

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES DEL 5-AMINO-1-FENIL-3-METILPIRAZOL CON LOS ISOTIOCIANATOS DE AROILO Y CON LOS AROILIMINODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO.

PEDRO CAMILO CHECA CUNDAR
YOLANDA ANA MARÍA LAGOS MALLAMA

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2005

EVALUACIÓN DE LAS INTERACCIONES DEL 5-AMINO-1-FENIL-3-METILPIRAZOL CON LOS ISOTIOCIANATOS DE AROILO Y CON LOS AROILIMINODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO.

PEDRO CAMILO CHECA CUNDAR
YOLANDA ANA MARÍA LAGOS MALLAMA

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial
para optar al título de Químico.

Director.

HENRY INSUASTY I, Ph.D.

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2005

Nota de Aceptación

Director

Jurado

Jurado

AGRADECIMIENTOS

A la M.Sc Andrea Albornoz y al profesor Henry Escobar, por sus acertadas recomendaciones para el mejoramiento del documento final.

Al doctor Henry Insuasty, por su excelente trabajo como director de esta investigación puesto que sus acertados consejos y sobre todo, su paciencia, fueron el motor principal para llevar a buen término el proyecto.

Al doctor Mario Alvarado de la universidad de Santiago de Compostela España, por su gran colaboración en la toma de espectros de RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas de algunos compuestos, lo que nos permitió realizar la caracterización de éstos, incrementando significativamente los análisis planteados en la presente investigación.

A los doctores, Braulio Insuaty, Jairo Quiroga y Rodrigo Abonia , directores del Grupo de investigación en compuestos heterocíclicos de la Universidad del Valle, por su apoyo que permitió poner en marcha esta investigación y el grupo de heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

Al doctor Justo Cobo Domingo del grupo de investigación en compuestos de Interés Biológico. Síntesis, caracterización y actividad biológica (antitumoral, antibacteriana y antiviral) de heterociclos y nucleósidos de la universidad de Jaen – España, por su valiosa colaboración en la caracterización de las muestras enviadas.

A los profesores y laboratoristas del departamento de Química de la Universidad de Nariño cuya amplia experiencia y sobre todo, amor por su trabajo nos dieron las bases suficientes para llegar a esta etapa.

A mi papá Alonso por aguantarse los malos ratos y todo este tiempo de ausencias.

A mi hermana Elizabeth por darme la oportunidad de hacer todo esto posible.

A Patricia González, Cristina Martín, Roser Santísimo y Ana María Rodríguez por no dejarme sola nunca, sin su apoyo hubiese renunciado a la primera.

Yolanda Lagos M.

A mis padres, Pedro Antonio Checa y Teresa Cundar, por confiar en mí y darme la oportunidad de ser un profesional.

Camilo Checa C.

DEDICATORIA

A mi papá Alonso.

A mi hermana Elizabeth.

A mis grandes amigas, Patricia, Cristina, Roser y Ana María.

Yolanda Lagos M.

A mis padres, Teresa y Pedro.

A mi hijo Juan Camilo.

Camilo Checa C.

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	22
1..OBJETIVOS	23
1.1. OBJETIVO GENERAL	23
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	23
2. ANTECEDENTES	24
2.1. MATERIALES DE PARTIDA.	24
2.1.1. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo.	24
2.1.1.1. Métodos de preparación de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo.	24
2.1.1.1.1. Isotiocianato de benzoilo como precursor.	24
2.1.1.1.2. Acido tiobenzóico y tiocianato de metilo como precursores.	25
2.1.1.1.3. Amidas aromáticas como precursores.	26
2.1.1.2. Comportamiento químico y uso en la síntesis de compuestos orgánicos.	27
2.1.2. El 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.	31
2.1.2.1. Método de preparación.	31
2.1.2.2. Usos del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol en la síntesis de compuestos heterocíclicos.	32
2.1.2.2.1. Reacción donde el carbono 4 es el centro más reactivo.	33
2.1.2.2.2. Reacción donde el grupo amino en posición 5 es el centro más reactivo	34

2.2. PRODUCTOS OBJETIVO PIRAZOLO[3,4- <i>d</i>]PIRIMIDINAS.	35
2.2.1. Importancia farmacológica.	36
2.2.2. Rutas sintéticas.	37
2.2.2.1. 5-aminoamino-4-cianopirazol como precursor.	38
2.2.2.2. 4-amido-5-aminopirazol como precursor.	41
2.2.2.3. 5-amino-4-(etoxicarbonil)pirazol como precursor.	42
2.2.2.4. 5-aminopirazoles como precursores.	42
3. PROBLEMA ESTUDIADO.	45
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	48
4.1. ESTANDARIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES USADOS EN LAS RUTAS 1 Y 2.	48
4.1.1. El 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).	48
4.1.2. Los isotiocianatos de aroilo (70a-d)	48
4.1.3. Los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).	49
4.1.3.1. Descripción de los resultados de la PRIMERA ETAPA de síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d)	50
4.1.3.2. Descripción de los resultados de la SEGUNDA ETAPA de síntesis de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).	60
4.2. PRODUCTOS OBJETIVO	68
4.2.1. Evaluación de la PRIMERA RUTA propuesta para la obtención de las pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidinas. Reacción de los isotiocianatos de aroilo (70a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).	68
4.2.1.1. PRIMERA ETAPA: Obtención de los compuestos 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol -5'-il) -tioureas (71a-d).	69
4.2.1.2. SEGUNDA ETAPA: Obtención de los compuestos 1-aroil-2-etil-3(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas (72b-d)	76
4.2.1.3. TERCERA ETAPA: Evaluación de la reacción de ciclación	

de las isotioureas (72b-d) para la posible obtención de las pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas.	86
4.2.2 Evaluación de la SEGUNDA RUTA propuesta para la obtención de pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas. Reacción de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).	87
5. METODOLOGÍA.	90
5.1. GENERALIDADES.	90
5.2. OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES.	91
5.2.1. Procedimiento general para la preparación del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).	91
5.2.2. Obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d)	91
5.2.2.1. Primera etapa: Obtención de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d).	92
5.2.2.2. Segunda etapa: Obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (77a-d).	92
5.3. OBTENCIÓN DE PRODUCTOS FINALES	94
5.3.1. Obtención de las 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-tioureas (71a-d)	94
5.3.2. Obtención de las 1-aroil-2-etil-3(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas (72a-d).	95
5.3.3. Obtención de la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidina (73a)	96
6. CONCLUSIONES.	97
7. RECOMENDACIONES.	98
BIBLIOGRAFÍA.	99
ANEXOS.	102

LISTA DE TABLAS

	pag
Tabla 1. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados usando amidas aromáticas como precursores	27
Tabla 2. Serie de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usadas en la obtención de triazinas	30
Tabla 3. Compuestos benzoheterocíclicos derivados de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con aminas aromáticas <i>orto</i> -disustituídos.	31
Tabla 4. Pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas tiosustituídas.	39
Tabla 5. 5-amino-4-cianopirazoles obtenidos por Tominaga.	40
Tabla 6. Sistemas pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidínicos obtenidos por Vega.	44
Tabla 7. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d)	51
Tabla 8. Datos de RMN ¹ H de los compuestos 77a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz, TMS estándar interno.	54
Tabla 9. Datos de RMN ¹³ C de los compuestos 77a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz, TMS estándar interno.	57
Tabla 10. Cuadro comparativo de los métodos de S-alquilación.	61
Tabla 11. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).	62
Tabla 12. Datos de RMN ¹ H de los compuestos 78a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz, TMS estándar interno.	64
Tabla 13. Datos de RMN ¹³ C de los compuestos 78a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz, TMS estándar interno.	66
Tabla 14. Propiedades físicas de las-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-tioureas (71a-d).	69
Tabla 15. Datos de RMN ¹ H de los compuestos 71a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz, TMS estándar interno.	70
Tabla 16. Datos de RMN ¹³ C de los compuestos 71a-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz, TMS estándar interno.	72
Tabla 17. Propiedades físicas de las 1-aroil-2-etil-3(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-isotioureas (72b-d).	76
Tabla 18. Datos de RMN ¹ H de los compuestos 72b-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz, TMS estándar interno.	77
Tabla 19. Datos de RMN ¹³ C de los compuestos 72b-d valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz, TMS estándar interno.	79
Tabla 20. Propiedades físicas de la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidina (73a).	82
Tabla 21. Datos de RMN ¹ H del compuesto 73a, valores δ (ppm), DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz, TMS estándar interno.	82

Tabla 22. Cuadro comparativo de las condiciones utilizadas en la SEGUNDA RUTA de trabajo propuesta en la presente investigación.

LISTA DE FIGURAS

	pag
Figura 1. Estructura general de los aroiliminocarbonatos de S,S dietilo (a) y de los aroiliminocarbonatos de S,S dimetilo (b)	24
Figura 2. Centros electrofilicos del benzoililiminocarbonatos de S,S dimetilo.	29
Figura 3. Estructura general del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.	31
Figura 4. Centros reactivos del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol	32
Figura 5. Formas tautoméricas del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.	32
Figura 6. Estructura general y nomenclatura de las pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas.	36
Figura 7. Estructura general de las pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas y los derivados de las purinas	36
Figura 8. Estructuras de sistemas pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidínicos con usos farmacéuticos.	37
Figura 9. Espectro IR del compuesto 77c.	53
Figura 10. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 77c.	55
Figura 11. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 77c expandido.	56
Figura 12. Espectro RMN- ¹³ C – (DEPT -135) del compuesto 77c.	58
Figura 13. Espectro de masas del compuesto 77c.	60
Figura 14. Espectro IR del compuesto 78c.	63
Figura 15. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 78c.	65
Figura 16. Espectro RMN- ¹³ C – (DEPT-135) del compuesto 78c.	67
Figura 17. 1-(<i>para</i> -clorobenzoil)-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5-il)-tiourea 71c.	70
Figura 18. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 71c.	71
Figura 19. Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 71c.	73
Figura 20. Espectro de masas del compuesto 71c.	75
Figura 21. 1-(<i>para</i> -clorobenzoil)-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5-il)-isotiourea 72c.	77
Figura 22. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 72c.	78
Figura 23. Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 72c	80
Figura 24. Espectro RMN- ¹ H del compuesto 73a.	83
Figura 25. Espectro de masas del compuesto 73a.	85
Figura 26. Forma tautomérica enamina- imina establecida por el compuesto 72a	86
Figura 27. Intercambio del grupo carbonilo por cloro en las isotioureas (72b-d).	98
Figura 28. Promoción de la ciclación de las isotioureas mediante la acilación tipo Friedel-Crafts.	98

LISTA DE ESQUEMAS

	pag
Esquema 1. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usando isotiocianato de benzoilo como precursor.	25
Esquema 2. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usando ácido tiobenzóico y tiocianato de metilo.	26
Esquema 3. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados usando benzamidas aromáticas como precursores.	26
Esquema 4. Hidrólisis ácida del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo.	27
Esquema 5. Reacción del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo con aminas aromáticas y fenilhidrazina	28
Esquema 6. Reacciones de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con compuestos que presentan grupos amino y derivados de la urea.	30
Esquema 7. Reacción de los ditiocarbonatos con diaminas aromáticas y alifáticas.	31
Esquema 8. Síntesis del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.	32
Esquema 9. Reacción del 5-aminopirazol con arilidenderivados del malonodinitrilo y del cianoacetato de etilo.	33
Esquema 10. Reacción del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los etoximetilénderivados del malonodinitrilo y el cianoacetato de etilo.	34
Esquema 11. Reacción del 5-aminopirazol con la metoxicarbonilmaleimida tiosustituída.	35
Esquema 12. Primera obtención de un sistema pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidínico.	38
Esquema 13. Obtención del 5-amino-4-cianopirazol.	39
Esquema 14. Obtención de pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas tiosustituídas.	39
Esquema 15. Reacción del 5-amino-4-cianopirazol con formamida, urea y tioúrea.	40
Esquema 16. Obtención de sistemas de pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas a partir del 4-amido-5-aminopirazol.	41
Esquema 17. Reacción del 5-amino-4-(etoxicarbonil)pirazol.	42
Esquema 18. Sistema pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidínico construido por la metodología de Grohe.	43
Esquema 19. Sistemas pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidínicos obtenidos por Vega.	43
Esquema 20. Primera ruta planteada para la obtención de pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas.	45
Esquema 21. Segunda ruta planteada para la obtención de pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidinas.	46
Esquema 22. Reacción general de obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo.(78a-d)	50
Esquema 23. Principales fragmentaciones del ion molecular del <i>para</i> -clorobenzoiliminoditiocarbamato (77c)	59

Esquema 24. Reacción general de la PRIMERA RUTA propuesta para la obtención de la pirazolo [3,4- <i>d</i>]pirimidina (73a). Reacción de los isotiocianatos de aroilo (70a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29)	68
Esquema 25. Principales fragmentaciones del ion molecular de la 1-(<i>para</i> clorobenzoil)-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5-il)-tiourea (71c)	74
Esquema 26. Obtención de la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>] pirimidina 75a.	
Esquema 27. Principales fragmentaciones del ion molecular de la la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4- <i>d</i>] pirimidina 75a.	84
Esquema 28. Planteamiento de la ciclación de los compuestos 72b-d	86
Esquema 29. Resultado de la interacción de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29)	87
Esquema 30. Obtención de las pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas (80a-d) a partir de la reacción de ciclación de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-3-metilpirazol (79).	89

LISTA DE ANEXOS

	pag
Anexo A. Estructura por difracción de rayos X del benzoiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a)	102
Anexo B. Estructura por difracción de rayos X del <i>p</i> -clorobenzoiliminoditiocarbamato de S-etilo (77c)	103
Anexo C. Obtención del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).	104
Anexo D. Obtención de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d).	105
Anexo E. Obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d)	106
Anexo F. Obtención de las 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il) -tioureas (71b-d).	107
Anexo G. Obtención de las 1-aroil-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas (72b-d) – Método A	108
Anexo H. Obtención de las 1-aroil-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas (72b-d) – Método B	109

ABREVIATURAS

Ar. Grupo arilo
CCD. Cromatografía de capa delgada.
 cm^{-1} . Centímetro recíproco, unidad de medida del número de onda.
 CS_2 . Disulfuro de Carbono
DEPT. Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
DMF. Dimetilformamida.
DMSO. Dimetilsulfóxido.
Et-. Grupo etilo.
 H_m . Protón *meta* de un anillo aromático
 H_o . Protón *orto* de un anillo aromático
Hz. Hertz
i. Posición *ipso* en un anillo aromático.
IR. Infrarrojo.
J. Constante de acoplamiento entre protones de RMN.
m. Posición *meta* en un anillo aromático.(1,3)
Me-. Grupo metilo.
MHz. Megahertz.
min. minutos
mL. mililitros
mmol. milimoles
mol. moles.
m/z. Relación carga masa en un espectrograma de masas.
o. Posición *orto* en un anillo aromático (1,2).
p. Posición *para* en un anillo aromático (1,4).
p.f. Punto de fusión.
Ph. Grupo fenilo.
pH. Potencial de hidronio.
ppm. Partes por millón
 $\text{R}, \text{R}_1, \text{R}_2 \dots \text{R}_n$. Sustituyentes.
Rend. Rendimiento
Rf. Relación de flujo
 RMN^{-1}H . Resonancia Magnética Nuclear protónica.
 RMN^{-13}C . Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece.
RX. Halogenuro de alquilo
TEA. Trietilamina.
THF. Tetrahidrofurano
TMS. Tetrametilsilano.
UV. Ultravioleta

GLOSARIO

Aroilo: término asociado a cualquier sustituyente que posea un anillo aromático en su estructura.

Cromatografía de capa delgada: usa como fase estacionaria, un agente adsorbente en una capa fina sobre una superficie y como fase móvil, un solvente o una mezcla de solventes. Se usa para controlar una reacción y para escoger los solventes más adecuados para una separación por cromatografía de columna.

Cromatografía de columna. usa como fase estacionaria, un agente adsorbente empaquetado a presión dentro de un tubo de diámetro y longitud conocidas y como fase móvil, un solvente o una mezcla de solventes. Se usa para separar compuestos difíciles de purificar por medio de otras técnicas.

DEPT: Permite editar las señales del espectro 1D C-13 de forma que se puedan distinguir grupos $-CH$, $-CH_2$ y $-CH_3$. En DEPT no se observan los carbonos cuaternarios. La versión más utilizada es el experimento DEPT-135 que permite tener señales de grupos $-CH_3$ y $-CH$ de fase opuesta a las de grupos $-CH_2$.

Electroatrayente: Define a cualquier átomo o grupo funcional que pueda atraer electrones hacia sí mismo generando deficiencia electrónica en el resto de la molécula.

Electrodonante: Define a cualquier átomo o grupo funcional que pueda aportar sus electrones hacia el resto de la molécula.

Espectroscopia Infrarroja. Se encarga fundamentalmente de la asignación de grupos funcionales y con ello, la identificación de sustancias. Un espectro IR es el equivalente a una huella digital en un ser humano, cada compuesto tiene similitudes si poseen igual grupo funcional, pero nunca será igual a otro.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear este tipo de espectroscopia usa un campo externo para producir una variación en el momento magnético del spin involucrado para que produzca una señal equivalente a la forma de alineación que presente respecto del campo inducido (a favor o en contra). Ha sido utilizada para observar el comportamiento de los protones de una molécula (RMN 1H) y las estructuras carbonadas con carbonos diferenciables por medio de un carbono isotópico (RMN ^{13}C).

Espectrometría de masas: es una herramienta analítica cuyo objetivo primordial es determinar la masa molecular de la sustancia de interés, así como proporcionar

una valiosa información estructural de la misma mediante la interpretación de sus principales fragmentaciones.

Extracción: es una técnica de separación que se puede aplicar a todo tipo de mezclas, ya sean éstas sólidas, líquidas o gaseosas. La extracción se basa en la diferencia de solubilidad de los componentes de una mezcla en un disolvente adecuado. La forma más simple de realizar una extracción consiste en tratar la mezcla de compuestos con un disolvente de manera que uno de los componentes se disuelva y los demás no.

Hidrólisis: rompimiento de un enlace por acción del agua.

Precursor: compuesto preliminar a partir del cual se sintetiza uno más complejo.

Recristalización: técnica de purificación de sustancias sólidas. Consiste en la disolución de un sólido impuro en la menor cantidad posible del disolvente adecuado en caliente. Y al enfriar se sobresatura produciéndose la cristalización.

Reflujo: técnica comúnmente usada para llevar a cabo reacciones con determinado tiempo sin desperdicio de solvente y mediante una interacción continua de los componentes involucrados.

Regioselectividad: capacidad de actuar selectivamente sobre un solo centro reactivo de una molécula que posea más de uno, estableciendo un producto único y no la mezcla de sus isómeros posibles.

Rf: o coeficiente de reparto, usado en cromatografía para determinar la relación de salida de cada una de las sustancias que están siendo separadas por esta técnica. El Rf representa el cociente entre la distancia recorrida por la sustancia y la distancia total recorrida por el solvente a través de la fase estacionaria, este último se conoce como *frente del solvente*.

RESUMEN

Se evaluó la interacción del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo en diversas condiciones, obteniéndose en todos los casos, las 1-aroil-2-etil-3(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas que permitieron establecer la regioselectividad de este tipo de reacciones. Adicionalmente, se caracterizó el compuesto ciclado 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina cuya obtención se debió a un comportamiento especial no aplicable para la síntesis de otras pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas 4-aroilsustituidas bajo las condiciones planteadas en esta investigación.

Se estandarizaron los procesos de obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo, precursores de esta investigación, cuya reactividad frente a los 5-aminopirazoles continua estudiándose en el grupo de compuestos heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

Los productos fueron caracterizados con ayuda de técnicas espectroscópicas como IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas.

ABSTRACT

The interaction of 5-amino-1-phenyl-3-methylpyrazol with aroyl isothiocyanates and with S,S-diethyl aroyliminodithiocarbonates on several conditions, produced in all cases the 1-aryol-2-ethyl-3(1'-phenyl-3'-methylpyrazol-5'-yl)-isothiouras. The regioselectivity of this kind of reactions could be established through these compounds. In addition, the 6-ethylthyo-1,4-diphenyl-3-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine was characterized. The obtaining of this compound under the conditions analyzed in this investigation, was a special case NOT applicable to the synthesis of other pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines 4-substitued.

The conditions in obtaining of the S,S-diethyl aroyliminodithyocarbonates were standardized as a contribution in other studies about their reactivity with nucleophilic agents.

All the products were characterized by spectroscopy techniques as IR, NRM-¹H, NRM-¹³C and mass spectrometry.

INTRODUCCIÓN

La regioselectividad de una reacción depende de diversos factores que actúan solos o en combinación generando un comportamiento predecible de los centros reactivos de los compuestos. El estudio de las todas las interacciones posibles permite establecer una serie de condiciones en las cuales se controla la obtención de un solo tipo de compuestos, lo cual reviste una notable importancia dentro del campo investigativo, puesto que, al eliminar o minimizar la posibilidad de generar una mezcla de regioisómeros de un compuesto en particular, se incrementa el porcentaje de rendimiento del mismo.

La regioselectividad en los 5-aminopirazoles ha sido estudiada ampliamente determinándose que poseen dos centros reactivos, el carbono 4 y el grupo amino en posición 5. Sin embargo, aún no se ha podido establecer con claridad bajo que condiciones actúa cada uno de ellos, puesto que su comportamiento depende no sólo del medio de reacción, sino de la clase de electrófilos con los que interactúa.

Por consiguiente, uno de los intereses de este trabajo de investigación, consistió en analizar las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con compuestos de carácter electrofílico como los isotiocianatos de aroilo y los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo en diversos medios de reacción con variaciones en solventes, catalizadores, tiempos y temperaturas que generaron en todos los casos, un solo tipo de compuestos estableciendo con ello que, en el caso de estas reacciones particulares, la regioselectividad del 5-aminopirazol no depende del medio de reacción, sino de la naturaleza química de los electrófilos con los que interactúa.

Paralelamente, el análisis de estas interacciones buscaba desarrollar una metodología más simple y versátil para la síntesis de derivados de las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas, compuestos de gran importancia en procesos bioquímicos vitales debida a su similitud con los derivados de las purinas. Lo que no fue posible puesto que se comprobó que las condiciones aportadas por los procesos descritos en la presente investigación no fueron favorables para la ciclación de los compuestos de cadena abierta aislados cuya naturaleza química requiere de otro tipo de condiciones que faciliten el último paso que conlleva al cierre y formación de los anillos bicíclicos del sistema pirazolo[3,4-*d*]pirimidínico mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL.

Evaluar las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Optimizar las condiciones de reacción, tales como el solvente, el pH (ácido, básico ó neutro), la temperatura y el tiempo de reacción.

Caracterizar los nuevos productos, por medio del uso de las siguientes técnicas espectroscópicas: IR, RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y, en aquellos que sea posible, difracción de rayos X.

Evaluar la regioselectividad de la reacción, con base en la información espectroscópica de los productos finales y/ó posibles intermedios de reacción, proponiendo el mecanismo más probable.

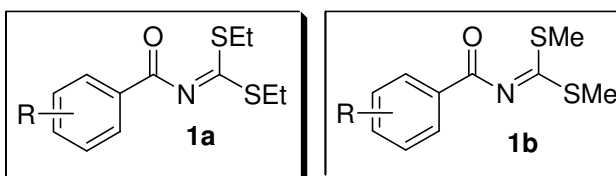
2. ANTECEDENTES

La sección de antecedentes está dividida en dos partes, la primera, contiene una revisión bibliográfica de la síntesis y uso de los materiales de partida y, la segunda, una revisión sobre métodos de síntesis de compuestos análogos a los productos objetivo de esta investigación.

2.1 MATERIALES DE PARTIDA

2.1.1 Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Esta clase particular de ésteres orgánicos posee la estructura general mostrada en la figura 1a; donde R sobre el anillo bencénico, representa cualquier sustituyente (un átomo de hidrógeno, un grupo electrodonante ó electroatrayente). (Figura 1a)

Figura 1. Estructura general de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo.



Esta clase de compuestos presenta un comportamiento químico análogo a los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (figura 1b) los cuales se han estudiado ampliamente por diversos grupos de investigación y por esta razón, los métodos de preparación y sus usos reportados se describen a continuación.

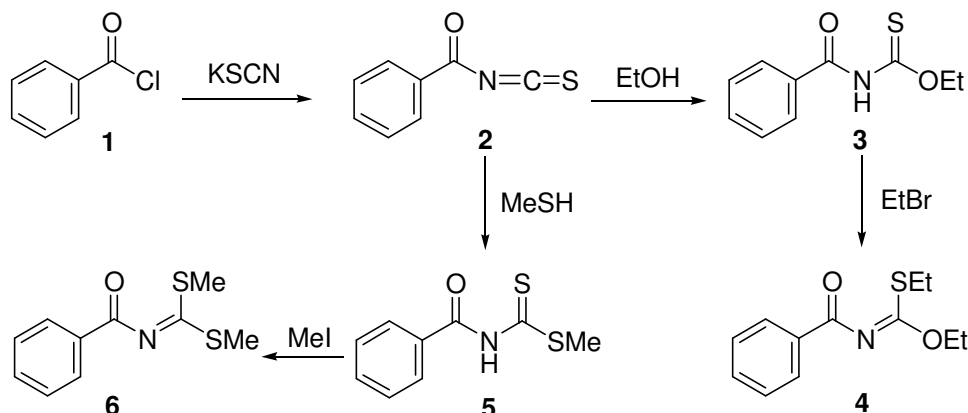
2.1.1.1. Métodos de preparación de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo, Este tipo de compuestos, se obtienen de acuerdo a tres métodos generales reportados en la literatura. A continuación, se describe cada método, teniendo en cuenta que esta clasificación se hizo con base en la naturaleza de los precursores usados en cada síntesis.

2.1.1.1.1. Isotiocianato de benzoilo como precursor. Dixon¹, realizó una de las primeras aproximaciones en la síntesis de esta clase de compuestos. Su metodología consistió en preparar isotiocianato de benzoilo (2), mezclando cloruro de benzoilo (1) con un exceso de tiocianato de potasio (KSCN) disueltos en benceno y sometidos a reflujo durante 15 minutos. El producto obtenido se recristalizó de etanol para dar el O-etil benzoiliminoditiocarbamato (3), un sólido de

¹ DIXON, A. E. Journal of Chemical Society. 1899, 75, 375.

color amarillo. Luego, el derivado 3, fue S-alquilado con bromuro de etilo (EtBr), para generar el benzoiliminoditiocarbonato de S,O-dietilo (4) (Esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usando isotiocianato de benzoilo como precursor^{2,3,4}



Más tarde, Elmore y su grupo,⁵ modificaron la metodología empleada por Dixon para la síntesis del O-etil derivado 3, con el fin de preparar el S-metil derivado 5. Para ello, usaron acetonitrilo seco en lugar de benceno para obtener 2 y tiometanol (MeSH) en lugar de etanol.

Nash y sus colaboradores⁶, encontraron que 5 se puede metilar con yoduro de metilo (MeI) en medio básico, produciendo el benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo (6) (Esquema 1).

2.1.1.1.2 Acido tiobenzóico y tiocianato de metilo como precursores. El S-metil benzoilimidoditiocarbamato (5), también se ha sintetizado calentando durante un tiempo corto una mezcla de tiocianato de metilo (MeSCN) y ácido tiobenzóico⁷ (7). El rendimiento de esta reacción es casi cuantitativo y la cantidad de subproductos es despreciable.

La S-metilación⁸, del derivado 5 con yoduro de metilo (MeI) en medio básico, condujo a la formación del ditiocarbonato 6, un compuesto sólido y estable a temperatura ambiente (Esquema 2).

² Ibid, p. 24

³ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Journal of Chemical Society ©. 1956, 4458.

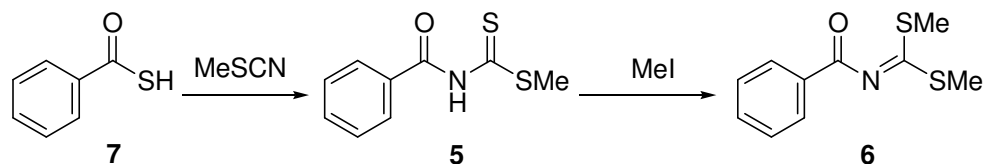
⁴ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Journal of Chemical Society ©. 1969, 2794.

⁵ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, Op. cit., p. 25

⁶ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Op. cit., p. 25

⁷ WHEELER, H. L.; MERRIAM, H. F. Journal of American Chemistry Society. 1901, 23, 283.

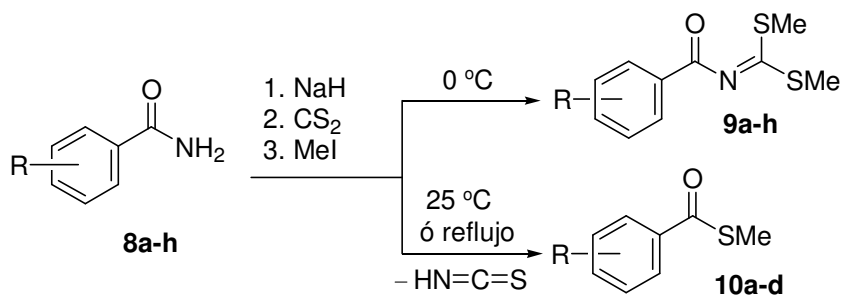
Esquema 2. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usando ácido tiobenzóico y tiocianato de metilo⁹



2.1.1.1.3. Amidas aromáticas como precursores. A principio de la década de los ochenta, se publicó otra metodología para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h).¹⁰ Esta estrategia consistió en hacer reaccionar diferentes amidas aromáticas (8a-h) con disulfuro de carbono e hidruro de sodio, seguido por una S-alkilación con yoduro de metilo (Esquema 3).

