

EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS 4,5-DIAMINO-6-
PIRIMIDONAS Y LOS AROIL Y HETEROILIMINOTIOCARBONATOS DE O,S-
DIETILO.

EDISON ARLEY CASTRO PORTILLO
EDISSON OSWALDO SANCHEZ MORENO

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
PROGRAMA DE QUIMICA
SAN JUAN DE PASTO
2008

EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS 4,5-DIAMINO-6-
PIRIMIDONAS Y LOS AROIL Y HETEROILIMINOTIOCARBONATOS DE O,S-
DIETILO.

EDISON ARLEY CASTRO PORTILLO
EDISSON OSWALDO SANCHEZ MORENO

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

Director
HENRY INSUASTY I, Ph.D.

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUIMICA
PROGRAMA DE QUIMICA
SAN JUAN DE PASTO
2008

Este trabajo de investigación hace parte del proyecto “SINTESIS, ACTIVIDAD ANTIFUNGICA Y CITOTOXICA Y ESTUDIO DE RELACION ESTRUCTURA QUIMICA-ACTIVIDAD BIOLOGICA (SAR) DE NUEVAS PIRIMIDINAS FUSIONADAS” financiado por COLCIENCIAS y por las Vicerreorías de Investigaciones de las universidades del Valle y Nariño, desarrollado en conjunto por el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle (GICH-UV) y el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN).

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

Artículo 1° del acuerdo No. 324 del 11 de Octubre de 1996, emanado del Honorable Concejo Directivo de la Universidad de Nariño.

NOTA DE ACEPTACIÓN

Director

Jurado

Jurado

San Juan de Pasto, Noviembre de 2008

DEDICATORIA

A Dios, a mis padres, familiares y amigos.

Edison Arley Castro Portillo.

DEDICATORIA

A Dios...

A mi madre Guadalupe Moreno y mi padre Luis Oswaldo Sánchez, por su Amor y por su apoyo moral, espiritual y económico.

A toda mi familia, amigos y compañeros.

...Gracias

Edison O. Sánchez Moreno

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial al Doctor Henry E. Insuasty I. Ph.D, por la asesoría y consejos brindados, ya que, sin su colaboración este trabajo de investigación no habría sido posible.

A los Doctores Braulio Insuasty Ph.D., Jairo Quiroga Ph.D. y Rodrigo Abonía Ph.D. profesores del departamento de Química de la Universidad del Valle, por permitir que parte de esta investigación se lleve a cabo en el laboratorio del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle.

A Manuel Noguera Ph.D, Adolfo Sánchez y Justo Cobo Ph.D, profesores de la Universidad de Jaén – España, a Lucho y Carlos profesores de la Universidad del Valle, por su colaboración en la caracterización de los productos obtenidos en esta investigación.

A Angélica, Alejo, Jorge y Alexis compañeros del Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle.

A COLCIENCIAS y a las Vicerrectorías de Investigaciones de las universidades del Valle y Nariño, por el soporte financiero de ésta investigación.

A nuestras familias, por el apoyo incondicional y permanente durante toda nuestra formación profesional.

A los señores jurados, por sus recomendaciones para el mejoramiento del documento final.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	25
1. OBJETIVOS	26
1.1 OBJETIVO GENERAL	26
1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	26
2. ANTECEDENTES	27
2.1 MATERIALES DE PARTIDA	27
2.1.1 Aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	27
2.1.1.1 Métodos de obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de dialquilo.	S,S- 27
2.1.1.2 Comportamiento químico de los aroiliminoditiocarbonatos de dialquilo.	S,S- 31
2.1.2 Heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	35
2.1.2.1 Síntesis de los heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	35
2.1.3 Diaminopirimidonas. Estructura y nomenclatura.	38
2.1.3.1 Síntesis de las 4,5-diamino-6-pirimidonas.	38
2.2 INTERACCIONES ENTRE ORTO DIAMINAS Y PRECURSORES ANALOGOS A LOS IMINOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO.	39
2.2.1 Interacciones entre isotiocianatos y 4,5-diaminopirimidonas.	39
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	44
4. RESULTADOS Y DISCUSION	46

4.1 ESTANDARIZACION DE LOS PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DE LOS PRECURSORES EMPLEADOS EN ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.	46
4.2 EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS 4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS (38a-c) Y LOS AROIL Y HETEROILIMINOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO (75a-d).	59
4.3 EVALUACION DE LA REACCION DE CICLACION DE LAS ISOUREAS (77a-j).	71
5. PARTE EXPERIMENTAL	77
5.1 GENERALIDADES	77
5.2 OBTENCION DE LOS PRECURSORES	77
5.2.1 Preparación de los aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	77
5.2.1.1 Primera etapa: obtención de los aroiliminotiocarbamatos de O-etilo.	77
5.2.1.2 Segunda etapa: obtención de los aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	78
5.2.2 Preparación de los heteroiliminotiocarbonatos de O,S- dietilo.	79
5.2.2.1 Primera etapa: obtención de 1-fenil-3-(4-NO ₂ C ₆ H ₄)-4-pirazaldehido.	79
5.2.2.2 Síntesis de 5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazaldehido.	80
5.2.2.3 Segunda etapa: obtención de los ácidos heterocíclicos (83c,d).	80
5.2.2.4 Tercera etapa: obtención de los cloruros de ácido (80c,d).	80
5.2.2.5 Cuarta y Quinta etapa, obtención de los heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (82c,d) y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo (75c,d).	80
5.3 OBTENCION DE LAS ISOUREAS.	81
5.3.1 Síntesis de los 1-aroil-2-etoxil-3-(6-oxopirimidin-5-il)-isoureas (77a-f) y 1-heteroil-2-etoxil-3-(6-oxopirimidin-5-il)-isoureas (77g-j).	81
5.4 OBTENCION DE LOS 1,2,4-TRIAZOLES (91a,d)	82
6. CONCLUSIONES	84

7. RECOMENDACIONES

85

BIBLIOGRAFIA

86

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Reacción general para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo y aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	28
Esquema 2. Reacción general para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo.	28
Esquema 3. Hidrólisis ácida del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo.	31
Esquema 4. Reacciones del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo y el acetiluretano con fenilhidrazina.	31
Esquema 5. Reacciones de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con compuestos que presentan grupos amino y derivados de la urea.	33
Esquema 6. Reacción de los ditiocarbonatos con diaminas aromáticas y alifáticas.	34
Esquema 7. Síntesis de la 1-benzoil-3-becil-O-etilisourea.	34
Esquema 8. Síntesis de <i>bis</i> -(N'-benzoil-O-etilisourea).	35
Esquema 9. Síntesis de 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-4-pirazaldehído.	36
Esquema 10. Síntesis de 5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazaldehído.	36
Esquema 11. Metodología propuesta por Bratenko.	37
Esquema 12. Síntesis de isotiocianatos realizada por Chornous.	37
Esquema 13. Síntesis de 4,5-diamino-6-pirimidonas.	39
Esquema 14. Interacciones realizadas por Ogura entre 4,5-diaminopirimidinas y el isotiocianato de fenilacetilo.	40
Esquema 15. Interacciones realizadas por Ogura entre 4,5-diaminopirimi donas y el isotiocianato de D-gluconilo.	40
Esquema 16. Interacciones realizadas por Narahari y su grupo.	41
Esquema 17. Interacción realizada por Hiroshi entre orto-diaminas y glicosilisocianatos.	42
Esquema 18. Interacción reportada por Gangjee entre la tetraminopirimidina y el ácido glicólico.	42
Esquema 19. Propuesta para la interacción entre los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo (75a-d) con las 4,5-diaminopirimidin-6-nas (38a-c).	44
Esquema 20. Reacción general para la obtención de los aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	45
Esquema 21. Síntesis de los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	46

Esquema 22.Principales fragmentaciones del ion molecular del <i>para</i> -clorobenzoiliminotiocarbamato (82b).	52
Esquema 23.Principales fragmentaciones del ion molecular del <i>para</i> -clorobenzoiliminotiocarbamato (75b).	58
Esquema 24.Reacción general entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos.	59
Esquema 25.Principales fragmentaciones del ion molecular del compuesto (77b).	70
Esquema 26.Mecanismo propuesto para la interacción entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.	71
Esquema 27. Reacciones de ciclación de las isoureas (77a-j).	72
Esquema 28.Reacción de las isoureas (77a-j) con 4-clorobenzaldehído.	72
Esquema 29.Reacción de las isoureas (77a-j) con la hidracina y el formaldehído.	73
Esquema 30.Reacción general para la obtención de los triazoles (aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo (75a,b) (como precursores).	73
Esquema 31.Mecanismo propuesto para la hidrólisis de las isoureas (77a-j).	76
Esquema 32. Propuesta para la obtención de sistemas bicíclicos de cinco y siete miembros.	85

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de los aroiliminotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.	27
Figura 2. Centros electrofílicos del benzoiliminoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dimetilo.	32
Figura 3. Estructura de los heteroiliminotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.	35
Figura 4. Estructura de las 4,5-diamino-6-pirimidonas.	38
Figura 5. Estructura del 4-clorofeniliminotiocarbamato de <i>O</i> -etilo.	47
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) del compuesto (82b) en CDCl ₃ .	49
Figura 7. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz) del compuesto (82b) en CDCl ₃ .	51
Figura 8. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (82b).	52
Figura 9. Estructura del 4-clorofeniliminotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo.	53
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) del compuesto (75b) en CDCl ₃ .	55
Figura 11. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz) del compuesto (75b) en CDCl ₃ .	57
Figura 12. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (75b).	58
Figura 13. (CCD) de la reacción entre la 4,5-diamino-1H-2-(metiltio)-pirimidin-6-ona (38a) y el 4-clorofeniliminotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo (75b) en etanol absoluto a reflujo catalizado con trietilamina (TEA) a las 5 horas de reacción.	60
Figura 14. Estructura del 1-(para-clorobenzoil)-2-etil-3-(4-amino-1H-2-metiltio-6-oxopirimidin-5-il)-isourea (77b).	61
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) del compuesto (77b) en DMSO- <i>d</i> ₆ .	63
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) del compuesto (77b), expansión de las señales en DMSO- <i>d</i> ₆ .	64
Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C (400 MHz) del compuesto (77b) DMSO- <i>d</i> ₆ .	67
Figura 18. Espectro HSQC (400 MHz) del compuesto (77b) en DMSO- <i>d</i> ₆ .	68
Figura 19. Espectro HMBC (400 MHz) del compuesto (77b) en DMSO- <i>d</i> ₆ .	69
Figura 20. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (77b).	70
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz) del compuesto (91b) DMSO- <i>d</i> ₆ , TMS-estándar interno.	71
Figura 22. Representación del proceso de preparación de los aroiliminotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.	79
Figura 23. Representación del proceso de preparación de los heteroiliminotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.	81
Figura 24. Representación del proceso de preparación de los productos objetivo (77a-j).	82

Figura 25. Representación del proceso de preparación de los triazoles (91a- 83
d).

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (9a-d).	29
Tabla 2. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (10a-d).	30
Tabla 3. Series de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usadas en la obtención de triazinas.	33
Tabla 4. Compuestos benzoheterocíclicos derivados de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con aminas aromáticas <i>orto</i> -disustituidas.	34
Tabla 5. Propiedades físicas de los aroil y heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (3) y (82a-d).	47
Tabla 6. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (3) y (82a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	48
Tabla 7. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (82c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	48
Tabla 8. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (3) y (82a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	50
Tabla 9. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (82c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	50
Tabla 10. Propiedades físicas de los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo (4) y (75a-d).	53
Tabla 11. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (4) y (75a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	54
Tabla 12. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (75c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	54
Tabla 13. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (4) y (75a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	56
Tabla 14. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (75c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.	56
Tabla 15. Propiedades físicas de los compuestos (77a-f).	60
Tabla 16. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (77a-f), $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, TMS-estándar interno.	61
Tabla 17. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (77g-j), $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, TMS-estándar interno.	62
Tabla 18. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (77a-f), $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, TMS-estándar interno.	64
Tabla 19. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (77g-j), $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz, TMS-estándar interno.	66

Tabla 20. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los triazoles (91a-b), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.	74
Tabla 21. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los triazoles (91c-d), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.	74
Tabla 22. Fases móviles empleadas en la purificación de los productos (77a-j) en CC.	82

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

AcOEt Acetato de etilo
AcOH Acido acético
Ar Grupo arilo
c Cuartete
°C Grados centígrados
CC Cromatografía de Columna
CCD Cromatografía de capa delgada
CDCl₃ Cloroformo deuterado
Cl Cloro
d Doblete
DEPT Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF Dimetilformamida
DMSO-*d*₆ Dimetilsulfóxido Deuterado
Et Grupo etilo
EtOH Etanol
EtSH Tioetanol
g Gramos
GICH-UN Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Universidad de Nariño
GICH-UV Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos, Universidad del Valle
h Horas
HMBC Heteronuclear multiple bond connectivity
HSQC Heteronuclear single quantum correlation
Hz Hertz
i Posición *ipso*
m Posición *meta*
Me Grupo Metilo
MeSH Tioetanol
MHz Megahertz
min. Minutos
mL Mililitros
NaOMe Metóxido de sodio
NOESY Nuclear overhauser spectroscopy
o Posición *orto*
OEt Grupo Etoxilo
p Posición *para*
p.f. Punto de fusión
Ph Grupo fenilo
ppm Partes por millón
R, R₁, R₂, R₃ Sustituyentes

Rend. Rendimiento
Rf Relación de Flujo
RMN ¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹H Resonancia magnética nuclear protónica
s Singulete
t Triplete
t.a. Temperatura ambiente
TEA Trietilamina
THF Tetrahidrofurano
TMS Tetrametilsilano
UV-vis Ultravioleta – visible
% Porcentaje

RESUMEN

Se estandarizaron los procesos para la obtención de los aroil y los heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, precursores en esta investigación, los cuales, se usaron para evaluar interacciones con las 4,5-diamino-6-pirimidonas en diversas condiciones, obteniendo como producto, en todos los casos, las 1-(aroil) y 1-(heteroil)-2-etil-3-(4-amino-6-oxopirimidin-5-il)-isoureas.

Mediante el análisis espectroscópico se encontró que la reacción es altamente regioselectiva; en el caso de las orto-diaminas, el grupo amino en posición cinco (5-NH₂) es más reactivo que el grupo amino ubicado en la posición cuatro (4-NH₂). Igualmente, se estableció que el carbono imínico de los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo es el centro más reactivo en comparación con el grupo carbonilo, por lo cual se ha propuesto el siguiente mecanismo: inicialmente, el carbono imínico de los iminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo es atacado por el grupo amino en posición cinco de las 4,5-diamino-6-pirimidonas, ocasionando la eliminación de etanotiol, para generar las isoureas.

La estructura de los nuevos compuestos se estableció con las técnicas espectroscópicas (RMN ¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC y HMBC) y espectrometría de masas.

ABSTRACT

It was standardized the processes for the aroyl and heteroyliminothiocarbonates of *O,S*-diethyl obtaining, precursors in this investigation, which one were used in to interactions with the 4,5-diamine-6-pyrimidones under diferent conditions, such as getting product in all cases, 1-(aroyl) and 1-(heteroyl)-2-ethyl-3-(4-amine-6-oxopyrimidyn-5-yl)-isoureas.

By Spectroscopic analysis it was found that the reaction is highly regioselective, in the case of ortho diamines, the amine group on position five (5-NH₂) is more reactive than the amine group located at position four (4-NH₂), also it was found that the carbon imino of aroyl and heteroyliminothiocarbonates of *O,S*-diethyl center is more reactive than the carbonyl group, therefore, it has propos the following mechanism: initially, carbon imino of iminothiocarbonates of *O,S*-diethyl is attacked by the group amine position in five of the 4,5-diamine-6-pyrimidones, causing the etanotiol elimination, to afford the isoureas.

The structure of the new compounds were established with spectroscopic techniques (NMR ¹H, ¹³C, DEPT-135, HSQC and HMBC) and mass spectrometry.

INTRODUCCION

La síntesis de compuestos heterocíclicos despierta gran interés debido a sus aplicaciones biológicas y farmacológicas, tal es el caso de las triazepinas, isoureas y purinas que, son usadas como somníferos, antidepresivos¹ y en el tratamiento de la diabetes y la epilepsia^{2,3}.

En el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño se ha estudiado muy a fondo las reacciones entre los iminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo con monoaminas. En esta investigación se ha ampliado el estudio con diaminas y con otro tipo de iminotiocarbonatos como son las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo respectivamente.

El interés de este trabajo de investigación, consistió en evaluar las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los iminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo aromáticos y heterocíclicos para obtener nuevas isoureas, triazepinas ó purinas.

¹ Fischer, R.; Kehrsatz, K.; Kumzñe, F. M. J. Shumutz. *Patent United States*. **1984**, 4,450,108.

² Ruggiero, D.; Wiernsperger, N. *Patent United States*. **2001**, 6, 258, 804b1.

³ Márquez, H.; Loupy, A.; Calderón, O.; Pérez, E. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 2616-2621.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas con los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Estandarizar el método para la obtención de los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.
- Optimizar las condiciones de reacción tales como solvente, pH (ácido, básico ó neutro), temperatura y tiempo de reacción.
- Caracterizar los nuevos productos por medio de las técnicas espectroscópicas: RMN¹H y ¹³C mono y bidimensional y espectrometría de masas.
- Evaluar la regioselectividad de la reacción de los nuevos compuestos, con base en la información espectroscópica de productos intermedios y productos finales.

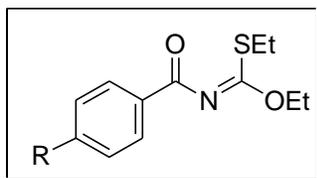
2. ANTECEDENTES

Este capítulo contiene la revisión bibliográfica de los métodos de síntesis y ejemplos del comportamiento químico de los materiales de partida así como las rutas sintéticas utilizadas para la obtención de compuestos bicíclicos de cinco (purinas) y siete miembros (triazepinas).

2.1 MATERIALES DE PARTIDA

2.1.1 Aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. Esta clase particular de compuestos orgánicos posee la estructura general mostrada en la figura 1, donde R puede ser hidrógeno o cualquier sustituyente de carácter electrodonante o electroatrayente.

Figura 1. Estructura de los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



2.1.1.1 Métodos de obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dialquilo. El feniliminotiocarbonato de *O,S*-dietilo (4) (esquema 1) fue reportado por Dixon⁴, sin embargo sus propiedades espectroscópicas no se han publicado; de igual manera sintetizó los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo utilizando el isotiocianato de benzoilo como precursor; esta metodología fue modificada por Elmore y colaboradores⁵, finalmente, estandarizada por Nash y colaboradores⁶. Una segunda ruta de obtención fue propuesta por Wheeler y Merriam⁷, utilizando como precursores el ácido tiobenzoico y el tiocianato de metilo. Un tercer método fue reportado por Sato y su grupo⁸, donde las amidas aromáticas son las precursoras en la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo.

⁴ Dixon, A. C. *J. Chem. Soc.* **1899**, 75, 375.

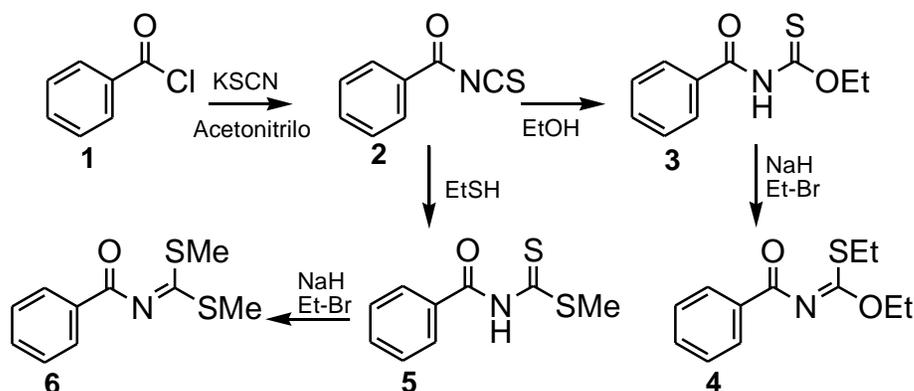
⁵ Elmore, D. T.; Ogle, J. R.; Fletcher, W.; Toseland, P. A. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4458.

⁶ Nash, B. W.; Newberry, R. A.; Pickles, R.; Warburton, W. K. *J. Chem. Soc. (C)*. **1969**, 2794.

⁷ Wheeler, H. L.; Merriam, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1901**, 23, 283.

⁸ Sato, M.; Fukada, N.; Kurauchi, M.; Takeshima, T. *Synthesis*. **1981**, 554.

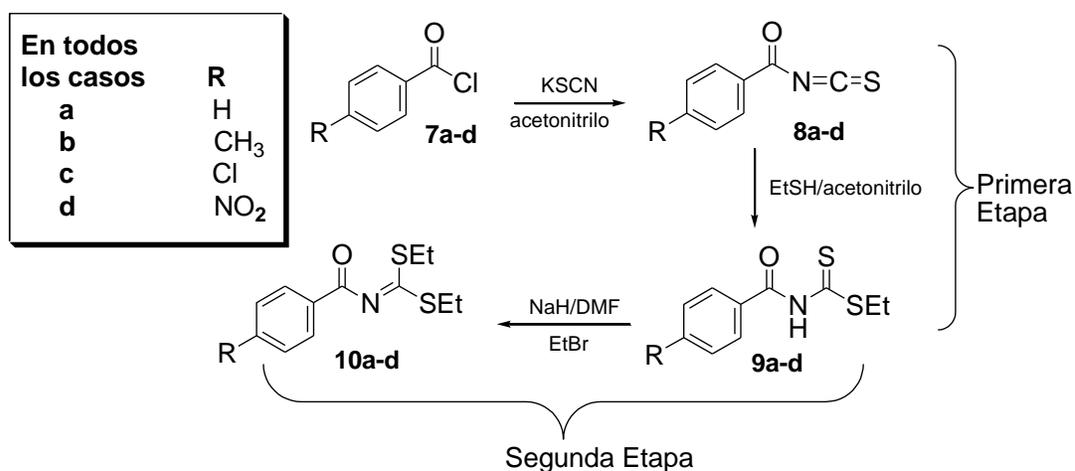
Esquema 1. Reacción general para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo y aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



Recientemente, el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño⁹ (GICH-UN) reportó en un trabajo de grado, la optimización de una metodología para la obtención de aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. Esta metodología se describirá detalladamente en esta sección debido a que es la que se siguió como base para la obtención de los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (figura 1).

El método propuesto por el GICH-UN⁹ consta de dos etapas. La primera, es la preparación de los aroiliminoditiocarbamatos de *S*-etilo (9a-d) y la segunda, es la etilación de los derivados (9a-d) que conduce a los productos (10a-d), análogos a los precursores usados en la presente investigación (esquema 2).

Esquema 2. Reacción general para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo.



⁹ Checa, C.; 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**, 99 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.

En la primera etapa, se sintetizan los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (9a-d) reproduciendo la metodología original propuesta por Elmore⁵, que consistió en hacer reaccionar cloruro de benzoilo (7a-d) con un equivalente de tiocianato de potasio (KSCN) disueltos en acetonitrilo seco obteniendo los productos (8a-d), los cuales se hicieron reaccionar con un alcanotiol para obtener los aroiliminoditiocarbamatos (9a-d). Sin embargo, las variaciones hechas en el proceso de extracción y purificación de estos compuestos, marcaron la diferencia en cuanto al porcentaje de rendimiento. La técnica propuesta por Elmore⁵ recomienda precipitar el producto adicionando agua-hielo para su posterior filtración, lavado y recristalización. El GICH-UN^{9,10} realizó algunas modificaciones, que permitieron aislar una mayor parte de los compuestos deseados, incrementando significativamente el porcentaje de recuperación de los mismos en un 40%. Los extractos orgánicos se secaron usando sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) durante 12 horas, se filtraron y se evaporaron a sequedad hasta la obtención de los compuestos (9a-d) que se lavaron con hexano para eliminar algunas impurezas presente. Este último proceso, evita la recristalización de los compuestos favoreciendo aún más el rendimiento.

