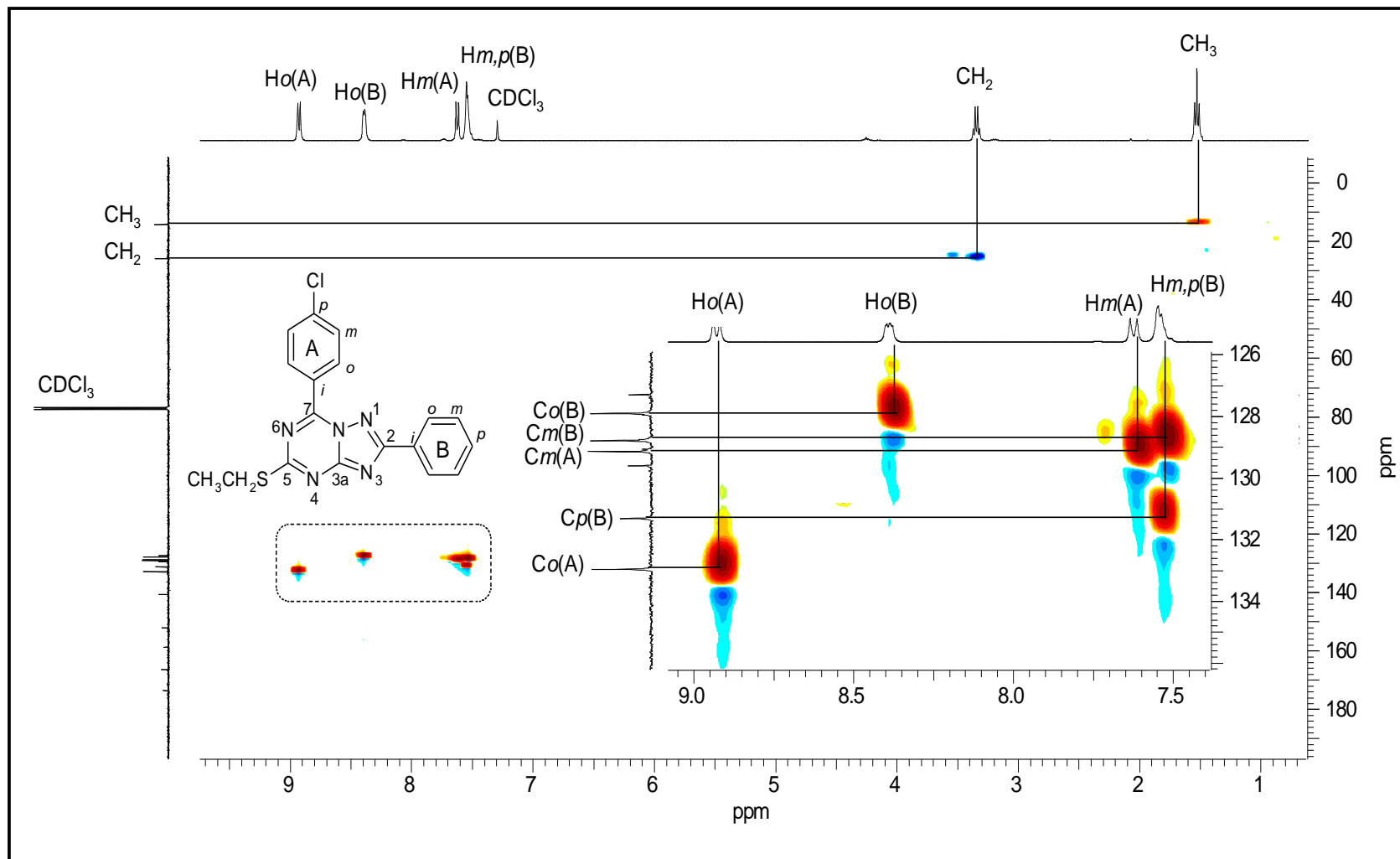
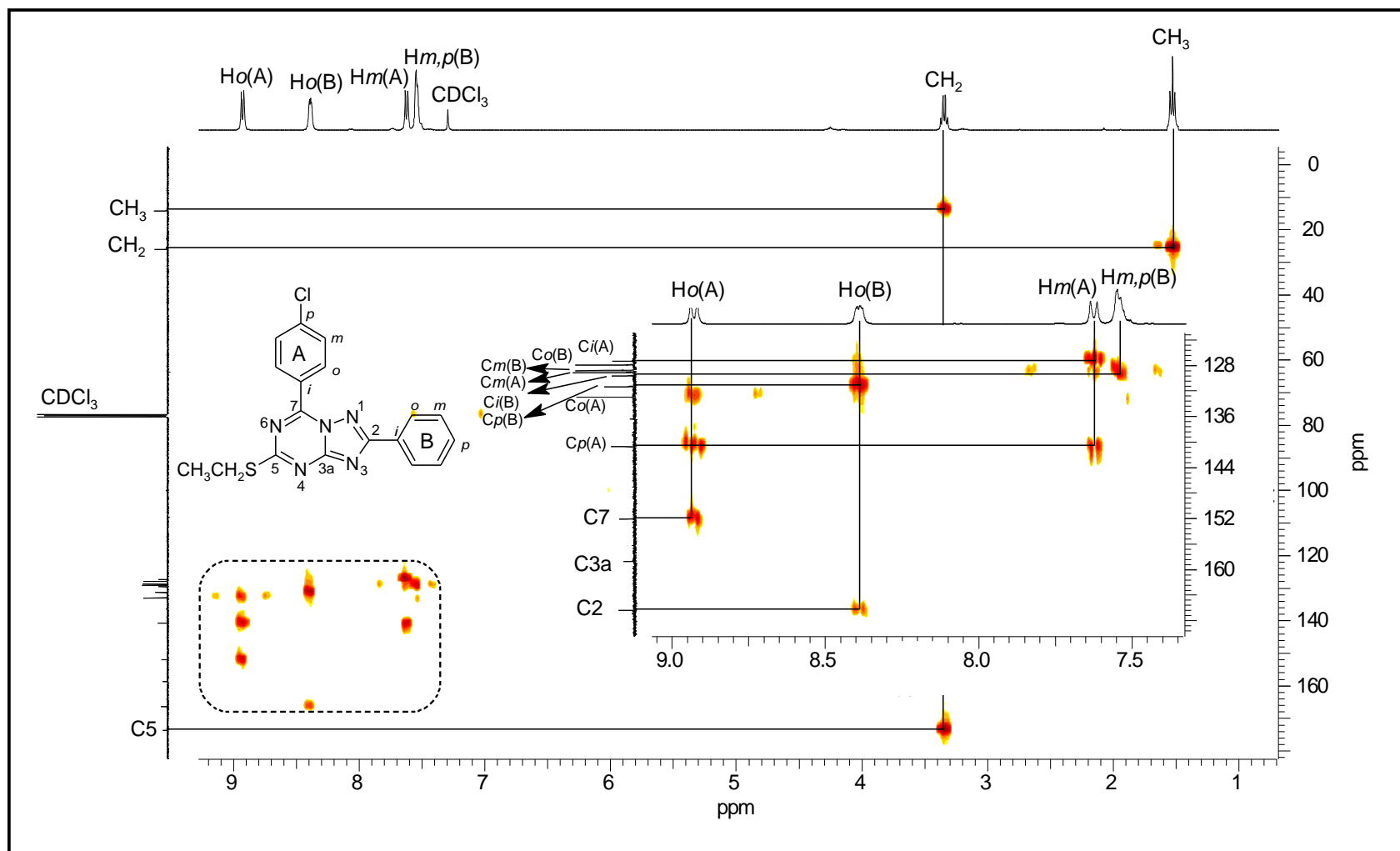
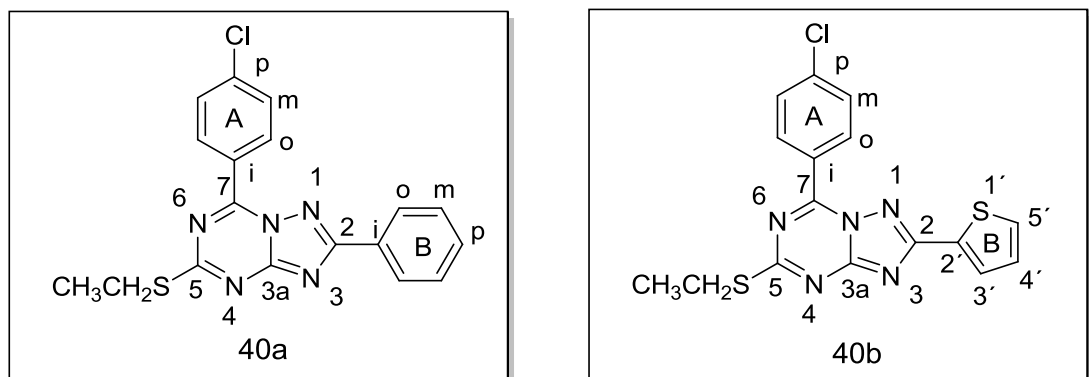


