

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS
HETAROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO Y EL 5-AMINO-3-FENIL-
1*H*-1,2,4-TRIAZOL COMO MÉTODO DE OBTENCIÓN DE NUEVAS
TRIAZOLOTRIAZINAS

CINDY VANESSA RESTREPO BURGOS

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2012

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS
HETAROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO Y EL 5-AMINO-3-FENIL-
1*H*-1,2,4-TRIAZOL COMO MÉTODO DE OBTENCIÓN DE NUEVAS
TRIAZOLOTRIAZINAS

CINDY VANESSA RESTREPO BURGOS

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

Director
HENRY INSUASTY INSUASTY
Ph.D. en Ciencias Químicas

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2012

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS
HETAROILIMIDOTIOCARBONATOS DE O,S-DIETILO Y EL 5-AMINO-3-FENIL-
1*H*-1,2,4-TRIAZOL COMO MÉTODO DE OBTENCIÓN DE NUEVAS
TRIAZOLOTRIAZINAS

Este trabajo de grado se realizó en el marco del proyecto “Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas sustituidas con fragmentos amino y anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad, en condiciones libre de disolvente, empleando radiación de microondas” (código: 110448925175) financiado por COLCIENCIAS y realizado en conjunto entre el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño, dirigido por el doctor Henry Insuasty y el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle, dirigido por el doctor Braulio Insuasty.

El proyecto se ejecutó a través de la Vicerrectoría de Investigaciones y Postgrados-VIPRI, de la Universidad de Nariño, mediante acuerdo VIPRI 016 de marzo 01 de 2010 y contrato No 633-2009 entre COLCIENCIAS y la UNIVERSIDAD DE NARIÑO.

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2012

NOTA DE RESPONSABILIDAD

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

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

Nota de Aceptación:

HENRY INSUASTY INSUASTY
Director

SILVIA CRUZ SANCHEZ
Jurado

HENRY ESCOBAR PÉREZ
Jurado

San Juan de Pasto, Noviembre de 2012

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico a DIOS por darme la vida y ser mi apoyo espiritual. A mi Padre Julio Restrepo por brindarme los recursos necesarios y estar a mi lado apoyándome. A mi Madre Amelia Burgos por hacer de mi una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor. Para mi novio Victor Moncayo, por estar siempre presente apoyándome y brindándome todo su amor, pero en especial a mi hijo Alejandro por ser mi fuerza, mi alegría y que algún día se sienta orgulloso de mí.

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar expresando mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Henry Insuasty, por aceptarme en su grupo de investigación, por su amistad y ayuda, por su apoyo, sus consejos durante la elaboración de este trabajo de investigación, así como el valioso aporte en la corrección de esta tesis.

A COLCIENCIAS y a la Vicerrectoría de Investigaciones, Posgrados y Relaciones Internacionales (VIPRI) de la Universidad de Nariño, por el soporte financiero de esta investigación.

A los profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño.

A todos mis compañeros de Química, por todos esos buenos momentos vividos durante toda la carrera.

A mis amigos de la vida y del laboratorio, Edison Castro y José Camacho, por la colaboración y las experiencias que me llevaron a aprender lo mejor de cada uno.

A mis padres y familiares por el apoyo espiritual y económico.

Agradezco especialmente a mis dos amores Victor Moncayo y mi bebé Alejandro por la comprensión, paciencia y el ánimo durante el transcurso de la carrera y que hasta el día de hoy sigue dándome ánimo para terminar este proceso.

A todos ellos, gracias..

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	18
1. OBJETIVOS	19
1.1 OBJETIVO GENERAL	19
1.2 Objetivos específicos:	19
2. ANTECEDENTES.....	20
2.1 Materiales de partida	20
2.1.1 Heteroimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.....	20
2.1.1.1 Método de obtención de heteroimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo.	21
2.1.2.1 Propiedades químicas y físicas del 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol.	22
2.1.2.2 Método de obtención de 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol.	23
2.2 Productos objetivo.	24
2.2.1 Triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	24
2.2.1.1 Estructura y nomenclatura.....	24
2.2.2 Importancia farmacológica y biológica de 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	25
2.2.3 Métodos de síntesis de las 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazinas.....	27
2.2.3.1 Síntesis en solución.	27
2.2.3.1.1 Síntesis de 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	27
2.2.3.1.2 Síntesis de 1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	31
2.2.3.2 Radiación de microondas	32
2.2.4 Isomerización de las 1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.....	33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37

4.1 Obtención de los productos objetivo.	37
4.1.1 Obtención de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b a partir de los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo 1a,b.	37
4.1.1.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.....	37
4.1.1.2 Caracterización de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 42a,b.....	41
4.1.2 Posible ruta de formación de las triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b.	52
4.1.3 Obtención de las triazolo-1,3,5-triazinas 43a,b y 47a,b a partir del 2-furoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 50a y el 5-aminotriazol 5.	53
4.1.3.1 Caracterización de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5- <i>a</i>] (43a,b y 52a,b) y [4,3- <i>a</i>] (47a y 53a,b).	58
4.1.4 Posible ruta de formación de las triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 43a,b y 47a,b.	74
4.1.5 Estudio de la isomerización de las triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas a las triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	76
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	78
5.1 Generalidades.....	78
5.2 Los productos objetivo	79
5.2.1 Obtención de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas por los Métodos A y B.....	79
5.2.2 Obtención de las triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas y triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas usando un reactor focalizado CEM-Discover y como catalizador TEA.	82
5.3 Ensayos de isomerización.	83
CONCLUSIONES	84
RECOMENDACIONES	86
BIBLIOGRAFÍA	87

LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Centros electrofílicos de los hetaroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo...	20
Figura 2. Estructura del 5-amino-3-feniltriazol.	22
Figura 3. Formas tautoméricas del 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol.	22
Figura 4. (a) Estructura general y nomenclatura de las triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas. (b) Numeración del sistema triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazínico.	25
Figura 5. Compuestos bioactivos que contienen el sistema triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazínico.	26
Figura 6. CCD de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo 1a realizada en DMF y calentamiento a reflujo.	38
Figura 7. CCD de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo 1a.	39
Figura 10. Numeración de las triazolotriazinas 42a,b.	41
Figura 8. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 42b.	42
Figura 9. Espectro RMN ¹ H del compuesto 42b.	43
Figura 11. Espectro RMN ¹³ C y DEPT-135 del compuesto 42b.	45
Figura 12. Espectro HSQC del compuesto 42b.	46
Figura 13. Espectro HMBC del compuesto 42b.	47
Figura 14. Espectro HMBC del compuesto 42b. Expansión de las señales aromáticas.	48
Figura 15. Correlaciones esperadas para el compuesto 42b y su regioisómeros. .	49
Figura 16. Espectro NOESY del compuesto 42b.	50
Figura 17. Espectro de masas del compuesto 42b.	51
Figura 18. Espectro de masas del compuesto 42a.	51

Figura 19. CCD* de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo 50a.....	55
Figura 20. CCD* de la reacción entre 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol 5 y 2-furoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo 50a utilizando como catalizador TEA.	55
Figura 21. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 43a.....	59
Figura 22. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 47a.....	59
Figura 23. Espectro RMN ¹ H del compuesto 43a.	61
Figura 24. Espectro RMN ¹ H del compuesto 47a.	61
Figura 25. Numeración de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>]....	63
Figura 26. Espectro RMN ¹³ C-DEPT-135 del compuesto 43a.....	66
Figura 27. Espectro RMN ¹³ C-DEPT-135 del compuesto 47a.....	67
Figura 28. Espectro HSQC del compuesto 43a.....	69
Figura 29. Espectro HMBC del compuesto 43a.....	69
Figura 30. Espectro HSQC del compuesto 47a.....	70
Figura 31. Espectro HMBC del compuesto 47a.....	70
Figura 32. Correlaciones esperadas para el compuesto 43a y sus posibles regioisómeros.....	71
Figura 33. Espectro NOESY del compuesto 43a.....	72
Figura 34. Espectro NOESY del compuesto 47a. Expansión de las señales aromáticas.....	72
Figura 35. Espectro de masas del compuesto 43a.	73
Figura 36. Espectro de masas del compuesto 47a.	73
Figura 37. Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b.....	81
Figura 38. Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>]1,3,5-triazinas.	83

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Reacción general para la obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo.	21
Esquema 2. Reacción general de comportamiento de los 5-amino-1,2,4-triazoles con un reactivo bielectrofílico.	23
Esquema 3. Reacción de obtención de 5-amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol 5.....	24
Esquema 4. Reacción de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 18.	27
Esquema 5. Diseño de la síntesis de los 5(7)-amino-6,7(4,5)-dihidro-1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas 22 y 23. Donde R ₁ = H y R ₂ = Ph.	28
Esquema 6. Síntesis de las diamino sustituidas 1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	29
Esquema 7. Síntesis del 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazina 34.	30
Esquema 8. Reacción de 5-amino-1,2,4-triazol 24 con etil N-acilimidatos 36.	31
Esquema 9. Reacción de obtención de 1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]-triazin-5-onas 41. Siendo R ₁ = Me y R ₂ = Ph.	32
Esquema 10. Reacción general de obtención de posibles nuevas triazolo-1,3,5-triazinas con anillos heterocíclicos como sustituyentes.	35
Esquema 11. Posible ruta de formación de las nuevas triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	53
Esquema 12. Síntesis de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas a partir del hetaroilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 50a,b y los 5-aminotriazoles 5, 51a,b...56	
Esquema 13. Posible ruta de formación de las nuevas triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	75
Esquema 14. Isomerización de las triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas a las correspondientes triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas, siguiendo el rearreglo de Dimroth.	77

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. La reacción de los 5-aminotriazoles 24 con los <i>N</i> -cianocarboimidatos 25.	29
Tabla 2. La reacción de 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con etil <i>N</i> -acilbenzimidatos 36.	31
Tabla 3. Comparación de los tiempos de reacción en solución utilizando diferentes disolventes.	38
Tabla 4. Comparación de las reacciones por métodos A y B de las triazolotriazinas 42a,b y 43a,b.	40
Tabla 5. Características físicas de las triazolotriazinas 42a,b y 43a,b.	40
Tabla 6. Principales bandas de IR (cm ⁻¹) de los compuestos 42a,b.	42
Tabla 7. Datos de RMN ¹ H (δ ppm) de los compuestos 42a,b. CDCl ₃ , 400 MHz...43	43
Tabla 8. Datos de RMN ¹³ C (δ ppm) de los compuestos 42a,b. CDCl ₃ , 400 MHz..45	45
Tabla 9. Características de la síntesis con MW de las triazolotriazinas 43a,b.	55
Tabla 10. Características de la síntesis con MW (300W) y Et ₃ N.....	56
Tabla 11. Propiedades físicas de las triazolotriazinas.....	57
Tabla 12. Factores de retención de las triazolotriazinas [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>]. Fase móvil hex-AcOEt 4:1	58
Tabla 13. Datos Espectro IR (cm ⁻¹) de las triazolo[1,5- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas y las triazolo[4,3- <i>a</i>]-1,3,5-triazinas.	60
Tabla 14. Señales en RMN ¹ H que diferencian los isómeros [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>].	60
Tabla 15. Datos de RMN ¹ H (δ ppm) de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>]. CDCl ₃ , 400 MHz.	63
Tabla 16. Señales en RMN ¹³ C que diferencian los isómeros [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>].	65
Tabla 17. Datos de RMN ¹³ C (δ ppm) de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>]. CDCl ₃ , 400 MHz.	68

Tabla 18. Características de la isomerización de las triazolotriazinas [4,3- <i>a</i>] a [1,5- <i>a</i>].	76
Tabla 19. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de los productos 42a,b y 43a,b.....	80
Tabla 20. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de las triazolotriazinas [1,5- <i>a</i>] y [4,3- <i>a</i>].	82

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt: Acetato de etilo
°C: Grados centígrados
CC: Cromatografía de Columna
CCD: Cromatografía de Capa Delgada
DMA: Dimetilamina
DMF: Dimetilformamida
DHFR: Dihidrofolato Reductasa
EtBr: Bromuro de etilo
EtO: Grupo etoxilo
EtOH: Etanol
EtS: Grupo tioetilo
EtSH: Etanotiol
g: Gramos
GICH: Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos
H: Hidrógeno
h: Hora
Het: Heterociclo
HMBC: Heteronuclear multiple bond connectivity
HSQC: Heteronuclear single quantum correlation
IR: Infrarrojo
KSCN: tiocianato de potasio
Me: Grupo metilo
MeCN: Acetonitrilo
min.: Minutos
mL: Mililitros
MS: Espectrometría de masas
MW: Radiación de microondas
NOESY: Nuclear overhauser spectroscopy
p.f.: Punto de fusión
Ph: fenilo
PhO: Grupo fenoxilo
Py: grupo piridinio
Rend.: Rendimiento
RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear protónica
°T: Temperatura
T amb.: Temperatura ambiente
TEA: Trietilamina
THF: Tetrahidrofurano
UV-vis: Ultravioleta – visible
W: Watts
%: Porcentaje

RESUMEN

Se evaluó la interacción entre los heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo con 5-amino-3-fenil-1,2,4-triazol como una ruta para la preparación de nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, se encontró que la reacción conduce a una mezcla de cuatro productos. Por lo tanto, como una forma de aumentar el rendimiento de la reacción y para facilitar la purificación de estos compuestos se estudió la reacción entre los heteroimidotiocarbonatos de *S,S*-dietilo con 5-aminotriazoles y se estableció que conducen a una mezcla de dos productos regioisoméricos, las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas y las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas.

La síntesis de estas triazolotriazinas se realizó por primera vez aplicando radiación de microondas.

Se confirmó experimentalmente que las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas se pueden isomerizar a las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas empleando radiación de microondas en presencia de piridina como catalizador.

La estructura de los nuevos compuestos se estableció con las técnicas espectroscópicas (IR, RMN ^1H y ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY) y espectrometría de masas.

ABSTRACT

The interaction between *O,S*-diethyl heteroylimidothiocarbonates and 5-amino-3-phenyl-1,2,4-triazole as a route for the preparation of novel 1,2,4-triazolo [1,5-*a*]-1,3,5-triazines was evaluated, it was found that the reaction leads to a mixture of four products. Therefore, as a way to increase the yield of the reaction and to facilitate purification of these compounds the reaction between *S,S*-diethyl heteroylimidodithiocarbonates and 5-aminotriazoles was studied and leading to a mixture of two products regioisomeric, the 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine and 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazines.

The synthesis of these triazolotriazines is first performed using microwave radiation.

It was confirmed experimentally that 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazines were isomerized to 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazines by using microwave irradiation without solvent in the presence of pyridine as catalyst.

The structure of the new compounds were established with the spectroscopic (IR, ¹H and ¹³C HSQC, HMBC, NOESY) and mass spectrometry.

INTRODUCCIÓN

Los derivados de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]1,3,5-triazinas al ser inhibidores de los receptores de la adenosina A_{2a} son usados en el tratamiento de desórdenes neurológicos como la enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad y desórdenes cerebrovasculares, de lo anterior se deriva el interés en esta clase de compuestos.¹⁻⁶

Estas reacciones se han realizado en solución y no hay reportes de la obtención de triazolotriazinas empleando radiación de microondas. Debido a que las reacciones vía microondas, en general, presentan un comportamiento similar a las reacciones en solución, pero como en algunos casos la regioselectividad puede ser invertida, se evaluó la radiación de microondas como una metodología alterna a las condiciones clásicas en solución, que condujo a la síntesis de nuevas triazolotriazinas.

La estrategia inicial de síntesis fue la reacción entre el 5-amino-3-fenitriazol con los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo para la obtención de nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]1,3,5-triazinas, sustituidas con anillos heterocíclicos como el 2-furilo y 2-tienilo. Además, se obtuvieron estas triazolotriazinas haciendo reaccionar los hetaroilimidoditio carbonatos de *S,S*-dietilo con 5-aminotriazoles como ruta alternativa para minimizar los productos de reacción a sólo dos regioisómeros, uno de los cuales según ensayos experimentales se isomeriza a la triazolotriazina más estable en medio básico.

La reactividad de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo se fundamenta al tener dos centros electrofílicos, el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, que resultan altamente reactivos. Por otra parte, los 5-amino-1*H*-1,2,4-triazoles presentan alta estabilidad y reactividad química debido a que pueden existir en diferentes formas tautoméricas, además, pueden reaccionar a través de los nitrógenos en posiciones 1,2 y 4, y el grupo amino en posición 5. De acuerdo a la reactividad y a las reacciones estudiadas en la literatura^{7,8} es más probable la formación de los productos objetivo de esta investigación, las triazolo[1,5-*a*]1,3,5-triazinas.

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

² Vu, Ch. B.; Shields, P.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Wang, J.; Engber, T.; Ayyub E.; Petter, R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 4835-4838.

³ Vu, Ch. B.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Smits, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Grant, D.; Hetu, G.; Chen, L.; Zhang, J.; Petter, R.C. *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 4291-4299.

⁴ Peng, H.; Kumaravel, G.; Yao, G.; Sha, L.; Wang, J.; Vlijmen, H.V.; Bohnert, T.; Huang, C.; Vu, Ch.B.; Ensinger, C.L.; Chang, H.; Engber, T.M.; Whalley, E.T.; Petter, R.C. *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6218-6229.

⁵ Dolzhenko, A.V.; Tan, B.J.; Dolzhenko, Anna V.; Chiu, G.N.C.; Chui, W.K. *J. Fluorine Chem.*, 2008, 129, 429-434.

⁶ Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 63, 12888-12895.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar las reacciones de ciclación entre los 5-aminotriazoles con los carbonatos de *O,S*-dietilo ó *S,S*-dietilo, como una ruta eficiente para la obtención de nuevas 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazinas que contengan anillos heterocíclicos como el 2-furilo y 2-tienilo como sustituyentes. Además, estudiar la isomerización de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

1.2 Objetivos específicos:

1. Aplicar las metodologías desarrolladas para la síntesis de los carbonatos de *O,S*-dietilo ó *S,S*-dietilo y los 5-aminotriazoles. Además, evaluar la regioselectividad de la reacción de los 5-aminotriazoles con los carbonatos.
2. Establecer las mejores condiciones de las reacciones de ciclación para la síntesis de las nuevas triazolotriazinas.
3. Caracterizar los nuevos productos con ayuda de las técnicas espectroscópicas.
4. Proponer la posible ruta de ciclación con base en la información espectroscópica de los productos finales y los posibles intermedios de reacción.
5. Establecer las mejores condiciones para la isomerización de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

2. ANTECEDENTES

En esta parte del proyecto se describe una revisión bibliográfica de los métodos de síntesis y ejemplos del comportamiento químico de los materiales de partida así como las rutas sintéticas utilizadas para la obtención de compuestos con el sistema triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico.

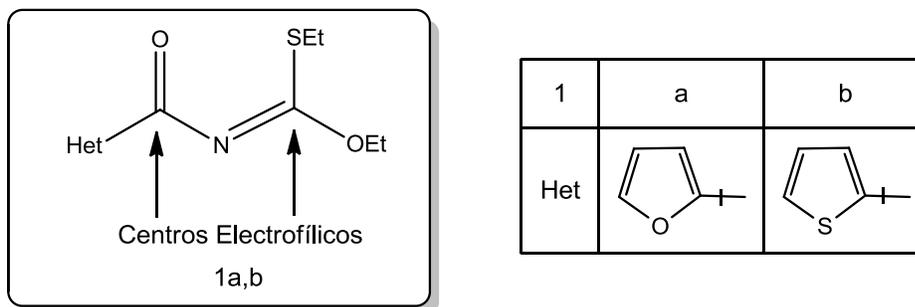
2.1 Materiales de partida

2.1.1 Heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.

Los heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b son compuestos que poseen la estructura mostrada en la figura 1, donde Het en este caso será un anillo de cinco miembros como el furano ó tiofeno, respectivamente.

El heteroimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo posee dos centros electrofílicos: el carbono de la porción iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, siendo el primero más susceptible que el segundo frente al ataque de un agente nucleofílico,⁷ porque es el carbono más electrofílico, ya que ante una adición nucleofílica se produce una deslocalización electrónica hacia el oxígeno del grupo carbonilo que soporta mejor una carga negativa.

Figura 1. Centros electrofílicos de los heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.



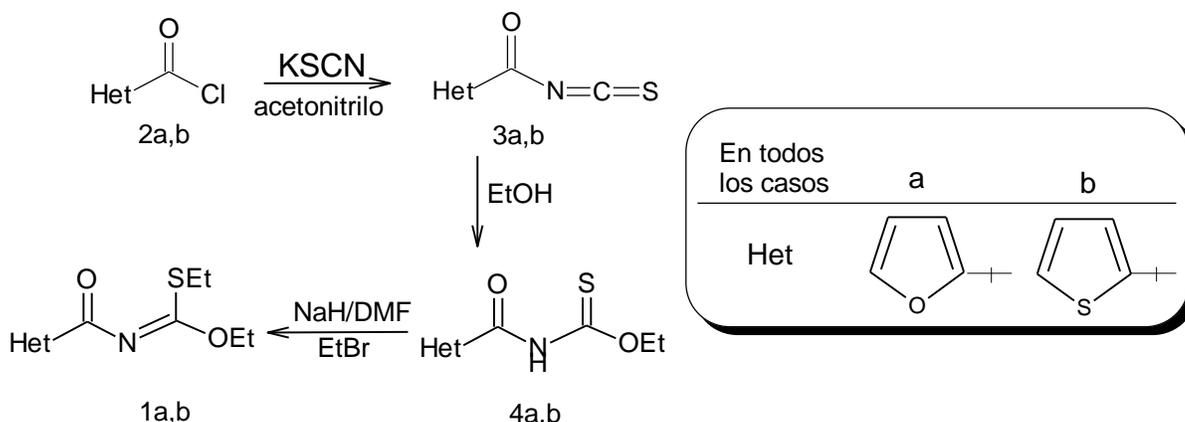
Fuente: esta investigación.

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

2.1.1.1 Método de obtención de heteroailimidotiocarbonatos de O,S-dietilo.

Recientemente el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño^{8,9,10}, reportó una metodología para la obtención de los heteroailimidotiocarbonatos de O,S-dietilo 1a,b que va a ser utilizada en esta investigación. Para llegar al precursor objetivo, el correspondiente cloruro de heteroailo 2a,b se hace reaccionar con tiocianato de potasio para producir los isotiocyanatos de heteroailo 3a,b que inmediatamente se hacen reaccionar con etanol (EtOH) para producir los heteroailtiocarbamatos de O-etilo 4a,b, los cuales se aíslan mediante adición sobre agua-hielo y posterior filtración antes de convertirlos en los derivados 1a,b (esquema 1). Para obtener los heteroailimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo utilizados en la ruta alterna de esta investigación se utiliza esta metodología, pero en lugar de utilizar etanol se adiciona tioetanol (EtSH).

Esquema 1. Reacción general para la obtención de los heteroailimidotiocarbonatos de O,S-dietilo.



Fuente: Estrada S., Síntesis de nuevas 4-Heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-Triazinas por reacción entre Heteroaroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo y 5-amino-3-aril-1*H*-Pirazoles, San Juan de Pasto, 2009, 85 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

2.1.2 El 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol

Se numera (figura 2) partiendo desde el nitrógeno enlazado al átomo de hidrógeno en la posición 1, continuando hacia el otro átomo de nitrógeno en la posición 2, de

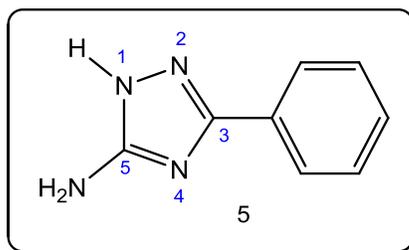
⁸ Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocyanatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. San Juan de Pasto, **2005**, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

⁹ Castro, E. y Sánchez, E. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroilo y heteroailiminotiocarbonatos de O,S-dietilo. San Juan de Pasto, **2008**, 84 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.

¹⁰ Estrada S., Síntesis de nuevas 4-Heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-Triazinas por reacción entre Heteroaroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo y 5-amino-3-aril-1*H*-Pirazoles, San Juan de Pasto, **2009**, 85 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

tal forma que, el grupo fenil queda en la posición 3 y el grupo amino en la posición 5.

Figura 2. Estructura del 5-amino-3-feniltriazol.

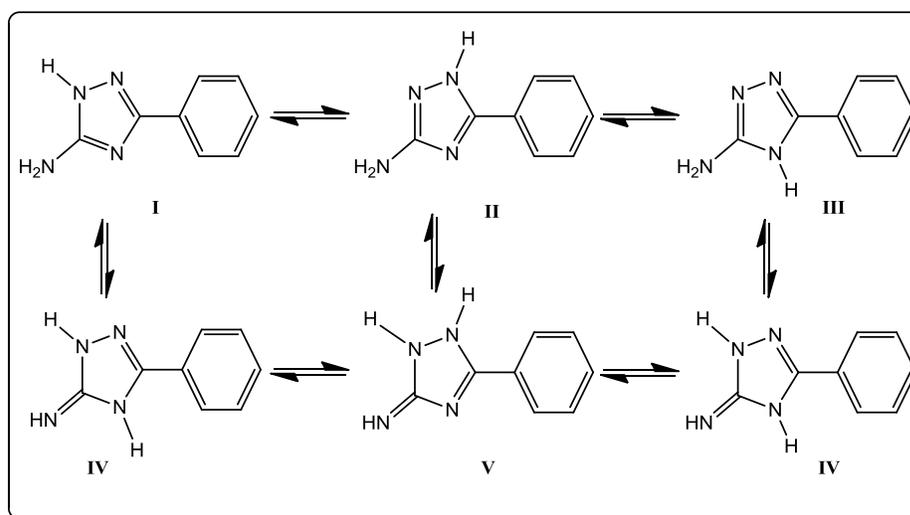


Fuente: de esta investigación.

2.1.2.1 Propiedades químicas y físicas del 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol.

Entre las propiedades químicas del 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol se presentan la alta estabilidad y reactividad química debido a que puede existir en las formas tautoméricas I-V (figura 3); siendo los tautómeros I-III los que predominan sobre los tautómeros IV y V,¹¹ debido a que en estos no se pierde la aromaticidad lo cual disminuye la estabilidad. Igualmente, estos triazoles pueden reaccionar a través de sus cuatro centros nucleofílicos; los nitrógenos en posiciones 1,2, 4, y el grupo amino en posición 5.

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

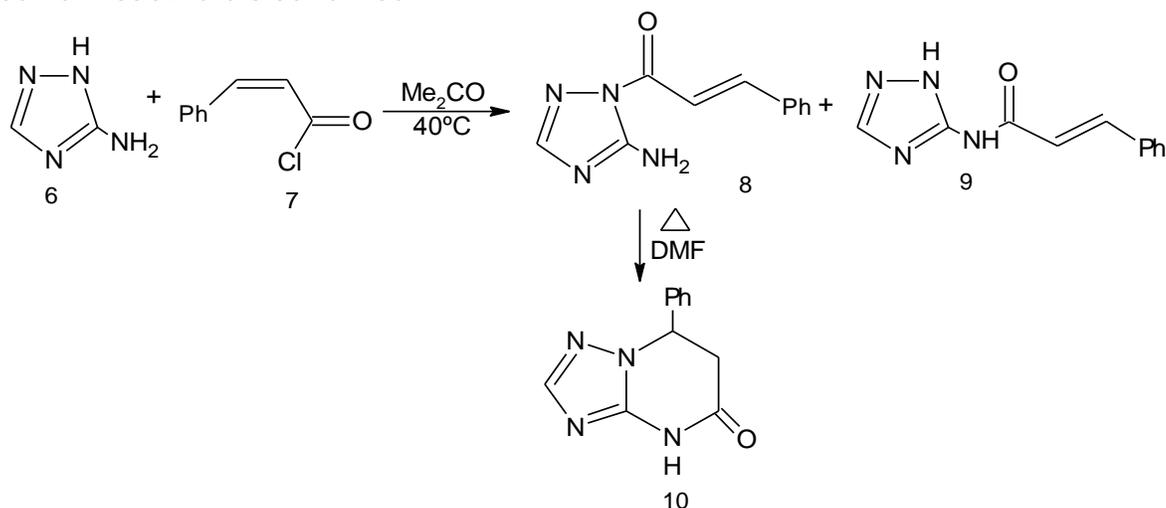


Fuente: de esta investigación.