En la tabla 1 se muestran las principales propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (9a-d) obtenidos por este método. Cabe mencionar que los compuestos (9a-d) tienen un olor desagradable y son corrosivos, en especial (9a,b).

Tabla 1. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (9a-d).

Comp.	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	t (h)
9a	81-83	89	Amarillo	Cristales	24
9b	86-89	95	Amarillo	Cristales	20
9c	124-126	91	Amarillo	Cristales	18
9d	162-163	88	Amarillo	Cristales	28

Fuente: Checa, C.; 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, 99 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.

La segunda etapa, consiste en la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (10a-d). El único reporte de la síntesis de estos compuestos que se conocía, era el trabajo de Nash y colaboradores⁶, quienes obtuvieron el benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo a partir de la reacción del benzoiliminoditiocarbamato de S-metilo con yoduro de metilo (MeI) en presencia de sodio en etanol absoluto, con agitación constante a temperatura ambiente por cuatro días. Los autores reportaron que la purificación de este compuesto se hace

¹⁰ Mier, N.; Suárez, G. Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-a]1,3,5-triazinas por reacción de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo con 5-amino-3-arylpirazoles, usando irradiación con microondas. San Juan De Pasto, 2007, 79p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.

por extracción con acetato de etilo seguida de una redestilación del aceite hasta la obtención del benzoiliminoditiocarbonato de *S,S*-dimetilo con un rendimiento del 65%.

Las condiciones de metilación descritas por Nash⁵ fueron optimizadas por el GICH-UN⁹, para ello, se siguió como base los estudios realizados por Kristian y colaboradores¹¹, quienes reportaron algunas reacciones de metilación, usando una base fuerte y yoduro de metilo (MeI) como agente metilante para la obtención de los productos deseados en corto tiempo, de fácil purificación y con buenos rendimientos de reacción.

Para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo (10a-d) se usan cantidades equimolares de los aroiliminoditiocarbamatos de *S*-etilo (9a-d), una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% como base fuerte y bromuro de etilo (EtBr) como agente alquilante, DMF como solvente, agitación magnética y temperatura ambiente, entre 1 y 2 horas.

El uso de NaH como base fuerte reduce significativamente el tiempo de reacción. Además, la presencia de DMF en el medio, favorece la separación y posterior purificación de los compuestos sólidos por precipitación en agua. De la misma manera, en esta metodología, se incrementaron los porcentajes de rendimiento de los productos obtenidos puesto que la purificación de éstos se hace por recristalización en etanol para los compuestos sólidos (10c), y cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (8:2) como fase móvil para los compuestos líquidos (10a,b,d).

En la tabla 2 se muestran las principales características de los compuestos (10a-d) obtenidos por el GICH-UN⁹.

Tabla 2. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo (10a-d).

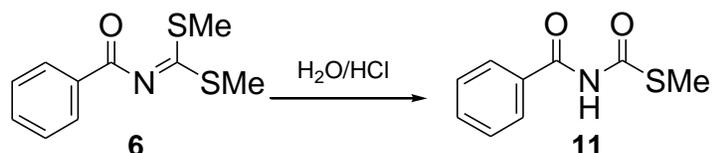
<i>Comp.</i>	<i>p.f.</i> °C	<i>Rend %</i>	<i>Color</i>	<i>Apariencia</i>	<i>t (h)</i>
10a	--	92	amarillo	aceite	2
10b	--	70	amarillo	aceite	1.5
10c	50-53	95	blanco	cristales	1.5
10e	77-79	92	amarillo	cristales	1

Fuente: Checa, C.; 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, 99 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.

¹¹ Kristian P.; Kutschy P.; Dzurilla M. *Collection Czechoslov Chem. Commun.* **1979**, 44, 1324.

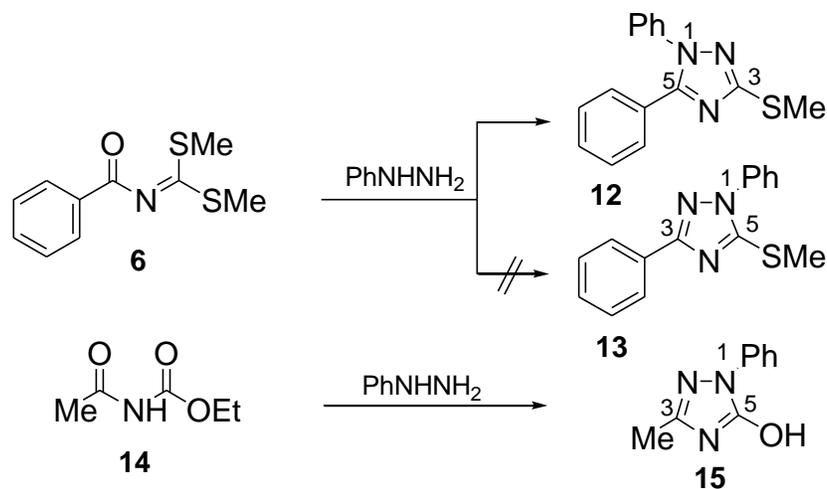
2.1.1.2 Comportamiento químico de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dialquilo. Wheeler y Johnson¹² iniciaron el estudio sobre el comportamiento químico de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo; entre sus rasgos característicos encontraron que son hidrolizados en medio ácido. Por ejemplo, el ditiocarbonato (6) se hidroliza en presencia de ácido clorhídrico concentrado, produciendo el tiocarbamato (11) (esquema 3).

Esquema 3. Hidrólisis ácida del benzoiliminoditiocarbonato de *S,S*-dimetilo.



Igualmente Wheeler¹³, hizo reaccionar (6) con fenilhidrazina para formar el correspondiente 1,5-difenil-3-metiltiotriazol (12) y no el isómero posible, el 1,3-difenil-5-metiltiotriazol (13). Esto evidencia que el grupo amino de la hidrazina reacciona primero con la porción iminoéster [-N=C(SMe)₂] de (6) y no con el grupo carbonilo amídico, como generalmente ocurre con los derivados oxigenados, como el acetiluretano (14), cuya reacción con fenilhidrazina conduce exclusivamente al isómero (15) (esquema 4).

Esquema 4. Reacciones del benzoiliminoditiocarbonato de *S,S*-dimetilo y el acetiluretano con fenilhidrazina.



¹² Wheeler, H. L.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem.* **1901**, 26, 185.

¹³ Wheeler, H. L.; Beardsley, A. P. *J. Am. Chem.* **1902**, 27, 257.

Las observaciones anteriores dieron origen a un estudio comparativo de la reactividad de varios precursores frente a la fenilhidrazina¹⁴ estableciendo el siguiente orden de reactividad:

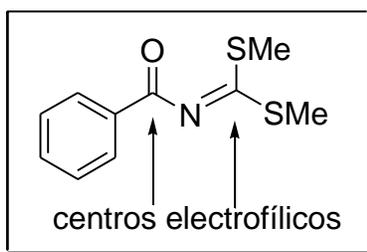


Este orden expresa la tendencia de ciertos grupos funcionales para reaccionar con el grupo amino de la fenilhidrazina e indica que un tiol es eliminado con mayor facilidad que el ácido sulfhídrico y estos dos a su vez más fácilmente que agua y alcohol.



El estudio anterior demuestra claramente que el ditiocarbonato (6) posee dos centros electrofílicos; el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, siendo el primero más susceptible que el segundo frente al ataque de un agente nucleofílico (figura 2).

Figura 2. Centros electrofílicos del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo.



Más adelante, se realizaron otras reacciones de adición y cicloadición con los ditiocarbonatos (16a-c), que confirmaron la alta reactividad del carbono imínico frente a diferentes agentes nucleofílicos. Parte de estos trabajos fueron publicados por Agustín y su grupo¹⁵ en un artículo donde se muestra la aplicabilidad de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo en la obtención de diversos compuestos orgánicos, entre los cuales se destaca, los compuestos heterocíclicos.

Los aroiliminotiocarbonatos (16a-c) reaccionan con hidrazina en etanol por calentamiento a reflujo, produciendo los triazoles (17a-c). Además, los ditiocarbonatos (16a-c) reaccionan con guanidina (18a), tiourea (18b), S-metilisotiourea (18c) y benzamidina (18d). Tanto las isotioureas como las guanidinas, se sintetizan a partir de la reacción de los ditiocarbonatos; éstas, a su vez, son precursores de compuestos heterocíclicos de cinco y seis miembros como las triazinas (19a-f) (esquema 5).

¹⁴ Wheeler, H. L.; Beardsley, A. P. *J. Am. Chem.* **1903**, 29, 73.

¹⁵ Agustín, M.; Richter, M.; Salas, S. *J. Praktichal Chemie* **1980**, 322, 55.

Esquema 5. Reacciones de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo con compuestos que presentan grupos amino y derivados de la urea.

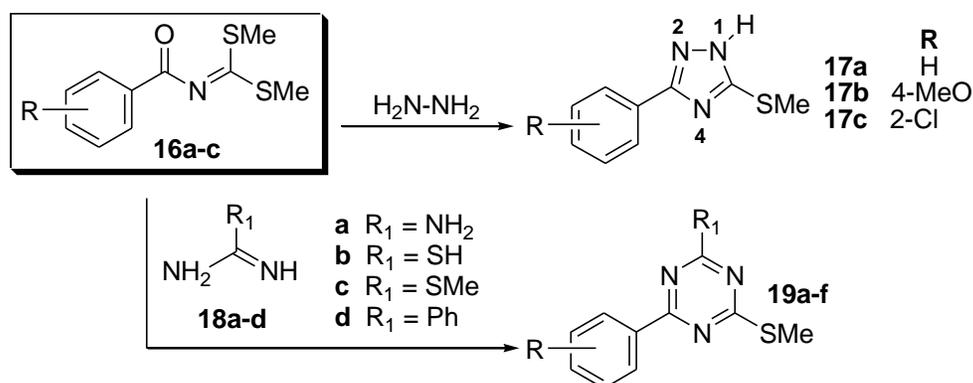


Tabla 3. Series de aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo usadas en la obtención de triazinas.

Comp.	19a	19b	19c	19d	19e	19f
R	H	4-MeO	2-Cl	H	H	H
R ₁	NH ₂	NH ₂	NH ₂	SH	SMe	C ₆ H ₅

Los estudios realizados con fenilhidrazina permitieron ampliar el análisis sobre el comportamiento de los centros electrofílicos de los ditiocarbonatos mediante la interacción de éstos con diaminas aromáticas y alifáticas. Por ejemplo, las reacciones de (16a-c) con *orto*-feniléndiamina (20a), 2-aminofenol (20b) y 2-aminotiofenol (20c) generaron compuestos benzoheterocíclicos (21a-f) (esquema 6). Los compuestos obtenidos al final de las reacciones, permitieron corroborar que el carbono imínico es más reactivo puesto que, se observó nuevamente que hay una adición nucleofílica de las diaminas aromáticas al carbono imínico de los ditiocarbonatos, seguida de una eliminación de dos moléculas de tiometanol.

Esquema 6. Reacción de los ditiocarbonatos con diaminas aromáticas y alifáticas.

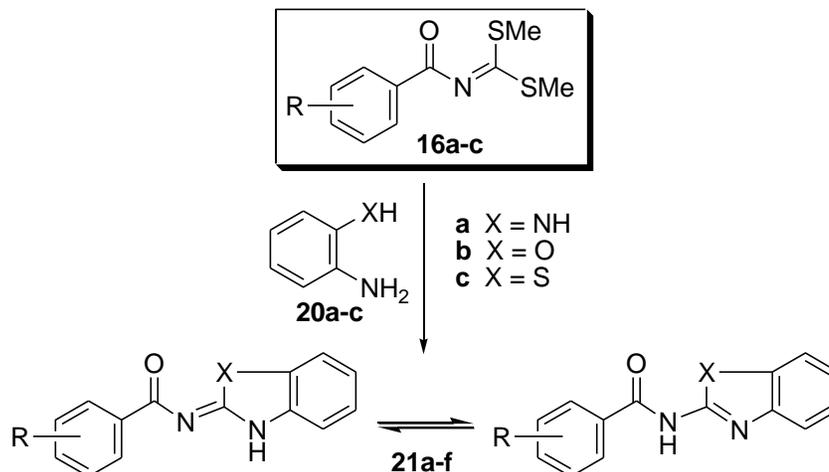
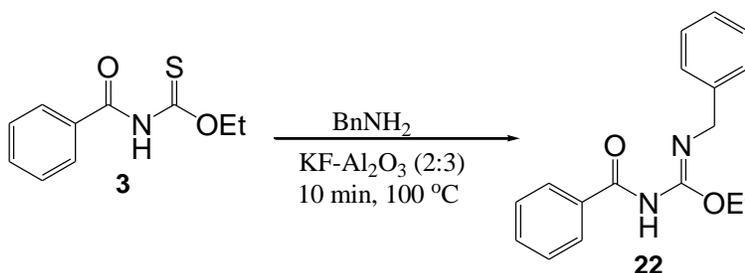


Tabla 4. Compuestos benzoheterocíclicos derivados de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dimetilo con aminas aromáticas *ortho*-sustituidas.

Comp.	21a	21b	21c	21d	21e	21f
R	H	4-MeO	2-Cl	H	H	4-MeO
X	NH	NH	NH	O	S	S

Márquez y colaboradores³ reportaron la síntesis de la 1-benzoil-3-becil-*O*-etilisourea (22) partiendo del aroiliminotiocarbamato de *O*-etilo (3), este tipo de isourea presenta gran actividad biológica y es usada en el tratamiento de la epilepsia.

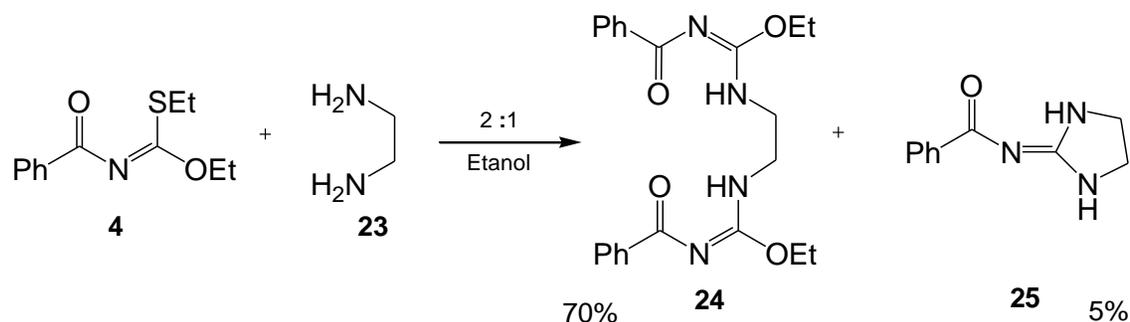
Esquema 7. Síntesis de la 1-benzoil-3-becil-*O*-etilisourea.



Schöder y su grupo¹⁶ reportaron la interacción del feniliminotiocarbamato de *O,S*-dietilo (4) con etilendiamina (23) en etanol, la cual produce la *bis*-(*N'*-benzoil-*O*-etilisourea) (24) (esquema 8). Donde se observa que el centro más reactivo del iminotiocarbamato (4) es el carbono imínico similar a los iminoditiocarbonatos (16a-c).

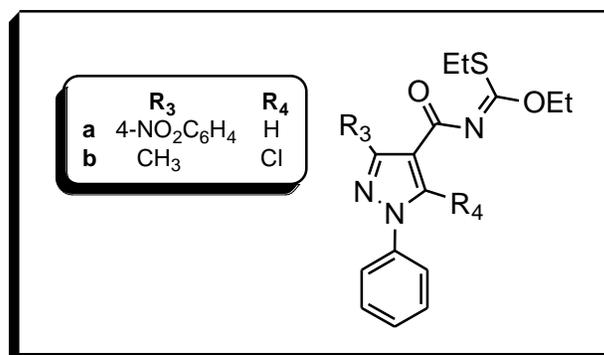
¹⁶ Schöder, U.; Beyer, L.; Richter, R.; Angulo, J.; Castillo, M.; Lino, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 352, 59-67.

Esquema 8. Síntesis de *bis*-(*N'*-benzoil-*O*-etilisourea).



2.1.2 Los heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, son compuestos que poseen en su estructura un anillo pirazólico polisustituido, que los diferencia de los aroiliminotiocarbonatos. En este trabajo de investigación se incluyeron los heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (figura 3).

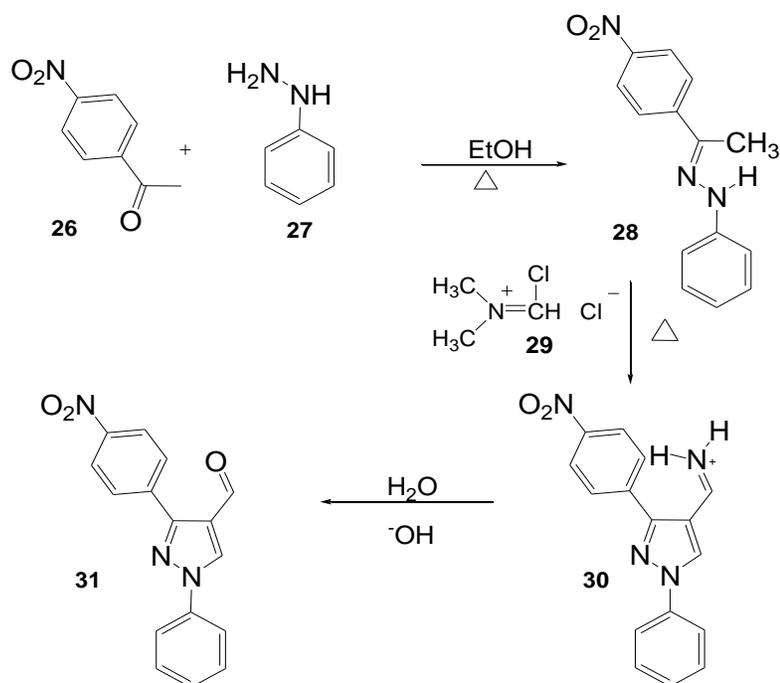
Figura 3. Estructura de los heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



2.1.2.1 Síntesis de los heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. La obtención de este tipo de compuestos no se ha reportado, por lo cual se estableció un orden lógico para su preparación en el cual se partió de la síntesis de los aldehídos heterocíclicos. En el caso del 1-fenil-3-(4-nitrofenil)-4-pirazaldehído (31), este se sintetizó siguiendo la metodología reportada por Pascal y colaboradores¹⁷, donde se hacen reaccionar la 4-nitroacetofenona (26) y la fenilhidrazina (27) para producir la hidrazona (28) (esquema 9), la cual fue tratada con el reactivo de Vilsmeier Haack (DMF-POCl₃) (29), seguido de un tratamiento básico (31) (esquema 9).

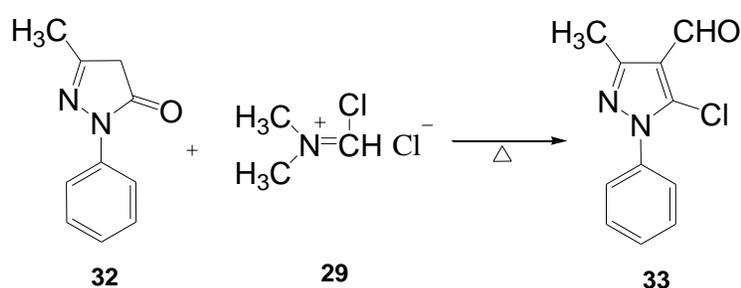
¹⁷ Pascal, R.; Nadine, A.; Hussein, E.; Delmas, F.; De Georgio, C.; Timon, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *J. Med. Chem.* **2002**, 37, 671-679.

Esquema 9. Síntesis del 1-fenil-3-(4-NO₂C₆H₄)-4-pirazaldehído.



Para la síntesis del 5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazaldehído (33) se sigue la metodología descrita por Bratenko y colaboradores¹⁸, la cual consiste en hacer reaccionar el reactivo de Vilsmeier-Haack (29) con la 3-metil-1-fenil-5-pirazolona (32), para obtener el respectivo cloroaldehído (33) (esquema 10).

Esquema 10. Síntesis de 5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazaldehído.

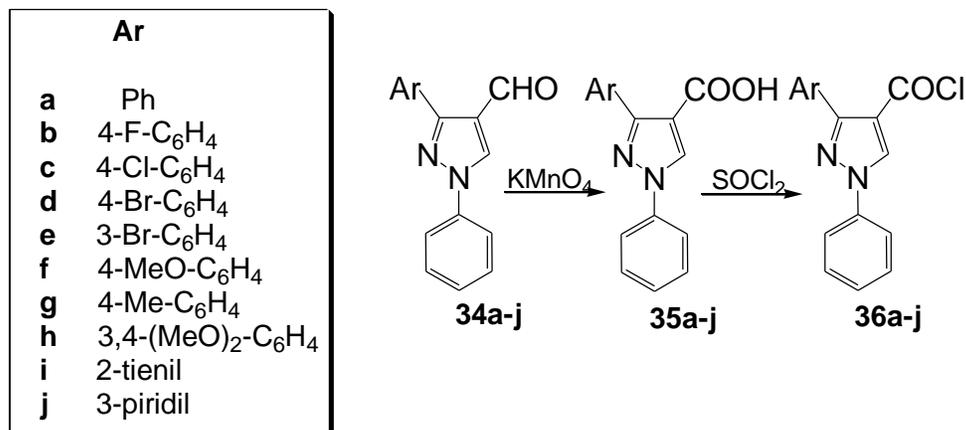


Los aldehídos heterocíclicos (31) y (33) se someten a oxidación y posterior cloración, siguiendo la metodología utilizada por Bratenko¹⁹, para la síntesis de los cloruros de ácidos heterocíclicos (36a-j) (esquema 11).

¹⁸ Bratenko, M.; Chornous, V.; Vovk, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 552-555.

¹⁹ Bratenko, M.; Chornous, V.; Panimarchuk, O.; Vovk, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *45*, 98-102.

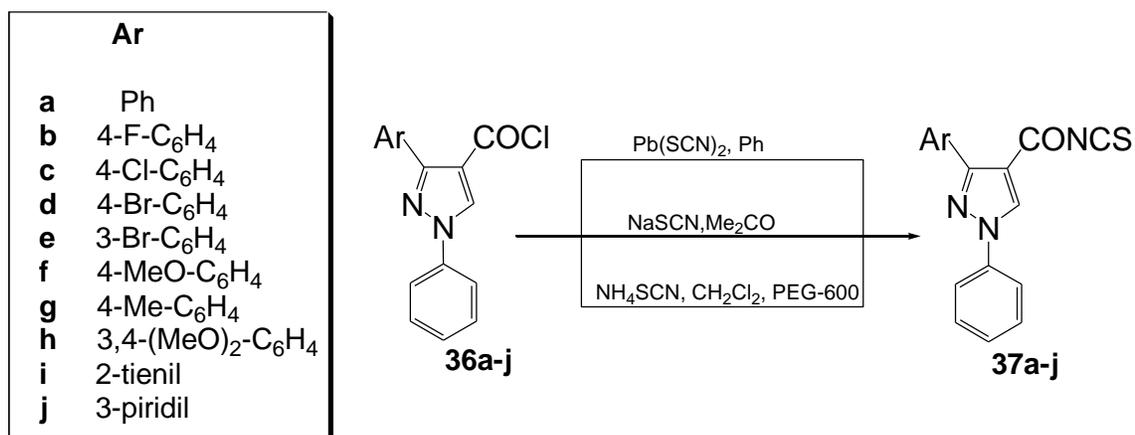
Esquema 11. Metodología propuesta por Bratenko.