Figura 17. Espectro HMBC del compuesto 40a.



La elucidación estructural de la triazolotriazina 40b se realizó de la misma manera que para la triazolotriazina 40a. Los datos de los desplazamientos químicos de los espectros RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de las dos nuevas triazolotriazinas 40a,b, se resumen en las tablas 6 y 7.

**Figura 18.** Numeración de las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b



**Tabla 6.** Datos de RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm) de los compuestos 40a,b  $\text{CDCl}_3$ , 400MHz.

Compuesto	Grupo tioetilo		Anillo aromático A ( <i>p</i> -clorofenilo)		Anillo aromático B (fenilo o 2-tienilo)				
	$\text{CH}_3(\text{t})$	$\text{CH}_2(\text{c})$	$\text{H}_o(\text{d})$	$\text{H}_m(\text{d})$	$\text{H}_o(\text{d})$	$\text{H}_m(\text{m})$ y $\text{H}_p(\text{m})$	$\text{H}_{3'}$	$\text{H}_{4'}$	$\text{H}_{5'}$
40a	1.53	3.35	8.93	7.62	8.39	7.55	---	---	---
40b	1.52	3.33	8.89	7.62	---	---	8.05	7.22	7.57

d (doblete), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete)

Fuente: esta investigación



**Tabla 7.** Datos de RMN-<sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm) de los compuestos 40a,b. CDCl<sub>3</sub>, 400MHz.

Carbonos		Compuesto	
		40a	40b
Grupo tioetilo	CH <sub>3</sub>	14.17	14.17
	CH <sub>2</sub>	25.97	25.99
Anillo aromático A ( <i>p</i> -clorofenilo)	Ci	127.29	127.20
	Co	132.96	132.93
	Cm	129.14	129.17
	Cp	140.74	140.78
Anillo aromático B (fenilo o 2-tienilo)	Ci	129.60	---
	Co	127.90	---
	Cm	128.78	---
	Cp	131.31	---
	C2'	---	132.49
	C3'	---	129.75
	C4'	---	128.23
Sistema triazolotriazínico	C2	166.36	162.49
	C3a	158.69	158.57
	C5	173.62	173.88
	C7	152.04	151.86

Fuente: esta investigación

El análisis espectroscópico permitió establecer que los productos finales de cada reacción pertenecen al sistema triazolotriazínico, sin embargo, es necesario explicar cómo se llegó a la deducción de que los compuestos caracterizados corresponden a las triazolotriazinas 40a,b y no a sus posibles regioisómeros (esquema 9). Con base en la literatura <sup>7</sup> y en trabajos previos realizados por el GICH UN <sup>4,5</sup> se conoce que la señal del carbono unido al grupo tioetilo se encuentra cerca a 173 ppm y teniendo en cuenta que las dos posibles ubicaciones de dicho grupo serían en el carbono de la posición 7 (42a,b) o en el carbono 5

<sup>7</sup> Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251.

