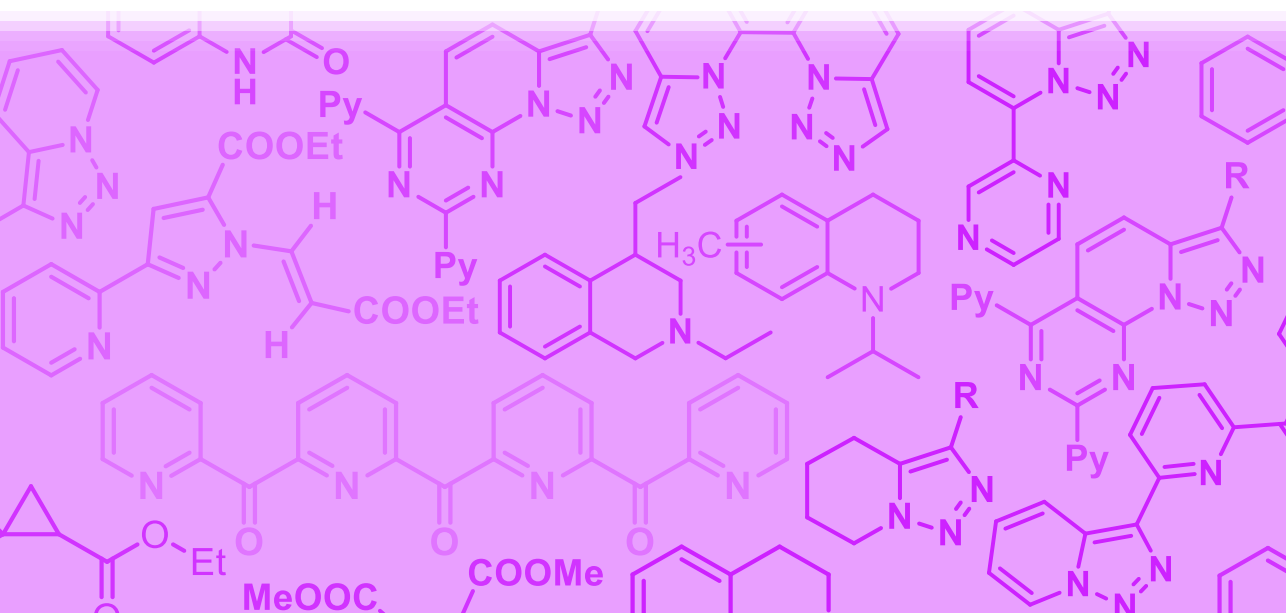


Rosa Adam Ortiz

València, 2013

Tesis Doctoral

[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridinas y compuestos relacionados. Aplicaciones en química supramolecular. Actividad biológica.





VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS Y
COMPUESTOS RELACIONADOS.
APLICACIONES EN QUÍMICA
SUPRAMOLECULAR. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Programa de doctorado: Química Orgánica en la Industria
Químico-Farmacéutica.

Rosa Adam Ortiz

Directores:

Dra. Belén Abarca González

Dr. Rafael Ballesteros Campos

València, 2013

Dña. Belén Abarca González, catedrática del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, y D. Rafael Ballesteros Campos, catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que Dña. Rosa Adam Ortiz ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada:

[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridinas y compuestos relacionados.

Aplicaciones en química supramolecular. Actividad biológica.

Y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en el departamento de Química Orgánica para que se cumplan los trámites reglamentarios.

Y para que así conste a los efectos oportunos y a petición de la interesada expiden y firman la presente autorización.

Fdo: Belén Abarca González

Fdo: Rafael Ballesteros Campos

Agraïments	xv
Abreviaturas	xvii
I. Introducció	1
Bibliografía.....	7
II. Química de las [1,2,3]triazolo[1,5-σ]piridinas.	
Antecedentes bibliográficos	9
1. Introducció.....	11
2. Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridinas.....	12
3. Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridinas.....	17
3.1 Reactividad frente a electrófilos no alquilantes.....	17
3.2 Mecanismos de apertura.....	22
3.3 Metalaciones regioselectivas	24
3.4 Reacciones con nucleófilos.....	29
3.5 Reacciones de dimerización.....	31
3.6 Reacciones de hidrogenación.....	32
3.7 Reacciones de acoplamiento.....	35
3.8 Reacciones con electrófilos alquilantes.....	37
3.9 Reactividad de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos.....	38
3.10 Fotoquímica de iluros de triazolopiridinio.....	41
4. Equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)-triazolopiridinas.....	43
5. Aplicaciones de las [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridinas.....	47
5.1 Síntesis de ligandos polinitrogenados.....	47
5.2 Química de coordinación.....	49
5.3 Sensores fluorescentes.....	52
6. Bibliografía.....	55

III. Síntesis y reactividad de derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-α]piridinas.....	59
Introducción general.....	61
III.A Síntesis de oligocarbonilpiridinas 7 y [1,2,3]triazolo[1,5-α]piridil piridil cetonas 9.....	63
1. Introducción y objetivos.....	65
2. Síntesis de la oligocarbonilpiridina con n= 2.....	69
2.1 Preparación de di-(triazolopiridin-7-il) metanonas y bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona.....	69
2.1.1 Propiedades espectroscópicas de las cetonas 7 y 9a-c	71
2.2 Reacciones de apertura con H ₂ SO ₄ /SeO ₂ : obtención de la oligocarbonilpiridina con n= 2 y otras piridinas 2,6-disustituidas....	72
2.1.2 Propiedades espectroscópicas de la oligocarbonilpiridina 8 y las piridinas 2,6-disustituidas 11	74
3. Síntesis de la oligocarbonilpiridina con n= 1.....	75
4. Síntesis de triazolopiridil aril cetonas.....	76
5. Conclusiones.....	79
III.B Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas en medio básico.....	81
1. Introducción y objetivos.....	83
2. Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles en medio básico.....	87
2.1 Selección de alcoholes a estudiar.....	87
2.2 Preparación de los alcoholes 22	87
2.3 Reactividad de los alcoholes 16b , 22 y 23 en medio básico.....	88
2.4 Mecanismo de la reacción de formación de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas.....	89
2.5 Reacción de bromación de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas.....	90
2.6 Mecanismo de la reacción de bromación de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas.....	91
2.7 Propiedades espectrocópicas de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas 21 y las 4,5-dibromotetrahidrotriazolopiridinas 28	92
3. Reactividad de triazolopiridil aril cetonas en medio básico.....	95
3.1 Selección de cetonas a estudiar.....	95
3.2 Reactividad de las cetonas 12 y 30 en medio básico.....	95
3.3 Propuesta mecanística para la reacción de las cetonas 12 y 30 en medio básico.....	96
4. Conclusiones.....	96

III.C Síntesis de azinil triazolopiridinas.....	97
1. Introducción y objetivos.....	99
2. Síntesis de 2-azinil triazolopiridinas.....	105
2.1 Reacción de 7-litiotriazolopiridinas con 5-bromopirimidina.....	105
2.2 Reacción de 7-litiotriazolopiridinas con otras azinas.....	107
2.3 Estructuras de rayos X.....	110
2.4 Propiedades espectroscópicas de las azinil triazolopiridinas.....	111
3. Conclusiones.....	116
III.D Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridil con el sistema Pd/C/Zn.....	117
1. Introducción y objetivos.....	119
2. Reactividad de triazolopiridinas con [Pd]/C/Zn.....	122
2.1 Reacciones de triazolopiridinas 1a-d con Pd/C/Zn y Pd(OH) ₂ /C/Zn.....	122
2.2 Aspectos mecanísticos de la reacción de transferencia de hidrógeno.....	125
2.3 Reacción de apertura de triazolopiridinas con Pd/C/Zn o Pd(OH) ₂ /C/Zn.....	127
2.4 Reacción de las triazolopiridinas con paladio.....	131
3. Conclusiones.....	133
III.E Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridinas frente a dipolarófilos.....	135
1. Introducción y objetivos.....	137
2. Reacciones de triazolopiridinas con acrilato de etilo.....	143
2.1 Asignación de la configuración de los piridil ciclopropanos 77	146
3. Reacciones de las triazolopiridinas con propiolato de etilo y DMAD.....	152
3.1 Reacciones de triazolopiridinas con propiolato de etilo.....	152
3.2 Reacciones de triazolopiridinas con DMAD.....	156
4. Propuesta mecanística de las reacciones de triazolopiridinas con dipolarófilos.....	158
4.1 Reacciones con acrilato de etilo.....	158
4.2 Reacciones con propiolato de etilo.....	159
4.3 Reacciones con DMAD.....	160
5. Conclusiones.....	162
III.F Parte experimental.....	163
1. Material y métodos.....	165
2. Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridinas.....	166
3. Procedimiento general de litiación de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridinas....	169
4. Síntesis y reactividad de derivados de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridinas....	169
4.1 Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridil aril cetonas.....	169
4.1.1 Reacción de las 7-litiotriazolopiridinas con picolinato de etilo.....	169

4.1.2 Reacción de las 7-litiotriazolopiridinas con carbonato de dietilo.....	172
4.1.3 Reacción de las 7-litiotriazolopiridinas con 2,6-piridindicarboxilato de dietilo.....	178
4.1.4 Litiación de 3-metiltriazolopiridina y reacción con 2,5-piridindicarboxilato de dietilo.....	182
4.2 Síntesis de oligocarbonilpiridinas.....	184
4.2.1 Síntesis de la oligocarbonilpiridina 3 por apertura del anillo de triazol y pérdida de nitrógeno del compuesto 2	184
4.2.2 Síntesis de la oligocarbonilpiridina 3 por litiación de 2-bromopiridina y reacción con 2,6-piridindicarboxilato de dimetilo.....	184
4.2.3 Reacción de apertura del anillo de triazol y pérdida de nitrógeno en los compuestos 9 y 7	185
4.3 Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas.....	189
4.3.1 Síntesis de 7-triazolopiridil fenil carbinoles.....	189
4.3.2 Reacción de los alcoholes 16 , 22 y 23 en medio básico.....	192
4.3.3 Reacción de bromación de los derivados 6,7-dihidrogenados.....	195
4.3.4 Reacción de triazolopiridil aril cetonas en medio básico.....	197
4.4 Reacción de 7-litio-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridinas con azinas.....	198
4.4.1 Reacciones con 5-bromo pirimidina.....	198
4.4.2 Reacciones con pirimidina.....	204
4.4.3 Reacciones con pirazina.....	210
4.4.4 Reacciones con piridazina.....	214
4.4.5 Reacciones con 1,3,5-triazina.....	219
4.5 Reacciones de triazolopiridinas con el sistema Pd/C/Zn.....	223
4.5.1 Reacciones con Pd/C/Zn o Pd(OH) ₂ /C/Zn.....	223
4.5.2 Reacciones con Pd/C o Pd(OH) ₂ /C.....	227
4.6 Reacciones de triazolopiridinas con dipolarófilos.....	231
4.6.1 Reacciones con acrilato de etilo.....	231
4.6.2 Reacciones con propiolato de etilo.....	234
4.6.3 Reacciones con DMAD.....	239
Bibliografía.....	243

IV. Reacciones de transferencia de hidrógeno a quinolinas con el sistema Pd/C/Zn.....	251
1. Introducción y objetivos.....	253
2.2 Objetivos.....	255
2. Reacciones de transferencia de hidrógeno a quinolinas con el sistema Pd/C/Zn.....	256
2.1 Reacciones de autotransferencia de hidrógeno en tetrahidroquinolinas.....	261
2.1.1 Introducción.....	261
2.1.2 Reacción de N-alkilación de la tetrahidroquinolina.....	264
2.2 Reacciones de hidrogenación y N-alkilación de quinolinas metil sustituidas con Pd/C/Zn y alcoholes.....	265
3. Reacciones de otros heterociclos nitrogenados con el sistema Pd/C/Zn.....	267
4. Estudios del mecanismo de la reacción de transferencia de hidrógeno con el sistema Pd/C/Zn.....	268
4.1 Experiencia anhidra.....	268
4.2 Estudio de la mezcla de metales.....	268
4.3 Propuesta mecanística.....	270
4.3.1 Experiencia de demostración de la formación de un grupo carbonilo a partir del alcohol.....	272
4.3.2 Estudio del tipo de hidruro de paladio.....	275
4.3.3 Mecanismo de la reacción de hidrogenación y N-alkilación <i>one pot</i> de la quinolina.....	279
5. Reacción de la quinolina con el sistema Pd/C/Zn en etilenglicol.....	281
5.1 Mecanismo de la reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en etilenglicol/agua.....	282
6. Conclusiones.....	284
7. Parte experimental.....	285
7.1 Procedimiento de reacción y caracterización de productos.....	285

7.2 Reacción de transferencia de hidrógeno a la quinolina con el sistema Pd/C/Zn en condiciones anhidras.....	298
8. Bibliografía.....	299
V. Síntesis y propiedades estructurales de la bistriazolofenantrolina.....	303
1. Introducción y objetivos.....	305
2. Síntesis de la bistriazolofenantrolina.....	308
3. Estudio de la funcionalización mediante litiación de la bistriazolofenantrolina.....	311
4. Estudio estructural de la bistriazolofenantrolina.....	313
4.1 Estructura de rayos X.....	313
4.2 Intentos de separación de los enantiómeros <i>P</i> y <i>M</i>	314
4.2.1 Intentos de formar diastereoisómeros.....	314
4.2.2 Intentos de formar sales diastereoméricas.....	315
4.3 Estudio del fenómeno de conversión dinámica.....	317
4.4 Cálculos teóricos.....	320
5. Conclusiones.....	323
6. Parte experimental.....	324
6.1 Síntesis de 1,10-fenantrolina-2,9-dicarboxialdehído.....	324
6.2 Síntesis de la bistriazolofenantrolina 104	324
6.3 Síntesis de la 1,10-dimetilbistriazolofenantrolina 108	325
6.4 Síntesis de la 1,10-diiodobistriazolofenantrolina 109	326
7. Bibliografía.....	328
VI. Aplicaciones de la oligocarbonilpiridina con n= 1 en química de coordinación.....	331
1. Introducción y objetivos.....	333
2. Estudios de la oligocarbonilpiridina 3 en química de coordinación.....	343
2.1 Estudios de complejación con Fe(III).....	343
2.2 Estudios de complejación con M(II)-Gd(III).....	345

2.3 Estudios de complejación con Mn(II)-Mn(III).....	348
3. Conclusiones.....	352
4. Bibliografía.....	353
VII. Biological applications of [1,2,3]triazolo[1,5-α]pyridine derivatives.....	355
General introduction.....	357
VII.A DNA interaction studies and nuclease activity of [1,2,3]triazolo[1,5- α]pyridine derivatives.....	359
1. Introduction and objectives.....	361
1.1 DNA structure.....	361
1.2 B-DNA interactions with small molecules.....	366
1.2.1 Groove binding.....	366
1.2.2 Intercalation.....	369
1.2.3 Electrostatic interaction with sugar-phosphate backbone.....	371
1.2.4 Covalent binding.....	372
1.3 DNA cleavage agents.....	373
1.4 Drug-DNA interaction techniques.....	377
1.4.1 UV-Visible absorption or fluorescence emission titrations..	377
1.4.2 Ethidium bromide displacement assays.....	379
1.4.3 Ferrocyanide quenching measurements.....	380
1.4.4 DNA melting temperature change.....	381
1.4.5 Viscosimetry.....	383
1.4.6 Nuclease activity assay by agarose gel electrophoresis.....	383
1.5 Objectives.....	384
2. DNA interaction and photocleavage of triazolopyridopyrimidines.....	387
2.1 Thermal denaturation studies.....	388
2.2 UV titrations.....	389
2.3 Fluorescence titrations.....	391

2.4 Cyclic voltammetry.....	395
2.5 Ferrocyanide quenching titration.....	396
2.6 Viscosimetry measurements.....	398
2.7 DNA photocleavage activity.....	400
2.7.1 Photocleavage mechanism.....	405
3. DNA interaction of azinyl triazolopyridines and one copper complex... 415	
3.1 Thermal denaturation studies of compounds A₁ and B₁	415
3.2 Copper(II) complex formation with A₁	416
3.3 Thermal denaturation study of complex Cu(II)- A₁	418
3.4 UV-Visible titration of Cu(II)- A₁ with CT-DNA.....	419
3.5 Ethidium bromide displacement assay.....	420
3.6 Viscosimetry measurements.....	422
4. Conclusions.....	424
VII.B Leishmanicide and antichagasic activity of [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]pyridine derivatives.....	425
1. Introduction and objectives.....	427
1.1 Leishmaniasis.....	427
1.2 Chagas disease.....	429
1.3 Objectives.....	431
2. Anti-leishmanial activity of triazolopyridine derivatives.....	433
2.1 Methodology used for measuring anti-leishmanial activity.....	433
2.2 Triazolopyridyl aryl ketones series.....	434
2.3 Azinyl triazolopyridines series.....	437
2.4 Triazolopyridopyrimidine series.....	439
3. Antichagasic activity of triazolopyridine derivatives.....	442
3.1 Methodology used for measuring antichagasic activity.....	442
3.2 Compound selection.....	442

3.3 Antichagasic activity.....	443
4. Conclusions.....	445
VII.C Experimental part.....	447
1. Synthesis of compounds for DNA interaction studies.....	449
1.1 Synthesis of triazolopyridopyrimidines M	449
1.2 Synthesis of azinyl triazolopyridines A₁ and B₁	455
2. DNA interaction studies.....	456
2.1 DNA solution preparation.....	456
2.2 Melting temperature.....	456
2.3 Electronic absorption titrations.....	456
2.4 Fluorescence titrations.....	457
2.5 $K_4[Fe(CN)_6]$ titrations.....	457
2.6 Ethidium bromide displacement assay.....	457
2.7 Viscosity measurements.....	457
2.8 Cyclic voltammetry.....	458
2.9 DNA photocleavage.....	458
2.10 DNA photocleavage mechanism.....	459

En primer lloc m'agradaria agrair als meus directors, els professors Belén Abarca i Rafael Ballesteros, tot el que m'han ensenyat durant tots estos anys i que m'han fet sentir com en casa des del primer dia. Moltes gràcies Belén per introduir-me en el món de les triazolopiridines, per ensenyar-me a no conformar-me i per totes les experiències que hem compartit. I moltes gràcies Rafa per transmetre'm la il·lusió per la ciència, per tot el que he après i per la teua ajuda i suport en tots els moments.

