

EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN DE AROILIMINODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO CON 5-AMINO-3-METILPIRAZOL. UNA NOVEDOSA RUTA DE OBTENCIÓN DE PIRAZOLO[1,5-a]-1,3,5-TRIAZINAS.

EDWAR CORTES GONZALEZ.
MARTÍN H. ESTRADA VALENCIA.

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

EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN DE AROILIMINODITIOCARBONATOS DE S,S-DIETILO CON 5-AMINO-3-METILPIRAZOL. UNA NOVEDOSA RUTA DE OBTENCION DE PIRAZOLO[1,5-a]-1,3,5-TRIAZINAS.

EDWAR CORTES GONZALEZ.
MARTÍN H. ESTRADA VALENCIA.

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

Director:
HENRY E. 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

San Juan de Pasto, Noviembre de 2005

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios todo poderoso.

A mi padre, Leoncio Cortes, por que desde que estuvo aquí en la tierra se esmero por darnos todo lo que estuviera a su alcance, para que nunca me faltara nada; también por habernos infundido sus enseñanzas y valores que contribuyeron al buen desempeño en toda la carrera. A demás por que desde el cielo él sigue trabajando para que se me cumplan todas las metas propuestas.

A mi madre Socorro Gonzalez, mis hermanos: Terry, Yamileth, Yudy, Elsy y mi hijo Kevin Cortes, por que ellos son lo más lindo de mi vida y todo lo que realizo, lo hago de corazón, para que ellos se sientan orgullosos y felices de mí.

Edward Cortés Gonzáles.

DEDICATORIA

A mi madre, Tulia Valencia y en el cielo, a Gabriela, mi hermana.

Martín H. Estrada Valencia.

AGRADECIMIENTOS

Juan Carlos Argotti. Msc. profesor del departamento de química de la universidad del Cauca por su colaboración como Jurado.

Olga Lucia Benavidez. Msc. profesor del departamento de química de la universidad de Nariño. Por su colaboración como Jurado.

Braulio Insuasty Ph.D., Jairo Quiroga Ph.D. y Rodrigo Abonía Ph.D. profesores del departamento de la universidad del Valle, por sus orientaciones y el envío de las muestras a España.

Manuel Noguera Ph.D, Adolfo Sánchez y Justo Cobo Ph.D, profesores de la universidad de Jaén – España, por la toma de los análisis espectroscópicos de las muestras.

Henry E. Insuasty I. Ph.D., profesor de la universidad de Nariño y Director del Trabajo de Grado, por la asesoría proporcionada para la buena ejecución de este trabajo.

Profesores del departamento de Química y laboratoristas, por su constante motivación en este trabajo.

Familiares y amigos, por su apoyo económico y estímulos.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. OBJETIVOS	17
1.1 OBJETIVO GENERAL	17
1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
2. ANTECEDENTES	18
2.1 MATERIALES DE PARTIDA	18
2.1.1 Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dietilo.	18
2.1.1.1 Síntesis de Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dimetilo.	18
2.1.1.1.1 Isotiocianato de Benzoilo como Precursor.	18
2.1.1.1.2 Ácido tiobenzoico y tiocianato de Metilo como Precursores.	19
2.1.1.1.3 Amidas Aromáticas como Precursores.	20
2.1.1.2 Comportamiento Químico y uso en la Síntesis de Compuestos Orgánicos.	21
2.1.2 El 5-amino-3-metilpirazol. Estructura y Nomenclatura.	24
2.1.2.1 Síntesis de 5-amino-3-metilpirazol.	24
2.1.2.2 Propiedades del 5-amino-3-metilpirazol.	25
2.1.2.3 Uso de 5-aminopirazoles en la Síntesis de Compuestos Heterocíclicos.	26
2.1.2.3.1 El Grupo Amino en Posición 5 como Centro más Reactivo.	26
2.1.2.3.2 El Grupo Amino en Posición 1 como Centro más Reactivo.	28
2.2 PRODUCTOS OBJETIVO	29

2.2.1	Pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas. Estructura y Nomenclatura.	29
2.2.2	Importancia Farmacológica.	29
2.2.3	Síntesis de Pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	31
2.2.4	Comportamiento Químico de las Pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	35
2.2.4.1	Reacciones de Funcionalización de Pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas por Intercambio de los Sustituyentes en las Posiciones 2 y 4.	35
2.2.4.2	Reapertura del Anillo Triazínico.	37
2.2.4.3	Reacciones de Funcionalización de Pirazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas a través del Carbono 8.	37
3.	PROBLEMA ESTUDIADO	39
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
4.1	LOS PRECURSORES	42
4.2	OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO. Evaluación de la Reacción entre Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y el 5-amino-3-metilpirazol.	44
5.	PARTE EXPERIMENTAL	72
5.1	GENERALIDADES	72
5.2	OBTENCIÓN DE LOS PRECUSORES	73
5.3	OBTENCIÓN DE LOS INTERMEDIOS DE REACCIÓN	74
5.4	OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS FINALES	75
6.	CONCLUSIONES	76
7.	RECOMENDACIONES	77
	BIBLIOGRAFÍA	78

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de los Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dietilo.	18
Figura 2. Centros electrofílicos de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dimetilo.	22
Figura 3. Estructura del 5-amino-3-metilpirazol.	23
Figura 4. (a) Formas tautoméricas y (b) centros reactivos del 5-amino-3-metilpirazol.	24
Figura 5. (a) Estructura general y (b) nomenclatura de las Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazinas.	28
Figura 6. Estructura molecular del precursor 97a.	42
Figura 7. Estructura molecular del precursor 97c.	42
Figura 8. Estructura del producto 89a.	44
Figura 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto 89a.	46
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT – 135) del compuesto 89a.	48
Figura 11. Espectro HMBC del compuesto 89a.	50
Figura 12. Espectro HSQC del compuesto 89a.	51
Figura 13. Posibles ubicaciones de los sustituyentes Arilo y Tioetilo.	52
Figura 14. Espectro NOESY del compuesto 89a.	53
Figura 15. Estructura molecular del Producto 89b determinada mediante DRX.	54
Figura 16. Posibles estructuras del intermedio de reacción del esquema 24.	55
Figura 17. Espectro de RMN ^1H del compuesto 94a.	56
Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 94a.	58
Figura 19. Estructura molecular del Producto 94a determinada mediante DRX.	59
Figura 20. Espectro de RMN ^1H del compuesto 91a.	63
Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT – 135) del compuesto 91a.	65
Figura 22. Espectro HSQC del compuesto 91a.	67
Figura 23. Espectro HMBC del compuesto 91a.	68
Figura 24. Espectro NOESY del compuesto 91a.	69

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados por Fukada.	20
Tabla 2. Propiedades físicas de los productos principales 89a-d.	44
Tabla 3. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos 89a-d. DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).	45
Tabla 4. Datos RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 89a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).	47
Tabla 5. Datos RMN ^1H (δ ppm) del compuesto 94a., DMSO- d_6 , 400MHz (TMS – estándar interno).	57
Tabla 6. Datos RMN ^{13}C (δ ppm) del compuesto 94a. DMSO- d_6 , 400MHz (TMS – estándar interno).	57
Tabla 7. Características fisicoquímicas de los compuestos 91a-d.	61
Tabla 8. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos 91a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS – estándar interno).	62
Tabla 9. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 91a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS – estándar interno).	64
Tabla 10. Correlaciones carbono-protón a dos (^2J) y tres enlaces (^3J) encontradas en el espectro de HMBC del intermedio 91a.	66

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

Ar Grupo arilo
c Cuartete
°C Grados centígrados
CCD Cromatografía de capa delgada
Cl Cloro
d Doblete
dd Doble doblete
DCM Diclorometano
DEPT Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF Dimetilformamida
DMSO- d_6 Dimetilsulfóxido deuterado
Et Grupo etilo
EtOH Etanol
EtSH Etanotiol
eV Electronvoltios
DRX Difracción de rayos X
g Gramos
h Hora
HMBC Heteronuclear multiple bond connectivity
HSQC Heteronuclear single quantum correlation
Hz Hertz
i Posición *ipso*
m Posición *meta*
m Multiplete
Me Grupo Metilo
MeSCN Tiocianuro de metilo
MeSH Metanotiol
MHz Megahertz
min. Minutos
mL Mililitros
 nJ Constantes de acoplamiento entre los protones y carbonos a n enlaces
NO₂ Grupo Nitro
NOESY Nuclear overhauser spectroscopy
o Posición *orto*
OEt Grupo Etoxilo
p Posición *para*
p.f. Punto de fusión
Ph Grupo fenilo
ppm Partes por millón
R Sustituyentes

Rend. Rendimiento
Rf Relación de Flujo
RMN ¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹H Resonancia magnética nuclear protónica
s Singlete
t Triplete
t.a. Temperatura ambiente
TEA Trietilamina
TMS Tetrametilsilano
UV-Vis Ultravioleta – visible
δ Escala de desplazamiento químico en resonancia magnética nuclear
% Porcentaje

ABSTRACT

Reaction of S,S-diethyl aroiliminodithiocarbonates with 5-amino-3-methylpyrazol was studied as a novel route for the preparation of 4-aryl-2-ethylthio-7-methylpyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines.

It was found that the above reaction is highly regioselective and for first time the key intermediate was isolated and characterized to provide definitive evidence about the route of cyclization, which begin with the nucleophilic addition of amino group on C5 in 5-aminopyrazol to the iminoester carbon of S,S-diethyl aroiliminodithiocarbonates, fallowed of the intramolecular cyclocondensation between amino group on C1 and carbonyl group to afford the desired pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazines.

Also, the regioselectivity of this reaction was corroborated by X ray diffraction of the 2-ethylthio-7-methyl-4-(*p*-tolyl)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine.

The new products were obtained in one step of reaction, in high yields and under mild conditions. The structure of these compounds was established by mono and bidimensional ^1H y ^{13}C NMR experiments and X-ray diffraction.

RESUMEN

Se estudió la reacción de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y 5-amino-3-metilpirazol como una ruta para la obtención de 4-aril-7-metil-2-tioetilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

Se estableció que la reacción es altamente regioselectiva y por primera vez en esta clase de interacciones se aisló y caracterizó un intermedio de reacción que permitió dilucidar la ruta de ciclación de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas. La reacción inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 del 5-amino-3-metilpirazol sobre el carbono imínico de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo con la posterior ciclocondensación intramolecular entre el grupo amino en posición 1 y el grupo carbonilo amídico.

La regioselectividad de la reacción también fue establecida gracias a la caracterización mediante difracción de rayos X del producto 7-metil-2-tioetil-4-tolilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina.

Los nuevos productos fueron obtenidos en una sola etapa, en condiciones suaves y con rendimientos de reacción altos, los cuales, se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas mono y bidimensionales de resonancia magnética nuclear, difracción de rayos X y espectrometría de masas.

INTRODUCCION

Las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas son compuestos heterocíclicos cuya síntesis ha adquirido gran importancia en los últimos años debido a la actividad biológica que muchos de sus derivados presentan. Las aplicaciones médicas reportadas para estas sustancias van desde el tratamiento de desórdenes como la bulimia, la hipertensión arterial, la úlcera péptica, la constricción bronquial hasta desórdenes en el sistema nervioso central como la esquizofrenia, el mal de Parkinson y el mal de Alzheimer.

El interés en sintetizar esta clase de sustancias proviene de la actividad biológica que puedan presentar y del hecho de que la reacción propuesta para su obtención constituye un aporte químico valioso para la obtención del sistema pirazolotriazínico mediante una reacción en un solo paso con tiempos de reacción moderados y buenos rendimientos.

De acuerdo con lo anterior, la investigación de rutas sintéticas que permitan obtener nuevos derivados del sistema pirazolotriazínico se convierte en una alternativa importante dentro de la síntesis orgánica para la obtención de nuevas familias de compuestos heterocíclicos con posible actividad biológica.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la reacción de ciclación del 5-amino-3-metilpirazol con aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo como una ruta alterna para la obtención de nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la regioselectividad de la reacción de ciclación entre 5-amino-3-metilpirazol y aroiliminoditiocarbonatos de S, S-dietilo.
- Optimizar las condiciones de reacción tales como: pH, solvente, temperatura y tiempo de reacción; factores que influyen en la regioselectividad de la misma.
- Caracterizar los nuevos productos con la ayuda de las técnicas espectroscópicas: RMN ^1H y ^{13}C mono y bidimensional, espectrometría de masas y difracción de rayos X.
- Proponer el posible mecanismo de reacción con base en la información espectroscópica de los productos finales y los intermedios de reacción.

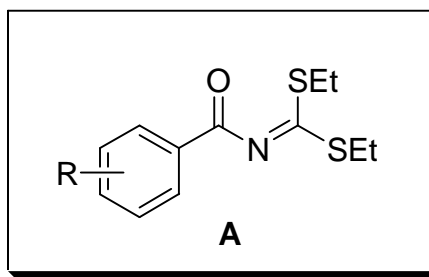
2. ANTECEDENTES

Este capítulo contiene la revisión bibliográfica de los métodos de síntesis y ejemplos del comportamiento químico de los materiales de partida así como las rutas sintéticas utilizadas para la obtención de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.

2.1 MATERIALES DE PARTIDA

2.1.1 Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dietilo. Esta clase particular de compuestos orgánicos poseen la estructura A donde R puede ser hidrógeno o cualquier sustituyente de carácter electrodonante o electroatrayente; grupos amino, nitro, halógeno, etc. (Figura 1).

Figura 1. Estructura de los Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dietilo.



Los reportes literarios encontrados se refieren a la preparación y propiedades químicas de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo y no a los compuestos dietilados; sin embargo, debido a su analogía estructural, estos métodos fueron tomados como referencia para la preparación de los materiales de partida de esta investigación.

2.1.1.1 Síntesis de Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dimetilo. Se reportan tres métodos generales para la obtención de estos compuestos; a continuación se describe cada uno de ellos de acuerdo con la naturaleza de los precursores utilizados.

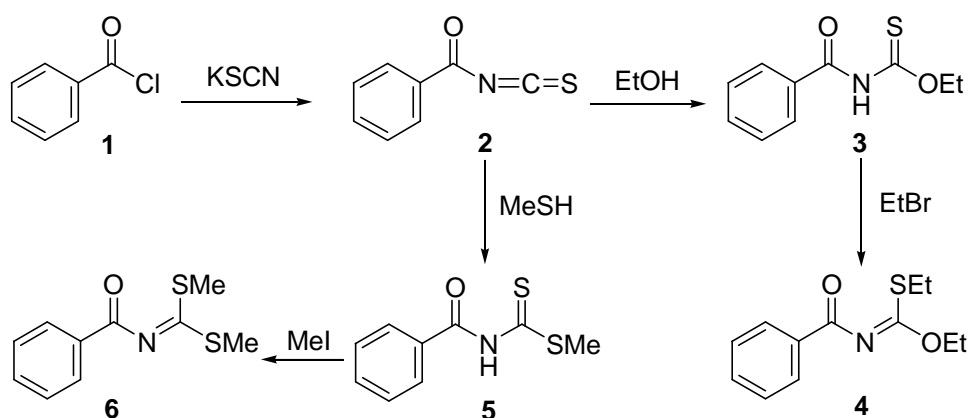
2.1.1.1.1 Isotiocianato de Benzoilo como Precursor. Una de las primeras aproximaciones para la síntesis de esta clase de ésteres se llevó a cabo por

Dixon¹ en 1899. Su metodología consistió en preparar el isotiocianato de benzoilo 2, mezclando el cloruro de benzoilo 1 con un exceso de tiocianato de potasio (KSCN) y sometiendo esta mezcla a reflujo en benceno durante 15 minutos. Al tratar 2 con etanol se obtiene el benzoiliminoditiocarbamato de O-etilo 3 como un

¹ Dixon, A. E. *J. Chem. Soc.* 1899, 75, 375.

sólido amarillo. El derivado 3, es S-alquilado fácilmente con bromuro de etilo (EtBr), generando el benzoiliminoditiocarbonato de S,O-dietilo 4 (Esquema 1).

ESQUEMA 1



Más tarde; Elmore y colaboradores² modificaron la metodología empleada por Dixon¹ para la síntesis del O-etil-derivado 3, con el fin de preparar el S-metil-derivado 5. La modificación consistió en utilizar acetonitrilo seco en lugar de benceno durante la obtención de 2 y metantioil (MeSH) en lugar de etanol para obtener 5 (Esquema 1).

Nash y colaboradores³ encontraron en 1969 que el compuesto 5 se metila rápidamente con yoduro de metilo (MeI) en medio básico, produciendo el benzoiliminoditiocarbato de S,S-dimetilo 6 (Esquema1).

2.1.1.1.2 Ácido Tiobenzoico y Tiocianato de Metilo como Precursores. Un método distinto para la obtención del benzoiliminoditiocarbato de S-metilo 5, fue reportado por Wheeler y Merriam⁴, calentando una mezcla de tiocianato de metilo (MeSCN) y ácido tiobenzoico 7. Esta reacción produjo una cantidad mínima de subproductos y un rendimiento casi cuantitativo. La S-metilación⁵ del derivado 5 con yoduro de metilo conduce a la formación del ditiocarbato 6, un compuesto sólido estable a temperatura ambiente (Esquema 2).

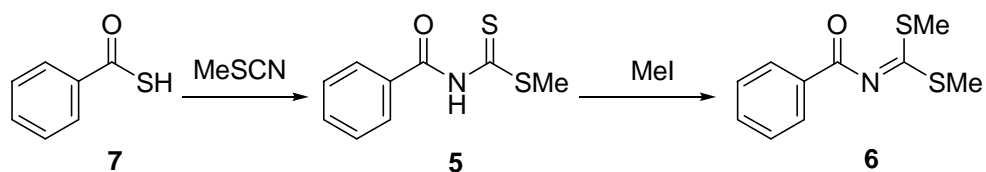
ESQUEMA 2

² Elmore, D. T.; Ogle, J. R.; Fletcher, W.; Toseland, P. A. *J. Chem. Soc.* 1956, 4458.

³ Nash, B. W.; Newberry, R. A.; Pickles, R.; Warburton, W., *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2794.

⁴ Wheeler, H. L.; Merriam, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1901, 23, 283..

⁵ Wheeler, H. L.; Johnson, T. B. *Am. Chem. J.* 1901, 26, 185.



2.1.1.1.3 Amidas Aromáticas como Precursores. En 1931 Fukada⁶ y colaboradores publicaron una metodología distinta para obtener los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h). Esta nueva estrategia consistió en la reacción de las amidas aromáticas (8a-h) con disulfuro de carbono e hidruro de sodio, seguida por una S-alkilación con yoduro de metilo (Esquema 3) (Tabla 1).

Esta metodología resulta muy eficiente debido a la disponibilidad comercial de las benzamidas (8a-h) y a los buenos porcentajes de rendimiento, especialmente con las benzamidas (8g-h) que poseen grupos nitro en el anillo aromático (86-96%); sin embargo, las benzamidas (8a-d) que poseen sustituyentes electrodonantes en posición 4 del anillo aromático producen rendimientos moderados debido a la formación del correspondiente arenotiocarboxilato de S-metilo (10a-d) como subproducto (Esquema 3).

ESQUEMA 3

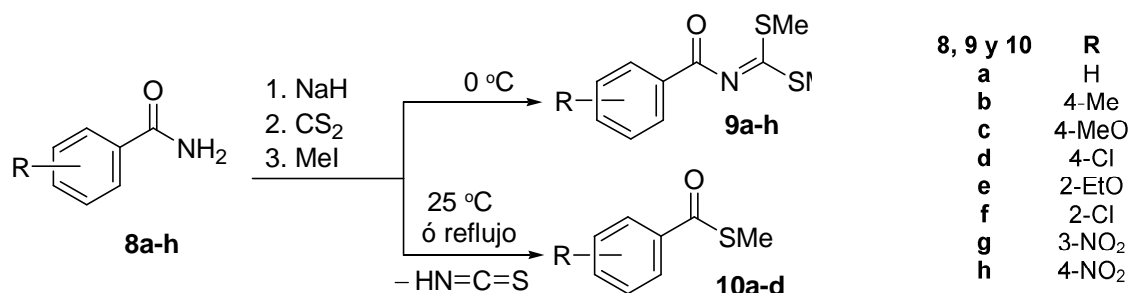


Tabla 1. Aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo (9a-h) sintetizados por Fukada.⁶

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

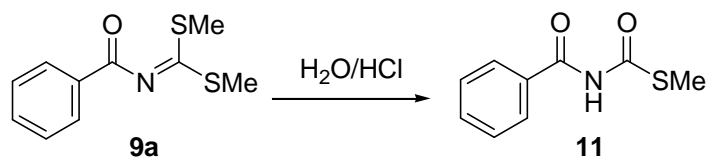
* Los compuestos con estos sustituyentes conducen a 10a-d como subproductos.

2.1.1.2 Comportamiento Químico y uso en la Síntesis de Compuestos Orgánicos. Wheeler y Johnson⁵ iniciaron el estudio sobre el comportamiento

⁶ Fukada, N.; Sato, M.; Kurauchi, M.; Takeshima, T. *Synthesis* 1931, 554.

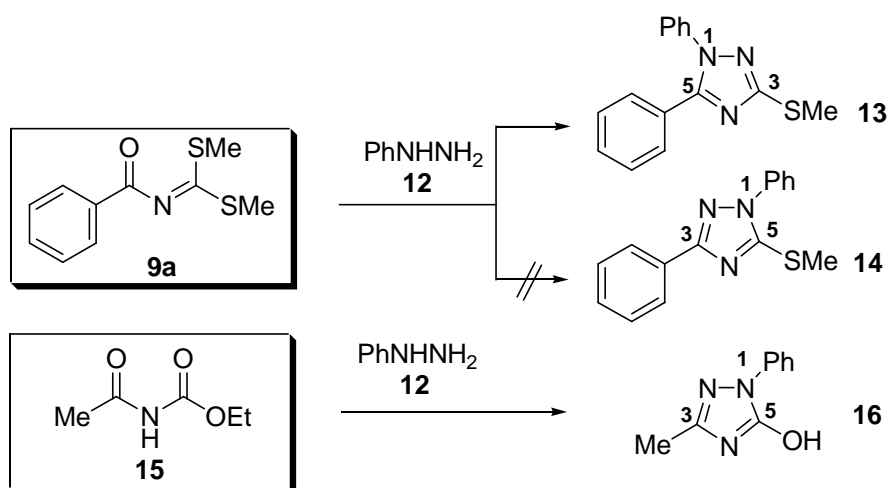
químico de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo; entre sus rasgos característicos encontraron que son hidrolizados en medio ácido; por ejemplo, el ditiocarbonato 9a se hidroliza en presencia de ácido clorhídrico concentrado, produciendo el tiocarbamato 11 (Esquema 4).

ESQUEMA 4

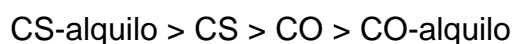


Igualmente, 9a reacciona con fenilhidrazina⁷ 12 para formar el correspondiente 1,5-difenil-3-metiltiootriazol 13 y no el isómero posible, el 1,3-difenil-5-metiltiootriazol 14. Esto evidencia que el grupo amino de la hidrazina reacciona primero con la porción iminoéster [-N=C(SMe)₂] de 9a y no con el grupo carbonilo amídico, como generalmente ocurre con los derivados oxigenados, como el acetiluretano 15, cuya reacción con 12, conduce exclusivamente al isómero 16 (Esquema 5).

ESQUEMA 5



Las observaciones anteriores dieron origen a un estudio comparativo de la reactividad de varios precursores frente a la fenilhidrazina⁸ estableciendo el siguiente orden de reactividad:



Este orden expresa la tendencia de ciertos grupos funcionales para reaccionar con el grupo amino de la fenilhidrazina e indica que un tiol es eliminado con mayor

⁷ Wheeler, H. L.; Beardsley, A. P. *Am. Chem. J.* 1902, 27, 257.

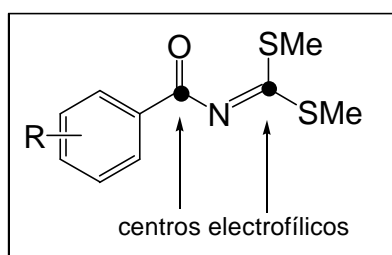
⁸ *Ibíd.*, p. 29, 73.

facilidad que el ácido sulfhídrico y estos dos a su vez más fácilmente que agua y alcohol.

Grupos salientes: MeSH > H₂S > H₂O > EtOH

El estudio anterior muestra claramente que el ditiocarbonato 9a posee dos centros electrofílicos; el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, siendo el primero, más susceptible que el segundo, de sufrir el ataque de un agente nucleofílico (Figura 2).

Figura 2. Centros electrofílicos de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-Dimetilo.

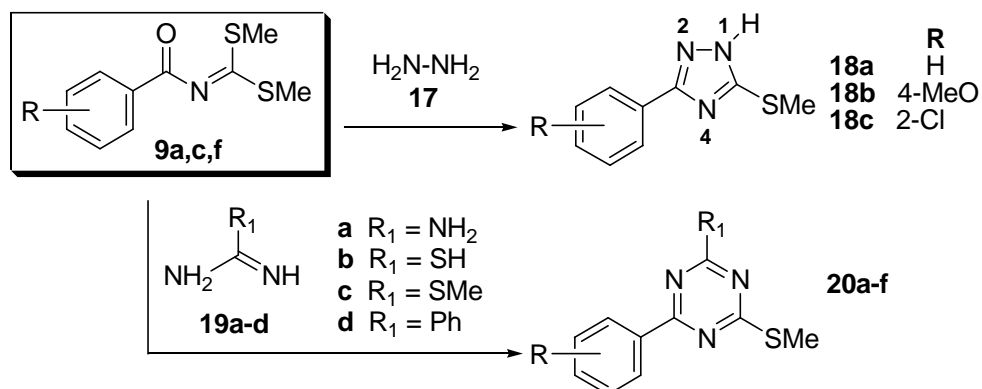


Más adelante, se realizaron otras reacciones de adición y cicloadición con los ditiocarbonatos 9a,c,f, que confirmaron la alta reactividad del carbono imínico frente a diferentes agentes nucleofílicos. Parte de estos trabajos, se describen a continuación y fueron publicados por Augustín y colaboradores⁹ en un artículo donde se muestra la aplicabilidad de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dimetilo en la obtención de diferentes compuestos orgánicos, entre los cuales, se destaca la síntesis de compuestos heterocíclicos.