¹¹ Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, pág. 2124-2128.

En la siguiente reacción se muestra la capacidad de los 5-amino-1,2,4-triazoles de reaccionar por sus dos centros nucleofílicos (esquema 2), en este ejemplo, el 5-amino-1,2,4-triazol 6 al reaccionar con reactivos bielectrofilicos como 7 bajo condiciones suaves conducen a la formación de mezclas de productos de la mono- y diacilación de 6 en sus sitios nucleofílicos para producir los aminotriazoles 8 y 9. La ciclación requiere de condiciones como el reflujo en DMF que produce un sistema heterocíclico denominado 7-fenil-6,7-dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ona 10.¹²

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



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

Los 1,2,4-triazoles poseen una estructura de naturaleza anfotérica, además de la gran estabilidad, carácter aromático, el patrón de sustitución del núcleo y las pruebas físicas sugieren que su naturaleza es considerablemente polar. Por lo tanto, los 1,2,4-triazoles son fácilmente solubles en disolventes polares y sólo ligeramente solubles en solventes no polares, la solubilidad en los segundos se incrementa por la sustitución en el átomo de nitrógeno exocíclico.^{13,14}

2.1.2.2 Método de obtención de 5-amino-3-fenil-1,2,4-triazol.

La reacción de benzoato de etilo 11 con hidrazina en etanol por calentamiento a reflujo da la correspondiente benzhidrazida 12 con un rendimiento del 93%,¹⁵ la

¹² Lipson, V.V.; Karnozhitskaya, T.M.; Shishkina, S.V.; Shishkin, O.V.; Turov, A.V. *Russ. J. Org. Chem.*, 2008, 44, pág. 1695-1707.

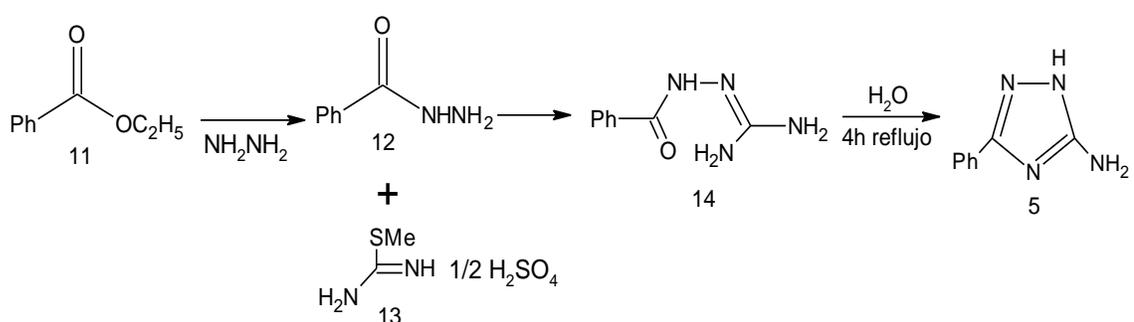
¹³ Potts, K.T. *Chem. Rev.*, 1961, pág. 87-127.

¹⁴ Rudenko, R.V.; Komykhov, S.A.; Musatov, V.I.; Desenko, S.M. *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 46, pág. 285-288.

¹⁵ Elderfield, R.C.; Liao, T.K. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4996.

cual, posteriormente reacciona con la S-metilisotiurea 13 para producir N-benzamidoguanidina 14 con un rendimiento del 86%. El intermedio 14 se cicla en agua por calentamiento a reflujo, generando el correspondiente 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 5 con un rendimiento del 97% (esquema 3), la anterior metodología va a ser utilizada en esta investigación.⁶ Para obtener los 5-amino-3-hetariltriazoles utilizados en la ruta alterna de esta investigación se utiliza esta metodología, pero en lugar de utilizar fenilhidrazida 11 se parte de la apropiada hetarilhidrazida, en este caso, 2-furohidrazida ó tiofen 2-carbohidazida.

Esquema 3. Reacción de obtención de 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 5.



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

2.2 Productos objetivo.

2.2.1 Triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

Los productos finales de esta investigación son las nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, cuyo anillo triazínico presenta sustituyentes heterocíclicos como el 2-furilo ó 2-tienilo.

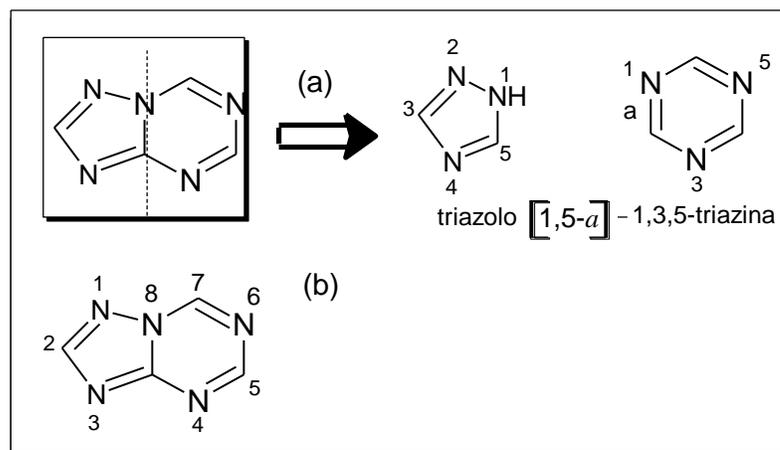
2.2.1.1 Estructura y nomenclatura.

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

La numeración del sistema bicíclico, inicia en el nitrógeno triazínico adyacente al anillo del triazol y continua hacia el siguiente nitrógeno triazínico como se muestra

en la figura 4b. Esta numeración sirve para asignar la posición que ocupan los diferentes sustituyentes dentro de la molécula.

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



Fuente: esta investigación.

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

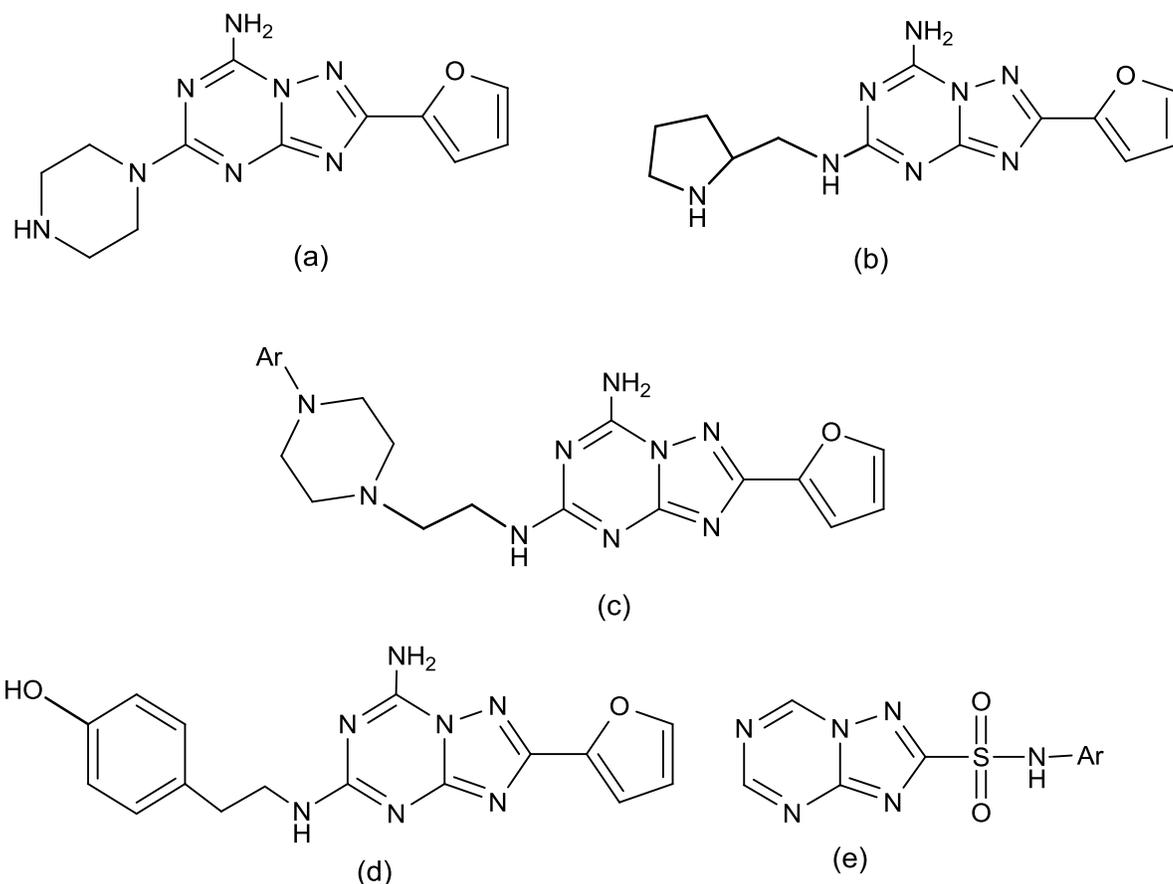
En la literatura se han reportado diferentes compuestos que contienen el sistema 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazínico con una amplia variedad de aplicaciones médicas, tal es el caso del 2-furil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina (figura 5, a-c) como potentes y selectivos receptores antagonistas de la adenosina A_{2a} , los cuales, han demostrado mejorar la capacidad motora en roedores que presentan la enfermedad de Parkinson.^{2,16}

En los últimos años, los receptores de adenosina A_{2a} se han convertido en objeto de estudio, porque están presentes en los ganglios basales, una región del cerebro que ha demostrado ser importante en la función motora. En este momento hay una serie de estudios farmacológicos que demuestran que la función motora o incluso una condición cataléptica podría revertirse usando receptores antagonistas selectivos de la adenosina A_{2a} .^{3,17}

¹⁶ Vu, Ch.B.; Pan, D.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Smits, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Grant, D.; Hetu, G.; Petter, R.C. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, pág. 2009-2018.

¹⁷ Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Chuia, W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, pág. 7180-7183.

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



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

Los derivados de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas fueron seleccionados contra una variedad de objetivos biológicos con particular atención en la inhibición de los receptores de adenosina, que están ampliamente expresados en el sistema nervioso central. Los inhibidores de receptores de adenosina A_{2a} pueden ser usados en el tratamiento de desórdenes nerviosos como la enfermedad de Parkinson, depresión, ansiedad y desórdenes cerebrovasculares que están asociados con las vías de señalización del receptor A_{2a} . Los compuestos que tienen 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina como núcleo en su estructura presentan la mayor afinidad de enlace a los receptores de adenosina A_{2a} . Además, se encontraron que el sustituyente 2-furilo en la triazolotriazina aumenta la actividad

inhibitoria, es así como el compuesto 5d posee alta afinidad y selectividad a los receptores de adenosina A_{2a} y es usado como referencia estándar.¹⁸

N.R. Pearson y W.A. Kleschick encontraron que el compuesto triazolotriazínico representado en la figura 5e contiene fragmentos sulfonamido que presentan actividad herbicida y son activos en la supresión del proceso de nitrificación de nitrógeno y amonio en el suelo, además son efectivos regulando el crecimiento de cultivos.¹⁹

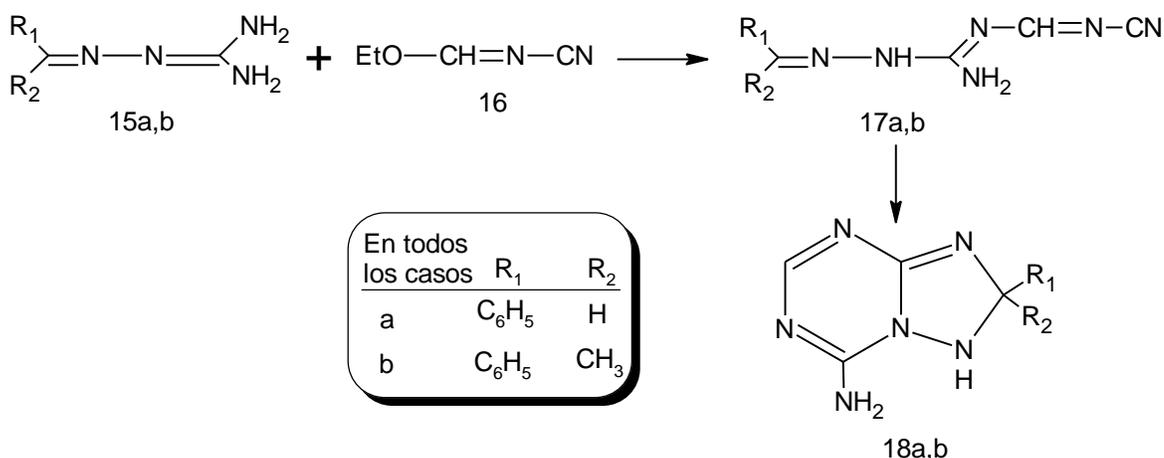
2.2.3 Métodos de síntesis de las 1,2,4-triazolo-1,3,5-triazinas.

2.2.3.1 Síntesis en solución.

2.2.3.1.1 Síntesis de 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

Según Miyamoto y colaboradores una ruta de síntesis para el sistema 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico 18 es la reacción a temperatura ambiente de la diaminometilenhidrazona 15 con el cianoimidoformato de etilo 16 para formar el intermediario 17 con altos rendimientos. La ciclación de 17 se realizó en acetonitrilo ó metanol por calentamiento a reflujo por 30 min. De esta manera, se obtuvo un rendimiento del 70% y 82% para 18a y 18b, respectivamente. Cuando la reacción de 15a,b y 16 es realizada a reflujo y en presencia de una amina terciaria se obtiene el sistema 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico 18a,b con rendimientos comparables con el procedimiento en dos etapas (esquema 4).²⁰

Esquema 4. Reacción de obtención de las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 18.



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

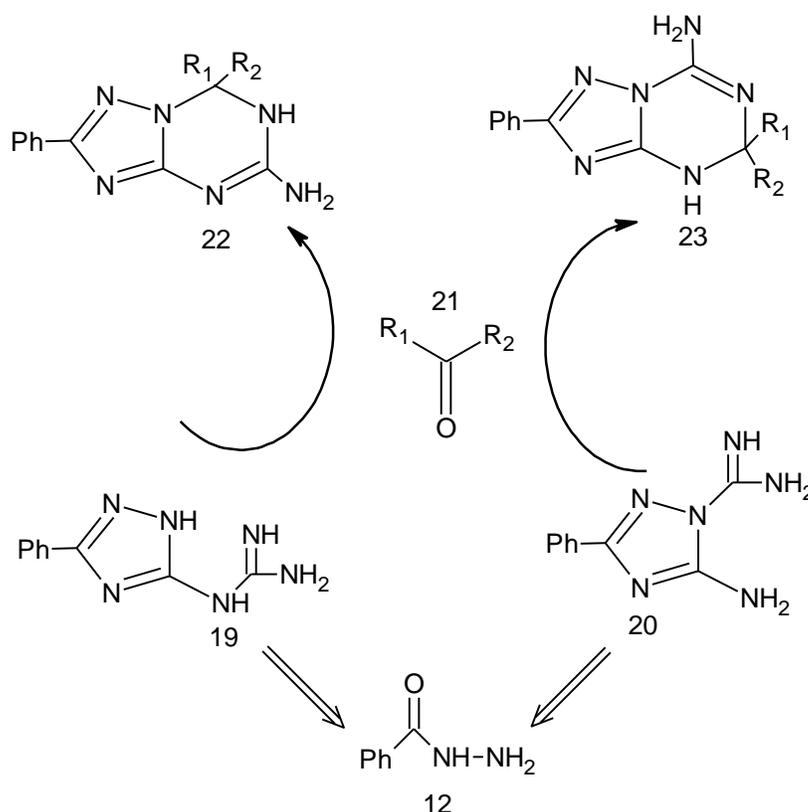
¹⁸ Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, pág. 1723-1759.

¹⁹ Pearson, N.R.; Kleschick, W.A., *Patente Estadounidense*, 4,605,433; 1986.

²⁰ Miyamoto, Y.; Yamazaki, C.; Matzui, M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, 27, pág. 1553-1557.

A. V. Dolzhenko y colaboradores diseñaron una síntesis en varios pasos de dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 22 y 23 a partir de benzhidrazida 12 con la consecuente formación de los anillos 1,2,4-triazol y 1,3,5-triazina mediante procedimientos sencillos, baratos y reactivos fácilmente disponibles, lo que hace a este enfoque sintético muy práctico. El último paso que condujo a la formación del núcleo de 1,3,5-triazina fue alcanzado a través de la ciclación de los sustituyentes adecuados del 1,2,4-triazol, es decir, 5-guanidino-3-fenil-1,2,4-triazol 19 ó 5-amino-1-guanina-3-fenil-1,2,4-triazol 20 con aldehídos ó cetonas 21 (esquema 5).⁶

Esquema 5. Diseño de la síntesis de los 5(7)-amino-6,7(4,5)-dihidro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 22 y 23. Donde R₁= H y R₂ = Ph.



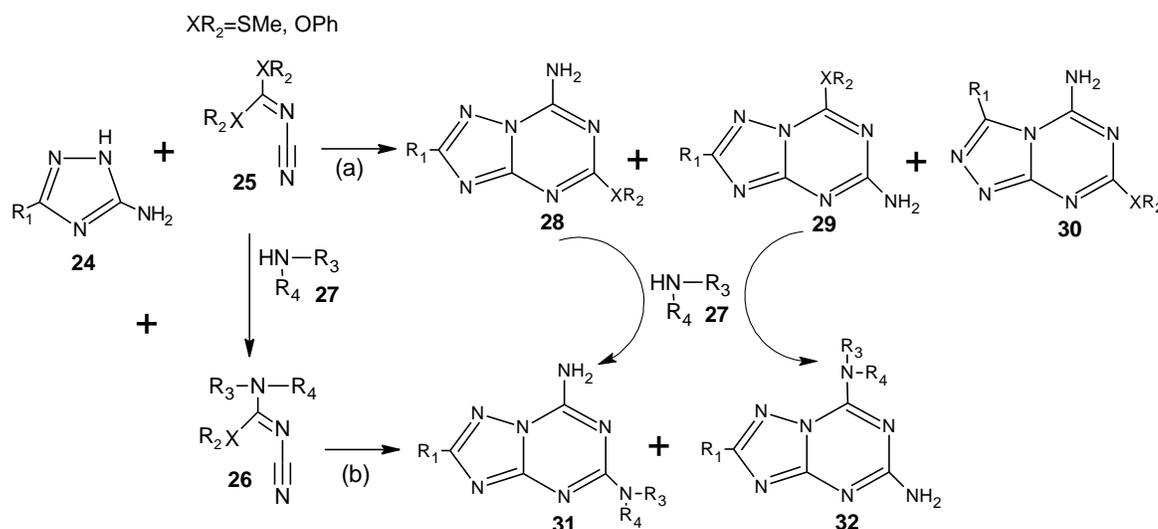
Fuente: Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 63, 12888-12895.

En otras investigaciones Caulkett, P. W. R y su grupo²¹ evaluaron la reacción de los 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con los *N*-cianocarboimidatos 25 (esquema 6) generando

²¹ Caulkett, P.W.R.; Jones, G.; McPartlin, M.; Renshaw, N.D.; Stewart, S.K.; Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, pág. 801-808.

una mezcla de tres productos (ruta a), pero al preparar inicialmente 30 a partir de los *N*-cianocarboimidatos 25 con las aminas 27, y hacerlo reaccionar con el 5-amino-1,2,4-triazol 24 produce una mezcla de dos productos (ruta b). Por la ruta a se produce una mezcla de los productos 28-30, se presentaron muy bajos rendimientos y requiere la separación de los productos por cromatografía (tabla 1). Los compuestos de 28 y 29 se convierten en los productos deseados 5,7-diamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 31 y 32 a través de la reacción con las aminas 27. La ruta b es una síntesis alternativa de 5,7-diamino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas utilizando la reacción de los 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con 26, se presentan largos tiempos de reacción, pero obteniendo sólo la mezcla de los compuestos 31 y 32 que se separan por cromatografía de columna.

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



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

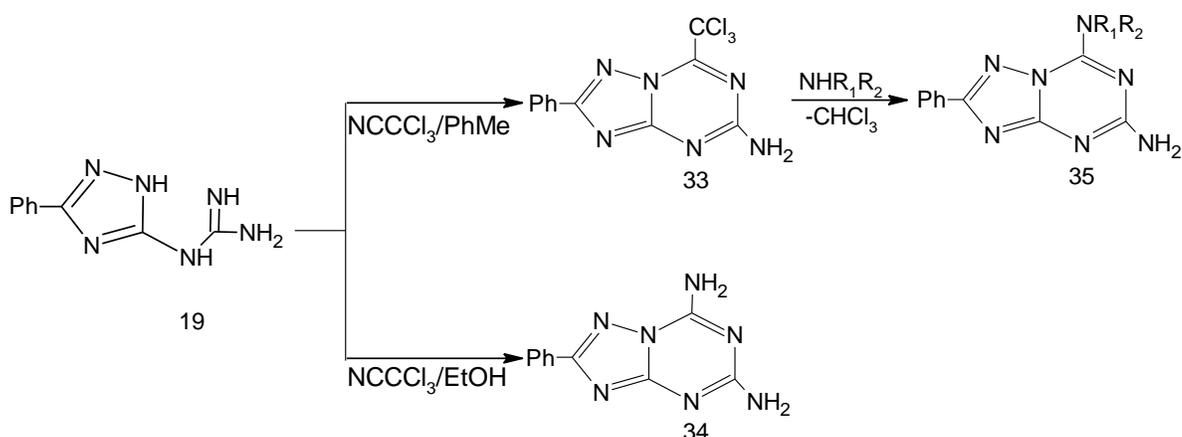
Tabla 1. La reacción de los 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con los *N*-cianocarboimidatos 25.

Compuesto	R ₁	XR ₂	Condiciones de reacción	Rendimiento %
28a	SMe	OPh	DME, Reflujo, 3h	16
28b	2-furil	OPh	MeCN, Tamb., 3 días	12
28c	H	SMe	Py, reflujo, 2.5h	20
29c	H	SMe	Py, 50°C, 36h	8.4

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

Debido a las desventajas del método de Caulkett, el grupo de A. V. Dolzhenko, G. propuso un nuevo enfoque sintético simple de la preparación del sistema 7-amino-sustituido 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazin-5-aminas 34, usando el cierre del anillo de 5-guanidino-1,2,4-triazol 19 como agente regioselectivo con tricloroacetnitrilo ($\text{N}\equiv\text{CCl}_3$), el cual tiene la función de insertar un carbono reactivo. De esta manera, el tricloroacetnitrilo reacciona con 19 formando un producto dependiendo del disolvente utilizado, en este caso, el tratamiento de 19 con tricloroacetnitrilo en tolueno con calentamiento procede con eliminación de amonio y produce solo 5-amino-2-fenil-7-triclorometil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 33 con un alto rendimiento (94%). La reacción análoga en etanol provoca la eliminación de cloroformo y la formación de 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 34 (esquema 7).¹⁷

Esquema 7. Síntesis del 5,7-diamino-2-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 34.

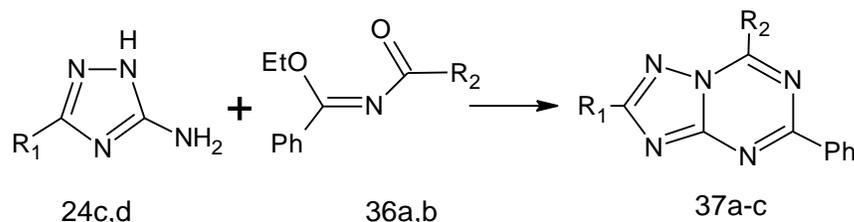


Fuente: Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Chua, W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, pág. 7180-7183.

Bekircan y su grupo²² reportaron que la reacción de los 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con etil *N*-acilimidatos 40a,b produce 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas sustituidas 41 (esquema 8). Cuando 28 se calienta en etanol con etil *N*-acilbenzoimidatos se obtiene 41a-c sustituido 7-alkil-5-fenil con un rendimiento de 75% (tabla 2).

²² Bekircan, O.; Kuxuk, M.; Kahveci, B.; Kolayli, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2005, 338, pág. 365-372.

Esquema 8. Reacción de 5-amino-1,2,4-triazol 24 con etil *N*-acilimidatos 36.



Fuente: Bekircan, O.; Kuxuk, M.; Kahveci, B.; Kolayli, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2005, 338, pág. 365-372.

Tabla 2. La reacción de 5-amino-1,2,4-triazoles 24 con etil *N*-acilbenzimidatos 36.

Compuesto	R ₁	R ₂	Condiciones de reacción	Rendimiento %
37a	H	Me	EtOH, Reflujo, 4h	75
37b	H	i-Pr	EtOH, Reflujo, 4h	75
37c	Et	Me	EtOH, Reflujo, 4h	75

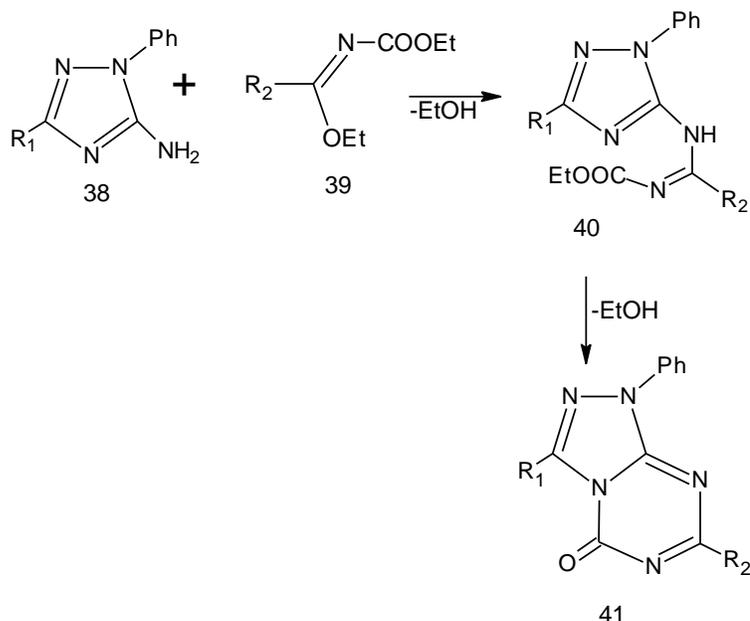
Fuente: Bekircan, O.; Kuxuk, M.; Kahveci, B.; Kolayli, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2005, 338, pág. 365-372.

