

EVALUACIÓN DE TRES RUTAS DE SÍNTESIS DE NUEVAS *N*-HETAROIL-O-
ETILISOUREAS Y *N*-HETAROIL-S-ETILISOTIOUREAS SUSTITUIDAS CON
ANILLOS DE 2-FURILO Y 2-TIENILO

DIANA CAROLINA GARCIA BURBANO

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

EVALUACIÓN DE TRES RUTAS DE SÍNTESIS DE NUEVAS *N*-HETAROIL-O-
ETILISOUREAS Y *N*-HETAROIL-S-ETILISOTIOUREAS SUSTITUIDAS CON
ANILLOS DE 2-FURILO Y 2-TIENILO

DIANA CAROLINA GARCIA BURBANO

Trabajo de Grado como requisito para optar al título de Químico

Director

Henry Insuasty Insuasty,

Ph.D. en Química Orgánica

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:

Director

Jurado

Jurado

San Juan de Pasto, Marzo del 2012

AGRADECIMIENTOS

A Colciencias, a la Universidad de Nariño y a la Universidad del Valle por el apoyo financiero en el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi director, el Dr. Henry E. Insuasty, por guiarme, enseñarme y apoyarme todos los días, desde el comienzo hasta el final.

A los Doctores Braulio Insuasty, Jairo Quiroga y Rodrigo Abonía, por su gran apoyo y amable acogida en la pasantía realizada en la Universidad del Valle.

A mis jurados, a la Magister Yolanda Lagos y al Químico Henry Escobar, por el tiempo dedicado a la revisión de mi trabajo de investigación, a sus correcciones y sus consejos para optimizar el documento final.

A todos los profesores del Departamento de Química de la Universidad de Nariño por sus sabidurías y buenas amistades.

A todos mis amigos y compañeros, por la amistad brindada, por las enseñanzas y por los momentos vividos.

En especial a mi hermosa familia, a mi madre y mis hermanas, las personas que más amo en este mundo.

Y por último a mi novio, la persona que siempre estuvo conmigo en los buenos y malos momentos, entregándome siempre sus buenos deseos y buenas energías.

DEDICATORIA

La culminación de este trabajo de grado y de esta meta tan importante en mi vida, va dedicada a:

Primero que todo a Dios y a la Virgen Maria, por darme la vida, la salud, la protección, la sabiduría y las fuerzas para poder terminar y lograr de manera exitosa esta meta.

A mi hermosa y querida madre, quien fue mi apoyo y mi resistencia, durante todo mi proceso de estudio y de vida, y quien fue mi inspiración, para entregar cada día lo más bello de mí y ser mejor persona e hija.

A mis dos hermanas, Maria Camila y Angela Maria, por darme sus consejos cada vez que lo necesité y por darme su alegría y amor para seguir adelante.

Y a mi novio, William Correa, por ser la persona incondicional que estuvo conmigo desde el comienzo hasta el final, compartiendo mis alegrías y tristezas, ayudándome a levantar cada vez que caía y por recorrer juntos este camino tan hermoso e importante para mí.

RESUMEN

Una serie de nuevas *N*-heteroilo-*O*-etilisoureas y *N*-heteroilo-*S*-etilisotioureas sustituidas con anillos de 2-furilo, 2-tienilo y grupos amino como *N*-morfolina y *p*-toluidina, fueron sintetizados a partir de tres rutas de reacción.

Como primera ruta, a partir de los heteroylimidotiocarbonato de *O,S*-etilo y de los heteroylimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo, como segunda ruta, a partir de las heteroiltioureas y como tercera ruta, a partir de los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo y heteroilditiocarbamatos de *S*-etilo.

Determinando que la mejor ruta de obtención para las heteroilisoureas 22a,b y 23a,b, es la ruta tres, a partir de los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo 3a,b y la mejor ruta de síntesis de las heteroilisotioureas 26a,b y 27a,b, es la ruta dos, a partir de las heteroiltioureas 24a,b y 25a,b.

Las estructuras de los compuestos obtenidos fueron establecidas por los métodos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y HMBC.

ABSTRACT

A series of new *N*-hetero-*O*-ethylisoureas and *N*-hetero-*S*-ethylisotioureas rings substituted 2-furyl, 2-thienyl and amino groups as *N*-morpholine and *p*-toluidine, were synthesized from three routes reaction.

As the first route, the heteroimidotiocarbonato of *O,S*-diethyl and heteroimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo, as a second route from the heteroitioureas and as a third route from the heteroitiocarbamatos of *O*-ethyl and heteroitiocarbamato de *S*-ethyl.

Determining the best route for obtaining heteroilsoureas 22a,b and 23a,b, is the route three, from the heteroitiocarbamatos of *O*-ethyl 3a,b and the best route for synthesis of heteroilsotioureas 26a,b and 27a,b, is route two, from the heteroitioureas 24a,b and 25a,b.

The structures of the compounds obtained were established by spectroscopic methods IR, RMN-¹H, RMN-¹³C and HMBC.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	23
1. OBJETIVOS	25
1.1 OBJETIVO GENERAL	25
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
2. ANTECEDENTES	26
2.1 Síntesis de isoureas e isotioureas.....	26
2.1.1 Síntesis de isoureas y isotioureas a partir de hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y hetaroilimidoditio- carbonatos de S,S-dietilo, ruta uno	27
2.1.1.1 Metodología de obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y hetaroilimidoditio- carbonatos de S,S-dietilo	27
2.1.1.2 Obtención de isoureas e isotioureas	28
2.1.2 Síntesis de isotioureas a partir de tioureas, ruta dos	31
2.1.3 Síntesis de isoureas por reacción del benzoiltiocarbamato de O- etilo y bencilamina, ruta tres	34
2.2 Actividad biológica de las <i>N</i> -acilisoureas y <i>N</i> -acilisotioureas	35
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43

4.1 OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO	43
4.1.1 Síntesis de hetaroilisuoreas y hetaroilisotiureas por interacción de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina, ruta uno	44
4.1.1.1 Posible ruta de formación de las hetaroilisuoreas y las hetaroilisotiureas	51
4.1.1.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de hetaroilisuoreas y hetaroilisotiureas mediante la ruta 1	54
4.1.2 Síntesis de nuevas hetaroilisotiureas por reacción de S-etilación de hetaroiltiureas con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina, ruta dos	55
4.1.2.1 Posible ruta de formación de las hetaroilisotiureas	59
4.1.2.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de nuevas hetaroilisotiureas por reacción de S-etilación de hetaroiltiureas	60
4.1.3 Síntesis de hetaroilisuoreas y hetaroiltiureas por reacción entre los hetaroiltiocarbamatos de O-etilo y hetaroilditocarbamatos de S-etilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina, ruta tres	60
4.1.3.1 Posible ruta de formación de las hetaroilisuoreas y las hetaroiltiureas	65
4.1.3.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de hetaroilisuoreas y hetaroiltiureas mediante la ruta 3	67
4.2 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO	68
4.2.1 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 1. Síntesis de hetaroilisuoreas y hetaroilisotiureas por interacción de los	68

heteroimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y heteroimidoditiotiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo sustituidas con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	
4.2.1.1 Análisis espectroscópico de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea	69
4.2.2 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 2. Síntesis de nuevas heteroisisotiureas por reacción de <i>S</i> -etilación de heteroitiureas sustituidas con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	76
4.2.2.1 Análisis espectroscópico de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinilitiurea	76
4.2.3 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 3. Síntesis de heteroisisoureas y heteroisisotiureas por reacción entre los heteroitiocarbamatos de <i>O</i> -etilo y heteroilditiocarbamatos de <i>S</i> -etilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	83
4.2.3.1 Análisis espectroscópico de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>S</i> -etilisotiurea	82
5. PARTE EXPERIMENTAL	88
5.1 GENERALIDADES	88
5.2 OBTENCION DE LOS PRECURSORES	89
5.2.1 Obtención de los heteroimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los heteroimidoditiotiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	89
5.2.1.1 Obtención de los heteroitiocarbamatos de <i>O</i> -etilo y los heteroilditiocarbamatos <i>S</i> -etilo	89
5.2.1.2 Obtención de los heteroimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los heteroimidoditiotiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	91

5.2.2 Obtención de las heteroiltiureas	92
5.3 OBTENCION DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO	94
5.3.1 Obtención de las heteroilisoureas y las heteroilisotiureas sustituidas con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina a partir de los heteroiltiocarbamatos de <i>O</i> -etilo, los heteroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> - dietilo y heteroilimidoditocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	94
5.3.2 Obtención de las heteroilisotiureas con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina a partir de las heteroiltiureas	98
CONCLUSIONES	101
RECOMENDACIONES	103
BIBLIOGRAFÍA	104

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Síntesis de los hetaroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	27
Esquema 2. Obtención de las 1-(<i>p</i> -nitrobenzoil)-2-metilisotiureas 3,3-disustituidas	30
Esquema 3. Obtención de las isotiureas	31
Esquema 4. Síntesis de isotiureas por el método de Chen y colaboradores	32
Esquema 5. Posibles conformaciones de las tiureas	33
Esquema 6. Estructuras de las <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)- <i>N'</i> -(2-metilbenzoil)tiourea, <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)- <i>N'</i> -(3-metilbenzoil)tiourea y <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)- <i>N'</i> -(4-metilbenzoil)tiourea	34
Esquema 7. Síntesis de la 1-benzoil-3-bencil- <i>O</i> -etilisourea	35
Esquema 8. Rutas de síntesis de las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas	41
Esquema 9. Esquema de reacción entre los hetaroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	47
Esquema 10. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 1	52
Esquema 11. Posible ruta de formación de las hetaroiltiureas, opción 1	53

Esquema 12. Posible ruta de formación de las heteroiltiureas, opción 2	54
Esquema 13. Obtención de las heteroilisotiureas por reacción de S-etilación de heteroiltiureas	56
Esquema 14. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 2	60
Esquema 15. Esquema de reacción entre los heteroiltiocarbamatos de O-etilo y los heteroilditiocarbamatos de S-etilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	64
Esquema 16. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 3	66
Esquema 17. Reacción entre los heteroilmidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con aminas primarias, secundarias y aromáticas	103

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Propiedades físicas de los hetaroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	27
Tabla 2. Síntesis de las <i>N</i> -acil- <i>N,N'</i> -dialquil- <i>S</i> -metilisotioureas	32
Tabla 3. Frecuencias de vibración de los enlaces de las tioureas	33
Tabla 4. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 1	45
Tabla 5. Características físicas de los productos obtenidos mediante la ruta 1	48
Tabla 6. Datos de RMN- ¹ H (δ ppm) de los compuestos obtenidos mediante la ruta 1	50
Tabla 7. Datos de RMN- ¹³ C (δ ppm) de los compuestos obtenidos mediante la ruta 1	51
Tabla 8. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 2	57
Tabla 9. Características físicas de los productos obtenidos mediante la ruta 2	59
Tabla 10. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 3	61
Tabla 11. Características físicas de los productos obtenidos mediante la ruta 3	65

Tabla 12. Frecuencias de vibración de los enlaces de la <i>N</i> -(2-furoil)- morfoliniltiourea	76
Tabla 13. Frecuencias de vibración de los enlaces de la <i>N</i> -(2-furoil)- morfolinil- <i>S</i> -etilisotiourea	82

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de los hetaroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	27
Figura 2. L5, Clobenpropit, Dimaprit. Isotioureas bioactivas	36
Figura 3. Compuesto antiapoptosis	37
Figura 4. Compuestos antagonistas del receptor de la histamina H3	37
Figura 5. Lacosamida. Isourea con bio actividad antiepiléptica	38
Figura 6. a) CCD de la reacción entre el 2-furoilimidotiocarbonato de <i>O,S</i> -dietilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina. b) CCD de la reacción entre el 2-furoilimidoditiocarbonato de <i>S,S</i> -dietilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina ..	46
Figura 7. a) CCD de la reacción de la <i>S</i> -etilación de las hetaroiltioureas con <i>N</i> -morfolina. b) CCD de la reacción de la <i>S</i> -etilación de las hetaroiltioureas con <i>p</i> -toluidina	58
Figura 8. a) CCD de la reacción entre el 2-furoiltiocarbamato de <i>O</i> -etilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina. b) CCD de la reacción entre el 2-furoilditiocarbamato de <i>S</i> -etilo con <i>N</i> -morfolina y <i>p</i> -toluidina	63
Figura 9. Estructura de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea	69
Figura 10. Espectro RMN- ¹ H de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea ...	70
Figura 11. Espectro RMN- ¹³ C de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea ..	72

Figura 12. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea	73
Figura 13. Expansión región alifática del espectro HMBC de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea	74
Figura 14. Expansión región alifática del espectro HMBC de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>O</i> -etilisourea	75
Figura 15. Estructura de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfoliniltiourea	76
Figura 16. Espectro IR de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfoliniltiourea	77
Figura 17. Espectro RMN- ¹ H de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfoliniltiourea	79
Figura 18. Espectro RMN- ¹³ C de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfoliniltiourea	80
Figura 19. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfoliniltiourea	81
Figura 20. Estructura de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>S</i> -etilisotiourea	82
Figura 21. Espectro IR de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>S</i> -etilisotiourea	83
Figura 22. Espectro de RMN- ¹ H de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>S</i> -etilisotiourea	85
Figura 23. Espectro de RMN- ¹³ C de la <i>N</i> -(2-furoil)-morfolinil- <i>S</i> -etilisotiourea	86
Figura 24. Estructura de los heteroiltiocarbamatos de <i>O</i> -etilo y los heteroilditiocarbamatos <i>S</i> -etilo	90
Figura 25. Representación del proceso de obtención de los heteroiltiocarbamatos de <i>O</i> -etilo y los heteroilditiocarbamatos <i>S</i> -etilo	90
Figura 26. Estructura de los heteroilimidotiocarbonatos de <i>O,S</i> -dietilo y los heteroilimidoditiocarbonatos de <i>S,S</i> -dietilo	91

Figura 27. Representación del proceso de obtención de los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los heteroimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo	92
Figura 28. Estructuras de las heteroitioureas con N-morfolina y p-toluidina	93
Figura 29. Representación del proceso de obtención de las heteroitioureas	94
Figura 30. Estructuras de las heteroisoureas y las heteroisotioureas sustituidas con N-morfolina y p-toluidina a partir de los heteroitiocarbamatos de O-etilo, los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y heteroimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo	95
Figura 31. Representación del proceso de obtención de las heteroisoureas y heteroisotioureas con N-morfolina y p-toluidina a partir de heteroitiocarbamatos de O-etilo, heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y heteroimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo	97
Figura 32. Estructuras de las heteroisotioureas con N-morfolina y p-toluidina a partir de las heteroitioureas	98
Figura 33. Representación del proceso de obtención de las heteroisotioureas con N-morfolina y p-toluidina a partir de las heteroitioureas	100

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AcOEt : Acetato de etilo

Aprox.: Aproximadamente

Ar: Grupo arilo

c: cuartete

°C: Grados centígrados

CC: Cromatografía de Columna

CCD: Cromatografía de Capa Delgada

CDCl₃: Cloroformo deuterado

cm: Centímetros

DMF: Dimetilformamida

equiv.: Equivalentes

Et: Grupo etilo

EtBr: Bromuro de etilo

EtO: Grupo etoxilo

EtOH: Etanol

EtS: Grupo tioetilo

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

Hex: Hexano

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

IR: Infrarrojo

m: Multiplete

Me: Grupo metilo

min.: Minutos

mL: Mililitros

Na₂CO₃: Carbonato de sodio

NaH: Hidruro de sodio.

p.f.: Punto de fusión

Rend.: Rendimiento

RMN-13C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN-1H: Resonancia magnética nuclear protónica

s: Singulete

t: Triplete

°T: Temperatura

t.a.: Temperatura ambiente.

TEA: Trietilamina

THF: Tetrahidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

%. Porcentaje

INTRODUCCIÓN

Las isoureas, isotioureas y sus derivados tienen diferentes aplicaciones en ramas de la química y la medicina.¹

Las isotioureas tienen importantes aplicaciones farmacológicas, entre las cuales se encuentran: inhibidor de la óxido nítrico sintasa (NOS),² anti-convulsivos,³ inhibidor de la apoptosis, regulador genético,⁴ y antagonistas del receptor de la histamina H3. Las isoureas, como anti-convulsivos en el tratamiento de la epilepsia y la arritmia,⁵ y como materiales útiles para la separación de ácidos carboxílicos de O-alkilación.⁶

En la rama de la química estos compuestos sirven como importantes materiales de partida, para la síntesis de sistemas bicíclicos como por ejemplo las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas, compuestos que presentan diferentes aplicaciones farmacológicas como la esquizofrenia, mal de Parkinson y mal de Alzheimer.⁷

En este trabajo, se establecieron las condiciones de síntesis más eficientes para obtener nuevas hetaroilisoureas y hetaroilisotioureas, sustituidas con *N*-morfolina y *p*-toluidina, y con anillos heterocíclicos de 2-furilo y 2-tienilo, a partir, de tres rutas

¹ WINK, Mitchell. Nitric oxide and cancer : an introduction. En : Free Radical Biology and Medicine. Abril, 2003. vol. 34, p. 521.

² Ibid., p. 521.

³ HARADA, Carlos, *et al.* Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children. En : Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. Enero, 2004. vol. 4, p. 263-70.

⁴ NAGY, Ester, *et al.* Apoptosis inhibitory effect of the isothiurea compound, tri-2-thioureido-S-ethyl-amine. En : Immunopharmacology. Octubre, 2000. vol. 47, p. 25-35..

⁵ CORTES, Saint, *et al.* Effect of structural modification of the hydantoin ring on anticonvulsant activity. En : Journal of Medicinal Chemistry. Mayo, 1985. vol. 28, p. 601–606.

⁶ CROSIGNANI, Sherldrick; WHITE, Paulo y LINCLAU, James. Polymer-supported O-allylisourea. En : Organic Letters. Febrero, 2002. vol. 4, p. 2961-2963.

⁷ WITKIN, Joel y DENK, Nelson. H3 histamine receptor-dependent depression in dentate gyrus. En: Pharmacology and Therapeutics. Marzo, 2004. vol. 103, p. 1-20.

de reacción, con el fin de establecer cuál es la ruta más apropiada para obtener los productos objetivos, realizando una comparación entre ellas.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar tres rutas de síntesis de nuevas *N*-heteroail-*O*-etilisoureas y *N*-heteroail-*S*-etilisotioureas sustituidas con anillos de 2-furilo y 2-tienilo.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la interacción entre los heteroailimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y los heteroailimidoditocarbonatos de *S,S*-dietilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina, como una primera ruta de producción de las nuevas heteroailisoureas o heteroailisotioureas.
2. Evaluar una ruta, para la obtención de las heteroailtioureas partiendo de isotiocianatos de heteroailo, los cuales, se harán reaccionar con *N*-morfolina y *p*-toluidina.
3. Evaluar una tercera ruta de obtención de heteroailisoureas y heteroailisotioureas por interacción de heteroailtiocarbamatos de *O*-etilo y heteroailditiocarbamatos de *S*-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.
4. Establecer las condiciones necesarias para obtener las heteroailisotioureas mediante una *S*-etilación de las heteroailtioureas.
5. Caracterizar los nuevos productos con ayuda de las técnicas espectroscópicas de: IR, RMN-¹H y RMN-¹³C mono y bidimensional.

2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de isoureas e isotioureas.

El estudio de las isoureas e isotioureas sustituidas con el anillo de 2-furilo o 2-tienilo y el grupo *N*-morfolino que no tienen un método de obtención optimizado se inició con base a las siguientes tres rutas de síntesis:

2.1.1 Ruta Uno: Síntesis de isoureas y isotioureas a partir de hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo:

Entre los trabajos de grado desarrollados por el Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos de la Universidad de Nariño (GICH-UN), se encuentran el de Estrada,⁸ Checa,⁹ y Castro,¹⁰ quienes optimizaron una metodología para la obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 5a,b y los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo 6a,b. Dichos compuestos son claves para evaluar la primera ruta planteada en este proyecto de investigación.

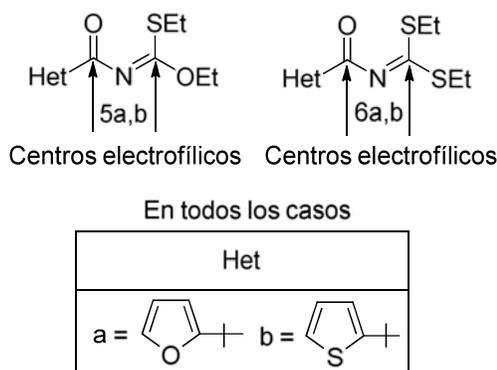
Los compuestos 5a,b y 6a,b poseen la estructura indicada en la figura 1, donde "Het" puede ser un anillo heterocíclico de 2-furilo ó 2-tienilo.

⁸ ESTRADA, Sandra. 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. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2009. 22 p.

⁹ CHECA, Castro y LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 97 p.

¹⁰ CASTRO, Edison y SÁNCHEZ, Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5- diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroiliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008, 84 p.

Figura 1. Estructura de los heteroimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los heteroimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.



Estos compuestos, poseen dos centros electrofílicos, el carbono de la parte iminoéster y el carbono del grupo carbonilo, siendo el primero, más susceptible que el segundo, a un ataque nucleofílico,¹¹ como de la *N*-morfolina, la cual, se empleará en esta investigación.

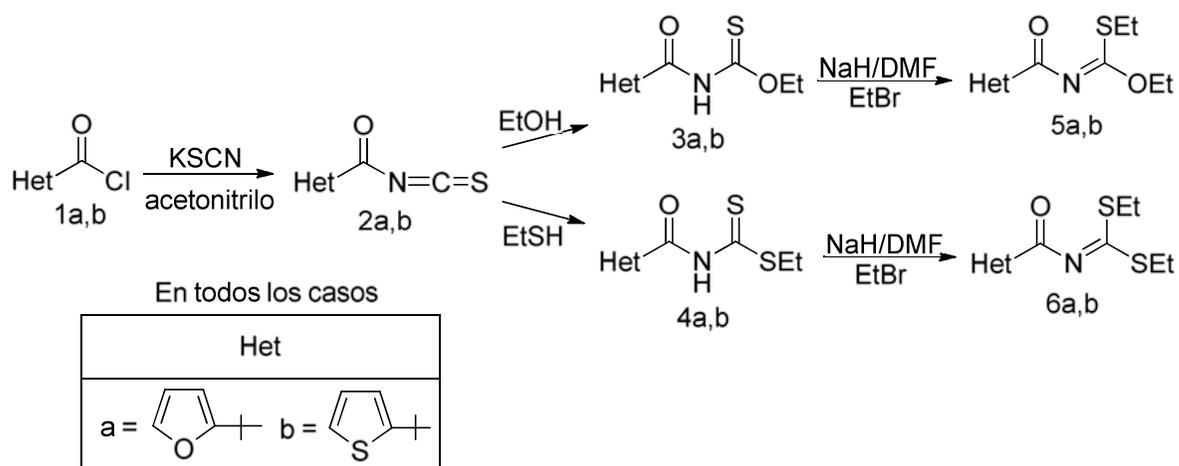
2.1.1.1 La metodología de obtención de los compuestos 5a,b y 6a,b consta de dos etapas: la primera consiste en la preparación de los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo 3a,b y heteroilditiocarbamatos de *S*-etilo 4a,b, y la segunda la etilación de 3a,b y 4a,b para la obtención de los compuestos 5a,b y 6a,b.

Para preparar los compuestos 5a,b y 6a,b se usaron como materiales de partida los haluros de heteroilo 1a,b, que contienen los grupos heterocíclicos que se desea introducir en los productos finales como el 2-furilo o el 2-tienilo. Para la obtención de los precursores objetivo 5a,b y 6a,b, los compuestos 1a,b se trataron con tiocianato de potasio (KSCN) para formar los isotiocianatos de heteroilo 2a,b, que inmediatamente, se hicieron reaccionar con etanol y tioetanol para producir los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo 3a,b y heteroilditiocarbamatos de *S*-etilo 4a,b

¹¹ AUGUSTÍN, María. Nucleophilic substitution reaction of 2,4-dinitrofluorobenzene with hydroxide ions at the polarized nitrobenzene/water interface. En : Journal for Chemie Practice. Noviembre, 1980. vol. 322, p. 55-68.

respectivamente, los cuales se aislaron y purificaron antes de convertirlos en los derivados 5a,b y 6a,b (esquema 1).