Esta metodología, es versátil y eficiente debido a la disponibilidad comercial de las benzamidas (8a-h) y a los buenos rendimientos de reacción, especialmente de las benzamidas (8g,h) que poseen grupos nitro en el anillo aromático (95-96%) (Tabla 1). La desventaja del método, se observa en las reacciones de las benzamidas con sustituyentes electrodonantes en posición 4 del anillo aromático (8a-d), cuyos rendimientos son moderados debido a la formación del correspondiente arenotiocarboxilato de S-metilo (10a-d), como subproducto de la reacción (Esquema 3)(Tabla 1).

Esquema 3. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados usando benzamidas aromáticas como precursores¹¹.



⁸ WHEELER, H. L.; JOHNSON, T. B. Journal of American Chemistry Society. 1901, 26, 185.

⁹ Ibid., p. 28

¹⁰ FUKADA, N.; SATO, M.; KURAUCHI, M.; TAKESHIMA, T. Synthesis 1984, 554.

¹¹ Ibid., p. 26

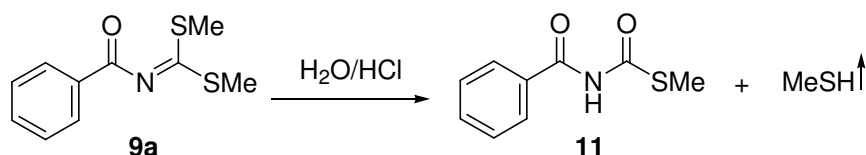
Tabla 1. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados usando amidas aromáticas como precursores¹²

Compuesto	R	p.f. °C	Rend. %	compuesto	R	p.f. °C	Rend. %
9a	H ^a	46-47	43	9e	2-EtO	aceite	70
9b	4-Me ^a	60-61	61	9f	2-Cl	88-89	86
9c	4-MeO ^a	65-66	64	9g	3-NO ₂	116- 118	96
9d	4-Cl ^a	78-79	87	9h	4-NO ₂	102- 103	95

^a los compuestos con estos sustituyentes dan 10a-d como subproductos

2.1.1.2 Comportamiento químico y uso en la síntesis de compuestos orgánicos. Wheeler y Johnson¹³, iniciaron el estudio sobre el comportamiento químico de estos compuestos y encontraron algunos de sus rasgos característicos, su fácil hidrólisis en medio ácido. Por ejemplo, el ditiocarbonato 9a se hidroliza en presencia de ácido clorhídrico, produciendo el tiocarbamato (11) y liberando tiometanol (MeSH) como subproducto de reacción (Esquema 4).

Esquema 4. Hidrólisis ácida del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo¹⁴



La reacción de 9a con aminas aromáticas (12) produce benzoiliminopseudotioureas (13). Éstas, al igual que 9a, reaccionan con fenilhidrazina¹⁵ (14) para formar los triazoles 1,5-difenil-3-mercaptotriazol (15) para el caso de 9a y 1,5-difenil-3-metiltiotriazol (16) para la reacción de 13 y no sus isómeros posibles, el 1,3-difenil-5-mercaptotriazol (17) y el 1,3-difenil-5-metiltiotriazol (18) respectivamente. Esto indica, que el grupo amino de la fenilhidrazina reacciona primero con la porción iminoéster [-N=C(SCH₃)₂] de 9a y 13 y no con el grupo carbonilo amídico, como generalmente ocurre con los derivados oxigenados, como el acetiluretano (19), cuya reacción con 14, da exclusivamente el isómero 20 (Esquema 5).

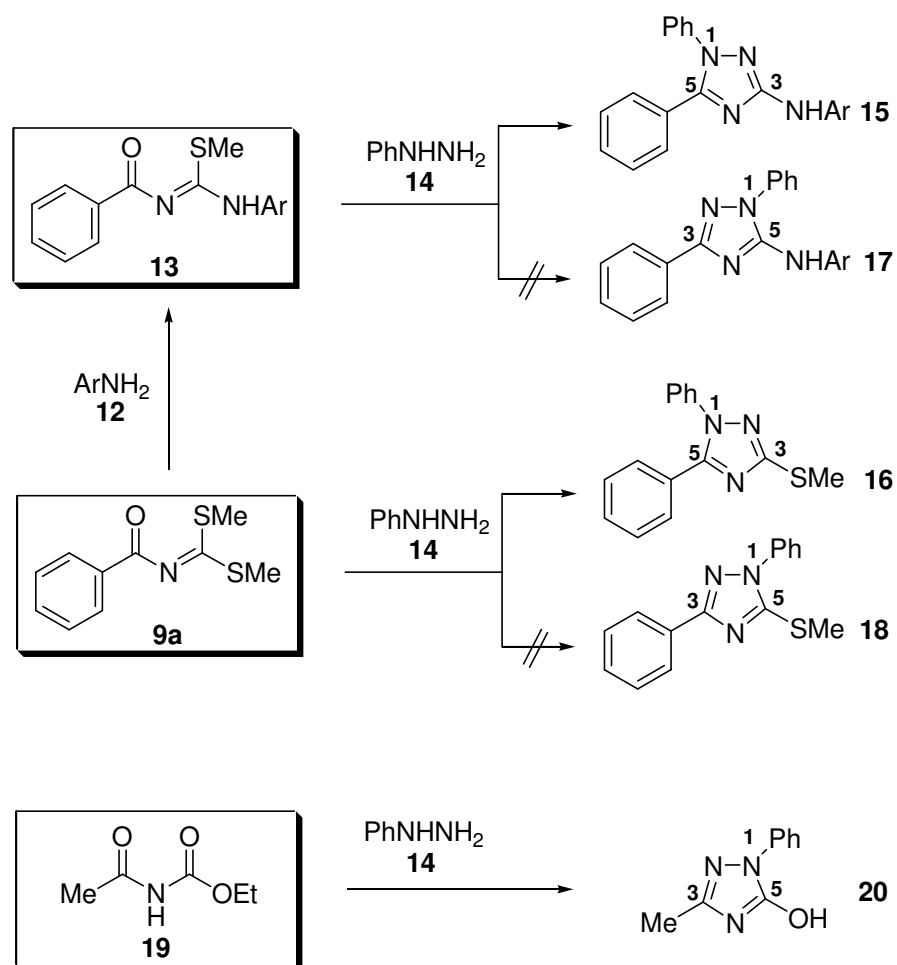
¹² Ibid., p. 26.

¹³ WHEELER, H. L.; JOHNSON, Op. cit., p.26.

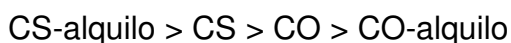
¹⁴ Ibid., p. 26.

¹⁵ WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. American Chemistry Journal. 1902, 27, 257.

Esquema 5. Reacción del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dimetilo con aminas aromáticas y fenilhidrazina¹⁶



Este comportamiento, permitió llevar a cabo un estudio comparativo de la reactividad, de varios precursores frente a la fenilhidrazina¹⁷, mediante el cual, se estableció el siguiente orden de reactividad:



Este orden muestra la tendencia de ciertos grupos funcionales para reaccionar con el grupo amino de la fenilhidrazina, así como su fácil eliminación. De ese modo, los compuestos que poseen azufre conformando un grupo funcional, pueden liberar con más eficacia tioles y ácido sulfhídrico; mientras que, sus análogos oxigenados, tienden a reaccionar más lentamente puesto que, sus productos de eliminación, agua y alcohol, son más difíciles de remover de la molécula.

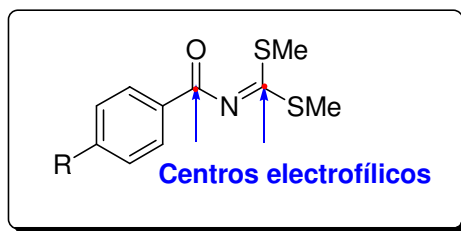
¹⁶ Ibid., p. 27.

¹⁷ WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. American Chemistry Journal. 1903, 29, 73.

Grupos salientes: MeSH > H₂S > H₂O > EtOH

A partir del estudio anterior, se pudo establecer que los ditiocarbonatos de S,S-dimetilo poseen dos centros electrofílicos, el carbono de la porción iminoéster y el carbonilo amidico, siendo el primero, más susceptible que el segundo, 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 9a,c,f, que, confirmaron la alta reactividad del carbono imínico frente a diferentes agentes nucleofílicos. Parte de estos trabajos fueron publicados por Agustín y su grupo¹⁸ 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 la síntesis de compuestos heterocíclicos.

Los ésteres 9a,c,f reaccionan con hidrazina (21) en etanol por calentamiento a reflujo, produciendo los triazoles 22a-c. Además, los ditiocarbonatos 9a,c,f reaccionan con guanidina (23a), tiourea (23b), S-metilisotiourea (23c) y benzamidina (23d). 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 5 y 6 miembros como las triazinas (24a-f) (Esquema 6).

¹⁸ AUGUSTÍN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. J. Praktichal Chemie 1980, 322, 55.

Esquema 6. Reacciones de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con compuestos que presentan grupos amino y derivados de la urea.¹⁹

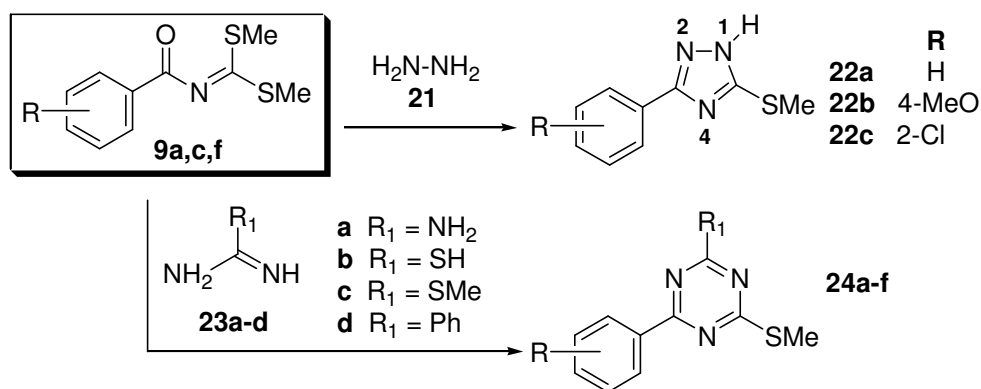


Tabla 2. Series de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo usadas en la obtención de triazinas.²⁰

24	a	b	c	d	e	f
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 9a,c,f con *orto*-feniléndiamina (26a), 2-aminofenol (26b) y 2-aminotiofenol (26c) generaron compuestos benzoheterocíclicos 27a-f (Esquema 7). 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.

¹⁹ Ibid., p. 29

²⁰ Ibid., p. 29

Esquema 7. Reacción de los ditiocarbonatos con diaminas aromáticas y alifáticas²¹.

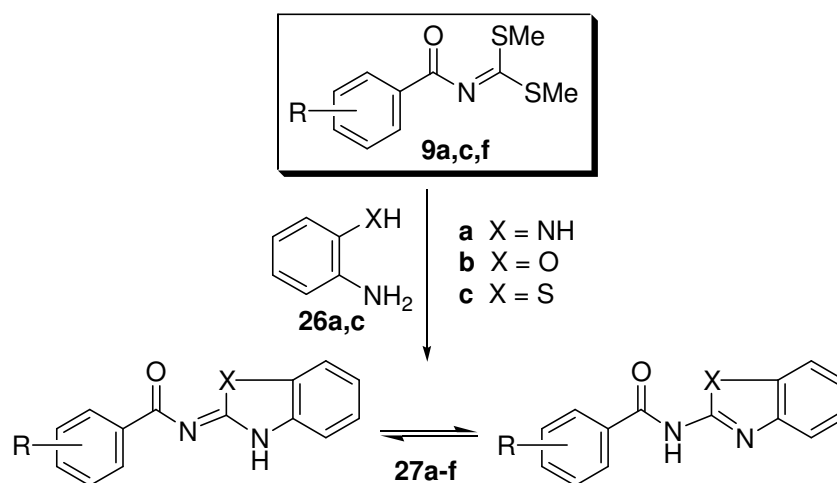
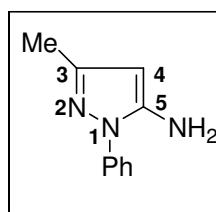


Tabla 3. Compuestos benzoheterocíclicos derivados de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo con aminas aromáticas *Orto* - disustituidas.²²

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

2.1.2 El 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol. Fue uno de los precursores usados en esta investigación, cuya estructura general se muestra en la figura 3.

Figura 3. Estructura general del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.



2.1.2.1 Método de preparación. Grandberg²³ reportó la obtención del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) con un rendimiento del 81%, a partir de la reacción de la

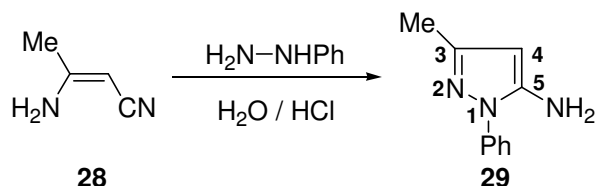
²¹ Ibid., p. 29

²² Ibid., p. 29

²³ GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Zhurnal Prikladnoi Khimii. 1961, 31, 2311.

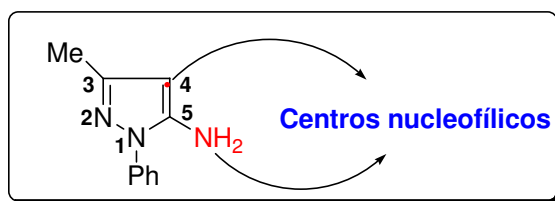
fenilhidrazina con el 3-aminocrotonitrilo (28) en presencia de ácido clorhídrico (Esquema 8).

Esquema 8. Síntesis del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol²⁴



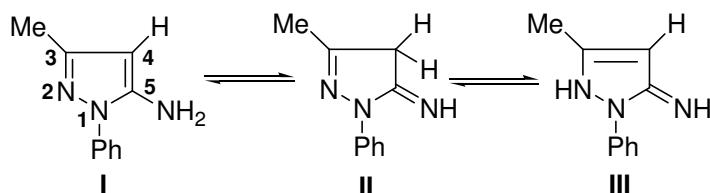
2.1.2.2 Usos del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol en la síntesis de compuestos heterocíclicos. Los estudios de la reactividad del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol, han permitido establecer que tiene dos centros reactivos, el carbono 4 y el grupo amino en posición 5. (Figura 4).

Figura 4. Centros reactivos del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.



La alta reactividad del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol, se debe a la existencia de éste en tres formas tautoméricas (I, II y III), siendo la *enamina* I, la forma predominante (Figura 5).

Figura 5. Formas tautoméricas del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol.



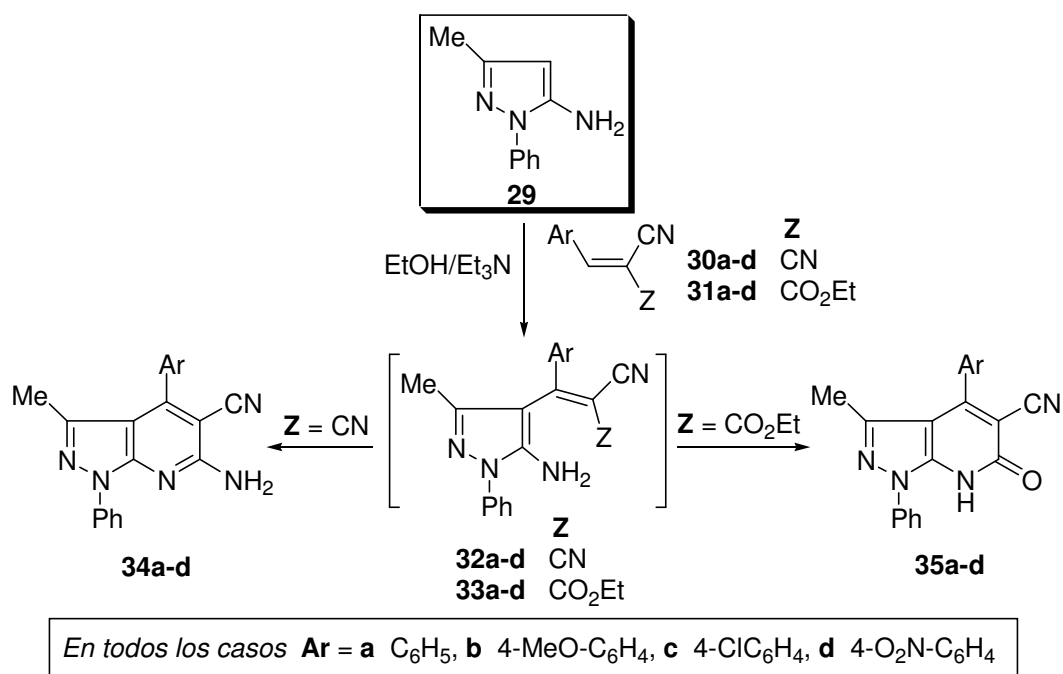
La regioselectividad de la reacción entre 5-aminopirazoles y varios electrófilos se ha estudiado por diversos grupos de investigación, quienes han encontrado que factores como el pH, la polaridad del solvente y la estabilidad termodinámica de los intermedios de reacción, son importantes para establecer cuando el 5-

²⁴ Ibid., p. 31.

aminopirazol ataca a los electrófilos a través del carbono 4 ó el grupo amino en posición 5.

2.1.2.2.1 Reacciones donde el carbono 4 es el centro más reactivo. La reacción en medio básico, del 5-aminopirazol 29 con los arilidenderivados del malonodinitrilo^{25,26} (30a-d) y del cianoacetato de etilo²⁷ (31a-d) condujo a la formación de las pirazolo[3,4-*b*]piridinas 34a-d y 35a-d, respectivamente (Esquema 9). Los intermedios aislados 32a-d y 33a-d demuestran que la ciclación inicia con la reacción de sustitución electrofílica aromática sobre el C4 del aminopirazol.

Esquema 9. Reacción del 5-aminopirazol con arilidenderivados del malonodinitrilo y del cianoacetato de etilo.^{28, 29}



De igual forma, existen otros trabajos de investigación^{30,31} en los cuales queda demostrado un comportamiento similar del carbono 4 como el centro más reactivo del 5-aminopirazol (29).

²⁵ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Journal of Chemical Research (S). 1997, 318.

²⁶ QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; STEVEZ, I.; ALMEIDA, S., R. H. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1999, 36, 3111.

²⁷ Ibid., p.34.

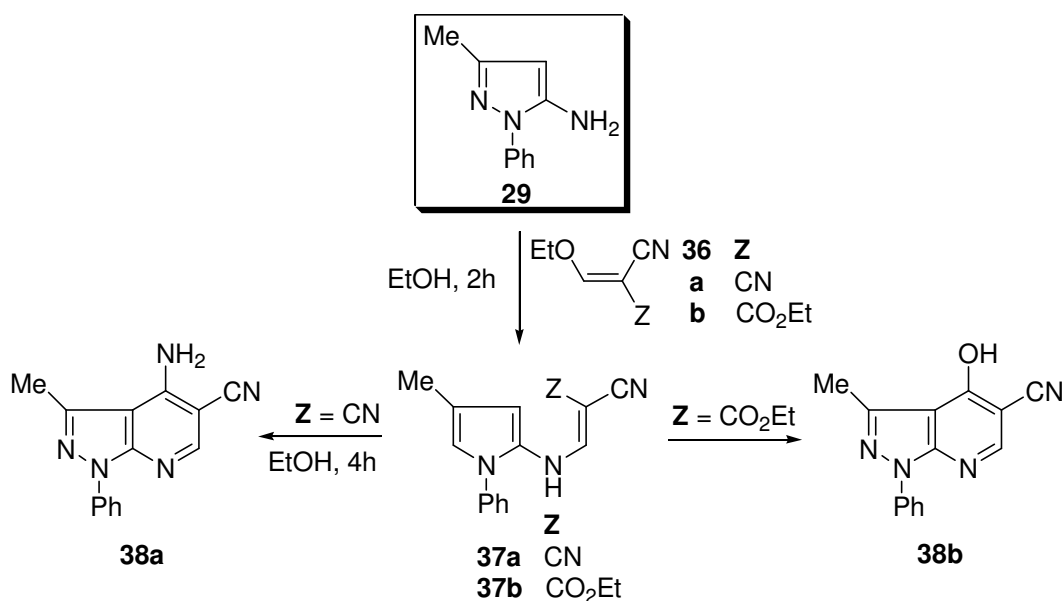
²⁸ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Op. cit., p. 34.

²⁹ QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; STEVEZ, I.; ALMEIDA, S., R. H. Op. Cit., p. 34.

2.1.2.2.2 Reacciones donde el grupo amino en posición 5 es el centro más reactivo. En la reacción del 5-aminopirazol 29 con los etoximetilenderivados del malonodinitrilo³² (36a) y el cianoacetato de etilo³³ (36b), se aislaron los intermedios 37a,b correspondientes, cuya ciclación térmica, produjo los compuestos 38a,b (Esquema 10).

Los resultados indican que el grupo amino de 29, inicia el ataque nucleofílico sobre los derivados 36a,b. Hecho que contrasta con lo reportado por Quiroga³⁴ en la reacción de 29 con los arilidenderivados 39a,b (Esquema 9), donde el C4 del 5-aminopirazol fue el centro más reactivo.

Esquema 10. Reacción del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los etoximetilenderivados del malonodinitrilo y el cianoacetato de etilo^{35,36}.



Tominaga y sus colaboradores³⁷ reportaron que la interacción del 5-aminopirazol 29 con el 1-metil-3-metiltio-4-metoxicarbonilmaleimida (39), por calentamiento a

³⁰ QUIROGA, J.; INSUASTY, B.; CRUZ, S.; HERNÁNDEZ, P.; BOLAÑOS, A.; MORENO, R.; HORMAZA, A.; ALMEIDA, S., R. H. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1998, 35, 333.

³¹ HENNING, L.; ALVA-ASTUDILLO, MEUSINGER, R.; M.; MANN, G. *Monatsh. Chem.* 1993, 124, 893

³² AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. *Op. cit.*, p. 33:

³³ TAGDIWALA, P. V.; RANGNEKAR, D. W. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*. 1987, 38, 77.

³⁴ QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; STEVEZ, I.; ALMEIDA, S., R. H. *Op. Cit.*, p. 33.

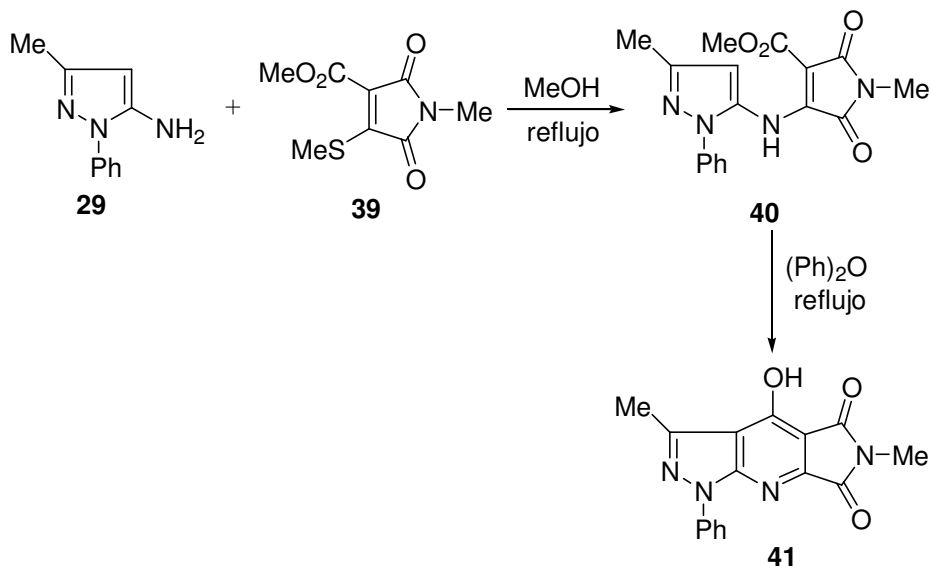
³⁵ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. *Op. cit.*, p. 33.

³⁶ TAGDIWALA, P. V.; RANGNEKAR, D. W. *J. Op. Cit.*, p. 34.

³⁷ TOMINAGA, Y.; YOSHIOKA, N.; MINEMATSU, H.; KATAOKA, S. *Heterocycles* 1997, 44, 85.

reflujo en metanol, conduce al producto abierto 40 con un rendimiento del 82%. La ciclación dio como resultado el derivado tricíclico 41 (Esquema 11).

Esquema 11. Reacción del 5-aminopirazol con la metoxycarbonilmaleimida tiosustituida.³⁸



Otros investigadores,^{39, 40,41,42} realizaron diversos estudios y llegaron a similares conclusiones.

2.2 PRODUCTOS OBJETIVO PIRAZOLO[3,4-*d*]PIRIMIDINAS.

Su nombre se debe a que el anillo del pirazol (heterociclo de cinco miembros con dos nitrógenos adyacentes), está fusionado al anillo de la pirimidina (heterociclo de seis miembros con dos nitrógenos en posiciones 1,3) a través de las posiciones [3,4-*d*] como se muestra en la figura 6.

³⁸ HENNING, L.; HOFMANN, J.; ALVA-ASTUDILLO, M.; MANN, G. J. *Prakt. Chemie* 1990, 332, 351.

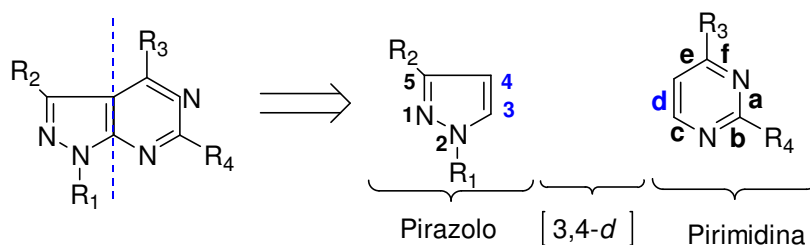
³⁹ HENNING, L.; ALVA-ASTUDILLO, MEUSINGER, R.; M.; MANN, G. *Op. cit.*, p. 34.

⁴⁰ WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. *Op. cit.*, p. 28.

⁴¹ QUIROGA, J.; VIVEROS, G.; INSUASTY B.; NOGUERA, M.; SÁNCHEZ, A.; COBO, J. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1999, 36, 501.

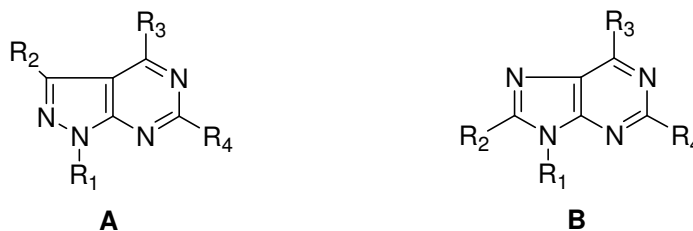
⁴² QUIROGA, J.; INSUASTY B.; ABONIA, R.; HERNÁNDEZ, P.; NOGUERA, M.; SÁNCHEZ, A. *Heterocyclic Common*. 2000, 6 (4), 345.

Figura 6. Estructura general y nomenclatura de las pirazolo[3,4-*d*] pirimidinas.



Las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas de estructura general (A), se han sintetizado por diversos métodos debido a su importancia biológica y farmacológica dada la similitud estructural con los derivados de las purinas (B), las cuales están directamente relacionadas con las unidades básicas nucleosídicas y nucleotídicas precursoras de los ácidos nucleicos responsables de la producción de proteínas, conservación de las especies, variabilidad genética y demás funciones vitales en todos los organismos vivos (Figura 7).

Figura 7. Estructura general de las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas y los derivados de las purinas.



2.2.1 Importancia farmacológica. Los principales usos clínicos de las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas son como agentes antileucémicos, la 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidinas⁴³ (C) y su metil derivado (D); como inhibidores de la tirosina kinasa, anticancerígeno, antiarteroesclerótico, angiogénesis, antiartritis reumatóidea, psoriasis, e inmuno supresores, las 1,3-disustituídas 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidina (E)⁴⁴; como antihipertensivos, las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (F), (G)⁴⁵; como anti-inflamatorios y analgésicos, las pirazolotriazolopirimidinonas (H)⁴⁶ y las pirazolotiazolopirimidinonas (I)⁴⁷; y como antagonistas de la adenosina, las 1-fenil-pirazolopirimidinas⁴⁸ (J) (Figura 8).

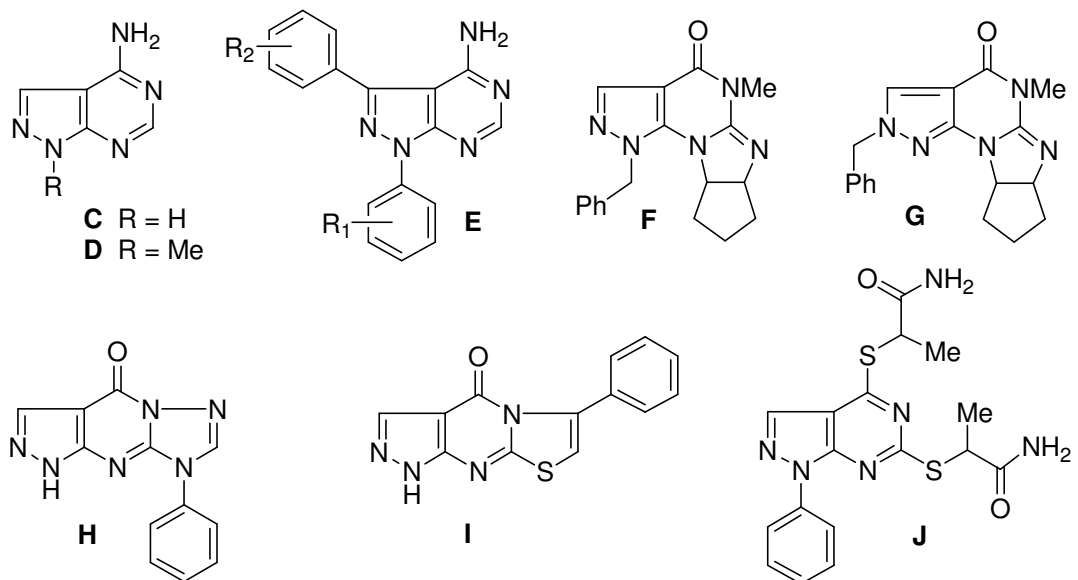
⁴³ ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. Journal Organizational Chemistry. 1956, 21, 1240.