M'agradaria expressar també el meu agraïment a la professora Gloria Alzuet per guiar-me en els estudis d'interacció amb ADN. Sense la teua ajuda esta part del treball no haguera sigut possible. Gràcies per tot el que he après i pels bons moments que hem passat.

També vull agrair als professors Françoise Colobert i Frédéric Leroux haver-me acollit durant quatre mesos al seu grup de la Université de Strasbourg, per a mi va ser una experiència molt enriquidora.

Al professor Francisco Estevan per la seua ajuda en els estudis de voltametria cíclica i al doctor José Luis García per introduir-me en el món de les cèl·lules i estar sempre disposat a ajudar.

M'agradaria expressar també el meu agraïment als projectes Consolider i Prometeo Supramed, i en especial al seu coordinador, el professor Enrique García-España, per fer possible la realització d'este treball en els temps que corren, i per les interessants reunions científiques en les que he pogut participar.

Als meus pares per haver fet possible que arribara fins aquí. A ma mare per sempre fer que traguera el millor de mi, per transmetre'm l'amor per la química des de ben xicoteta i per estar sempre ahí. A mon pare per tot el seu suport, per ensenyar-me a tindre curiositat i a no quedar-me en la superfície.

A Jose per haver estat sempre ahí des dels cursos de doctorat. Per tot el teu suport i amor, per creure sempre en mi, entendre'm com ningú i fer-me sentir millor en els moments difícils.

A la meua família, avis i tios per intentar entendre que feia la xiqueta al laboratori i donar-me el seu suport, en especial a Vicent per ser l'alegria de la casa i per la seua curiositat que espere que mai perga. També vull agrair a Rosario, Ramón i María el seu suport tots estos anys.

A tots els companys que han passat pel laboratori de triazolopiridines i amb els que he compartit bons moments: Cristina, Sara, Joan, Zulema, Leo, Marcela, Enrico, Bill. En especial a Sònia (i últimament les seues cupcakes) i Empar per haver-se convertit en unes grans amigues, a Rafa per totes les seues idees i consells, i a Shamim, el meu Erasmus preferit per fer-me riure tant i millorar el meu anglès!

Tampoc puc oblidar-me dels meus companys del laboratori d'inorgànica: Javi, Sacra, Mar, Aloma, Àngela, Nina, Jamal, Tamara i, sobre tot, Alex, tots heu fet que fora molt agradable treballar al laboratori i les valoracions foren un poquet més curtes.

Gràcies al personal del departament d'orgànica present i passat en especial als que hem compartit laboratori: Javi, Marta, Cristina, Raquel, Isa, Rubén, Clari, Silvia, Juli, Cristina, Moncef, Elena, i Carlos. No m'oblidi de Natàlia i Amparo, moltes gràcies per estar sempre disposades a resoldre qualsevol problema i fer la vida més fàcil. Tampoc m'oblidi de la meua amiga Alicia en qui he compartit bons moments i preocupacions.

A la meua amiga Elisa per estar sempre al laboratori de farma disposada a escoltar, a riure's un rato i oblidar-se de tot. I com no, a la resta de la colla de farmacèutiques pel món: Mireia, Marta, Nuri, Maria, Sònia i Empar (altra vegada) per entendre'm i per tot el que hem compartit, espere que totes tinguem sort i trobem el nostre lloc en el món.

A tots els companys de dinars durant tots estos anys: Isabel, Laura, Elisa, Marta, Maria, Abraham, tots heu fet que m'oblidara dels experiments i les preocupacions durant un ratet.

Als meus companys de laboratori de l'estància en Strasbourg, molt en especial a les meues amigues Marta i Antonella, sense vosaltres el laboratori no haguera sigut igual. I a la resta de la gent que va fer que els quatre mesos en Strasbourg foren genials: Juanjo, Rafa, Elena, Violeta, Luis, Rubén.

Als meus amics de sempre, en especial a Lidia, Alba i Mireia per estar a molts o pocs kilòmetres però prop de mi.

Finalment, agraiïsc a la Conselleria d'Educació la concessió de la beca FPI.

AcOEt: Acetato de Etilo

AcOH: Ácido Acético

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Ar: Anillo Aromático

a. u.: Arbitrary units

Bu: Butilo

***n*BuLi:** Butil Litio

°C: Grados celsius

Cat: Catalizador

CC₅₀: Half maximal cytostatic concentration

CCF: Cromatografía de Capa Fina

CDCl₃: Cloroformo deuterado

COSY: Correlation Spectroscopy

CT-DNA: *Calf thymus* DNA

δ: Desplazamiento químico

d: Doblete

dd: Doble doblete

E: Potencial

EB: Ethidium bromide

ε: Coeficiente de absorción molar

DABCO: 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane

DEPT: Distorsionless Enhanced Polarization Transfer

DDPH: 2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-picrilhidrazilo

DIFNOE: Differential Nuclear Overhauser Enhancement

DMAD: Dimetilacetilen-dicarboxilato

DMSO: Dimetilsulfóxido

DMF: Dimetilformamida

DNA: Deoxyribonucleic acid

E: Electrófilo

Et: Etilo

EtOH: Etanol

FAB: Fast Atom Bombardment

η : Viscosity

Het: Heterociclo

HMQC: Hetrnuclear Multiple Quantum Correlation

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

Hz: Hercio

I: Intensidad de fluorescencia

IC₅₀: Half maximal inhibitory concentration

IR: Infrarrojo

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

IE: Espectrometría de masas (impacto electrónico)

***i*PrOH:** Isopropanol

IR: Infrarrojo

***J*:** Constante de acoplamiento

K_{app}: Apparent constant

K_b: Binding constant

K_{sv}: Stern-Volmer constant

λ : Longitud de onda

LDA: Diisopropilamiduro de litio

Lit: Literatura

LiTMP: 2,2,6,6-Tetrametilpiperiduro de Litio

LUMO: Lowest Unnoccupied Molecular Orbital

Me: Metilo

m/z: Relación masa/carga

m: Multiplete

mV: Milivoltios

NA: Non active

NC: Non cytotoxic

NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

Nu: Nucleófilo

nm: nanómetros

Pf: Punto de fusión

Ph: Fenilo

PPA: Ácido Polifosfórico

ppm: Partes por millón

pUC18: University of California plasmid 18

Py: Piridilo

Q-TOF: Quadrupole time of flight

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

RNA: Ribonucleic acid

ROS: Reactive oxygen species

RX: Rayos X

s: Singulete

s_a: Singulete ancho

t: Triplete

T: Temperatura

Tiron: Sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3- disulfonate

T_m: Melting temperature

TMP: 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone

TCNEO: Óxido de tetracianoetileno

Terbutanol: tBuOH

Th: Tienilo

THF: Tetrahidrofurano

TMEDA: N,N,N',N'-Tetrametiletilediamina

TMS: Tetrametilsililo

Ts: Tosilo

UV-Vis: Ultra Violeta Visible

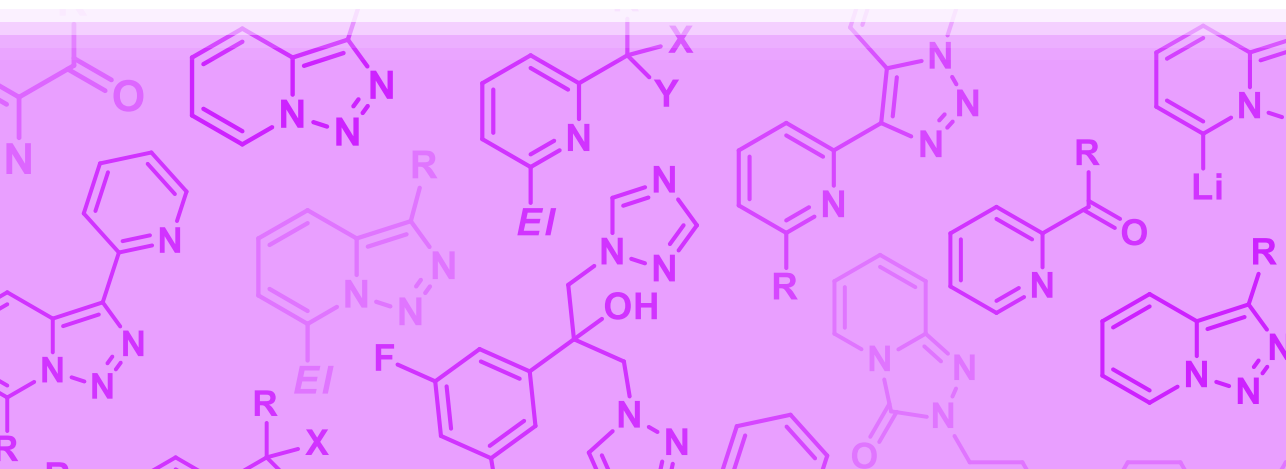
V: Voltio

Als meus pares.

A Jose.

CAPÍTULO I

Introducción



Los compuestos aromáticos heterocíclicos son moléculas clave dentro de numerosos campos científicos. Gran cantidad de fármacos, fitosanitarios, y, en definitiva, sustancias con actividad biológica tienen estructura heterocíclica. Es de destacar que los heterociclos son parte fundamental de la química de la vida, ya que gran número de moléculas con funciones biológicas esenciales, tales como las bases nitrogenadas del ADN, la clorofila o la vitamina C, presentan estructura heterocíclica. Además este tipo de compuestos también tienen una gran importancia dentro de la química de coordinación y el área de los materiales moleculares.^[1]

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** (**Figura I-1**) son moléculas constituidas por un anillo de [1,2,3]triazol condensado con una piridina.^[2-4] A pesar de su simplicidad estructural, esta molécula posee una reactividad muy peculiar. La química de este heterociclo, así como la de sus benzoderivados [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina y [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina (**Figura I-1**), ha sido desarrollada desde los años 80 fundamentalmente por el grupo del profesor Jones (Universidad de Keele, Gran Bretaña)^[2-4] y nuestro grupo de investigación.^[4-5]

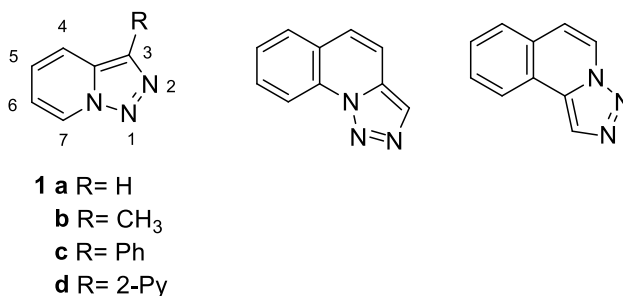


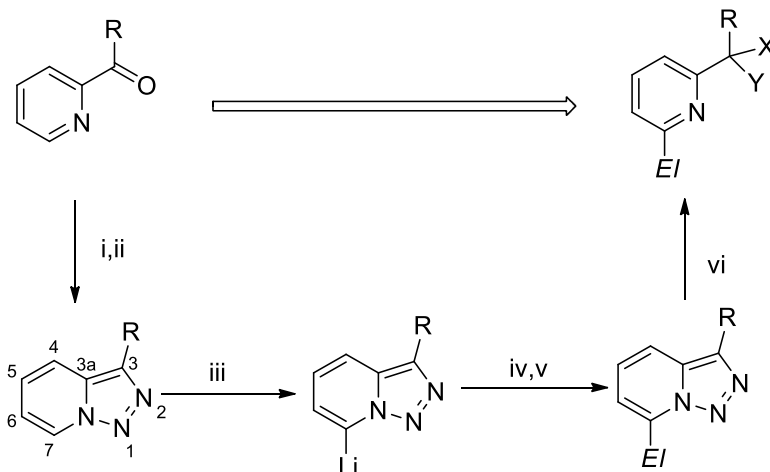
Figura I-1. [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina y [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina.

Esta tesis se ha centrado en el estudio de la reactividad y de las aplicaciones de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

Uno de los aspectos más importantes de la química de este heterociclo es la posibilidad de funcionalizar regioselectivamente su posición 7 por metalación,^[6] con bases como el *n*BuLi o el LDA a -40 °C, seguida de tratamiento con un electrófilo. Esta secuencia sintética ha dado lugar a triazolopiridinas 7-sustituidas con una gran diversidad molecular. Otro aspecto de interés, es la reacción de apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno para dar piridinas sustituidas a partir de triazolopiridinas.

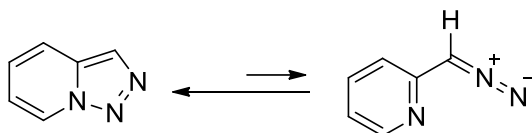
La aplicación consecutiva de estas dos reacciones da lugar a piridinas 2,6-disustituidas. Así, la posición 7 de la triazolopiridina puede considerarse equivalente a la posición 2 de una piridina. La funcionalización de una piridina con un electrófilo en esta posición es difícil y solo se puede llevar a cabo si se utiliza bien de la base de Caubère (BuLi-

LiDMAE), o la protección del nitrógeno de la piridina como *N*-óxido, formando el complejo *N*-BF₃ o la *N*-hexafluoroacetona. Por lo que las triazolopiridinas, presentan un gran interés como intermedios sintéticos de piridinas 2,6-disustituidas a partir de carbonilpiridinas (**Esquema I-1**).^[7]



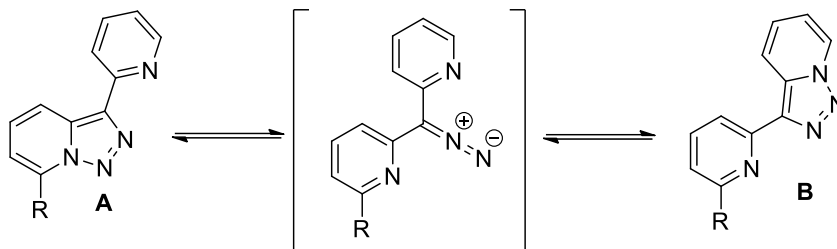
Esquema I-1. Síntesis de piridinas 2,6-difuncionalizadas a partir de triazolopiridinas i) H₂NNH₂ ii) MnO₂,CHCl₃ iii) *n*BuLi,Tolueno,-40 °C iv) Electrófilo v) NH₄Cl, H₂O vi) ACOH (X = H, Y = OAc), H₂SO₄ 3M (X = H, Y = OH)....

Una propiedad que presenta una gran influencia en la estructura y reactividad de las triazolopiridinas es el hecho de que estas moléculas se encuentran en equilibrio en disolución con una forma de diazo compuesto en la que se ha abierto el anillo de triazol (**Esquema I-2**).^[8-10]



Esquema I-2. [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en equilibrio con su forma abierta de diazo compuesto.

Esta propiedad es la responsable de que los derivados funcionalizados en posición C7 de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina sufran un equilibrio anillo-cadena-anillo (**Esquema I-3**).^[11] El equilibrio provoca que estas moléculas puedan tener una estructura A o B, en función del carácter electrónico del sustituyente en C7, como se explicará en el siguiente capítulo. Los compuestos con estructura B constituyen un nuevo tipo de ligandos tridentados que han demostrado tener aplicación en química de coordinación^[12] y en el campo de los sensores de fluorescencia.^[13]



Esquema I-3. Equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas 7-sustituidas.

A lo largo de los años se han desarrollado otros aspectos referentes a la reactividad de las triazolopiridinas, como reacciones de hidrogenación,^[14] dimerización,^[15] acoplamiento cruzados^[16-17] etc., o relacionados con sus aplicaciones, sobre todo en química de coordinación^[18-20] y en el campo de los sensores fluorescentes,^[21-22] tal y como se expondrá en los antecedentes de la química de las triazolopiridinas (capítulo II).

Hasta este momento no hay ningún compuesto con estructura de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina con utilidad como fármaco. Sin embargo, la trazodona, cuya estructura es de [1,2,4]triazolopiridina, se utiliza como antidepresivo. También es de destacar, dada su relación estructural con las triazolopiridinas, que moléculas con estructura de triazol (fluconazol, posaconazol...) se utilizan como antifúngicos. Además desde el año 1990, en el que se sintetizó la triazoloacridona C-1305 y se determinó su actividad antineoplásica,^[23] se han publicado numerosos estudios^[24-26] para entender mejor el mecanismo de acción de este compuesto y conocer sus potenciales aplicaciones (**Figura I-2**).

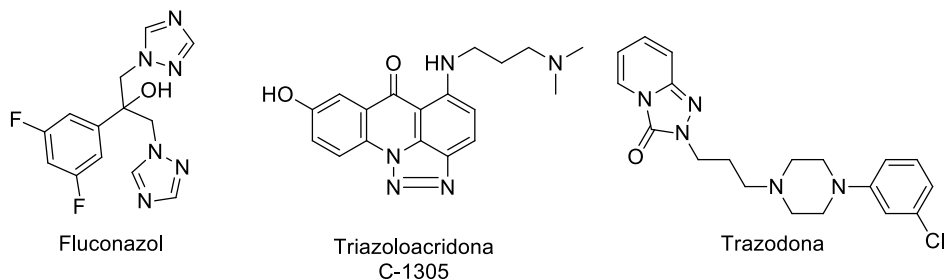


Figura I-2. Triazoles con actividad biológica.

En este contexto, el objetivo que se planteó en esta tesis fue el de obtener nuevos derivados de triazolopiridinas y estudiar sus aplicaciones en química médica. Concretamente, se decidió estudiar la posible interacción con ADN de algunos derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y su actividad antiparasitaria frente a la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

Los compuestos capaces de interactuar con ADN presentan aplicaciones como fármacos antitumorales, antibacterianos o antiparasitarios. El estudio de la interacción con ADN de los derivados triazolopiridínicos se ha hecho en colaboración con la profesora Gloria Alzuet del departamento de química inorgánica de la Universitat de València. Los estudios de actividad antiparasitaria de las moléculas sintetizadas se han hecho en colaboración con los grupos de las profesoras M^a Eugenia González-Rosende y M^a Auxiliadora Dea-Ayuela, de la Universidad Ceu Cardenal Herrera, y de los profesores Juan Diego Maya y Claudio Olea-Azar, de la Universidad de Chile.