Finalmente, se lleva a cabo la formación de los carbamatos y carbonatos heterocíclicos. En la literatura no se encuentran reportes bibliográficos acerca de este tipo de compuestos. Tan solo se conoce la síntesis de los isotiocianatos (37a-j) reportados por Chornous y colaboradores²⁰, donde se hace reaccionar los cloruros de ácido heterocíclico (36a-j) bajo diferentes condiciones para obtener los isotiocianatos (37a-j) con rendimientos hasta del 82% (esquema 12).

Para la síntesis de los carbamatos y carbonatos heterocíclicos se reproduce la metodología estandarizada por el GICH-UN^{9,10} anteriormente mencionada, realizando algunas modificaciones.

Esquema 12. Síntesis de isotiocianatos realizada por Chornous.

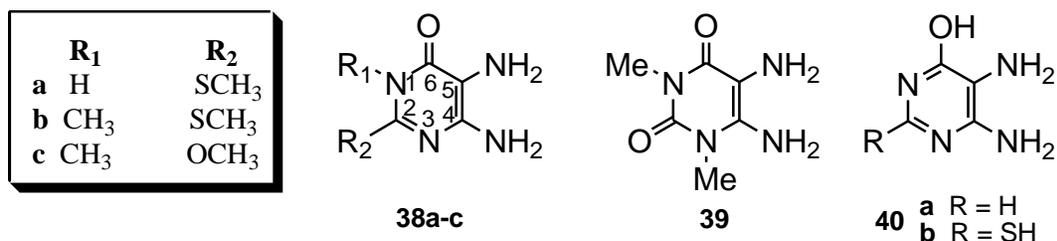


²⁰ Chornous, V.; Mel'nichenko, N.; Bratenko, M.; Vovk, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 38, 405-410.

2.1.3 Diaminopirimidonas. Estructura y nomenclatura.

Esta clase de diaminas heterocíclicas tiene la siguiente estructura (38a-c) (figura 4), donde R_1 puede ser hidrógeno o un grupo metilo y R_2 un grupo metoxilo o un grupo metilto; estos compuestos se numeran a partir del nitrógeno más cercano a R_1 (figura 38a-c). A esta familia de compuestos pertenecen los diaminouracilos como el 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo (39) y sus análogos (40a,b) (figura 4).

Figura 4. Estructura de las 4,5-diamino-6-pirimidonas.



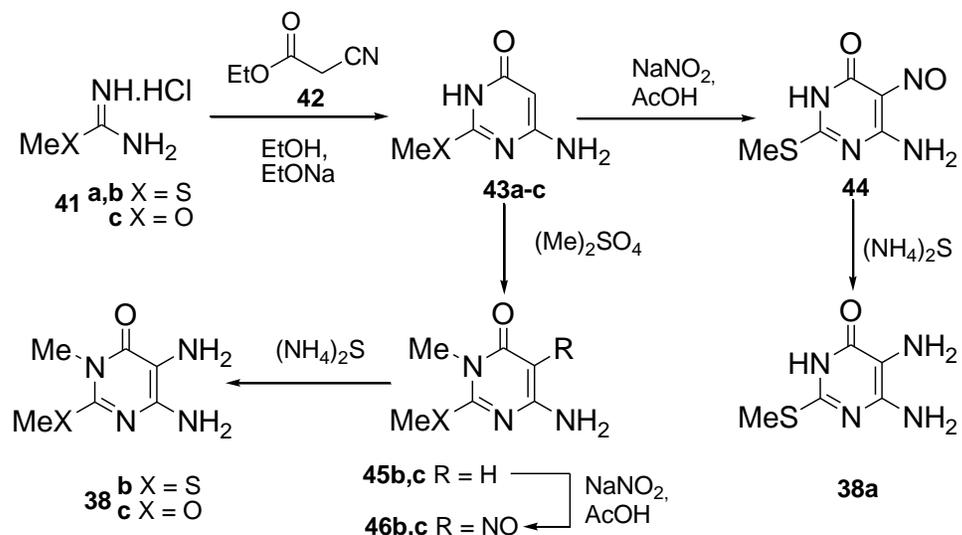
2.1.3.1 Síntesis de las 4,5-diamino-6-pirimidonas.

La preparación de esta clase de compuestos se conoce desde hace muchos años^{21, 22}. En general, se forman en la reacción de cicloadición del hidrocloreto de la metilisourea (41a) ó la metiltioisourea (41b) y el cianoacetato de etilo (42), esto da lugar a la formación de la correspondiente monoamina (43a-c), el siguiente paso es fundamental para la obtención de las diaminas (38a-c), para la obtención de (38b,c) se *N*-metila, nitrosa y reduce bajo las condiciones mostradas en el esquema 13, en cuanto que la usencia de un agente metilante como el (Me)₂SO₄ permitió obtener (38a) (esquema 13).

²¹ Engelmann, M. *Ber.* **1909**, 42, 177; *Chem. Abstr.* **1909**, 3, 897.

²² Johns, C. O.; Hendrix, B. M. *J. Biol. Chem.* **1915**, 20, 153; *Chem. Abstr.* **1915**, 9, 912.

Esquema 13. Síntesis de 4,5-diamino-6-pirimidonas.



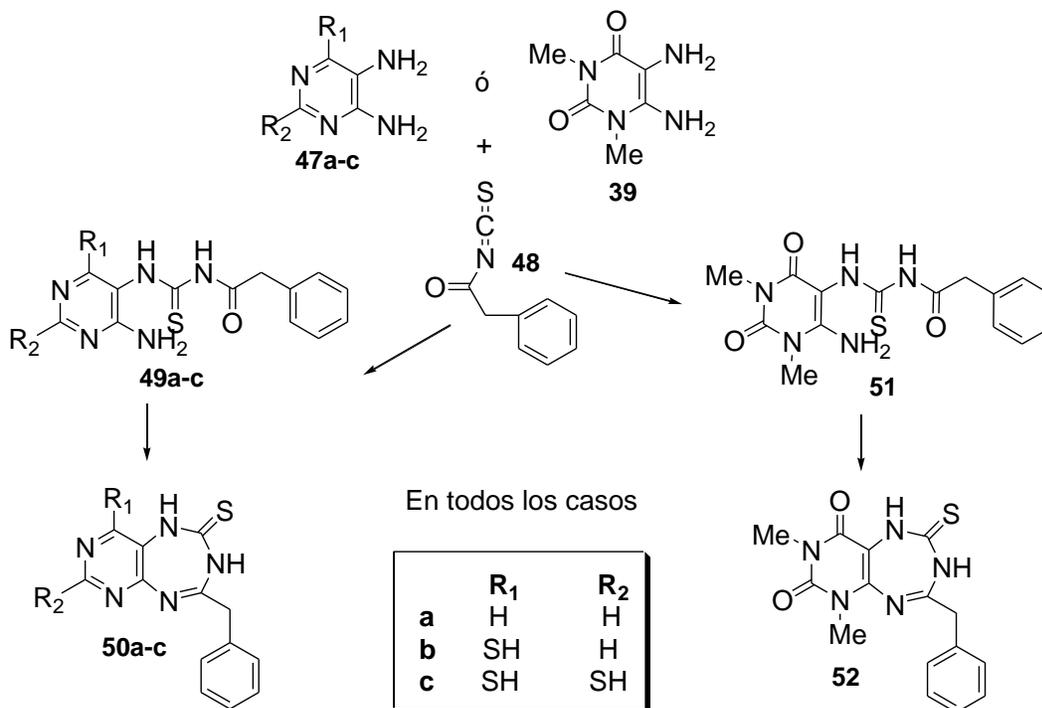
2.2 INTERACCIONES ENTRE ORTO DIAMINAS Y PRECURSORES ANALOGOS A LOS IMINOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO.

2.2.1 Interacciones entre isotiocyanatos y 4,5-diaminopirimidonas.

Ogura y su grupo²³, realizaron interacciones entre las 4,5-diaminopirimidonas (47a-c) y (39) con isotiocianato de fenilacetilo (48) y con isotiocianato de D-gluconilo (53) (esquemas 14 y 15). La reacción se llevó a reflujo en DMF durante 24 horas.

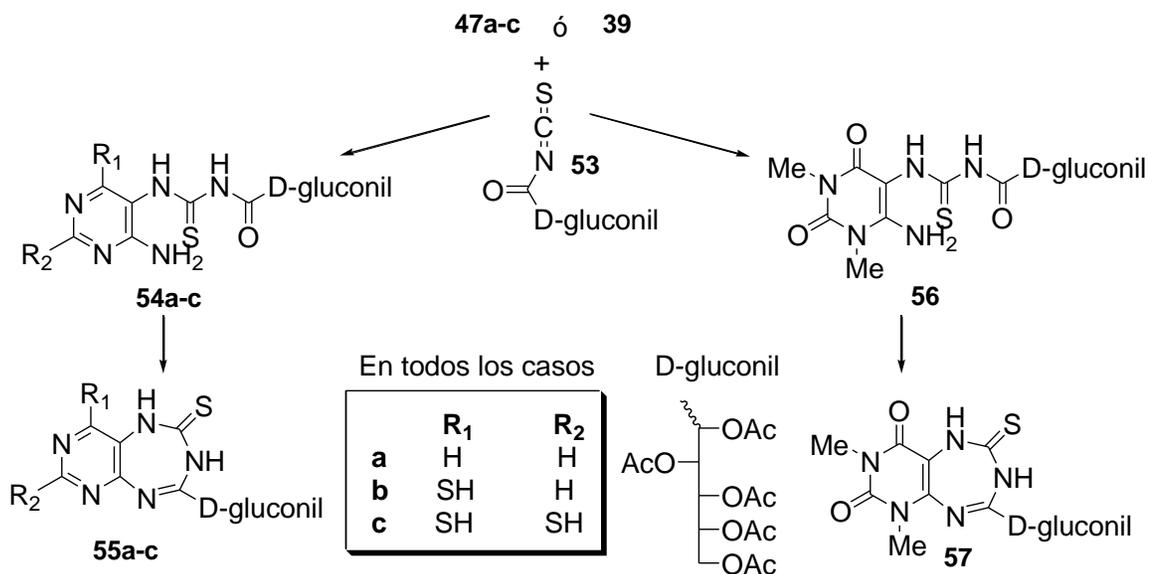
²³ Ogura, H.; Takahashi, H.; *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 7, 1832-1837.

Esquema 14. Interacciones realizadas por Ogura entre las 4,5-diaminopirimidinas y el isotiocianato de fenilacetilo.



Estos mismos autores²³ encontraron que cambiando isotiocianato de fenilacetilo (48) por el isotiocianato de D-gluconilo (53) se producen otros derivados de cadena abierta y sistemas bicílicos (esquema 15).

Esquema 15. Interacciones realizadas por Ogura entre 4,5-diaminopirimidinas y el isotiocianato de D-gluconilo.

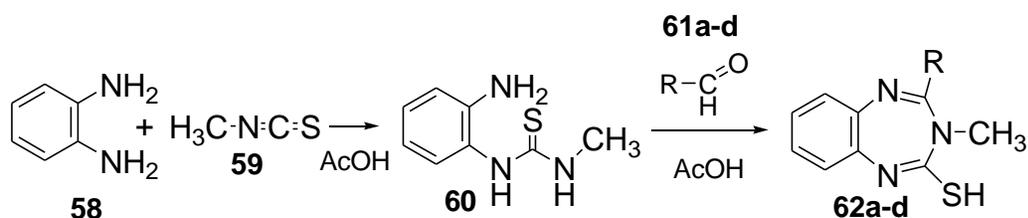


Ogura y colaboradores²³ sugieren que esta clase de reacción inicia con un ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 de las orto-diaminopirimidonas (47a-c) ó la ortodiamino-6-pirimidona (39) sobre el enlace doble del grupo isotiocianato de fenilacetilo (48) ó D-gluconilo (53) para formar los isotioureas (49a-c) y (51) (esquema 14) ó (54a-c) y (56) (esquema 15) con los cuales pudieron sintetizar por ciclocondensación entre el grupo amino en posición 4 y el grupo carbonilo, para formar las pirimido[4,5-f]1,3,5-triazepinonas (50a-c), (52) (esquema14) y (55a-c), (57) (esquema15).

Otros compuestos análogos de las triazepinonas y las isoureas como posibles productos de las interacciones entre las 4,5-diaminopirimidonas y los aroil heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, se incluyen en esta sección debido a su alta bioactividad y a que los métodos sintéticos reportados para esta clase de sistemas pueden ser adaptados en el presente trabajo de investigación como alternativas conducentes a los productos objetivo.

Una de las interacciones reportadas por Narahari y su grupo²⁴ entre la orto-fenilendiamina (58) y el isotiocianato de metilo (59) en ácido acético dió como resultado inicial una tiourea (60) con un 80% de rendimiento; posteriormente, la tiourea (60) se trató con un aldehído aromático (61a-d) para producir las 1,3,5-benzotriazepinas (62a-d), con buenos rendimientos (esquema 16).

Esquema 16. Interacciones realizadas por Narahari y su grupo.



En todos los casos

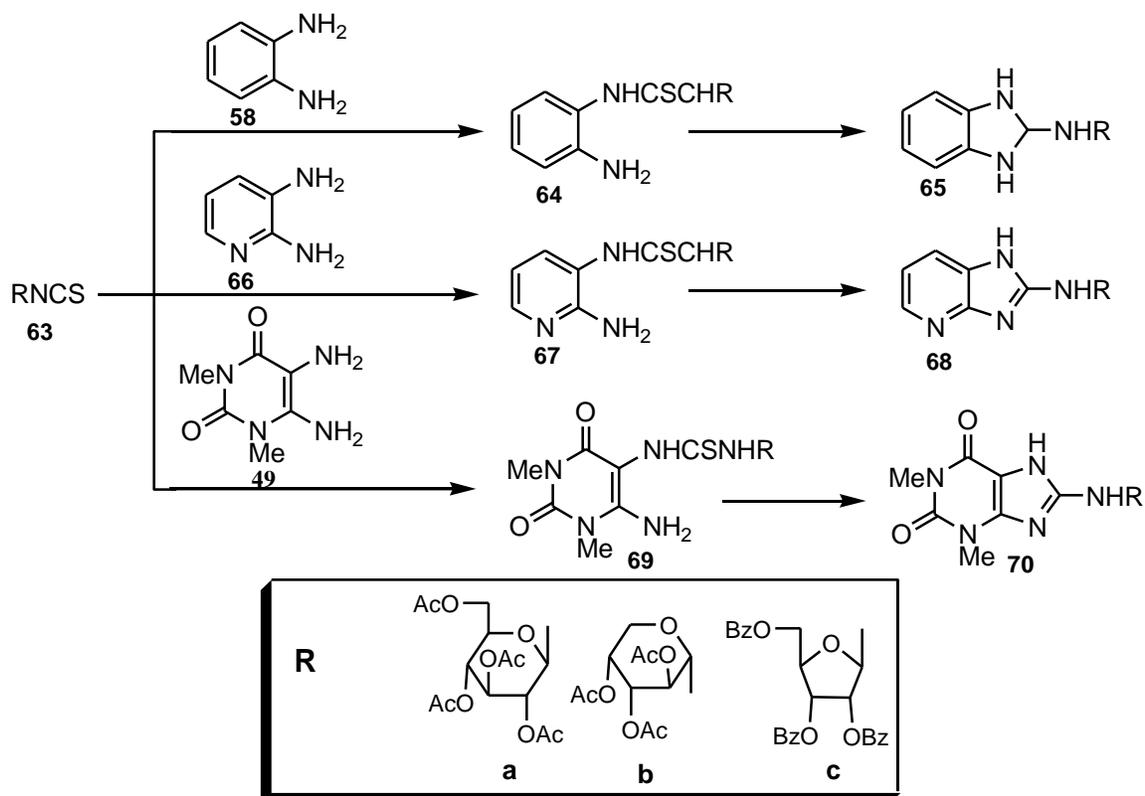
- | | | |
|---|---------------------------------------|---|
| R | a) C ₆ H ₅ | b) 4-CH ₃ -C ₆ H ₄ |
| | c) 4-Cl-C ₆ H ₄ | d) 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ |

Hiroshi y colaboradores²⁵ estudiaron el comportamiento entre orto-diaminas (58,66,49) y glicosil isotiocianatos (63a-c), las cuales se sometieron a reflujo en benceno seco durante 3 horas; estas interacciones dieron como resultados glicosil isotioureas (64a-c), (67a-c) y (69a-c), las cuales se hicieron reaccionar para obtener los respectivos: bencimidazol (65a-c), pirimidoimidazol (68a-c) y purina (70a-c).

²⁴ Narahari, A.; Ramesh, V., N., S.; Hanumanthu, P.; *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3, 375.

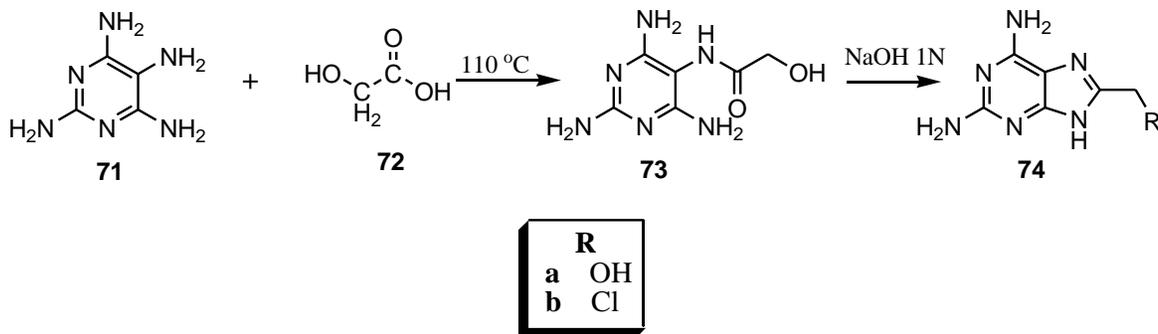
²⁵ Hiroshi, T.; Noriyuki, N.; Naka, O.; Hitomi, S.; Haruo, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27(5), 1153-1158.

Esquema 17. Interacciones realizadas por Hiroshi entre orto-diaminas y glicosil isotiocianatos.



Gangjee y colaboradores²⁶ reportaron las interacciones entre la tetraminopirimidina (71) y el ácido glicólico (72).

Esquema 18. Interacción reportada por Gangjee entre la tetraminopirimidina y el ácido glicólico.



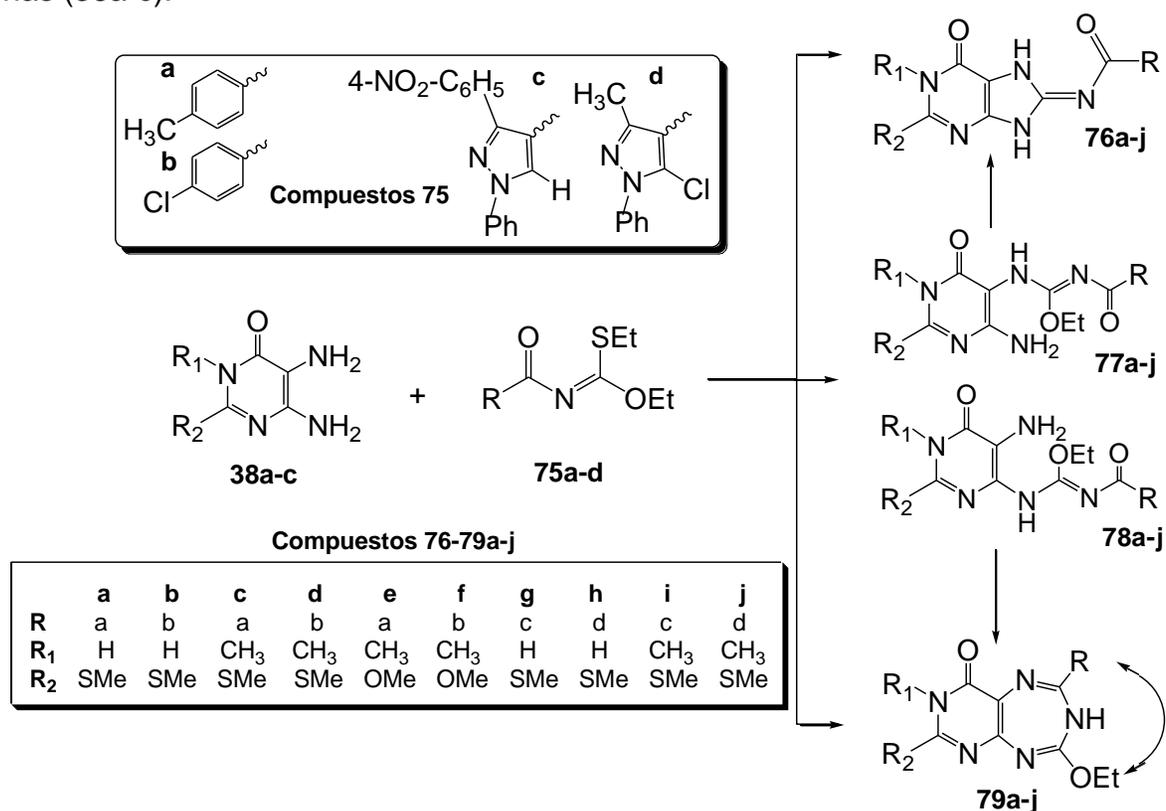
²⁶ Gangjee, A.; Vasudenvan, A.; Queener, S. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3032-3035.

La interacción se llevó a cabo a reflujo durante 2 horas, obteniéndose la glicolamidopirimidina (73) con la cual se puede observar que el centro más reactivo de las orto-diaminopirimidinas es el grupo amino de la posición 5; posteriormente, esta se hizo reaccionar con NaOH durante 8 h a reflujo para producir la respectiva purina (74).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura existen pocos reportes sobre las interacciones entre los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a-d) y las 4,5-diaminopirimidin-6-nas (38a-c). El propósito de esta investigación es evaluar este tipo de interacciones, como una ruta alterna para la obtención de los nuevos sistemas bicíclicos de cinco (76a-j) y/o siete miembros (79a-j) y/o las correspondientes isoureas (77a-j) ó (78a-j) (esquema 19).

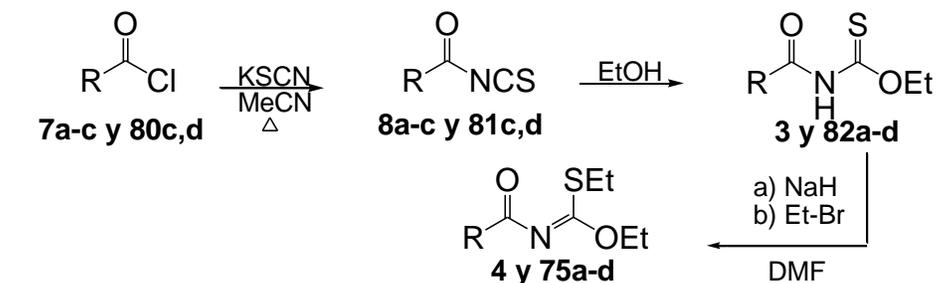
Esquema 19. Reacción propuesta para la interacción entre los los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a-d) con las 4,5-diaminopirimidin-6-nas (38a-c).



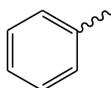
Para evaluar las interacciones mencionadas se partirá de las diaminopirimidin-6-onas (38a-c) las cuales se sintetizaron en la universidad de Jaén (España) y suministradas por el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle. Sin embargo, los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a-d) no se encuentran disponibles en el comercio y por lo tanto fue necesario sintetizarlos en el laboratorio, siguiendo la metodología estandarizada por el GICH-UN⁹ con algunas modificaciones, debido a que los compuestos que

se desea obtener tienen sustituyentes diferentes a los reportados por el GICH-UN⁹ como se muestra en el esquema 20.

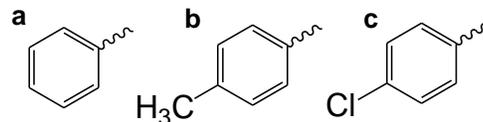
Esquema 20. Reacción general para la obtención de los aroil y los heteroeliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.