Los ésteres 9a,c,f reaccionan con la hidrazina 17 a reflujo en etanol, produciendo los triazoles 18a-c. Además, los ditiocarbonatos 9a,c,f reaccionan con la guanidina 19a, la tiourea 19b, la S-metilisotiourea 19c y la benzamidina 19d generando las triazinas 20a-f (Esquema 6).

ESQUEMA 6

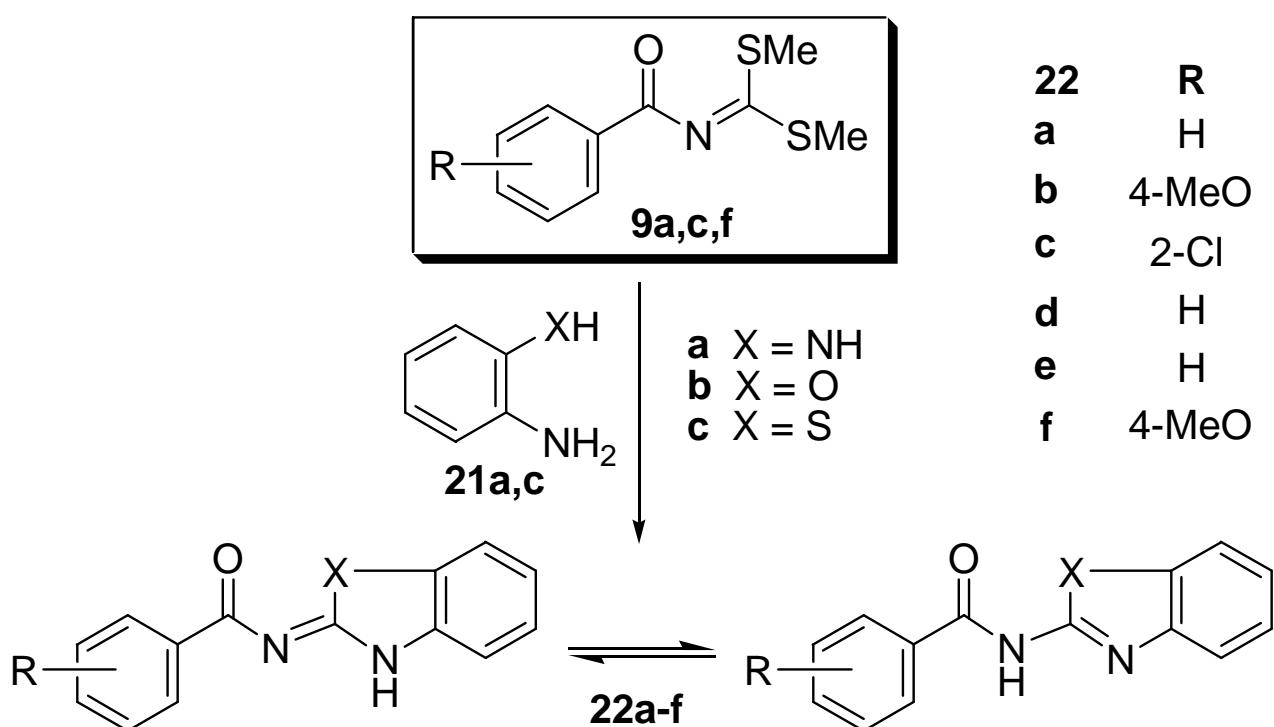
⁹ Augustín, M.; Richter, M.; Salas, S. *J. Prakt. Chem.* 1930, 322, 55.



20	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	Ph

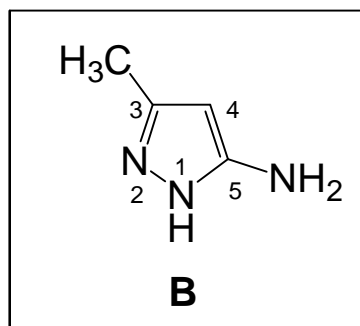
La investigación anterior⁹, se amplió con diaminas aromáticas y alifáticas. Por ejemplo, la interacción de 9a,c,f con la *orto*-feniléndiamina 21a, el 2-aminofenol 21b y el 2-aminotiofenol 21c produjo los compuestos benzoheterocíclicos 22a-f. (Esquema 7). En este trabajo, nuevamente se observó que el centro más reactivo de los ditiocarbonatos es el carbono imínico, el cual, adiciona nucleofílicamente las diaminas aromáticas y elimina fácilmente dos moléculas de metanotiol.

ESQUEMA 7



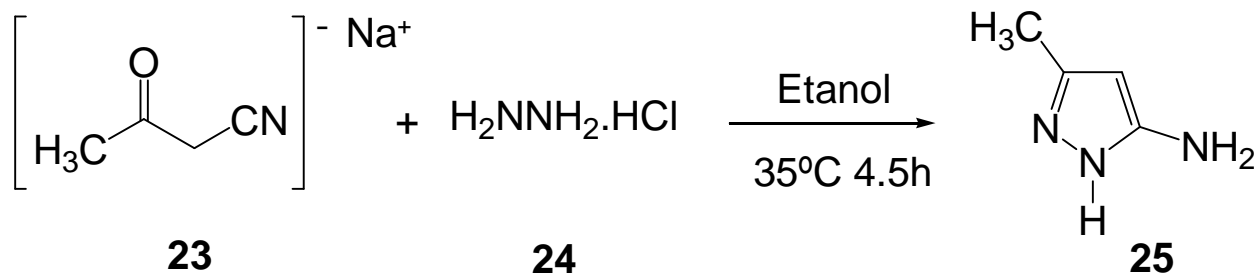
2.1.2 El 5-Amino-3-Metilpirazol. Estructura y Nomenclatura. El 5-amino-3-metilpirazol posee la estructura B y se numera partiendo desde el nitrógeno enlazado al átomo de hidrógeno como se muestra en la figura 3.

Figura 3. Estructura del 5-amino-3-metilpirazol



2.1.2.1 Síntesis de 5-amino-3-metilpirazol. Debido a su amplio uso en la síntesis orgánica, este reactivo se puede adquirir comercialmente, por lo cual, para esta investigación se lo compró a la casa ALDRICH®; sin embargo, su obtención es posible por el método patentado por Muhr y Feld¹⁰ en 1997, a partir de la reacción de cantidades equimolares de cianoacetona de sodio 23 e hidrocloreto de hidrazina 24 en solución acuosa al 40% que conduce al 5-amino-3-metilpirazol 25 con el 88.6% de rendimiento (Esquema 8).

ESQUEMA 8



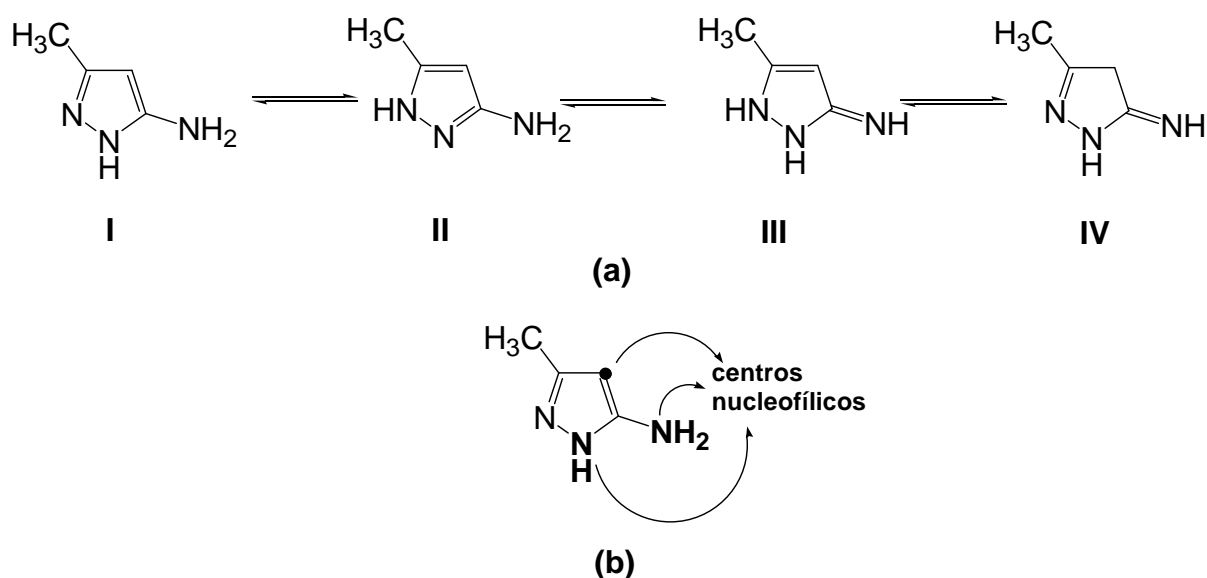
Debido a su capacidad para formar puentes de hidrógeno el 5-amino-3-metilpirazol 25 posee un alto carácter higroscópico, por lo cual, se dificulta su purificación; debido a esto, se adiciona tolueno y se recurre a una destilación azeotrópica para eliminar el agua, obteniéndose una pasta viscosa. Posteriormente el pirazol se disuelve con etanol y el NaCl formado se elimina por filtración. Finalmente se

¹⁰ Muhr, J.; Marcel, F.; Köln. *Patente Estadounidense*. 1997, 5,616,723

elimina el etanol por evaporación a presión reducida para obtener el producto deseado.

2.1.2.2 Propiedades del 5-amino-3-metilpirazol. El 5-amino-3-metilpirazol es un sólido altamente higroscópico con punto de fusión de 128 °C, su elevado punto de fusión y su alta solubilidad en agua se deben a la capacidad de formar puentes de hidrógeno tanto con otras moléculas de pirazol como con moléculas de agua. Esta molécula presenta alta estabilidad y reactividad debido a que puede existir en forma de los tautómeros I, II, III y IV (Figura 4a); esta, puede reaccionar a través de los tres centros nucleofílicos que posee; el grupo amino en posición 1, el grupo amino en posición 5 y el carbono 4 (Figura 4b).

Figura 4. (a) Formas tautoméricas y (b) centros reactivos del 5-amino-3-metilpirazol



2.1.2.3 Uso de 5-aminopirazoles en la Síntesis de Compuestos Heterocíclicos. No existe una generalización teórica que permita predecir cuál de los tres centros nucleofílicos de esta clase de moléculas reacciona primero con un reactivo electrofílico. Lo que se ha demostrado experimentalmente es que una interacción con un reactivo bielectrofílico permite la construcción de un nuevo anillo heterocíclico sobre el anillo pirazólico existente. Se encuentran reportes donde el grupo amino en posición 5 se comporta como el centro más reactivo¹¹ o donde el grupo amino en posición 1 se comporta como tal¹²; no se encuentran reportes donde el carbono en posición 4 reaccione primero, pero si donde éste es más

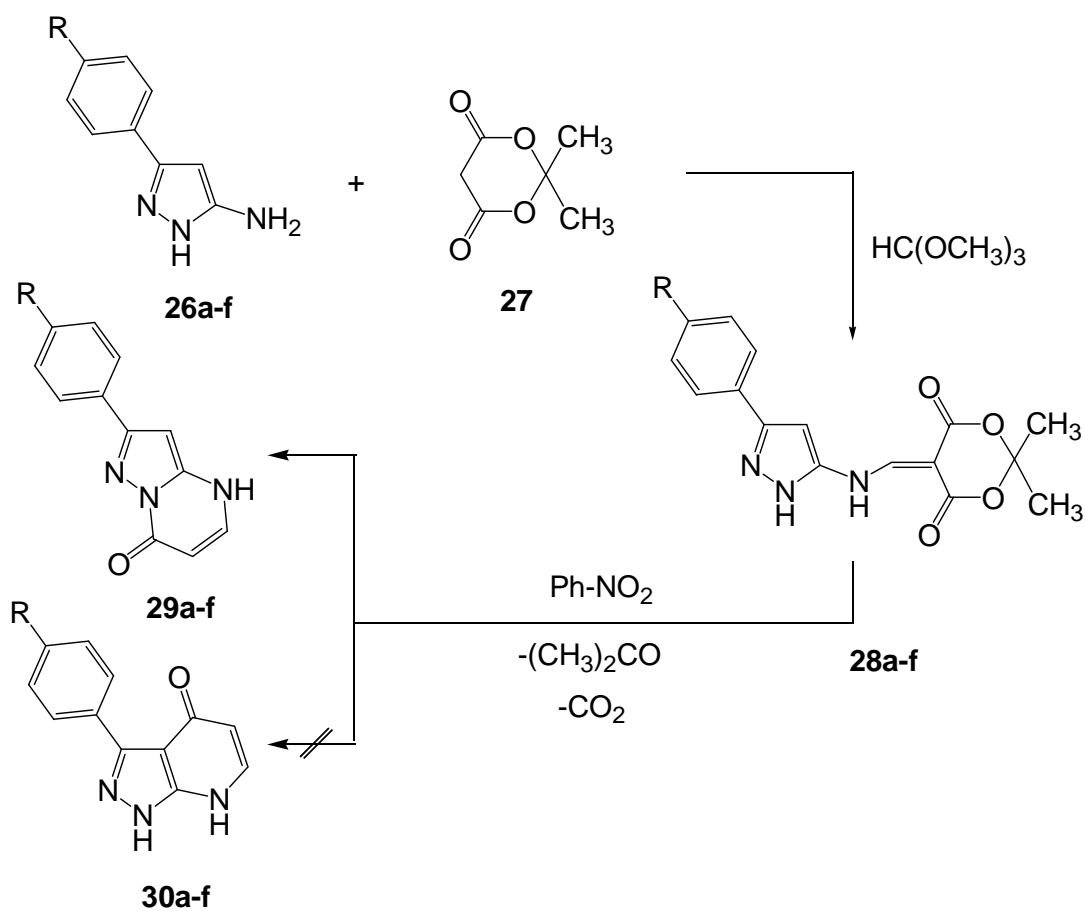
¹¹ Quiroga, J. y colaboradores. *J. Heterocycl. Chem.* .1993, 35, 61.

¹² *Ibíd.*, p. 36, 1311.

reactivo que el grupo amino en posición 1 para cerrar el nuevo anillo cuando la reacción empieza por el grupo amino en posición 5.

2.1.2.3.1 El Grupo Amino en Posición 5 como Centro más Reactivo. La reacción de los 5-amino-3-arylpirazoles 26a-f con metoximetilen derivados del ácido de Meldrum 27 fue estudiada en 1993 por Quiroga y su grupo¹¹. El ácido de Meldrum en *orto*-formato de metilo reacciona a reflujo con 26a-f obteniéndose el 5-pirazolilaminometilen derivado del ácido de Meldrum 28a-f (Esquema 9).

ESQUEMA 9

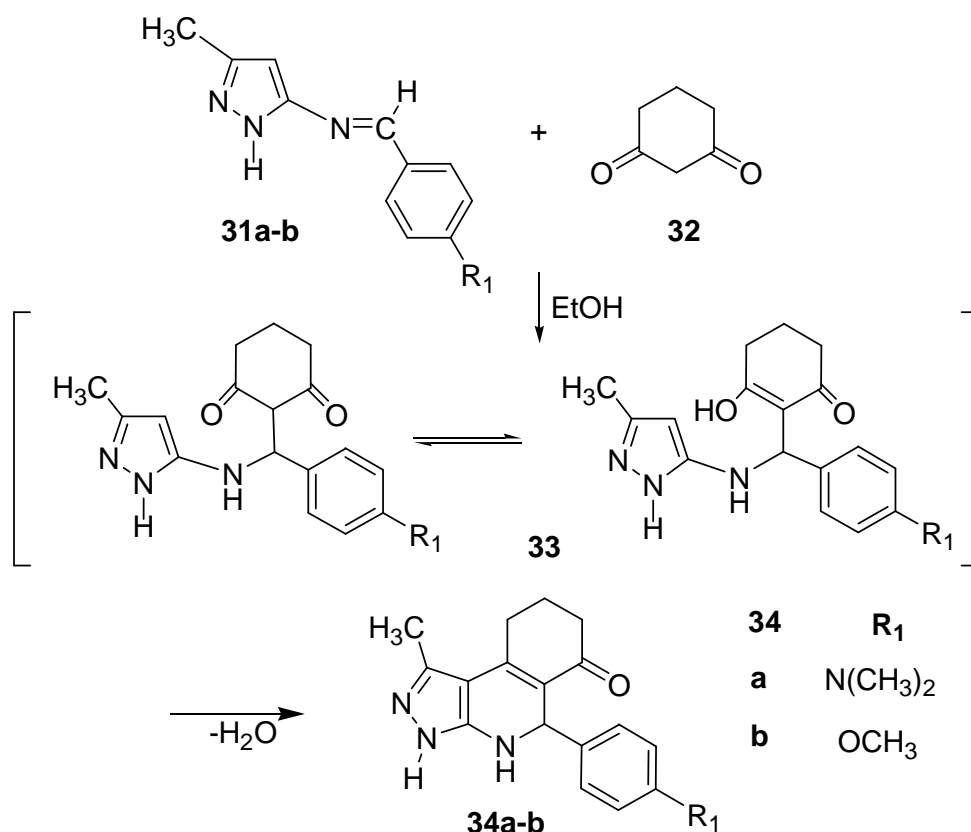


La estructura de los compuestos 28a-f fue establecida por métodos espectroscópicos. La ciclación de los compuestos abiertos 28a-f se llevó a cabo a reflujo en nitrobeneno para producir las pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-onas 29a-f y no a los compuestos 30a-f. Los productos obtenidos en esta reacción demuestran que en este caso el grupo amino en posición 5 presenta mayor reactividad que el nitrógeno en posición 1 y este último mayor que el carbono en posición 4 de la

molécula del 5-amino-3-arilpirazol, ya que la ciclación ocurre regioselectivamente a través del nitrógeno en posición 1 (Esquema 9).

Lothar Hennig y su grupo¹³ obtuvieron en 1993, los arilidenaminopirazoles 31a-b por condensación del 5-amino-3-metilpirazol 25 con 4-dimetilaminobenzaldehído y 4-metoxibenzaldehído para estudiar su interacción con la 1,3-ciclohexadiona 32. Los productos de cicloadición 34 se obtuvieron por reacción de cantidades equimolares de 31a-b y el compuesto 32. Los autores sugieren que la reacción ocurre a través de los intermedios no aislados 33. La estructura de los productos 34 fue confirmada mediante análisis espectroscópico lo cual permite asegurar que la ciclación procede a través del carbono en posición 4 y no del grupo amino en posición 1 (Esquema 10).

ESQUEMA 10

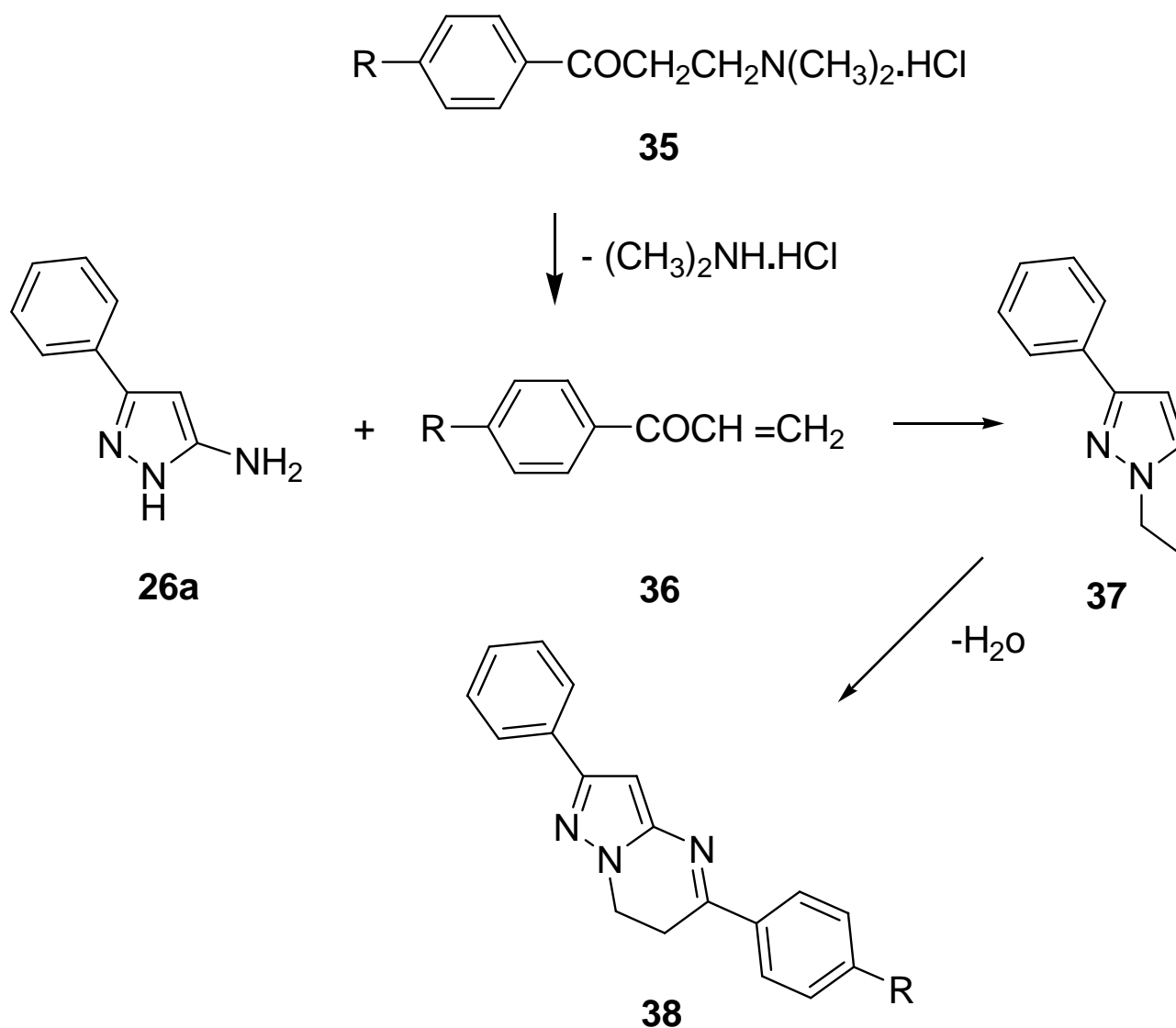


2.1.2.3.2 El Grupo Amino en Posición 1 como Centro más Reactivo. En 1999 Quiroga y su grupo¹² investigaron la reacción entre 5-amino-3-fenilpirazol 26a con β-dimetilaminopropiofenonas 35, produciendo la 2,5-difenil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina 38. Las β-aminopropiofenonas son relativamente inestables y en medio básico pierden fácilmente el grupo amino produciendo las arilvinilketonas 36; la adición de éstas al nitrógeno en posición 1 del anillo del pirazol con posterior

¹³ Hennig, L.; Alva-Astudillo, M.; Meusinger, R. and Mann, G. *Monatshefte für Chemie*. 1993, 124, 893.

eliminación de agua condujo a los productos 38 a través del intermedio 37. Este estudio comprobó que en este caso la reacción inicia por el grupo amino en posición 1 y el cierre del anillo ocurre por el grupo amino en posición 5 (Esquema 11).

ESQUEMA 11

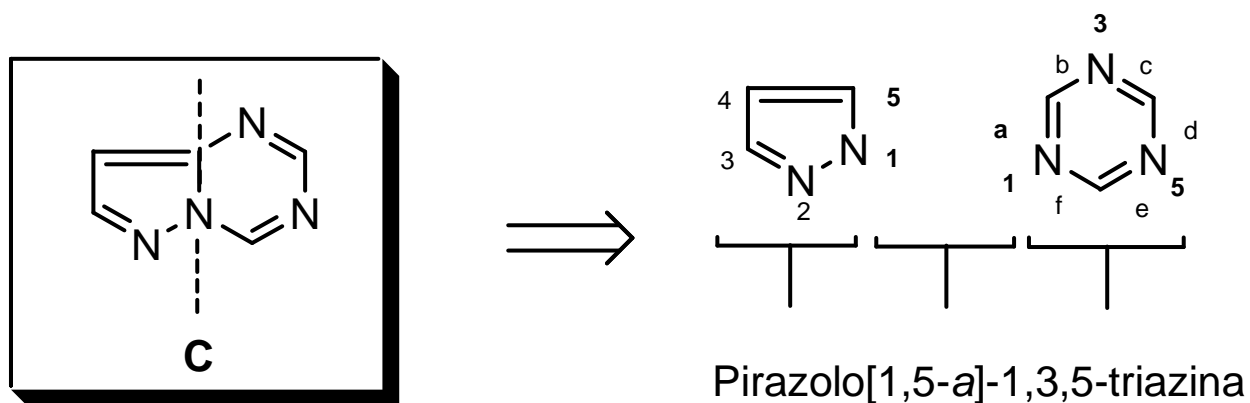


Los ejemplos anteriores demuestran que los tres centros nucleofílicos de la molécula de 5-amino-3-metilpirazol son importantes debido a su reactividad en las interacciones con reactivos bielectrofilicos.

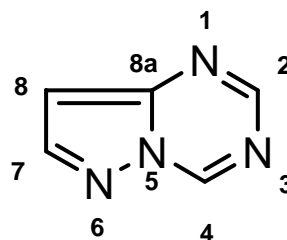
2.2 PRODUCTOS OBJETIVO

2.2.1 Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas. Estructura y Nomenclatura. Son compuestos que poseen la estructura C. Su nombre se debe a que el anillo del pirazol (1,2-diazol) heterociclo de cinco miembros se encuentra unido a través de las posiciones 1 y 5 a la cara "a" de la 1,3,5 triazina, heterociclo de seis miembros con tres átomo de nitrógeno en posiciones 1,3 y 5 (Figura 5a).

