

**SÍNTESIS DE UN NUEVO 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO POR
REACCIÓN DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO O DEL
TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO CON HIDRAZINA**

EVELYN VIVIANA TORRES CARVAJAL

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2018**

**SÍNTESIS DE UN NUEVO 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO POR
REACCIÓN DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO O DEL
TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO CON HIDRAZINA**

EVELYN VIVIANA TORRES CARVAJAL

**Trabajo de grado presentado al Comité Curricular y de Investigaciones del
Departamento de Química como requisito parcial para optar al título de
Química.**

**Director
HENRY EDGARDO INSUASTY INSUASTY
Doctor en Ciencias-Química**

**UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2018**

NOTA DE RESPONSABILIDAD

“Las ideas y conclusiones aportadas en la tesis de grado son responsabilidad exclusiva del autor”

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

NOTA DE ACEPTACIÓN:

HENRY EDGARDO INSUASTY INSUASTY

Director

SILVIA DEL TRANSITO CRUZ SANCHEZ

Jurado

LYNAY SANTACRUZ GUTIERREZ

Jurado

San Juan de Pasto, Noviembre 2 de 2018.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer sinceramente a mi director de tesis el Dr. Henry Insuasty por darme la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por su orientación, apoyo y consejos a lo largo del proceso investigativo. Para mí fue un privilegio y honor trabajar con una persona con grandes conocimientos, pero también de cualidades extraordinarias.

A la Vicerrectoría de Investigaciones, Postgrados y Relaciones Internacionales (VIPRI) de la Universidad de Nariño por la financiación del presente trabajo de grado en la modalidad de investigación.

A los jurados por su colaboración en la revisión y evaluación del presente trabajo de investigación y sus valiosas recomendaciones para mejorar el documento.

A la sección de Laboratorios y Equipos de la Universidad de Nariño, especialmente, al Químico David Arturo por su colaboración con los análisis de Espectrometría de masas, y sobre todo por su haberme brindado su amistad.

Al Químico Juan Pablo Torres por su colaboración con los análisis de Infrarrojo y también por su amistad, a la química Vanesa Restrepo por su colaboración.

Al Dr. Alejandro Galeano, director del Grupo de Investigación en Materiales Funcionales y Catálisis (GIMFC) por su colaboración con los análisis de Infrarrojo.

A los técnicos de mantenimiento por su apoyo con la revisión de los equipos del GICH y a Favio por su amabilidad en el préstamo de material.

A los profesores del Departamento de Química por sus enseñanzas que me permitieron alcanzar una nueva meta.

A mi familia por estar siempre presente, por su apoyo incondicional, ustedes son mi motor y mi pilar para seguir siempre adelante.

A mis amigas: Morita y Nelcy quienes se han convertido en mi familia, la que elegí con el corazón; gracias por su paciencia, cariño y disposición, este logro también es suyo.

A mis amigos: Clander, Daniel, Ingrid, Erika Diana, Jesis, Manu y Nataly, compañeros de vida con quienes comparto aficiones, gustos, sueños y momentos incomparables; gracias porque ustedes hacen que mi vida sea mejor.

DEDICATORIA

A Dios, el dador de la vida y el artífice de mis sueños; por él soy lo que soy y a él le debo estar donde hoy estoy.

A mi madre Omayra, a mis hermanos Ricardo, Raúl y Mayra y a mi sobrinito Adrián por su apoyo incondicional, por ser mi motor y mi fuerza para seguir adelante y sobre todo por ser el pilar que me sostuvo en momentos de crisis y ansiedad.

A mi padre Hernán, cuyo recuerdo conservo vivo en mi corazón y a quien le debo el aprender a superar momentos difíciles.

A mis amigos, compañeros de vida, cómplices y confidentes; motivaciones suficientes para continuar por él sendero de la vida.

¡A todos ellos gracias!

RESUMEN

Los 1,2,4-triazoles y sus derivados han recibido considerable atención debido a su importancia biológica, ya que una amplia variedad de fármacos interesantes contienen en su estructura al menos un fragmento 1,2,4-triazolico. Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la reacción del tereftaloiltiocarbamato del O-etilo y del tereftaloilimidotiocarbonato de O, S-dietilo con hidrazina como una nueva ruta de síntesis para la obtención del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno.

La ruta de síntesis comenzó con la obtención de los precursores: el tereftaloiltiocarbamato del O-etilo y el tereftaloilimidotiocarbonato de O, S-dietilo; se encontró que los mejores resultados se obtienen cuando se emplea acetona como disolvente. Se obtuvo porcentajes de rendimiento buenos del 84 % y 85 % para el tereftaloiltiocarbamato del O-etilo y el tereftaloilimidotiocarbonato de O, S-dietilo, respectivamente.

En el siguiente paso de síntesis, la formación del producto de interés: el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno, se llevó a cabo por dos aproximaciones diferentes. **La primera**, a partir de la reacción del carbamato con hidrato de hidrazina que generó el bistriazol objetivo con un 69 % de rendimiento y **la segunda**, a partir de la reacción del carbonato con hidrato de hidrazina, que generó el bistriazol objetivo con un porcentaje de rendimiento del 87 %. La primera aproximación permite eliminar una etapa de síntesis y el uso de algunos reactivos respecto a la segunda, obteniendo el producto de interés con un porcentaje relativamente bueno (69 %).

Las estructuras de los precursores y del producto de interés fueron establecidas mediante espectrometría de masas, espectroscopia infrarroja y resonancia

magnética nuclear protónica (RMN ^1H) y de carbono 13 (RMN ^{13}C) y los experimentos bidimensionales HSQC y HMBC.

Palabras clave: Cloruro de tereftaloilo, biscarbamato, biscarbonato, bistriazolilbenceno

ABSTRACT

The 1,2,4-triazoles and their derivatives have received considerable attention due to their biological importance, since a wide variety of interesting drugs contains in their structure at least one 1,2,4-triazole fragment. Taking this into account, the objective of the present work was to evaluate the reaction of *O*-ethyl terephthaloyl thiocarbamate and *O,S*-diethyl terephthaloylimidothiocarbonate with hydrazine as a new synthesis route to obtain 1,4-bis (3-ethoxy-1,2,4-triazolyl) benzene.

The synthesis route began by obtaining the precursors: the *O*-ethyl terephthaloylthiocarbamate and the *O,S*-diethyl terephthaloylimidothiocarbonate ; it was found that the best results are obtained when acetone is used as solvent. Good yield percentages of 84% and 85% were obtained for the *O*-ethyl terephthaloylthiocarbamate and the *O,S*-diethyl terephthaloylimidothiocarbonate respectively.

In the next synthesis step, the formation of the product of interest: 1,4-bis (3-ethoxy-1,2,4-triazolyl) benzene, was carried out by two different approaches. The first, from the reaction of the carbamate with hydrazine hydrate that generated the target bistriazole with a 69% yield and the second, from the reaction of the carbonate with hydrazine hydrate, which generated the target bistriazole with a percentage of 87% yield. The first approach allows eliminating a stage of synthesis and the use of some reagents with respect to the second, obtaining the product of interest with a relatively good percentage (69%).

The structures of the precursors and the product of interest were established by mass spectrometry, infrared spectroscopy and proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and carbon 13 (¹³C NMR) and the two-dimensional HSQC and HMBC experiments.

Keywords: Therephthaloyl chloride, biscarbamato, bicarbonate, bistriazolybenzene.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 24 |
| 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 28 |
| 2. OBJETIVOS..... | 30 |
| 2.1 OBJETIVO GENERAL..... | 30 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 30 |
| 3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE..... | 31 |
| 3.1 MATERIALES DE PARTIDA | 31 |
| 3.1.1 TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO Y TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO. | 31 |
| 3.2 1,4-BISTRIAZOLILBENCENOS..... | 38 |
| 3.2.1 RUTAS DE SÍNTESIS E IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE ALGUNOS 1,4- BISTRIAZOLILBENCENOS..... | 38 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 49 |
| 4.1 PRIMERA PARTE. OBTENCIÓN DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO Y DEL TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO..... | 49 |
| 4.1.1 CARACTERIZACION ESTRUCTURAL DEL TEREFTALOILTIO- CARBAMATO DE O-ETILO 3..... | 62 |
| 4.1.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL TEREFTALOILIMIDOTIO- CARBONATO DE O,S-DIETILO 4..... | 73 |
| 4.2 SEGUNDA PARTE. SINTESIS DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4- TRIAZOLIL)BENCENO 6 A PARTIR DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO 3 CON HIDRAZINA 5. | 85 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 4.3 | TERCERA PARTE. SINTESIS DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6 A PARTIR DEL TERERFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO 4 CON HIDRAZINA 5..... | 87 |
| 4.3.1 | CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6..... | 91 |
| 5. | METODOLOGÍA | 104 |
| 5. 1 | GENERALIDADES | 104 |
| 5.3 | PREPARACIÓN DEL TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO 4..... | 106 |
| 5.4 | OBTENCIÓN DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6. | 106 |
| | CONCLUSIONES | 108 |
| | RECOMENDACIONES..... | 110 |
| | BIBLIOGRAFÍA | 112 |

LISTA DE ESQUEMAS

Pág.

| | |
|---|----|
| Esquema 1. Síntesis del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 a partir de la reacción del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 o del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 con hidrazina 5. | 29 |
| Esquema 2. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo 11a-e estandarizada por GICH-UDENAR. | 33 |
| Esquema 3. Síntesis de las 2-etil-1-hetaroil-3,3-dimetilisoureas 15a,b y 2-etil-1-hetaroil-3,3-dimetilisotioureas 16a,b. | 35 |
| Esquema 4. Síntesis de las isoureas 15a,b y las tioureas 19a,b obtenidas a partir de los carbamatos 17a,b y 18a,b. | 36 |
| Esquema 5. Reacción de aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo o aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 21a,d con hidrazinas para la obtención de nuevos 1,2,4-triazoles 22a-h. | 37 |
| Esquema 6. Síntesis del bistriazolilbenceno 26 reportada por Holsen y Lilyquist. | 39 |
| Esquema 7. Síntesis del bistriazolilbenceno 28 reportada por Jassim y colaboradores. | 40 |
| Esquema 8. Síntesis de los bistriazolilbencenos 31a,b y 32. | 42 |
| Esquema 9. Síntesis de los bistriazolilbencenos 37 y 38 reportada por Daoud y colaboradores. | 44 |
| Esquema 10. Síntesis de los bistriazolilbencenos 40-42 reportada por Datoussaid y colaboradores. | 46 |
| Esquema 11. Síntesis de los bistriazolilbencenos 46a-c reportada por Sekhar y colaboradores. | 48 |
| Esquema 12. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 (Parte a). | 72 |
| Esquema 13. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 (Parte b). | 73 |

| | |
|---|-----|
| Esquema 14. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 84 |
| Esquema 15. Fragmentaciones propuestas para el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 (parte a). | 100 |
| Esquema 16. Fragmentaciones propuestas para el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 (parte b). | 101 |
| Esquema 17. Posible ruta de formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6. | 103 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pag. |
|--|------|
| Figura 1. (a) isómeros de triazol y (b) 1,2,4-triazoles con actividad biológica. | 26 |
| Figura 2. Estructura del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo A y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo B. | 31 |
| Figura 3. Estructura de lo aroilimidotiocarbamatos de S-etilo C y de los aroiliminoditocarbonatos de S,S-dietilo D. | 32 |
| Figura 4. Estructura de los 1,4-bistriazolilbencenos E. | 38 |
| Figura 5. CCD de la reacción de obtención del diisotiocianato de tereftaloilo 2 por calentamiento a reflujo en acetonitrilo..... | 51 |
| Figura 6. CCDs de la formación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 en agitación a temperatura ambiente en acetonitrilo durante 25 horas.. | 52 |
| Figura 7. CCDs de la formación del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 a partir de la S-etilacion del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3..... | 53 |
| Figura 8. CCDs de la formación del diisotiocianato de tereftaloilo 2 en acetona y en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. | 55 |
| Figura 9. CCDs de la formación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 en acetona y en agitación a temperatura ambiente durante 25 horas..... | 57 |
| Figura 10. CCDs para la comparación de los tereftaloiltiocarbamatos de O-etilo 3 obtenidos en acetonitrilo y en acetona: (a) Antes de la purificación y (b) después de la purificación. | 58 |
| Figura 11. CCDs de la formación del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 preparado en acetona. | 59 |
| Figura 12. CCDs para la comparación del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 preparado en acetonitrilo y en acetona: (a) Antes de la purificación y (b) Después de la purificación..... | 60 |
| Figura 13. Espectro IR (en pastillas de KBr) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3..... | 65 |

| | |
|--|----|
| Figura 14. Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 66 |
| Figura 15. Espectro RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 67 |
| Figura 16. Espectro HSQC (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 68 |
| Figura 17. Espectro RMN ¹³ C y DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 69 |
| Figura 18. Espectro HMBC (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 70 |
| Figura 19. Espectro de masas del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3. | 71 |
| Figura 20. Espectro IR (En pastillas de KBr) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 77 |
| Figura 21. Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 78 |
| Figura 22. Espectro RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 79 |
| Figura 23. Espectro HSQC (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 80 |
| Figura 24. Espectro RMN ¹³ C y DEPT – 135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 81 |
| Figura 25. Espectro HMBC (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. | 82 |
| Figura 26. Espectro de masas del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4. ... | 83 |
| Figura 27. CCDs de la formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 con hidrazina 5: (a) Antes de la purificación usando una fase móvil hexano /AcOEt (6:4), (b) Antes de la purificación usando una fase móvil AcOEt/hexano (8:2) y (c) Después de la purificación usando una fase móvil AcOEt/hexano (8:2)..... | 86 |

| | |
|--|----|
| Figura 28. CCDs de la formación del 1,4-bis (3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 a partir del tereftaloilimidotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo 4 con hidrazina 5: (a) Antes de la purificación usando fase móvil hexano /AcOEt (6:4), (b) Antes de la purificación usando fase móvil AcOEt/hexano (8:2) y (c) Después de la purificación usando fase móvil AcOEt/hexano (8:2). | 88 |
| Figura 29. CCD para la comparación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de <i>O</i> -etilo 3 y del tereftaloilimidotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo 4: (a) Antes de la purificación y (b) después de la purificación. | 89 |
| Figura 30. Espectro IR (en pastillas de KBr) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 94 |
| Figura 31. Espectro RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 95 |
| Figura 32. Espectro RMN ¹³ C (DMSO-d ₆ , 100 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 96 |
| Figura 33. Espectro RMN ¹³ C - DEPT – 135 (DMSO – d ₆ , 100 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 97 |
| Figura 34. Espectro HSQC (RMN ¹ H - DEPT–135) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 98 |
| Figura 35. Espectro de masas del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6..... | 99 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1. Características del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 | 61 |
| Tabla 2. Características del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno 6 | 90 |

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

| | |
|------------------|--|
| %: | Porcentaje |
| AcOEt | Acetato de etilo |
| CC | Cromatografía en Columna |
| CCD | Cromatografía de Capa Delgada |
| DMA | Dimetilamina |
| DMF | Dimetilformamida |
| Equiv | Equivalente |
| EtBr | Bromuro de etilo |
| EtO | Grupo etoxilo |
| EtOH | Etanol |
| EtS | Grupo tioetilo |
| EtSH | Etanotiol |
| g | Gramos |
| GICH | Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos |
| h | Hora |
| H ₂ S | ácido sulfhídrico |
| IR | Infrarrojo |
| KCl | Cloruro de potasio |
| KOH | Hidróxido de potasio |
| KSCN | Tiocianato de potasio |
| MeCN | Acetonitrilo |
| min. | Minutos |
| mL | Mililitros |
| EM | Espectrometría de masas |

| | |
|--------|------------------------------|
| NaH | Hidruro de sodio |
| °C | Grados centígrados |
| °T | Temperatura |
| PPA | Ácido polifosforico |
| Rend. | Rendimiento |
| Rf | Relación de flujo |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| t.a. | Temperatura ambiente |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| UV-vis | Ultravioleta – visible |

GLOSARIO

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

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

CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA: técnica analítica rápida y sencilla utilizada en laboratorio que permite realizar el seguimiento de una reacción, es decir, permite estudiar como desaparecen los reactivos y como aparecen los productos finales, así como también permite determinar el grado de pureza de un compuesto.

CROMATOGRAFIA EN COLUMNA: Técnica que se usa para separar compuestos difíciles de purificar por medio de otras técnicas, usa como fase estacionaria un agente adsorbente el cual se introduce en un tubo estrecho de diámetro y longitud conocida, a través del cual se hace pasar una fase móvil que se desplaza por capilaridad, gravedad o presión.

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

INTRODUCCIÓN

La química de los compuestos heterocíclicos es una rama importante, compleja e interesante de la química orgánica, que representa aproximadamente un tercio de las publicaciones modernas, de hecho, dos tercios de los compuestos orgánicos son heterocíclicos, número que está aumentando rápidamente^{1, 2, 3}.

Entre los compuestos heterocíclicos, aquellos que contienen nitrógeno en su estructura han sido objeto de estudio durante las últimas décadas ya que gran parte de esos compuestos se encuentra formando parte de productos naturales bioactivos tales como vitaminas^{4, 5}, hormonas⁶, alcaloides⁷ y las bases nitrogenadas que se encuentran formando parte de la estructura del ADN⁸ y en muchos agentes terapéuticos^{9,10,11}.

Los triazoles, son compuestos heterocíclicos de 5 miembros que contienen en su estructura 3 átomos de nitrógeno y dos de carbono. Existen dos formas

¹ MAJUMDER, Arpi; GUPTA, Ragini; JAIN, Anshu. Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles. En: Green Chemistry Letters and Reviews, 2013, vol. 6, no. 2, p. 151-182.

² ARORA, Pragi, et al. Importance of heterocyclic chemistry: A Review. En: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012, vol. 3, no. 9, p. 2974-2954.

³ DE, Sourav, et al. A review article on importance of heterocyclic compounds. En: Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences, 2016, vol. 5, no. 2, p. 18-27.

⁴ JANSONIUS, Johan N. Structure, evolution and action of vitamin B₆- dependent enzymes. En: Current Opinion in Structural Biology, 1998, vol. 8, p. 759-769.

⁵ JAEHME, Michael; GUSKOV, Albert; SLOTBOOM, Dirk. Crystal structure of the vitamin B₃ transporter PnuC, a full-length SWEET homolog. En: Nature Structural & Molecular Biology, 2014, vol. 21, no. 11, p. 1-4.

⁶ HANSEN, C.E; MEINS, Frederick; AEBI, Roland. Hormonal regulation of zeatin-riboside accumulation by cultured tobacco cells. En: An international Journal of Plant Biology, 1987, vol. 172, no. 4, p. 520-525.

⁷ ASHIARA, Hiroshi; SANO, Hiroshi; CROIZER, Alan. Caffeine and related purine alkaloids: Biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. En: phytochemistry, 2008, vol. 69, no. 4, p. 841-856.

⁸ WATSON, J.D; CRICK F.H.C. The Structure of DNA. En: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1953, vol. 18, p. 123-131.

⁹ BAUMANN, Marcus; BAXENDALE, Ian R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 9, p. 2265- 2319.

¹⁰ BAUMANN, Marcus, Et. al. An overview of the key routes to the bestselling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 7, p. 442-495

¹¹ TAYLOR, Alexandria, Et al. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. En: Organic & Biomolecular Chemistry, 2016, vol. 14, no. 28, p. 6599-6874.

isoméricas: el 1,2,3-triazol y el 1,2,4-triazol¹² (Figura 1a); siendo este último el isómero farmacológicamente más activo. Ejemplo de ello, son los fármacos denominados Fluconazol^{13,14}, Vorozol¹⁵, Letrozol¹⁶, Anastrozol¹⁷, Ravuconazol¹⁸ (Figura 1b) y otros derivados de este tipo que exhiben actividades biológicas que van desde agentes antimicrobianos^{19,20}, antifúngicos^{21,22}, antitumorales²³, antivirales²⁴, antituberculosos²⁵ hasta antiinflamatorios^{26,27}.

¹² SINGH, Rakesh; CHOUHAN, Anuja. Important methods of synthesis and biological significance of 1,2,4-triazole derivatives. En: World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014, vol.3, no. 8, p. 874-906.

¹³ GOA, Karen L.; BARRADELL, Lee B. Fluconazole: An update of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients. En: Drugs, 1995, vol. 50, p. 658-690.

¹⁴ CHEN, Chiung-Kuang, Et. Al. Structural characterization of CYP51 from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* bound to the antifungal drugs posaconazole and fluconazole. En: PLOS Neglected Tropical Diseases, 2010, vol. 4, no. 4, p. 1-15.

¹⁵ WISEMAN, Lynda R.; SPENCER, Caroline M. Vorozole. En: Drugs & Aging, 1997, vol. 11, no. 3, p. 245-250.

¹⁶ LAMB, Harriet M.; ADKINS, Julie C. Letrozole: A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. En: Drugs, 1998, vol. 56, no. 6, p. 1125-1140.

¹⁷ WISEMAN, Lynda R.; ADKINS, Julie C. Anastrozole: A review of this use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. En: Drugs & Aging, 1998, vol. 13, No. 4, p. 321-332.

¹⁸ XIE, Fei et al. Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles. En: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, vol. 27, p. 2171-2173.

¹⁹ AL-OMAR, Mohamed, Et. Al. Synthesis, antimicrobial, and Anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazoles and related derivatives. En: Molecules, 2010, vol. 15, no. 4, p. 2526-2550.

²⁰ DEMIRBAS, Neslihan, Et. al. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. En: European Journal of Medicinal Chemistry, 2004, vol.39, no. 9, p. 793-804.

²¹ SHALINI, Kumari, Et. al. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 7, p. 668-677.

²² KOCYIGIT-KAYMAKCIOGLU, Bedia, Et. al. Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1,2,4-triazole moieties. En: Molecules, 2013, vol. 18, no. 3, p. 3562-3576.

²³ YANG, Jian-Gou; PAN, Fu-You. New 3-[4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridinones-3-yl]-4-substituted-(1H)-1,2,4-triazole-5-thiones: Efficient synthesis, X-Ray crystallographic analysis, and antitumor activity. En: Letters in Organic Chemistry, 2007, vol. 4, no. 2, p. 137-141.

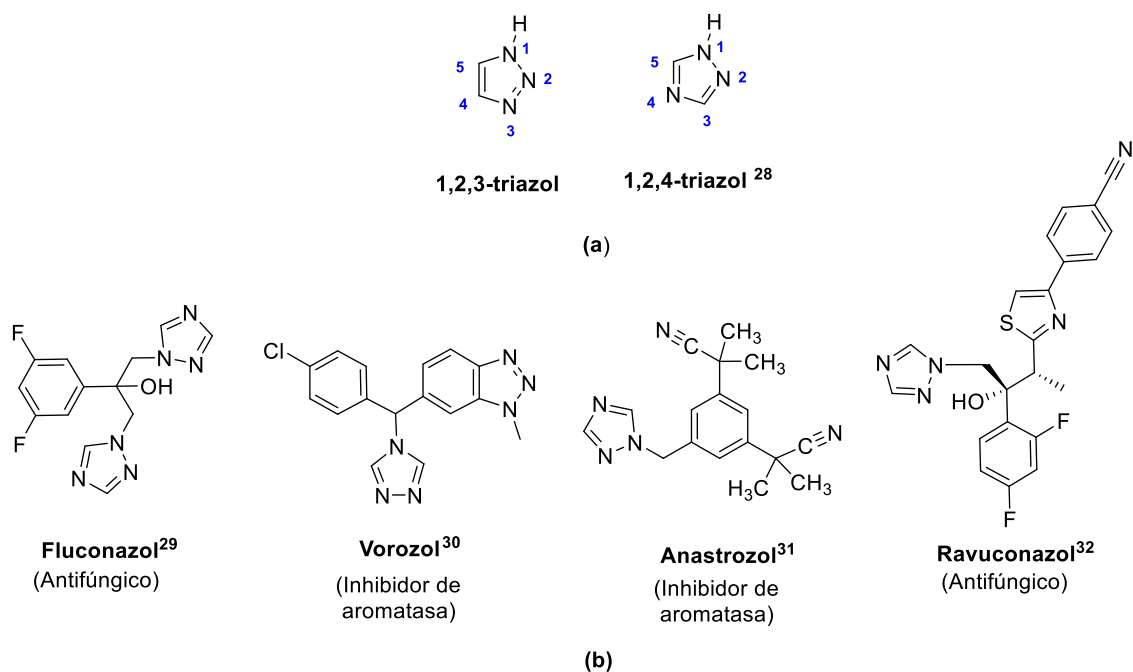
²⁴ KÜÇÜKGÜZEL, İlkey, Et. al. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl-7-aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. En: European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, vol. 43, no. 2, p. 381-392.

²⁵ FOKS, Henry, et. al. Synthesis and tuberculostatic activity of some 2-piperazinmethylene derivatives 1,2,4-triazole-3-thiones. En: Phosphorus, sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2010, vol. 180, no. 2, p. 537-543.

²⁶ PALASKA, Erhan, et. al. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. En: Il Farmaco, 2002, vol. 57, no. 2, p. 101-107.

²⁷ AMIR, Mohd.; KUMAR, Shikha. Anti-inflammatory and gastro sparing activity of some new indomethacin derivatives. En: Arch Pharm Chemistry in Life Sciences, 2005, vol. 338, no. 1, p. 24-31.

Figura 1. (a) isómeros de triazol y (b) 1,2,4-triazoles con actividad biológica.



Fuente: Sigh. R. (2014)²⁸, Goa, K. (1995)²⁹, Wiseman, L. (1997)³⁰, Wiseman, L. (1998)³¹, Xie, F. (2017)³²

Adicionalmente, se ha encontrado que aquellos compuestos que contienen en su estructura el fragmento bistriazolilbencénico, exhiben actividad biológica similar a

²⁸ SINGH, R. (2014). op. cit., p. 874-906.

²⁹ GOA, K. (1995). op. cit., p. 658-690.

³⁰ WISEMAN, L. (1997). op. cit., p. 245-250.

³¹ WISEMAN, L. (1998). op. cit., p. 321-332.

³² XIE, F. (2017). op. cit., p. 2171-2173.

los monotriazoles, despertando de esta manera, el interés por encontrar rutas de síntesis eficientes para la obtención de este tipo de heterociclos ^{33,34,35,36,37}.

En vista de lo expuesto anteriormente, se plantea la síntesis de un nuevo 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno por reacción del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo o del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo con hidrazina, cuyo esquema general de reacción se presenta en la sección 1 denominada planteamiento del problema.

³³ DATOUSSAID, Yaszid; OTHMAN, Adil A.; KIRSCH, Gilbert. Synthesis and antibacterial activity of some 5-5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. En: South African Journal of Chemistry, 2012, vol. 65, p. 30 –35.

³⁴ KHARATE, Rajesh M.; DEOHATE, Pradip P.; BERAD, B.N. Synthesis, structural study and antimicrobial screening of bridgehead nitrogen containing 1,8-bis-thiadiazino-triazolyl-octanes. En: Der pharma Chemica, 2012, vol. 4, no.6, p. 2434-2437.

³⁵ JASSIM, Ibrisam K.; JUMAA, Fawzi H.; ABED ELWAHAB AL-SOMAIDAI, Gazwan H. Synthesis and study the biological activity of new derivatives of Schiff bases containing bis triazole group. En: Tikrit Journal of Pure Science, 2006, vol. 11, no. 1, p. 97-99.

³⁶ FAHIM, Asmaa Mahmoud; YAKOUT, El Sayed Mohamed; ELMOHEIN NAWWAR, Galal Abd. Facile synthesis of *in-vivo* insecticidal and antimicrobial evaluation of bis heterocyclic moiety from pet waste. En: OnLine Journal of Biological Sciences, 2014, vol. 14, no. 3, p. 196-208.

³⁷ SEKHAR, Mangali Madhu, et. al. Synthesis and antimicrobial activity of 1,3-/1,4-phenylene linked bis(azoles). En: Research on Chemical intermediates, 2016, vol. 42, no. 12, p. 7947-7962.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

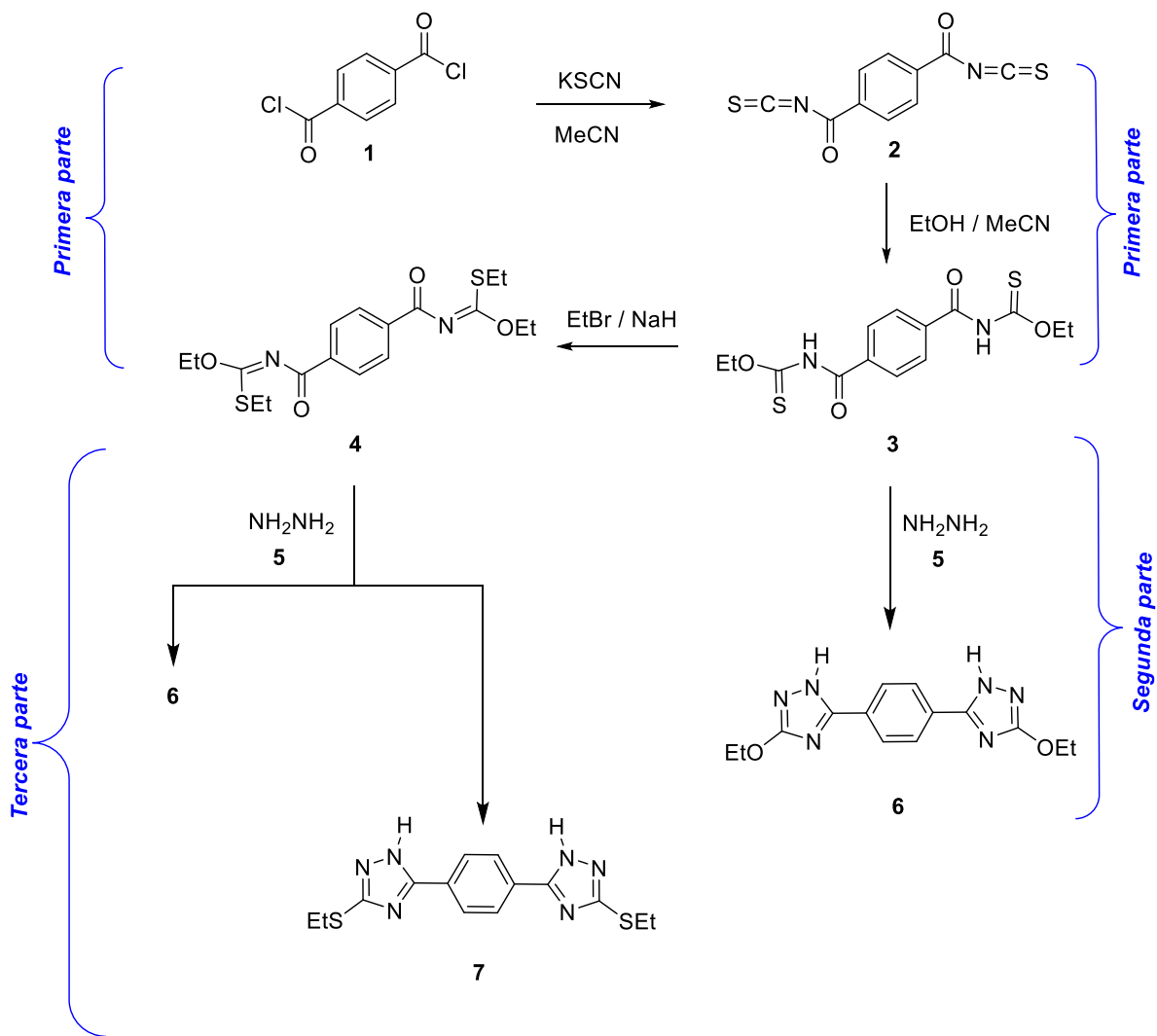
El propósito de este trabajo de investigación fue evaluar la reacción del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo y del tereftaloilimidotiocarbonato de O, S-dietilo con hidrazina como una ruta de síntesis para la obtención de 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno (Esquema 1). El trabajo se realizó en tres partes, así:

La **primera parte**, consistió en establecer las mejores condiciones para la obtención del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (partiendo del cloruro de tereftaloilo **1** y tiocianato de potasio para formar el diisotiocianato de tereftaloilo **2**, al cual, finalmente reacciona con etanol comercial para dar el compuesto **3**) y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** (producto de la S-etilación del compuesto **3**), puesto que el biscarbamato y el bicarbonato fueron los dos materiales de partida clave de la investigación.