⁴⁴ DOW, R. L.; KOCH, K.; SCHULTE, G. R. Patente Americana 5,593,997 (1997); Chem. Abstr. 1997, 126, 157519.

⁴⁵ XIA, J.; CHACKALAMANNIL, S.; CZARNIECKI, M.; TSAI, H.; VACCARO, H.; CLEVEN, R.; COOK, J.; FAWZI, A.; WATKINS, R.; ZHANG, H. Journal of Medical Chemistry. 1997, 40, 4372.

⁴⁶ GUCCIONE, S.; MONSÜ SCOLARO, L.; Russo, F. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1996, 33, 459

Figura 8. Estructuras de sistemas pirazolo[3,4-*d*]pirimidínicos con usos farmacéuticos.



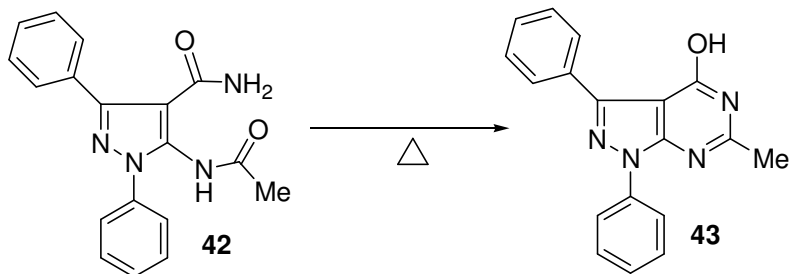
2.2.2 Rutas sintéticas. La primera síntesis de un sistema pirazolo[3,4-*d*]pirimidínico (43) fue reportada en 1938, por Justoni y Fusco⁴⁹ y consistió en la reacción de ciclación de la 1,3-difenil-5-acetilamino-pirazolo-carboxamida (42) (Esquema 12).

⁴⁷ Ibid., p. 36.

⁴⁸ POULSEN, S. A.; QUINN, R. J. *Journal of Medical Chemistry*. 1996, 39, 4156.

⁴⁹ JUSTONI U., R.; FUSCO, R. *GAZZ. Chimie. Italic.* 1938, 68, 66.

Esquema 12. Primera obtención de un sistema pirazolo[3,4-*d*]pirimidínico.⁵⁰



Actualmente, se conocen dos estrategias generales para la obtención de los sistemas pirazolo[3,4-*d*]pirimidínicos. Una de ellas, consiste en construir el anillo pirimidínico sobre un precursor que contiene el anillo pirazólico^{51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62}; la otra estrategia, consiste en construir el anillo pirazólico sobre un precursor que contiene el anillo pirimidínico^{63,64}. Cabe resaltar que sólo se describe la primera estrategia dada a su analogía con este trabajo de investigación.

Existen cuatro clases de precursores que contienen el anillo del pirazol, que se han usado en la síntesis de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas, ellos son:

2.2.2.1 5-amino-4-cianopirazol como precursor. Robbins (1956)⁶⁵ encontró que la reacción del etoximetilén derivado del éster malónico (36a) con hidrazina (21) conduce al 5-amino-4-cianopirazol (44a) (Esquema 13).

⁵⁰ Ibid., p. 37.

⁵¹ ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. Op. cit., p. 36.

⁵² ROBINS, R. K. Journal of American Chemistry Society. 1956, 78, 784.

⁵³ TAYLOR, E. C.; ZOLTEWICZ, J. A. Journal of American Chemistry Society. 1961, 83, 248.

⁵⁴ CAVALLITO, C. J.; MARTÍN, C. M.; NACHOD, F. C. Journal of American Chemistry Society. 1951, 73, 2544.

⁵⁵ ATKINSON, M. R.; SHAW, G.; SCHAFFNER, K.; WARRENER, R. N. Journal of Chemical Society. 1956, 3847

⁵⁶ TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI, A. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1990, 27, 647.

⁵⁷ TOMINAGA, Y.; HONKAWA, Y.; HARA, M.; HOSOMI, A. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1990, 27, 775.

⁵⁸ TOMINAGA, Y.; HARA, M.; HONKAWA, H.; HOSOMI, A. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1990, 27, 1245.

⁵⁹ SCHMIDT, P.; EICHENBERGER, K.; WILHELM, M. Angew. Chemistry. 1961, 73, 15.

⁶⁰ SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Helveti. Chimie. Acta 1956, 987

⁶¹ GROHE, K. Synthesis 1975, 645.

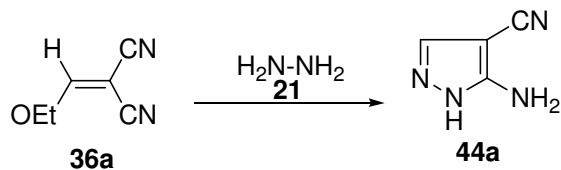
⁶² MADROÑERO, R.; VEGA, S. Synthesis 1987, 628.

⁶³ SCHMIDT, P.; EICHENBERGER, K.; WILHELM, M. Op. cit., p. 38.

⁶⁴ GROHE, K. Op. cit., p. 38.

⁶⁵ ROBINS, R. K. Op. cit., p. 38.

Esquema 13. Obtención del 5-amino-4-cianopirazol.⁶⁶



Los 5-amino-4-cianopirazoles (44a), se usan como materiales de partida para la construcción de varias pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas. Por ejemplo, Taylor y su grupo (1961)⁶⁷ obtuvieron sistemas de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas tiosustituídas (47a-f) por medio de la reacción del 5-amino-4-cianopirazol (44a), con las tioamidas (45a-f) en etanol y ácido clorhídrico. Esta reacción se lleva a cabo mediante el rearreglo que experimentan las metatiazinas (46a-f) a tiopirimidinas^{68,69,70} (Esquema 14)

Esquema 14. Obtención de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas tiosustituídas.^{71,72,73}

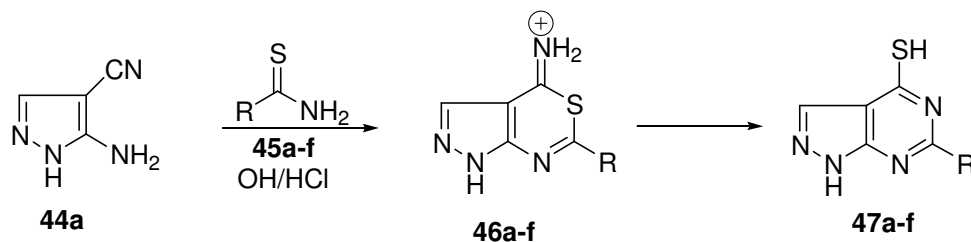


Tabla 4. Pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas tiosustituídas.^{74,75,76}

47	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	C ₆ H ₅	4-H ₂ N C ₆ H ₄	4-MeO C ₆ H ₄	4-O ₂ N C ₆ H ₄

Otro ejemplo se muestra con los 5-amino-4-cianopirazoles (48a-h) obtenidos por Tominaga y su grupo^{77,78,79}, los cuales reaccionan con formamida (49), urea (50a)

⁶⁶ Ibid., p. 38.

⁶⁷ TAYLOR, E. C.; ZOLTEWICZ. Op. cit., p. 38.

⁶⁸ CAVALLITO, C. J.; MARTÍN, C. M.; NACHOD, F. C. Op. cit., p. 38.

⁶⁹ ATKINSON, M. R.; SHAW, G.; SCHAFFNER, K.; WARRENER, R. N. Op. cit., p. 38.

⁷⁰ TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38

⁷¹ TAYLOR, E. C.; ZOLTEWICZ. Op. cit., p. 38.

⁷² CAVALLITO, C. J.; MARTÍN, C. M.; NACHOD, F. C. Op. cit., p. 38.

⁷³ ATKINSON, M. R.; SHAW, G.; SCHAFFNER, K.; WARRENER, R. N. Op. cit., p. 38.

⁷⁴ TAYLOR, E. C.; ZOLTEWICZ. Op. cit., p. 38.

⁷⁵ CAVALLITO, C. J.; MARTÍN, C. M.; NACHOD, F. C. Op. cit., p. 38.

⁷⁶ ATKINSON, M. R.; SHAW, G.; SCHAFFNER, K.; WARRENER, R. N. Op. cit., p. 38.

⁷⁷ TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI. Op. cit., p. 38.

y tioúrea (23b) para dar las correspondientes 1,3-disustituidas-4-amino (51a-h), 4-amino-6-hidroxi (52a-h) y las 4-amino-6-tiol pirazolo[3,4-]pirimidinas (53a-h) con rendimientos de reacción del 42-47%. (Esquema 15).

Esquema 15. Reacción del 5-amino-4-cianopirazol con formamida, urea y tioúrea.^{80,81,82}

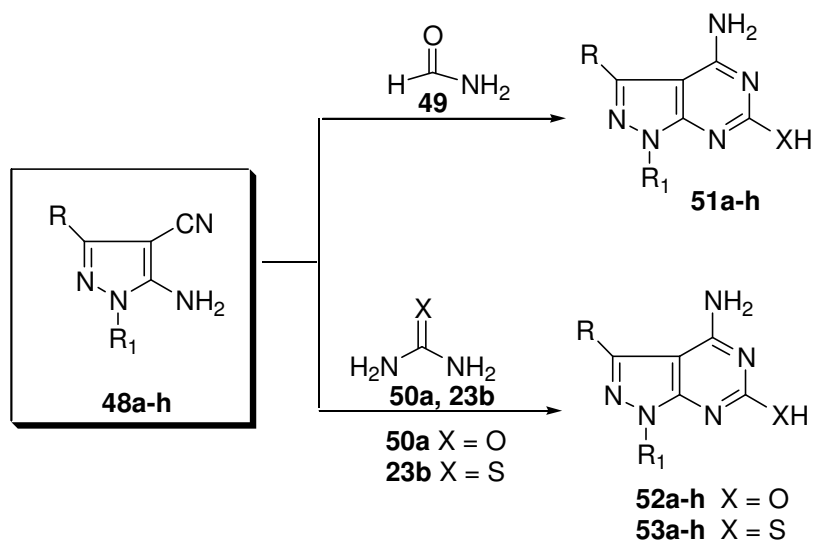


Tabla 5. 5-amino-4-cianopirazoles obtenidos por Tominaga.^{83,84,85}

48	a	b	c	d	e	f	g	h
R	C ₆ H ₅	4-MeO C ₆ H ₄	3,4(MeO) ₂ C ₆ H ₄	4-Cl C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ - CH ₂	C ₆ H ₅	4-MeO C ₆ H ₄	4-Cl C ₆ H ₄
R ₁	H	H	H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅

⁷⁸ TOMINAGA, Y.; HONKAWA, Y.; HARA, M.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

⁷⁹ TOMINAGA, Y.; HARA, M.; HONKAWA, H.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

⁸⁰ TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI. Op. cit., p. 38.

⁸¹ TOMINAGA, Y.; HONKAWA, Y.; HARA, M.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

⁸² TOMINAGA, Y.; HARA, M.; HONKAWA, H.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

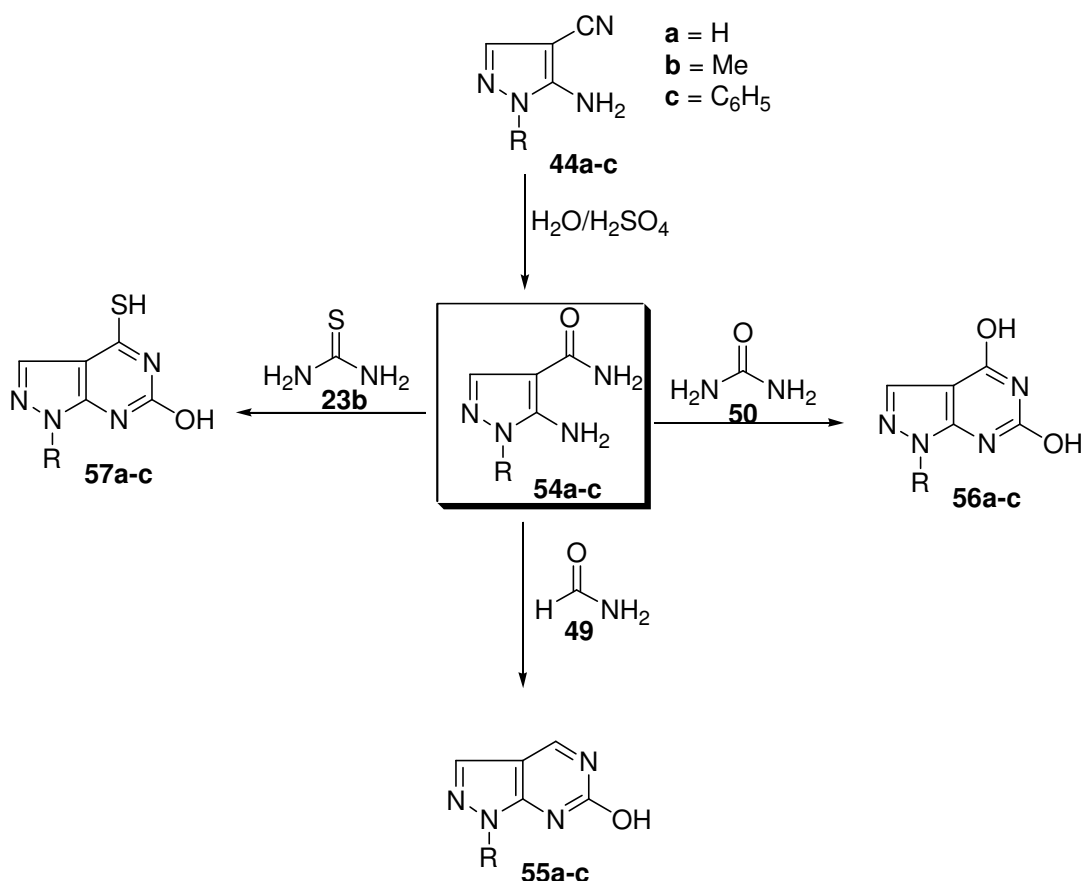
⁸³ TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI. Op. cit., p. 38.

⁸⁴ TOMINAGA, Y.; HONKAWA, Y.; HARA, M.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

⁸⁵ TOMINAGA, Y.; HARA, M.; HONKAWA, H.; HOSOMI, A. Op. cit., p. 38.

2.2.2.2 4-amido-5-aminopirazol como precursor. La hidrólisis ácida del grupo ciano de los 5-amino-4-cianopirazoles (44a-c),^{86,87} genera los correspondientes 4-amido-5-aminopirazoles (54a-c); los cuales se usan como precursores en la preparación de varios sistemas de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas. Como es el caso de la reacción de de los 4-amido-5-amino pirazoles (54a-c) con formamida (49), urea (50), y tiourea (23b) para obtener las 4-hidroxi (55a-c), 4-6-hidroxi (56a-c) y las 4-hidroxi-6-tiopirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (57a-c) con buenos rendimientos de reacción (Esquema 16).

Esquema 16. Obtención de sistemas de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas a partir del 4-amido-5-aminopirazol.^{88,89}



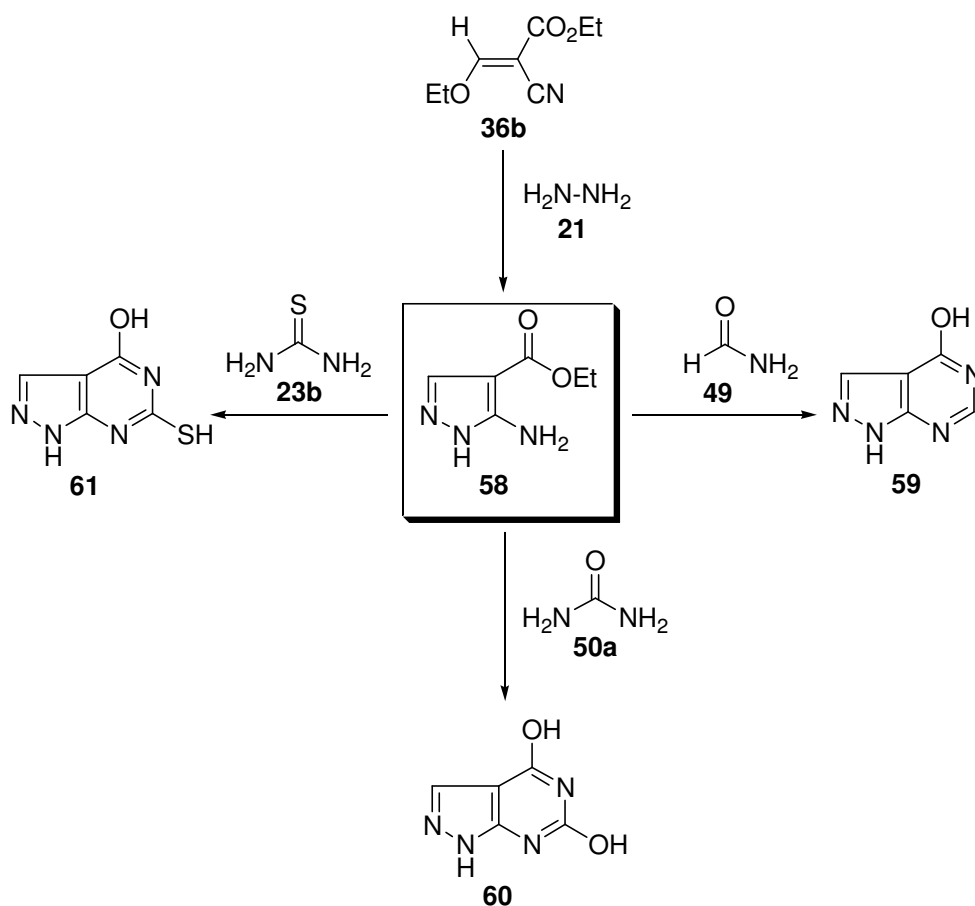
⁸⁶ ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. Op. cit., p. 36.

⁸⁷ ROBINS, R. K. Op. cit., p. 38.

⁸⁸ ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. Op. cit., p. 36.

⁸⁹ ROBINS, R. K. Op. cit., p. 38.

2.2.2.3 5-amino-4-(etoxicarbonil)pirazol como precursor. Schmidt y su grupo (1956,1961),^{90,91} reportaron la síntesis del 5-amino-4-etoxicarbonilpirazol (58) a partir de la reacción del etoximetilén derivado del cianoacetato de etilo (36b) e hidrazina (21). Este precursor interacciona con sustancias como la formamida (49), la úrea (50) y la tiúrea (23b) para generar los sistemas 4,6-disustituidos pirazolo[3,4-*d*]pirimidínicos (59), (60) y (61) respectivamente (Esquema 17). Esquema 17. Reacción del 5-amino-4-(etoxicarbonil)pirazol.^{92,93}



2.2.2.4 5-aminopirazoles como precursores. Básicamente, se reportan dos metodologías para la construcción de sistemas de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas a partir de los 5-aminopirazoles. La primera fue propuesta por Grohe⁹⁴, quien hizo reaccionar el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) con el cloruro de carbonil-isocianato (62) para obtener los 4,6-dioxo-1-fenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (63) (Esquema 18).

⁹⁰ SCHMIDT, P.; EICHENBERGER, K.; WILHELM, M. Op. cit., p. 38.

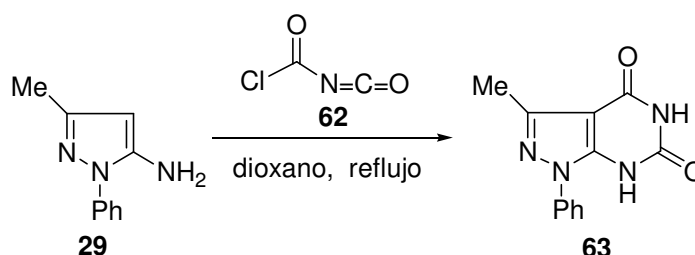
⁹¹ SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Op. cit., p. 38.

⁹² SCHMIDT, P.; EICHENBERGER, K.; WILHELM, M. Op. cit., p. 38.

⁹³ SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Op. cit., p. 38.

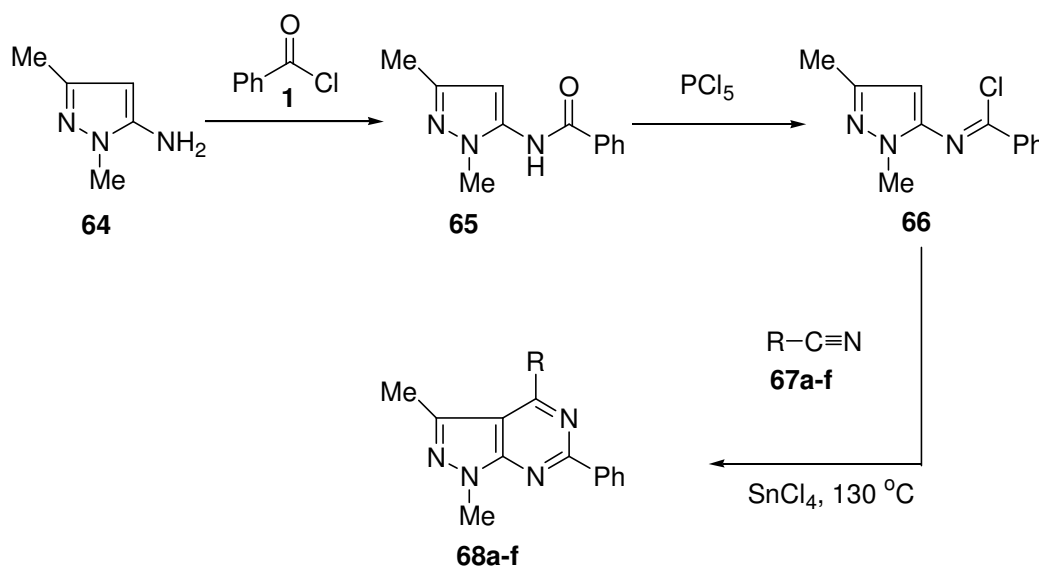
⁹⁴ GROHE, K. Op. cit., p. 38.

Esquema 18. Sistema pirazolo[3,4-*d*]pirimidínico construido por la metodología de Grohe⁹⁵.



La segunda, propuesta por Vega y su grupo (1987)⁹⁶ y consiste en hacer reaccionar el 5-amino-1,3-dimetilpirazol (64) con cloruro de benzoilo (1) para obtener el 5-benzoilamino-1,3-dimetilpirazol (65) que en presencia de pentacloruro de fósforo (PCl_5) se transforma en cloruro de N-(1,3-dimetilpirazolofenil)-1-carboximidoylo (66), cuyo tratamiento con nitrilos (67a-f) en tetracloruro de estaño (SnCl_4) genera las 4-sustituidas-1,3-dimetilpirazolo[3,4-*d*] pirimidinas (68a-f) (Esquema 19).

Esquema 19. Sistemas pirazolo[3,4-*d*]pirimidínicos obtenidos por Vega.⁹⁷



⁹⁵ Ibid., p. 38.

⁹⁶ MADROÑERO, R.; VEGA, S. Op. cit., p. 38.

⁹⁷ Ibid., p. 38.

Tabla 6. Sistemas pirazolo[3,4-*d*]pirimidínicos obtenidos por Vega⁹⁸

67/68	a	b	c	d	e	f
R	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	-MeC ₆ H ₄	3-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄

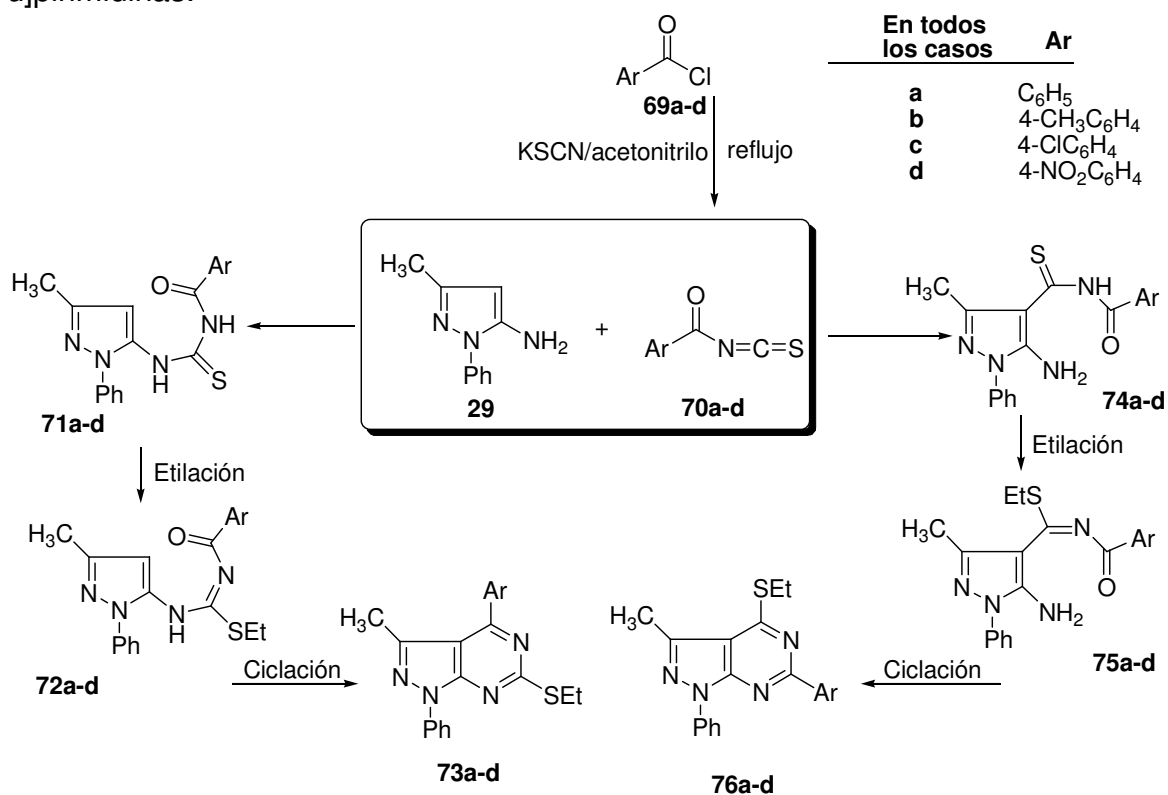
⁹⁸ Ibid., p. 38.

3. PROBLEMA ESTUDIADO

El propósito de este trabajo de investigación fue evaluar dos rutas alternas para la obtención de nuevos derivados de las pirazolo [3,4-*d*]pirimidinas. Que hacen parte de las estrategias de preparación de estos bicíclo partiendo de un precursor con el anillo pirazólico, sobre el que se construye el anillo pimidínico.

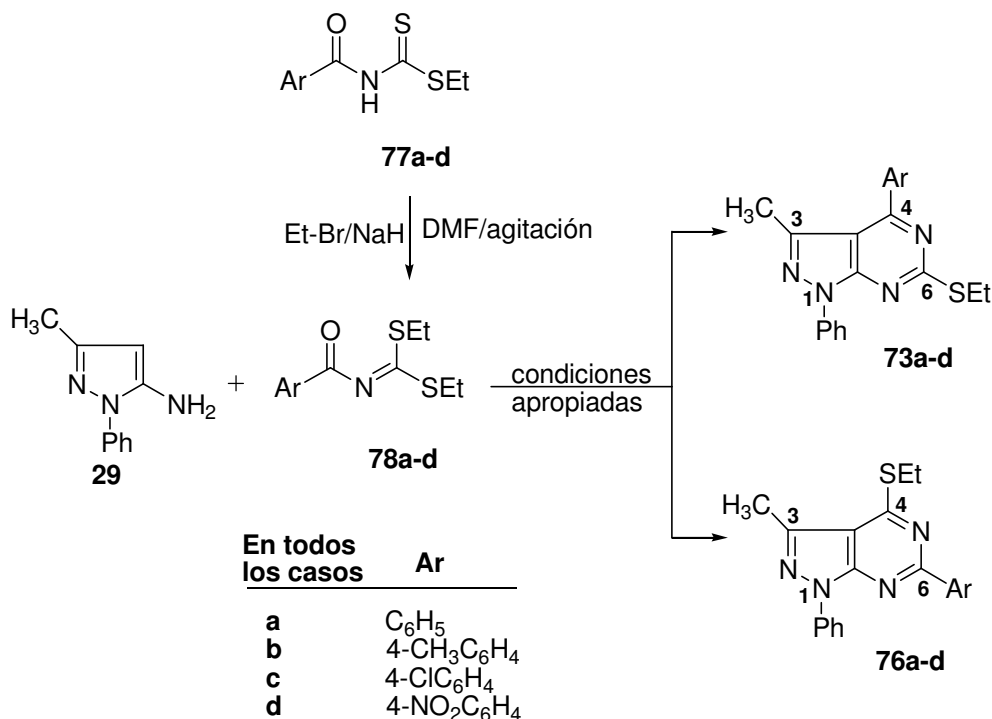
LA PRIMERA RUTA consistió en la interacción del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) con los isotiocianatos de aroilo (70a-d), con el fin de preparar los productos finales (73a-d) ó, sus posibles regioisómeros (76a-d). (Esquema 20)

Esquema 20. Primera ruta planteada para la obtención de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas.



LA SEGUNDA RUTA consistió en la interacción de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (77a-d) y el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29). hasta la obtención de los productos (73a-d) o sus isómeros (76a-d) (Esquema 21).

Esquema 21. Segunda ruta planteada para la obtención de pirazolo[3,4-d]pirimidinas.



Tanto en la primera como en la segunda ruta de reacción fue importante evaluar la regioselectividad de las interacciones planteadas, ya que según reportes bibliográficos, el 5 aminopirazol puede realizar el ataque nucleofílico al carbono imínico de los ditiocarbonatos²¹² y de los isotiocianatos de benzoilo²¹³ a través de sus dos centros reactivos, el C4,^{214,215,216,217} o el grupo amino en posición 5^{218,219,220,221,222} y en consecuencia, es posible la formación de los dos

²¹² AUGUSTÍN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. J. Op. cit., p. 29.