Figura 5. (a) Estructura general y (b) nomenclatura de las Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-Triazinas



(a)

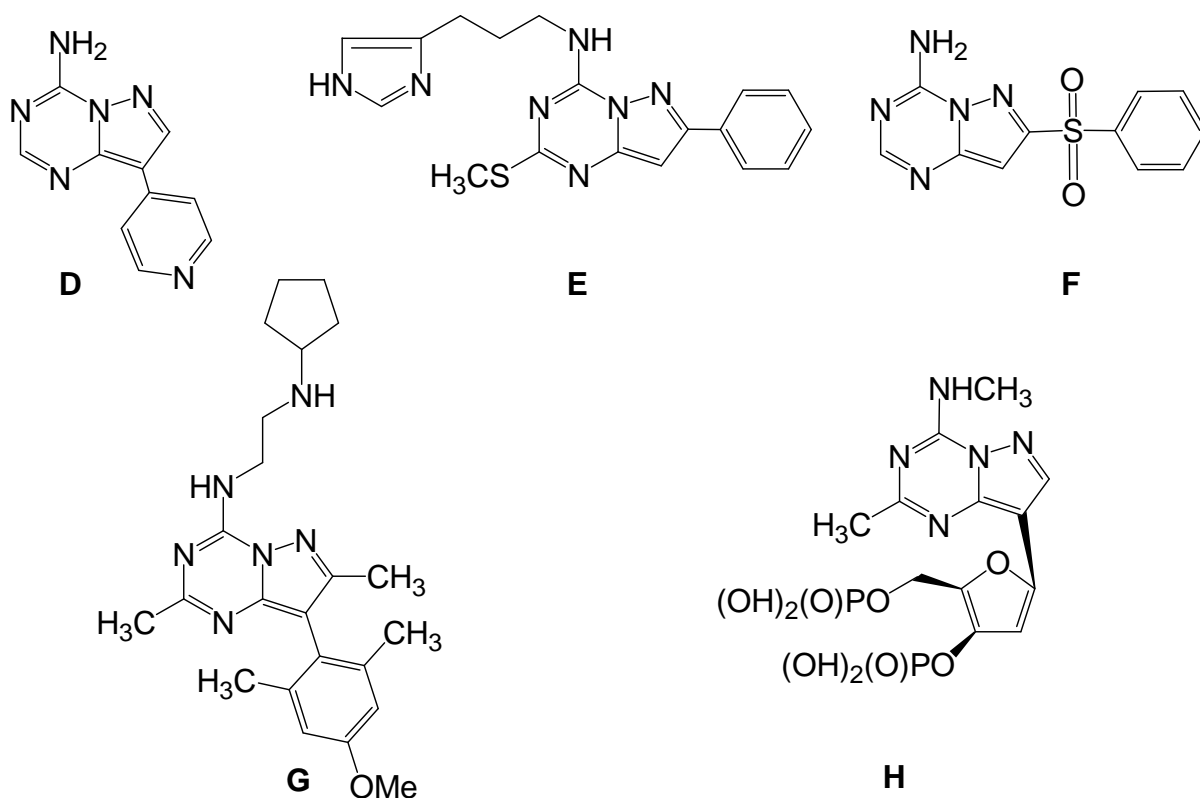


(b)

Esta clase de compuestos se numera partiendo del nitrógeno adyacente al anillo del pirazol y continuando hacia el siguiente nitrógeno triazínico como se muestra en la figura 5b.

2.2.2 Importancia Farmacológica. En los últimos años se han reportado diferentes sustancias que contienen el sistema pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico con una amplia variedad de aplicaciones médicas; tal es el caso de la 4-amino-8-(4-piridil)-

pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina D y varios análogos reportados por Rooney y colaboradores¹⁴ en 1976 como efectivos dilatadores bronquiales útiles para inhibir la constricción inducida por la histamina y otros constrictores. Otra aplicación fue reportada por Kim y su grupo¹⁵ en 1936 para el derivado E y análogos; estos sirven para la prevención y control de la úlcera péptica y son especialmente útiles para las personas que deben consumir antiinflamatorios no esteroides, ya que poseen también, propiedades analgésicas y antiinflamatorias que permiten reducir la dosis de dichos medicamentos, que en muchos casos son los responsables de inducir este tipo de úlceras.



Bös y su grupo¹⁶ reportaron en 2001 el uso de la pirazolotriazina F y varios análogos en el tratamiento de algunos desórdenes del sistema nervioso central tales como la psicosis, esquizofrenia, depresión, desórdenes en la memoria, mal de Parkinson, mal de Alzheimer entre otros.

Una aplicación novedosa fue reportada por Darrow y colaboradores¹⁷ en 2002. La pirazolotriazina G y análogos actúan como antagonistas no peptídicos de los

¹⁴ Rooney, S.C.; Windsor, H.R.; *Patente Estadounidense*; 3, 995, 039; 1976.

¹⁵ Kim, S.H.; Moreau, J. P.; *Patente Estadounidense*; 4, 565, 815; 1936.

¹⁶ Bös, M.; Stadler, H.; *Patente Estadounidense*; 6, 194, 410 B1; 2001.

¹⁷ Darrow, J. W.; De Lombaert, S.; Blum, CH. y otros. *Patente Estadounidense*; 6,476, 038 B1; 2002

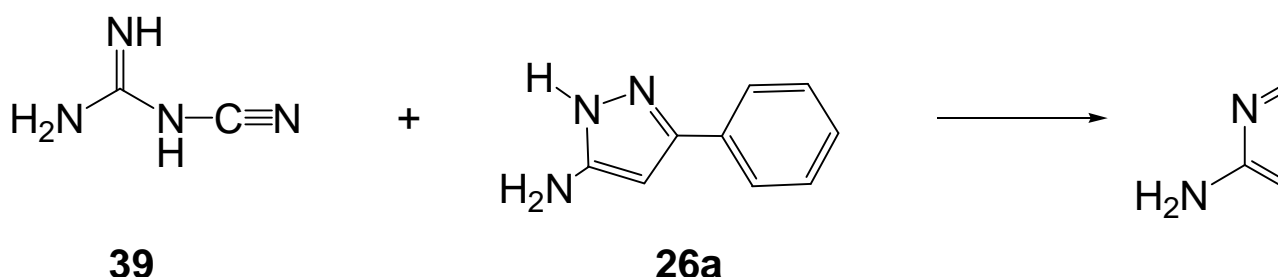
receptores del neuropéptido Y (NPY) cuya sobreexpresión en el organismo ocasiona respuestas fisiológicas como el incremento del apetito, del nivel de azúcar en la sangre, de la presión arterial, la acumulación de grasa, entre otras; debido a ésto, se ha comprobado que estas pirazolotriazinas son sustancias útiles en el tratamiento de desórdenes alimenticios como la obesidad y la bulimia o de desórdenes cardiovasculares como la hipertensión.

En general, el interés en esta clase de sustancias se debe a su analogía estructural con las bases purínicas que permite incluso la construcción de análogos de los nucleótidos como el derivado H, un antagonista selectivo de los receptores de ATP sintetizado en 2003 por Raboisson y colaboradores¹⁸.

2.2.3 Síntesis de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas

El primer derivado de este sistema fue preparado por Checchi y Ridi¹⁹ en 1957; la 2,4-diamino-7-fenilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 40 se obtuvo a partir de la ciclación del 5-amino-3-fenilpirazol 26a con cianoguanidina 39 (Esquema 12).

ESQUEMA 12



La reacción entre el 3-aminopirazol 41 y el carbonilisotiocianato de etóxilo 42 fue reportada en 1971 por Capuano y Schrepfer²⁰ para la obtención de la N-carbetoxi-N'-(3-pirazolil)tiourea 43 cuya ciclación en piridina condujo a la 4-carbonil-2-tiocarbonil-1H-3H-pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 45 (Esquema 13). Esta metodología fue reproducida en 1974 por Kobe y colaboradores²¹ quienes reportaron que la reacción entre 41 y 42 conduce a la formación de un precipitado que se separa

¹⁸ Raboisson, P.; Schultz, D.; Lugnier, C.; Mathieu, R.; Bourguignon, J.J.; *Tetrahedron Letters*; 2003; 44, 703-705. Raboisson, P.; Schultz, D.; Lugnier, C.; Mathieu, R.; Bourguignon, J.J.;

¹⁹ Checchi, S.; Ridi, M.; *Gazz. Chim. Ital.*; 1957; 87, 597.

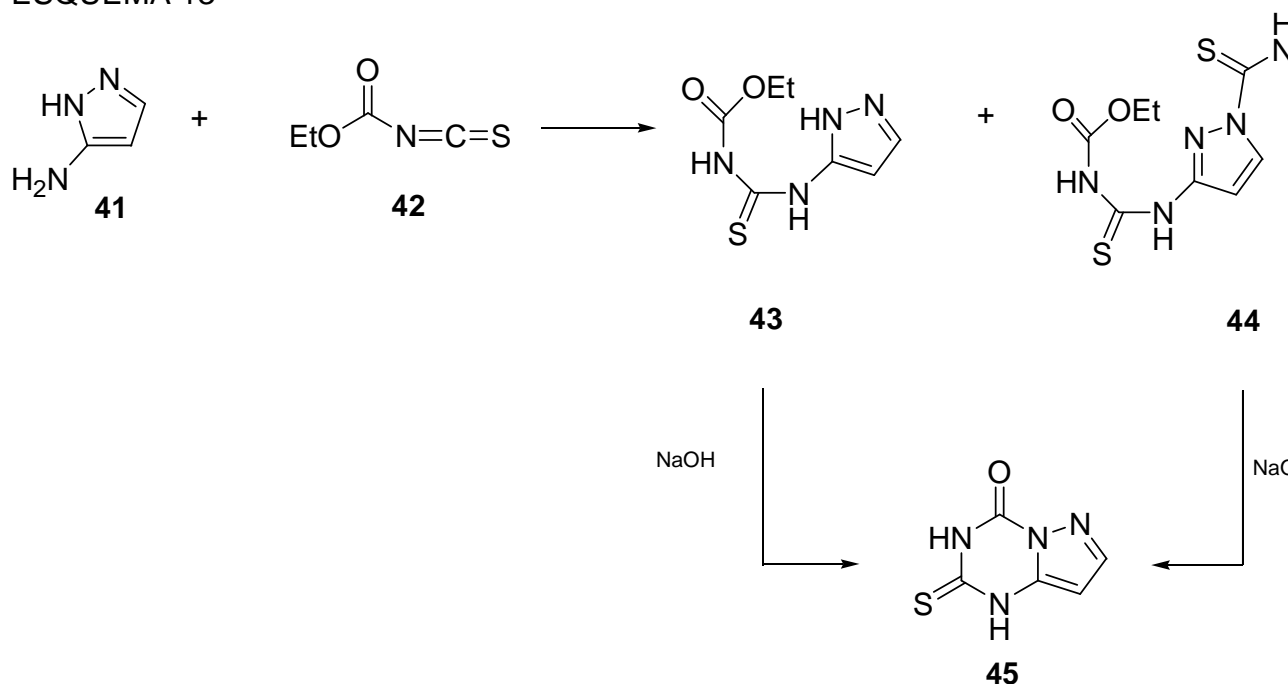
²⁰ Capuano, L.; Schrepfer, H.J.; *ibid.*; 1971, 104, 3039.

²¹ Kobe, J.; Robins, R. K.; O'Brien, D. E.; *J. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 199-204.

por filtración y se recristaliza de una mezcla de acetato de etilo/hexano correspondiente a la tiourea 43; del filtrado resultante se separa mediante cromatografía de columna dos fracciones principales, una correspondiente a la tiourea 43 y otra correspondiente a la tiourea 44 con un rendimiento total del 59% y 15% respectivamente.

Cuando los productos 43 y 44 son tratados por separado con NaOH 2N a temperatura ambiente ambos conducen a la pirazolo-triazina 45 con un rendimiento total del 53.79% (Esquema 13).

ESQUEMA 13



Una ruta distinta fue desarrollada más tarde por Novinson y colaboradores²²; ésta al igual que la anterior, parte del 5-aminopirazol 41; sin embargo, el anillo triazínico se construye en dos etapas; la primera, con imidoésteres como el acetimidato de etilo 46 y el propionimidato de etilo 47 que conducen a la N-(5-pirazolil)-acetamidina 48 y N-(5-pirazolil)-propionamidina 49. La segunda reacción conduce a la 4-etil-2-metilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 52 y 2-etil-4-metilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 53 por la ciclación de 48 y 49 con ortopropionato de trietilo 50 y ortoacetato de trietilo 51 respectivamente (Esquema 14).

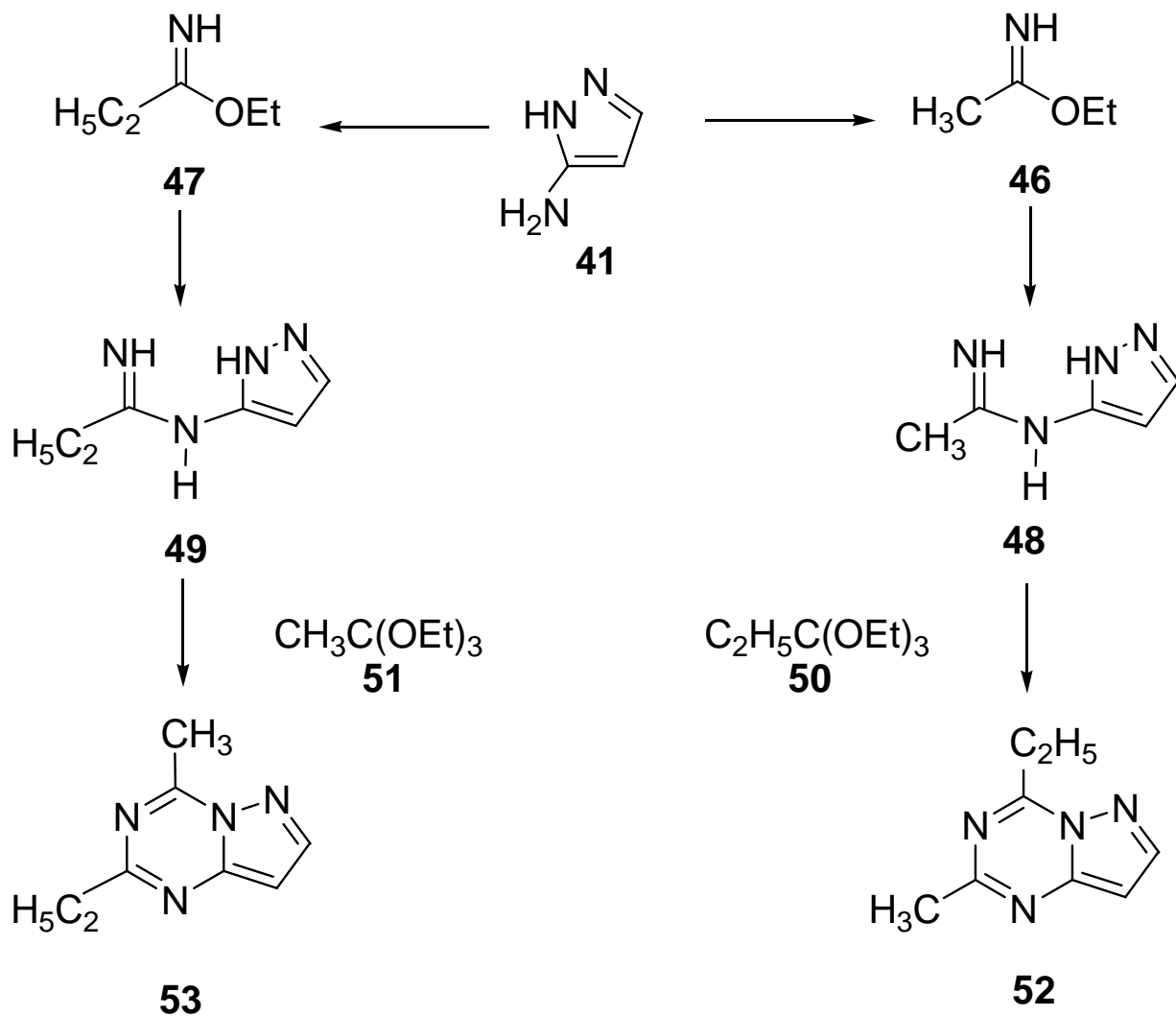
Ried y Aboul-Fetouh²³ en 1938, sintetizaron en un solo paso las pirazolotriazinas 56a-d sometiendo a los pirazoles 54a-d y al N-cianoiminoditiocarbonato de S,S-dimetilo 55 a reflujo y agitación durante dos horas en presencia de trietilamina (Esquema 15).

El análisis espectroscópico de los productos les permitió concluir que la reacción empieza por el nitrógeno exocíclico y termina con la ciclación a través del nitrógeno en posición 1 del pirazol.

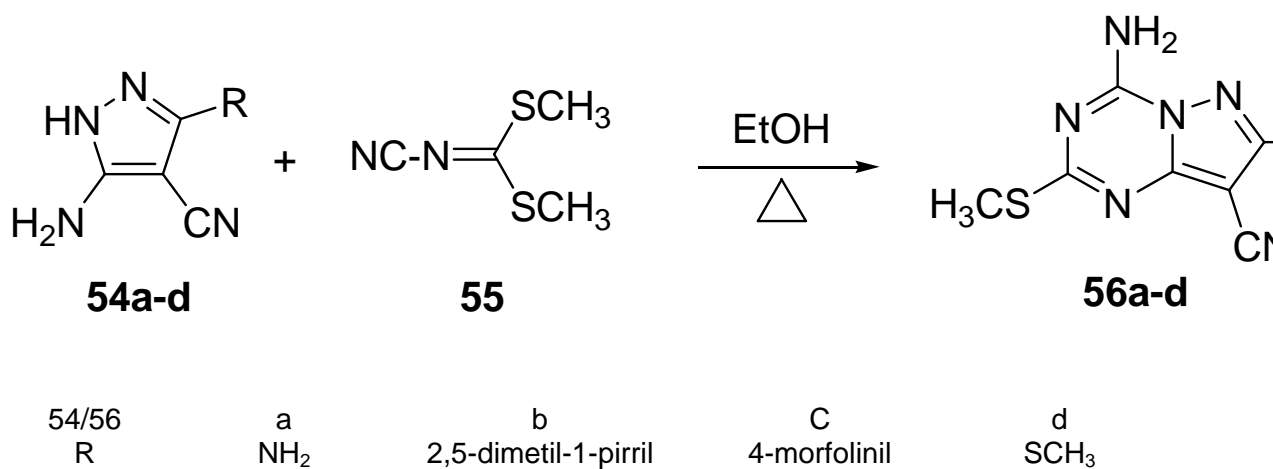
ESQUEMA 14

²² Novinson, T.; Senga, K.; Kobe, J.; Robins, R. K. *J. y otros. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 691-695.

²³ Ried, W.; Aboul-Fetouh, S.; *Tetrahedron*; 1938; 44, 7155-7162.



ESQUEMA 15

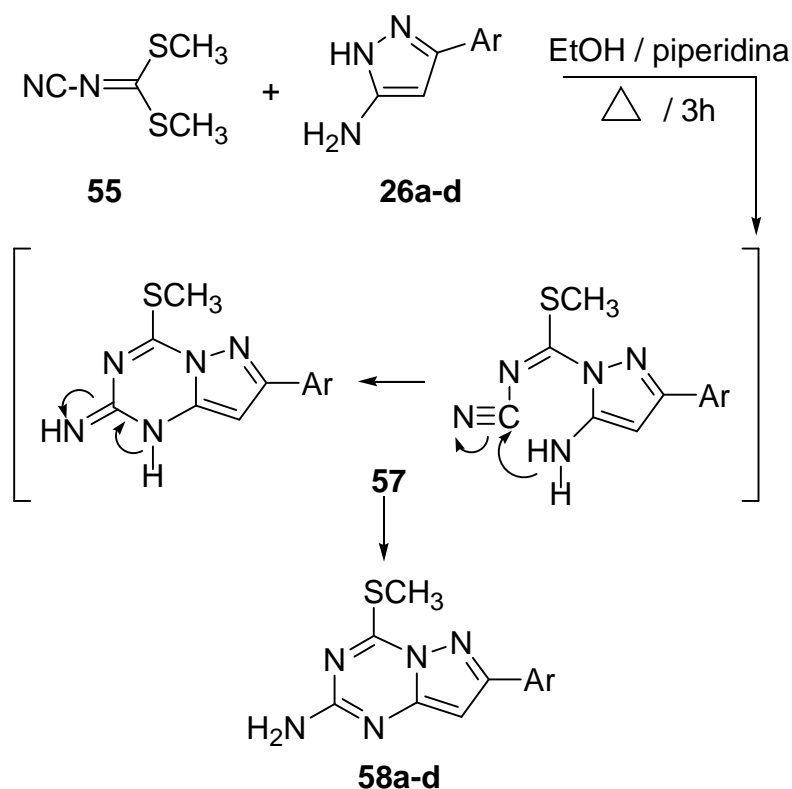


Elgemeie y colaboradores²⁴ en 2002, reportaron nuevamente el uso del N-cianoiminoditiocarbonato de S,S-dimetilo 55 en la síntesis de las pirazolotriazinas 58a-h por reacción con los 5-aminopirazoles 26a-d a reflujo en etanol conteniendo cantidades catalíticas de piperidina.

Los autores asumen que la formación de los productos 58a-h procede a través de los intermedios no aislados 57. La estructura de los productos finales fue establecida con la ayuda de las técnicas espectroscópicas MS, IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, confirmando que la reacción inicia con el ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico (1-NH) del pirazol sobre el carbono de la porción iminoéster de 55 y posteriormente ocurre la ciclación entre el grupo amino en posición 5 y el grupo ciano (Esquema 16).

Lo interesante de los dos trabajos anteriores es que a pesar de que ambos parten del N-cianoiminoditiocarbonato de S,S-dimetilo 55 y de pirazoles con posibilidades de reaccionar por el grupo amino en posición 5 y por el grupo amino en posición 1, la regioselectividad es totalmente opuesta; esto es fácil de observar si se comparan los productos 56a-d y los productos 58a-d.

ESQUEMA 16



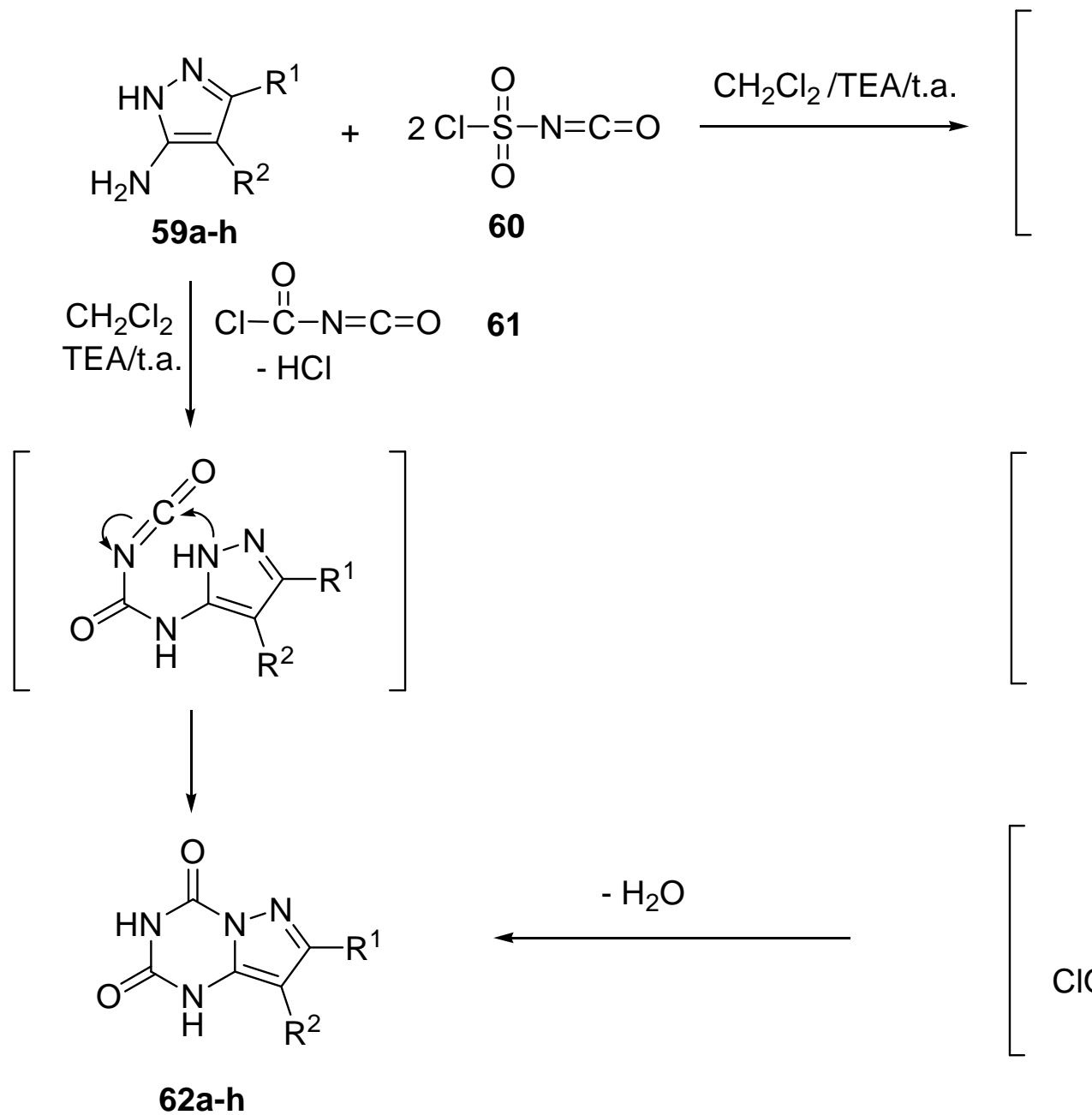
²⁴ Elgemeie, G. H.; El-Ezbawy, S. R.; El-Aziz, H. A.; *Synthetic Comm.*, 2001, 31(22), 3453-3458.

La síntesis de las pirazolotriazinas 62a-h se llevó a cabo en 2001 por Elgemeie y colaboradores²⁵ mediante dos estrategias distintas, ambas de un solo paso; la primera, mediante la reacción de los pirazoles 59 a-h con el isocianato de clorosulfonilo 60 y la segunda, mediante la reacción de 59 a-h con isocianato de clorocarbonilo 61; las dos reacciones se llevan a cabo en CH₂Cl₂ y necesitan de cantidades catalíticas de trietilamina para conducir a los productos 62a-h con rendimientos entre el 79% y 89%.

La síntesis propuesta por este grupo se describe en el esquema 17.

ESQUEMA 17

²⁵ Elgemeie, G. H.; El-Ezbawy, S. R.; Ali, H. A.; *Synthetic Comm.*, 2001, 31(22), 3459-3467.