En la **segunda parte**, se evaluó una primera aproximación para la síntesis del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**, que consistió en hacer reaccionar el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** e hidrato hidrazina **5**. Esta aproximación metodológica es reportada por primera vez en este trabajo de investigación aportando de esta forma un aspecto novedoso al trabajo.

En la **tercera parte**, se evaluó una segunda aproximación para la síntesis del nuevo 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**, que consistió en hacer reaccionar el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** con la hidrazina **5**. Esta metodología se llevó a cabo porque es un método ya probado en el GICH para la formación de monotriazoles. Cabe advertir que en esta aproximación metodológica existía la posibilidad de obtener el bistriazol **7** (Esquema 1) como producto minoritario de la reacción.

Esquema 1. Síntesis del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** a partir de la reacción del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** o del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** con hidrazina **5**.



Fuente: Esta investigación.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** por reacción del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** o del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** con hidrazina **5**.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** por reacción del cloruro de tereftaloilo **1** con tiocianato de potasio y posterior adición de etanol.
- Obtener el tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** a partir de la *S*-etilación del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** con bromoetano en presencia de hidruro de sodio.
- Establecer las mejores condiciones de obtención del nuevo 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** partiendo del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** o del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4**.
- Caracterizar los nuevos compuestos (el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3**, el tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** y el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**, con ayuda de las técnicas espectroscópicas: IR, RMN ¹H y ¹³C, experimentos bidimensionales y espectrometría de masas.

3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

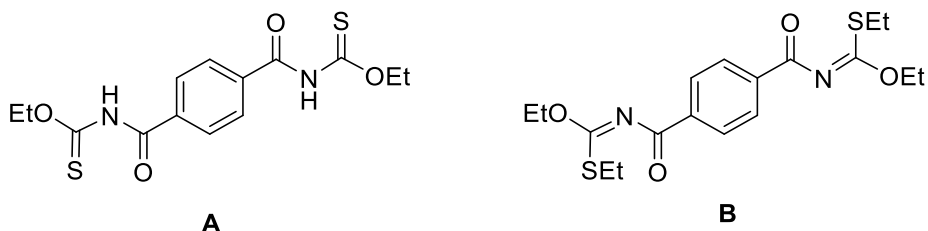
En este capítulo, se describe la síntesis de los materiales de partida y las rutas de síntesis de los productos objetivos (los 1,4-bistriazolilbencenos) y su actividad biológica.

3.1 MATERIALES DE PARTIDA

3.1.1 TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO Y TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO.

Esta clase particular de compuestos orgánicos posee la estructura general **A** para el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo y la estructura **B** para el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo, las cuales se muestran en la Figura 2.

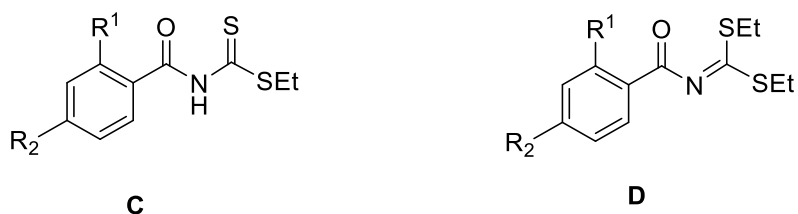
Figura 2. Estructura del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **A** y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **B**.



Fuente: Esta investigación.

El grupo de investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, estandarizó una metodología para obtención de los aroilimidoditiocarbamatos de S-etilo **C** y de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo **D** (**Figura 3**)³⁸.

Figura 3. Estructura de lo aroilimidotiocarbamatos de S-etilo **C** y de los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo **D**.



Fuente: Checa, P. et al. (2005)³⁹

Debido a la similitud estructural de **A** y **B** con **C** y **D**, la metodología estandarizada por El Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos (GICH) de la Universidad de Nariño, se describe detalladamente en esta sección, porque en el presente trabajo, se hizo una adaptación de la misma para la obtención del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo y tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo, materiales de partida clave de esta investigación.

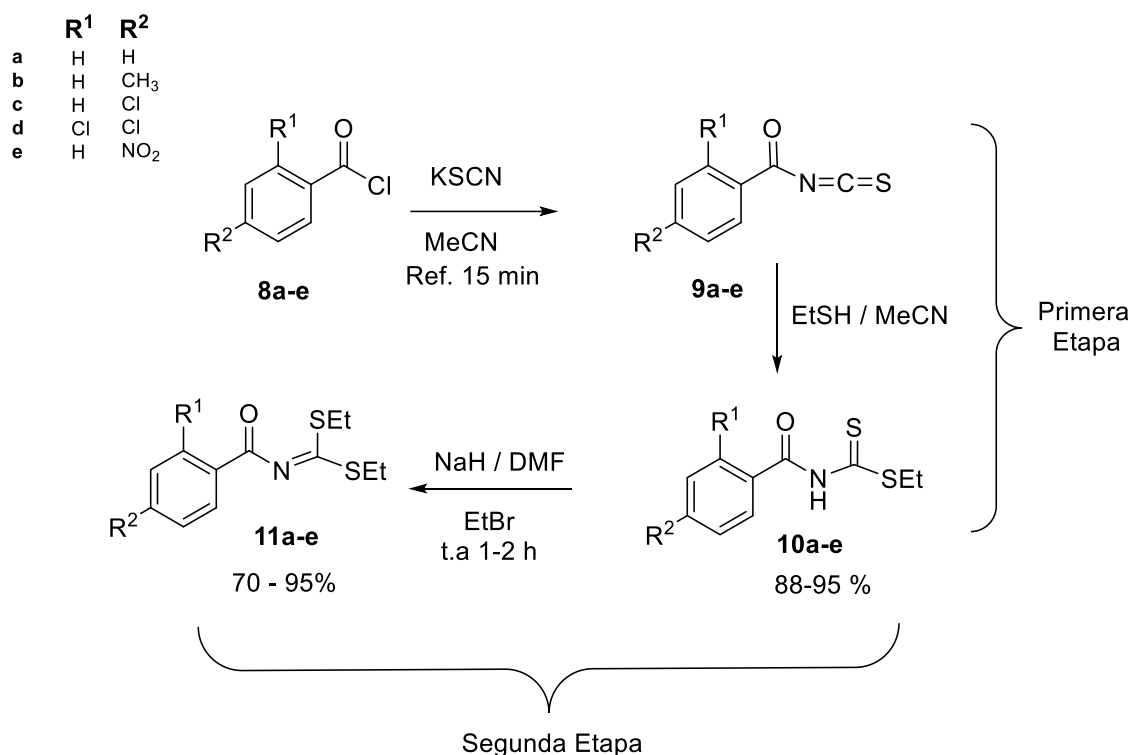
El método propuesto por el GICH⁴⁰ consta de dos etapas. La primera, es la preparación de los aroiliminoditiocarbamatos de S-etilo (**10a-e**) y la segunda, es la etilación de los derivados **10a-e** que conduce a los productos **11a-e** (Esquema 2).

³⁸ CHECA-CUNDAR, Pedro Camilo; LAGOS-MALLAMA, Yolanda Ana María. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2005). p. 1-108.

³⁹ Ibid., p. 24.

⁴⁰ Ibid., p. 50.

Esquema 2. Síntesis de aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo **11a-e** estandarizada por GICH-UDENAR.



En la primera etapa, se sintetizaron los aroiliminoditiocarbonatos de S-etilo (**10a-e**) para ello se hizo reaccionar cloruro de benzoilo (**8a-e**) con un exceso de tiocianato de potasio (KSCN) disueltos en acetonitrilo seco y se calentó a reflujo durante 15 minutos obteniendo los isotiocyanatos **9a-e**, los cuales reaccionan con tioetanol para obtener los aroiliminoditiocarbonatos (**10a-e**). Posteriormente se realiza una extracción usando acetato de etilo, los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro por 12 horas, se filtraron y se evaporaron a sequedad hasta la obtención de los compuestos **10a-e** que se lavaron con hexano

⁴¹ Ibid., p. 51

para eliminar impurezas. Los productos **10a-e** se obtuvieron con porcentajes de rendimiento que oscilan entre 88-95%.

La segunda etapa, consiste en la obtención de los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo (**11a-e**) a partir de cantidades equimolares del aroiliminoditiocarbamato de *S*-etilo (**10a-e**), se usó una suspensión de hidruro de sodio (NaH) al 60% como base fuerte y bromuro de etilo (EtBr) como agente alquilante, DMF como solvente, agitación magnética a temperatura ambiente, entre 1 y 2 horas. Los porcentajes de rendimiento para los productos **11a-e** van desde 70-95%.

El uso de NaH como base fuerte reduce significativamente el tiempo de reacción respecto a otras síntesis donde la *S*-alquilación se realiza en presencia de bases como NaOH ⁴². Además, la presencia de DMF en el medio, favorece la separación y posterior purificación de los compuestos sólidos por precipitación en agua. La purificación de los productos se hace por recristalización en caso de ser sólidos y por cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria para los compuestos líquidos.

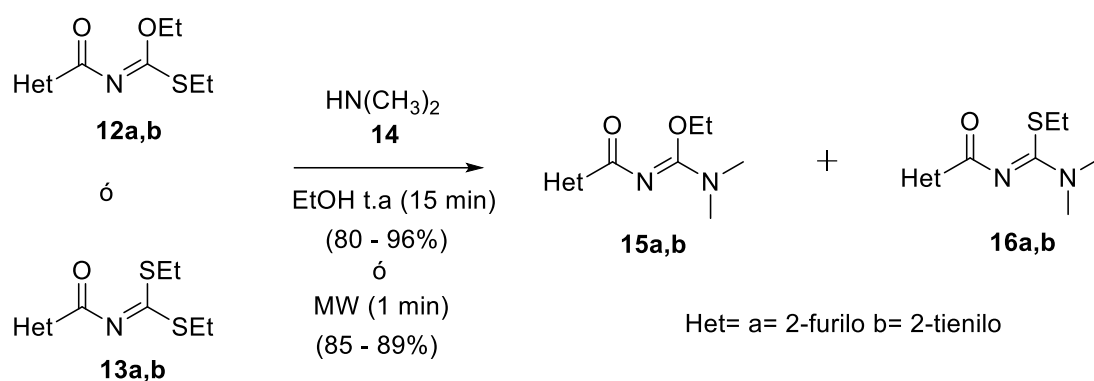
Por otra parte, el trabajo realizado por Castro ⁴³, evidencia la reactividad de este tipo de compuestos frente a nucleófilos como las aminas. En este trabajo se evaluó la interacción de los imidotiocarbonatos **12a,b** y **13a,b** con la dimetilamina **14** (DMA) en etanol a temperatura ambiente durante 15 minutos, la cual, dio paso a la formación de dos productos correspondientes a las isoureas **15a,b** y las isotioureas **16a,b** (Esquema 3). En el mismo trabajo se realizó la síntesis de estos compuestos en ausencia de disolventes usando radiación microondas, encontrando que el tiempo de reacción disminuye de 15 minutos a 1 minuto de

⁴² AGUSTIN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. Reaktionene mit N-Acylimino-dithiockohlensaurediestern. *En: Journal fur praktische Chemie*, 1980, vol. 322, no. 1, p. 55 – 68.

⁴³ CASTRO-PORTILLO, Edison Arley. Síntesis de nuevas pirazolo [1,5-a][1,3,5]-triazinas sustituidas con grupos amino y anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad. Tesis de maestría. *En: Universidad del Valle. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Departamento de Química. Colombia (2012).*

reacción y que los porcentajes de rendimiento aumentaron de 80-96% a 85-99%. La reacción procede mediante una sustitución nucleofílica, en donde el par electrónico libre del nitrógeno de la DMA ataca al carbono imínico del carbonato, eliminando una molécula de tioetanol.

Esquema 3. Síntesis de las 2-etil-1-hetaroil-3,3-dimetilisoureas **15a,b** y 2-etil-1-hetaroil-3,3-dimetilisioureas **16a,b**.

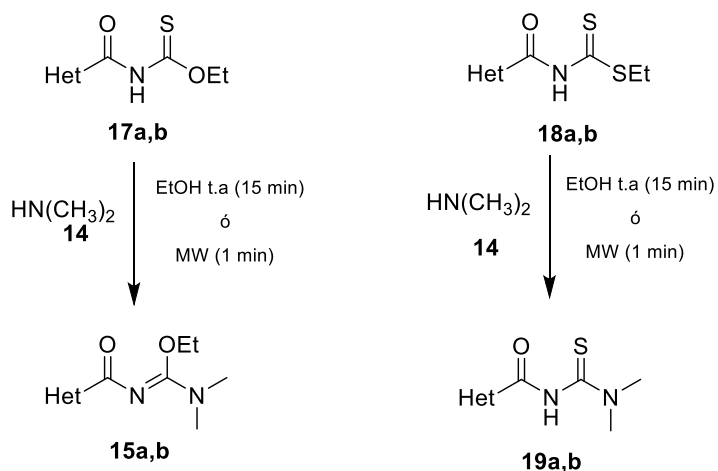


Fuente: Castro, E. (2012)⁴⁴

Por otra parte, se encontró que cuando los hetaroiltiocarbamatos de O-etilo **17a,b** se hicieron reaccionar con DMA **14** bajo las mismas condiciones mostradas en el Esquema 3 se obtienen los productos **15a,b** eliminando en el proceso H₂S. Sin embargo, cuando los hetaroilditiocarbamatos de S-etilo **18a,b** se sometieron a las mismas condiciones, se obtienen las tioureas **19a,b**, indicando que en esta reacción la sustitución del grupo amino al tiocarbonilo provoca la eliminación de una molécula de tioetanol y no de ácido sulfhídrico como ocurre con los productos **17a,b** (Esquema 4).

⁴⁴ Ibid., p. 50

Esquema 4. Síntesis de las isoureas **15a,b** y las tioureas **19a,b** obtenidas a partir de los carbamatos **17a,b** y **18a,b**.



Het= a= 2-furilo b= 2-tienilo

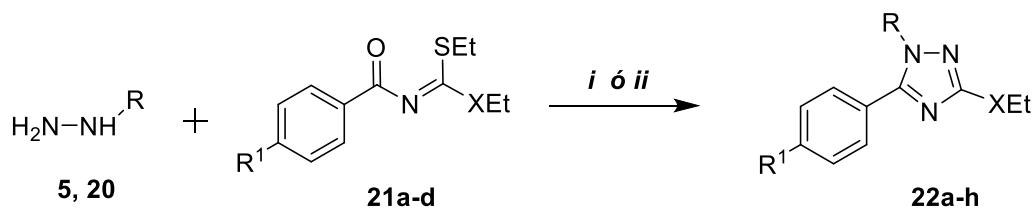
Fuente: Castro, E. (2012)⁴⁵

El reciente trabajo de Hidalgo⁴⁶ en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, permitió desarrollar una metodología para la síntesis de los nuevos 1,2,4-triazoles **22a,h** por la reacción de aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y de aroilimidotiocarbonatos de *S,S*-dietilo **21a-d** con las hidrazinas **5**, **20** (Esquema 5).

⁴⁵ Ibid., p. 51

⁴⁶ HIDALGO- SILVA, Andrés Fernando. Síntesis de nuevos 1,2,4-triazoles por reacción de aroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo o aroilimidotiocarbonatos de *S,S*-dietilo con hidrazinas. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2017). p. 1-70.

Esquema 5. Reacción de aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo o aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo **21a,d** con hidrazinas para la obtención de nuevos 1,2,4-triazoles **22a-h**.



5: R= H
20: R= C₆H₅

| | | |
|-----|----------------------|----------|
| | R¹ | X |
| 1a: | CH ₃ | O |
| 1b: | H | O |
| 1c: | CH ₃ | S |
| 1d: | H | S |

i: Reflujo; etanol (48 - 90 %)
ii: Microondas; sin disolvente (47 - 85 %)

| En todos los casos | 22a | 22b | 22c | 22d | 22e | 22f | 22g | 22h |
|----------------------|-----------------|-----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|-----|-------------------------------|-------------------------------|
| R | H | H | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ | H | H | C ₆ H ₅ | C ₆ H ₅ |
| R¹ | CH ₃ | H | H | CH ₃ | CH ₃ | H | H | CH ₃ |
| X | O | O | O | O | S | S | S | S |

Fuente: Hidalgo, A. (2017)⁴⁷

La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo empleando dos alternativas como fuente de energía. En la primera, los materiales de partida fueron sometidos a calentamiento convencional a reflujo usando etanol absoluto como disolvente. En la segunda, la mezcla de reacción, en ausencia de disolvente, fue sometida a radiación de microondas en un reactor CEM-Discover. Se establecieron las mejores condiciones de reacción empleando tanto el calentamiento convencional como la radiación de microondas. En los ensayos en solución, se encontró que el calentamiento a reflujo en etanol absoluto durante 20 a 30 minutos fueron las

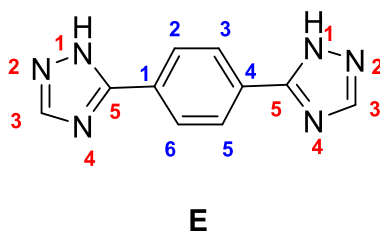
⁴⁷ Ibid., p.25.

mejores condiciones para obtener los productos objetivo con buenos rendimientos entre 48 y 90%. En los ensayos en microondas, se encontró que en 5 minutos de reacción a una potencia de 225 W y a una temperatura de 150 °C se obtienen los productos con rendimientos entre 47 y 85%.

3.2 1,4-BISTRIAZOLILBENCENOS.

Son compuestos que poseen la estructura **E** (Figura 4). Su nombre se debe a que el anillo bencénico se encuentra sustituido en sus posiciones 1 y 4 por dos anillos de 1,2,4-triazol.

Figura 4. Estructura de los 1,4-bistriazolilbencenos **E**.



Fuente: Esta investigación.

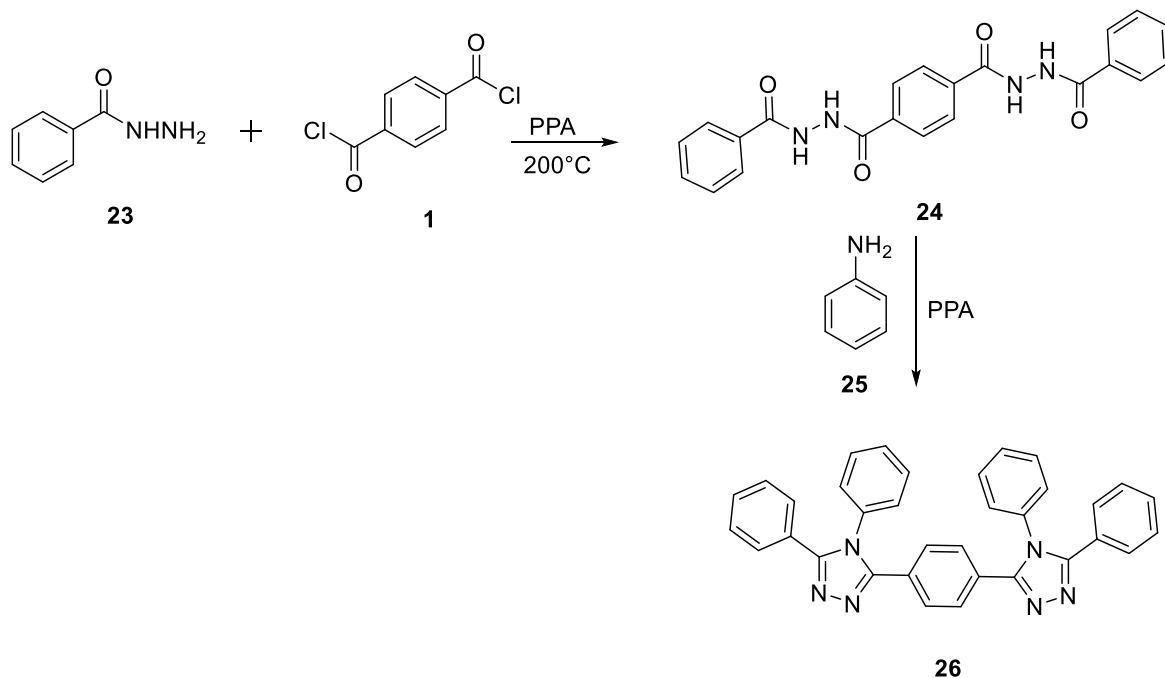
3.2.1 RUTAS DE SÍNTESIS E IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE ALGUNOS 1,4-BISTRIAZOLILBENCENOS.

En el año de 1965, Holsen y Lilyquist ⁴⁸, hicieron reaccionar la benzihidrazida **23** con el cloruro de tereftaloilo **1** para formar el compuesto **24**, el cual, al reaccionar

⁴⁸ HOLSTEN, J. R.; LILYQUIST, M. R. Aromatic poly(phenylene)4-phenyl-1,2,4-triazoles. En: Journal of Polymer Science: Part A, 1965, vol. 3, no. 11, p. 3905-3917.

con la anilina **25** en presencia de ácido polifosfórico (PPA) dio paso a la formación del bistriazolilbenceno **26** (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis del bistriazolilbenceno **26** reportada por Holsen y Lilyquist.



Fuente: Holsen, J.R. et al. (1965)⁴⁹

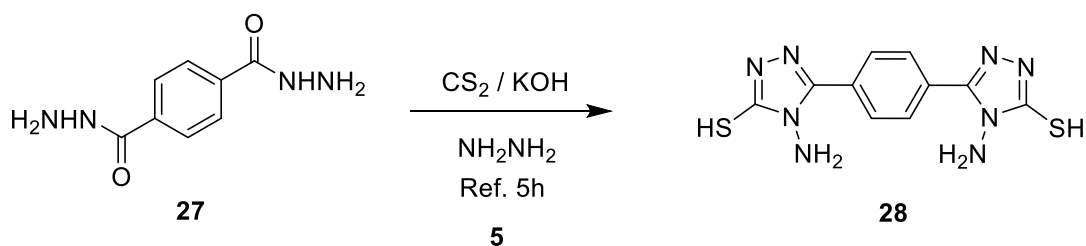
A diferencia de Holsen, Jassim y colaboradores,⁵⁰ en 2006, usaron la tereftalohidrazida **27** y la hicieron reaccionar con disulfuro de carbono, hidróxido de potasio e hidrazina **5** en etanol, para obtener el bistriazolilbenceno **28**. El compuesto **28** tiene actividad antibacteriana moderadamente buena contra las

⁴⁹ Ibid., p. 3905-3917

⁵⁰ JASSIM, I. (2006). op. cit., p.97-99.

bacterias *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Bacillus Cereus* y *Salmonella typhimurium*⁵¹ (Esquema 7).

Esquema 7. Síntesis del bistriazolilbenceno **28** reportada por Jassim y colaboradores.



Fuente: Jassim, I. et al. (2006)⁵²

Cuatro años más tarde, Shaker y colaboradores⁵³, reportaron otra metodología para la obtención de bistriazolilbencenos que consiste inicialmente en la formación de la tiosemicarbazida **30a** a partir de la reacción de la tereftalohidrazida **27** con el isotiocianato de fenilo **29a**. Cuando el producto **30a** se trata con una solución de NaOH se forma el bistriazolilbenceno **31a**, mientras que si se trata con yoduro de etilo en DMF a temperatura ambiente se da paso a la formación del producto **32**. Este mismo producto se obtiene por tratamiento de **31a** con yoduro de etilo y carbonato de potasio (Esquema 8).

⁵¹ PALEKAR, Vikrant; DAMLE, Amey J.; SHUKLA, S. R. Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide. *En: European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 44, no. 12, p. 51152-5116.

⁵² JASSIM, I. (2006). op. cit., p.97-99

⁵³ SHAKER, R. M.; MAHMOUD, A. F.; ABDEL-LATIF, F. F. Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles. *En: Phosphorus, sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2005, vol. 180, no. 2, p. 397-406.

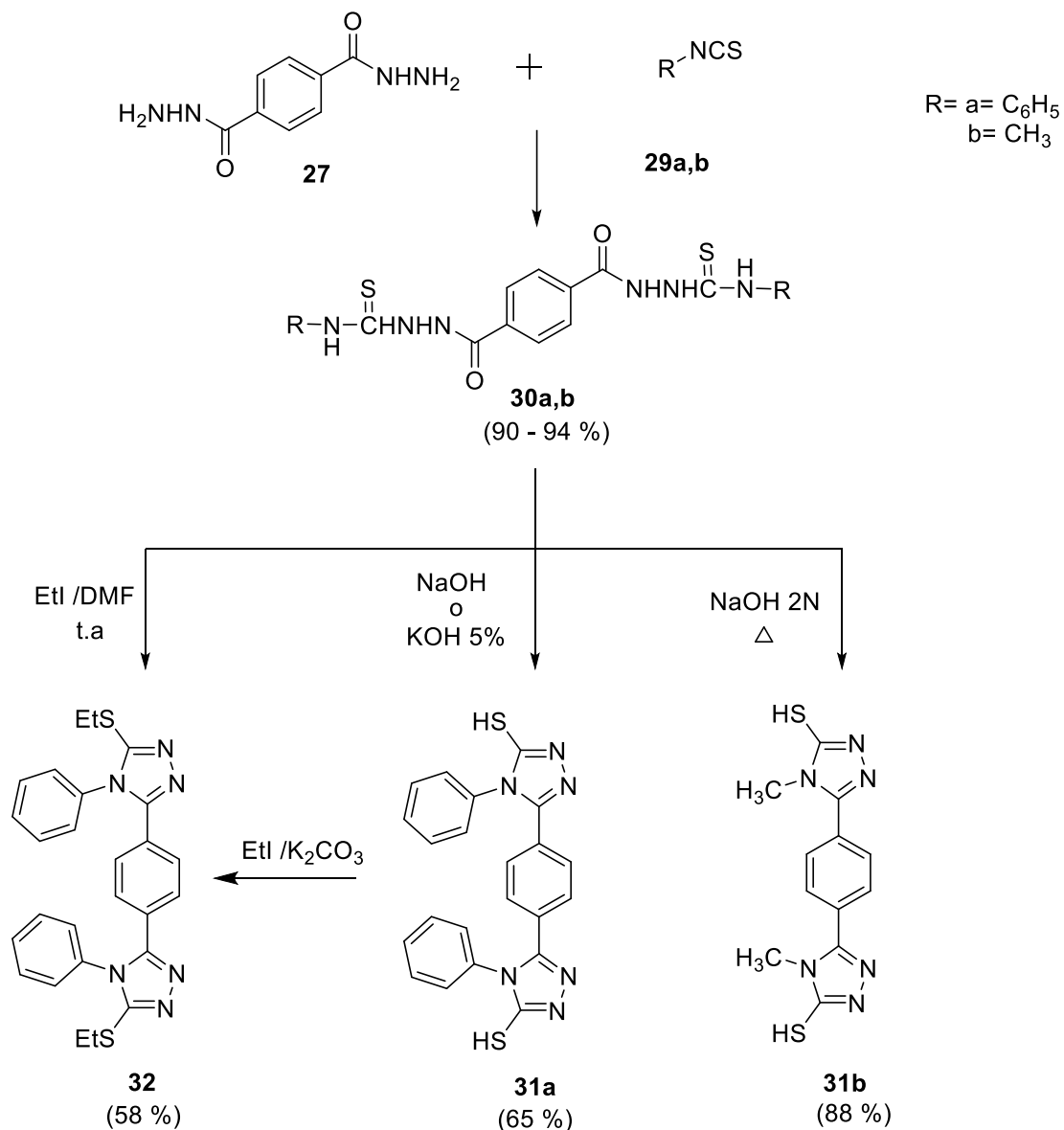
Mobinikhaledi y colaboradores, en 2013⁵⁴, usaron una solución de KOH al 5% para ciclar la tiosemicarbazida **30a** y obtener el producto **31a**. Sin embargo, reportaron que cuando se usa isotiocianato de etilo **29b**, la tiosemicarbazida **30b** que se forma, se cicla al someterla a calentamiento en una solución de NaOH 2N y da paso a la formación del producto **31b** (Esquema 8).

El producto **31a** presenta actividad antibacteriana contra *Streptococcus Pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* y antifúngica contra *Candida albicans* y *Aspergillus flavus* comparable con los patrones comerciales tales como la cefoperazona y ciprofloxacina y el antifúngico Fluconazol ⁵⁵.

⁵⁴ MOBINIKHALEDI, Akbar; FOROUGHIFAR, Naser; RAFIEE, Abdolhossein. Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadizole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides. En: Heterocyclic Communications, 2013, vol. 19, no. 4, p. 265-269.

⁵⁵ FAHIM, Asmaa Mahmoud. (2014). op, cit., 196-208.

Esquema 8. Síntesis de los bistriazolilbencenos 31a,b y 32.



Fuente: Shaker, R. M. et al (2005)⁵⁶; Mobinikhaledi, A. et al. (2013)⁵⁷

⁵⁶ SHAKER R.M. (2005). op, cit., p. 397-406.

⁵⁷ MOBINIKHALEDI, A. (2013). op, cit., 265-269.