En el transcurso del trabajo de síntesis para la obtención de derivados de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con potencial actividad biológica, se han puesto de manifiesto aspectos de la química de estos heterociclos no estudiados hasta el momento, lo que ha permitido desarrollar otros objetivos. Entre estos objetivos destaca el estudio de una nueva metodología para llevar a cabo una reacción de transferencia de hidrógeno a triazolopiridinas, o el estudio de la reactividad de estas moléculas con dipolarófilos. Dado nuestro interés en la química de las triazolopiridinas, se ha realizado un estudio en profundidad de estas nuevas reacciones. Así mismo, se ha extendido el estudio de la reacción de transferencia de hidrógeno a otros heterociclos nitrogenados, como son las quinolinas.

Además, se ha aplicado la metodología sintética desarrollada para la preparación de oligocarbonilpiridinas y se ha estudiado la química de coordinación de estos compuestos en colaboración con el doctor Athanassios Boudalis, del Instituto Demokritos de Atenas.

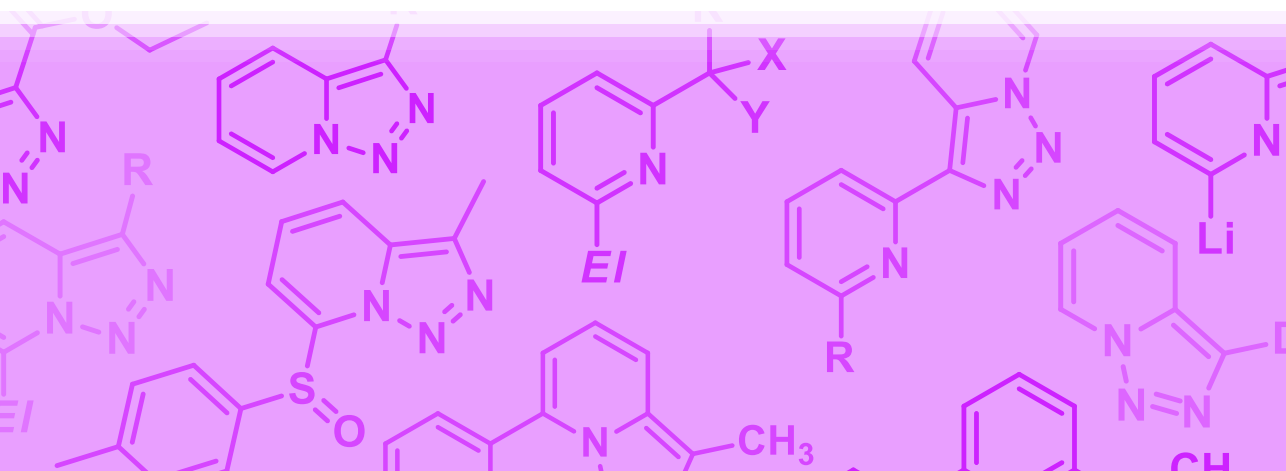
BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. I, II, III*, Ed. Elsevier Science Ltd., **1984, 1996, 2008**.
- [2] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1983**, 34, 79.
- [3] G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, 83, 1.
- [4] B. Abarca, G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2010**, 100, 195.
- [5] B. Abarca-González, *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2002**, 17, 359.
- [6] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Tetrahedron Lett* **1980**, 21, 4529.
- [7] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15287.
- [8] F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11150.
- [9] I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2863.
- [10] C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1755.
- [11] B. Abarca, I. Alkorta, R. Ballesteros, F. Blanco, M. Chadlaoui, J. Elguero, F. Mojarrad, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3905.
- [12] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, C. Ramirez de Arellano, J. A. Real, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4574.
- [13] R. Ballesteros-Garrido, E. Delgado-Pinar, B. Abarca, R. Ballesteros, F. R. Leroux, F. Colobert, R. J. Zaragoza, E. Garcia-Espana, *Tetrahedron* **2012**, 68, 3701.
- [14] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnouy, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12881.
- [15] G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8257.
- [16] B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, F. Blanco, E. Garcia-Espana, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8101.
- [17] O. Bayh, H. Awad, F. Mongin, C. Hoarau, L. Bischoff, F. Trecourt, G. Queguiner, F. Marsais, F. Blanco, B. Abarca, R. Ballesteros, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5190.
- [18] V. Niel, A. B. Gaspar, M. C. Munoz, B. Abarca, R. Ballesteros, J. A. Real, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 4782.
- [19] C. Ramirez de Arellano, E. Escriva, C. J. Gomez-Garcia, E. G. Minguez, R. Ballesteros, B. Abarca, *CrystEngComm* **2013**, 15, 1836.
- [20] C.-F. Sheu, K. Chen, S.-M. Chen, Y.-S. Wen, G.-H. Lee, J.-M. Chen, J.-F. Lee, B.-M. Cheng, H.-S. Sheu, N. Yasuda, Y. Ozawa, K. Toriumi, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2384.
- [21] M. Chadlaoui, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, J. Aguilar, R. Aucejo, E. Garcia-Espana, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9030.

- [22] R. Ballesteros-Garrido, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, F. R. Leroux, F. Colobert, E. Garcia-Espana, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2102.
- [23] W. M. Cholody, S. Martelli, J. Konopa, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2852.
- [24] K. Lemke, M. Wojciechowski, W. Laine, H. Bailly, P. Colson, M. Baginski, A. K. Larsen, A. Skladanowski, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 6034.
- [25] M. Koba, T. Baczek, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1385.
- [26] M. Niemira, J. Dastych, Z. Mazerska, *Biochem. Pharmacol. (Amsterdam, Neth.)* **2013**, *86*, 231.

CAPÍTULO II

Química de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas. Antecedentes bibliográficos



1. INTRODUCCIÓN

La familia de las triazolopiridinas está compuesta por cinco sistemas heterocíclicos, tres son [1,2,3]-triazoles y dos [1,2,4]-triazoles (**Figura II-1**). Tres de estos compuestos presentan un átomo de nitrógeno común cabeza de puente de los dos anillos. Las diferentes posiciones relativas de los átomos de nitrógeno en estos sustratos marcan las diferencias más importantes en cuanto a su síntesis y reactividad.

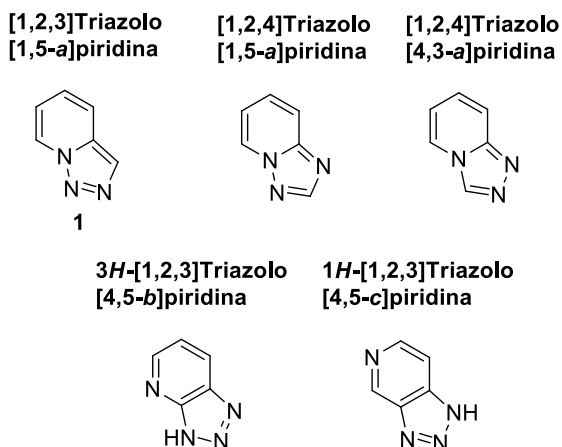


Figura II-1. Familia de las triazolopiridinas.

Las triazolopiridinas se conocen desde los años 50, sin embargo, en comparación con otros sistemas heterocíclicos, su química se ha estudiado menos. El descubrimiento en 1981 de la trazodona (**Figura II-2**), una [1,2,4]triazolopiridina, con actividad como inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y con utilidad como antidepresivo, supuso un impulso importante al estudio de estos sistemas.

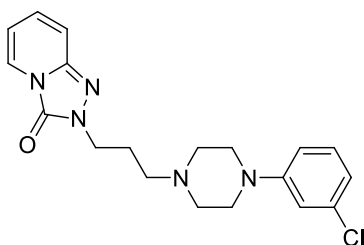


Figura II-2. Estructura de la trazodona.

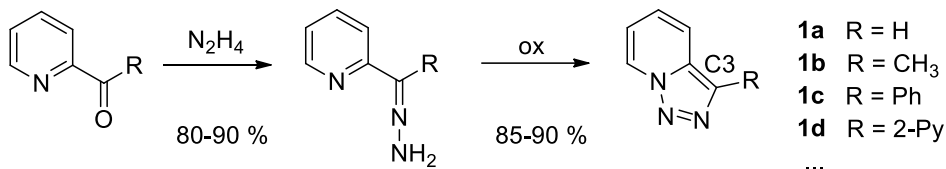
Hasta el momento la química de las triazolopiridinas ha sido objeto de varias revisiones. La primera fue publicada en 1961 por Mosby.^[1] La segunda y más extensa fue llevada a cabo por G. Jones y R. Sliskovic en 1983, y reúne toda la información referente a estos cinco compuestos publicada hasta 1981.^[2]

En las ediciones primera y segunda del *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* se recopilan los principales métodos de síntesis de triazolopiridinas.^[3-4] La síntesis, reactividad y propiedades de estos sistemas hasta el 2002 fue revisada por G. Jones.^[5]

Por último, la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas fue revisada por B. Abarca en 2002^[6] y por B. Abarca y G. Jones en 2010.^[7]

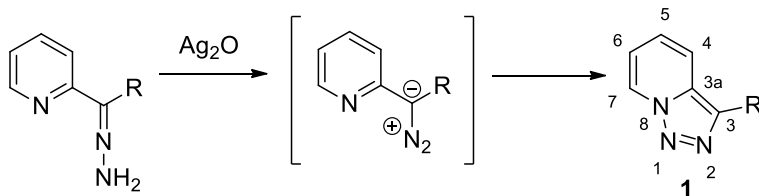
2. SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS

Normalmente la síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas utiliza como productos de partida piridinas. El método más común consiste en la oxidación de la hidrazona del 2-piridilcarboxialdehído o de la 2-piridilcetona correspondiente. De esta manera pueden prepararse [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con distintos sustituyentes en posición C3 (**Esquema II-1**).



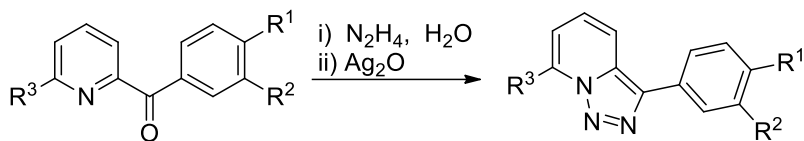
Esquema II-1. Síntesis de triazolopiridinas 3-sustituídas.

Boyer, Borgers y Wolford^[8] publicaron la primera síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas. En esta utilizaban Ag₂O para oxidar a la correspondiente hidrazona a diazo compuesto intermedio. Este diazo compuesto sufre una ciclación intramolecular espontánea y forma la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**Esquema II-2**).



Esquema II-2. Primera síntesis de triazolopiridinas.

Mayor y Wentrup^[9] aplicaron la misma metodología para la obtención de una serie de triazolopiridinas 3-fenil sustituidas (**Esquema II-3**).



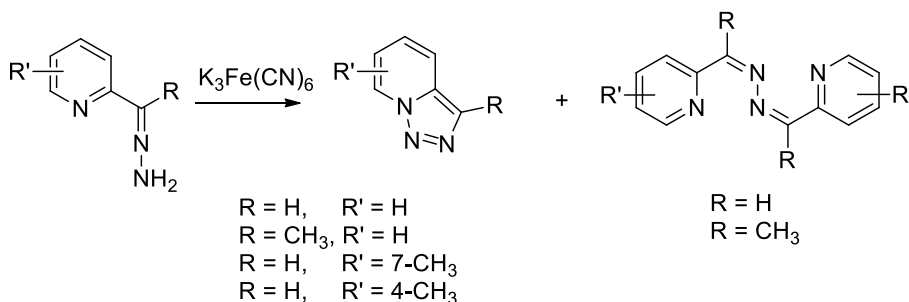
	a	b	c	d ^a	e ^a	f	g	h	i
R₁	H	OCH ₃	Cl	NO ₂	CN	H	H	H	C ₄ H ₄
R₂	H	H	H	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	
R₃	H	H	H	H	H	H	H	CH ₃	H
Rendimiento	71%	30%	71%	10%	73%	60%	40%	36%	37%

^a Se usó como oxidante MnO₂.

Esquema II-3. Aril triazolopiridinas sintetizadas por Mayor y Wentrup.

Bower y Ramage^[10] obtuvieron, simultáneamente a los estudios de Boyer, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas utilizando hexacianoferrato potásico como agente oxidante en lugar de Ag₂O. Mediante este procedimiento sintetizaron la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina y la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina, junto con otros productos secundarios (**Esquema II-4**).

Jones y Sliskovic utilizaron el mismo procedimiento para la obtención de la 7-metiltriazolopiridina y la 4-metiltriazolopiridina (**Esquema II-4**).^[11-12]



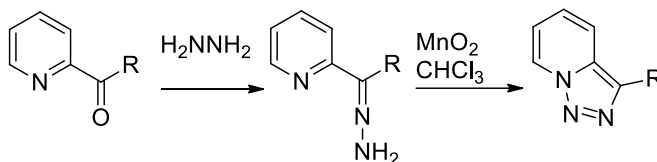
Esquema II-4. Oxidación con hexacianoferrato potásico.

Otros agentes han sido utilizados para la oxidación de las hidrazonas tales como peróxido de níquel, tetraacetato de plomo, (diacetoxiyodo)benceno, sales de cobre (II) y dióxido de manganeso.^[2, 5] También se encuentran ejemplos en la bibliografía de oxidación al aire de las correspondientes hidrazonas.^[13-14]

Si se comparan todos los métodos de síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas en los que se parte de piridil aldehídos o cetonas, que se hacen reaccionar con hidracina para dar lugar a una hidrazona que finalmente se oxida, la oxidación con óxido de manganeso (IV) resulta el método más eficiente. Esto se debe al bajo coste de este

reactivo (0.3 €/g) y a que da lugar a rendimientos altos y reproducibles (**Esquema II-5**).

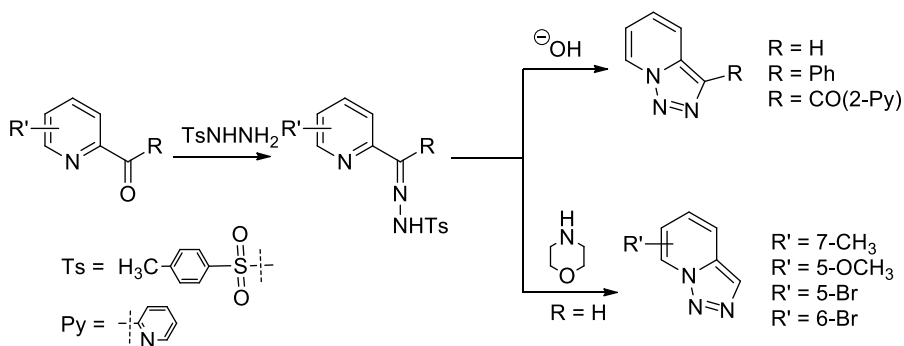
B. Abarca y colaboradores utilizaron este reactivo para sintetizar triazolopiridinas en escala de gramos.^[15]



Esquema II-5. Síntesis de las triazolopiridinas mediante la estrategia hidracina/MnO₂.

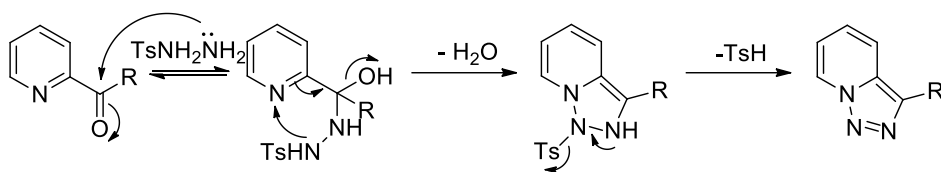
Con el fin de evitar el paso de oxidación, Boyer y Goebel^[14] desarrollaron otra estrategia para la síntesis de triazolopiridinas. En esta, el correspondiente 2-piridil aldehído o 2-piridil cetona se hacía reaccionar con tosilhidrazina y la tosilhidrazona resultante se trataba con una base (NaOH o KOH). Este procedimiento les sirvió para la preparación de 3-feniltriazolopiridina, 3-picolinoiltriazolopiridina, y [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina con altos rendimientos (**Esquema II-6**).

Posteriormente también se han utilizado otras bases como la morfolina por ejemplo para la preparación de 7-metiltriazolopiridina^[11] y 5-metoxitriazolopiridina^[16] o más recientemente para la síntesis de los bromo derivados (**Esquema II-6**).^[17]



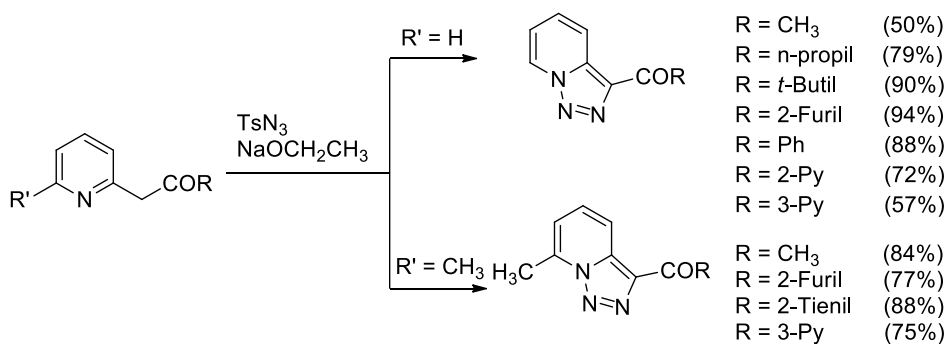
Esquema II-6. Síntesis de las triazolopiridinas mediante la estrategia TsNH₂NH₂/base.

Reimlinger y colaboradores^[18] sintetizaron la 3-feniltriazolopiridina y 3-(2-piridil) triazolopiridina utilizando esta estrategia. Además intentaron atrapar el diazo compuesto intermedio para confirmar el mecanismo. Sin embargo, dado que no consiguieron atrapar el intermedio, propusieron un mecanismo que no implica la formación del mismo en el que el par electrónico libre del nitrógeno hidrazínico ataca al carbono carbonílico de la cetona con posterior ciclación, deshidratación y pérdida del grupo tosilo (**Esquema II-7**).



