EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN ENTRE MORFOLINIL-*N*-HETAROIL-*S*-ETILISOTIOUREAS Y 5-AMINO-3-HETARILPIRAZOLES COMO MÉTODO DE SÍNTESIS DE PIRAZOLO[1,5-*a*]-1,3,5-TRIAZINAS SUSTITUIDAS CON ANILLOS HETEROCÍCLICOS Y EL GRUPO *N*-MORFOLINO

JOSE EZEQUIEL CAMACHO MORA

UNIVERSIDAD DE NARIÑO FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES DEPARTAMENTO DE QUÍMICA SAN JUAN DE PASTO 2012 EVALUACIÓN DE LA REACCIÓN ENTRE MORFOLINIL-*N*-HETAROIL-*S*-ETILISOTIUREAS Y 5-AMINO-3-HETARILPIRAZOLES COMO MÉTODO DE SÍNTESIS DE PIRAZOLO[1,5-*a*]-1,3,5-TRIAZINAS SUSTITUIDAS CON ANILLOS HETEROCÍCLICOS Y EL GRUPO *N*-MORFOLINO

JOSE EZEQUIEL CAMACHO MORA

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

> Director; HENRY E. INSUASTY I. Ph.D. en Ciencias-Química

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 siguiente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1^{ro} del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966 emanado del Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño. Nota de aceptación:

HENRY INSUASTY I. Ph.D. Director

GINA SUAREZ Jurado

SILVIA CRUZ Ph.D. Jurado

San Juan de Pasto, Abril de 2012

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso por brindarme la oportunidad de vivir, por darme valor y fortaleza en los momentos difíciles, por darme la oportunidad también de disfrutar momentos maravillosos y estar rodeado de gente incondicional.

Todo el esfuerzo, el tiempo, y dedicación en mi carrera y a este trabajo se lo dedico a mi madre, María Clemencia Mora, quien fue y es mi apoyo incondicional, quien sembró en mí valores, y por quien he tenido la oportunidad de conseguir este nuevo logro en mi vida.

A mis hermanos Liliana, Jesús, el viejo Aza, Claudia, y Estela por los ánimos y la ayuda incondicional brindados no solo durante el transcurso de mi carrera sino durante todo el transcurso de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A COLCIENCIAS, La Universidad de Nariño y La Universidad del Valle, por la financiación de la presente investigación que hace parte 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), contrato 633-2009.

A los profesores Braulio Insuasty Ph.D., Jairo Quiroga Ph.D. y Rodrigo Abonía Ph.D. profesores del departamento de Química de la Universidad del Valle, por sus orientaciones, enseñanza y la cooperación con el GICH-UN.

Al Doctor Henry E. Insuasty I., por la confianza, amistad y asesoría brindados durante la carrera y durante el desarrollo del presente trabajo de Investigación en el grupo de Síntesis de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño.

A los profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño por su colaboración, dedicación y enseñanza durante la carrera.

A los jurados, profesora Silvia Cruz y Gina Suarez por su valiosa colaboración en el mejoramiento del presente trabajo.

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

A mi Familia, amigos y todas las personas que hicieron posible la culminación de este proyecto con su apoyo y confianza en todo momento.

A mis amigos de la vida y de ciencia, Edison Castro, Diana García y por supuesto a esa gran amiga Vanessa Restrepo por toda la colaboración prestada, por todos esos momentos vividos y todas las experiencias que nos hicieron cada vez mejores personas.

A mis amigos y hermanos del alma, el viejo Villota Muñoz, Fabián Dulce, Hugo Chana, y Freddy Acosta, por esa gran amistad, incondicionalidad y por todos los favores recibidos... ustedes mas que nadie saben a que me refiero... por siempre estaremos presentes los Fortaleza.

A mi primo (Hermano) Gaspar Arteaga Camacho por todo el aliento dado en el transcurso de la carrera y por esa admiración que se mezclaba con el apoyo incondicional brindado día tras día.

A esas personas especiales que me han acompañado sentimentalmente en diferentes momentos de la vida y durante el transcurso de la carrera, por haber depositado en mí su confianza, comprensión, cariño, amor y por haberme apoyado sin importar cual fuese el problema o el motivo de tristeza.

RESUMEN

En los últimos años ha aumentado considerablemente el interés en la síntesis de las pirazolotriazinas, debido a su reconocida actividad en la prevención y control de enfermedades derivadas de desórdenes del sistema nervioso central, como el mal de Parkinson, el mal de Alzheimer o la bulimia nerviosa. Igualmente, han presentado actividad antitumoral como se reporta en recientes investigaciones.

En este trabajo se evaluaron las reacciones de ciclación de los 5-amino-3hetarilpirazoles con las 1,1-dialquil-2-etil-3-hetaroilisotioureas, como una ruta eficiente, en una sola etapa, para la obtención de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas que contengan anillos heterocíclicos y el grupo *N*-morfolino como sustituyentes, con potencial actividad antifúngica y anticancerígena.

Los grupos amino y los anillos heterocíclicos que se desea introducir en los productos finales de esta investigación, hacen parte de la estructura de compuestos con valiosas propiedades biológicas . Por lo tanto, se ha desarrollo una ruta de síntesis de nuevos derivados pirazolotriazínicos, teniendo en cuenta la importancia e interés de estos compuestos en química orgánica aplicada.

ABSTRACT

In recent years has greatly increased interest in the synthesis of pirazolotriazines because of its recognized activity in the prevention and control of diseases caused by central nervous system disorders such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease or bulimia nervosa. They have also presented antitumoral activity as reported in recent investigations.

In this work was evaluated the cyclization reactions of 5-*a*mino-3-hetarylpyrazoles with 1,1-dialkyl-2-ethyl-3-hetaroilisothioureas as an efficient route of one or two stages, to the development of new pyrazolo [1,5-*a*] -1,3,5-triazine containing heterocyclic rings and *N*-morpholino group as substituents, with potential anticancer and antifungal activity.

Amino groups and heterocyclic rings to be introduced in the final products of this research are part of the structure of compounds with valuable biological properties. Therefore, has developed a new synthetic route pyrazolotriazines derived, taking into account the importance and relevance of these compounds in organic chemistry applied.

TABLA DE CONTENIDO

	INTRODUCCIÓN	18
1	OBJETIVOS	19
1.1	Objetivo General	19
1.2	Objetivos específicos	19
2.	ANTECEDENTES	20
2.1	Síntesis asistida por microondas	20
2.2	MATERIALES DE PARTIDA	21
2.2.1	N-acilisoureas	21
2.2.2	5-amino-3-hetaril-1 <i>H</i> -pirazoles	22
2.3	PRODUCTOS OBJETIVO	24
2.3.1	Pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas	24
2.3.1.1	Estructura y nomenclatura	24
2.3.1.2	Actividad biológica	24
2.3.1.3	Métodos de síntesis de pirazolo[1,5 <i>-a</i>]-1,3,5-triazinas	28
2.3.1.3.1	Métodos de obtención de pirazolotriazinas donde el centro	
	reactivo de los 5-amino-1 <i>H</i> -pirazoles es el grupo amino en	
	posición 5	29
2.3.1.3.2	Método de obtención de pirazolotriazinas donde el centro	
	reactivo del 5-amino-1 <i>H</i> -pirazol es el átomo de nitrógeno en	
	posición 1	32
3.	PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	34
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
4.1	OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO	36
4.1.1	Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32a-d y	
	32'a-d	36
4.1.1.1	Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la	
	obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32a-d y	

	32'a-d	36
4.1.1.2	Caracterización de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32a-	
	d y 32'a-d	39
4.1.2	Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 37a-d	54
4.1.2.1	Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la	
	obtención de las nuevas pirazolo[1,5 <i>-a</i>]-1,3,5-triazinas 37a-d y	
	37'a-d	54
4.2.2	Caracterización de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 37a-	
	d y 37'a-d	55
4.1.3	Posible ruta de formación de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas	
	32a-d y 37a-d	68
5.	PARTE EXPERIMENTAL	70
5.1	GENERALIDADES	70
5.2	OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO	71
5.2.1	Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32a-d y	
	32'a-d usando radiación de microondas (MW)	71
5.2.2	Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 37a-d y	
	37'a-d usando radiación de microondas (MW)	72
	CONCLUSIONES	76
	RECOMENDACIONES	77
	BIBLIOGRAFÍA	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Centros reactivos de los 5-amino-3-hetarilpirazoles	23
Figura 2.	(a) Estructura general y nomenclatura de las pirazolo[1,5-a]-	
	1,3,5-triazinas,(b) Numeración del sistema pirazolo[1,5 <i>-a</i>]-	
	1,3,5-triazínico	24
Figura 3.	Sustancias bioactivas que contienen el sistema pirazolo[1,5-	
	<i>a</i>]-1,3,5-triazínico	25
Figura 4.	1,3,5-triazinas monocíclicas con actividad biológica	26
Figura 5.	Sistemas análogos de las pirazolotriazinas con actividad	
	antifúngica	26
Figura 6.	Compuestos bioactivos donde está presente el anillo del	
	furano	27
Figura 7.	Compuestos bioactivos donde está presente el anillo del	
	tiofeno	28
Figura 8.	Morfolilpiranona, un compuestos bioactivo donde está	
	presenta el grupo N-morfolino	28
Figura 9.	CCD de la reacción entre la morfolinil-N-furoil-S-etilisotiourea	
	(30b) y el 5-amino-3-hetarilpirazoles (31a) utilizando	
	radiación de microondas	37
Figura 10.	Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para	
	la obtención de las pirazolo[1,5 <i>-a</i>]-1,3,5-triazinas 32c y	
	32'c	38
Figura 11.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 32a	42
Figura 12.	Numeración de las pirazolotriazinas 32a-d	43
Figura 13.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 32a	45
Figura 14.	Espectro HSQC del compuesto 32a	47
Figura 15.	Espectro HSQC del compuesto 32a. Expansión de las	

	señales aromáticas	48
Figura 16.	Espectro HMBC del compuesto 32a	49
Figura 17.	Espectro HMBC del compuesto 32. Expansión de las señales	
	aromáticas	50
Figura 18.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 32'a	52
Figura 19.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 32'a	53
Figura 20.	Numeración de las pirazolotriazinas 37a-d	57
Figura 21.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 37a	53
Figura 22.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 37a	60
Figura 23.	Espectro HSQC del compuesto 37a	61
Figura 24.	Espectro HSQC del compuesto 37a. Expansión de las	
	señales aromáticas	62
Figura 25.	Espectro HMBC del compuesto 37a	63
Figura 26.	Espectro HMBC del compuesto 37a. Expansión de las	
	señales aromáticas	64
Figura 27.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 37'a	66
Figura 28.	Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 37'a	67
Figura 29.	Representación del proceso de obtención de las nuevas	
	pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d, vía MW	
	(Potencia= 300W, Presión=30PSI)	73

LISTA DE ESQUEMAS

Pág.