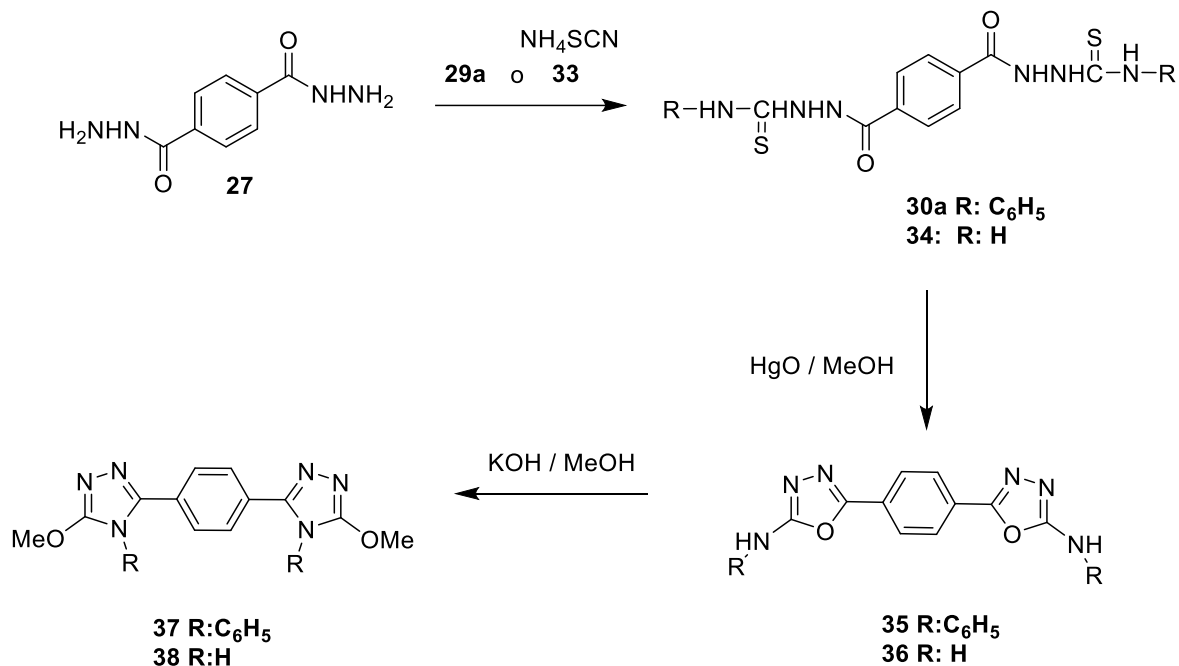
De manera similar, Daoud y colaboradores ⁵⁸, en 2011, prepararon bistriazolilbencenos a partir de la tereftalohidrazida **27**. Para ello, esta fue tratada con isotiocianato de fenilo **29a** y con tiocianato de amonio **33** en etanol absoluto para formar los productos **30a** y **34**, respectivamente (Esquema 9).

El tratamiento de las tiosemicarbazidas **30a** y **34** con óxido de mercurio en etanol da paso a la formación de 1-(2-fenilamino-1,3,4-oxadiazol-5-il)-4-(5-fenilamino-1,3,4-oxadiazol-2-il)benceno **35** y 1-(2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-il)-4-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)benceno **36**.

Los 1,3,4-oxadiazoles **35** y **36** experimentan un reordenamiento cuando se tratan con KOH en metanol y forman los bistriazolilbencenos sustituidos **37** y **38** respectivamente.

⁵⁸ DAOUD, K. M.; MAHMOOD, E. Q.; SALIH, M. Y. Synthesis of some 1,4-bis(substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles) benzene from terephthalic acid. En: Journal of Education and Science, 2011, vol. 24, no. 3, p. 51-60.

Esquema 9. Síntesis de los bistriazolilbencenos **37** y **38** reportada por Daoud y colaboradores.



Fuente: Daoud, K.M. (2011)⁵⁹

Un año más tarde, Datoussaid y colaboradores⁶⁰, reportaron la síntesis de los bistriazolilbencenos **40-42** (Esquema 10).

Inicialmente, el bistriazolilbenceno **40** se preparó a través de dos rutas.

Ruta A: Un método directo que consistió en tratar al cloruro de tereftaloilo **1** con tiosemicarbazida **39** en piridina. El aducto formado no fue aislado y se trató con solución metanólica de metóxido de sodio recién preparado, obteniéndose el producto **40** con un 72% de rendimiento.

⁵⁹ Ibid., p.58.

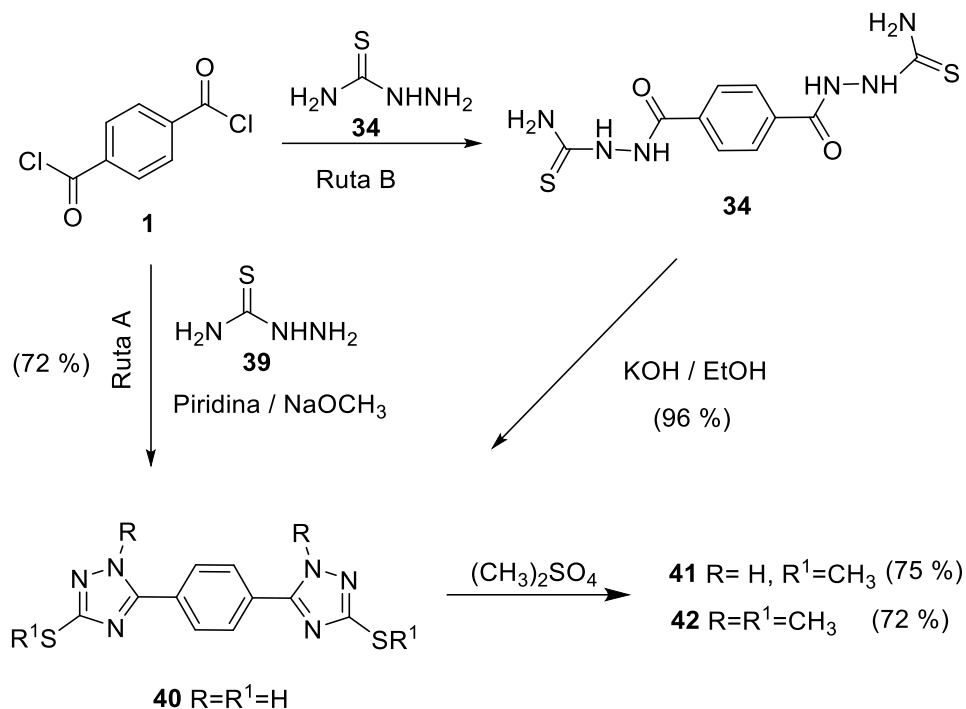
⁶⁰ DATOUSSAID, Y. (2012). op, cit., p. 30 –35.

Ruta B: Un método indirecto que incluyó la preparación y aislamiento de **34** mediante la reacción de cloruro de tereftaloilo **1** con tiosemicarbazida **39**. La ciclación de **34** tuvo lugar en presencia de una solución metanólica de KOH, obteniendo el producto de interés con un 96% de rendimiento.

El bistriazol **41** se obtuvo por el tratamiento de **40** con un equivalente molar de sulfato de dimetilo $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ y con un porcentaje de rendimiento de 75%, mientras que **42** se obtuvo con un rendimiento de 72% por el tratamiento de **40** con un exceso de 6 veces más de sulfato de dimetilo.

Al realizar un estudio de actividad antibacterial se encontró que **40** presentó un efecto inhibitorio moderado en *Pseudomonas Aeruginosa* en una concentración de 1,25 $\mu\text{g/mL}$, **41** mostró el mismo efecto *Pseudomonas Aeruginosa* y *Escherichia coli* a la misma concentración; mientras que el compuesto **42** exhibió una inhibición mayor sobre la *Escherichia coli* a una concentración más baja (0,63 $\mu\text{g/mL}$).

Esquema 10. Síntesis de los bistriazolilbencenos **40-42** reportada por Datoussaid y colaboradores.



Fuente: DATOUSSAID, Y. et al.(2012)⁶¹.

Si bien la ruta propuesta por Datoussaid y colaboradores⁶⁰ (Esquema 10), conduce a productos estructuralmente relacionados con la presente propuesta de investigación (Esquema 1), las dos se diferencian en que en lugar de obtener bistriazoles S-alquilados como los reportados en el artículo de Datoussaid y colaboradores⁶⁰, en el presente trabajo de investigación se obtuvieron bistriazoles O-alquilados, y eso cambia significativamente la aproximación metodológica que debe seguirse para llegar a los productos objetivo. Por esa razón, la ruta estudiada en este trabajo de grado, es más práctica y sencilla para introducir el grupo etoxilo (EtO) en los bistriazoles objetivo, sin acudir a una reacción de O-etilación que sería necesaria al final de la secuencia de síntesis, en caso de seguir la metodología de Datoussaid y colaboradores⁶⁰, en la cual, existiría una

⁶¹ DATOUSSAID, Y. (2012). op. cit., p. 30 –35.

competencia entre las reacciones de *O*-alquilación y la *N*-alquilación, generando una mezcla de productos finales.

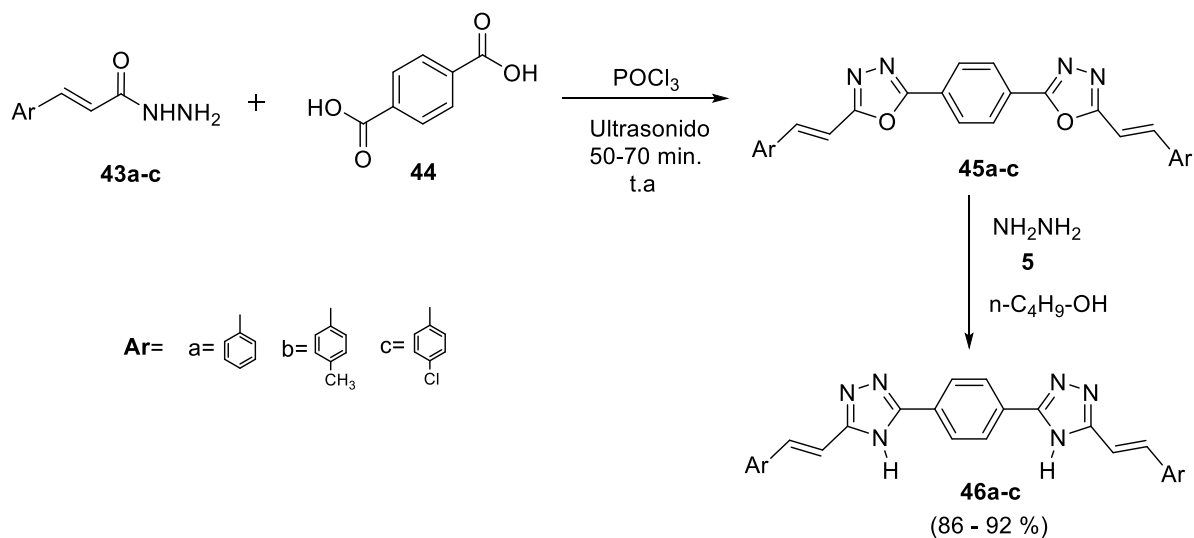
Recientemente, el trabajo realizado por Shekar y colaboradores⁶², reporta la síntesis de los bistriazolilbencenos **46a-c** a partir de la reacción de las hidrazidas **43a-c** con ácido tereftálico **44** (Esquema 11).

Cuando dos moles de **43a-c** reaccionan con 1 mol de **44** en presencia de POCl₃ se da paso a la formación de los bisoxadiazoles **45a-c**, los cuales se tratan con hidrazina **5** en presencia de *n*-butanol convirtiéndose en los compuestos de interés **46a-**

Se obtuvo un porcentaje de rendimiento de 86% para **46a**, 89% para **46b** y 92% para **46c**. Adicionalmente, se reportó que estos compuestos exhiben moderada actividad antibacteriana contra las bacterias gram-positivas comparada con el cloranfenicol y actividad antifúngica significativa comparada con el ketoconazol, un reconocido agente antifúngico comercial de amplio espectro.

⁶² SEKHAR, M. (2016). op, cit., p. 7947-7962.

Esquema 11. Síntesis de los bistriazolilbencenos **46a-c** reportada por Sekhar y colaboradores.



Fuente: Sekhar, M. (2016)⁶³

En resumen, las rutas más usadas para la síntesis de bistriazolilbencenos son: la ciclación de tereftalohidrazidas con disulfuro de carbono e hidrazina, la ciclación de *N*-aciltereftalohidrazidas con aminas aromáticas, la reacción de tereftalohidrazidas con isotiocianatos y su posterior ciclación en presencia de una base fuerte y la reacción de hidrazina con 1,3,4-oxadiazoles derivados de la tereftalohidrazida o del ácido tereftálico.

⁶³ SEKHAR, M. (2016). op, cit., p. 7947-7962.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describirá como se establecieron las mejores condiciones de reacción para la obtención de los materiales de partida (el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo y el tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo) y el producto de interés el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno.

También, se explicará cómo se determinó la estructura de los productos sintetizados en este trabajo de investigación mediante el uso de las técnicas espectroscópicas IR, RMN ¹H y ¹³C y por espectrometría de masas.

Como se mencionó en la sección de planteamiento del problema el trabajo se realizó en tres partes que se describen a continuación.

4.1 PRIMERA PARTE. OBTENCIÓN DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE *O*-ETILO Y DEL TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE *O,S*-DIETILO.

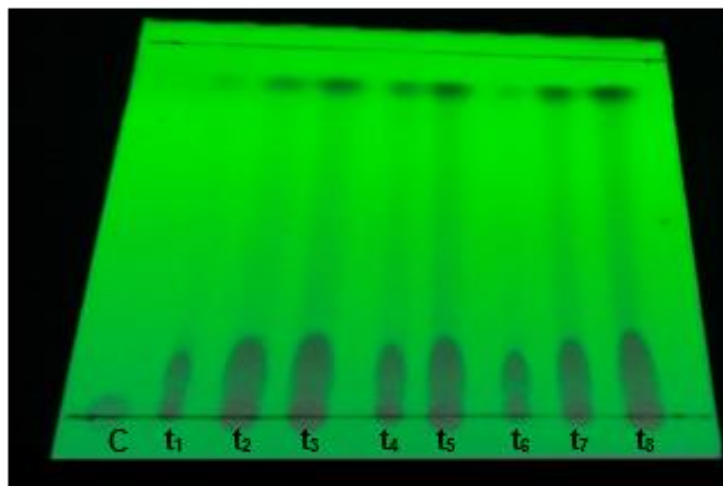
Para la síntesis del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo, se adaptó la metodología reportada por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos para la síntesis de aroiltiocarbamatos de *O*-etilo, es decir, el grupo tiene un protocolo establecido para la síntesis de monocarbamatos y ahora se empleó la misma metodología para la obtención de biscarbamatos. ⁶⁴

⁶⁴ CASTRO, E; SANCHEZ, E. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiltiocarbonatos de *O,S*-dietilo. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2008). p. 1-84.

En esta primera etapa se hizo reaccionar el cloruro de tereftaloilo **1** con tiocianato de potasio (KSCN) en acetonitrilo para producir el diisotiocianato de tereftaloilo **2**.

Teniendo en cuenta que en trabajos anteriores del GICH- Udenar, usualmente, este tipo de reacción se han realizado en 15 minutos, se decidió hacer el seguimiento por cromatografía de capa delgada tomando como tiempo máximo una hora y extraer de la reacción, con ayuda de un capilar, una muestra cada 5 o 10 minutos y cuando se tuvieran todas las muestras tomar una sola placa cromatográfica para desarrollar todas las muestras bajo las mismas condiciones y de acuerdo a los resultados establecer si el tiempo adecuado estaba en el rango en que se controló la reacción, como en efecto ocurrió en este caso. Durante la hora de seguimiento de la reacción por cromatografía de capa delgada CCD (Figura 5), se observó lo siguiente: a los 5 minutos de reacción aparece una señal en la parte superior de la placa que se intensifica a medida que avanza la reacción. Después de los 15 minutos de calentamiento hasta completar los 60 minutos, la señal se conserva igual, por lo cual, se estableció que el tiempo adecuado para la obtención del diisotiocianato de tereftaloilo **2** bajo calentamiento a reflujo en acetonitrilo son 15 minutos. Al cabo de este tiempo se observó la formación de un precipitado blanco en el fondo del balón, el cual, correspondió al cloruro de potasio (KCl) eliminado en la reacción. Cabe resaltar que el diisotiocianato de tereftaloilo **2**, es altamente reactivo con la humedad del ambiente, por lo cual, no fue aislado para proceder con el siguiente paso de síntesis.

Figura 5. CCD de la reacción de obtención del diisotiocianato de tereftaloilo **2** por calentamiento a reflujo en acetonitrilo.



Dónde: C: Cloruro de tereftaloilo **1**; t_1 : 5 min; t_2 : 10 min; t_3 : 15 min; t_4 : 20 min; t_5 : 30 min; t_6 : 40 min; t_7 : 50 min; t_8 : 60 min. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)) ($\lambda = 254$ nm).

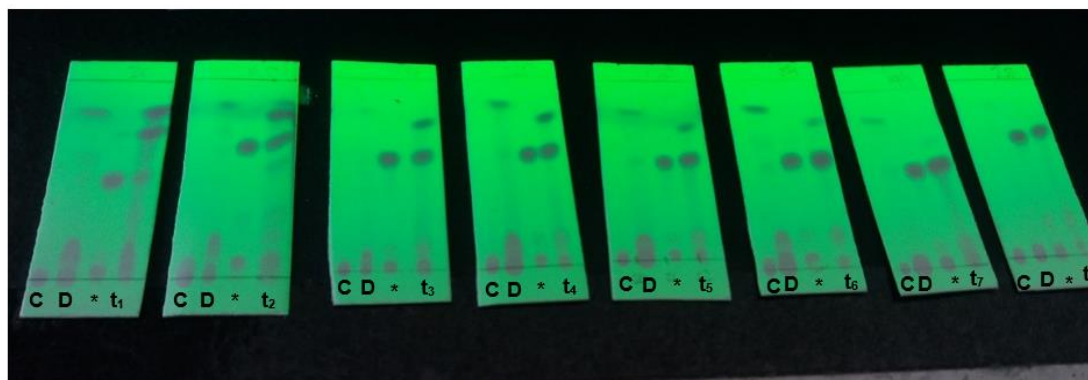
La relación de flujo (R_f) para el diisotiocianato de tereftaloilo fue de 0,93 usando como fase móvil hexano/AcOEt (6:4).

Para la formación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**, se hizo reaccionar el diisotiocianato de tereftaloilo **2** con un exceso de etanol (sin eliminar el acetonitrilo, el cual actúa como disolvente). Esta reacción se llevó a cabo solo con agitación a temperatura ambiente. Se controló por cromatografía de capa delgada (CCD).

El control por CCD (Figura 6) indicó que desde los 30 minutos de reacción se forman varios productos y que uno de ellos, se conserva e intensifica a medida que avanza la reacción. Por lo tanto, se centró la atención en dicho producto estableciendo que éste alcanza su mayor intensidad a las 25 horas de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los otros productos desaparecen o salen muy tenues en la CCD. Una vez finalizada la reacción, la solución resultante se vertió sobre agua-hielo provocando la precipitación de un sólido amarillo pálido, el cual, fue purificado por cromatografía en columna usando

como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano/AcOEt (6:4).

Figura 6. CCDs de la formación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** en agitación a temperatura ambiente en acetonitrilo durante 25 horas.



Dónde: **C:** Cloruro de tereftaloilo 1; **D:** Diisotiocianato de tereftaloilo 2; *****: corresponde a un ensayo preliminar que comprendió 30 h de reacción; **t₁:** 30 min, **t₂:** 60 min; **t₃:** 90 min; **t₄:** 120 min; **t₅:** 150 min; **t₆:** 5h; **t₇:** 19 h y **t₈:** 25 h. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

Se obtuvo como resultado un sólido amarillo con una relación de flujo (R_f) de 0.56, un punto de fusión de 170 °C y un porcentaje de rendimiento del 73%.

Esta primera etapa de la investigación también comprendió la síntesis del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**, el cual, se preparó por la S-etilación del carbamato **3** obtenido anteriormente. Para ello, se adaptó la metodología ya establecida por el GICH-UDENAR para la síntesis de heteroiltiocarbonatos de O,S-dietilo⁶⁵.

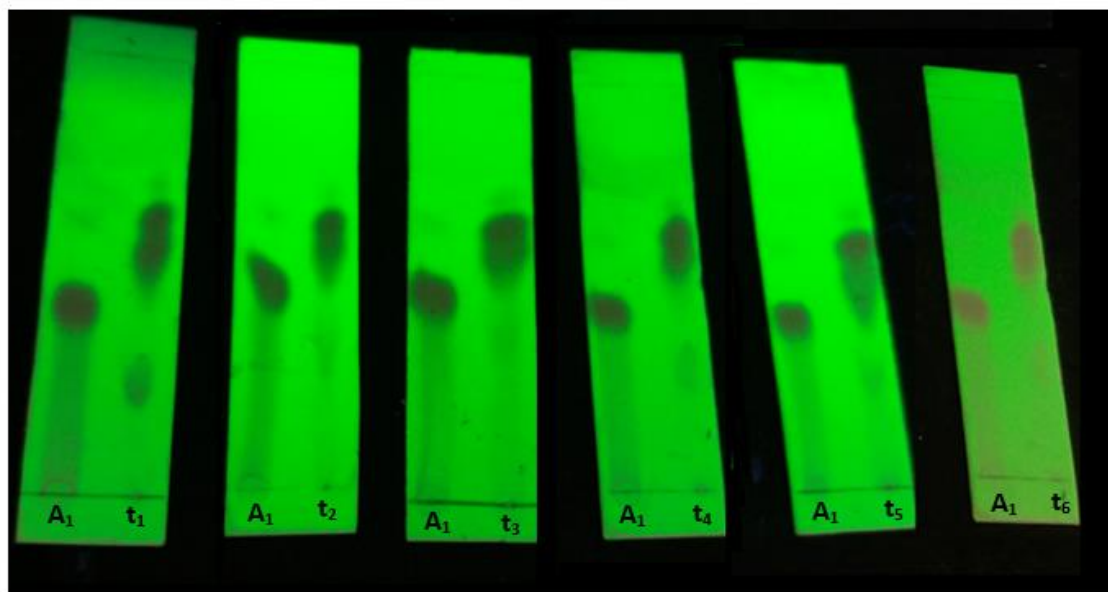
La síntesis se realizó usando un equivalente del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo y 2,5 equivalentes de hidruro de sodio (NaH 60% en aceite), el cual, se requiere en exceso porque una parte de él se inactiva con cualquier residuo de humedad del medio y el hidruro es el responsable de la remoción del hidrógeno amídico del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**, dejando así un par electrónico libre, que por

⁶⁵ CASTRO, E. (2008). op, cit., p. 1-84.

efecto de resonancia, termina incrementando el poder nucleofílico de los átomos de azufre del biscarbamato, favoreciendo el ataque al bromuro de etilo (EtBr) conllevando a la obtención del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**.

El control por CCD (Figura 7) indicó que a los 5 minutos de reacción ya se había consumido el biscarbamato de partida y que hubo la formación de varios productos, teniendo que, el de mayor R_f, se conserva e intensifica a medida que avanza la reacción. Por lo tanto, se centró la atención en dicho producto estableciendo que éste alcanza su mayor intensidad a los 30 minutos de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los otros productos desaparecen o salen muy tenues en la CCD. Una vez finalizada la reacción, la solución resultante se vertió sobre agua-hielo provocando la precipitación de un sólido beige, el cual, fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano/AcOEt (6:4).

Figura 7. CCDs de la formación del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** a partir de la S-etilación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.



Dónde: **A₁**: precursor (tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**); **t₁**: 5 min, **t₂**: 10 min; **t₃**: 15 min; **t₄**: 20 min; **t₅**: 25 min; **t₆**: 30 min. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

Después de la purificación por CC se obtuvo un sólido blanco, de olor fuerte (azufrado), con un Rf de 0,7, un punto de fusión de 102°C y un porcentaje de rendimiento del 71%.

Con el objetivo de evaluar si los rendimientos de las reacciones y la pureza de los productos **3** (biscarbamato) y **4** (biscarbonato) se podían mejorar, las reacciones descritas hasta el momento se repitieron, pero esta vez, usando acetona como disolvente, en lugar de acetonitrilo porque en muchos procesos de síntesis donde se emplea el KSCN o NH₄SCN como reactivo, es común que la acetona sea utilizada como disolvente ^{66, 67, 68, 69, 70, 71}.

A diferencia del procedimiento anterior, para la síntesis del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**, primero se disolvió el cloruro de tereftaloilo **1** en acetona (10 mL) y sobre este se adicionó una solución de tiocianato de potasio (KSCN) en acetona. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, tiempo en el cual, se evidenció la formación de un precipitado blanco correspondiente al cloruro de potasio (KCl).

La reacción se siguió por cromatografía de capa delgada (CCD) (Figura 8) y se observó que, en comparación con el procedimiento realizado en acetonitrilo, el producto objetivo seguido por CCD resulta más limpio y con la misma relación de flujo (Rf) de 0,94. Se determinó que el tiempo adecuado para la obtención de diisotiocianato de tereftaloilo es 1 hora de agitación a temperatura ambiente (En

⁶⁶ FAHMY, A.M.F.; ADBEL-HAMID, Hoda, A.; MEGALLY, Nadia Y. Uses of isothiocyanate as building block in synthesis of triazole, thiadiazole, quinazoline and pyrimidine systems of agrochemical and biological activities. En: Egyptian Journal of Chemistry, 2015, vol. 58, no. 6, p. 645-657

⁶⁷ SAEED, Aamer, et al. Novel guanidine compound against multidrug-resistant cystic fibrosis-associated bacterial species. En: Molecules, 2018, vol. 23, no. 5, p. 1158.

⁶⁸ SAEED, Aamer, et al. Design, synthesis, molecular docking studies and *in vitro* screening of ethyl 4-(3-benzoylthioureido) benzoates as urease inhibitors. En: Bioorganic Chemistry, 2014, vol. 52, p. 1-7.

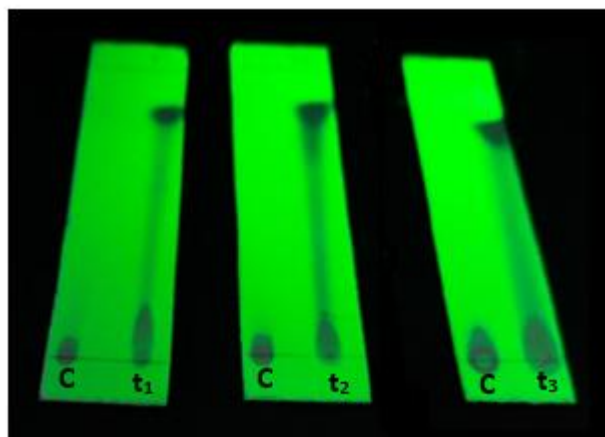
⁶⁹ SAEED, Aamer, et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new 1,2-and 1,4-bis(N'-substituted thioureido) benzene derivatives. En: South African Journal of Chemistry, 2013, vol. 66, p. 273-278.

⁷⁰ SAEED, Aamer, et al. Synthesis, characterization, crystal structures, and antibacterial activity of some new 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3-aryl thioureas. En: Turkish Journal of Chemistry, 2010, vol. 34, p. 335- 345.

⁷¹ ÖZER, Cemal Koray, et al. Synthesis and characterization of N-(arylcarbamothoyl)-cyclohexanecarboxamide derivatives: The crystal structure of N-(Naphthalen-1-ylcarbamothioyl) cyclohexanecarboxamide. En: Molecules, 2009, vol. 14, no. 2, p. 655-666.

este caso, se decidió hacer la reacción a temperatura y no con calentamiento a reflujo, por seguridad en el manejo del disolvente debido a que la acetona es muy volátil e inflamable dado su bajo punto de ebullición (56°C) en comparación con el del acetonitrilo (82°C) y por esta razón resulta mayor el tiempo de la reacción en acetona (1h) que en acetonitrilo (15 min) porque en este último el procedimiento se hizo por calentamiento a reflujo.

Figura 8. CCDs de la formación del diisotiocianato de tereftaloilo **2** en acetona y en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.



Dónde: C: cloruro de tereftaloilo **1**; **t**₁: 5 min; **t**₂: 30 min; **t**₃: 1 hora de reacción. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

Posteriormente, se agregó etanol y se sometió a agitación a temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCD durante 25 horas para que este ensayo en acetona sea comparable al realizado en acetonitrilo.

En la Figura 9, se pueden observar las placas tomadas durante este ensayo. En la primera placa, la señal superior de la parte derecha de la placa corresponde al diisotiocianato de tereftaloilo el cual se consume en su totalidad después de 5 horas de reacción, mientras que en el ensayo realizado en acetonitrilo, la señal del diisotiocianato de tereftaloilo desaparece al cabo de una hora de reacción, sin embargo, las señales de los subproductos son menos intensas cuando se usó

acetona en comparación con el ensayo en acetonitrilo, hecho que se vio reflejado en un mejor porcentaje de rendimiento del biscarbamato objetivo (84% en acetona), es decir, un 11% más que en acetonitrilo (73%).

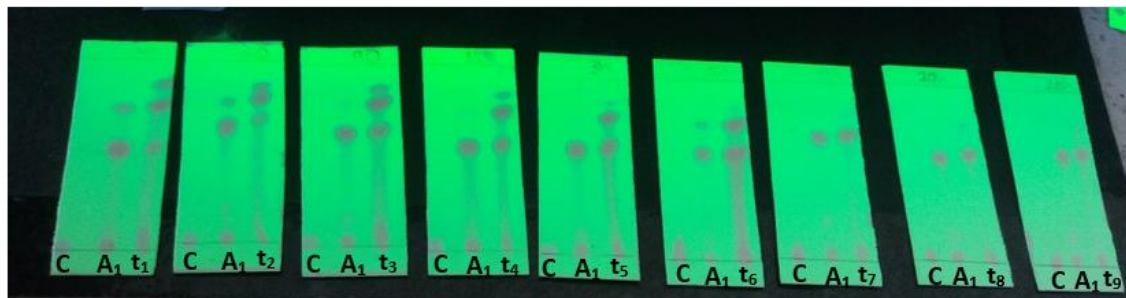
Lo anterior se puede explicar por el hecho de que el carbono del grupo carbonilo de la acetona, que tiene una carga parcial positiva, no puede solvatar a los aniones tiocianato debido al impedimento estérico que ejercen los dos grupos metilos de la acetona, manteniendo al carbono carbonílico impedido estéricamente, lo cual aumenta la efectividad de los aniones tiocianato como nucleófilos, mientras que, en el acetonitrilo, el carbono del grupo cianuro, que tiene una carga parcial positiva, se encuentra menos impedido estéricamente y por ende puede solvatar a los aniones tiocianato disminuyendo su efectividad como nucleófilo ⁷².

Otra diferencia entre los procedimientos realizados en acetona y acetonitrilo, está en las etapas de aislamiento y purificación del biscarbamato objetivo.