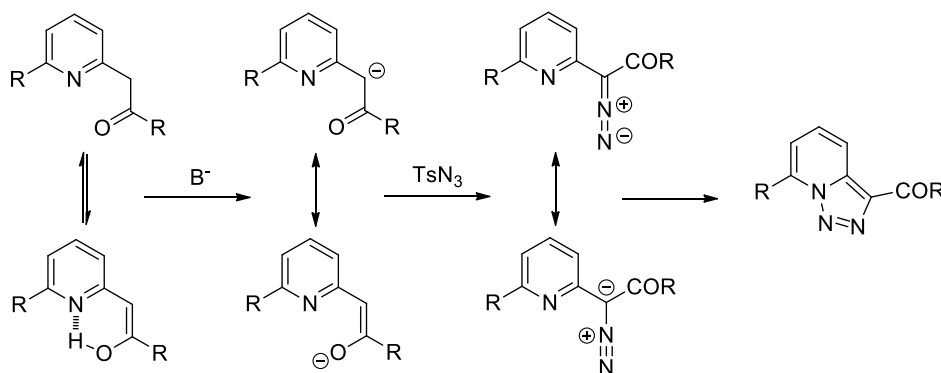
Esquema II-7. Mecanismo propuesto por Reimlinger para la síntesis con TsNH_2NH_2 /base.

Paralelamente a estos estudios, Regitz obtuvo derivados triazolopiridínicos con rendimientos entre moderados y altos (50-88%) por reacción de 2-acilmetilpiridinas con tosilazida (TsN_3) en presencia de una base fuerte (etóxido sódico) (**Esquema II-8**).^[19-20]



Esquema II-8. Derivados de Regitz.

Para explicar esta transformación Regitz propuso un mecanismo en el que primero se daba una desprotonación en el CH_2 por acción de la base, seguida por la reacción del enolato formado con la tosil azida, para formar finalmente el diazo compuesto que cicla y da lugar a la triazolopiridina (**Esquema II-9**).



Esquema II-9. Mecanismo propuesto con TsN_3 .

Este mismo procedimiento ha sido usado por Abarca y colaboradores para preparar la 3-etoxicarboniltriazolopiridina (**Figura II-3**).^[16]

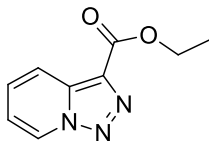
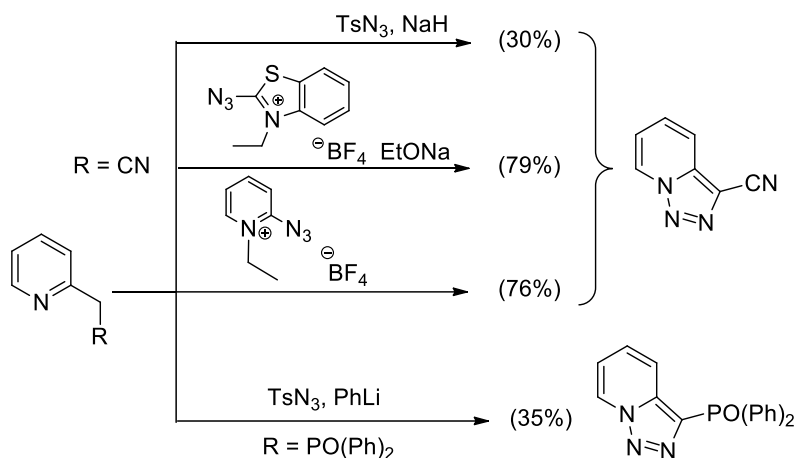


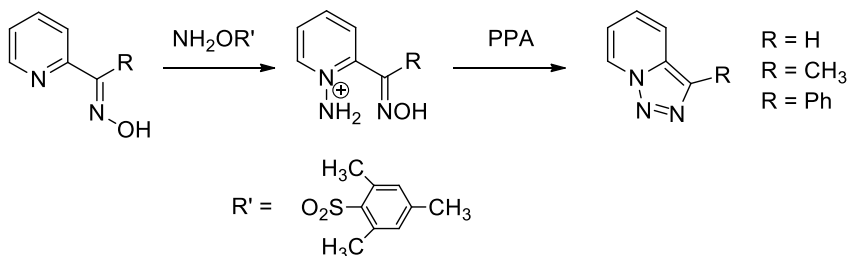
Figura II-3. 3-Etoxicarbonil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

Jones y colaboradores también abordaron la síntesis de la 3-cianotriazolopiridina mediante esta estrategia, pero usando hidruro sódico como base.^[21] Este mismo producto también se ha sintetizado utilizando otras azidas como son: tetrafluoroborato de 2-azido-3-etilbenzotiazolio con etóxido sódico^[22] o tetrafluoroborato de 2-azido-1-etilpiridinio.^[23] Por otra parte, Regitz y Anschütz obtuvieron el óxido de difenil triazolopiridil fosfina por reacción del 2-piridildifenilfosfonilmetano con tosilazida y fenil-litio (**Esquema II-10**).^[24]



Esquema II-10. Síntesis de triazolopiridinas con distintas fuentes de azida.

Tamura y colaboradores describieron una ruta sintética de triazolopiridinas diferente basada en la ciclación intramolecular de las sales de N-amina de oximas de 2-piridilcarbaldehído o cetonas, por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA), formando las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas correspondientes (**Esquema II-11**).^[25]



Esquema II-11. Síntesis de Tamura.

3. REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS

Como se ha comentado anteriormente, Boyer y Woldford en los años 50 fueron los primeros en sintetizar moléculas de tipo [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.^[8] Describieron estos compuestos como productos sólidos, cristalizables en hexano, solubles en agua y disolventes orgánicos. Desde entonces, un número importante de investigadores ha contribuido al estudio de las triazolopiridinas, entre los cuales destacan Jones y Sliskovik, en los años 80, y posteriormente Abarca y Ballesteros.

El estudio sistemático de estos grupos de investigación sobre la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, ha permitido alcanzar un conocimiento profundo sobre la reactividad de estas moléculas (**Figura II-4**). Así, como se desarrollará más adelante, las posiciones C3, C7 y N2 de las triazolopiridinas se han establecido como las más reactivas.

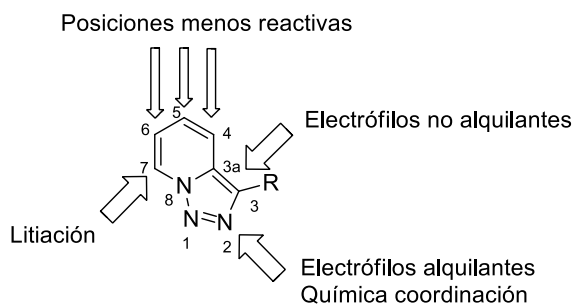


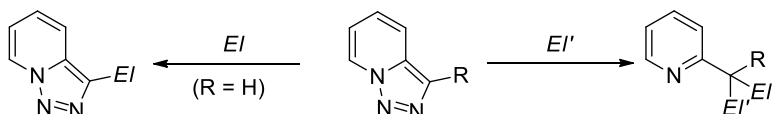
Figura II-4. Reactividad de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

Las posiciones C4, C5 y C6 son las menos reactivas de este heterociclo. Si bien hay ejemplos en la bibliografía de triazolopiridinas sustituidas en estas posiciones, estas se han obtenido mediante la síntesis clásica a partir de piridinas previamente sustituidas.

3.1 Reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas frente a electrófilos no alquilantes

En función de la naturaleza del electrófilo no alquilante, las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas pueden sufrir dos tipos de reacciones:

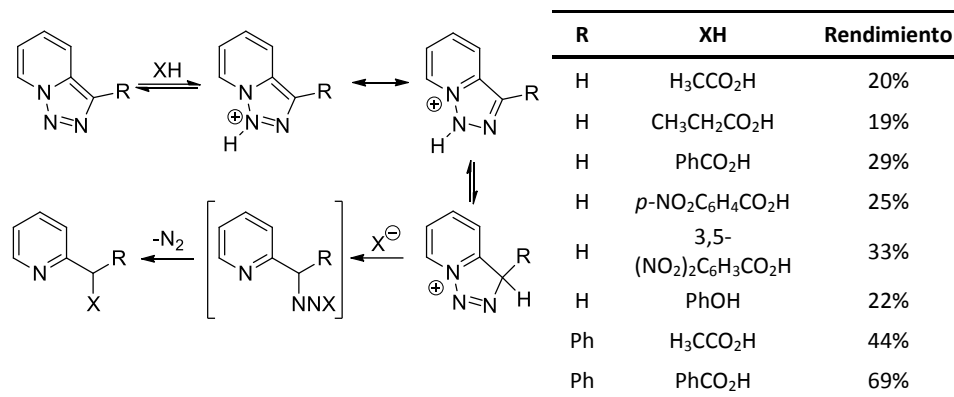
- Sustitución en la posición C3 (solo en el caso del compuesto **1a**, R = H).
- Apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno.



Esquema II-12. Reacción de las triazolopiridinas con electrófilos no alquilantes.

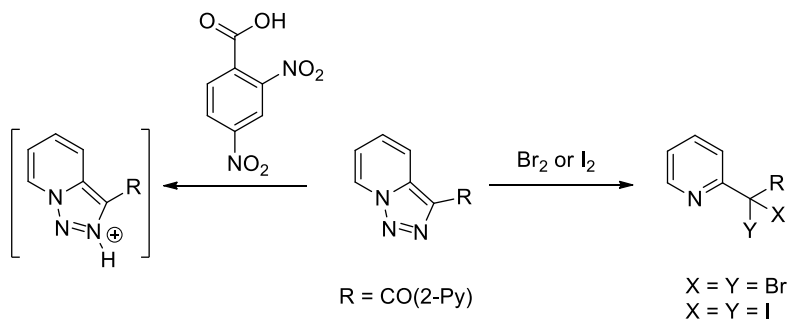
La primera publicación sobre la reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con electrófilos fue escrita por Boyer y Wolford en 1958.^[26] En este estudio se demuestra que las triazolopiridinas se protonan a temperatura ambiente con ácidos minerales y se propone que la posición de protonación corresponde al átomo N1.

En cambio, los autores demuestran que la triazolopiridina con ácidos carboxílicos y fenoles a altas temperaturas sufre ruptura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno para formar los ésteres o éteres de 2-piridilmetanoles con rendimientos moderados. El mecanismo propuesto para esta transformación está basado en la protonación de N1 (**Esquema II-13**).



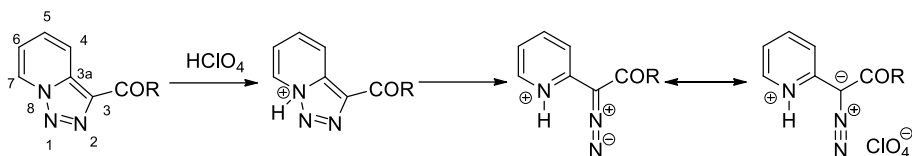
Esquema II-13. Mecanismo de apertura del anillo de triazol.

Boyer y Goebel indicaron posteriormente, que la 3-(1- α -picolinoil)triazolopiridina reacciona con el ácido 3,5-dinitrobenzoico dando la sal correspondiente sin resolver la posición de protonación.^[14] En cambio, la reacción con el bromo y el yodo provocan la ruptura del anillo triazol y la pérdida de nitrógeno para dar las correspondientes piridinas (**Esquema II-14**).^[14, 27]



Esquema II-14. Reacciones de triazolopiridinas con ácido 3,5-dinitrobenzoico y halógenos.

El tratamiento de las 3-aciltriazolopiridinas con ácido perclórico en dioxano para dar las correspondientes sales fue estudiado por Regitz.^[20] En este trabajo se propone como primer paso la protonación del nitrógeno piridínico N8, seguida de una apertura del enlace N8-N1 para dar las sales (**Esquema II-15**) sin que se haya observado, según el autor, la liberación de nitrógeno.



Esquema II-15. Protonación de triazolopiridinas con HClO_4 .

La posición de protonación en la [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina ha sido discutida por Armarego, sugiriendo que la protonación ocurre exclusivamente en el nitrógeno N2, basándose en los valores de pKa obtenidos a través de estudios espectroscópicos de UV.^[28]

Esta sugerencia ha sido confirmada posteriormente y se encuentra descrita en dos interesantes publicaciones. En el primero de estos trabajos^[29] se estudia la cuaternización de las triazolopiridinas con haluros de alquilo y fenacilo, comprobando la posición de cuaternización por estudios espectroscópicos de DIFNOE, y demostrando inequívocamente que la alquilación ocurre en N2. Solo cuando la triazolopiridina está sustituida en posición C3 con un grupo voluminoso, como es el grupo *t*-butilo, la alquilación ocurre en el nitrógeno N1 y en N2 en proporciones 1/4 (**Figura II-5**). En el segundo trabajo, que se apoya en cálculos teóricos, se confirma que efectivamente el N2 es la posición de cuaternización más favorecida.^[30]

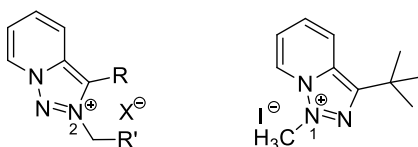
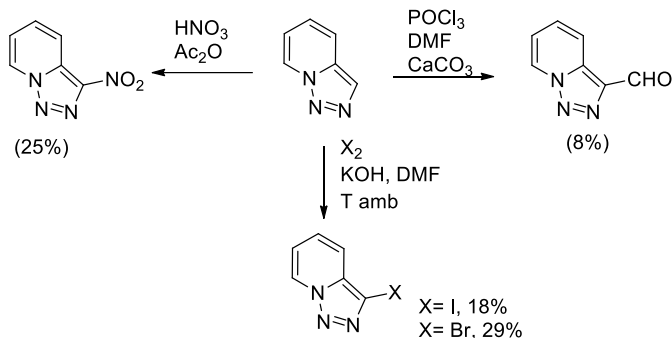


Figura II-5. Alquilación de triazolopiridinas.

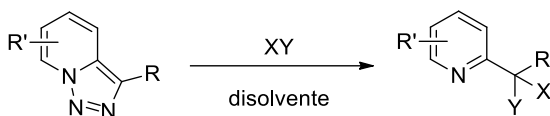
Las únicas reacciones de sustitución electrofílica descritas hasta el momento para la posición C3 de la triazolopiridina **1a** son la formulación de Vilsmeier,^[31] la nitración^[27] y las halogenaciones (iodación y bromación) en medio básico.^[32] Las dos primeras reacciones fueron descritas por Jones y colaboradores y dan lugar a la 3-nitrotriazolopiridina y la triazolopiridina 3-carbaldeído en bajos rendimientos, mientras que las halogenaciones han sido descritas por Abarca y colaboradores más recientemente (**Esquema II-16**). Es de destacar que las halogenaciones solo dan lugar a sustitución en C3, y no a apertura, en medio básico.

II. Antecedentes bibliográficos



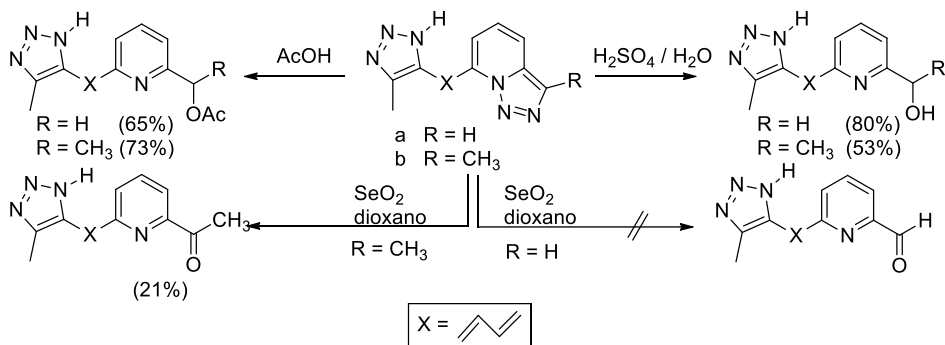
Esquema II-16. Nitración, formilación de Vilsmeier y halogenación de la [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina.

Jones y colaboradores llevaron a cabo un estudio exhaustivo de las reacciones de apertura de triazolopiridinas con electrófilos tales como ácido acético, ácido sulfúrico, halógenos y dióxido de selenio, que conducen a la formación de piridinas sustituidas (**Esquema II-17**).^[12] Las distintas condiciones ensayadas y los rendimientos de los productos obtenidos se encuentran recogidos en la **Tabla II-1**.



Esquema II-17. Apertura de triazolopiridinas.

Posteriormente, Abarca y Ballesteros estudiaron las aperturas de triazolopiridinas sustituidas con dienos con los electrófilos, ácido sulfúrico diluido, ácido acético y dióxido de selenio en dioxano (**Esquema II-18**).^[33]



Esquema II-18. Apertura de dienos.

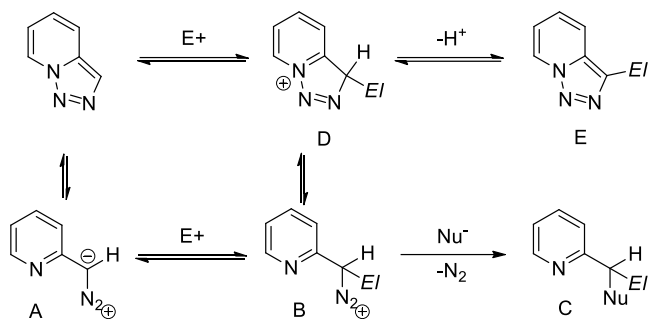
Tabla II-1. Condiciones ensayadas por Jones y colaboradores para la apertura de triazolopiridinas.