Esquema 1.	Síntesis de benzoilisotioureas (3a-c), según el método	
	de Fukada y colaboradores	21
Esquema 2.	Síntesis de 1,2,4-triazoles (9,10) según el método de	
	Chen y colaboradores	22
Esquema 3.	El primer derivado de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas	
	preparado por Checchi y Ridi	28
Esquema 4.	Obtención pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, por Ried y	
	Aboul-Fetouh	29
Esquema 5.	Reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-	
	dietilo y el 5-amino-3-metilpirazol-estudio del GICH-	
	UN	30
Esquema 6.	Reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-	
	dietilo y el 5-amino-3-fenilpirazol- estudio del GICH-	
	UN	30
Esquema 7.	Ruta propuesta para la formación de las nuevas	
	pirazolotriazinas-estudio del GICH-UN	31
Esquema 8.	Obtención de pirazolo[1,5 <i>-a</i>]-1,3,5-triazinas, por	
	Elgemeie y colaboradores	33
Esquema 9.	Obtención de las pirazolotriazinas sustituidas con	
	heterociclos de reconocida bioactividad y el grupo N-	
	morfolino	34
Esquema 10.	Obtención de las nirazolotriazinas 32c v 32°c a partir	
·	de morfolinil- <i>N</i> -furoil- <i>S</i> -etilisotiourea (30b) y el 5-	
·	de morfolinil- <i>N</i> -furoil- <i>S</i> -etilisotiourea (30b) y el 5- <i>a</i> mino-3-hetarilpirazoles (31a)	38
Esquema 11.	de morfolinil- <i>N</i> -furoil- <i>S</i> -etilisotiourea (30b) y el 5- <i>a</i> mino-3-hetarilpirazoles (31a) Obtención de las pirazolotriazinas(37a-d) a partir de	38

	reacción con los 5-aminopirazoles 3-(aril) sustituidos	
	(36a,b)	54
Esquema 12.	Posible ruta de formación de las nuevas pirazolo[1,5-	
	a]-1,3,5-triazinas	69

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Condiciones de reacción estandarizadas para la obtención	
	de cada una de la pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d	39
Tabla 2.	Propiedades físicas de las pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d.	39
Tabla 3.	Datos de RMN- ¹ H (δ ppm) de los compuestos 32a-d. CDCl ₃ ,	
	400 MHz	43
Tabla 4.	Datos de RMN- ¹³ C (δ ppm) de los compuestos 32a-d.	
	CDCl3, 400 MHz	46
Tabla 5.	Condiciones de reacción establecidas para la obtención de	
	las pirazolotriazinas sustituidas con 4-clorofenil y 4-metilfenil	
	en el anillo pirazólico 37a,d manteniendo una potencia de	
	300W y una presión de 30 PSI	55
Tabla 6.	Propiedades físicas de las pirazolotriazinas 37a,b	55
Tabla 7.	Datos de RMN- ¹ H (δ ppm) de los compuestos 37a-d. CDCl ₃ ,	
	400 MHz	58
Tabla 8.	Datos de RMN- ¹³ C (δ ppm) de los compuestos 37a-d.	
	CDCl3, 400 MHz	58
Tabla 9.	Condiciones de la cromatografía en columna, para la	
	separación de cada pareja de productos 32a-d	72
Tabla 10.	Condiciones de la cromatografía en columna, para la	
	separación de cada pareja de productos 37a-d	75

ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

AcOEt :	Acetato de etilo
ADN:	Acidodesoxirribonucleico
Ar:	Grupo arilo
°C:	Grados centígrados
CC:	Cromatografía de Columna
CCD:	Cromatografía de Capa Delgada
DMF:	Dimetilformamida
Et:	Grupo etilo
EtBr:	Bromuro de etilo
EtO:	Grupo etoxilo
EtOH:	Etanol
EtS:	Grupo tioetilo
EtSH:	Etanotiol
eV:	Electronvoltios
g:	Gramos
GICH-UN:	Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos – Universidad
	de Nariño
GICH-UV:	Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos – Universidad
	del Valle
h:	Hora
Het:	Heterociclo
Me:	Grupo metilo
MeCN:	Acetonitrilo
MHz:	Megahertz
min:	Minutos
mL:	Mililitros
MW:	Radiación de microondas
NPY:	Receptores neuropeptídicos
p.f:	Punto de fusión
ppm:	Partes por millón
Rend.:	Rendimiento
RMN- ¹³ C:	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H:	Resonancia magnética nuclear protónica
t.a.:	Temperatura ambiente
THF:	Tetrahidrofurano
TMS:	Tetrametilsilano
UV-vis:	Ultravioleta – visible
W:	Watt
%:	Porcentaje

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado considerablemente el interés en la síntesis de las pirazolotriazinas, debido a su reconocida actividad en la prevención y control de enfermedades derivadas de desórdenes del Sistema Nervioso Central, como el mal de Parkinson, el mal de Alzheimer o la bulimia nerviosa. Igualmente, han presentado actividad antitumoral como se reporta en recientes investigaciones. De otra parte, el sustituyente *N*-morfolino y los anillos heterocíclicos que se introdujeron en los productos finales, hacen parte de la estructura de compuestos con valiosas propiedades biológicas, por lo tanto, es probable que las pirazolotriazinas objetivo de esta investigación, sean bioactivas. Por ello, el desarrollo de rutas de síntesis de nuevos derivados de este sistema, es de importancia e interés en química orgánica aplicada.

Se realizó la síntesis de nuevos derivados de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas con potencial actividad antifúngica y anticancerígena. El análisis de la actividad antes mencionada, es uno de los objetivos contemplados en el proyecto macro de Colciencias y los resultados de dichos estudios harán parte de otro trabajo de grado, con la cual, se pretende iniciar el desarrollo de una de las líneas dentro del grupo de investigación sobre sistemas heterocíclicos bioactivos, entre los cuales, se resalta las 1,3,5-triazinas fusionadas.

Por lo anterior, se evaluaron las reacciones de ciclación de los 5-amino-3hetarilpirazoles con las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas, una ruta eficiente, llevada a cabo en una etapa para la obtención de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas que contienen anillos heterocíclicos y *N*-morfolino como sustituyente.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Evaluar la reactividad de las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisoureas 30a,b con los 5amino-3-hetarilpirazoles 31a,b como una ruta sintética eficiente para obtener, en una o dos etapas, nuevos derivados de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y/o sus posibles regioisómeros 33a-d, que contengan anillos heterocíclicos y el grupo *N*-morfolino como sustituyentes del sistema pirazolotriazínico.

- 3.2 Objetivos específicos
 - 1. Establecer las mejores condiciones para las reacciones de ciclación de los 5-amino-3-hetearilpirazoles con las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisoureas.
 - 2. Caracterizar los nuevos productos con la ayuda de las técnicas espectroscópicas RMN-¹H y ¹³C mono y bidimensional.
 - Proponer la posible ruta de ciclación con base en la información espectroscópica de los productos finales y los posibles intermedios de reacción.

2. ANTECEDENTES

Esta sección contiene la revisión bibliográfica sobre los métodos de preparación y generalidades del comportamiento químico de los materiales de partida, así como las rutas de síntesis utilizadas para la obtención de pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, similares a las de la reacción empleada en este trabajo de investigación.

2.1 Síntesis asistida por microondas.

La síntesis orgánica asistida por microondas ¹⁻⁷ presenta ventajas como las aceleraciones significativas que se producen en muchas reacciones debido a la velocidad del calentamiento que no puede ser reproducida por la calefacción clásica, esta metodología se ha aplicado extensivamente en la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos. Así, algunas reacciones que no ocurren en solución o transcurren con muy bajos rendimientos, pueden ser realizadas con buenos rendimientos por radiación de microondas^{4,7}.

Esta técnica se ha utilizado en reacciones de oxidación, reducción, esterificación, transesterificación, protección y desprotección, cicloadición, condensación, alquilación, sustitución electrofílica aromática, *N*-acilación y muchos otros procesos utilizados en la química orgánica². La radiación de microondas ha contribuido a que los procesos químicos presenten características como mayor selectividad, rendimientos altos, reducción de la contaminación y facilidad en la manipulación de los productos finales.

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

¹ Langa, F.; De la Cruz, P.; De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E., *Contemporary Org. Synth.*, 1997, pag.373.

² Blackwell, H., *Org. Biomol. Chem.*, 2003, Ed.No.1, pag. 1251.

Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., Tetrahedron Lett., 1986, Ed. No. 27, pag. 279.

⁴ Loupy, A., *Microwaves in Organic Synthesis*, 2a ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006, pag. 495.

⁵ Tanaka,K., *Solvent-Free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, pag.433.

⁶ Kappe, C. O., Angew. Chem. Int. Ed., 2004, Ed.No.43, pag.6250-6284.

⁷ Hayes, B. L., *Microwave Synthesis*, CEM, USA, 2002, pag. 295.

prolongada. Sin embargo, la radiación de microondas se distribuye por todo el sistema, de una manera más homogénea que en el calentamiento convencional. Esto, puede eliminar la formación de subproductos, facilitando así, la purificación y la obtención de productos con mejores rendimientos.

En 1986, se conoció el primer reporte de reacciones orgánicas que se podían acelerar por la radiación de microondas, empleando hornos domésticos³. Desde entonces, la química orgánica asistida por microondas ha experimentado un gran crecimiento y muchos grupos de investigación han contribuido al estudio del "efecto microondas". En la actualidad, se encuentran descritos en la literatura, varios trabajos aplicando esta metodología en síntesis orgánica¹⁻⁷, permitiendo demostrar el acceso fácil y rápido a los nuevos compuestos heterocíclicos, la reducción de los tiempos de reacción de horas a minutos, incrementando los rendimientos y la selectividad, en un buen número de casos.

2.2 MATERIALES DE PARTIDA

2.2.1 *N*-acilisoureas

Para la preparación de las morfolinil-*N*-heteroaroil-*S*-etilisotioureas (30a,b), se tomará como base la metodología propuesta por Fukada y colaboradores⁸, que consiste en hacer reaccionar, en etanol por calentamiento a reflujo, el benzoiliminoditiocarbonato de *S*,*S*-dimetilo **1** con aminas primarias y secundarias, como la anilina, bencilamina y la *N*-morfolina, para la formación de benzoilisotioureas **3** (esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de benzoilisotioureas (3a-c), según el método de Fukada y colaboradores .



³ Fukada, N.; Hayashi, M.; Suzuki, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, Ed.No.58, pag.3379-3380.

Estudios como el de Chen y colaboradores⁹, entre las benzoilisotioureas 7 (obtenidas a partir de los cloruros de acilo 4) e hidrazina o *N-a*lquilhidrazinas, que conducen a los 1,2,4-triazoles 8-10 (esquema 2), corroboran la reactividad de los dos centros electrofílicos de estos compuestos, el carbono imínico y el carbono del grupo carbonilo. Además, dicha interacción deja en la molécula objetivo el grupo amino deseado y elimina el grupo tiometilo en forma de tiometanol, de manera análoga a la propuesta hecha en el presente proyecto de investigación.

Esquema 2. Síntesis de 1,2,4-triazoles (9,10) según el método de Chen y colaboradores⁹



Reactivos y condiciones: (a)NaSCN/Me₂CO; (b)R₁R₂NH/THF; (c)MeI/Na₂CO₃/THF; (d) NH₂NH₂/EtOH, reflujo; (e) R₃NHNH₂/EtOH, reflujo; (f) R₃X/NaH/THF.

2.2.2 5-amino-3-hetaril-1*H*-pirazoles

Por otra parte, los 5-amino-3-hetaril-1*H*-pirazoles tienen tres centros nucleofílicos, el carbono 4, el grupo amino sobre el carbono 5 y el átomo de nitrógeno en posición 1 (figura 1a). También poseen un centro electrofílico sobre el carbono 5 (figura 1b).

⁹ Chen, C.; Dagnino, R.; Huang, C. Q.; McCarthy, J. R.; Grigoriadis, D. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, Ed.No.11, pag.3165-3168.

Figura 1. Centros reactivos de los 5-amino-3-hetaril-1*H*-pirazoles.



La química de los 5-amino-1*H*-pirazoles se ha descrito ampliamente en la literatura y se conoce que de los tres centros nucleofílicos, el grupo amino en posición 5 y el átomo de nitrógeno en posición 1 son los más reactivos, en un buen número de ocasiones ¹⁰⁻¹⁷. Sin embargo, en otras ocasiones, esta molécula emplea el carbono 4 en reacciones de ciclación, como por ejemplo en el trabajo de Elagamey y colaboradores¹⁸ y el trabajo de Hennig y colaboradores¹⁹.

Por otra parte existen casos donde el 5-aminopirazol permite la construcción de anillos heterocíclicos a través del centro electrofílico (C5), proceso que conduce a la eliminación de una molécula de amoniaco como por ejemplo el trabajo descrito por Quiroga y colaboradores²⁰.

Los 5-amino-3-(2-furil) pirazoles y 5-amino-3(2-tienil) pirazoles son comerciales y se comprarán para el desarrollo del proyecto de la casa SIGMA-ALDRICH.