²¹³ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Op. cit., p. 33.

²¹⁴ Ibid., p. 33.

²¹⁵ QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; STEVEZ, I.; ALMEIDA, S., R. H. Op. cit., p. 33.

²¹⁶ QUIROGA, J.; INSUASTY, B.; CRUZ, S.; HERNÁNDEZ, P.; BOLAÑOS, A.; MORENO, R.; HORMAZA, A.; ALMEIDA, S., R. H. Op. cit., p. 33

²¹⁷ HENNING, L.; ALVA-ASTUDILLO, MEUSINGER, R.; M.; MANN, G. Op. cit., p. 33.

²¹⁸ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Op. cit., p. 33.

²¹⁹ TAGDIWALA, P. V.; RANGNEKAR, D. W. Op. cit., p. 34.

²²⁰ TOMINAGA, Y.; YOSHIOKA, N.; MINEMATSU, H.; KATAOKA, S. Op. cit., p. 34.

regioisómeros mostrados en los esquemas 20 y 21, o eventualmente, una mezcla de los dos.

La caracterización de todos los compuestos obtenidos por las dos rutas planteadas se hizo con ayuda de una o varias técnicas espectroscópicas como IR, RMN ^1H y RMN- ^{13}C y espectrometría de masas.

Otro objetivo de esta investigación fue encontrar las condiciones óptimas para llevar a cabo las reacciones planteadas, puesto que al trabajar con nuevas metodologías, se hizo necesario realizar diversos ensayos hasta establecer cual de estos era la mejor alternativa que condujera a la síntesis de los compuestos deseados. De la misma forma, algunas de las metodologías base usadas en la preparación de los precursores requirieron ser adecuadas a las condiciones del laboratorio de investigación de la Universidad de Nariño.

El 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29), otro precursor usado en la síntesis de los sistemas planteados, se obtuvo sin problemas siguiendo el método propuesto por Grandberg y colaboradores;²²³ lo mismo sucedió con los isotiocianatos de benzoilo (70a-d) que se obtuvieron siguiendo el método propuesto por Dixon²²⁴ con similares resultados a los reportados.

La síntesis de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (72a-d) usados como precursores en la segunda ruta, se convirtió en un reto para este trabajo porque las metodologías reportadas por Elmore²²⁵ y Nash²²⁶; usadas como guía para lo obtención de estos compuestos, NO dieron buenos resultados bajo las condiciones de nuestro laboratorio por lo que fue necesario optimizar la preparación de estos precursores para proseguir con la investigación.

²²¹ HENNING, L.; HOFMANN, J.; ALVA-ASTUDILLO, M.; MANN, G. J. Op. cit., p. 33.

²²² QUIROGA, J.; VIVEROS, G.; INSUASTY B.; NOGUERA, M.; SÁNCHEZ, A.; COBO, J. Op. cit., p. 35.

²²³ GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Op. cit., p. 31.

²²⁴ DIXON, A. E. Op. cit., p. 24.

²²⁵ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Op. cit., p. 25.

²²⁶ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Op. cit., p. 25.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primer lugar, se hará una descripción sobre la obtención de los precursores usados en este trabajo de investigación, seguido de un estudio detallado de sus interacciones bajo diversas condiciones de reacción propuestas en las dos rutas alternas.

4.1. ESTANDARIZACIÓN DE LOS MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES USADOS EN LAS RUTAS 1 Y 2.

Los precursores usados en la presente investigación no se encuentran comercialmente disponibles o tienen un elevado costo por lo que fue necesario obtenerlos dentro del laboratorio de investigación de la Universidad de Nariño. A continuación se describen los métodos y las modificaciones realizadas para la síntesis de todos los precursores usados en la investigación.

4.1.1. El 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29). Este precursor fue usado en las dos rutas sintéticas propuestas. La obtención del 5-aminopirazol (29) se hizo reproduciendo la metodología reportada por Grandberg²²⁷ en la cual se mezcla cantidades equimolares de fenilhidrazina (14) con 3-aminocrotonitrilo (28) en presencia de ácido clorhídrico concentrado (HCl) por calentamiento a reflujo y su posterior enfriamiento y neutralización con hidróxido de amonio concentrado (NH₄OH), que promueve la precipitación del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) con un rendimiento del 81% (Esquema 8). Dicha metodología se aplicó sin ninguna modificación obteniendo similares resultados.

4.1.2. Los isotiocianatos de aroilo (70a-d). Estos precursores se usaron en la ruta sintética 1. La obtención de los isotiocianatos de aroilo (70a-d) se hizo reproduciendo la metodología reportada por Dixon²²⁸ por medio de la se mezclaron cantidades equimolares de cloruro de aroilo (69a-d) con tiocianato de potasio (KSCN) disueltos en acetonitrilo con ayuda de agitación magnética y sometidos a reflujo por 15 minutos (Esquema 1). Estos precursores NO se caracterizaron puesto que se generan *IN-SITU* para la siguiente etapa de la reacción con el 5-aminopirazol (29) la cual se describe en detalle más adelante.

²²⁷ GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Op. cit., p. 31.

²²⁸ DIXON, A. E. Op. cit., p. 24.

4.1.3. Los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d). La segunda ruta sintética propuesta necesitó de estos precursores. Las rutas de obtención de este tipo de compuestos son varias^{116,117,118,119,120,121} entre las cuales, se destaca la metodología planteada por Fukada¹²² en la cual se usan amidas aromáticas de amplia disponibilidad comercial, hidruro de sodio (NaH) como base, disulfuro de carbono (CS₂) y un halogenuro de alquilo (RX) en tetrahidrofurano (THF). Dicho procedimiento fue replicado sin éxito bajo las condiciones del laboratorio de nuestro grupo de investigación, puesto que los requerimientos para llevar a cabo tales reacciones, son reactivos secos, de alta pureza, y solventes anhidros para prevenir la hidrólisis de los productos en el medio de reacción. Además, en esta metodología se usó una atmósfera inerte de nitrógeno, que no fue posible tener debido al alto costo de este gas. En su reemplazo, se ensayó una atmósfera inerte de gas propano pero no funcionó.

Entonces, se decidió ensayar con el método propuesto por Elmore¹²³ y Nash¹²⁴ que consta de dos etapas. La primera, la preparación de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d) y la segunda, la etilación de 77a-d que condujo a los productos 78a-d (Esquema 22).

¹¹⁶ Ibid., p. 24.

¹¹⁷ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Op. cit., p. 25.

¹¹⁸ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K Op. cit., p. 25.

¹¹⁹ WHEELER, H. L.; MERRIAM, H. F Op. cit., p. 25.

¹²⁰ WHEELER, H. L.; JOHNSON, T. B. Op. cit., p. 26.

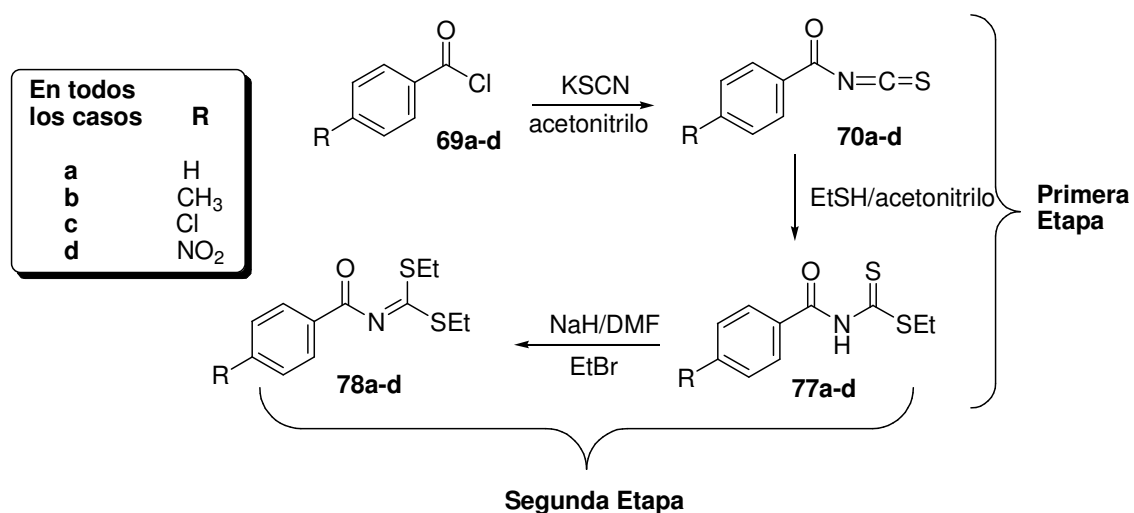
¹²¹ FUKADA, N.; SATO, M.; KURAUCHI, M.; TAKESHIMA, T. Op. cit., p. 26.

¹²² Ibid., p. 26.

¹²³ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Op. cit., p. 25.

¹²⁴ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K Op. cit., p. 25.

Esquema 22. Reacción general de obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo.



La reproducción exacta de esta metodología condujo a los productos deseados, pero, los rendimientos fueron muy bajos. Por lo que se decidió hacer algunas modificaciones que permitieron mejorar significativamente los rendimientos de reacción. Por lo tanto, la metodología optimizada en el Laboratorio de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, se convierte en otra alternativa para preparar los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) que son precursores en la síntesis de un gran número de compuestos orgánicos. Igualmente, por el valioso aporte de nuestra metodología y debido a la carencia de datos espectroscópicos de la mayoría de estos compuestos en la literatura, se decidió incluir esta información en el presente trabajo de investigación, puesto que estos compuestos fueron plenamente caracterizados para iniciar el estudio de su comportamiento químico con diversos 5-aminopirazoles.

4.1.3.1. Descripción de los resultados de la PRIMERA ETAPA de síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d). En la primera etapa se sintetizaron los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d) reproduciendo la metodología original propuesta por Elmore¹²⁵. 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 Elmore recomienda precipitar el producto adicionando agua-hielo para su posterior filtración, lavado y recristalización. La modificación propuesta consistió en realizar una extracción usando acetato de etilo (3x25mL) en lugar de promover la precipitación con agua; esto permitió aislar una mayor parte de los compuestos deseados, incrementando significativamente el porcentaje de recuperación de los mismos. Los extractos orgánicos se secaron usando sulfato de sodio anhidro

¹²⁵ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Op. cit., p. 25.

(Na₂SO₄) por 12 horas, se filtraron y se evaporaron a sequedad hasta la obtención de los compuestos 77a-d que se lavaron con hexano (2x3mL) para eliminar alguna impureza presente. Este último proceso, prescinde de la recristalización de los compuestos favoreciendo aún más el rendimiento.

En la tabla 7, se muestran las principales propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d) obtenidos en la presente investigación.

Tabla 7. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d).

77	R	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	Tiempo de Reacción (h)
a	H	81-83	89	Amarillo	Cristales	24
b	Me	86-89	95	Amarillo	Cristales	20
c	Cl	124-126	91	Amarillo	Cristales	18
d	NO ₂	162-163	88	Amarillo	Cristales	28

Cabe mencionar que los compuestos 77a-d tienen olor fuerte y desagradable y presentan propiedades corrosivas (en especial 77a,b). La apariencia cristalina mostrada por estos compuestos facilitó su análisis por difracción de rayos X. De este modo, fue posible establecer la estructura cristalina de 77a¹²⁶ y la de 77c¹²⁷. (Ver anexos A y B)

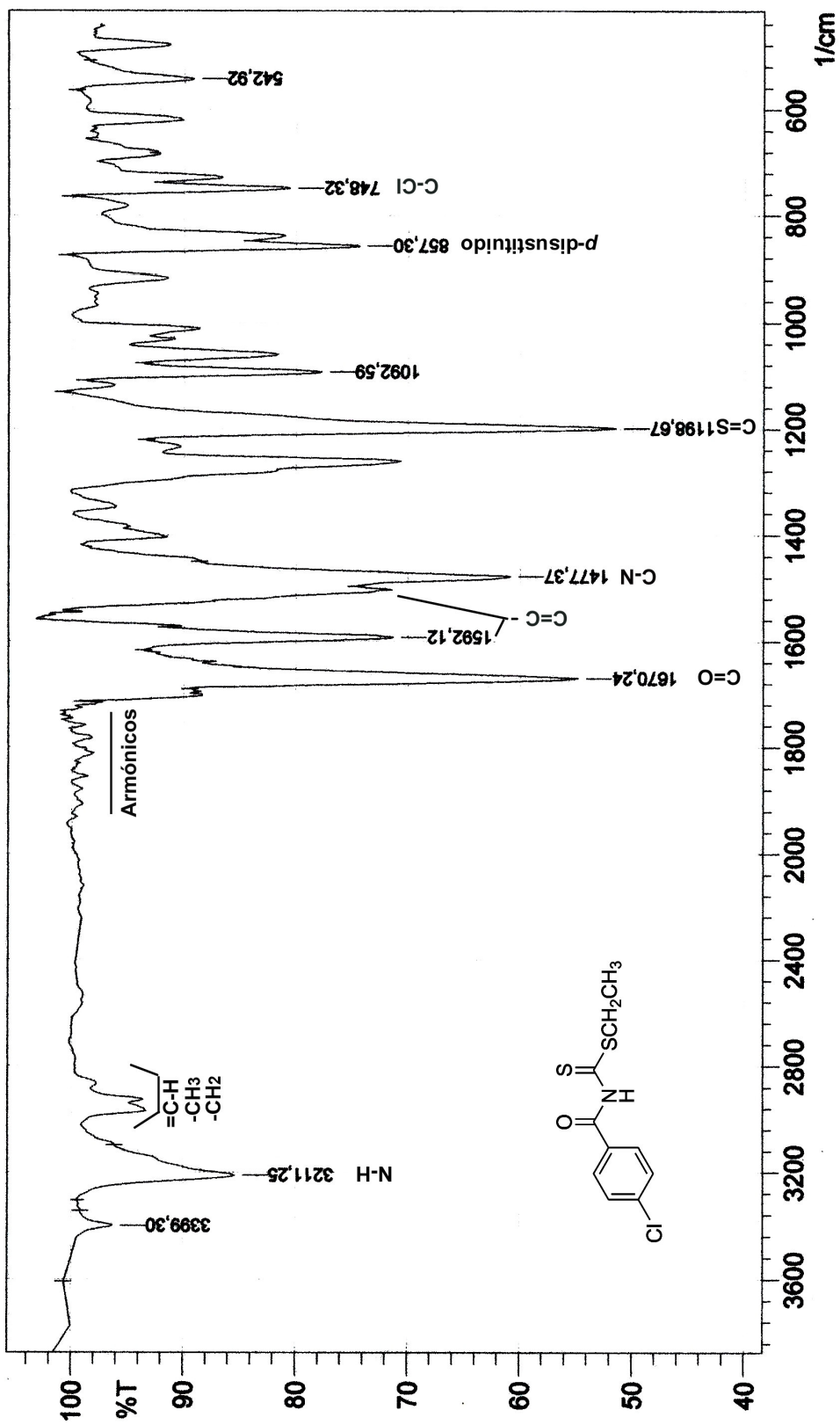
Las estructuras de los compuestos 77a-d se elucidaron mediante diversas técnicas espectroscópicas como Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN-¹H) y de carbono trece (RMN-¹³C), y espectrometría de masas. Como ejemplo demostrativo, se presenta el análisis espectroscópico realizado al compuesto 77c.

En el espectro IR del compuesto 77c (Figura 9), se puede observar la banda de tensión simétrica de N-H a 3211cm⁻¹ perteneciente a una amida secundaria; de la misma forma, la banda fuerte asociada a la vibración de tensión C=O a 1670cm⁻¹; las bandas de vibración C=S a 1200cm⁻¹ y N-C-S a 1477cm⁻¹. De la misma forma, se identifican las bandas características de un compuesto aromático *para*-disustituido a 850cm⁻¹ y los armónicos en la región de 1700-1900cm⁻¹; las bandas de alargamiento =C-H y las señales esperadas para los grupos CH₃ y CH₂ se identifican cerca de 3000cm⁻¹; las tensiones C=C existentes en todos los

¹²⁶ LOW J.; COBO J.; INSUASTY H.; ESTRADA M.; CORTÉS E.; GLIDEWELL C. Acta Crystallografica Section C. 2004, C60, 483.

¹²⁷ LOW J.; COBO J.; INSUASTY H.; CORTÉS E.; INSUASTY B.; GLIDEWELL C. Acta Crystallografica Section. C. 2005, C61, 7.

aromáticos se observan a 1592cm^{-1} y la presencia del cloro en el anillo aromático, se evidencia por medio de la banda de C-Cl a 748cm^{-1} .



En el espectro RMN-¹H del compuesto 77c (figura 10), se observaron 5 señales. La señal del NH amídico, desplazada a campo bajo por la influencia de los grupos vecinales C=O y C=S; dos dobletes en la región aromática, característico de un compuesto 1,4-disustituido y un triplete y un cuartete en la región alifática asignados al CH₂ y el CH₃ del grupo etilo.

La expansión del espectro RMN-¹H del compuesto 77c (figura 11) permite observar con claridad el desdoblamiento de las señales de un sistema AX formado por los protones vecinales del anillo aromático, H_o y H_m; dicho sistema se caracteriza por la presencia de dos dobletes a 7.94ppm (d, 2H, H_o) y 7.58ppm (d, 2H, H_m) con constantes de acoplamiento J_{orto} = 9.0Hz. Por otro lado, a campo alto aparecen un triplete y un cuartete correspondientes al grupo etilo (CH₃CH₂).

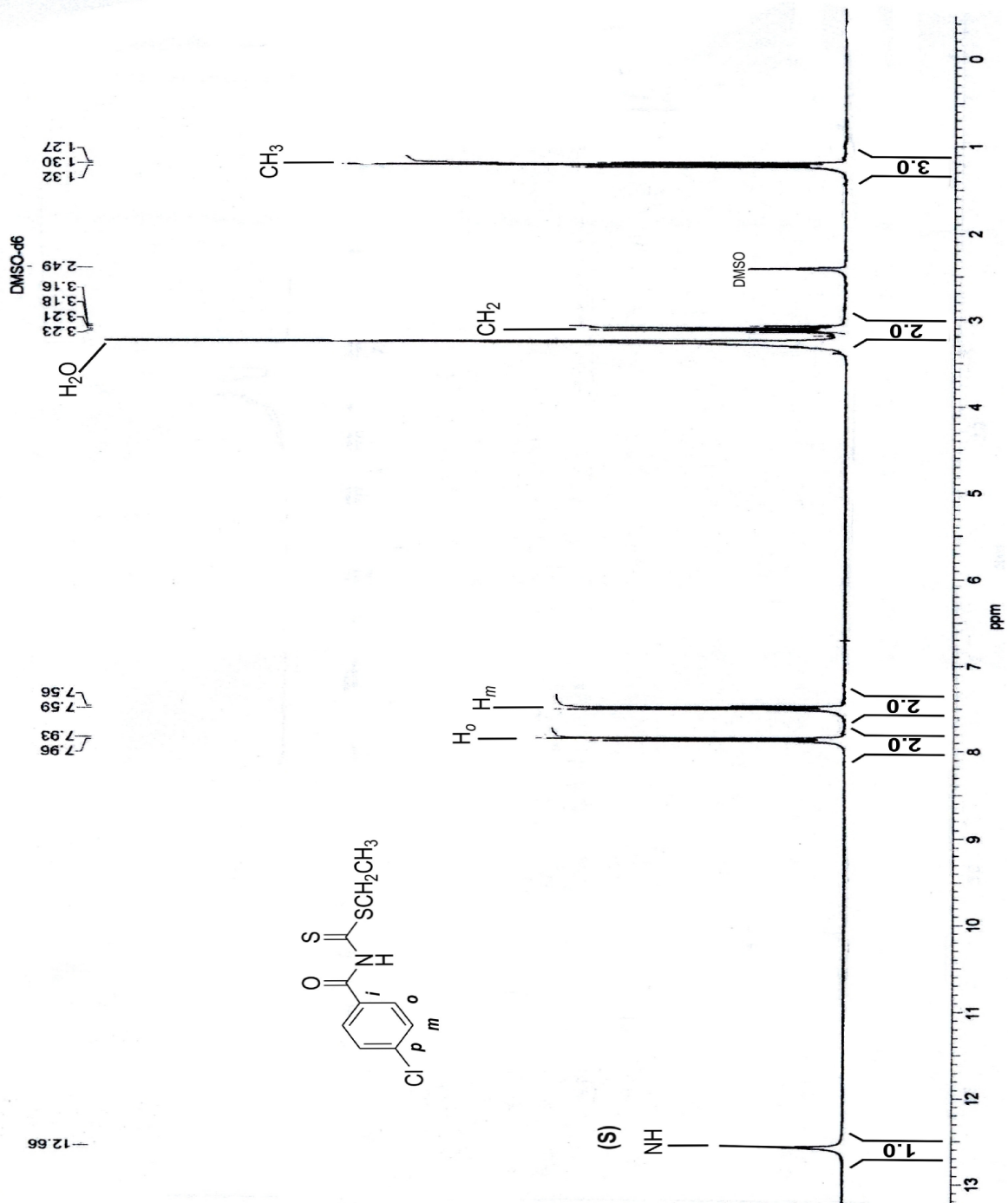
Los otros compuestos 77a,b,d presentan señales similares a las analizadas para 77c y sus datos se resumen en la tabla 8.

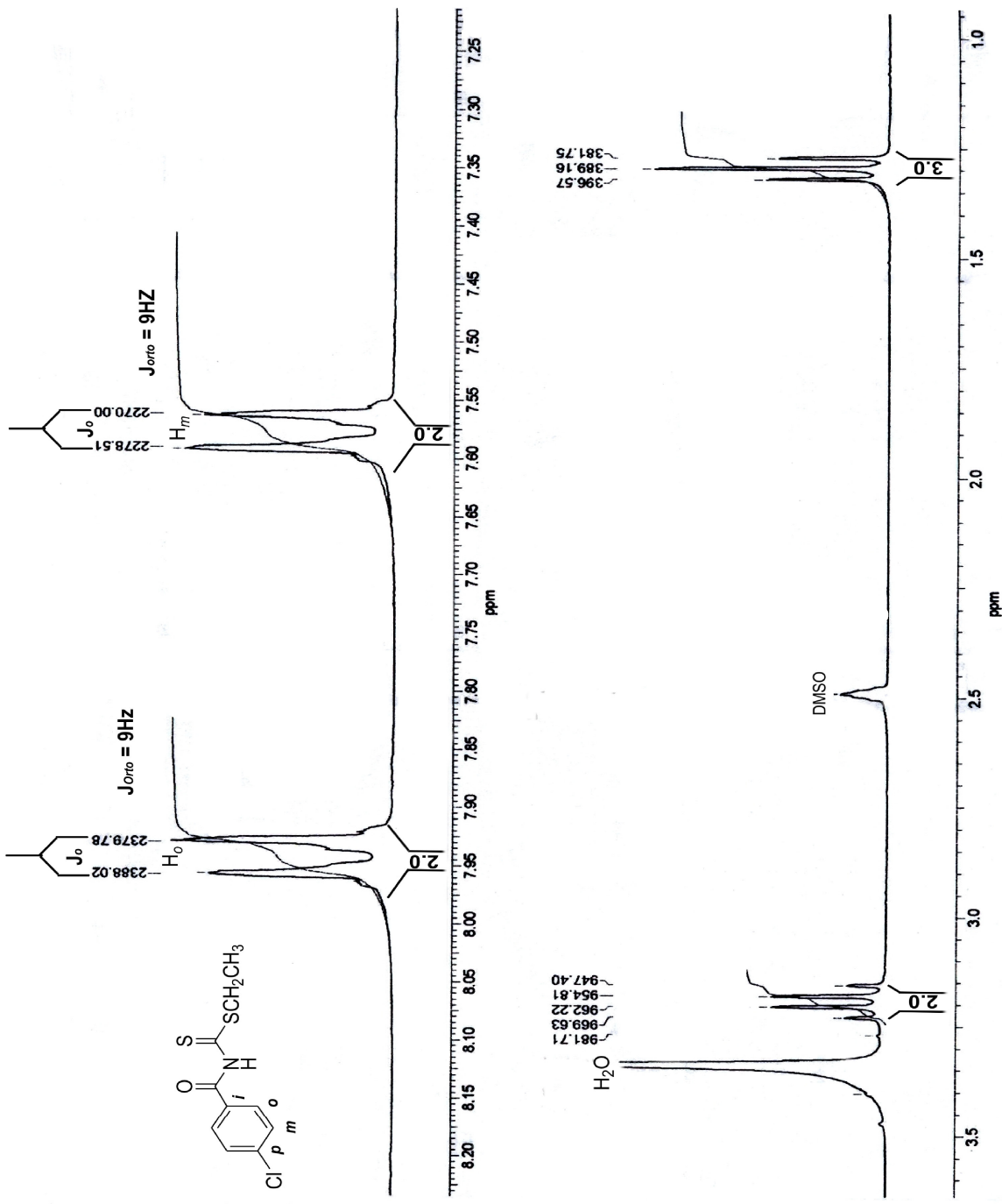
Tabla 8. DATOS DE RMN ¹H de los compuestos 77a-d, valores δ (ppm), DMSO-d₆, 300 MHz, TMS estándar interno.

77	R	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	NH (s)	Ho (d)	Hm (d)	H _p
A	H	1.30	3.19	12.67	7.93 (d)	7.64 (t)	7.51 (t)
B	CH ₃	1.29	3.18	12.47	7.86	7.27	-
C	Cl	1.30	3.19	12.66	7.94	7.58	-
D	NO ₂	1.29	3.17	12.88	8.29	8.11	-

**En el compuesto 77b, el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a δ = 2.34 ppm

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





En el espectro RMN-¹³C del compuesto 77c (figura 12), se observan 8 señales, asignadas de la siguiente forma; una del grupo carbonilo amídico (C=O), otra para el grupo tiocarbonilo (C=S), cuatro señales de carbonos aromáticos (*ipso(i)*, *orto(o)*, *meta(m)* y *para(p)*) y dos señales del grupo etilo presente en la molécula. El carbono *ipso (i)* y el carbono *para (p)* del anillo aromático se encuentran desplazados a campo más bajo que los carbonos *orto(o)* y *meta(m)*, debido al efecto inductivo ejercido por el cloro sobre el carbono *para* y el grupo carbonilo amídico sobre el carbono *ipso*. Con ayuda del experimento DEPT-135 se asignaron fácilmente los carbonos aromáticos y los carbonos del grupo etilo.

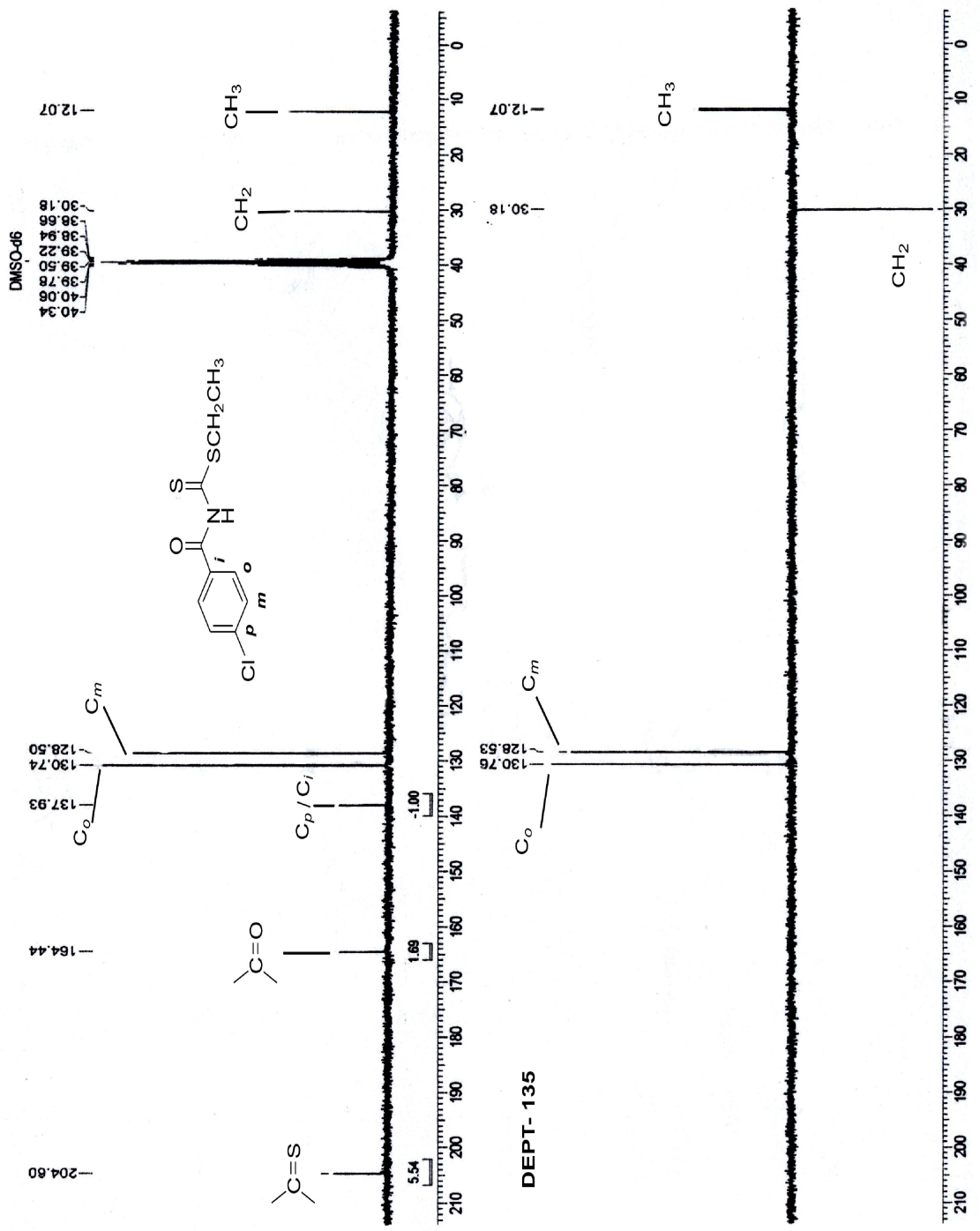
Esta información espectroscópica confirma la obtención del compuesto 77c.