Esquema 1. Síntesis de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.



Las características físicas de los precursores obtenidos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Propiedades físicas de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.

Compuesto	Het	p.f. °C	Rend %	color	Apariencia	Tiempo horas
5a	2-furilo	86-88	84	blanco	sólido	15
5b	2-tienilo	42-44	72	blanco	sólido	15
6a	2-furilo	-----	88	amarillo	aceite	13
6b	2-tienilo	-----	76	amarillo	aceite	13

2.1.1.2 Obtención de isoureas e isotioureas.

Una vez sintetizados los tiocarbonatos de *O,S*-dietilo y los ditiocarbonatos de *S,S*-dietilo se siguieron los métodos propuestos por Fukada y colaboradores¹² y Burbano y colaboradores¹³ para la preparación de las correspondientes isoureas e isotioureas, optimizando dichas metodologías, debido a que las isoureas e isotioureas que se sintetizaron en el presente trabajo poseen sustituyentes heterocíclicos y grupos amino diferentes.

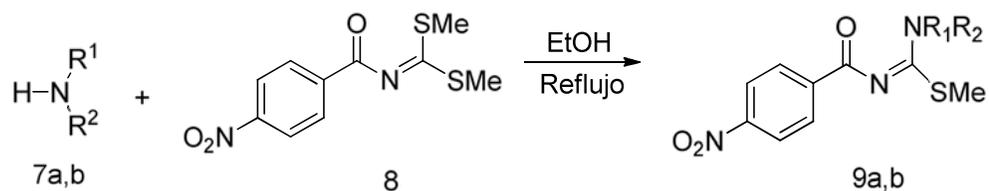
Fukada y colaboradores¹⁴ reportaron la síntesis de las isotioureas 9a,b; compuestos similares a los productos deseados. En este método se hace reaccionar una mezcla de *N*-benzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dimetilo 8 con aminas como la *N*-morfolina 7a y la bencilamina 7b en etanol por calentamiento a reflujo, durante 1.5 horas. Luego se evapora el disolvente y el residuo sólido se recristaliza para formar las isotioureas 9a,b (esquema 2).

¹² FUKADA, Nansuy, *et al.* Hydrogen-bonding patterns in two aroylthiocarbamates and two aroylimidothiocarbonates. En : Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. Febrero, 1985. vol. 58, p. 3379-3380.

¹³ BURBANO, Viviana y GARCIA, Nevar. 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. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2006, 38-39 p.

¹⁴ *Ibid.*, p.3379-3380.

Esquema 2. Obtención de las 1-(*p*-nitrobenzoi)-2-metilisotiureas 3,3-disustituidas. Método de Fukada y colaboradores.¹⁵



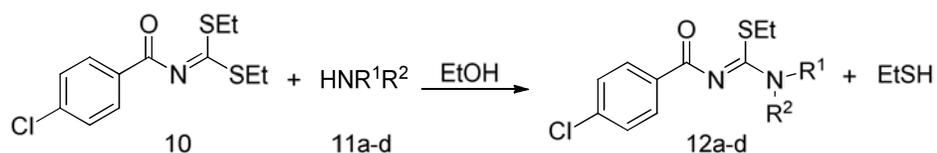
1	a	b
R ¹	-CH ₂ CH ₂ -O	-H
R ²	-CH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -

En la metodología propuesta por Burbano y colaboradores,¹⁶ se describió la interacción entre los *p*-clorobenzoilimidoditiocarbato de *S,S*-dietilo 10 con la *N*-morfolina 7a, la dietilamina 11b, la bencilamina 11c y la *p*-toluidina 11d (esquema 3).

¹⁵ Ibid., p. 3379-3380.

¹⁶ BURBANO. Op. Cit., p. 38-39.

Esquema 3. Obtención de las isotioureas. Investigación de Burbano y colaboradores.¹⁷



	a	b	c	d
R ¹	-CH ₂ CH ₂ -O	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
R ²	-CH ₂ CH ₂	-CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-C ₆ H ₄ -CH ₃

Para la preparación de los compuestos 12a-d, se inició con la interacción entre los *p*-clorobenzoilimidoditiocarbonato de *S,S*-dietilo 10 y la *N*-morfolina 7a. Cantidades equimolares de estos reactivos se disolvieron en etanol absoluto y fueron agitados a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución resultante, se concentró a presión reducida empleando un rotaevaporador y el producto final se purificó por cromatografía de columna empleando una mezcla de hexano:acetato de etilo (1.5:1).

2.1.2 Ruta Dos: Síntesis de isotioureas a partir de tioureas.

Para la evaluación de la segunda ruta, se siguió el método desarrollado por Chen y colaboradores,¹⁸ en el cual, se hicieron reaccionar los isotiocianatos de aroilo 14 con *N*-alquil-*N*-propilaminas para la obtención de las tioureas 15, a las cuales, se les realizó una *S*-alquilación para la obtención de las isotioureas 16 (esquema 4, tabla 2).

¹⁷ Ibid., p. 38-39.

¹⁸ CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of *N*-Acyl-*S*-methylisothioureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. *En* : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

Esquema 4. Síntesis de isotioureas por el método de Chen y colaboradores.¹⁹

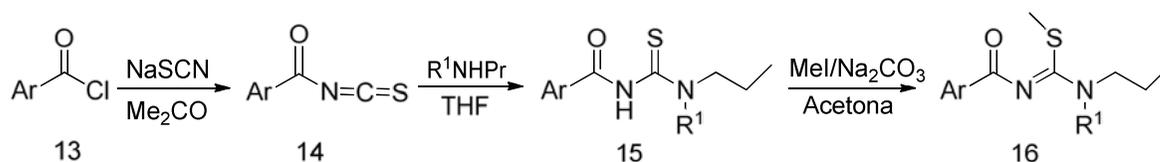


Tabla 2. Síntesis de las *N*-acil-*N,N'*-dialquil-*S*-metilisotiureas.

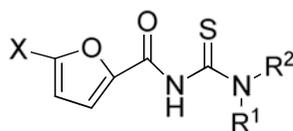
Ar	R ¹	Rend. %
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Bis(ciclopropano)metil	87
2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Propil	92
2,4,6-CH ₃ C ₆ H ₂	Bis(ciclopropano)metil	91
2-MeO-4ClC ₆ H ₃	Bis(ciclopropano)metil	85
6-MeOC ₁₀ H ₇	Ciclopropanometil	99

Plutín y colaboradores²⁰ mediante análisis de RMN determinaron que la alquilación en tioureas 3,3-disustituidas 17 podía ser en cualquiera de sus tres centros activos, obteniendo diferentes productos tipo 18, resultantes de la *O*-, la *N*- y la *S*-alquilación, siendo la última la que conduce al producto principal (esquema 5).

¹⁹ Ibid., p. 3165-3168.

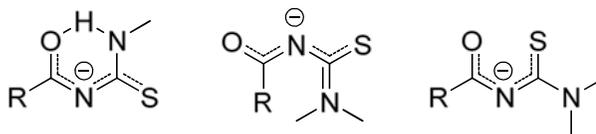
²⁰ PLUTÍN, Ana, *et al.* Alkylation of Benzoyl and Furoylthioureas as Polydentate Systems. *En* : Tetrahedron. Enero, 2000. vol. 56, p. 1533-1539.

Esquema 5. Posibles conformaciones de las tioureas. Investigación de Plutín y colaboradores.²¹



17

X = H ; R¹ = CH₃ ; R² = C₆H₅



18

Yusof²² mediante análisis espectroscópico por IR reportó cuatro bandas importantes (tabla 3) de las tioureas, correspondientes a la *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(2-metilbenzoil)tiourea 19a, *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(3-metilbenzoil)tiourea, 19b y *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(4-metilbenzoil)tiourea 19c.

Tabla 3. Frecuencias de vibración de los enlaces de las tioureas 19a, 19b y 19c.

Vibraciones	Frecuencia
(N-H)	3261– 3279 cm ⁻¹
(C=O)	1662–1680 cm ⁻¹
(C-N)	1345–1379 cm ⁻¹
(C=S)	688–738 cm ⁻¹

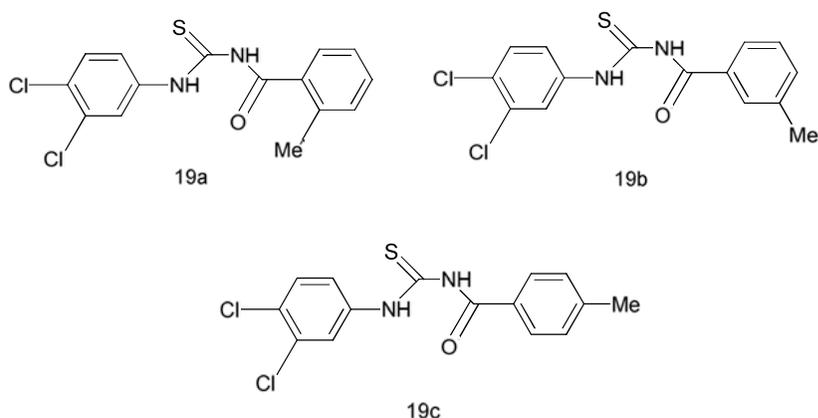
Yusof²³ desarrolló la síntesis de las *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(2-metilbenzoil)tiourea 19a, *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(3-metilbenzoil)tiourea, 19b y *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(4-

²¹ Ibid., p. 1533-1539.

²² YUSOF, Sukeri, *et al.* Synthesis and characterisation a series of *N*-(3,4-dichlorophenyl)-*N'*-(2,3 and 4-methylbenzoyl)thiourea derivatives. *En* : Journal of Molecular Structure. Abril, 2010. vol. 975, p. 280-284.

metilbenzoil)tiourea 19c (esquema 6) mediante la reacción entre el cloruro de 2-metilbenzoilo con tiocianato de amonio y 3,4-dicloroanilina en acetona. Obteniendo para cada producto objetivo rendimientos del 66%, 85% y 70%.

Esquema 6. Estructuras de las *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(2-metilbenzoil)tiourea 19a, *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(3-metilbenzoil)tiourea 19b y *N*-(3,4-diclorofenil)-*N'*-(4-metilbenzoil)tiourea 19c. Investigación de Yusof y colaboradores.²⁴



2.1.3 Ruta tres: Síntesis de isoureas por reacción del benzoiltiocarbamato de *O*-etilo y bencilamina.

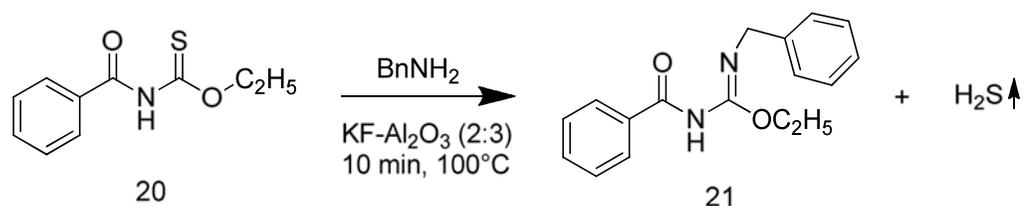
Para esta ruta de síntesis se describe la metodología propuesta por Marquéz y colaboradores,²⁵ quienes desarrollaron una síntesis directa de isoureas mediante la reacción entre el benzoiltiocarbamato de *O*-etilo 20 y bencilamina, en condiciones libre de disolvente empleando radiación de microondas y $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ como catalizador. Esta reacción resulta ser eficiente ya que permite la formación directa de la 1-benzoil-3-bencil-*O*-etilisourea 21 con un rendimiento del 76% (esquema 7). Bajo las condiciones de esta reacción, se elimina ácido sulfhídrico y no una molécula de etanol que es lo usual.

²³ Ibid., p. 280-284.

²⁴ Ibid., p. 280-284.

²⁵ MARQUÉZ, Heiddy, *et al.* An eco-friendly protocol for synthesis of thiourea derivatives: 1-benzoyl-3-benzylguanidine and 1-benzoyl-3-benzyl-*O*-ethylisourea. A possible non-purely thermal microwave assisted reaction. *En* : Tetrahedron. Diciembre, 2006. vol. 62, p. 2616-2621.

Esquema 7. Síntesis de la 1-benzoil-3-bencil-O-etilisourea 19. Metodología de Marquéz y colaboradores.²⁶



2.2 Actividad biológica de las *N*-acilisoureas y *N*-acilisotioureas.

La actividad biológica de las *N*-acilisoureas y las *N*-acilisotioureas se ha estudiado durante muchos años, en los cuales se han reportado diferentes aplicaciones en el campo de la medicina.^{27, 28, 29}

En la última década se ha reconocido que las *S*-alquilisotioureas (figura 2) sirven como potentes inhibidores de varios sistemas enzimáticos³⁰, uno de ellas, es la inhibición de la óxido nítrico sintasa (NOS), donde el aumento de las concentraciones del radical libre del óxido nítrico (NO) es citotóxico para la función celular,³¹ como para enfermedades de cáncer de mama, de próstata, trastornos neurológicos o vasculares, shocks sépticos e insuficiencia renal aguda.³²

²⁶ Ibid., p. 2616-2621.

²⁷ WINK, Mitchell. Nitric oxide and cancer : an introduction. En : Free Radical Biology and Medicine. Abril, 2003. vol. 34, p. 521.

²⁸ NAGY, Ester, et al. Apoptosis inhibitory effect of the isothiurea compound, tri-2-thioureido-S-ethyl-amine. En : Immunopharmacology. Octubre, 2000. vol. 47, p. 25-35.

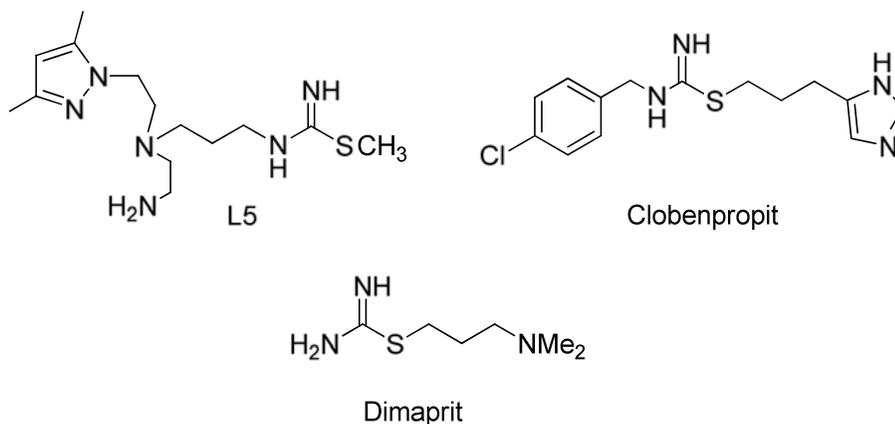
²⁹ WITKIN, Joel y DENK, Nelson. H3 histamine receptor-dependent depression in dentate gyrus. En: Pharmacology and Therapeutics. Marzo, 2004. vol. 103, p. 1-20

³⁰ DI GIACOMO, Sorrenti, et al. Novel inhibitors of neuronal nitric oxide synthase. En : Experimental de Biología y Medicina. Agosto, 2003. vol. 228, p. 486-490.

³¹ GUSAROV, Starodubtseva, et al. Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner. En : Journal Biology Chemistry. Mayo, 2008. vol. 9, p. 3140-3147.

³² WINK. Op. Cit., p. 521.

Figura 2. L5, Clobenpropit, Dimaprit. Isotiureas bioactivas.



La S-metilisotiurea, más conocida como L5 y el Dimaprit (figura 2) son dos de los inhibidores más utilizados contra el óxido nítrico sintasa (NOS)^{33,34} y el Clobenpropit es utilizado como anti-convulsivo, el cual, disminuye la duración de cada fase convulsiva debido a la liberación de histamina endógena en el cerebro.³⁵

Según investigaciones hechas por Nagy y colaboradores en el año 2000,³⁶ las isotiureas sirven como un eficaz inhibidor de la apoptosis, ayudando a la regulación genética y evitando enfermedades como el cáncer, malformaciones, trastornos metabólicos, neuropatías, lesiones miocárdicas y trastornos del sistema inmunitario. En la figura 3 se observa uno de los compuestos con mayor capacidad inhibitoria de la apoptosis.³⁷

³³ PAQUAY, Jos y HOEN, Peter. Nitric oxide synthase inhibition by dimaprit and dimaprit analogues. En : Journal Pharmacol. Mayo, 1999. vol. 2, p. 331-334.

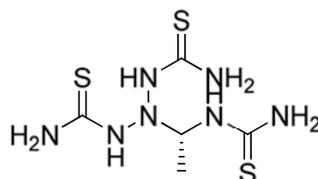
³⁴ OLIVEIRA, Bruno, *et al.* Targeting nitric oxide synthase with 99mTc/Re-tricarbonyl complexes containing pendant guanidino or isothiurea moieties. En : Journal of Organometallic Chemistry. Septiembre, 2010. vol. 1, p. 3.

³⁵ HARADA, Carlos, *et al.* Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children. En : Methods and Findings in Experimental and Clinica Pharmacology. Enero, 2004. vol. 4, p. 263-70.

³⁶ NAGY, Ester, *et al.* Apoptosis inhibitory effect of the isothiurea compound, tri-2-thiureido-S-ethyl-amine. En : Immunopharmacology. Octubre, 2000. vol. 47, p. 25-35.

³⁷ *Ibid.*, p. 25-35.

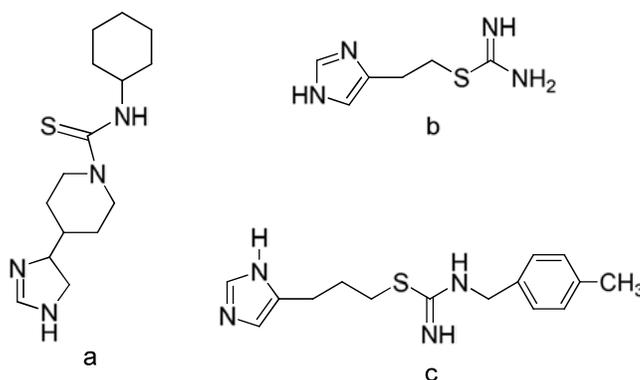
Figura 3. Compuesto antiapoptosis.



(S)-2-(1-tioureidoetil)triazina-1,3-bis(carbotioamida)

En el 2004, Witkin y colaboradores³⁸ demostraron la actividad biológica de una serie de isotioureas, encontrando propiedades antagonistas contra el receptor de la histamina H3. Este receptor se encuentra localizado en zonas como: las neuronas (SNC), nervios periféricos y mastocitos gástricos. La presencia de una elevada concentración de este receptor provoca un déficit de atención con hiperactividad, demencias, esquizofrenia, trastornos del sueño y obesidad. Estos antagonistas sobresalen debido a su gran efecto como estimulantes y posibles fármacos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y deterioros cognitivos leves.³⁹

Figura 4. Compuestos antagonistas del receptor de la histamina H3.



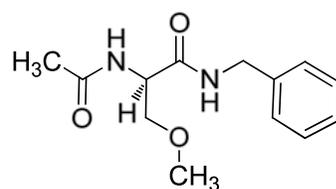
³⁸ WITKIN, Joel y DENK, Nelson. H3 histamine receptor-dependent depression in dentate gyrus. En: Pharmacology and Therapeutics. Marzo, 2004. vol. 103, p. 1-20.

³⁹ MONTES, José; FLORES, José y BARRÓN, Enrique. Histamina, receptores y antagonistas. En : Revista Médica del Hospital General de México. Septiembre, 2005. vol. 68, p. 166.

La tiourea a y las isotioureas b y c (figura 4) también han sido estudiadas debido a su uso específico en la quelación de elementos nocivos como Pt (II), Pd (II) y Ni (II). Estos compuestos coordinan complejos bidentados y monodentados.^{40,41}

En el 2010 French⁴² estudió la actividad biológica de una isourea, la (*R*)-2-acetamido-*N*-bencil-3-metoxipropionamida, más conocida como Lacosamida (figura 5), demostrando que este compuesto proporciona una reducción de la frecuencia de las crisis epilépticas durante un máximo de cinco años, con una efectividad del 71%.

Figura 5. Lacosamida. Isourea con bio actividad antiepiléptica.



Lacosamida

⁴⁰ FERGUSSON, Julio. *N*-benzoil- *N*'-alkylthioureas y sus complejos con Ni (II), Co (III) y Pt (II) - estructura cristalina de 3-benzoil-1-butyl-1-metil-tiourea: actividad contra hongos y levaduras. En: Environmental Health Perspectives. Agosto, 1991. vol. 98, p. 381-389.

⁴¹ KOCH, Klaus; SACHT, Cheryl y BOURNE, Susan. Hydrophilic platinum complexes of *N*-2 hydroxyethyl- and *N,N*-di(2-hydroxyethyl)-*N*-benzoylthiourea ligands. Crystal and molecular structure of *N,N*-di(2-hydroxyethyl)-*N*-benzoylthiourea. En : Inorgánica Chimica Acta. Abril, 1995. vol. 232, p. 109-115.

⁴² FRENCH, Jacqueline. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety?. En : Journal European Congress on Epileptology. Agosto, 2010. vol. 2, no. 4, p. 141-158.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés en el estudio de nuevas heteroilisoureas y heteroilisotioureas sustituidas con anillos heterocíclicos como el 2-furilo o el 2-tienilo y grupos *N*-morfolino ó *p*-toluidino radica en su potencial farmacológico y en su utilización como materiales de partida en la síntesis de sistemas bicíclicos sustituidos a la vez con fragmentos amino y anillos heteroaromáticos, como por ejemplo, nuevos derivados de las pirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas, que son los compuestos de interés en la segunda y tercera fase de este proyecto financiado por Colciencias, los cuales son conocidos por sus amplias aplicaciones médicas, como en el tratamiento de algunos desórdenes del Sistema Nervioso Central tales como la psicosis, la esquizofrenia, la depresión, desórdenes de la memoria, mal de Parkinson y mal de Alzheimer entre otros.⁴³

Para la síntesis de los compuestos objetivo, se evaluarán tres rutas de síntesis conocidas en la literatura, lo cual, permitirá establecer con mayor claridad cuál es la ruta más apropiada para la obtención de las nuevas heteroilisoureas y heteroilisotioureas. La comparación de las distintas rutas es necesaria porque los grupos acilo, *S*-alquilo y amino empleados en la literatura^{44,45,46} son diferentes entre una ruta y otra, e incluso difieren de los que se emplearon en esta investigación (esquema 8). En la primera ruta, se hará reaccionar los

⁴³ WITKIN, Joel y DENK, Nelson. H3 histamine receptor-dependent depression in dentate gyrus. En: Pharmacology and Therapeutics. Marzo, 2004. vol. 103, p. 1-20.