<sup>4</sup> Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

<sup>5</sup> Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los hetaroiliminoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

(40a,b), se descartó la formación de los isómeros 42a,b, ya que la señal del carbono 7 se encuentra a 152ppm, mientras que la del carbono 5 está ubicada a 173.62 ppm. Lo anterior concuerda con lo esperado teóricamente, ya que según lo reportado en la literatura <sup>2,3</sup>, los centros más reactivos de los materiales de partida son el carbono iminoéster del carbonato seguido del carbono carbonílico, y los nitrógenos de las posiciones 5 y 1 de los triazoles respectivamente, lo que conduce a la formación de las triazolotriazinas 40a,b.

Para establecer que los compuestos caracterizados no corresponden a los isómeros [4,3-*a*] (41a,b y 43a,b), se tomó como base un trabajo realizado por el GICH UN <sup>5</sup>, donde fue posible aislar los dos tipos de isómeros [1,5-*a*] y [4,3-*a*]. En este trabajo se encontró que las señales de los cuatro carbonos del sistema triazolotriazínico son similares en los dos tipos de compuestos a excepción del carbono de la posición 5, el cual aparece cerca a 173ppm en el caso de los isómeros [1,5-*a*] y a 162ppm para los isómeros [4,3-*a*], por lo que se determinó que los compuestos sintetizados corresponden a las triazolotriazinas [1,5-*a*] (40a,b), ya que la señal del carbono 5 en los dos casos aparece a 173ppm. Lo expuesto anteriormente se puede corroborar con los ensayos de isomerización realizados en este trabajo de investigación, si se tiene en cuenta que los isómeros [4,3-*a*] se reorganizan a los isómeros más estables [1,5-*a*] y no a la inversa.

Además de la elucidación estructural por resonancia magnética nuclear, la estructura de los compuestos 40a,b se confirmó por espectrometría de masas. A manera de ejemplo, se muestra en la figura 19 el espectro de masas de la triazolotriazina 40a, en donde se observa que el ion molecular presenta una relación masa/carga que coincide con el correspondiente peso molecular del compuesto ( $m/z$  367/369). El ion  $m/z$  306 se debe a una pérdida de 61 unidades del ion molecular, correspondiente al grupo tioetilo ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ ). El pico base que aparece a una relación masa/carga de 281 se debe a una pérdida de 81 unidades con respecto al ion molecular, que posiblemente corresponde a la salida del fragmento ( $\text{CH}_3\text{-CHSCN}$ ) tal como se indica en la figura 19. El ion  $m/z$  230 se puede deber a la pérdida del fragmento  $\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{CN}$  de 137 unidades del ion molecular y la señal de  $m/z$  77 corresponde al grupo fenilo. Cabe notar que

---

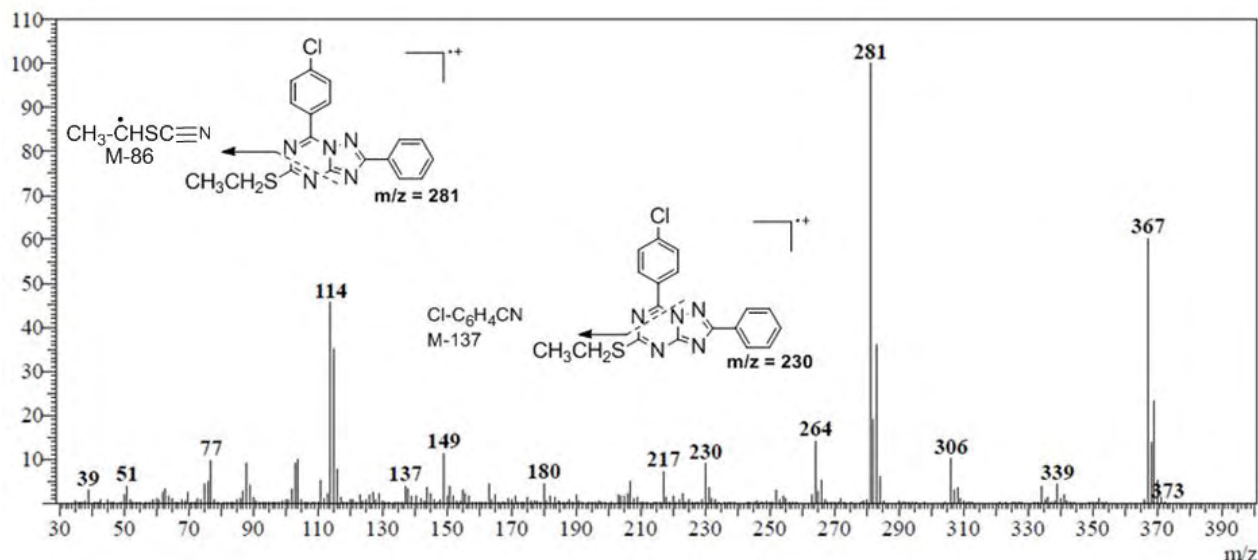
<sup>2</sup> Augustín M.; Richter M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, 55-68.

<sup>3</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128.

<sup>5</sup> Restrepo, C. Evaluación de la interacción entre los heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol como método de obtención de nuevas triazolotriazinas. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

debido a la complejidad de las fragmentaciones de estos sistemas triazolotriazínicos, se presenta una aproximación de algunas fragmentaciones ya que no se tienen referencias bibliográficas.