2.2.3.1.2 Síntesis de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas.

En cuanto a los isómeros producidos en la presente investigación, 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas, uno de los derivados de este sistema fue preparado por Chabchoub, a partir de la ciclación del 3-alkil-5-amino-1-fenil-1,2,4-triazol 38 que contiene dos centros nucleofílicos que son muy reactivos, el nitrógeno 4 y el grupo amino en posición 5 que son susceptibles a la reacción con los *N*-etoxicarbonilimidatos 39. La reacción empieza por la adición del grupo amino sobre el carbono imínico del imidato 39 y posterior eliminación de una molécula de etanol para dar el intermediario 40, el cual por una condensación intramolecular produce las triazolotriazin-5-onas 41 (esquema 9).²³

²³ Chabchoub, F.; Rezik, A.; Salem, M. *Synth. Commun.*, 2005, 35, pág. 2467-2473.

Esquema 9. Reacción de obtención de 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-triazin-5-onas 41. Siendo R₁= Me y R₂= Ph.



Fuente: Chabchoub, F.; Rekik, A.; Salem, M. *Synth. Commun.*, 2005, 35, pág. 2467-2473.

El grupo fenoxi de 25b reacciona con el grupo amino de 24b y bajo condiciones de reflujo en acetonitrilo el grupo ciano de 25b es atacado tanto por el N1 y el N4 del triazol 24b que conduce a un cierre del anillo para dar los isómeros [1,5-*a*] y [4,3-*a*], respectivamente. Las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas al ser menos estables se rearreglan a las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas al calentarlas o en una cantidad catalítica de base.²¹

2.2.3.2 Radiación de microondas

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

El uso de la radiación de microondas (MW) es muy conocido para la síntesis de variedad de compuestos, con el cual además se aceleran las reacciones químicas debido a la absorción selectiva de las microondas por moléculas polares. Así, algunas reacciones que no ocurren en solución ó transcurren con muy bajos rendimientos, pueden ser realizadas con buenos rendimientos por radiación de microondas. El método proporciona un proceso químico único con el atributo

especial de mejorar el tiempo de reacción, presentar un mayor rendimiento, una mayor selectividad y ser reacciones de fácil manipulación.²⁴

Desde el punto de vista ambiental y económico la búsqueda de medios alternativos de reacción como el uso de MW en los procedimientos de síntesis orgánica es un objetivo importante en el desarrollo de los procesos de química verde en los que se sustituyen disolventes volátiles de uso común, principalmente inflamables ó tóxicos.²⁵ Según Blackwell, la radiación de microondas (MW) acelera las reacciones orgánicas debido a que posee un campo oscilador eléctrico y magnético de alta frecuencia. Las moléculas con un dipolo permanente que se sujetan a esta oscilación, campo eléctrico y magnético, intentarán alinearse con el campo. Por lo tanto, las moléculas están en constante alineación y realineación. Este movimiento rápido produce una fricción intermolecular y es la causa del calor interno que puede aumentar hasta 10°C por segundo. En la calefacción tradicional, el calor se transfiere a la mezcla de reacción a través de la pared del recipiente, esto puede causar el recalentamiento localizado en las paredes, dando como resultado la formación de subproductos y/o la descomposición de productos, especialmente, con la calefacción prolongada. Sin embargo, la radiación de microondas se distribuye por todo el sistema, evitando el recalentamiento local en las paredes del recipiente de la reacción. Esto puede eliminar la formación de subproductos, facilitando así, la purificación y la obtención de productos con mejores rendimientos.²⁶

2.2.4 Isomerización de las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas.

Se incluye esta sección dentro de los antecedentes, debido a que en la síntesis alternativa de los productos objetivo se obtienen los isómeros [4,3-*a*], por lo tanto, se realiza una breve descripción de este estudio.

Las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas que son termodinámicamente menos estables se rearreglan al isómero [1,5-*a*] más estable vía rearreglo de Dimroth. La separación del isómero [4,3-*a*] relativamente inestable no siempre es posible debido a la isomerización que tiene lugar en condiciones básicas. Los isómeros [4,3-*a*] para su isomerización se someten a una transposición térmica por encima de sus puntos de fusión ó se realiza con tratamiento con Hidróxido de sodio acuoso ó en metanol.²⁷

²⁴ Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M.; *Synth. Commun.*, 2004, 34, pág. 1141–1155.

²⁵ Dandia, A.; Singh, R.; Singh, D.; Arya, K. *Org. Chem. Lett.*, 2009, 6, pág. 100-105.

²⁶ Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, pág. 1251.

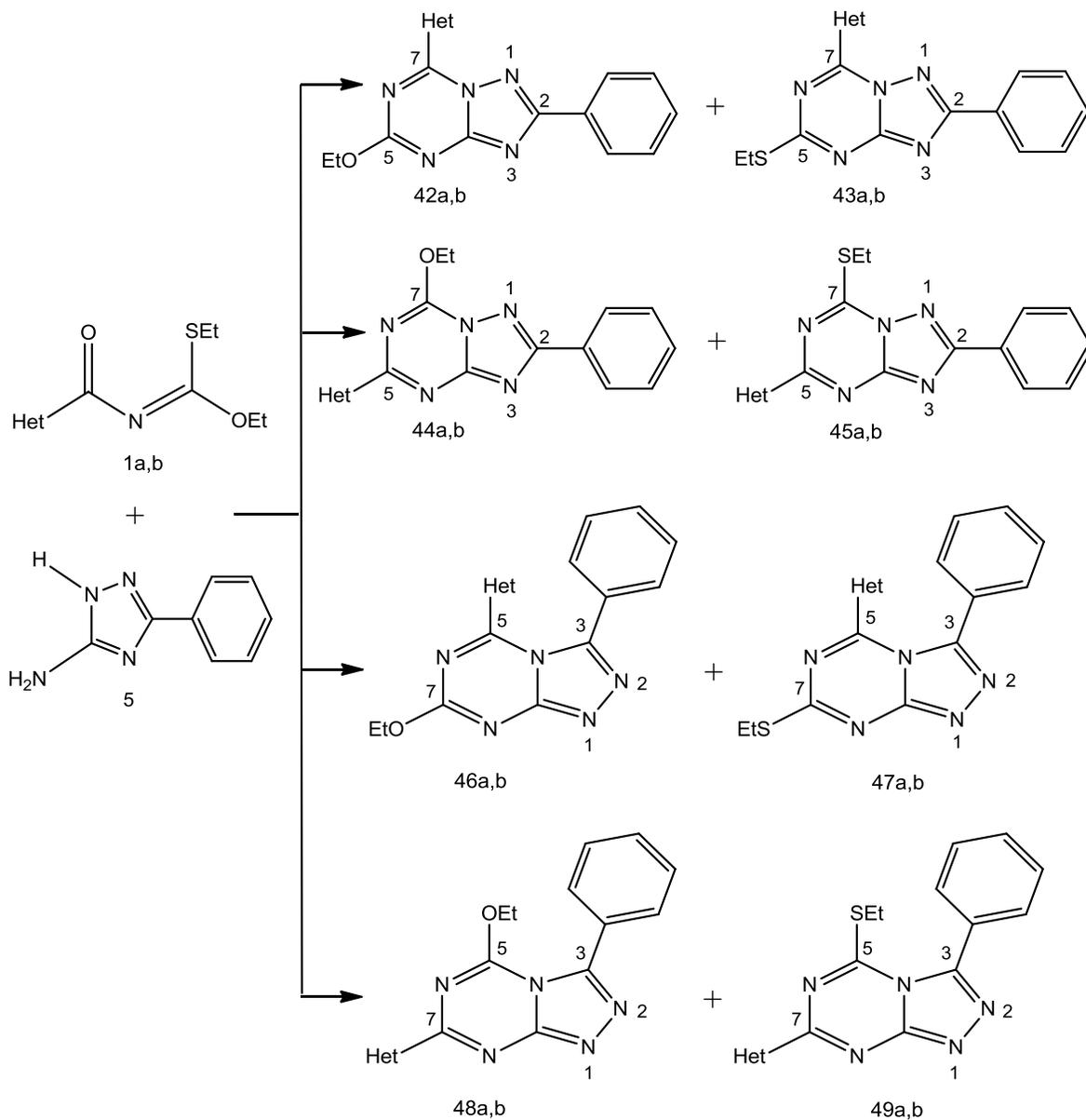
²⁷ Langdon, S.; Simmonds, R.; Stevens, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, pág. 993-998.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura aún no se ha reportado la síntesis de triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas que contengan, en el anillo triazínico, fragmentos heterocíclicos como sustituyentes. Estos nuevos compuestos resultan de interés en síntesis orgánica, sí se tiene en cuenta que los sustituyentes heterocíclicos como el 2-furilo y el 2-tienilo que se desea introducir en los productos objetivo, pueden potencialmente incrementar la reconocida bioactividad de las triazolotriazinas,¹⁻⁶ el mejor ejemplo de este caso es la triazolotriazina con el sustituyente 2-furilo en la posición 2 y el grupo amino en posición 7 que se encuentra representada en la figura 5d que se ha identificado con la mayor afinidad de enlace a los receptores de adenosina A2a en la cual el factor determinante de esta actividad inhibitoria es la presencia del sustituyente heterocíclico.

El Grupo de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH) ha desarrollado y reportado una metodología que permite introducir anillos aromáticos y heteroaromáticos sobre el anillo triazínico del sistema pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico por interacción de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo y hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo con 5-aminopirazoles.^{8,9,10} Con base en esta experiencia, se propuso este nuevo proyecto que permitirá evaluar la reacción entre los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b con el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 5 como una ruta sintética eficiente para la posible preparación, en una sola etapa, de nuevos derivados de las triazolo-1,3,5-triazinas que contengan anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad como son los anillos de 2-furilo y 2-tienilo (esquema 10).

Esquema 10. Reacción general de obtención de posibles nuevas triazolo-1,3,5-triazinas con anillos heterocíclicos como sustituyentes.



1, 42-49	a	b
Het		

Fuente: esta investigación.

Se evaluará la regioselectividad de la reacción, con base en la información espectroscópica de los productos finales y/o posibles intermedios que pueden ser aislados en el transcurso de la reacción. Esta parte es fundamental en este proyecto de investigación porque permitirá hacer un aporte significativo sobre el isómero al que conduce la reacción y la ruta de ciclación que sigue esta clase de reacciones.

Dentro de este trabajo de investigación será necesario establecer las condiciones de obtención de los productos finales, ya que es importante para establecer la mejor relación entre el tiempo empleado en la reacción, las condiciones de laboratorio y los rendimientos de reacción.

De acuerdo a lo anterior, la pregunta de investigación es la siguiente: ¿Es posible una síntesis eficiente del sistema 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico por interacción de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b y el 5-amino-3-feniltriazol 5?

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describirá cómo se establecieron las mejores condiciones de reacción que permitieron sintetizar los productos objetivo. Posteriormente, se describirá cómo se determinó la estructura de los compuestos sintetizados con ayuda de las técnicas IR, RMN ^1H y ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY, espectrometría de masas. Además, se planteará un posible mecanismo para explicar la ruta de formación de los productos objetivo y un estudio sobre la isomerización de triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

4.1 Obtención de los productos objetivo.

El propósito fundamental de este trabajo fue la síntesis de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por reacción entre los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b con el 5-amino-3-feniltriazol 5. Los precursores utilizados en esta investigación se obtuvieron en el Laboratorio de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

4.1.1 Obtención de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b a partir de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b.

4.1.1.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

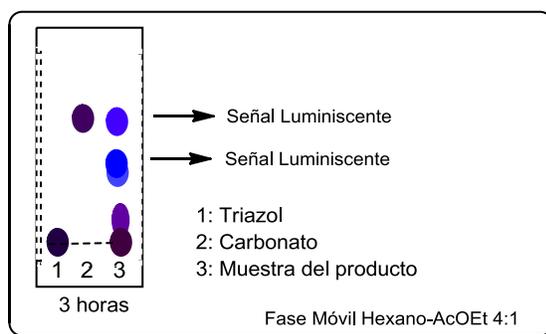
La evaluación de esta interacción se inició con ensayos en solución utilizando disolventes como THF, EtOH, acetonitrilo, tolueno y DMF, en los cuales, los tiempos de reacción oscilaron entre 3 y 7 horas. La CCD reveló que además de los productos principales (señales luminiscentes) se presentaron dos subproductos más, hecho que dificultó la purificación y redujo notablemente el rendimiento de los productos objetivo, en la figura 6 se representa la CCD de la reacción realizada en DMF. De acuerdo a la tabla 3, se observa que al comparar entre los diferentes disolventes utilizados la reacción en DMF es la mejor opción ya que es el menor tiempo de reacción y muestra el mayor rendimiento entre estos ensayos. La CCD de la figura 6 fue eluida con una mezcla de hexano-acetato de etilo en proporción 4:1, para seleccionar esta fase móvil se inició con mezclas de hexano-acetato de etilo que son los disolventes más utilizadas en el GICH-UN, posteriormente se varió la polaridad de la mezcla desde la más polar a una menos polar hasta que las manchas de interés se encuentren aproximadamente en la mitad de la placa cromatográfica.

Tabla 3. Comparación de los tiempos de reacción en solución utilizando diferentes disolventes.

Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento producto principal (%)
THF	4	12
EtOH	4	12
CH ₃ CN	7	10
DMF	3	14
phCH ₃	7	11

Fuente: esta investigación.

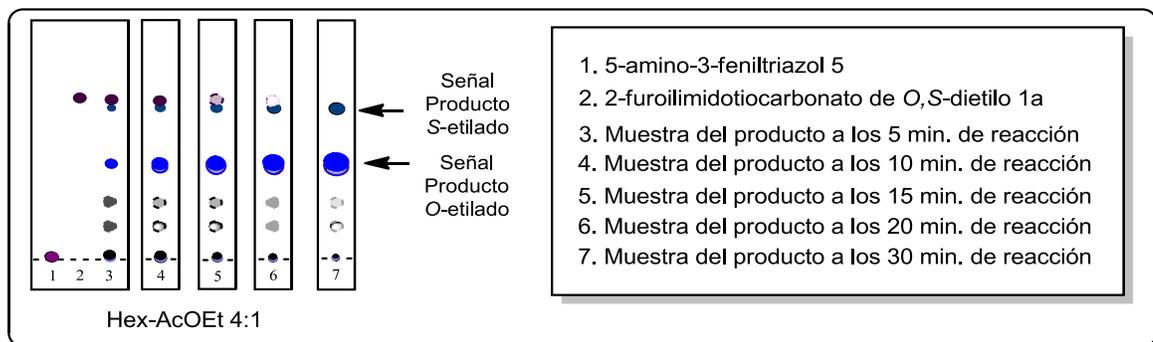
Figura 6. CCD de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 1a realizada en DMF y calentamiento a reflujo.



Fuente: esta investigación.

En un segundo ensayo (Método A en sección experimental) se realizó la reacción por fusión de cantidades equimolares del heteroimidotiocarbonato 1a con el 5-aminotriazol 5 utilizando un baño de aceite a 170 °C. Desde los primeros minutos se observó la formación de dos productos mayoritarios que se intensificaban a medida que se incrementaba el tiempo de reacción. Se determinó que el tiempo de la reacción fue de 30 min., al observar en la CCD (figura 7) que las señales correspondientes a los precursores se consumieron en su totalidad.

Figura 7. CCD de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 1a.



Fuente: esta investigación.

Según la CCD, de las dos metodologías aplicadas es mejor la fusión de los precursores en el baño de aceite porque los tiempos de reacción son más cortos y la intensidad de las manchas de los productos principales es mayor en comparación con las reacciones en solución.

Posteriormente, se ensayó otra metodología que consistió en irradiar una mezcla del correspondiente carbonato 1a,b y el triazol 5, en un reactor focalizado CEM-Discover (Método B en sección experimental), variando la potencia del equipo, la temperatura y el tiempo de reacción. El seguimiento por CCD de los diferentes ensayos a 200, 250 y 300 Watts demostró que la potencia máxima del reactor microondas CEM-DISCOVER (300 W) y la presión de 30 PSI son las condiciones más adecuadas, ya que a potencias y presiones menores, la reacción se llevaba a cabo en periodos de tiempo más largos. Luego, se seleccionó la temperatura en la cual los porcentajes de rendimientos son mayores, para esto se mantuvo un tiempo constante de 10 minutos, una potencia de 300 W y presión de 30 PSI, en estos ensayos se varió la temperatura desde 160 que según el ensayo en fusión en baño de aceite es la temperatura en la que se funden totalmente los precursores incrementando 10 °C hasta 200 °C en cada ensayo y controlando con CCD, se determinó que a 170 °C se obtienen mejores porcentajes de rendimiento después de separarlos por cromatografía de columna, ya que si se incrementa la temperatura a 200 °C el rendimiento disminuye. Otra variable que se evaluó fue el tiempo de reacción, para esto se mantuvo constante la potencia a 300 W y la temperatura a 170 °C y se varió el tiempo de reacción entre 10 y 25 minutos con intervalos de 5 minutos entre cada ensayo, en el control por CCD se observa que cuando el tiempo de reacción pasa de 20 min. aparecen nuevas manchas que pueden corresponder a la formación de subproductos, los cuales se manifiestan con rendimientos de reacción más bajos calculados después de separarlos por CC. Entonces, se estableció que las mejores condiciones para la obtención de las triazolotriazinas 42a y 43a fueron: 300 W de potencia, 30 PSI de presión, 170 °C

de temperatura y un tiempo de reacción de 20 minutos. De la misma forma se procedió para las pruebas con 42b y 43b.

El control por CCD mostró la formación de dos nuevos productos mayoritarios, estos se separaron por cromatografía de columna utilizando una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1) y correspondieron de acuerdo al análisis espectroscópico a la 5-etoxi-2-fenil-7-(2-furil)triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 42a y la 5-etiltio-2-fenil-7-(2-furil)triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 43a.

Tabla 4. Comparación de las reacciones por métodos A y B de las triazolotriazinas 42a,b y 43a,b.

Productos	Het	Tiempo de reacción min.		Rendimiento %	
		A	B	A	B
42a	2-furilo	30	20	18	26
42b	2-tienilo	45	35	28	37
43a	2-furilo	30	20	9	19
43b	2-tienilo	45	35	11	22

A: Método por fusión en baño de aceite.

B: Método en MW, sin disolvente.

Fuente: esta investigación.

Al comparar los tiempos de reacción y los rendimientos de las triazolotriazinas de los métodos A y B (tabla 4), se demostró que la radiación de microondas es la mejor alternativa para la síntesis de los productos objetivo, pero con la dificultad que es necesario utilizar gran cantidad de los precursores.

En la tabla se muestran las principales características físicas de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas obtenidas en la presente investigación.

Tabla 5. Características físicas de las triazolotriazinas 42a,b y 43a,b.

Productos 42 y 43	Het	Color		Punto de fusión °C		Rendimiento %	
		42	43	42	43	42	43
a	2-furilo	beige	beige	172	192	26	19
b	2-tienilo	blanco	beige	180	170	37	22

Fuente: esta investigación.

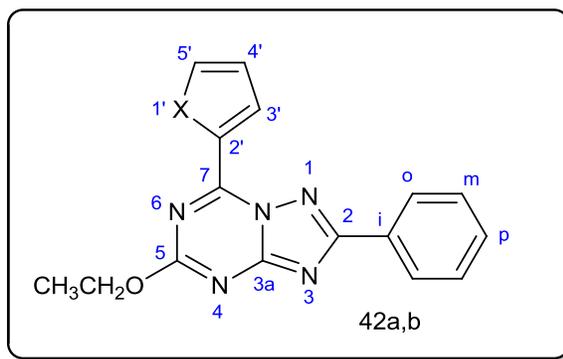
4.1.1.2 Caracterización de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 42a,b.

Esta sección se dedicó a mostrar con detalle todos los datos espectroscópicos de los compuestos 42a,b. Más adelante, en la sección 4.1.3.2, se abordará la descripción espectroscópica de las triazolotriazinas 43a,b.

El análisis espectroscópico de IR, RMN ^1H , ^{13}C mono y bidimensional y espectrometría de masas determinó que la estructura de estos compuestos corresponde a las triazolotriazinas *O*-etiladas 42a,b.

Para mostrar la elucidación estructural, se tomó como ejemplo el 5-etoxi-2-fenil-7-(2-tienil)-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 42b.

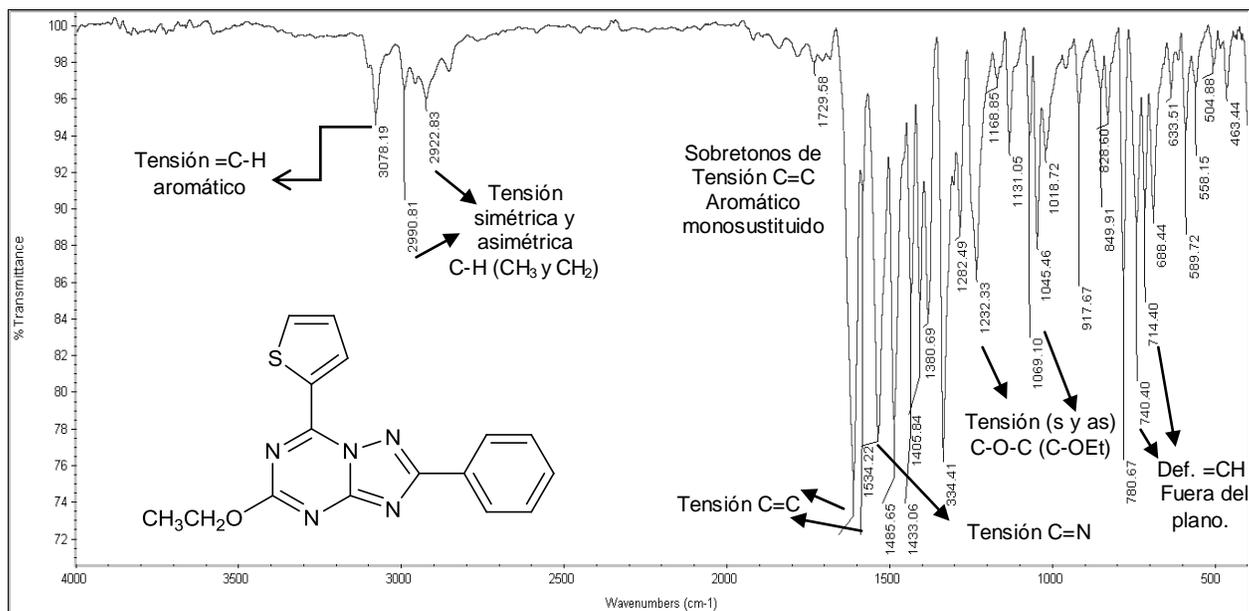
Figura 10. Numeración de las triazolotriazinas 42a,b.



Fuente: esta investigación.

En el espectro IR del compuesto 42b tomado en KBr (figura 8) se observan dos bandas fuertes a 1610 y 1582 cm^{-1} pertenecientes a la vibración de tensión de los enlaces $\text{C}=\text{C}$ de los sustituyentes fenilo y 2-tienilo, se presentan dos bandas a 740 y 714 cm^{-1} que demuestra la monosustitución de los anillos aromáticos, además una banda fuerte de tensión a 1534 cm^{-1} de los enlaces $\text{C}=\text{N}$ del sistema triazolotriazínico. Posee dos bandas debidas a la vibración de tensión del enlace $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ a 1069 cm^{-1} se presenta la tensión simétrica y a 1232 cm^{-1} la tensión asimétrica tipo éter, también se observan las bandas asimétrica y simétrica de los grupos CH_2 y CH_3 entre 2990 y 2922 cm^{-1} (tabla 6).

Figura 8. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 42b.



Fuente: esta investigación.

En la siguiente tabla se muestran las vibraciones de tensión más representativas de los compuestos 42a,b.

Tabla 6. Principales bandas de IR (cm^{-1}) de los compuestos 42a,b.

Compuesto	ν C-H (CH_3, CH_2)	ν =C-H (aromático)	ν C=C (aromático)	ν C=N
42a	2925 (d), 2853 (d)	3132 (d)	1610 (f), 1571 (f),	1533 (f)
42b	2991 (d), 2923 (d)	3078 (d)	1609 (f), 1581 (f)	1534 (f)

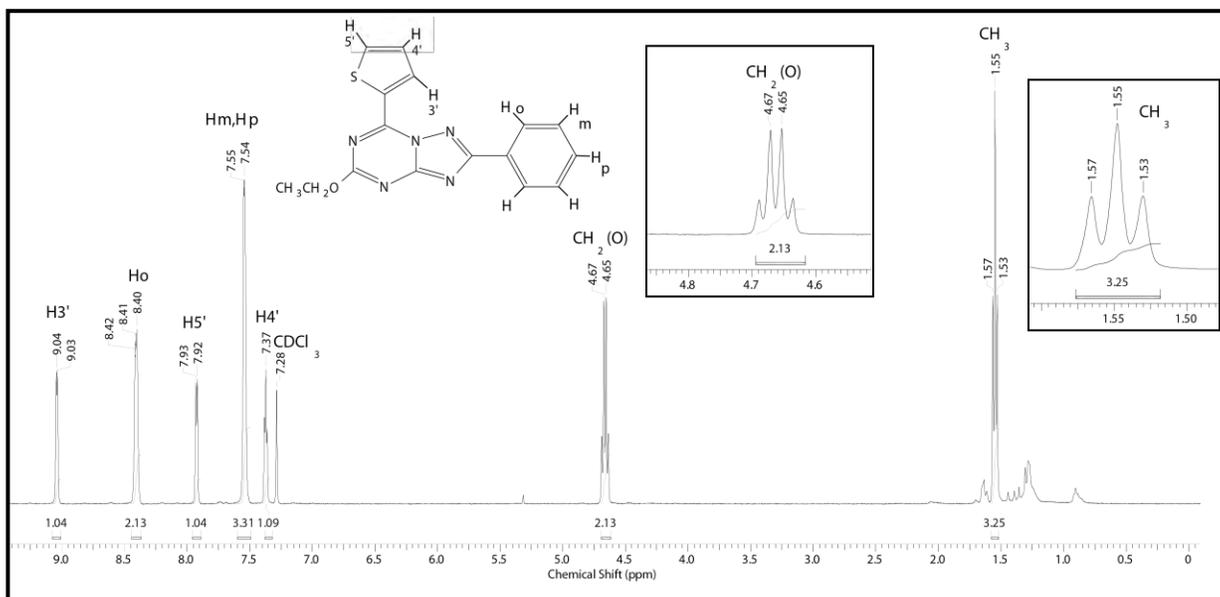
Intensidad: fuerte (f), débil (d), media (m).