Respecto al aislamiento, el producto obtenido en acetona fue más fácil de aislar porque al tener baja solubilidad en dicho disolvente, simplemente, el sólido amarillo formado se filtró al vacío y se lavó con agua y acetona fría.

⁷² PARKER, A. J. Protic-dipolar aprotic solvent effects on rates of bimolecular reactions. En: Chemical Reviews, 1969, vol. 69, no. 1, p. 1-32.

Figura 9. CCDs de la formación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** en acetona y en agitación a temperatura ambiente durante 25 horas.

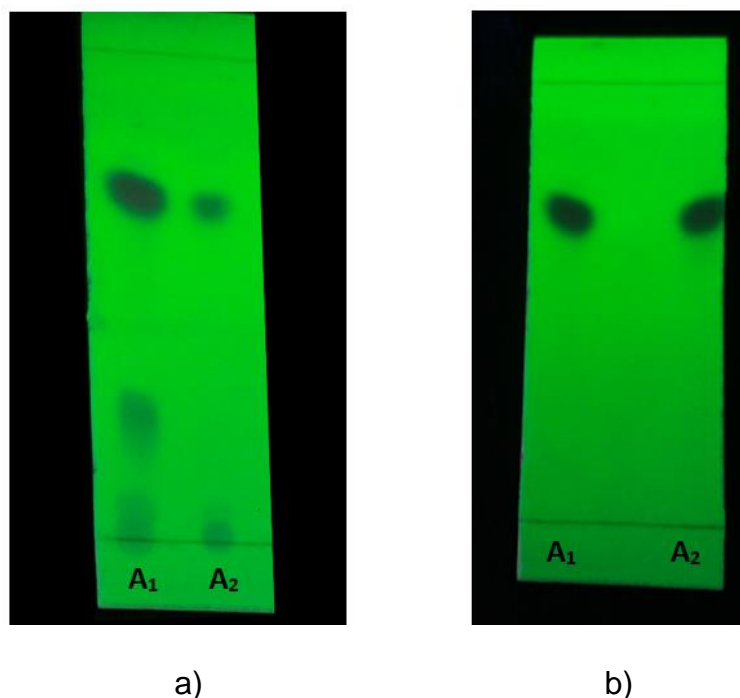


Dónde: **C:** cloruro de tereftaloilo **1**; **A₁:** tereftaloiltiocarbamato de O-etilo en acetonitrilo; **t₁:** 30 min; **t₂:** 60 min; **t₃:** 90 min; **t₄:** 120 min; **t₅:** 3 horas; **t₆:** 5 horas; **t₇:** 19 horas; **t₈:** 24 horas; **t₉:** 25 horas. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

Respecto a la purificación del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** objetivo, esta se realizó mediante una recristalización de etanol/cloroformo (1:1) porque el producto estaba casi limpio y se deseaba probar una purificación más rápida y económica que la cromatografía en columna, requerida en el procedimiento hecho en acetonitrilo. De la recristalización se aislaron unos cristales amarillos, que conservan la misma relación de flujo que en el ensayo realizado en acetonitrilo (RF 0,56), con un porcentaje de rendimiento del 84% y un punto de fusión de 172°C.

En la Figura 10 se puede observar la CCD donde se comparan los carbamatos obtenidos por ambas metodologías.

Figura 10. CCDs para la comparación de los tereftaloiltiocarbamatos de O-etilo **3** obtenidos en acetonitrilo y en acetona: (a) Antes de la purificación y (b) después de la purificación.



Dónde: A₁: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetonitrilo; A₂: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetona. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

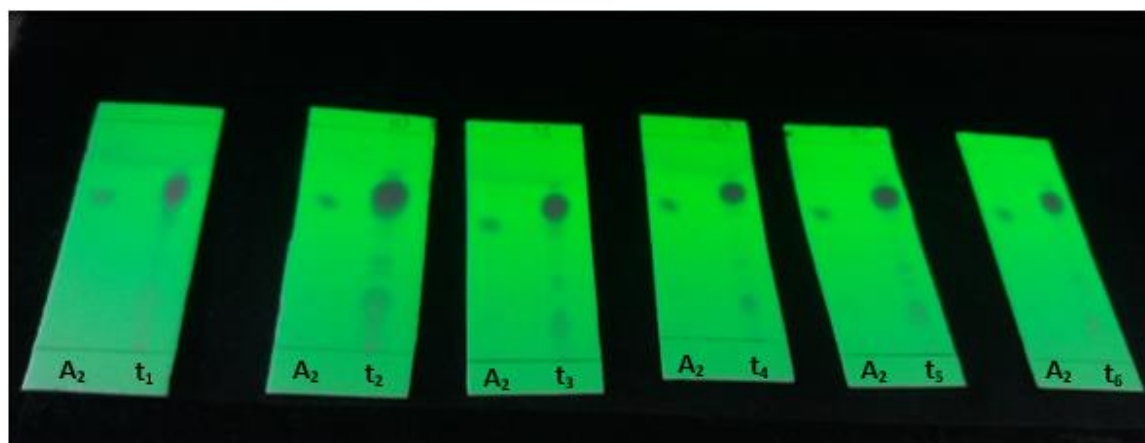
También se procedió a preparar el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** preparado en acetona. La metodología se llevó a cabo tal cual como en el procedimiento explicado anteriormente en acetonitrilo.

El control por CCD (

Figura 11) indicó que desde los 5 minutos de reacción se forma un producto de intensidad fuerte (el de mayor R_f) y varios subproductos de intensidad leve (de menor R_f). Teniendo en cuenta que, el de mayor R_f se conserva e intensifica a

medida que avanza la reacción, se centró la atención en dicho producto estableciendo que éste alcanza su mayor intensidad a los 30 minutos de agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Los otros productos desaparecen o salen muy tenues en la CCD. Una vez finalizada la reacción, la solución resultante se vertió sobre agua-hielo provocando la precipitación de un sólido blanco, el cual, fue purificado por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). El producto obtenido tiene un Rf de 0.7, un punto de fusión de 104°C y un porcentaje de rendimiento del 85 %. Lo anterior permitió concluir que, el biscoarbonato objetivo se obtuvo con un 14% más cuando se partió del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetona en comparación con el biscoarbonato obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetonitrilo (71%), lo cual, demuestra que entre más puro esté el biscoarbonato de partida, más eficiente será la obtención del biscoarbonato.

Figura 11. CCDs de la formación del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4 a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 preparado en acetona.

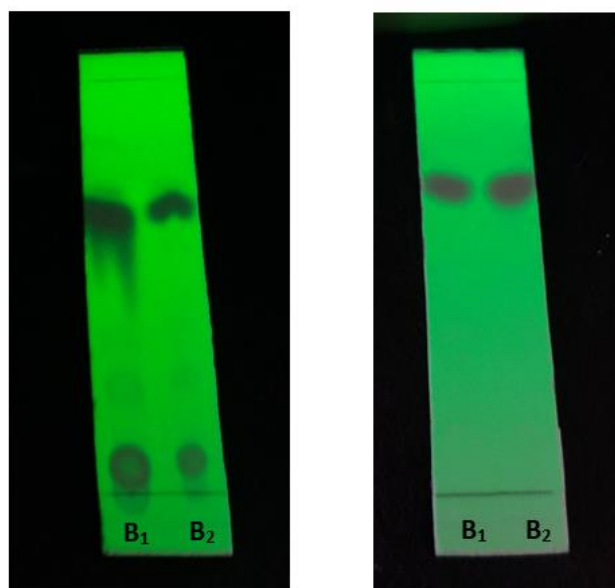


Dónde: A₂: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo 3 preparado en acetona; t₁: 5 min; t₂: 10 min; t₃: 15 min; t₄: 20 min; t₅: 25 min; t₆: 30 min. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

La

Figura 12 muestra las CCDs en donde se comparan los carbonatos obtenidos a partir del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo preparado en acetonitrilo y en acetona: a) Antes de la purificación y b) Después de la purificación.

Figura 12. CCDs para la comparación del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 4 obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo 3 preparado en acetonitrilo y en acetona: (a) Antes de la purificación y (b) Después de la purificación.



a)

b)

Dónde: **B₁**: tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo sintetizado a partir del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo preparado en acetonitrilo; **B₂**: tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo sintetizado a partir del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo preparado en acetona. (Fase móvil hexano/AcOEt (6:4)), ($\lambda = 254$ nm).

En la Tabla 1 se resumen las principales características del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** preparados en acetonitrilo y en acetona, adicionalmente, se describen los datos sobre la solubilidad de los compuestos en diferentes disolventes con el fin de brindar información general sobre los compuestos que puede ser útil en futuras

investigaciones, como por ejemplo en la realización de ensayos de actividad biológica, en donde es necesario conocer esta propiedad física.

Tabla 1. Características del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**.

| Compuesto | Carbamato A₁, en acetonitrilo | Carbamato A₂, en acetona | Carbonato B₁, en acetonitrilo | Carbonato B₂, en acetona |
|-----------------------------|--|--|---|--|
| Apariencia | Polvo amarillo | Cristales amarillos | Polvo blanco | Polvo blanco |
| Punto de fusión (°C) | 170 | 172 | 102 | 104 |
| % de Rendimiento | 73 | 84 | 71 | 85 |
| Solubilidad | <p>Soluble en: tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido.</p> <p>Parcialmente soluble en: acetato de etilo, etanol, acetonitrilo.</p> <p>Insoluble en: hexano y agua</p> | | <p>Soluble en: tetrahidrofurano, dimetilformamida, Cloroformo.</p> <p>Parcialmente soluble en: Acetato de etilo, etanol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido</p> <p>Insoluble en: hexano y agua</p> | |

Dónde: **A₁**: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetonitrilo; **A₂**: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetona; **B₁**: tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo preparado a partir de **A₁** y **B₂**: tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo preparado a partir de **A₂**.

Fuente: Esta investigación.

Comparando los resultados anteriores, se estableció que las mejores condiciones para la síntesis del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** son: usar acetona como disolvente, 1 hora de agitación a temperatura ambiente para la obtención del diisotiocianato de tereftaloilo **2**, luego adicionar etanol y dejar 25 horas de

agitación a temperatura ambiente para la obtención del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y purificar el sólido obtenido por recristalización de una mezcla de etanol/cloroformo (1:1).

Por otro lado, se estableció que las mejores condiciones para la síntesis del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** son: emplear como material de partida el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** preparado en acetona, dimetilformamida (DMF) como disolvente, hidruro de sodio (NaH al 60% en aceite) como base fuerte, bromuro de etilo como agente alquilante, 30 minutos de agitación a temperatura ambiente y purificar el sólido obtenido por cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de hexano/AcOEt (6:4).

La estructura de los compuestos obtenidos en esta primera parte del proyecto fue establecida mediante técnicas espectroscópicas como infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) y de carbono 13 (RMN ^{13}C), experimentos bidimensionales DEPT-135, HSQC, HMBC y espectrometría de masas (EM) como se describe en la siguiente sección.

4.1.1 CARACTERIZACION ESTRUCTURAL DEL TEREFTALOILTIO-CARBAMATO DE O-ETILO 3.

En el espectro infrarrojo del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (Figura 13) se observan las bandas de intensidad media a 3259 y 3223 cm^{-1} correspondiente a la tensión del grupo N-H de una amida secundaria, una banda de intensidad fuerte asociada a la vibración de tensión del grupo C=O amídico a 1695 cm^{-1} , una banda para la vibración de tensión de los enlaces C=C del anillo aromático a 1546 cm^{-1} y los sobretonos en la región de 1667 a 2000 cm^{-1} y la vibración de deformación fuera del plano de los enlaces =C-H del anillo aromático a 723 cm^{-1} , indicando que se trata de un anillo aromático 1,4-disustituido. Las bandas a 1504 cm^{-1} y 1386 cm^{-1}

se asignaron respectivamente a la tensión de los enlaces C-N y a la deformación de los enlaces H-N del fragmento tipo tioamídico (H-N-C=S). Una banda ancha y de intensidad fuerte asociada a la vibración de tensión de los enlaces C=S a 1280 cm^{-1} , dos bandas de intensidad fuerte a 1184 cm^{-1} y 1012 cm^{-1} que se asocian a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del enlace C-O-C de los sustituyentes etoxilo. También, fueron asignadas las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces =C-H del anillo aromático a 3061 cm^{-1} y las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de los grupos metilo y metileno de los sustituyentes etoxilo entre 2974 cm^{-1} y 2862 cm^{-1} .^{73,74,75}

En la Figura 14 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo. En el espectro se observan 4 señales correspondientes a los tipos de protones que se encuentran presentes en la molécula. A campo alto se encuentran las señales del CH₃ y CH₂ de los dos grupos etoxilo: un triplete a 1.33 ppm que integra para 6 protones y un cuartete a 4.55 ppm que integra para 4 protones, respectivamente. A campo bajo se encuentra un singulete a 7.95 ppm que integra para 4 protones correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático y por último un singulete a 12.10 ppm que integra para 2 protones de los N-H amídicos, los cuales, se encuentran muy desplazados a campo bajo por la influencia de la electronegatividad de los grupos carbonilo C=O y tiocarbonilo C=S.

El espectro RMN ¹³C del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo (Figura 15) presenta las 6 señales esperadas para este compuesto, las cuales se asignaron con ayuda de las técnicas bidimensionales DEPT-135, HSQC y HMBC como se explica a continuación.

⁷³ BRITO, T.O. et al. Design, syntheses and evaluation of benzoylthioureas as urease inhibitors of agricultural interest. *En: The Royal Society of Chemistry*, 2013, p. 1-10.

⁷⁴ KAVAK, G. et al. Synthesis and single crystal structure analysis of three novel benzoylthiourea derivatives. *En: Turkish Journal of Chemistry*, 2009, vol. 33, p. 857-868.

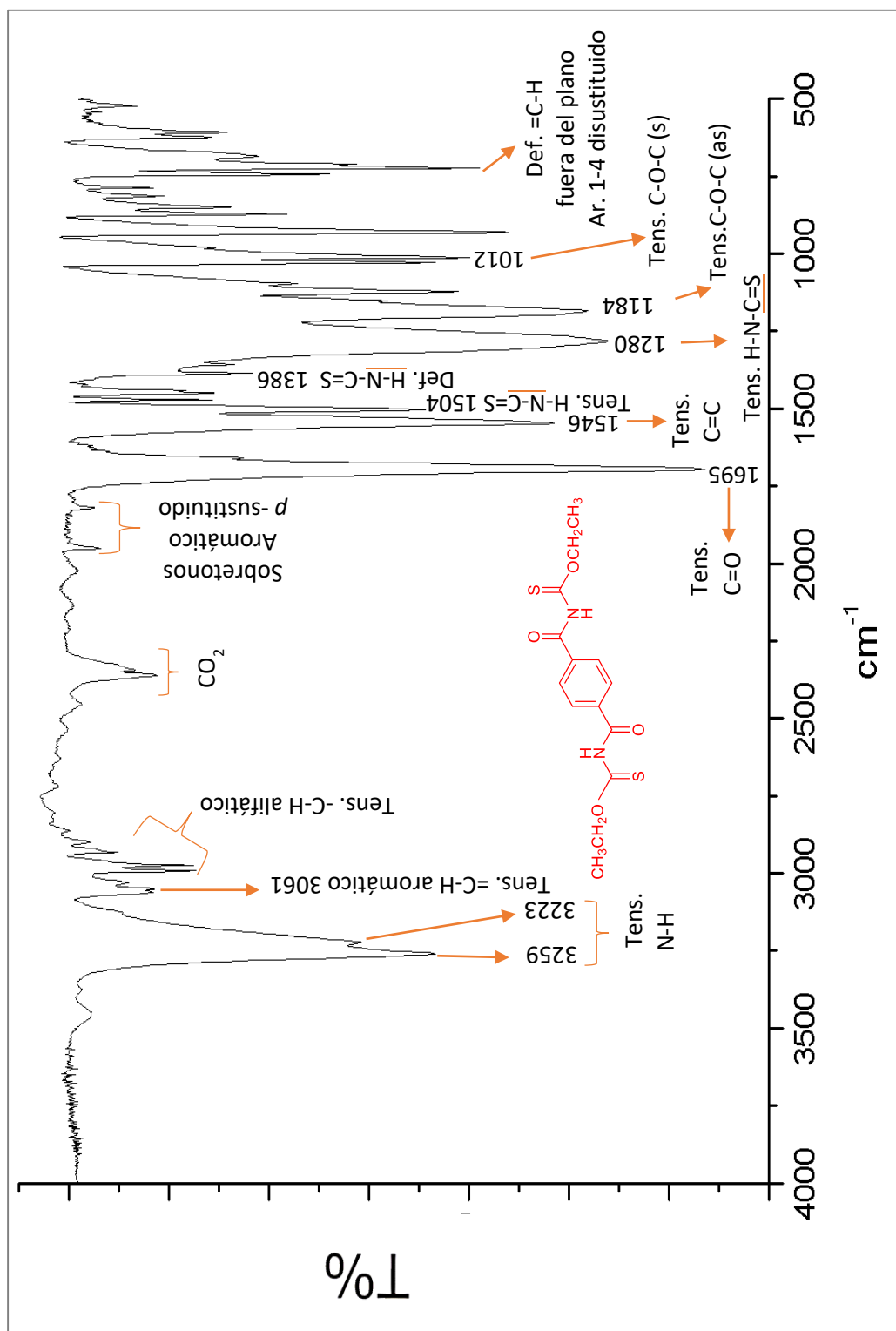
⁷⁵ PRETSCH, E., et al. Structure Determination of Organic Compounds, Tables of Spectral Data. Switzerland. Verlag Berlin Heidelberg. 2009, P. 307. ISBN 978-3-540-93809-5.

Con ayuda del espectro HSQC (Figura 16) que muestra las correlaciones directas de los carbonos con sus propios protones, se pudo asignar las señales correspondientes a los carbonos de los grupos etoxilos: una señal a 14.04 ppm para los CH₃ (pico cruzado a) y la señal a 67.95 ppm para los CH₂ (pico cruzado b). También, se pudo asignar la señal a 129.02 ppm a los carbonos *orto* y *meta* del anillo aromático, los cuales, dan una sola señal debido a la alta simetría que tiene la molécula y que sólo por razones de nomenclatura se identifican como *orto* y *meta*. El espectro DEPT-135 (Figura 17), permitió corroborar que la asignación de la señal a 67.95 ppm es de los CH₂ debido a que esta señal aparece en fase inversa, además, el espectro permite evidenciar la ausencia de las señales de los carbonos cuaternarios *ipso* y *para* (los cuales, dan una sola señal debido a la alta simetría que tiene la molécula y que sólo por razones de nomenclatura se identifican como *ipso* y *para*), C=O y C=S los cuales se confirmaron con ayuda del espectro HMBC.

El espectro HMBC (Figura 18), muestra un pico cruzado (a) que evidencia una correlación a dos enlaces (²J) entre un carbono cuaternario presente en la región aromática y los protones H_o del anillo aromático, por lo tanto, se asignó la señal a 137.19 ppm a los carbonos *ipso* y *para* del anillo aromático, los cuales, son equivalentes. La señal correspondiente a los carbonos de los grupos carbonilo C=O, se asignó a 165.01 ppm por los picos cruzados (b y c) que evidencian su correlación a dos enlaces (²J) con los protones del N-H y a tres enlaces (³J) con los protones del anillo aromático. Por último, la señal a 189.90 ppm se asignó a los carbonos de los grupos tiocarbonilos C=S por su correlación a dos enlaces (²J) con el protón del N-H (pico cruzado d) y a tres enlaces (³J) con los protones del CH₂ (pico cruzado e).

Figura 13. Espectro IR (en pastillas de KBr) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo

3.



Fuente: Esta investigación

Figura 14. Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.

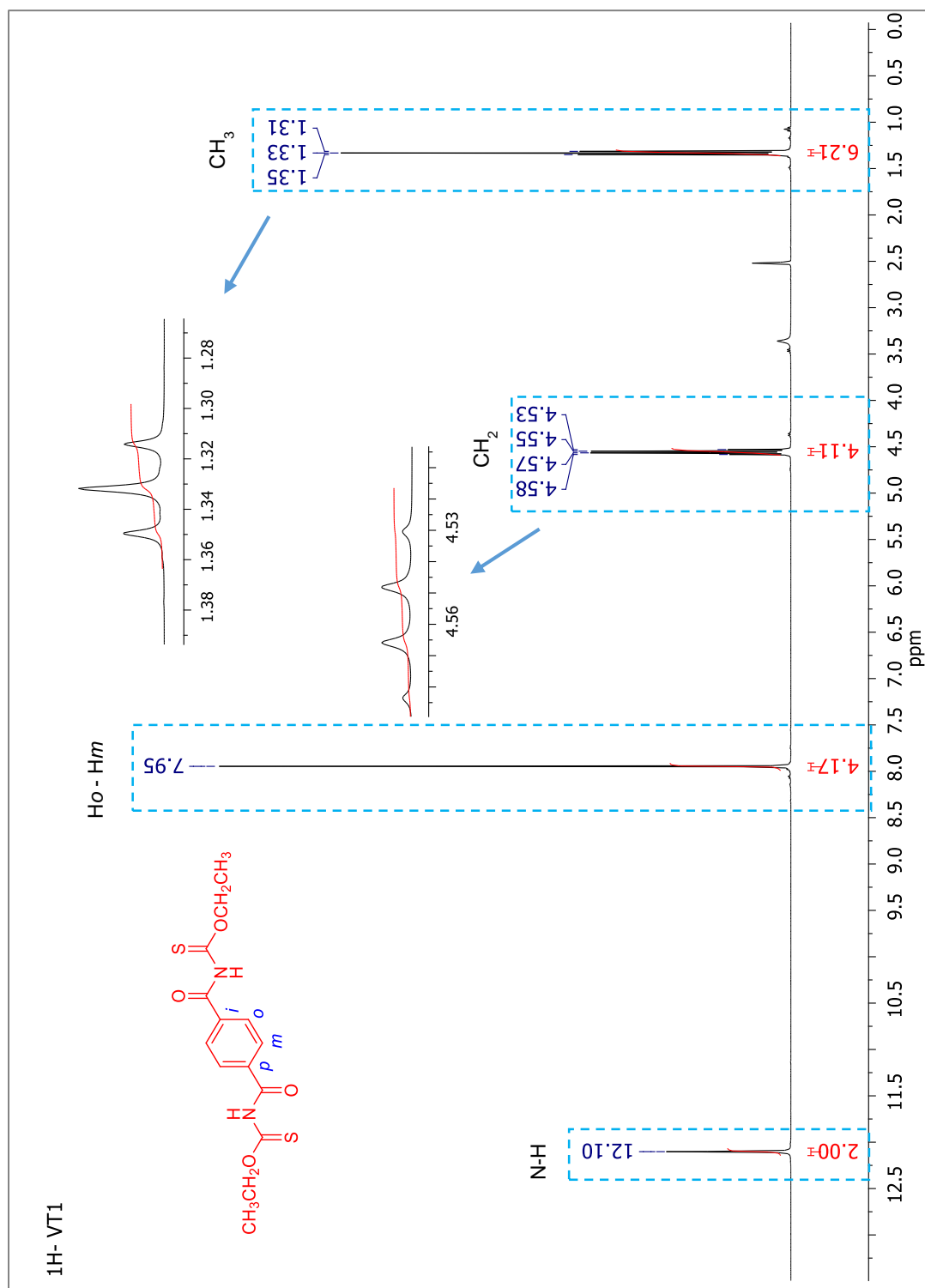
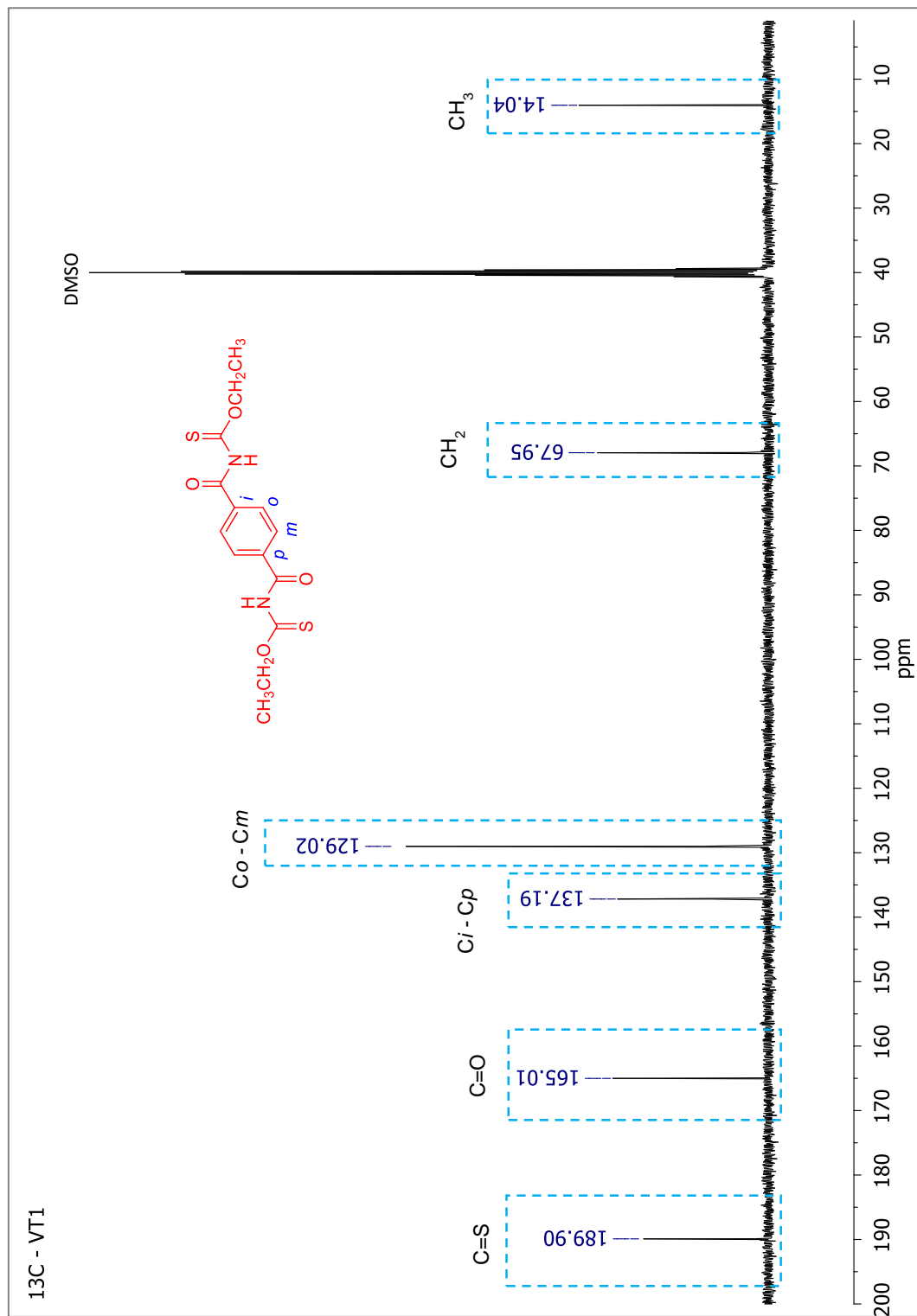
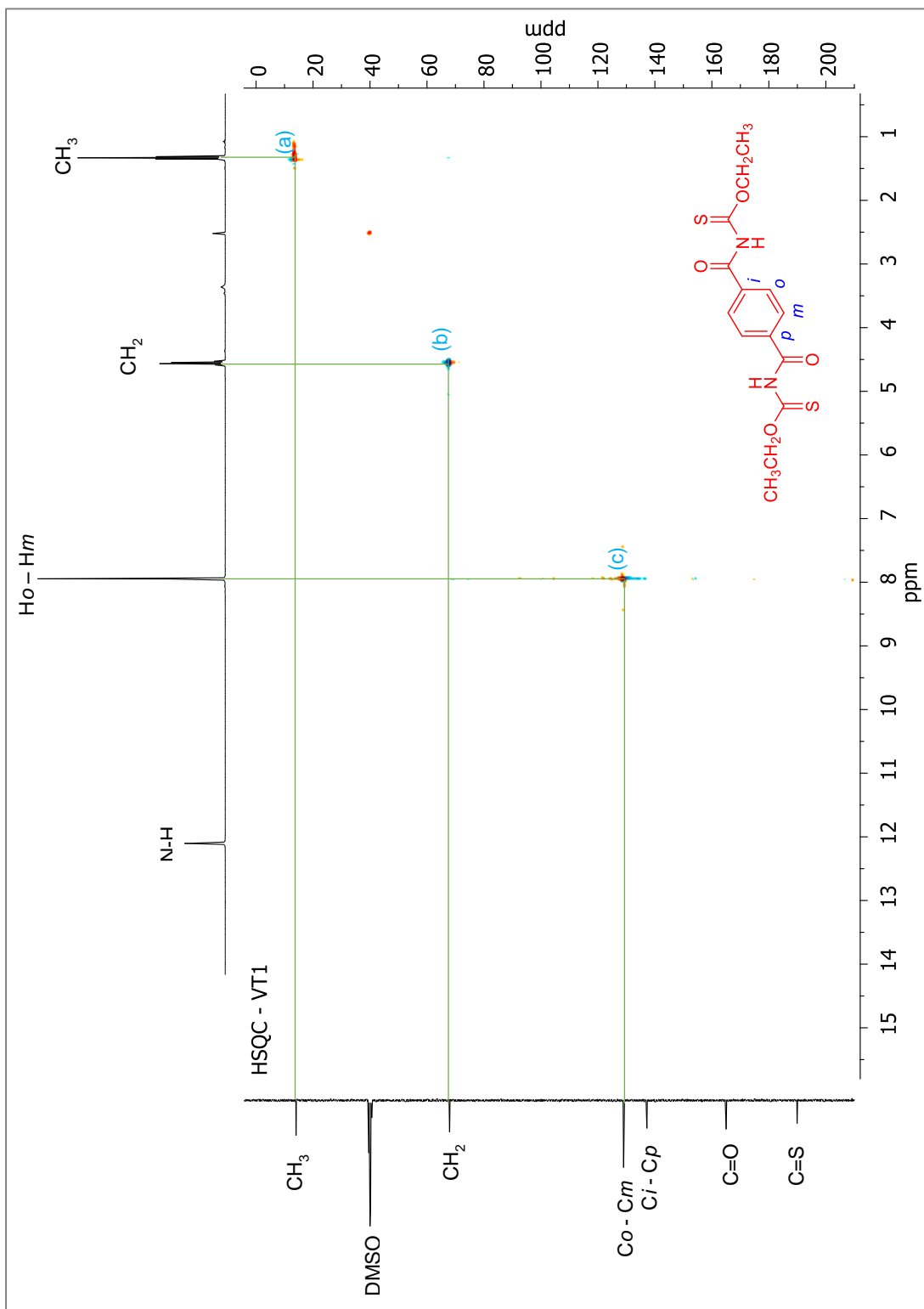


Figura 15. Espectro RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.