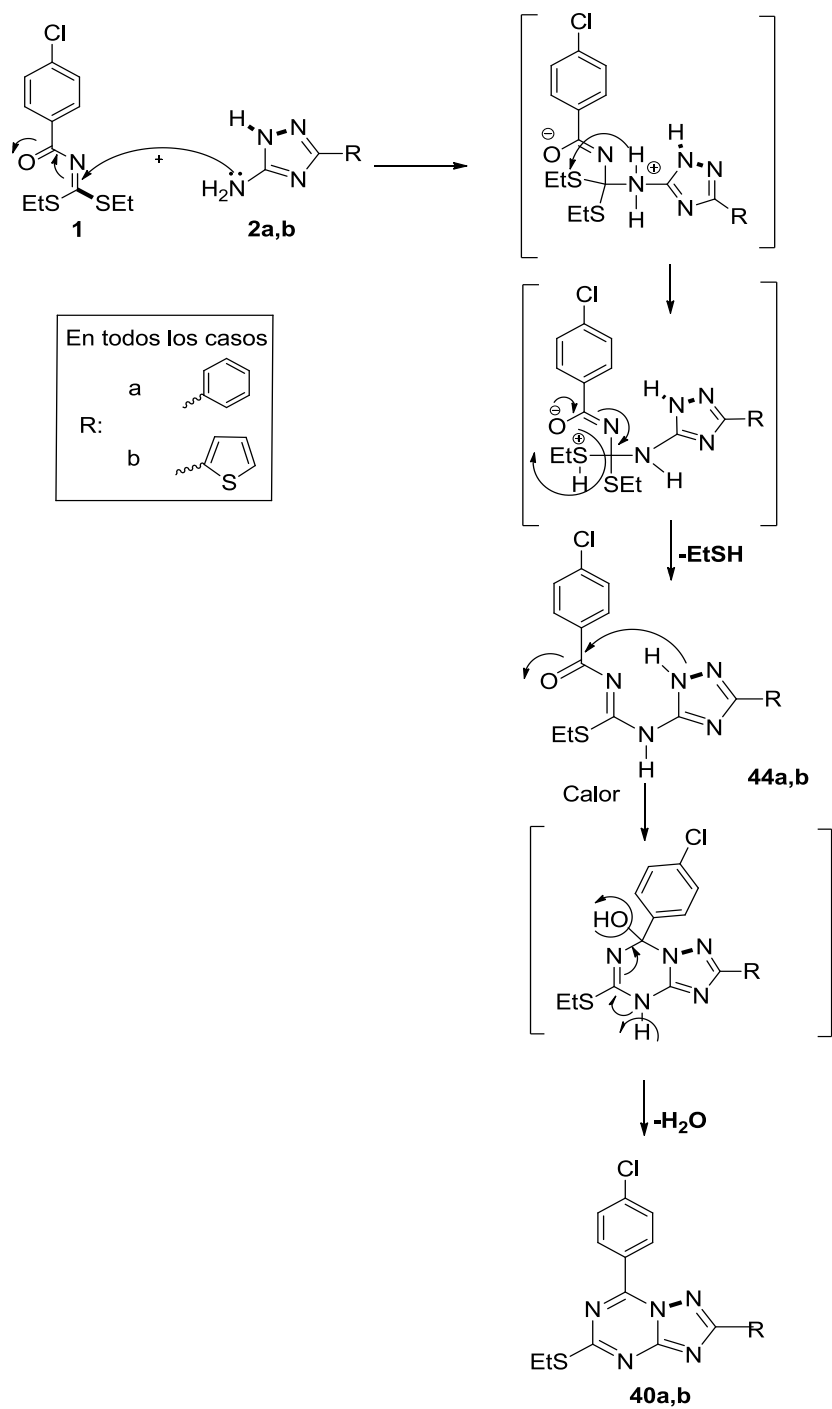
**Figura 19.** Espectro de masas del compuesto 40a.



#### 4.3 Posible ruta de formación de las triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b

Se propone una ruta de ciclación con base en la información espectroscópica de los productos finales, en la reacción del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 con los 5-aminotriazoles 2a,b. Se considera que el proceso inicia cuando se produce la adición nucleofílica del grupo amino (-NH<sub>2</sub>) en posición 5 del triazol sobre el carbono imínico del carbonato, produciendo la eliminación de una molécula de etanotiol para generar los intermedios 44a,b (esquema 11). Posteriormente, los aductos 44a,b sufren un ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico en posición 1 (1-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O), provocando la ciclocondensación intramolecular y la formación de los compuestos 40a,b.

**Esquema 11.** Posible ruta de formación de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas



Fuente: esta investigación

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Generalidades

Los materiales de partida de esta investigación, los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazoles se obtuvieron reproduciendo metodologías reportadas en la literatura <sup>3</sup>. El *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo fue preparado con base en trabajos previos realizados por el GICH-UN <sup>4,6</sup>. Los reactivos y disolventes necesarios para la obtención de los precursores y los productos finales fueron adquiridos de las casas comerciales MERCK y SIGMA-ALDRICH.

La síntesis de los productos objetivo fue realizada fundiendo los materiales de partida en un horno microondas CEM-DISCOVERY. 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 son sólidos y su purificación se efectuó por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de hexano, acetato de etilo y cloroformo como fase móvil. La concentración de las muestras se llevó a cabo en un equipo de evaporación a presión reducida, Rotaevaporador HEIDOLPH laborota 4001, y los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro digital ELECTROTHERMAL.

Los nuevos compuestos fueron analizados por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC y espectrometría de masas. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-<sup>1</sup>H) y de carbono trece (RMN-<sup>13</sup>C) se tomaron a 25°C usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente, en un equipo BRUKER ULTRASHIELD operando a 400MHz. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5989 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización a 70 eV.

---

<sup>2</sup> Agustín M.; Richter M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, 55-68.

<sup>3</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128

<sup>4</sup> Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

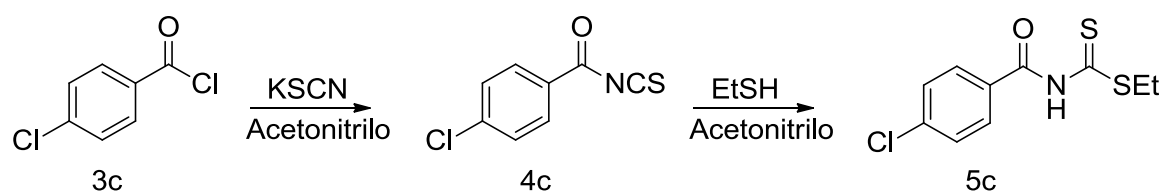
<sup>6</sup> Mier, N. y Suarez, G. Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazinas por reacción de aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con 5-amino-3-arilpirazoles, usando irradiación con microondas. San Juan de Pasto, 2007, 79p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