Fuente: esta investigación.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ^1H) del compuesto 42b (figura 9) se observaron 7 señales asignadas de la siguiente manera: se asignó un triplete en la región alifática a 1.55 ppm que integra para tres hidrógenos y un cuartete a 4.65 ppm que integra para dos hidrógenos correspondientes a los grupos metilo y metileno del sustituyente etoxilo. El doblete a 8.41 ppm que integra para dos protones fue asignado a los hidrógenos en posición *orto* (H_o) del grupo fenilo. El doblete observado a 7.37 ppm se asignó al hidrógeno $H_{4'}$ del sustituyente 2-tienilo. Un singulete ancho observado a 7.55 ppm, que integra para tres protones fue asignado a los hidrógenos *meta* y *para* (H_m, H_p) del grupo fenilo, esta asignación se confirmó con el espectro HSQC

por la correlación a un enlace (1J) entre el carbono C_m y su respectivo hidrógeno H_m . Las señales correspondientes a los hidrógenos $H_{3'}$ y $H_{5'}$ se asignaron con ayuda de los espectros HSQC y HMBC, donde se observan interacciones a dos enlaces (2J) entre el hidrógeno $H_{4'}$ y el carbono $C_{3'}$ del mismo anillo en el espectro HMBC (figura 14) y la correlación a un enlace (1J) entre el carbono $C_{3'}$ y su respectivo hidrógeno $H_{3'}$ en el caso del espectro HSQC (figura 12), entonces la señal a 9.04 ppm fue asignada al hidrógeno $H_{3'}$ y la encontrada a 7.93 ppm se asignó al hidrógeno $H_{5'}$ cada una con multiplicidad de doblete e integrando para un protón. Además, el hidrógeno $H_{3'}$ debido a que se encuentra cerca a la circulación de electrones π del sistema triazolotriazínico está más desapantallado que el $H_{5'}$ debido al diferente ambiente electrónico que poseen.

Figura 9. Espectro RMN 1H del compuesto 42b.



Fuente: esta investigación.

El compuesto 42a presentó señales similares a las analizadas para el compuesto 42b. Los datos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Datos de RMN 1H (δ ppm) de los compuestos 42a,b. $CDCl_3$, 400 MHz.

42	Grupo Etoxilo		$H_{3'}$ (d)	$H_{4'}$ (t)	$H_{5'}$ (d)	H_o (d)	$H_{m,p}$ (s, ancho)
	CH_3 (t)	CH_2 (c)					
a	1.53	4.65	8.54	6.83	7.90	8.38	7.54-7.53
b	1.55	4.66	9.04	7.37	7.93	8.41	7.54-7.55

s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete).

Fuente: esta investigación.

Asignado el espectro protónico se realizó la asignación del espectro RMN ^{13}C (figura 11). En el espectro RMN ^{13}C se observaron 14 señales y con ayuda de la técnica DEPT-135 se determinó que 6 de ellas pertenecen a carbonos cuaternarios y otras dos en la región alifática del espectro aparecen el grupo metilo en fase positiva y el grupo metileno en fase inversa.

En el espectro RMN ^{13}C se asignaron ocho señales por las correlaciones existentes en el espectro HSQC (figura 12) que permitieron observar la correlación directa de los carbonos con sus hidrógenos. En la región alifática se corroboraron las señales del CH_2 y del CH_3 , debido a que ya se habían identificado plenamente los protones en el espectro RMN ^1H . Se observaron dos señales, una a 14.29 ppm y la otra a 65.28 ppm asignadas al carbono del CH_3 y CH_2 respectivamente, que pertenecen al grupo Etoxilo. Fácilmente, se asignaron las señales $=\text{CH}$ aromáticas de los sustituyentes 2-tienilo y fenilo (Co, Cm, Cp, C3', C4' y C5').

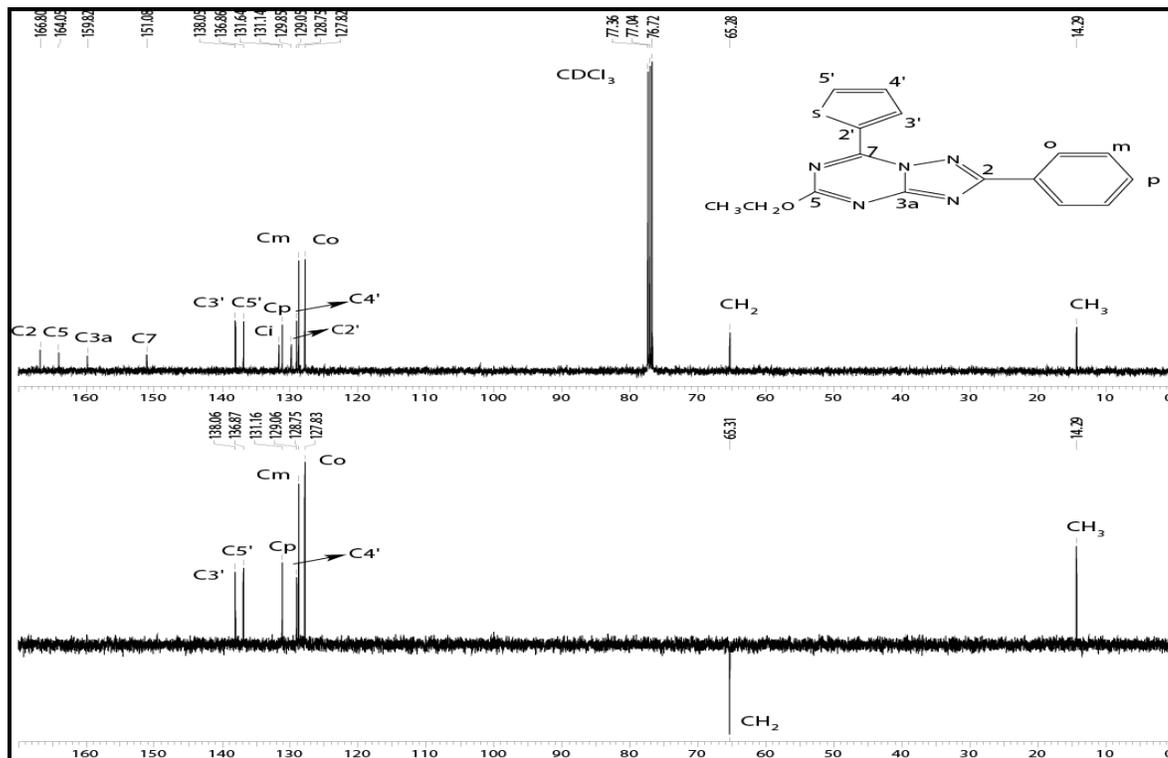
Con el espectro HMBC (figuras 13 y 14) se asignaron las señales de los carbonos cuaternarios, el carbono de la posición cinco (C5) fue asignado fácilmente en el espectro HMBC, porque presenta una interacción a tres enlaces (^3J) con los protones del grupo metileno (CH_2) del sustituyente etoxilo. Además, el carbono C3a se asignó por ser el único carbono que no posee ninguna correlación carbono-protón.

El carbono en posición 2' del anillo de 2-tienilo se asignó a 129.85 ppm por tener la correlación a dos enlaces (^2J) entre este carbono y el hidrógeno H3' y a tres enlaces (^3J) con el hidrógeno H5'. El carbono dos (C2), se asignó por su correlación a tres enlaces (^3J) con los hidrógenos *orto* (Ho) del grupo fenilo. El carbono 7 (C7) se asignó a 151.08 ppm porque presenta interacción a tres enlaces (^3J) con el hidrógeno H3' y otra interacción a través del heteroátomo de azufre mediante efecto W con el hidrógeno H5'.

Los espectros RMN ^{13}C de las triazolotriazinas O-etiladas y S-etiladas, presentaron características similares, con excepción de la señal del grupo metileno, la cual aparece alrededor de 26.01 ppm en los productos S-etilados y alrededor de 65.28 ppm en los productos O-etilados, debido a la presencia de los grupos tioetilo y etoxilo, respectivamente.

El compuesto 42a presentó señales similares a las analizadas para el compuesto 42b. Los datos se resumen en la tabla 8.

Figura 11. Espectro RMN ^{13}C y DEPT-135 del compuesto 42b.



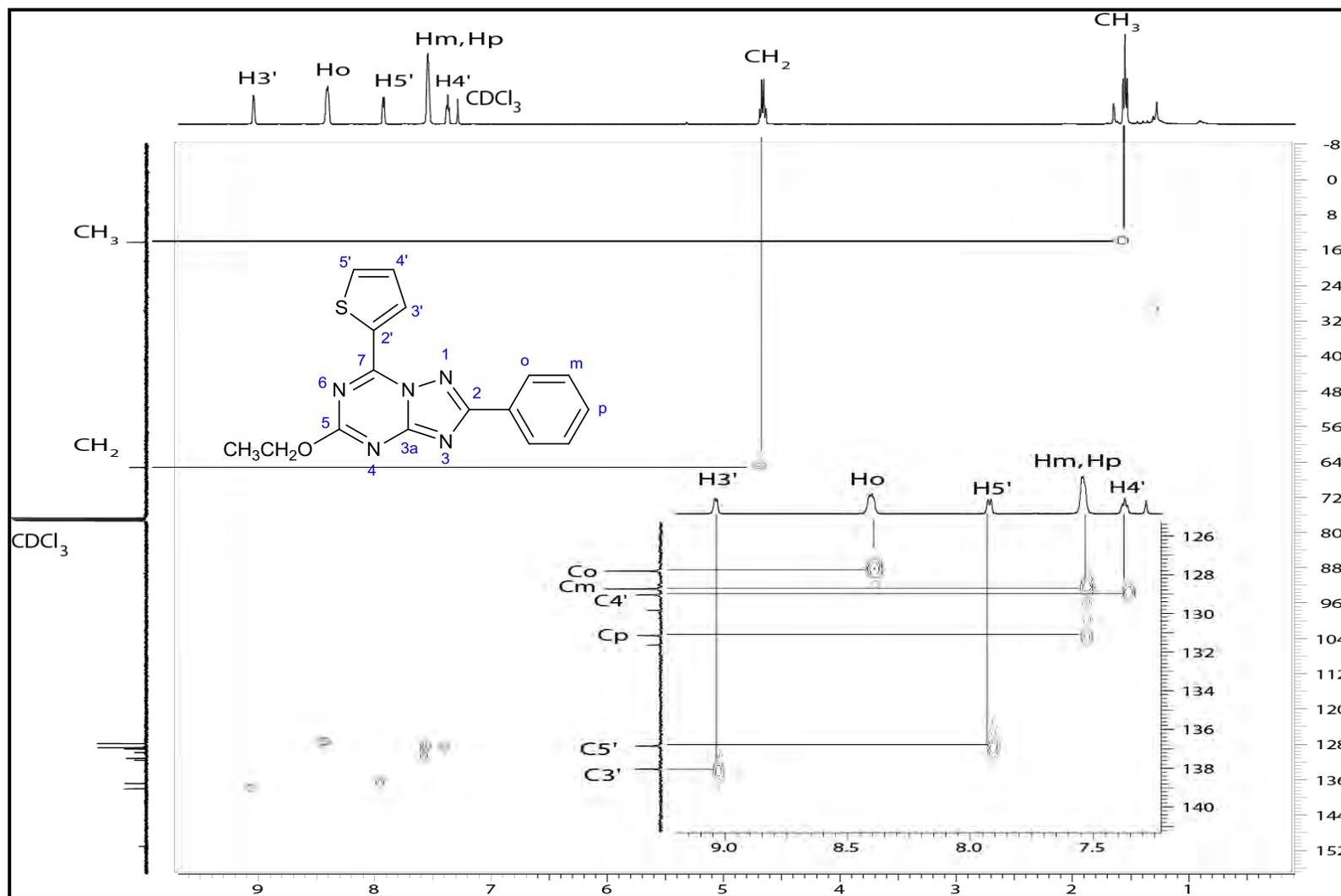
Fuente: esta investigación.

Tabla 8. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de los compuestos 42a,b. CDCl_3 , 400 MHz.

Carbonos		Compuestos	
		42a	42b
Grupo Etoxilo	CH_3	14.20	14.29
	CH_2	65.29	65.28
Anillo Heteroaromático	$\text{C}2'$	142.44	129.85
	$\text{C}3'$	125.66	138.05
	$\text{C}4'$	113.64	129.05
	$\text{C}5'$	149.08	136.86
Anillo Aromático	Ci	129.79	131.64
	Co	127.78	127.82
	Cm	128.74	128.75
	Cp	131.16	131.14
Sistema Triazolotriazínico	C2	166.92	166.80
	C3a	159.59	159.82
	C5	164.14	164.05
	C7	146.48	151.08

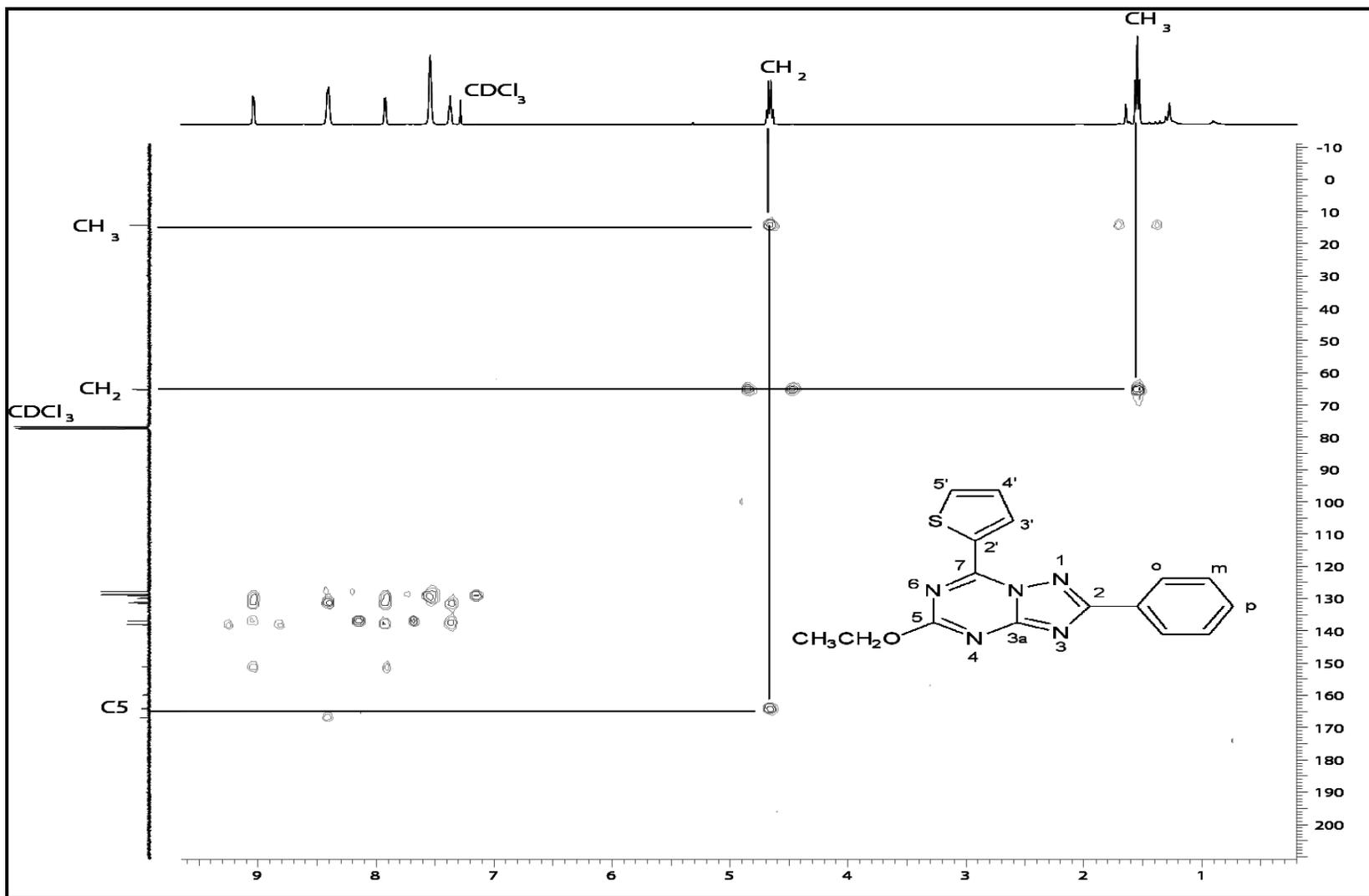
Fuente: esta investigación.

Figura 12. Espectro HSQC del compuesto 42b.



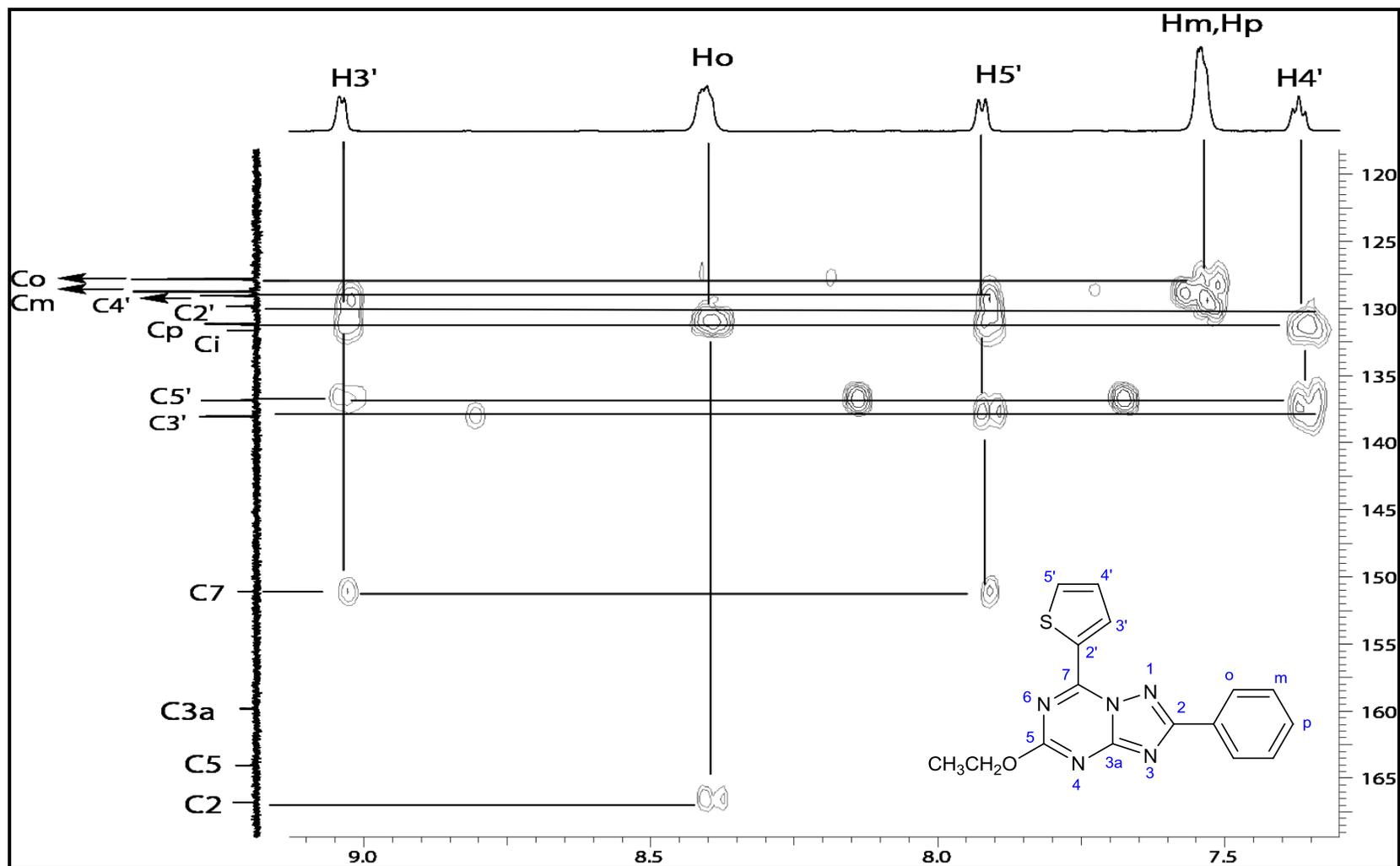
Fuente: esta investigación.

Figura 13. Espectro HMBC del compuesto 42b.



Fuente: esta investigación.

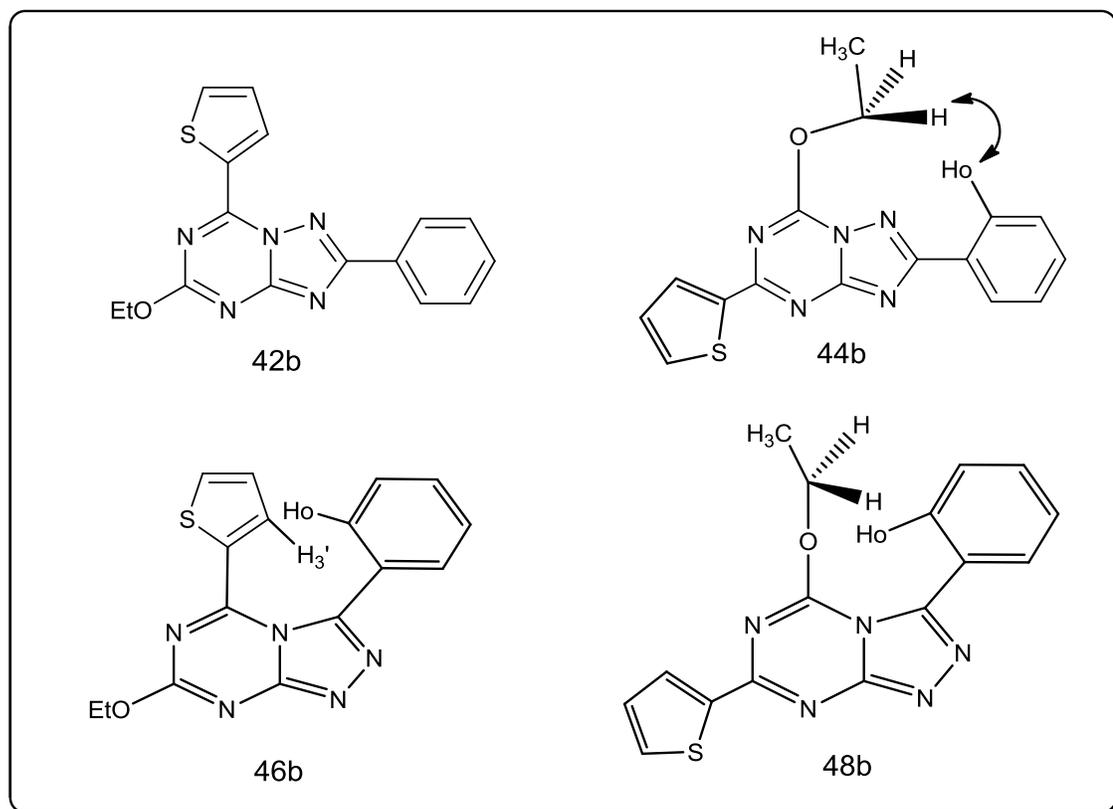
Figura 14. Espectro HMBC del compuesto 42b. Expansión de las señales aromáticas.



Fuente: esta investigación.

El análisis espectroscópico permitió establecer que los productos finales de cada reacción pertenecen al sistema triazolotriazínico, pero es necesario el experimento NOESY, que permite evidenciar la correlación entre hidrógenos espacialmente cercanos para determinar la posición que ocupan en la molécula el grupo etoxilo y el grupo 2-tienilo ó si corresponden a los isómeros [1,5-*a*] ó [4,3-*a*] (esquema 10).

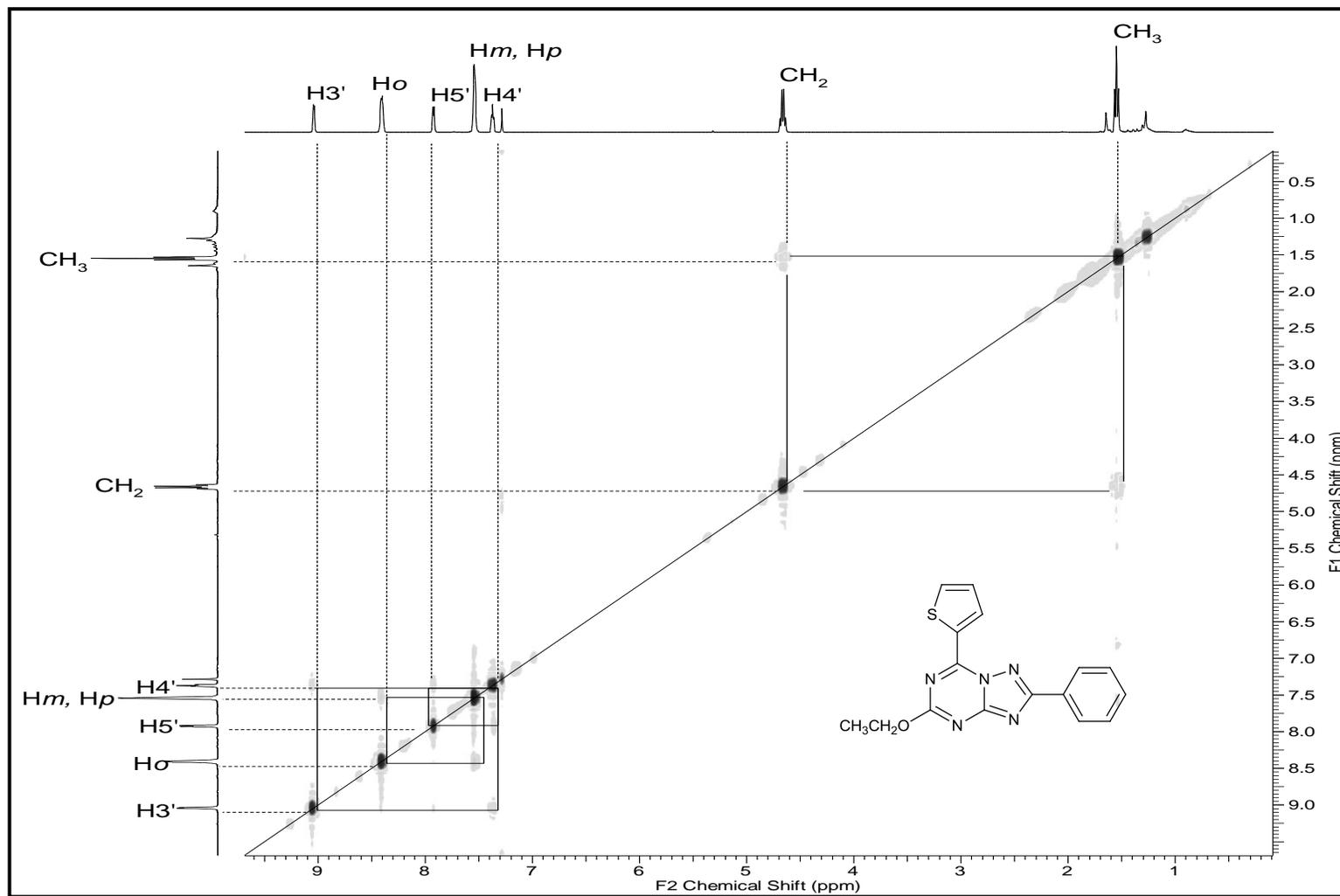
Figura 15. Correlaciones esperadas para el compuesto 42b y su regioisómeros.



Fuente: esta investigación.

En el espectro NOESY (figura 16) no se observa la correlación entre los protones del CH₂ y Ho, por lo tanto, se descarta la formación del compuesto 44b y 48b. Se presentan solamente las correlaciones esperadas entre los protones del grupo etoxilo, correlaciones entre los protones del 2-tienilo y entre los protones del grupo fenilo. Lo anterior, permitió concluir que el sustituyente etoxilo está sobre el carbono 5 (C5) y el fragmento heterocíclico se encuentra sobre el carbono 7 (C7), además, se establece que no se produjo el isómero [4,3-*a*] (46b) al no presentar la interacción entre los protones H₃' y Ho, lo que demuestra la formación del compuesto 42b.