¹⁰ Insuasty, H.; Mier, P.; Suàrez, G.; Low, J. N.; Cobo, J.; Glidewell, C., *Acta Cryst. Section C*, 2008, Ed.No.64, pag. 27-30.

¹¹ Insuasty H, Estrada M, Cortés E, Quiroga J, Insuasty B, Abonía R, Nogueras M, Cobo J., *Tetrahedron Lett.*, 2006, Ed.No 47,pag.5441–5443.

¹² Mier, P.; Suarez, G. Evaluación de la Reacción de aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo con 5-*a*mino-3*a*rilpirazoles. Una ruta eficiente de obtención de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. San Juan de Pasto, 2007. Trabajo de grado. Universidad de Nariño,79p.

Insuasty, H.; Estrada, M.; Cobo, J.; Low, J. N., Acta Cryst. Section C, 2006, Ed. No.62, pag.122-124.

¹⁴ Ried, W.; Aboul-Fetouh, S., *Tetrahedron*, 1988; Ed.No.44, pag.7155-7162.

¹⁵ Elgemeie, G. H.; El-Ezbawy, S. R.; Aziz, H. A., Synthetic Commun., 2001, Ed.No 31, pag.3453-3458.

¹⁶ Tam, S. Y-K.; Klein, R. S.; Wempen, I.; Fox, J. J., *J. Org. Chem.*, 1979, Ed.No.44, pag.4547-4553.

¹⁷ Strohmeyer, T. W.; Sliskovic, D. R.; Lang, S. A.; Lin, Y., *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, Ed.No 22, psg. 7-10.

¹⁸ Elagamey, A. G. A.; Abdel-aziz El-Taweal, F. M.; Amer, F. A. K., *J. Prakt. Chem.*, 1987, Ed.No.3, pag.469-473.

¹⁹ Hennig, L.; Alva-astudillo, M.; Meusinger, R.; Mann, G., Monatsh. Chem., 1993, Ed.No.124, pag.893-898.

²⁰ Quiroga, J.; Portilla, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M., J. Heterocycl. Chem., 2005, Ed.No.42, pag.61.

2.3 PRODUCTOS OBJETIVO

2.3.1 Pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas.

2.3.1.1 Estructura y nomenclatura

Son compuestos que poseen la estructura mostrada en la figura 2. Su nombre se debe a que el anillo del pirazol (1,2-diazol) heterociclo de cinco miembros se encuentra unido a través de las posiciones 1 y 5 a la cara "*a*" de la 1,3,5 triazina, heterociclo de seis miembros con tres átomos de nitrógeno en las posiciones 1,3 y 5 (figura 2a).

Esta clase de compuestos se numera partiendo del nitrógeno adyacente al anillo del pirazol y continuando hacia el siguiente nitrógeno triazínico como se muestra en la figura 2b.

Figura 2. (a) Estructura general y nomenclatura de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, (b) Numeración del sistema pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazínico.



2.3.1.2 Actividad biológica

En los últimos años se han reportado diferentes sustancias que contienen el sistema pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico con una amplia variedad de aplicaciones; tal es el caso de la pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazina a (figura 3), reportada por Rooney y colaboradores²¹ como un efectivo fármaco utilizado como dilatador bronquial útil para inhibir la constricción inducida por la histamina en humanos.

²¹ Rooney, S. C.; Windsor, H. R., *Patente Estadounidense*, 3 995 039; 1976. Chem. Abstr., 1977, Ed.No.86, pag.106664k.

Figura 3. Sustancias bioactivas que contienen el sistema pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico.



Bös y su grupo²² reportaron el uso de la pirazolotriazina b (figura 3), en el tratamiento de algunos desórdenes del sistema nervioso central como la psicosis, la esquizofrenia, la depresión, el mal de Parkinson y el mal de Alzheimer en estudios realizados in vitro con células obtenidas de ratas.

Una aplicación novedosa fue reportada por Darrow y colaboradores²³, la pirazolotriazina c (figura 3), que actúa como antagonista no peptídico de los receptores del neuropéptido Y (NPY) cuya sobre-expresión en el organismo ocasiona respuestas fisiológicas como el incremento del apetito, la acumulación de grasa, el aumento del nivel de azúcar en la sangre y la presión arterial, debido a esto, se ha comprobado que estas pirazolotriazinas son sustancias útiles en el tratamiento de desórdenes metabólicos como la obesidad y la bulimia o de desórdenes cardiovasculares como la hipertensión.

En general, el interés en esta clase de sustancias se debe a su analogía estructural con las bases purínicas, como el derivado d (figura 3), un antagonista selectivo de los receptores de ATP sintetizado por Raboisson y colaboradores²⁴. Además, recientemente, se ha demostrado la actividad antitumoral de nuevas pirazolotriazinas macrocíclicas como el caso del compuesto e (figura 3), con buenos resultados en las líneas celulares de cáncer de próstata y cáncer de colon^{25,26}. También Sévrine Broxer y colaboradores han reportado actualmente la alta actividad de la pirazolotriazina

²² Bös, M.; Riemer, C.; Stadler, H., *Patente Estadounidense*, 941 994 A1, 1999. *Chem. Abstr.*, 1999, Ed.No.131, pag. 214304z.

²³ Darrow, J. W.; De Lombaert, S.; Blum, CH.; Tran, J.; Giangiordano, M.; Griffith, D. A.; Carpino, P. A., Patente WO 023388 A2, 2001; *Chem. Abstr.*, 2001, Ed.No.134, pag.280853r.

²⁴ Raboisson, P.; Schultz, D.; Lugnier, C.; Mathieu, R.; Bourguignon, J.J.; *Tetrahedron Lett.*, 2003, Ed.No. 44, pag.703-705.

²⁵ Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Lu, J.; Averill, A.; Almassy, R.; Chu, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, Ed.No.18, pag.619-623.

²⁶ Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Almassy, R.; Lu, J.; Averill, A.; Yager, K. M.; Chu, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Ed.No.17, pag.4191-4195.

f (figura 3) como inhibidor del factor liberador de corticotropina CRF₁, en el tratamiento de la ansiedad frente al consumo de alcohol²⁷.

Los estudios referenciados anteriormente²¹⁻²⁶, se llevaron a cabo in vivo en mamíferos, por lo que los compuestos a-f (figura 3) no pueden considerarse como fármacos.

También, cabe resaltar que las triazinas monocíclicas presentan una reconocida bioactividad. Por ejemplo, la triazina a (figura 4), tiene actividad herbicida y el derivado triazínico b (figura 4), actividad en el tratamiento de la leucemia^{8,9}.

Figura 4. 1,3,5-triazinas monocíclicas con actividad biológica.



Por otra parte, sistemas análogos de las pirazolotriazinas, han presentado acción fungicida, como por ejemplo, el estudio realizado por Lucry y colaboradores²⁸, sobre la pirimidotriazina a (figura 5), que exhibió actividad antifúngica frente al hongo *Microsporuncanis*. Igualmente, Yound Luo y colaboradores²⁹ evaluaron la actividad antifúngica de la triazolopiridina b (figura 5) frente a los hongos *Candida albicans y Trichophyton rubrum*, encontrando resultados promisorios.

Figura 5. Sistemas análogos de las pirazolotriazinas con actividad antifúngica.



²⁷ Broxer, S.; Fitzgerald, M.; Sfouggatakis, C.; Defreese, J.; Barlow, E.; Powers, G.;Peddicord, M.; Bao-Ning Su; Yue Tai-Yuen; Pathirana, C.; Sherbine, J., The Development of a Robust Process for a CRF1 Receptor Antagonist, *A. C. S*, 2011, Ed. No.15, pag.343–352.

²⁸ Lucry L.; Enoma F.; Estour F.; Oulyadi H.; Ménager S.; Lafont O., *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, Ed.No.39, pag.663.

²⁹ Luo Y.; Hu Y., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2006, Ed.No.339, pag.262 – 266.

De otra parte, es importante destacar que los heterociclos como el furano y el tiofeno, que se desea introducir en los productos finales de esta investigación, hacen parte de la estructura de compuestos que tienen valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, la furilpurina a (figura 6), es un potente antimicobacterial³⁰, la furilpirazolotriazolopirimidina b (figura 6), fue el primer antagonista de los receptores de la adenosina A2A, responsable del control del sistema motor, compuesto que ha servido de base para el diseño de nuevos derivados con potencial aplicación en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson³¹⁻³³. Otros derivados que contienen el anillo de furano son el furfuriltiol c (figura 6), responsable del aroma del café tostado, la nitrofurazona d (figura 6), un conocido bactericida y la ranitidina e (figura 6), un medicamento empleado como antigástrico y en el control de la úlcera estomacal^{34,35}.

Figura 6. Compuestos bioactivos donde está presente el anillo del furano.



Otros compuestos bioactivos son aquellos que contienen el anillo de tiofeno como parte de su estructura. Por ejemplo, la tienilpirimidina a (figura 7), es un inhibidor de la polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C³⁶, el ácido tiaprofénico b (figura 7), es un reconocido antiinflamatorio y la antihistamina metafenilénica c (figura 7), es un medicamento empleado en el control de alergias^{34,35}.

³⁰ Brændvang, M.; Gundersen, L-L., *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, Ed.No.15, pag.7144-7165.

³¹ Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Monopoli, A.; Ongini, E.; Varani, K.; Borea, P. A., *J. Med. Chem.*, 2002, Ed.No.45, pag.115-126.

³² Vu, C. 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, Ed.No.14, pag.4831-4834.

³³ Vu, C. B.; Shields, P.; Peng, B.; Kumaravel, G.; Jin, X.; Phadke, D.; Wang, J.; Engber, T.; Ayyub, E.; Petter, R. C., *Bjoorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, Ed.No.14, pag.4835-4838.

Eicher, T.; Hauptmann, S., The Chemistry of Heterocycles, 2a ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2003, pag.554.

³⁵ Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4a ed., Blackwell Science Ltd, London, 2000, pag.554.

³⁶ Koch, U.; Attenni, B.; Malancona, S.; Colarusso, S.; Conte, I.; Filippo, M. D.; Harper, S.; Pacini, B.; Giomini, C.; Thomas, S.; Incitti, I.; Tomei, L.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Matassa, V. G.; Narjes, F., *J. Med. Chem.*, 2006, Ed.No.49, pag.1693-1705.

Figura 7. Compuestos bioactivos donde está presente el anillo del tiofeno.



Igualmente, cabe resaltar la importancia de aquellos compuestos que contienen grupos amino en su estructura, en particular, *N*-morfolino, que se desean introducir en otra serie de productos finales de esta investigación. Por ejemplo, la morfolilpiranona a (figura 8), es un inhibidor de la proteína kinasa dependiente del ADN (ADN-PK), que puede tener un rol terapéutico importante en el tratamiento del cáncer colorectal³⁷.

Figura 8. Morfolilpiranona, un compuestos bioactivo donde está presenta el grupo *N*-morfolino.



2.3.1.3 Métodos de síntesis de pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas

En relación a los métodos de obtención de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, cabe resaltar que el primer derivado de este sistema; el compuesto 13, fue preparado por Checchi y Ridi, en 1957³⁸, a partir de la ciclación térmica del 5-amino-3-fenilpirazol 12 con la cianoguanidina 11 (esquema 3).

Esquema 3. El primer derivado de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas preparado por Checchi y Ridi.



³⁷ Hollick, J. J.; Rigoreau, L. J. M.; Cano-Soumillac, C.; Cockcroft, X.; Curtin, N. J.; Frigerio, M.; Golding, B. T.; Guiard, S.; Hardcastle, I. R.; Hickson, I.; Hummersone, M. G.; Menear, K. A.; Martin, N. M. B.; Matthews, I.; Newell, D. R.; Ord,

R.; Richardson, C. J.; Smith, G. C. M.; Griffin, R. J., *J. Med. Chem.*, 2007, Ed.No.50, pag.1958-1972.

³⁸Checchi, S.; Ridi, M., *Gazz. Chim. Ital.*, 1957; Ed.No.87, pag.597.