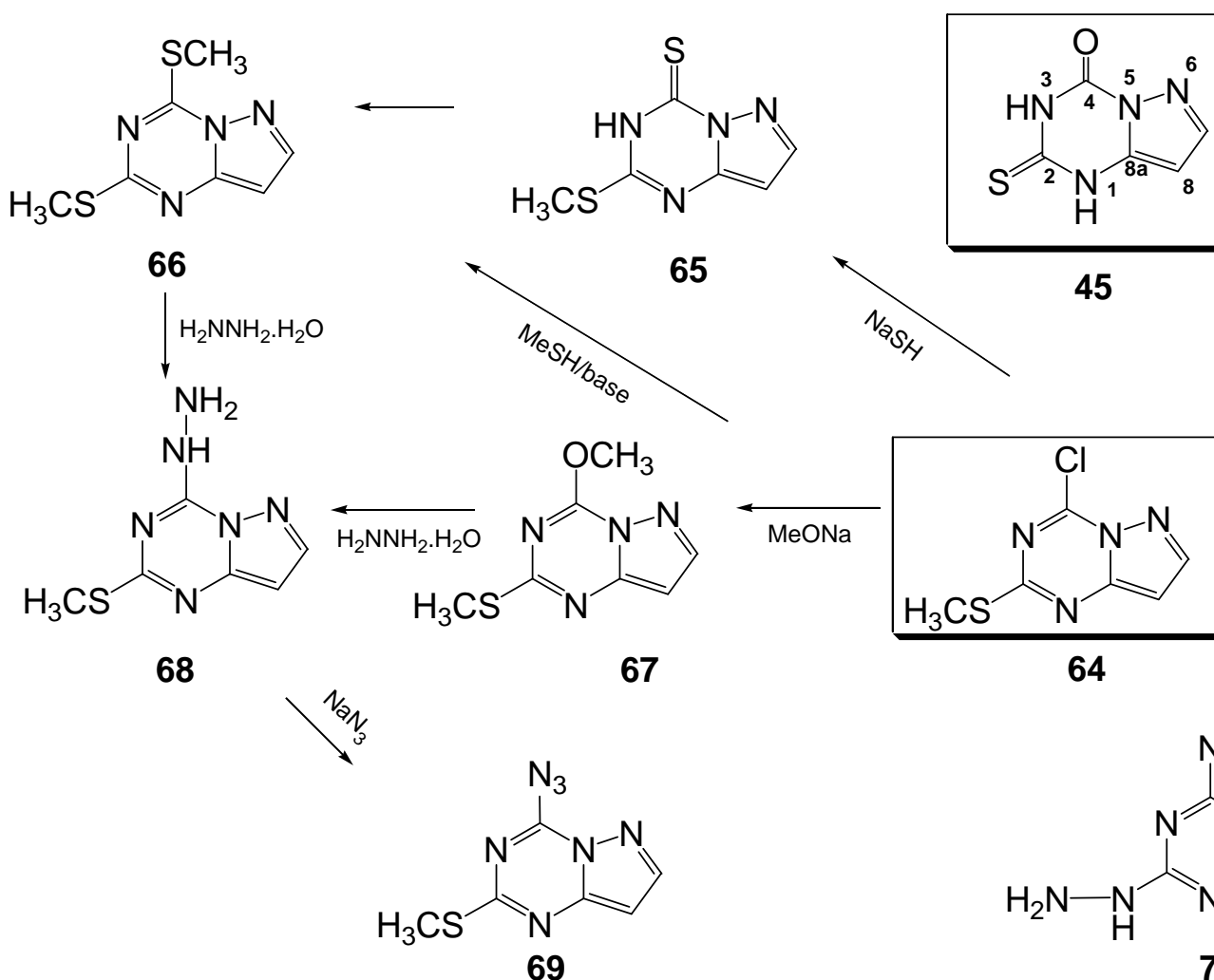


60	a	b	c	d	e	f	g	h
R ¹	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	NH ₂	NH ₂	NH ₂	NH ₂
R ²	H	H	H	H	C ₆ H ₄ -N ₂	2-Cl-C ₆ H ₄ -N ₂	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -N ₂	4-Me-C ₆ H ₄ -N ₂

2.2.4 Comportamiento Químico de las Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas. Estas sustancias reaccionan principalmente a través de los sustituyentes en posición 2 y 4 y son susceptibles de sufrir reaperturas del anillo triazínico, además de sustituciones electrofílicas y acilaciones en posición 8.

2.2.4.1 Reacciones de Funcionalización de Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas por Intercambio de los Sustituyentes en las Posiciones 2 y 4. Kobe y colaboradores²¹ reportaron la síntesis de la pirazolo-triazina 45 y una serie de reacciones de funcionalización de las posiciones 2 y 4. Al tratar la pirazolo-triazina 45 con yoduro de metilo se obtiene la 4-carbonil-2-tiometilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina 63 que conduce al 4-cloro derivado 64 si se trata con POCl₃; este resultó ser un intermedio muy útil en la preparación de otros derivados de pirazolotriazinas (Esquema 18).

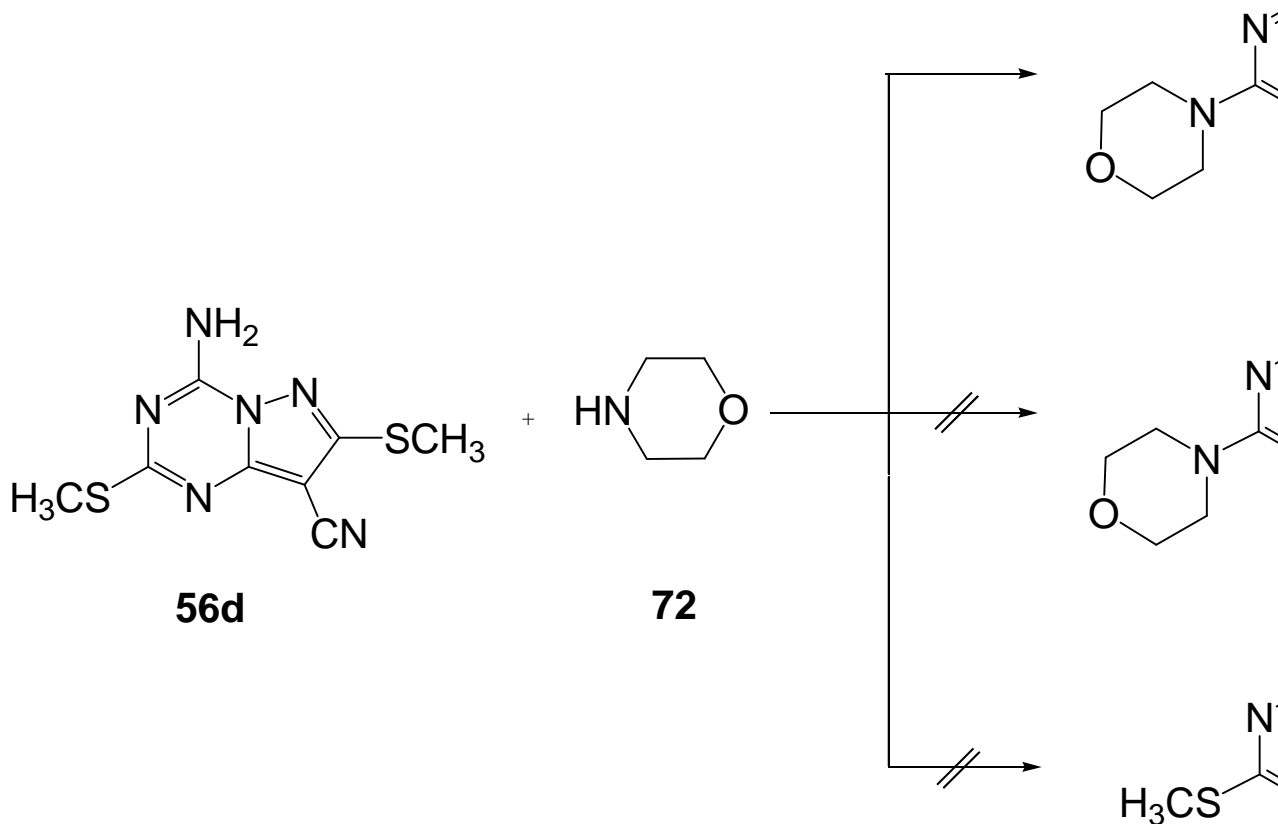
ESQUEMA 18



El grupo tiometilo en posición 2 sólo reacciona bajo condiciones más fuertes; la pirazolotriazina 71 se obtiene si 70 es sometido a reflujo en etanol en presencia de hidrato de hidrazina.

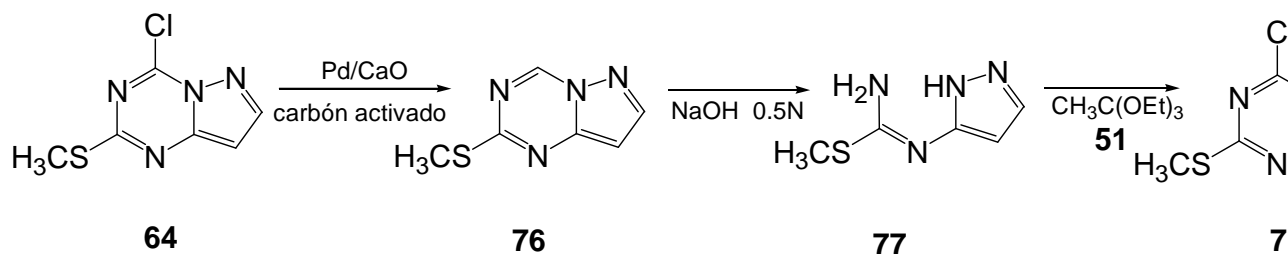
Una característica similar fue descubierta por Ried y Aboul-Fetouh²² la pirazolo-triazina 56d reacciona con morfolina 72 para producir 73 y no 74 o 75; esto indica que el grupo tiometilo es sustituido por una amina secundaria sólo cuando está soportado sobre el anillo triazínico y no sobre el del pirazol (Esquema 19).

ESQUEMA 19



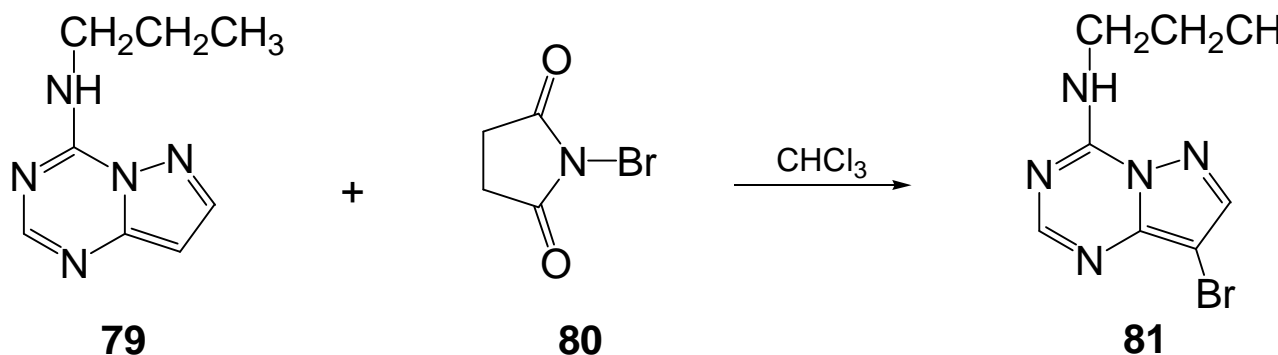
2.2.4.2 Reapertura del Anillo Triazínico. Cuando la pirazolotriazina 64 es sometida a una deshalogenación reductiva con paladio en catalizador de Charcoal y presencia de óxido de calcio²¹ se obtiene la pirazolotriazina 76 cuyo anillo triazínico se reabre si se trata con NaOH 0.5N a temperatura ambiente, produciéndose la S-metil-N-(5-pirazolil)isotiourea 77 que puede ser ciclada nuevamente sometida a reflujo con ortoacetato de trietilo 51 para producir 78 (Esquema 20).

ESQUEMA 20



2.2.4.3 Reacciones de Funcionalización de Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas a través del Carbono 8. El trabajo de Kobe²¹ y su grupo se amplió al estudio de la reactividad de la posición 8 frente a reacciones de sustitución electrofílica; por ejemplo, los derivados 64, 70 y 79 son bromados fácilmente con rendimientos entre el 77-85% si son sometidos a reflujo en cloroformo en presencia de N-bromosuccinimida 80 produciendo el 8-bromo derivado 81 (Esquema 21).

ESQUEMA 21



El estudio espectroscópico de esta investigación permitió descubrir como rasgo interesante que el protón en posición 4 del compuesto 76 se encuentra influenciado por el protón en posición 8, algo que no sucede cuando hay un protón en posición 2; al parecer esta es una característica exclusiva de la posición 4.

La correlación entre estas dos posiciones fue corroborada en 2002 por Raboisson y colaboradores²⁶ quienes lograron la acilación selectiva en posición 8 de las pirazolotriazinas 83a-d utilizando como grupo activante en posición 4 el grupo N-metil-N-fenilamino el cual es obtenido de los derivados 82a-d y es desplazado fácilmente por varias aminas de los productos 84a-d para obtener las pirazolotriazinas 85a-d (Esquema 22).

ESQUEMA 22

²⁶ Raboisson, P. ; Schultz, D.; Lugnier, C. ; Bourguignon, J. ; *Tetrahedron Letters* ; 2002 ; 43 ; 9501-9503.

3. PROBLEMA ESTUDIADO

Teniendo en cuenta los centros reactivos del 5-amino-3-metilpirazol y de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo 86a-d, se puede esperar que su interacción conduzca a la formación de cuatro productos pertenecientes a dos sistemas bicíclicos distintos, las pirazolo[3,4-d]primidinas 87a-d y 88a-d o a las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 89a-d y 90a-d (Esquema 23). De acuerdo con lo anterior, la reacción entre estos dos reactivos puede constituirse en una ruta alterna para la construcción de nuevos derivados con posible actividad biológica dada su analogía estructural con las pirazolotriazinas descritas en la sección 2.2.2 o como varias pirazolopirimidinas con actividad biológica comprobada.^{27, 28, 29, 30, 31}

Por otra parte, cabe señalar que no se encuentran reportes sobre la síntesis de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 2-aril o 4-aril-sustituidas, por lo que esta reacción se convierte en una opción importante para la obtención de esa clase de derivados.

ESQUEMA 23

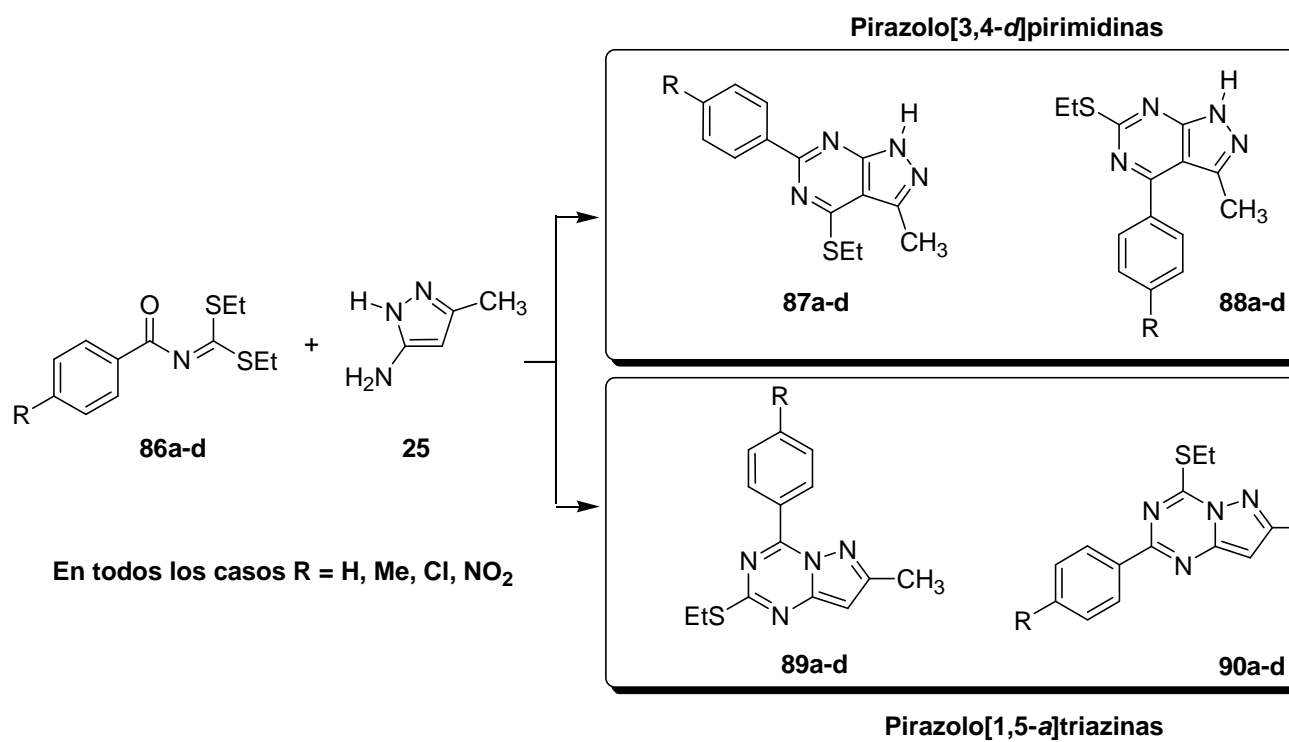
²⁷ Robins, R. K.; Cheng, C. C. *J. Org. Chem.* 1956, 21, 1240.

²⁸ Dow, R. L.; Koch, K.; Schulte, G. R. *Patente Estadounidense; Chem. Abstr.* 1997, 126, 157519.

²⁹ Xia, J. y colaboradores. H. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4372.

³⁰ Guccione, S.; Monsü Scolaro, L.; Russo, F. *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33, 459.

³¹ Poulsen, S. A.; Quinn, R. J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4156. Poulsen, S. A.; Quinn, R. J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4156.



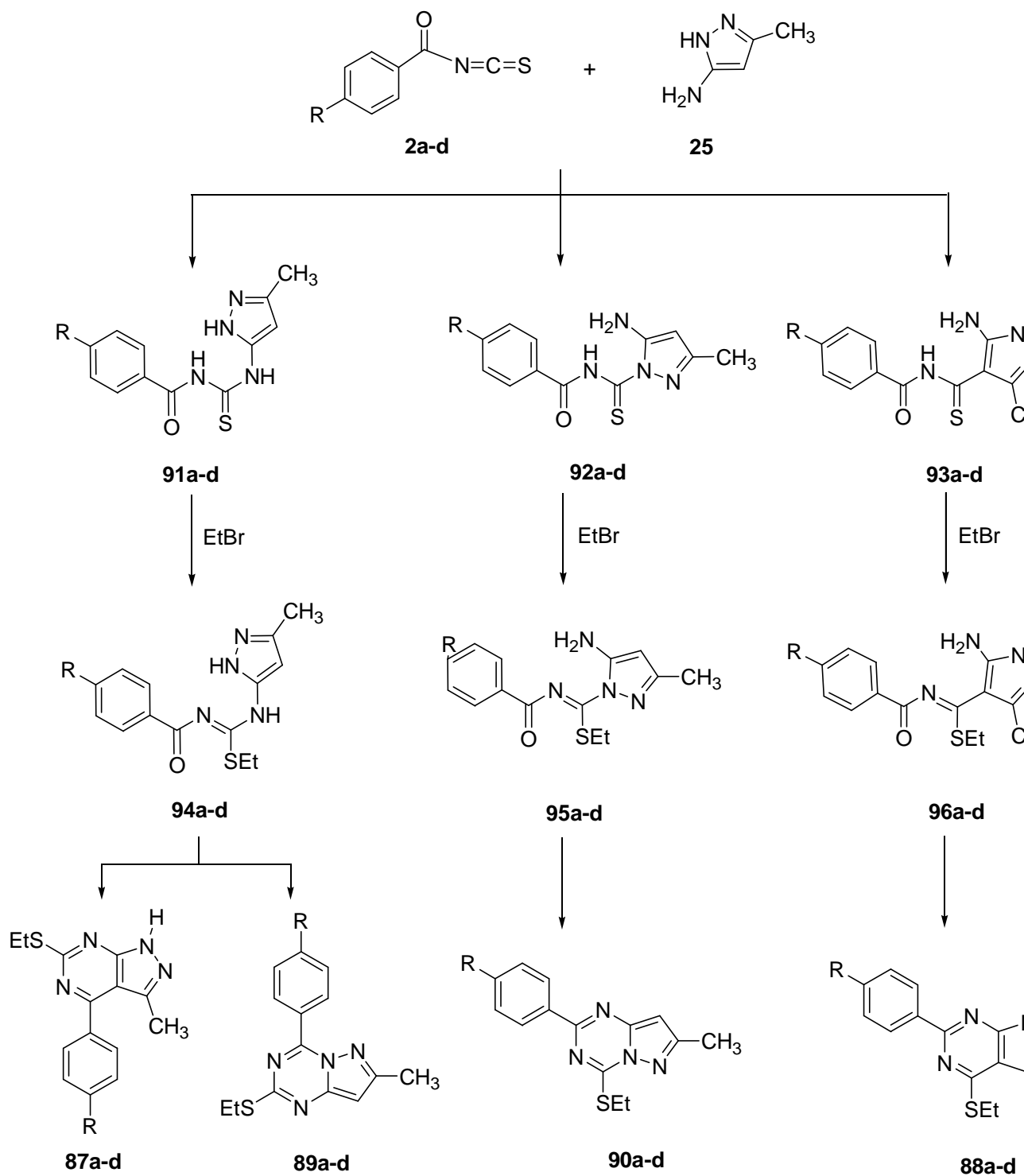
De los trabajos de Quiroga,^{11, 12} Hennig,¹³ Ried y Aboul-Fetouh²³ y Elgemeie^{24, 25} se concluye que no es posible predecir de manera teórica cual de los tres centros nucleofílicos del 5-amino-3-metilpirazol iniciará el ataque a los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y por lo tanto es conveniente evaluar la regioselectividad de esta nueva interacción.

Por otra parte, del trabajo de Augustin y colaboradores⁹ se conoce que en los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dialquilo el carbono de la porción iminoéster presenta mayor reactividad que el carbono carbonílico, por esto, se espera que el primero sea atacado nucleofílicamente por el 5-amino-3-metilpirazol antes que el segundo.

Teniendo en cuenta la alta reactividad de los materiales de partida y el interés que despiertan los productos por la posibilidad de que presenten actividad biológica, la reacción entre el 5-amino-3-metilpirazol y los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo constituye una ruta alterna atractiva para la obtención de nuevas pirazolo[3,4-d]pirimidinas y/o pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas; por lo tanto, el interés de esta investigación fue determinar cuál o cuáles son los productos y posibles intermedios a través de los cuales se lleva a cabo la reacción, qué condiciones la favorecen y mediante la información espectroscópica de productos e intermedios determinar cuál es el centro nucleofílico que inicia la reacción y cuál el que permite la ciclación, para determinar finalmente el mecanismo de reacción.

Por otra parte, con el objeto de aislar un intermedio que sirva como fundamento experimental para proponer la ruta de ciclación mediante la cual se lleva a cabo la reacción, se planteó evaluar la interacción entre el 5-amino-3-metilpirazol y los isotiocianatos de aroilo 2a-d para producir los posibles intermedios 91a-d, 92a-d o 93a-d (Esquema 24) los cuales por una etilación posterior pueden conducir a los productos 94a-d, 95a-d o 96a-d cuya ciclación finalmente conducirá a los posibles productos 87a-d, 88a-d 89a-d o 90a-d.

ESQUEMA 24



En todos los casos R = H, Me, Cl, NO₂

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

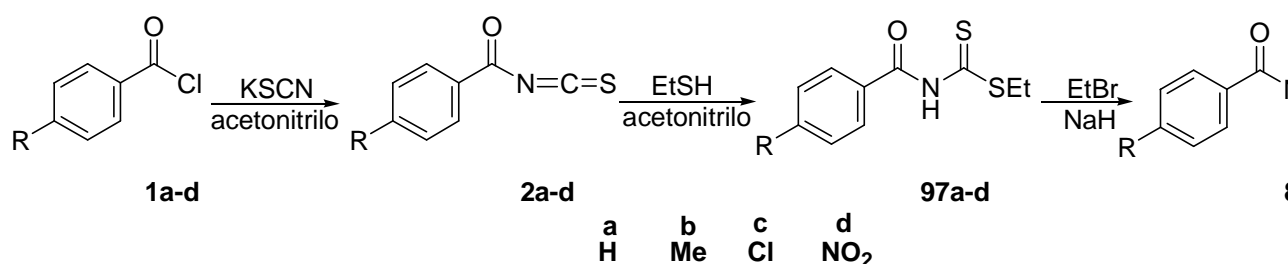
Los resultados de esta investigación incluyen la preparación de los materiales de partida, los intermedios de reacción y los productos objetivo. El análisis químico de cada reacción y un ejemplo del análisis espectroscópico realizado en cada caso se describe a continuación.

4.1 LOS PRECURSORES.

El 5-amino-3-metilpirazol 25 se adquirió comercialmente de la casa ALDRICH®.

Los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo 86a-d se prepararon utilizando una metodología optimizada en el grupo de investigación de compuestos heterocíclicos de la Universidad de Nariño (Esquema 25).

ESQUEMA 25



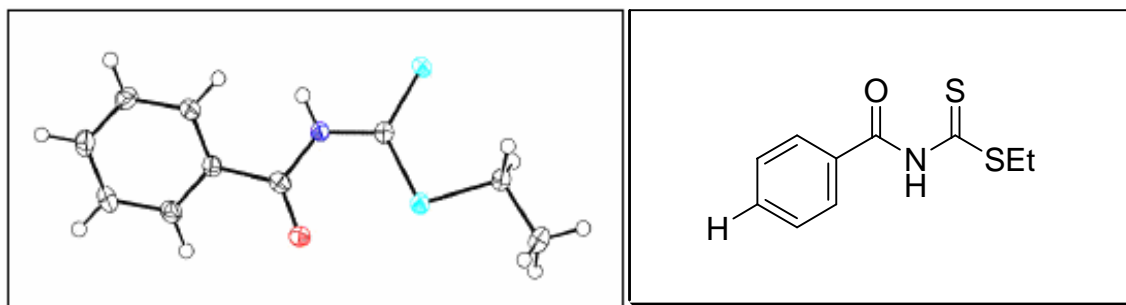
Sin embargo, cabe resaltar que durante la reproducción de esta metodología fue posible obtener cristales de los productos 97a y 97c aptos para su estudio mediante DRX, realizados en laboratorio de cristalografía de la universidad de St Andrews – Escocia. Teniendo en cuenta que las propiedades cristalinas de estos compuestos fueron reportadas por primera vez en la literatura^{32,33} gracias a esta investigación se decidió incluirlas en este trabajo de grado.