En la tabla 9, se reportan los datos de RMN-¹³C para los compuestos 77a,b,d los cuales presentaron espectros similares al compuesto 77c.

Tabla 9. DATOS DE RMN ¹³C de los compuestos 77a-d, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 75 MHz, TMS estándar interno.

77	R	CH ₃	CH ₂	C=S	C=O	<i>Ci</i>	<i>Co</i>	<i>Cm</i>	<i>Cp</i>
a	H	12.1	30.2	204.7	165.5	131.9	128.9	128.5	133.1
b	CH ₃	12.5	30.6	205.0	165.4	129.3	129.4	129.2	143.9
c	Cl	12.1	30.2	204.6	164.4	137.8	130.7	128.5	137.9
d	NO ₂	12.3	30.7	204.9	164.4	138.1	130.7	123.7	150.1

**En el compuesto 77b, el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 21.5$ ppm



En el espectro de masas de 77c (figura 13) se observa el ion molecular a una relación de carga masa (m/z) = 259/261 que coincide con el peso esperado para el compuesto. En el esquema 23 se presentan las fragmentaciones más notables para la estructura.

Esquema 23. Principales fragmentaciones del ion molecular del *para*-clorobenzoiliminoditiocarbamato (77c)

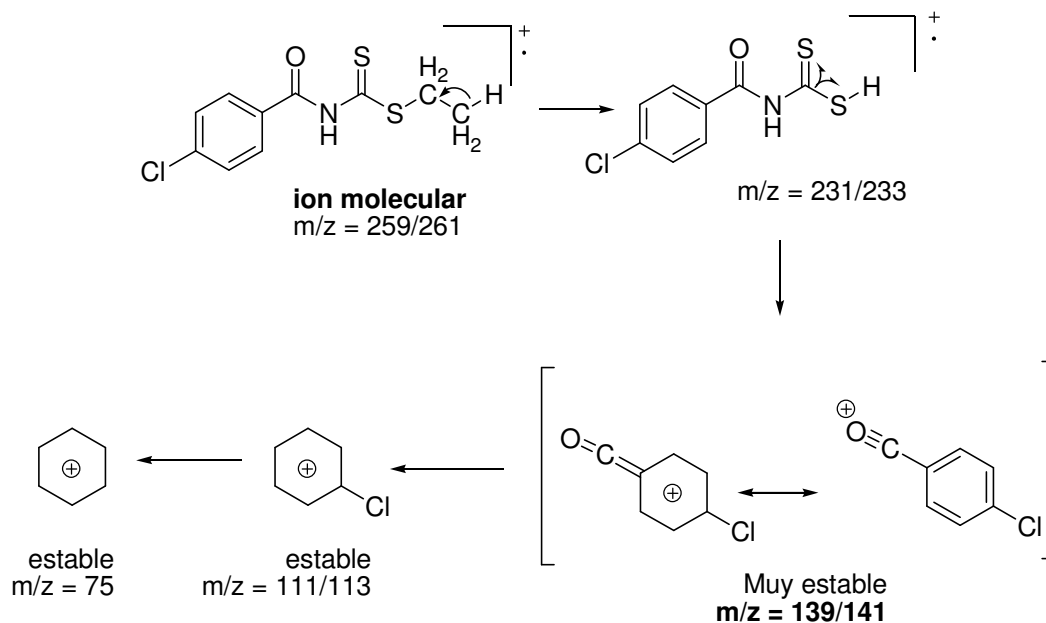
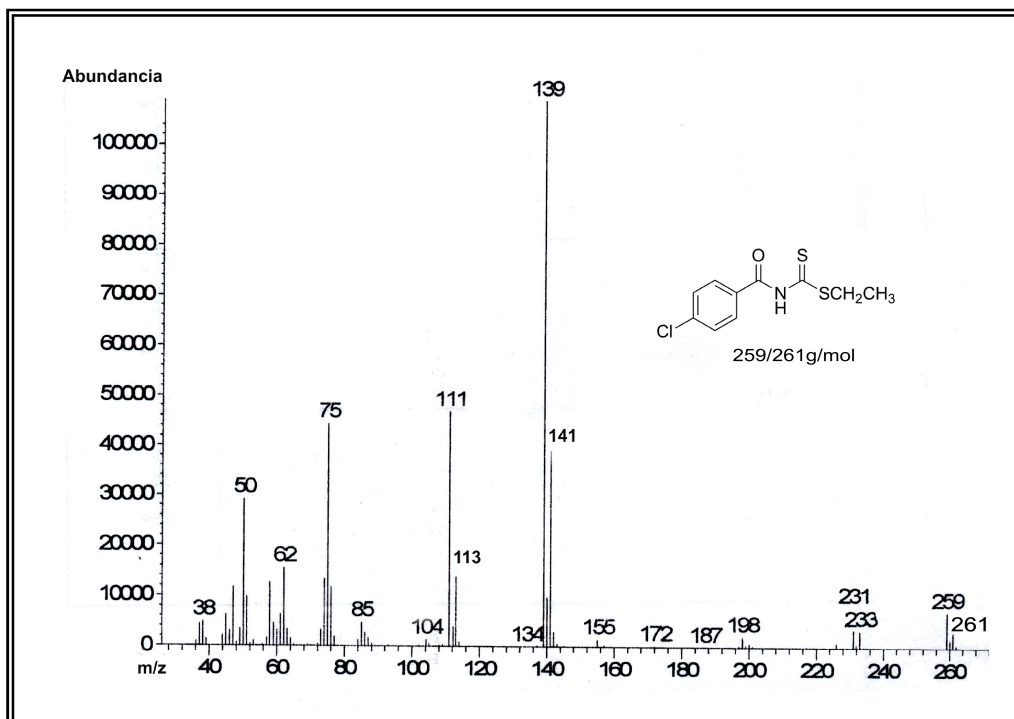


Figura 13. Espectro de masas del compuesto 77c.



4.1.3.2. Descripción de los resultados de la SEGUNDA ETAPA de síntesis de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d). El segundo paso consistió en la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) que son los precursores usados en la investigación. El único reporte de la síntesis de estos compuestos que se conoce, es el trabajo de Nash y colaboradores¹²⁸, quienes obtuvieron el benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo (78a) a partir de la reacción del benzoiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a) con yoduro de etilo (EtI) en presencia de sodio en etanol absoluto con agitación constante a temperatura ambiente por cuatro días. Los autores reportan que la purificación de este compuesto se hace por extracción con acetato de etilo seguida de una redistilación del aceite hasta la obtención del benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo (78a) con un rendimiento del 65%.

En este trabajo, se encontró que las condiciones de etilación descritas por Nash no son las mejores puesto que al reproducir la metodología, los rendimientos de reacción no superaron el 20% en el mejor de los casos; de ahí que se hizo necesario optimizar las condiciones para llevar a cabo el proceso de etilación de los compuestos 77a-d, con mejores rendimientos. Para ello, se tomó como base

¹²⁸ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Op. cit., p. 25.

los estudios realizados por Kristian y colaboradores (1979),¹²⁹ quienes reportaron algunas reacciones de metilación, usando una base fuerte y yoduro de metilo (CH₃-I) 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 (78a-d) se usaron cantidades equimolares del aroiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a-d), una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% como base fuerte, y bromuro de etilo (EtBr) como agente etilante en DMF (8mL) con ayuda de agitación magnética a temperatura ambiente. Esta metodología resultó ser la más adecuada para la preparación de los precursores 78a-d puesto que los tiempos de reacción, el proceso de purificación y los rendimientos fueron excelentes superando notablemente la metodología propuesta por el grupo de Nash.

El uso de NaH como base fuerte redujo significativamente el tiempo de reacción. Además, la presencia de DMF en el medio, favoreció la separación y posterior purificación de los compuestos sólidos por precipitación en el 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 hizo por recristalización de etanol para los compuestos sólidos (78c,d), y cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo (6:4) como fase móvil para los compuestos líquidos (78a,b). Es importante mencionar aquí, que el uso de cromatografía de columna también resulta eficiente para la purificación de los sólidos (78c,d) conservando similares rendimientos.

A continuación se presenta un cuadro comparativo que resume los métodos de S-alquilación reportados por Nash y los estandarizados en el laboratorio del Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

Tabla 10. Cuadro comparativo de los métodos de S-alquilación.

Condiciones	Grupo Heterocíclicos - UDENAR	Método de Nash ¹³⁰
<i>Base</i>	NaH al 60%	NaOEt generado <i>in-situ</i>
<i>Solvente</i>	DMF	EtOH abs.
<i>Agente alquilante</i>	Et-Br	Et-I
<i>Tiempo de reacción</i>	1.5 horas	4 días
<i>Rendimiento de reacción</i>	> 70%	<65%

¹²⁹ KRISTIAN P.; KUTSCHY P.; DZURILLA M. Collection Czechoslov Chemistry. Common. 1979, 44, 1324.

¹³⁰ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Op. cit., p. 25.

En la tabla 11, se muestran las principales características de los compuestos (78a-d) obtenidos en la presente investigación.

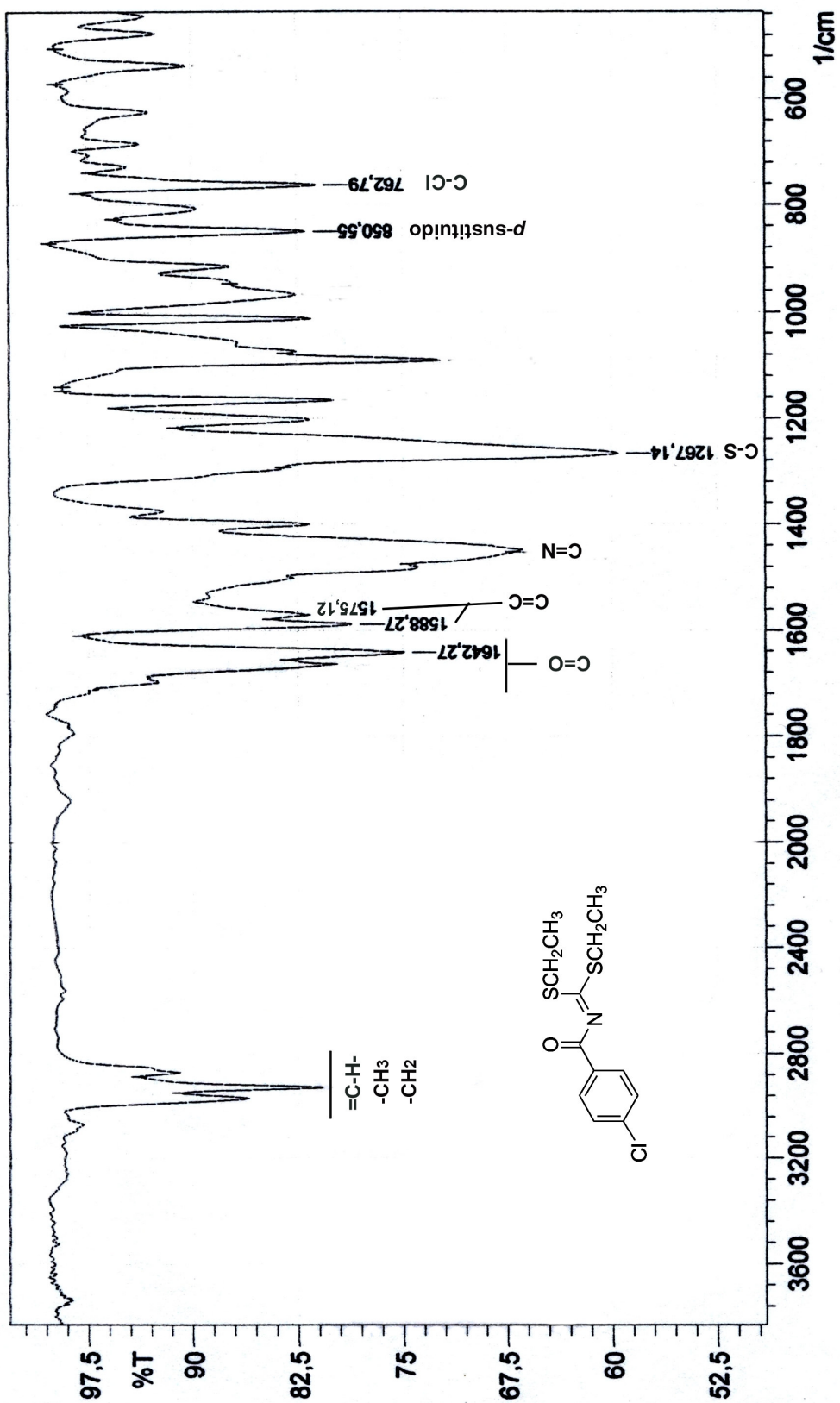
Tabla 11. Propiedades físicas de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).

78	R	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	Tiempo de Reacción (h)
a	H*	--	92	Amarillo	--	2
b	Me*	--	70	Amarillo	--	1.5
c	Cl	50-53	95	Blanco	Cristales	1.5
d	NO ₂	77-79	92	Amarillo.	Cristales	1

* Son aceites. 78a *d*= 1.2g/mL; 78b *d* = 1.09g/mL

La estructura de los compuestos 78a-d se estableció mediante diversas técnicas espectroscópicas como Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN-¹H) y de carbono 13 (RMN-¹³C). Para efectos demostrativos, se presenta el análisis espectroscópico realizado al compuesto 78c.

La principal diferencia observable del espectro IR del compuesto 78c (figura 14) con respecto a su precursor el compuesto 77c (figura 9), es la ausencia de la banda de tensión NH de la amida. Por otro lado, la formación del enlace C=N que se evidencia por la presencia de una banda de mediana intensidad a 1575cm⁻¹. De la misma forma, esta tensión influye sobre la banda del grupo carbonilo C=O desplazándola hacia un menor número de onda con respecto a la observada para el mismo grupo en su precursor 77c (figura 9). También se observan las bandas características del anillo aromático y la banda que indica la presencia del cloro. Además, se observan las bandas esperadas para tensión -CH de metilo (CH₃) y metileno (CH₂) pertenecientes a los dos sustituyentes etilo (CH₃-CH₂) las cuales se identifican con mayor claridad que en el compuesto 77c (figura 9) puesto que la presencia de dos grupos etilo en lugar de uno, intensifica las bandas.



El espectro RMN-¹H de la molécula del aroiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo (78c) presenta 4 señales, dos en la región alifática pertenecientes a los protones de los grupos metilo y metileno de los dos grupos etilo. Las otras dos señales aparecen en la región aromática como dos dobletes, asignados a los protones *orto* (*o*) y *meta* (*m*). También es importante tener en cuenta que en esta estructura desaparece la señal del protón unido al nitrógeno amídico, puesto que al realizarse la etilación, se forma una imina (figura 15).

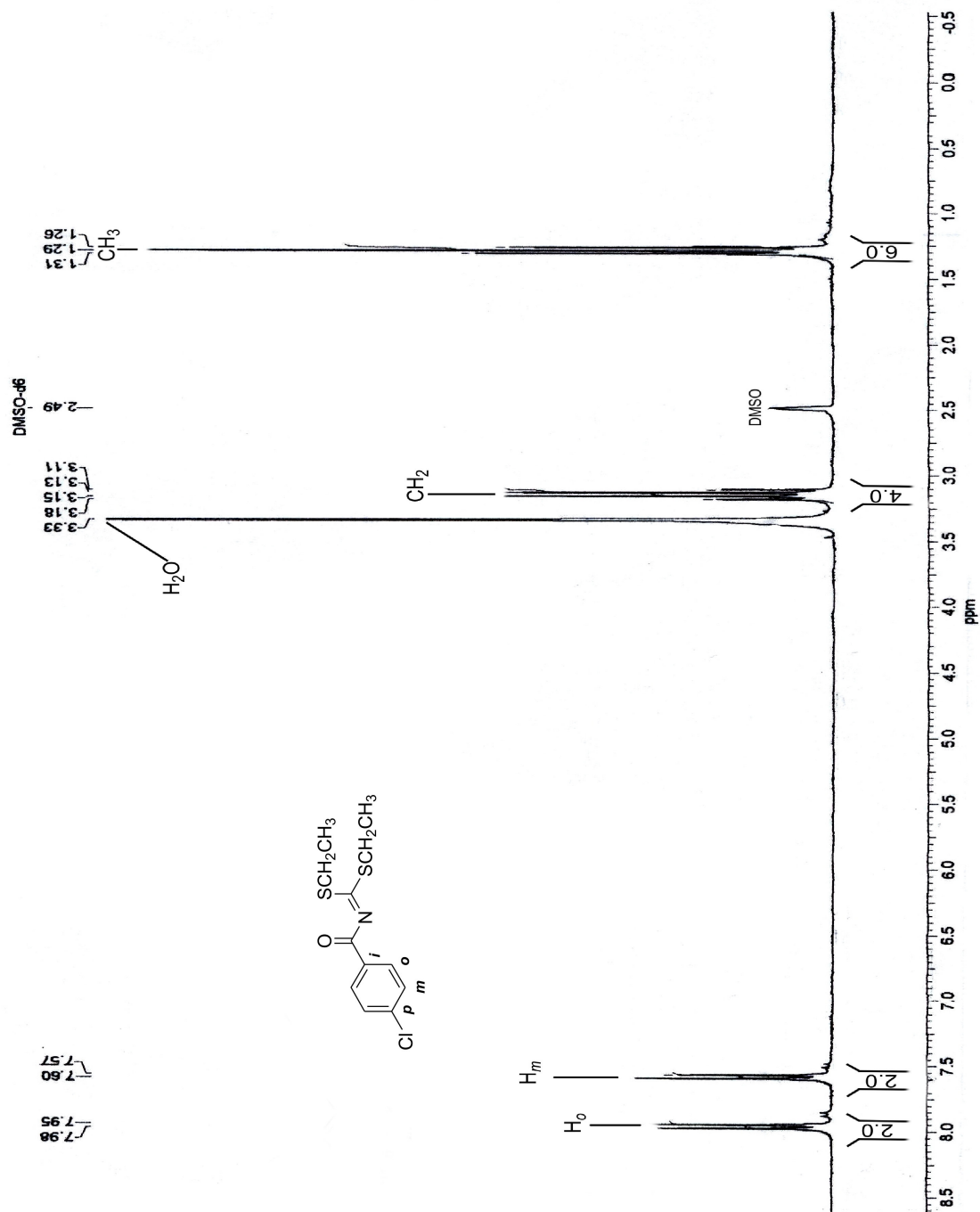
Los espectros de los demás compuestos 78a,b,d, muestran con claridad que corresponden perfectamente a la estructura planteada. En la tabla 12 se resumen los datos de los espectros RMN-¹H de cada uno de los compuestos 78a-d.

Tabla 12. DATOS DE RMN ¹H de los compuestos 78a-d, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 300 MHz, TMS estándar interno.

78	R	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	Ho (d)	Hm (d)	Hp
a	H	1.21	3.06	7.93 (d)	7.55 (t)	7.44 (t)
b	CH ₃	1.26	3.14	7.88	7.28	-
c	Cl	1.29	3.14	7.97	7.58	-
d	NO ₂	1.30	3.17	8.32	8.20	-

**En el compuesto 78b, el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a $\delta = 2.33$ ppm

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



En el espectro RMN-¹³C del compuesto 78c (figura 16), se observan 8 carbonos al igual que en el compuesto 77c. Sin embargo, la diferencia fundamental entre 78c y 77c que permitió su identificación fue la desaparición de la señal correspondiente al grupo tiocarbonilo (C=S), observable para el compuesto 77c (figura 11) y la aparición de una nueva señal correspondiente al enlace imínico C=N observable en el compuesto 78c (figura 16). Además, hay un incremento en la intensidad de las dos señales pertenecientes a los carbonos que conforman el grupo etilo sustituyente con respecto a lo observado en para el compuesto 77c (figura 11), esto debido a la presencia de dos carbonos en cada señal de la parte alifática. Con ayuda del experimento DEPT-135 se asignaron fácilmente los carbonos aromáticos y los carbonos del grupo etilo.

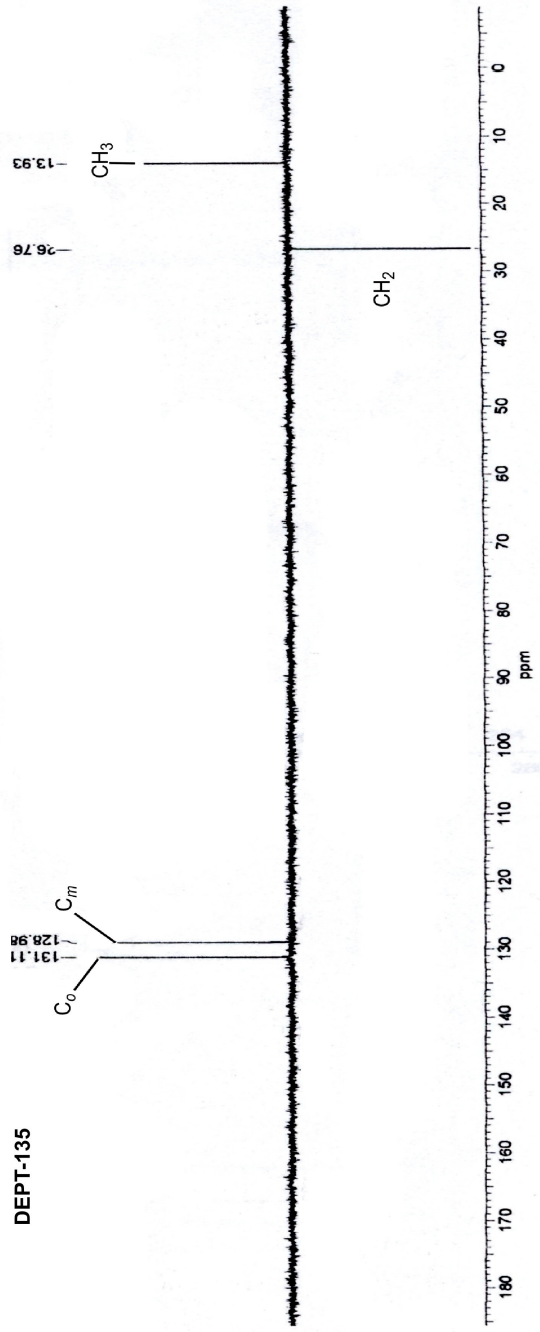
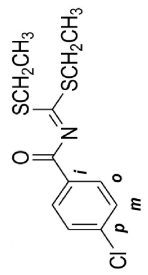
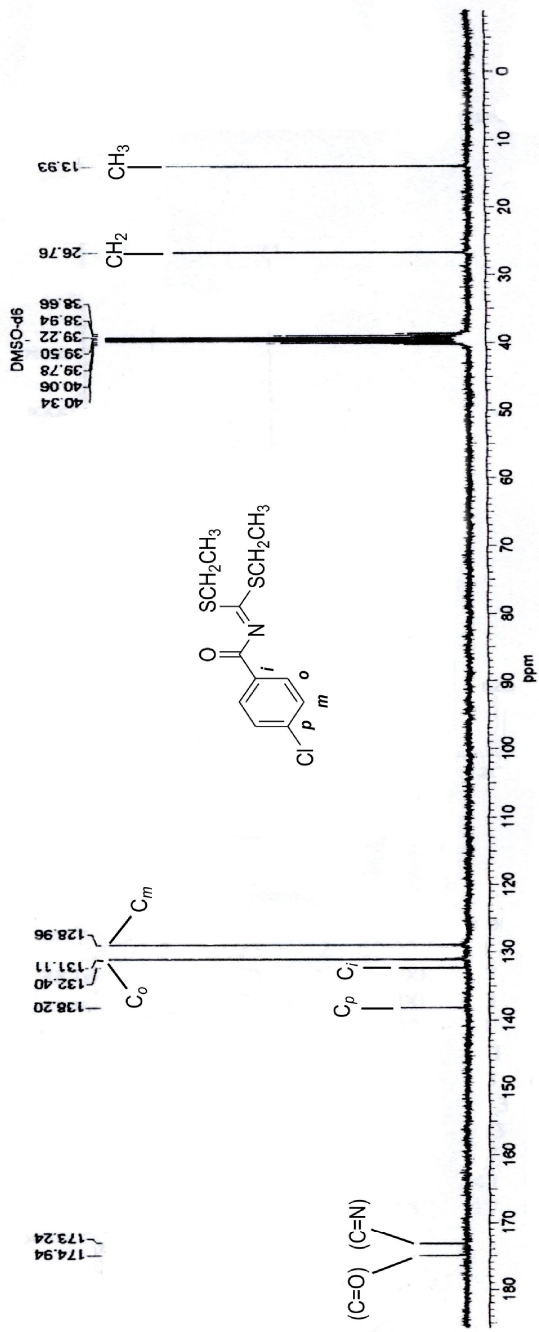
Esta información espectroscópica confirma la obtención del compuesto 78c.

En la tabla 13, se consignan los datos de los espectros de RMN-¹³C para los compuestos 78a-d que poseen espectros similares al compuesto 78c.

Tabla 13. DATOS DE RMN ¹³C de los compuestos 78a-d, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 75 MHz, TMS estándar interno.

78	R	CH ₃	CH ₂	C=O	C=N	Ci	Co	Cm	Cp
a	H	13.9	26.7	174.3	173.3	133.5	129.2	128.6	133.1
b	CH ₃	14.3	27.0	174.7	172.9	131.4	129.7	129.6	143.8
c	Cl	13.9	26.8	174.9	173.2	132.4	131.1	129.0	138.2
d	NO ₂	14.2	27.4	179.4	172.4	139.5	131.1	124.3	150.4

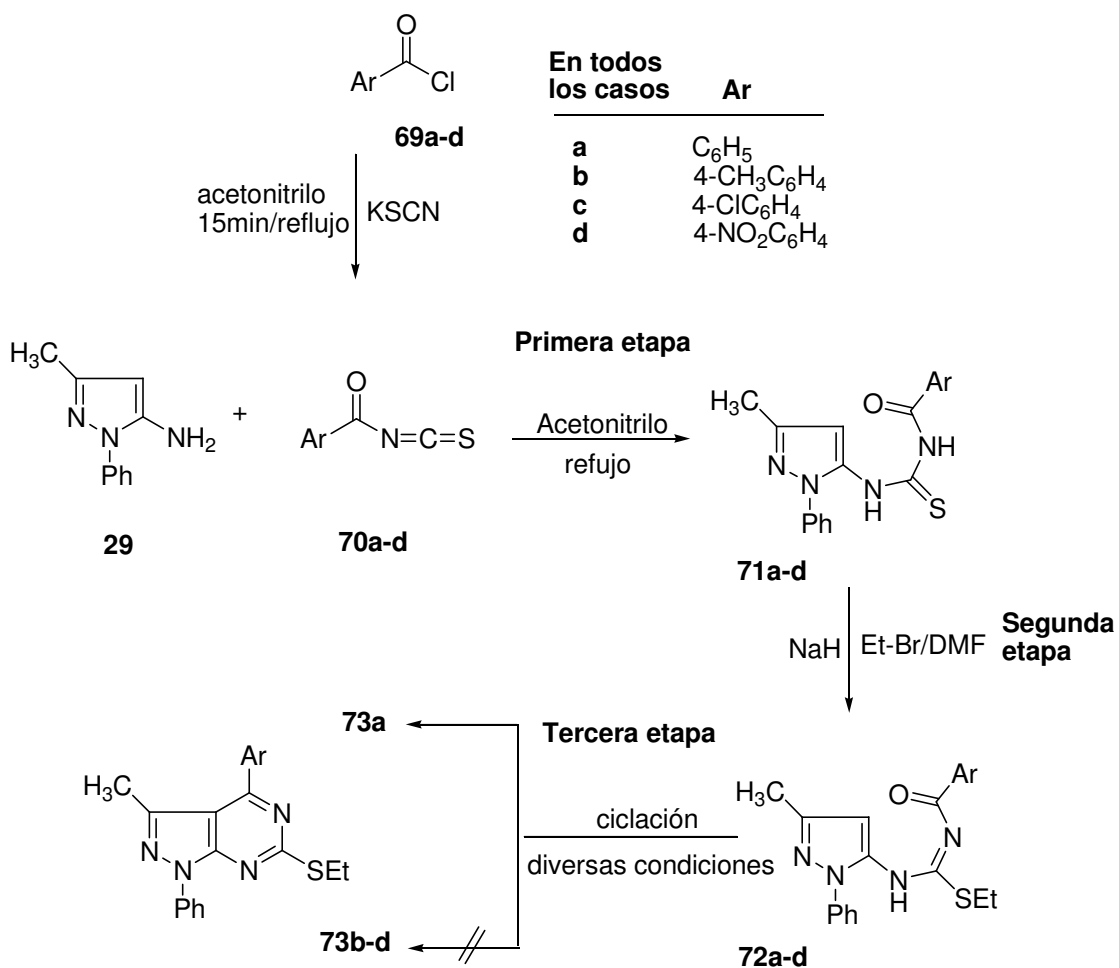
**En el compuesto 78b, el CH₃ sobre el anillo aromático aparece a δ = 21.5 ppm



4.2. PRODUCTOS OBJETIVO

4.2.1. Evaluación de la PRIMERA RUTA propuesta para la obtención de las pirazolo [3,4-*d*]pirimidinas. Reacción de los isotiocyanatos de aroilo (70a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29). Los resultados de esta ruta demostraron que es posible acceder a las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas en *TRES ETAPAS* (Esquema 24) y que se producen regioselectivamente los productos 72b-d y 73a y no sus isómeros posibles 76a-d como se planteó en el problema estudiado (Esquema 20).

Esquema 24 Reacción general de la PRIMERA RUTA propuesta para la obtención de la pirazolo [3,4-*d*]pirimidina (73a). Interacción de los isotiocyanatos de aroilo (70a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29)



Con el fin de facilitar el análisis de los resultados de esta ruta, se describirá cada una de las tres etapas por separado, con sus soportes espectroscópicos.