Desde entonces, se han sintetizado varios derivados de estos compuestos siguiendo estrategias similares a la primera, es decir, por reacción de diferentes 5-amino-1*H*-pirazoles con reactivos bielectrofílicos, que permiten construir el anillo 1,3,5-triazínico sobre el anillo pirazólico ya existente¹⁰⁻¹⁷.

A continuación, se describen algunas estrategias que están agrupadas de acuerdo al sitio más reactivo de la molécula del 5-aminopirazol, precursor clave en la síntesis de las pirazolotriazinas. En la primera parte, se encuentran los métodos donde el grupo amino en posición 5 de los 5-amino-1*H*-pirazoles es el centro reactivo y en la segunda parte, están los métodos donde el átomo de nitrógeno en posición 1 de los 5-amino-1*H*-pirazoles es el centro más reactivo.

2.3.1.3.1 Métodos de obtención de pirazolotriazinas donde el centro reactivo de los 5-amino-1*H*-pirazoles es el grupo amino en posición 5.

Ried y Aboul-Fetouh¹⁴, sintetizaron en un solo paso las pirazolotriazinas 16a,b, sometiendo los 5-aminopirazoles 14a,b y al *N*-cianoiminoditiocarbonato de *S*,*S*-dimetilo 15 a calentamiento a reflujo en etanol, en presencia de trietilamina y agitación magnética durante dos horas (esquema 4).

Esquema 4. Obtención pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, por Ried y Aboul-Fetouh.



El análisis espectroscópico de los productos, les permitió concluir a los autores que los 5-aminopirazoles 14a,b, inician el ataque nucleofílico a travez del grupo amino en posición 5 al carbono imínico de el cianoiminoditiocarbonato de S,S dimetilo 15 ocasionando la eliminación del grupo tiometilo y terminan, con la ciclación usando el nitrógeno endocíclico en posición 1.

Otra síntesis de pirazolotriazinas desarrollada por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño¹¹, demostró que la reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo 17a-d y el 5-amino-3-metilpirazol 18 es altamente regioselectiva y conduce en una sola etapa, bajo condiciones suaves y con rendimientos que van de moderados a altos (50-93%), las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 20a-d (esquema 5).

El estudio de esta reacción permitió concluir que la ruta de ciclación empieza con el ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 del pirazol 18 al carbono imínico de los ditiocarbonatos 17a-d ocasionando la eliminación del grupo tioetilo en forma de tioetanol y conduciendo al correspondiente intermedio aislado 19a-d, el cual, finalmente se ciclocondensa entre el grupo 1-NH y el grupo carbonilo, eliminando una molécula de agua para dar origen a las pirazolotriazinas 20a-d (esquema 5).

Esquema 5. Reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo y el 5amino-3-metilpirazol - estudio del GICH- UN.



Otra investigación realizada por el GICH-UN¹², estuvo encaminada a obtener nuevas pirazolotriazinas con dos anillos aromáticos en posiciones 4 y 7. Una de las reacciones realizadas fue entre los aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo 17a-c y el 5-amino-3-fenilpirazol 12, sometiendo los precursores a radiación en un horno microondas durante 10 minutos, la cual, condujo a las nuevas pirazolotriazinas 21a-c con altos rendimientos de reacción (70-80%) (Esquema 6). Se encontró que estas reacciones siguen la misma ruta de ciclación descrita en el esquema 5 según el análisis espectroscópico de los productos finales.

Esquema 6. Reacción entre los aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo y el 5amino-3-fenilpirazol – estudio del GICH-UN.



Observaciones realizadas espectroscópicamente por el Grupo de Investigación en compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño permitieron concluir que la reacción entre el 5-amino-3-metilpirazol 18 y las isotioureas 22a-d³⁹ es altamente selectiva y que el producto mayoritario en esta clase de reacciones se forma de la siguiente manera: Inicialmente, hay un ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 del pirazol 18 al carbono imínico de las isotioureas aminofuncionalizadas 22a-d, ocasionando la eliminación del grupo etiltio en forma de etanotiol y conduciendo a los intermedios aislados 23a-d, de los cuales, 23a,b sufren una cicloadición intramolecular entre el nitrógeno endocíclico de la posición 1 y el grupo carbonilo para dar origen a las pirazolotriazinas 24a,b (esquema 7).

Esquema 7. Ruta propuesta para la formación de las nuevas pirazolotriazinasestudio del GICH-UN.



-C₆H₅-CH₂-

 $-4-CH_3C_6H_4$

-CH₂CH₃

-CH₂CH₂

 \mathbf{R}^2

³⁹ Burbano R. Viviana, Garcia B. Nevar A., Síntesis de Nuevas Pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas amino-funcionalizadas por reacción del 5-amino-3-metilpirazol con las 1-(p-clorobenzoil)-2-etil isotioureas 3,3-disustituidas. San Juan de Pasto, 2006, 71p. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.

Igualmente, en este trabajo se pudo establecer que el producto minoritario se formó de la siguiente manera: El grupo amino en posición 5 del 5-amino-3metilpirazol 18 ataca nucleofílicamente al carbono imínico de las isotioureas 22a-d, ocasionando la eliminación de los fragmentos amino y conduciendo al intermedio 25, el cual, después de sufrir una ciclocondensación intramolecular entre el grupo amino endocíclico y el grupo carbonilo da origen a la pirazolotriazina 26 (esquema 7). Cabe resaltar que en esta clase de reacciones existe una clara influencia de la naturaleza del grupo saliente. De acuerdo a la ruta de ciclación propuesta, el primer paso en la formación del producto mayoritario y del minoritario, son similares, pero, el grupo saliente en cada caso es diferente. El grupo tioetilo que es eliminado en forma de tioetanol es mejor grupo saliente que los fragmentos amino que son eliminados en forma de aminas. Debido a que se obtuvo una mezcla de los compuestos 24a,b y 26a,b se realizó la respectiva separación, purificación y caracterización de los dos productos.

La segunda etapa en la ruta de ciclación propuesta por Burbano y colaboradores, permite evidenciar la facilidad de formación del sistema pirazolotriazínico y no del sistema pirazolopirimidínico, que también es posible en esta clase de interacciones; debido a que una reacción de ciclocondensación intramolecular entre un grupo amino y un grupo carbonilo es más fácil que una reacción de sustitución electrofílica aromática que tendría lugar entre el carbono 4 del pirazol y el grupo carbonilo amídico.

De acuerdo a lo anterior, se estableció que en las interacciones entre el 5amino-3-metilpirazol 18 y las isotioureas 22a-d, los centros más reactivos son los siguientes: en la molécula del 5-amino-3-metilpirazol 18 el centro más nucleofílico es el grupo amino en posición 5, seguido del grupo amino en posición 1. De la misma forma, se confirmó que en las isotioureas 22a-d, el centro más electrofílico es el carbono imínico seguido del carbono del grupo carbonilo.

2.3.1.3.2 Método de obtención de pirazolotriazinas donde el centro reactivo del 5-amino-1*H*-pirazol es el átomo de nitrógeno en posición 1.

Elgemeie y colaboradores⁴⁰, reportaron la síntesis de las pirazolotriazinas 29a,b, por reacción del *N*-cianoiminoditiocarbonato de *S*,*S*-dimetilo 15 con los 5-aminopirazoles 27a,b, por calentamiento a reflujo en etanol y cantidades catalíticas de piperidina.

Los autores proponen que la formación de los productos 29a,b procede a través de los intermedios no aislados 28a,b. La estructura de los productos finales fue establecida con la ayuda de las técnicas espectroscópicas EM, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C. Elgemeie y colaboradores plantean que la reacción inicia con el ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico (1-NH) del pirazol sobre el carbono de la porción iminoéster de 15 y posteriormente ocurre la ciclación

⁴⁰ Elgemeie, G. H.; El-Ezbawy, S. R.; Aziz, H. A., Synthetic Commun., 2001, Ed.No 31, pag.3453-3458.

entre el grupo amino en posición 5 y el grupo ciano (esquema 8), aclarando que es una postulación basada en la experiencia investigativa de su grupo sin haber aislado intermedios.

Esquema 8. Obtención de pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, por Elgemeie y colaboradores.



Lo interesante de los dos trabajos propuestos por Elgemeie y colaboradores Ried y Aboul-Fetouh⁴¹ y, es que a pesar de que ambos parten del *N*-cianoiminoditiocarbonato de *S*,*S*-dimetilo 15 y de 5-aminopirazoles con posibilidades de reaccionar por el grupo amino en posición 5 y por el átomo de nitrógeno en posición 1, la regioselectividad es totalmente opuesta; esto es fácil de observar si se comparan los productos 16a,b (esquema 4) y los productos 29a,b (esquema 8).

Lo anterior, confirma la importancia del estudio de regioselectividad que se realizó en este trabajo de investigación, ya que los cambios en los materiales de partida y las condiciones de reacción, influyen significativamente en la orientación de esta clase de reacciones.

⁴¹ Ried, W.; Aboul-Fetouh, S., *Tetrahedron*, 1988; Ed.No.44, pag.7155-7162.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura, aún no se ha descrito la síntesis de pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas que contengan, en el anillo triazínico, el grupo *N*-morfolino y anillos heterocíclicos como sustituyentes. Por lo tanto, se propuso en este proyecto establecer las mejores condiciones de una ruta eficiente, para la obtención de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas que contengan como sustituyentes anillos heterocíclicos como el 2-furilo y el 2-tienilo, así como el grupo *N*-morfolino, que puedan incrementar la amplia y reconocida bioactividad de las pirazolotriazinas.

El Grupo de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN) ha reportado una metodología que permite introducir anillos aromáticos y fragmentos amino sobre el sistema pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazínico, y con base en esta experiencia, se planteó el presente proyecto que consistió en probar la reactividad de las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas 30a-b con los 5-amino-3-hetarilpirazoles 31a,b como una ruta sintética eficiente para obtener, nuevos derivados de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y/o sus posibles regioisómeros 33a-d, que contengan a la vez anillos heterocíclicos como el 2furilo ó 2-tienilo^{40,41} y el grupo *N*-morfolino como sustituyentes del sistema pirazolotriazínico (esquema 9).

Esquema 9. Obtención de las pirazolotriazinas sustituidas con heterociclos de reconocida bioactividad y el grupo *N*-morfolino ó el grupo tioetilo.



⁴⁰ Wagner, E.; Al-Kadasi, K.; Zimecki, M.; Sawka-Dobrowolska, W., *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, Ed.No.43, pag.2498-2504.

Raffa, D.; Daidone, G.; Maggio, B.; Schillaci, D.; Plescia, F.; Torta, L., *Farmaco,* 1999, Ed.No.54, pag.90-94.

Se planteó evaluar una metodología sin disolvente por medio del "efecto microondas" como la primera alternativa para la preparación de los productos finales. Esta metodología está siendo empleada cada vez más por los químicos que trabajan en síntesis orgánica, porque se disminuye el uso de solventes orgánicos que son contaminantes muy fuertes del medio ambiente, contribuyendo así al desarrollo de la "Química Verde", menos perjudicial para los ecosistemas, además, se disminuye en un alto grado los tiempos de reacción, los rendimientos generalmente son más altos, y en muchas ocasiones, se incrementa la regioselectividad en comparación con las reacciones realizadas en solución y calentamiento convencional.

Por lo anterior, fue necesario establecer las mejores condiciones para la preparación de los productos finales.

Se propuso realizar una caracterización de los nuevos productos usando las técnicas RMN-¹H y ¹³C, mono y bidimensional.

Se planteó evaluar la regioselectividad de la reacción, con base en la información espectroscópica de los productos finales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primera instancia se describirá como se establecieron las mejores condiciones de reacción para obtención de los productos objetivo. Posteriormente, se ilustrará la respectiva caracterización de cada uno de ellos a través de las técnicas RMN-¹H y ¹³C, COSY ¹H-¹H, HSQC, HMBC, se propondrá también la orientación de la reacción.