## 5.2 Obtención de los precursores

### 5.2.1 Preparación del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1

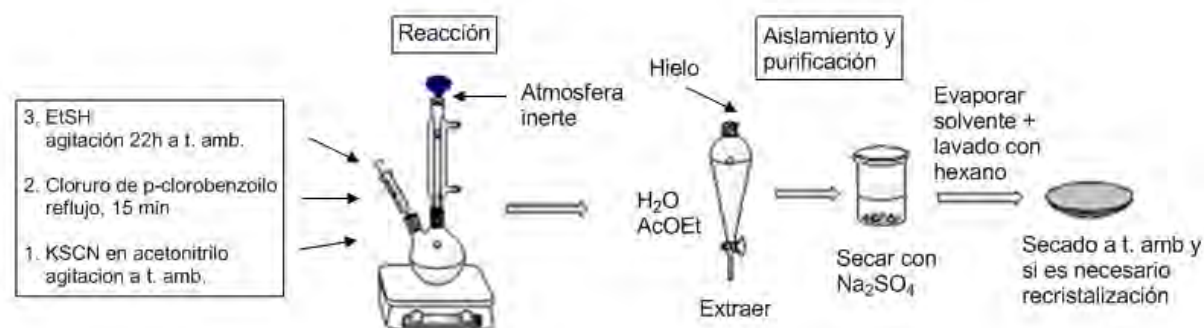
Este precursor se obtuvo siguiendo la metodología optimizada por el GICH-UN para la síntesis de aroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. El proceso se llevó a cabo en dos etapas según las reacciones mostradas en el esquema 1.

#### 5.2.1.1 Etapa 1. Obtención del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbamato de *S*-etilo 5c



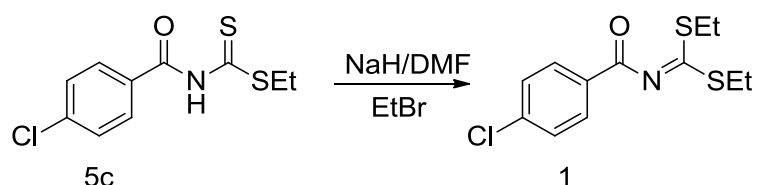
En un balón de tres bocas provisto de un condensador y una plancha con agitación magnética, se preparó una solución de tiocianato de potasio seco KSCN (3,5g) en acetonitrilo (75mL). Se colocó atmósfera de gas propano y se selló el sistema con ayuda de un globo. A esta solución se agregó gota a gota con una jeringa, el cloruro de *p*-clorobenzoilo **3c** (4,8mL), se calentó a reflujo durante 15 minutos, se dejó enfriar y se añadió 30mL de etanotiol (EtSH). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 22 horas, tiempo después del cual la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x25mL). El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio anhidro por 4 horas y posteriormente se removió el solvente a sequedad. El compuesto obtenido se purificó por recristalización de etanol y su pureza se determinó mediante CCD empleando como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt 4:1. En la figura 20 se ilustra este proceso.

**Figura 20.** Representación del proceso de obtención del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbamato de *S*-etilo 5c (etapa 1).



Fuente: Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

### 5.2.1.2 Etapa 2. Obtención del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1



En un balón de dos bocas provisto de un condensador y una plancha con agitación magnética, se preparó una solución del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbamato de *S*-etilo 5c (3g) en DMF (11 mL). A esta solución se adicionó NaH al 60% (0,96g ó 1,5 equiv). Se colocó en atmósfera inerte de gas propano y se selló el sistema con ayuda de un globo. Se dejó en agitación constante durante 45 minutos a temperatura ambiente, luego, se inyectó gota a gota bromuro de etilo (1,2 mL ó 1,5 equiv) y la mezcla se agitó por 30 minutos. Transcurrido este tiempo se agregó más EtBr (0,4mL ó 0,5 equiv) y se mantuvo la agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 hora y media. Posteriormente, la mezcla de reacción se adicionó sobre hielo triturado y el sólido formado se filtró al vacío y se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 horas. El compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía de columna, empleando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-AcOEt 7:3 como fase móvil.

La pureza del sólido se verificó por CCD utilizando una mezcla de hexano-AcOEt 4:1 como fase móvil, previa disolución del producto en AcOEt. La síntesis del carbonato **1** se ilustra en la figura 21.

**Figura 21.** Representación del proceso de obtención del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo **1** (etapa 2).

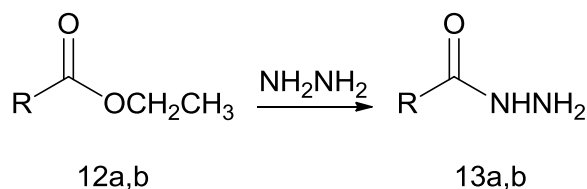


Fuente: Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

## 5.2.2 Preparación de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazoles **2a,b**

Los 5-aminotriazoles fueron sintetizados en el laboratorio siguiendo la metodología reportada por el grupo de Dolzhenko<sup>3</sup> (esquema 3).

### 5.2.2.1 Etapa 1. Obtención de las hidrazidas **13a,b**



<sup>3</sup> Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128.



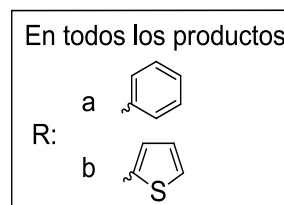
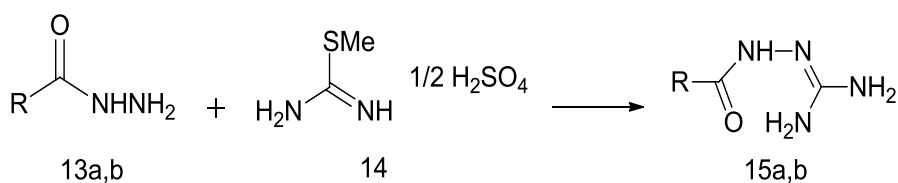
En un balón esmerilado de dos bocas provisto de un condensador y una plancha se puso a reflujo y con agitación por 2 horas una mezcla de benzoato de etilo 12a (3mL) o 2-tiofenocarboxilato de etilo 12b (2,5g), hidrazina 99% (3mL) y etanol absoluto (3mL). Se dejó enfriar y el sólido formado se filtró a vacío. La síntesis de los compuestos 13a,b se ilustra en la figura 22.