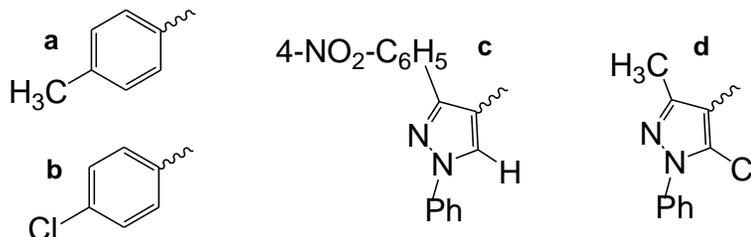
COMPUESTOS 3 y 4



COMPUESTOS 7 y 8a-c



COMPUESTOS 75, 80, 81 y 82a-d



El trabajo de investigación incluye la optimización de las condiciones de reacción tales como: solvente, pH (ácido, básico o neutro), temperatura y tiempo de reacción. Además, una caracterización de los nuevos productos usando las técnicas ¹H y ¹³C-RMN mono y bidimensional y espectrometría de masas. Finalmente, se evaluará la regioselectividad de la reacción con base en la información espectroscópica de los productos finales e intermediarios aislados en el transcurso de la reacción.

4. RESULTADOS Y DISCUSION

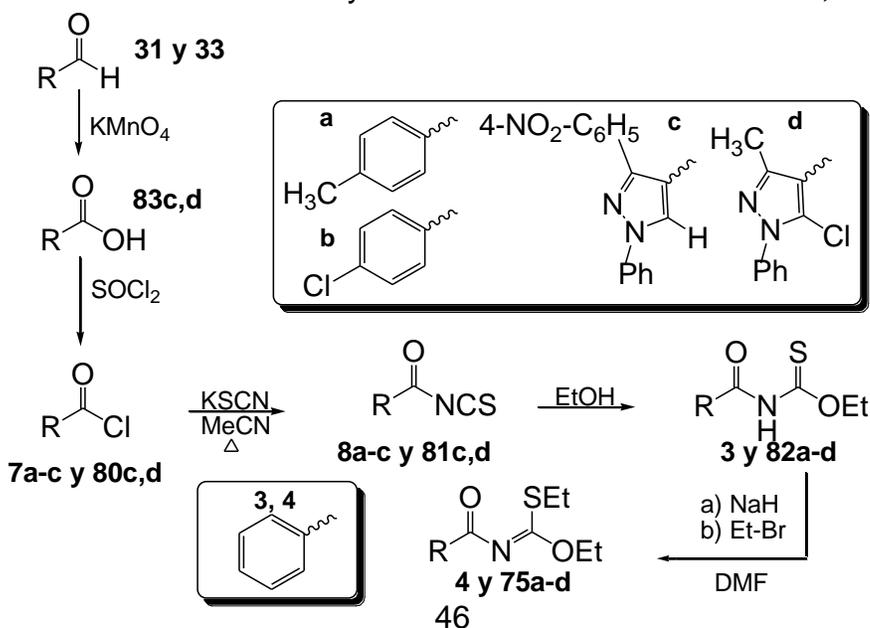
Los resultados se presentan en tres partes: en la primera, se describe la estandarización de los procedimientos para la obtención de los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a-d) y su correspondiente caracterización.

En la segunda, se describe la evaluación de las interacciones de los aroil y los heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo con orto-diaminopirimidonas y la caracterización de los productos obtenidos. Por último, se presentan los ensayos de ciclación de las isoureas obtenidas y previamente caracterizadas.

4.1 ESTANDARIZACION DE LOS PROCEDIMIENTOS PARA LA OBTENCION DE LOS PRECURSORES EMPLEADOS EN ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION.

Los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a-d) se obtuvieron en el laboratorio de investigación de la universidad de Nariño, debido a que estos compuestos no se encuentran disponibles comercialmente. Para la síntesis de estos compuestos se utilizó la misma metodología que el GICH-UN⁹ tiene estandarizada para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo (10a-c) (esquema 2). En la literatura, sólo está descrita la síntesis del compuesto (4) y su caracterización con el punto de ebullición 119°C. Sin embargo, las características espectroscópicas de los compuestos (75a-d) incluyendo a (4), no se han publicado, por lo tanto, se describen en este trabajo de investigación (esquema 21).

Esquema 21. Síntesis de los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



Los aroil y los heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (75a-d), se prepararon haciendo algunas modificaciones a los métodos descritos en la literatura^{4,9}, donde se parte de los cloruros de aroilo (7a-c) y los cloruros de heteroilo (80c,d) con un equivalente de tiocianato de potasio (KSCN) disueltos en acetonitrilo seco. Así se obtienen los productos (8a-c) y (81c,d), los cuales se hicieron reaccionar con un exceso de etanol anhidro, para formar los aroiliminotiocarbamatos de O-etilo (3) y (82a,b) y los heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (82c,d). La modificación planteada consistió en utilizar etanol anhidro (EtOH) en lugar de etanotiol (EtSH) (esquema 21), Igualmente se cambió la forma de aislar el producto, el cual se precipitó con agua-hielo en lugar de la habitual extracción con acetato de etilo mejorando así los rendimientos.

Los compuestos (3) y (82a-d) son sólidos, solubles en AcOEt, EtOH, CHCl₃ y DMSO e insolubles en hexano y ciclohexano. En la tabla 5 y 6 se resumen las características físicas de los aroiliminotiocarbamatos de O-etilo (3) y (82a,b) y los heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (82c,d).

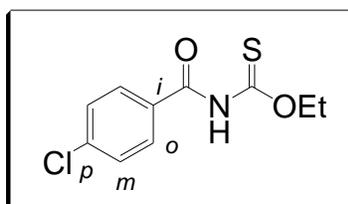
Tabla 5. Propiedades físicas de los aroil y heteroiliminotiocarbamatos de O-etilo (3) y (82a-d).

Comp.	P.f. (°C)	Rend. %	Color	t (h)
3	70 – 72	96	Verde claro	19
82a	57 – 59	98	Verde claro	27
82b	104-106	98	Verde claro	22
82c	126	95	Amarillo pálido	23
82d	93	90	Amarillo pálido	20

La caracterización de los compuestos (3) y (82a-d) se realizó con técnicas espectroscópicas de RMN ¹H y ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución. Estos experimentos fueron realizados en los laboratorios de espectroscopía de la Universidad del Valle (Cali) y en la Universidad de Jaén (España).

A continuación se presenta como ejemplo, el análisis espectroscópico del compuesto (82b) (figura 5).

Figura 5. Estructura del 4-clorofeniliminotiocarbamato de O-etilo (82b).



En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ^1H) (figura 6), se observaron 5 señales. Un triplete a 1.43 ppm que integra para tres hidrógenos y un cuartete a 4.64 ppm que integra para dos hidrógenos, correspondientes al grupo metilo y metileno del sustituyente O-etilo. Se observó un singulete a 9.20 ppm que integra para un protón el cual corresponde al grupo NH amídico, desplazado a campo bajo debido a la influencia de los grupos vecinales C=O y C=S. También se observaron dos dobletes a 7.46 ppm y 7.78 ppm que integran cada uno para dos protones, asignados a los hidrógenos meta y orto del anillo *p*-clorofenilo. En las tablas 6 y 7 se resumen los datos de los espectros RMN ^1H de los compuestos (3) y (82a-d) respectivamente.

Tabla 6. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (3) y (82a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	Ho (d)	Hm	Hp	NH (s)
3	1.41	4.62	7.82	7.45 (t)	7.56 (t)	9.36
82a	1.43	4.64	7.73	7.27 (d)	---	9.25
82b	1.43	4.64	7.78	7.46(d)	---	9.20

** En el compuesto 82a, el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 2.40$ (s) ppm.

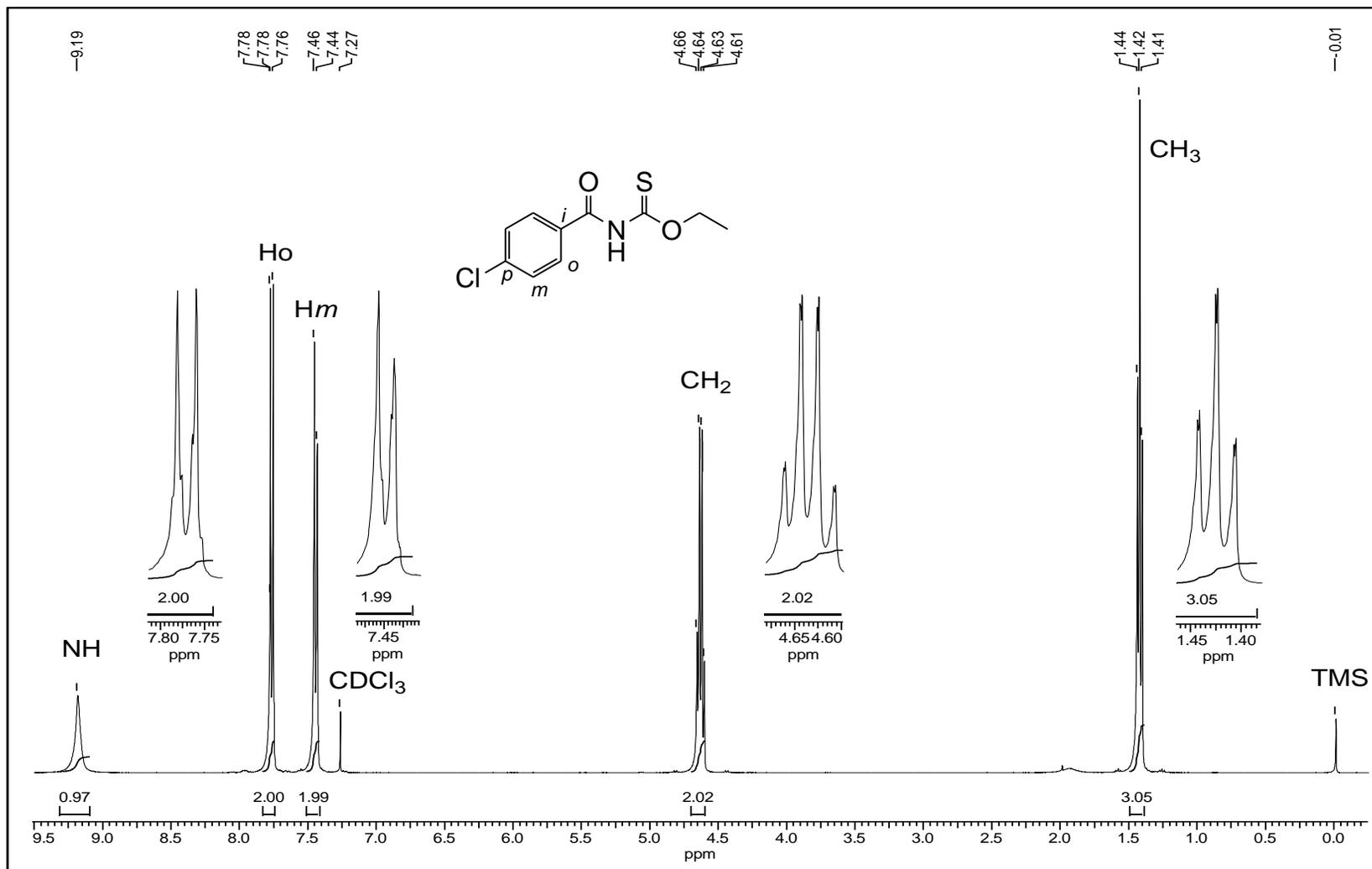
** Singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (c).

Tabla 7. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (82c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	Grupo O-Et		H5 (s)	Anillo aromático			Anillo 4-nitrofenil		CH ₃ (S)
	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)		Ho (d)	Hm (t)	Hp (t)	Ho (d)	Hm (d)	
82c	1.31	4.52	9.27	7.93	7.59	7.44	8.05	8.31	----
82d	1.46	4.66	----	7.52	7.79	7.47	----	----	2.55

** Singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (c).

Figura 6. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) del compuesto (82b) en CDCl_3 .



El espectro de RMN ^{13}C de los compuestos (82b) (figura 7) presenta las 8 señales esperadas, asignadas de la siguiente manera: una para el grupo carbonilo C=O, otra para el grupo tiocarbonilo C=S, cuatro señales para los carbonos aromáticos *ipso* *Ci*, *orto* *Co*, *meta* *Cm* y *para* *Cp* y dos señales del grupo etoxilo OEt presente en la molécula.

En las tablas 8 y 9 se resumen los datos de RMN ^{13}C de los compuestos (3) y (82a-d).

Tabla 8. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (3) y (82a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

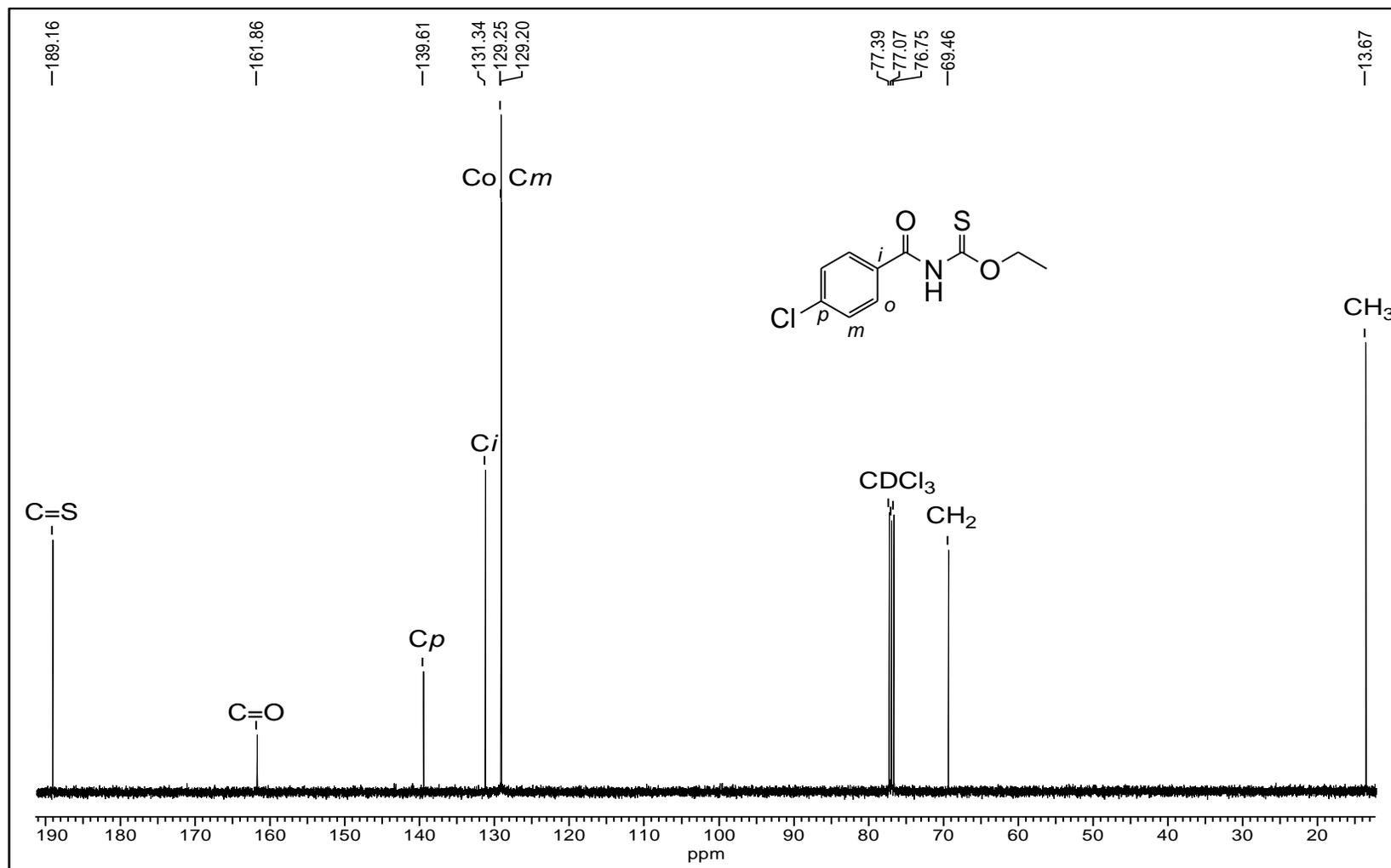
Comp.	CH ₃	CH ₂	C=O	C=S	C _p	C _i	C _o	C _m
3	13.68	69.20	162.96	189.33	133.07	132.94	128.87	127.79
82a	13.71	69.27	162.57	189.52	144.01	130.03	129.60	127.82
82b	13.67	69.46	161.86	189.16	139.61	131.34	129.25	129.20

** En el compuesto (82a) el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 21.58$ ppm.

Tabla 9. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (82c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	Grupo O-Et		C=O	C=S	Anillo 4-nitrofenilo				CH ₃
	CH ₃	CH ₂			C _o	C _m	C _p	C _i	
82c	12.83	66.96	152.04	189.14	129.08	128.67	148.18	137.55	---
82d	13.77	69.39	156.55	188.98	---	---	---	---	12.67
Comp.	Anillo aromático				Anillo pirazólico				
	C _o	C _m	C _p	C _i	C ₃	C ₄	C ₅		
82c	119.26	128.88	124.86	144.51	149.64	121.97	128.40		
82d	129.33	157.52	126.74	17.07	153.29	111.73	129.40		

Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz) del compuesto (82b) en CDCl_3 .



Además del análisis espectroscópico anterior, la estructura del compuesto (82b) se confirmó por espectrometría de masas de alta resolución. En el espectro de masas (figura 8), se observa el ion molecular con una relación masa carga $m/z = 243.63$, el cual coincide con el peso molecular del compuesto.

En el esquema 22 se presentan las fragmentaciones más notables para la estructura.

Esquema 22. Principales fragmentaciones del ion molecular del *para*-clorobenzoiliminotiocarbamato (82b).

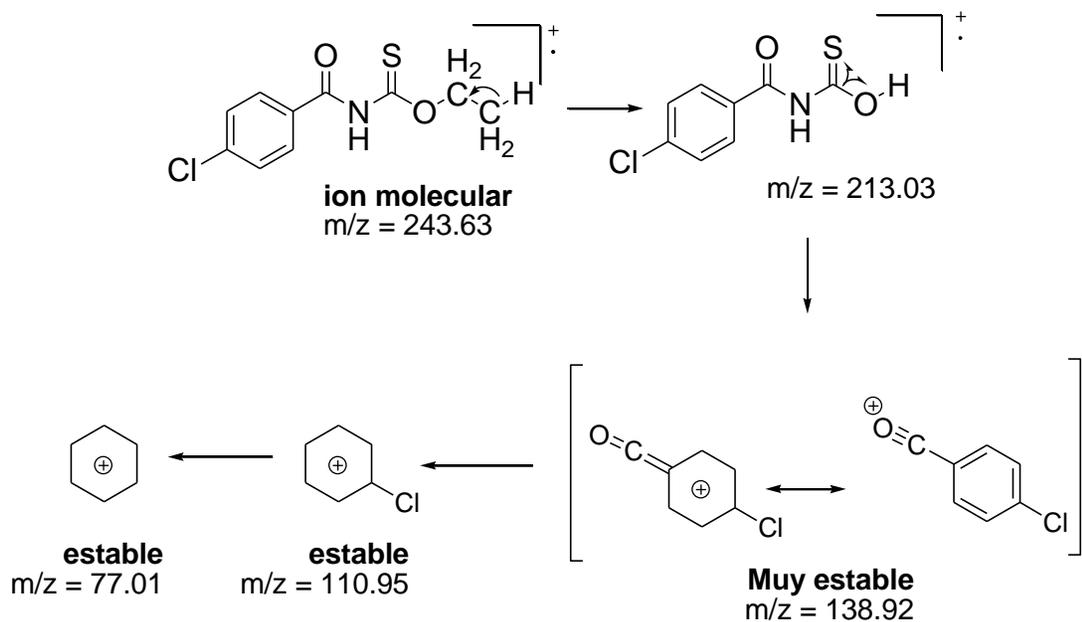
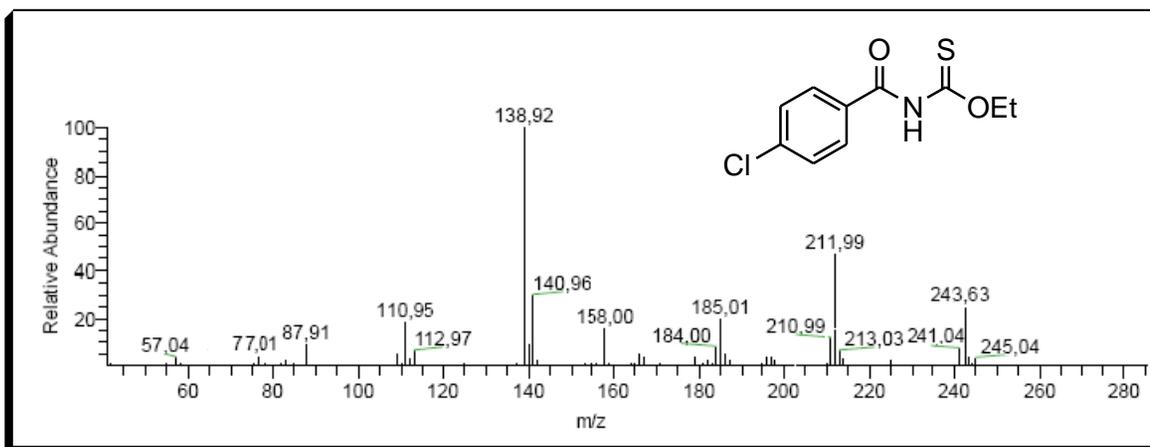


Figura 8. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (82b).



Síntesis de los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (4) y (75a,b) y los heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75c,d). Este paso consistió en reproducir la metodología estandarizada por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño⁹. Al reproducir esta metodología con los compuestos (3) y (82a-d), se observó que los productos se obtienen en tiempos de reacción más cortos y con muy altos rendimientos, en algunos casos del 98%.

En la tabla 10 se muestran las principales características de los compuestos (4) y (75a-d).

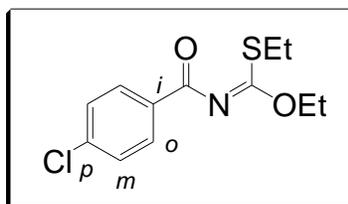
Tabla 10. Propiedades físicas de los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (4) y (75a-d).

Comp.	P.f. (°C)	Rend. %	Color	Apariencia	t (min)
4	---	90	traslucido	Líquido	30
75a	60	98	Blanco	Cristales	10
75b	100	98	Blanco	Cristales	10
75c	126	95	Blanco	Cristales	10
75d	---	95	traslucido	Líquido	15

La caracterización de los compuestos (4) y (75a-d) se realizó con las técnicas espectroscópicas RMN ¹H y de ¹³C y espectrometría de masas de alta resolución.

A continuación se presenta como ejemplo el análisis espectroscópico del compuesto (75b) (figura 9).

Figura 9. Estructura del 4-clorofeniliminotiocarbonato de *O,S*-dietilo (75b).



El espectro RMN ¹H del 4-clorofeniliminotiocarbonato de *O,S*-dietilo (75b) (figura 10) presenta 6 señales, dos dobletes en la región aromática asignados a los protones orto *Ho* y meta *Hm*, cuatro señales en la región alifática pertenecientes a los protones de los grupos metilos y metilenos de los sustituyentes etoxilo y tioetilo.

La presencia de dos señales nuevas en la región alifática indica que la *S*-etilación ocurrió exitosamente; así mismo, el espectro del compuesto (75b) ya no presenta

la señal del grupo NH a 9.20 ppm característica del precursor (82b) empleado en la reacción de S-etilación. En las tablas 11 y 12 se resumen los datos de RMN ^1H de los compuestos (4), (75a,b) y (75c,d), respectivamente.