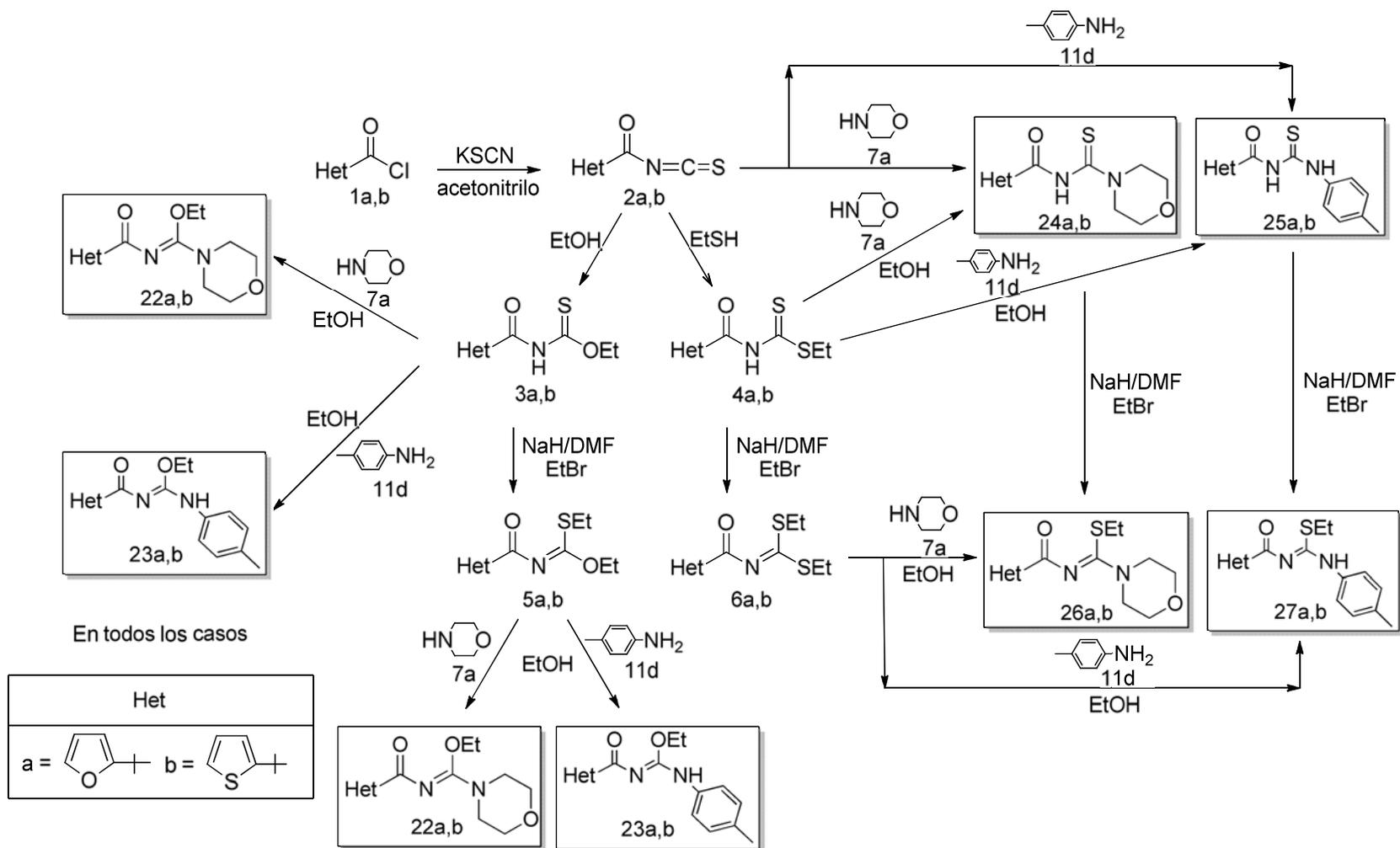
⁴⁴ FUKADA, Nansuy, *et al.* Hydrogen-bonding patterns in two aroylthiocarbamates and two aroylimidothiocarbonates. En : Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. Febrero, 1985. vol. 58, p. 3379-3380.

⁴⁵ BURBANO, Viviana y GARCIA, Nevar. 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. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2006, 38-39 p.

⁴⁶ CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of N-Acyl-S-methylisothiureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. En : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

tiocarbonatos de O,S-dietilo 5a,b y los ditiocarbonatos de S,S-dietilo 6a,b con las aminas 7a y 11d para producir las hetaroilisoureas 22a,b y 23a,b ó las hetaroilisotioureas 26a,b y 27a,b (esquema 8), en la segunda ruta, se hará reaccionar los isotiocianatos de hetaroilo 2a,b con las aminas 7a y 11d, para producir las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b, las cuales, luego de una reacción de S-etilación conducen a las hetaroilisotioureas 26a,b y 27a,b (esquema 8) y finalmente la tercera ruta, consiste en hacer reaccionar los hetaroiltiocarbamatos de O-etilo 3a,b con las aminas 7a y 11d para producir las hetaroilisoureas 22a,b y 23a,b y los y hetaroilditiocarbamatos de S-etilo 4a,b con las aminas 7a y 11d para producir las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b.

Esquema 8. Rutas de síntesis de las heteroilisoureas y las heteroilisotiureas.



En todas las reacciones el seguimiento se hizo por cromatografía de capa delgada y los productos sintetizados se caracterizaron mediante las técnicas de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C mono y bidimensional.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El objetivo principal en este trabajo de investigación fue sintetizar las heteroilisoureas y las heteroilisotioureas sustituidas con los grupos heterocíclicos 2-furilo y 2-tienilo y el grupo *N*-morfolino, por lo tanto, con el fin de ampliar los resultados de esta investigación y de corroborar cada tipo de reacción se trabajó con una amina adicional, la *p*-toluidina.

Este capítulo está dividido en dos partes. La primera describe la optimización de las condiciones de reacción de las tres rutas de síntesis y la segunda corresponde al análisis espectroscópico de los compuestos obtenidos mediante las técnicas de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y HMBC.

4.1 OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO

Para la obtención de los productos objetivos, como primer paso se sintetizaron los precursores 5a,b, 6a,b, 24a,b y 25a,b tomando como punto de partida metodologías reportadas en la literatura.^{47,48,49,50}

⁴⁷ ESTRADA, Sandra. 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-1H*-pirazoles. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2009. 22 p.

⁴⁸ CHECA, Castro y LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 97 p.

⁴⁹ CASTRO, Edison y SÁNCHEZ, Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5- diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008, 84 p.

⁵⁰ CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of *N*-Acyl-*S*-methylisothiureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. En : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

4.1.1 Ruta 1: Síntesis de hetaroilisoureas y hetaroilisotiureas por interacción de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y hetaroilimidoditiotiocarbonatos de *S,S*-dietilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

La evaluación de esta ruta se inició mediante la reacción de cantidades equimolares del 2-furoilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 5a ó 2-furoilimidoditiotiocarbonato de *S,S*-dietilo 6a con *N*-morfolina 7a y *p*-toluidina 11d. Las reacciones con 7a se llevaron a cabo a temperatura ambiente y aquellas hechas con 11d requirieron calentamiento a reflujo, en etanol absoluto para ambos casos. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía de capa delgada (CCD) observando la formación inicial de los nuevos productos a los dos minutos de reacción para la 7a y a los treinta minutos para la 11d.

Los ensayos continuaron con el 2-tenoilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 5b ó 2-tenoilimidoditiotiocarbonato de *S,S*-dietilo 6b, encontrando un comportamiento similar según CCD, donde únicamente cambió el tiempo de reacción, el cual fue menor para los productos a partir de 5a y 6a.

Con el objetivo de establecer las mejores condiciones de reacción para cada grupo amino, se realizaron diferentes ensayos utilizando procesos de reacción como agitación a temperatura ambiente, reflujo, baño de hielo y en microondas, y disolventes como acetonitrilo (CH₃CN), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) y etanol absoluto (EtOH) (tabla 4).

Tabla 4. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 1.

Condiciones de reacción	Observaciones
Agitación a temperatura ambiente para 7a	La reacción es rápida (1-4 horas) y no genera subproductos. Producto final un líquido denso.
Agitación a temperatura ambiente para 11d	La reacción se vuelve muy lenta, los precursores comienzan a reaccionar a las 2 horas y la reacción total se da a las 36 horas. Producto final un sólido.
Calentamiento a reflujo para 7a	La reacción es rápida (1-2 horas), pero genera subproductos. Producto final un líquido denso.
Calentamiento a reflujo para los compuestos 11d	La reacción es rápida (8-11 horas) y no genera subproductos. Producto final un sólido.
Agitación en baño de hielo	La reacción se vuelve más lenta.
Microondas CEM DISCOVERY	La reacción es rápida (15-20 min), pero genera muchos subproductos.
Acetonitrilo y tetrahidrofurano	El precursor se demora más de 4 horas en reaccionar.
Dimetilformamida	El proceso de extracción del disolvente con AcOEt y H ₂ O, hace que el proceso de aislamiento del producto sea más complicado y el rendimiento de éste

	baje considerablemente.
Etanol absoluto	La reacción es rápida y el disolvente fácil de concentrar.

Con respecto a los resultados obtenidos en la tabla 4, en los ensayos realizados a partir, del 2-furoilimidotiocarbonato de O,S-dietilo 5a y del 2-furoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo 6a con *N*-morfolina 7a y *p*-toluidina 11d, se estableció que las mejores condiciones de reacción para obtener los productos 22a,b-27a,b, fueron, a temperatura ambiente para 7a y a calentamiento a reflujo para 11d, utilizando en ambos casos etanol absoluto.

Cada reacción se controló mediante CCD para verificar la interacción de los precursores y la formación de los nuevos productos, utilizando mezclas de Hex:AcOEt 1:1 para 7a y Hex:AcOEt 8:2 para 11d (figura 6).

Figura 6. a) CCD de la reacción entre el 2-furoilimidotiocarbonato de O,S-dietilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina. b) CCD de la reacción entre el 2-furoilimidoditiocarbonato de S,S-dietilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

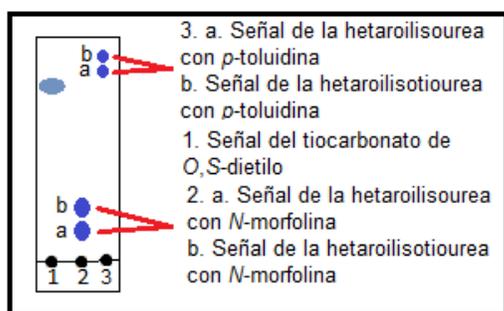


Figura 6a

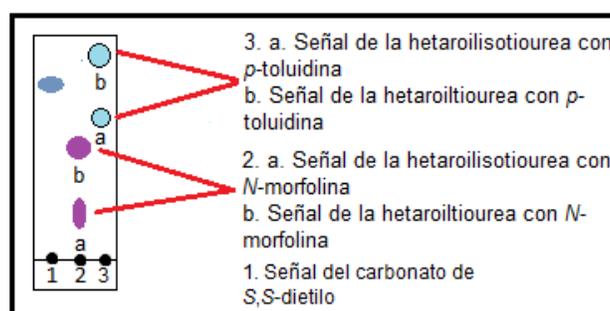
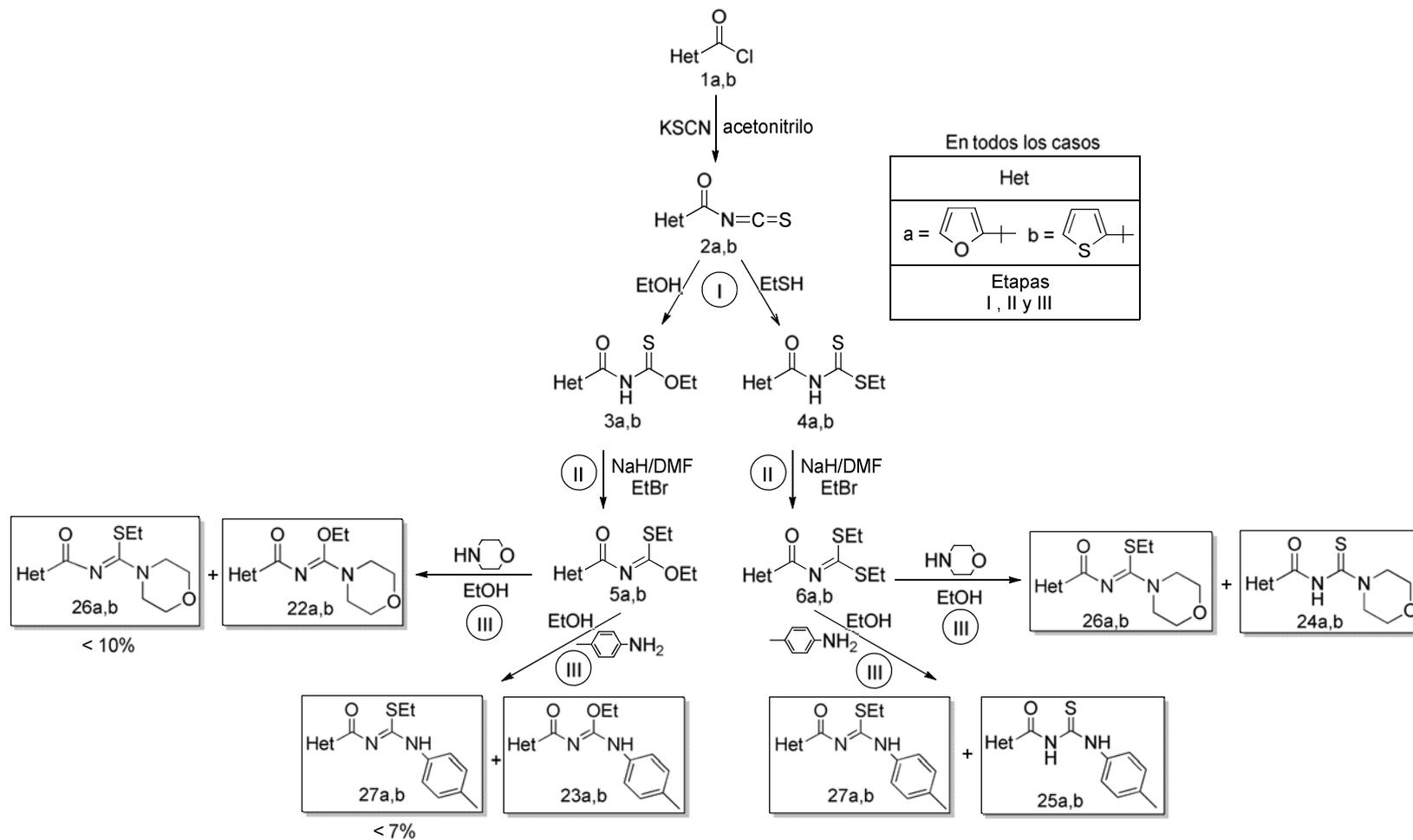


Figura 6b

Según las figuras 6a y 6b, se obtuvieron dos productos de reacción para cada tipo de amina, en la figura 6a, se obtuvo una heteroilisourea y una heteroilisotiourea y en la figura 6b, se obtuvo una heteroiltiourea y una heteroilisotiourea. En el esquema 9 se muestran los productos obtenidos para cada tipo de reacción.

Esquema 9. Esquema de reacción entre los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.



Las características físicas de los productos 22, 23, 24, 25, 26 y 27 se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Características físicas de los productos 22, 23, 24, 25, 26 y 27 obtenidos mediante la ruta 1.

Producto	Het	Apariencia	Color	p.f., °C	Tiempo horas	Rend., %	
						A*	B*
22a	2-furilo	aceite	amarillo	-----	2	55	33
22b	2-tienilo	aceite	amarillo	-----	1	64	34
23a	2-furilo	sólido	blanco	64-66	11	30	18
23b	2-tienilo	sólido	amarillo	80-82	9	48	25
24a	2-furilo	sólido	amarillo	148-150	5	48	32
24b	2-tienilo	sólido	amarillo	138-140	4	56	33
25a	2-furilo	sólido	blanco	124-126	8	52	34
25b	2-tienilo	sólido	blanco	154-156	4	56	33
26a**	2-furilo	aceite	amarillo	-----	5	33**	22**
26b**	2-tienilo	aceite	amarillo	-----	4	38**	23**
27a**	2-furilo	sólido	blanco	122-124	8	40**	26**
27b**	2-tienilo	sólido	amarillo	136-138	4	42**	25**

A* Rendimiento calculado a partir de la etapa III, de 5 a 22-23 y de 6 a 24-25 y 26-27

B* Rendimiento global, calculado en todas las etapas de reacción, de 1 a 22-23, 24-25 y 26-27.

** Productos y rendimientos obtenidos a partir de los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 6a,b.

Cabe aclarar, que las hetaroilisotiureas 26a,b y 27a,b obtenidas a partir del hetaroilimidoditiocarbonato de O,S-dietilo 5a,b, presentaron rendimientos muy bajos, menores al 10% (debido a que el grupo tioetilo se comporta como mejor grupo saliente siendo eliminado en forma de tioetanol, que el grupo etoxilo, el cual puede ser eliminado en forma de etanol), lo cual, no representa un resultado significativo para la obtención de este producto objetivo a partir de esta ruta.

Según los resultados obtenidos en la tabla 5, con respecto a la diferencia entre los rendimientos A y B, se observó que al obtener los productos objetivo a partir de la

reacción global, los rendimientos bajan considerablemente, a diferencia de los rendimientos obtenidos en la etapa III.

Los productos obtenidos con *N*-morfolina se purificaron por cromatografía de columna y los obtenidos con *p*-toluidina se purificaron mediante una recristalización, empleando en ambos casos mezclas de Hex:AcOEt 2:3 para 7a y Hex:AcOEt 2:1, y se caracterizaron con las siguientes técnicas espectroscópicas: IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y HMBC. Estos análisis se realizaron en el laboratorio de espectroscopia de la Universidad del Valle-Cali.

Los datos de RMN-¹H y RMN-¹³C obtenidos para los compuestos 22, 23, 24, 25, 26 y 27 se reportan en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Datos de RMN-¹H (δ ppm) de los compuestos 22, 23, 24, 25, 26 y 27.

Producto	Het	Grupo etilo		Grupo <i>N</i> -morfolino		Grupo <i>p</i> -toluidino				Anillo heteroaromático			N-H (s)
		CH ₃ (t)	CH ₂ (c)	CH ₂ -N (dd)	CH ₂ -O (dd)	N-H (s)	Ho (d)	Hm (d)	CH ₃ - <i>p</i> (s)	H-3' (d)	H-4' (dd)	H-5' (d)	
22a	2-furilo	1.20	4.21	3.43	3.60	-----	-----	-----	-----	7.37	6.33	6.92	-----
22b	2-tienilo	1.27	4.28	3.49	3.67	-----	-----	-----	-----	7.64	6.98	7.34	-----
23a	2-furilo	1.44	4.58	-----	-----	11.73	7.24	7.22	2.35	7.60	6.51	7.17	-----
23b	2-tienilo	1.46	4.61	-----	-----	11.75	7.24	7.17	2.36	7.87	7.12	7.51	-----
24a	2-furilo	-----	-----	3.71, 4.23	3.86	-----	-----	-----	-----	7.58	6.60	7.30	8.62
24b	2-tienilo	-----	-----	3.69, 4.24	3.85	-----	-----	-----	-----	7.67	7.16	7.65	8.43
25a	2-furilo	-----	-----	-----	-----	12.21	7.56	7.24	2.39	7.64	6.66	7.40	9.21
25b	2-tienilo	-----	-----	-----	-----	12.29	7.74	7.56	2.39	7.25	7.21	7.23	8.94
26a	2-furilo	1.27	2.99	3.78	3.78	-----	-----	-----	-----	7.52	6.49	7.07	-----
26b	2-tienilo	1.07	2.77	3.56	3.56	-----	-----	-----	-----	7.51	6.87	7.26	-----
27a	2-furilo	1.38	3.17	-----	-----	12.32	7.22	7.22	2.40	7.61	6.52	7.22	-----
27b	2-tienilo	1.41	3.20	-----	-----	12.40	7.22	7.22	2.40	7.88	7.13	7.52	-----

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

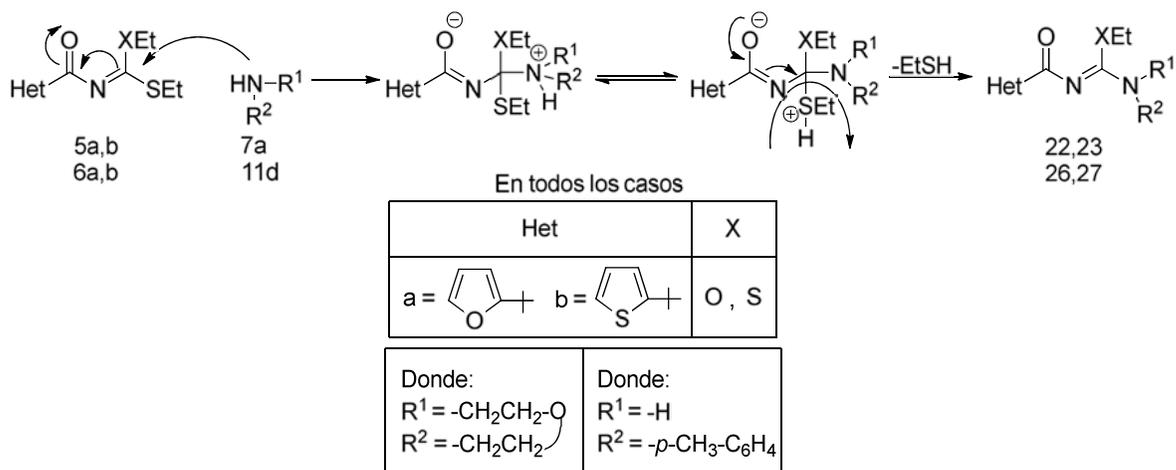
Tabla 7. Datos de RMN-¹³C (δ ppm) de los compuestos 22, 23, 24, 25, 26 y 27.

Producto	Het	Grupo etilo		Grupo <i>N</i> -morfolino		Grupo <i>p</i> -toluidino					Anillo heteroaromático				C=S	C=N	C=O
		CH ₃	CH ₂	CH ₂ -N	CH ₂ -O	<i>Ci</i>	<i>Co</i>	<i>Cm</i>	<i>Cp</i>	CH ₃ - <i>p</i>	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'			
22a	2-furilo	15.82	67.29	47.49	67.44	-----	-----	-----	-----	-----	152.77	145.85	112.83	116.16	-----	162.64	163.63
22b	2-tienilo	15.96	67.31	47.58	67.57	-----	-----	-----	-----	-----	144.45	132.06	128.97	131.73	-----	162.00	167.19
23a	2-furilo	14.47	64.37	-----	-----	134.91	122.22	129.58	145.70	20.00	151.87	126.19	111.73	116.30	-----	160.69	169.09
23b	2-tienilo	14.46	64.52	-----	-----	133.71	122.14	129.61	134.90	20.87	143.64	131.55	127.85	131.33	-----	160.22	172.77
24a	2-furilo	-----	-----	51.83	66.32	-----	-----	-----	-----	-----	145.96	146.64	113.03	117.64	178.29	-----	153.15
24b	2-tienilo	-----	-----	52.58	66.26	-----	-----	-----	-----	-----	136.85	133.12	128.23	130.58	178.64	-----	157.56
25a	2-furilo	-----	-----	-----	-----	135.07	124.17	129.50	136.89	21.11	145.02	146.43	113.39	118.87	178.08	-----	156.71
25b	2-tienilo	-----	-----	-----	-----	135.04	124.17	129.52	136.03	21.11	136.95	134.23	128.53	130.68	178.12	-----	161.05
26a	2-furilo	13.80	27.61	48.25	66.22	-----	-----	-----	-----	-----	151.31	144.69	111.57	115.14	-----	161.50	169.93
26b	2-tienilo	15.38	28.79	49.56	67.46	-----	-----	-----	-----	-----	163.73	144.23	128.90	131.9	-----	166.23	169.70
27a	2-furilo	14.53	26.05	-----	-----	133.90	126.20	129.88	137.92	21.14	151.88	145.93	111.73	116.76	-----	167.87	173.56
27b	2-tienilo	14.74	26.08	-----	-----	133.93	126.06	129.88	137.83	21.10	143.78	131.85	127.89	131.59	-----	171.51	173.21

4.1.1.1 Posible ruta de formación de las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas.

Los mecanismos de reacción para la síntesis de las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas a partir de hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo se presentan mediante una sustitución nucleofílica, donde el par libre de electrones del nitrógeno de la *N*-morfolina ataca al carbono imínico del carbonato, provocando la eliminación de una molécula de etanotiol para generar las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas (esquema 10).

Esquema 10. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 1.



En la reacción entre los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo 6a,b con las aminas 7a y 11d, se esperaba un producto de reacción, las hetaroilisotiureas 26a,b y 27a,b.

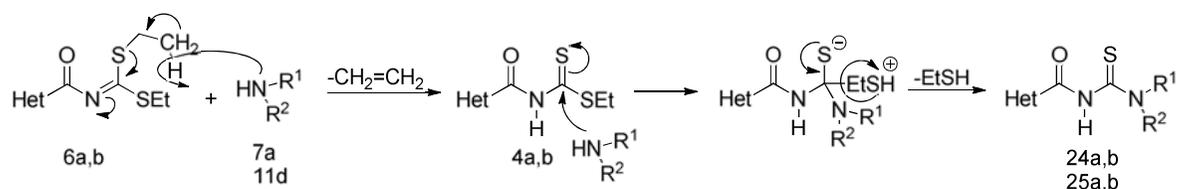
En la placa de CCD (figura 6b), se evidenció la aparición de una señal más, perteneciente a otro producto. Por consiguiente, una vez obtenidos y purificados los dos productos de reacción, según *r_f* de CCD, puntos de fusión y análisis espectroscópicos, se estableció que el segundo producto formado correspondía a las hetaroilsioureas 24a,b y 25a,b, las mismas hetaroilsioureas obtenidas a partir de la ruta dos.