Entrada	R	R'	XY	Disolvente	X	Y	Rendimiento
1	H	H	Cl ₂	CCl ₄	Cl	Cl	67%
2	H	H	Br ₂	CCl ₄	Br	Br	75%
3	H	H	NBS	CCl ₄	Br	Br	79%
4	H	H	Hg(OAc)	AcOH	HgOAc	OAc	60%
5	H	5-OCH ₃	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	30%
6	H	5-OCH ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	78%
7	H	7-(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHOH)	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	98%
8	H	7-(C ₆ H ₅) ₂ CHOH	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	76%
9	H	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	78%
10	H	H	AcOH	AcOH	H	OAc	70%
11	H	H	SeO ₂	Dioxano	O	O	89%
12	CH ₃	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	69%
13	CH ₃	H	AcOH	AcOH	H	OAc	98%
14	CH ₃	H	SeO ₂	Clorobenzeno	O	O	84%
15	H	4-CH ₃	Br ₂	CCl ₄	Br	Br	58%
16	H	5-CH ₃	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	30%
17	H	5-CH ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	80%
18	H	6-CH ₃	AcOH	AcOH	H	OAc	98%
19	H	7-CH ₃	SeO ₂	Dioxano	O	O	<10%
20	H	7-CH ₃	SeO ₂	Xileno	O	O	100%
21	CONEt ₂	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	70%
22	CONEt ₂	H	AcOH	AcOH	H	OAc	73%
23	CONEt ₂	H	SeO ₂	Xileno	O	O	80%
24	H	7-CH ₂ OH	SeO ₂	Xileno	O	O	50%
25	H	7-O CH ₃	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	80%
26	H	7-O CH ₃	SeO ₂	Clorobenzeno	O	O	60%
27	Me	7-(<i>p</i> -anisol)	SeO ₂	Clorobenzeno	O	O	70%
28	Me	7-piperidinil	AcOH	AcOH	H	OAc	75%

3.2 Mecanismos de apertura de las [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridinas

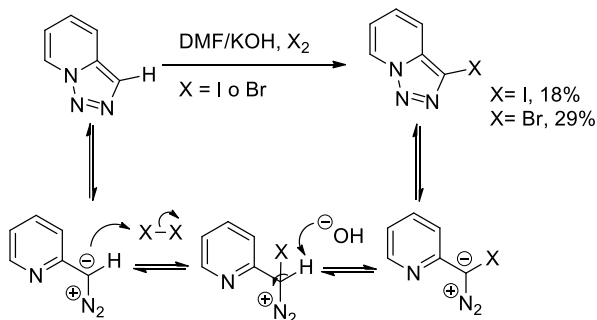
En la bibliografía se encuentran descritas dos alternativas mecanísticas para la apertura de triazolopiridinas por reacción con electrófilos. La primera de ellas, propuesta por Jones, supone un mecanismo basado en un proceso iónico que permite explicar tanto la sustitución electrofílica en la posición C3, reacciones de nitración y/o formilación, como la apertura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno por reacción con otros electrófilos no alquilantes (Br_2 , H_2SO_4 , AcOH , SeO_2), dando lugar a piridinas sustituidas.^[27]

Este mecanismo se basa en el equilibrio existente entre la forma abierta (A) y la forma cerrada del anillo de triazol (Esquema II-19), así como el mismo equilibrio entre forma abierta (B) y forma cerrada (D) del intermedio sustituido en C3 con el electrófilo. Si el electrófilo es un grupo electrón atractor (grupos formilo y nitro), el intermedio B tendrá una semivida más larga y la desprotonación del intermedio D competirá con la pérdida de nitrógeno formándose la triazolopiridina 3-sustituida (E). En cambio los electrófilos que no estabilizan el intermedio diazo (B) favorecen que se dé el ataque nucleofílico, seguido por pérdida de nitrógeno y formación del producto C.



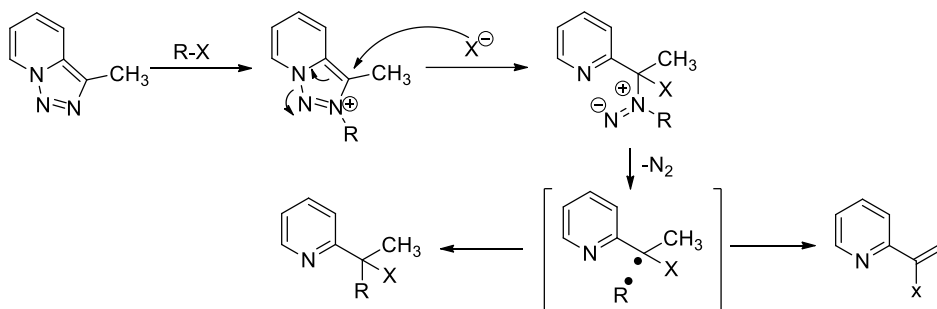
Esquema II-19. Mecanismo iónico.

Para las halogenaciones en medio básico^[32] en la posición C3 de la triazolopiridina, Abarca y Ballesteros propusieron también un mecanismo iónico (Esquema II-20).



Esquema II-20. Mecanismo de halogenación en medio básico de triazolopiridinas.

En 1998 Abarca y Ballesteros^[34] llevaron a cabo un estudio mecanístico de la reacción de apertura del anillo de triazol y pérdida de N₂ con 3-metiltriazolopiridina en presencia de agentes alquilantes y en diferentes disolventes. En todos los casos estudiados se obtuvieron mezclas de numerosos productos cuya formación, según los autores, solo puede explicarse por la existencia de especies radicalarias intermedias, por lo que postularon un mecanismo de apertura mixto (**Esquema II-21**). En el primer paso de este mecanismo el electrófilo se coordina a N2, a continuación el nucleófilo ataca a la posición C3 lo cual provoca que el anillo de triazol se abra generando un 1,1-diazeno que pierde nitrógeno formando dos radicales. La combinación de ambos radicales da lugar finalmente a la piridina 2-sustituída. La presencia de un radical piridínico explica la formación de productos secundarios tipo alquenos.



Esquema II-21. Mecanismo radicalario de apertura de triazolopiridinas.

Para evidenciar la presencia de los radicales libres en el medio de reacción se recurrió al uso de DDPH (2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-pricrilhidrazilo), un radical estable que se usa como *scavenger* (**Figura II-6**).

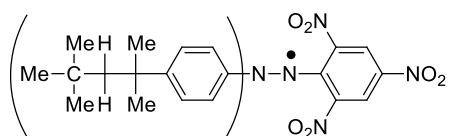


Figura II-6. 2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-pricrilhidrazilo.

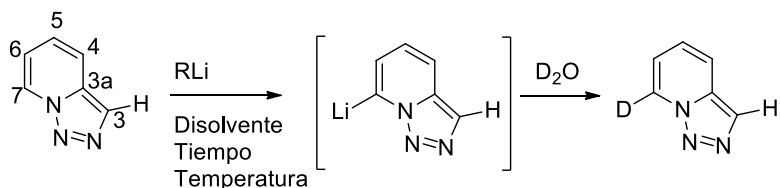
Cuando la descomposición de la sal se realiza en acetonitrilo como disolvente y en presencia de DPPH se observa un cambio de color de violeta (color característico del DPPH en disolución) a amarillo. El cambio de color indica la interacción entre el DPPH y los radicales libres en el medio de reacción. Así mismo, los radicales formados se captaron con nitrosobenceno, y se detectaron por EPR, justificando el mecanismo propuesto.

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas se encuentran en equilibrio en disolución con su forma de diazo compuesto, por tanto, como diazo compuestos pueden sufrir en determinadas condiciones una pérdida de nitrógeno para dar lugar a piridil carbenos

que se estabilizarán en el medio de reacción. Dado que este tipo de reacciones son parte importante de esta tesis, los ejemplos concretos descritos en la bibliografía hasta el momento se expondrán más adelante (capítulo III, apartados D y E).

3.3 Metalaciones regioselectivas de [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas

En 1982 Jones y Sliskovic^[11] fueron los primeros en llevar a cabo reacciones de litiación en [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas. Estos autores realizaron un estudio en el que se ensayaron diversas bases líticas y condiciones de reacción con el fin de optimizar esta reacción (**Esquema II-22, Tabla II-2**).



Esquema II-22. Metalación de la triazolopiridina.

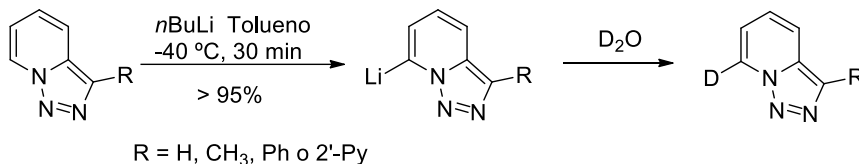
Tabla II-2. Condiciones ensayadas por Jones y Sliskovic para la litiación de triazolopiridinas.

Entrada	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Conversión (%)
1	<i>n</i> BuLi	éter	-10 °C	3 h	50
2	<i>n</i> BuLi	éter	-40 °C	6 h	70
3	<i>n</i> BuLi	éter	-50 °C	2 h	66
4	<i>n</i> BuLi	éter	-70 °C	0.5 h	50
5	<i>n</i> BuLi	THF	-40 °C	6 h	50
6	<i>n</i> BuLi	THF	-40 °C	24 h	50
7	<i>n</i> BuLi /TMEDA	THF	-40 °C	6 h	10
8	<i>n</i> BuLi /TMEDA	THF	-40 °C	24 h	20
9	LDA	éter	-40 °C	6h	85
10	LDA	THF	-60 °C	6h	60

En todas las condiciones de reacción se observó que la metalación se daba de manera regioselectiva en la posición C7 de la triazolopiridina, sin observarse la formación de productos secundarios.

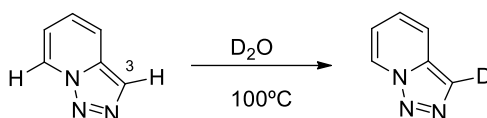
Los mejores rendimientos se obtuvieron con LDA en éter a -40°C durante 6 horas (**Tabla II-2**, entrada 9). Posteriormente, Abarca y Ballesteros^[15] optimizaron estas condiciones determinándose que al tratar la [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina a -40°C en

tolueno con 1.05 equivalentes de *n*BuLi, la metalación se completaba en 30 minutos (**Esquema II-23**) y la conversión se incrementaba al 95%.



Esquema II-23. Metalación de la triazolopiridina en las condiciones de Abarca y Ballesteros.

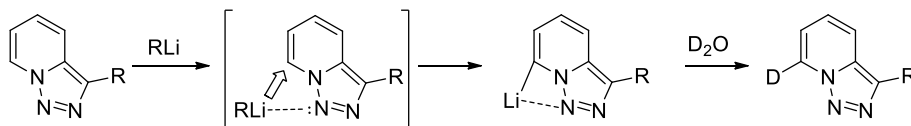
La posición de litiación en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina no corresponde al enlace C-H más ácido. Wentrup en 1978^[35] mediante reacciones de intercambio con D₂O había demostrado que el protón de mayor acidez es el situado en la posición C3. Calentando la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en una solución de D₂O a una temperatura de 100°C se produce el intercambio H-D del hidrógeno en la posición C3 (**Esquema II-24**). Este intercambio se ve fuertemente catalizado en presencia de NaOD (catálisis básica) pero no en presencia de D₂SO₄ (catálisis ácida).



Esquema II-24. Deuteración en C3.

De ello se deduce que la regioselectividad encontrada en la litiación de triazolopiridinas es un proceso dirigido por el par electrónico libre del nitrógeno en posición “peri” (N1), que establece algún tipo de interacción coordinante con los reactivos líticos orientándolos hacia la posición C7, actuando así como grupo *orto*-director.^[11]

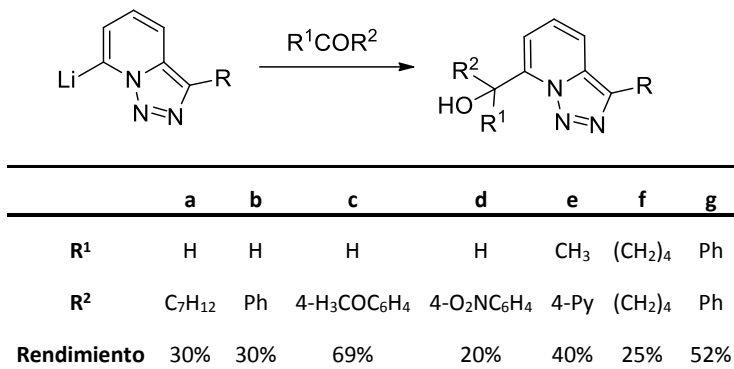
Recientemente, en colaboración con Elguero, Alkorta y Blanco,^[36] se estudió la litiación regioselectiva de la triazolopiridina desde un punto de vista teórico mediante análisis por DFT y AIM. Estos cálculos pusieron de manifiesto que la 7-litiotriazolopiridina es el derivado lítico más estable debido a la presencia del par electrónico del nitrógeno N1, capaz de coordinar a la especie lítica (**Esquema II-25**).



Esquema II-25. Efecto del par electrónico de N1 en la metalación.

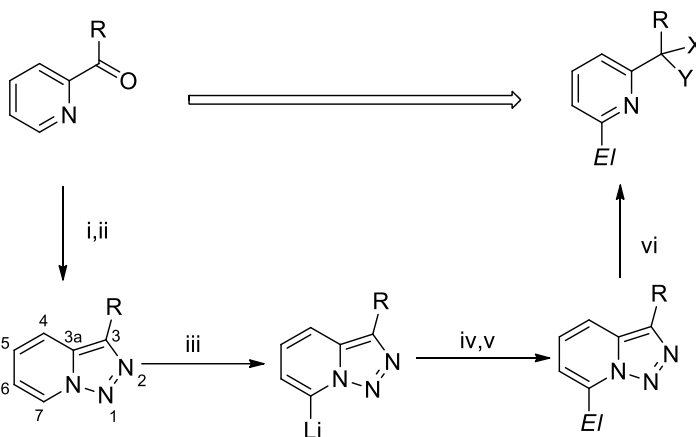
La regioselectividad en la reacción de litiación ha sido aprovechada por varios autores para sintetizar nuevas familias de compuestos con estructura de triazolopiridina 7-

sustituida. Por ejemplo, Jones hizo reaccionar al derivado lítico de la triazolopiridina con electrófilos de tipo aldehído o cetona para obtener alcoholes primarios o secundarios, respectivamente (**Esquema II-26**).^[11, 37]



Esquema II-26. Síntesis de alcoholes secundarios y terciarios.

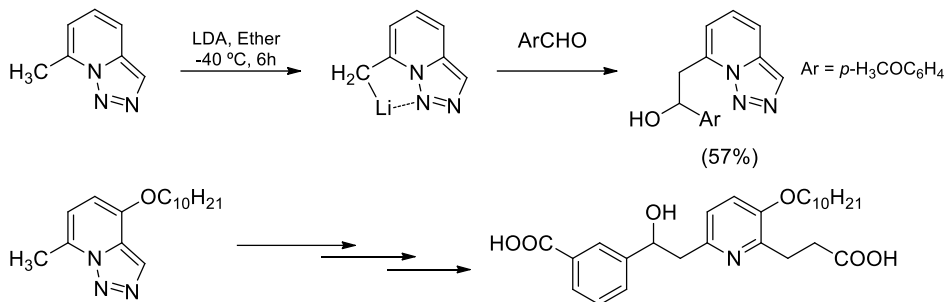
La combinación de esta reacción de metalación regioselectiva de las triazolopiridinas con la reacción de apertura del anillo de triazol de estas moléculas da lugar a una de las aplicaciones más importantes de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas: la síntesis de piridinas 2,6-difuncionalizadas (**Esquema II-27**).^[12] Como se comentará más adelante en este capítulo, esta estrategia ha dado lugar a diversos ligandos polinitrogenados con aplicaciones en los campos de la química de coordinación y del magnetismo molecular.



Esquema II-27. Síntesis de piridinas 2,6-difuncionalizadas i) H₂NNH₂ ii) MnO₂,CHCl₃ iii) *n*BuLi,Tolueno,-40 °C iv) Electrófilo v) NH₄Cl, H₂O vi) AcOH (X = H, Y = OAc), H₂SO₄ 3M (X = H, Y = OH)....

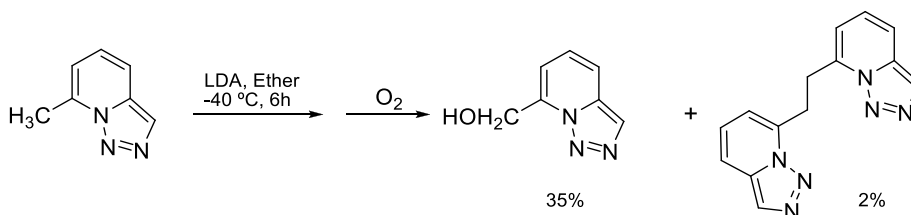
Jones y colaboradores también observaron el efecto director del N1 (nitrógeno “peri”) en la litación cuando llevaron a cabo en 1982 la reacción de desprotonación de la 7-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina la cual da lugar al intermedio organolítico

bencílico.^[11] Daines y colaboradores^[38] aprovecharon esta reacción para la síntesis de un antagonista del receptor de leucotrieno B4 en 1993 (**Esquema II-28**).



Esquema II-28. Efecto director del N1.

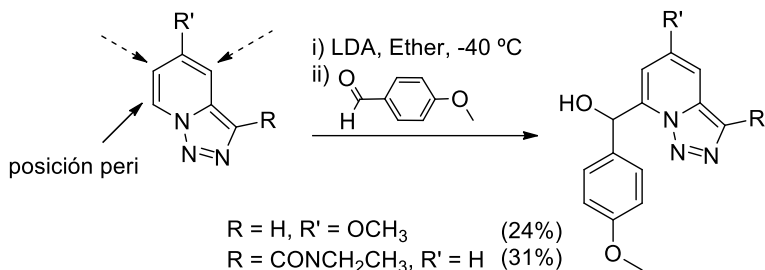
Cuando la 7-metiltriazolopiridina se hizo reaccionar con LDA a -40°C y el derivado lítico se puso en presencia de oxígeno se obtuvieron diferentes productos, como la 7-hidroximetil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina y un dímero (**Esquema II-29**).^[11]



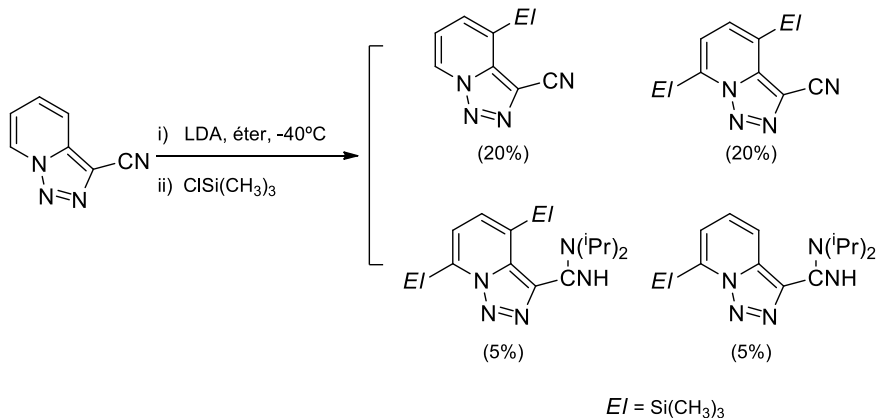
Esquema II-29. Efecto director del N1 con la 7-metiltriazolopiridina. Dimerización en presencia de oxígeno.