4.1 OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO

El propósito fundamental de este trabajo fue la síntesis de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d por reacción entre las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*etilisotioureas (30a-b) con los 5-amino-3-hetarilpirazoles (31a,b). Los pirazoles precursores se adquirieron comercialmente de la casa Aldrich. Las isotioureas se obtuvieron siguiendo la metodología empleada en otro trabajo de grado que fue desarrollado en el grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño⁴² dentro del proyecto financiado por Colciencias.

4.1.1 Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d.

4.1.1.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d.

Para evaluar la interacción de los precursores se llevó a cabo un primer procedimiento sometiendo a radiación de microondas cantidades equimolares de la morfolinil-*N*-furoil-*S*-etilisotiourea (30b) y el 5-amino-3-(2-tienil)pirazol (31a) utilizando la máxima potencia (300 W) del microondas CEM-DISCOVER, equipo específico para síntesis orgánica. La reacción se controló mediante CCD, en la cual se observaron dos nuevas señales correspondientes a los nuevos productos de la reacción, una amarilla luminiscente para el producto principal y otra verde luminiscente para el producto minoritario, las nuevas señales luminiscentes se observaron a los 5 minutos de iniciada la reacción hasta el término de la misma a los 25 minutos con la aparición de una tercera señal que podría deberse a la descomposición termina de producto (figura 9). La luminiscencia que presentan los productos objetivo al irradiarlos con luz ultravioleta a una longuitud de onda de 365 nm ya ha sido observada en estudios previos del GICH^{11,39}, lo que facilitó la identificación por CCD de los productos objetivo.

⁴² García B. Diana C., Evaluación de tres rutas de síntesis de nuevas *N*-morfolinil-*O*-etilisoureas y *N*-morfolinil-*S*etilisotioureas sustituidas con anillos de 2-furilo y 2-tienilo. San Juan de Pasto, 2012. Trabajo de grado, Universidad de Nariño. 85p.
Figura 9. CCD de la reacción entre la morfolinil-*N*-furoil-*S*-etilisotiourea (30b) y el 5-amino-3-hetarilpirazoles (31a) utilizando irradiación en microondas.



* Fuente de esta investigación

Para establecer las mejores condiciones de la síntesis de la pirazolo [1,5-a]-1,3,5-triazina (32c), se realizaron 8 ensayos en los cuales se trabajó a 300 W de potencia y 30 PSI de presión, condiciones máximas del equipo microondas y bajos las cuales fue posible alcanzar la temperatura necesaria para la ciclación de los productos. En los 5 primeros ensavos se mantuvo el tiempo constante (10 min) y se varió la temperatura de 120 a 200 °C, incrementando 20 °C entre un ensayo y otro y realizando controles con CCD. Después de realizar la purificación de los productos por cromatografía en columna se encontró que a 180 °C se obtiene el producto objetivo con mejor rendimiento como se observa en el proceso 4 (Figura 10a) y que si se incrementa la temperatura a 200 °C el rendimiento disminuye, lo que es consistente con la aparición de una nueva señal en la placa cromatrográfica mostrada en la figura 9. Por lo tanto, en los tres siguientes ensayos figura 10b, se optó por mantener constante la Temperatura a 180 °C y variar el tiempo de reacción entre 15 y 35 minutos, incrementando 10 minutos entre cada ensayo para conocer que tanto influía el tiempo en la reacción, se controlo con CCD y luego de la purificación por cromatografía en columna, se observo algo similar a lo ocurrido en los 5 primeros procesos, si se incrementa el tiempo a 35 minutos existe también la aparición de una tercera señal en la placa cromatográfica como lo muestra la figura 9. De esta manera entonces, se estableció que las mejores condiciones para la obtención de la pirazolotriazína fueron: Potencia = 300 W, Presión = 30 PSI, Temperatura = 180°C y un tiempo de 25 minutos.

Figura 10. Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas 32c y 32'c. a) representa la estandarización de temperatura y b) representa la estandarización de tiempo.







Esquema 10. Obtención de las pirazolotriazinas 32c y 32'c a partir de morfolinil-*N*-furoil-*S*-etilisotiourea (30b) y el 5-amino-3-hetarilpirazoles (31a).



Teniendo en cuenta el anterior esquema, 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 32c se obtuvo con un rendimiento del 39% y el 32'c con un rendimiento del 36%.

De esta misma manera fueron establecidas las mejores condiciones de síntesis de cada una de las pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d, resumidas en la tabla 1, manteniendo una potencia de 300W y una presión de 30 PSI.

Tabla 1. Condiciones de reacción estandarizadas para la obtención de cada una de la pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d.

32	32'	Het ¹	Het ²	Temperatura(°C)	Tiempo(min)
а	а	2-tienilo	2-tienilo	170	40
b	b	2-furilo	2-furilo	195	40
С	С	2-furilo	2-tienilo	180	25
d	d	2-tienilo	2-furilo	190	30

En la tabla 2 se muestran las principales propiedades físicas de las pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d compuestos objetivo de la presente investigación.

Tabla 2. Propiedades físicas de las pirazolotriazinas 32a-d y 32'a-d.

		Het ¹	Het ²	p.f. ⁰C	Rend.%	Color	Estado
	а	2-tienilo	2-tienilo	162-164	35	Amarillo	Sólido
	b	2-furilo	2-furilo	209-211	20	Amarillo	Sólido
32	С	2-furilo	2-tienilo	184-186	39	Amarillo	Sólido
	d	2-tienilo	2-furilo	164-166	64	Amarillo	Sólido
	а	2-tienilo	2-tienilo	153-155	33	Verde	Sólido
32'	b	2-furilo	2-furilo	138-140	15	Verde	Sólido
	С	2-furilo	2-tienilo	156-158	36	Verde	Sólido
	d	2-tienilo	2-furilo	96-98	12	Verde	Sólido

4.1.1.2 Caracterización de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d.

La elucidación estructural de los productos objetivos fue llevada a cabo mediante las técnicas espectroscópicas de RMN-¹H y ¹³C mono y bidimensional. Estos estudios se realizaron en los laboratorios de espectroscopía y espectrometría de la Universidad del Valle.

Para mostrar la elucidación estructural se tomó como ejemplo la 2-morfolinil-4,7-bis(2-tienil)pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazína 32a. Para facilitar la diferenciación de los anillos heteroaromáticos, se ha denominado como anillo A al que se encuentra en la posición 4 y anillo B al que se encuentra en la posición 7.

En el espectro de resonancia magnética nuclear protónico (RMN-¹H) del compuesto 32a (figura 11) se observaron 9 señales asignadas de la siguiente manera: En primera instancia se asignó la señal observada como singulete a 6.32 ppm que integra para un protón al hidrógeno H8 del anillo pirazólico, único hidrogeno del que se esperaría una señal con dicha multiplicidad, además esta señal es característica en los espectros de sistemas pirazolotriazinicos, por lo tanto, se descarta la formación del sistema pirazolopirimidínico del cual se esperaría una señal entre 11 y 13 ppm característica de un hidrogeno unido a un átomo de nitrógeno. Posteriormente, se asignaron los dos tripletes de la región alifática a 3.95 ppm y 3.82 ppm a los hidrógenos del CH₂ unido al Nitrógeno y los hidrógenos del CH₂ unido al Oxigeno del grupo N-morfolino, respectivamente, señales que integran para cuatro protones; si bien teóricamente se esperaría que la señal de los hidrógenos del CH₂ unido al átomo de oxigeno se observaría mas desplazada, se comprobó con espectros bidimensionales que no sucede así, la señal con mayor desplazamiento es la correspondiente a los hidrógenos del CH₂ unido al átomo de nitrógeno, esto se atribuyó a que el sistema pirazolotriazínico causa una mayor desprotección sobre los hidrógenos en comparación con el átomo de Oxigeno. Para la diferenciación entre los anillos A y B de los sustituyentes 2-tienilo, se realizó una comparación con los espectros de pirazolotriazinas sintetizadas en otro el grupo de investigación⁴³, con dicha trabajo de grado realizado en comparación se asignaron las señales correspondientes al anillo A debido a que en la referencia citada se sintetizaron pirazolotriazinas sustituidas en posición 4 con el grupo 2-tienilo; de esta forma entonces se asignaron las señales encontradas a 8.95, 7.78 y 7.30 ppm para los hidrógenos H-3', H-5' y H-4' respectivamente, además dichas señales se observan en el rango característico para este tipo de anillos. La señal observada a 7.14 ppm se asignó al hidrógeno H4' del anillo B del sustituyente 2-tienilo basándose en su multiplicidad de triplete, su integración para un protón y su aparición el rango de desplazamiento característico de los anillos heteroaromáticos, las dos señales restantes correspondientes a los hidrógenos de este mismo anillo se asignaron gracias a los espectros HSQC y HMBC donde se observan interacciones a dos enlaces (²J) entre el hidrógeno H4' del anillo B ya asignado y el carbono C3' del mismo anillo en el espectro HMBC (pico cruzado g)(Figura 17) y la correlación a un enlace (¹J) entre el carbono C3' y su respectivo hidrógeno H3' en el caso del espectro HSQC (figura 15), entonces la señal a 7.60 ppm fue asignada al hidrógeno H3' y la encontrada a 7.42 ppm se asignó al hidrógeno H5' cada una con multiplicidad de doblete e integrando para un protón.

⁴³ Estrada F. Sandra E., Síntesis de Nuevas 4-Heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por reacción entre heteroaroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo y 5-*a*mino-3-*a*ril-1*H*-pirazoles. San Juan de Pasto, 2009. Trabajo de grado, Universidad de Nariño. 85p.

Las correlaciones antes mencionadas se pueden observar en las figuras 15 y 16 correspondientes a los espectros de HSQC y HMBC respectivamente.

Los compuestos 32b-d presentaron señales similares a las analizadas para el compuesto 32a. Los datos se resumen en la Tabla 3.



Figura 11. Espectro de RMN-¹H del compuesto 32a.

Figura 12. Numeración de las pirazolotriazinas 32a-d.



Tabla 3. Datos de RMN-¹H (δ ppm) de los compuestos 32a-d. CDCl₃, 400 MHz.

32	х	Y	Anillo A			Anillo B			Sust. grupo N- Morfolino		H-8(s)
			H-3'(d)	H-4'(t)	H-5'(d)	H-3'(d)	H-4'(t)	H-5'(d)	CH ₂ -O(t)	CH ₂ -N(t)	
а	S	S	8.95	7.30	7.78	7.60	7.14	7.42	3.82	3.94	6.32
b	0	0	8.49	6.75	7.82	7.59	6.56	6.98	3.82	3.97	6.34
С	0	S	8.50	6.77	7.82	7.58	7.14	7.41	3.83	3.98	6.34
d	S	0	8.96	7.31	7.77	7.60	6.57	7.01	3.82	3.95	6.34

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

Una vez asignado el espectro protónico se procedió a realizar la asignación del espectro RMN-¹³C (figura 13), en este espectro se observan quince señales, nueve de la cuales pudieron asignarse gracias a las correlaciones existentes en el espectro HSQC (figuras 14 y 15) que permite observar la correlación directa de los carbonos con sus hidrógenos, entre las nueve señales asignadas inicialmente están las que se encuentran en la región aromática a 136.59, 134.53, 128.44, 127.73, 126.82 y 126.56 ppm correspondientes a los carbonos C-3', C5', C4' del sustituyente 2-tienilo (anillo A) y a los carbonos C4', C5' y C3' del sustituyente 2-tienilo (anillo B) respectivamente. Un poco más desplazada a campo bajo con respecto a la región aromática, se observa una señal a 88.31 ppm correspondiente al carbono C-8 del sistema pirazolotriazínico. En la región alifática se observan dos señales, una a 66.80 ppm asignada al carbono del CH₂ unido al átomo de oxigeno (CH₂-O) y la otra a 44.53 ppm asignada al carbono del CH₂ unido al átomo de nitrógeno (CH₂-N), pertenecientes al grupo *N*-morfolino.