4.2.1.1. PRIMERA ETAPA: Obtención de los compuestos 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il) -tioureas (71a-d). Los isotiocianatos de aroilo (70a-d) se obtuvieron *IN SITU* por la reacción entre los cloruros de aroilo 69a-d y KSCN; y su interacción con 29 se llevó a cabo en atmósfera inerte de gas propano, por calentamiento a reflujo por dos horas para producir las tioureas (71a-d)¹³¹ (Esquema 25).

En esta primera etapa es importante usar tiocianato de potasio (KSCN) previamente macerado y secado a 80°C por 12 horas y con acetonitrilo de grado reactivo en una atmósfera inerte. Los productos 71a-d se precipitaron fácilmente cuando la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego en refrigeración por 8 horas. El sólido obtenido se filtró y se lavó con porciones de acetonitrilo seco. Los productos 71a-d se purificaron por recristalización de etanol comercial.

En la tabla 14, se muestran las principales propiedades físicas de los compuestos 71a-d.

Tabla 14 Propiedades físicas de las 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-tioureas (71a-d).

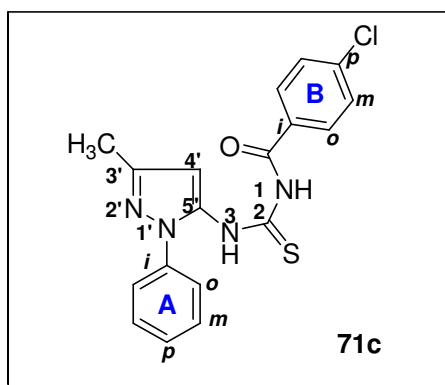
71	R	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	Tiempo de reacción (h)
a	H	163-164	80	Blanco	Cristales finos	2
b	Me	183-184	50	Crema	Cristales finos	2
c	Cl	168-170	96	Amarillo pálido	Cristales finos	2
d	NO ₂	180-183	70	Amarillo intenso.	Cristales finos	2

Los compuestos 71a-d son solubles en cloroformo y dimetilsulfoxido.

La estructura de los compuestos 71a-d se determinó mediante diversas técnicas espectroscópicas como: Resonancia Magnética Nuclear protónica (RMN-¹H) y de carbono 13 (RMN-¹³C) y Espectrometría de Masas. A manera de ejemplo se presenta el análisis espectroscópico realizado al compuesto 71c.(Figura 17).

¹³¹ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. J. Chemical Research (S) 1997, 2026-2038.

Figura 17. Estructura de la 1-(*para*-clorobenzoil)-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5-il)-tiourea 71c.



En el espectro RMN-¹H del compuesto 71c (Figura 18), se observa claramente que hay cuatro picos diferenciables, los cuales, son generados por los hidrógenos 1-NH, 3-NH, 3'-CH₃ y H4'. Por otra parte, los hidrógenos de los anillos A y B presentan dos multipletes en la región aromática.

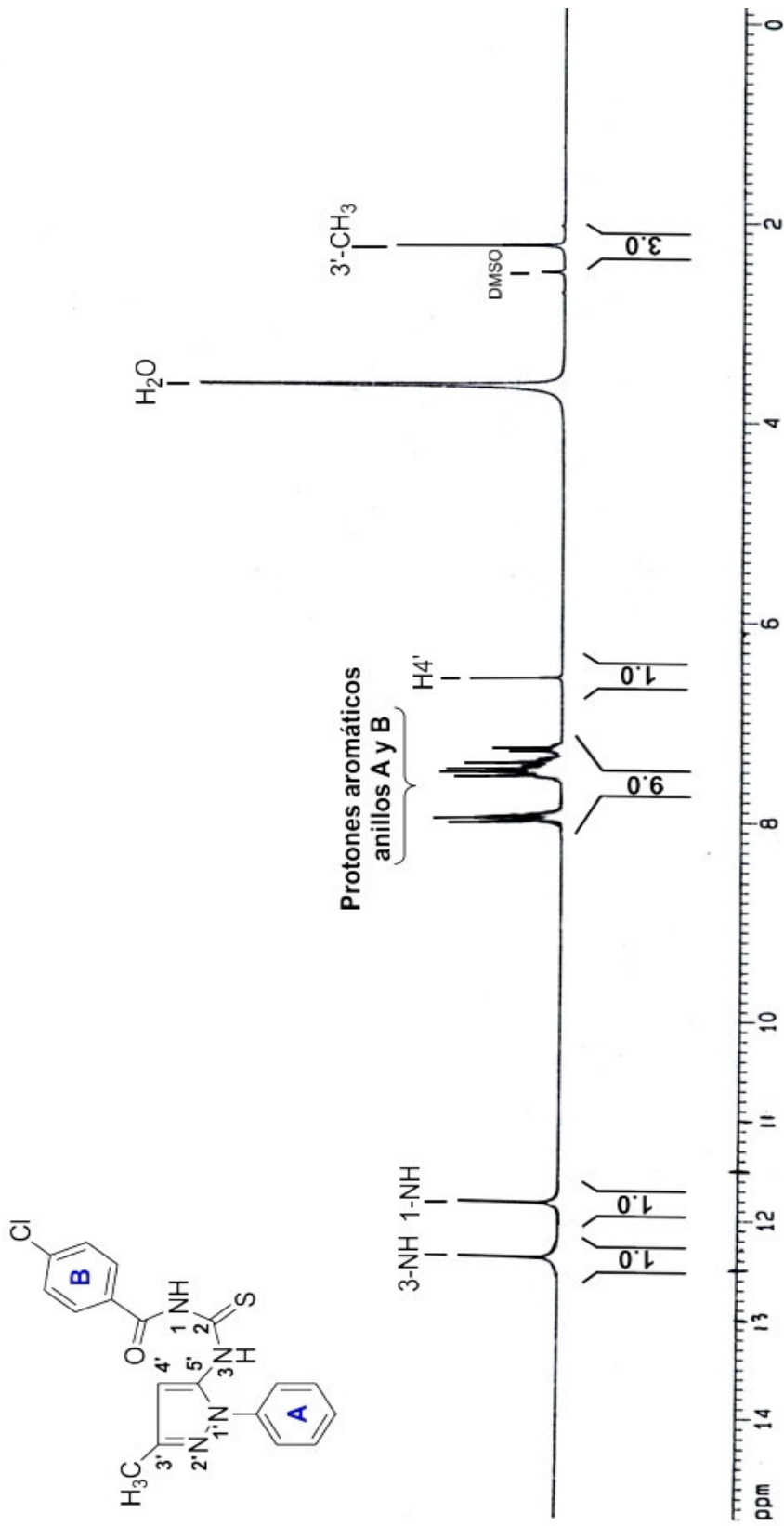
Los demás compuestos 71a,b,d, presentan similares espectros, cuyos datos se resumen en la tabla 15.

Tabla 15. DATOS DE RMN ¹H para los compuestos 71a-d, valores δ (ppm) DMSO-*d*₆, 300 MHz, TMS estándar interno.

Proton/compuesto	a	b	c	d
1-NH (s)	11.79	11.66	11.82	12.15
3-NH (s)	12.47	12.50	12.37	12.34
3'-CH ₃ (s)	2.25	2.24	2.23	2.25
H4' (s)	6.58	6.56	6.55	6.60
Ho, Hm y Hp	7.92 – 7.45	7.83 – 7.29	7.88 – 7.45	8.34 – 7.34
Anillos A y B				

**En el compuesto 71b, el CH₃ sobre el anillo aromático B aparece a δ = 2.36 ppm

** Singulete (s), multiplete (m)



En el espectro RMN-¹³C (Figura 19), se observan 14 señales distintas, asignadas así: 11 carbonos aromáticos de las posiciones (*ipso(i)*, *orto(o)*, *meta(m)* y *para(p)*) de los anillos A y B, y de los carbonos 3', 4' y 5'. Además, se observan las señales del grupo metilo del carbono 3', de grupo carbonilo (C=O) y del grupo tiocarbonilo (C=S).

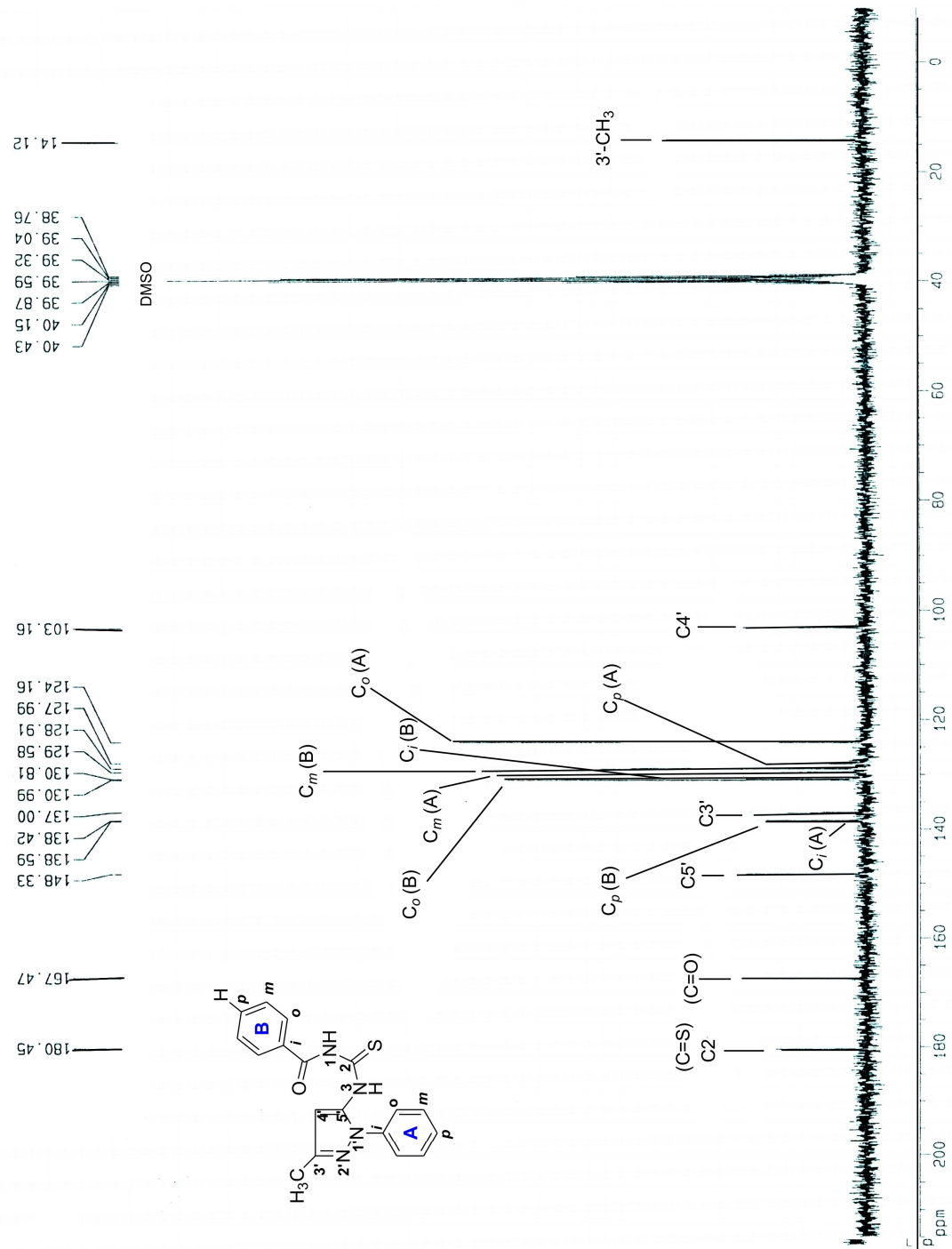
Los demás compuestos 71a,b,d, presentan similares espectros, cuyos datos se resumen en la tabla 16.

Tabla 16. DATOS DE RMN ¹³C de los compuestos 71a-d, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 75 MHz, TMS estándar interno.

Carbono/compuesto	a	b	c	d
C3'-CH ₃	13.9	14.2	14.1	14.2
C3'	136.8	137.0	137.0	137.0
C4'	102.8	103.2	103.2	103.1
C5'	147.8	148.2	148.3	148.2
(C=S) C2	180.3	180.7	180.5	180.2
C=O	168.1	168.3	167.5	166.9
Ci anillo A	138.2	138.6	138.6	138.5
Co anillo A	123.8	124.2	124.2	124.2
Cm anillo A	129.2	129.6	129.6	129.6
Cp anillo A	127.5	127.9	128.0	127.9
Ci anillo B	131.7	129.1	130.8	137.9
Co anillo B	128.8	129.4	131.0	130.7
Cm anillo B	128.4	129.2	128.9	123.7
Cp anillo B	133.3	143.9	138.4	150.2

**En el compuesto 71b, el CH₃ sobre el anillo aromático B aparece a δ = 21.5 ppm

Teniendo en cuenta estos análisis, se puede confirmar que la reacción entre el 5-aminopirazol (29) y los isotiocianatos de aroilo (70a-d) se llevó a cabo de la manera esperada (un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la posición 5 del pirazol (29) al carbono imínico del isotiocianato de aroilo (70a-d))



En el espectro de masas del compuesto 71c (figura 20) ayudó a confirmar el peso molecular de la estructura de 71c y por ende, a corroborar que se obtuvo el producto deseado. En el esquema 25 se muestran sus principales fragmentaciones, siendo la estructura resonante de $m/z=139$ la más estable considerada el pico base.

Esquema 25. Principales fragmentaciones del ion molecular de la 1-(*para*-clorobenzoil)-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5-il)-tiourea (71c).

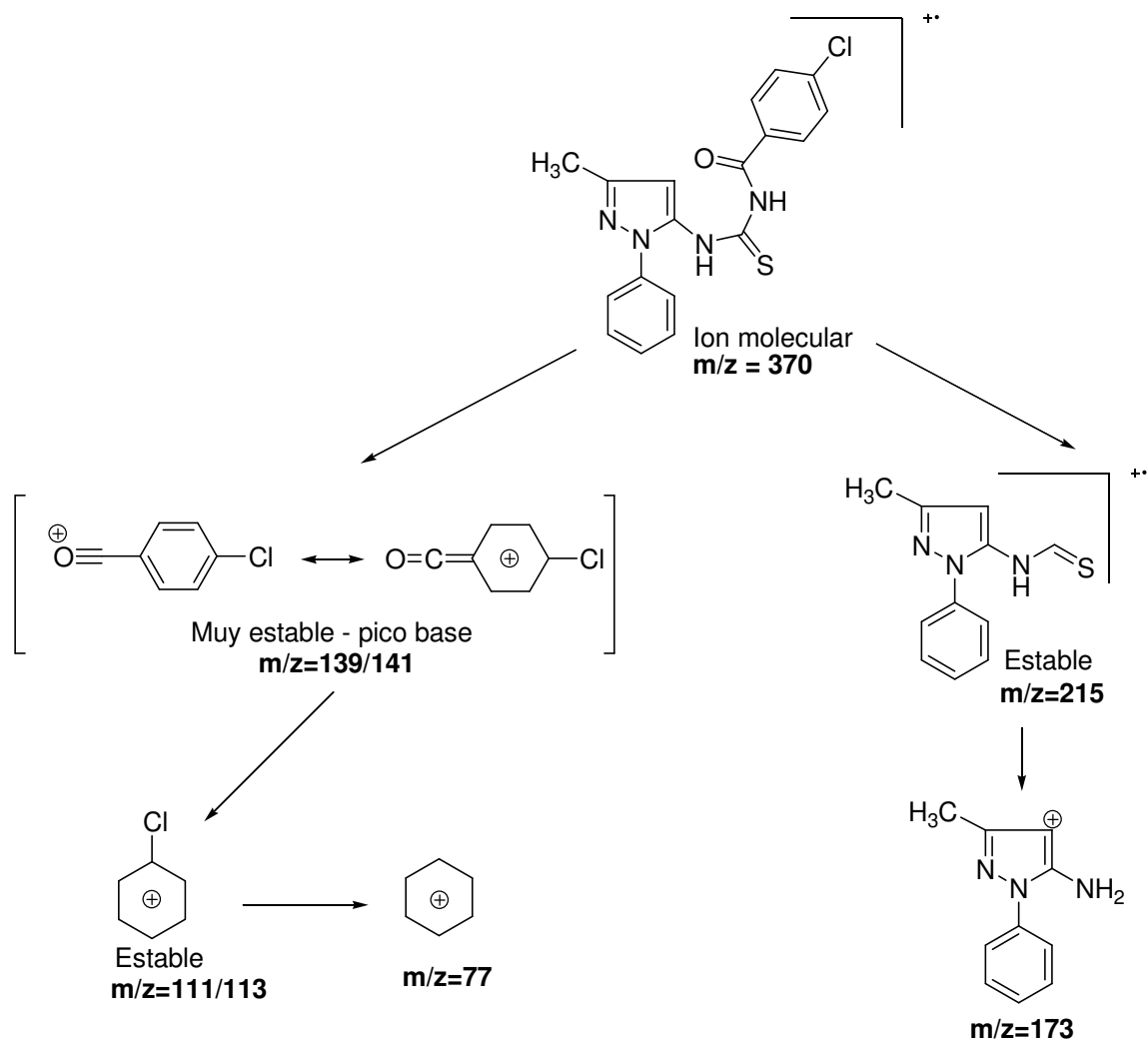
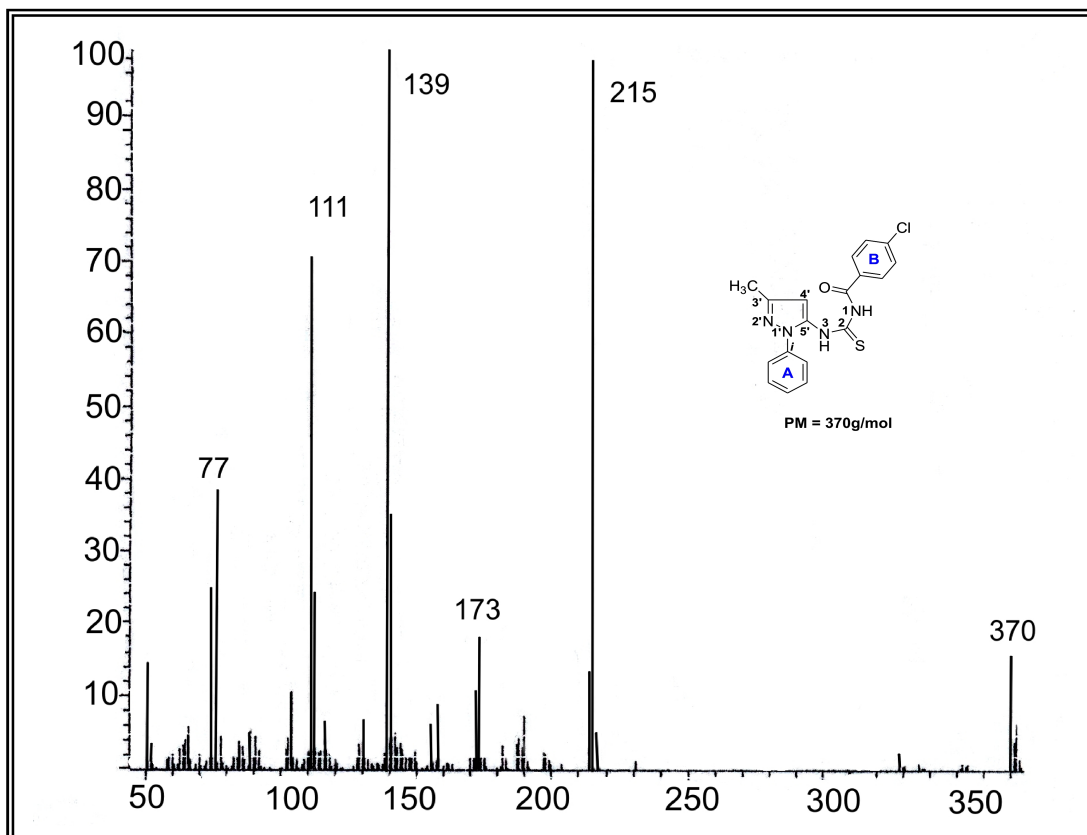


Figura 20. Espectro de masas del compuesto 71c.



4.2.1.2. SEGUNDA ETAPA: Obtención de los compuestos 1-aroil-2-etil-3(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotiureas (72b-d). Una vez obtenidas las aroil tiureas (71b-d), se prosiguió a etilar, usando hidruro de sodio (NaH), una base fuerte, y bromuro de etilo (Et-Br) como agente etilante. Inicialmente, se trabajó con hidróxido de sodio (NaOH) de alta pureza pero el resultado no fue el esperado, puesto que desde el inicio hasta el final de la reacción, la mezcla adquiere un tono rojizo con evidencia de diversos compuestos presentes en concentraciones mínimas lo que hizo imposible el aislamiento de al menos uno de ellos.

Para la síntesis de estos productos, se usaron proporciones equimolares de 71b-d, de la base y del agente etilante mezcladas en la menor cantidad de DMF. El proceso se hizo de forma similar al previamente estandarizado para la síntesis de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) (ver sección 4.1.3.2) con buenos resultados.

En la tabla 17, se muestran las principales propiedades físicas de los compuestos 72b-d obtenidos mediante este procedimiento

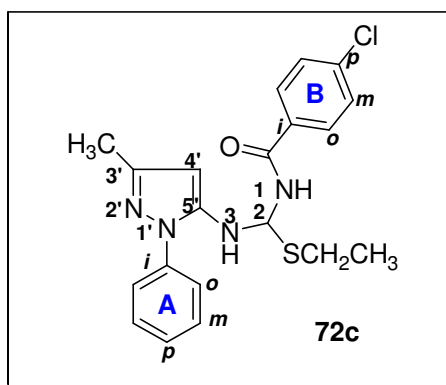
Tabla 17. Propiedades físicas de las 1-aroil-2-etil-3(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotiureas (72b-d).

72	R	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	Tiempo de reacción (h)
b	Me	100-104	55	Amarillo pálido	Cristales	1
c	Cl	100-102	60	Amarillo	Cristales	1
d	NO ₂	90-92	90	Amarillo.	Cristales	1

Nota. La reacción de etilación de 71a, condujo a la obtención de un compuesto bicíclico y por esto no aparece en las diferentes tablas de esta sección. Sus propiedades físicas e información espectroscópica se reportan más adelante.

La obtención de los compuestos 72b-d se pudo comprobar mediante las técnicas de RMN¹H y RMN¹³C. Como ejemplo demostrativo, se presenta el análisis espectroscópico realizado al compuesto 72c.(Figura 21)

Figura 21. Estructura de la 1-(*para*-clorobenzoil)- 2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotiourea 72c.



En el espectro RMN-¹H del compuesto 72c (figura 22) se observa la aparición de dos picos adicionales con respecto a su precursor, el compuesto 71c (figura 18), los cuales corresponden a las señales de los protones de los grupos CH₃ y CH₂ del grupo etilo adicionado. Además, la etilación provoca la desaparición de la señal del 1-NH característica de los compuestos 71a-d.

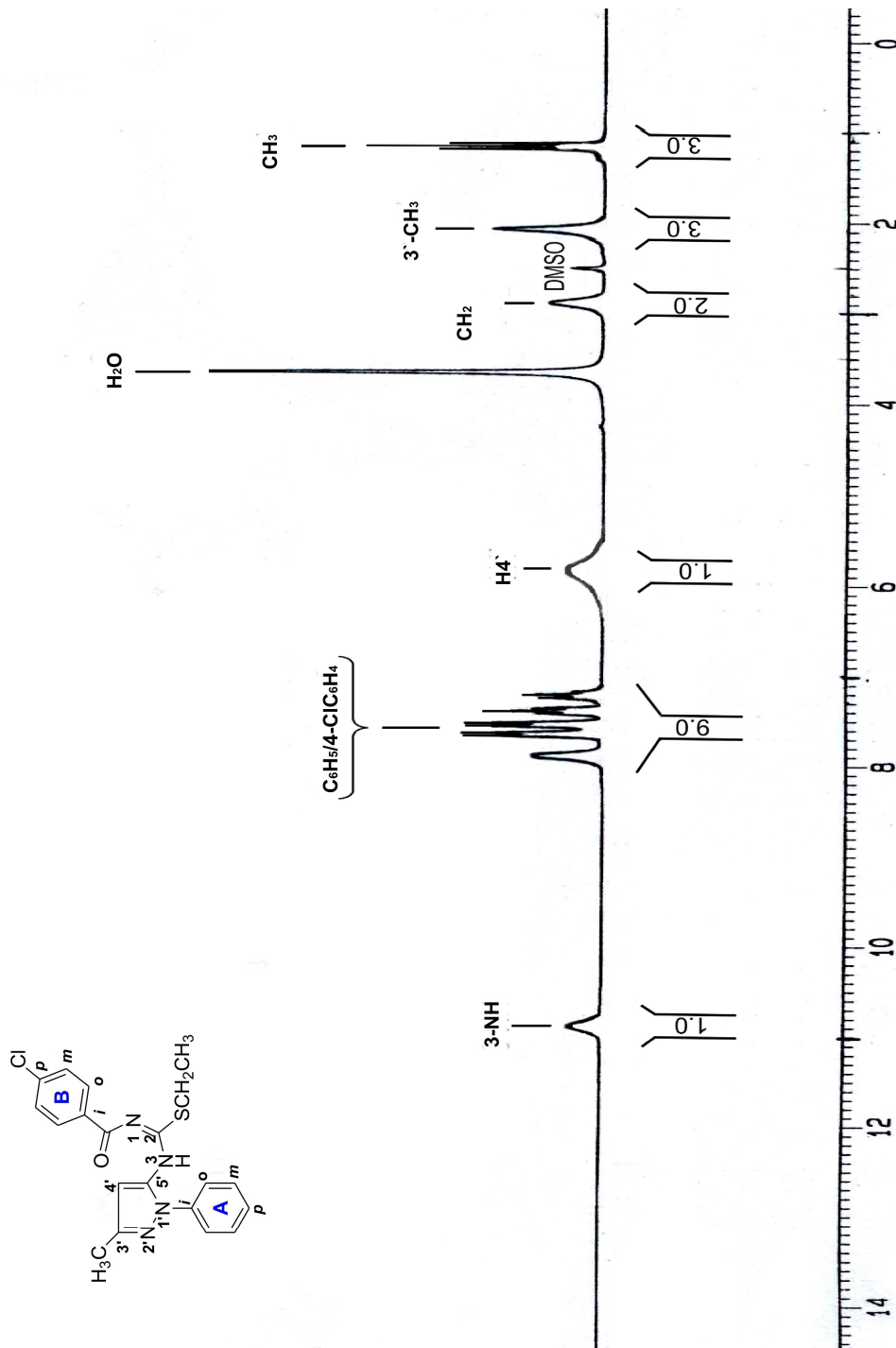
Los compuestos 72b,d mostraron similares espectros que 72c cuyos datos se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. DATOS DE RMN ¹H de los compuestos 72b-d, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 300 MHz, TMS estándar interno.

Proton/compuesto	b	c	d
CH ₃ (t)	1.17	1.14	1.18
CH ₂ (c)	2.92	2.89	2.94
3'-CH ₃ (s)	2.14	2.09	2.12
3-NH (s)	10.73	10.85	11.15
H4' (s)	5.90	5.85	5.91
Ho, Hm y Hp Anillos A y B	7.89 – 7.26	7.87 – 7.27	8.33 – 7.26

**En el compuesto 72b, el CH₃ sobre el anillo aromático B aparece a δ = 2.35 ppm

** Singulete (s), triplete (t), cuartete (c), multiplete (m)



El espectro RMN ^{13}C del compuesto 72c (figura 23), es fácilmente diferenciable de su precursor, el compuesto 71c porque en la parte alifática aparecen los nuevos carbonos del grupo etilo. Además, ya no se observa el grupo C=S y en su lugar se observa la formación de una nueva señal característica del carbono imínico (C=N) que se forma en 72c.

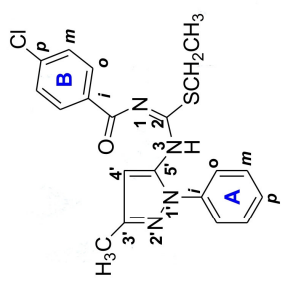
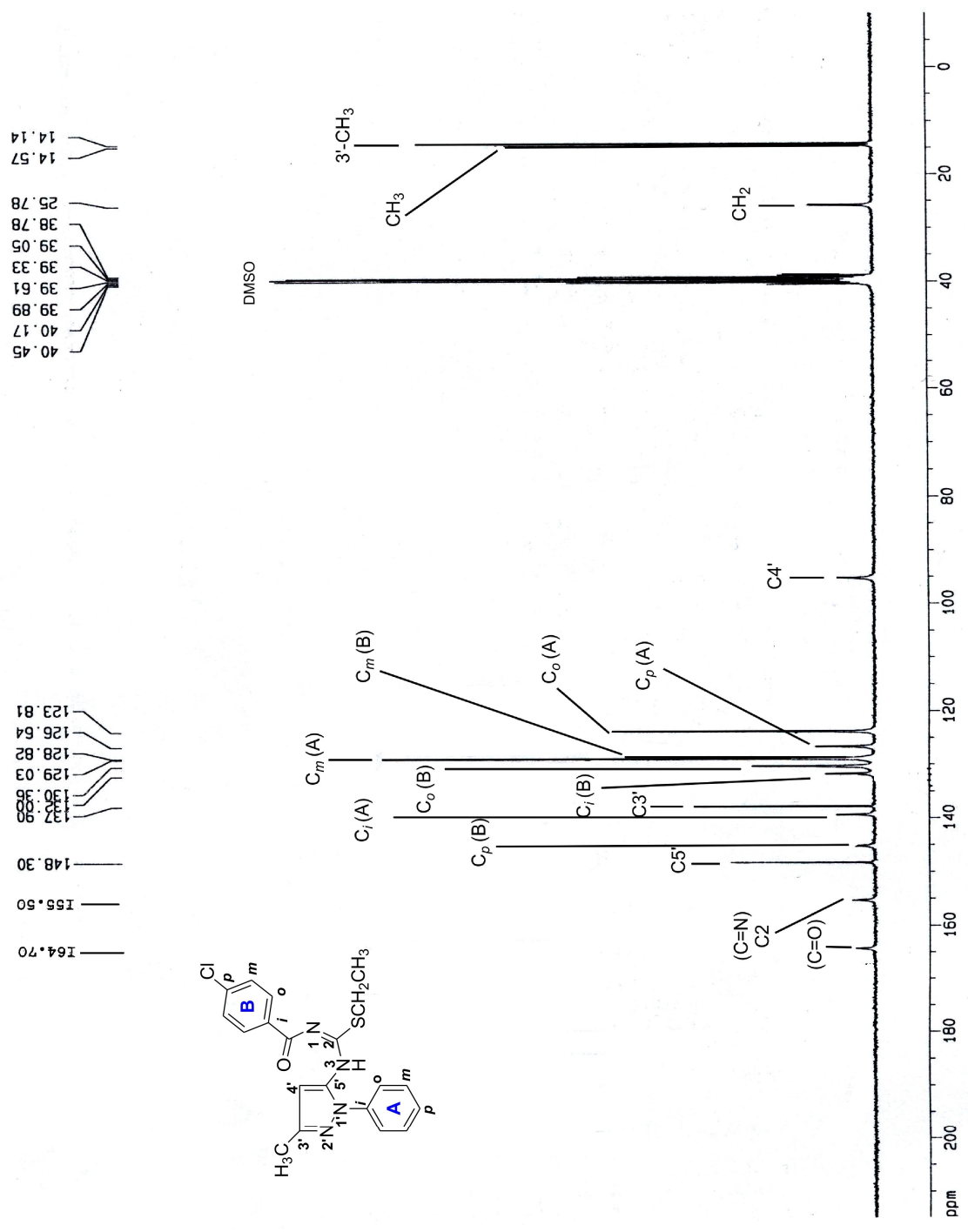
Los demás compuestos 72b,d, presentan similares espectros, cuyos datos se resumen en la tabla 19.