Por lo tanto, según los resultados obtenidos en esta reacción, se propone dos posibles tipos de mecanismos, para explicar la formación de estas heteroiltiureas (esquema 11 y 12).

Opción 1. En este mecanismo se propone, que la amina actúa como base provocando la eliminación de etileno y la formación de un heteroilditiocarbamato de S-etilo, el cual, mediante un ataque nucleofílico de la amina remanente en el medio de reacción sobre el carbono tiocarbonilo, se produce la eliminación de etanotiol y la formación de las heteroiltiureas 24a,b y 25a,b.

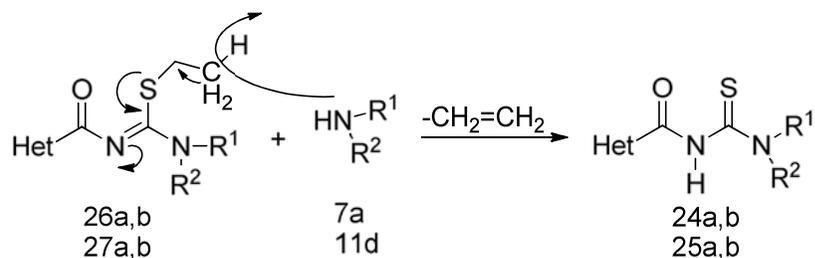
Cabe mencionar que se propone este tipo de mecanismo, debido a que, experimentalmente si se tiene evidencias que las reacciones a partir de los ditiocarbamatos de S-etilo generan las heteroiltiureas 24a,b y 25a,b.

Esquema 11. Opción 1. Posible ruta de formación de las heteroiltiureas:



Opción 2. En este mecanismo se propone, que una vez formadas las heteroiltiureas, es posible que la amina que no reaccionó actué como base, provocando la eliminación de etileno y la formación de las correspondientes heteroiltiureas 24a,b y 25a,b.

Esquema 12. Opción 2. Posible ruta de formación de las hetaroiltiureas:



Con respecto a los posibles tipos de mecanismos propuestos anteriormente para la síntesis de las hetaroiltiureas, no se tiene ninguna evidencia experimental que soporte dichas propuestas, ni que permita establecer si los sustituyentes utilizados, como los heterociclos 2-furilo, 2-tienilo y las aminas *N*-morfolina y *p*-toluidina influyen en las reacciones, como por ejemplo, en el proceso de eliminación de etileno.

Por tal razón, como recomendación en este trabajo de investigación, se propone investigar más a fondo este tipo de reacciones, empleando diferentes aminas y diferentes heterociclos, para así, poder establecer la obtención de las hetaroiltiureas a partir de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo.

4.1.1.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de hetaroilisoureas y hetaroilisotiureas mediante la ruta 1.

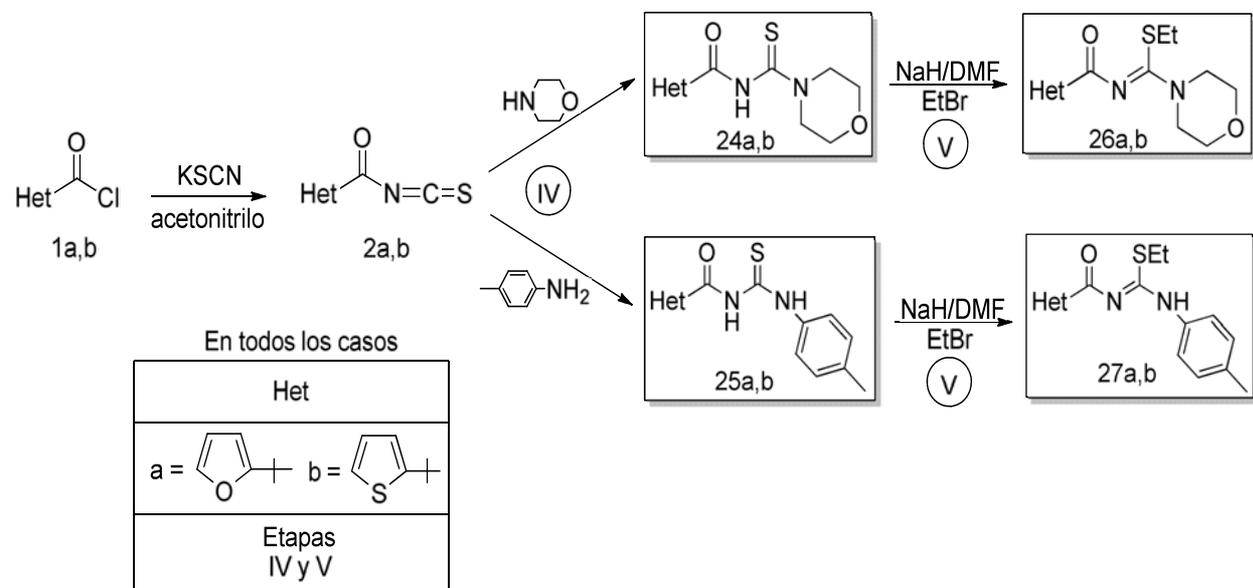
Con respecto a los resultados obtenidos, la síntesis de las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas a partir de la ruta 1 tiene varias ventajas, entre ellas, la facilidad de síntesis de los productos objetivo, debido a que no se requiere de procesos dispendiosos para la obtención y purificación de los mismos y los cortos tiempos de reacción que estos presentan.

Y como desventajas, la obtención de rendimientos moderados en los productos 22a,b-27a,b, obtenidos a partir de la etapa III y la formación de las hetaroiltiureas 24a,b y 25a,b como un segundo producto de reacción en la etapa III.

4.1.2 Ruta 2. Síntesis de nuevas hetarolisotioureas por reacción de S-etilación de hetaroiltioureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

La síntesis de las hetarolisotioureas 26a,b y 27a,b se dividió en dos etapas, primero se llevó a cabo la síntesis de las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b mediante la interacción entre los haluros de hetaroilo 1a,b y el tiocianato de potasio, formando los isotiocianatos de hetaroilo 2a,b que finalmente se hicieron reaccionar con 7a y 11d para obtener las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b, y como segunda etapa, la S-etilación de las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b con hidruro de sodio, bromoetano y dimetilformamida, generando las hetarolisotioureas 26a,b y 27a,b (esquema 13).

Esquema 13. Obtención de las heteroiltiureas por reacción de S-etilación de heteroiltiureas.



Con el objetivo de determinar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de las hetaroilisotioureas 26a,b y 27a,b a partir de las hetaroiltioureas 24a,b y 25a,b se realizaron diferentes ensayos utilizando procesos de reacción como agitación a temperatura ambiente y calentamiento a reflujo, disolventes como tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y dimetilformamida (DMF) y bases como hidruro de sodio (NaH) y carbonato de sodio (Na₂CO₃) (tabla 8).

Tabla 8. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 2.

Condiciones de reacción	Observaciones
Agitación a temperatura ambiente para 7a	La reacción es rápida (3 horas) y genera pocos subproductos. Producto final un líquido denso.
Agitación a temperatura ambiente para 11d	La reacción es rápida (3-4 horas) y genera pocos subproductos. Producto final un sólido.
Calentamiento a reflujo para 7a	La reacción es rápida (1-2 horas), pero genera muchos subproductos. Producto final un líquido denso.
Calentamiento a reflujo para los compuestos 11d	La reacción es rápida (1-2 horas), pero genera muchos subproductos. Producto final un sólido.
Tetrahidrofurano y trietilamina	El precursor se demora más de 5 horas en reaccionar en su totalidad.
Dimetilformamida	La reacción es rápida (3-4 horas).

Hidruro de sodio	A los 30 minutos se comienza a generar el producto principal.
Carbonato de sodio	El precursor comienza a reaccionar a partir de las 2 horas.

Con respecto a los resultados obtenidos en la tabla 8, en los ensayos realizados a partir de las heteroiltiureas 24a,b y 25a,b, se estableció que las mejores condiciones de reacción para obtener los productos 26a,b y 27a,b fueron, a temperatura ambiente, con NaH al 60%, bromuro de etilo (EtBr) y dimetilformamida (DMF).

Una vez establecidas las condiciones, cada reacción se controló mediante cromatografía de capa delgada (CCD), utilizando mezclas de Hex:AcOEt 1:1 para 7a y Hex:AcOEt 4:1 para 11d (figura 7).

Figura 7. a) CCD de la reacción de la S-etilación de las heteroiltiureas 24a,b.
b) CCD de la reacción de la S-etilación de las heteroiltiureas 25a,b.

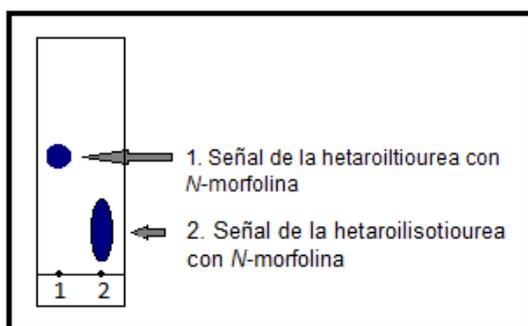


Figura 7a

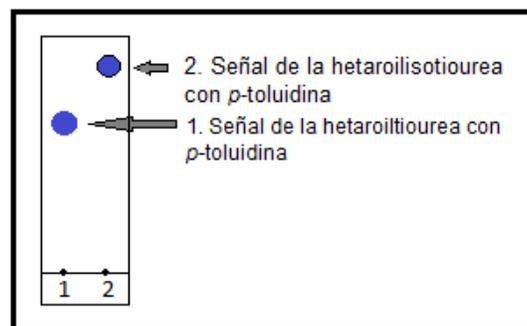


Figura 7b

Según lo obtenido en las figuras 7a y 7b, se determinó que al producirse la S-etilación de las heteroiltiureas 24a,b y 25a,b evidentemente se forman las heteroiltiureas 26a,b y 27a,b, originando un sólo producto para cada reacción.

Las características físicas de los productos 24a,b, 25a,b, 26a,b y 27a,b a partir de la ruta 2 se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Características físicas de los productos 24a,b, 25a,b, 26a,b y 27a,b obtenidos mediante la ruta 2.

Producto	Het	Apariencia	Color	p.f., °C	Tiempo horas	Rend., %	
						A*	B*
24a	2-furilo	sólido	amarillo	148-150	17	-----	91
24b	2-tienilo	sólido	amarillo	138-140	15	-----	98
25a	2-furilo	sólido	blanco	124-126	17	-----	93
25b	2-tienilo	sólido	blanco	154-156	16	-----	98
26a	2-furilo	aceite	amarillo	-----	3	82	74
26b	2-tienilo	aceite	amarillo	-----	3	88	86
27a	2-furilo	sólido	Blanco	122-124	4	60	55
27b	2-tienilo	sólido	amarillo	136-138	3	64	62

A* Rendimiento calculado a partir de la etapa V, de 24-25 a 26-27

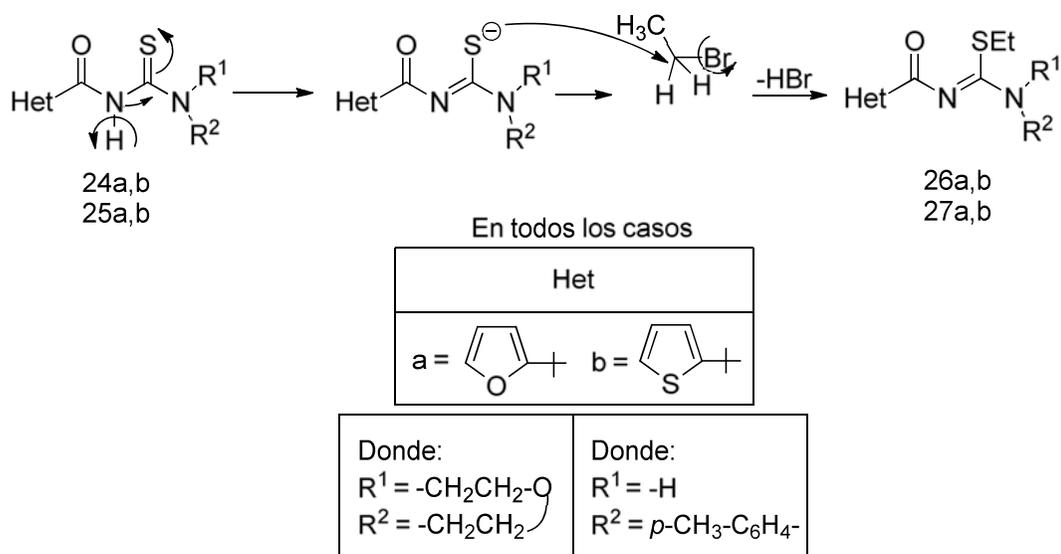
B* Rendimiento global calculado en todas las etapas de reacción, de 1 a 24-25 y 26-27.

Las estructuras de los compuestos se confirmaron mediante las técnicas espectroscópicas de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y HMBC, las cuales presentaron bandas, señales y desplazamientos químicos iguales a los obtenidos mediante la ruta 1.

4.1.2.1 Posible ruta de formación de las hetaroilisotiureas.

La síntesis de las hetaroilisotiureas a partir de las hetaroiltiureas se da mediante un proceso sustitución nucleofílica. El ion tienolato ataca al centro electrofílico del bromoetano, provocando la eliminación de HBr generando la formación de las hetaroilisotiureas (esquema 14).

Esquema 14. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 2.



4.1.2.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de nuevas heteroimideureas por reacción de S-etilación de heteroimideureas.

Con respecto a los resultados obtenidos, la síntesis de las heteroimideureas 26a,b y 27a,b, a partir de la ruta 2 tiene varias ventajas, entre ellas, los cortos tiempos de reacción, y los buenos rendimientos obtenidos en los productos a partir de la etapa V.

Y como desventaja, en la etapa final (V), la reacción se lleva a cabo en DMF, lo cual, dificulta el proceso de extracción del producto objetivo, pero, sin repercutir en los rendimientos finales.

4.1.3 Ruta 3. Síntesis de heteroimideureas y heteroimideureas por reacción entre los heteroimidecarbamatos de O-etilo y heteroimidecarbamatos de S-etilo con N-morfolina y p-toluidina.

En esta ruta, se quiso optimizar las condiciones de reacción según las reportadas en la literatura, en la cual obtenían los productos mediante radiación de microondas y catalizadores como $KF-Al_2O_3$. Con el fin de mejorar el método de

obtención se realizaron varios ensayos en diferentes procesos de reacción como en agitación a temperatura ambiente, calentamiento a reflujo y en microondas, en disolventes como acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) y etanol absoluto (tabla 10).

Tabla 10. Resultados de los diferentes ensayos, realizados para la ruta 3.

Condiciones de reacción	Observaciones
Agitación a temperatura ambiente para 7a	La reacción es rápida (2-3 horas) y no genera subproductos. Producto final un líquido denso.
Agitación a temperatura ambiente para 11d	La reacción se vuelve muy lenta, los precursores comienza a reaccionar a las 3 horas y la reacción total se da a las 40 horas. Producto final un sólido.
Calentamiento a reflujo para 7a	La reacción es rápida (1 hora), pero genera subproductos. Producto final un líquido denso.
Calentamiento a reflujo para los compuestos 11d	La reacción es rápida (3 y 15 horas) y no genera subproductos
Microondas CEM DISCOVERY	La reacción es rápida (15-20 min), pero genera muchos subproductos.
Acetonitrilo y tetrahidrofurano	El precursor se demora más de 5 horas en reaccionar.
Dimetilformamida	El proceso de extracción del disolvente con AcOEt y H ₂ O, hace que el proceso de aislamiento del producto sea más

	complicado y el rendimiento de este baje considerablemente.
Etanol absoluto	La reacción es rápida y el disolvente fácil de concentrar.

Con respecto a los resultados obtenidos en la tabla 10, en los ensayos realizados a partir del 2-furoiltiocarbamato de *O*-etilo 3a,b y del 2-furoilditiocarbamato de *S*-etilo 4a,b, se estableció que las mejores condiciones de reacción para obtener los productos 22a,b-25a,b, fueron, a temperatura ambiente para 7a y a calentamiento a reflujo para 11d, utilizando en ambos casos etanol absoluto.

Las reacciones se controlaron mediante CCD, utilizando mezclas de Hex:AcOEt 1:1 para 7a y Hex:AcOEt 4:1 para 11d, en la cuales, se evidenció que al hacer reaccionar los 3a,b con 7a y 11d, para cada tipo de tiocarbamato se produjeron productos totalmente diferentes (figura 8).

Figura 8. a) CCD de la reacción entre el 2-furoiltiocarbamato de O-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina. b) CCD de la reacción entre el 2-furoilditiocarbamato de S-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

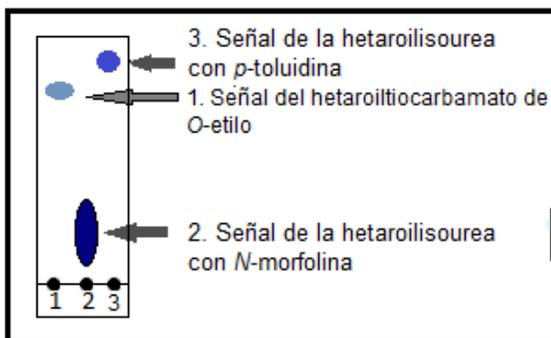


Figura 8a

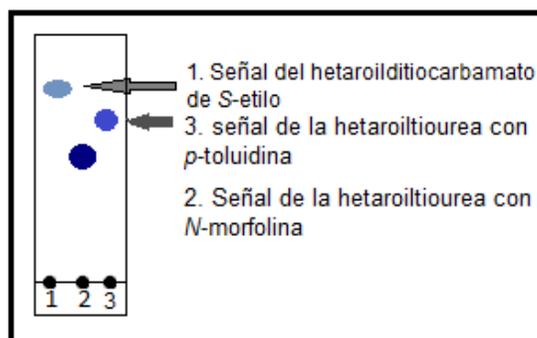


Figura 8b

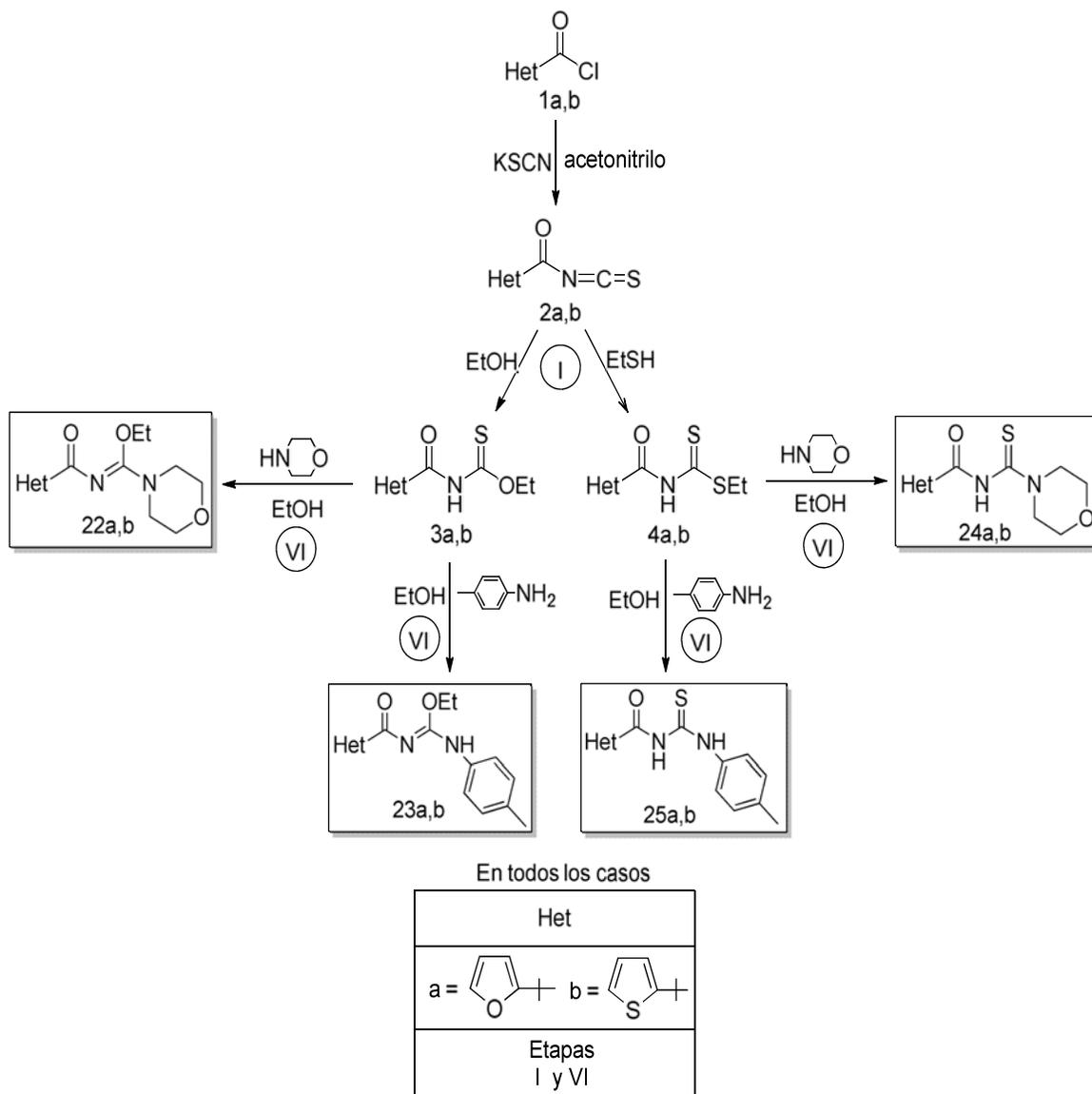
Con respecto a los resultados obtenidos en las figuras 8a y 8b, se determinó que al hacer reaccionar los compuestos 3a,b y 4a,b con 7a y 11d se formaron las mismas heteroilisoureas 22a,b y 23a,b y heteroiltioureas 24a,b y 25a,b obtenidas a partir de la ruta 1.

La reacción entre los heteroiltiocarbamatos de O-etilo 3a,b y los grupos amino se dio mediante la sustitución de la amina al grupo tiocarbonilo eliminado como ácido sulfhídrico (H_2S). Este tipo de reacción ocurre debido a que el H_2S , es mejor grupo saliente que el etanol, obteniendo como producto final las heteroilisoureas deseadas 22a,b y 23a,b.

La reacción entre los heteroilditiocarbamatos de S-etilo 4a,b y los grupos amino genera como producto final las heteroiltioureas 24a,b y 25a,b, debido al ataque nucleofílico del grupo amino en el carbono tiocarbonilo, generando la salida del grupo tioetilo en forma de etanotiol.

En el esquema 15, se representa las reacciones entre heteroiltiocarbamatos de O-etilo y los heteroilditiocarbamatos de S-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

Esquema 15. Esquema de reacción entre los hetaroiitiocarbamatos de O-etilo y los hetaroiditiocarbamatos de S-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.



Las características físicas de los productos obtenidos en esta tercera ruta son iguales a las obtenidas mediante la primera ruta. Las únicas diferencias que presentaron éstas dos, fueron en su tiempo de reacción y rendimiento de los productos (tabla 11).

Tabla 11. Características físicas de los productos obtenidos mediante la ruta 3.

Producto	Het	Apariencia	Color	p.f., °C	Tiempo horas	Rend., %	
						A*	B*
22a	2-furilo	aceite	amarillo	-----	3	78	56
22b	2-tienilo	aceite	amarillo	-----	2	81	60
23a	2-furilo	sólido	Blanco	64-66	15	51	37
23b	2-tienilo	sólido	amarillo	80-82	12	70	52
24a	2-furilo	sólido	Amarillo	148-150	3	92	69
24b	2-tienilo	sólido	amarillo	138-140	2	94	74
25a	2-furilo	sólido	blanco	124-126	4	91	69
25b	2-tienilo	sólido	blanco	154-156	3	95	75

A* Rendimiento calculado a partir de la etapa VI, de 3-4 a 22-23 y 24-25.