**Figura 22.** Representación del proceso de obtención de las hidrazidas 13a,b (etapa 1).



Fuente: Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128. Elderfield R.C.; Liao T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

### 5.2.2.2 Etapa 2. Obtención de las amidoguanidinas 15a,b.



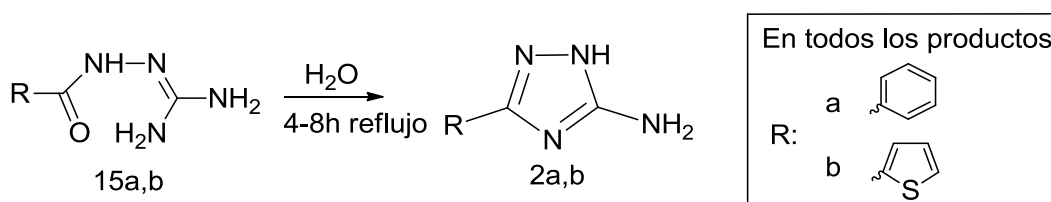
En un balón de dos bocas ubicado sobre una plancha con agitación magnética se preparó una mezcla de la hidrazida (1,36g de 13a ó 1,42g de 13b) y sulfato de S-metilisotiurea 14 (1,39g) en solución acuosa de hidróxido de sodio 1% (40mL), luego se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y enseguida se calentó a 50°C durante 3h. Una vez enfriado, el precipitado se filtró, se lavó con agua helada y se secó. La preparación de los compuestos 15a,b se indica en la figura 23.

**Figura 23.** Representación del proceso de obtención de las amidoguanidinas 15a,b (etapa 2)



Fuente: Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128. Elderfield R.C.; Liao T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

### 5.2.2.3 Etapa 3. Obtención de los 5-aminotriazoles 2a,b.



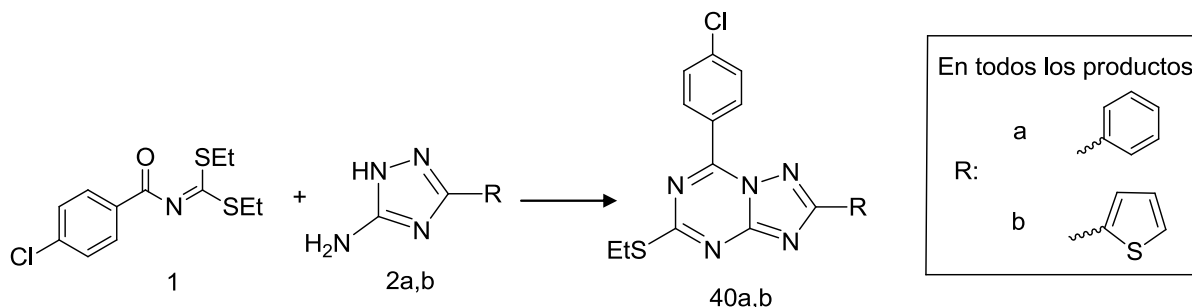
En un balón esmerilado de dos bocas provisto de un condensador se puso la amidoguanidina obtenida en el paso anterior (1,5g de 15a ó 1,3g de 15b) y agua (15mL para 15a y 30mL para 15b), se calentó a reflujo durante 4 y 8 horas respectivamente. Una vez enfriado, el precipitado correspondiente a los 5-aminotriazoles, se filtró, se lavó con agua helada y se dejó secar a temperatura ambiente. La síntesis de estos compuestos se ilustra en la figura 24.

**Figura 24.** Representación del proceso de obtención de los 5-amino-3-fenil y 3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazoles **2a,b** (etapa 3).



Fuente: Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128. Elderfield R.C.; Liao T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

### 5.3 Obtención de los productos objetivo



#### 5.3.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción, para la obtención de las nuevas triazolo-1,3,5-triazinas usando un reactor focalizado CEM-DISCOVER.

En un tubo de vidrio pirex se adicionaron cantidades equimolares del *p*-clorobenziloditiocarbonato de *S,S*-dietilo **1** (1,5mmol) y el respectivo 5-aminotriazol **2a,b** (1,5mmol), se mezclaron y se sometieron a reacción en un reactor focalizado CEM-DISCOVER. Las mejores condiciones de temperatura, potencia del equipo y tiempo para cada reacción, se determinaron de la siguiente manera: Inicialmente, se hicieron ensayos variando la potencia del equipo a 200, 250 y 300W dejando la temperatura y el tiempo de reacción constantes (160°C y 5min). El control de la reacción se hizo mediante CCD empleando como fase móvil

una mezcla de hexano:acetato de etilo 4:1. Para este control, se sembró en la placa cromatográfica tres puntos, dos de los precursores y uno de la mezcla de reacción y se dejó correr la placa con la fase móvil en una cámara cromatográfica pequeña. Con la lámpara UV se observó a que potencia se consumieron en mayor cantidad los precursores y por consiguiente se produjo en mayor proporción el producto de interés.