Para la asignación de las señales a los carbonos cuaternarios se usó el espectro HMBC (figura 16), inicialmente se asignó el carbono en posición 2' del anillo de 2tienilo (anillo A) al encontrar la correlación a dos enlaces (²J) entre este carbono y el hidrógeno H-3' del mismo anillo (pico cruzado a), de la misma manera se realizó la asignación al carbono en posición 2' del sustituyente 2-tienilo (anillo B) encontrando una interacción similar a dos enlaces (²J) con el hidrógeno H-3' de este anillo (pico cruzado p). Posteriormente, se asignó el carbono en posición 8a gracias a la correlación a dos enlaces (²J) encontrada entre dicho carbono y el hidrógeno H-8 (pico cruzado b), así mismo se asignó el carbono en posición 2 debido a que presenta una correlación con los hidrógenos del CH₂ unido al átomo de Nitrógeno (CH₂-N) del grupo *N*-morfolino (pico cruzado e).

Para la asignación de los carbonos restantes C-7 y C-4, se asignó la señal encontrada a 153.67 ppm al carbono C-7 debido a que en el espectro HMBC se observa una correlación a dos enlaces (²J) de esta señal con el hidrogeno H-8 (pico cruzado f), por lo tanto la señal encontrada a 148.46 ppm, sin existir otra opción, se asignó al carbono C-4.

Los compuestos 32b-d presentaron señales similares a las analizadas para el compuesto 32a. Los datos se resumen en la Tabla 4.



Figura 13. Espectro RMN-¹³C del compuesto 32a

32	а	b	С	d	
Het ¹	2-tienilo	2-furilo	2-furilo	2-tienilo	
Het ²		2-tienilo	2-furilo	2-tienilo	2-furilo
	C-2'	133.50	124.09	124.18	133.50
	C3'	136.59	144.61	144.42	136.64
Anillo A	C4'	128.44	113.02	113.08	128.46
	C5'	134.53	143.69	143.68	134.44
	C-2'	136.15	148.40	136.11	148.43
	C3'	126.56	109.05	126.55	109.13
Anillo B	C4'	127.73	111.67	127.74	111.69
	C5'	126.82	143.40	126.77	143.43
Sustituyente grupo N-	CH ₂ -N	44.53	44.58	44.58	44.54
morfolino	CH ₂ -O	66.80	66.82	66.82	66.81
	C-2	155.84	155.81	155.84	155.81
	C-8a	153.16	150.56	152.87	150.55
Sistema	C-4	148.46	147.30	147.28	148.65
Pirazolotriazínico	C-8	88.31	88.35	88.41	88.25
	C-7	153.67	152.63	153.70	152.93

Tabla 4. Datos de RMN-¹³C (δ ppm) de los compuestos 32a-d. CDCl₃, 400 MHz.

Figura 14. Espectro HSQC del compuesto 32a.





Figura 15. Espectro HSQC del compuesto 32a. Expansión de las señales aromáticas

48

Figura 16. Espectro HMBC del compuesto 32a.





Figura 17. Espectro HMBC del compuesto 32a. Expansión de las señales aromáticas.

Para los productos minoritarios, tomando como ejemplo el compuesto 32'a se adjuntan los espectros de resonancia magnética nuclear protónico (RMN-¹H) y carbono trece (RMN-¹³C) como soporte de su formación y caracterización, dichos espectros son muy similares a los descritos para el compuesto mayoritario 32a y fácilmente duiferenciables por su región alifática; por lo tanto ac ontinuacion se realizara una descripción general de la caracterización realizada con estos espectros.

Al igual que en dicho proyecto el espectro de resonancia magnética nuclear protónico (RMN-¹H) (Figura 18) presentó nueve señales, cinco en la zona aromática, correspondientes a los hidrógenos de los sustituyentes tienilo, dos señales más, una con mayor desplazamiento hacia campo bajo en relación con las señales aromáticas y otra más desplazada hacia campo alto con respecto a estas mismas señales, correspondientes al hidrógeno H3' del anillo A y al hidrógeno H8 del sistema pirazolotriazínico respectivamente, finalmente se observaron dos señales en la zona alifática correspondientes al CH₂ y CH₃ del grupo tioetilo; Por otro lado en el espectro RMN-¹³C (figura 19) se evidenciaron quince señales, de las cuales ocho se encuentran en la zona aromática, correspondientes a los anillos heterocíclicos sustituyentes, cuatro señales desplazadas hacia campo bajo correspondientes a los carbonos cuaternarios del sistema pirazolotriazínico, la señal correspondiente al carbono 8 de este mismo sistema cercana a 90 ppm y dos señales correspondientes a los carbonos de grupo tioetilo.

Los datos físicos de los productos minoritarios ya fueron expuestos en la Tabla 2.



Figura 18. Espectro de RMN-¹H del compuesto 32'a.



Figura 19. Espectro RMN-¹³C del compuesto 32'a.

4.1.2 Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-a]-1,3,5 -triazinas 37a-d y 37'a-d.

4.1.2.1 Establecimiento de las mejores condiciones de reacción para la obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 37a-d y 37'a-d.

Una vez finalizada la caracterización de los compuestos antes expuestos se procedió a realizar dos nuevos procedimientos de síntesis. Se evaluó similarmente la interacción entre las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas (30a,b) con dos pirazoles más, el 5-amino-3-(4-cloro-fenil)-pirazol (36a) y el 5-amino-3-(4-metil-fenil)-pirazol (36b), obteniendo 4 nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 37a-d y 37'a-d, con el propósito de ampliar el estudio y así evaluar la factibilidad del método llevado a cabo en este trabajo de grado (esquema 11).

Esquema 11. Obtención de las pirazolotriazinas (37a-d y 37'a-d) a partir de morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas (30a,b) en reacción con los 5-aminopirazoles 3-(aril) sustituidos (36a,b).



Para la síntesis y el establecimiento de las mejores condiciones de reacción en la obtención de estas nuevas pirazolotriazinas se llevó a cabo el mismo procedimiento expuesto anteriormente, por lo cual no se entrará en detalles en el proceso de síntesis y establecimiento de las mejores condiciones de reacción. A continuación se darán a conocer las principales propiedades físicas, los datos establecidos como mejores condiciones de reacción y la caracterización de las pirazolotriazinas sustituidas sobre el anillo pirazolico con 4-clorofenil y 4-metilfenil.

Tabla 5. Condiciones de reacción establecidas para la obtención de las pirazolotriazinas sustituidas con 4-clorofenil y 4-metilfenil en el anillo pirazólico 37a-d y 37'a-d manteniendo una potencia de 300W y una presión de 30 PSI.

37	37'	Het	R	Temperatura	Tiempo (min)
а	а	2-tienilo	CI	160	30
b	b	2-furilo	CH ₃	180	40
С	С	2-furilo	CI	170	30
d	d	2-tienilo	CH_3	180	30

Al igual que en los datos presentados en la tabla 1, la síntesis de las pirazolotriazinas 37a-d y y 37'a-d se llevaron a cabo manteniendo las condiciones de potencia y presión constantes, la variación de la temperatura al igual que el tiempo de reacción se establecieron a rangos de 160-170 °C y 25-40 minutos respectivamente dependiendo del producto a sintetizar.

En la tabla 6 se muestran las principales propiedades físicas de las pirazolotriazinas sustituidas con 4-clorofenil y 4-metilfenil en el anillo pirazólico.

		Het	R	p.f.⁰C	Rend.%	Color	Estado
	а	2-tienilo	CI	275-277	20	Amarillo	Sólido
	b	2-furilo	CH ₃	275-277	36	Amarillo	Sólido
37	С	2-furilo	CI	203-204	19	Amarillo	Sólido
	d	2-tienilo	CH ₃	176-178	39	Amarillo	Sólido
	а	2-tienilo	CI	146-148	13	verde	Sólido
	b	2-furilo	CH ₃	158-160	15	verde	Sólido
37'	С	2-furilo	CI	212-214	12	verde	Sólido
	d	2-tienilo	CH ₃	110-112	16	verde	Sólido

Tabla 6. Propiedades físicas de las pirazolotriazinas 37a-d y 37'a-d.

Cabe mencionar que los bajos rendimientos de reacción expuestos en la anterior tabla fueron calculados después de la purificación de cada producto, paso que fue crítico en la obtención de las pirazolotriazinas 37a-d y 37'a-d debido a que la separación entre las señales de los dos productos observada en la placa fue mínima haciendo difícil su separación.

4.1.2.2 Caracterización de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 37a-d y 37'a-d.

De la misma manera, la caracterización de estos compuestos se realizó mediante resonancia magnética nuclear RMN-¹H y ¹³C mono y bidimensional eligiendo al compuesto 37a como ejemplo de esta serie.

La asignación del espectro de RMN-¹H (figura 21) y el espectro de carbono 13 (figura 22) del compuesto 37a, se realizó comparando dichos espectros con los de la pirazolotriazina 32a sintetizada inicialmente (figuras 11 y 13) debido a su gran analogía estructural y a que dicha asignación se realizó de manera contundente con todas las técnicas bidimensionales. La factibilidad de dicha comparación, facilitó la asignación de las señales en los espectros del compuesto 37a.

En el espectro RMN-¹H del compuesto 37a (figura 21) se observaron nueve señales asignadas de la siguiente manera: un doblete a 8.94 ppm, correspondiente al hidrógeno en posición 3' del anillo del sustituyente 2-tienilo integrando para un protón, en la región aromática se presentan cuatro señales, tres dobletes y un triplete, dos dobletes a 7.98 y 7.46 ppm integrando cada uno para dos protones, señales asignadas a los hidrógenos orto (Ho) y meta (Hm) del sustituyente 4-clorofenil, si bien teóricamente se esperaría que la señal de los hidrógenos meta (Hm) se observaría mas desplazada debido a su cercanía con el átomo de cloro, se comprobó mediante espectroscopía bidimensional que no sucede así, la señal con mayor desplazamiento es la correspondiente a los hidrógenos en posición orto (Ho), esto se atribuyó a que el sistema pirazolotriazínico causa una mayor desprotección sobre los hidrógenos en esta posición en comparación con la desprotección causada por el átomo de Cloro sobre los hidrógenos meta, también se observa el "efecto techo" entre estas dos señales, efecto característico de un sistema para-sustituido. A 7.80 ppm se observa también un tercer doblete integrando para un protón correspondiente al hidrógeno H5' del anillo del sustituyente 2-tienilo. Se observa también a 6.40 ppm un singulete integrando para un protón asignado al hidrógeno H8, señal que como se dijo anteriormente es característica en las estructuras de compuestos que pertenecen al sistema pirazolotriazínico y no pirimidínico. Finalmente en la región alifática se observan dos tripletes a 3.96 y 3.83 ppm integrando cada uno para tres protones los cuales fueron asignados a los hidrógenos CH₂-N y CH₂-O del grupo N-morfolino respectivamente.

Los compuestos 37a-d presentaron señales similares a las analizadas para el compuesto 37a, únicamente los compuestos 37 b,c presentaron una señal más en la parte alifática correspondiente al metilo del sustituyente 4-metilfenil. Los datos se resumen en la Tabla 7.

Una vez asignado el espectro protónico del compuesto 37a y con los espectros bidimensionales HSQC y HMBC de este mismo compuesto, se realizó la asignación del espectro de RMN-¹³C (figura 22), en este espectro se observaron quince señales de la cuales fueron asignadas en un principio ocho gracias a las correlaciones existentes en el espectro HSQC (figura 23), de estas ocho señales, cinco observadas en la región aromática a 132.93, 131.10, 124.82, 125.96 y 123.22 ppm se asignaron a los carbonos C3', C5', C4', *Cm*, y *Co* respectivamente, los tres primeros carbonos pertenecientes al anillo del sustituyente 2-tienilo y los dos restantes a los carbonos meta y orto del sustituyente 4-clorofenil. Con un

mayor desplazamiento hacia campo alto se observa una señal a 84.87 ppm asignada al carbono C8 perteneciente al sistema pirazolotriazínico y en la región alifática dos señales a 63.37 y 41.10 ppm correspondientes a los carbonos del CH₂ unido al átomo de oxígeno y al CH₂ unido al átomo de nitrógeno del grupo *N*morfolino respectivamente.