B* Rendimiento global calculado en todas las etapas de reacción, de 1 a 22-23, 24-25.

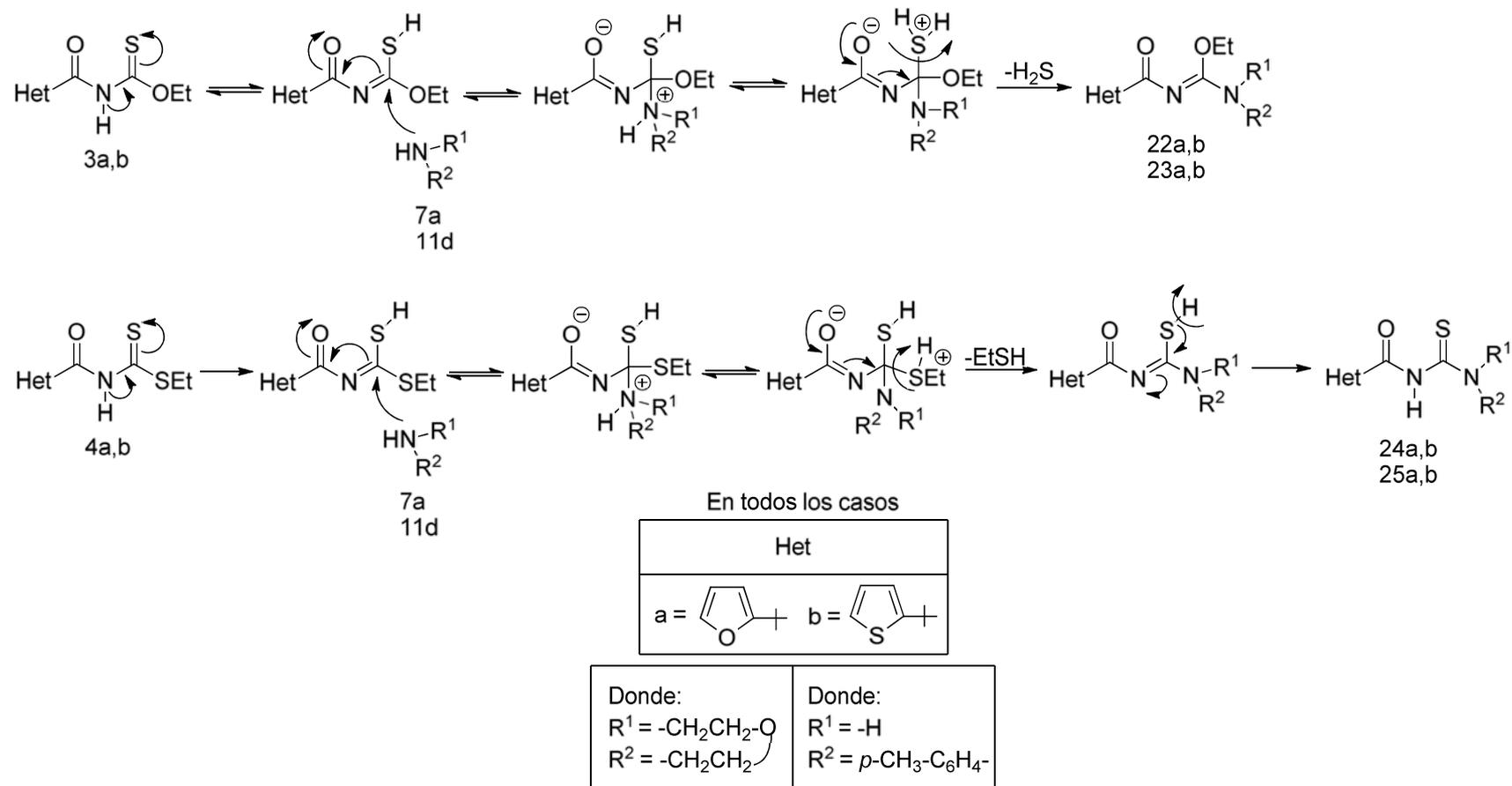
Estos productos con *N*-morfolina y *p*-toluidina al igual que los obtenidos en la ruta 1, se purificaron por cromatografía de columna para 7a en una mezcla de Hex:AcOEt 2:3 y por recristalización para 11d en una mezcla de Hex:AcOEt 2:1.

La similitud de estos compuestos con los obtenidos mediante la ruta 1 se realizó mediante análisis espectroscópico de RMN-¹H y RMN-¹³C, los cuales, presentaron los mismos resultados con respecto a la cantidad de señales, número de integración y desplazamiento químico.

4.1.3.1 Posible ruta de formación de las hetarolisoureas y las hetaroltioureas.

La síntesis de las hetarolisoureas a partir de los hetaroltiocarbamatos de *O*-etilo se da mediante la sustitución del grupo amino al carbono tiocarbonilo provocando la eliminación de ácido sulfhídrico, y la síntesis a partir de los hetaroltiocarbamatos de *S*-etilo se da mediante la sustitución nucleofílica del grupo amino al carbono tiocarbonilo, provocando la eliminación del grupo tioetilo en forma de etanotiol (esquema 16).

Esquema 16. Ruta de formación de los productos obtenidos mediante la ruta 3.



4.1.3.1.1 Ventajas y desventajas de la síntesis de hetaroilisoureas y hetaroiltioureas mediante la ruta 3.

Con respecto a los resultados obtenidos, la síntesis de las hetaroilisoureas y hetaroiltioureas a partir de la ruta 3 tiene varias ventajas, entre ellas, los excelentes rendimientos obtenidos en los productos a partir de la etapa VI y la facilidad de síntesis, ya que no se requiere de procesos dispendiosos para la obtención y purificación de los mismos.

Y como desventajas, que al partir de los hetaroiltiocarbamatos de *S*-etilo, la reacción no conduce a las hetaroilisotioureas, sino a las hetaroiltioureas, las cuales, deberían ser alquiladas para obtener las hetaroilisotioureas, y los largos tiempos de reacción que se presentan en la etapa VI, pero, sin repercutir en los rendimientos finales.

Por lo tanto, según los resultados obtenidos en cada ruta, se determinó, que la síntesis de las hetaroilisoureas y hetaroilisotioureas con aminas como la *N*-morfolina y la *p*-toluidina se pueden obtener mediante las tres rutas de reacción, estableciendo lo siguiente:

Síntesis de hetaroilisoureas:

Las hetaroilisoureas se pudieron sintetizar a partir de dos rutas de reacción. La ruta 1, a partir de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y la ruta 3, a partir de los hetaroiltiocarbamatos de *O*-etilo.

La ruta 3 con respecto a la ruta 1 presentó el doble de tiempo en sus reacciones, pero los rendimientos de cada producto fueron superiores a los de la ruta 1. Por lo tanto, si el objetivo es obtener las hetaroilisoureas con excelentes rendimientos en tiempos de reacción largos, la mejor ruta de síntesis es a partir de los hetaroiltiocarbamatos de *O*-etilo, pero si el objetivo es obtener las hetaroilisoureas en menor tiempo de reacción, con rendimientos moderados, la mejor ruta de reacción es a partir de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo.

En los dos casos, las síntesis, no requieren de procesos dispendiosos para la obtención de los productos finales, ni para la purificación de los mismos.

Síntesis de hetaroilisotioureas:

Las hetaroilisotioureas se pudieron sintetizar a partir de dos rutas de reacción, la ruta 1, a partir de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo y la ruta 2, a partir de las hetaroiltioureas.

Con respecto a los cortos tiempos de reacción y buenos rendimientos obtenidos en la ruta 2, se determinó, que está ruta, es la mejor para la síntesis de las hetaroilisotioureas, debido a que, en la ruta 1, a partir de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo se obtuvo largos tiempos de reacción y bajos rendimientos, debido a la obtención de dos productos finales.

4.2 ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO.

Para el análisis espectroscópico de los productos sintetizados, la descripción se realizará con los compuestos que tienen como sustituyente el grupo *N*-morfolino. La descripción se iniciará con la isourea 22a, seguida de la tiourea 24a y finalizará con la isotiourea 26a.

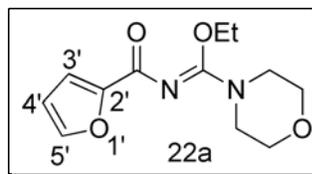
La asignación correcta de todas las señales de los protones y carbonos de los productos objetivo, se realizó primordialmente con los análisis de HMBC.

4.2.1 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 1. Síntesis de hetaroilisoureas y hetaroilisotioureas por interacción de los hetaroilimidoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y hetaroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo sustituidas con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

Debido a la reactividad⁵¹ de los centros electrofílicos de los compuestos 4a-d, el ataque nucleofílico con las aminas 5a y 9d podrían generar como productos una hetaroilisourea o una hetaroilisotiourea. Con base en la información espectroscópica se estableció que las aminas atacan selectivamente al carbono imínico y no al carbono carbonílico y que con este tipo de precursores el grupo tioetilo se comporta como mejor grupo saliente siendo eliminado en forma de etanotiol en lugar del grupo etoxilo, el cual, se podría eliminar en forma de etanol.

4.2.1.1 Análisis espectroscópico de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.

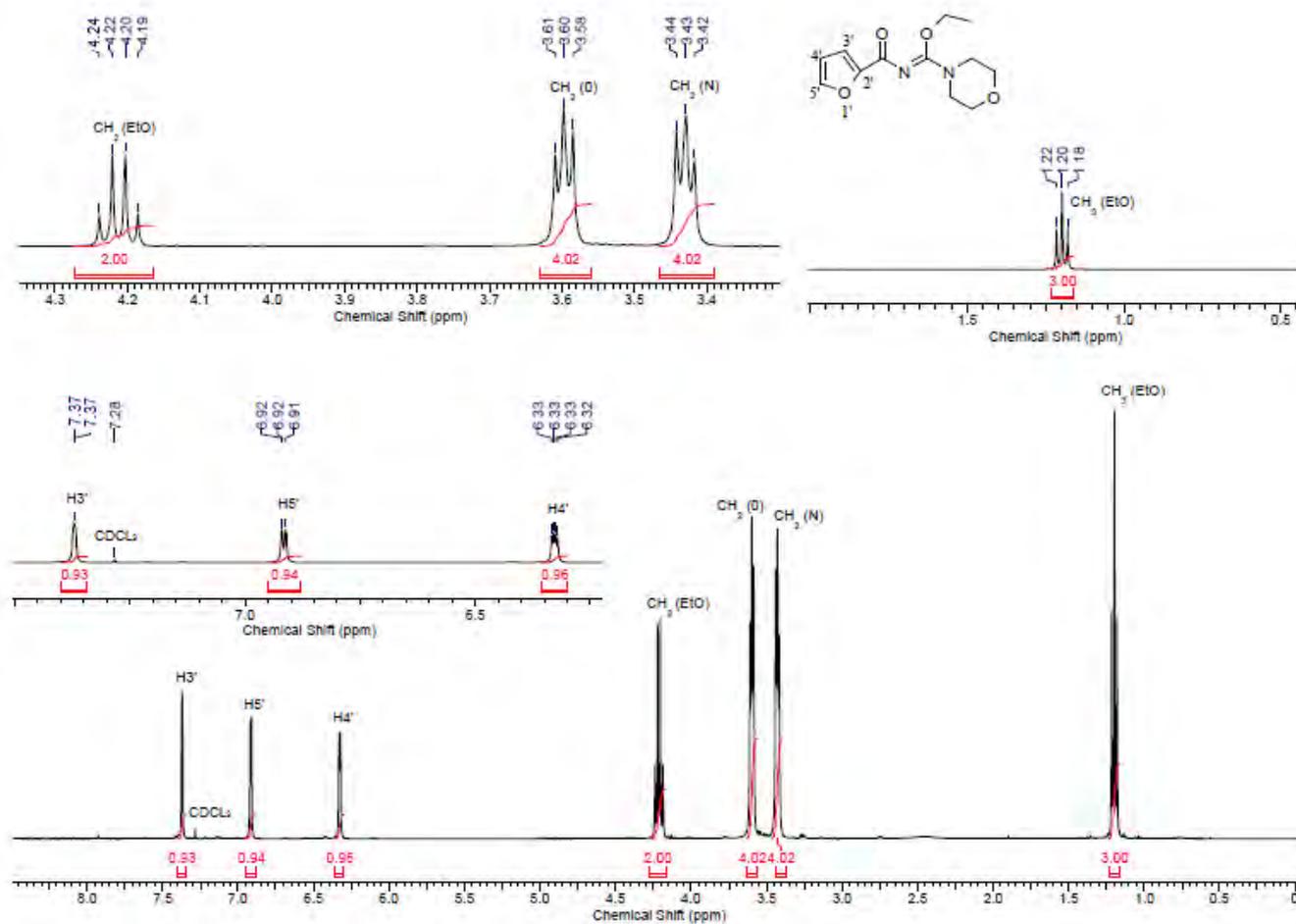
Figura 9. Estructura de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.



El espectro de Resonancia Magnética nuclear protónica (RMN-¹H) (figura 10) del compuesto 22a (figura 9) presenta siete señales características, cuatro en la región alifática: un triplete a 1.20 ppm que integra para tres protones y un cuartete a 4.21 ppm que integra para dos protones, señales correspondientes al grupo etilo del sustituyente etoxilo, y las dos señales restantes correspondientes a los grupos metileno de la *N*-morfolina, dos dobles dobletes a 3.43 ppm y 3.60 ppm asignados a los protones de los fragmentos CH₂-O y CH₂N. La señal del CH₂-O se encuentra a mayor desplazamiento químico que la del fragmento CH₂-N, debido a la mayor electronegatividad del oxígeno en comparación a la del nitrógeno. En el espectro también se observan tres señales en la región aromática correspondientes a los protones del anillo de 2-furilo: H-3' a 7.37ppm, H-4' a 6.33 ppm y H-5' a 6.92 ppm.

⁵¹ AUGUSTÍN, Maria. Nucleophilic substitution reaction of 2,4-dinitrofluorobenzene with hydroxide ions at the polarized nitrobenzene|water interface. En : Journal for Chemie Practice. Noviembre, 1980. vol. 322, p. 55-68.

Figura 10. Espectro RMN-¹H de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.



Para el compuesto 22a, el espectro de RMN-¹³C (figura 11) presentó 10 señales, cuatro en la región alifática, donde dos corresponden a los carbonos del grupo etoxilo: el grupo CH₃ a 15.82 ppm, el grupo CH₂ a 67.29 ppm y las otras dos pertenecientes al grupo *N*-morfolino: el CH₂-N a 47.49 ppm y el CH₂-O a 67.44 ppm. En la región aromática se observan las otras seis señales, de las cuales, cuatro corresponden a los carbonos del anillo de 2-furilo: C-2' a 152.77 ppm, C-3' a 145.85 ppm, C-4' a 112.83 y C-5' a 116.16 ppm, y las otras dos correspondientes al carbono imínico C=N a 162.64 ppm y al carbono carbonilo C=O a 163.63 ppm.

La asignación completa de todos los protones y carbonos descrita anteriormente para la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a, se basó en experimentos de RMN 2D, como por ejemplo, la técnica HMBC (figuras 12, 13 y 14), en la cual, se evidenció la correlación a dos enlaces del carbono metílico (CH₃) con los protones del metileno (CH₂) del fragmento etoxilo y viceversa. También se observó la correlación a dos enlaces entre el carbono del fragmento CH₂-N con los protones del fragmento CH₂-O y el carbono CH₂-O con los protones CH₂-N. Igualmente la correlación a tres enlaces del carbono C=N con los protones del grupo amino CH₂-N y los protones del metileno (CH₂) del fragmento etoxilo y se comprobó la correlación a dos y tres enlaces de los carbonos y protones del anillo de 2-tienilo.

La correlación entre el carbono carbonilo (C=O) y el protón H-3' del anillo de 2-furilo no se observó en el espectro HMBC, la cual, era importante para poder diferenciar entre H3' y H5' del anillo heteroaromático, debido, quizá a la falta de scans o de tiempo en el análisis de la muestra. Por lo cual, fue necesario asignar dichas señales por comparación con trabajos anteriores del GICH.⁵²

⁵² ESTRADA, Sandra. Síntesis de nuevas 4-heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por reacción entre heteroariliminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y 5-amino-3-aril-1*H*-pirazoles. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2009. 22 p.

Figura 11. Espectro RMN-¹³C de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.

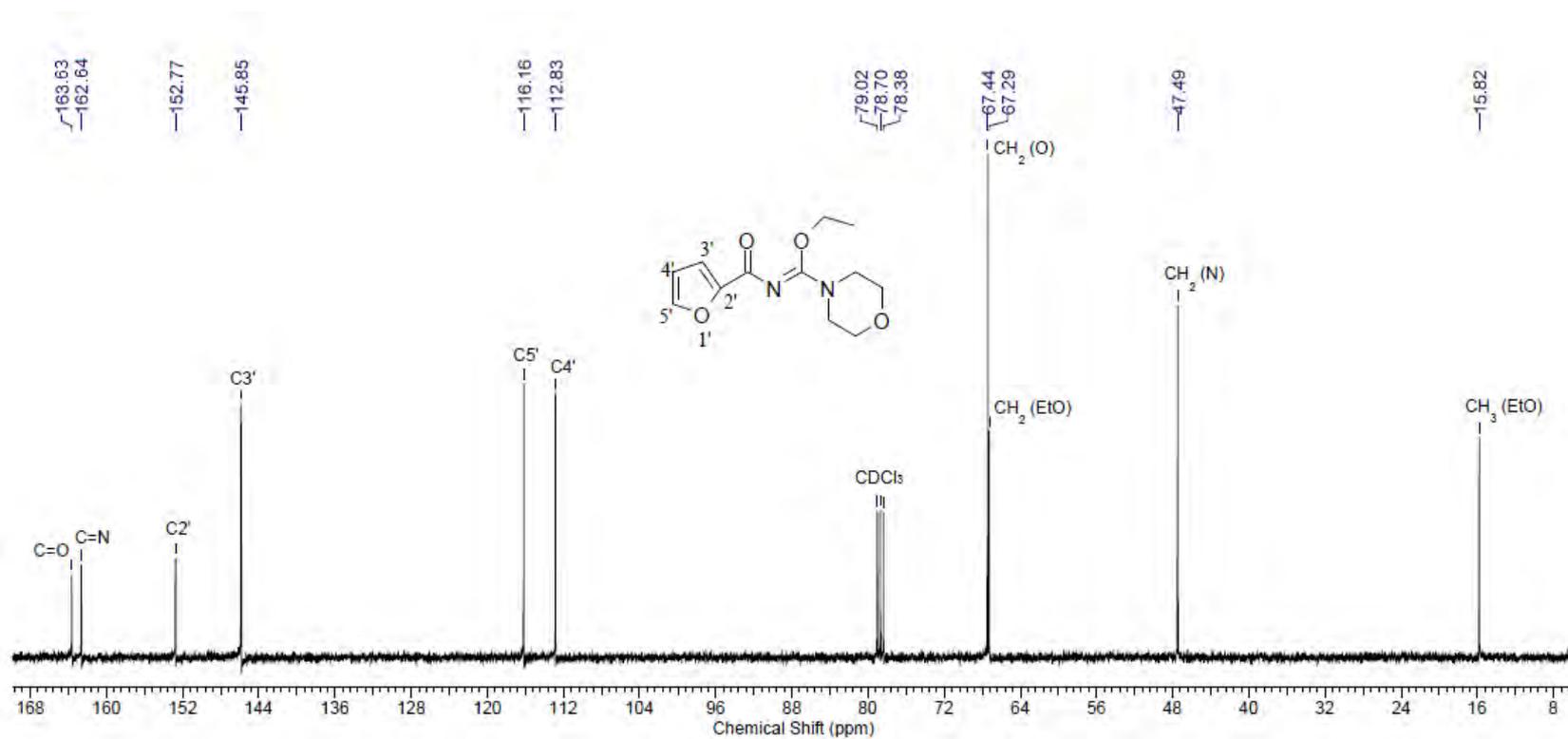


Figura 12. Espectro HMBC de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.

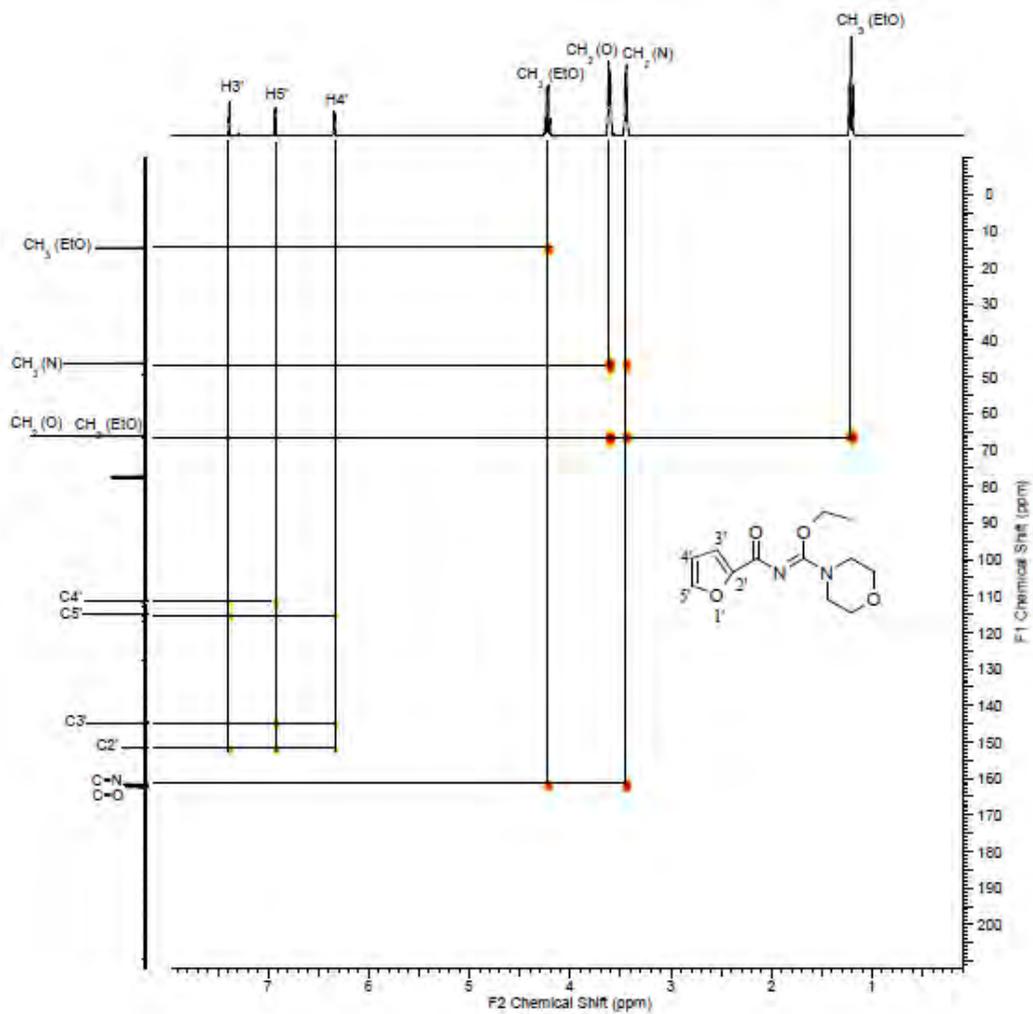


Figura 13. Expansión región alifática del espectro HMBC de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.