Este estudio permitió establecer que en el caso de 97a (Figura 6) las moléculas se unen mediante puentes de hidrógeno entre el grupo NH de una y el átomo de azufre (N-H--S) de otra para formar dímeros.

³² J. N. Low. Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. 2004, 60, 483.

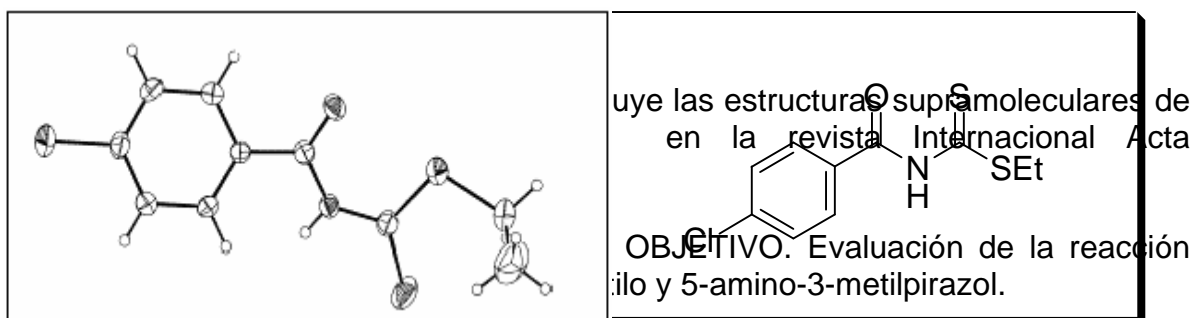
³³ *Ibíd.*, p. 61, 7, 9.

Figura 6. Estructura molecular del precursor 97a.



Por otra parte, para el caso de 97c el estudio cristalográfico determinó que en esta molécula el sustituyente tioetilo presenta una conformación distinta; mientras que en la molécula de 97a los ángulos de torsión C-S-C-C juntos alcanzan 180° , en 97c este valor es de solamente 82.5° (Figura 7); sin embargo, la diferencia más notable se presenta en la estructura supramolecular; las moléculas de 97c están unidas entre sí por enlaces de hidrógeno N-H-O y forman láminas que se superponen y está unidas por interacciones aromáticas ●●

Figura 7. Estructura molecular del precursor 97c.



El interés fundamental de esta investigación se centró en determinar cuál o cuáles son los productos finales y cuál centro nucleofílico del 5-amino-3-metilpirazol es el más reactivo en su interacción con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo, es decir, determinar la regioselectividad de la reacción.

Se inició con la interacción entre el benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo 86a y el 5-amino-3-metilpirazol 25; cantidades equimolares de estos reactivos se disolvieron en dimetilformamida (DMF) en presencia de trietilamina (TEA) como catalizador y se sometieron a reflujo. El control de la reacción se ejerció mediante cromatografía de capa delgada (CCD) permitiendo determinar la formación de un nuevo producto a partir de los primeros minutos y la reacción completa de los precursores en 1h de reacción dando lugar a la formación de un producto principal y un subproducto obtenido en una mínima proporción. La característica fundamental que permitió intuir la formación del compuesto bicíclico fue la luminiscencia de este producto cuando la CCD se revela con la luz ultravioleta de

365nm; hecho que resultó de gran importancia debido a la similitud en las relaciones de flujo (Rf) entre el precursor 89a y el producto final.

Consumidos los precursores se dejó enfriar la mezcla de reacción y se precipitaron los productos agregando agua fría para finalmente filtrar. El producto principal se obtuvo puro con un rendimiento del 90% después de recrystalizar de etanol.

El ensayo se repitió posteriormente con el 4-clorofeniliminoditiocarbonato de S,S-dietilo 89c obteniéndose un producto principal y un subproducto cumplidas 1.5h de reacción; el producto principal se obtiene puro en forma de cristales de color verde después de purificar mediante cromatografía de columna con un rendimiento del 93%.

Con el precursor 4-nitrosustituido 89d se observó la mayor reactividad ya que los precursores se consumieron después de 0.5h de reacción. La CCD evidenció la formación de tres productos, dos de los cuales presentaron un Rf muy similar; debido a esto, se procedió a separar mediante cromatografía de columna el producto mas rezagado obteniéndolo en cantidades despreciables; los productos restantes no se pudieron purificar mediante columna por lo cual se llevaron a cabo cuatro recrystalizaciones sucesivas para obtener solamente el producto principal como cristales anaranjados con una disminución significativa del porcentaje de rendimiento quedando en el 50%.

Para el caso del precursor 4-metilsustituido 89b el tiempo de reacción también fue de 1h; sin embargo, en este caso la CCD mostró la formación de dos subproductos y un producto principal. A pesar de esto, el rendimiento (63%) fue mayor que en el caso anterior ya que los subproductos se formaron en una proporción baja y fue posible purificar mediante cromatografía de columna obteniendo el producto principal en forma de cristales de color verde.

Las características físicas de los productos obtenidos se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Propiedades físicas de los productos principales 89a-d.

Compuesto	R	p.f. °C	Tiempo de reacción (h)	Rend. (%)	Aspecto
89a	H	94	1	90	Agujas amarillo-verdosas
89b	CH ₃	112	1	64	Cristales verdes
89c	Cl	104	1.5	93	Cristales verdes
89d	NO ₂	120	0.5	50	Cristales anaranjados

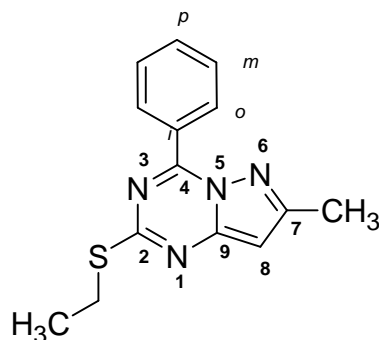
Con el objetivo de evaluar el efecto del pH en la reacción se repitieron los ensayos en medio neutro (sin agregar TEA) obteniendo los mismos resultados con lo cual se determinó que la reacción no necesita de pH básico para llevarse a cabo. No se realizaron ensayos en medio ácido por la sensibilidad de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo a la hidrólisis ácida.

Los productos obtenidos fueron caracterizados con la ayuda de las técnicas monodimensionales de RMN ^1H y RMN ^{13}C y los experimentos bidimensionales HMBC, HSQC y NOESY y por DRX tomados en los laboratorios especializados de la universidad de JAEN – España y la universidad de St Andrews – Escocia respectivamente.

El análisis espectroscópico de estos compuestos presentó dos retos fundamentales; primero, determinar si su estructura corresponde al sistema pirazolotriazínico o al sistema pirazolopirimidínico y segundo, una vez determinado el sistema, confirmar la regioselectividad de la reacción.

Este análisis permitió concluir que la interacción estudiada conduce regioselectivamente a las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 89a-d. Para ilustrar como se llegó a estas conclusiones se realizará la descripción espectral del compuesto 89a (Figura 8).

Figura 8. Estructura del producto 89a



El espectro de Resonancia Magnética Nuclear Protónica (RMN ^1H) (Figura 9) del compuesto 89a presenta un singulete que integra para tres hidrógenos a campo alto correspondiente al grupo metilo sobre C-7; un triplete correspondiente al metilo vecino del CH_2 del sustituyente tioetilo; un cuartete correspondiente al CH_2 vecino del CH_3 en el mismo sustituyente; las bandas correspondientes a los hidrógenos orto, meta y para a campo bajo típico de los aromáticos que integran en total para cinco protones y por último, como característica principal, para diferenciarse de las pirazolopirimidinas posibles, un singulete correspondiente al CH en posición 8.

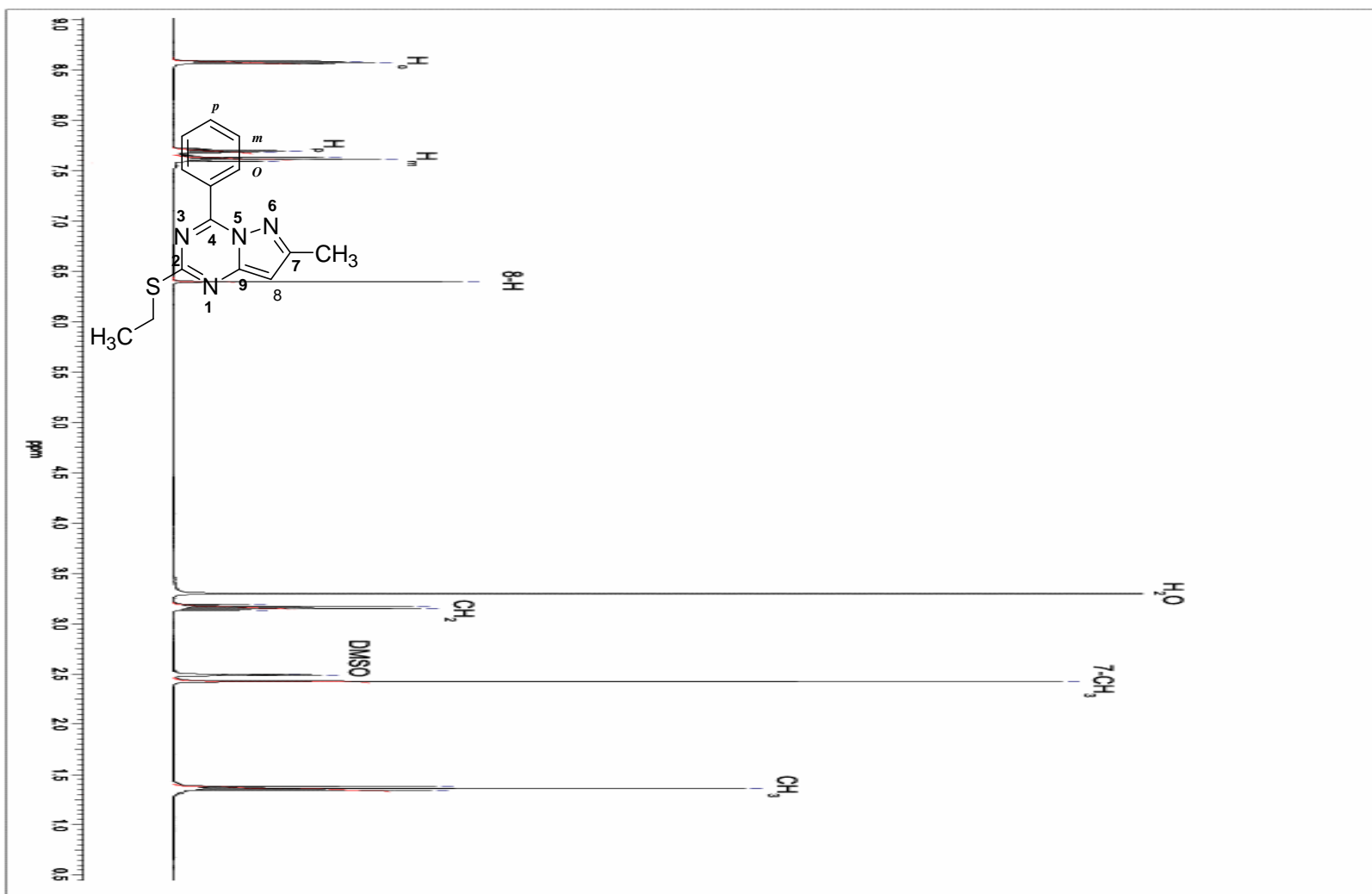
Estas características confirman la obtención del sistema pirazolotriazínico y no el sistema pirazolopirimidínico. Los demás compuestos de la serie exhiben características similares y sus datos de RMN-¹H se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Datos de RMN ¹H (δ ppm) de los compuestos 89a-d. DMSO-*d*₆, 400MHz (TMS-estándar interno).

Compuesto	R	Grupo Tioetilo		7-CH ₃ (s)	8-H(s)	Grupo Arilo	
		CH ₃ (t)	CH ₂ (c)			Ho(d)	Hm(d)
89-a	H	1.36	3.16	2.43	6.41	8.57	7.62(t)
89-b	CH ₃	1.40	3.19	2.44	6.33	8.58	7.42
89-c	Cl	1.35	3.13	2.40	6.36	8.60	7.66
89-d	NO ₂	1.36	3.15	2.42	6.43	8.73	8.40

H_p δ = 7.70ppm (t). * El grupo CH₃ sobre el anillo bencénico δ = 2.45 ppm
s (singulete) d (doblete) t (triplete) c (cuartete)

Figura 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto 89a



Por otra parte, el espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) del compuesto 89a (Figura 10), presenta como característica principal cinco bandas correspondientes a los cinco carbonos cuaternarios presentes en las pirazolotriazinas (C-2, C-4, C-7, C-9, C-*i*) y no seis como sería de esperar para las pirazolopirimidinas posibles; además, se puede observar claramente una banda correspondiente al CH_2 del grupo tioetilo que aparece en fase inversa en el espectro DEPT-135, dos señales a campo alto correspondientes a los dos CH_3 presentes, una señal correspondiente al carbono en posición ocho y las señales correspondientes a los carbonos orto, meta y para sobre el anillo bencénico.

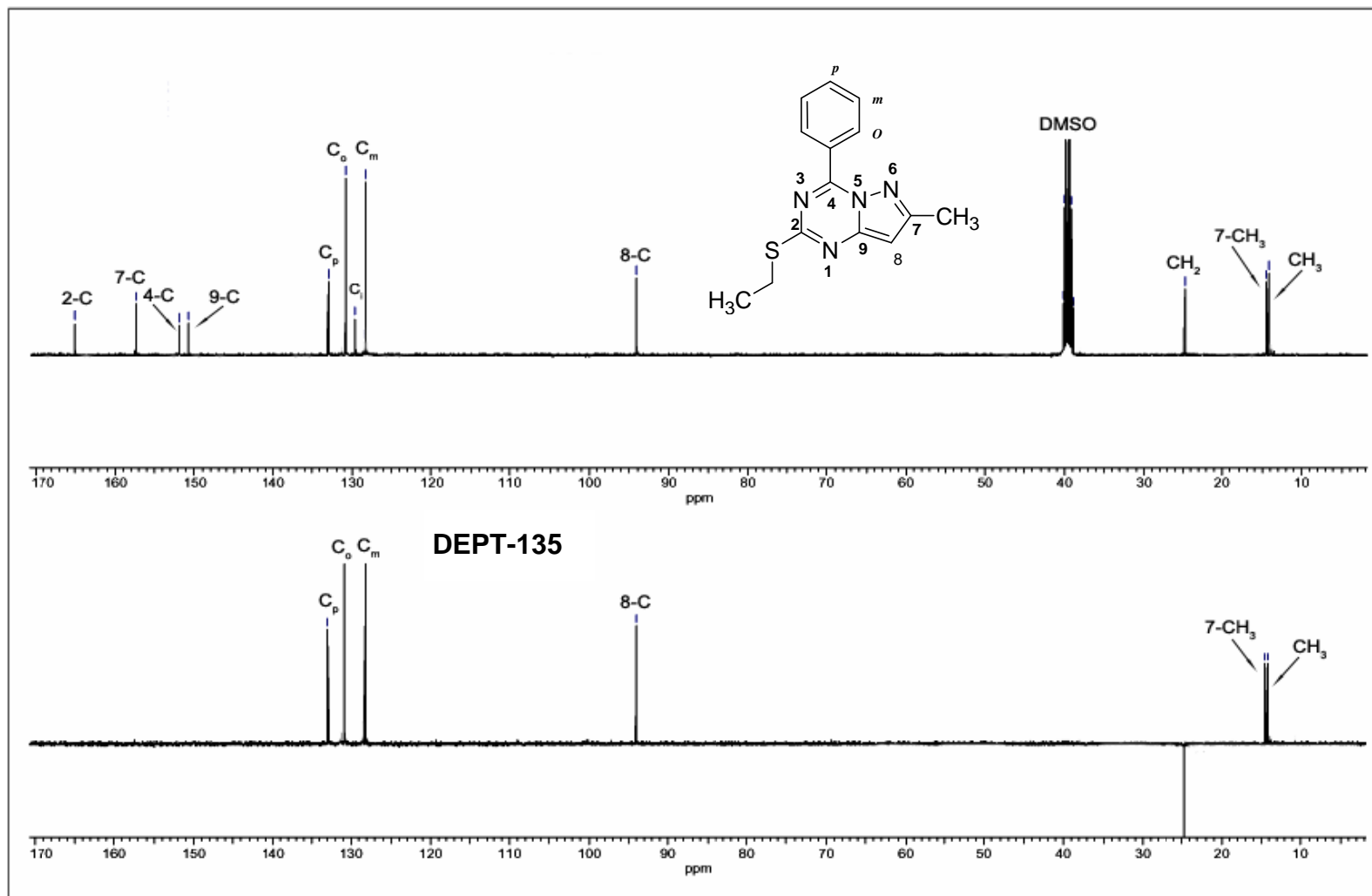
Para los compuestos 89b-d los resultados obtenidos son similares y sus datos de RMN- ^{13}C – DEPT-135 se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Datos RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 89a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).

Carbono	Compuesto			
	89a (R=H)	89b* (R=CH ₃)	89c (R=Cl)	89d (R=NO ₂)
CH ₃ (Tioetilo)	14.3	13.6	14.2	14.1
CH ₂ (Tioetilo)	24.8	24.3	24.8	24.8
7-CH ₃	14.6	13.8	14.5	14.5
C-2	165.0	164.6	164.8	164.9
C-4	152.0	151.3	150.7	150.2
C-7	157.4	156.8	157.4	157.8
C-8	94.2	93.3	94.1	94.4
C-9	150.8	150.5	150.6	150.7
<i>Ci</i>	129.6	126.5	128.5	135.4
<i>Co</i>	130.9	130.4	132.7	132.2
<i>Cm</i>	128.4	128.3	128.3	123.2
<i>Cp</i>	133.1	143.1	138.0	149.5

* El grupo CH₃ sobre el anillo bencénico $\delta = 20.5$ ppm

Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT – 135) del compuesto 89a



La asignación completa de todas las señales de los protones y carbonos en los espectros RMN ^1H y ^{13}C , se realizó con ayuda de los experimentos bidimensionales HMBC y HSQC.

El espectro HMBC del compuesto 89a (Figura 11) permitió confirmar las señales asignadas anteriormente pero sobre todo permitió asignar los picos correspondientes a los carbonos cuaternarios restantes y a los carbonos e hidrógenos aromáticos. El pico cruzado a muestra la correlación a dos enlaces (^2J) entre el grupo metilo en posición 7 y el carbono 7; el pico asignado a este carbono se confirmó también por su correlación a dos enlaces (^2J) con el carbono 8 que se puede observar en el pico cruzado b; este pico también muestra la correlación entre el carbono 7 y el protón del carbono 8. El pico correspondiente al carbono 2 se asignó por su correlación a tres enlaces (^3J) con los protones del metileno del grupo tioetilo mostrada en el pico cruzado c. El carbono 9 presenta una correlación a dos (^2J) enlaces con el protón del carbono 8 evidente en el pico cruzado d. La última señal sin asignar para un carbono cuaternario corresponde al carbono 4 cuyo pico permite asignar la banda de los hidrógenos *orto* por su correlación a tres (^3J) enlaces mostrada en el pico cruzado e. De este modo se pueden confirmar también las señales asignadas a los hidrógenos *meta*.

Una vez asignados los hidrógenos aromáticos se pudo asignar también los carbonos correspondientes mediante la técnica bidimensional HSQC (Figura 12) que muestra las correlaciones entre carbonos e hidrógenos enlazados directamente. El pico cruzado f muestra la correlación directa entre los protones y carbonos *orto* así como los picos cruzados g y h muestran la correlación entre hidrógenos y carbonos *meta* y *para* respectivamente. Esta técnica permitió asignar también los picos correspondientes a los carbonos del grupo metilo del sustituyente tioetilo y del grupo metilo en posición 7; en el espectro HSQC se puede observar mediante el pico cruzado i que el triplete asignado a los protones del CH_3 del sustituyente tioetilo tiene una correlación directa con el primer pico del espectro DEPT, por lo tanto, este es el que corresponde al CH_3 de dicho sustituyente y el segundo pico corresponde al CH_3 en posición 7 que muestra una correlación directa con el singulete con $\delta = 2.43$ ppm evidente en el pico cruzado j.

Figura 11. Espectro HMBC del compuesto 89a.

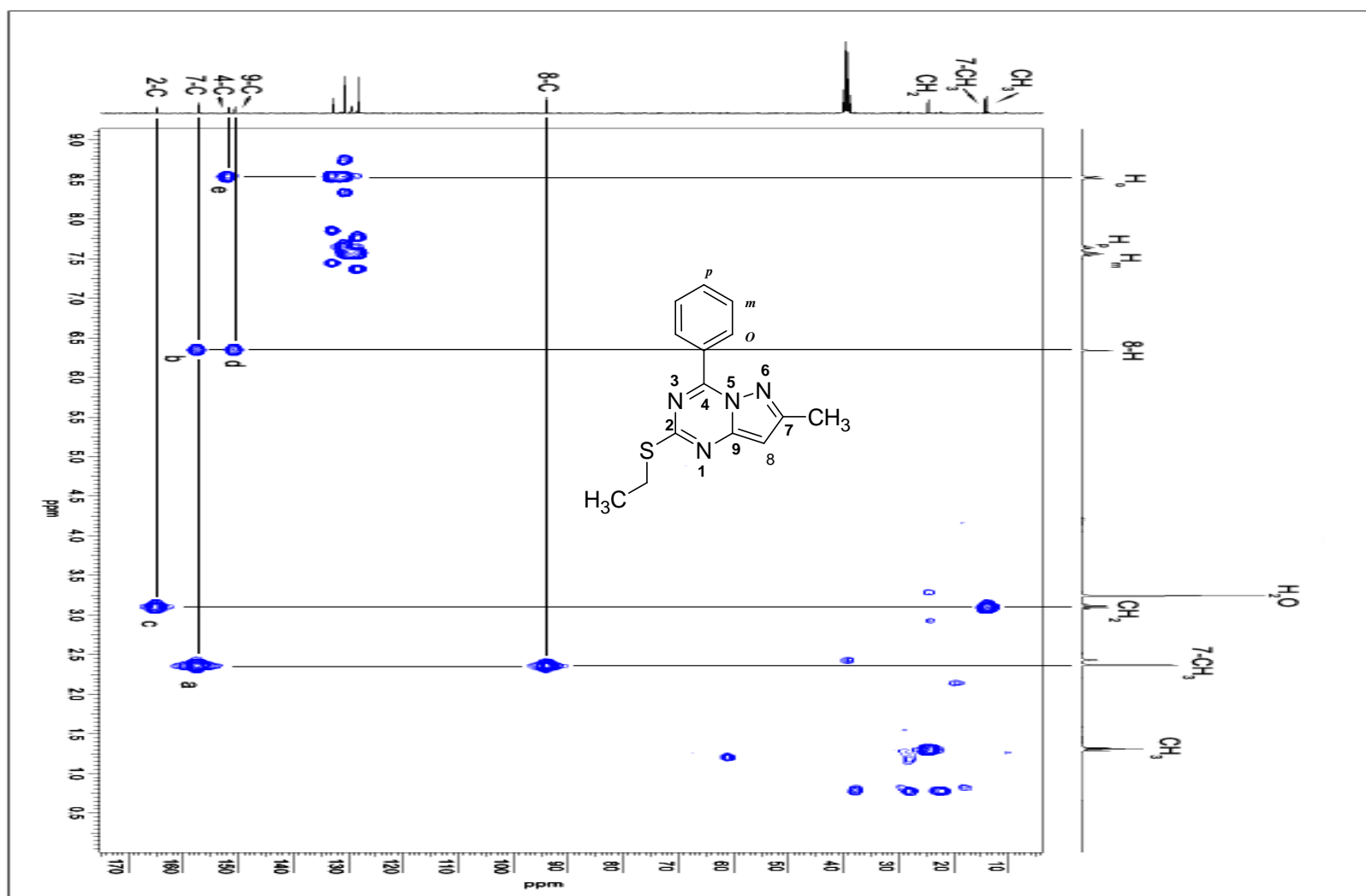
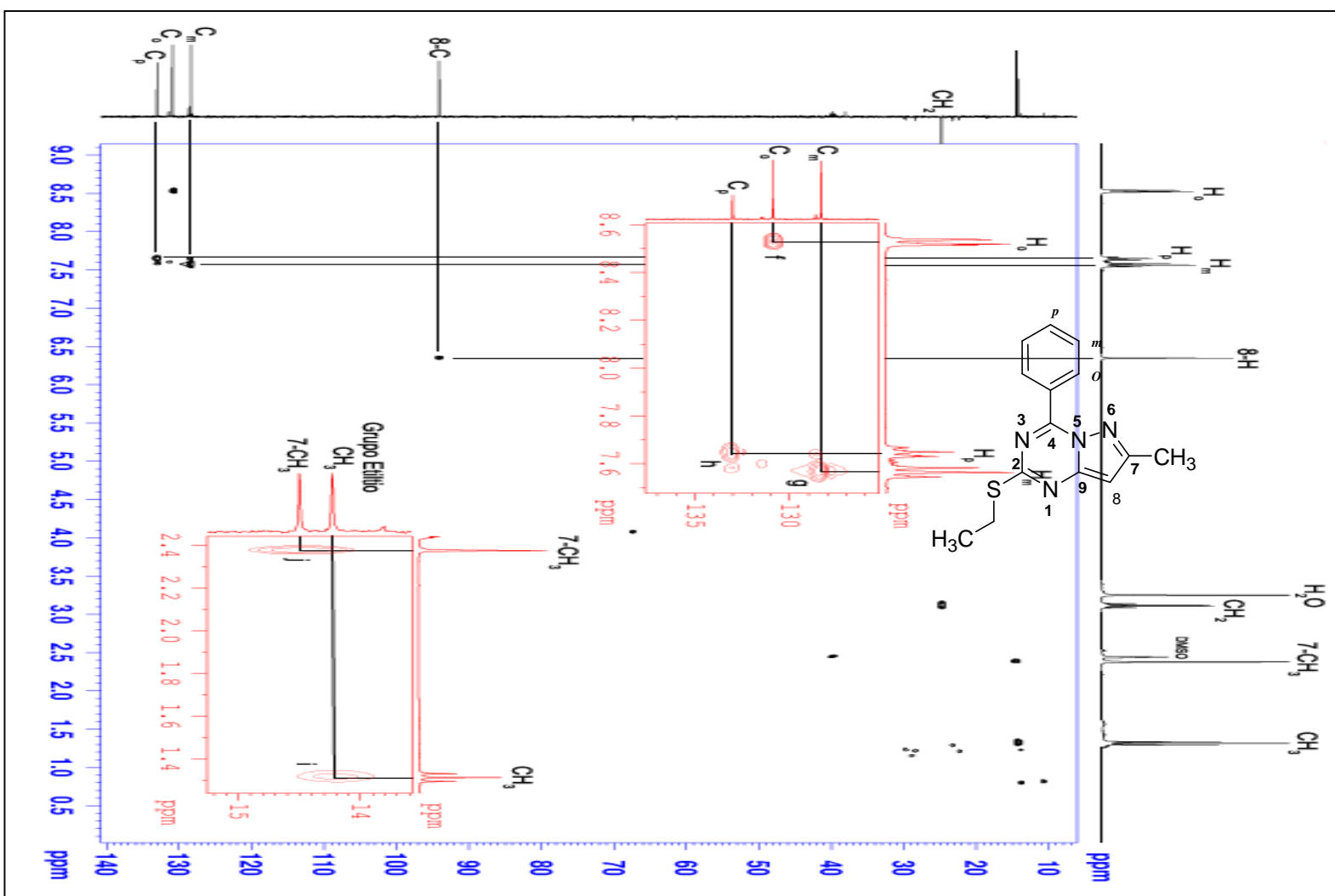


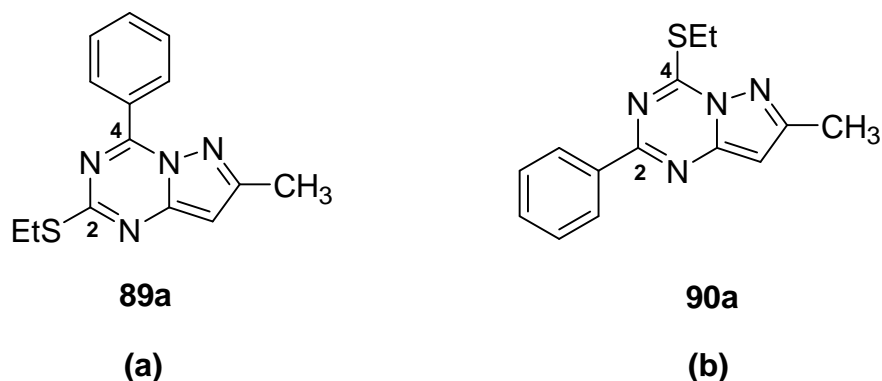
Figura 12. Espectro HSQC del compuesto 89a



Una vez asignadas todas las señales de los carbonos e hidrógenos presentes en esta molécula resta determinar la ubicación de los sustituyentes tioetilo y arilo; esto se logró mediante la técnica bidimensional NOESY que establece la correlación espacial entre hidrógenos cercanos estéricamente.