Tabla 11. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (4) y (75a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	Grupo S-Et		Grupo O-Et		Ho (d)	Hm	Hp
	CH_3 (t)	CH_2 (c)	CH_3 (t)	CH_2 (c)			
4	1.31	3.91	1.11	3.57	7.81	7.45	7.73
75a	1.30	2.02	1.93	3.05	8.02	7.22 (d)	---
75b	1.32	2.96	2.44	4.57	8.08	7.40	---

** En el compuesto 75a, la señal del CH_3 sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 2.39$ (s) ppm.

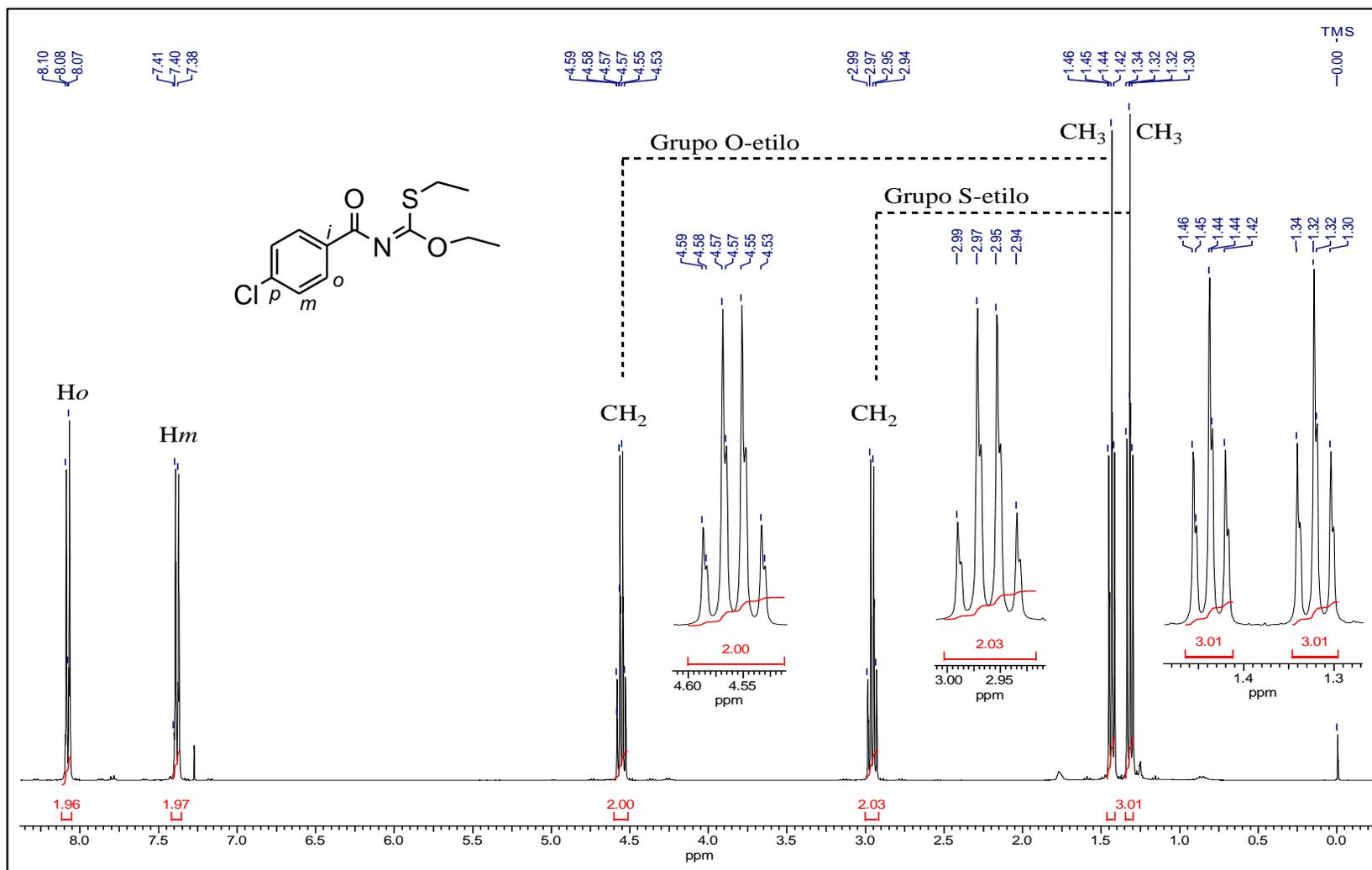
** Singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (c).

Tabla 12. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (75c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	Grupo S-Et		Grupo O-Et		H5(s)	Anillo aromático			R		
	CH_3 (t)	CH_2 (c)	CH_3 (t)	CH_2 (c)		Ho (d)	Hm (t)	Hp (t)	Ho (d)	Hm (d)	CH_3 (s)
75c	1.33	2.96	1.37	4.35	8.56	7.78	7.52	7.40	8.05	8.31	---
75d	1.34	2.97	1.42	4.55	----	7.54	7.48	7.44	---	---	2.59

** Singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (c).

Figura 10. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) del compuesto (75b) en CDCl_3 .



El espectro RMN ^{13}C del compuesto (75b) (figura 11), presenta las 10 señales esperadas, distribuidas de la siguiente manera: 4 señales en la parte alifática asignadas a los dos grupos metílicos y metilénicos de los sustituyentes etoxilo y tioetilo, 4 señales en la parte aromática (*Ci*, *Co*, *Cm*, y *Cp*) y dos señales adicionales asignadas a los carbonos de los grupos C=O y C=N.

Esta información espectroscópica confirma la obtención del compuesto (75b) (figura 13). En las tablas 13 y 14 se resumen los datos RMN ^{13}C de los compuestos (4), (75a,b) y (75c,d), respectivamente.

Tabla 13. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (4) y (75a,b), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

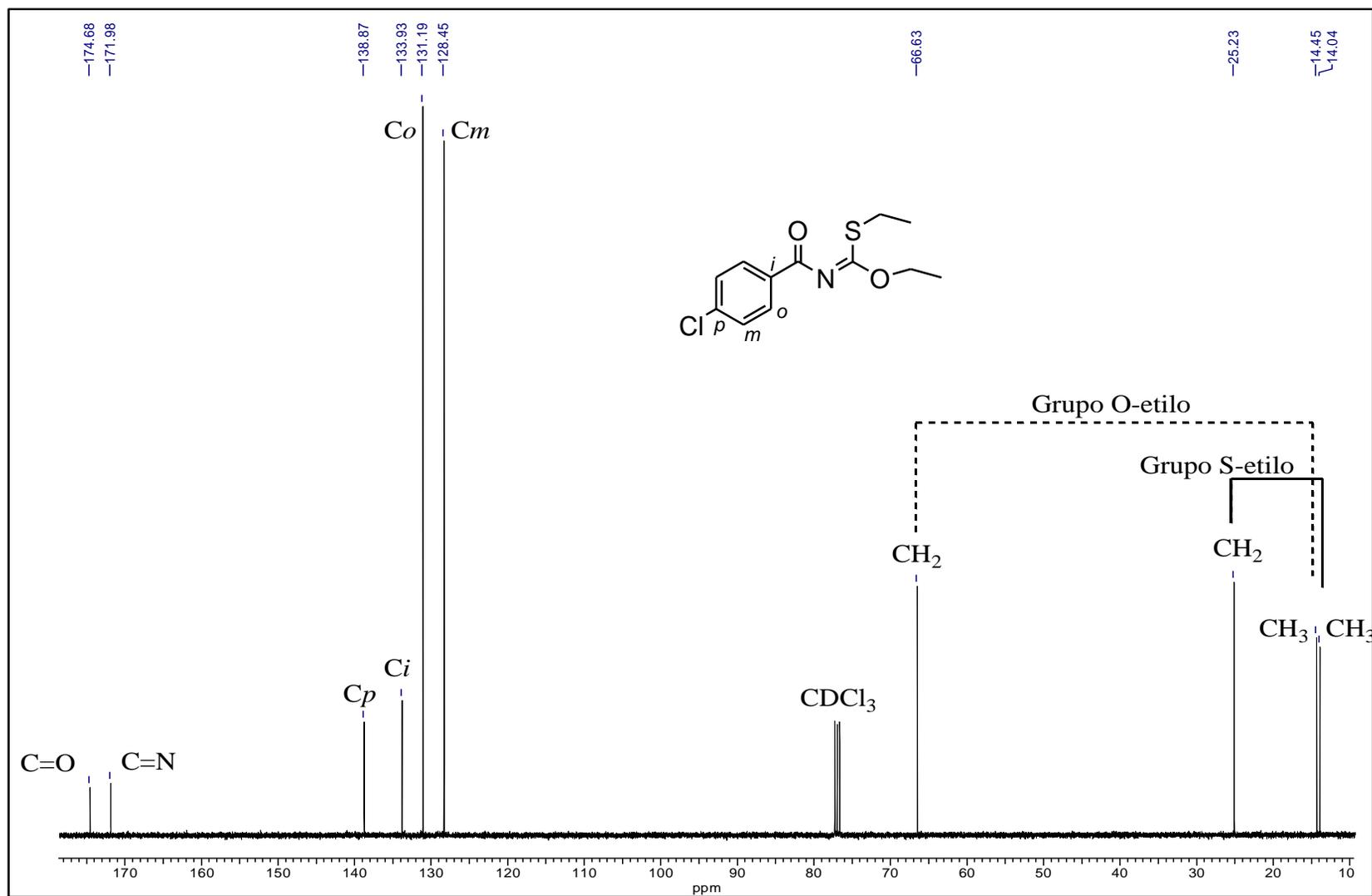
Comp.	C=O	C=N	Grupo S-Et		Grupo O-Et		<i>Ci</i>	<i>Co</i>	<i>Cm</i>	<i>Cp</i>
			CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₂				
4	174.50	163.59	14.06	21.85	14.08	57.60	135.32	129.91	129.30	135.68
75a	175.78	169.57	14.07	25.19	14.56	66.28	132.61	129.87	128.92	143.25
75b	174.68	171.98	14.28	25.23	14.45	66.63	133.93	131.19	128.45	138.87

** En el espectro del compuesto (75a), la señal del CH₃ sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 21.64$ ppm.

Tabla 14. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (75c,d), CDCl_3 , 400 MHz, TMS estándar interno.

Comp.	Grupo O-Et		Grupo S-Et		Anillo pirazólico			C=O	C-S
	CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₂	C ₃	C ₄	C ₅		
75c	14.46	66.45	13.99	25.29	139.13	120.55	133.26	171.13	171.92
75d	14.48	66.70	15.32	25.33	131.03	115.15	129.33	152.75	171.11
Comp.	Anillo aromático				Anillo 4-nitrofenilo				CH ₃
	<i>Co</i>	<i>Cm</i>	<i>Cp</i>	<i>Ci</i>	<i>Co</i>	<i>Cm</i>	<i>Cp</i>	<i>Ci</i>	
75c	119.68	129.66	127.81	147.66	130.45	123.02	151.86	139.27	----
75d	125.67	129.03	128.79	137.75	---	---	---	---	14.11

Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz) del compuesto (75b) en CDCl_3 .



Además del análisis espectroscópico anterior, la estructura del compuesto (75b) se confirmó por espectrometría de masas de alta resolución. En el espectro de masas (figura 12), se observa el ion molecular a $m/z = 271.25$, el cual coincide con el peso molecular del compuesto.

En el esquema 23, se presentan las fragmentaciones más notables para la estructura.

Esquema 23. Principales fragmentaciones del ion molecular del *para*-clorobenzoiliminotiocarbonato (75b).

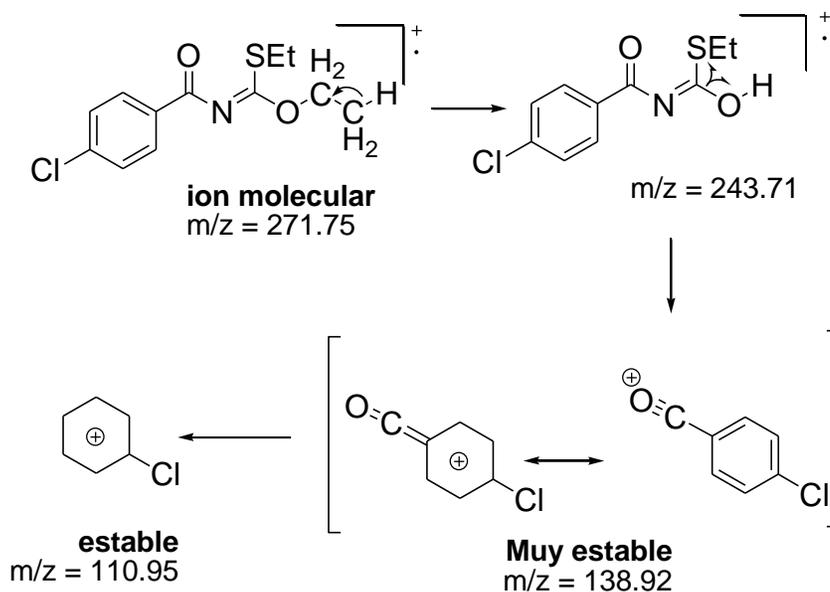
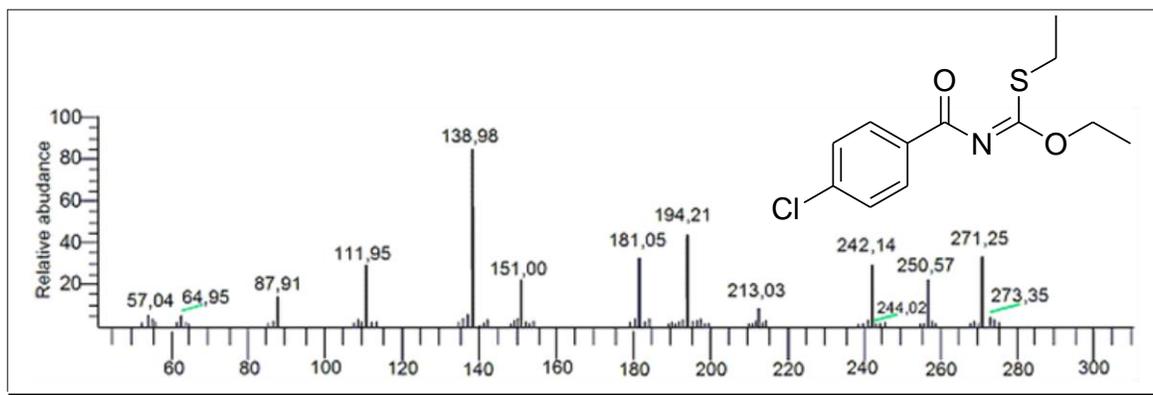


Figura 12. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (75b).

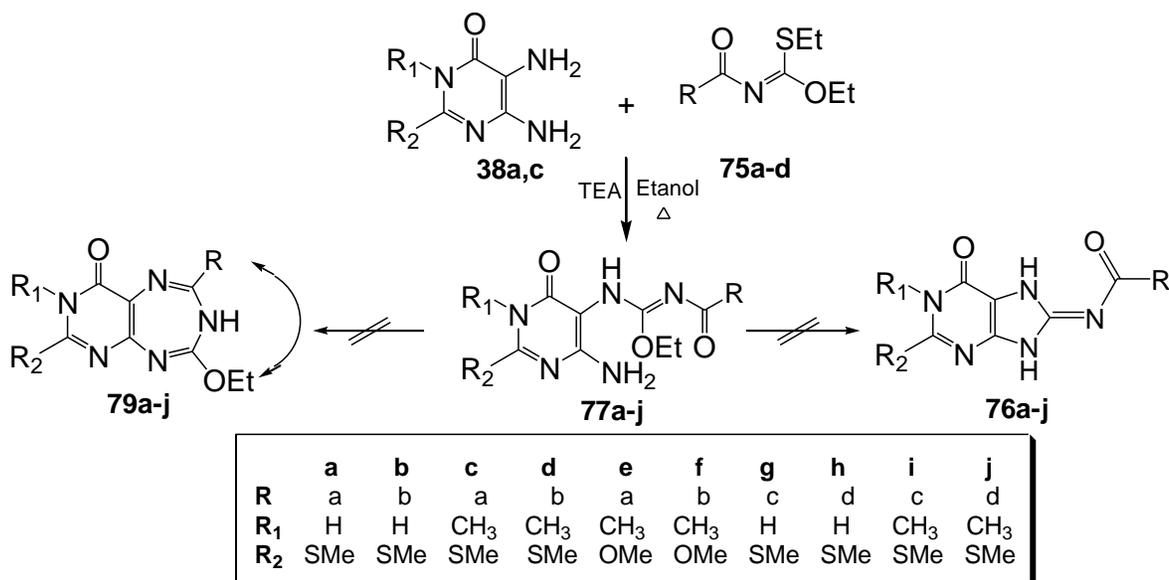


4.2 EVALUACION DE LAS INTERACCIONES ENTRE LAS 4,5-DIAMINOPIRIMIDIN-6-ONAS (38a-c) Y LOS AROIL Y HETEROILIMINOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO (75a-d).

El propósito de estas interacciones fue evaluar el comportamiento químico de los compuestos (75a-d) frente a 1,2-binucleófilos de la serie pirimidónica (38a-c) en diferentes condiciones de solvente, temperatura, pH, etc, con el fin de desarrollar una nueva ruta para la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos derivados de las isoureas, triazepinas y purinas que puedan tener actividad biológica. Sin embargo, los productos aislados e identificados con el análisis espectroscópico, correspondieron únicamente a las isoureas y no a los derivados ciclados esperados (esquema 24).

Los compuestos (77a-j) son nuevos y son un valioso aporte en la recolección de información para el estudio de este tipo de interacciones. Igualmente, estas isoureas tienen un potencial uso sintético con las cuales se puede llegar a obtener los derivados de las triazepinas y las purinas, trabajo iniciado por nosotros y que se describirá más adelante en esta investigación.

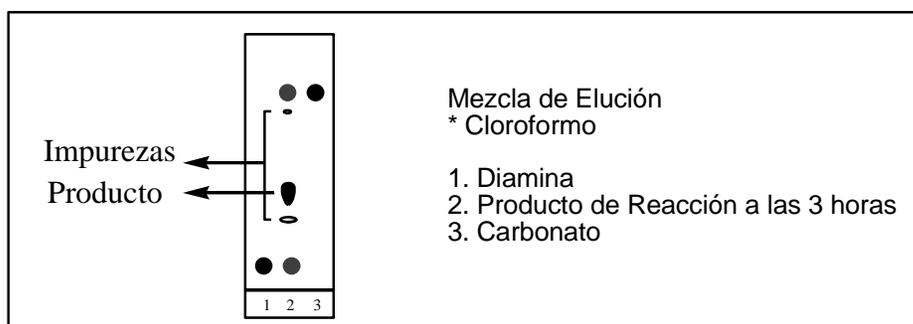
Esquema 24. Reacción general entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo.



El estudio de las interacciones se inició con la reacción de la 4,5-diamino-1-H-2-(metiltio)-pirimidin-6-ona (38a) y el 4-clorofeniliminotiocarbonato de O,S-dietilo (75b) en etanol absoluto a reflujo catalizado con trietilamina (TEA), debido a que, éstas fueron las condiciones óptimas para el desarrollo de esta interacción. La reacción se controló por CCD, donde, se observaron tres señales importantes,

dos de ellas pertenecientes a los precursores, las cuales disminuían su intensidad a medida que avanzaba la reacción y al mismo tiempo se intensificaba la señal de un compuesto nuevo, señales observadas al revelar la placa bajo la luz ultravioleta a 254 nm. Esta señal se observó desde los 20 minutos hasta el tiempo en que terminó la reacción el cual fue de 8 horas. En la CCD se observó que además del producto principal existen otros productos en menor proporción.

Figura 13. CCD de la reacción entre la 4,5-diamino-1-H-2-(metiltio)-pirimidin-6-ona (38a) y el 4-clorofeniliminotiocarbonato de *O,S*-dietilo (75b) en etanol absoluto a reflujo, catalizado con trietilamina (TEA), a las 5 horas de reacción.



El producto se purificó por cromatografía de columna, utilizando sílica gel como fase estacionaria y cloroformo como fase móvil. Una vez que se aisló el compuesto puro se analizó mediante las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT-135, HMBC y HSQC.

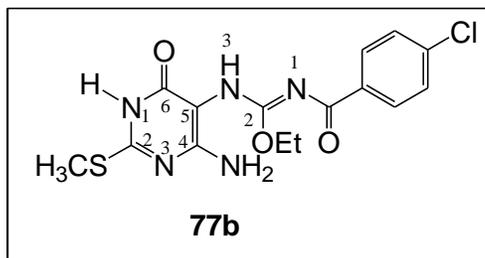
En la tabla 15 se resumen las principales propiedades físicas de los compuestos (77a-f).

Tabla 15. Propiedades físicas de los compuestos (77a-f).

Comp.	Color cristales	p.f. °C	t (h)	Rend. (%)
77a	Blanco	212	10	55
77b	Crema	240	8	52
77c	Blanco	179	8	53
77d	Crema	180	5	82
77e	Amarillo pálido	215	10	49
77f	Amarillo pálido	251	10	58

El intermedio 1-(para-clorobenzoil)-2-etil-3-(4-amino-1H-2-metiltio-6-oxopirimidin-5-il)-isourea (77b) (figura 14), preparado por reacción equimolar de los respectivos precursores en etanol anhidro catalizado con unas gotas de TEA a reflujo durante 8 horas bajo atmósfera inerte, se utilizó como ejemplo para describir las características espectroscópicas.

Figura 14. Estructura del 1-(para-clorobenzoil)-2-etil-3-(4-amino-1H-2-metiltio-6-oxopirimidin-5-il)-isourea (77b).



El espectro de RMN ^1H del compuesto (77b) (figura 15 y 16) muestra claramente las siguientes señales: dos singuletes a 11.99 y 10.40 ppm que integran para un protón correspondiente al grupo NH en posición 1 del anillo pirimidónico y un protón correspondiente al NH amídico en posición 3; dos dobletes que integran para dos protones cada uno a 8.16 y 7.52 ppm correspondientes a los protones aromáticos *Ho* y *Hm* del anillo aromático respectivamente; un singulete que integra para dos protones a 6.62 ppm correspondiente al grupo NH_2 ; un cuartete que integra para dos protones a 4.43 ppm correspondiente al CH_2 del grupo metilénico; un singulete en la región alifática a 2.45 ppm que integra para tres protones correspondientes al CH_3 unido al azufre respectivamente. Por último, se observa un triplete a 1.24 ppm que integra para tres protones correspondiente al CH_3 del grupo etoxilo. Los datos de los compuestos (77a-f) se resumen en la tabla 16, al igual que los datos espectroscópicos para los compuestos (77g-j) se resumen en la tabla 17.

Tabla 16. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (77a-f), $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz, TMS-estándar interno.

Comp.	SCH ₃ (s)	OCH ₃ (s)	NCH ₃ (s)	1-NH(s)	3-NH(s)	NH ₂ (s)
77a	2.36	---	---	12.05	10.46	6.66
77b	2.45	---	---	11.99	10.40	6.62
77c	2.36	---	3.30	----	10.53	6.65
77d	2.51	---	3.29	----	10.49	6.68
77e	---	3.06	3.17	----	10.43	6.63
77f	---	3.98	3.35	---	10.58	4.47
Comp.	Grupo O-Et		Anillo aromático			
	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	<i>Hm</i> (d)	<i>Ho</i> (d)	CH ₃ (s)	
77a	1.23	4.42	7.26	8.06	2.45	
77b	1.24	4.43	7.52	8.16	---	
77c	1.24	4.42	7.26	8.06	2.52	
77d	1.23	4.43	7.53	8.16	---	
77e	1.34	4.50	7.22	8.15	1.63	
77f	1.23	4.43	7.53	8.17	---	

Tabla 17. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos (77g-j), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.