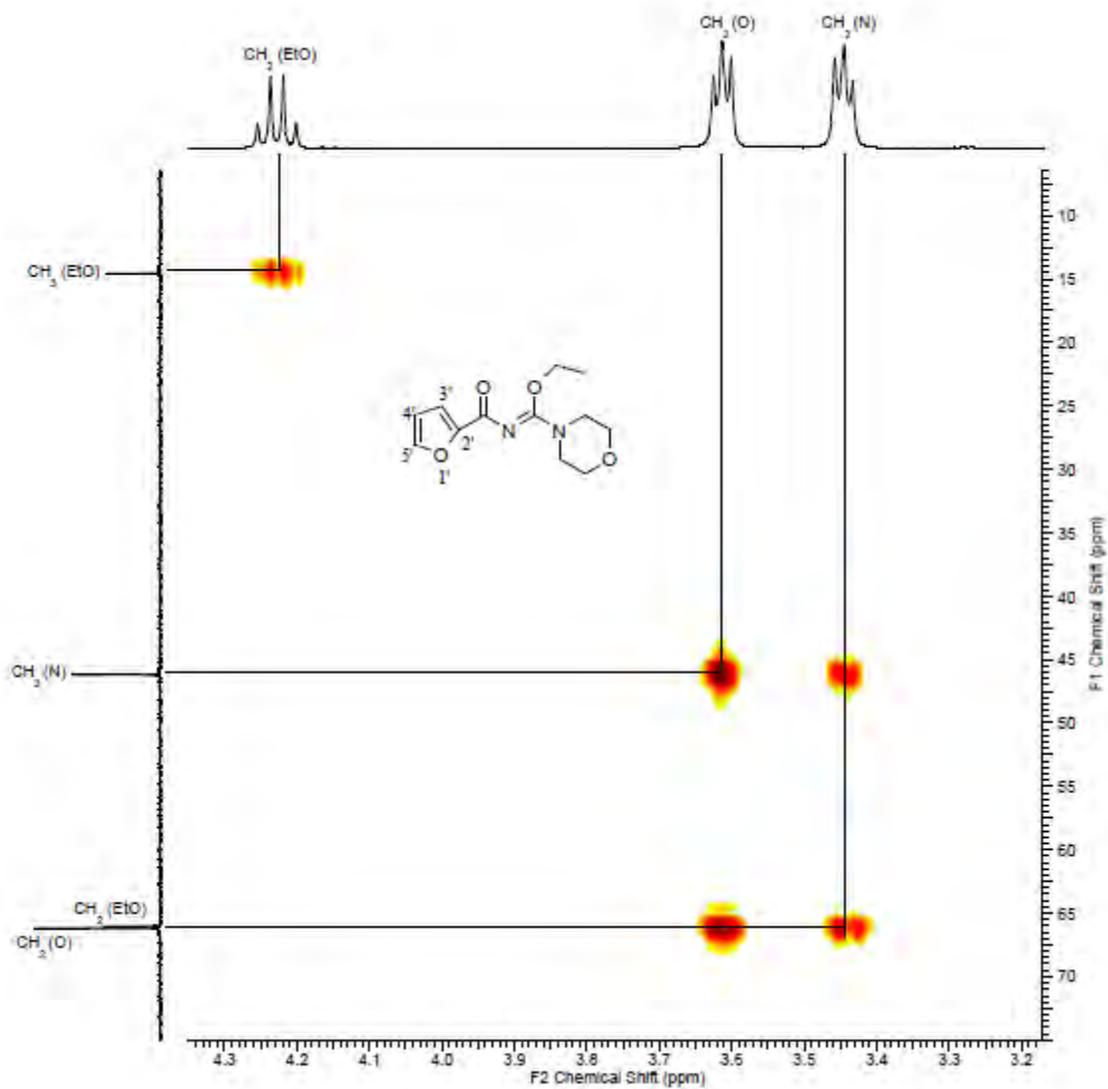
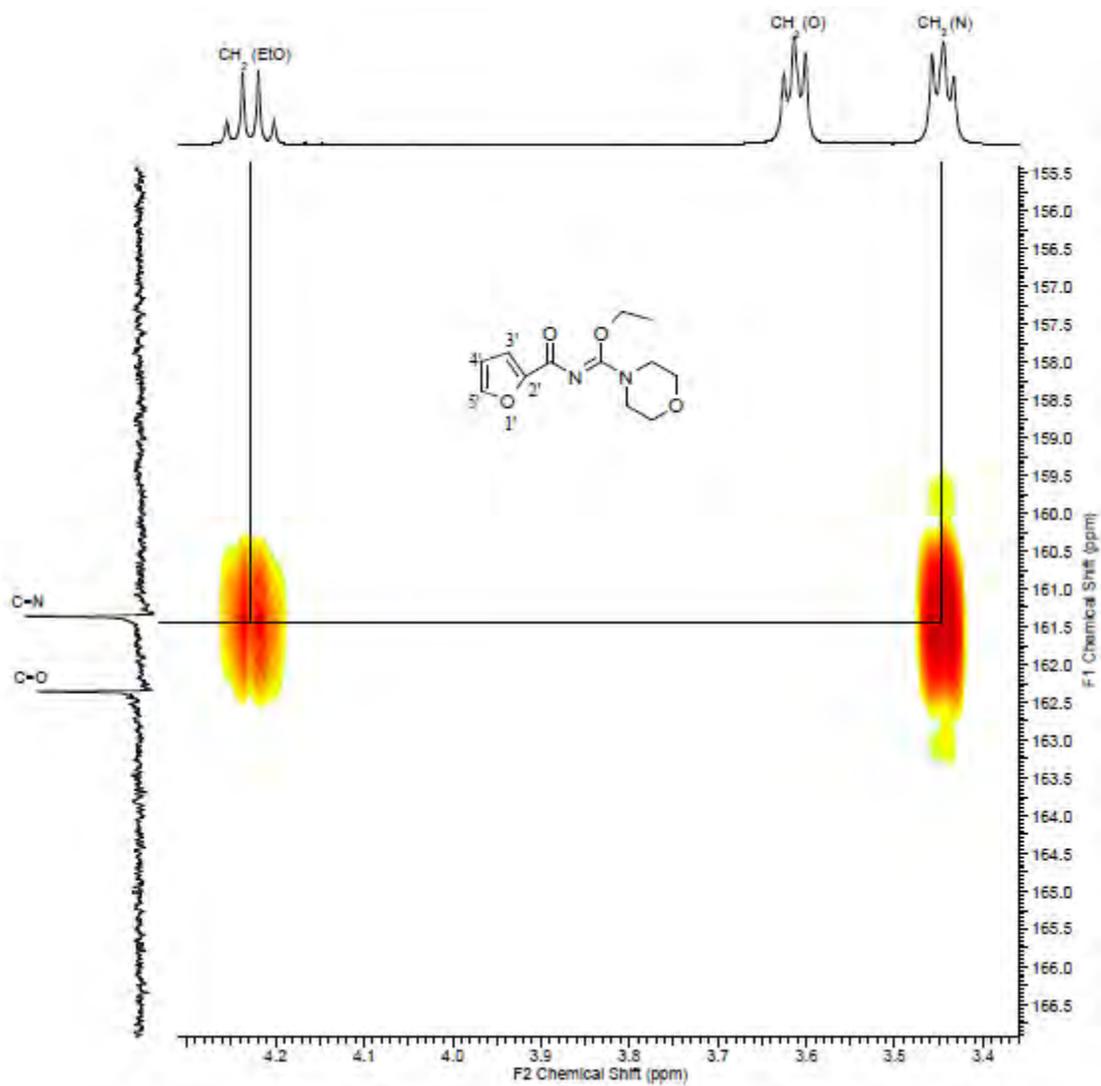


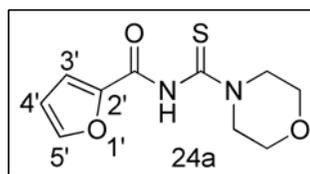
Figura 14. Expansión región alifática del espectro HMBC de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*O*-etilisourea 22a.



4.2.2 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 2. Síntesis de nuevas hetaroilisotiureas por reacción de S-etilación de hetaroiltiureas sustituidas con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

4.2.2.1 Análisis espectroscópico de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiurea 24a.

Figura 15. Estructura de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiurea 24a.

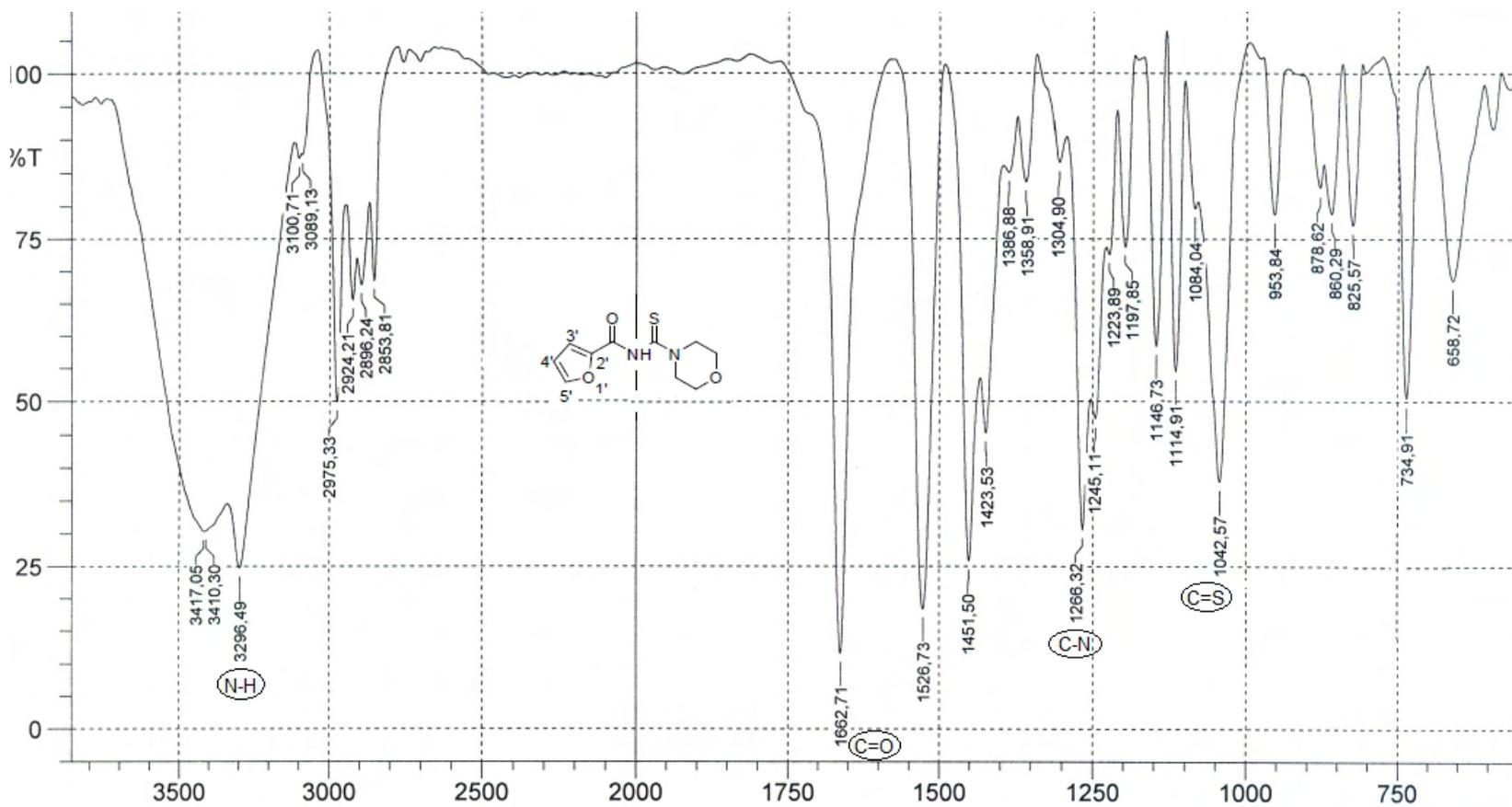


En el análisis espectroscópico por IR del compuesto 24a se evidenciaron (figura 16) las cuatro bandas más representativas en una tiurea (tabla 12), correspondientes a: N-H a 3296 cm^{-1} , C=O a 1662 cm^{-1} , C-N a 1266 cm^{-1} y C=S a 1042 cm^{-1} .

Tabla 12. Frecuencias de vibración de los enlaces de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiurea 24a.

Vibraciones	Frecuencia
(N-H)	3296 cm^{-1}
(C=O)	1662 cm^{-1}
(C-N)	1266 cm^{-1}
(C=S)	1042 cm^{-1}

Figura 16. Espectro IR de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiourea 24a.



El espectro de Resonancia Magnética nuclear protónica (RMN-¹H) del compuesto 24a, presentó seis señales características (figura 17): tres en la región alifática. Dos de ellas a 3.71 ppm y 4.23 ppm, correspondientes a los protones diastereotópicos de los fragmentos CH₂-N del grupo *N*-morfolino, y la señal a 3.86 ppm correspondiente a los protones del fragmento CH₂-O del grupo *N*-morfolino. Las cuatro señales restantes se observaron en la región aromática correspondientes a los tres protones del anillo de 2-tienilo: H-3' a 7.58 ppm, H-4' a 6.60, H-5' a 7.30 ppm y al enlace N-H amídico a 8.62 ppm, desplazado a campo bajo por la influencia de los grupos vecinales, carbonilo (C=O) y tiocarbonilo (C=S).

Para el compuesto 24a, el espectro de RMN-¹³C (figura 18) presentó ocho señales: dos en la región alifática correspondientes a los carbonos del grupo *N*-morfolino, a 51.83 ppm (CH₂-N) y 66.32 ppm (CH₂-O), y seis en la región aromática, de las cuales, cuatro corresponden a los carbonos del anillo de 2-furilo: C-2' a 145.96 ppm, C-3' a 146.64 ppm, C-4' a 113.03 ppm y C-5' a 117.64 ppm, y las otras dos, correspondientes a los carbonos de los grupos carbonilo C=O a 153.15 ppm y tiocarbonilo C=S a 178.29 ppm.

En el espectro HMBC (figura 19) para el compuesto 24a, se evidenció la correlación a tres enlaces del C-3' con el protón H-5', a dos enlaces el C-4' con el protón H-3' y la correlación a tres enlaces del carbonos C-5' con el H-3'. En este espectro solo se observaron señales en la región aromática, en la región alifática no se obtuvo ninguna señal.

Figura 17. Espectro RMN-¹H de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiurea 24a.

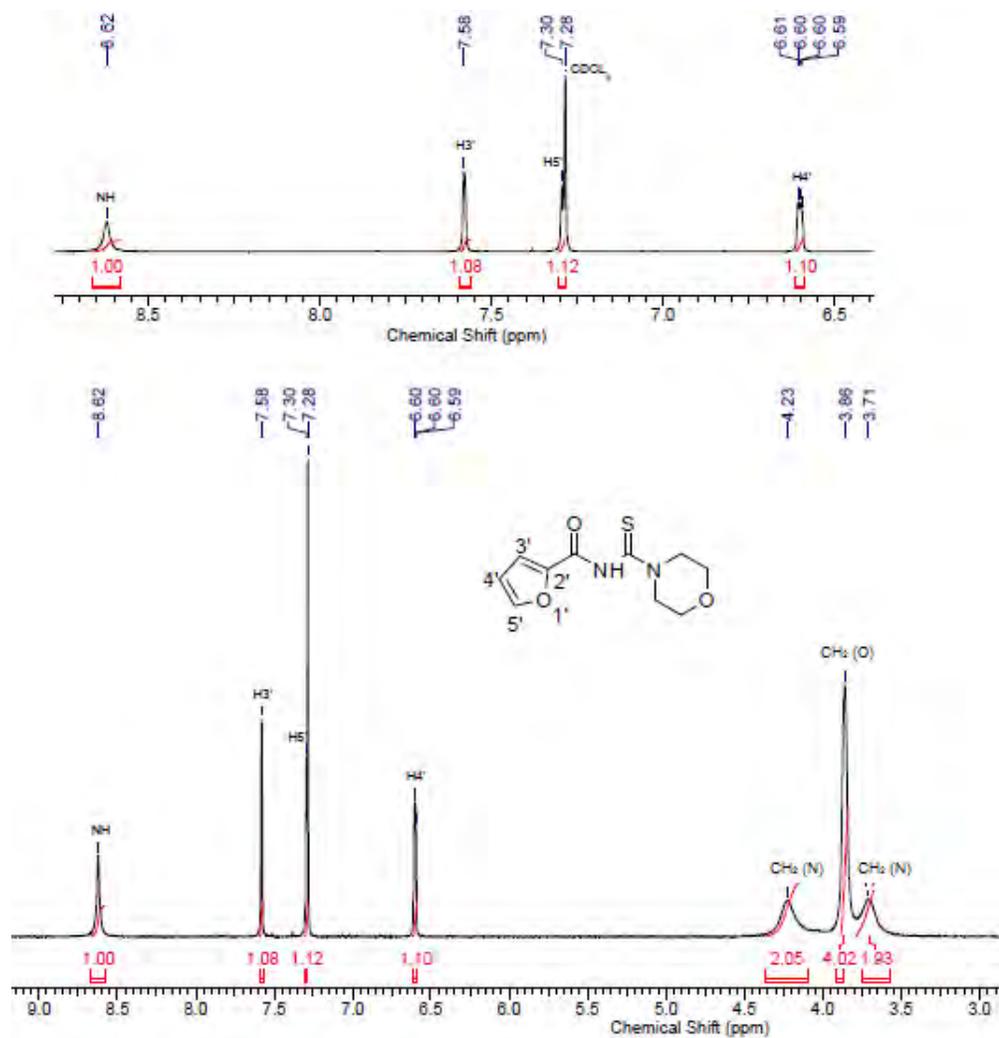


Figura 18. Espectro RMN-¹³C de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiourea 24a.

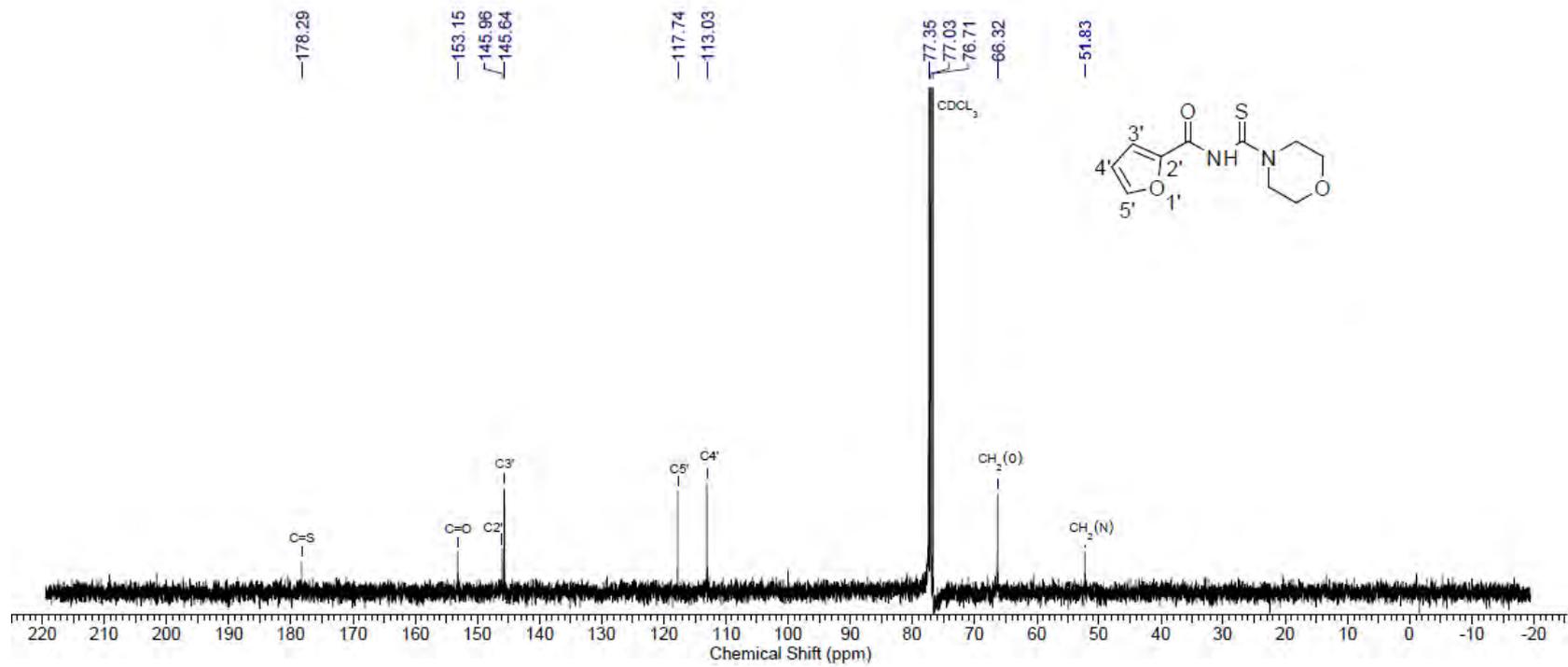
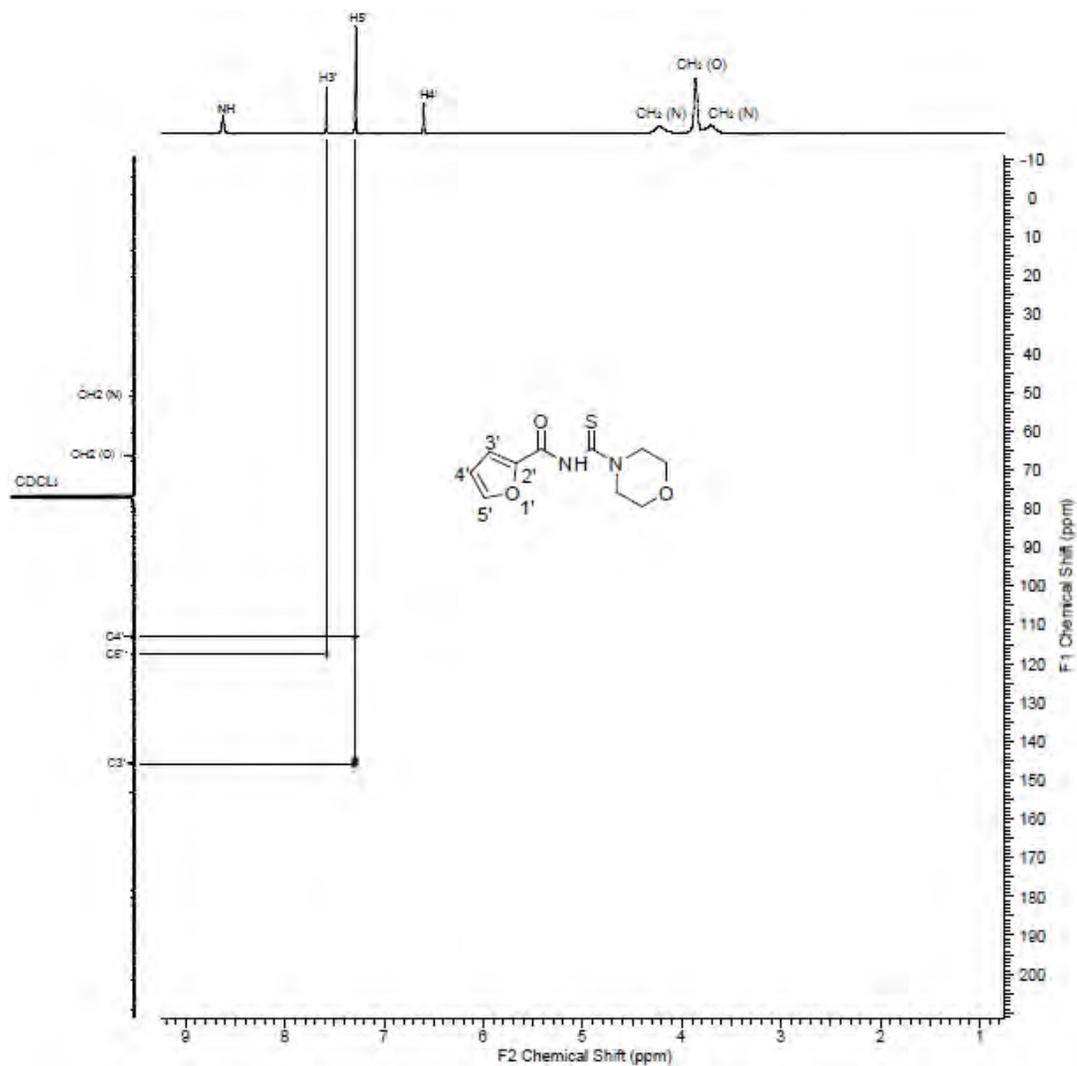


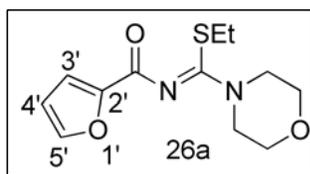
Figura 19. Espectro HMBC de la *N*-(2-furoil)-morfoliniltiourea 24a.