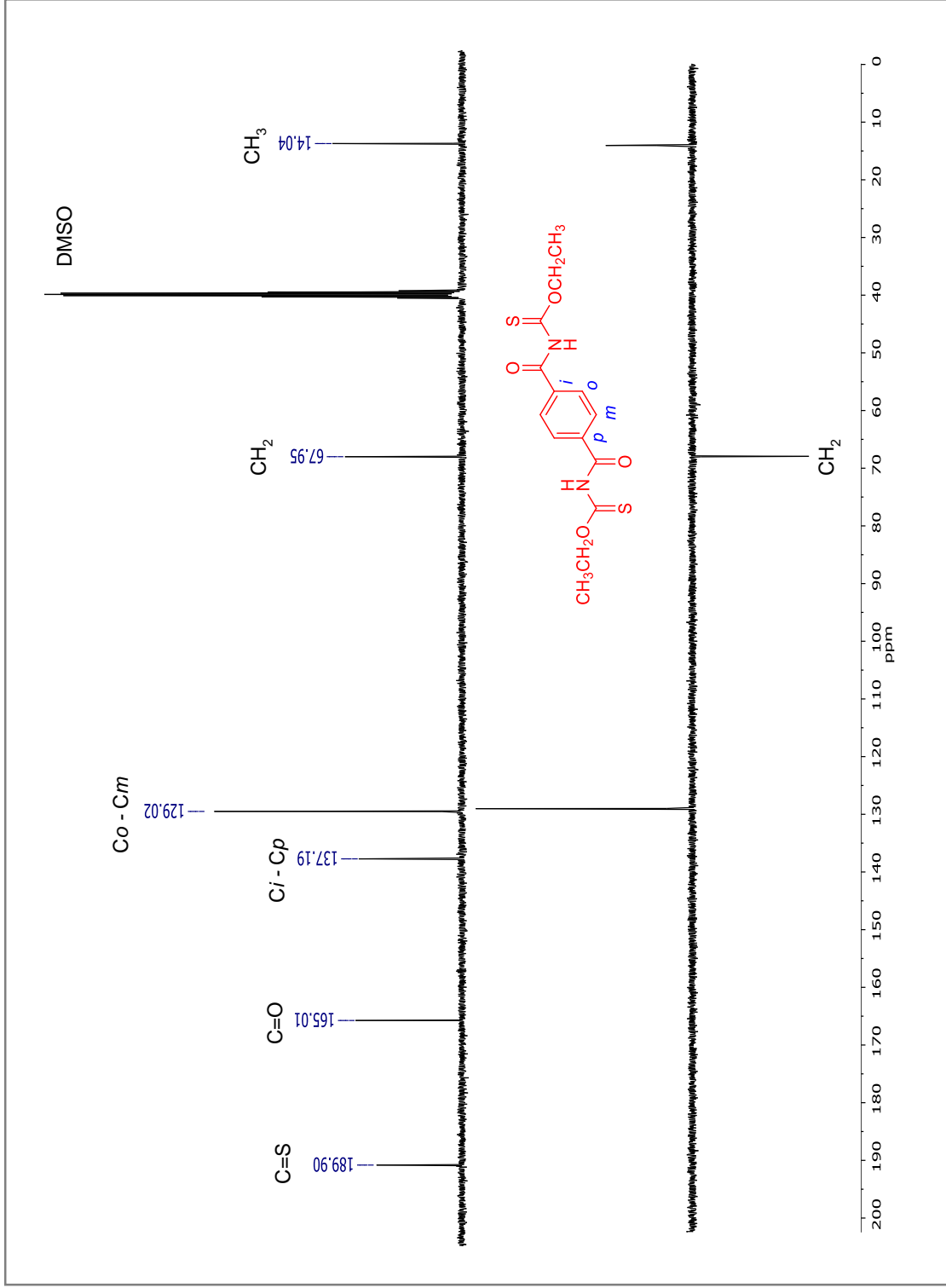
Fuente: Esta investigación

Figura 16. Espectro HSQC (DMSO-d₆, 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.



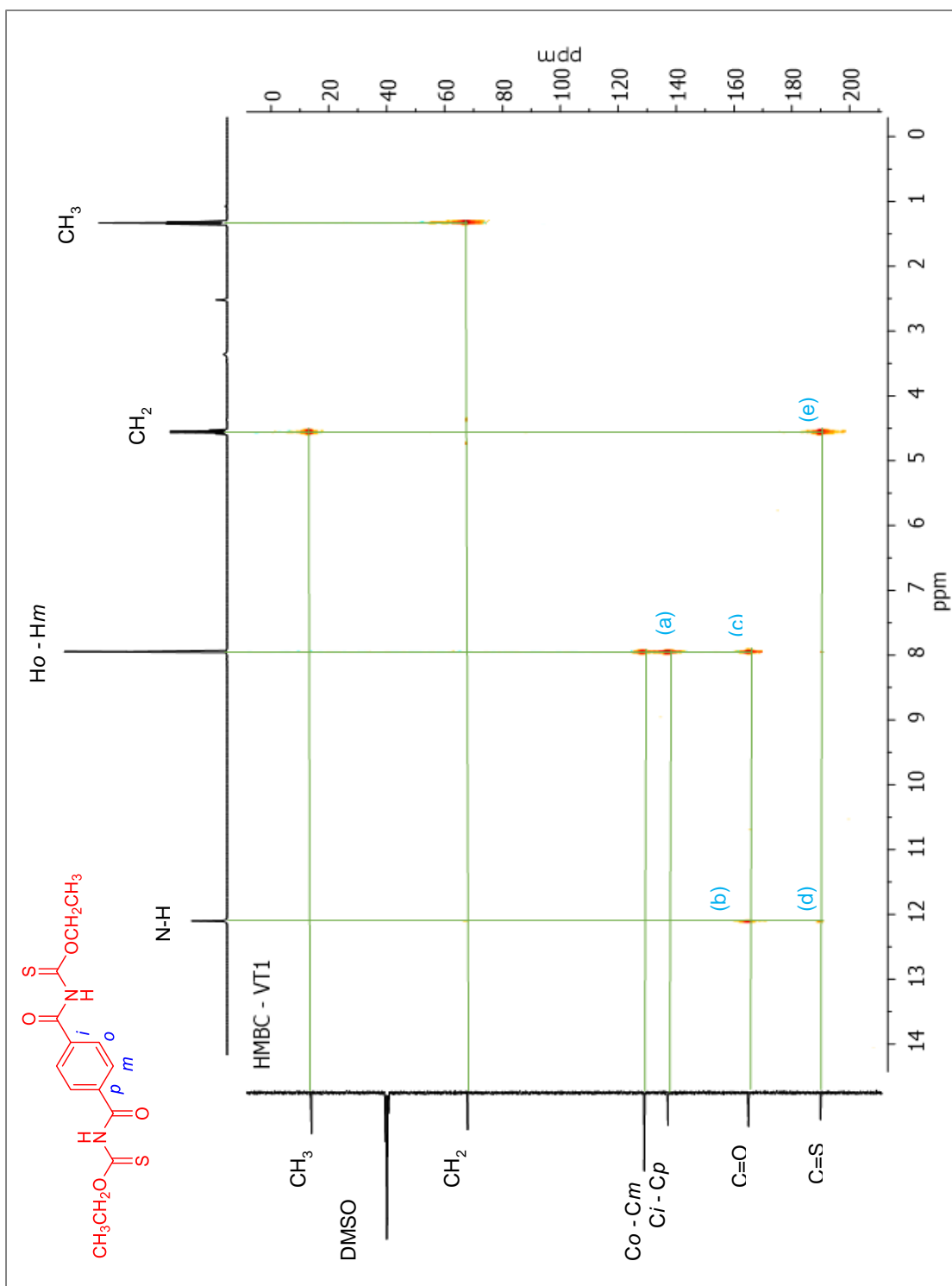
Fuente: Esta investigación

Figura 17. Espectro RMN ^{13}C y DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.



Fuente: Esta investigación

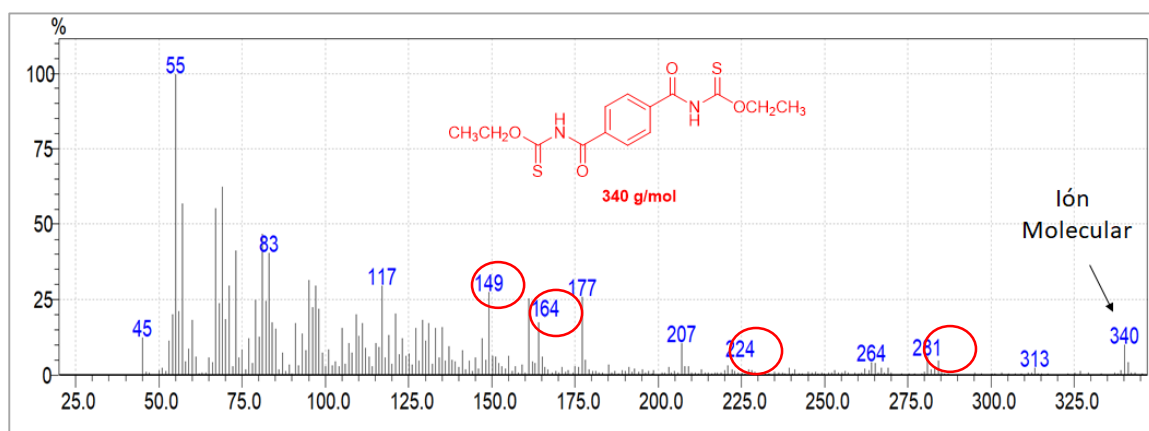
Figura 18. Espectro HMBC (DMSO-d₆, 400 MHz) del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**.



Fuente: Esta investigación

En el espectro de masas del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** (Figura 19) se observa el ion molecular a una relación de masa carga (m/z) = 340 que corresponde al peso molecular esperado para el biscarbamato **3**.

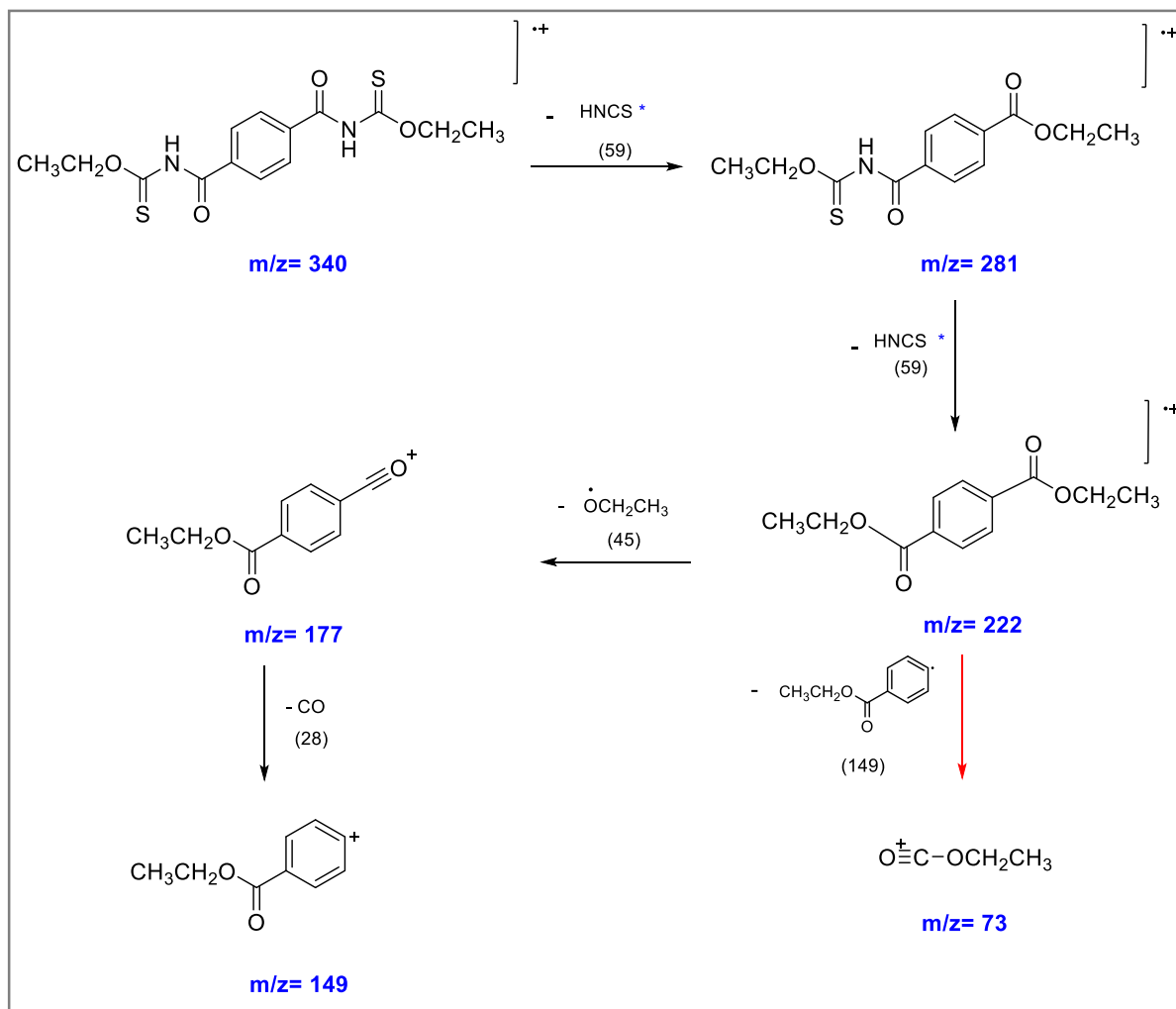
Figura 19. Espectro de masas del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3**.



Fuente: Esta Investigación.

Debido a que la información de las fragmentaciones sobre este tipo de compuestos es escasa, en el Esquema 12 y el Esquema 13 se presentan algunas de las fragmentaciones propuestas para el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo, las cuales cumplen con las reglas generales establecidas en espectrometría de masas.

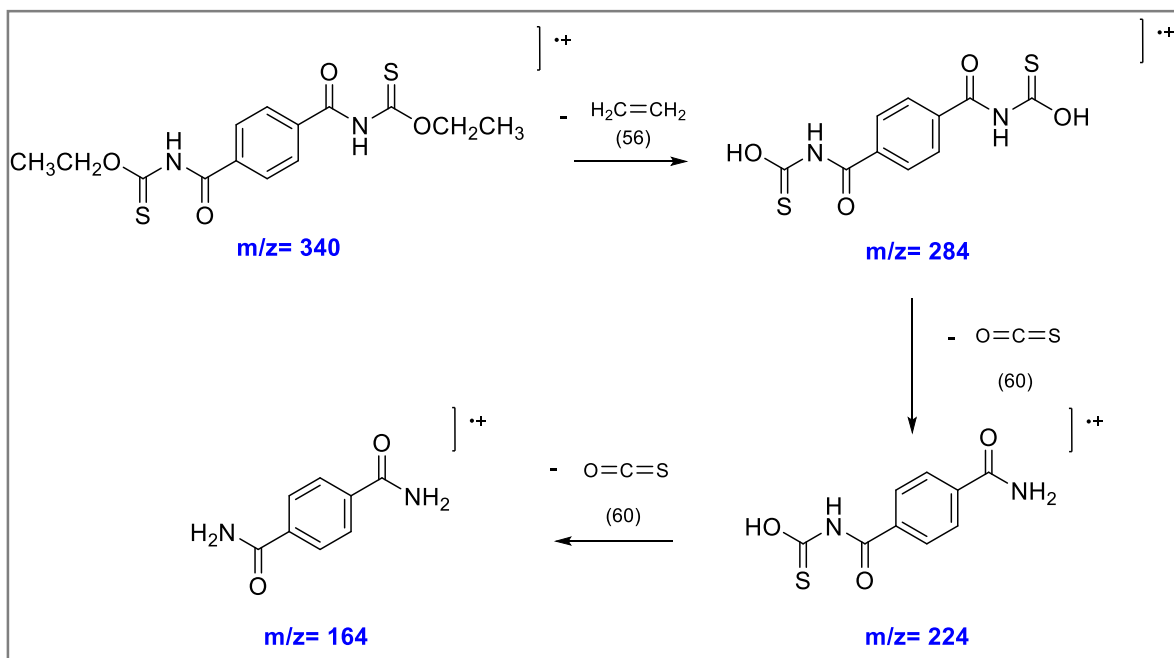
Esquema 12. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (Parte a).



* La pérdida del fragmento HNC=S con un peso molecular de 59, para generar a partir de ion molecular ($m/z=340$) los iones fragmento ($m/z=281$ y $m/z=222$), fue propuesta tomando como referencia el estudio de masas sobre tiocarbamatos publicado por Hemdan y colaboradores.⁷⁶

⁷⁶ HEMDAN, M.M.; FAHMY, A.F.; HEGAZI, I.A.; EL-SAYED, A.A. Synthesis and mass spectral study of thiourea and thiocarbamate derivatives from phthalimidoacylthiocyanates. *En*: ChemXpress, 2014, vol. 4, no. 1, p.

Esquema 13. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (Parte b).



4.1.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL TEREF TALOILIMIDOTIO-CARBONATO DE O,S-DIETILO 4.

La principal diferencia que se observa en el espectro IR del tereftaloilimidotio-carbonato de O,S-dietilo (Figura 20) con respecto al espectro IR de su precursor, el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (Figura 13), es la ausencia de las bandas a 3259 y 3223 cm^{-1} asignadas a la tensión N-H. La formación del nuevo enlace imínico conlleva a una extensión de la conjugación provocando que el grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ se desplace a 1636 cm^{-1} , es decir, a una menor frecuencia en comparación con la banda del grupo carbonilo de su precursor (el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**) en donde se encontraba a 1695 cm^{-1} ; la tensión $\text{S}-\text{C}=\text{N}$ se encuentra solapada con la banda del grupo $\text{C}=\text{O}$. Adicionalmente, se observa una banda débil a 1700 cm^{-1} que corresponde a la

tensión C=N (del fragmento O-C=N). La banda a 1510 cm^{-1} corresponde a la tensión C=C del anillo aromático y los sobretonos entre 1667 cm^{-1} y 2000 cm^{-1} y la vibración de deformación fuera del plano de los enlaces =C-H del anillo aromático a 740 cm^{-1} indican que se trata de un anillo aromático *para*-sustituido, las bandas de intensidad fuerte a 1210 cm^{-1} y 1012 cm^{-1} corresponden a la tensión C-O-C. También, se asignaron las bandas correspondientes a la tensión de los grupos metilo y metileno de los sustituyentes etoxilo y tioetilo entre 2958 cm^{-1} y 2853 cm^{-1} .⁷⁷

En la Figura 21 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4**, el cual, presenta en la región alifática: un triplete que integra para 6 protones a 1.28 ppm y un cuartete que integra para 4 protones a 2.98 ppm que corresponden respectivamente a los protones de los grupos metilo y metileno del sustituyente tioetilo. En esta región se encuentran también las señales correspondientes a los grupos metilo y metileno del sustituyente etoxilo distribuidas así: un triplete que integra para 6 protones a 1.41 ppm para el grupo metilo y un cuartete que integra para 4 protones a 4.59 ppm para el grupo metileno. Se observa que la señal correspondiente a los protones de los grupos metilo y metileno del grupo tioetilo se encuentran a desplazamientos químicos más bajos en comparación con los mismos grupos del sustituyente etoxilo, lo cual, se debe a la menor electronegatividad del azufre en comparación con el oxígeno. En la región aromática se observa un singulete a 8.16 ppm que integra para 4 protones correspondientes a los protones *Ho* y *Hm* del anillo aromático, los cuales, dan una sola señal debido a la alta simetría de la molécula y que sólo por razones de nomenclatura se identifican como *orto* y *meta*; señal que se encuentra ligeramente desplazada a campo más bajo en comparación con la señal de los protones aromáticos en el espectro de resonancia magnética nuclear protónica de su precursor, el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** (Figura 14), en donde dicha señal se encuentra a 7.95 ppm, lo cual se debe a que

⁷⁷ PRETSCH, E., et al. (2009) op, cit., p. 297.

en el carbonato se ha formado un nuevo enlace imínico que extiende la conjugación del sistema aromático hacia los sustituyentes en posiciones 1 y 4 sobre el anillo bencénico, causando una desprotección de los protones aromáticos.

El espectro RMN ^{13}C del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo (Figura 22) presenta 8 señales, las cuales, se asignaron de la siguiente manera: con ayuda del espectro HSQC (Figura 23) que muestra las correlaciones directas de los carbonos con sus propios protones, se estableció que la señal a 14.35 ppm corresponde a los CH_3 de los fragmentos etoxilo y la señal a 15.19 ppm a los CH_3 de los fragmentos tioetilo; también, se asignaron las señales correspondientes a los CH_2 de los fragmentos tioetilo a 25.27 ppm y otra a 67.34 ppm para los CH_2 de los fragmentos etoxilo; estas dos señales aparecen en fase inversa en el espectro DEPT-135 (Figura 24).

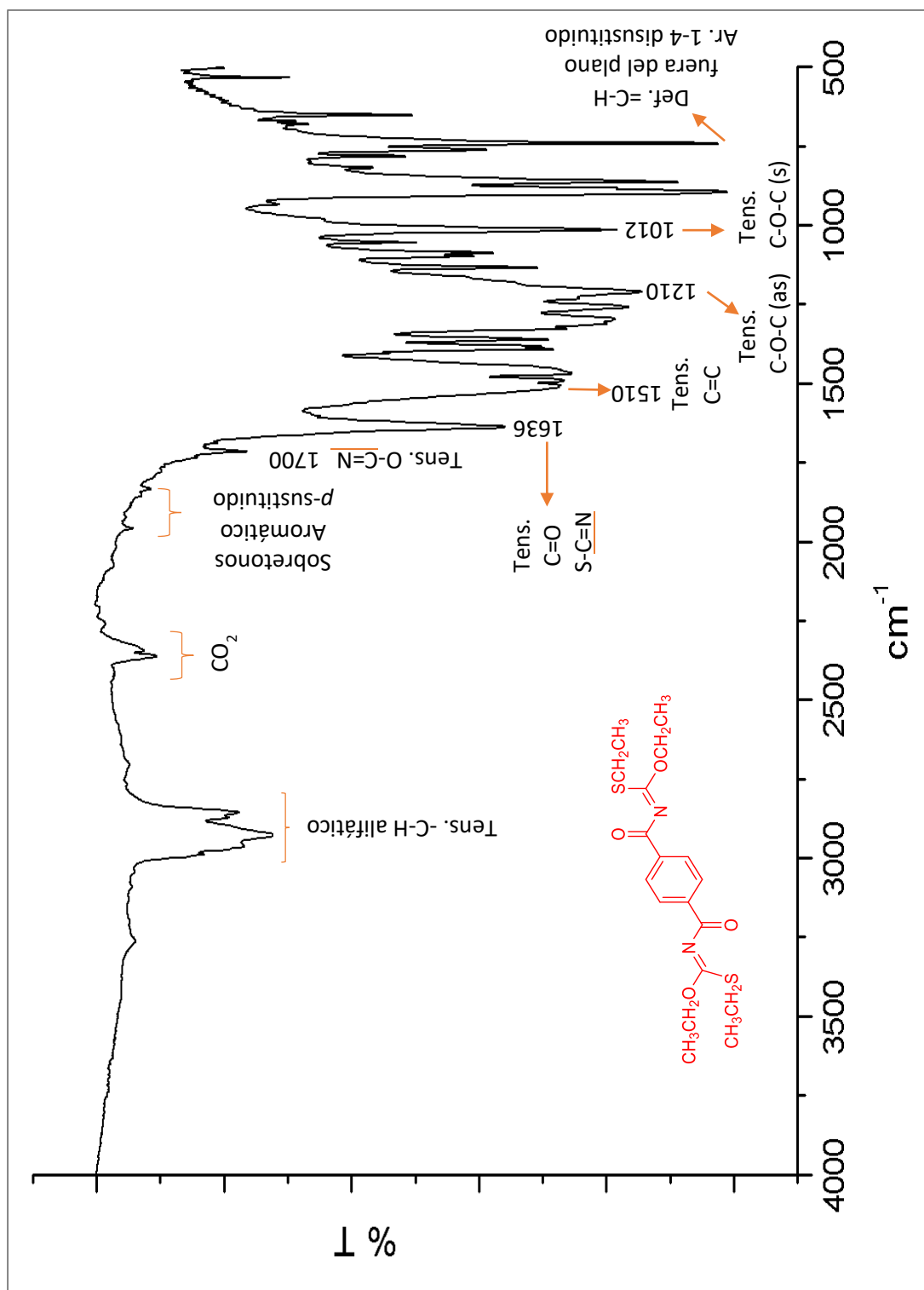
En la región aromática del experimento HSQC (Figura 23) aparecen dos señales, un carbono a 129.99 ppm que presenta interacción con los protones Ho y Hm del anillo aromático, por lo tanto, dicha señal se asignó a los carbonos *orto* y *meta* del anillo aromático, los cuales, dan una sola señal debido a la alta simetría de la molécula y que sólo por razones de nomenclatura se identifican como orto y meta. Por otra parte, la señal a 138.61 ppm no presenta interacciones con protones indicando que es un carbono cuaternario, en este caso, corresponde a los carbonos *ipso* y *para* del anillo aromático, los cuales, son equivalentes entre sí.

Las señales correspondientes a los carbonos $\text{C}=\text{N}$, se asignaron con ayuda del espectro HMBC (Figura 25) teniendo en cuenta que la señal a 170.61 ppm presenta dos picos cruzados correspondientes a las correlaciones a tres enlaces (^3J) con los protones de los CH_2 de los fragmentos tioetilo (pico cruzado a) y etoxilo (pico cruzado b). Por último, la señal a 174.38 ppm se asignó a los

carbonos de los grupos C=O por su correlación a tres enlaces con los protones del anillo aromático (pico cruzado c).

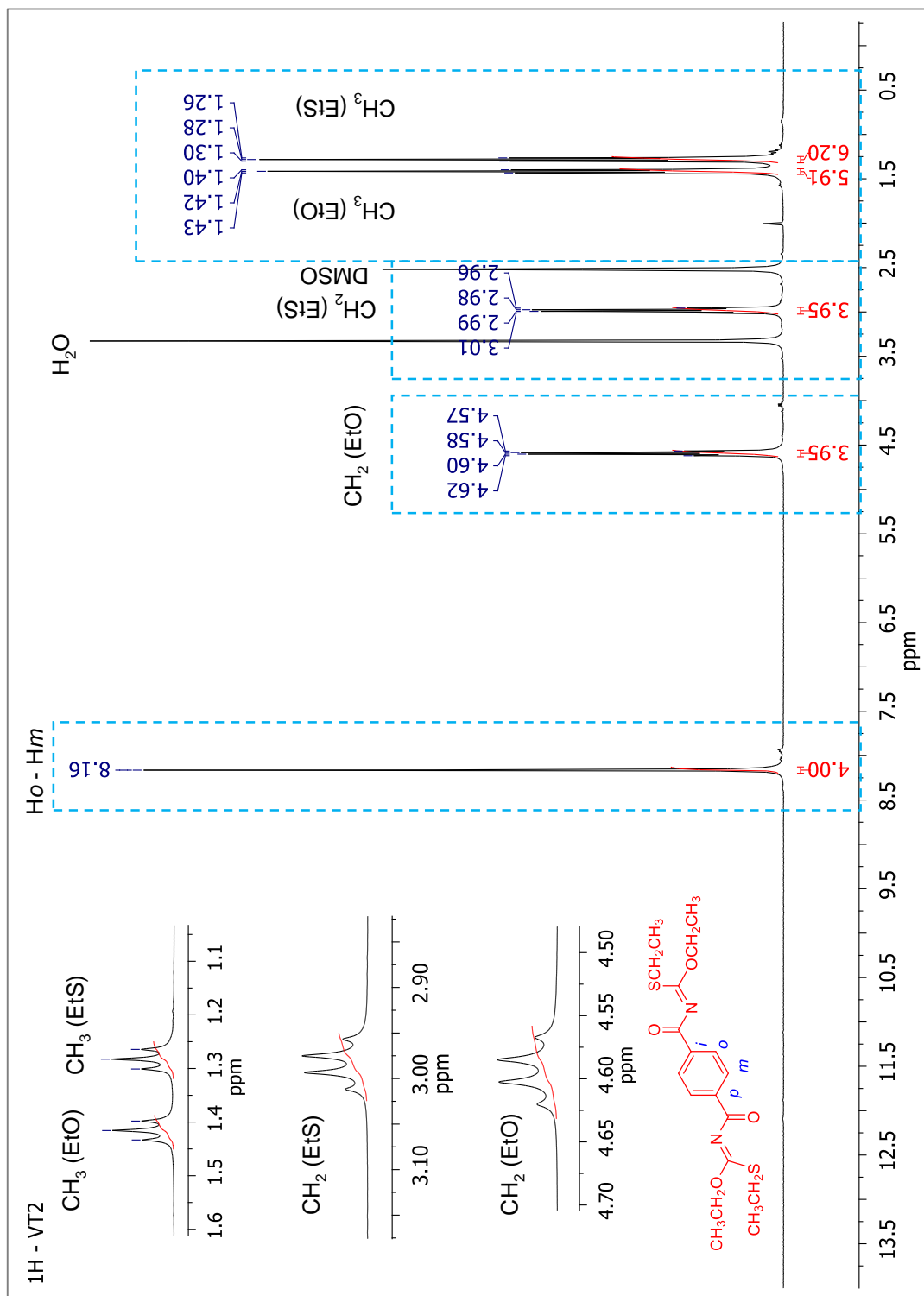
La diferencia entre el espectro RMN ^{13}C del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** (Figura 22) y el espectro del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** (Figura 15) radica, principalmente, en la ausencia de la señal a 189.90 ppm correspondiente al carbono del grupo tiocarbonilo de **3** y la aparición de una señal a 170.61 ppm que indica la formación de un enlace imínico (C=N). La otra región importante es la alifática, en donde hay dos nuevas señales debido a la presencia del nuevo grupo tioetilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$).

Figura 20. Espectro IR (En pastillas de KBr) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4.



Fuente: Esta Investigación.

Figura 21. Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**.



Fuente: Esta Investigación.

Figura 22. Espectro RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4.