Comp.	1° -NH(s)	NH ₂ (s)	R ₁		SCH ₃ (s)	Grupo O-Et	
			NCH ₃ (s)	1-NH(s)		CH ₃ (t)	CH ₂ (c)
77g	10.32	6.61	----	10.75	3.46	1.20	4.16
77h	9.07	6.63	-----	10.27	3.25	1.11	4.23
77i	10.46	6.67	2.52	----	3.49	1.20	4.39
77j	9.09	6.64	2.52	----	3.31	1.11	4.24
Comp.	Anillo Aromático			H5	Anillo 4-nitrofenilo		CH ₃ (s)
	Ho (d)	Hm (t)	Hp (t)		Ho (d)	Hm (d)	
77g	7.99	7.56	7.41	8.28	8.30	8.15	----
77h	7.89	7.51	7.42	---	----	----	2.52
77i	8.02	7.57	7.42	7.59	8.30	8.16	----
77j	7.58	7.56	7.50	---	----	---	2.53

**Singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (c).

Figura 15. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) del compuesto (77b) en $\text{DMSO-}d_6$.

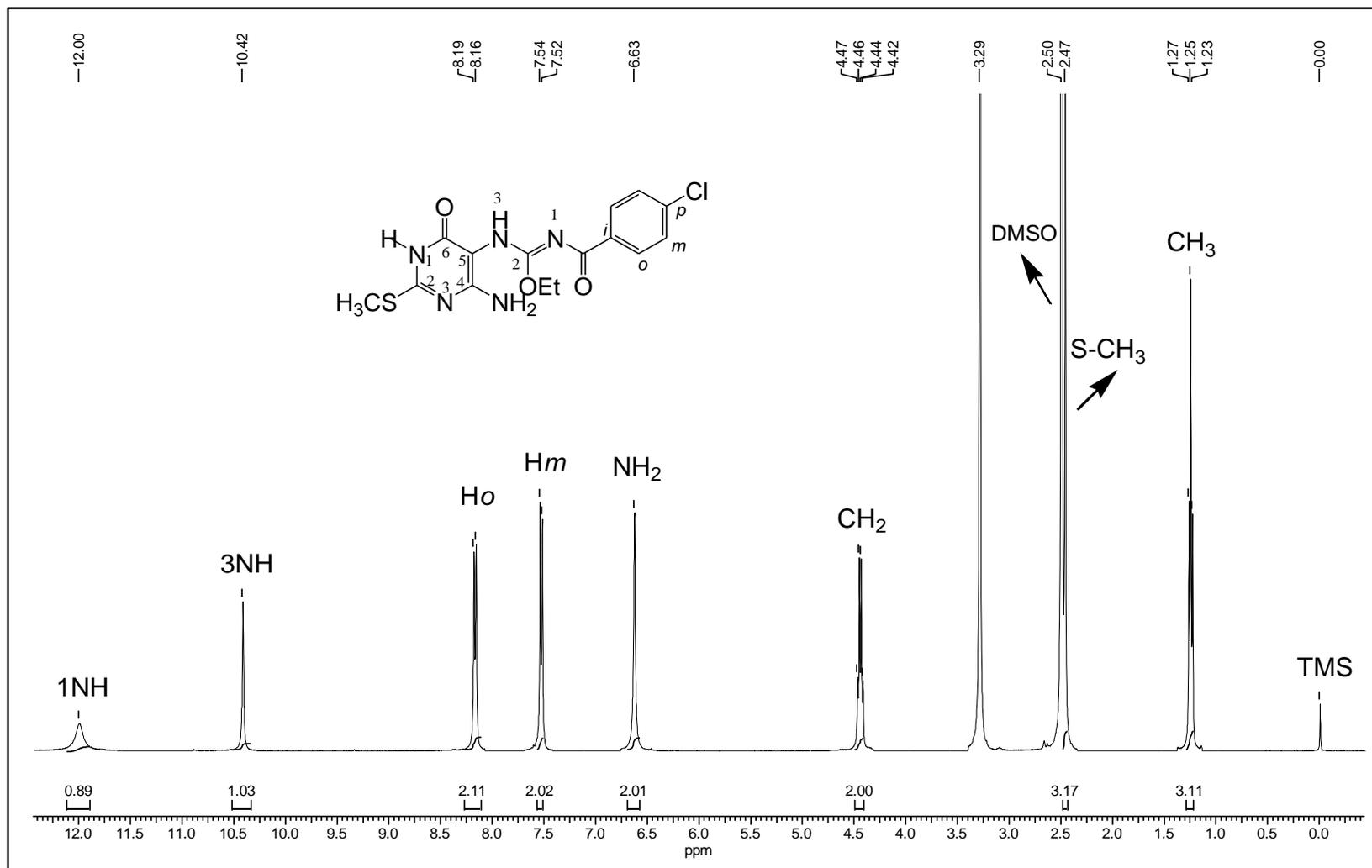
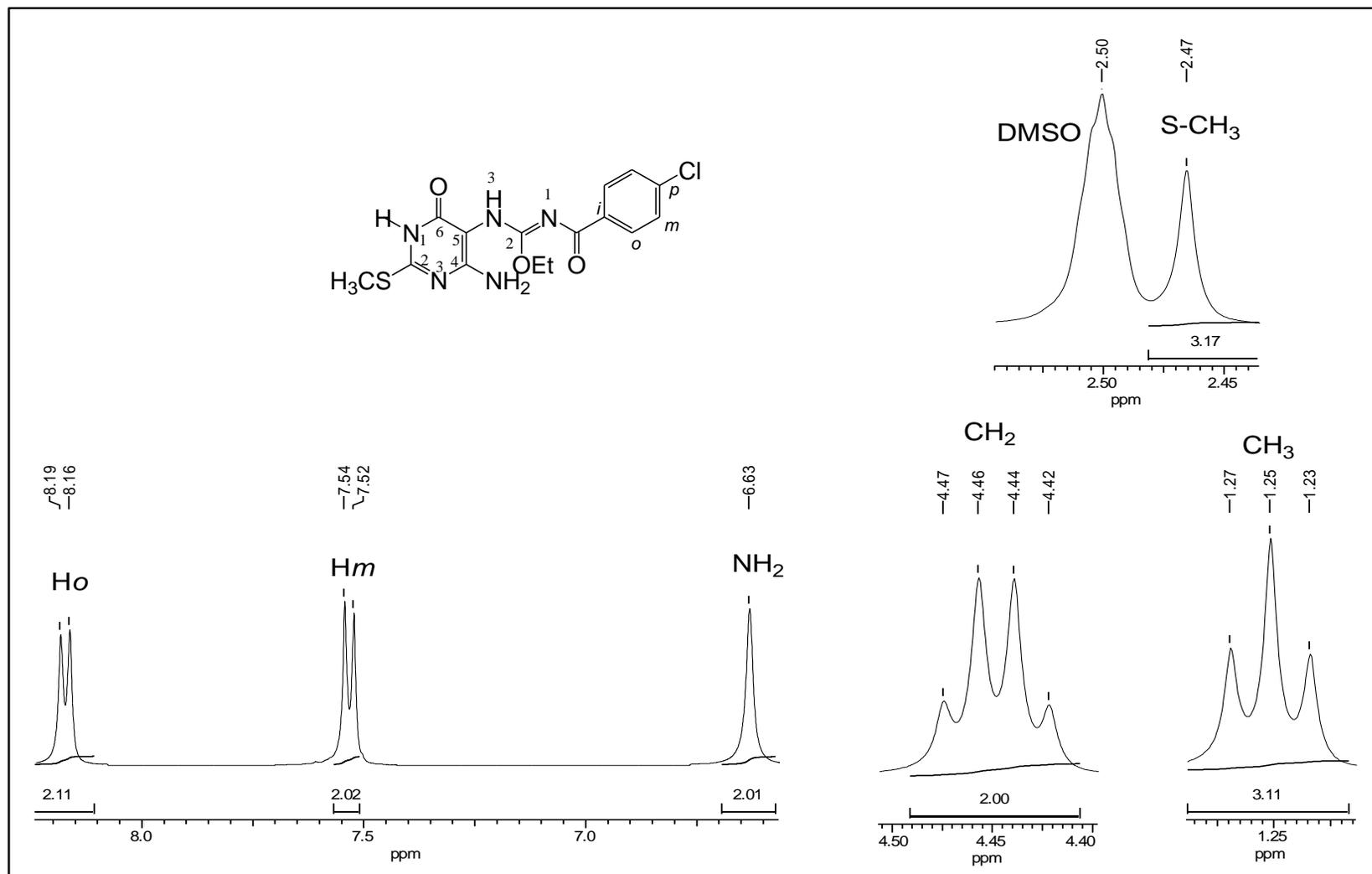


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz) del compuesto (77b) en $\text{DMSO-}d_6$, expansión de las señales.



El espectro de RMN ^{13}C del compuesto (77b) (figura 17) presenta las 13 señales esperadas para este compuesto, distribuidas de la siguiente manera: ocho señales para los carbonos cuaternarios (C2, C4, C5, C6, C $\underline{2}$, C=O, Ci y Cp), dos señales para los C-H aromáticos (Co y Cm) y 3 señales en la región alifática, dos que corresponden a los metilos (CH $_3$) y una al metileno (CH $_2$) del fragmento O-etilo.

Una característica importante que se observó en este espectro es la aparición de un carbono del grupo carbonilo de una cetona a 175.64 ppm, además de un carbono amídico a 163.52 ppm. Hecho que confirmó la formación de la isourea (76b).

En el espectro DEPT-135 se observa que desaparecieron las señales para los carbonos cuaternarios, al igual que la señal para el CH $_2$ del grupo etoxilo aparece invertida.

Los espectros de los compuestos (77a,c-j) presentan señales similares a (77b), los datos se resumen a continuación en las tablas 18 y 19, respectivamente.

Tabla 18. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (77a-f), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.

Comp.	SCH $_3$	OCH $_3$	Anillo pirimidónico				NCH 3	Grupo O-Et	
			C2	C4	C5	C6		CH $_3$	CH $_2$
77a	12.40	---	162.74	157.30	93.28	158.24	---	12.94	63.28
77b	13.16	---	159.72	157.65	93.21	158.54	---	14.87	64.06
77c	14.70	---	160.28	156.90	92.87	158.91	30.01	14.91	63.85
77d	14.70	---	160.35	156.85	92.70	158.84	30.00	14.91	64.08
77e	---	27.86	159.67	155.38	99.98	156.66	55.51	14.49	93.41
77f	---	29.03	162.74	155.08	93.28	155.65	60.28	14.79	94.66
Comp.	C=O	C $\underline{2}$	Anillo aromático					4-CH $_3$	
			Cm	Co	Cp	Ci			
77a	176.76	163.30	129.19	129.43	136.76	135.43	21.57		
77b	175.64	163.52	128.71	131.14	137.13	136.90	---		
77c	176.79	163.27	129.18	129.43	142.24	135.40	21.56		
77d	175.64	163.49	128.72	131.15	137.14	136.84	---		
77e	178.05	163.34	128.62	129.49	153.08	142.09	21.54		
77f	177.89	163.75	127.46	131.26	154.18	143.25	---		

Tabla 19. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos (77g-j), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.

Comp.	Anillo aromático				Anillo 4-nitrofenilo				CH ₃	C ₂
	Co	Cm	Cp	Ci	Co	Cm	Cp	Ci		
77g	128.88	124.86	145.29	119.26	129.86	128.67	148.18	137.16	----	141.07
77h	128.99	128.28	136.95	126.51	----	----	----	----	14.28	157.01
77i	124.09	123.28	133.83	122.96	131.02	130.08	147.47	139.27	----	162.92
77j	129.30	128.03	137.59	125.54	----	----	----	----	14.43	156.98

Comp.	Anillo pirimidónico				N-CH ₃	Grupo O-Et		Anillo pirazólico			C=O	S-CH ₃
	C2	C4	C5	C6		CH ₃	CH ₂	C ₃	C ₄	C ₅		
77g	157.01	149.86	134.43	152.03	----	15.95	62.15	144.32	121.05	128.59	157.34	12.99
77h	158.99	141.07	125.09	150.49	----	14.94	63.76	147.71	116.62	128.02	159.43	13.78
77i	156.98	150.56	134.08	152.79	31.46	15.25	62.30	144.20	120.15	129.79	157.74	12.67
77j	162.92	158.86	92.84	160.27	29.99	14.89	63.82	140.47	119.65	127.86	173.29	14.69

La elucidación final de la estructura y la asignación completa de protones y carbonos de los compuestos (77a-j) se realizó con base en las técnicas bidimensionales HMBC y HSQC (figuras 18 y 19).

Con base en la información del espectro HSQC (figura 18) se pudo establecer fácilmente las posiciones de los carbonos S-CH₃ mediante la correlación (a), la posición del CH₃ mediante la correlación (b), la posición del CH₂ por la correlación (c), los carbonos orto y meta del anillo aromático por las correlaciones (d).

Con ayuda del espectro HMBC teniendo en cuenta la correlación de carbono-proton a dos y tres enlaces. En la figura 19 se pueden observar las correlaciones (e y f) a dos enlaces (2J) correspondientes al CH₂ y el CH₃ del grupo etoxilo. La correlación (g) a tres enlaces (3J) correspondiente a los protones del NH₂ y el carbono cuaternario en la posición 5. La correlación (h) a tres enlaces (3J) correspondiente a los protones del grupo S-CH₃ y el carbono cuaternario en la posición 2. La correlación (i) a tres enlaces (3J) correspondiente a los protones del CH₂ del grupo etoxilo y el carbono cuaternario amídico en la posición 2. La correlación (j) a tres enlaces (3J) correspondiente a los protones orto del anillo aromático y el carbono cuaternario del grupo carbonilo y por último las correlaciones (k) a dos y tres enlaces (2J y 3J) correspondientes a los protones y carbonos del anillo aromático.

Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz) del compuesto (77b) en $\text{DMSO-}d_6$.

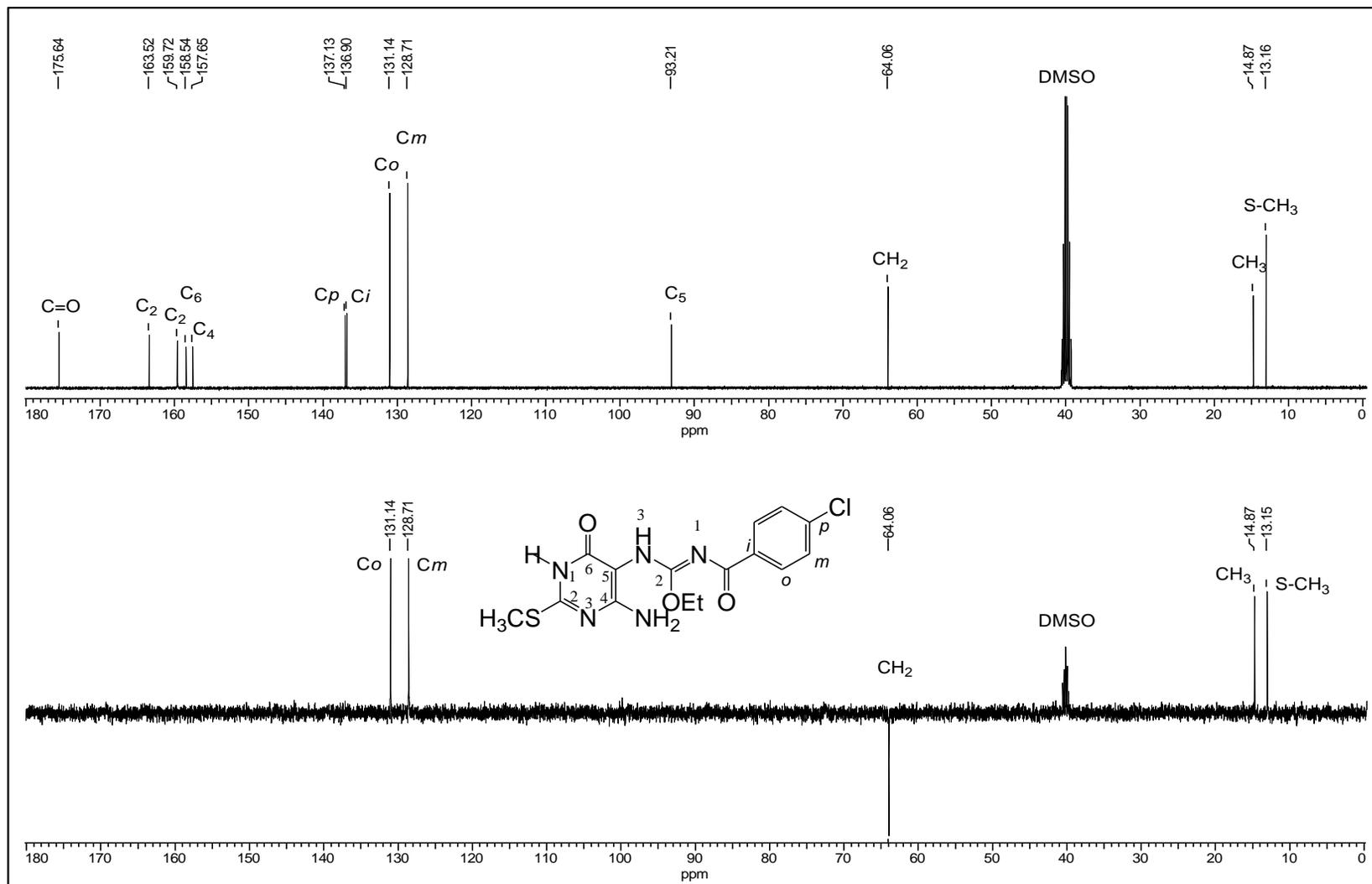


Figura 18. Espectro HSQC (100 MHz) del compuesto (77b) en DMSO- d_6 .

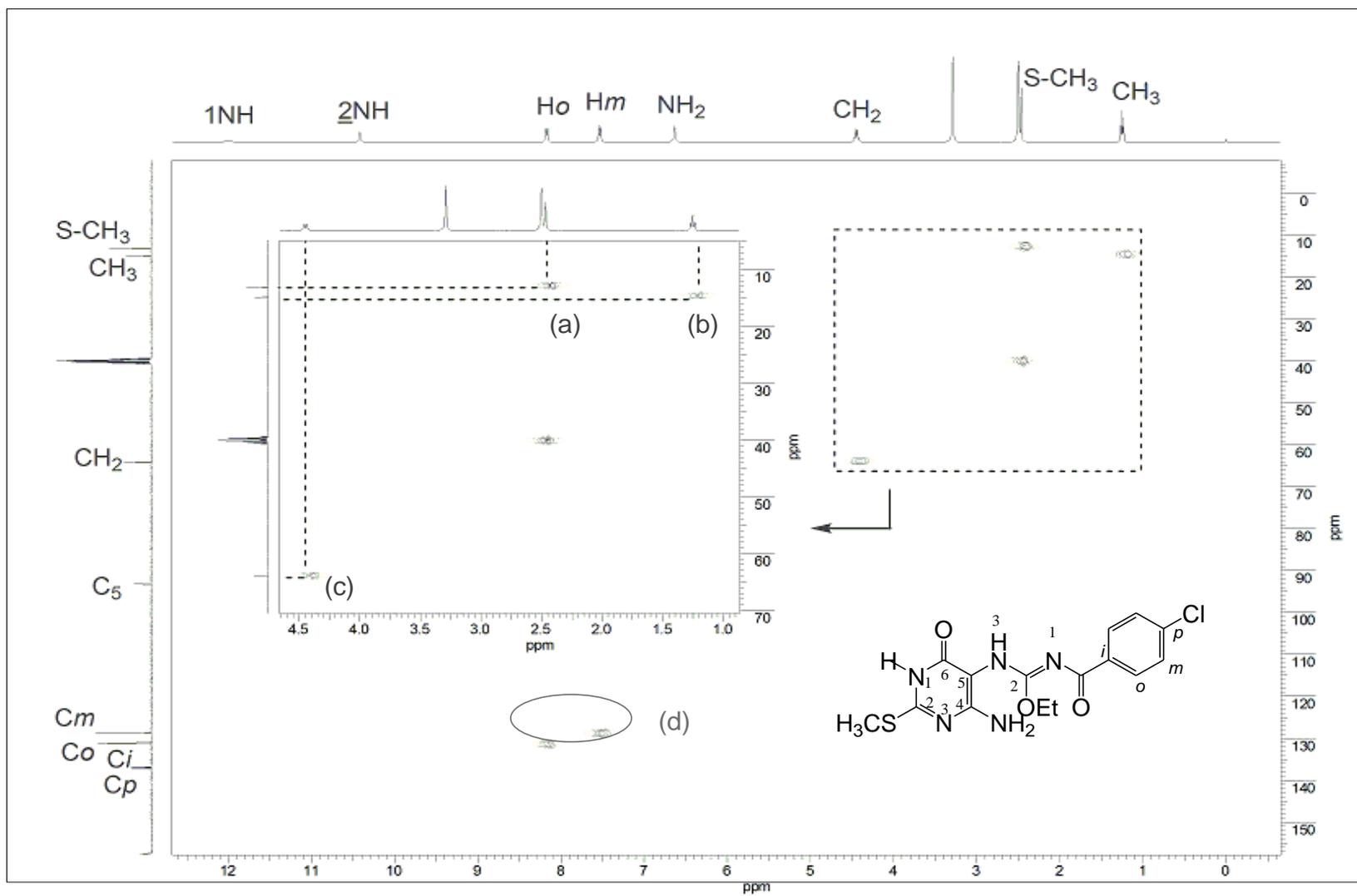
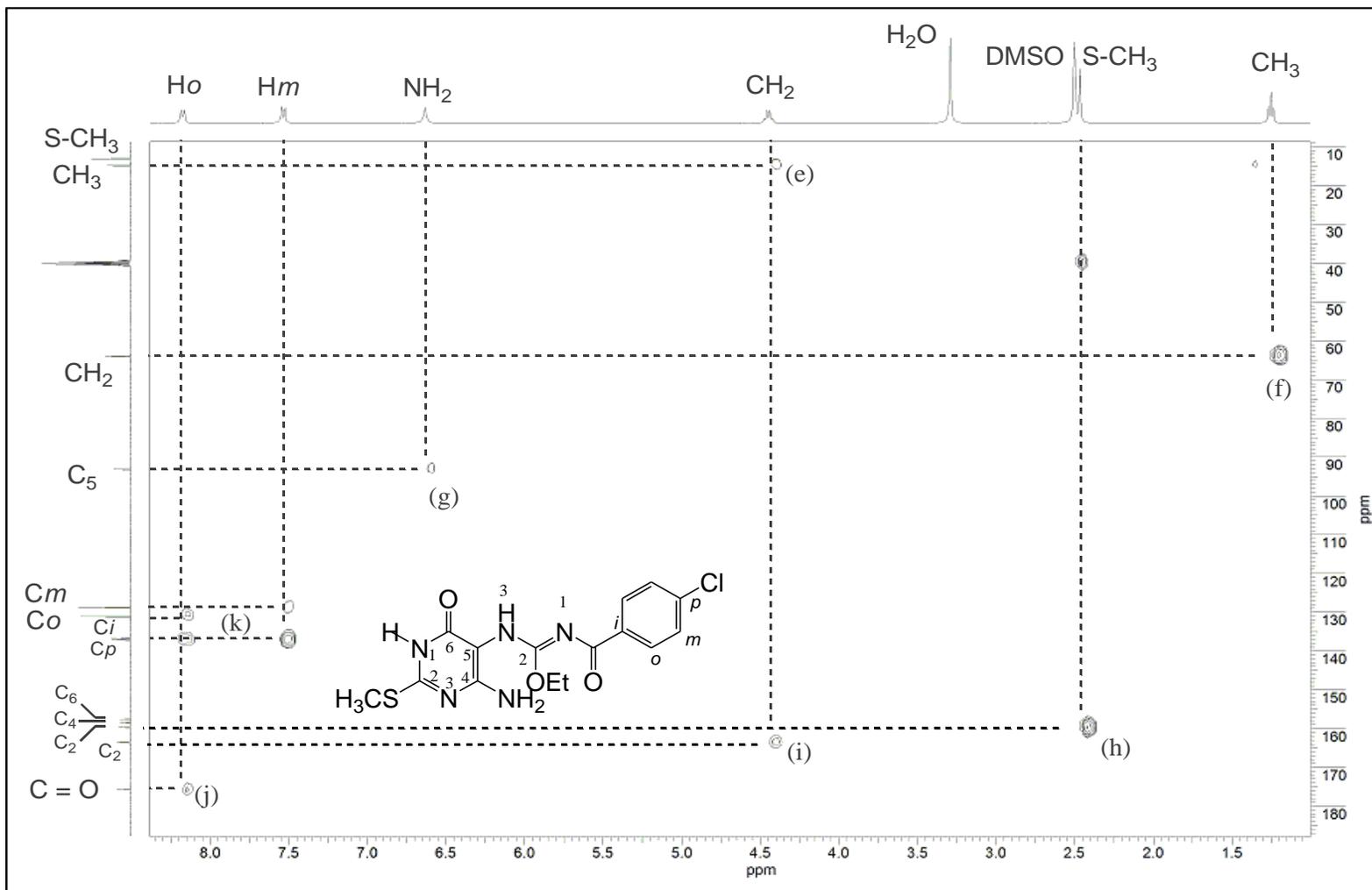


Figura 19. Espectro HMBC (100 MHz) del compuesto (77b) en DMSO- d_6 .