Dada la importancia en la química de las [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas del efecto del N1 en la litiación regioselectiva de estas moléculas, se llevaron a cabo diversos estudios buscando cambiar la posición de litiación.^[16] Para ello se introdujeron grupos *orto*-directores en el anillo de triazolopiridina y se llevó a cabo la reacción de litiación con LDA seguida de la adición de un electrófilo. Concretamente se utilizaron los grupos metoxilo en la posición C5, con el fin de orientar la litiación a C4 o C6, o el grupo carboxamida en C3, para orientar la metalación a C4. Sin embargo, en todos los casos se observó que la metalación se había producido en C7, por lo que el efecto orientador del N peri resultó más importante que el de estos grupos *orto*-directores (**Esquema II-30**).

II. Antecedentes bibliográficos

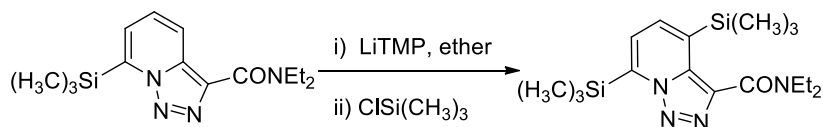
Esquema II-30. Efecto de los grupos *orto*-directores.

Con el mismo objetivo, Jones y colaboradores estudiaron el efecto del grupo nitrilo en la posición C3 de la 3-cianotriazolopiridina sobre la posición de litiación en una publicación de 1995.^[21] Para ello llevaron a cabo la reacción de litiación de la 3-cianopiridina, con LDA en éter a -40°C , seguida de la adición de cloruro de trimetil sililo. En estas condiciones se aisló una mezcla compleja de productos entre los que se pueden identificar algunos productos funcionalizados en posición C4 (**Esquema II-31**). De esto puede deducirse que hay una orientación del grupo ciano a la litiación en posición C4, pero la complejidad de la reacción hace que no tenga utilidad sintética.



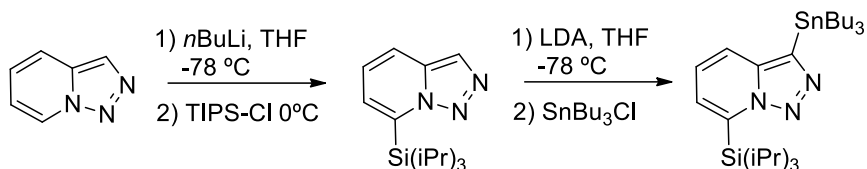
Esquema II-31. Excepción a la metalación regioselectiva.

Cuando la posición C7 está bloqueada, el grupo dietilcarboxamida actúa como orientador tal como se observa en la reacción de litiación de 7-trimetilsilil-3-dietilcarbamoiltriazolopiridina que da lugar al compuesto sustituido en la posición C4 con muy bajo rendimiento (5%) (**Esquema II-32**).^[21]



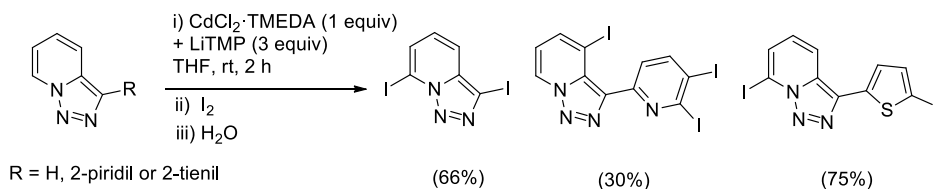
Esquema II-32. Metalación en 4 en una triazolopiridina protegida en 7.

Recientemente Harris y colaboradores^[39] han usado el grupo triisopropilsililo para bloquear la posición C7 y litiar posteriormente en C3 con el objetivo de introducir un grupo estannato en esta posición (**Esquema II-33**).



Esquema II-33. Metalación en C3 mediante protección de la posición C7.

Abarca, Ballesteros, Quéguiner y Mogin^[40] llevaron a cabo metalaciones en la posición C7 utilizando complejos de Bu_3MgLi en rendimientos excelentes. Además también publicaron metalaciones dobles y triples utilizando como base (TMP_3CdLi -TMEDA) (**Esquema II-34**).



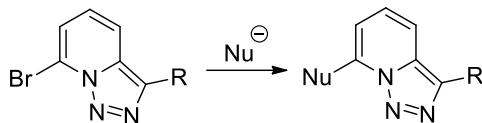
Esquema II-34. Metalación doble y triple.

3.4 Reacciones con nucleófilos

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, y sus derivados 3-sustituídos no reaccionan con nucleófilos de forma directa.^[2] Sin embargo, es posible llevar a cabo sustituciones nucleofílicas sobre derivados halogenados de triazolopiridinas como la 7-bromo triazolopiridina 3-sustituída o la 5-bromotriazolopiridina 3-sustituída.

Los 7-bromoderivados pueden obtenerse fácilmente vía litación y posterior tratamiento con dibromotetracloroetano.^[41-42] Estos compuestos reaccionan con metóxido sódico, 4-metoxifenóxido sódico, o tiofenóxido sódico en DMF a 90°C dando los correspondientes productos de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con altos rendimientos. En solución etanólica a 80°C reaccionan con hidracina, o piperazina dando los derivados nitrogenados correspondientes con un rendimiento menor (~60%) mientras que no reaccionan con azida sódica ni con isocianato potásico (**Esquema II-35**).^[43]

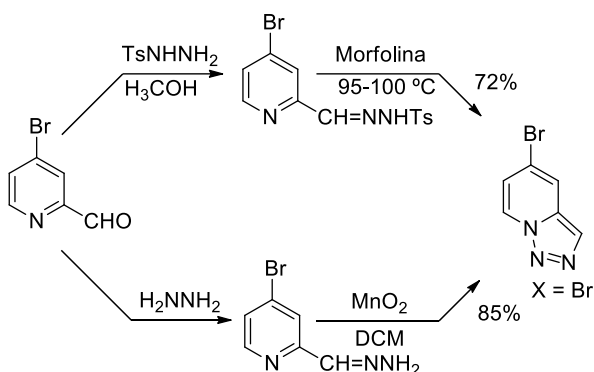
II. Antecedentes bibliográficos



R	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CONCH ₂ CH	
Nu	OCH ₃	OCH ₃	4-OC ₆ H ₄ O	CH ₃	SPh	Piperidine	NHNH ₂	OCH ₃
Rendimiento	95%	90%	90%	95%	60%	65%	92%	

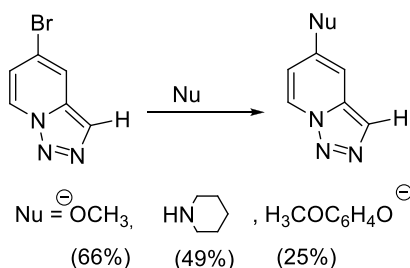
Esquema II-35. Reacciones S_NAr con 7-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

La reacción de sustitución nucleofílica aromática también puede llevarse a cabo a partir de 5-bromotriazolopiridinas. Sin embargo, como no se puede llevar a cabo una metalación regioselectiva en la posición C5 de la triazolopiridina, estos compuestos han de ser preparados utilizando 4-bromopiridinas como productos de partida (Esquema II-36).^[44]



Esquema II-36. Síntesis de 5-bromotriazolopiridinas.

La 5-bromotriazolopiridina reacciona con nucleófilos permitiendo así la funcionalización de la posición C5 de la triazolopiridina con este tipo de sustituyentes (Esquema II-37).^[44] La 5-clorotriazolopiridina y la 6-bromotriazolopiridina no dan lugar a la reacción de sustitución nucleofílica.

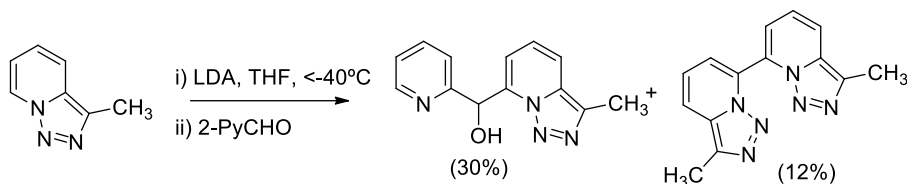
Esquema II-37. Reacciones S_NAr con 5-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

3.5 Reacciones de dimerización de [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas

Los compuestos heterocíclicos π -deficientes dan lugar, en determinadas condiciones de litación, a productos derivados de un proceso de dimerización, conocido también como proceso de acoplamiento inducido por agentes metalantes. Comportamiento que no se observa en heterociclos π -excedentes donde la reacción de litación transcurre con facilidad.

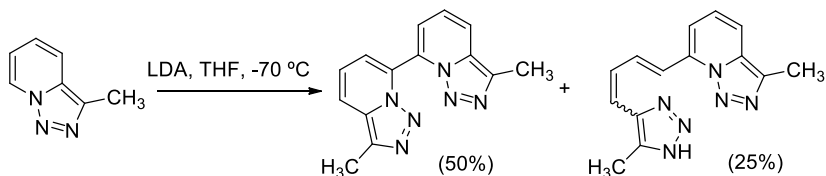
Esta clase de acoplamiento (*dimerización*) es conocido pero ha sido poco estudiado. Podemos encontrar algunos antecedentes bibliográficos referidos a la dimerización de piridinas.^[45]

La reacción de dimerización en [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas fue descrita por primera vez por Abarca y Ballesteros en 1997, el dímero 7,7'-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina) fue obtenido como subproducto en la litación de la 3-metiltriazolopiridina seguida de tratamiento con 2-piridilcarbaldehído (**Esquema II-38**).^[17]



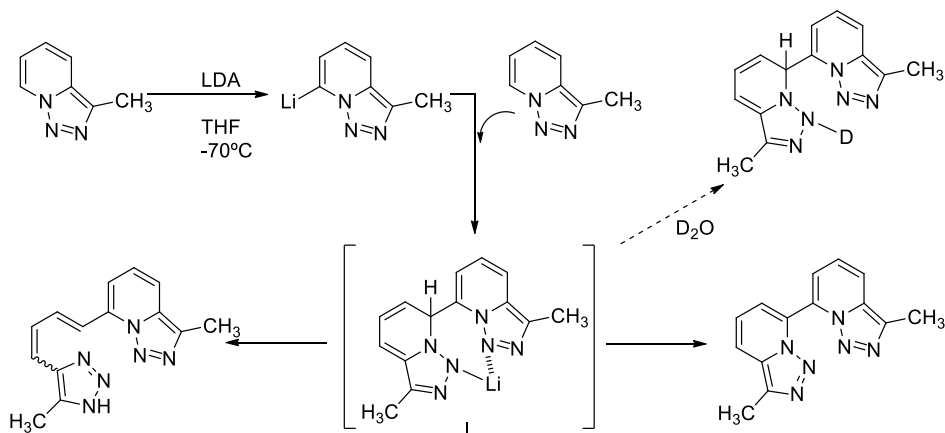
Esquema II-38. Primera evidencia de dimerización de triazolopiridinas.

Dado el interés del producto secundario los mismos autores investigaron distintas condiciones de temperatura, tiempo y relación molar para obtenerlo con mayor rendimiento. En este estudio establecieron que las condiciones más favorables para la obtención de este dímero son THF seco como disolvente, cantidades equimoleculares de triazolopiridina y LDA, atmósfera inerte a una temperatura de -70°C durante 9 horas y mantener posteriormente la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. En estas condiciones obtienen el dímero con un 50% de rendimiento junto con otro compuesto identificado como 1-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-il)-4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno con un 25% de rendimiento (**Esquema II-39**).



Esquema II-39. Formación del dímero y el dieno.

Para explicar esta reacción se ha propuesto un mecanismo en el que la triazolopiridina se litia regioselectivamente en C7 en las condiciones descritas (LDA / THF / -70°C). Una parte del producto de litiación reacciona con la triazolopiridina no litada por la posición C7 formándose un intermedio aducto I, que ha podido captarse al protonarse con D_2O . La evolución de este intermedio por oxidación (o pérdida de LiH) genera el dímero mientras que la apertura de I sin pérdida de nitrógeno genera el dieno (**Esquema II-40**).



Esquema II-40. Mecanismo para la formación del dímero y el dieno.

Estudios posteriores han permitido determinar la estereoquímica de los dienos así como el mecanismo concreto de su formación.^[33]

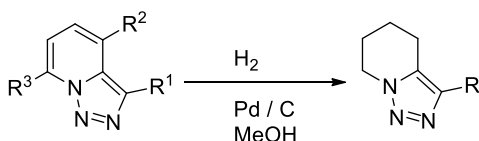
Ha sido descrita también la dimerización, y formación del correspondiente dieno, para otras triazolopiridinas ($\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, 2\text{-Py}$) en condiciones similares. La presencia de estos dímeros es fácil de detectar experimentalmente ya que se trata de compuestos fluorescentes ($\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 455 \text{ nm}$)^[46] que impregnan de un color amarillo muy llamativo a todo el material con el que entran en contacto. Se trata de productos sólidos, con un elevado punto de fusión, superior a 350°C , y escasamente solubles en disolventes orgánicos.

3.6 Reacciones de hidrogenación de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas

En 1999 Abarca *et al.*^[47] llevaron a cabo un estudio completo de la reacción de hidrogenación de diferentes derivados triazolopiridínicos mediante catálisis heterogénea en condiciones suaves (Pd/C , metanol, 25°C , presión atmosférica), obteniendo los productos que se muestran en el **Esquema II-41**.

La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en las condiciones antes mencionadas, da lugar a la 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina con excelente rendimiento. Cuando la triazolopiridina posee un sustituyente metilo, la reacción de reducción depende

fuertemente de la posición de sustitución. Con el metilo en el anillo de triazol, la 3-metiltriazolopiridina, se hidrogena también en el anillo de piridina para dar lugar al tetrahydroderivado. En cambio, cuando el metilo está en el anillo de piridina, no se observó la formación de los productos hidrogenados y se recuperaron los productos de partida



$R^1 = R^2 = R^3 = H$	R = H (90%)
$R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H$	R = CH ₃ (100%)
$R^1 = 2\text{-Py}, R^2 = R^3 = H$	R = 2-Py (46%)
$R^1 = 2\text{-Th}, R^2 = R^3 = H$	R = 2-Th (46%)
$R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = H$	No reacciona
$R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3$	No reacciona
$R^1 = COOC_2H_5, R^2 = R^3 = H$	R = COOC ₂ H ₅ (50%)
$R^1 = CN, R^2 = R^3 = H$	R = CH ₂ NH ₂ (30%)

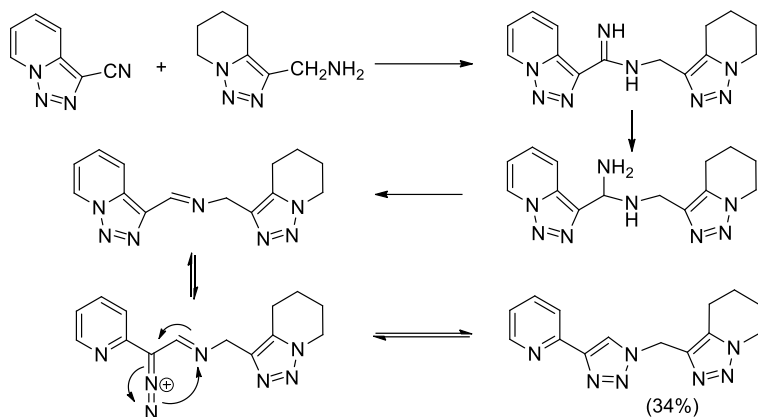
Esquema II-41. Reacciones de hidrogenación en triazolopiridinas.

En el caso de la 3-(2-tienil)-triazolopiridina no se produjo la reducción en las condiciones estándar, a pesar de aumentar el tiempo de reacción hasta 72 horas. Cuando se utilizó el doble de la cantidad de Pd/C, prolongando el tiempo de la reacción a 96 horas, se obtuvo el tetrahydro compuesto con bajo rendimiento.

Cuando la reacción se llevó a cabo a partir de triazolopiridinas sustituidas en su posición 3 con grupos electrón-atrayentes tales como el 2-piridil, carboxilato de etilo, o nitrilo se observó una muy baja reactividad frente a la hidrogenación.

En la hidrogenación de la 3-cianotriazolopiridina junto con la 3-tetrahydro-triazolopiridilmetilamina se aisló otro producto que se identificó como la 3-((4-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridina, cuya formación se justifica mediante el mecanismo siguiente (**Esquema II-42**).

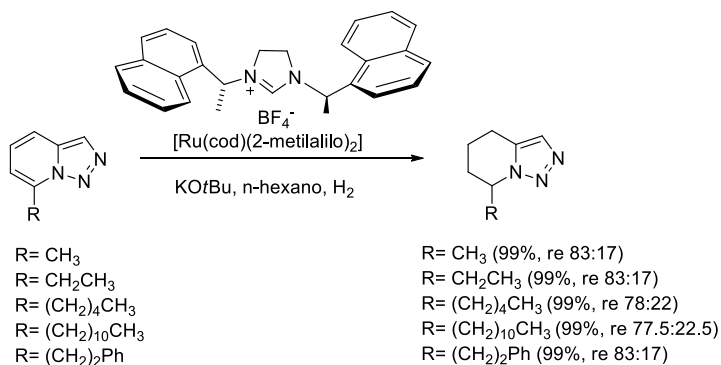
II. Antecedentes bibliográficos



Esquema II-42. Hidrogenación de 3-cianotriazolopiridinas.

El proceso se inicia por la reducción de la 3-cianotriazolopiridina para generar la tetrahidotriazolopiridilmetilamina. La amina ataca al grupo ciano de una molécula del sustrato de partida sin reducir para dar un derivado imínico que, bajo las condiciones de hidrogenación, sufre una reducción del enlace imínico produciendo un intermedio que pierde amoníaco dando lugar a otra imina. Esta nueva imina da lugar finalmente al producto por reestructuración electrónica del anillo de triazol. Este resultado es relevante, ya que fue el primer ejemplo de un proceso de isomerización del anillo de triazol, propiedad que se discutirá más adelante en este capítulo.

Muy recientemente Glorius y colaboradores^[48] han descrito un método de hidrogenación asimétrica de triazolopiridinas 7-alkilsustituidas. Para ello emplearon un catalizador de tipo rutenio carbeno N-heterocíclico quiral en hexano, bajo presión de hidrógeno, en presencia de *tert*-butóxido potásico y a temperatura ambiente (**Esquema II-43**). En estas condiciones obtuvieron las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidrotiazolopiridinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades moderadas.