Tabla 19. DATOS DE RMN ^{13}C de los compuestos 72b-d, valores δ (ppm), DMSO- d_6 , 75 MHz, TMS estándar interno.

Carbono/compuesto	b	c	d
CH ₃	14.3	14.1	14.2
CH ₂	25.7	25.8	25.8
C3'-CH ₃	14.6	14.6	14.6
C3'	139.7	137.9	137.8
C4'	95.3	95.2	95.3
C5'	148.1	148.3	148.3
C=O	165.1	164.7	164.5
(C=N) C2	155.6	155.5	155.5
Ci anillo A	138.7	138.8	138.7
Co anillo A	123.9	123.8	124.0
Cm anillo A	129.5	129.0	128.8
Cp anillo A	126.4	126.6	126.7
Ci anillo B	130.4	132.0	145.0
Co anillo B	128.7	130.4	130.0
Cm anillo B	128.5	128.8	123.8
Cp anillo B	145.4	143.4	150.0

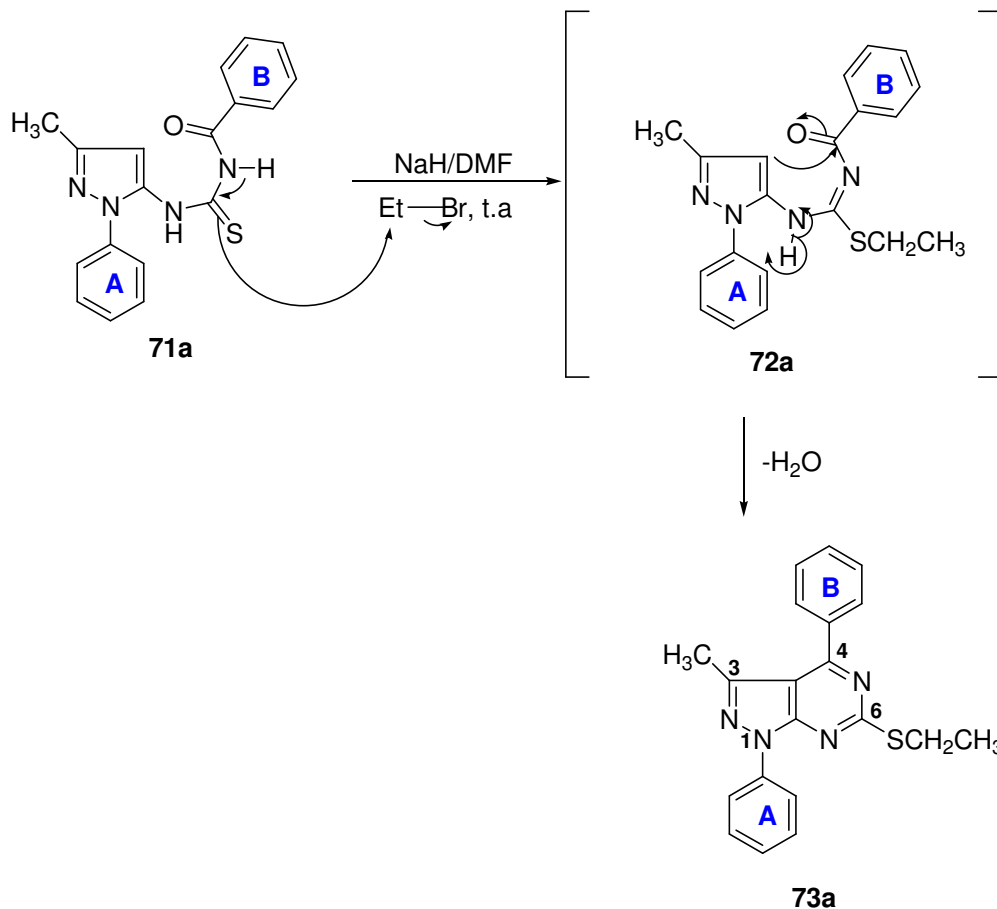
*En el compuesto 72b, el CH₃ sobre el anillo aromático B, aparece a $\delta = 21.4$ ppm

La información espectroscópica confirma la etilación de las aroil tioureas (71b-d) puesto que en los dos espectros RMN- ^1H y RMN- ^{13}C se diferencian perfectamente las señales del grupo etilo adicionado a la estructura; además, desaparece la señal del protón 1-NH en el espectro protónico y se observa la señal del carbono imínico (C=N) en el espectro RMN- ^{13}C .



Como se mencionó anteriormente, los resultados espectroscópicos confirmaron que cuando se trató la tiourea (71a) con NaH y Et-Br en DMF para dar el compuesto 72a, no sólo ocurrió la etilación del compuesto, sino que también se dio la ciclación *IN-SITU* del compuesto 72a generando la pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a). (Esquema 26)

Esquema 26. Obtención de la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina 73a



Obtención de la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a). Esta reacción presentó un comportamiento especial, puesto que transcurridos 30 minutos, aparece un compuesto con luminiscencia azul observable en CCD, cuya intensidad se incrementó durante el transcurso de la reacción siendo al final de ésta, el producto mayoritario que se aisló y se caracterizó.

Las propiedades físicas del compuesto 73a se reportan en la tabla 20.

Tabla 20. Propiedades físicas de la 6-etiltio -1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a).

73a	<i>p.f</i> °C	Rend %	Color	Apariencia	Tiempo de reacción (h)
	114-116	20	Blanco	Cristales	1

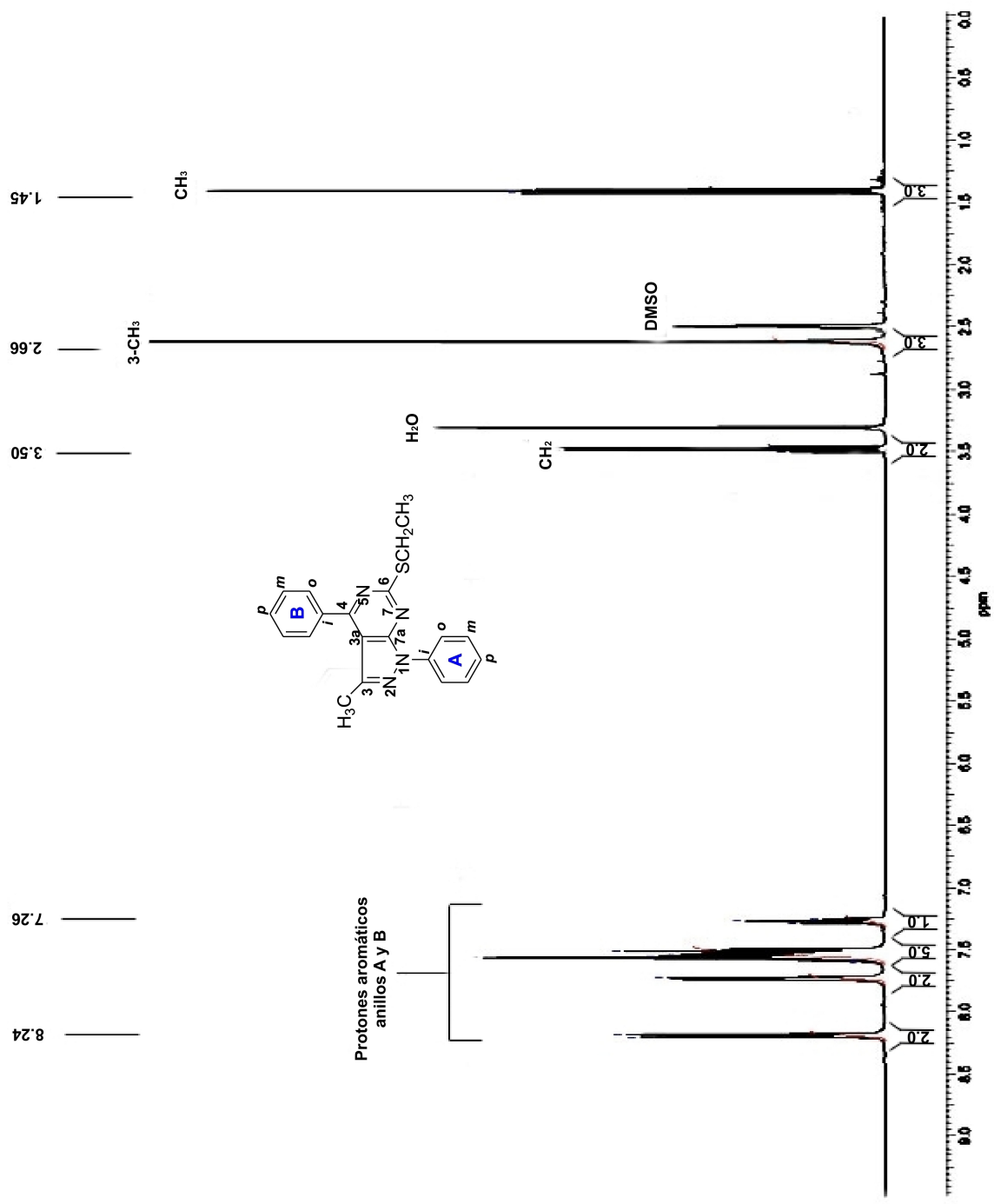
La estructura de la 6-etiltio -1,4-difenil-3-metil pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a). (figura 24) se corroboró mediante los espectros RMN-¹H y masas de 73a. Debido a la escasa solubilidad del compuesto 73a en DMSO, no fue posible obtener el espectro de RMN-¹³C.

En el espectro RMN-1H del compuesto 73a (figura 24) se observan las siguientes señales. Un multiplete a campo bajo que integra para un total de 10 protones, asignados a los hidrógenos *orto*(*o*), *meta*(*m*) y *para*(*p*) de los anillos aromáticos A y B. A campo alto, aparecen un triplete y un cuartete del grupo etiltio y un singulete que integra para 3 protones, correspondiente al grupo metilo sobre el carbono 3.

Los datos del espectro RMN-¹H del compuesto 73a se resumen en la tabla 21.

Tabla 21. DATOS DE RMN ¹H del compuesto 73a, valores δ (ppm), DMSO-*d*₆, 300 MHz, TMS estándar interno.

73a	CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	3'-CH ₃ (s)	Ho, Hm y Hp Anillos A y B
	1.45	3.50	2.68	7.26-8.24



El espectro de masas del compuesto 73a (figura 25) confirmó el peso molecular (346g/mol) calculado para la 6-etiltio-1,4-difenil-3-metilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina. Lo que corrobora la formación del compuesto bicíclico. En el esquema 27, se muestran sus principales fragmentaciones siendo la más importante, la formación del ion bencino $m/z=77$ cuya abundancia lo hace el pico base.

Esquema 27. Principales fragmentaciones del ion molecular de la 6-etiltio -1,4-difenil-3-metil pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a).

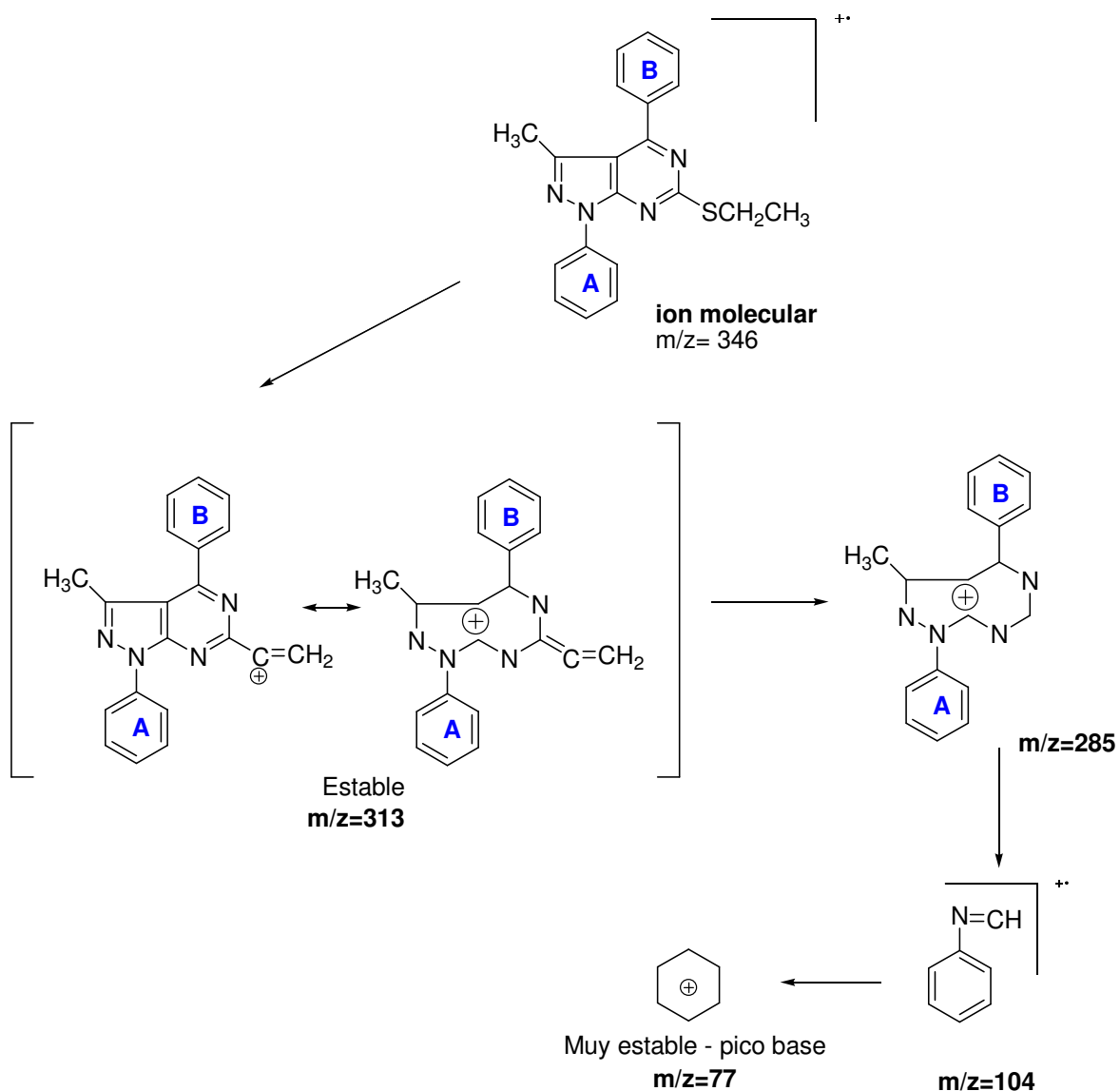
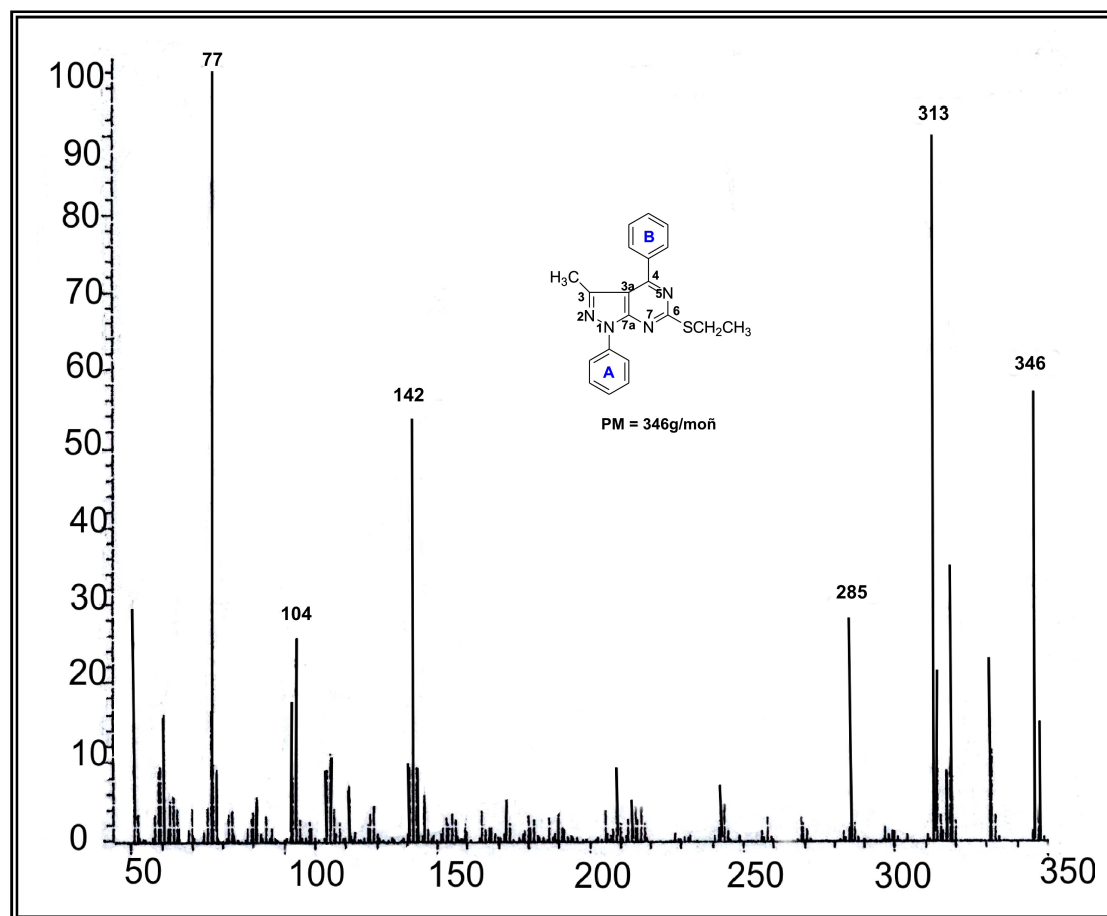
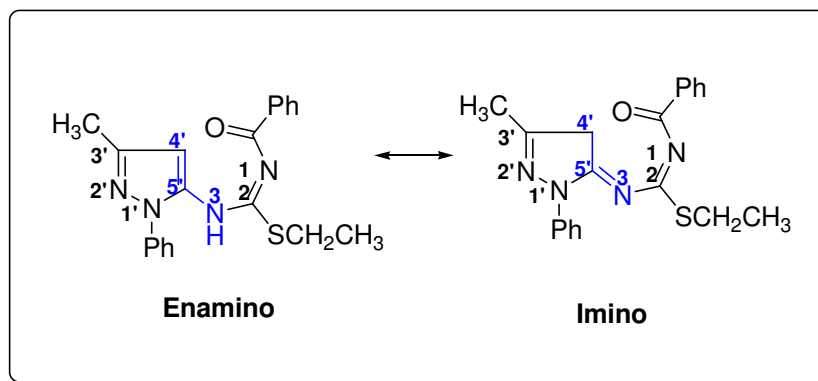


Figura 25. Espectro de masas del compuesto 73a.



Probablemente, la ciclación del compuesto 72a, esté favorecida por la factibilidad de establecer una tautomería enamino-imino, formando un CH_2 sobre el $\text{C4}'$ del compuesto 72a, que facilita su condensación con el grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), y la eliminación de una molécula de agua, conduciendo al producto bicíclico (figura 26).

Figura 26. Forma tautomérica enamino-imino establecida por el compuesto 72a.

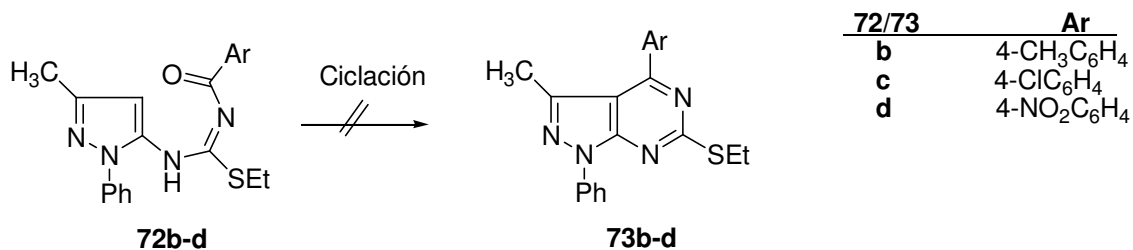


Es posible que cuando sobre el anillo B, existe un sustituyente electroatrayente o electrodonante, no se pueda establecer esa forma tautomérica y entonces, la ciclación sería promovida exclusivamente por una sustitución electrofílica aromática intramolecular del C4' del anillo pirazólico que, bajo las condiciones planteadas resultó muy difícil de llevar a cabo.

4.2.1.3. TERCERA ETAPA. Evaluación de la reacción de ciclación de las isotiureas (72b-d) para la posible obtención de las pirazolo[3.4-d]pirimidinas (73b-d). Las isotiureas 72b-d se sometieron a diferentes condiciones de ciclación. Térmicos y por calentamiento a reflujo en etanol, acetonitrilo, dioxano y DMF en ausencia o presencia de catalizadores básicos como piperidina, piridina y trietilamina. Desafortunadamente, en todas las condiciones se genera una mezcla de productos, difíciles de separar y por lo tanto, no se caracterizaron.

Este hecho, evidenció la dificultad de ciclar los intermedios 72b-d a los productos deseados (73b-d). (Esquema29)

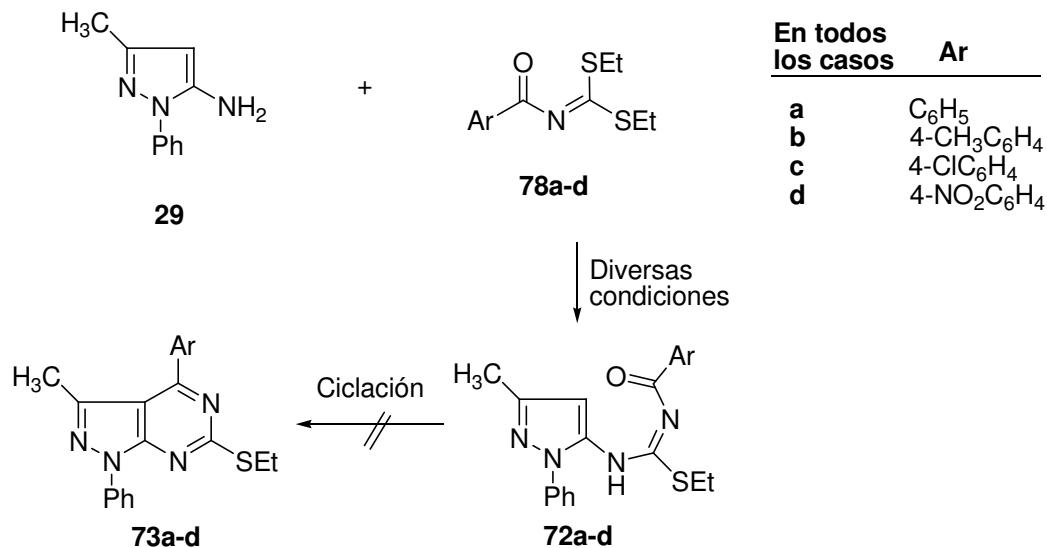
Esquema 28. Planteamiento de la ciclación de los compuestos 72b-d.



4.2.2. Evaluación de la SEGUNDA RUTA propuesta para la obtención de pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas. Reacción de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29). La escogencia de las condiciones más adecuadas para el estudio de la interacción de los compuestos 78a-d con el 5-aminopirazol (29) dependió de la naturaleza química de estos precursores los cuales se hidrolizan con facilidad en medio ácido, por lo tanto, se eliminó como posibilidad la catálisis ácida. Así, se llevaron a cabo ensayos bajo 4 condiciones de reacción; dos de estas en medio básico (dioxano/piperidina y DMF/trietilamina); la tercera en difeniléter como solvente y la cuarta evaluó la interacción directa de los ditiocarbonatos (78a-d) con el 5-aminopirazol (29) en ausencia de solventes donde los materiales de partida se fundieron a diferentes temperaturas en un baño de glicerina.

Los resultados espectroscópicos de los productos obtenidos bajo las 4 condiciones mostraron que la interacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) conducen a la formación de las isotiureas (72a-d) y no a los compuestos ciclados (73a-d). (Esquema 28)

Esquema 29. Resultado de la interacción de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).



Los resultados obtenidos en las cuatro condiciones ensayadas en la segunda ruta propuesta, se resumen en el cuadro comparativo de la Tabla 22

Tabla 22. Cuadro comparativo de las condiciones utilizadas en la SEGUNDA RUTA de trabajo propuesta en la presente investigación.

Condición	Medio	Tiempo de Rx Promedio	Rendimiento promedio (%) productos 72a-d
1	Dioxano/piperidina	7 horas	<20
2	DMF/trietilamina	2 horas	<30
3	Difeniléter	1 hora	<45
4	Baño de glicerina 150 200 y 250°C	5 minutos	<30

En esta segunda ruta, como en la primera, se encontró que el centro más reactivo del 5-aminopirazol (29) es el grupo amino en posición 5 y no el carbono 4. Igualmente, que el centro más reactivo de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) es el carbono imino, hecho que concuerda con las descripciones hechas por Agustín y colaboradores¹³².

Además, el análisis de las dos rutas sintéticas planteadas permitió concluir que la primera ruta propuesta es más eficiente para la obtención de los compuestos 72a-d y que mediante la segunda ruta es posible observar con mejor detalle la interacción de los precursores al igual que la regioselectividad de la reacción que se conservó bajo las 4 condiciones ensayadas.

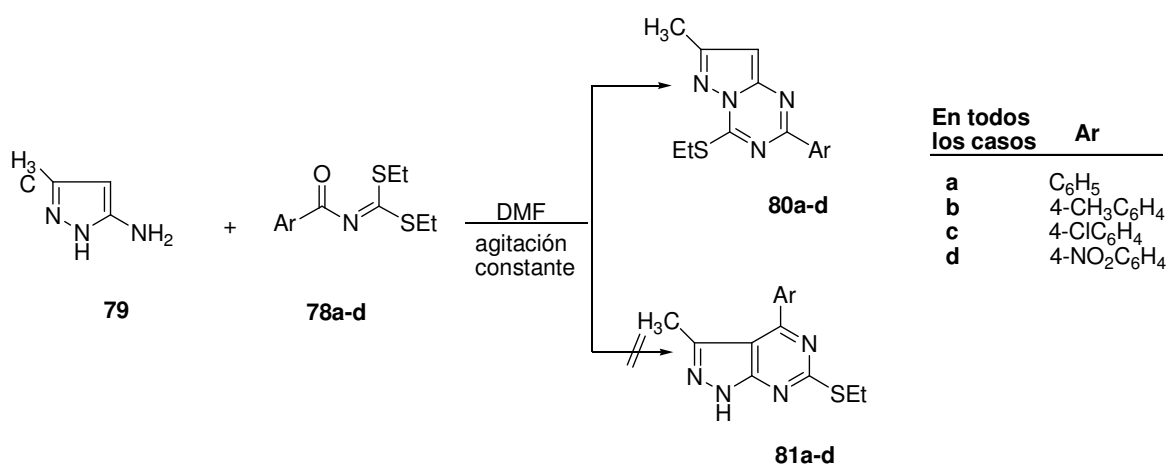
La dificultad en la obtención de los productos ciclados 73a-d siguiendo las dos rutas planteadas se podría explicar mediante la estructura de los productos aislados 72a-d. El cierre del anillo y su posterior deshidratación para la formación de las pirazolo[3,4-d]pirimidinas 73a-d requiere de una sustitución electrofílica aromática intramolecular que se da entre el carbono 4 (C4') del anillo pirazólico con el grupo carbonilo imínico de la molécula (C=O) la cual se ve favorecida con el uso de ácidos de Lewis como catalizadores debido a su similitud con los procesos clásicos de acilación de Friedel-Crafts. Estas condiciones NO fueron estudiadas en la presente investigación puesto que al ser una ruta nueva planteada, se consideró que los productos aislados correspondían en efecto a los compuestos ciclados 73a-d y no a los intermedios 72a-d. Sin embargo, se recomienda analizar los efectos de este tipo de catalizadores sobre estas reacciones en análisis posteriores.

Otro indicio válido que justifica el planteamiento anterior se basa en los resultados obtenidos en otra investigación adelantada en el grupo de Heterocíclicos de la Universidad de Nariño en la que se evaluó la interacción de los ditiocarbonatos (78a-d) con el 5-amino-3-metilpirazol (79) el cual posee tres centros reactivos propicios para un ataque nucleofílico (el carbono 4 y los grupos amino en posición

¹³² AUGUSTÍN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. Op. cit., p. 30.