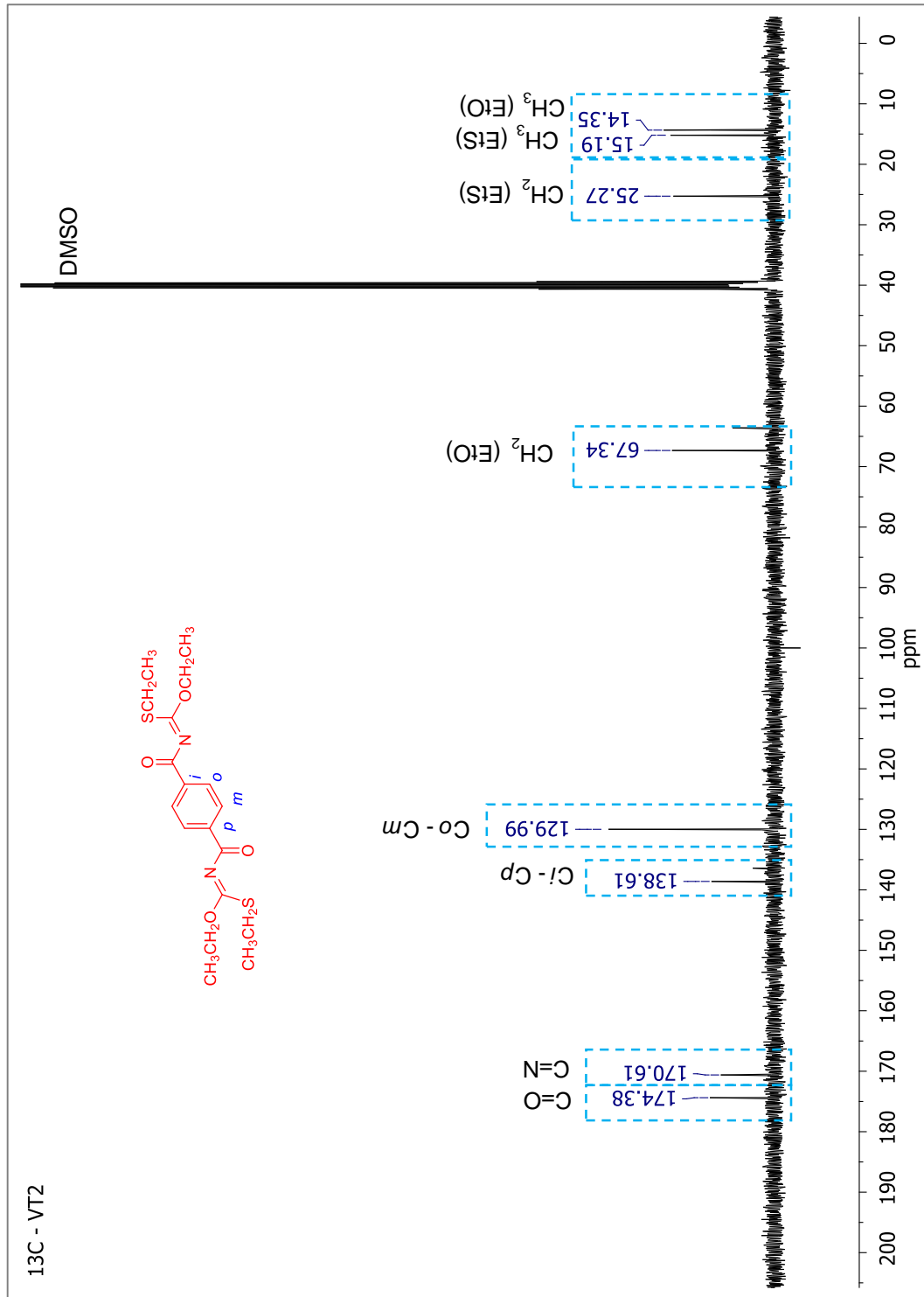
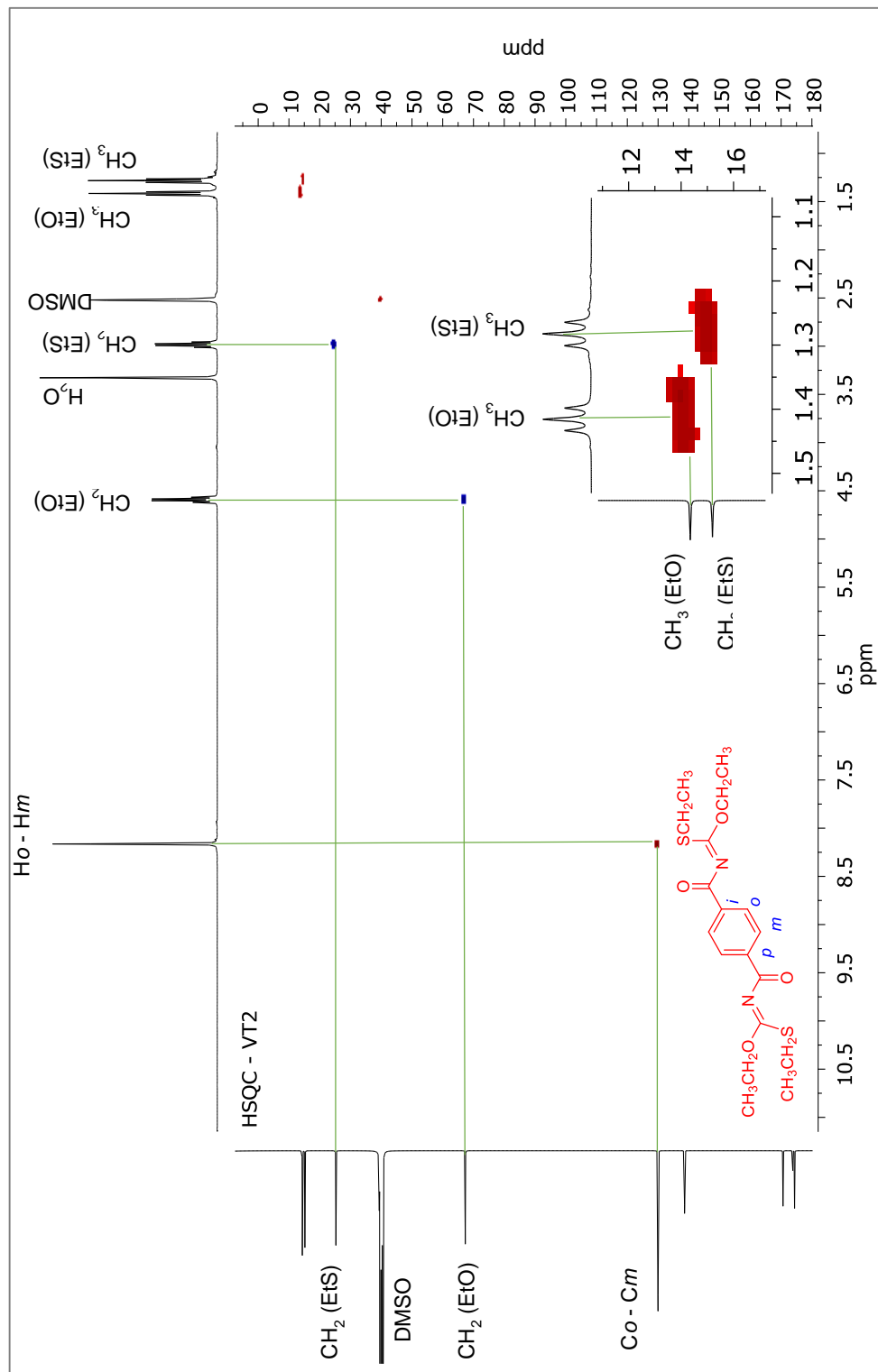
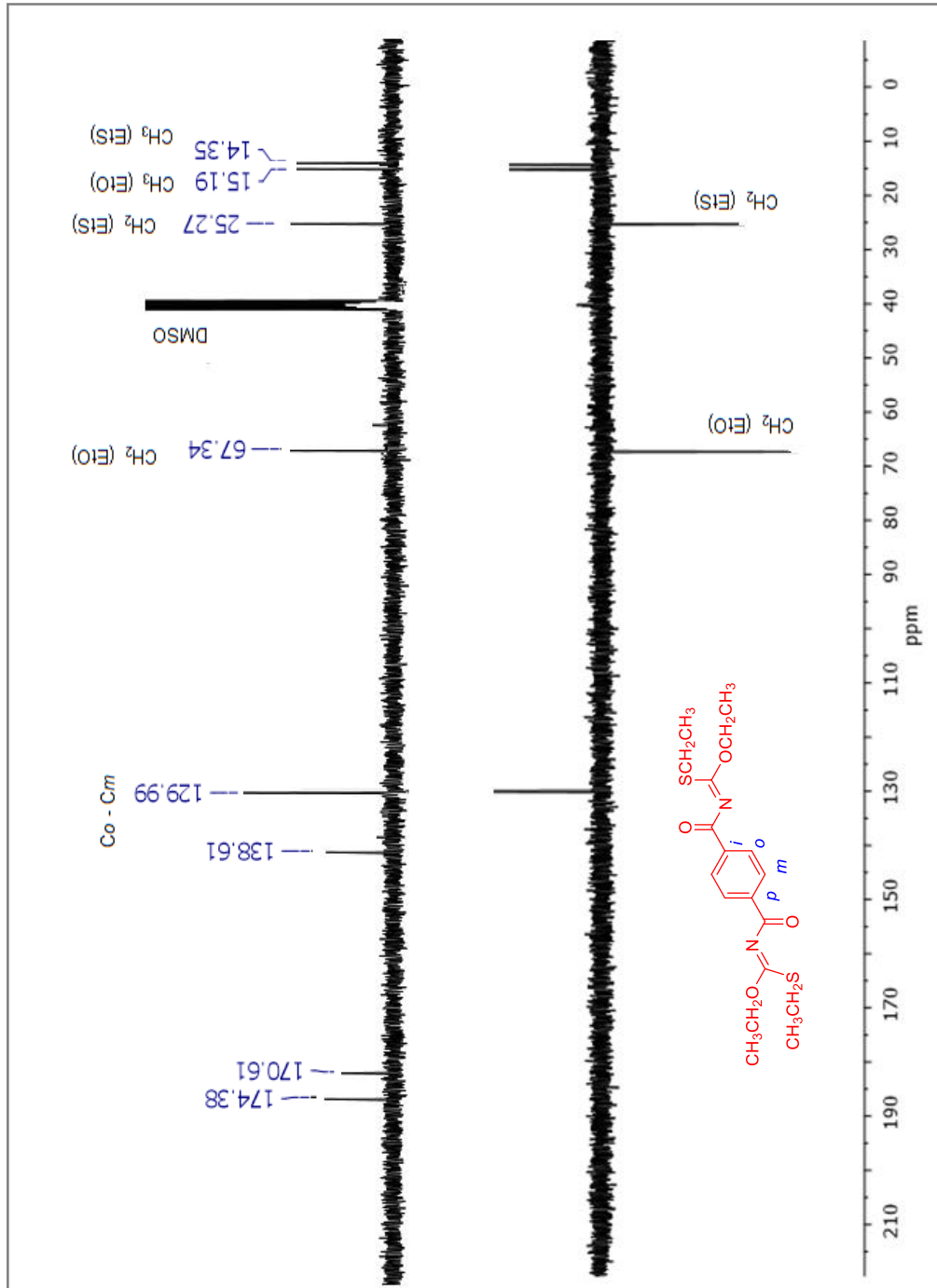


Figura 23. Espectro HSQC (DMSO-d₆, 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**.



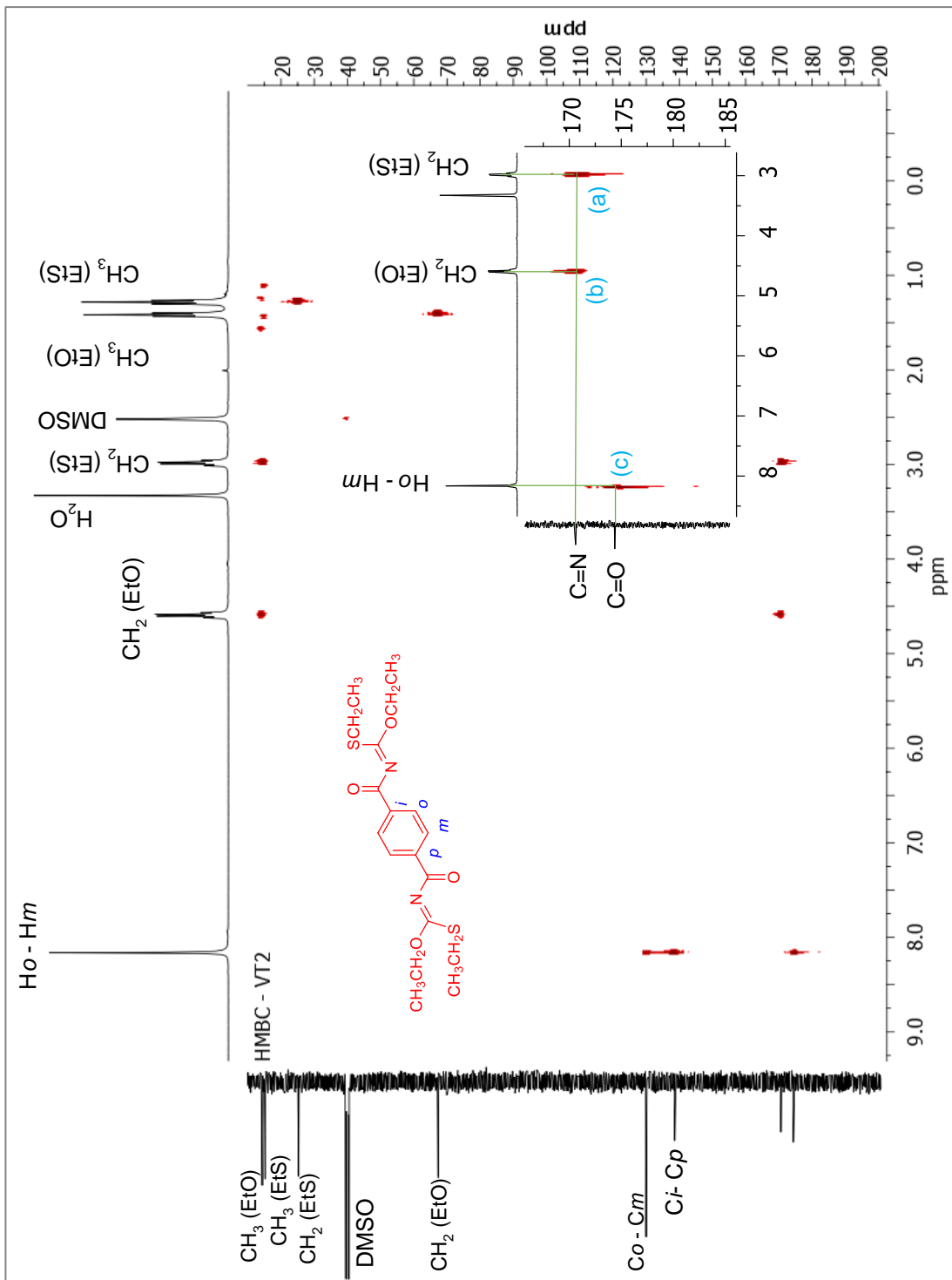
Fuente: Esta Investigación.

Figura 24. Espectro RMN ^{13}C y DEPT – 135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4.



Fuente: Esta Investigación.

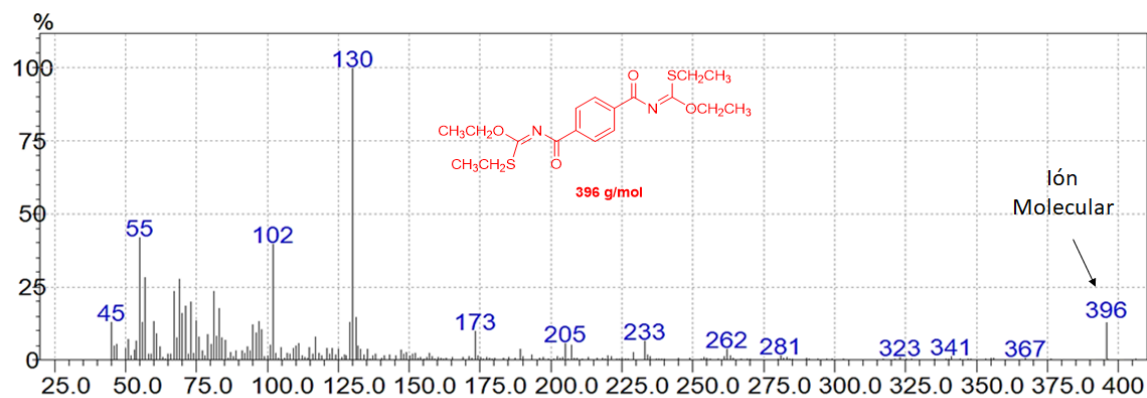
Figura 25. Espectro HMBC (DMSO-d₆, 400 MHz) del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**.



Fuente: Esta Investigación.

En el espectro de masas del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** (Figura 26) se observa el ion molecular a una relación de masa carga (m/z) = 396 que corresponde al peso esperado para el bicarbonato **4**.

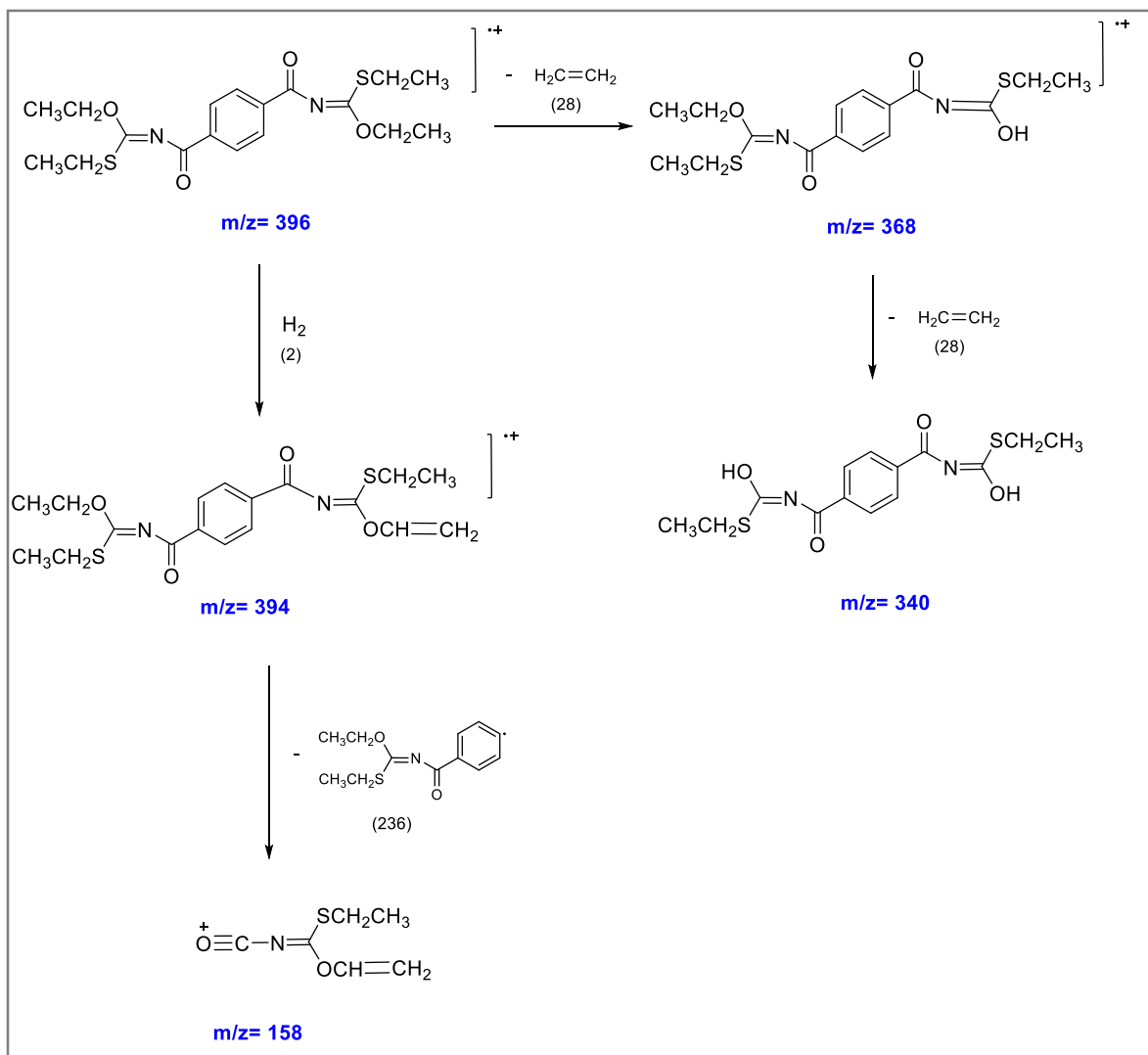
Figura 26. Espectro de masas del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4**.



Fuente: Esta Investigación.

De igual manera que el tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo, la información sobre mecanismos de fragmentación sobre este tipo de compuestos es escasa, en el Esquema 14 se presentan algunas fragmentaciones propuestas para el tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4**.

Esquema 14. Fragmentaciones propuestas para el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 4.

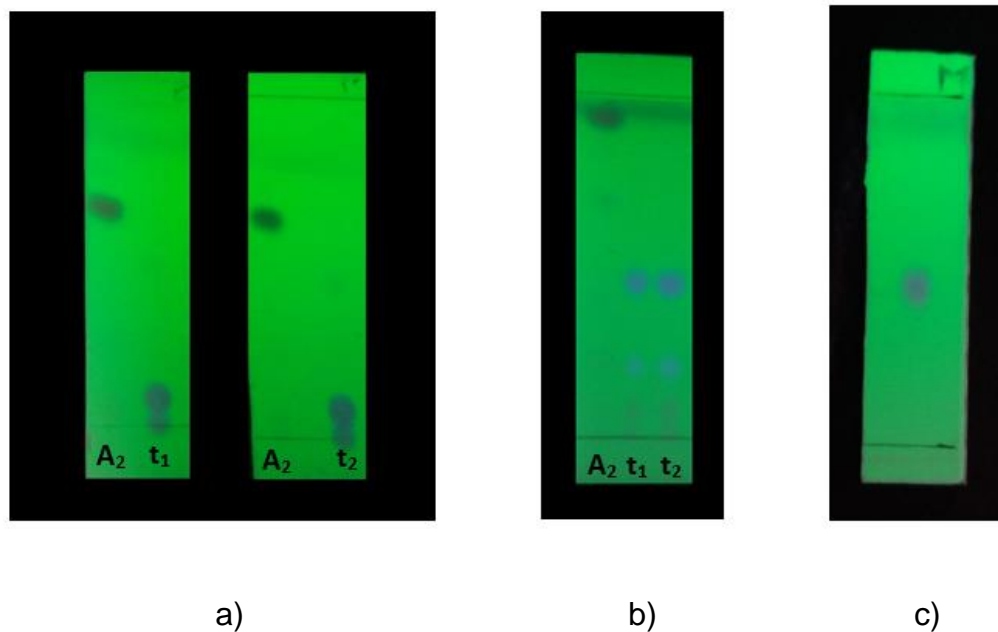


4.2 SEGUNDA PARTE. SINTESIS DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6 A PARTIR DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO 3 CON HIDRAZINA 5.

En esta parte se procedió a realizar la primera aproximación para la obtención del producto objetivo. Para ello, se utilizó el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** preparado en acetona y se hizo reaccionar con un leve exceso de hidrato de hidrazina (2.5 equivalentes) bajo condiciones de calentamiento a reflujo en etanol. En las placas de cromatografía de capa delgada (CCD) de la Figura 27b se puede observar que, transcurridos 5 minutos de calentamiento a reflujo, la señal del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** ha desaparecido en su totalidad y se han formado tres nuevas señales, las cuales, se conservan igual a los 10 minutos de calentamiento, por lo cual se estableció que 5 minutos de reacción son suficientes para la completa conversión del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** en los nuevos productos.

Luego, se procedió a evaporar el disolvente de la mezcla de reacción y se obtuvo un polvo beige, el cual, se purificó mediante cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de AcOEt/hexano (8:2). De la cromatografía en columna sólo fue posible obtener una cantidad apreciable del producto mayoritario (el de mayor Rf), los otros dos compuestos de menor Rf se quedan en la columna cromatográfica. El producto mayoritario aislado fue caracterizado espectroscópicamente y corresponde al bistriazol **6** esperado en esta investigación.

Figura 27. CCDs de la formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** con hidrazina **5**: **(a)** Antes de la purificación usando una fase móvil hexano /AcOEt (6:4), **(b)** Antes de la purificación usando una fase móvil AcOEt/hexano (8:2) y **(c)** Después de la purificación usando una fase móvil AcOEt/hexano (8:2).



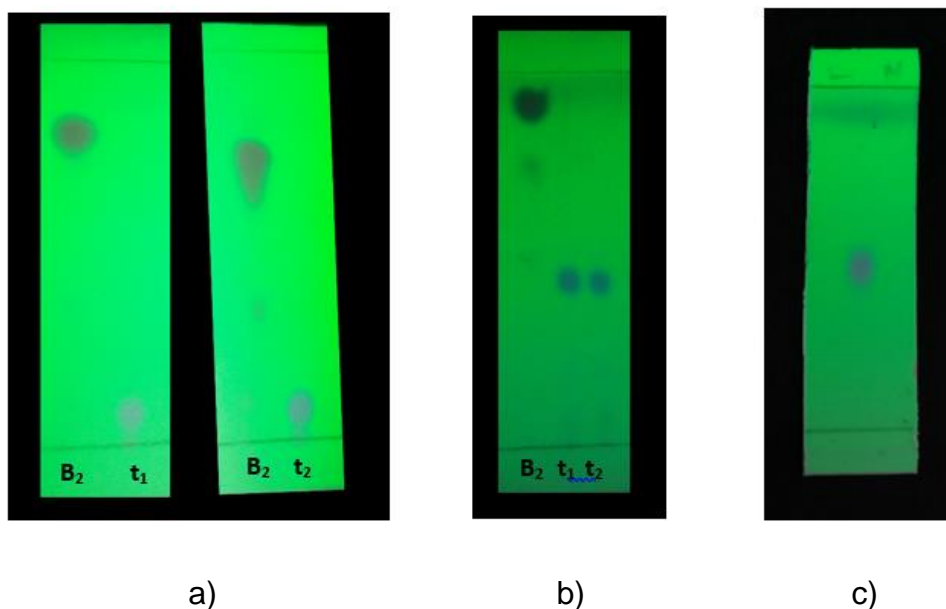
Dónde: A₂: tereftaloiltiocarbamato de O-etilo preparado en acetona; t₁: 5 minutos; t₂: 10 minutos, ($\lambda = 254$ nm).

Después de la purificación se obtuvo un compuesto blanco con una relación de flujo (R_f) de 0.5 en la mezcla AcOEt /hexano en proporción 8:2, punto de fusión de 268°C y un porcentaje de rendimiento del 69%.

4.3 TERCERA PARTE. SINTESIS DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6 A PARTIR DEL TEREFALILOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO 4 CON HIDRAZINA 5.

El tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** se hizo reaccionar con un leve exceso de hidrato de hidrazina (2.5 equivalentes) en condiciones de calentamiento a reflujo en etanol. Durante el control por cromatografía de capa delgada (CCD) (Figura 28) se pudo observar que después de 5 minutos de reacción, la señal correspondiente al tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** ha desaparecido en su totalidad y se ha formado una nueva señal en la parte inferior de la placa, la cual, luego de aislarla y caracterizarla correspondió al producto objetivo. Al igual que en el ensayo anterior, después de 10 minutos de calentamiento a reflujo la señal del producto se conserva igual, por lo cual, se estableció que el tiempo adecuado para la obtención del producto ciclado era de 5 minutos. Posteriormente, se procedió a evaporar el disolvente, obteniendo un polvo blanco que fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y una fase móvil compuesta de AcOEt/hexano (8:2).

Figura 28. CCDs de la formación del 1,4-bis (3-etoxi-1,2,4-triazolil)bencono 6 a partir del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 4 con hidrazina 5: **(a)** Antes de la purificación usando fase móvil hexano /AcOEt (6:4), **(b)** Antes de la purificación usando fase móvil AcOEt/hexano (8:2) y **(c)** Después de la purificación usando fase móvil AcOEt/hexano (8:2).

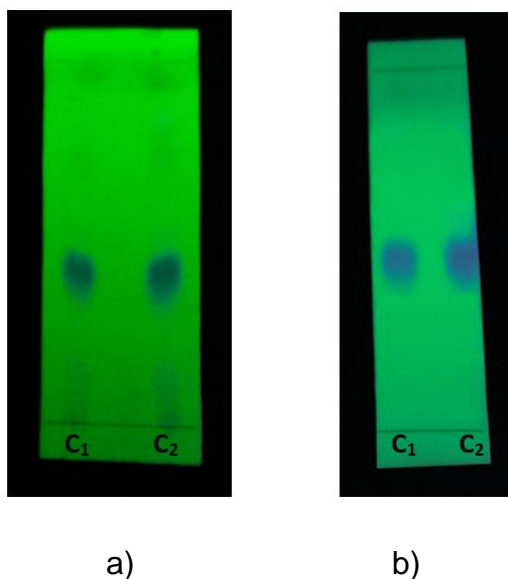


Dónde: **B₂**: tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo obtenido del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo preparado en acetona; **t₁**: 5 minutos; **t₂**: 10 minutos, ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Después de la purificación se obtuvo un polvo blanco con una relación de flujo (R_f) de 0.5, un punto de fusión de 268°C y un porcentaje de rendimiento del 87%.

En la Figura 29, se muestra la CCD en donde se comparan los productos obtenidos por ambas metodologías.

Figura 29. CCD para la comparación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**: **(a)** Antes de la purificación y **(b)** después de la purificación.



Dónde: C₁: 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno proveniente del carbamato C₂: 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno proveniente del carbonato. (Fase móvil AcOEt/hexano (8:2)), ($\lambda = 254$ nm).

En la Tabla 2 se resumen las principales características del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** obtenido a partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4**, adicionalmente, se describen los datos sobre la solubilidad de los compuestos en diferentes disolventes con el fin de brindar información general sobre los compuestos que puede ser útil en futuras investigaciones, como por ejemplo en la realización de ensayos de actividad biológica, en donde es necesario conocer esta propiedad física.

Tabla 2. Características del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**.

| 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO. | | |
|--|--|--------------------------|
| | Desde el biscarbamato | Desde el biscarbonato |
| Apariencia | Polvo blanco | Polvo blanco |
| Punto de fusión °C | 268 | 268 |
| % Rendimiento | 69 | 87 |
| Solubilidad | Soluble en: Dimetilsulfóxido, dimetilformamida Parcialmente soluble en: tetrahidrofurano, cloroformo, etanol Insoluble en: hexano, agua, acetonitrilo, acetato de etilo | |

Fuente: Esta Investigación.