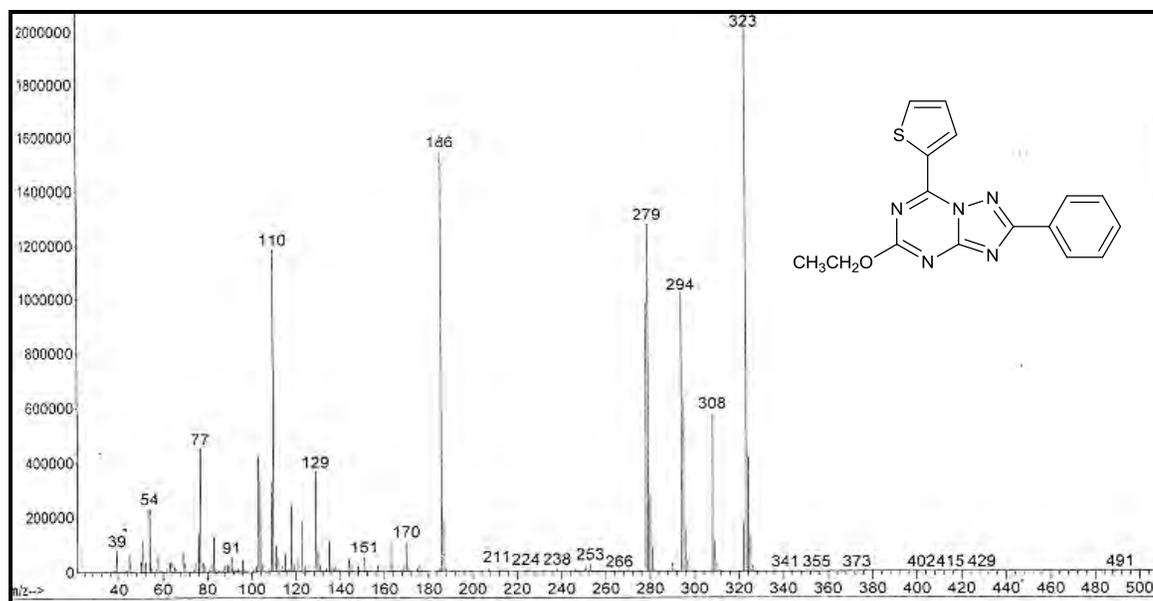
Figura 16. Espectro NOESY del compuesto 42b.



Fuente: esta investigación.

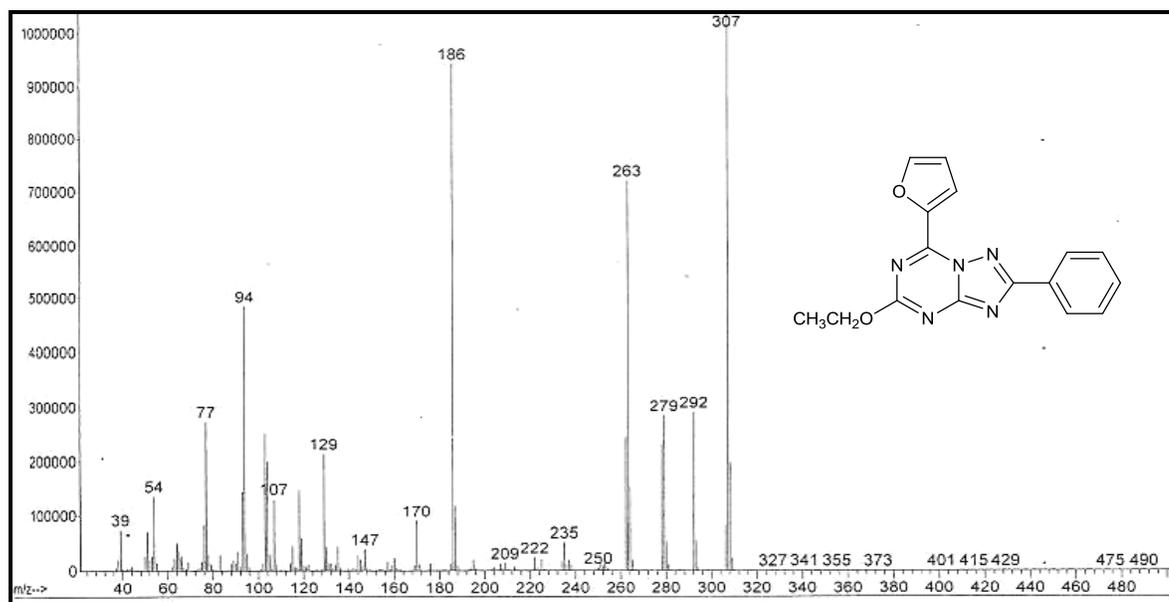
En los espectros de masas de los compuestos 42b (figura 17) y 42a (figura 18) se observa que los iones moleculares presentan una relación masa carga que coincide con los correspondientes pesos moleculares: m/z 323 (42b) y m/z 307 (42a). Para explicar las principales fragmentaciones de los espectros de masas se toma como ejemplo el espectro de masas del compuesto 42b, en el cual, el ion m/z 308 corresponde a una pérdida de 15 unidades a partir del ion molecular m/z 323 y otra pérdida de 14 unidades a partir del ion m/z 308 que forma el ion m/z 294, y que generalmente corresponden a un radical metilo ($\text{CH}_3\cdot$) y a un radical metileno ($\text{CH}_2\cdot$), respectivamente. Posteriormente, se produce el ion m/z 279 por una ruptura homolítica del átomo de oxígeno, el ion m/z 186 se presenta por una pérdida de $\text{C}_5\text{H}_5\text{S}^+$ y finalmente una ruptura del catión fenilo para dar el ion m/z 77 y el m/z 110. Cabe notar que debido a la complejidad de las fragmentaciones de estos sistemas triazolotriazínicos se presenta una aproximación de las principales fragmentaciones ya que no se tienen referencias bibliográficas.

Figura 17. Espectro de masas del compuesto 42b.



Fuente: esta investigación.

Figura 18. Espectro de masas del compuesto 42a.

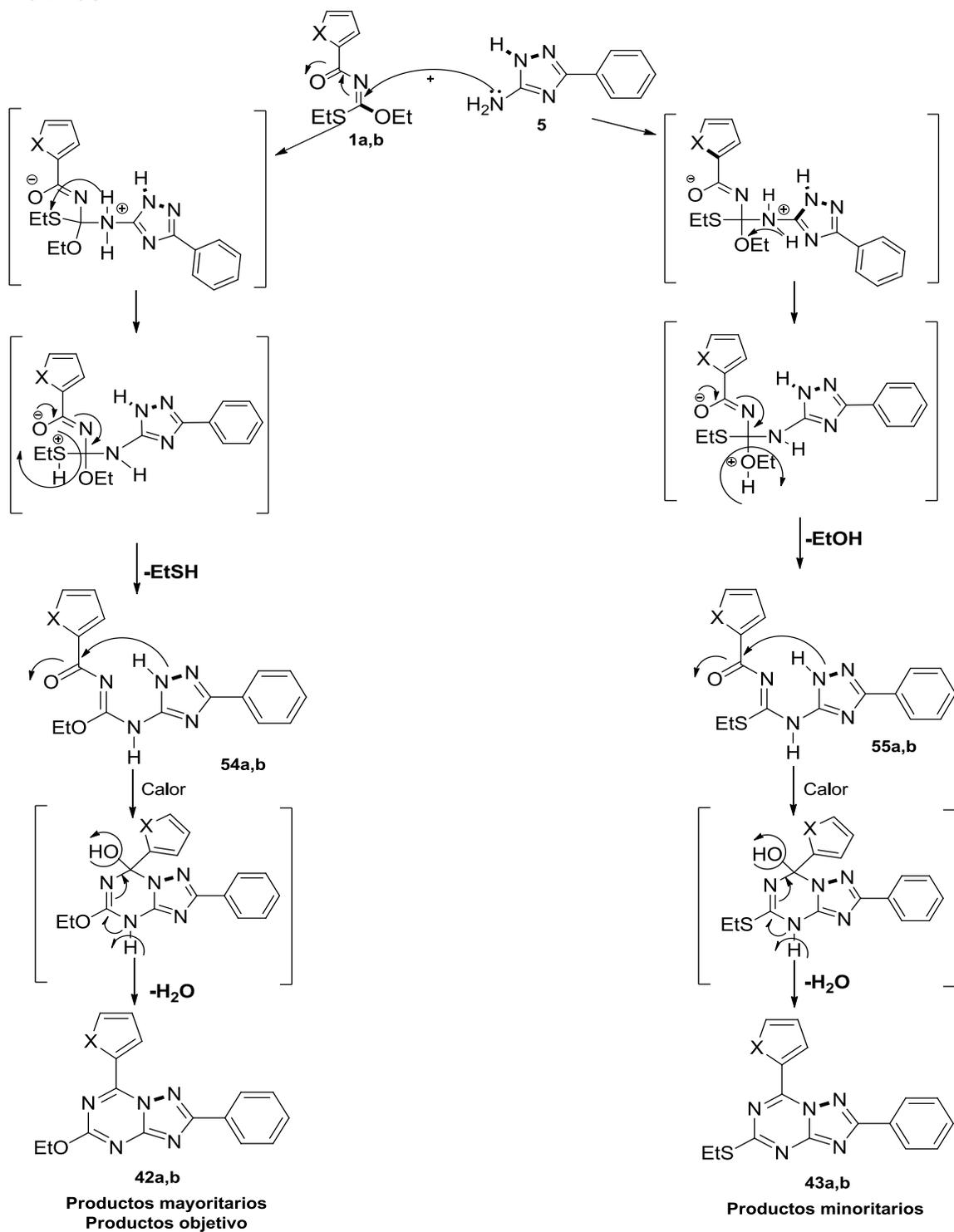


Fuente: esta investigación.

4.1.2 Posible ruta de formación de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b.

Se propone una ruta de ciclación entre los heteroimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 1a,b y el 5-amino-3-fenil-1*H*-triazol 5, con base en la información espectroscópica de los productos finales. Se considera que el proceso inicia cuando se produce una adición nucleofílica del grupo amino (NH₂) en posición 5 del triazol sobre el carbono imínico del heteroimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 1a,b, produciendo la eliminación de una molécula de etanotiol para generar los intermedios 54a,b, y de una molécula de etanol para formar los intermedios 55a,b (esquema 11). Posteriormente, cada uno de los aductos 54 ó 55, sufren un ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico en posición 1 (1-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O), provocando la ciclocondensación intramolecular y la formación de los respectivos compuestos 42a,b y 43a,b, dando como producto principal las triazolotriazinas *O*-etiladas 42a,b y como productos minoritarios las triazolotriazinas *S*-etiladas 43a,b. Esto concuerda con lo esperado, porque el grupo EtS⁻, eliminado en forma de etanotiol, es mejor grupo saliente que el EtO⁻, eliminado en forma de etanol.

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



Fuente: esta investigación.

4.1.3 Obtención de las triazolo-1,3,5-triazinas 43a,b y 47a,b a partir del 2-furoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 50a y el 5-aminotriazol 5.

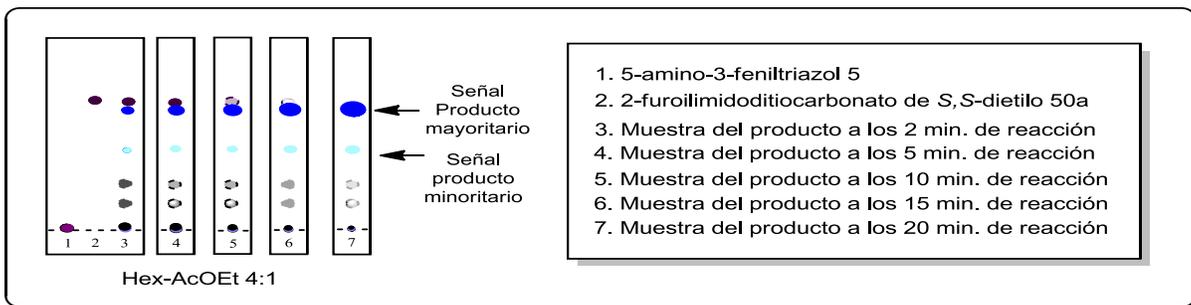
Teniendo en cuenta que en la reacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de O,S-dietilo y el 5-amino-3-fenil-1,2,4-triazol dió una mezcla de cuatro productos (dos de los cuales fueron caracterizados, ya que los otros dos después de la purificación por CC no presentaban una cantidad representativa para su caracterización), se decidió ampliar el trabajo propuesto inicialmente, y por lo tanto, se planteó inicialmente evaluar la reacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 50a,b²⁸ y el 5-aminotriazol 5, con el objetivo de obtener exclusivamente los productos S-etilados 43a,b. Al evaluar la interacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 50a,b y el 5-amino-3-fenil-1,2,4-triazol 5 se obtuvieron dos productos regioisoméricos, las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 43a,b y las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 47a,b.

En la síntesis de triazolotriazinas planteada inicialmente se estableció que la radiación de microondas es una buena estrategia de síntesis, por lo tanto, se inició esta reacción mediante este método utilizando cantidades equimolares del carbonato 50a y el triazol 5 a 300 W y 170 °C, presentando el control por cromatografía de la figura 19, en el cual se observa una mancha intensa que comparada mediante CCD con el producto S-etilado de la reacción entre el carbonato 1a y el triazol 5 posiblemente pertenece a la triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina S-etilada ya que tienen el mismo Rf.

En las reacciones de los carbonatos 50a,b y el triazol 5 se separó el producto mayoritario, pero la otra mancha luminiscente no fue separada debido a que en el seguimiento por CCD se observó la formación de un subproducto en muy baja proporción. En la tabla 9, se muestra el tiempo de reacción y el rendimiento de la reacción entre el carbonato 50a y el triazol 5 para dar 43a y entre el carbonato 50b y el triazol 5 para dar 43b.

²⁸ Castro E., Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazinas sustituidas con grupos amino y anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad, San Juan de Pasto, **2012**, 134 p. Trabajo de grado, Universidad del Valle.

Figura 19. CCD de la reacción entre el 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 5 y el 2-furoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 50a.



Fuente: esta investigación.

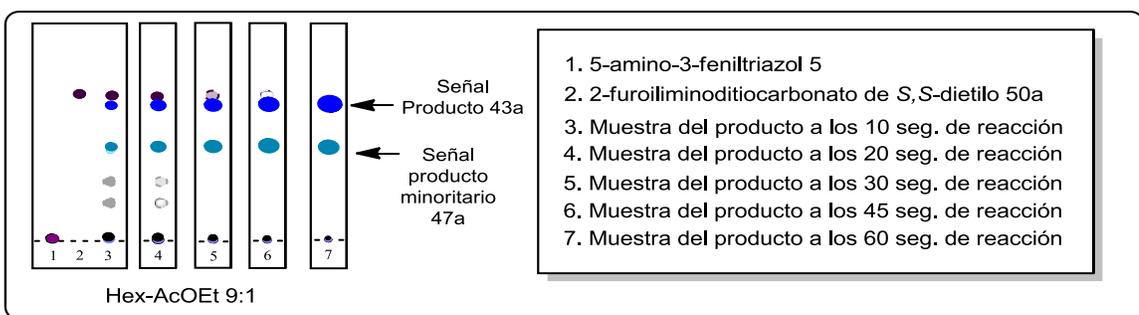
Tabla 9. Características de la síntesis con MW de las triazolotriazinas 43a,b.

Productos	Tiempo de reacción min.	Rendimiento %
43a	20	20
43b	35	19

Fuente: esta investigación.

Para determinar las mejores condiciones de reacción se realizó un ensayo con cantidades equimolares del 5-aminotriazol 5 y el heteroailimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 50a en el reactor focalizado CEM-DISCOVER, pero esta vez utilizando 3 gotas de TEA, la cual actúa como un catalizador básico con el cual se redujeron los tiempos de reacción de 20 minutos a 1 minuto, esta disminución en el tiempo de reacción posiblemente es porque se reduce la energía de activación, entonces al disminuir el límite de energía necesario es más fácil llegar a la energía requerida para que se efectúe la reacción. De acuerdo a anteriores ensayos con radiación de microondas, se realizó la reacción a la máxima potencia 300 W y a una temperatura de 170 °C y se controló por CCD el tiempo de reacción entre 10 a 60 segundos (figura 20).

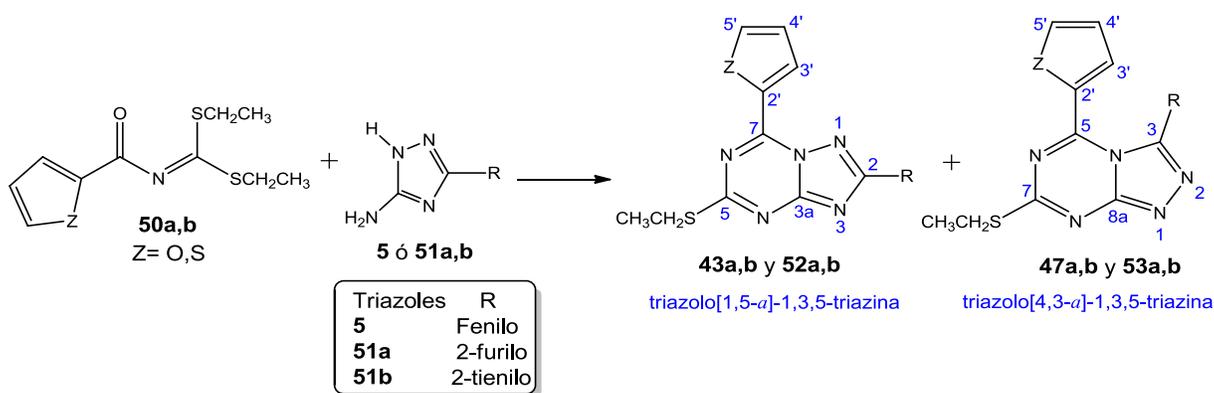
Figura 20. CCD de la reacción entre 5-amino-3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol 5 y 2-furoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 50a utilizando como catalizador TEA.



Fuente: esta investigación.

Se determinó que el tiempo de reacción más adecuado fue de 60 segundos porque los precursores se consumen totalmente y desaparecen las manchas que se asumen como intermedios de reacción. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna empleando una mezcla de solventes hexano:acetato de etilo (9:1) como fase móvil y sílica gel como fase estacionaria, el producto mayoritario 43a se obtuvo con un rendimiento del 36% y el producto minoritario 47a con un rendimiento del 28%. Con el objetivo de demostrar la factibilidad de esta reacción con otros 5-aminotriazoles, se planteó usar dos triazoles con sustituyentes heterocíclicos en la posición 3 del anillo de triazol en lugar del grupo fenilo (esquema 12).

Esquema 12. Síntesis de nuevas triazolo-1,3,5-triazinas a partir del hetaroilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 50a,b y los 5-aminotriazoles 5, 51a,b.



Fuente: esta investigación.

En la tabla 10 se muestran las condiciones de reacción de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas obtenidas con los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 50a,b y los tres 5-aminotriazoles.

Tabla 10. Características de la síntesis con MW (300W) y Et₃N.

Productos	Z	R	Tiempo seg.	Temperatura °C	Rendimiento %	
					[1,5- <i>a</i>]	[4,3- <i>a</i>]
43a y 47a	O	fenilo	60	170	36	28
43b y 47b	S	fenilo	105	170	26	-
52a y 53a	O	2-furilo	135	175	42	16
52b y 53b	O	2-tienilo	85	170	37	13

Fuente: esta investigación.

Cabe mencionar que la triazolotriazina 47b no fue posible purificar, debido a que la separación entre las manchas de los dos productos observada en la placa de CCD fue mínima haciendo difícil su separación. Para su separación también se

ensayaron otros sistemas de disolventes, pero el resultado fue el mismo, además se intentó realizar la purificación utilizando cromatografía preparativa, en este caso, se observó una separación, pero las mezclas de disolventes no eluyeron toda la mezcla a separar obteniendo entonces un muy bajo porcentaje de recuperación.

Lo anterior demostró que en la reacción entre los carbonatos 50a,b y los 5-aminotriazoles 5, 51a,b la radiación de microondas (300W) utilizando una cantidad catalítica de trietilamina es la mejor alternativa para la obtención de los productos de interés, en este caso, las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. El uso de TEA con radiación de microondas se ensayó en la reacción entre los carbonatos 1a,b y el 5-aminotriazol 5, pero no se obtuvieron los mismos resultados.

En la tabla 11 se muestran las principales propiedades físicas de las triazolotriazinas.

Tabla 11. Propiedades físicas de las triazolotriazinas.

Productos	Z	R	Color		Punto de fusión °C	
			[1,5- <i>a</i>]	[4,3- <i>a</i>]	[1,5- <i>a</i>]	[4,3- <i>a</i>]
43a y 47a	O	fenilo	beige	blanco	192	182
43b y 47b	S	fenilo	blanco	-	170	-
52a y 53a	O	2-furilo	beige	amarillo	172	170
52b y 53b	O	2-tienilo	blanco	blanco	178	188

Fuente: esta investigación.

Al controlar las reacciones por CCD, se observó que en todos los casos el isómero [1,5-*a*] eluye más rápido en la placa cromatográfica que el isómero [4,3-*a*] (tabla 12), porque las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas poseen mayor retención al tener dos nitrógenos adyacentes en el anillo de triazol, sin la influencia estérica de los sustituyentes aromático y heteroaromático en el isómero [1,5-*a*] que deja más disponible los pares electrónicos libres de los nitrógenos para interactuar con la sílica gel incrementando el tiempo de retención en la fase estacionaria.

Tabla 12. Factores de retención de las triazolotriazinas [1,5-*a*] y [4,3-*a*]. Fase móvil hex-AcOEt 4:1

Regioisómeros	Compuestos	Rf
triazolotriazinas [1,5- <i>a</i>]	43a	0.483
	43b	0.419
	52a	0.391
	52b	0.387
triazolotriazinas [4,3- <i>a</i>]	47a	0.388
	47b	0.403
	53a	0.327
	53b	0.322

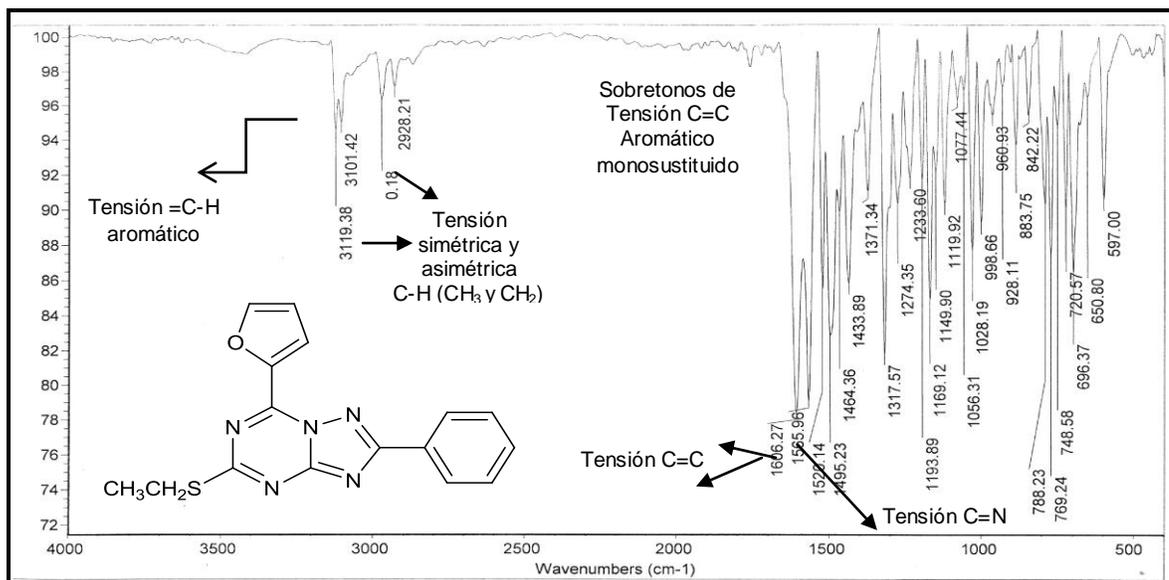
Fuente: esta investigación.

4.1.3.1 Caracterización de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5-*a*] (43a,b y 52a,b) y [4,3-*a*] (47a y 53a,b).

La caracterización de estos compuestos se realizó mediante resonancia magnética nuclear RMN-¹H y ¹³C mono y bidimensional (HSQC, HMBC y NOESY). Para demostrar las diferencias espectroscópicas entre los dos regioisómeros obtenidos, se compararon los espectros del 5-etiltio-2-fenil-7-(2-furil)triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina 43a y del 7-etiltio-3-fenil-5-(2-furil)triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazina 47a. El compuesto 43a presentó el mismo análisis espectroscópico a partir de la reacción entre el carbonato 1a y el 5-aminotriazol 5 ó de la reacción entre el carbonato 50a y el 5-aminotriazol 5.

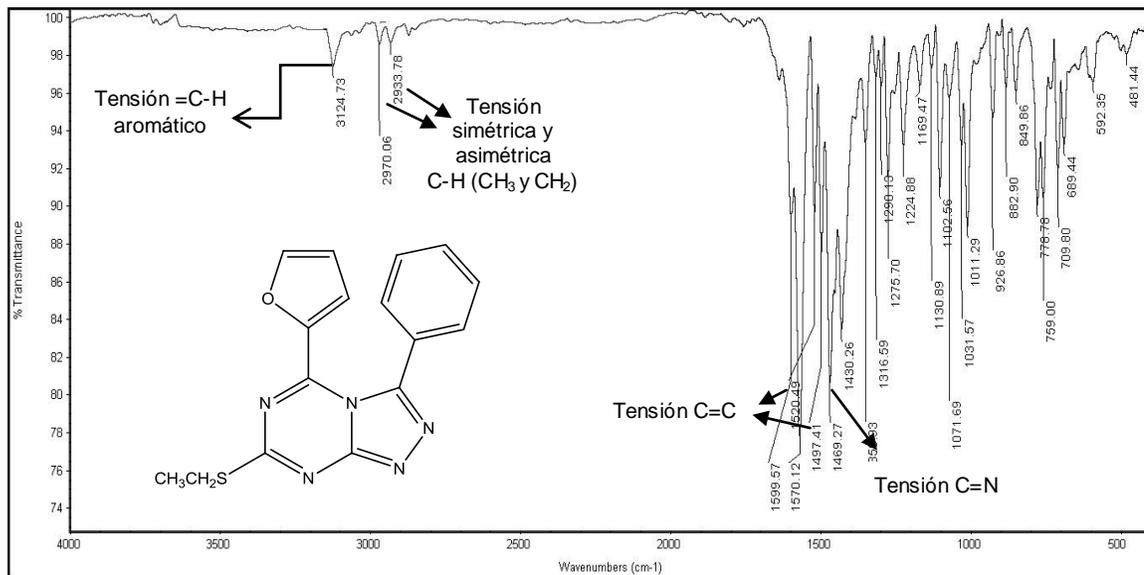
Los espectros IR de los compuestos regioisoméricos 43a y 47a tomados en KBr (figuras 21 y 22) presentan bandas similares en la parte alifática y aromática, por lo tanto, esta no es una técnica que permita distinguir entre estos dos isómeros (ver tabla 13). En el espectro IR de 43a se observan dos bandas fuertes a 1606 y 1566 cm⁻¹ pertenecientes a la vibración de tensión de los enlaces C=C de los sustituyentes fenilo y 2-furilo, se presentan dos bandas a 748 y 696 cm⁻¹ que demuestra la monosustitución de los anillos aromáticos, además una banda fuerte de tensión a 1520 cm⁻¹ de los enlaces C=N del sistema triazolotriazínico. Posee las bandas asimétrica y simétrica de los grupos CH₂ y CH₃ a 2970 y 2928 cm⁻¹.