Los sustituyentes tioetilo y arilo pueden estar ubicados sobre el carbono 2 y el carbono 4 de dos formas distintas como se muestra en la figuras 13a y 13b.

Figura 13. Posibles ubicaciones de los sustituyentes Arilo y Tioetilo.



En el espectro NOESY (Figura 14) de esta sustancia, la correlación más importante se presenta entre los protones *orto* del anillo aromático y los protones del grupo metilo en posición 7, esta correlación es clave ya que comprueba que el anillo se encuentra en posición 4 mientras que el sustituyente tioetilo ocupa la posición 2; si la situación fuera contraria dicha correlación no sería probable, ya que la distancia que existe entre estas dos posiciones es mayor.

Estos resultados se confirmaron también por el estudio de difracción de rayos X, realizado a la pirazolotriazina 89b (Figura15) que corrobora que la estructura molecular de esta sustancia coincide con la estructura predicha con base en el análisis de los espectros de RMN mono y bidimensionales.

Figura 14. Espectro NOESY del compuesto 89a

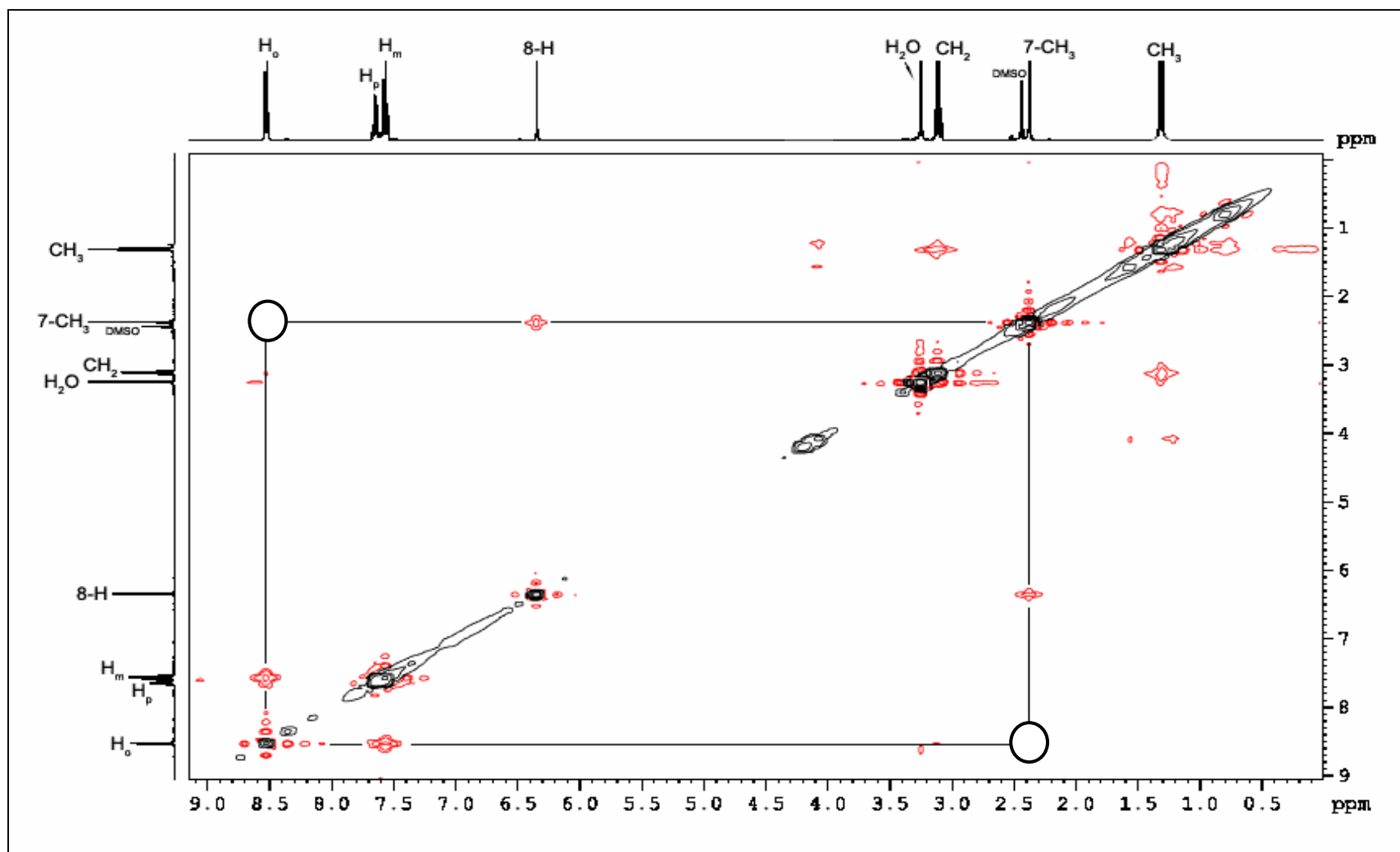
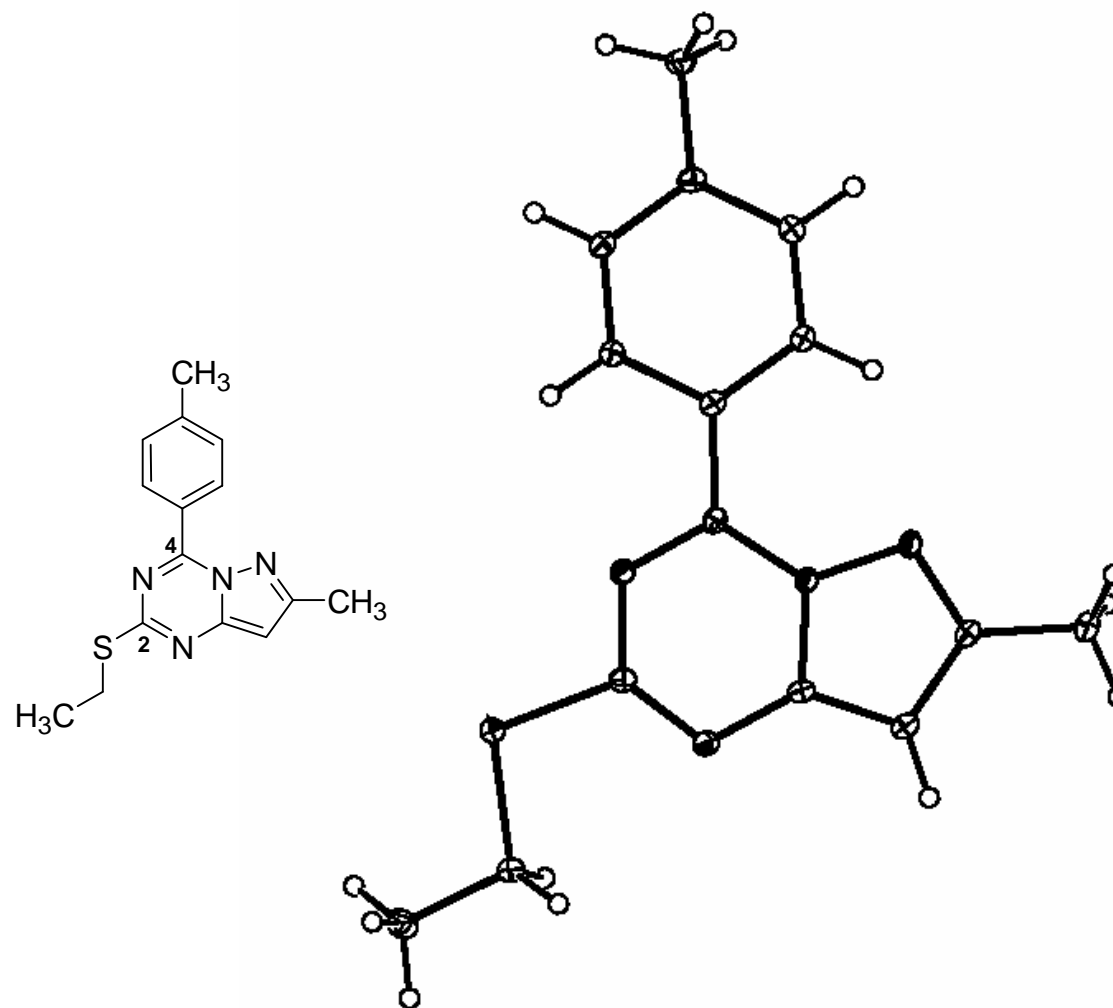


Figura 15. Estructura molecular del Producto 89b determinada mediante DRX

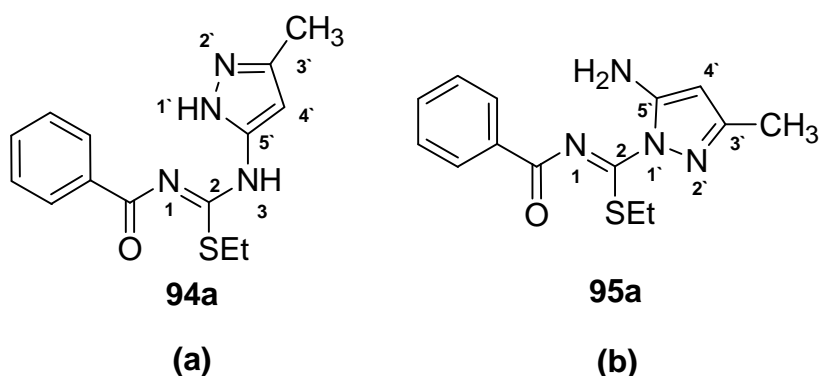


A pesar de que el análisis espectroscópico de los productos de la reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y el 5-amino-3-metilpirazol comprueba que el ataque nucleofílico inicia por el grupo amino en posición 5 y la ciclación se lleva a cabo por el grupo amino en posición 1, fue un objetivo de esta investigación aislar un intermedio de reacción con el fin de proponer un mecanismo basado en datos experimentales.

Para cumplir con este objetivo se llevó a cabo la reacción entre el benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo y el 5-amino-3-metilpirazol utilizando el mismo solvente (DMF) con agitación magnética a temperatura ambiente. Esta reacción fue controlada también mediante CCD determinando que los precursores se consumen cumplidas 24h de reacción dando lugar a un subproducto en mínima proporción (no aislado) y a un producto principal que se purificó mediante cromatografía de columna obteniéndolo como cristales transparentes con un rendimiento del 76%.

Teniendo en cuenta que la reacción conduce a las pirazolotriazininas 89a-d las estructuras posibles para este intermedio son sólo dos (Figura 16).

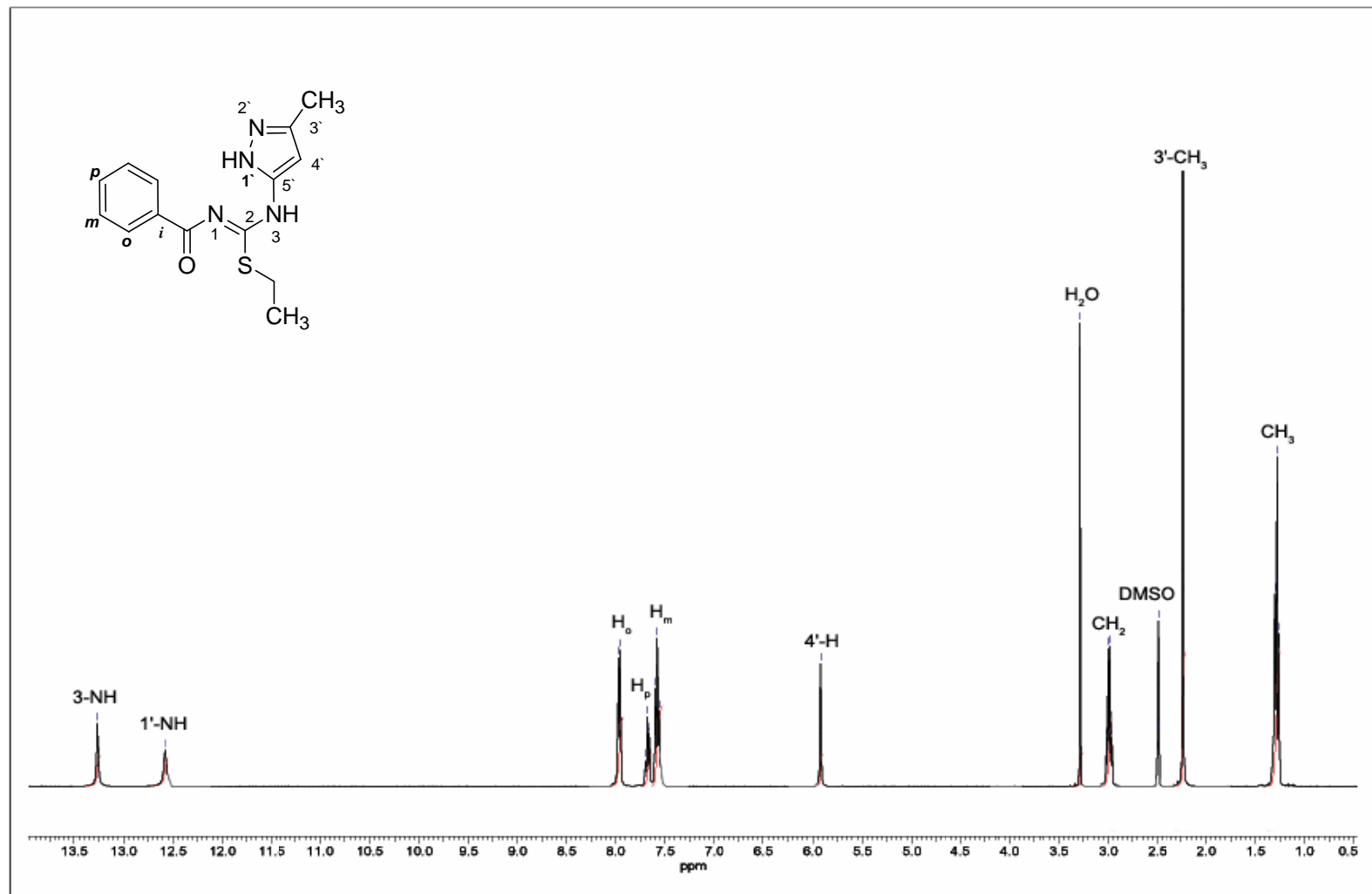
Figura 16. Posibles estructuras del intermedio de reacción del esquema 24.



Al igual que con los productos ciclados, la estructura de este compuesto se estableció mediante las técnicas RMN ^1H y ^{13}C .

La característica principal presente en el espectro RMN ^1H que permite asegurar que el intermedio obtenido posee la estructura 94a es la presencia de dos señales correspondientes a los grupos 1'-NH y 3-NH (Figura 17).

Figura 17. Espectro de RMN¹ H del compuesto 94a.



Por otra parte si la reacción hubiese conducido al intermedio 95a se esperaría una señal a campo bajo que integre para dos protones correspondientes al único grupo amino presente en esta molécula.

El espectro RMN ^1H obtenido para este intermedio, presenta además de las dos señales esperadas para los dos grupos amino (12.58 y 13.26ppm) un triplete (1.28ppm) para el CH_3 del grupo tioetilo, un cuartete (2.99ppm) correspondiente al CH_2 del mismo sustituyente, un singulete correspondiente al grupo metilo en posición 3 (2.23ppm), un singulete (5.92ppm) para el CH en posición 8 y las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos.

Los datos de RMN ^1H de este intermedio se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 5. Datos RMN ^1H (δ ppm) del compuesto 94a., DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).

Grupo Tioetilo		3'- CH_3 (s)	4'-H (s)	Ho (d)	Hm (t)	Hp (t)	3-NH (s)	1'-NH (s)
CH_3 (t)	CH_2 (c)							
1.28	2.99	2.23	5.92	7.58	7.96	7.68	12.58	13.26

El espectro RMN ^{13}C (Figura 18) presenta también los picos esperados para la isotiúrea 94a. Los valores del desplazamiento químico de cada señal en el espectro RMN ^{13}C se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Datos RMN ^{13}C (δ ppm) del compuesto 94a. DMSO- d_6 , 400MHz (TMS - estándar interno).

CH_3 (Tioetilo)	10.45	$\text{C}2'$	155.66
CH_2 (Tioetilo)	24.25	$\text{C}4'$	163.91
3- CH_3	13.56	$\text{C}i$	132.03
C3	139.32	$\text{C}o$	129.02
C4	101.28	$\text{C}m$	127.44
C5	151.09	$\text{C}p$	132.90

La estructura de 94a fue confirmada también mediante DRX (Figura 19).

Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 94a

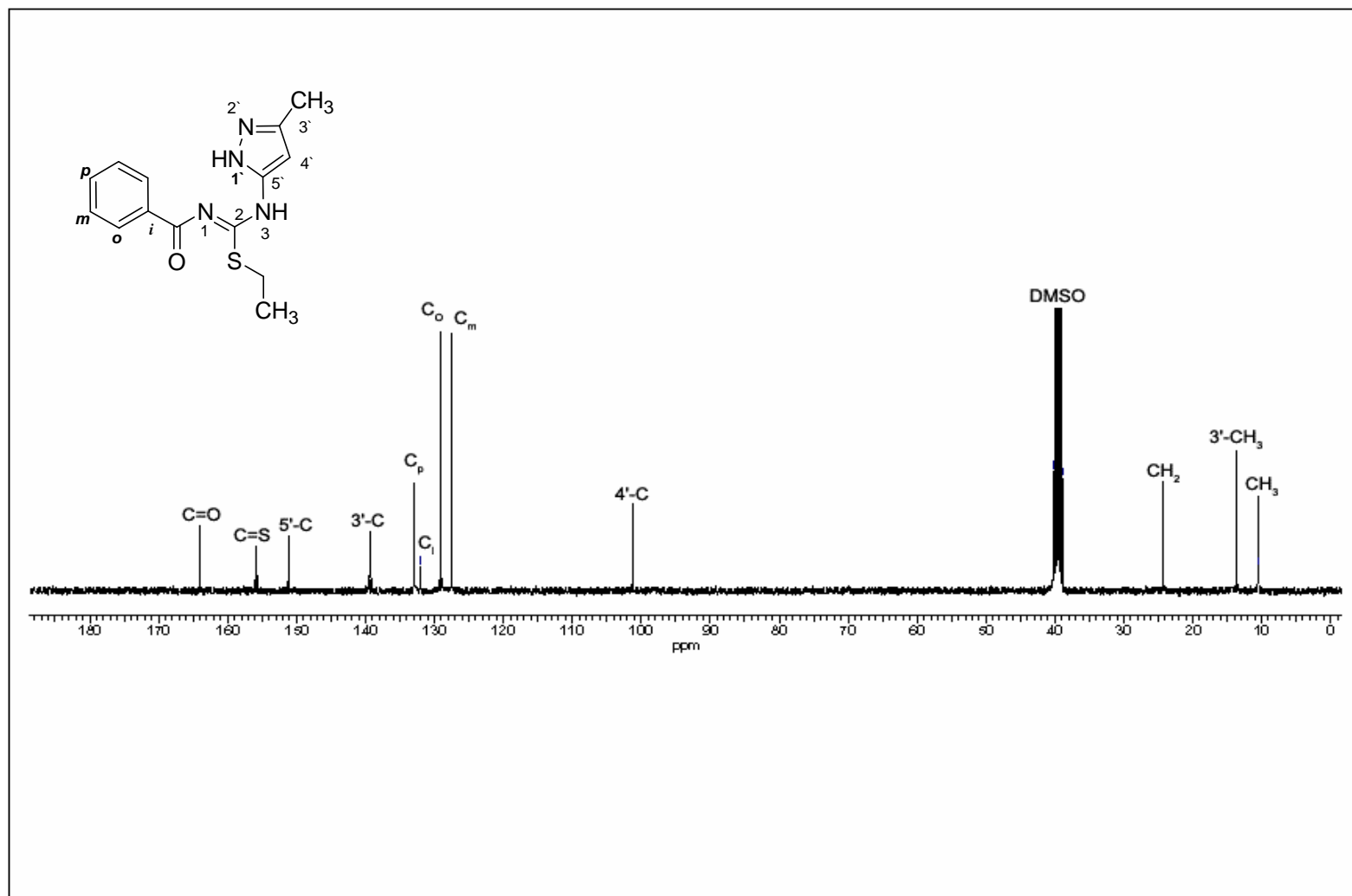
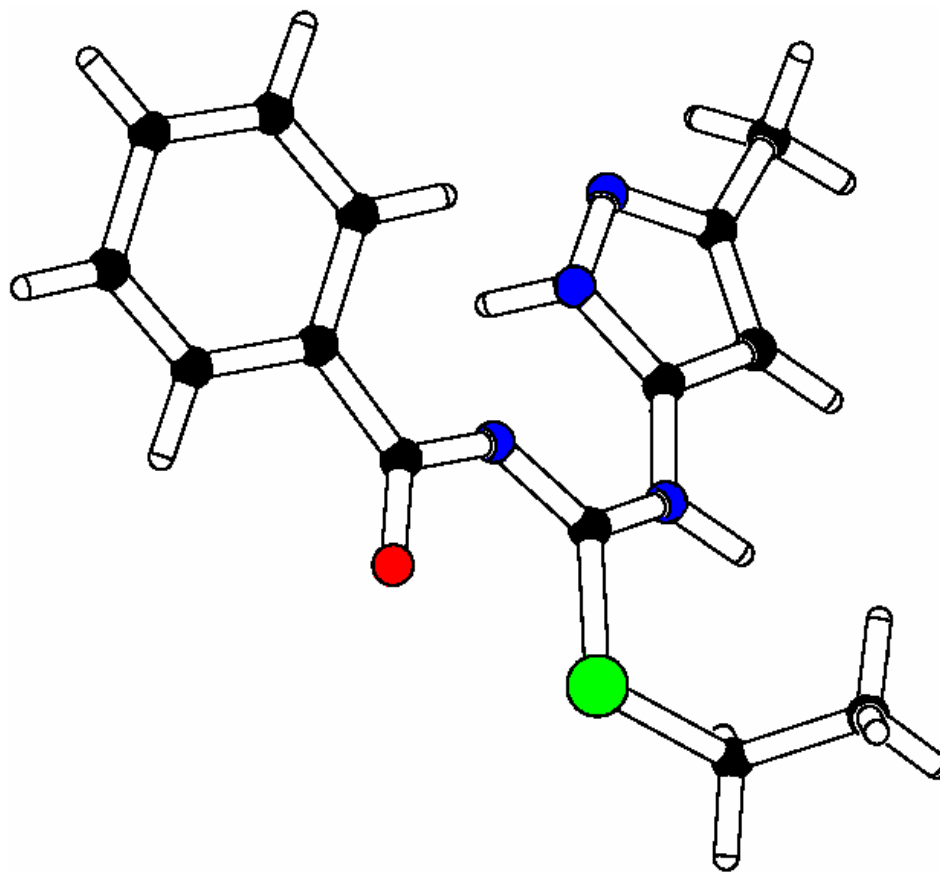
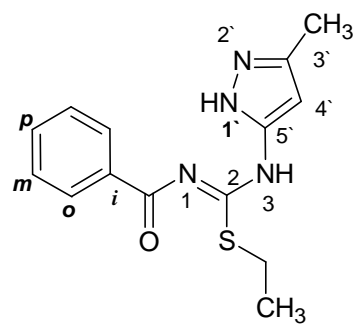