Los resultados obtenidos muestran que se obtiene el mismo producto por las dos rutas de síntesis, sin embargo, el porcentaje de rendimiento es mayor cuando se parte del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo, lo cual, es razonable puesto que el grupo tioetilo (CH₃CH₂S) que se libera en forma de tioetanol (CH₃CH₂SH) (pKa= 10.6) es mejor grupo saliente que el ácido sulfhídrico H₂S (pKa = 14) que se libera cuando se parte del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo.^{78, 79} Además, el producto objetivo se obtiene más limpio a partir del biscarbonato de O,S-dietilo pues, al comparar las placas de la Figura 29a y la Figura 29b se observa que, se forma mayor cantidad de impurezas cuando se parte del biscarbamato que cuando se parte del biscarbonato.

⁷⁸ INSUASTY, H. et al. Solvent – Free microwave-assisted synthesis of novel 4-hetarylpyrazolo[1,5-a][1,3,5-]triazines. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 2012, vol. 49, p. 1339- 1345.

⁷⁹ CHECA, P. et al. (2005) op, cit., p 29.

Por otra parte, cabe resaltar que cuando se parte del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** se elimina una etapa de la ruta sintética y por lo tanto se omite el uso de reactivos como hidruro de sodio y bromuro de etilo, además, el porcentaje de rendimiento por esta ruta a pesar de ser un poco menor que por la ruta del bicarbonato, es relativamente bueno (69%), indicando que también es una ruta sintética válida para la síntesis de bistriazoles.

Los resultados descritos anteriormente, permitieron establecer que las mejores condiciones de reacción para la obtención del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** a partir de cualquiera de los precursores son: calentamiento a reflujo en etanol durante 5 minutos y purificación mediante cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y una fase móvil compuesta de AcOEt/ hexano (8:2).

Cabe resaltar que por ambas rutas se obtuvo el mismo compuesto, es decir, que los dos compuestos presentaron las mismas propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, las cuales, se describen a continuación.

4.3.1 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6.

En el espectro IR del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil) benceno **6** (Figura 30), se observa una banda a 3157 cm^{-1} correspondiente a la tensión N-H de los anillos de triazol; una banda a 3082 cm^{-1} para la tensión =C-H del anillo aromático. Las bandas correspondientes a las tensiones simétricas y asimétricas de los grupos CH_2 y CH_3 de los sustituyentes etoxilo se encuentran la región entre 2980 cm^{-1} y 2785 cm^{-1} . La banda que se encuentra a 1587 cm^{-1} fue asignada a las tensiones C=C del anillo bencénico y C=N del anillo triazólico que se encuentran solapadas y la banda fuerte a 1529 cm^{-1} complementa las tensiones C=C. Los sobretonos entre

1667 cm^{-1} y 2000 cm^{-1} y la vibración de deformación fuera del plano de los enlaces =C-H del anillo aromático a 745 cm^{-1} indican que se trata de un anillo aromático *para*-sustituido. Además, están dos bandas a 1172 cm^{-1} y 1062 cm^{-1} correspondientes a la tensión asimétrica y simétrica del enlace C-O-C, indicando que los productos finales contienen al grupo etoxilo como sustituyente.^{80, 81, 82}

Las principales diferencias que presenta este espectro con los espectros IR de sus precursores (el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (Figura 13) y el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** (Figura 20), radica en la ausencia de las bandas correspondientes de los grupos C=O y C=S.

En la Figura 31 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear protónica del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**, en él se aprecian 4 señales correspondientes a los 4 tipos de protones que se encuentran presentes en la molécula. A campo alto se encuentra un triplete a 1.37 ppm que integra para 6 protones correspondientes a los CH₃ del grupo etoxilo, también se encuentra; un doblete ancho a 4.39 ppm correspondiente a los CH₂ de los sustituyentes etoxilo, Los protones del anillo aromático se encuentran a 8.04 ppm y los protones de los N-H de los anillos de triazol se encuentran a campo bajo a 13.33 ppm y 13.80 ppm, cuya diferencia entre sí quizá se deba a que tal vez los anillos de triazol se encuentren en posición “trans” uno del otro, haciendo ligeramente diferentes a los NH. Otra opción, es que el protón en uno de los dos anillos triazólicos esté sobre el nitrógeno uno (N-1) y que en el otro esté sobre el nitrógeno dos (N-2) o el nitrógeno cuatro (N-4), lo cual, los hace diferentes, pero, esta hipótesis, aunque es plausible, no se pudo establecer con los espectros de RMN aquí descritos. Por lo

⁸⁰ KHIATI, Z.; OTHMAN, A.; GUESSAS, B. Synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazole derivatives of salicylic acid and its synthetic intermediates. En: South African Journal of Chemistry, vol. 60, p. 20-24.

⁸¹ KOCHIKYAN, T.V. et al. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiols and their S-Substituted derivatives. En: Russian journal of Organic Chemistry, 2010, vol. 46, no. 4, p. 511-555.

⁸² PRETSCH, E., et al. (2009) op, cit., p. 297.

anterior, los anillos triazólicos se dejaron en la forma tautomérica mayoritaria descrita en la literatura que corresponde al tautómero 1-NH.^{83,84,85}

El espectro RMN ¹³C del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** (Figura 32) presenta 6 señales esperadas las cuales se asignaron con ayuda de los espectros DEPT – 135 (Figura 33) y HSQC (Figura 34). Con espectro HSQC (Figura 34), fue posible asignar la señal a 15.05 ppm a los CH₃ y la señal a 65.03 ppm a los CH₂ de los fragmentos etoxilo, señal que aparece en fase inversa en el experimento DEPT-135 (Figura 33). También se asignó la señal a 126.51 ppm a los carbonos equivalentes *orto* y *meta* del anillo aromático por ser los únicos en tener interacciones con sus protones. En la región aromática se encuentra una señal a 138.17 ppm que se asignó a los carbonos equivalentes *ipso* y *para* del anillo aromático, los cuales, al ser cuaternarios no tienen interacciones en el experimento HSQC. Se esperaba hacer la asignación de las señales correspondientes a los carbonos C3 y C5 del anillo de triazol con el espectro HMBC, sin embargo, no se evidenció la presencia de los picos cruzados que mostraran las interacciones a dos y tres enlaces de estos carbonos, por lo cual, se realizó la asignación teniendo en cuenta los desplazamientos químicos que presentan este tipo de carbonos de los triazoles descritos anteriormente por el Grupo de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño⁸⁶, por lo tanto, la señal a 158.65 ppm se asignó al carbono C5 y la señal a 166.62 ppm al carbono C3 de los anillos de triazol. La señal del carbonono C3 se encuentra desplazada a campo más bajo respecto a la señal del carbono C5 del anillo triazólico debido al efecto inductivo ejercido por el átomo de oxígeno conectado directamente al C3.

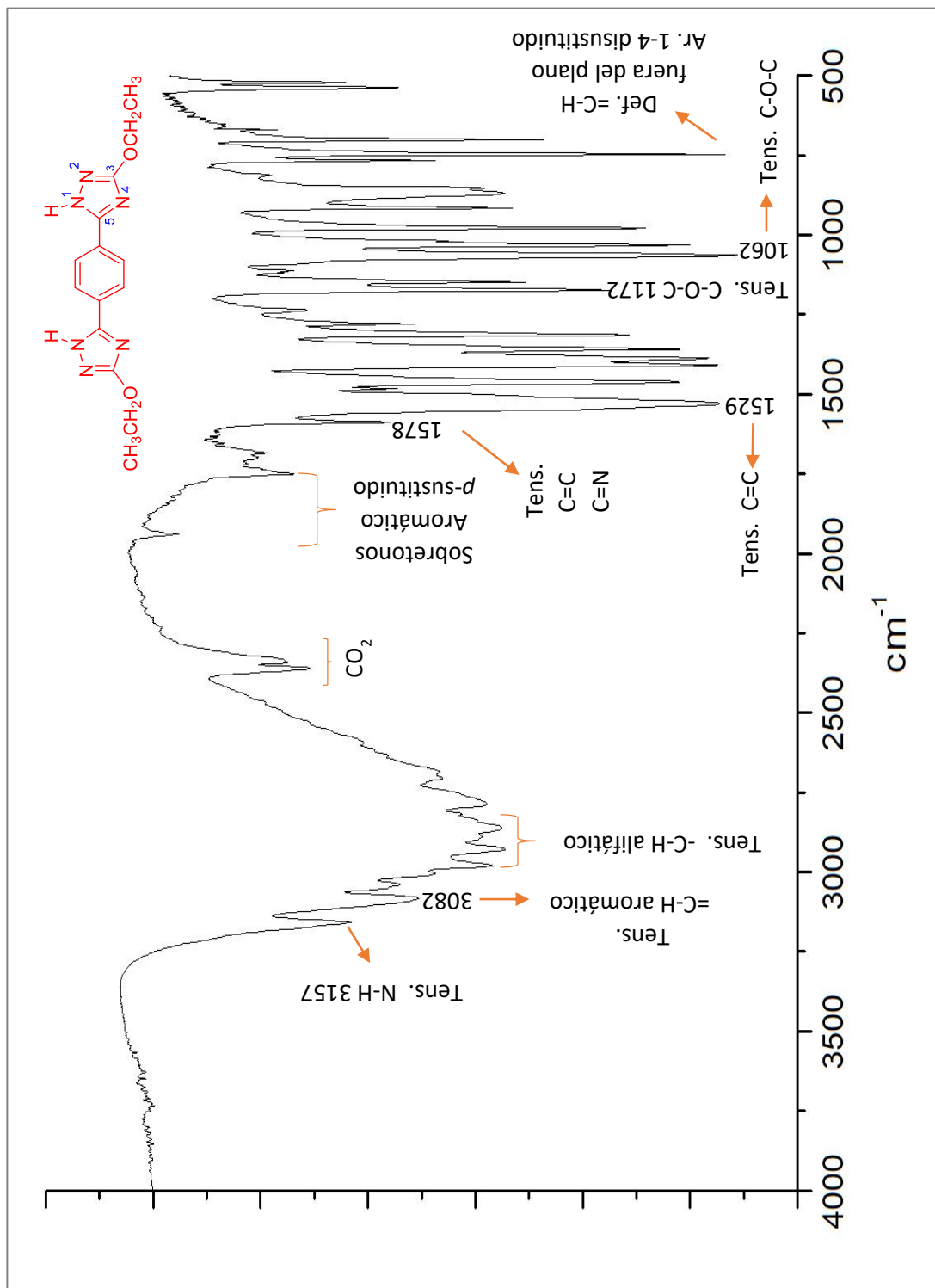
⁸³ DATOUSSAID, Y. (2012). Op, cit, p. 30 -35.

⁸⁴ MIOC, Marius, et al. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives whit antibacterial and antiproliferative activity. En: International Journal Of Oncology, 2017, vol. 50, p. 1175 -1183.

⁸⁵ ABACI, Guleser; ROLLAS, Sevim; TATAR, Esra. Development of a new and efficient synthesis method of 1,2,4-triazole-5thione derivatives. En: Marmara Pharmaceutical Journal, 2103, vol. 17, p. 181 -186.

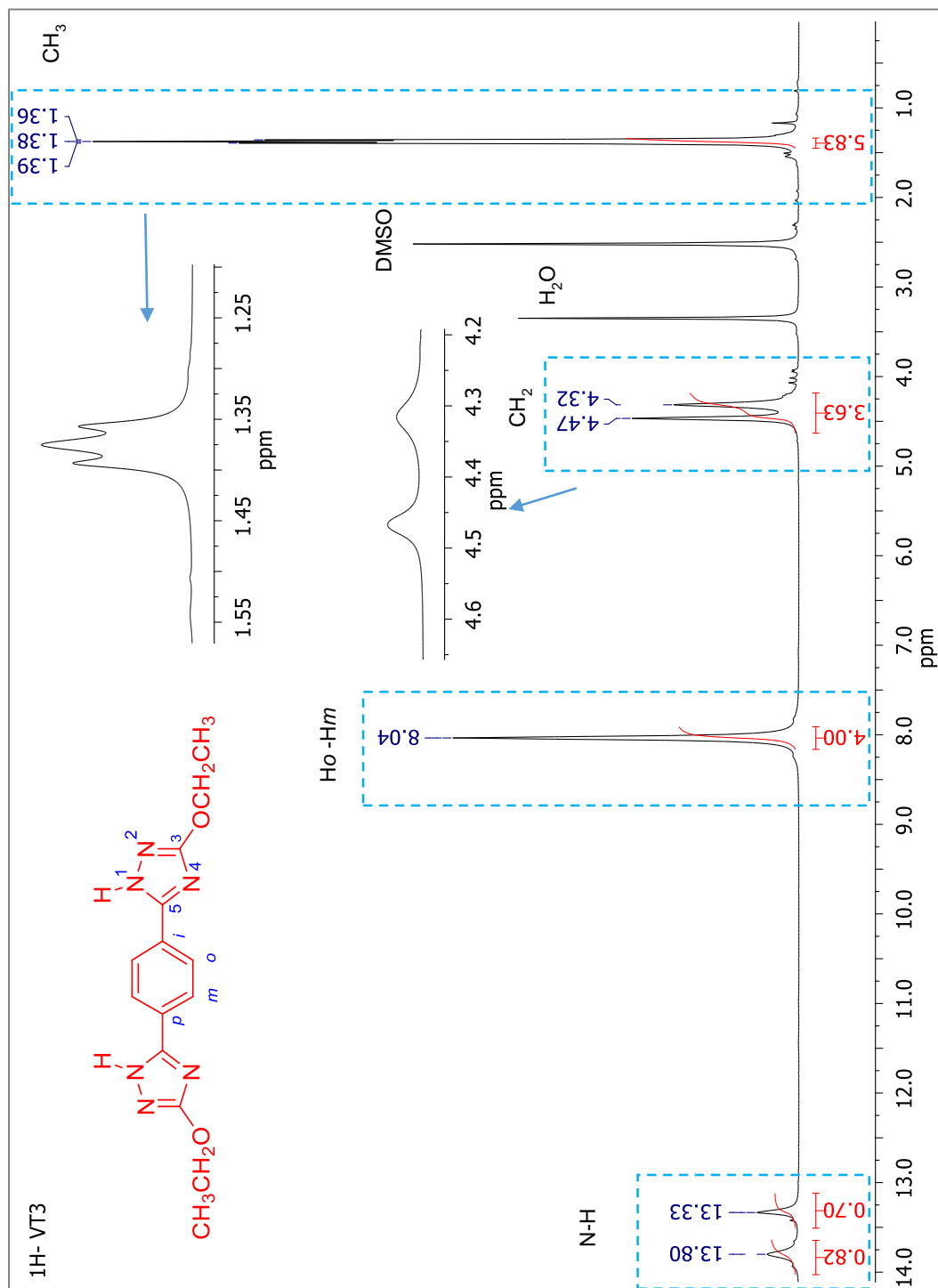
⁸⁶ HIDALGO, A. (2017) op, cit, p. 1-70.

Figura 30. Espectro IR (en pastillas de KBr) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6**.



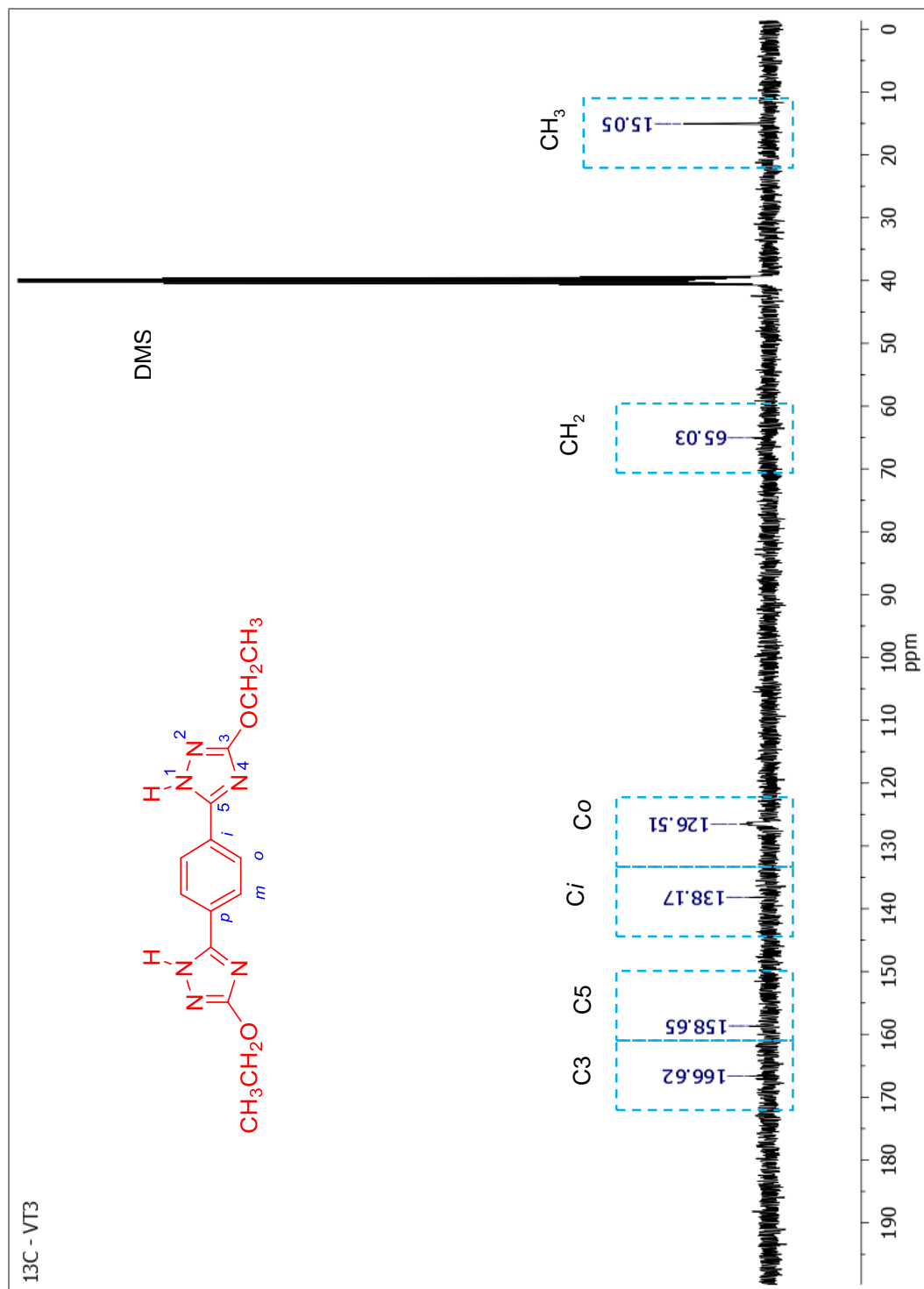
Fuente: Esta investigación.

Figura 31. Espectro RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6**.



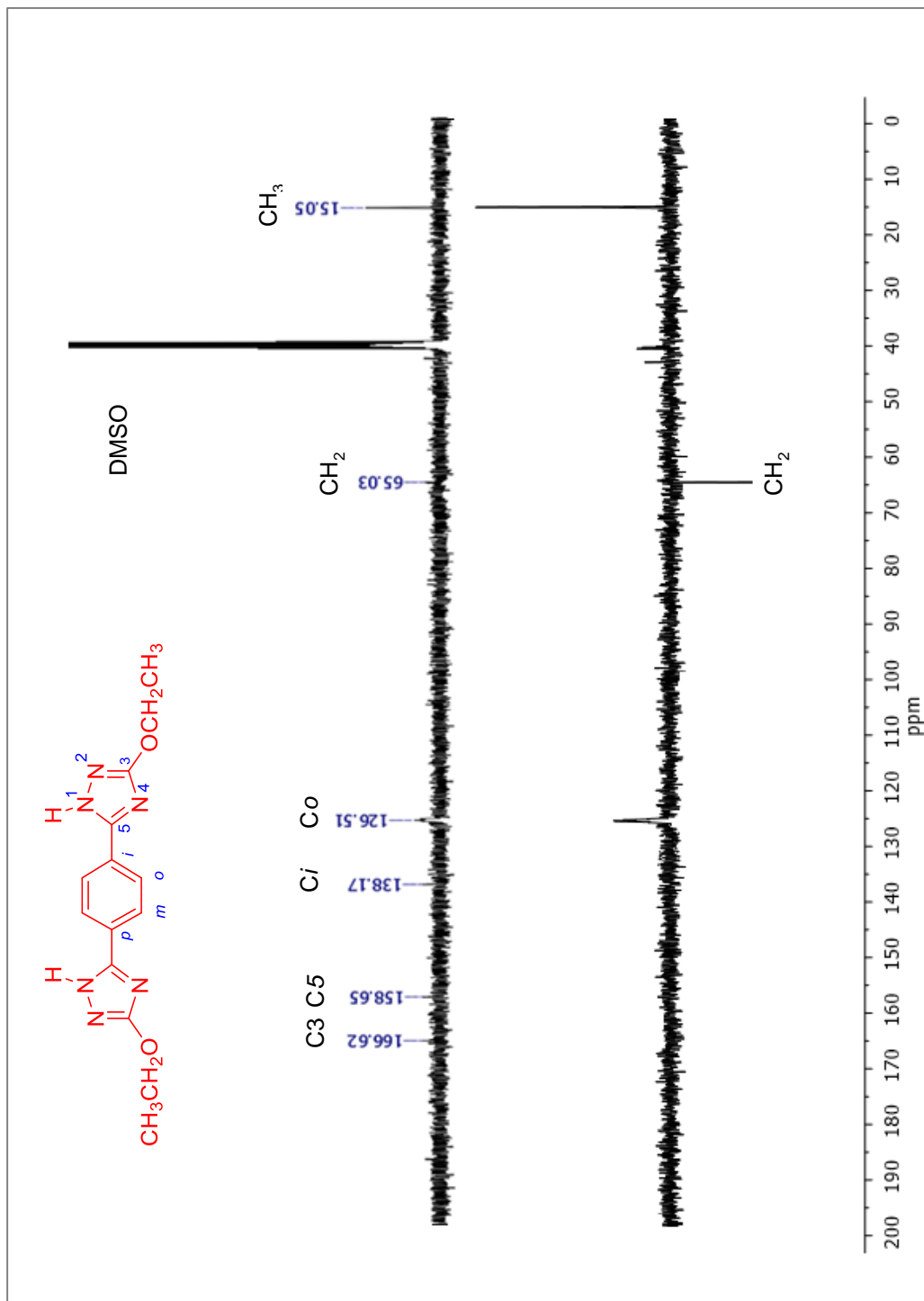
Fuente: Esta investigación.C

Figura 32. Espectro RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6**.



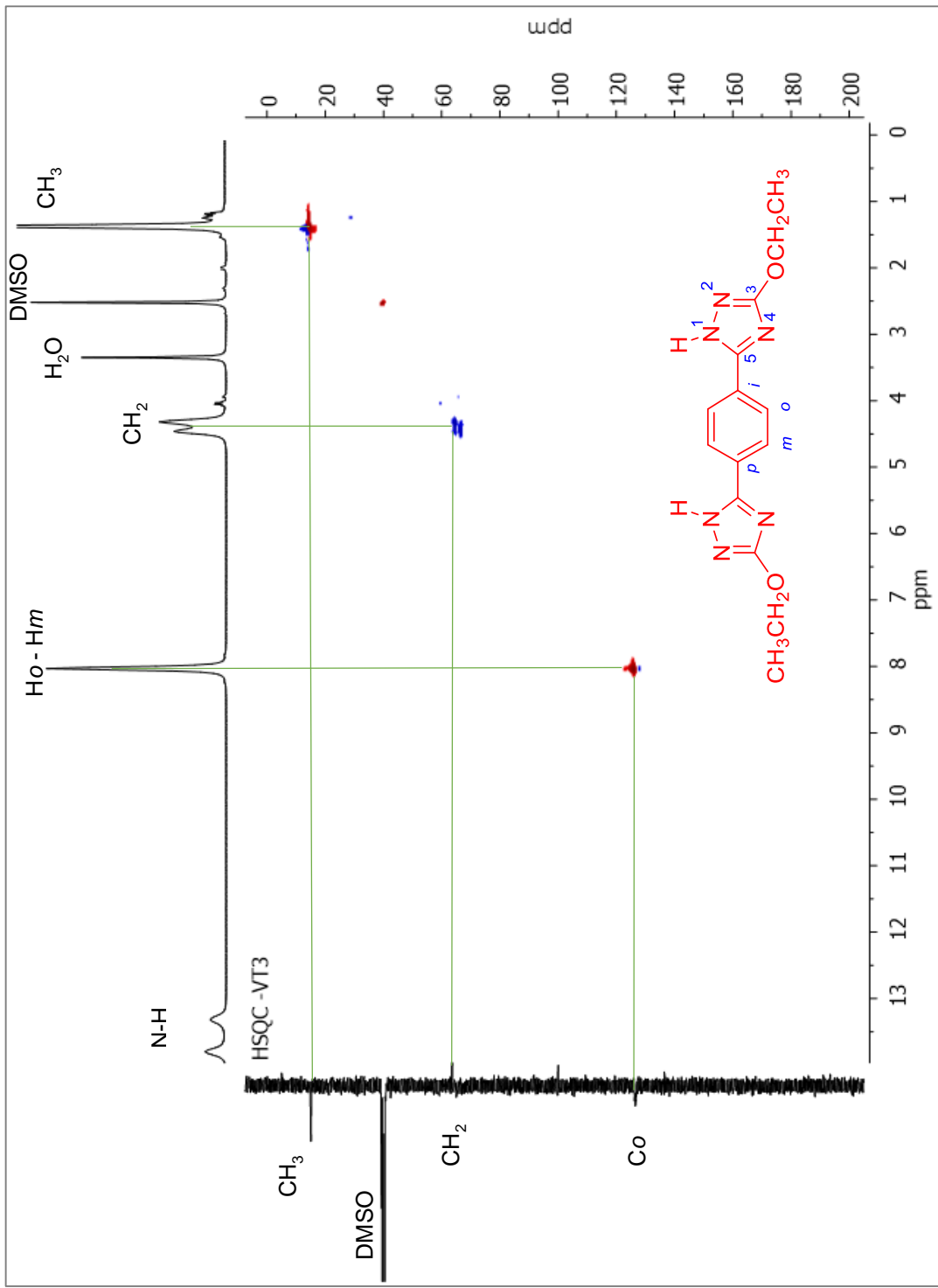
Fuente: Esta investigación.

Figura 33. Espectro RMN ^{13}C - DEPT - 135 (DMSO - d_6 , 100 MHz) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6**.



Fuente: Esta investigación.

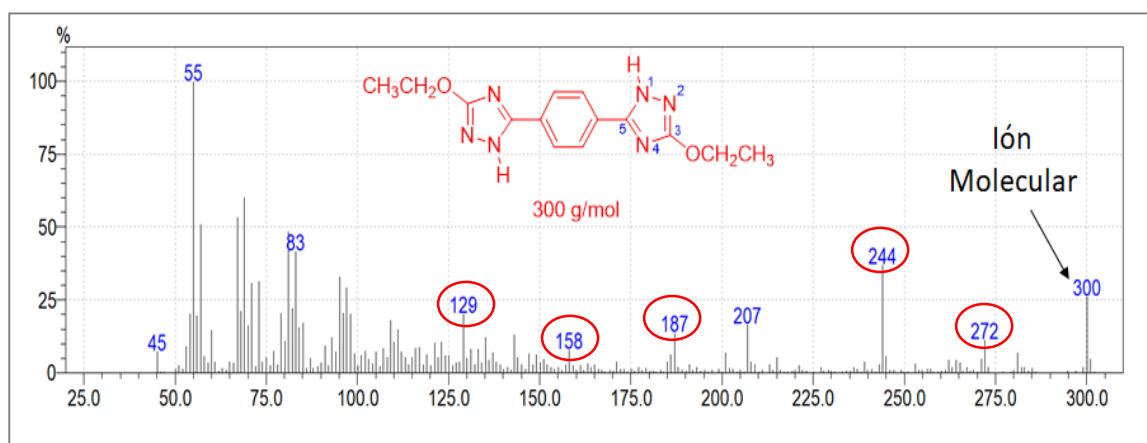
Figura 34. Espectro HSQC (RMN ^1H - DEPT-135) del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6**.



Fuente: Esta investigación.

En el espectro de masas del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno (Figura 35) se observa el ion molecular a una relación de masa carga (m/z) = 300 que corresponde con el peso esperado para el compuesto.

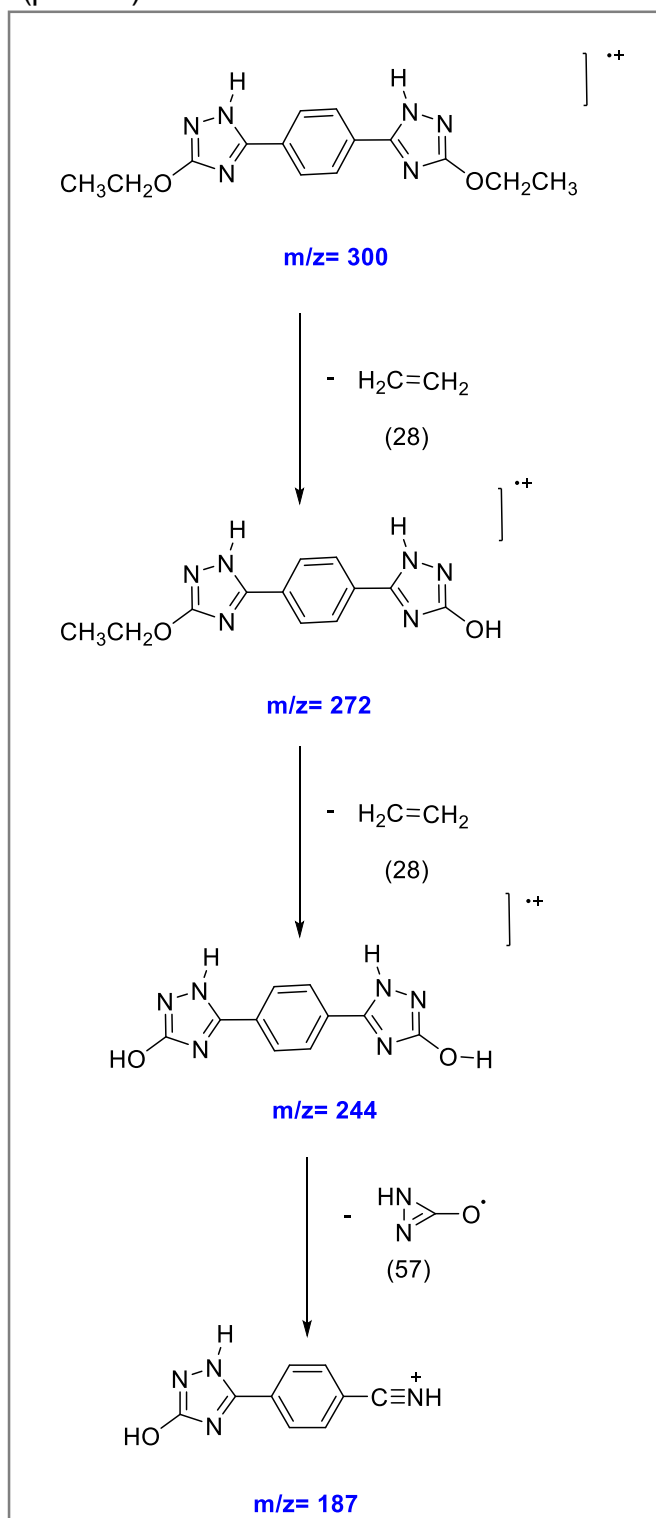
Figura 35. Espectro de masas del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**.