Figura 21. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 43a.



Fuente: esta investigación.

Figura 22. Espectro IR tomado en KBr del compuesto 47a.



Fuente: esta investigación.

En la tabla 13 se muestran las vibraciones de tensión más representativas de las triazolotriazin [1,5-*a*] y [4,3-*a*].

Tabla 13. Datos Espectro IR (cm^{-1}) de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas y las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas.

Prod.	ν C-H (CH_3, CH_2)	ν =C-H (aromático)	ν C=C (aromático)	ν C=N
43a	2970 (d), 2928 (d)	3101 (d)	1606 (f), 1566 (f),	1520 (f)
43b	2967 (d), 2926 (d)	3075 (d)	1596 (f), 1557 (f),	1532 (f)
52a	2968 (d), 2926 (d)	3106 (d)	1612 (f), 1568 (f)	1496 (f)
52b	2966 (d), 2920 (d)	3104 (d)	1611 (f), 1561(f)	1499 (f)
47a	2970 (d), 2934 (d)	3125 (d)	1600(d), 1570 (f),	1497 (f)
53a	2969 (d), 2934 (d)	3109 (d)	1619 (m), 1572 (f)	1503 (m)
53b	2962 (d), 2924 (d)	3107 (d)	1575 (f), 1502 (m)	1474 (m)

Intensidad: fuerte (f), débil (d), media (m).

Fuente: esta investigación.

En el espectro RMN ^1H del compuesto 47a (isómero [4,3-*a*]), las señales de los hidrógenos H3' y H5' del anillo heterocíclico se asignaron por comparación con los compuestos 53a y 53b, debido a que las señales esperadas en el espectro HMBC de 47a no permitieron diferenciarlos.

En los espectros de resonancia magnética nuclear protónica RMN ^1H (figuras 23 y 24) de los compuestos 43a y 47a se presentan siete señales, cinco en la zona aromática, correspondientes a los tres hidrógenos del sustituyente furilo, dos señales más correspondientes a los hidrógenos Ho y Hm,p del sustituyente fenilo, finalmente se observaron dos señales en la zona alifática correspondientes al CH_2 y CH_3 del grupo tioetilo. Los dos compuestos presentan el mismo número y multiplicidad de las señales, pero cabe notar que en el espectro protónico de la triazolotriazina [1,5-*a*] muestra un triplete ubicado a 1.51 ppm correspondiente al CH_3 del grupo tioetilo, en tanto que la triazolotriazina [4,3-*a*] la señal del metilo está ubicada a 1.61 ppm.

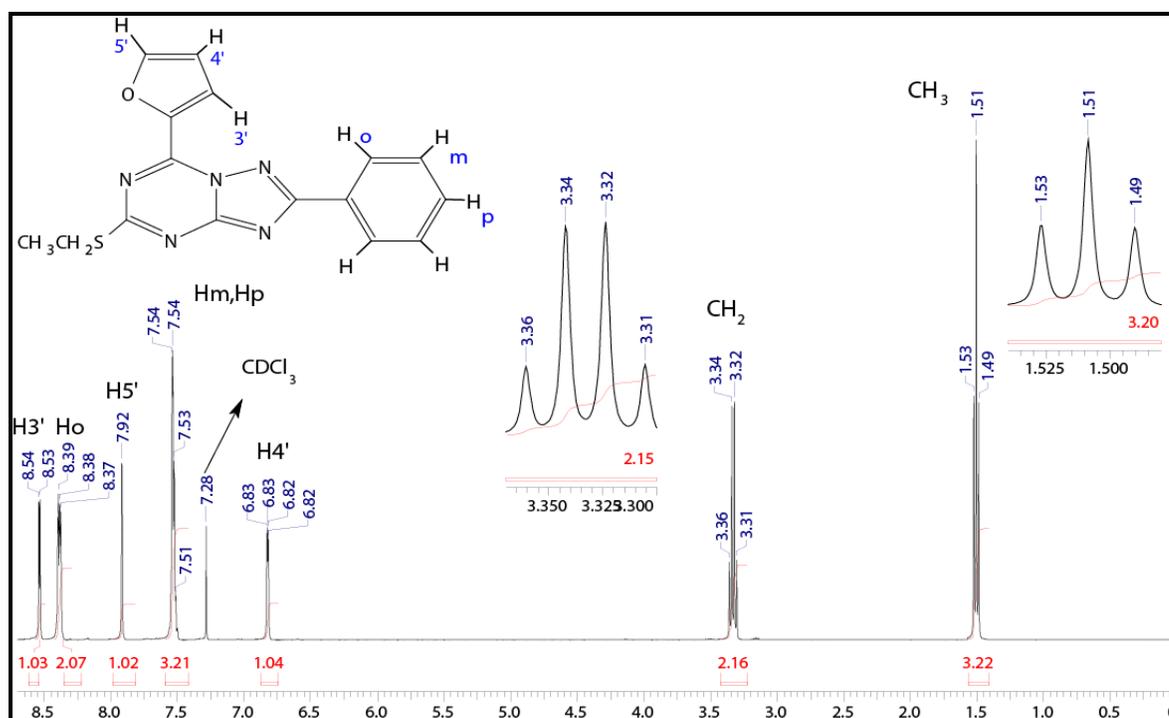
Tabla 14. Señales en RMN ^1H que diferencian los isómeros [1,5-*a*] y [4,3-*a*].

Hidrógenos del anillo de 2-furilo	43a Isómero [1,5- <i>a</i>]	47a Isómero [4,3- <i>a</i>]
H3'	8.54	7.55
H4'	6.83	6.66
H5'	7.92	7.75

Fuente: esta investigación.

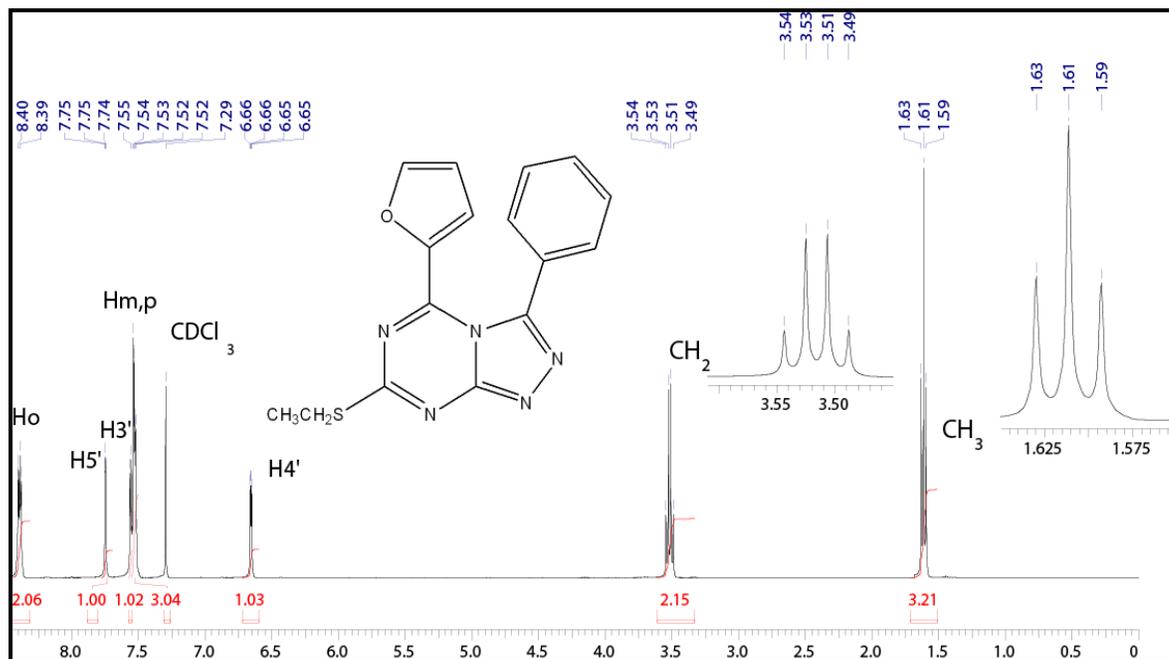
Los isómeros [1,5-*a*] y [4,3-*a*] se pueden diferenciar mediante el espectro protónico, porque las señales de los hidrógenos de la triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazina en el sustituyente 2-furilo (H3', H4' y H5') presentan un desplazamiento a campo alto en comparación con la triazolotriazina [1,5-*a*] que se debe a un mayor apantallamiento causado por el aumento de la densidad electrónica en el que el hidrógeno H3' sufre el mayor efecto de este acercamiento del grupo fenilo, razón por la cual en el isómero [4,3-*a*] el hidrógeno H3' aparece más protegido ya que se encuentra más cerca que H5' de esta densidad electrónica lo que hace que su señal se desplace más a campo alto.

Figura 23. Espectro RMN ¹H del compuesto 43a.



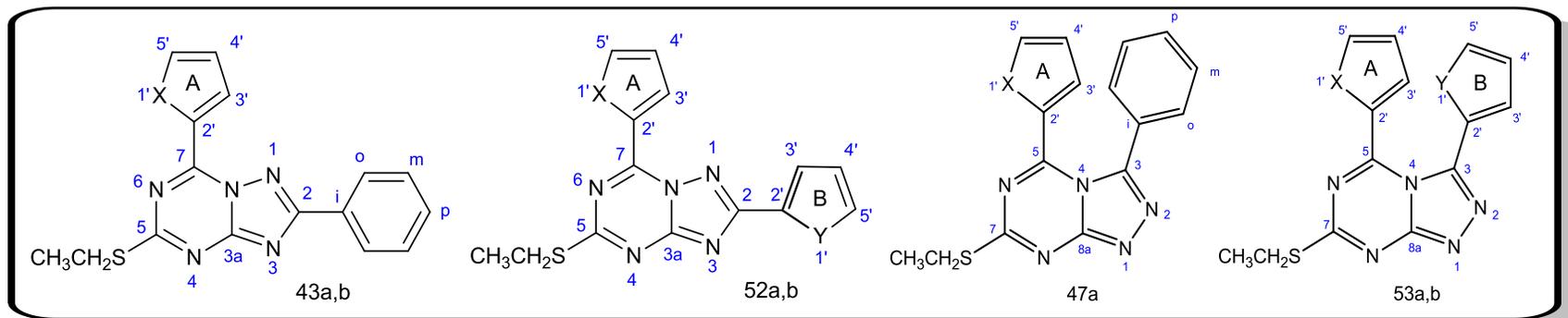
Fuente: esta investigación.

Figura 24. Espectro RMN ^1H del compuesto 47a.



Fuente: esta investigación.

Figura 25. Numeración de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5-*a*] y [4,3-*a*].



Fuente: esta investigación.

Tabla 15. Datos de RMN ¹H (δ ppm) de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5-*a*] y [4,3-*a*]. CDCl₃, 400 MHz.

Comp.	X	Y	Grupo Tioetilo		Anillo aromático		Anillo A			Anillo B		
			CH ₃ (t)	CH ₂ S (c)	Ho (d)	H _{m,p} (s, an)	H3'(d)	H4'(t)	H5'(d)	H3'(d)	H4'(t)	H5'(d)
43a	O	-	1.51	3.33	8.39	7.54-7.53	8.54	6.83	7.92	-	-	-
43b	S	-	1.52	3.33	8.43	7.56-7.55	9.01	7.38	7.92	-	-	-
52a	O	O	1.50	3.32	-	-	8.52	6.83	7.92	7.69	6.64	7.38
52b	O	S	1.50	3.32	-	-	8.49	6.83	7.92	8.03	7.21	7.56
47a	O	-	1.61	3.52	8.40	7.54-7.53	7.55	6.66	7.75	-	-	-
53a	O	O	1.60	3.51	-	-	7.75	6.66	7.56	7.37	6.62	7.68
53b	O	S	1.60	3.51	-	-	7.55	6.66	7.74	8.04	7.20	7.53

s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete).

Fuente: esta investigación.

La diferenciación entre los anillos A y B de los sustituyentes heterocíclicos en los compuestos 52a,b (tabla 15) se realizó gracias al espectro HMBC. Además, se realizó una comparación con los espectros de triazolotriazinas 43a,b, sustituidas en posición 7 con el grupo 2-tienilo y 2-furilo con lo cual se asignaron las señales del anillo A.

En los espectros RMN ^{13}C (figuras 26 y 27) se evidenciaron 14 señales, de las cuales ocho corresponden a los anillos de furilo (C2', C3', C4', C5') y fenilo (Co, Cm, Cp, Ci), cuatro señales de los carbonos cuaternarios del sistema triazolotriazínico (C2, C3a, C5, C7 para [1,5-*a*] y C3, C8a, C7, C5 para [4,3-*a*]) y dos señales a campo alto correspondientes a los carbonos de grupo tioetilo (CH₂, CH₃). El espectro DEPT-135 presenta en la región alifática las señales de los grupos metilo y metileno, este último en fase inversa. En la fase positiva de la región aromática, aparecen 6 señales de los grupos metinos (CH), tres de ellas pertenecen a los carbonos del sustituyente furilo y tres a los del fenilo.

Se realizó una comparación con estudios realizados por Peter W. R. Caulkett y su grupo²¹ donde demuestran que un átomo de carbono que se encuentra entre dos átomos de nitrógeno sp^2 se desplaza más a campo bajo que uno entre un átomo de nitrógeno sp^2 y otro sp^3 . Por lo tanto, las señales para C5 en general aparecen más a campo bajo que las de C7, hecho que se confirma en la presente investigación y se muestra para las triazolotriazinas S-etiladas y O-etiladas (ver tablas 8 y 18). Además, es consecuente con que el C5 con sustituyentes como el grupo tioetilo o etoxilo tiene un mayor desplazamiento a campo bajo por el desapantallamiento que producen estos sustituyentes por efecto inductivo.

Los dos regioisómeros 43a y 47a se distinguen por el desplazamiento químico de los carbonos C2' y C3' del anillo heteroaromático sobre el anillo de triazina, ya que como se muestra en la tabla 16, el desplazamiento químico del C3' aparece más a campo alto en 47a, que concuerda con el efecto causado por las interacciones estéricas debidas a hidrógenos espacialmente próximos, como el H3' del grupo 2-furilo y el Ho del grupo fenilo, que provocan el apantallamiento del carbono unido a este hidrógeno, la perturbación del enlace C3'-H3' desplaza la carga hacia el carbono C3'.

Tabla 16. Señales en RMN ^{13}C que diferencian los isómeros [1,5-*a*] y [4,3-*a*].

Carbonos	43a	47a
C2'	142.28	150.45
C3'	125.87	117.50
C5 en [1,5- <i>a</i>] (C7 en [4,3- <i>a</i>])	173.87	162.12
C7 en [1,5- <i>a</i>] (C5 en [4,3- <i>a</i>])	143.79	154.58

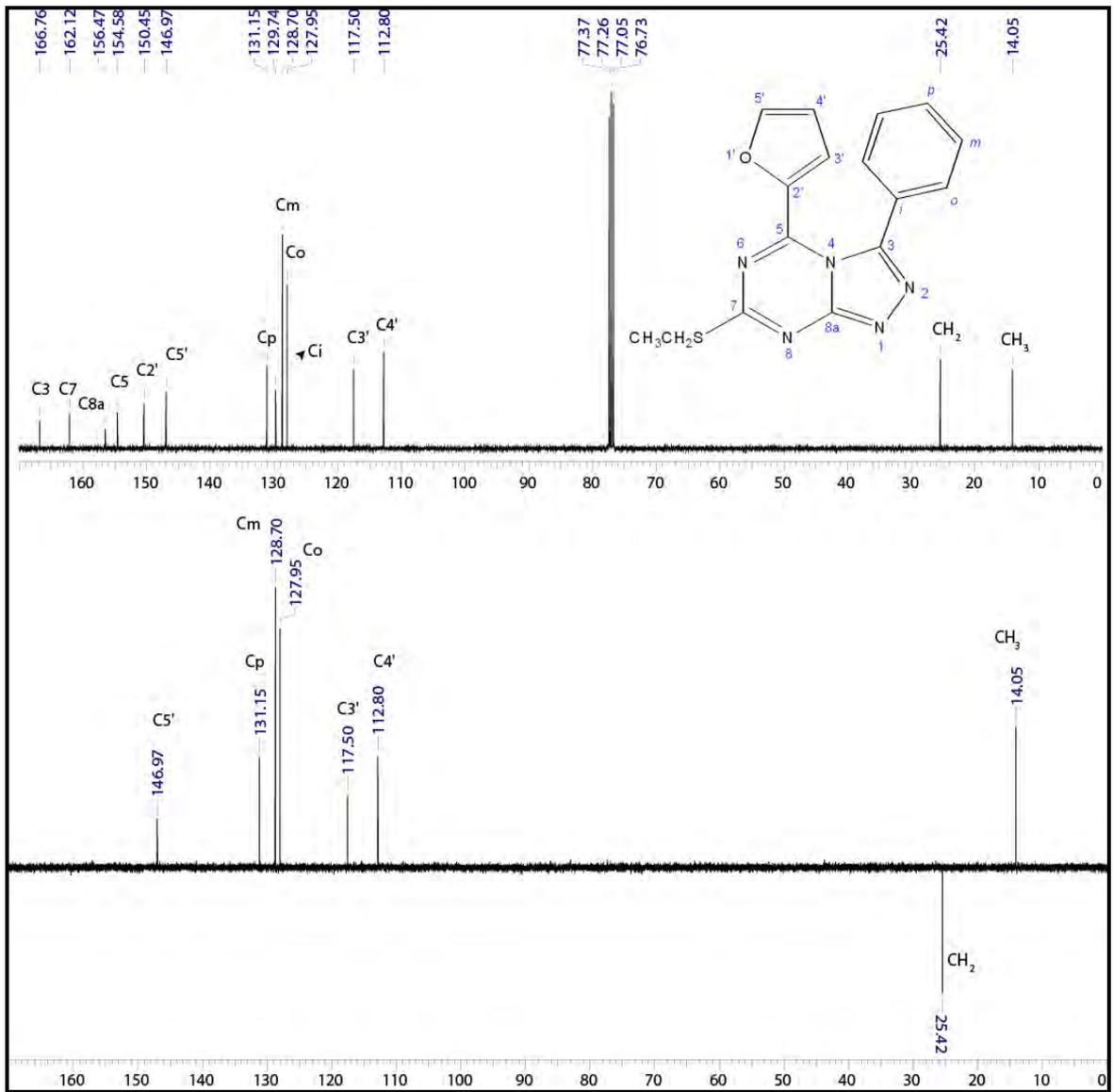
Fuente: esta investigación.

Con ayuda del espectro HMBC (figura 29) se asignaron los protones H3' y H5' del anillo heterocíclico, así como los Ho y H m,p del fenilo,. En este espectro se observó la correlación del carbono en posición 7 C7 a tres enlaces (3J) con el protón H3'. Por lo tanto, el doblete a 8.54 ppm correspondió al H3', y por ende, el singulete a 7.92 ppm correspondió al H5'. De igual manera, para la identificación de los protones del anillo aromático, la señal observada a 8.41 ppm se asignó al hidrógeno aromático en posición orto (Ho) del grupo fenilo basándose en su multiplicidad de doblete, su integración para dos hidrógenos, además los Ho presentan una correlación a tres enlaces (3J) con el carbono en posición 2. Por lo tanto, la señal a 7.54 ppm se asigna a los hidrógenos meta y para (H m,p) del grupo fenilo teniendo en cuenta únicamente la integración para tres hidrógenos.

Puesto que el experimento HSQC (Figura 28) permite correlacionar los carbonos con sus hidrógenos en forma directa, fácilmente se confirmó la asignación realizada en RMN ^1H y ^{13}C para los grupos metilo y metileno. Además, al asignar la parte aromática en el espectro RMN ^1H con ayuda de la técnica bidimensional HMBC permitió la asignación de las señales de los seis metinos aromáticos (C3', C4', C5', Co, Cm y Cp).

Mediante la técnica bidimensional HMBC (Figura 29), se realizó la asignación de las seis señales de los carbonos cuaternarios restantes. El carbono cinco (C5) se asignó porque presenta una correlación a tres enlaces (3J) con los hidrógenos del grupo metileno del fragmento tioetilo, de igual manera, el carbono siete (C7) se asignó porque que presenta una interacción a tres enlaces (3J) con el protón H3' del heterociclo y el carbono tres a (C3a) se asignó porque es el único que no presenta ninguna correlación carbono-protón.

Figura 27. Espectro RMN ^{13}C -DEPT-135 del compuesto 47a.



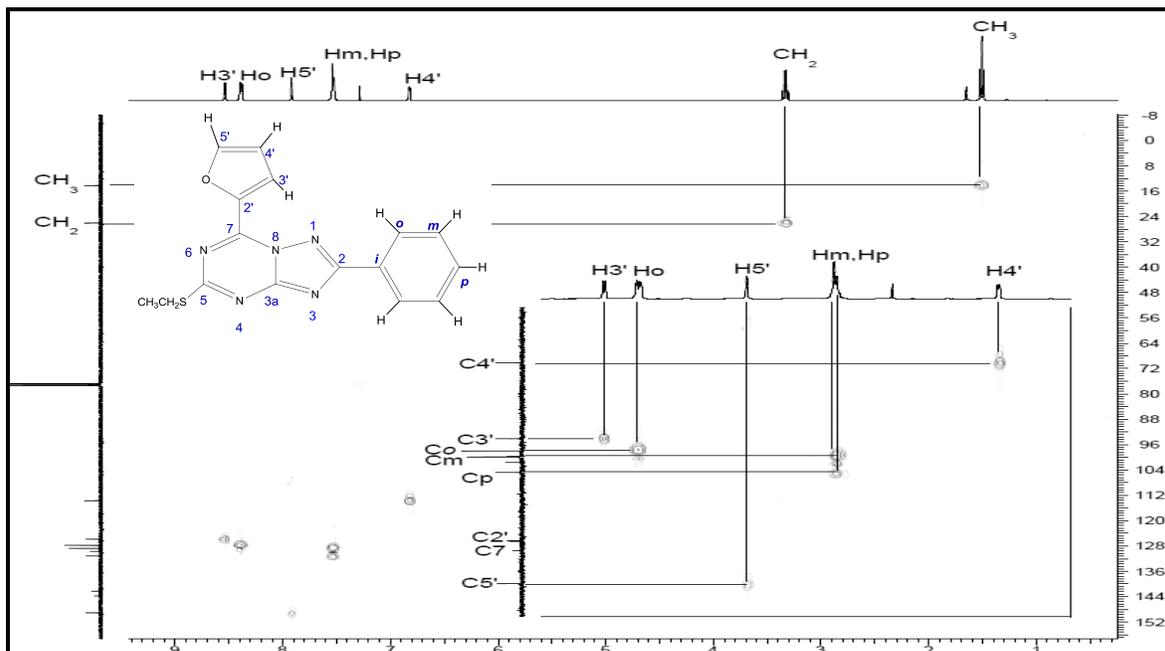
Fuente: esta investigación.

Tabla 17. Datos de RMN ^{13}C (δ ppm) de las triazolotriazinas regioisoméricas [1,5-*a*] y [4,3-*a*]. CDCl_3 , 400 MHz.

Compuestos		43a	43b	52a	52b	Compuestos		47a	53a	53b
X		O	S	O	O	X		O	O	O
Y		-	-	O	S	Y		-	O	S
Grupo Tioetilo	CH ₃	14.15	14.27	14.08	14.15	Grupo Tioetilo	CH ₃	14.05	14.02	14.03
	CH ₂	26.01	25.92	26.04	26.02		CH ₂	25.42	25.47	25.43
Anillo Aromático	<i>Ci</i>	129.67	131.65	-	-	Anillo Aromático	<i>Ci</i>	129.74	-	-
	<i>Co</i>	127.85	127.91	-	-		<i>Co</i>	127.95	-	-
	<i>Cm</i>	128.76	128.77	-	-		<i>Cm</i>	128.70	-	-
	<i>Cp</i>	131.25	131.22	-	-		<i>Cp</i>	131.15	-	-
Anillo Heteroaromático A	C2'	142.28	129.77	142.14	142.17	Anillo Heteroaromático A	C2'	150.45	150.35	150.40
	C3'	125.87	138.00	126.03	128.19		C3'	117.50	147.11	117.61
	C4'	113.68	129.07	113.74	113.73		C4'	112.80	112.84	112.83
	C5'	149.12	136.84	149.23	149.15		C5'	146.97	117.77	147.02
Anillo Heteroaromático B	C2'	-	-	145.42	132.57	Anillo Heteroaromático B	C2'	-	145.36	132.60
	C3'	-	-	145.24	129.83		C3'	-	114.38	129.84
	C4'	-	-	112.19	128.19		C4'	-	112.10	128.10
	C5'	-	-	114.44	129.63		C5'	-	145.21	129.59
Sistema Triazolotriazínico [1,5- <i>a</i>]	C2	166.46	166.39	158.93	162.54	Sistema Triazolotriazínico [4,3- <i>a</i>]	C3	166.76	159.14	162.78
	C3a	157.80	158.14	157.58	157.66		C8a	156.47	156.38	156.39
	C5	173.87	173.53	174.34	174.13		C7	162.12	162.30	161.90
	C7	143.79	148.33	143.86	143.57		C5	154.58	154.90	154.74

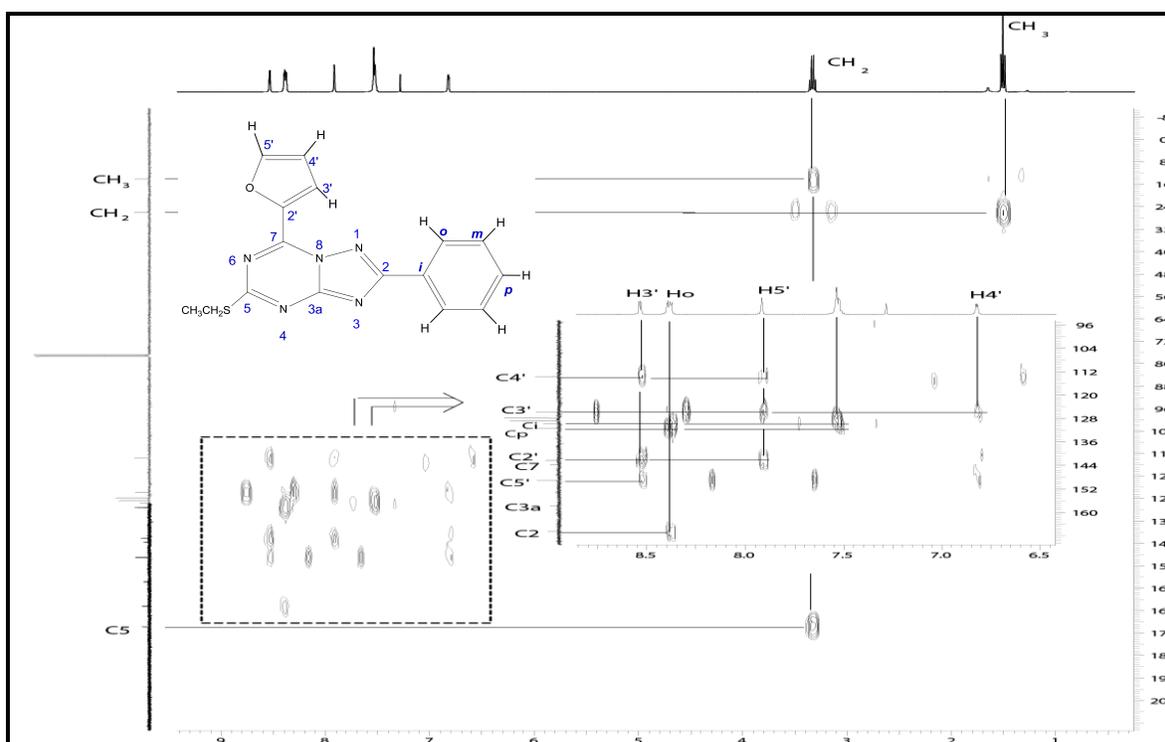
Fuente: esta investigación.