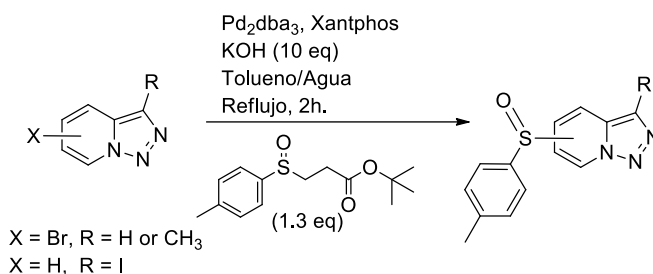
Esquema II-43. Hidrogenación asimétrica de triazolopiridinas 7-sustituidas.

3.7 Reacciones de acoplamiento de [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas

En los últimos años se han publicado varios ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, en las cuales se forma un nuevo enlace entre un carbono de la triazolopiridina y otro carbono o heteroátomo.

Uno de los aspectos de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas que se ha abordado en esta tesis, han sido las reacciones de acoplamiento cruzado de estos heterociclos con arilos o heteroarilos. Por este motivo, los ejemplos de estas reacciones descritos en la bibliografía hasta el momento se detallarán más adelante (capítulo III, apartado C.1). En este apartado se describen los ejemplos de reacciones de acoplamiento entre triazolopiridinas y carbonos o heteroátomos que no forman parte de grupos arilo, descritos hasta el momento.

Abarca, Ballesteros, Colbert y Leroux^[49-50] llevaron a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre derivados halogenados de triazolopiridinas y ésteres de sulfínilo, con el fin de obtener sulfóxidos de triazolopiridina. Para ello utilizaron la metodología previamente descrita por Poli *et al.*^[51] (**Esquema II-44**).



Esquema II-44. Síntesis de triazolopiridil sulfóxidos.

En la **Tabla II-3** se recogen los triazolopiridil sulfóxidos obtenidos mediante la metodología descrita. En las reacciones a partir de las halotriazolopiridinas en las que el halógeno está en las posiciones activadas frente a la sustitución nucleofílica, (C7 y C5, entradas 1 y 4), se obtuvieron los sulfóxidos en altos rendimientos, así como para la 4-bromo-3-metiltriazolopiridina (entrada 5).

La 6-bromo-3-metiltriazolopiridina y la 6-bromotriazolopiridina tienen un comportamiento diferente en esta reacción (entradas 2 y 3). La primera da lugar al triazolopiridil sulfóxido en rendimientos moderados, mientras que en la reacción de la segunda no se detectó el correspondiente sulfóxido. En ambas reacciones se formaron tioéteres identificados como 6-(*p*-tolilto)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina y 6-(*p*-tolilto)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina (**Figura II-7**). En la reacción a partir de la 4-bromo-3-metiltriazolopiridina también se aislaron trazas de un tioéter (**Figura II-7**).

Cuando se llevó a cabo esta reacción con la 3-iodotriazolopiridina se obtuvo el sulfóxido en bajos rendimientos junto con el dímero de triazolopiridina por la posición 3 (Figura II-7).

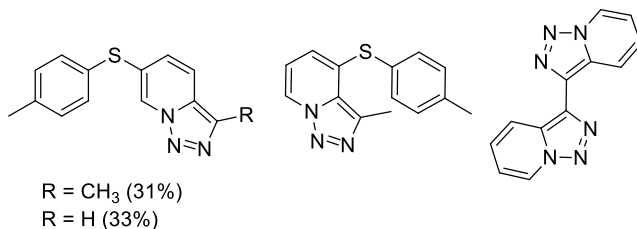


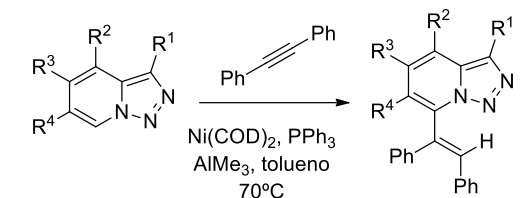
Figura II-7. Productos secundarios.


Tabla II-3. Triazolopiridil sulfóxidos obtenidos.

Entrada	Triazolopiridina halogenada	Producto	Rendimiento
1			82%
2			32%
3		-	-
4			84%
5			80%
6			20%

En 2012 Driver y colaboradores^[52] describieron una reacción de alquienilación de triazolopiridinas catalizada por níquel (Esquema II-45). Esta reacción transcurre

regioselectivamente, obteniéndose en todos los casos 7-viniltriazolopiridinas con una proporción *E/Z* > 95:5, y con una buena tolerancia a los distintos grupos funcionales presentes en el anillo de triazolopiridina.



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendimiento
H	H	H	H	97%
CH ₃	H	H	H	93%
Ph	H	H	H	94%
H	CH ₃	H	H	95%
CH ₃	H	CH ₃	H	95%
H	-CH=CH-CH=CH-	H	H	96%
H	H	OCH ₃	H	81%
H	H		H	80%
H	H	H	CH ₃	85%
CH ₃	H	H	F	71%

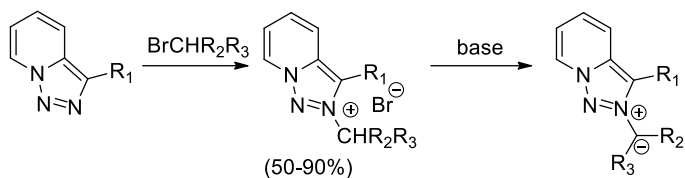
Esquema II-45. Alquenilación de triazolopiridinas.

En este trabajo también se estudió el efecto que tenían los sustituyentes del alquino en la reacción, comprobándose que la reacción funcionaba mejor con alquinos sustituidos con grupos arilo que con alquinos alquil sustituidos. Los sustituyentes electrón-atradores en el alquino también redujeron el rendimiento de la reacción.

3.8 Reacciones de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con electrófilos alquilantes

Se ha estudiado la reactividad de las triazolopiridinas frente a electrófilos alquilantes determinándose que en todos los casos la posición de alquilación corresponde al nitrógeno N2. La posición de alquilación se ha determinado mediante análisis de DIFNOE (Esquema II-46).^[29]

El tratamiento de las sales de triazolopiridina en medio básico (carbonato potásico en acetonitrilo o la mezcla carbonato potásico, trietilamina en tolueno) dio lugar a la formación de los iluros de triazolopiridinio (Esquema II-46).^[53]

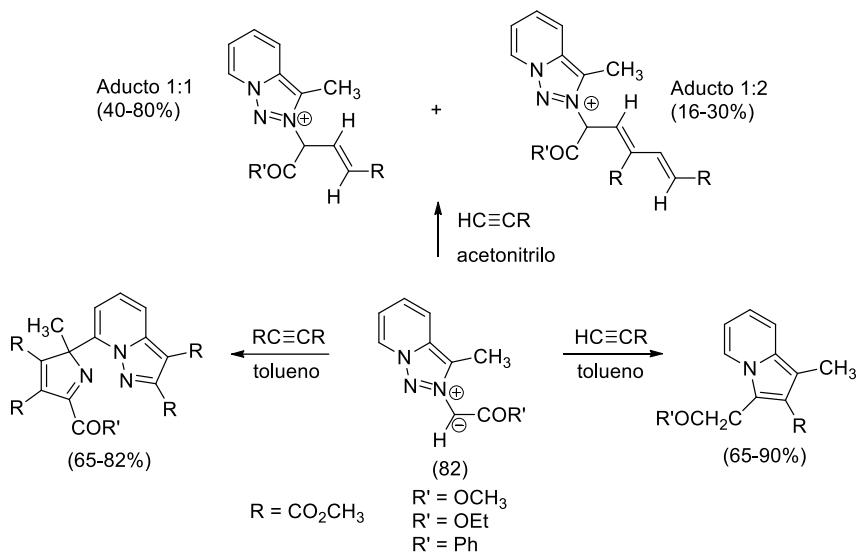


Esquema II-46. Preparación de las sales y los iluros de triazolopiridina.

3.9 Reactividad de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos

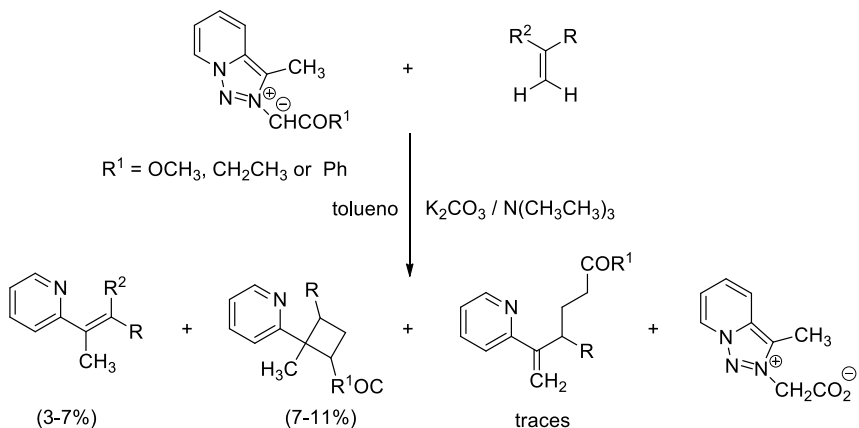
Inicialmente se llevó a cabo un estudio de la reactividad de iluros de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio con ésteres acetilénicos.^[54-57] Se comprobó que los resultados de estas reacciones dependían en gran parte de la polaridad del disolvente y el éster acetilénico utilizado. Cuando se utilizó acetonitrilo como disolvente la reacción de los iluros con propiolato de metilo dio lugar, en cada caso, a dos productos diferentes identificados como los aductos 1:1 y 1:2. Ambos aductos poseen una estructura de iluros, presentando intensa coloración roja o anaranjada según su estructura y un marcado solvatocromismo.^[54]

En las reacciones con tolueno se obtuvieron diferentes productos de reacción en función del éster acetilénico utilizado, con propiolato de metilo se obtuvieron compuestos con estructura de indolizina, constituyendo un nuevo método de síntesis de este tipo de heterociclos.^[56] Sin embargo, con el dipolarófilo dimetilacetilendicarboxilato (DMAD) los iluros dieron lugar a pirazolo[1,5-*a*]piridinas, por adición de dos moléculas de DMAD y ruptura del enlace N2-N3, con lo que se produce la apertura del anillo de triazolopiridina. La determinación de esta estructura se realizó por difracción de Rayos X.^[55]



Esquema II-47. Reactividad de los iluros frente a ésteres acetilénicos en diferentes disolventes.

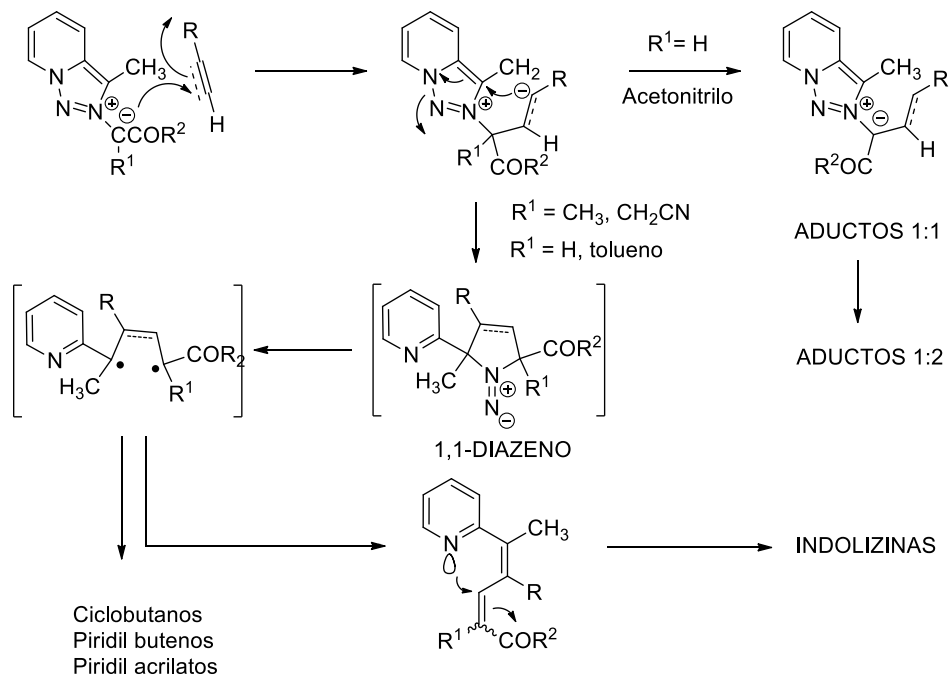
La reacción de los iluros con diversos acrilatos y tolueno como disolvente dio lugar como productos a los 3-(2-piridil)acrilatos, 2-piridilciclobutanos, piridilpent-1-eno y el zwitterión (**Esquema II-48**).^[56]



Esquema II-48. Reactividad de los iluros frente a acrilatos.

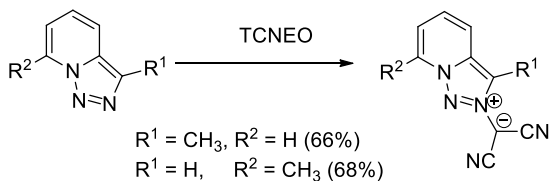
La formación de todos los compuestos descritos se puede explicar por un mecanismo común (**Esquema II-49**) en el que se da una reacción inicial de adición de tipo Michael del iluro al dipolarófilo. Cuando el disolvente es polar se produce una migración de protón generando los aductos 1:1, que por adición de una segunda molécula de dipolarófilo genera los aductos 1:2. En cambio cuando la reacción transcurre en tolueno, se dificulta la migración de protón y en este caso se forma un intermedio con

estructura de 1,1-diazeno que evoluciona perdiendo nitrógeno y generando un dirradical. La estabilización posterior de este, explica los diferentes resultados, como la formación de indolizinas, los ciclobutanos, etc.



Esquema II-49. Mecanismo propuesto para las reacciones de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos.

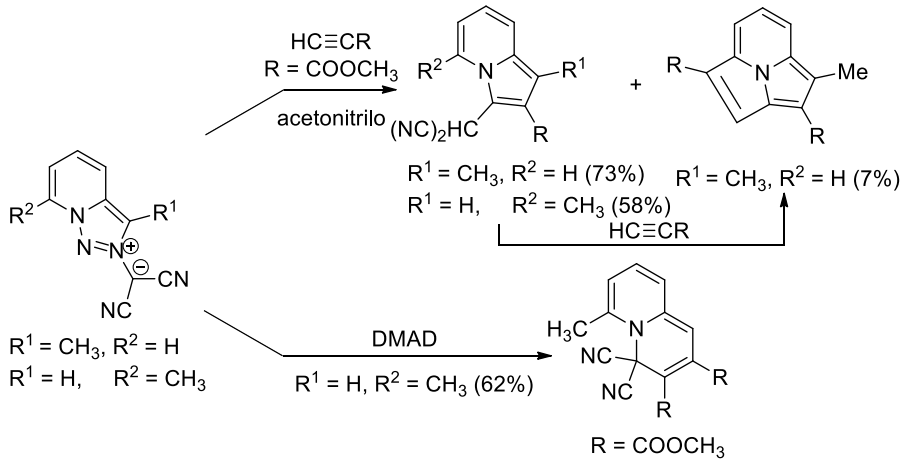
Se prepararon los iluros de 2-dicianometil-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio y 2-dicianometil-7-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio^[58] mediante la reacción de las triazolopiridinas correspondientes con óxido de tetracianoetileno según el método de Linn y colaboradores (**Esquema II-50**).^[59-61]



Esquema II-50. Preparación de iluros de dicianometil triazolopiridinos.

La reactividad de estos iluros frente a ésteres acetilénicos es diferente según el dipolarófilo elegido.^[58] Los iluros derivados de triazolopiridinas 3-metil sustituidas reaccionan con propiolato de metilo en acetonitrilo dando lugar a indolizinas y (2,2,3)ciclazinas. Este último compuesto, procede de una interesante reacción de cicloadición [8+2] entre la indolizina y el propiolato de metilo. La reacción de los iluros

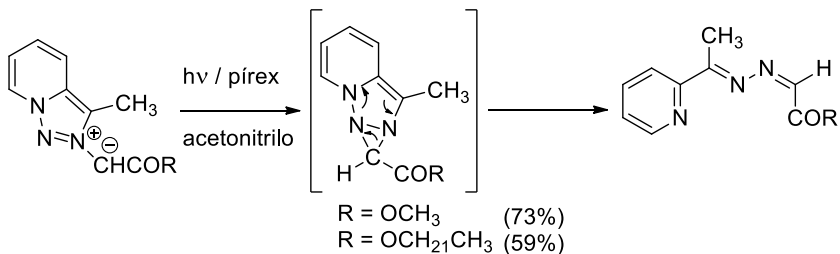
7-metil sustituidos con el propiolato de metilo en acetonitrilo dio lugar solamente a la indolizina. En cambio, la reacción de este iluro con DMAD dio lugar a un producto identificado como 4H-4,4-dician-2,3-dimetoxicarbonil-6-metilquinolizina (**Esquema II-51**).^[58]



Esquema II-51. Reactividad de los iluros de dicianometil triazolopiridinio.

3.10 Fotoquímica de iluros de triazolopiridinio

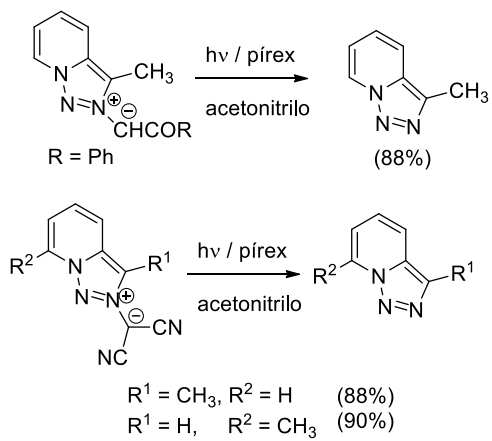
Cuando los iluros de metoxietil triazolopiridinio y etoxietil triazolopiridinio se someten a irradiación en atmósfera de argón, mediante una lámpara de Hg de presión media y en tubos de pírex se detecta la formación de azinas.^[62] La formación de estos compuestos solo puede explicarse si se postula un cierre electrocíclico del iluro para dar lugar a una diaziridina fusionada que se reordena espontáneamente (**Esquema II-52**).



Esquema II-52. Síntesis fotoquímica de azinas a partir de iluros de triazolopiridinio.