Los carbonos cuaternarios fueron asignados con la ayuda del espectro HMBC (figuras 25 y 26). Se observa en este espectro a ³J⁻ una correlación entre el carbono C2 y los hidrógenos del CH₂-N del grupo N-morfolino (pico cruzado j), correlación que únicamente presentaría dicho carbono según la estructura analizada, también se asignó el carbono C2' de sustituyente 2-tienilo, el cual presenta correlaciones a ²J y ³J con los hidrógenos H3' y H4' del mismo anillo respectivamente (picos cruzados e y f) a diferencia del carbono C4' con el que podría haber confusiones, el cual únicamente presenta una correlación a ³J con el hidrógeno H3'(pico cruzado c). La diferenciación entre los carbonos cuaternarios C8a, C7 y C_i no tuvo complicaciones debido a que estos carbonos presentan diferente número de correlaciones, para el carbono C8a existe una única correlación a ²J con el hidrógeno H8 del sistema pirazolotriazínico (pico cruzado i), para el carbono C7 dos correlaciones, una a ³J con el hidrógeno H_o y otra a ²J con el hidrógeno H8 del sustituyente 4-clorofenil (picos cruzados g y h) y para el carbono C_i existen 3 correlaciones, a ³J correlaciona con el hidrógeno H8 del sistema pirazolotriazínico (pico cruzado u), a ²J con el hidrógeno H_o del sustituyente 4-clorofenil (pico cruzado o) y a ³J con el H_m de este mismo sustituyente (pico cruzado p). Finalmente para la asignación del carbono C_p se evidenciaron las interacciones a ²J y ³J con los hidrógenos Hm y Ho del sustituvente 4-clorofenil.

Figura 20. Numeración de las pirazolotriazinas 37a-d.



37	Х	R	Anillo heteroaromático		An	Anillo Aromático		Sust. grupo <i>N</i> - morfolino		H-8(s)	
			H-3'(d)	H-4'(t)	H-5'(s)	Ho(s)	<i>Hm</i> (s)	CH ₃ '(s)	CH_2 -O(t)	$CH_2-N(t)$	
а	S	CI	8.94	7.31	7.80	7.98	7.46		3.83	3.96	6.40
b	0	CH ₃	8.49	6.95	8.24	7.97	7.32	2.38	3.70	3.73	6.62
С	0	CI	8.52	6.77	7.83	7.95	7.46		3.83	3.99	6.40
d	S	CH ₃	8.97	7.30	7.78	7.94	7.33	2.44	3.82	3.95	6.41

		4			
Tabla 7.	Datos de RMI	$J^{-1}H(\delta ppm)$	de los comp	uestos 37a-d.	CDCI3, 400 MHz.
		•••••••••••	ao 100 00111p		

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

Tabla 8. Datos de RMN-¹³C (δ ppm) de los compuestos 37a-d. CDCl₃, 400 MHz.

37		а	d
Het	2-tienilo	2-tienilo	
R		CI	CH ₃
	C-2'	135.97	128.26
	C3'	132.93	131.13
Anillo A	C4'	124.82	123.02
	C5'	131.10	129.31
	Со	123.22	121.42
	Cm	125.96	124.17
Anillo Aromático	Ср	126.47	124.67
	CH ₃		16.20
Sustituyente grupo	CH ₂ -N	41.10	39.30
N-morfolino	CH ₂ -O	63.37	61.58
	C-2	152.31	150.52
	C-4	145.13	143.33
Sistema	C-7	155.15	153.35
Pirazolotriazínico	C-8	84.87	83.07
	C-8a	149.64	147.85

Los datos para los compuestos 37b y 37c no se muestran en la tabla 8 ya que dichos compuestos presentaron muy baja solubilidad haciendo posible únicamente el análisis por RMN-¹H.



Figura 21. Espectro de RMN-¹H del compuesto 37a.



Figura 22. Espectro RMN-¹³C del compuesto 37a.

Figura 23. Espectro HSQC del compuesto 37a.





Figura 24. Espectro HSQC del compuesto 37a. Expansión de las señales aromáticas.

Figura 25. Espectro HMBC del compuesto 37a.





Figura 26. Espectro HMBC del compuesto 37a. Expansión de las señales aromáticas.

Al igual que lo descrito para la anterior serie de compuestos 32'a-d, los productos minoritarios para esta serie coincidieron con los correspondientes productos 22 reportados en el (GICH-UN)⁴³, razón por la cual, no se profundizó en su análisis.

Los espectros de RMN-¹H (figura 27) y ¹³C (figura 28) de estos compuestos presentaron señales similares en todas sus regiones; En el espectro protónico se observaron ocho señales, cuatro en la zona aromática correspondientes a los hidrógenos de los sustituyentes 2-tienilo y a los hidrógenos del sustituyente 4-clorofenilo, una señal desplazada a campo bajo cercana a los 9 ppm correspondiente al hidrógeno H3' del sustituyente 2-tienilo, la señal característica de un sistema pirazolotriazÍnico cercano a los 6 ppm correspondiente al hidrógeno en posición 8 y dos señales en la región alifática correspondientes a los CH₂ y CH₃ del grupo tioetilo.

En el espectro RMN-¹³C se observaron el mismo número de señales que en los espectros de este mismo tipo antes descritos, de las quince señales encontradas, ocho se observaron en la región aromática correspondientes a los carbonos de los sustituyentes 2-tienil y 4-clorofenil, una señal cercana a los 90 ppm correspondiente al carbono C-8 del sistema pirazolotriazínico, cuatro desplazadas a campo bajo correspondientes a los carbonos cuaternarios de este mismo sistema y finalmente dos señales en la región alifática correspondientes a los carbonos CH₂-S y CH₃ del grupo tioetilo. Los desplazamientos se presentan en la tabla 8.

Los datos físicos de estos productos minoritarios ya fueron expuestos en la Tabla 6.



Figura 27. Espectro de RMN-¹H del compuesto 37'a.



Figura 28. Espectro de RMN-¹³C del compuesto 37'a.

4.1.3 Posible ruta de formación de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 37a-d.

Se propone la siguiente ruta de ciclación entre las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*etilisoureas y los 5-amino-3-hetarilpirazoles, con base en la información espectroscópica de los productos finales. Esta propuesta es acorde con lo encontrado en anteriores investigaciones del GICH-UN^{11,39} y proporciona detalles adicionales sobre el posible mecanismo que sigue esta clase de reacciones como se describe a continuación.

Se propone la formación de los compuestos 32a-d, 32'a-d, 37a-d y 37'a-d de la siguiente manera: El par electrónico libre sobre el nitrógeno del grupo amino del pirazol ataca nucleofílicamente al carbono imínico de la isotiourea lo que provoca una adición y la eliminación de una molécula de etanotiol para formar los intermedios 38 como se muestra en el esquema 12.

Posteriormente, cada intermedio formado sufre un rearreglo intramolecular para formar un tautómero estable en el que un hidrógeno del anillo pirazólico pasa del nitrógeno en posición 1 al de la posición 2. El paso a esta nueva forma tautomérica involucra la activación de la molécula favoreciendo el ataque nucleofílico del nitrógeno endocíclico en posición 1 (1-NH) hacia el grupo carbonilo (C=O), en el que participan los electrones involucrados en el doble enlace C=N, esto constituye una ciclocondensación intramolecular que conlleva a dos nuevos aductos cíclicos que luego se deshidratan por el calentamiento por microondas.

Esquema 12. Posible ruta de formación de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas amino-funcionalizadas.



5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES

Los precursores de esta investigación, las morfolinil-*N*-heteroaroil-*S*-etilisotioureas fueron sintetizadas siguiendo la metodología reportada en un trabajo de grado llevado a cabo en el GICH-UN⁴². Los 5-amino-3-arilpirazoles se obtuvieron reproduciendo metodologías descritas en la literatura^{44,45}. Los 5-amino-3-hetarilpirazoles con los sustituyentes 2-tienilo y 2-furilo, así mismo como los disolventes y reactivos utilizados en la obtención de los precursores y productos fueron adquiridos de las casas comerciales MERCK y SIGMA-ALDRICH.

Las reacciones para la obtención de los productos objetivo se llevaron a cabo fundiendo los materiales de partida en un equipo de microondas CEM-DISCOVER con una potencia máxima de 300 W y una presión de 30 PSI.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador ultra violeta-visible (UV-vis) como fase estacionaria y mezclas apropiadas de hexano-AcOEt como fase móvil en proporciones 4:1 y 9:1 dependiendo del producto a sintetizar. Para esto se empleó una lámpara manual UVFISCHER con dos longitudes de onda (257 y 365 nm).

Los productos objetivo se separaron mediante cromatografía de columna (CC) usando sílica gel como fase estacionaria y mezclas de hexano-AcOEt como fase móvil. La concentración de las muestras se llevó a cabo en un equipo de evaporación a presión reducida, Rotaevaporador HEIDOLPH laborota 4001, y los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro digital ELECTROTHERMAL.

La caracterización de los productos finales fue posible gracias a la financiación de esta investigación por COLCIENCIAS y a la cooperación vigente entre el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN) y el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Valle (GICH-UV). Los nuevos compuestos fueron analizados por RMN-¹H y ¹³C, HSQC, HMBC.

⁴⁴ Liebscher, B. Neumann, H. Hartmann, *J. Prakt. Chem.*, 1983, Ed. No.325, pag.915.

⁴⁵ H. Hartmann, J. Liebscher, *Synthesis.*, 1984, Ed.No.276, pag.125.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-¹H) y de carbono trece (RMN-¹³C) se tomaron a 25°C usando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, en un equipo BRUKER ULTROSHIELD DPX operando a 400 MHz, del laboratorio de espectroscopía de la Universidad del Valle (Cali).

5.2 OBTENCION DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO

5.2.1 Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d usando radiación de microondas (MW).



Un exceso de la correspondiente morfolinil-N-hetaroil-S-etilisotioureas 30a,b (370 mg de 30a ó 350 mg de 30b, 1.3 mmol) y el respectivo 5-amino-3-hetaroilpirazol 31a,b (150mg, 1 mmol), se sometieron a reacción durante un determinado tiempo (40 min cuando se parte de 30a, y 25-30 min cuando se parte de 30b), a una potencia de 300 W y una presión de 30 PSI. La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil hexano-AcOEt 4:1.

Los productos de cada reacción 32a-d y 32'a-d, se purificaron por cromatografía de columna (CC) de la siguiente manera: el contenido del vial se disolvió a temperatura ambiente, en la mínima cantidad de THF (2 mL) y se aplicó sobre una columna cromatográfica de sílica gel. Se usó una columna de vidrio de 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 requirió diferentes relaciones de la fase móvil y diferentes alturas de la sílica gel dentro de la columna. Estos datos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de cada pareja de productos 32 a-d y 32'a-d.

32	32'	Het ¹	Het ²	Relación fase móvil	Altura fase estacionaria
				hexano-AcOEt (V/V)	(Sílica gel), cm.
а	а	2-tienilo	2-tienilo	9:1	35
b	b	2-furilo	2-furilo	4:1	45
С	С	2-furilo	2-tienilo	9:1	40
d	d	2-tienilo	2-furilo	9:1	40

Las fracciones obtenidas en la CC, se colectaron en beakers de 25 mL, luego se evaluaron por medio de CCD para verificar cuales corresponden a los productos puros 32a-d y cuales a 32'a-d. Las fracciones de cada producto se colectaron y luego se evaporó el disolvente con ayuda de un rotaevaporador. Los productos individuales se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas obteniendo un polvillo de color amarillo para los productos puros 32a-d y un polvillo verde para los 32'a-d. En la figura 29 se ilustra el proceso de obtención de estos nuevos compuestos.
Figura 29. Representación del proceso de obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 32'a-d, vía MW (Potencia = 300 W, Presión = 30 PSI)



5.2.2 Obtención de las nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 37a-d y 37'a-d usando radiación de microondas (MW).