4.2.3 Caracterización de los compuestos obtenidos mediante la ruta 3. Síntesis de heteroilisoureas y heteroilisotioureas por reacción entre los heteroiltiocarbamatos de O-etilo y heteroilditiocarbamatos de S-etilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.

4.2.3.1 Análisis espectroscópico de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-S-etilisotiourea 26a.

Figura 20. Estructura de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-S-etilisotiourea 26a.

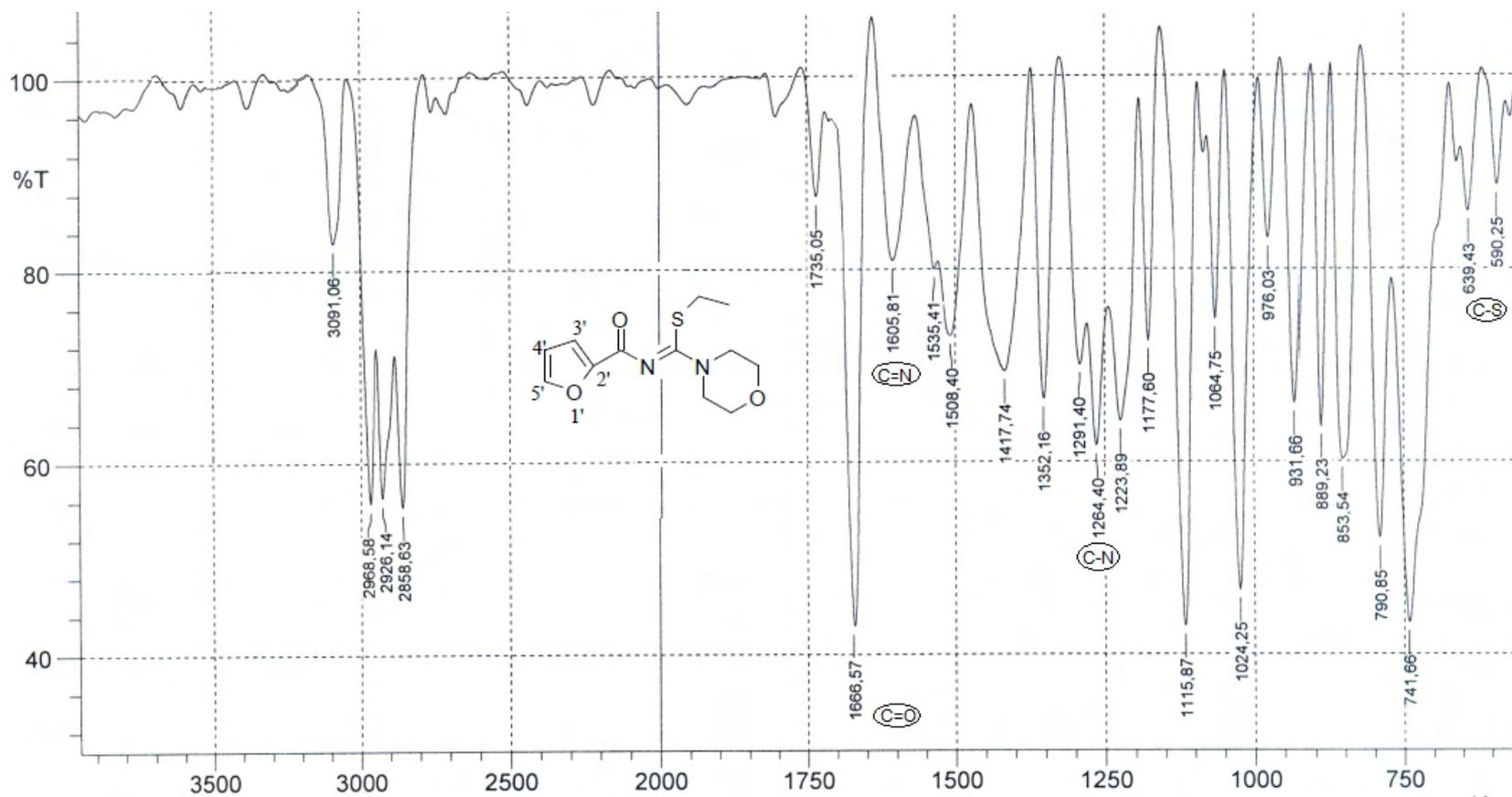


En el análisis espectroscópico de IR del compuesto 26a se evidenciaron (figura 21) las cuatro bandas más representativas (tabla 13), correspondientes a las vibraciones entre: C=O a 1666 cm^{-1} , C=N a 1605 cm^{-1} , C-N a 1264 cm^{-1} y C-S a 590 y 639 cm^{-1} .

Tabla 13. Frecuencias de vibración de los enlaces de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-S-etilisotiourea 26a.

Vibraciones	Frecuencia
(C=O)	1666 cm^{-1}
(C=N)	1605 cm^{-1}
(C-N)	1264 cm^{-1}
(C-S)	590 y 639 cm^{-1}

Figura 21. Espectro IR de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*S*-etilisotiurea 26a.



Los espectros de RMN-¹H (figura 22) y RMN-¹³C (figura 23) del compuesto 26a (figura 19) con respecto a las señales mostradas en los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C (figuras 10 y 11) para el compuesto 22a (figura 9) presentaron la misma cantidad de señales y el mismo número de integración respectivamente. El compuesto 26a presenta como sustituyente en su estructura el grupo tioetilo y el compuesto 22a el grupo etoxilo, por tal razón, la única diferencia entre estos dos tipos de compuestos es el desplazamiento químico de las señales correspondientes al grupo etilo. El compuesto 26a presentó un desplazamiento a campo más alto para las señales CH₃ y CH₂ del grupo tioetilo, debido a la presencia del átomo de azufre en la estructura, siendo este menos electronegativo que el átomo de oxígeno.

La asignación correcta de las señales de protones y carbonos del compuesto 26a, se realizó en base a los resultados obtenidos en el espectro HMBC (figura 12) del compuesto 22a.

Figura 22. Espectro de RMN-¹H de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-*S*-etilisotiurea 26a.

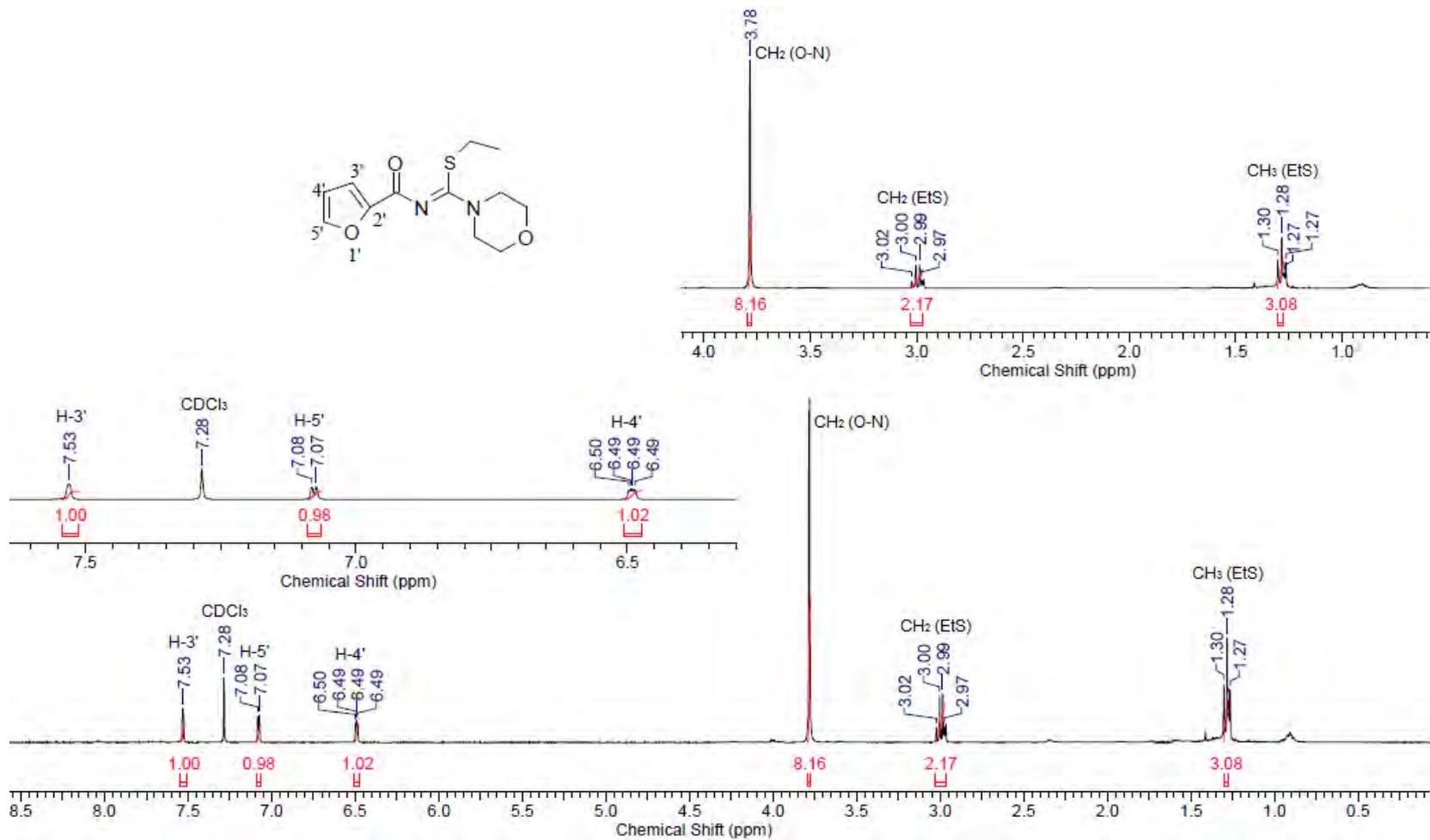
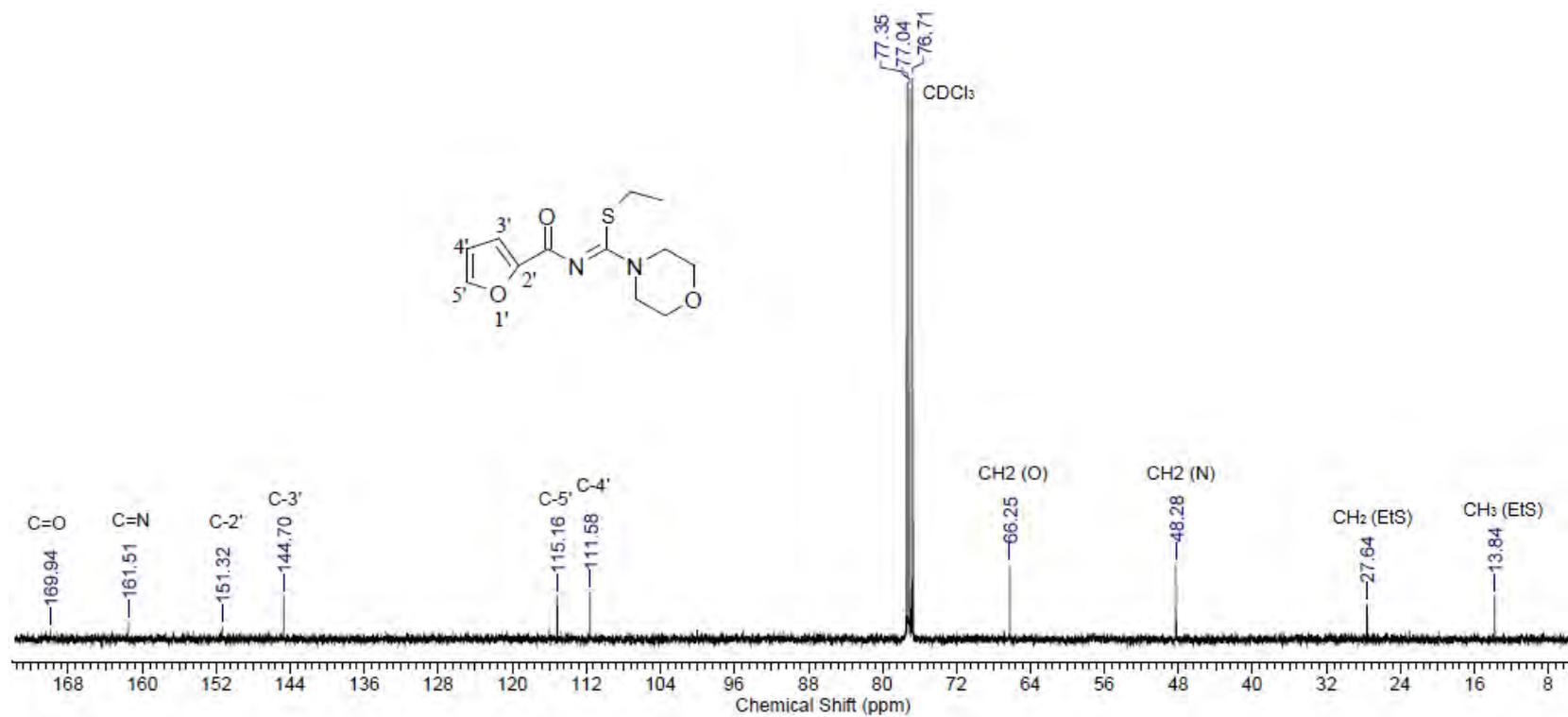


Figura 23. Espectro de RMN-¹³C de la *N*-(2-furoil)-morfolinil-S-etilisotiurea 26a.



Los resultados obtenidos mediante las diferentes técnicas espectroscópicas permitieron concluir que las interacciones mediante sustituciones nucleofílicas a partir de los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo, heteroilditiocarbamatos de *S*-etilo heteroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo, los heteroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo y las heteroiltioureas con las aminas *N*-morfolina y *p*-toluidina, forman las heteroilisoureas y las heteroilisotioureas, compuestos objetivo del presente trabajo de investigación.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 GENERALIDADES.

En el trabajo de investigación los precursores heteroiltiocarbamatos de O-etilo, heteroilditiocarbamatos de S-etilo, heteroilmidotiocarbonatos de O,S-dietilo, heteroilmidoditiocarbonatos de S,S-dietilo y heteroiltiureas fueron preparados en el laboratorio del GICH-UN, siguiendo metodologías reportadas en la literatura.^{53,54,55,56} Los reactivos y disolventes utilizados para la síntesis de los precursores y los productos objetivo fueron adquiridos comercialmente.

Las reacciones para la síntesis de los precursores se llevaron a cabo en sistemas a reflujo y a temperatura ambiente utilizando disolventes como acetonitrilo, etanol absoluto y dimetilformamida. Para la síntesis de los productos objetivo, las reacciones con *N*-morfolina se llevaron a cabo a temperatura ambiente en etanol absoluto y con *p*-toluidina las reacciones se llevaron a calentamiento a reflujo en etanol absoluto. El seguimiento de cada reacción se realizó mediante cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel con revelador ultravioleta-visible (UV-vis) como fase estacionaria y mezclas de hexano/acetato de etilo como fase móvil, para esto se empleó una lámpara manual UVFISCHER

⁵³ ESTRADA, Sandra. Síntesis de nuevas 4-heteroarilpirazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazinas por reacción entre heteroaroiliminotiocarbonatos de O,S-dietilo y 5-amino-3-aryl-1*H*-pirazoles. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2009. 30 p.

⁵⁴ CHECA, Castro y LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de S,S-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 89 p.

⁵⁵ CASTRO, Edison y SÁNCHEZ, Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5- diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroilmiminotiocarbonatos de O,S-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008, 84 p.

⁵⁶ CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1*H*-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of N-Acyl-S-methylisothiureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. En : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

con dos longitudes de onda (257 y 365 nm). La concentración de las muestras se llevó a cabo en un equipo de evaporación a presión reducida, Rotaevaporador HEIDOLPH laborota 4001.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear se tomaron a 25°C usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente, en un equipo BRUKER ULTROSHIELD DPX operando a 400 MHz del laboratorio de espectroscopia de la Universidad del Valle (Cali).

5.2 OBTENCION DE LOS PRECURSORES.

5.2.1 Obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.

Los precursores hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo, se sintetizaron siguiendo las metodologías optimizadas por el GICH-UN.^{57,58,59}

El proceso de síntesis se llevó a cabo en dos etapas: la primera consistió en la preparación de los hetaroiltiocarbamatos de O-etilo 3a,b y los hetaroiditiocarbamatos de S-etilo 4a,b (figura 24), y la segunda, en la etilación de 3a,b y 4a,b para la obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo 5a,b y los hetaroilimidoditiocarbonatos S,S-dietilo 6a,b (figura 26).

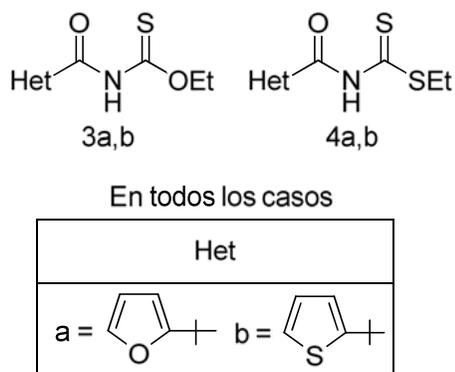
⁵⁷ ESTRADA. Op. Cit., p. 30.

⁵⁸ CHECA. Op.cit., p.89.

⁵⁹ CASTRO. Op.cit., p 84.

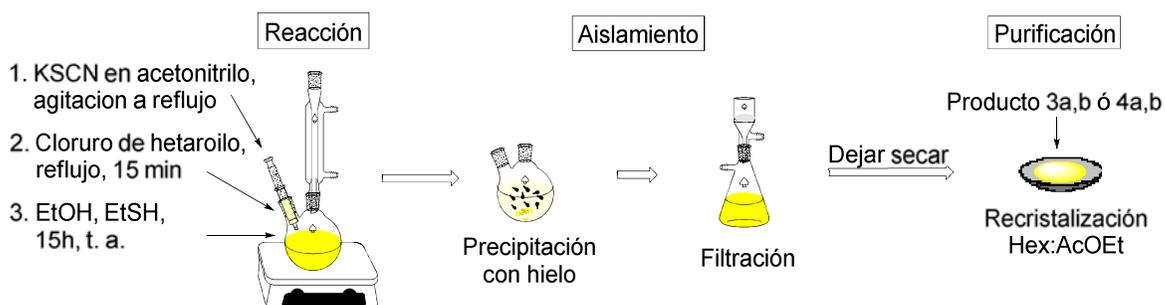
5.2.1.1 Etapa 1. Obtención de los hetaroiiltiocarbamatos de O-etilo y los hetaroiditiocarbamatos S-etilo.

Figura 24. Estructura de los hetaroiiltiocarbamatos de O-etilo y los hetaroiditiocarbamatos S-etilo.



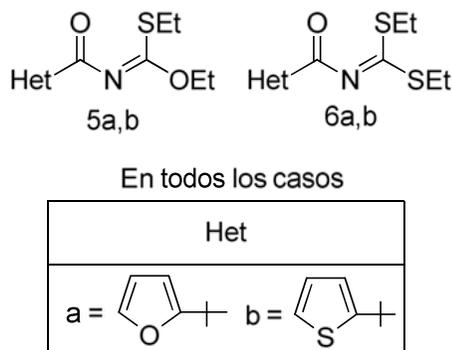
En un balón de tres bocas de 500 mL, provisto de un condensador y una plancha con agitación magnética, se preparó una solución de tiocianato de potasio seco (7.5 g, 0.07 moles) en acetonitrilo (150 mL) a calentamiento a reflujo. A esta solución se agregó gota a gota (con una jeringa) el respectivo cloruro de hetaroiilo 1a,b (0.076 moles), se sometió a calentamiento reflujo durante 15 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inyectó etanol o tioetanol (100 mL). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se adicionó sobre hielo triturado con el fin de precipitar el producto. El sólido formado se filtró al vacío y se dejó secar a temperatura ambiente durante uno o dos días. La pureza del sólido se verificó mediante CCD, empleando como fase móvil una mezcla de Hex: AcOEt 4:1. De no encontrarse puro se puede recrystalizar en Hex:AcOEt. Este proceso de síntesis se ilustra en la figura 25.

Figura 25. Representación del proceso de obtención de los hetaroiltiocarbamatos de O-etilo y los hetaroilditiocarbamatos S-etilo (Etapa 1).



5.2.1.2 Etapa 2. Obtención de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.

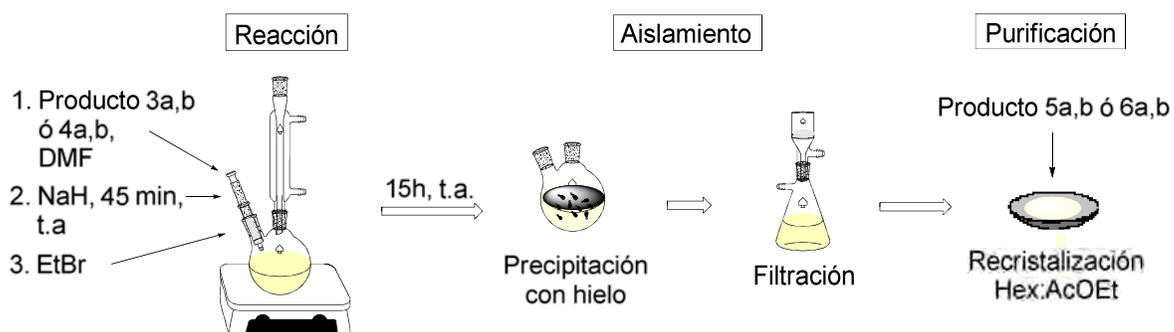
Figura 26. Estructura de los hetaroilimidotiocarbonatos de O,S-dietilo y los hetaroilimidoditiocarbonatos de S,S-dietilo.



En un balón de dos bocas de 100 mL, provisto de un condensador y una plancha con agitación magnética, se preparó una solución del hetaroiltiocarbamato de O-etilo ó hetaroilditiocarbamato S-etilo 3a,b (0.01 moles) en DMF (8 mL, 7.55 moles) y se adicionó NaH al 60% (0.75 g ó 1.5 equiv). Se dejó en agitación constante durante 45 min a temperatura ambiente y luego se inyectó gota a gota bromuro de etilo (2.4 mL ó 2 equiv). La disolución se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante una noche (aprox. 15 horas).

Finalmente, la mezcla de reacción se adicionó sobre hielo triturado, el sólido formado se filtró al vacío y se dejó secar a temperatura ambiente durante un día. La pureza del sólido se verificó mediante CCD, empleando como fase móvil una mezcla de Hex:AcOEt 4:1. De no encontrarse puro se puede recrystalizar en Hex:AcOEt. Este proceso de síntesis se ilustra en la figura 27.

Figura 27. Representación del proceso de obtención de los heteroimidoditiocarbonatos de *O,S*-dietilo y los heteroimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo (Etapa 2).