Figura 19. Estructura molecular del Producto 94a determinada mediante DRX

70

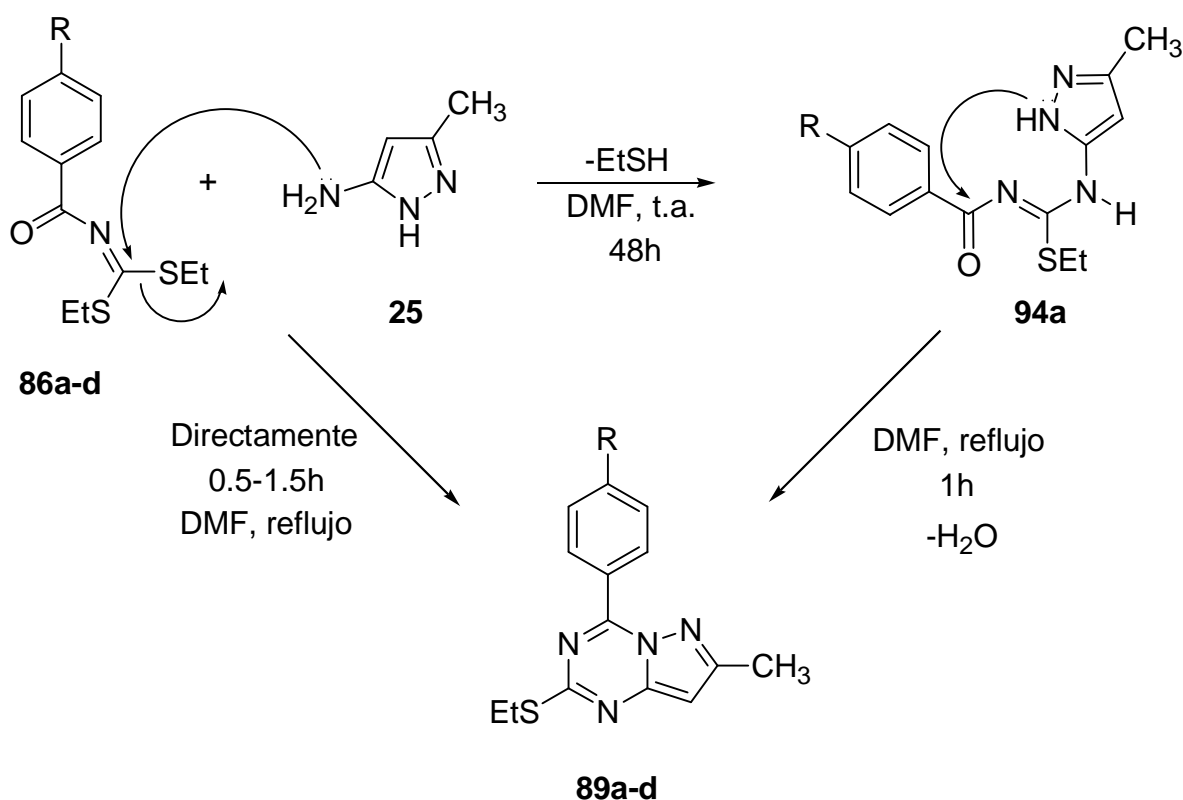


Posteriormente, el intermedio 94a fue sometido a las mismas condiciones en que se prepararon las pirazolotriazinas 89a-d; es decir calentamiento en DMF durante 1h. La caracterización del producto de esta reacción permitió concluir que la ciclación del intermedio 94a también conduce a la pirazolotriazina 89a descrita anteriormente.

Con base en la estructura del intermedio y los productos aislados se confirmó la ruta de ciclación de esta reacción. Esta empieza con el ataque del grupo 5-NH₂ del pirazol al carbono imínico de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo ocasionando la eliminación del grupo tioetilo en forma de etanotiol y conduciendo al intermedio 94a el cual finalmente elimina una molécula de agua para dar origen a la pirazolotriazina 89a.

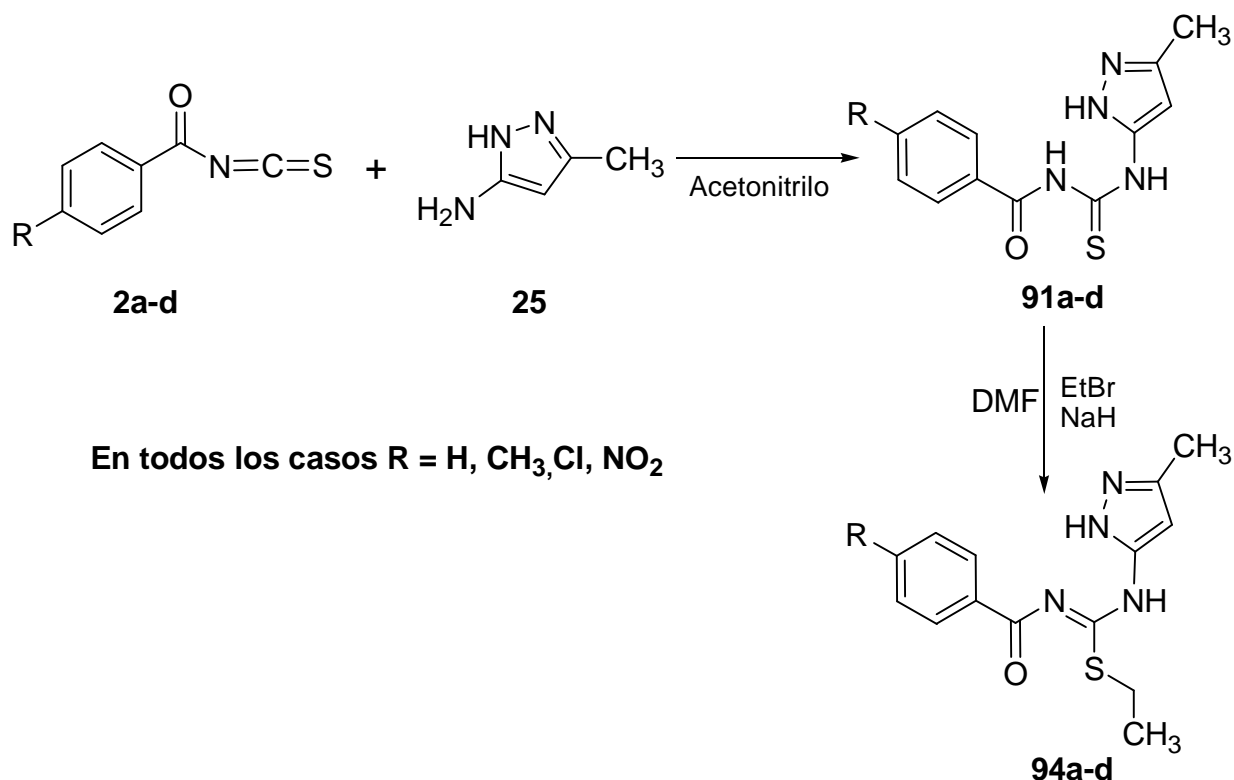
Consideramos que los demás productos de la serie (89b-d) se forman de manera similar a 89a (Esquema 26). Cabe resaltar que es la primera vez que en esta clase de reacciones se logra aislar y caracterizar un intermedio de reacción. La purificación de los intermedios 94b-d no fue posible y en consecuencia no se caracterizaron.

ESQUEMA 26



Con el fin de preparar los intermedios 94a-d se propuso una ruta alterna de dos etapas. La primera, consistente en la interacción de los isotiocyanatos de aroilo 2a-d con el 5-amino-3-metilpirazol para formar las tioureas 91a-d y la segunda, en la etilación de los compuestos 91a-d para generar las isotioureas 94a-d (Esquema 27).

ESQUEMA 27



Los resultados demostraron que en la primera etapa se obtienen exclusivamente las tioureas 91a-d y no los regioisómeros posibles 92a-d y 93a-d, descritos en la sección del problema estudiado (Esquema 24).

Los productos 91a-d son sólidos cristalinos solubles a temperatura ambiente en etanol, acetato de etilo, DMSO y DMF. Las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Características fisicoquímicas de los compuestos 91a-d.

Compuesto	R	p.f. (°C)	Rend. (%)	Tiempo de reacción (h)	Aspecto
91a	H	209	95	2.0	Cristales blancos
91b	CH ₃	220	89	1.7	Cristales blancos
91c	Cl	208	96	1.5	Agujas amarillas
91d	NO ₂	210	70	2.0	Agujas anaranjadas

Al igual que en los casos anteriores estos compuestos fueron caracterizados con las técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C mono y bidimensionales. El análisis espectroscópico se efectúa tomando como ejemplo el intermedio 1-Benzoil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)tiourea 91a. El resto de compuestos presentan espectros similares y sus datos se resumen en la tabla 8.

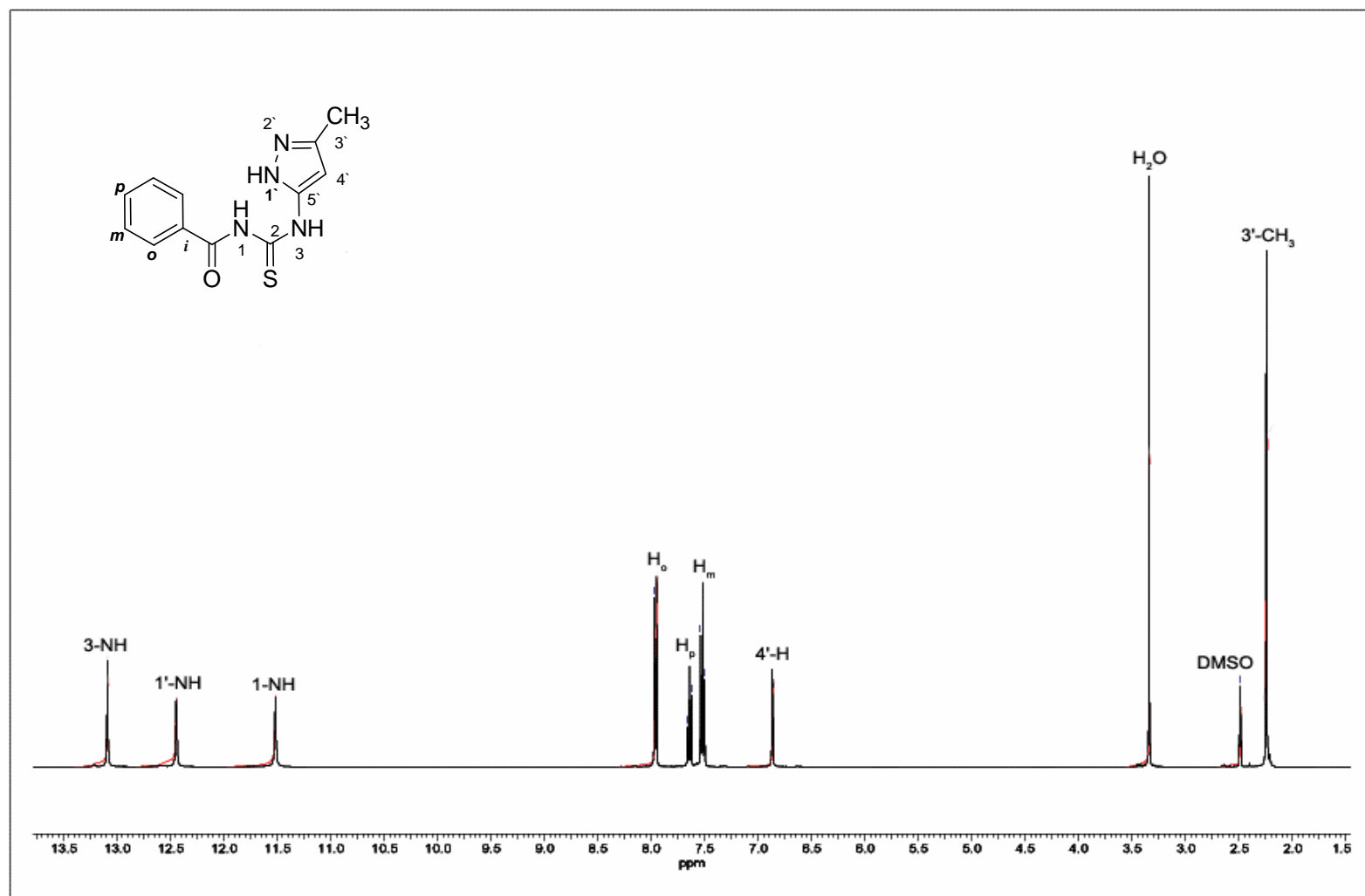
Tabla 8. Datos de RMN ^1H (δ ppm) de los compuestos 91a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).

COMPUESTO	R	3-CH ₃ (s)	1'-NH (s)	1-NH (s)	3-NH (s)	4-H (s)	GRUPO ARILO		
							Ho (d)	Hm (d)	Hp (t)
91a	H	2.25	12.45	13.09	11.52	6.87	7.96(d)	7.52(t)	7.64
91b*	Me	2.24	12.43	13.12	11.40	6.85	7.88	7.32	--
91c	Cl	2.24	12.43	12.99	11.61	6.85	7.97	7.58	--
91d	NO ₂	2.25	12.46	12.87	11.90	6.86	8.15	8.32	--

* En 91b el CH₃ sobre el anillo bencénico, $\delta = 2.38$ ppm.

El espectro de RMN ^1H del compuesto 91a (Figura 20) presenta 8 señales correspondientes a los ocho hidrógenos no equivalentes presentes en esta molécula. Este espectro muestra claramente un singulete que corresponden a los protones del grupo metilo en posición 3' (2.25ppm), un singulete correspondiente al grupo metíno en posición 4' (6.87ppm); las señales correspondientes a los protones aromáticos *orto*, *meta* y *para* en el campo típico de los aromáticos y como característica fundamental tres singuletes desplazados a campo bajo correspondientes a los tres grupos que integran individualmente para un protón, lo cual confirma la formación de los intermedios 91a-d.

Figura 20. Espectro de RMN ^1H del compuesto 91a.



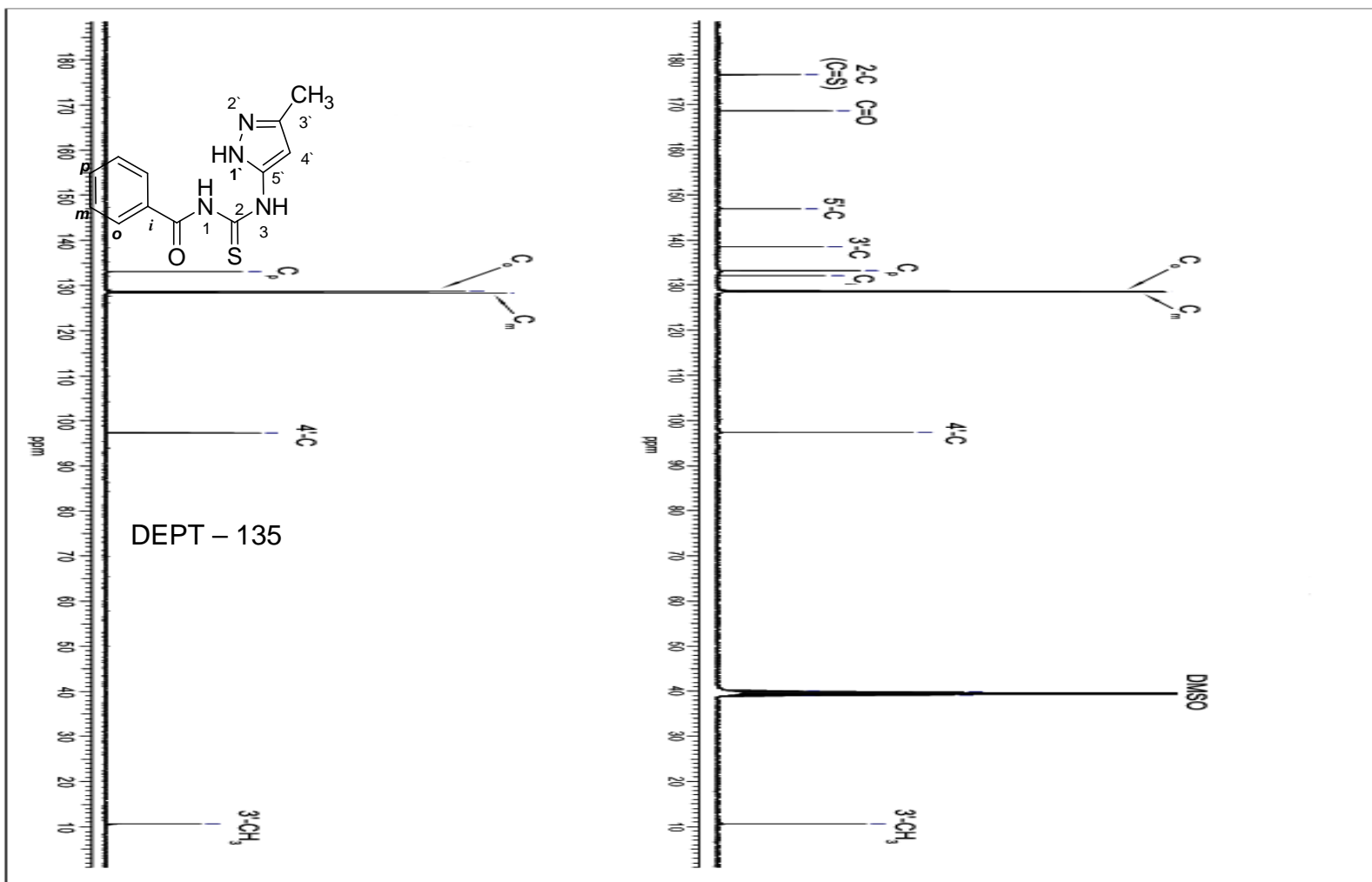
El espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135) del compuesto 91a (Figura 21), se observan 10 señales correspondientes a los carbonos no equivalentes presentes en la molécula; el carbono del grupo metilo en posición 3' a 10.7 ppm, el carbono del grupo metíno en posición 4' a 97.4 ppm, los cuatro carbonos aromáticos y los carbonos de los grupos C=O y C=S, este último a campo bajo por la desprotección del átomo de azufre más electronegativo. Los compuestos 91b-d presentan espectros similares y sus datos se encuentran descritos en la tabla 9.

Tabla 9. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) para los compuestos 91a-d, DMSO- d_6 , 400MHz (TMS-estándar interno).

Carbono	Compuesto			
	93a (R=H)	93b* (R=CH ₃)	93c (R=Cl)	93d (R=NO ₂)
3'-C	138.4	138.3	138.3	138.4
4'-C	97.4	97.4	97.3	97.3
5'-C	146.9	146.9	146.8	146.8
2-C(C=S)	176.5	176.6	176.4	176.1
(C=O)	168.7	168.4	167.6	167.1
<i>Ci</i>	132.1	129.1	130.9	138.0
<i>Co</i>	128.7	129.0	130.6	130.2
<i>Cm</i>	128.4	128.7	128.4	123.2
<i>Cp</i>	133.1	143.6	137.9	149.8
3'-CH ₃	10.7	10.7	10.6	10.7

*En 93b CH₃ sobre el anillo bencénico, δ = 21.1 ppm.

Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT – 135) del compuesto 91a.

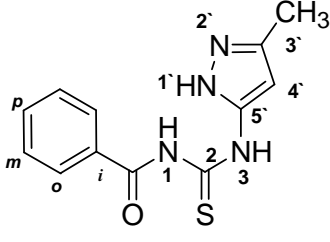


La asignación completa de todos los protones y carbonos de la 1-benzoil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)tiourea 91a se realizó con base en las técnicas bidimensionales HSQC, HMBC y NOESY.

Con la ayuda del espectro de HSQC (Figura 22) se corroboró cada una de las asignaciones realizadas; en él se puede observar el acoplamiento de los carbonos *orto* (128.7ppm), *meta* (128.4ppm) y *para* (138.4ppm) con sus respectivos hidrógenos; además de la correlación a un enlace del grupo metilo en posición 3' y el carbono en posición 4' con sus respectivos hidrógenos.

La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó con la ayuda del espectro bidimensional HMBC (Figura 23) teniendo en cuenta las correlaciones carbono-protón a dos y tres enlaces, las cuales se encuentran descritas en la tabla 10.

Tabla 10. Correlaciones carbono-protón a dos (2J) y tres enlaces (3J) encontradas en el espectro de HMBC del intermedio 91a.

COMPUESTO	CARBONO	2J	3J
 <p style="text-align: center;">91a</p>	3'-C	3'-CH ₃ , 4'-H	--
	4'-C	1'-NH, 3-NH	3'-CH ₃
	5'-C	4'-H, 1'-NH	--
	2-C(C=S) (C=O)	3-NH	--
	<i>Ci</i>	1-NH	<i>Ho</i>
	<i>Co</i>	<i>Hm</i>	<i>Hp</i>
	<i>Cm</i>	<i>Ho, Hp</i>	--
	<i>Cp</i>	<i>Hm</i>	<i>Ho</i>

El espectro NOESY del intermedio 91a (Figura 24) confirmó las asignaciones propuestas, este espectro muestra claramente la interacción espacial entre los hidrógenos *Ho* con los hidrógenos del grupo amino (NH) en posición 1 y 1', lo cual demuestra que esta sustancia tiene una estructura semejante a la del intermedio 94a descrito de la figura 19.

Figura 22. Espectro HSQC del compuesto 91a

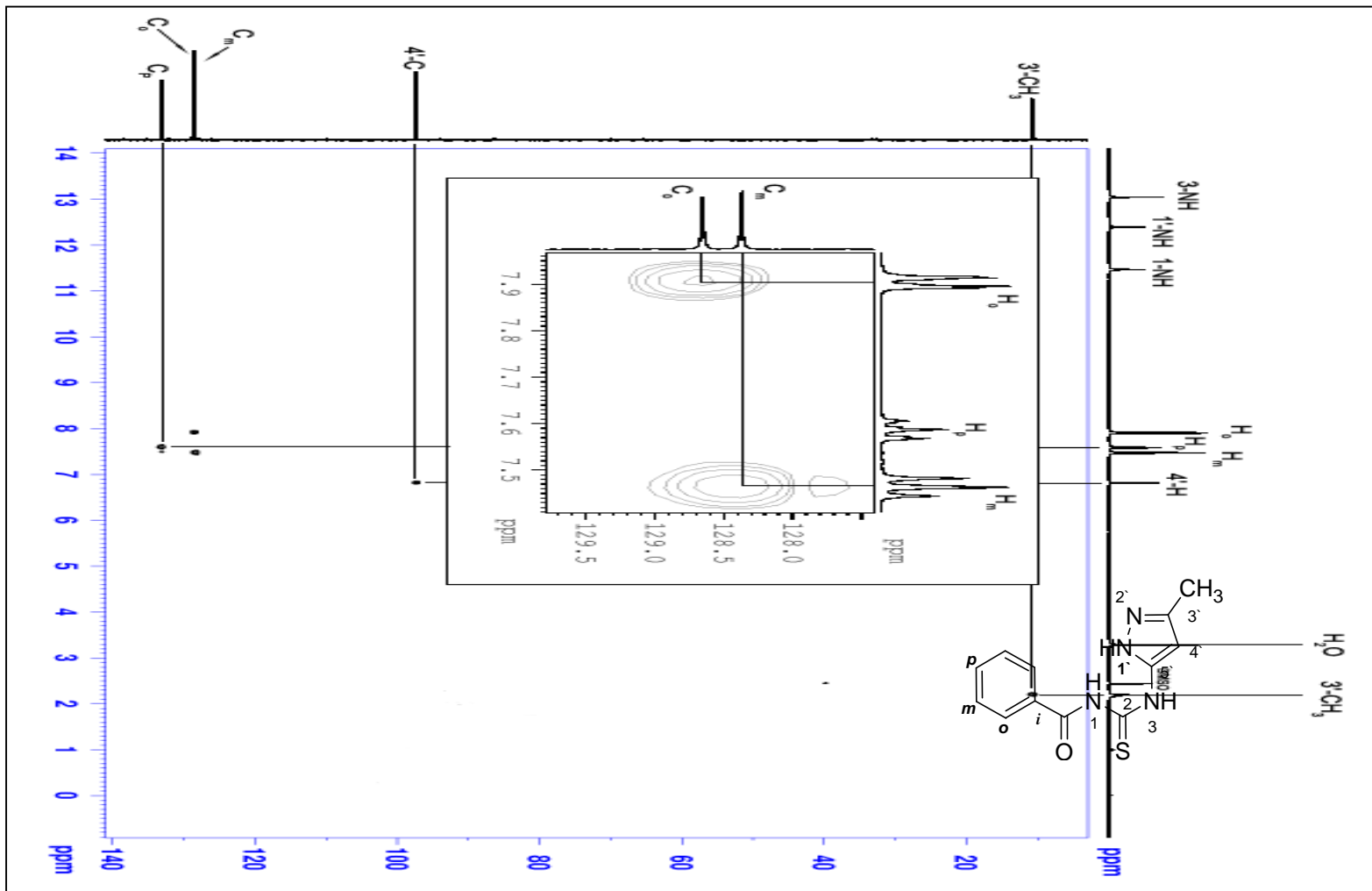


Figura 23. Espectro HMBC del compuesto 91a.