Además del análisis espectroscópico anterior, la estructura del compuesto (77b) se confirmó por espectrometría de masas de alta resolución. En el espectro de masas (figura 20) se observa el ion molecular a $m/z = 380.99$ el cual coincide con el peso molecular de la isourea (77b); en el esquema 25 se proponen las principales fragmentaciones.

Esquema 25. Principales fragmentaciones del ion molecular del compuesto (77b).

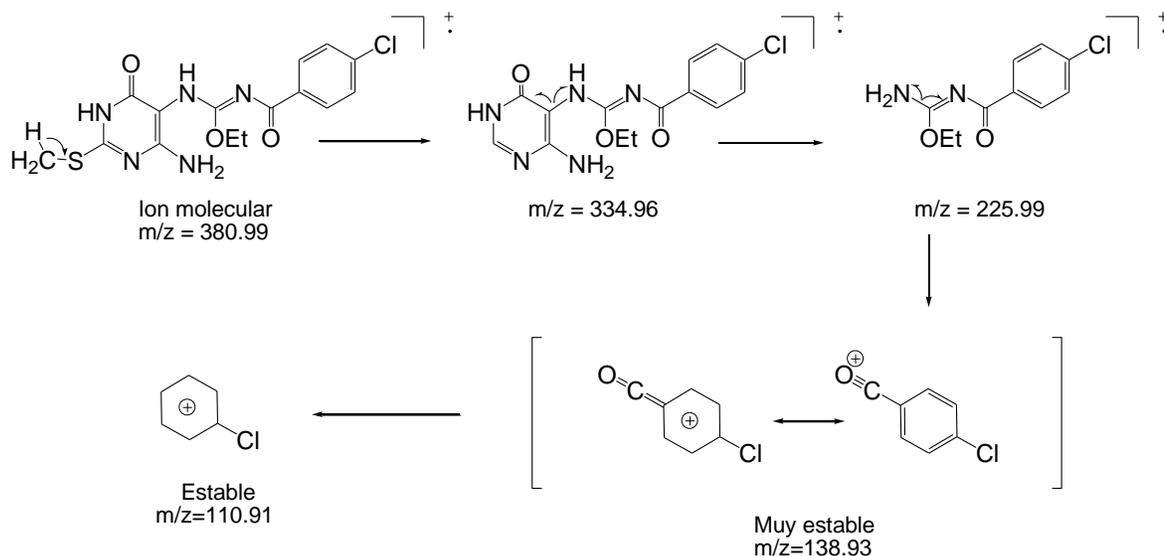
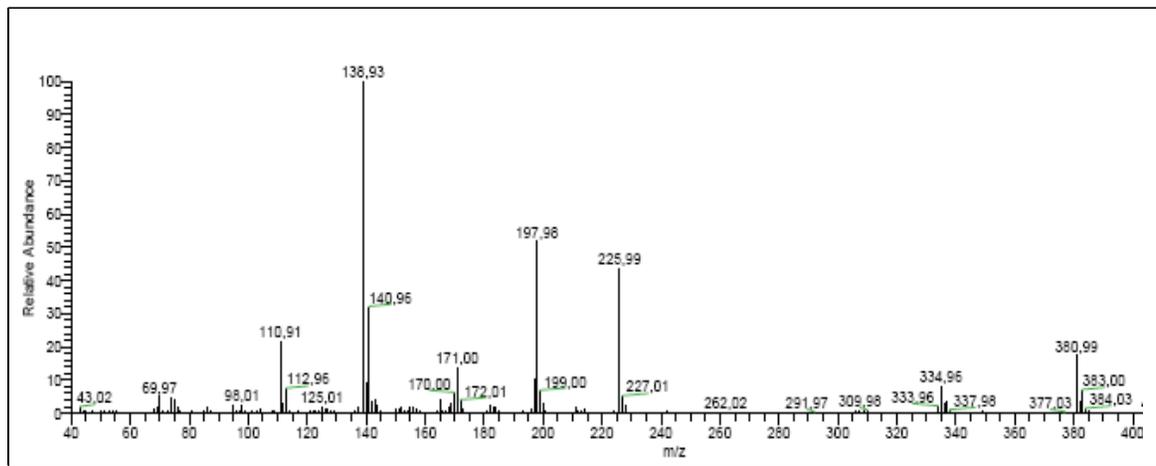


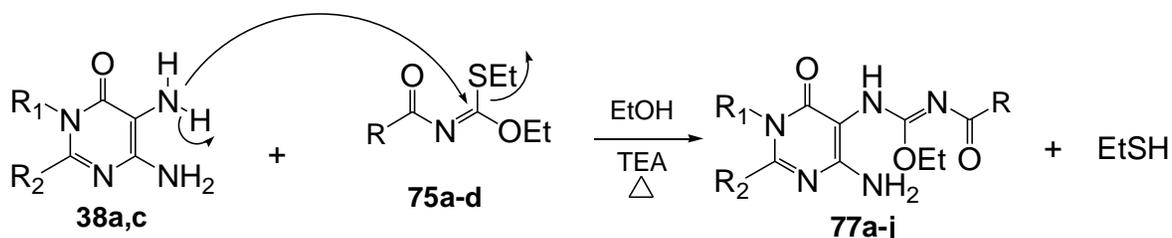
Figura 20. Espectro de masas de alta resolución del compuesto (77b)



Según reportes bibliográficos²³ y los datos que mostraron los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , DEPT-135, HMQC y HMBC, se puede proponer el siguiente mecanismo de reacción: inicialmente hay un ataque nucleofílico del grupo amino en posición cinco del anillo pirimidónico sobre el carbono imínico de los aroil y

heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, ocasionando la eliminación del grupo tioetilo en forma de etanotiol, conduciendo regioselectivamente a las isoureas (77a-j) (esquema 26).

Esquema 26. Mecanismo propuesto para la interacción entre las 4,5 diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



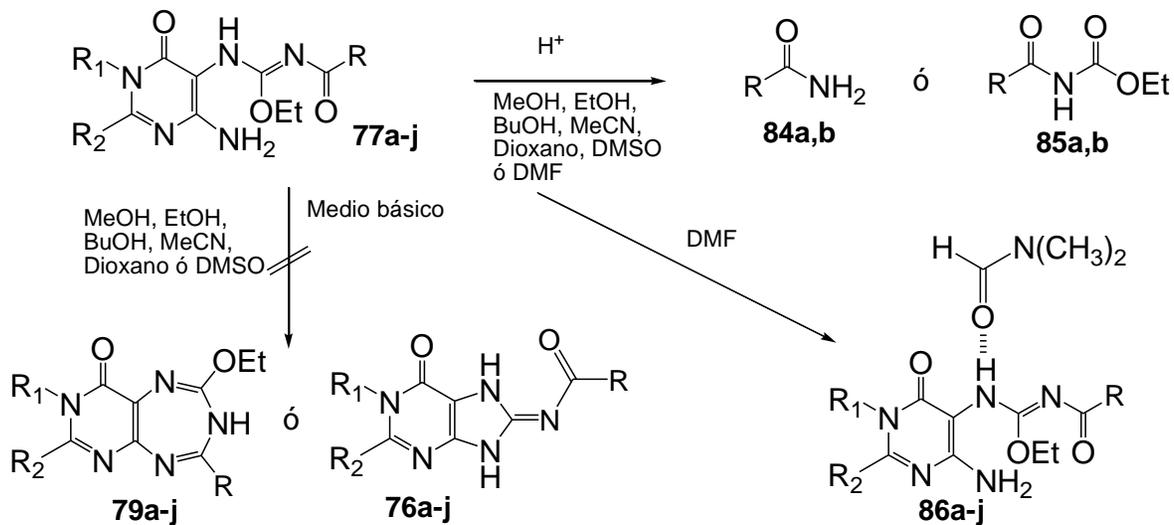
4.3 EVALUACION DE LA REACCION DE CICLACION DE LAS ISOUREAS (77a-j).

Las isoureas (77a-j) se sometieron a diferentes condiciones de ciclación, entre ellas, calentamiento a reflujo en metanol, etanol, butanol, acetonitrilo, dioxano, DMSO y DMF en ausencia y presencia de catalizadores básicos como piperidina, piridina, TEA, NaOMe, K_2CO_3 , y catalizadores ácidos como AcOH, HCl. Sin embargo, todas las condiciones empleadas no produjeron los compuestos derivados de cinco ni de siete miembros que eran las dos posibilidades esperadas (esquema 27).

Las reacciones en medio básico no funcionaron, según la CCD, se recupera el material de partida, en cada caso.

Las reacciones en medio ácido conducen a otro producto, según la CCD; el cual se esperaba fuera uno de los productos ciclados; es decir, las triazepinonas o las purinas; sin embargo, los espectros de RMN 1H y de ^{13}C indicaron que se trataba de la hidrólisis ácida del material de partida, conduciendo en algunos casos a las correspondientes benzamidas (84a,b) o a los carbonatos de *O*-etilo (85a,b) (esquema 27).

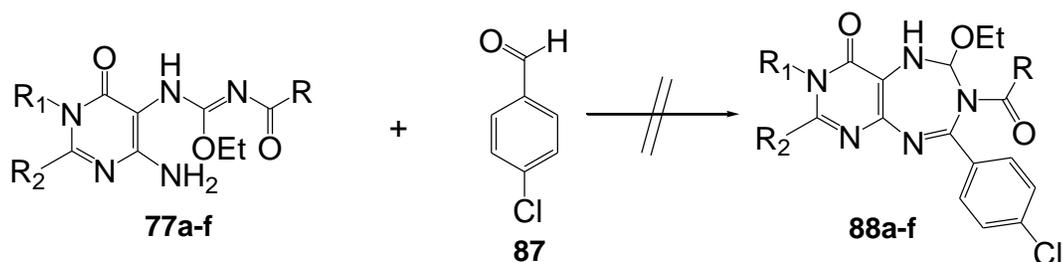
Esquema 27. Reacciones de ciclación de las isoureas (77a-j).



La reacción se realizó en diferentes condiciones como son calentamiento a reflujo en metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, DMSO y DMF con catalizadores básicos como TEA, y catalizadores ácidos como AcOH, las cuales se controlaron por medio de CCD. Lastimosamente, éstas mostraron que los precursores no reaccionan en ninguna de las condiciones mencionadas.

De manera similar las isoureas (77a-f) se hicieron reaccionar con aldehídos aromáticos (87) para formar las triazepinonas (88a-f) correspondientes (esquema 28). Este tipo de reacciones se realizaron en iguales condiciones que en el caso anterior, obteniéndose en todos los casos una mezcla grande de productos, difíciles de separar; por lo tanto, no se caracterizaron.

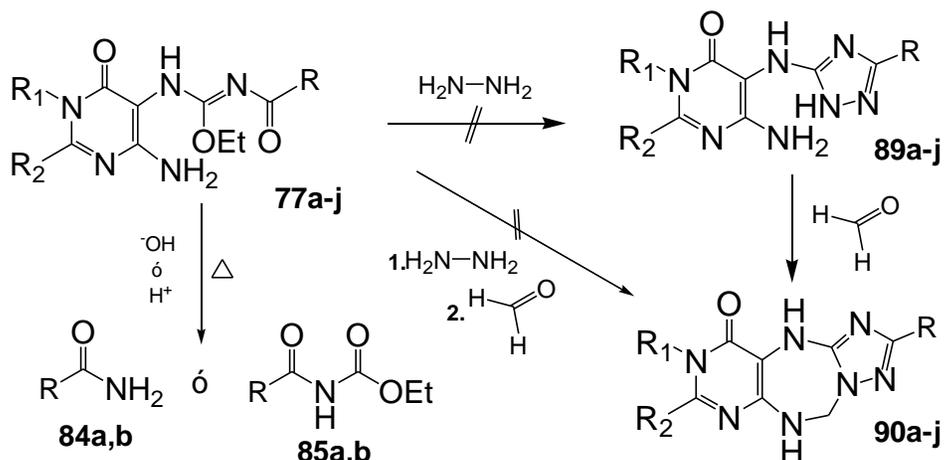
Esquema 28. Reacción de las isoureas (77a-j) con 4-clorobenzaldehído.



Con el objetivo de darle un uso sintético a las isoureas (77a-j), se propuso convertirlas inicialmente en derivados triazólicos por reacción con hidrato de hidracina y luego ciclarlos por reacción con formaldehído, como lo muestra el esquema 29. Sin embargo, es difícil evitar la hidrólisis de las isoureas (77a-j) por

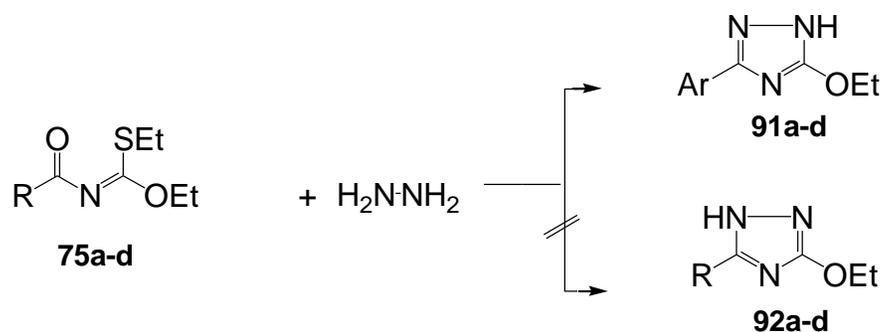
la presencia de agua en la hidracina y nuevamente se aislaron los productos de hidrólisis (84b).

Esquema 29. Reacción de las isoureas (77a-j) con la hidracina y el formaldehído.



Debido a la dificultad de obtener los productos ciclados, se comprobó la reactividad de los centros electrofílicos del carbonato (75a-d) mediante reacción con hidracina (esquema 30). Este procedimiento se realizó con todos los aroiliminotiocarbonatos y con los heteroiliminotiocarbonatos mediante el método estandarizado por Sato⁸, el cual, permitió obtener los compuestos (91a-d) en lugar de sus posibles isómeros (92a-d) respectivamente.

Esquema 30. Reacción general para la obtención de los triazoles (aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75a,b) como precursores).



Los productos generados (91a-d) se caracterizaron por medio de RMN ^1H (figura 21), los cuales presentan las señales del metileno y del metilo del grupo etoxilo y la aparición de la señal del protón amínico del anillo triazolínico a 13.55 ppm, para el compuesto (91b). Estos resultados indican que los carbonatos son reactivos a través del carbono imínico y del grupo carbonilo, que el comportamiento es similar al descrito por Wheeler⁷ y Augustin¹⁵ para los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-

dimetilo. Las tablas 20 y 21 muestran los datos de RMN ^1H de los compuestos (91a-d).

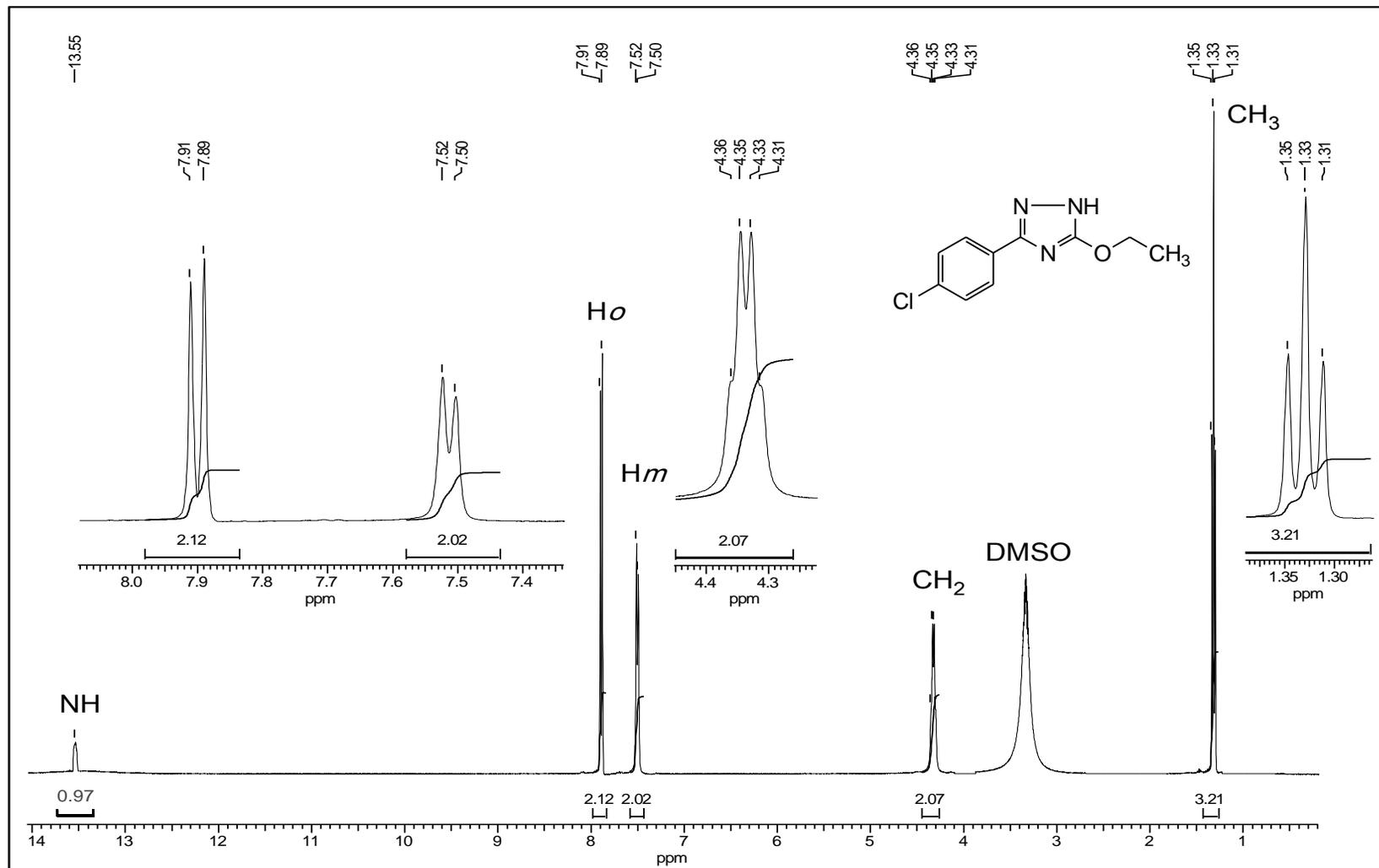
Tabla 20. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los triazoles (91a-b), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.

Comp.	Grupo O-Et		Anillo aromático			H-N
	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	CH3	Ho (d)	Hm (t)	
91a	1.32	4.30	2.48	7.79	7.26	15.49
91b	1.33	4.34	---	7.90	7.51	13.55

Tabla 21. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los triazoles (91c-d), DMSO- d_6 , 400 MHz, TMS-estándar interno.

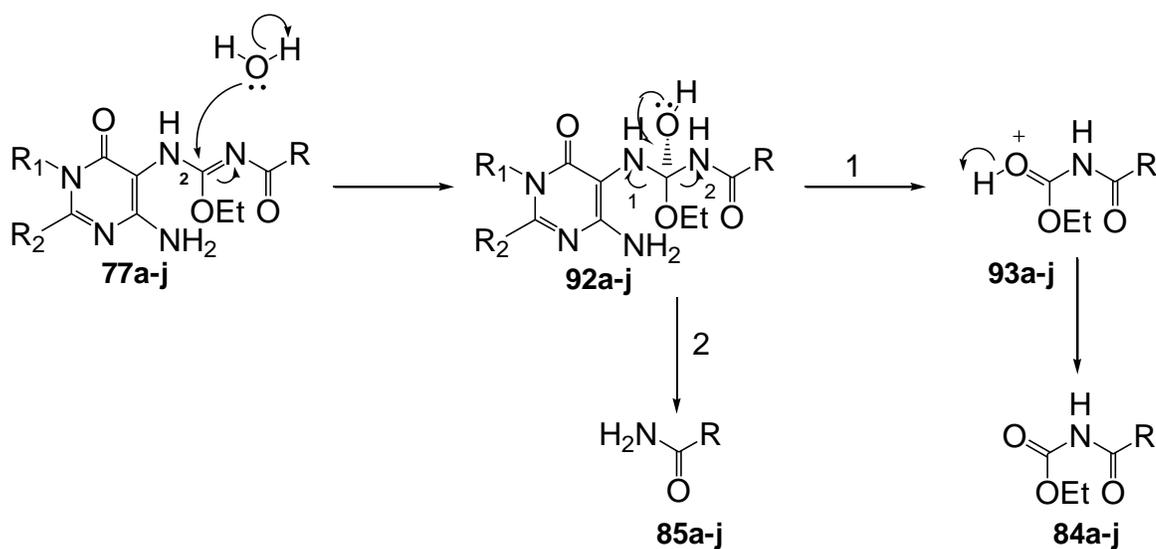
Comp.	Grupo O-Et		H5 (s)	Anillo aromático			R			H-N
	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)		Ho (d)	Hm (t)	Hp (t)	Ho (d)	Hm (d)	CH ₃ (s)	
91c	1.44	4.44	8.44	7.77	7.49	7.36	8.21	8.11	-----	10.71
91d	1.46	4.46	----	7.56	7.50	7.44	---	----	1.27	10.61

Figura 21. Espectro de RMN ^1H (400 MHz), del compuesto (91b) en $\text{DMSO-}d_6$, TMS-estándar interno.



Los anteriores hechos evidenciaron la dificultad de ciclar las isoureas (77a-j) a los respectivos compuestos derivados de triazepinas y purinas, debido a su naturaleza química ya que estas isoureas se hidrolizan muy fácilmente. En el esquema 31 se propone un mecanismo de hidrólisis para las isoureas (77a-j). Inicialmente el agua, presente en el solvente ataca al carbono en la posición 2 generando los respectivos productos de hidrólisis (80a-j) y (84a-j) las cuales se identificaron por medio de RMN ^1H .

Esquema 31. Propuesta del mecanismo para la hidrólisis de las isoureas (77a-j).



5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa delgada CCD con placas de sílica gel como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de acetato de etilo/hexano, diclorometano, cloroformo y como revelador una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda. Los productos finales son sólidos y su purificación se efectuó por cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de acetato de etilo/hexano, cloroformo y diclorometano 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 mediante el método del tubo capilar (método del tubo de Thiele).

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) y de carbono trece (RMN ^{13}C) se obtuvieron a 25°C, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y Dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, en un equipo BRUKER DPX operando a 400 y 100 MHz, del laboratorio de espectroscopía de la Universidad de Valle.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5959 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización en los laboratorios de espectroscopia de la Universidad Jaén-España.