1 y 5 del anillo). El proceso de ciclación conducía teóricamente a la obtención de dos sistemas diferentes, las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas (80a-d) o las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (81a-d), siendo las triazinas (80a-d), los únicos productos obtenidos en la mayoría de los casos debido a que, bajo las condiciones ensayadas (DMF / reflujo), se vio más favorecida la reacción de ciclocondensación que es más sencilla que la sustitución electrofílica aromática intramolecular necesaria para la obtención de las pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (80a-d) (Esquema 29).

Esquema 30. Obtención de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas (80a-d) a partir de la reacción de ciclación de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) con el 5-amino-3-metilpirazol (79).



5. METODOLOGÍA

La parte experimental se ha organizado en tres secciones. La primera, contiene las generalidades sobre los reactivos, materiales y equipos usados en este trabajo de investigación. La segunda, se refiere a las metodologías usadas en la preparación de los precursores y la tercera, describe las metodologías estandarizadas para la obtención de los nuevos productos.

5.1. GENERALIDADES

Los precursores de esta investigación se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos en la literatura^{133,134,135,136,137,138}. los nuevos productos, se sintetizaron bajo condiciones suaves, con materiales y equipos sencillos de laboratorio. La purificación de los diferentes compuestos se hizo por recristalización de etanol comercial, absoluto o DMF; en algunos casos, por cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de hexano:acetato de etilo:cloroformo como fase móvil.

El seguimiento de todas las reacciones se hizo mediante cromatografía de capa delgada en placas de sílica gel con revelador de UV-Vis, empleando como agentes revelantes una lámpara manual UV con dos longitudes de onda (257nm y 365nm) y una cámara de cristales de yodo. Los procesos de evaporación se llevaron a cabo usando una fuente de aire tibio. Los puntos de fusión de las sustancias sólidas se determinaron por medio del método del tubo thiele. Las densidades de los precursores líquidos se calcularon usando un picnómetro de 5mL.

Los espectros de IR fueron tomados en pastillas de bromuro de potasio KBr en un espectrofotómetro con transformada de Fourier modelo ATI-MATTSON RS-SERIES del laboratorio de espectroscopia de la Universidad del Valle. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ⁻¹H), de carbono trece

¹³³ DIXON, A. E. Op. cit., p. 24.

¹³⁴ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND. Op. cit., p. 25

¹³⁵ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON. Op. cit., p. 25.

¹³⁶ GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Op. cit., p. 31.

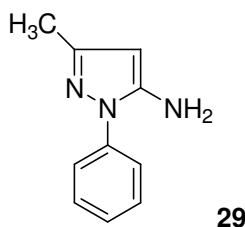
¹³⁷ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Op. cit., p. 33.

¹³⁸ AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Op. cit., p. 69.

(RMN-¹³C), se utilizó un equipo BRUKER DPX operando a 300MHz y 75MHz respectivamente del laboratorio de espectroscopia de la Universidad de Jaen - España. Los espectros fueron tomados en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como solvente, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

5.2. OBTENCIÓN DE LOS PRECURSORES

5.2.1. Procedimiento general para la preparación del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29).¹³⁹



A una solución de fenilhidrazina (14) (1.0mol) en ácido clorhídrico concentrado (100mL) y agua (400mL) se adicionó el 3-aminocrotonitrilo (28) (1.0mol) mientras se mantiene la agitación magnética a temperatura ambiente. Después de 10 minutos de reacción, se agregó más ácido clorhídrico concentrado (200mL) y la mezcla de reacción se calentó por 15 minutos. Al final de la reacción se obtuvo una solución amarilla, la cual, se enfrió rápidamente agregando hielo y se neutralizó con NH₄OH concentrado. El precipitado resultante corresponde al 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) de 110°C de punto de fusión y rendimiento del 81%.

En el anexo C se resume esquemáticamente este proceso.

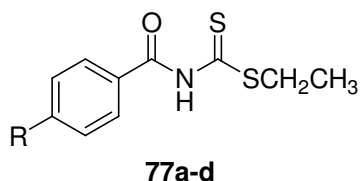
5.2.2. Obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d). Se llevó a cabo en dos etapas: en la primera se tomó como base la metodología propuesta por Elmore¹⁴⁰ para la síntesis de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d) y en la segunda, se adecuó la metodología de Nash¹⁴¹ para la síntesis de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).

¹³⁹ GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Op. cit., p. 31.

¹⁴⁰ ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND. Op. cit., p. 25.

¹⁴¹ NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON. Op. cit., p. 25.

5.2.2.1. Primera etapa: Obtención de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (77a-d).



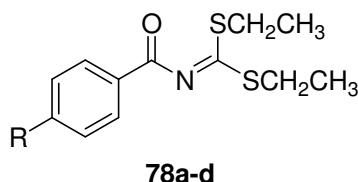
77	R
a	H
b	CH ₃
c	Cl
d	NO ₂

Se pesó tiocianato de potasio seco (KSCN) (0.36moles) y se disolvió en acetonitrilo (25mL) con ayuda de agitación magnética. Seguidamente, se adicionó el cloruro de aroilo respectivo (69a-d) (0.43moles) y se calentó a reflujo por 15 minutos para formar los isotiocianatos 70a-d. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se adicionó tioetanol (EtSH) (0.47moles) y se agitó por un intervalo de 22-27 horas a temperatura ambiente. En todas las reacciones se obtuvo una solución amarilla y la aparición de un precipitado blanco correspondiente al cloruro de potasio (KCl) formado como subproducto. Al término de la reacción, se agregó una mezcla de agua – hielo y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x25mL). Los extractos orgánicos se secaron por 4 horas usando sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄); el solvente se removió por evaporación hasta la obtención de un sólido amarillo correspondiente al aroiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a-d). Los cristales se lavaron con hexano frío (2x5mL) y se secaron para usarse en la siguiente etapa. El seguimiento de la reacción se hizo con CCD de sílica gel en aluminio como fase estacionaria y una fase móvil de acetato de etilo.

Nota: Estos sólidos también pueden recristalizarse de etanol para garantizar una mayor pureza.

En el anexo D se resume esquemáticamente este proceso.

5.2.2.2. Segunda etapa: Obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d).



78	R
a	H
b	CH ₃
c	Cl
d	NO ₂

Procedimiento general: a una suspensión del correspondiente aroiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a-d) (0.12moles) y disuelta en DMF (8mL) agitada magnéticamente, se adicionó lentamente hidruro de sodio (NaH) al 60% (0.12moles) y se agitó por 30 minutos; luego, se inyectó una solución de bromuro

de etilo (EtBr) (0.12moles) y se continuó agitando la mezcla a temperatura ambiente por 90 minutos más. En estas reacciones se observó la aparición de un precipitado blanco correspondiente al bromuro de sodio NaBr, un subproducto y la decoloración de la solución de amarillo fuerte a un amarillo pálido.

Nota:

Se sugiere realizar este procedimiento en atmósfera inerte con gas propano para garantizar mayor pureza y por lo tanto un mejor rendimiento de los productos obtenidos.

Los productos 78a-d se aislaron de dos formas:

La primera consistió en la adición lenta de agua- hielo sobre la mezcla de reacción hasta que se precipitó el producto esperado (78c,d), el compuesto sólido se filtró, se lavó con agua helada, se secó a temperatura ambiente y se recristalizó de etanol comercial.

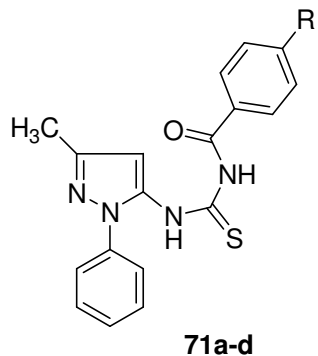
En la segunda se purificaron los productos líquidos 78a y 78b los cuales se extrajeron del medio de reacción usando acetato de etilo (50mL) y una mezcla de agua – hielo. La fase orgánica se evaporó a sequedad y los aceites obtenidos se purificaron por cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano – acetato de etilo (6:4) como fase móvil. Este procedimiento también es válido para la purificación de los compuestos sólidos 78c,d.

El seguimiento de la reacción al igual que la purificación de los compuestos se hizo con CCD usando acetato de etilo como fase móvil para el control de reacción y una mezcla semejante a la usada en la columna para controlar la salida de los productos deseados.

En el anexo E se resume esquemáticamente este proceso.

5.3. OBTENCIÓN DE PRODUCTOS FINALES

5.3.1. Obtención de las 1-aroil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-tioureas (71a-d).

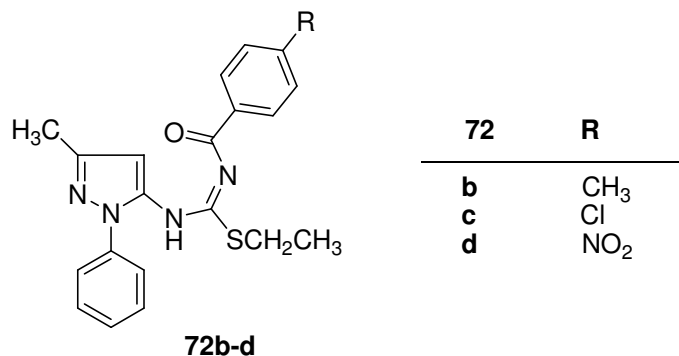


71	R
a	H
b	CH ₃
c	Cl
d	NO ₂

Se preparó una solución de tiocianato de potasio seco (KSCN) (0.014moles) en acetonitrilo (20mL) en un sistema provisto de una atmósfera inerte de gas propano y agitado magnéticamente durante 15 minutos. A continuación, se adicionó gota a gota el cloruro de aroilo respectivo (69a-d) (0.014moles) teniendo en cuenta que el cloruro de *p*-nitrobenzoilo (69d) que es sólido, se debió disolver en la menor cantidad de acetonitrilo para su adición. La mezcla se sometió a reflujo por 15 minutos. Transcurrido ese tiempo, se inyectó lentamente el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) (0.014moles) disuelto en acetonitrilo y la reacción se dejó a reflujo y agitación por 90 minutos más. La mezcla obtenida al final se enfrió a temperatura ambiente y luego se refrigeró por 12 horas hasta la obtención de un sólido cuyo color va de crema 71a hasta amarillo ocre 71d. El sólido se filtró y se lavó usando pequeñas cantidades de etanol comercial frío lo que facilitó la remoción de algunas impurezas. La realización de este lavado es muy útil puesto que evita el proceso de recristalización incrementando los rendimientos de los productos 7a-d los cuales quedan listos para utilizarse en la siguiente etapa de reacción.

El anexo F muestra un esquema del proceso descrito anteriormente.

5.3.2. Obtención de las 1-aroil-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas (72b-d).



Este tipo de compuestos se obtuvieron por dos métodos.

Método A. Se preparó una solución de la aroiltiourea respectiva (71a-d) (3.0mmoles) en DMF (5mL) en un sistema provisto de una atmósfera inerte de gas propano y agitado magnéticamente durante 10 minutos. A continuación, se adicionó lentamente hidruro de sodio (NaH) al 60% (3.0mmoles) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente por 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se inyectó gota a gota bromuro de etilo (Et-Br) (3.0mmoles) y se agitó por 30 minutos más generándose inmediatamente una sal blanca que corresponde al bromuro de sodio (NaBr), un subproducto de la reacción. Además, el color de la mezcla va disminuyendo durante el transcurso de la reacción hasta quedar amarillo pálido al final. Luego, se adicionó agua hielo a la mezcla de reacción y el producto se extrajo usando acetato de etilo (3x15mL). La fase orgánica se secó usando sulfato de sodio anhidro (NaSO₄) por 12 horas. Se evaporó el solvente a sequedad hasta la obtención de una resina rojiza que contiene el producto mayoritario (72b-d) y algunas trazas de sus precursores por lo que fue necesario purificar usando cromatografía de columna de sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano: acetato de etilo (1:6) como fase móvil.

El anexo G muestra un esquema del proceso descrito anteriormente.

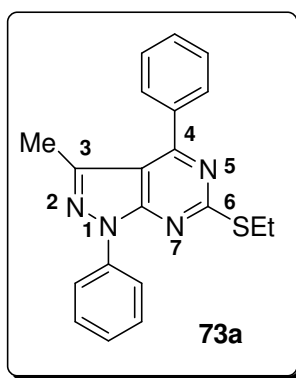
Método B. Una mezcla del aroiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo respectivo (78a-d) (1.7mmoles) y el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol (29) (1.7mmoles) disuelta en difeniléter (2mL) con ayuda de agitación magnética, se sometió a reflujo por una hora. Transcurrido ese tiempo, se evaporó el solvente con aire tibio hasta la obtención de una pasta de color rojo que se filtró y se lavó con etanol frío hasta la obtención de un sólido de color amarillo pálido (72b,c) que se recrystalizó de DMF. Para la purificación del compuesto 72d se llevó a cabo una cromatografía de columna de sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano: acetato de etilo: cloroformo (2:4:4) como fase móvil seguida de una recrystalización de etanol

hasta la obtención de un sólido de color amarillo fuerte correspondiente al compuesto 72d.

Nota. Aunque se ensayaron tres condiciones adicionales (dioxano/piperidina, DMF/trietilamina y medios térmicos de 150, 200 y 250°C) que también condujeron a la formación de los compuestos 72b-d; se consideró conveniente reportar la metodología estandarizada usando difeniléter puesto que fue la más eficiente y sencilla.

El anexo H muestra un esquema del proceso descrito anteriormente.

5.3.3. Obtención de la 6-(etiltio)-3-metil-1,4-difenilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a)



Este producto se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento empleado en la metodología A para la síntesis de los compuestos 72b,d. Sólo que en este caso, el producto aislado es luminiscente y su análisis espectroscópico confirmó que es la pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a) y no la isotiourea que se esperaba (72a).

Una variación de la metodología A en este caso particular se presentó en el aislamiento y purificación del compuesto. A la mezcla obtenida al final de la reacción, se le adicionó una gota a gota agua helada hasta la obtención de una pasta de color crema que conserva el carácter luminiscente; ésta se filtró usando porciones de agua helada y el sólido se recristalizó de etanol comercial obteniéndose al final unos microcristales con marcada luminiscencia azul correspondientes a la 6-(etiltio)-3-metil-1,4-difenilpirazolo[3,4-*d*]pirimidina (73a).

6. CONCLUSIONES

Se optimizaron las condiciones para la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo, y por primera vez, como resultado de este trabajo de investigación, se reportaron sus propiedades físicas y espectroscópicas. Además, debido a la fácil obtención de estos compuestos, se ha podido ampliar el estudio de su comportamiento frente a reactivos binucleofílicos como los 5-aminopirazoles.

Con base en el presente estudio, se demostró que bajo todas las condiciones ensayadas, el centro más reactivo del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol es el grupo amino en posición 5 y no el carbono 4 del anillo pirazólico. Igualmente, se estableció que el centro más reactivo de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y de los isotiocianatos de aroilo, 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-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotioureas.

Se demostró que la interacción del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (78a-d) bajo todas las condiciones ensayadas conduce a la obtención de compuestos de cadena abierta, isotioureas (72a-d) y no los productos bicíclicos deseados, las pirazolo[3,4-d]pirimidinas (73a-d). Sólo en un caso se obtuvo el sistema pirazolo[3,4-d]pirimidínico el cual servirá como material de futuros estudios.

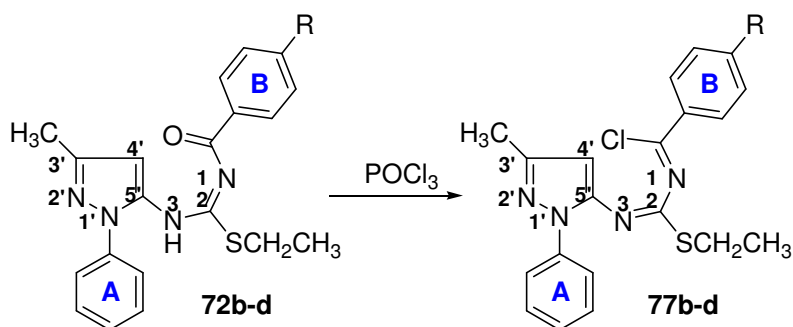
Cabe resaltar que se sintetizaron en total 16 compuestos entre precursores, productos de cadena abierta y un bicíclico, de los cuales, 13 son nuevos y en este trabajo se reportaron por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas

Los resultados parciales de este trabajo de investigación fueron presentados en el XIII Congreso Colombiano de Química y publicados en las memorias de este evento.

7. RECOMENDACIONES

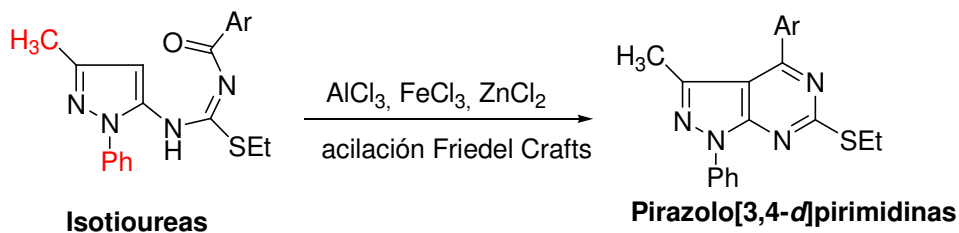
El presente estudio permitió sintetizar las 1-aroil-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotiureas que no pudieron ciclarse con éxito debido quizá a la naturaleza química del grupo carbonilo de la molécula que lo hace un mal grupo saliente, por lo que se recomienda realizar estudios posteriores en los que se busque la sustitución este grupo por uno más reactivo que facilite el proceso de cierre del anillo sin necesidad del uso de condiciones drásticas. Se sugiere el cambio de este carbonilo por un cloro mediante la reacción de las isotiureas (72b-d) con el oxiclорuro de fósforo para la obtención de los compuestos 1-aroil-1-cloro-2-etil-3-(1'-fenil-3'-metilpirazol-5'-il)-isotiureas. (figura 27).

Figura 27. Intercambio del grupo carbonilo por cloro en las isotiureas (72b-d).



De igual forma, las interacciones en un solo paso entre el 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol y los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo tampoco produjeron los compuestos ciclados debido a la dificultad de llevar a cabo una sustitución electrofílica intramolecular bajo las condiciones ensayadas, por lo que se recomienda, para posteriores estudios sobre la interacción de estos compuestos, el uso de ácidos de Lewis como catalizadores de reacción debido a la similitud de este tipo de compuestos con los procesos clásicos de acilación de Friedel-Crafts. De ser eficiente este proceso, se propone realizar el intercambio en los sustituyentes fenilo (Ph) y metilo (CH₃) para observar la incidencia de éstos en el anillo bicíclico. (figura 28).

Figura 28. Promoción de la ciclación de las isotiureas mediante la acilación tipo Friedel-Crafts.



BIBLIOGRAFIA

AL-MOUSAWI, S. M.; KAUL, K.; MOHAMMAD, M.; ELNAGDI, M. H. Journal of Chemical Research (S) 1997. 2026-2038p.

-----, ----- 1997. 318p.

ATKINSON, M. R.; SHAW, G.; SCHAFFNER, K.; WARRENER, R. N. Journal of Chemical Society. 1956. 3847p.

AUGUSTÍN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. Journal of Praktichal Chemie 1980. 55, 322 p.

CAVALLITO, C. J.; MARTÍN, C. M.; NACHOD, F. C. Journal of American Chemistry Society. 1951. 73, 2544p.

DIXON, A. E. Journal of Chemical Society. 1899. 75, 375p.

DOW, R. L.; KOCH, K.; SCHULTE, G. R. Patente Americana 5,593,997 1997. Chemistry. Abstracts. 1997. 126, 157519p.

ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. Journal of Chemical Society ©. 1956. 4458p.

FUKADA, N.; SATO, M.; KURAUCHI, M.; TAKESHIMA, T. Synthesis 1984, 554.

GRANDBERG, I. I.; DIN, V. P.; KOST, A. N. Zhurnal Prikladnoi Khimii. 1961. 31 2311p.

GROHE, K. Synthesis 1975. 645p.

GUCCIONE, S.; MONSÜ SCOLARO, L.; Russo, F. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1996. 33, 459p.

HENNING, L.; ALVA-ASTUDILLO, MEUSINGER, R.; M.; MANN, G. Monatash. Chem. 1993. 124, 893p.

HENNING, L.; HOFMANN, J.; ALVA-ASTUDILLO, M.; MANN, G. Journal of Praktikal Chemie 1990. 332, 351p.

JUSTONI U., R.; FUSCO, R. GAZZ. Chimie. Italic. 1938. 66, 68p.

KRISTIAN P.; KUTSCHY P.; DZURILLA M. Collection Czechoslov Chemistry. Common. 1979. 44, 1324p.

LOW J.; COBO J.; INSUASTY H.; CORTÉS E.; INSUASTY B.; GLIDEWELL C. Acta Crystallografica Section. C. 2005. C61, 7p.

LOW J.; COBO J.; INSUASTY H.; ESTRADA M.; CORTÉS E.; GLIDEWELL C. Acta Crystallografica Section C. 2004. C60, 483p.

MADROÑERO, R.; VEGA, S. Synthesis 1987. 628p.

NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W. K. Journal of Chemical Society ©. 1969. 2794p.

POULSEN, S. A.; QUINN, R. J. Journal of Medical Chemistry. 1996. 39, 4156p.

QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; STEVEZ, I.; ALMEIDA, S., R. H. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1999. 36, 3111p.

QUIROGA, J.; INSUASTY B.; ABONA, R.; HERNÁNDEZ, P.; NOGUERA, M.; SÁNCHEZ, A. Heterocyclic. Common. 2000. 6 (4), 345p.

QUIROGA, J.; INSUASTY, B.; CRUZ, S.; HERNÁNDEZ, P.; BOLAÑOS, A.; MORENO, R.; HORMAZA, A.; ALMEIDA, S., R. H. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1998. 35, 333p.

QUIROGA, J.; VIVEROS, G.; INSUASTY B.; NOGUERA, M.; SÁNCHEZ, A.; COBO, J. Journal of Heterocyclic. Chemistry. 1999. 36, 501p.

ROBINS, R. K. Journal of American Chemistry Society. 1956. 78, 784p.

ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. Journal Organizational Chemistry. 1956. 21, 1240p.

SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Helveti. Chimie. Acta 1956. 987p.

SCHMIDT, P.; EICHENBERGER, K.; WILHELM, M. Angew. Chemistry. 1961. 15, 73p.

TAGDIWALA, P. V.; RANGNEKAR, D. W. J. Chem. Tech. Biotechnol. 1987. 38, 77p.

TAYLOR, E. C.; ZOLTEWICZ, J. A. Journal of American Chemistry Society. 1961. 83, 248p.

TOMINAGA, Y.; HARA, M.; HONKAWA, H.; HOSOMI, A. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1990. 27, 1245p.

-----, ----- 27, 775.

TOMINAGA, Y.; MATSUOKA, Y.; ONIYAMA, Y.; UCHIMURA, Y.; KOMIYA, H.; HIRAYAMA, M.; KOHRA, S.; HOSOMI, A. Journal of Heterocyclic Chemistry. 1990. 27, 647p.

TOMINAGA, Y.; YOSHIOKA, N.; MINEMATSU, H.; KATAOKA, S. Heterocyclic 1997. 44, 85p.

WHEELER, H. L.; BEARDSLEY, A. P. American Chemistry Journal. 1902. 27, 257p.

-----, -----, 1903. 29, 73p.

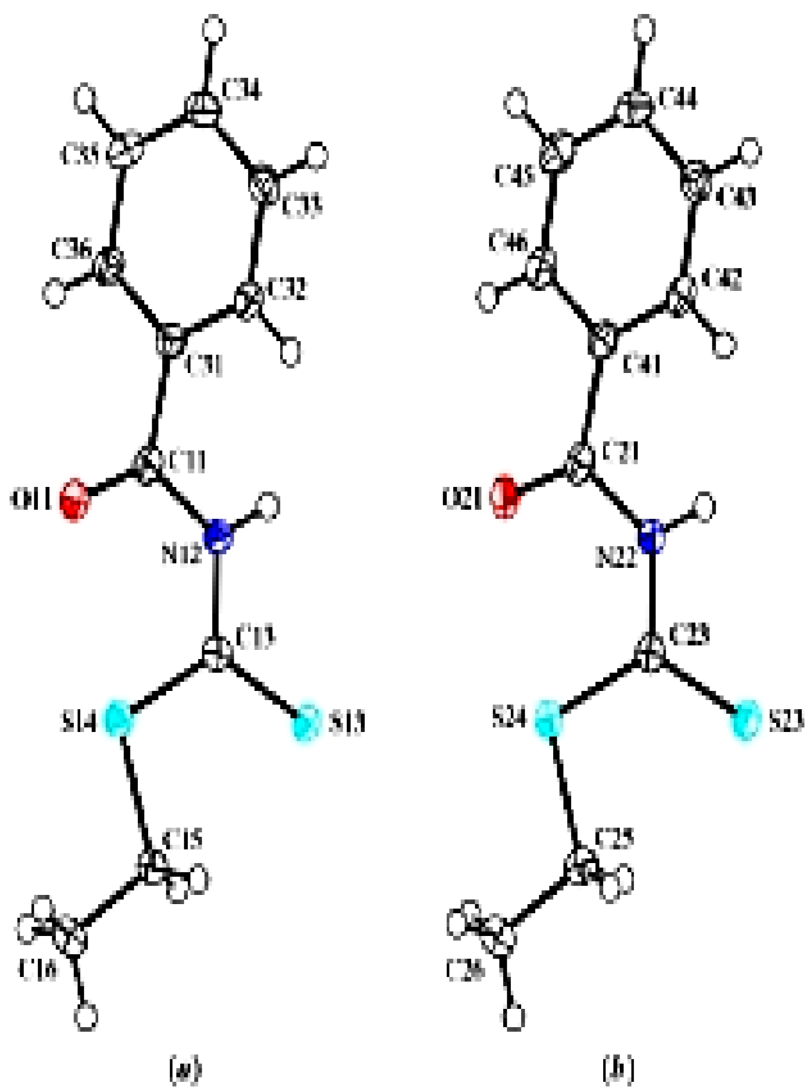
WHEELER, H. L.; JOHNSON, T. B. Journal of American Chemistry Society. 1901. 26, 185p.

WHEELER, H. L.; MERRIAM, H. F. Journal of American Chemistry Society. 1901. 23, 283p.

XIA, J.; CHACKALAMANNIL, S.; CZARNIECKI, M.; TSAI, H.; VACCARO, H.; LEVEN, R.; COOK, J.; FAWZI, A.; WATKINS, R.; ZHANG, H. Journal of Medical Chemistry. 1997. 40, 4372p

ANEXOS

Anexo A. Estructura por difracción de rayos X del benzoiliminoditiocarbamato de S-etilo (77a)¹⁴²

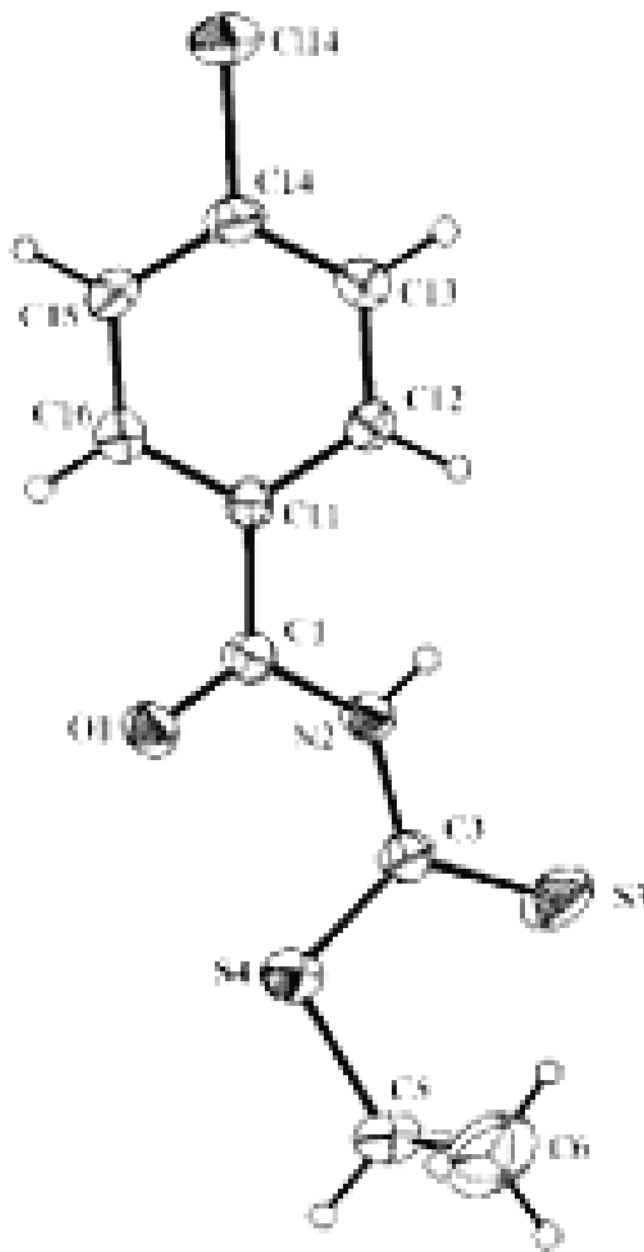


Las dos moléculas independientes presentadas en 77a; mostrando como se enumeró la molécula.

- Molécula tipo 1
- Molécula tipo 2.

¹⁴² LOW J.; COBO J.; INSUASTY H.; ESTRADA M.; CORTÉS E.; GLIDEWELL C. Op. cit., p. 51.

Anexo B. Estructura por difracción de rayos X del *p*-clorobenzoiliminoditiocarbamato de S-etilo (77c)¹⁴³



La molécula de 77c; mostrando como se enumeró su estructura. Sus desplazamientos elipsoides se dibujaron con un 30% de nivel de probabilidad

¹⁴³ J.; COBO J.; INSUASTY H.; CORTÉS E.; INSUASTY B.; GLIDEWELL C. Op cit., p. 51