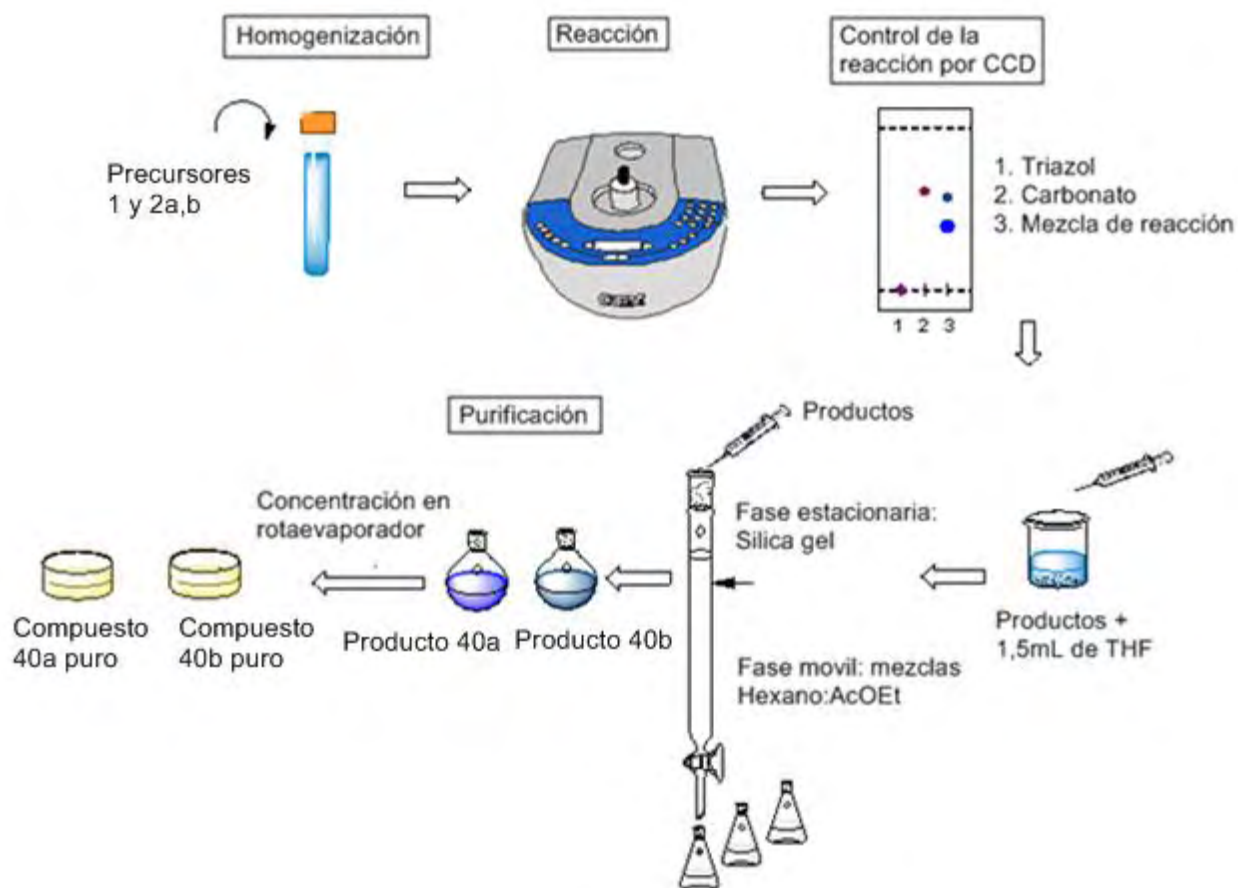
Una vez establecida la potencia más adecuada para cada reacción, se hicieron ensayos similares, pero ahora, dejando constante esa potencia (300W) y variando la temperatura entre 160, 170 y 180°C y determinando por CCD, el tiempo en el cual los precursores se consumían en su totalidad generando un mayor rendimiento. Con base en los resultados se determinó que la mejor relación de potencia, temperatura y tiempo de reacción, que dan los productos deseados con el mejor rendimiento posible (28-30%), son una potencia de 300W, una temperatura de 170°C y tiempos de reacción de 7 minutos para 40a y 5 minutos para 40b.

### **5.3.2 Purificación de las nuevas triazolo-1,3,5-triazinas**

El producto de cada reacción se purificó por cromatografía de columna de la siguiente manera: primero, se disolvió la muestra sólida obtenida de la reacción en la mínima cantidad de THF (1.5mL) a temperatura ambiente, enseguida se aplicó sobre una columna empacada con silica gel y luego se eluyó con una fase móvil que fue establecida previamente por CCD. La purificación de cada producto requirió de condiciones de fase móvil y de fase estacionaria diferentes, como se describe en la sección de resultados y discusión (tabla 4).

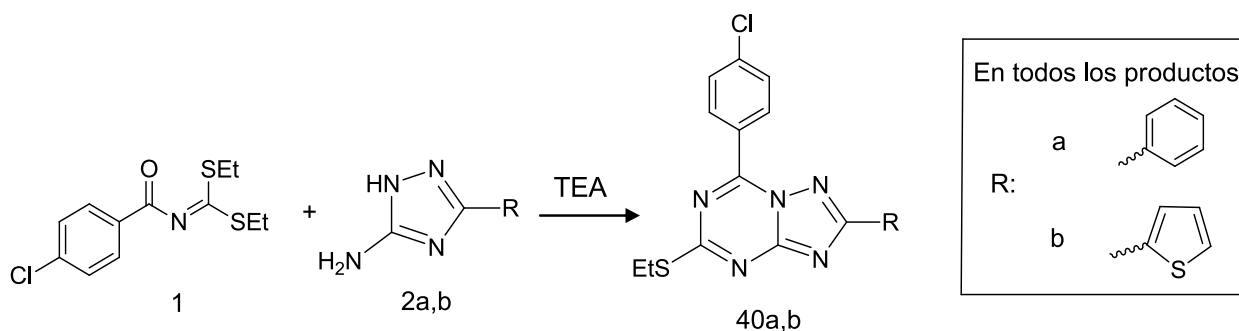
Las fracciones obtenidas en la CC se colectaron en tubos de ensayo, luego se les tomó una CCD para verificar su pureza. Las fracciones puras que presentaron el mismo Rf se recolectaron y enseguida se evaporó el disolvente mediante presión reducida usando un rotaevaporador. Los productos se secaron a temperatura ambiente y se analizaron espectroscópicamente por resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas. En la figura 25 se ilustra el proceso de obtención de los nuevos compuestos.

**Figura 25.** Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b.



Fuente: esta investigación

### 5.3.3 Obtención de las nuevas triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 40a,b usando un reactor focalizado CEM-DISCOVER y TEA como catalizador.



En un tubo de vidrio pirex se mezclaron cantidades equimolares del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 1 (1,5mmol) y el respectivo 5-aminotriazol 2a,b (1,5mmol), enseguida se les añadió 3 gotas de trietilamina y se sometieron a reacción en un reactor focalizado CEM-DISCOVER a 300W y 170°C. El control por CCD indicó que se la reacción finalizaba en 1min para 2a y 30seg para 2b. Para este control se utilizó como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt 4:1.