Todos estos análisis fueron posibles por el convenio que tiene el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN) con el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle (GICH-UV) y a través de ellos, con los Grupos Internacionales.

5.2 OBTENCION DE LOS PRECURSORES.

5.2.1 Preparación de los aroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo (4) y (75a,b). Se llevó a cabo en dos etapas:

5.2.1.1 Primera etapa: obtención de los aroiliminotiocarbamatos de O-etilo (3) y (82a,b). Se pesaron 3.5 g (0.036 moles) de KSCN seco y se disolvieron en MeCN (acetonitrilo) (75 mL), se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se adicionaron los cloruros de ácido (7a-c) en cantidad equimolar al KSCN. Inmediatamente después de terminada la adición de los cloruros, la mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 15 minutos.

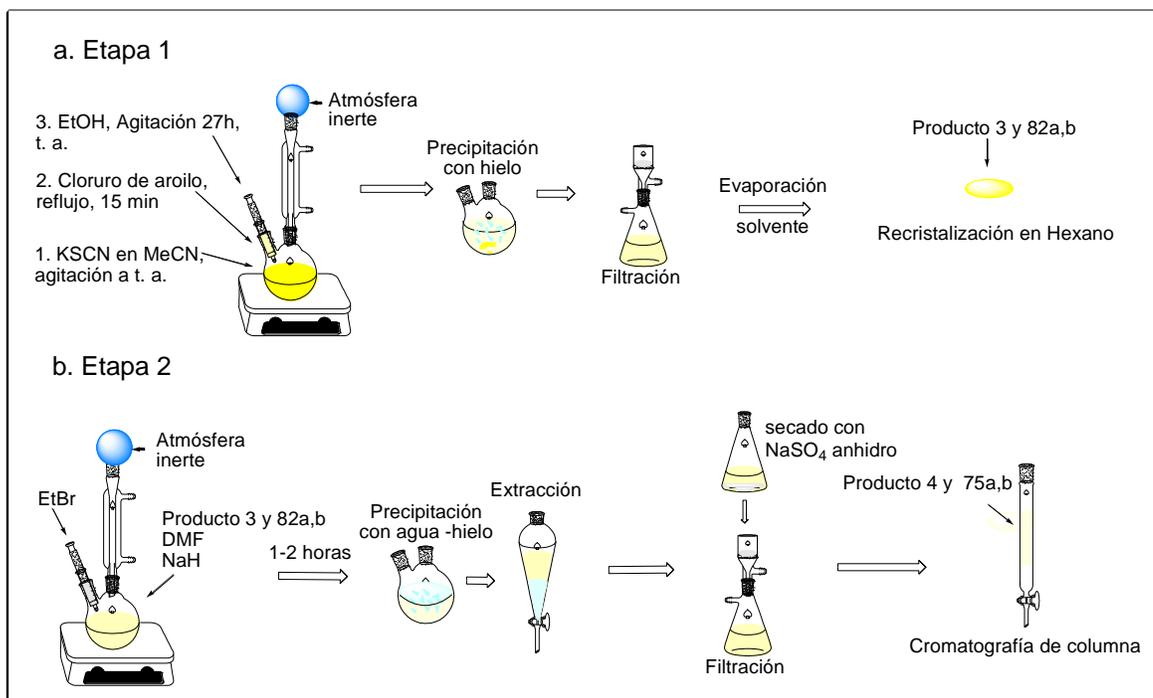
Luego, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se refrigeró con un baño de hielo. Finalmente, se adicionó gota a gota 50 mL de etanol anhidro. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente entre 18 a 27 horas.

Una vez terminada, se desmontó la reacción, se adicionaron 200 mL de hielo molido y agua, luego se filtró y secó. En ocasiones se observó que el producto estaba impuro por tanto fue necesario recrystalizar en hexano.

5.2.1.2 Segunda etapa: obtención de los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (4) y (75a,b). Se pesaron 2 g de aroiliminotiocarbamato de *O*-etilo (3) ó (82a,b) y se disolvieron en DMF (6mL), se agitó durante 5 minutos y transcurrido ese tiempo se adicionaron 0.33 g (0.0082moles) de NaH al 60% esta reacción provocó un desprendimiento de vapores blancos y la disolución de la suspensión inicialmente amarilla para formar una solución de color blanca. La mezcla se agitó durante 45 minutos y luego, se adicionó 0.61 mL (0.0082 moles) de bromuro de etilo (gota a gota). Inmediatamente después de la adición del bromuro el color de la mezcla de reacción se volvió amarillo pálido y continuó decolorándose hasta el final de la reacción. Una vez terminó la reacción se desmontó y se adicionaron 20 mL de acetato de etilo, lo que ocasionó que se forme una sal blanca soluble en agua.

Para facilitar esta disolución se adicionó hielo molido y agua (100 mL). Las fases se separaron perfectamente en un tiempo de reposo de 5 minutos. Luego, se extrajo la fase orgánica y a la fase acuosa se le realizaron dos extracciones más con acetato de etilo de 20 mL cada una con el fin de remover la mayor cantidad de producto orgánico remanente hasta que la fase acuosa quedó transparente. La fase orgánica se llevó a sequedad obteniéndose un sólido blanco, al cual se le midió una placa de CCD usando una mezcla eluyente de hexano acetato de etilo (8:2). En ocasiones se observó que el producto estaba impuro por lo tanto fue necesario purificar por cromatografía de columna usando la misma mezcla eluyente con la que se controló la reacción.

Figura 22. Representación del proceso para la preparación de los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (4) y (75a,b).



5.2.2 Preparación de los heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75c,d). Se llevó a cabo en cinco etapas: La primera fue la síntesis de los aldehídos heterocíclicos, la segunda etapa correspondió a la oxidación de los aldehídos hasta la formación de los ácidos correspondientes, la tercer etapa fue la formación de los cloruros de ácidos respectivos, la cuarta y quinta etapa fueron la formación de los heteroailiminotiocarbamatos y los heteroailiminotiocarbonatos adaptando la metodología empleada en los aroiliminotiocarbonatos *O,S*-dietilo.

5.2.2.1 Primera etapa, obtención de 1-fenil-3-(4-NO₂C₆H₄)-4-pirazaldehído (31). A una solución de 4-nitroacetofenona (26) (20 mmol) en 90 mL de etanol se le adicionó clorhidrato de fenilhidrazina (27) (3 g, 20 mmol), la mezcla se hizo reaccionar durante 15 minutos a temperatura ambiente. El precipitado (28) formado fue filtrado y lavado con etanol, después se dejó secar a temperatura ambiente durante dos días.

A una solución de (28) (3 g, 11.76 mmol), en DMF (3 mL) se le adicionó gota a gota POCl₃ (5.4 g, 35.3 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo entre 70-80 °C durante 4 horas, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionó una solución saturada de K₂CO₃ hasta obtener un pH básico. El

precipitado formado (31) se filtró, se lavó con agua y finalmente se recristalizó en etanol, obteniéndose rendimientos hasta del 95%.

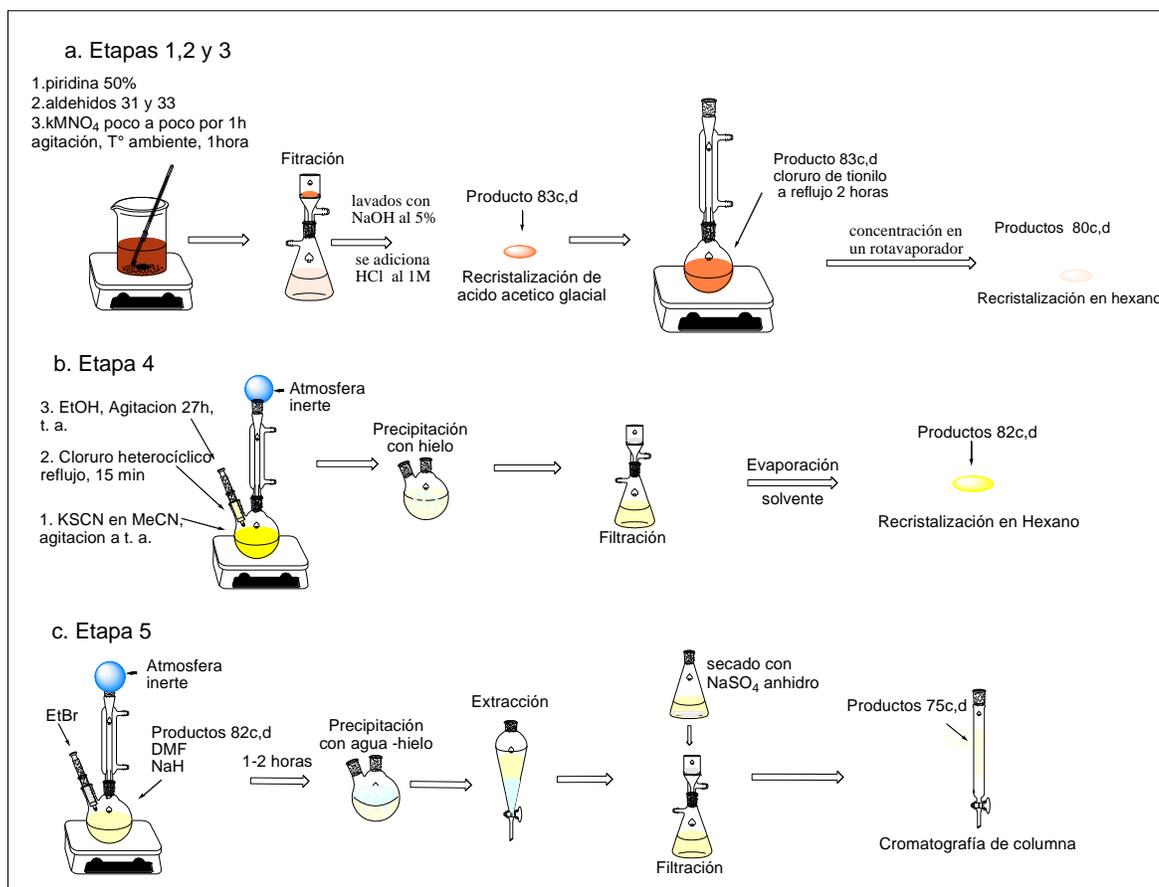
5.2.2.2 Síntesis de 5-cloro-1-fenil-3-metil-4-pirazaldehído (33). A una solución de DMF (23 mL, 0.3 mol) previamente enfriada se le adicionó gota a gota POCl_3 (64 mL, 0.7 mol). A esta mezcla de reacción se le adicionó 3-metil-1-fenil-5-pirazolona (32) (0.1 mol), luego se llevó a reflujo durante 5 horas, después de éste tiempo se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se la vertió en 600 mL de agua-hielo. El precipitado (33) fue filtrado, lavado con agua y finalmente se dejó secar a temperatura ambiente.

5.2.2.3 Segunda etapa, obtención de los ácidos heterocíclicos (83c,d). A una solución de los aldehídos (31 y 33) (0.05 mol) en 50 mL de piridina al 50% en agua con agitación constante a temperatura ambiente, se le adicionó KMnO_4 (0.05 mol) en pequeñas porciones durante 1 hora. El dióxido de manganeso formado se filtró y se lavó con una solución de NaOH al 5%, luego se filtró nuevamente para remover el exceso de dióxido de manganeso presente en la solución, al filtrado se le adicionó una solución de HCl 1M hasta obtener un pH ácido. El precipitado se filtró y se recristalizó de ácido acético glacial.

5.2.2.4 Tercera etapa, obtención de los cloruros de ácido (80c,d). Los ácidos heterocíclicos (83c,d) (0.05 mol) se disolvieron en 20 mL de cloruro de tionilo y se llevaron a reflujo durante dos horas, después de este tiempo se llevó a sequedad la mezcla de reacción. Los productos obtenidos (80c,d) se recristalizaron en hexano y se mantuvieron refrigerados para su posterior reacción.

5.2.2.5 Cuarta y Quinta etapa, obtención de los heteroeliminotiocarbamatos de *O*-etilo (82c,d) y heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75c,d). Este tipo de compuestos se prepararon de igual manera que los aroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (82a,b), con la diferencia que en este procedimiento se utilizó los cloruros de ácidos heterocíclicos (80c,d) en lugar de los cloruros de ácidos aromáticos(80a,b).

Figura 23. Representación del proceso para la preparación de los heteroeliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo (75c,d).



5.3 OBTENCIÓN DE LAS ISOUREAS (77g-j).

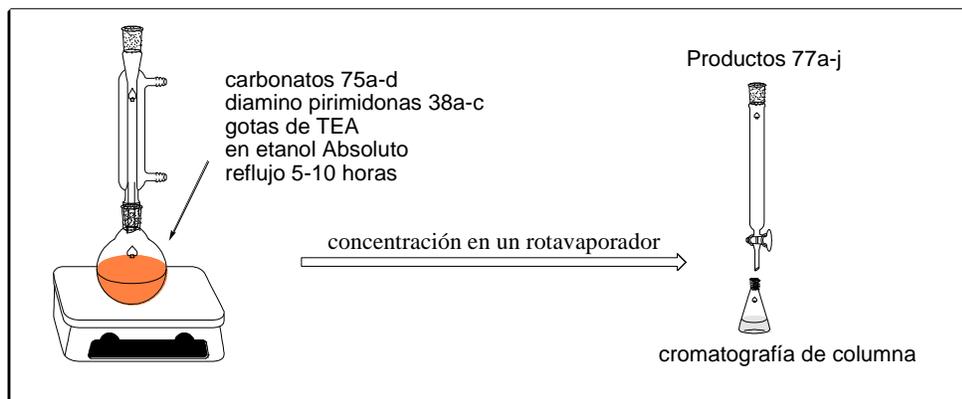
5.3.1 Síntesis de los 1-aroil-2-etoxil-3-(6-oxopirimidin-5-il)-isoureas (77a-f) y 1-heteroail-2-etoxil-3-(6-oxopirimidin-5-il)-isoureas (77g-j). Se pesaron cantidades equimolares de los iminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo respectivos (75a-d) (1.7 mmol) y las 4,5-diamino-6-pirimidonas (38a-c) (1.7 mmol), se llevaron a reflujo entre 5-10 horas en etanol anhidro catalizados con unas gotas de trietilamina (TEA) con ayuda de agitación magnética. Transcurrido ese tiempo, se llevó a sequedad, luego se purificó por cromatografía de columna, usando sílica gel como fase estacionaria y diferentes mezclas de solventes como fase móvil.

La purificación de cada producto requirió una fase móvil diferente como se describe en la tabla 22.

Tabla 22. Fases móviles empleadas en la purificación de los productos (77a-j) en CC.

Compuestos	Fase móvil. V/V
77a-d,h-j	Cloroformo
77e,f	Diclorometano-Etanol 25:1
77g,i	Diclorometano-Etanol 20:1

Figura 24. Representación del proceso para la preparación de las isoureas (77a-j).

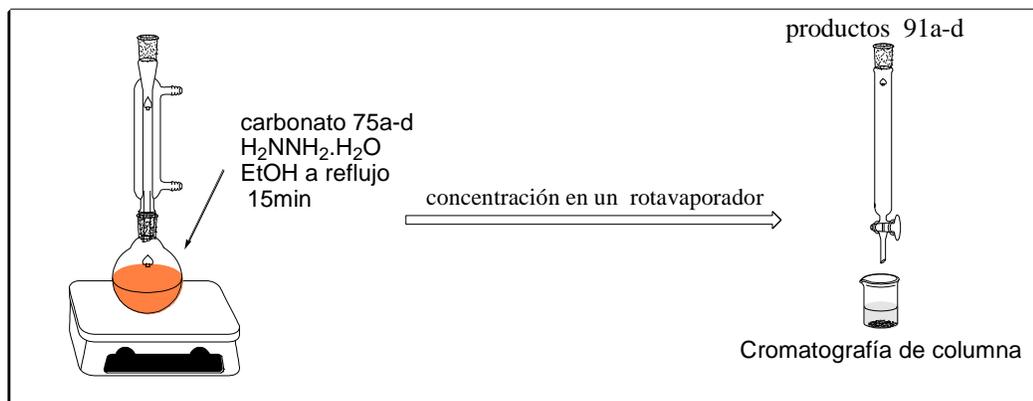


5.4 OBTENCION DE LOS 1,2,4 TRIAZOLES (91a,d).

Este tipo de compuestos se sintetizaron siguiendo la metodología propuesta por Sato y sus colaboradores⁷ los cuales reportaron la síntesis de este tipo de compuestos de manera fácil y rápida con la estructura (91a-d) y no su respectivo isómero (92a-d).

Para la obtención de los triazoles se hizo reaccionar 1 g de carbonato aromático o heterocíclico con un exceso de hidrato de hidracina al 60% en etanol durante 15 min. a reflujo posteriormente se llevó a sequedad obteniendo el respectivo triazol, en ocasiones se observó que el compuesto presentaba algunas impurezas de acuerdo a la CCD, por tanto fue necesario purificarlo por medio de CC usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (8:2) como fase móvil.

Figura 25. Representación del proceso para la preparación de los triazoles (91a-d).



6. CONCLUSIONES

Se sintetizaron por primera vez los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, optimizando la metodología estandarizada por el GICH-UN, dando como resultado un método limpio y ambientalmente favorable y con buenos rendimientos en los productos obtenidos.

Se reportaron las propiedades físicas y espectroscópicas de los iminotiocarbamatos e iminotiocarbonatos de aroilo y heteroilo. Además, se estudió su comportamiento frente a reactivos binucleofílicos como la hidrazina y las 4,5-diamino-6-pirimidonas.

Se demostró que en esta investigación el centro más reactivo de las 4,5-diamino-6-pirimidonas es el grupo amino en posición cinco y no el grupo amino en posición cuatro del anillo pirimidónico. De igual manera, se estableció que el centro más reactivo de los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, es el carbono imínico; por lo tanto, la interacción de estos compuestos resultó ser altamente regioselectiva conduciendo a la formación de un solo tipo de productos, las 1-aroil y 1-heteroil-2-etil-3-(4-amino-6-oxopirimidin-5-il)-isoureas (77a-j).

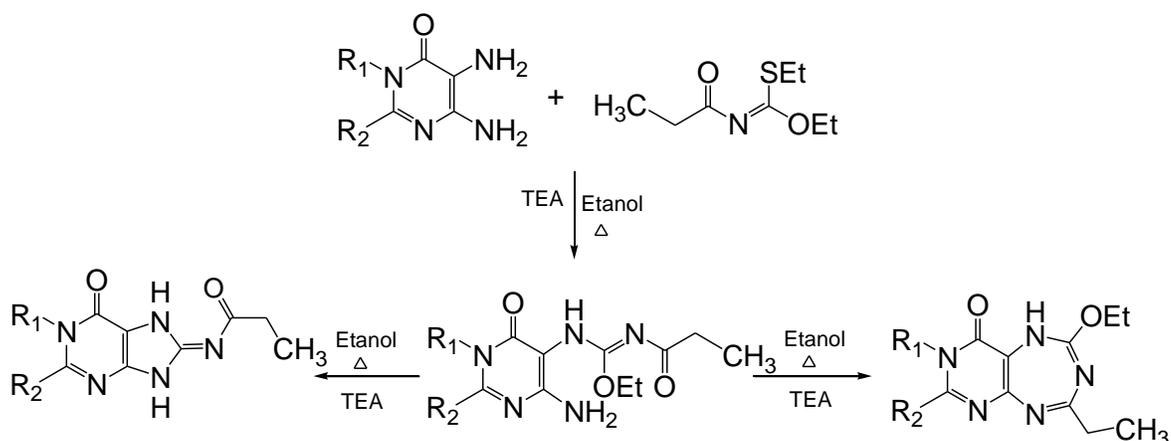
En total se sintetizaron 28 compuestos entre precursores y productos de cadena abierta, de los cuales 22 son nuevos y en este trabajo se reportaron por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

7. RECOMENDACIONES

La interacción entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, permitió sintetizar las 1-aroil y 1-heteroail-2-etil-3-(4-amino-6-oxopirimidin-5-il)-isoureas, las cuales no se pudieron ciclar, una posible causa por la cual no se pudo llevar a cabo esta reacción es el impedimento estérico que genera el sustituyente aroilo y/o heteroilo.

Por lo anterior se recomienda seguir con el estudio de estas interacciones y utilizar iminotiocarbonatos de alquilo en lugar de aroil y/o heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo como se muestra en el esquema 32.

Esquema 32. Propuesta para la obtención de sistemas bicíclicos de cinco y siete miembros.



También se recomienda evaluar este tipo de interacciones empleando condiciones anhidras, tanto en el solvente, vidriería y una atmósfera inerte, para evitar la hidrólisis y la oxidación por la humedad presente en la atmósfera.

BIBLIOGRAFIA

- AUGUSTIN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. *J. Praktichal Chemie* 1980, 322, 55.
- BRATENKO, M.; CHORNOUS, V.; PANIMARCHUK, O.; VOVK, V. *J. Org Chem.* 2005, 45, 98-102.
- BRATENKO, M.; CHORNOUS, V.; VOVK, V. *J. Org Chem.* 2001, 37, 552-555.
- CHECA, C.; 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, 99 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.
- CHORNOUS, V.; MEL`NICHENKO, N.; BRATENKO, M.; VOVK, V. *J. Org Chem.* 2002, 38, 405-410.
- DIXON, A. C. *J. Chem. Soc.* 1899, 75, 375.
- ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. *J. Chem. Soc.* 1956, 4458.
- ENGELMANN, M. *Ber.* 1909, 42, 177; *Chem. Abstr.* 1909, 3, 897.
- FISCHER, R.; KEHRSATZ, K.; KUMZÑE, F. M. J. SHUMUTZ. *Patent United States.* 1984, 4,450,108.
- GANGJEE, A.; VASUDENVAN, A.; QUEENER, S. *J. Med. Chem.* 1997. 40, 3032-3035.
- HIROSHI, T.; NORIYUKI, N.; NAKA, O.; HITOMI, S.; HARUO, O. *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27(5), 1153-1158.
- JOHNS, C. O.; HENDRIX, B. M. *J. Biol. Chem.* 1915, 20, 153; *Chem. Abstr.* 1915, 9, 912.
- KRISTIAN P.; KUTSCHY P.; DZURILLA M. *Collection Czechosiov. Chem. Commun.* 1979, 44, 1324.
- MARQUEZ, H.; LOUPY, A.; CALDERON, O.; PEREZ, E. *Tetrahedron.* 2006, 62, 2616-2621.
- MIER, N.; SUAREZ, G. Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-a]1,3,5-triazinas por reacción de aroiliminoditiocarbonatos 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.

NARAHARI, A.; RAMESH, V., N., S.; HANUMANTHU, P.; *Synth. Commun.* 2001, 31, 3, 375.

Nash, B. W.; Newberry, R. A.; Pickles, R.; Warburton, W. K. *J. Chem. Soc. (C)*. 1969, 2794.

OGURA, H.; TAKAHASHI, H.; *Chem. Pharm. Bull.* 1981, 29, 7, 1832-1837.

PASCAL, R.; NADINE, A.; HUSSEIN, E.; DELMAS, F.; DE GEORGIO, C.; TIMON, P.; MALDONADO, J.; VANELLE, P. *J. Med. Chem.* 2002. 37. 671-679.

RUGGIERO, D.; WIERNSPERGER, N. *Patent United States*. 2001, 6, 258, 804b1.

SATO, M.; FUKADA, N.; KURAUCHI, M.; TAKESHIMA, T. *Synthesis*. 1981, 554.

SCHÖDER, U.; BEYER, L.; RITCHER, R.; ANGULO, J.; CASTILLO, M.; LINO, M. *Tetrahedron Lett.* 2003, 352, 59-67.

WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. *J. Am. Chem.* 1903, 29, 73.

WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. *J. Am. Chem.* 1902, 27, 257.

WHEELER, H. L.; JOHNSON, T. B. *J. Am. Chem.* 1901, 26, 185.

WHEELER, H. L.; MERRIAM, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1901, 23, 283.