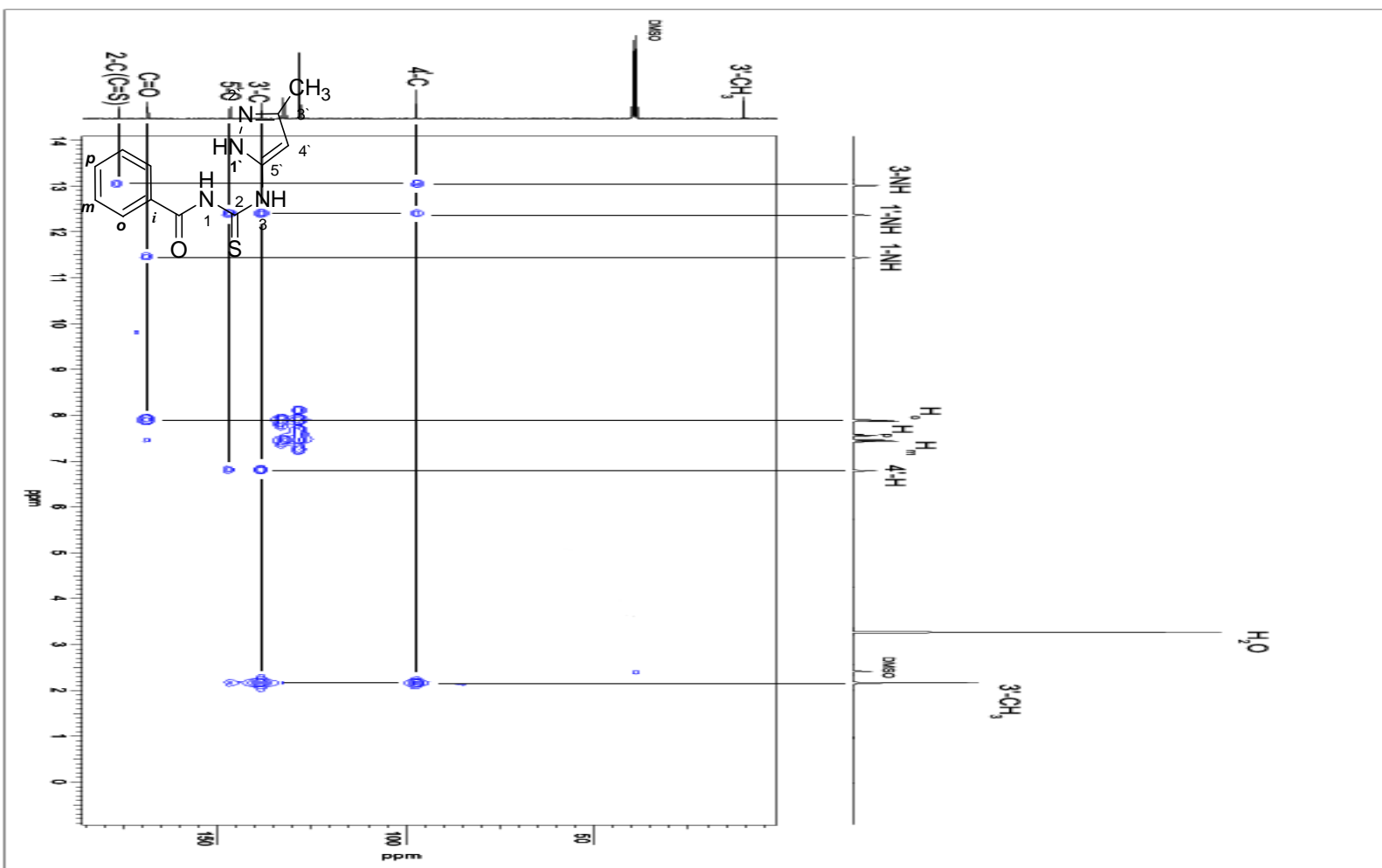
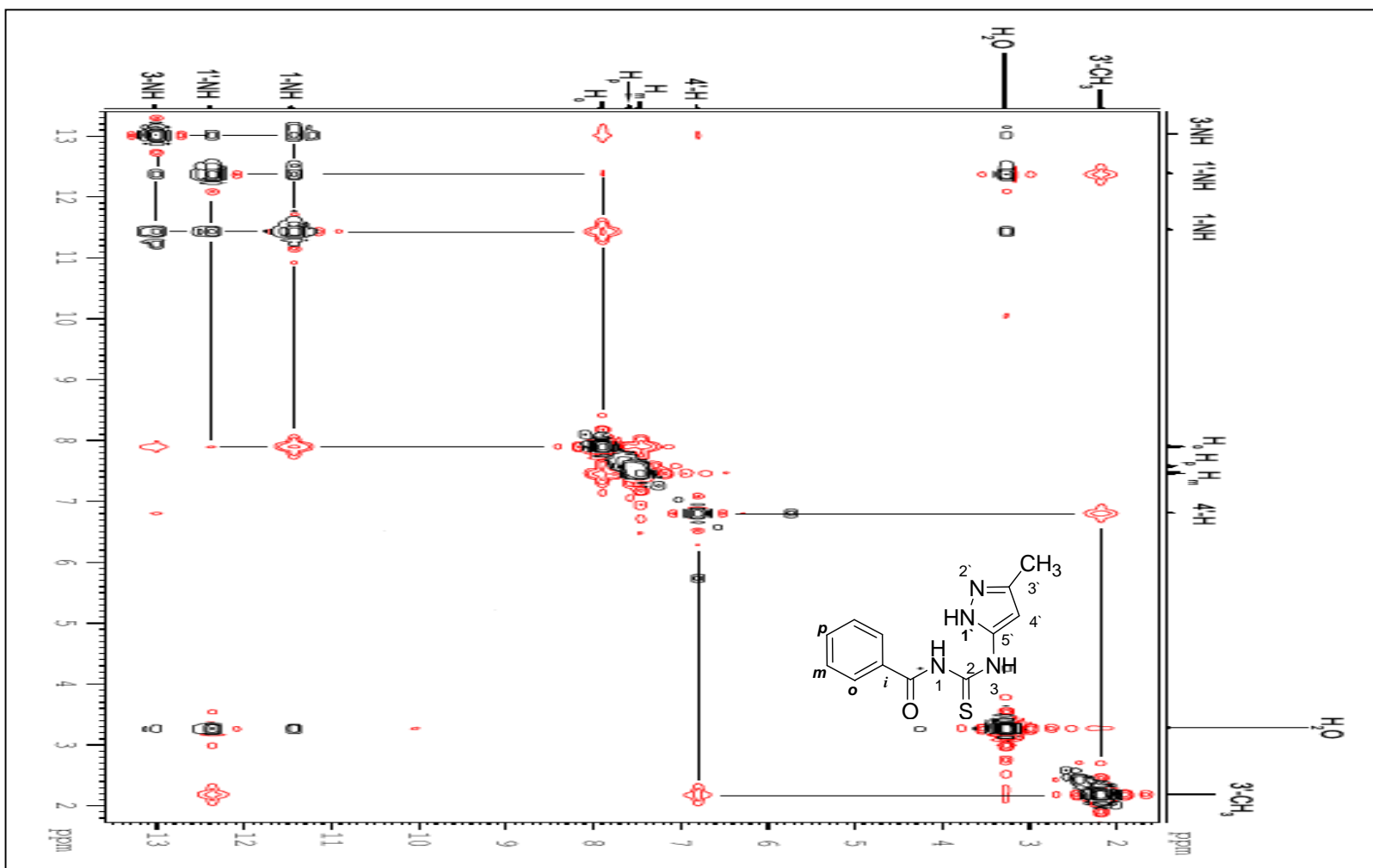


Figura 24. Espectro NOESY del compuesto 91a.

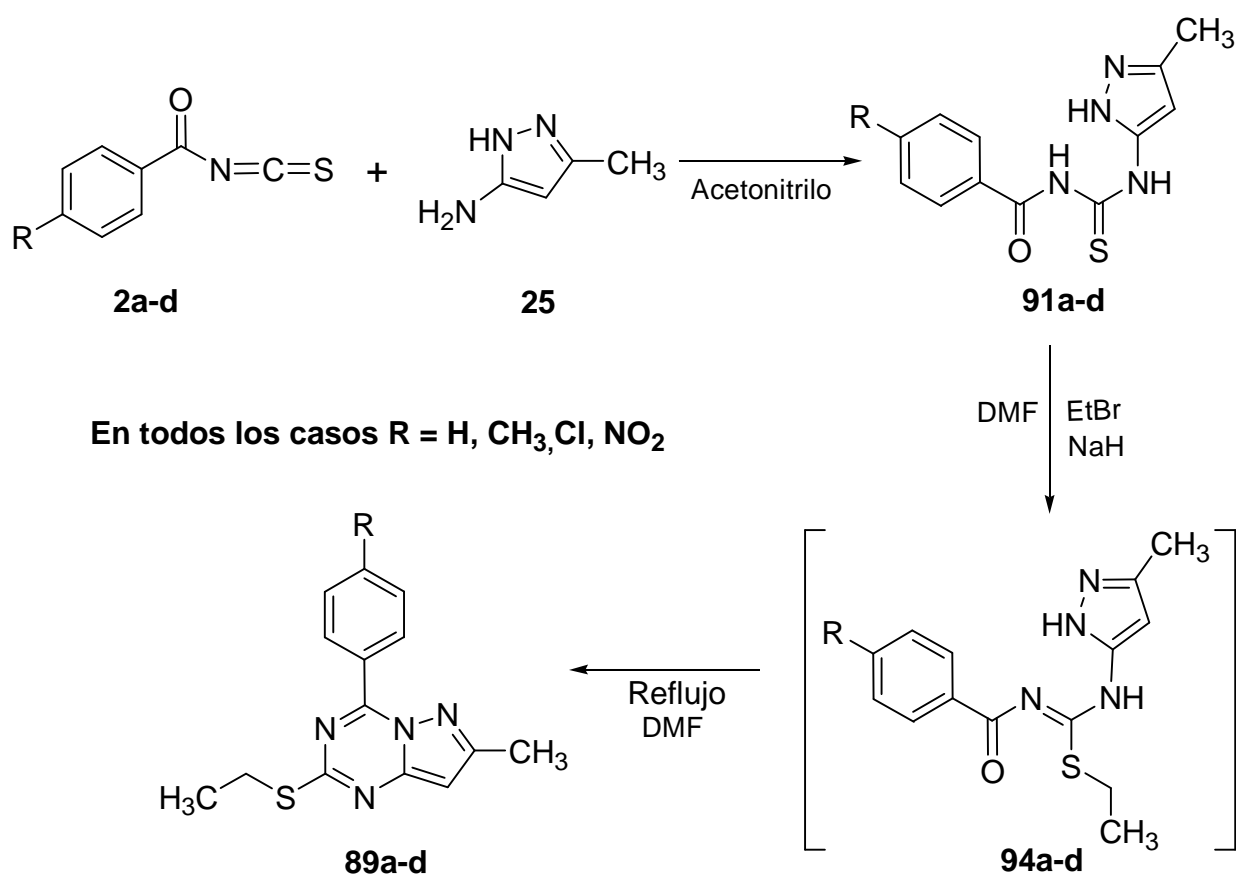


En la segunda etapa los compuestos 91a-d, fueron S-etilados en presencia de bromuro de etilo (EtBr), NaH y DMF como solvente con el fin de obtener los intermedios deseados 94a-d. La cromatografía de CCD, indicó que la etilación condujo a un nuevo producto difícil de caracterizar por resonancia magnética debido a que parte de éste se cicla en las condiciones del análisis, generando espectros con más señales de las esperadas.

A pesar de que el análisis espectroscópico no permitió confirmar la obtención de 94a-d, suponemos que los compuestos S-etilados que se esperaban si se forman en la reacción.

Con el fin de corroborar la anterior aseveración, se repitió la reacción y una vez que la CCD indicó la formación del nuevo producto a temperatura ambiente, se sometió la mezcla de reacción a calentamiento a reflujo durante 1h. El producto aislado en cada reacción se caracterizó y se demostró que sus espectros son idénticos a los de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 89a-d, lo cual confirma que la ruta propuesta procede a través de los intermedios S-etilados, tal como se describe en el esquema 28.

ESQUEMA 28



5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES

La mayoría de las reacciones de se llevaron a cabo en DMF por calentamiento a reflujo, usando en algunos casos TEA como catalizador. El seguimiento de las mezclas de reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV SPECTROLINE SERIE E con dos longitudes de onda y usando como fase móvil mezclas de acetato de etilo/hexano. Las purificaciones se efectuaron por recristalización en etanol y por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de acetato de etilo / hexano como fase móvil. La concentración de las muestras llevó a cabo utilizando un secador de pelo comercial y los puntos de fusión se determinaron mediante el método del tubo capilar.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) y de carbono trece (RMN ^{13}C) fueron tomados a 25°C, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) como solvente en un equipo BRUKER DPX operando a 400 MHz, realizados en los laboratorios de espectroscopia de la universidad de Jaén – España.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5959 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización (70 eV) con una corriente de emisión de 100 mA y variando la temperatura en un rango de 150 a 280°C, tomados en los laboratorios de espectroscopia de la universidad de Jaén – España.

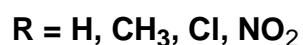
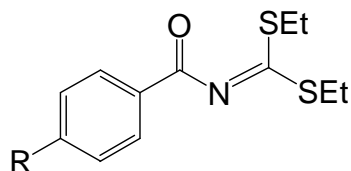
La difracción de rayos X se realizó en un difractómetro *Kappa – CCD* de los laboratorios de la universidad de St Andrews – Escocia.

Todos estos análisis espectroscópicos se lograron obtener gracias al convenio que tiene el grupo de investigación de compuestos heterocíclicos de la universidad de Nariño (GICH – UDENAR) con los grupos de investigación de compuestos heterocíclicos de la UNIVALLE, la universidad de Jaén – España y la universidad de St Andrews – Escocia.

5.2 OBTENCIÓN DE LOS PRECUSORES

El 5-amino-3-metilpirazol fue adquirido comercialmente de la casa ALDRICH®.

- Preparación de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo (86a-d)



Los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo se obtuvieron en dos etapas descritas a continuación.

Etapas 1

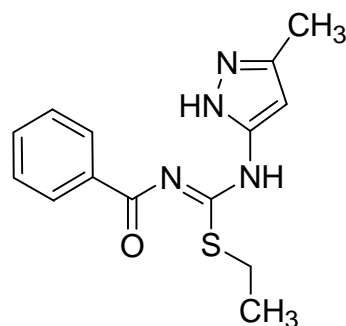
A una solución de tiocianato de potasio seco (3.5 g, 0.036 mol) en acetonitrilo, (75 mL) se agregó gota a gota cloruro de benzoilo (5 mL, 6.0 g, 0.43 mol), se calentó a reflujo en atmósfera inerte durante 15 min, se dejó enfriar y se inyectó etanotiol (35 mL, 29.4 g, 0.47 mol) en acetonitrilo (20 mL) con agitación magnética. La reacción terminó después de 24 h, tiempo después del cual se adicionó hielo triturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL) y se evaporó para finalmente recristalizar de etanol.

Etapas 2

A una solución del correspondiente aroiliminoditiocarbamato de S-etilo (0.5 g, 0.0022 mol) en DMF (1 mL), se adicionó NaH (0.05 g, 0.0022 mol) con agitación constante durante 10 min, posteriormente se agregó EtBr (0.1 mL, 0.024 g, 0.0022 mol); esta mezcla se agitó por 1-1.5 h. El producto se precipitó con agua fría, se filtró y se recristalizó de etanol.

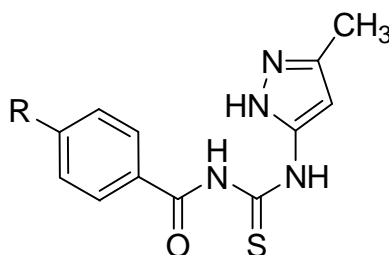
5.3 OBTENCIÓN DE LOS INTERMEDIOS DE REACCIÓN

- S-etil-1-Benzoil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)isotiourea (94a)



Una solución de benzoiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo (0.5 g, 0.002 mol) y de 5-amino-3-metilpirazol (0.20 g, 0.002 mol) se disolvieron en 1 mL de DMF y se sometieron a agitación magnética durante 24 h; transcurrido este tiempo se agregaron 20 mL de agua dando lugar a un precipitado que se purificó por CC usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla AcOEt/hexano como fase móvil. Una vez evaporado el solvente se formaron unos cristales transparentes correspondientes al producto deseado con un rendimiento del 76%, p.f. 123°C.

- 1-aroil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)tiourea (91a-d)



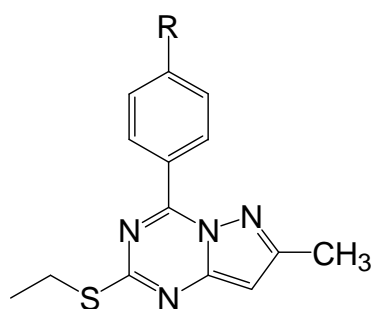
R = H, CH₃, Cl, NO₂

Se disolvió tiocianato de potasio seco (1.86 g, 0.0191 mol) en acetonitrilo (19 mL), se adicionó a la solución el cloruro de benzoilo (2.2 mL, 2.64 g, 0.019 mol) y se calentó a reflujo durante 0.5 h; posteriormente se inyectó gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 5-amino-3-metilpirazol (1.6 g, 0.016 mol) en acetonitrilo (20 mL), se dejó reaccionar durante 1-1.5 h de acuerdo al control por CCD, se obtuvo un precipitado correspondiente a la 1-aroil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)tiourea, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y este precipitado se separó por filtración y se recristalizó de etanol. La s-etilación se realizó de forma similar al anterior procedimiento.

5.4 OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS FINALES

Los productos finales se obtuvieron por dos métodos detallados a continuación.

- 4-aril-7-metil-2-tioetilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas (89a-d)



R = H, CH₃, Cl, NO₂

Método A. Una solución de 5-amino-3-metilpirazol (0.33 g ,0.0034 mol) y del aroiliminoditiocarbonato de S,S-dietilo apropiado (0.86 g, 0.0034 mol) en DMF (1 mL) se sometió a reflujo durante 0.5 -1.5 h; transcurrido este tiempo se dejó enfriar y se precipitaron los productos agregando lentamente agua fría (15 mL) para finalmente filtrar. La reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). El producto principal se purificó mediante cromatografía de columna utilizando como eluyente la misma mezcla utilizada en la CCD; posteriormente se evaporó el solvente para obtener los productos principales con rendimientos entre el 50% y 93%.

La 4-benzoil-7-metil-2-tioetilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina se obtuvo también por ciclación de la S-etil-1-Benzoil-3-(3'-metilpirazol-5'-il)isotiourea 94a (0.5 g, 0.0017 mol) en DMF (1 mL) a reflujo durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente para luego precipitar el producto deseado con 15 mL de agua fría, se filtró y purificó mediante cromatografía de columna con una mezcla de diclorometano:hexano (1:1) con un rendimiento del 75%.

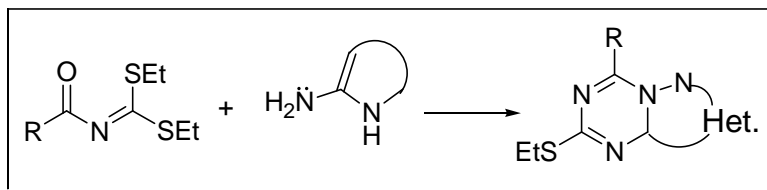
Método B. A una solución del compuesto 91a-d (0.3 g, 0.0012 mol) en DMF (1 mL), se adicionó NaH (0.03 g, 0.0012 mol) con agitación magnética, después de 10 min. de reacción se agregó EtBr (0.1 mL, 0.13 g, 0.0012 mol), se dejó reaccionar durante 25-40 min. y posteriormente se calentó a reflujo durante 1-1.5 h de acuerdo con el control de CCD. La mezcla de reacción se enfrió con hielo triturado obteniéndose un precipitado el cual fue aislado y recristalizado de etanol.

6. CONCLUSIONES

1. Se demostró que la reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo y el 5-amino-3-metilpirazol es altamente regioselectiva y conduce en una sola etapa; bajo condiciones suaves y con rendimientos altos a las 4-aril-7-metil-2-tioetilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas.
2. Se encontró una ruta alterna de dos etapas para síntesis de las 4-aril-7-metil-2-tioetilpirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, por interacción de 5-amino-3-metilpirazol y los isotiocianatos de aroilo cuya posterior S-etilación y ciclación condujo a dicho producto con rendimientos altos y condiciones mejores que las rutas propuestas en la literatura.
3. Por primera vez se aisló y caracterizó el intermedio de la reacción que permitió confirmar la ruta a través de la cual ocurre dicha ciclación.
4. Este estudio permitió establecer que en este tipo de reacciones el centro más nucleofílico del 5-amino-3-metilpirazol es el grupo amino en posición 5 seguido del grupo amino en posición 1, igualmente que el centro más electrofílico de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo es el carbono ímino seguido del grupo carbonilo amídico, hecho que concuerda con los resultados descritos en la literatura por varios investigadores.
5. Los resultados parciales de esta investigación dieron origen a la publicación de dos artículos científicos en la revista internacional Acta Crystallográfica Sección C.
6. Se sintetizaron en total 9 compuestos nuevos cuyas propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas serán reportadas en un nuevo artículo que será sometido a publicación próximamente en una revista de circulación internacional.

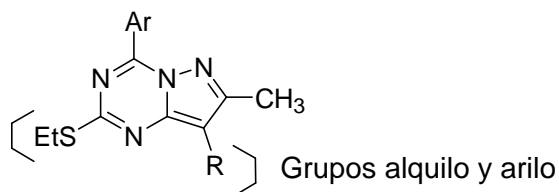
7. RECOMENDACIONES

- Se sugiere a los estudiantes y profesores continuar con esta línea de investigación, ya que al hacer interactuar otros ditiocarbonatos con diferentes pirazoles, se pueden obtener nuevos sistemas pirazolotriazínicos, los cuales, pueden tener una actividad biológica importante para el tratamiento de enfermedades.



- Además una vez obtenidos estos compuestos heterocíclicos se puede funcionalizar el grupo tioetilo con aminas secundarias, tioácidos o hidrolizar en medio ácido y realizar una sustitución electrofílica aromática a través del carbono en posición 8.

Grupo intercambiable por aminas y tioácidos o hidrolizable en medio ácido.



Grupos alquilo y arilo

BIBLIOGRAFIA

- AUGUSTÍN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. *J. Prakt. Chem.* 1930, 322, 55.
- BÖS, M.; STADLER, H.; *Patente Estadounidense*; 6,194,410 B1; 2001.
- CAPUANO, L. ; SCHREPFER, H.J. ; *ibid.* ;1971, 104,3039
- CHECCHI, S.; RIDI, M.; *Gazz. Chim. Ital.*; 1957 ; 87, 597,
- DARROW, J. W.; DE LOMBAERT, S.; BLUM, CH.; TRAN, J.; GIANGIORDANO, M.; GRIFFITH, D. A.; CARPINO, P. A.; *Patente Estadounidense*; 6,476,038 B1; 2002
- DIXON, A. E. *J. Chem. Soc.* 1899, 75, 375.
- DOW, R. L.; KOCH, K.; SCHULTE, G. R. *Patente Estadounidense* 5,593,997 (1997); *Chem. Abstr.* 1997, 126, 157519.
- ELGEMEIE, G. H.; EL-EZBAWY, S. R.; ALI, H. A.; *Synthetic Comm.*, 2001, 31(22), 3459-3467.
- ELGEMEIE, G. H.; EL-EZBAWY, S. R.; EL-AZIZ, H. A.; *Synthetic Comm.*, 2001, 31(22), 3453-3458.
- ELMORE, D. T.; OGLE, J. R.; FLETCHER, W.; TOSELAND, P. A. *J. Chem. Soc.* 1956, 4458.
- FUKADA, N.; SATO, M.; KURAUCHI, M.; TAKESHIMA, T. *Synthesis* 1931, 554.
- GUCCIONE, S.; MONSÜ SCOLARO, L.; RUSSO, F. *J. Heterocycl. Chem.* 1996, 33, 459.
- HENNIG, L.; ALVA-ASTUDILLO, M.; MEUSINGER, R. and MANN, G. *Monatshefte für Chemie.* 1993, 124, 893.
- LOW, J. N.; COBO, J.; INSUASTY H.; CORTES E.; INSUASTY, B. y GLIDEWELL, C.. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications.* 2005, 61, 7, 9.
- LOW, J. N.; COBO, J.; INSUASTY, H.; ESTRADA, M.; CORTES, E. y GLIDEWELL, C. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications.* 2004, 60, 483, 485.

KIM, S. H.; MOREAU, J. P.; *Patente Estadounidense*; 4, 565, 815; 1936.

KOBE, J.; ROBINS, R. K.; O'BRIEN, D. E.; *J. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 199-204.

MUHR, J.; MARCEL, F.; KÖLN. *Patente Estadounidense.* 1997, 5,616,723

NASH, B. W.; NEWBERRY, R. A.; PICKLES, R.; WARBURTON, W., *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2794.

NOVINSON, T.; SENG, K.; KOBE, J.; ROBINS, R. K.; O'BRIEN, D. E.; ALBERT, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1974, 11, 691-695.

POULSEN, S. A.; QUINN, R. J. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 4156.

QUIROGA, J.; ALVARADO, M.; INSUASTY, B.; MORENO, R.; RAVIÑA, E.; ESTÉVEZ, I.; ALMEIDA S., R. H. *J. Heterocycl. Chem.* 1999, 36, 1311.

QUIROGA, J.; INSUASTY, B.; HORMAZA, A; SARTA, C.; JULIAN, C. y CAÑETE, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1993, 35, 61.

RABOISSON, P. ; SCHULTZ, D.; LUGNIER, C. ; BOURGUIGNON, J. ; *Tetrahedron Letters* ; 2002 ; 43 ; 9501-9503.

RABOISSON, P.; SCHULTZ, D.; LUGNIER, C.; MATHIEU, R. ; BOURGUIGNON, J.J. ; RIED, W.; ABOUL-FETOUH, S.; *Tetrahedron*; 1938; 44, 7155-7162

ROBINS, R. K.; CHENG, C. C. *J. Org. Chem.* 1956, 21, 1240.

ROONEY, S. C.; WINDSOR, H. R.; *Patente Estadounidense*; 3,995,039; 1976.
Tetrahedron Letters ; 2003 ;44, 703-705

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

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

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

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

XIA, J.; CHACKALAMANNIL, S.; CZARNIECKI, M.; TSAI, H.; VACCARO, H.; CLEVEN, R.; COOK, J.; FAWZI, A.; WATKINS, R.; ZHANG, H. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4372.