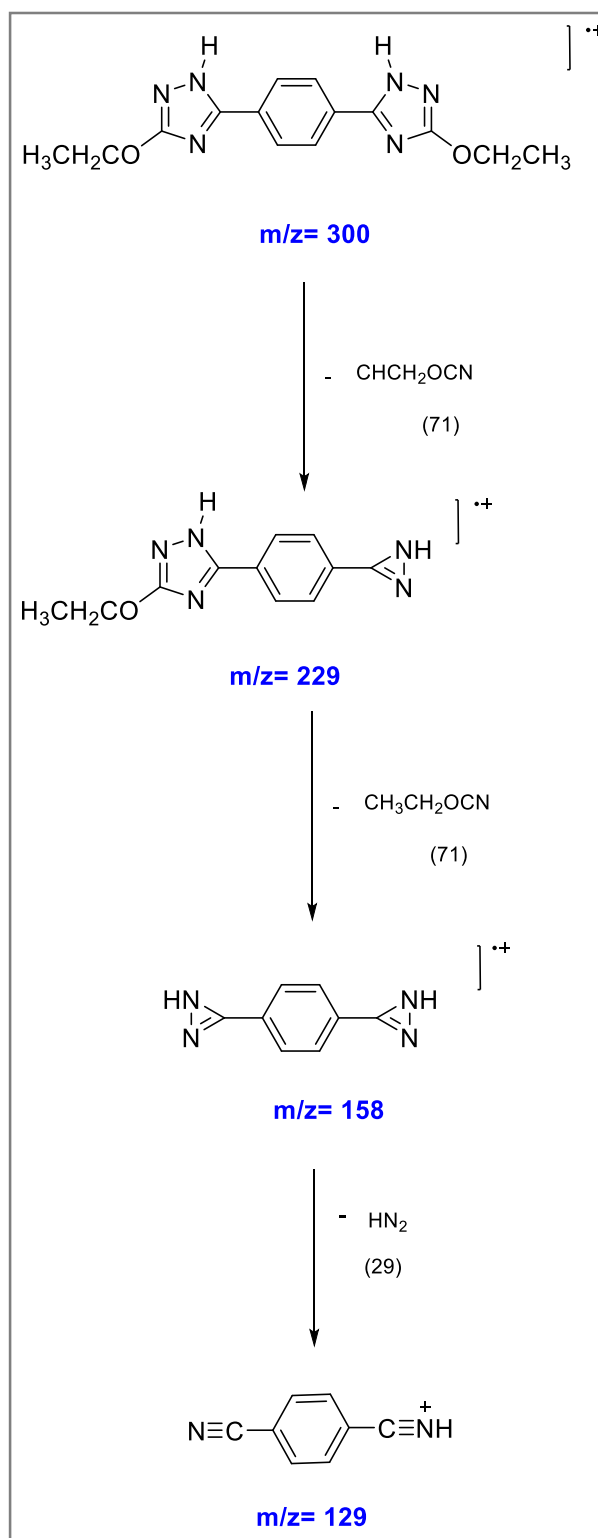
Fuente: Esta Investigación.

El Esquema 15 y el Esquema 16 presentan algunas fragmentaciones propuestas para el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**.

Esquema 15. Fragmentaciones propuestas para el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benzeno **6** (parte a).



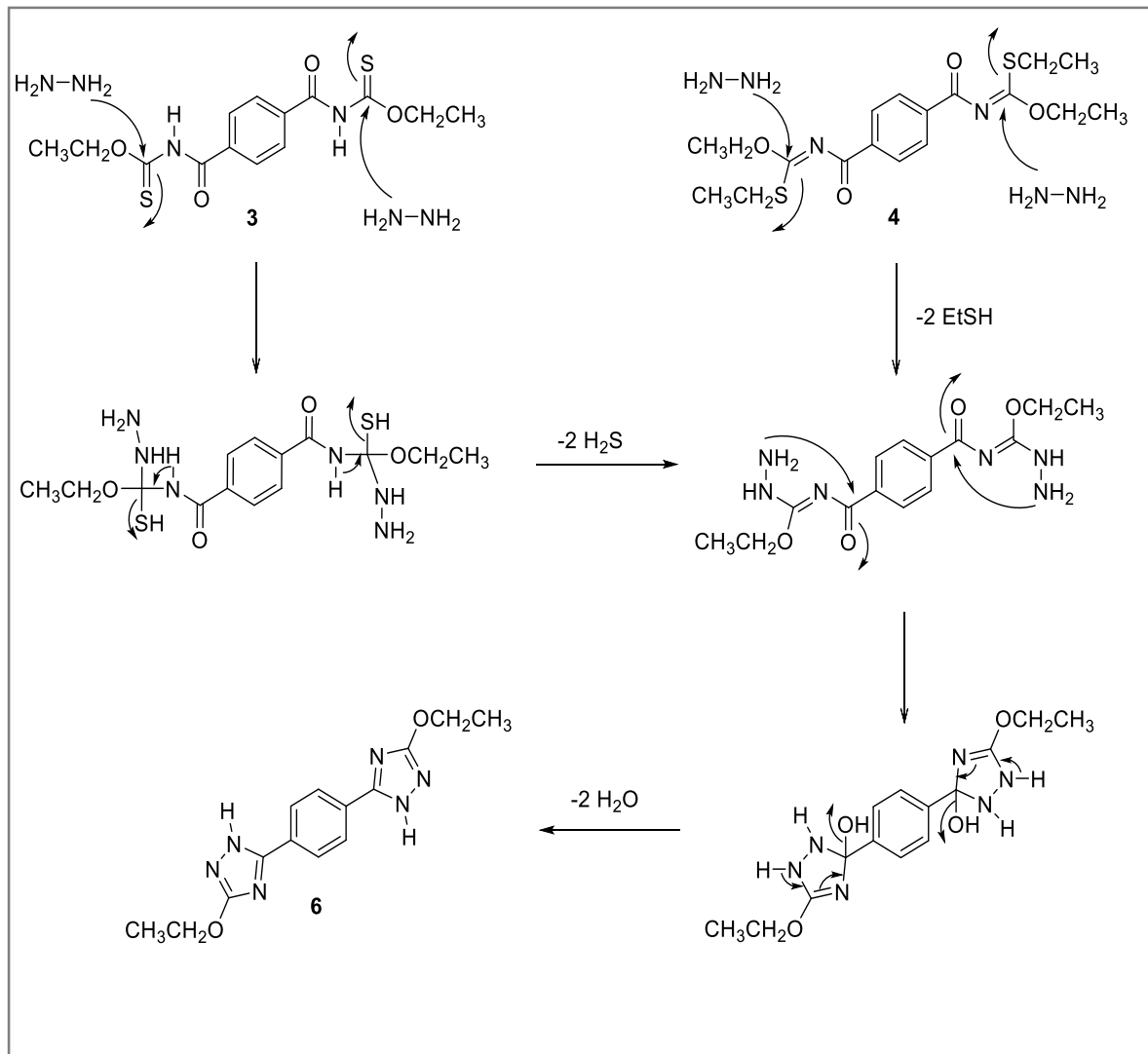
Esquema 16. Fragmentaciones propuestas para el 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** (parte b).



Se ha propuesto una posible ruta de ciclación del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4** con hidrazina (Esquema 17). Se considera que la formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** puede proceder de las siguiente manera: partiendo del tereftaloiltiocarbamato de *O*-etilo **3**, los grupos amino de la hidrazina se adicionan nucleofílicamente sobre cada uno de los dobles enlaces C=S de la molécula para la posterior eliminación de dos moléculas de ácido sulfhídrico, mientras que, si se parte del tereftaloilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo **4**, la adición nucleofílica de los grupos amino de la hidrazina ocurre sobre los carbonos imínicos de la molécula provocando la eliminación de los grupos tioetilo (-SEt) en forma de dos moléculas de tioetanol (EtSH). El ataque nucleofílico de los grupos amino restantes de las moléculas de hidrazina hacia los grupos carbonilo (C=O) producen una ciclocondensación intramolecular y la pérdida de dos moléculas de agua dando paso a la formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**.

Esquema 17. Posible ruta de formación del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno

6.



Fuente: Esta investigación.

5. METODOLOGÍA

5. 1 GENERALIDADES

Los reactivos y disolventes necesarios para la obtención de los materiales de partida fueron adquiridos comercialmente de la casa SIGMA-ALDRICH y MERCK.

El seguimiento de todas las reacciones se hizo mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano, ya que este tipo de mezcla ha funcionado muy bien en trabajos anteriores³⁵.

Los puntos de fusión de los sólidos obtenidos se determinaron mediante el uso de un fusiómetro digital marca Electrothermal modelo 1001D.

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

Los espectros de FTIR se tomaron con un equipo SHIMADZU IR AFFINITY 1S usando pastillas de KBr, en el laboratorio de espectroscopía infrarroja de la Universidad de Nariño.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ¹H) y de carbono trece (RMN ¹³C), HSQC, HMBC y DEPT-135 se tomaron a 25 °C usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y dimetilsulfóxido deuterado como

disolvente, en un equipo BRUKER ULTRASHIELD DPX operando a 400 MHz, del laboratorio de espectroscopía de la Universidad del Valle (Cali).

5.2 PREPARACIÓN DEL TEREFTALOILTIOCARBAMATO DE O-ETILO 3.

Se puede obtener a través de los siguientes dos procedimientos así:

Método 1. Se pesó tiocianato de potasio (0.00896 mol, 2 equiv.) y se disolvió en acetonitrilo (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta disolver completamente el sólido. Se adicionó gota a gota el cloruro de tereftaloilo **1** (0.000493 mol, 1 equiv) y se sometió a calentamiento a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se adicionó etanol (0.08381 mol, 17 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua –hielo y el precipitado formado se filtró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de hexano/AcOEt (6:4). El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano.

Método 2. Se pesó el cloruro de tereftaloilo **1** (0.000493 mol, 1 equiv) y se disolvió en acetona (10 ml) con ayuda de agitación magnética. Se adicionó gota a gota KSCN (0.00896 mol, 2 equiv.) disuelto en acetona y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora para formar el diisotiocianato de tereftaloilo. Transcurrido este tiempo se adicionó etanol (0.08381 mol, 17 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se filtró al vacío y se lavó primero con agua y después con acetona. El producto obtenido se purificó mediante recristalización de una mezcla de cloroformo/etanol (1:1). El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa

delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano.

5.3 PREPARACIÓN DEL TEREFTALOILIMIDOTIOCARBONATO DE O,S-DIETILO 4.

A una suspensión del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (0.00147 mol, 1 equiv) disuelto en DMF (6ml) con agitación a temperatura ambiente, se adicionó lentamente hidruro de sodio (NaH) al 60% (0.003675 mol, 2.5 equiv.) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo se adicionó gota a gota bromuro de etilo (EtBr) (0.00294 mol, 2 equiv.) y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla se vertió sobre agua-hielo y el precipitado se filtró al vacío y se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano /AcOEt (6:4) como fase móvil. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano.

5.4 OBTENCIÓN DEL 1,4-BIS(3-ETOXI-1,2,4-TRIAZOLIL)BENCENO 6.

El producto de interés se obtuvo a través de dos métodos.

Método 1. A una solución del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** (0,000588mol, 1 equiv.) en etanol (5 mL) se adicionó un exceso de hidrato de hidrazina **5** (al 60%) (2.5 equiv.) y se sometió a calentamiento a reflujo durante 5 minutos. La mezcla se llevó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel como fase móvil y una mezcla de AcOEt / hexano (8:2) como fase móvil.

El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano.

Método 2. A una solución del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** (0,000505 mol, 1 equiv.) en etanol (5 mL) se adicionó un exceso de hidrato de hidrazina **5** (al 60%) (2.5 equiv.) y se sometió a calentamiento a reflujo durante 5 minutos. La mezcla se llevó a sequedad y el producto se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel como fase móvil y una mezcla de AcOEt / hexano (8:2) como fase móvil. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador UV-Vis, empleando una lámpara manual UV-FISCHER con dos longitudes de onda (254/365 nm) y usando como fase móvil mezclas de AcOEt/hexano.

CONCLUSIONES

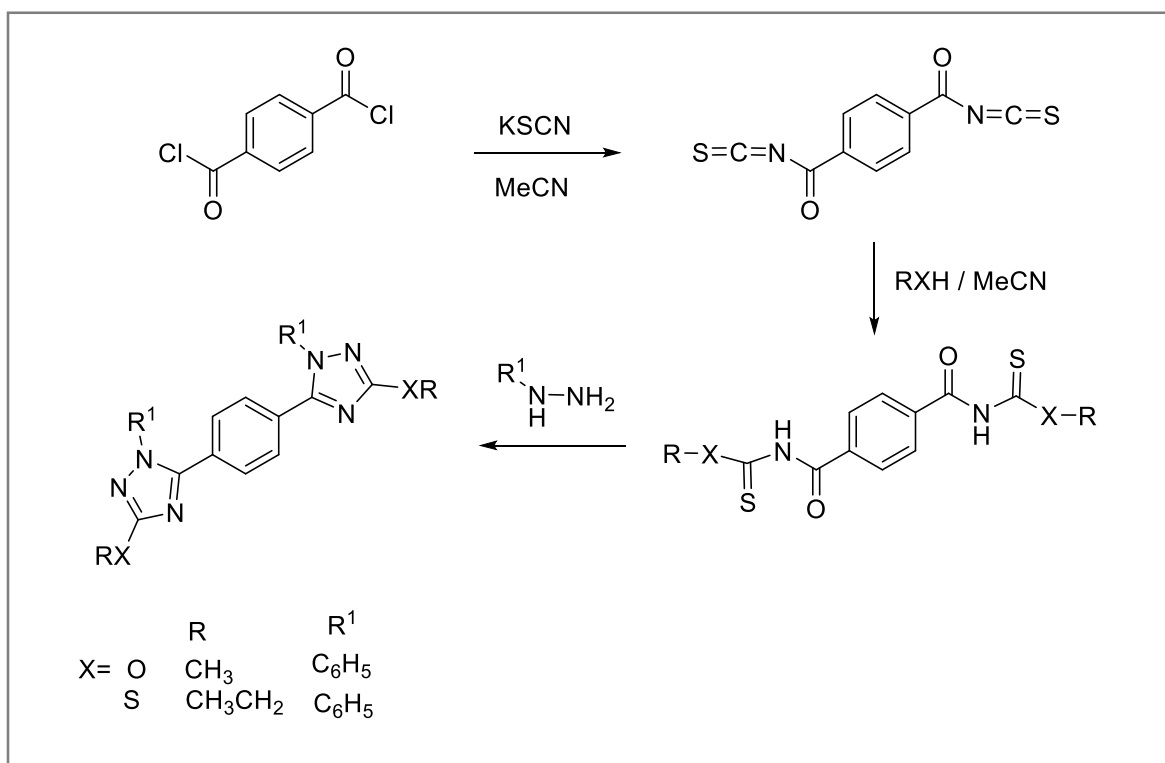
1. Se obtuvo el tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** con un 84 % de rendimiento bajo las mejores condiciones de reacción: empleando acetona como disolvente, agitación a temperatura ambiente durante 1 hora para la formación del diisotiocianato de tereftaloilo y 25 horas de agitación a temperatura ambiente después de agregar etanol. La purificación se realizó por recristalización de una mezcla etanol / cloroformo (1:1).
2. Se obtuvo el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** con un 85 % de rendimiento partiendo del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** preparado en acetona, teniendo en cuenta que las mejores condiciones de reacción fueron: usar DMF como disolvente y 30 minutos de agitación a temperatura ambiente después de agregar el agente alquilante (EtBr). La purificación se realizó por cromatografía en columna usado sílica gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano /AcOEt (6:4) como fase móvil.
3. A pesar de que las mejores condiciones de reacción para la obtención del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** se obtuvieron al usar acetona, el uso de acetonitrilo también permitió la obtención de **3** y **4** con porcentajes de rendimientos de 73 % y 71 % respectivamente, porcentajes que, aunque son un poco menores que en acetona (84 y 85 %), son considerablemente buenos. El procedimiento en acetonitrilo tiene la ventaja frente al realizado en acetona, de la facilidad en el manejo del disolvente ya que es más seguro y menos higroscópico que la acetona.
4. Se estableció que la síntesis del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6** se puede llevar a cabo por dos aproximaciones diferentes y eficientes. **La primera**, al partir del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3** y calentamiento a reflujo en etanol

durante 5 minutos, la cual, generó el bistriazol objetivo con un porcentaje de rendimiento del 69% y **la segunda**, a partir del tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** y calentamiento a reflujo en etanol durante 5 minutos, la cual, generó el bistriazol objetivo con un porcentaje de rendimiento del 87%.

5. Es posible eliminar una etapa en la ruta de síntesis del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**, así como también se omite el uso de hidruro de sodio y bromuro de etilo si se parte del tereftaloiltiocarbamato de O-etilo **3**, sin embargo, el porcentaje de rendimiento de toda la síntesis por esta ruta es de 57.96 %, mientras que, por la ruta que pasa por el tereftaloilimidotiocarbonato de O,S-dietilo **4** el porcentaje de rendimiento de toda la síntesis es de 62.12% convirtiéndose esta ruta en el mejor método para la obtención del 1,4-bis(3-etoxi-1,2,4-triazolil)benceno **6**.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar la síntesis de tereftaloiltiocarbamatos a partir de la reacción del diisotocianato de tereftaloilo con alcoholes como metanol u otros alcoholes y también empleando tioles como el tioetanol, para evaluar su interacción con hidrazinas sustituidas que conduzcan a la formación de nuevos bistriazolilbencenos con diferentes grupos sustituyentes, buscando de esta manera continuar desarrollando la línea de investigación 1,2,4-triazoles en el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.



Fuente: esta investigación.

Realizar pruebas de actividad biológica, especialmente antibacteriana ya que es la que este tipo de compuestos exhibe^{87,88} y estudiar qué tipo de sustituyentes son los que ayudan a mejorar o disminuir dicha actividad.

⁸⁷ JASSIM, I. (2006). op, cit., p.97-99.

⁸⁸ FAHIM, Asmaa Mahmoud. (2014). op, cit., 196-208.

BIBLIOGRAFÍA

ABACI, Guleser; ROLLAS, Sevim; TATAR, Esra. Development of a new and efficient synthesis method of 1,2,4-triazole-5thione derivatives. En: Marmara Pharmaceutical Journal, 2103, vol. 17, p. 181 -186.

AGUSTIN, M.; RICHTER, M.; SALAS, S. Reaktionene mit N-Acylimino-dithiokohlensaurediestern. En: Journal fur praktische Chemie, 1980, vol. 322, no. 1, p. 55 – 68.

AL-OMAR, Mohamed, Et. Al. Synthesis, antimicrobial, and Anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamatyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazoles and related derivatives. En: Molecules, 2010, vol. 15, no. 4, p. 2526-2550.

AMIR, Mohd.; KUMAR, Shikha. Anti- inflammatory and gastro sparing activity of some new indomethacin derivatives. En: Archiv der Pharmazie. Chemistry in Life Sciences, 2005, vol. 338, no. 1, p. 24-31.

ARORA, Pragi, et al. Importance of heterocyclic chemistry: A Review. En: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012, vol. 3, no. 9, p. 2974-2954. ASHIARA, Hiroshi; SANO, Hiroshi; CROIZER, Alan. Caffeine and related purine alkaloids: Biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. En: phytochemistry, 2008, vol. 69, no. 4, p. 841-856.

BAUMANN, Marcus, Et. al. An overview of the key routes to the bestselling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 7, p. 442-495.

BAUMANN, Marcus; BAXENDALE, Ian R. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2013, vol. 9, p. 2265- 2319.

BRITO, T.O. et al. Design, syntheses and evaluation of benzoylthioureas as urease inhibitors of agricultural interest. En: The Royal Society of Chemistry, 2013, p. 1-10.

CASTRO, E; SANCHEZ, E. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2008). p. 1-84.

CASTRO-PORTILLO, Edison Arley. Síntesis de nuevas pirazolo [1,5-a][1,3,5]-triazinas sustituidas con grupos amino y anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad. Tesis de maestría. En: Universidad del Valle. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Departamento de Química. Colombia (2012).

CHECA-CUNDAR, Pedro Camilo; LAGOS-MALLAMA, Yolanda Ana María. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2005). p. 1-108.

CHEN, Chiung-Kuang, Et. Al. Structural characterization of CYP51 from *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei* bound to the antifungal drugs posaconazole and fluconazole. En: PLOS Neglected Tropical Diseases, 2010, vol. 4, no, 4, p. 1-15.

DAOUD, K. M.; MAHMOOD, E. Q.; SALIH, M. Y. Synthesis of some 1,4-bis(substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles) benzene from terephthalic acid. En: Journal of Education and Science, 2011, vol. 24, no. 3, p. 51-60.

DATOUSSAID, Yaszid; OTHMAN, Adil A.; KIRSCH, Gilbert. Synthesis and antibacterial activity of some 5-5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. En: South African Journal of Chemistry, 2012, vol. 65, p. 30 –35.

DE, Sourav, et al. A review article on importance of heterocyclic compounds. En: Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences, 2016, vol. 5, no. 2, p. 18-27.

DEMIRBAS, Nesliham, Et. al. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives. En: European journal of Medicinal Chemistry, 2004, vol.39, no. 9, p. 793- 804.

FAHIM, Asmaa Mahmoud; YAKOUT, El Sayed Mohamed; ELMOHEIN NAWWAR, Galal Abd. Facile synthesis of *in-vivo* insecticidal and antimicrobial evaluation of bis heterocyclic moiety from pet waste. En: OnLine Journal of Biological Sciences, 2014, vol. 14, no. 3, p. 196-208.

FAHMY, A.M.F.; ADBEL-HAMID, Hoda, A.; MEGALLY, Nadia Y. Uses of isothiocyanate as building block in synthesis of triazole, thiadiazole, quinazoline and pyrimidine systems of agrochemical and biological activities. En: Egyptian Journal of Chemistry, 2015, vol. 58, no. 6, p. 645-657.

FOKS, Henry, et. al. Synthesis and tuberculostatic activity of some 2-piperazinmethylene derivatives 1,2,4-triazole-3-thiones. En: Phosphorus, sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2010, vol. 180, no. 2, p. 537-543.

GOA, Karen L.; BARRADELL, Lee B. Fluconazole: An update of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromises patients. En: Drugs, 1995, vol. 50, p. 658-690.

HANSEN, C.E; MEINS, Frederick; AEBI, Roland. Hormonal regulation of zeatin-riboside accumulation by cultured tobacco cells. En: An international Journal of Plant Biology, 1987, vol. 172, no. 4, p. 520-525.

HEMDAN, M.M.; FAHMY, A.F.; HEGAZI, I.A.; EL-SAYED, A.A. Synthesis and mass spectral study of thiourea andthiocarbamate derivatives from phthalimidoacylisothiocyanates. En: ChemXpress, 2014, vol. 4, no. 1, p.

HIDALGO- SILVA, Andrés Fernando. Síntesis de nuevos 1,2,4-triazoles por reacción de aroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo o aroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con hidrazinas. Trabajo de Grado (Químico). En: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química. Colombia (2017). p. 1-70.

HOLSTEN, J. R.; LILYQUIST, M. R. Aromatic poly(phenylene)4-phenyl-1,2,4-triazoles. En: Journal of Polymer Science: Part A, 1965, vol. 3, no. 11, p. 3905-3917.

INSUASTY, H. et al. Solvent – Free microwave-assisted synthesis of novel 4-hetarylpyrazolo[1,5-a][1,3,5]-triazines. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 2012, vol. 49, p. 1339-1345.

JAEHME, Michael; GUSKOV, Albert; SLOTBOOM, Dirk. Crystal structure of the vitamin B₃ transporter PnuC, a full-length SWEET homolog. En: Nature Structural & Molecular Biology, 2014, vol. 21, no, 11, p. 1-4.

JANSONIUS, Johan N. Structure, evolution and action of vitamin B₆- dependent enzymes. En: Current Opinion in Structural Biology, 1998, vol. 8, p. 759-769.

JASSIM, Ibrisam K.; JUMAA, Fawzi H.; ABED ELWAHAB AL-SOMAIDAI, Gazwan H. Synthesis and study the biological activity of new derivatives of Schiff bases containing bis triazole group. En: Tikrit Journal of Pure Science, 2006, vol. 11, no. 1, p. 97-99.

KAVAK, G. et al. Synthesis and single crystal structure analysis of three novel benzoylthiourea derivatives. En: Turkish Journal of Chemistry, 2009, vol. 33, p. 857-868.

KHARATE, Rajesh M.; DEOHATE, Pradip P.; BERAD, B.N. Synthesis, structural study and antimicrobial screening of bridgehead nitrogen containing 1,8-bis-thiadiazino-triazolyl-octanes. En: Der pharma Chemica, 2012, vol. 4, no.6, p. 2434-2437.

KHIATI, Z.; OTHMAN, A.; GUESSAS, B. Synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazole derivatives of salicylic acid and its synthetic intermediates. En: South African Journal of Chemistry, vol. 60, p. 20-24.

KOCHIKYAN, T.V. et al. Synthesis os 1,2,4-triazole-3-thiols and their S-Substituted derivatives. En: Russian journal of Organic Chemistry, 2010, vol. 46, no. 4, p. 511-555.

KOCYIGIT-KAYMAKCIOGLU, Bedia, Et. al. Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1,2,4-triazole moieties. En: Molecules, 2013, vol. 18, no. 3, p. 3562-3576.

KÜCÜKGÜZEL, Ilkay, Et. al. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl-7-aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. En: European Journal of Medical Chemistry, 2008, vol. 43, no. 2, p. 381-392.

LAMB, Harriet M.; ADKINS, Julie C. Letrozole: A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. En: Drugs, 1998, vol. 56, no. 6, p. 1125-1140.

MAJUMDER, Arpi; GUPTA, Ragini; JAIN, Anshu. Microwave-assisted synthesis of nitrogen-containing heterocycles. En: Green Chemistry Letters and Reviews, 2013, vol. 6, no. 2, p. 151-182.

MIOC, Marius, et al. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives with antibacterial and antiproliferative activity. En: International Journal Of Oncology, 2017, vol. 50, p. 1175 -1183.

MOBINIKHALEDI, Akbar; FOROUGHIFAR, Naser; RAFIEE, Abdolhossein. Synthesis of some novel bis-1,2,4-triazole and bis-1,3,4-thiadiazole derivatives from terephthaloyl and isophthaloyl chlorides. En: Heterocyclic Communications, 2013, vol. 19, no. 4, p. 265-269.

ÖZER, Cemal Koray, et al. Synthesis and characterization of N-(arylcarbamothoyl)-cyclohexanecarboxamide derivatives: The crystal structure of N-(Naphthalen-1-ylcarbamothioyl) cyclohexanecarboxamide. En: Molecules, 2009, vol. 14, no. 2, p. 655-666.

PALASKA, Erhan, et. al. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. En: Il Farmaco, 2002, vol. 57, no, 2, p. 101-107.

PALEKAR, Vikrant; DAMLE, Amey J.; SHUKLA, S. R. Synthesis and antibacterial activity of some novel bis-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and bis-4-thiazolidinone derivatives from terephthalic dihydrazide. En: European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, vol. 44, no. 12, p. 51152-5116.

PARKER, A. J. Protic-dipolar aprotic solvent effects on rates of bimolecular reactions. En: Chemical Reviews, 1969, vol. 69, no. 1, p. 1-32.

PASQUALOTTO, Alessandro C.; THIELE, Karoline O.; GOLDANI, Luciano Z. Novel triazole antifungal drugs: Focus on isavuconazole, ravuconazole and albaconazole. En: Current Opinion in Investigational Drugs, 2010, vol. 11, no. 2, p. 165-174.

PRETSCH, E., et al. Structure Determination of Organic Compounds, Tables of Spectral Data. Switzerland. Verlag Berlin Heidelberg. 2009, P. 307. ISBN 978-3-540-93809-5.

SAEED, Aamer, et al. Design, synthesis, molecular docking studies and *in vitro* screening of ethyl 4-(3-benzoylthioureido) benzoates as urease inhibitors. En: Bioorganic Chemistry, 2014, vol. 52, p. 1-7.

SAEED, Aamer, et al. Novel guanidine compound against multidrug-resistant cystic fibrosis-associated bacterial species. En: Molecules, 2018, vol. 23, no. 5, p. 1158.

SAEED, Aamer, et al. Synthesis, characterization and antibacterial activity of new 1,2- and 1,4-bis(N'-substituted thioureido) benzene derivatives. En: South African Journal of Chemistry, 2013, vol. 66, p. 273-278.

SAEED, Aamer, et al. Synthesis, characterization, crystal structures, and antibacterial activity of some new 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3-aryl thioureas. En: Turkish Journal of Chemistry, 2010, vol. 34, p. 335- 345.

SEKHAR, Mangali Madhu, et. al. Synthesis and antimicrobial activity of 1,3-/1,4-phenylene linked bis(azoles). En: Research on Chemical intermediates, 2016, vol. 42, no. 12, p. 7947-7962.

SHAKER, R. M.; MAHMOUD, A. F.; ABDEL-LATIF, F. F. Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles. En: Phosphorus, sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2005, vol. 180, no. 2, p, 397-406.

SHALINI, Kumari, Et. al. Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. En: Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2011, vol. 7, p. 668- 677.

SINGH, Rakesh; CHOUHAN, Anuja. Important methods of synthesis and biological significance of 1,2,4- triazole derivatives. En: World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2014, vol.3, no. 8, p. 874-906.

TAYLOR, Alexandria, Et al. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. En: Organic & Biomolecular Chemistry, 2016, vol. 14. no. 28, p. 6599-6874.

WATSON, J.D; CRICK F.H.C. The Structure of DNA. En: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1953, vol. 18, p. 123-131.

WISEMAN, Lynda R.; ADKINS, Julie C. Anastrozole: A review of this use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. En: Drugs & Aging, 1998, vol. 13. No. 4, p. 321-332.

WISEMAN, Lynda R.; SPENCER, Caroline M. Vorozole. En: Drugs & Aging, 1997, vol. 11, no. 3, p. 245-250.

YANG, Jian-Gou; PAN, Fu-You. New 3-[4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridinones)-3-yl]-4-substituted-(1H)-1,2,4-triazole-5-thiones: Efficient synthesis, X-Ray crystallographic analysis, and antitumor activity. En: Letters in Organic Chemistry, 2007, vol. 4, no. 2, p. 137-141.