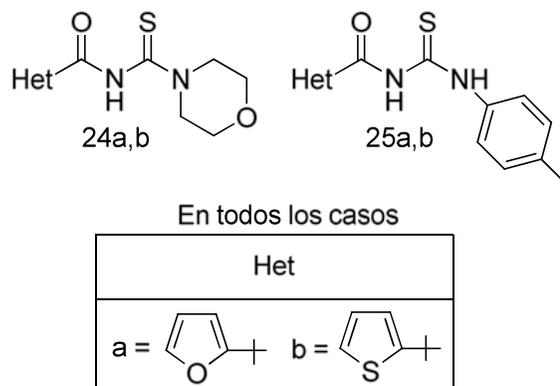


5.2.2 Obtención de las heteroiltiureas.

Las condiciones de reacción para la síntesis de las heteroiltiureas 24a,b y 25a,b (esquema 20) se llevaron a cabo tomando como base la metodología desarrollada por Chen y colaboradores.⁶⁰

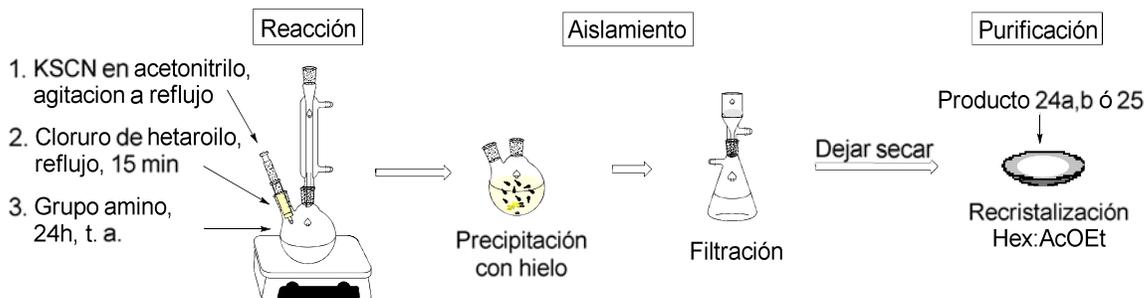
⁶⁰ CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of N-Acyl-S-methylisothiureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. *En* : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

Figura 28. Estructuras de las heteroiltiureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina.



A una solución de tiocianato de sodio (0.48 g, 0.004 moles) en acetonitrilo (20 mL, 0.27 moles) se añadió gota a gota el cloruro de heteroilo (0.006 moles), donde inmediatamente se formó una suspensión blanca. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos, se dejó enfriar y se adicionó *N*-morfolina (0,76 mL, 0.008 moles) ó *p*-toluidina (0.64 g, 0.006 moles). Posteriormente se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 horas, el sólido formado se filtró al vacío y se dejó secar a temperatura ambiente durante uno o dos días. La pureza del sólido se verificó mediante CCD, empleando como fase móvil una mezcla de Hex: AcOEt 1:1 para *N*-morfolina y Hexano:AcOEt 4:1 para *p*-toluidina . De no encontrarse puro se puede recrystalizar en Hex:AcOEt. Este proceso de síntesis se ilustra en la figura 29.

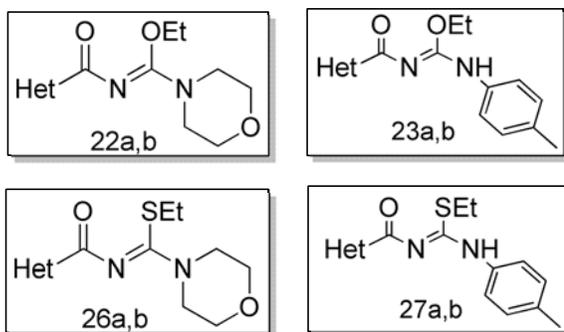
Figura 29. Representación del proceso de obtención de las hetaroiltiureas 24a,b y 25a,b.



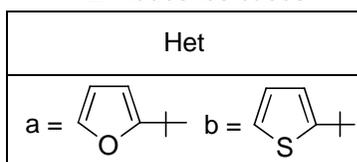
5.3 OBTENCION DE LOS PRODUCTOS OBJETIVO

5.3.1 Obtención de las hetaroilisoureas y las hetaroilisotiureas sustituidas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de los hetaroiltiocarbamatos de *O*-etilo, los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y hetaroilimidoditiotiocarbonatos de *S,S*-dietilo.

Figura 30. Estructuras de las heteroilisoureas y las heteroilisotiureas sustituidas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de los heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo, los heteroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y heteroilimidoditiotiocarbonatos de *S,S*-dietilo.



En todos los casos



En un erlenmeyer de 150 mL se preparó una solución del heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo 3a,b (0.01 moles) ó de los heteroilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 5a,b ó de los heteroilimidoditiotiocarbonatos *S,S*-dietilo 6a,b (0.01 moles) en etanol absoluto (0.6 mL, 0.01 moles). A esta solución se le adicionó *N*-morfolina (1 mL, 0.01 moles) ó *p*-toluidina (1 g, 0.007 moles), y se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente entre 1 y 4 horas para *N*-morfolina, y a agitación magnética a calentamiento a reflujo entre 12 y 15 horas para el heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo con *p*-toluidina, y entre 9 y 11 horas para los heteroilimidotiocarbonato de *O,S*-dietilo 5a,b y el heteroilimidoditiotiocarbonato *S,S*-dietilo con *p*-toluidina. Esta solución se concentró a presión reducida a una temperatura de 35°C.

La reacción se controló por CCD utilizando como fase móvil una mezcla de Hexano:AcOEt 1:1 para *N*-morfolina y Hexano:AcOEt 4:1 para *p*-toluidina.

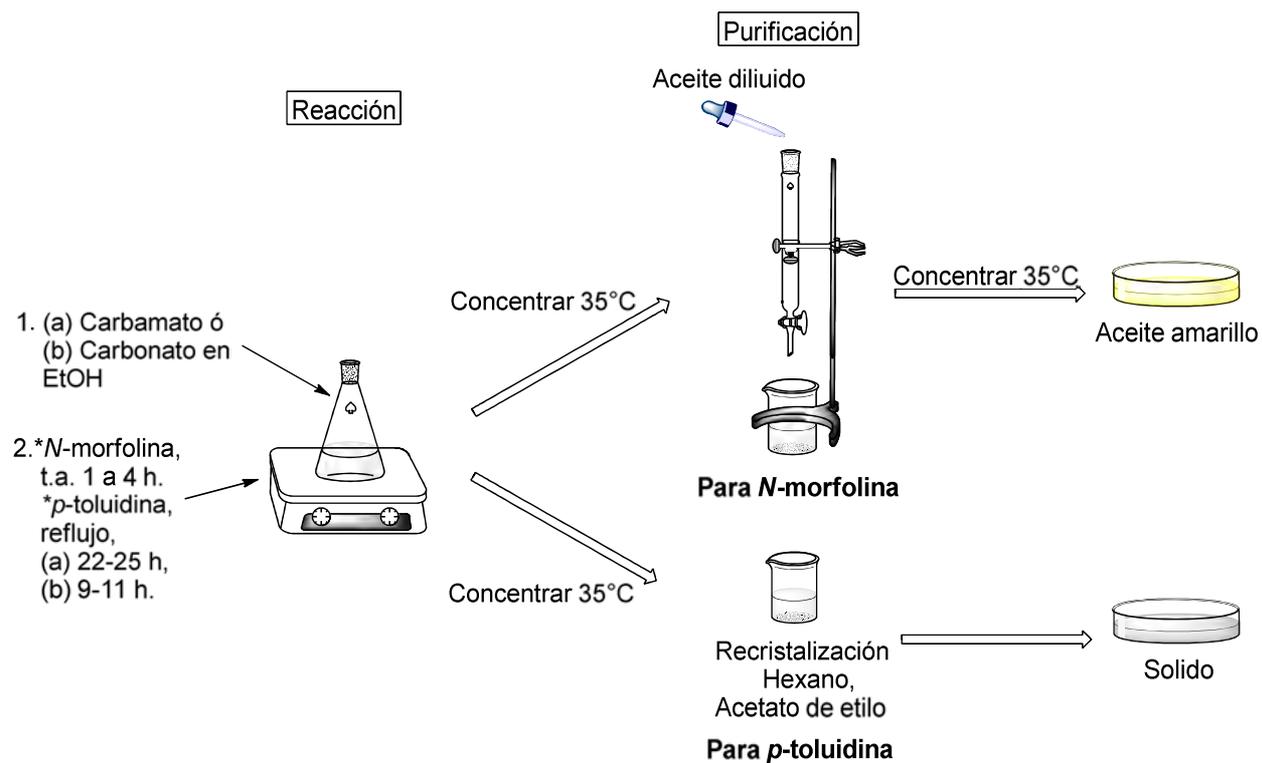
La purificación para los compuestos sustituidos con *N*-morfolina, se realizó mediante cromatografía de columna (CC), de la siguiente manera: el aceite obtenido se diluyó en la mínima cantidad de AcOEt y se aplicó sobre una columna cromatográfica de vidrio de 15 cm de largo y 3 cm de diámetro, previamente llena de sílica gel (10 cm de largo) y humedecida con la fase móvil Hexano:AcOEt 1:1.

Las fracciones obtenidas en la CC se colectaron en beaker de 25 mL verificando la pureza del producto mediante CCD y se concentraron a presión reducida a una temperatura de 35°C, obteniendo como resultado final un aceite de color amarillo.

La purificación para los compuestos sustituidos con *p*-toluidina, se realizó mediante una recristalización con hexano y acetato de etilo.

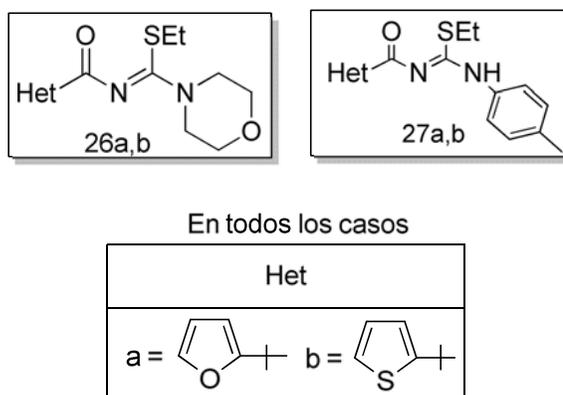
El anterior proceso de síntesis se ilustra en la figura 31.

Figura 31. Representación del proceso de obtención de las heteroilisoureas y heteroilisotioureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de heteroiltiocarbamatos de *O*-etilo, heteroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo y heteroilimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo.



5.3.2 Obtención de las heteroilisotiureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de las heteroiltiureas.

Figura 32. Estructuras de las heteroilisotiureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de las heteroiltiureas.



En un erlenmeyer de 150 mL se preparó una solución de heteroiltiurea 24a,b o 25a,b (0.004 moles) en DMF (0.3 mL, 0.003 moles) y se adicionó NaH al 60% (0.16 g ó 1.5 equiv). Se dejó en agitación constante durante 45 min a temperatura ambiente y luego se inyectó gota a gota bromuro de etilo (0.6 mL ó 2 equiv). La disolución se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 3 para *N*-morfolina y 4 horas para *p*-toluidina, y se controló por CCD, empleando como fase móvil una mezcla de Hex: AcOEt 1:1 para *N*-morfolina y Hex: AcOEt 8:2 para *p*-toluidina

La DMF se extrajo de la solución adicionando aproximadamente 10 mL de AcOEt y 30 mL de agua a la solución, la parte orgánica se la separó con ayuda de un embudo de separación y se la concentró a presión reducida a una temperatura de 35°C.

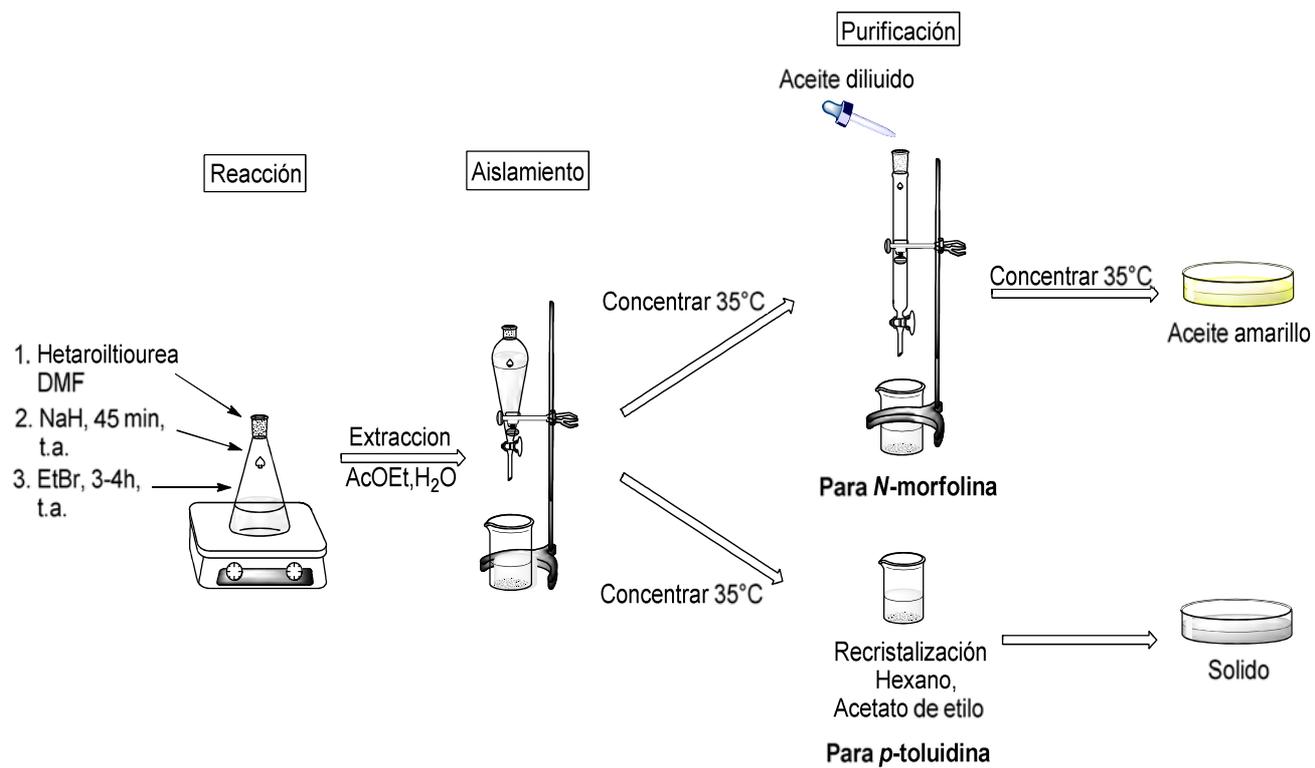
La purificación para los compuestos sustituidos con *N*-morfolina, se realizó mediante cromatografía de columna (CC) de la siguiente manera: el aceite se diluyó en la mínima cantidad de AcOEt y se aplicó sobre una columna

cromatográfica de vidrio de 15 cm de largo y 3 cm de diámetro, previamente llena de sílica gel (10 cm de largo) y humedecida con la fase móvil Hexano: AcOEt 1:1. Las fracciones obtenidas en la CC se colectaron en beaker de 25 mL verificando la pureza del producto mediante CCD y se concentraron a presión reducida a una temperatura de 35°C, obteniendo como resultado final un aceite de color amarillo.

Y la purificación para los compuestos sustituidos con *p*-toluidina, se realizó mediante una recristalización con hexano y acetato de etilo.

El anterior proceso de síntesis se ilustra en la figura 33.

Figura 33. Representación del proceso de obtención de las heteroilisotiureas con *N*-morfolina y *p*-toluidina a partir de las heteroiltiureas.



6. CONCLUSIONES

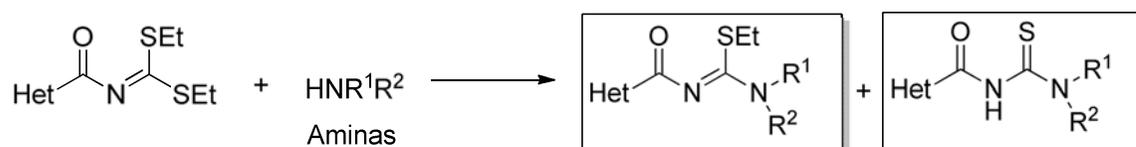
1. Mediante tres rutas de reacción se evaluó la síntesis de las nuevas hetaroilisoúreas 22a,b y 23a,b y hetaroilisotiúreas 26a,b y 27a,b, sustituidas con los anillos heterocíclicos de 2-furilo y 2-tienilo con *N*-morfolina y *p*-toluidina.
2. Las hetaroilisoúreas 22a,b y 23a,b, fueron obtenidas a partir de dos rutas de reacción, a partir de los hetaroilimidotiocarbonatos de *O,S*-dietilo 5a,b (ruta 1) y a partir de los hetaroiltiocarbamatos de *O*-etilo 3a,b (ruta 3), concluyendo, que la mejor ruta de síntesis para la obtención de las hetaroilisoúreas es la ruta 3, presentando excelentes rendimientos y una mayor facilidad de síntesis con respecto a la ruta 1.
3. Las hetaroilisotiúreas 26a,b y 27a,b, fueron obtenidas a partir de dos rutas de reacción, a partir de los hetaroilimidoditio carbonatos de *S,S*-dietilo 6a,b (ruta 1) y a partir de las hetaroiltiúreas 24a,b y 25a,b (ruta 2), concluyendo, que la mejor ruta de síntesis para la obtención de las hetaroilisotiúreas es la ruta 2, presentando buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción con respecto a la ruta 1.
4. Los precursores hetaroiltiúreas 24a,b y 25a,b, lograron ser obtenidos a partir de los hetaroilimidoditio carbonatos de *S,S*-dietilo 6a,b (ruta 1), a partir de los isotiocianatos de hetaroilo 2a,b (ruta 2) y a partir de los hetaroilditio carbamatos de *S*-etilo 4a,b (ruta 3). Donde, con respecto a los rendimientos, facilidad de síntesis y tiempos de reacción obtenidos en cada ruta, se concluyó que la mejor ruta de obtención para las hetaroiltiúreas fue la ruta 3, en la cual, los rendimientos fueron excelentes, no se requirió de procesos dispendiosos para la síntesis y purificación, y los tiempos de reacción fueron muy cortos con respecto a las otras dos rutas.

5. Se propuso las posibles rutas de formación de las hetaroilisoureas 22a,b y 23a,b y hetaroilisotioureas 26a,b y 27a,b obtenidas en cada ruta de síntesis, mediante sustituciones nucleofílicas de los grupos amino a los carbonos imínico y tiocarbonilo, provocando la eliminación de etanotiol y ácido sulfhídrico, y mediante el ataque del ion tienolato al centro electrofílico del bromoetano, provocando la eliminación de ácido bromhídrico.
6. Fueron sintetizados un total de 12 nuevos productos, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas se describen en este trabajo. Las técnicas espectroscópicas utilizadas para la caracterización de cada producto obtenido mediante las tres rutas de reacción fueron: IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y HMBC, obteniendo las bandas, señales y desplazamientos químicos esperados.

7. RECOMENDACIONES

Se recomienda estudiar las reacciones entre los heteroimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo con diferentes tipos de aminas, como primarias, secundarias y aromáticas, para así, establecer si la obtención de los dos productos, las heteroiltiureas y las heteroiltiureas, se forman en todas las reacciones.

Esquema 17. Reacción entre los heteroimidoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo con aminas primarias, secundarias y aromáticas.



BIBLIOGRAFIA

AUGUSTÍN, Maria. Nucleophilic substitution reaction of 2,4-dinitrofluorobenzene with hydroxide ions at the polarized nitrobenzene|water interface. En : Journal for Chemie Practice. Noviembre, 1980. vol. 322, p. 55-68.

BURBANO, Viviana y GARCIA, Nevar. 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 isotiureas 3,3-disustituidas. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2006, 38-39 p.

CASTRO, Edison y SÁNCHEZ, Edison. Evaluación de las interacciones entre las 4,5- diamino-6-pirimidonas y los aroil y heteroailiminotiocarbonatos de *O,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2008, 84 p.

CHECA, Castro y LAGOS, Yolanda. Evaluación de las interacciones del 5-amino-1-fenil-3- metilpirazol con los isotiocianatos de aroilo y con los aroiliminoditiocarbonatos de *S,S*-dietilo. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2005. 97 p.

CHEN, Chen, *et al.* 1-Alkyl-3-amino-5-aryl-1H-[1,2,4]triazoles: Novel Synthesis Via Cyclization of N-Acyl-S-methylisothiureas with Alkylhydrazines and Their Potent Corticotropin-Releasing Factor-1 (CRF1) Receptor Antagonist Activities. En : Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. Octubre, 2001. vol. 11, p. 3165-3168.

CORTES, Saint, *et al.* Effect of structural modification of the hydantoin ring on anticonvulsant activity. En : Journal of Medicinal Chemistry. Mayo, 1985. vol. 28, p. 601–606.

CROSIGNANI, Sherldrick; WHITE, Paulo y LINCLAU, James. Polymer-supported O-allylisourea. En : Organic Letters. Febrero, 2002. vol. 4, p. 2961-2963.

DI GIACOMO, Sorrenti, *et al.* Novel inhibitors of neuronal nitric oxide synthase. En : Experimental de Biología y Medicina. Agosto, 2003. vol. 228, p. 486-490.

ESTRADA, Sandra. 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-1H-pirazoles. Trabajo de grado Químico. San Juan de Pasto.: Universidad de Nariño. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química, 2009. 22 p.

FERGUSSON, Julio. *N*-benzoil- *N*'-alkylthioureas y sus complejos con Ni (II), Co (III) y Pt (II) - estructura cristalina de 3-benzoil-1-butil-1-metil-tiourea: actividad contra hongos y levaduras. En: Environmental Health Perspectives. Agosto, 1991. vol. 98, p. 381-389.

FRENCH, Jacqueline. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety?. En : Journal European Congress on Epileptology. Agosto, 2010. vol. 2, no. 4, p. 141-158.

FUKADA, Nansuy, *et al.* Hydrogen-bonding patterns in two aroylthiocarbamates and two aroylimidothiocarbonates. En : Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications. Febrero, 1985. vol. 58, p. 3379-3380.

GUSAROV, Starodubtseva, *et al.* Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner. En : Journal Biology Chemistry. Mayo, 2008. vol. 9, p. 3140-3147.

HARADA, Carlos, *et al.* Cognitive Side Effects of Antiepileptic Drugs in Children. En : Methods and Findings in Experimental and Clinicla Pharmacology. Enero, 2004. vol. 4, p. 263-70.

KOCH, Klaus; SACTH, Cheryl y BOURNE, Susan. Hydrophilic platinum complexes of *N*-2 hydroxyethyl- and *N,N*-di(2-hydroxyethyl)-*N*-benzoylthiourea ligands. Crystal and molecular structure of *N,N*-di(2-hydroxyethyl)-*N*-benzoylthiourea. En : Inorgánica Chimica Acta. Abril, 1995. vol. 232, p. 109-115.

MARQUÉZ, Heiddy, *et al.* An eco-friendly protocol for synthesis of thiourea derivatives: 1-benzoyl-3-benzylguanidine and 1-benzoyl-3-benzyl-O-ethylisourea. A possible non-purely thermal microwave assisted reaction. En : Tetrahedron. Diciembre, 2006. vol. 62, p. 2616-2621.

MONTES, José; FLORES, José y BARRÓN, Enrique. Histamina, receptores y antagonistas. En : Revista Médica del Hospital General de México. Septiembre, 2005. vol. 68, p. 166.

NAGY, Ester, *et al.* Apoptosis inhibitory effect of the isothiourea compound, tri-2-thioureido-S-ethyl-amine. En : Immunopharmacology. Octubre, 2000. vol. 47, p. 25-35.

OLIVEIRA, Bruno, *et al.* Targeting nitric oxide synthase with ^{99m}Tc/Re-tricarbonyl complexes containing pendant guanidino or isothiourea moieties. En : Journal of Organometallic Chemistry. Septiembre, 2010. vol. 1, p. 3.

PAQUAY, Jos y HOEN, Peter. Nitric oxide synthase inhibition by dimaprit and dimaprit analogues. En : Journal Pharmacol. Mayo, 1999. vol. 2, p. 331-334.

PLUTÍN, Ana, *et al.* Alkylation of Benzoyl and Furoylthioureas as Polydentate Systems. En : Tetrahedron. Enero, 2000. vol. 56, p. 1533-1539.

WINK, Mitchell. Nitric oxide and cancer : an introduction. En : Free Radical Biology and Medicine. Abril, 2003. vol. 34, p. 521.

WITKIN, Joel y DENK, Nelson. H3 histamine receptor-dependent depression in dentate gyrus. En: Pharmacology and Therapeutics. Marzo, 2004. vol. 103, p. 1-20.

YUSOF, Sukeri, *et al.* Synthesis and characterisation a series of N-(3,4-dichlorophenyl)-N''-(2,3 and 4-methylbenzoyl)thiourea derivatives. En : Journal of Molecular Structure. Abril, 2010. vol. 975, p. 280-284.