Figura 28. Espectro HSQC del compuesto 43a.



Fuente: esta investigación.

Figura 29. Espectro HMBC del compuesto 43a.



Fuente: esta investigación.

Figura 30. Espectro HSQC del compuesto 47a.

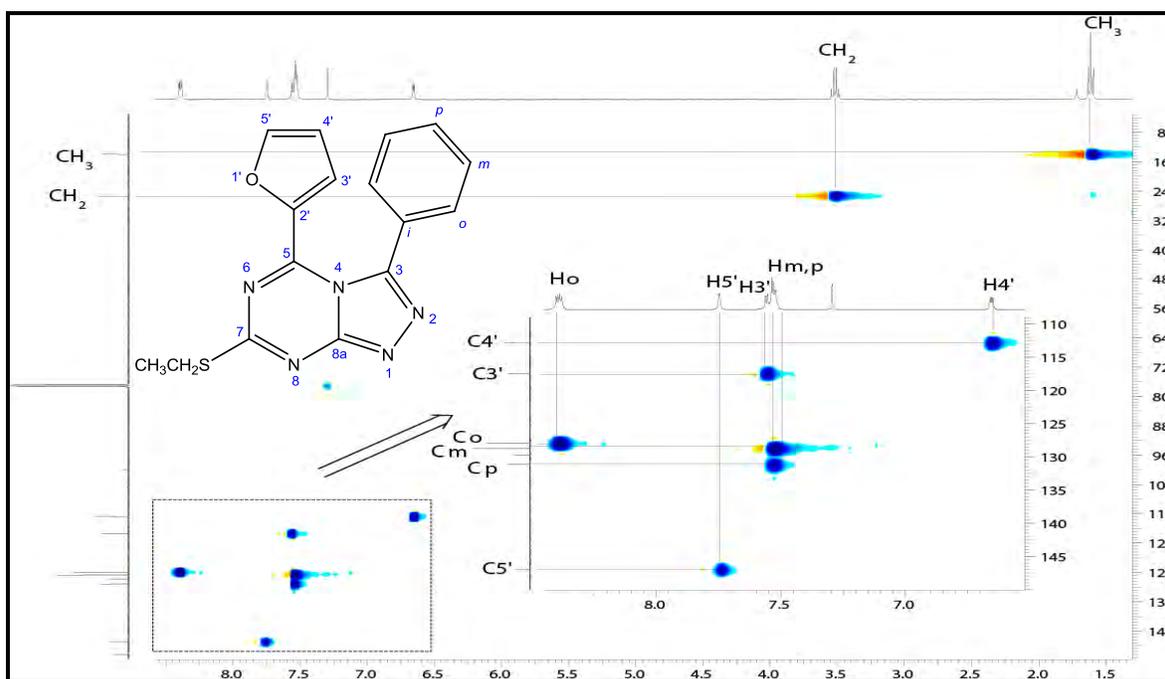


Figura 31. Espectro HMBC del compuesto 47a.

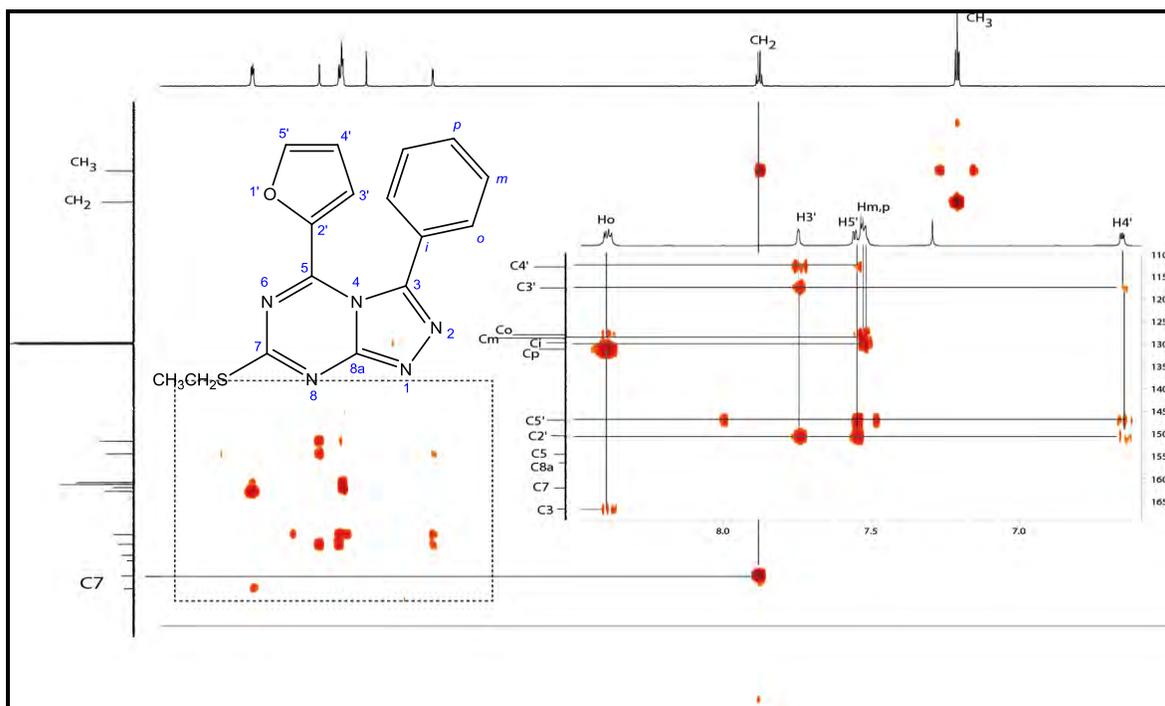
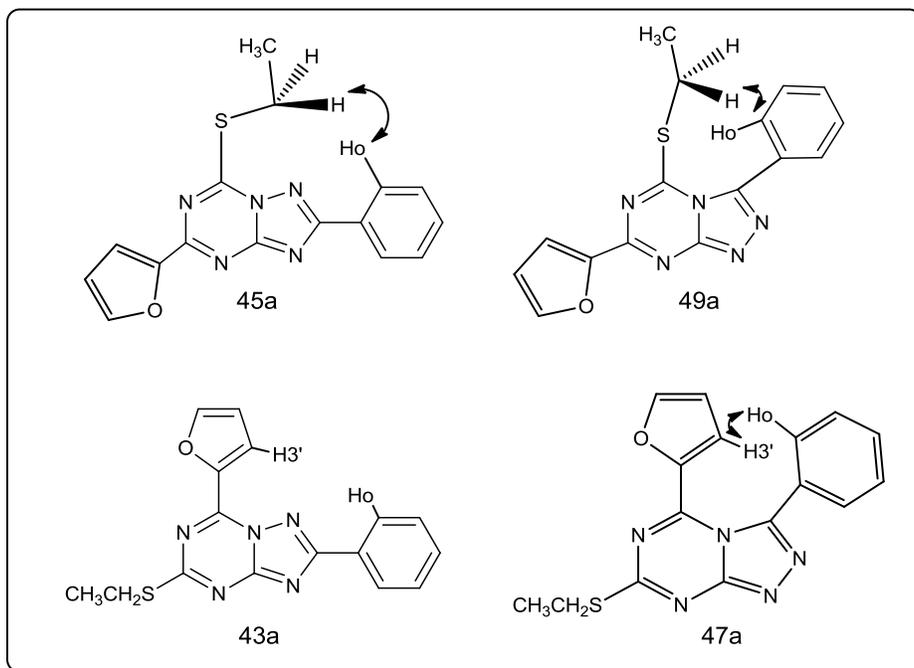


Figura 32. Correlaciones esperadas para el compuesto 43a y sus posibles regioisómeros.

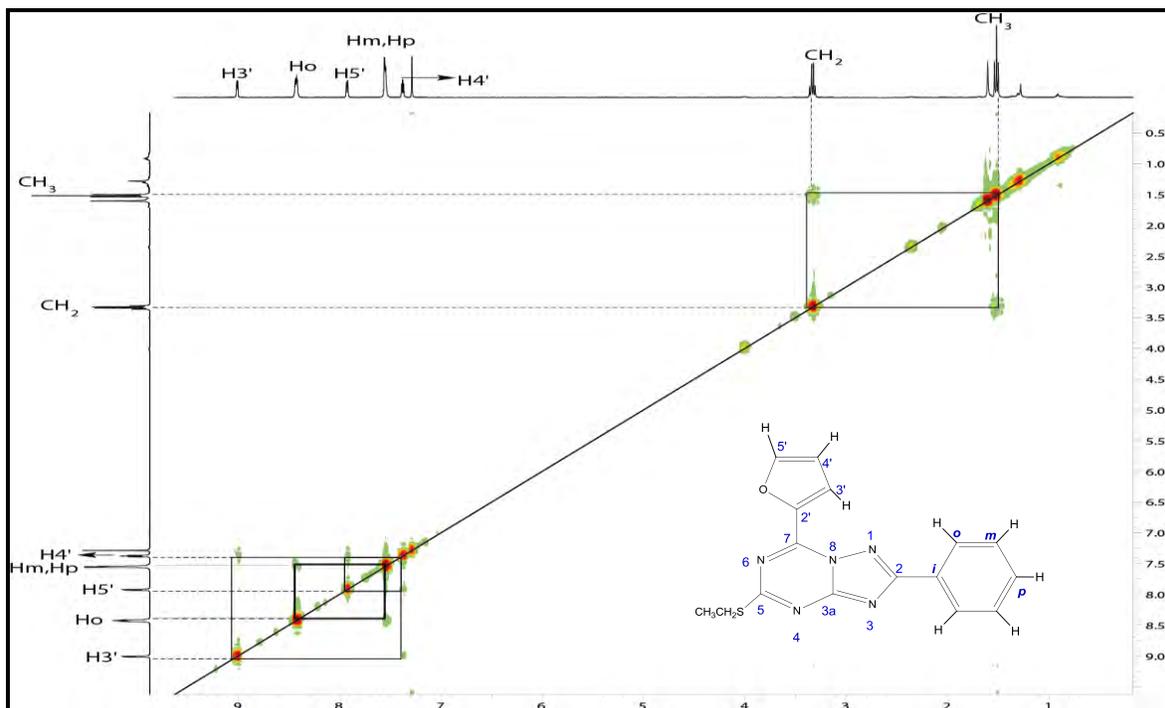


Fuente: esta investigación.

En el espectro NOESY (figura 33) del compuesto 43a no se observa una correlación entre los protones del CH₂ del grupo tioetilo con los protones en posición orto (Ho) del fenilo, por lo tanto, se discrimina el compuesto 45a y 49a como producto de esta reacción. Lo anterior permitió concluir que el sustituyente tioetilo está sobre el carbono 5 (C5) y el fragmento heterociclo sobre el carbono 7 (C7), dejando dos posibilidades, la formación del compuesto 43a ó 47a.

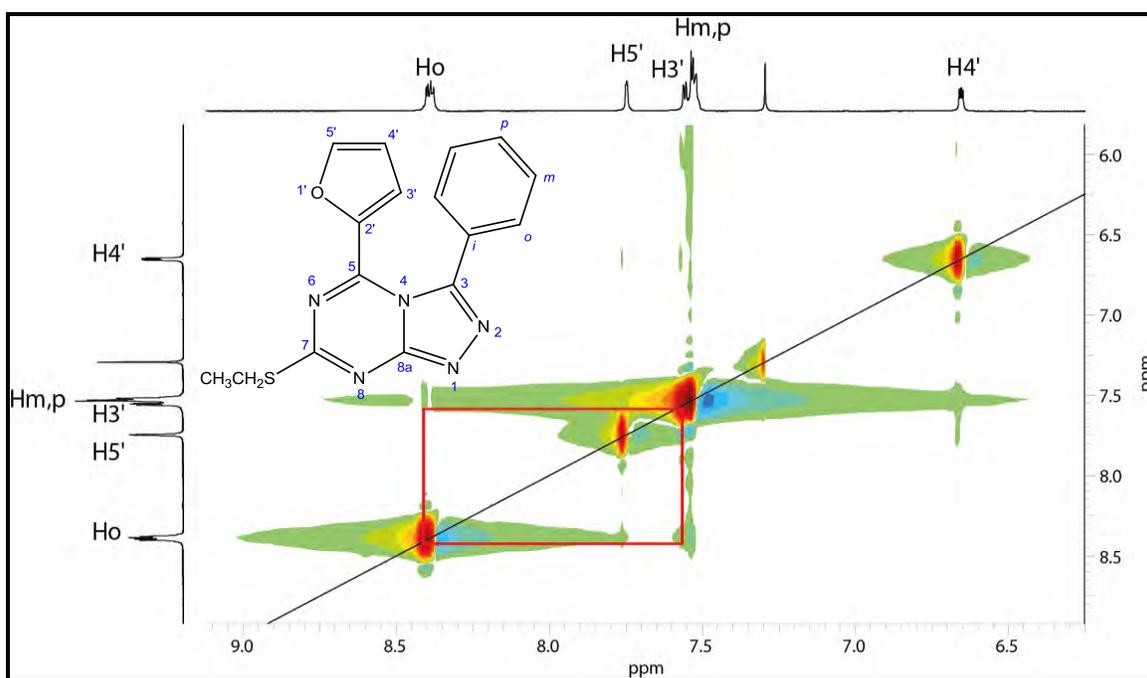
Para diferenciar entre los regioisómeros 43a y 47a, se tiene en cuenta la correlación entre el protón H3' del heterociclo con el protón *orto* (Ho) del fenilo, para lo cual se comparan los espectros NOESY de las figuras 33 y 34. En el espectro NOESY de 47a (figura 32) se observa un pico cruzado entre el protón H3' del heterociclo con el protón *orto* (Ho) del fenilo, que permitió concluir que hay una interacción entre el anillo aromático y el heterocíclico, lo que demuestra que se encuentran espacialmente cercanos, lo cual no se observó para 43a y está de acuerdo a lo planteado en la figura 32.

Figura 33. Espectro NOESY del compuesto 43a.



Fuente: esta investigación.

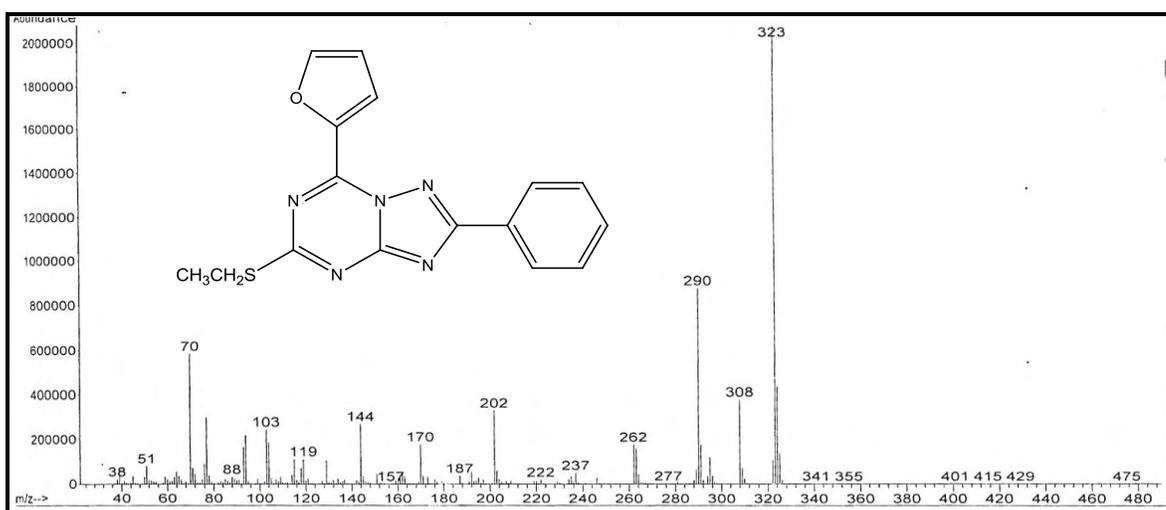
Figura 34. Espectro NOESY del compuesto 47a. Expansión de las señales aromáticas.



Fuente: esta investigación.

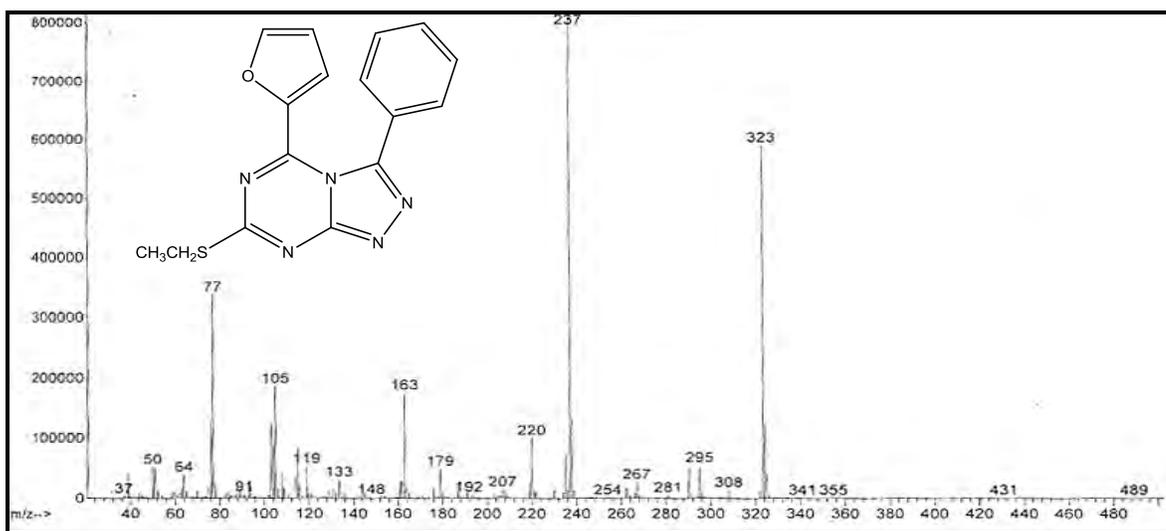
Los espectros de masas de los compuestos 43a y 47a (figuras 35 y 36), presentaron el mismo ión molecular m/z 323 el cual concuerda con el peso molecular de los compuestos, pero la diferencia entre estos es la fragmentación y la abundancia de los iones, como se observa en la figura 35 el ion molecular de 43a es el más abundante lo que indica la estabilidad, por el contrario, en el compuesto 47a (figura 36) el ión molecular es de relativa estabilidad, pero el más abundante es m/z 237 que posiblemente se presente por la pérdida de $C_5H_8O^+$ con la cual se forma un ión más estable ya que con la apertura del sistema se libera el impedimento estérico.

Figura 35. Espectro de masas del compuesto 43a.



Fuente: esta investigación.

Figura 36. Espectro de masas del compuesto 47a.



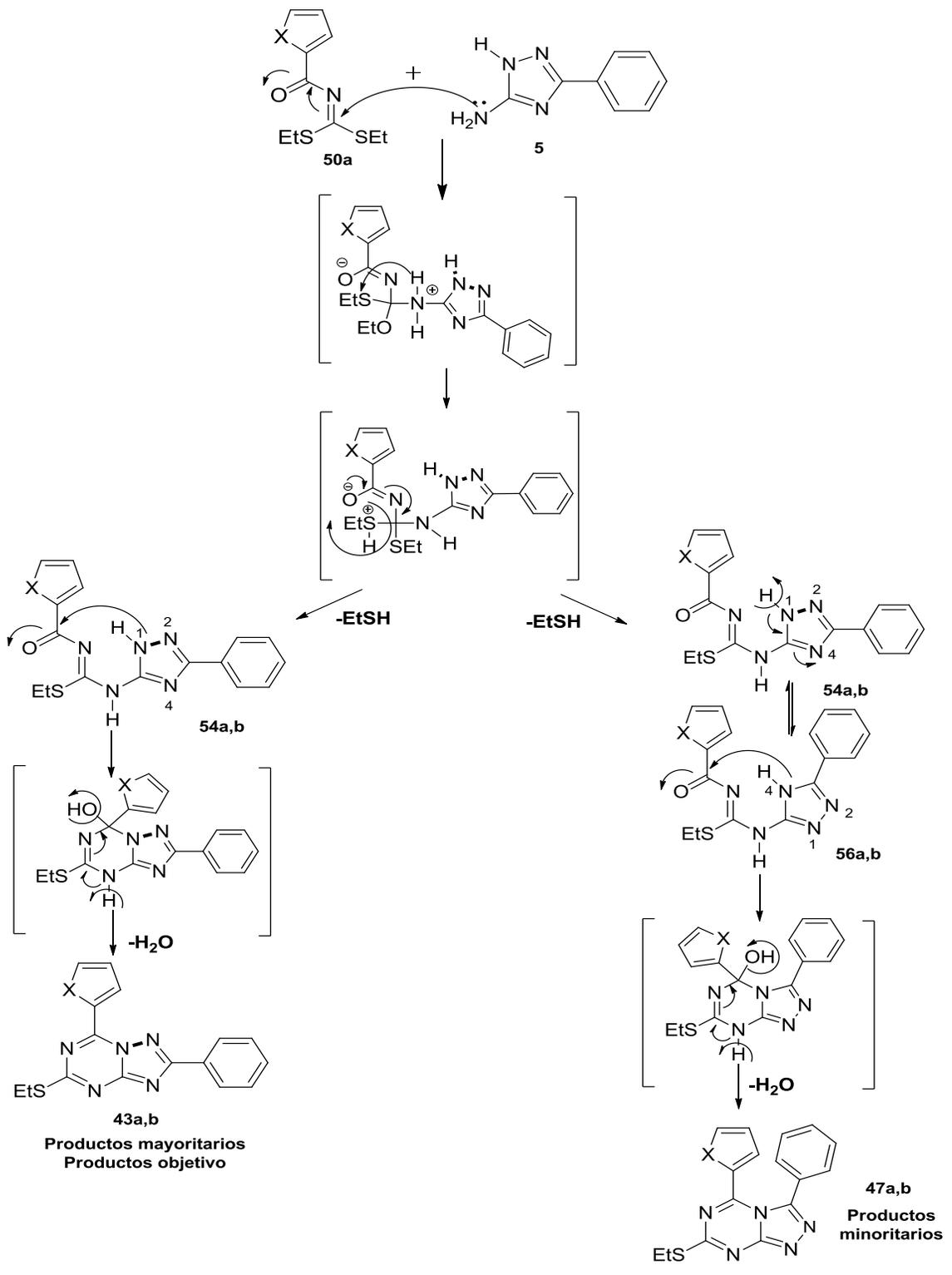
Fuente: esta investigación.

4.1.4 Posible ruta de formación de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 43a,b y 47a,b.

Se propone una ruta de ciclación entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo 50a,b y el 5-amino-3-fenil-1*H*-triazol 5, con base en la información espectroscópica de los productos finales.

El mecanismo de la reacción inicia de la misma manera como se produce en las triazolotriazinas [1,5-*a*] al producirse una adición nucleofílica del grupo amino (NH₂) en posición 5 del triazol sobre el carbono imínico del hetaroilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 50a,b, produciendo la eliminación de una molécula de etanotiol para generar el intermedio 54a,b (esquema 13). Posteriormente, el intermedio 54a,b formado sufre un rearrreglo intramolecular en el que un hidrógeno del anillo de triazol pasa del nitrógeno en posición 1 al de la posición 4. El paso a esta nueva forma tautomérica favorece el ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico en posición 4 (4-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O), que luego constituye una ciclocondensación intramolecular que conlleva a dos nuevos aductos cíclicos que luego se deshidratan por calentamiento en microondas y forman los respectivos compuestos 47a,b.

Esquema 13. Posible ruta de formación de las nuevas triazolo[4,3-a]-1,3,5-triazinas.



Fuente: esta investigación.

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

Se realizaron estudios de isomerización debido a que se encontró en la literatura que las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas se rearreglan fácilmente al isómero más estable, las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por calentamiento a reflujo en hidróxido de sodio en metanol.²⁹ Este método no funcionó en nuestro caso, porque al adicionar el hidróxido de sodio en metanol al compuesto 47a, según la CCD, se formaba un nuevo compuesto (no caracterizado) que se quedaba en la parte inferior de la placa cromatográfica, que no correspondía con el Rf del producto deseado (compuesto 43a). Por lo tanto, se ensayó la isomerización bajo otras condiciones, empleando radiación de microondas a 300 W y catalizando la reacción de isomerización con una base orgánica (piridina) en ausencia de disolvente. De esta manera, se llevó a cabo la isomerización con buenos rendimientos (94-98%) y en tiempos cortos de reacción (1-2 minutos). Los datos se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Características de la isomerización de las triazolotriazinas [4,3-*a*] a [1,5-*a*].

Productos	Tiempo min.	Temperatura °C	Rendimiento %
47a	1	180	98
47b	2	185	97
53a	1.5	175	94
53b	2	185	95

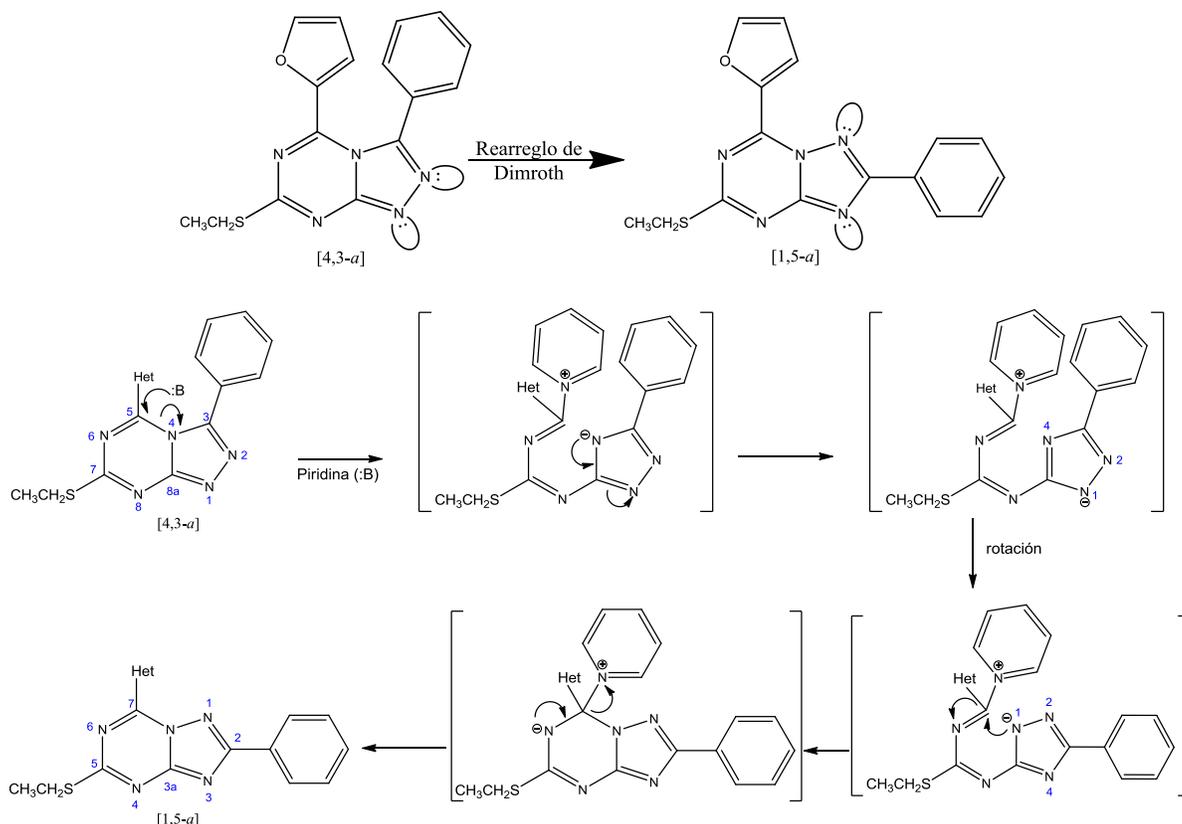
Fuente: esta investigación.