Un exceso de los 5-amino-3-(4-clorofenil)pirazol (36a) (195 mg, 1mmol) ó 5-amino-3-(4-metilfenil)pirazol (36b) (175 mg, 1 mmol) y la respectiva Morfolinil-*N*-hetaroil-S-etilisotiourea 30a,b (370 mg de 30a ó 350 mg de 30b, 1.3 mmol), se sometieron a reacción por 30 minutos cuando se parte de 36a, y 40 minutos cuando se parte de 36b, a una potencia de 300W y una presión de 30 PSI. La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil hexano-AcOEt 4:1.

Los productos 37a-d y 37'a-d, se purificaron por cromatografía de columna (CC) de la siguiente manera: el contenido del vial se disolvió a temperatura ambiente, en la mínima cantidad de THF (2 mL) y se aplicó sobre una columna cromatográfica de sílica gel, previamente humedecida con la fase móvil hexano-AcOEt. Se usó una columna de vidrio de 60 cm de largo y 3 cm de diámetro, la cual se empacó con sílica gel como fase estacionaria hasta alcanzar una altura entre 30-40 cm. La purificación de los productos de cada reacción requirió diferentes relaciones de la fase móvil y diferentes alturas de la sílica gel dentro de la columna. Estos datos se muestran en la Tabla 10.

37	37'	Het	R	Relación fase móvil Hexano- AcOEt (V/V)	Altura fase estacionaria (Sílica gel), cm.
а	а	2-tienilo	CI	9:1	30
b	b	2-furilo	CH ₃	9:1	40
С	С	2-furilo	CI	9:1	35
d	d	2-tienilo	CH ₃	9:1	35

Tabla10. Condiciones de la cromatografía en columna, para la separación de cada pareja de productos 37 a-d.

Las fracciones obtenidas en la CC, se colectaron en beakers de 25 mL, luego se evaluaron por medio de CCD para verificar cuales corresponden a los productos puros 37a-d y a los 37'a-d. Las fracciones de cada producto se colectaron y luego se evaporó el disolvente con ayuda de un rotaevaporador. Los productos individuales se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas obteniendo un polvillo de color amarillo para los productos puros 37a-d y un polvillo verde para los 37'a-d como lo muestra la figura 29.

CONCLUSIONES

- Se estableció que las reacciones entre los 5-amino-3-hetarilpirazoles y las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas conducen a una mezcla de dos productos. Uno de ellos, correspondientes a las nuevas 2-morfolino-4,7dihetarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas 32a-d y 37a-d (productos mayoritarios) y el otro, a las 2-etiltio-4,7-dihetarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas 32'a-d y 37'a-d.
- Se determinaron las mejores condiciones para las reacciones de ciclación entre los 5-amino-3-hetarilpirazoles y las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*etilisotioureas. Se requirió calentamiento empleando radiación de microondas en un horno CEM-Discover operando a 300 Watts de potencia, 30 PSI de presión, temperaturas entre 160 y 190 °C y tiempos de reacción entre 25 y 40 minutos.
- 3. Con base en la información espectroscópica de los productos finales se estableció la ruta de formación de las nuevas pirazolotriazinas, la cual, inicia con el ataque nucleofílico del grupo amino en posición 5 de los pirazoles sobre el carbono imínico (C=N) de las morfolinil-*N*-hetaroil-*S*-etilisotioureas y posterior ciclocondensación entre el grupo amino en posición 1 del anillo pirazólico y el grupo carbonilo, provocando la eliminación de una molécula de agua y conduciendo a la formación de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas objetivo de esta investigación.
- 4. Fueron sintetizadas un total de 12 nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas con porcentajes de rendimientos moderados (12-64%), para las cuales se describen en esta investigación las propiedades fisicoquímicas y espectroscópicas, con base en la cuales, se está preparando un artículo científico que será sometido próximamente a publicación.
- 5. Los resultados del presente estudio fueron presentados en el X Congreso Nacional de Estudiantes de Química pura y aplicada-2011, donde recibió el primer premio nacional al merito investigativo de futuros químicos.

RECOMENDACIONES

 Explorar la síntesis de sistemas pirazolotriazinicos por interacción entre isotiocianatos que contengan anillos heterocíclicos y 5-aminopirazoles, obteniendo en primera instancia una pirazolotriazin-2-tiona la cual posteriormente seria sustituida en posición 2 con un grupo amino con la ayuda de cloruro de mercurio, de esta manera se podría incrementar los rendimientos de reacción.



BIBLIOGRAFÍA

Langa, F.; De la Cruz, P.; De la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E., *Contemporary Org. Synth.*, 1997, 373p.

Blackwell, H., Org. Biomol. Chem., 2003, Ed.No.1, pag.1251.

Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., *Tetrahedron Lett.*, 1986, Ed.No.27,pag.279.

Loupy, A., *Microwaves in Organic Synthesis*, 2a ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2006, 859p.

Tanaka,K., Solvent-Free Organic Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2003, 950p.

Kappe, C. O., Angew. Chem. Int. Ed., 2004, Ed.No.43, pag.6250-6284.

Hayes, B. L., *Microwave Synthesis*, CEM, USA, 2002, 680p.

Fukada, N.; Hayashi, M.; Suzuki, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, Ed.No.58, pag.3379-3380.

Chen, C.; Dagnino, R.; Huang, C. Q.; McCarthy, J. R.; Grigoriadis, D. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, Ed.No.11, pag.3165-3168.

Insuasty, H.; Mier, P.; Suàrez, G.; Low, J. N.; Cobo, J.; Glidewell, C., *Acta Cryst. Section C*, 2008, Ed.No.64, pag.27-30.

Insuasty H, Estrada M, Cortés E, Quiroga J, Insuasty B, Abonía R, Nogueras M, Cobo J., *Tetrahedron Lett.*, 2006, Ed.No.47, pag.5441–5443

Mier, P.; Suarez, G. Evaluación de la Reacción de aroiliminoditiocarbonatos de *S*,*S*-dietilo con 5-*a*mino-3-*a*rilpirazoles. Una ruta eficiente de obtención de nuevas pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas. San Juan de Pasto, 2007. Trabajo de grado. Universidad de Nariño. 79p.

Insuasty, H.; Estrada, M.; Cobo, J.; Low, J. N., *Acta Cryst. Section C*, 2006, Ed.No.62, pag.122-124.

Ried, W.; Aboul-Fetouh, S., *Tetrahedron*, 1988; Ed.No.44, pag.7155-7162.

Elgemeie, G. H.; El-Ezbawy, S. R.; Aziz, H. A., *Synthetic Commun.*, 2001, Ed.No.31, pag.3453-3458.

Tam, S. Y-K.; Klein, R. S.; Wempen, I.; Fox, J. J., *J. Org. Chem.*, 1979, Ed.No.44, pag.4547-4553.

Strohmeyer, T. W.; Sliskovic, D. R.; Lang, S. A.; Lin, Y., *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, Ed.No.22, pag.7-10.

Elagamey, A. G. A.; Abdel-aziz El-Taweal, F. M.; Amer, F. A. K., *J. Prakt. Chem.*, 1987, Ed.No.329, pag.469-473.

Hennig, L.; Alva-*a*studillo, M.; Meusinger, R.; Mann, G., *Monatsh. Chem.*, 1993, Ed.No.124, pag.893-898.

Quiroga, J.; Portilla, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M., J. Heterocycl. Chem., 2005, Ed.No.42, pag.61.

Rooney, S. C.; Windsor, H. R., *Patente Estadounidense*, 3 995 039; 1976. Chem. Abstr., 1977, Ed.No.86, pag.106664k.

Bös, M.; Riemer, C.; Stadler, H., *Patente Estadounidense*, 941 994 A1, 1999. *Chem. Abstr.*, 1999, Ed.No.131, pag.214304z.

Darrow, J. W.; De Lombaert, S.; Blum, CH.; Tran, J.; Giangiordano, M.; Griffith, D. A.; Carpino, P. A., Patente WO 023388 A2, 2001; *Chem. Abstr.*, 2001, Ed.No.134, pag.280853r.

Raboisson, P.; Schultz, D.; Lugnier, C.; Mathieu, R.; Bourguignon, J.J.; *Tetrahedron Lett.*, 2003, Ed.No.44, pag.703-705.

Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Lu, J.; Averill, A.; Almassy, R.; Chu, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, Ed.No.18, pag.619-623.

Nie, Z.; Perretta, C.; Erickson, P.; Margosiak, S.; Almassy, R.; Lu, J.; Averill, A.; Yager, K. M.; Chu, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Ed.No.17, pag.4191-4195.

Broxer, S.; Fitzgerald, M.; Sfouggatakis, C.; Defreese, J.; Barlow, E.; Powers, G.;Peddicord, M.; Bao-Ning Su; Yue Tai-Yuen; Pathirana, C.; Sherbine, J., The Development of a Robust Process for a CRF1 Receptor Antagonist, *A. C. S*, 2011, Ed.No.15, pag.343–352.

Lucry L.; Enoma F.; Estour F.; Oulyadi H.; Ménager S.; Lafont O., *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, Ed.No.39, pag.663.

Luo Y.; Hu Y., Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2006, Ed.No.339, pag.262 – 266.

Brændvang, M.; Gundersen, L-L., *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, Ed.No.15, pag.7144-7165.

Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Monopoli, A.; Ongini, E.; Varani, K.; Borea, P. A., *J. Med. Chem.*, 2002, Ed.No.45, pag.115-126.

Vu, C. 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, Ed.No.14, pag.4831-4834.

Vu, C. 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, Ed.No.14, pag.4835-4838.

Eicher, T.; Hauptmann, S., The Chemistry of Heterocycles, 2a ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2003, 785p.

Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4a ed., Blackwell Science Ltd, London, 2000, 812p.

Koch, U.; Attenni, B.; Malancona, S.; Colarusso, S.; Conte, I.; Filippo, M. D.; Harper, S.; Pacini, B.; Giomini, C.; Thomas, S.; Incitti, I.; Tomei, L.; De Francesco, R.; Altamura, S.; Matassa, V. G.; Narjes, F., *J. Med. Chem.*, 2006, Ed.No.49, pag.1693-1705.

Hollick, J. J.; Rigoreau, L. J. M.; Cano-Soumillac, C.; Cockcroft, X.; Curtin, N. J.; Frigerio, M.; Golding, B. T.; Guiard, S.; Hardcastle, I. R.; Hickson, I.; Hummersone, M. G.; Menear, K. A.; Martin, N. M. B.; Matthews, I.; Newell, D. R.; Ord, R.; Richardson, C. J.; Smith, G. C. M.; Griffin, R. J., *J. Med. Chem.*, 2007, Ed.No.50, pag.1958-1972.

Checchi, S.; Ridi, M., Gazz. Chim. Ital., 1957; Ed.No.87, pag.597.

Burbano R. Viviana, Garcia B. Nevar A., Síntesis de Nuevas Pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas amino-funcionalizadas por reacción del 5-*a*mino-3-metilpirazol con las 1-(p-clorobenzoil)-2-etil isotioureas 3,3-disustituidas. San Juan de Pasto, 2006. Trabajo de grado, Universidad de Nariño. 71p.

Wagner, E.; Al-Kadasi, K.; Zimecki, M.; Sawka-Dobrowolska, W., *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, Ed.No.43, pag.2498-2504.

Raffa, D.; Daidone, G.; Maggio, B.; Schillaci, D.; Plescia, F.; Torta, L., *Farmaco,* 1999, Ed.No.54, pag.90-94.

Estrada F. Sandra E., Síntesis de Nuevas 4-Heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5triazinas por reacción entre heteroaroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo y 5-*a*mino-3-*a*ril-1*H*-pirazoles. San Juan de Pasto, 2009. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.85p.

García B. Diana C., Evaluación de tres rutas de síntesis de nuevas *N*-morfolinil-*O*etilisoureas y *N*-morfolinil-*S*-etilisotioureas sustituidas con anillos de 2-furilo y 2tienilo. San Juan de Pasto, 2012. Trabajo de grado, Universidad de Nariño.85p.

Liebscher, B. Neumann, H. Hartmann, *J. Prakt. Chem.*, 1983, Ed.No.325, pag.915.

H. Hartmann, J. Liebscher, Synthesis., 1984, Ed.No.276, pag.125.