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía de columna, bajo las mismas condiciones utilizadas en el ensayo sin catalizador (tabla 4). El rendimiento fue de 22% para 40a y de 19% para 40b.

## CONCLUSIONES

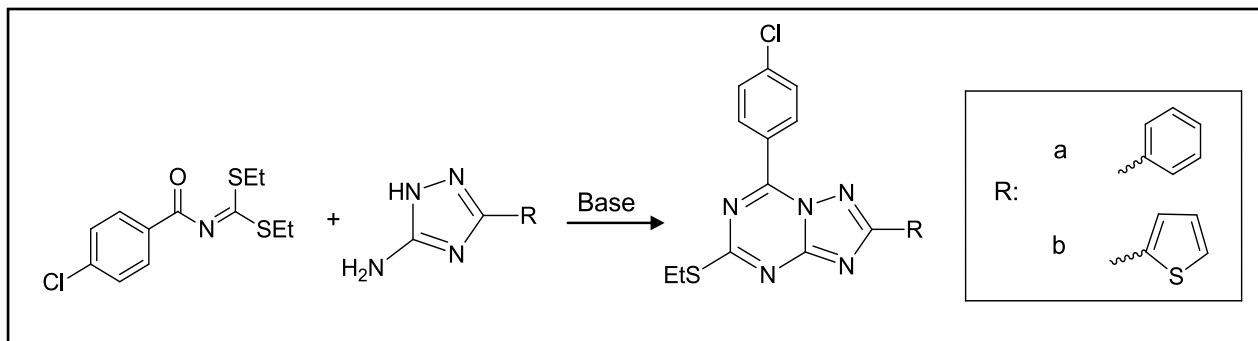
1. Se estableció que las reacciones del *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol o con el 5-amino-3-(2-tienil)-1*H*-1,2,4-triazol conducen a una mezcla de dos productos. Los productos mayoritarios de cada reacción fueron aislados y caracterizados con ayuda de las técnicas espectroscópicas: RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C mono y bidimensional y espectrometría de masas y correspondieron a las nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 40a,b.
2. Se establecieron las mejores condiciones de reacción para la síntesis de las nuevas triazolotriazinas, encontrando que la máxima potencia del microondas (300W), una temperatura de 170°C y tiempos de reacción de 7 minutos para 40a y 5 minutos para 40b, son las condiciones más adecuadas para la obtención de los productos finales con rendimientos moderados de 28-30%.
3. Se encontró que los tiempos de reacción se pueden disminuir significativamente, si se emplea TEA como catalizador, sin embargo, en estos ensayos se observó la formación de más subproductos, por lo que el rendimiento de las reacciones se vio disminuido (22% para 40a y 19% para 40b) que si no se emplea catalizador (30% para 40a y 28% para 40b).
4. Con base en la información espectroscópica de los productos finales, se propuso una ruta de formación de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. El mecanismo inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 del triazol sobre el carbono imínico (C=N) del carbonato, eliminando una molécula de etanotiol. Posteriormente, se da un ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico en posición 1 (1-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O), provocando la ciclocondensación intramolecular y la formación de los compuestos 40a,b.
5. Se determinó que las reacciones estudiadas también conducen a la formación de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas, sin embargo, debido al bajo rendimiento obtenido y a que las muestras se encontraban impuras, no fue posible su caracterización espectroscópica. Esta deducción se realizó mediante ensayos de isomerización, en donde los compuestos [4,3-*a*] (41a,b) se reorganizan a los compuestos [1,5-*a*] (40a,b), cuando estos se someten a radiación de microondas en presencia de piridina como catalizador. Los productos de la isomerización presentaron los mismos R<sub>f</sub> y puntos de fusión que las triazolotriazinas [1,5-*a*] obtenidas de manera directa en la reacción del carbonato 1 con los 5-aminotriazoles 2a,b, lo cual, fue una evidencia para

proponer la formación de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 41a,b como productos minoritarios de estas reacciones.



## RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de la síntesis de triazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas en los que se busque la formación de un solo producto, por lo tanto, se sugiere catalizar la reacción por otras bases orgánicas de mayor fuerza básica, para que de esta manera se incrementen los rendimientos de reacción.



## BIBLIOGRAFIA

Augustín M.; Richter M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, 55-68.

Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1251.

Caulkett P.W.R.; Jones G.; McPartlin M.; Renshaw N.D.; Stewart S.K.; Wright B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 801–808.

Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M.; *Synth. Commun.*, 2004, 34, pág. 1141–1155.

Dandia, A.; Singh, R.; Singh, D.; Arya, K. *Org. Chem. Lett.*, 2009, 6, pág. 100-105.

Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2124-2128.

Dolzhenko A.V.; Dolzhenko Anna V.; Chui W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, 1723-1759.

Dolzhenko A.V.; Pastorin G.; Chui W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 7180-7183.

Elderfield R.C.; Liao T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

Insuasty, H.; Insuasty, B.; Castro, E.; Quiroga, J.; Abonia, R.; *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, pág. 1722-1725

Kaye SB; *Br. J. Cancer*, 1998, 78, 1-7.

Lipson V.V.; Karnozhitskaya T.M.; Shishkina S.V.; Shishkin O.V.; Turov A.V.; *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, 44, 1695-1707.

Mier, N. y Suarez, G. Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazinas por reacción de aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con 5-amino-3-arilpirazoles,

usando irradiación con microondas. San Juan de Pasto, 2007, 79p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

Miyamoto Y.; Yamazaki C.; Matzui M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, 27, 1553-1557.

Pearson N.R.; Kleschick W.A., *Patente Estadounidense*, 4,605,433; 1986.

Potts, K.T. *Chem. Rev.*, 1961, 87-127.

Restrepo, C. 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. San Juan de Pasto, 2012, 89 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

Rudenko R.V.; Komykhov S.A.; Musatov V.I.; Desenko S.M. *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 46, 285-288.

Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. Kh. *Tetrahedron*, 2008, 64, 10339-10343

Vu Ch. B.; Pan D.; Peng B., Sha L.; Kumaravel G.; Jin X.; Phadke D.; Engber T.; Huang C.; Reilly J.; Tam S.; Petter R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 4831-4834.