Este tipo de isomerización procede mediante la transposición de Dimroth,³⁰ cuyo mecanismo (esquema 14) implica una adición nucleofílica de la base orgánica, en este caso piridina, al carbono más electrofílico del anillo triazínico (C=N de la posición 5) de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas provocando la apertura de dicho anillo. Luego, hay una rotación del fragmento 1,2,4-triazólico, para promover un nuevo cierre del anillo por interacción del nitrógeno en posición 1 del anillo triazólico y el enlace C=N que contiene temporalmente la base empleada, la cual, es eliminada durante el proceso de ciclación con el fin de regenerar la aromaticidad del anillo triazínico y conducir finalmente a las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

²⁹ Salgado, A.; Varela, C.; García, A.; García, F.; Pevarello, P.; Alkorta, I.; Elguero, J., *J. Mol. Struct.*, 2011, 987, pág. 13-24.

³⁰ Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. Kh. *Tetrahedron*, 2008, 64, pág.10339-10343.

Esquema 14. Isomerización de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas a las correspondientes triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, siguiendo el rearrreglo de Dimroth.



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

El impedimento estérico entre los sustituyentes del C3 y el C5 de la triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazina ofrece una explicación parcial de la facilidad con la que estos compuestos se rearreglan al isómero [1,5-*a*]. La principal fuerza impulsora para el reordenamiento en 1,2,4-triazolozinas, en general, se origina a partir de las interacciones electrónicas entre los orbitales del par solitario sp^2 sobre los nitrógenos adyacentes del anillo de triazol. Este efecto y la antes mencionada *peri*-interacción entre los sustituyentes del C3 y el C5 en las triazolotriazinas [4,3-*a*] pueden ser disminuidos por un rearrreglo hacia el isómero [1,5-*a*] termodinámicamente más estable.²⁹

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades

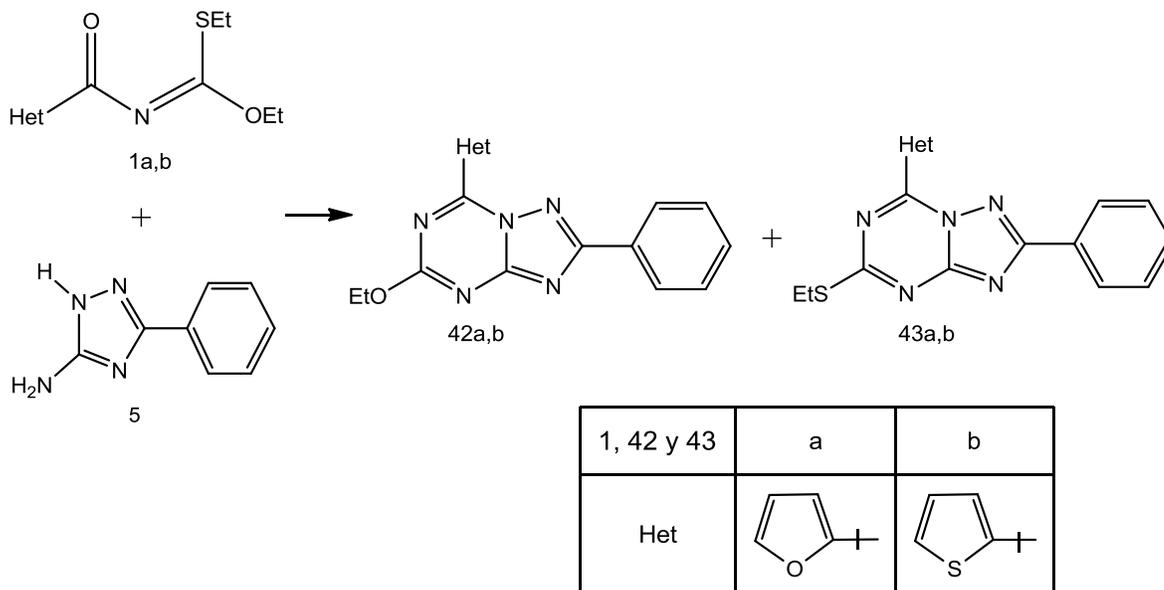
Los precursores de esta investigación, los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo fueron preparados con base en trabajos previos realizados por el Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño GICH.^{12,13,14,28} Los 5-aminotriazoles con los sustituyentes fenilo, 2-tienilo y 2-furilo se obtuvieron reproduciendo metodologías reportadas en la literatura.^{6,18} Los reactivos y disolventes necesarios para la obtención de los precursores y los productos finales fueron adquiridos de las casas comerciales MERCK y SIGMA-ALDRICH.

En la síntesis de los productos objetivo, las reacciones se llevaron a cabo fundiendo los materiales de partida en un baño de aceite y en un equipo microondas CEM-DISCOVER. El seguimiento de las diferentes reacciones se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador ultravioleta-visible (UV-vis) empleando una lámpara manual UV-FISHER con dos longitudes de onda (257 y 365 nm). Los productos objetivo fueron separados y purificados mediante cromatografía de columna (CC) usando sílica gel como fase estacionaria y como fase móvil diferentes disolventes orgánicos como: hexano, Acetato de etilo y cloroformo en diferentes proporciones. La concentración de las muestras se llevó a cabo en un equipo de evaporación a presión reducida, Rotaevaporador HEIDOLPH Laborota 4001, y los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro digital ELECTROTHERMAL.

Los nuevos compuestos fueron analizados por IR, RMN ¹H y ¹³C, DEPT-135, HSQC, HMBC, NOESY y Espectrometría de masas. Los espectros de IR se tomaron en un equipo Shimadzu FTIR-8400 utilizando pastillas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN ¹H) y de carbono trece (RMN ¹³C) se tomaron a 27 °C en un equipo Bruker UltraShield operando a 400 MHz en cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Los espectros de masas se tomaron en un espectrómetro HEWLETT PACKARD HP ENGINE-5989 con introducción directa de la muestra en la cámara de ionización a 70 eV.

5.2 Los productos objetivo

5.2.1 Obtención de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por los Métodos A y B.



MÉTODO A: Fusión de los materiales de partida usando baño de aceite.

Cantidades equimolares del 5-amino-3-feniltriazol 5 (2mmol) y el respectivo heteroimidotiocarbonato de O,S-dietilo 1a,b (2mmol), se homogenizaron en un tubo de ensayo pyrex y se fundieron entre 30 a 45 minutos en un baño de aceite de 170 a 175 °C sobre una plancha digital PC-420D. La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt (4:1).

MÉTODO B: Usando un reactor focalizado CEM-DISCOVER.

Cantidades equimolares del 5-amino-3-feniltriazol 5 (2mmol) y el respectivo heteroimidotiocarbonato de O,S-dietilo 1a,b (2mmol), se homogenizaron y se sometieron a reacción por un determinado tiempo (20 min. con 1a y 35 min. con 1b) en un reactor focalizado CEM-Discover. La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt (4:1).

El producto de cada reacción se purificó por cromatografía de columna de la siguiente manera: primero, se disolvió a temperatura ambiente en la mínima cantidad de CHCl_3 (2 mL), y se aplicó sobre una columna de sílica gel. La purificación de cada pareja de productos necesitó una fase móvil diferentes proporciones y diferentes alturas de sílica gel dentro de la columna como se describe en la tabla 19.

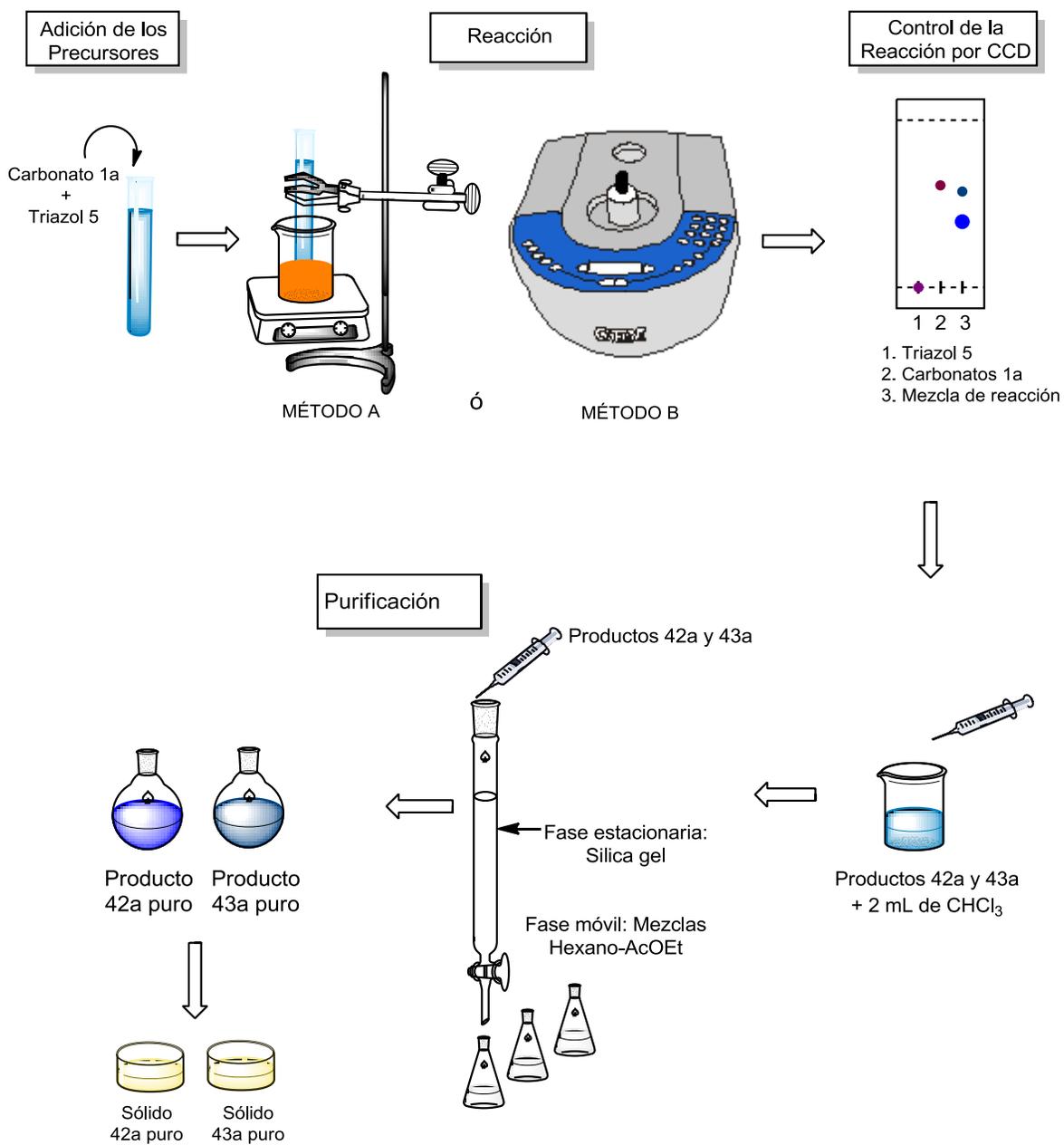
Tabla 19. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de los productos 42a,b y 43a,b.

Productos 42 y 43	Relación fase móvil hexano-AcOEt (V/V)	Altura fase estacionaria (Sílica gel), cm.
a	4:1	30
b	4:1	35

Fuente: esta investigación.

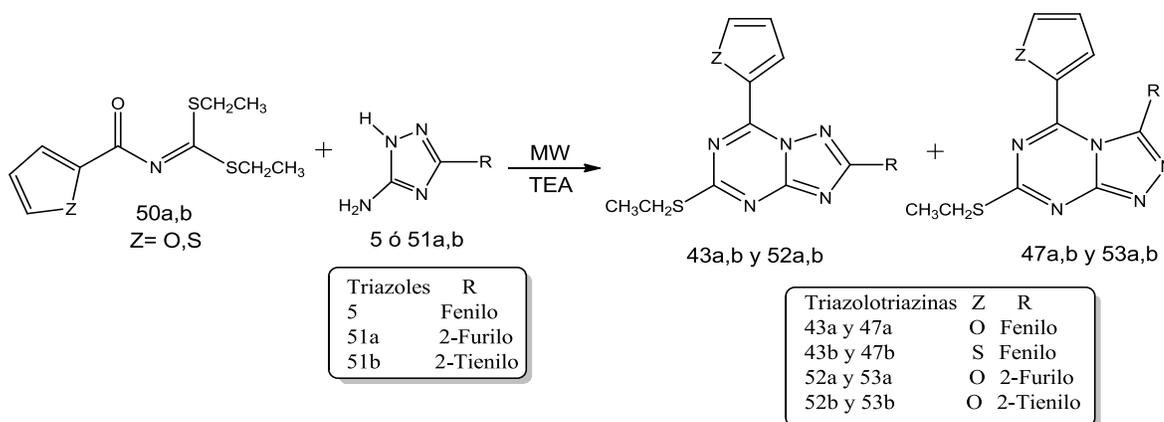
Las fracciones obtenidas en la CC, se colectaron en erlenmeyers de 25 mL, luego se evaluó la pureza de los productos separados por CCD y las fracciones puras de cada producto se recolectaron y luego se evaporó el disolvente mediante presión reducida usando un rotaevaporador. Los productos individuales se secaron a temperatura ambiente. En la figura 37 se ilustra el proceso de obtención de estos nuevos compuestos.

Figura 37. Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b.



Fuente: esta investigación.

5.2.2 Obtención de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas y triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas usando un reactor focalizado CEM-Discover y como catalizador TEA.



Cantidades equimolares del 5-aminotriazol 5, 51a ó 51b (1.5 mmol) y el correspondiente heteroimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 50a,b (1.5 mmol), se homogenizaron, luego se adicionó la TEA (1.5 mmol) y se sometieron a reacción entre 60-135 segundos, a la máxima potencia del reactor focalizado CEM Discover (300 W). La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil una mezcla de hexano-AcOEt (4:1).

El producto de cada reacción se purificó por cromatografía de columna de la siguiente manera: se disolvió a temperatura ambiente en la mínima cantidad de CHCl_3 (2 mL) y se aplicó sobre una columna cromatográfica de sílica gel, previamente humedecida con la fase móvil. Se usó una columna de vidrio con una altura 60 cm de largo y 3 cm de diámetro, la cual se empacó con sílica gel como fase estacionaria hasta alcanzar una altura entre 35-40 cm. La purificación de los productos de cada reacción necesitó diferentes relaciones de la fase móvil y diferentes alturas de sílica gel dentro de la columna. Estos datos se muestran en la tabla 20.

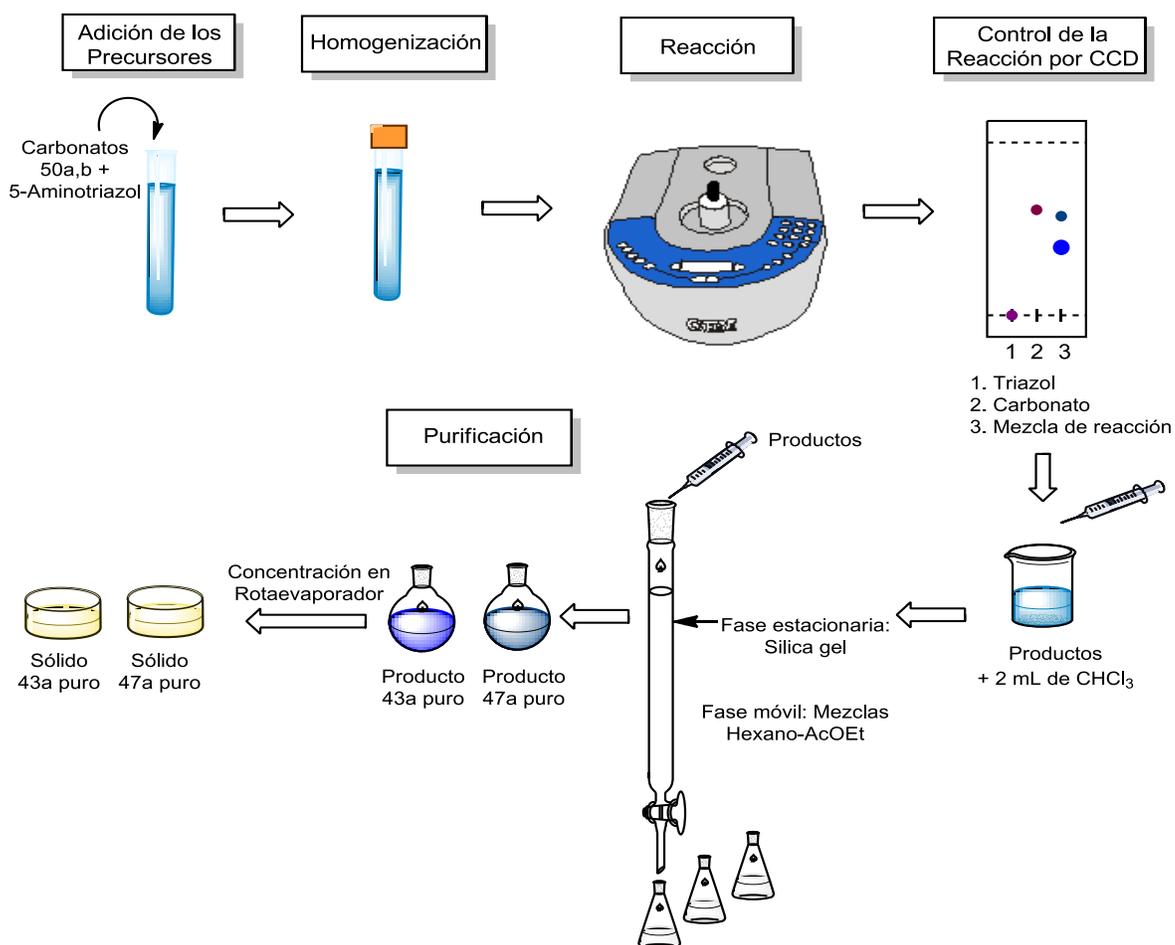
Tabla 20. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de las triazolotriazinas [1,5-*a*] y [4,3-*a*].

Productos	Relación fase móvil (V/V)	Altura fase estacionaria (Sílica gel), cm.
43a y 47a	Hex: CHCl_3 :AcOEt 7:2:1	30
43b y 47b	Hex: CHCl_3 :AcOEt 1:1	35
52a y 53a	Hex:AcOEt 4:1	25
52b y 53b	Hex:AcOEt 9:1	25

Fuente: esta investigación.

Las fracciones obtenidas en la CC, se colectaron en erlenmeyers de 25 mL, luego se evaluó la pureza de los productos separados por CCD y las fracciones puras de cada producto se recolectaron y luego se evaporó el disolvente mediante presión reducida usando un rotaevaporador. Los productos individuales se secaron a temperatura ambiente. En la figura 38 se ilustra el proceso de obtención de estos nuevos compuestos.

Figura 38. Representación del proceso de obtención de las nuevas triazolo[1,5-*a*] y [4,3-*a*]1,3,5-triazinas.



Fuente: esta investigación.

5.3 Ensayos de isomerización.

A la correspondiente triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazina (0.05 mmol) se adicionaron 4 gotas de piridina se dejó reaccionar en un reactor focalizado CEM-Discover a la máxima potencia en tiempos entre 1 a 2 min. dependiendo de la triazolotriazina utilizada. Posteriormente, se realizaron lavados con agua y luego con hexano, se dejó secar a temperatura ambiente para generar la triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina.

CONCLUSIONES

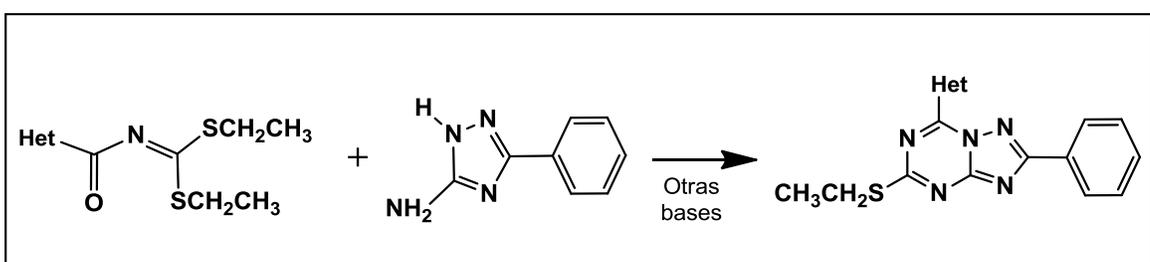
1. Se estableció que las reacciones entre el 5-amino-3-feniltriazol y los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo conducen a una mezcla de cuatro productos. Los dos productos mayoritarios fueron caracterizados y correspondieron a las nuevas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 42a,b y 43a,b.
2. Se estableció que las reacciones entre el 5-amino-3-feniltriazol y los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo conducen a una mezcla de dos productos regioisoméricos, las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 43a,b y las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas 47a,b.
3. Se determinaron las mejores condiciones para las reacciones de ciclación utilizando un microondas CEM-Discover a la máxima potencia (300 Watts) y 30 PSI de presión. La reacción entre el 5-amino-3-feniltriazol y los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo se realizaron con temperaturas entre 170 y 175 °C y un tiempo entre 20 y 35 minutos. Las reacciones entre los 5-amino-3-(het)ariltriazoles y los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo se realizaron con temperaturas entre 170 y 185 °C y tiempos de reacción entre 60 y 135 segundos, utilizando como catalizador TEA.
4. Se estableció que la síntesis de las nuevas triazolotriazinas en condiciones libre de disolvente, empleando radiación de microondas y TEA como catalizador, es un proceso práctico y eficiente porque las reacciones proceden en pocos segundos y con rendimientos de moderados a buenos (36-42%) para el producto principal.

5. Con base en la información espectroscópica de los productos finales se propuso una ruta de formación de las nuevas triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas y triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas, el mecanismo inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 del triazol sobre el carbono imínico (C=N) de los carbonatos de *O,S*-dietilo ó *S,S*-dietilo, eliminando una molécula de etanol ó etanotiol, dependiendo del caso, pero con la diferencia que para la formación de las triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas se produce una ciclocondensación entre el nitrógeno endocíclico en posición 4 (4-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O) y para la formación de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas entre el grupo amino en posición 1 del anillo de triazol y el grupo carbonilo, provocando la eliminación de una molécula de agua.

6. Se confirmó experimentalmente que las 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-1,3,5-triazinas se pueden isomerizar a las 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas empleando radiación de microondas en presencia de piridina. Dicha isomerización se produce en altos rendimientos (>94%) y sigue el mecanismo de Dimroth.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios de la síntesis de las triazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas en los que se busque la formación de un solo producto, por lo tanto, se sugiere catalizar la reacción por otras bases orgánicas de mayor punto de ebullición ó mayor fuerza básica, como el pirrol ó piperidina, incrementando los rendimientos de reacción.



BIBLIOGRAFÍA

- Augustín, M.; Richter, M.; Salas *Prakt S.J. Chem.*, 1980, 322, pág. 55-68.
- Bekircan, O.; Kuxuk, M.; Kahveci, B.; Kolayli, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2005, 338, pág. 365-372.
- Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, pág. 1251.
- Castro E., Síntesis de nuevas pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazinas sustituidas con grupos amino y anillos heterocíclicos de reconocida bioactividad, San Juan de Pasto, 2012, 134 p. Trabajo de grado, Universidad del Valle.
- Castro, E. y Sánchez, E. Evaluación de las interacciones entre las 4,5-diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2008, 84 p. Trabajo de grado. Universidad de Nariño.
- Caulkett, P.W.R.; Jones, G.; McPartlin, M.; Renshaw, N.D.; Stewart, S.K.; Wright, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, pág. 801–808.
- Chabchoub, F.; Rekik, A.; Salem, M. *Synth. Commun.*, 2005, 35, pág. 2467-2473.
- Checa, C. y Lagos, Y. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. San Juan de Pasto, 2005, 97 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.
- Dandia, A.; Arya, K.; Sati, M.; *Synth. Commun.*, 2004, 34, pág. 1141–1155.
- Dandia, A.; Singh, R.; Singh, D.; Arya, K. *Org. Chem. Lett.*, 2009, 6, pág. 100-105.
- Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Heterocycles*, 2006, 68, pág. 1723-1759.
- Dolzhenko, A.V.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 63, pág. 12888-12895.
- Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Dolzhenko, Anna V.; Chui, W.K. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, pág. 2124-2128.
- Dolzhenko, A.V.; Pastorin, G.; Chui, W. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, pág. 7180-7183.

Dolzhenko, A.V.; Tan, B.J.; Dolzhenko, Anna V.; Chiu, G.N.C.; Chui, W.K. *J. Fluorine Chem.*, 2008, 129, pág. 429-434.

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

Estrada S., Síntesis de nuevas 4-Heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-Triazinas por reacción entre Heteroaroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y 5-amino-3-aril-1*H*-Pirazoles, San Juan de Pasto, 2009, 85 p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

Langdon, S.; Simmonds, R.; Stevens, M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, pág. 993-998.

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

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

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

Peng, H.; Kumaravel, G.; Yao, G.; Sha, L.; Wang, J.; Vlijmen, H.V.; Bohnert, T.; Huang, C.; Vu, Ch.B.; Ensinger, C.L.; Chang, H.; Engber, T.M.; Whalley, E.T.; Petter, R.C. *J. Med. Chem.*, 2004, 47, pág. 6218-6229.

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

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

Salgado, A.; Varela, C.; García, A.; García, F.; Pevarello, P.; Alkorta, I.; Elguero, J., *J. Mol. Struct.*, 2011, 987, pág. 13-24.

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

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

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

Vu, Ch. B.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Smits, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Engber, T.; Huang, C.; Reilly, J.; Tam, S.; Grant, D.; Hetu, G.; Chen, L.; Zhang, J.; Petter, R.C. *J. Med. Chem.*, 2004, *47*, pág. 4291-4299.

Vu, Ch. B.; Shields, P.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Wang, J.; Engber, T.; Ayyub E.; Petter, R.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, *14*, pág. 4835-4838.