Cuando se irradia el iluro de 2-benzoilmetil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinio en las mismas condiciones los resultados son totalmente distintos y se obtiene la 3-metiltriazolopiridina como producto principal. En el caso de los derivados de dicianometil se observa la misma reactividad (**Esquema II-53**).

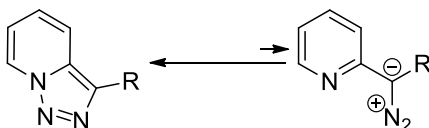
II. Antecedentes bibliográficos



Esquema II-53. Fotoquímica de benzoil y dicianometil iluros de triazolopiridinio.

4. EQUILIBRIO ANILLO-CADENA-ANILLO EN 3-(2-PIRIDIL)-TRIAZOLOPIRIDINAS

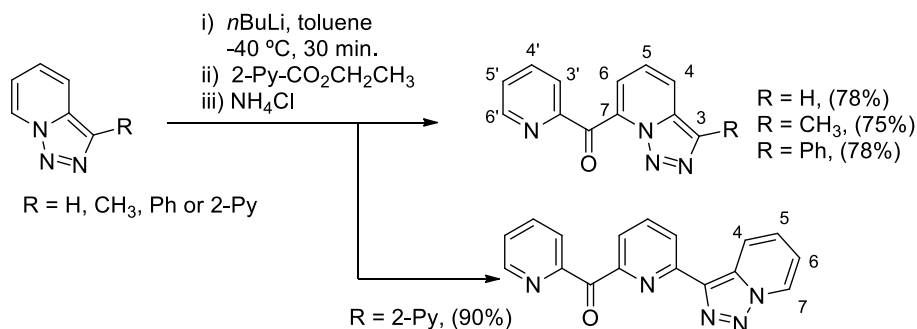
Como se ha comentado previamente, la posición del anillo de triazol en las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas permite que estas moléculas estén en equilibrio con su forma abierta de diazo compuestos mediante una isomerización anillo-cadena (Esquema II-54). Estos procesos son habituales en sistemas heterocíclicos de tipo triazol^[63-65] o tetrazol^[66-68] y determinan la reactividad de estos compuestos así como propiedades como la aromaticidad.



Esquema II-54. Equilibrio entre la forma abierta y la forma cerrada de una triazolopiridina 3-sustituida.

En el caso de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas la forma cerrada de triazol se encuentra estabilizada por la formación de un segundo anillo aromático. Aunque no se han podido aislar hasta el momento los intermedios abiertos (diazo compuestos) de las triazolopiridinas, la reactividad de estas moléculas solo puede explicarse por la existencia de este equilibrio, como se detallará en el siguiente capítulo.

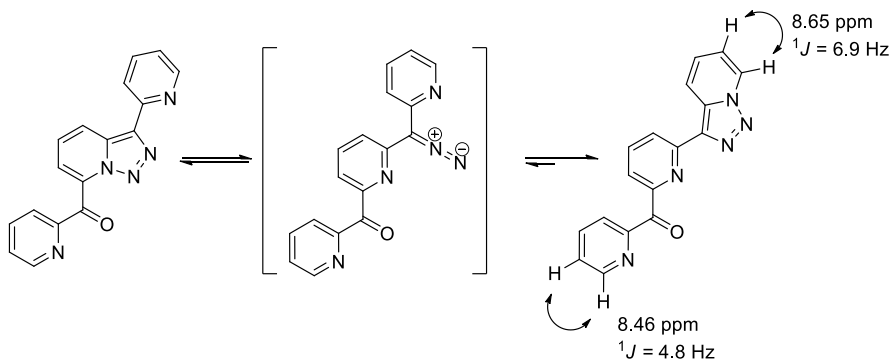
Abarca y Ballesteros fueron los primeros en describir que el conocido equilibrio anillo-cadena propio de las triazolopiridinas, daba lugar a un equilibrio anillo-cadena-anillo en las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas.^[69-70] Los autores llevaron a cabo la síntesis de una serie de derivados con estructura de triazolopiridil piridil metanona mediante litiación de la correspondiente triazolopiridina (*n*BuLi, tolueno, -40°C) y reacción del derivado lítico con picolinato de etilo (Esquema II-55).^[15, 69] Un estudio del RMN ¹H de estos compuestos reveló que existían diferencias significativas entre el derivado piridínico (R= 2'-Py) y los otros compuestos sintetizados en este estudio (R= H, CH₃, Ph).



Esquema II-55. Síntesis de triazolopiridil piridil metanonas.

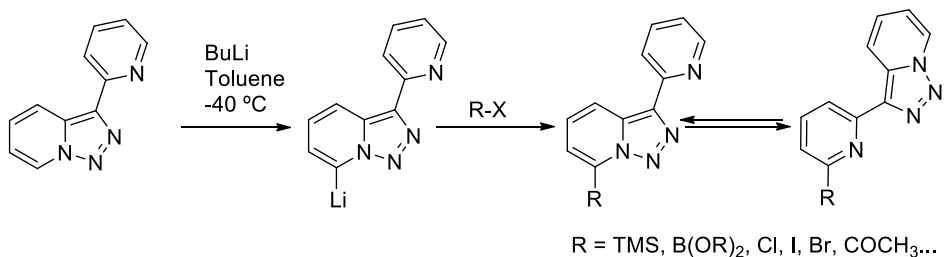
El compuesto sintetizado a partir de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina presentaba en su RMN ¹H un doblete con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz, mientras que los

derivados con R= H, CH₃ o Ph no presentaban esta señal. Una característica importante del RMN ¹H de las triazolopiridinas es que el valor de su J_{H7-H6} se encuentra alrededor de 6.9-7.0 Hz. En cambio en las piridinas la correspondiente $J_{H5'-H6'}$ presenta un valor entre 4.7 y 5.1 Hz. Por lo que, para explicar esta característica del RMN de ¹H del nuevo compuesto propusieron que este sufriera en disolución un equilibrio anillo-cadena-anillo, tal y como se muestra en el **Esquema II-56**.^[69-70]



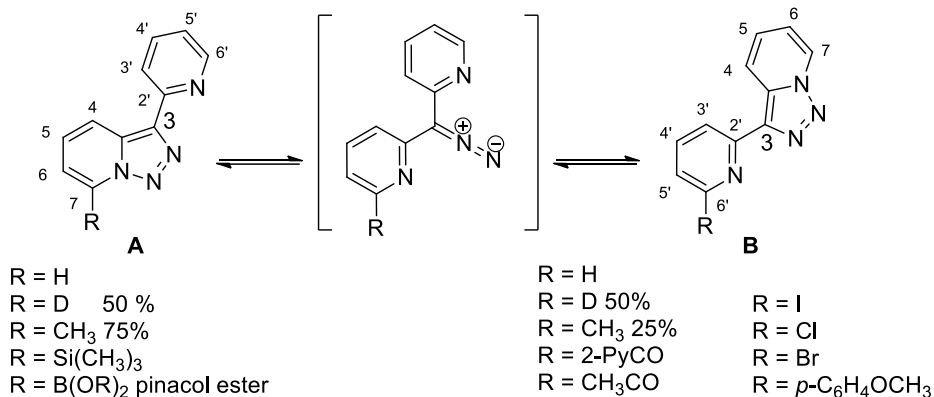
Esquema II-56. Equilibrio anillo-cadena-anillo.

Con el fin de conocer si el fenómeno del equilibrio anillo-cadena-anillo en las 3-(2-piridil)triazolopiridinas podía generalizarse se sintetizaron un conjunto heterogéneo de 7-derivados de esta triazolopiridina.^[70] Para ello se utilizó la litiación regioselectiva seguida por reacción con un electrófilo como metodología (**Esquema II-57**).



Esquema II-56. Síntesis de derivados de 3-(2-piridil)triazolopiridina.

Para realizar un estudio lo más completo posible se sintetizaron 3-(2-piridil)triazolopiridinas 7-sustituidas con grupos tanto electrón-atradores como electrón-dadores (**Esquema II-57**).



Esquema II-57. Estructura de los derivados 3-(2-piridil)triazolopiridínicos sintetizados.

La identificación de la estructura (**A** o **B**) de estos derivados se hizo mediante un cuidadoso análisis de su RMN ¹H, prestando atención a la diferencia no solo entre J_{H7-H6} de la triazolopiridina y $J_{H5'-H6'}$ de la piridina, sino al resto de constantes de acoplamiento características y desplazamientos (**Figura II-8**).

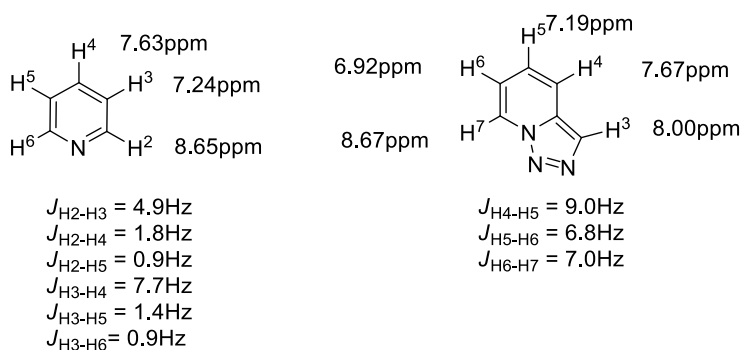


Figura II-8. Análisis por RMN ¹H.

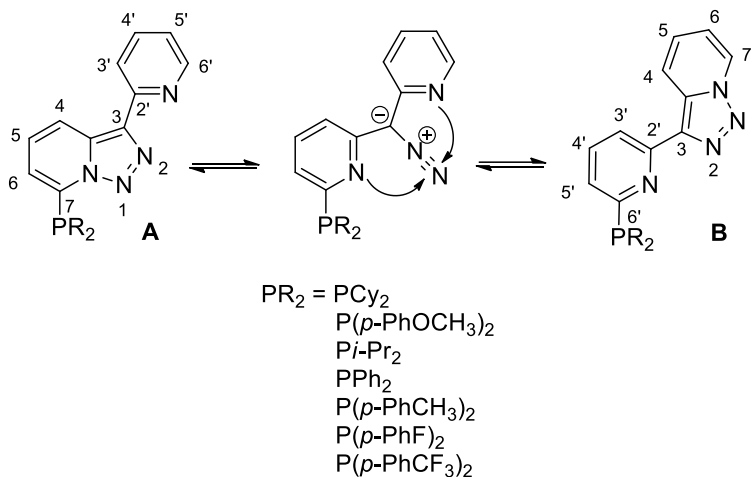
Mediante este análisis se llegó a la conclusión que los sustituyente con carácter electrón-atractor, como los halógenos o las cetonas favorecen la estructura tipo **B** porque desplazan este equilibrio hacia la derecha (**Esquema II-57**). En cambio los sustituyentes electrón-dadores, como TMS o B(OR)₂, favorecen las estructuras tipo **A** (**Esquema II-57**). Solo se observaron mezclas en los casos de los sustituyentes metilo y deuterio.

La influencia de las propiedades electrónicas de los sustituyentes en el equilibrio anillo-cadena-anillo se confirmó mediante el estudio teórico llevado a cabo por Elguero y Alkorta.^[70]

Recientemente los mismos autores han publicado dos estudios teóricos sobre la isomerización anillo-cadena de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y la influencia de la

misma en las reacciones de metalación, apertura de anillo y protonación, así como en la aromaticidad de estas moléculas.^[36, 71]

Abarca, Leroux y Colbert^[72] describieron una aplicación del equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)-triazolopiridina sustituidas en 7 con una fosfina (**Esquema II-58**). En estas moléculas el desplazamiento del equilibrio hacia la forma **A** o **B** informa de la contribución electrónica de los distintos sutituyentes del átomo de fósforo en la fosfina, con mayor sensibilidad que los métodos previamente descritos.^[73] Este hecho es de interés debido al peculiar carácter electrónico de las fosfinas.

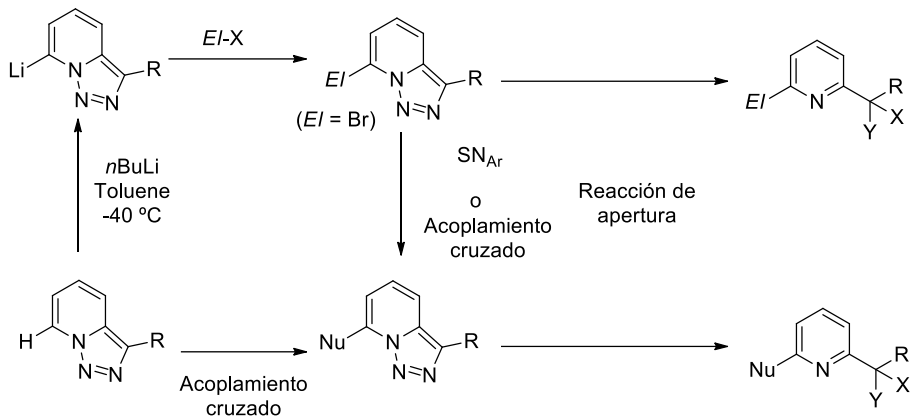


Esquema II-58. Equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)-triazolopiridinas fosfinas.

5. APLICACIONES DE LAS [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS

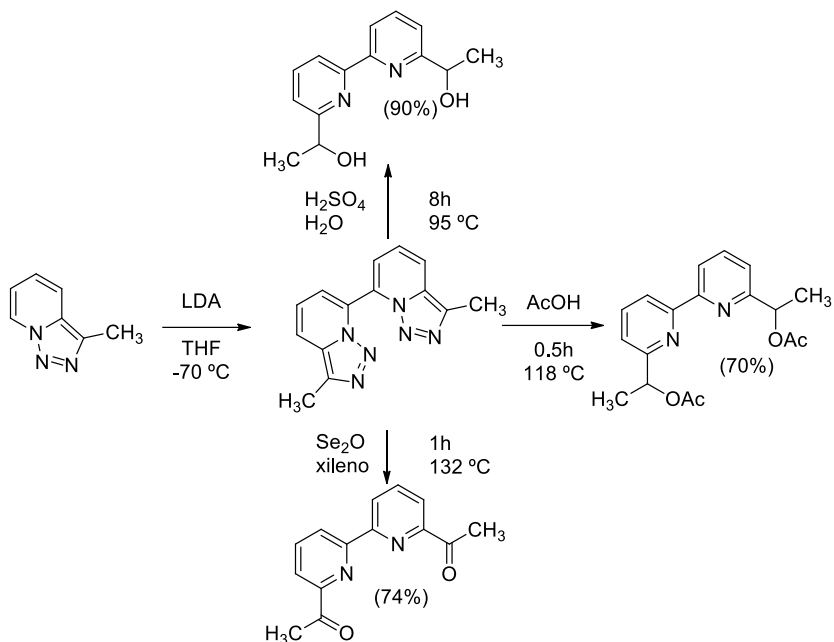
5.1 Síntesis de ligandos polinitrogenados

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas son precursoras de piridinas 2,6-disustituidas. Las reacciones desarrolladas hasta el momento en la química de las triazolopiridinas permiten introducir distinta funcionalización en la posición 7 de esta molécula, mediante litiación regioselectiva, reacciones de sustitución nucleofílica aromática o de acoplamiento cruzado. Si estas reacciones se siguen de la apertura del anillo de triazol se consiguen piridinas fácilmente funcionalizadas en sus posiciones 2 y 6 (**Esquema II-59**).



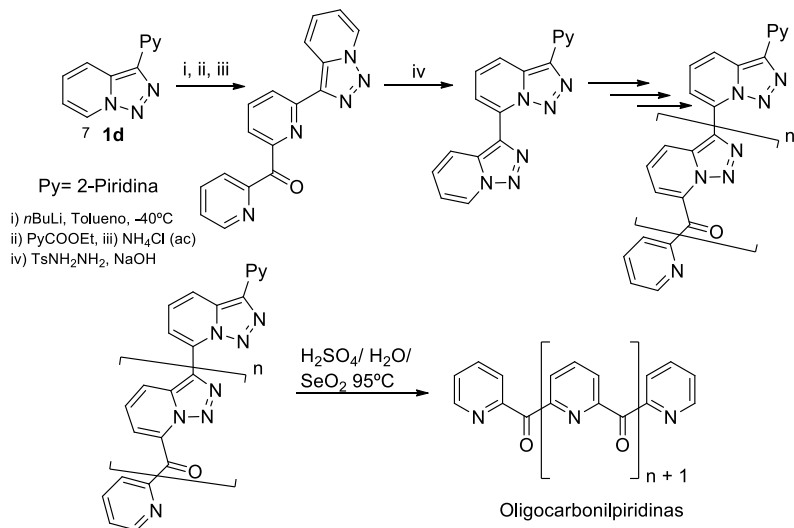
Esquema II-59. Síntesis de piridinas 2,6-disustituidas.

En la bibliografía se encuentran descritos varios ejemplos de esta estrategia entre los que destaca la obtención de 2,2'-bipiridinas funcionalizadas en su posición 6 (**Esquema II-60**).^[15] En esta síntesis se combina la reacción de dimerización de las triazolopiridinas con la reacción de apertura.



Esquema II-60. Obtención de 2,2'-bipiridinas a partir de triazolopiridinas.

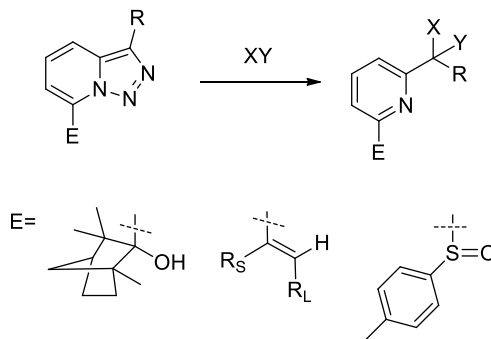
Otra de las aplicaciones más interesantes de la estrategia de obtención de piridinas 2,6-disustituidas a partir de triazolopiridinas fue la síntesis de oligocarbonilpiridinas a partir de triazolopiridinas. Con este objetivo Abarca y Ballesteros desarrollaron una síntesis tipo LEGO en 2004 (**Esquema II-61**).^[15] Esta estrategia se discutirá en profundidad en el capítulo III, apartado A de esta memoria.



Esquema II-60. Síntesis de oligocarbonilpiridinas a partir de triazolopiridinas.

La oligocarbonilpiridina con $n=0$ se ha utilizado como ligando en la obtención de complejos plurinucleares de metales de transición con interesantes propiedades magnéticas,^[74] como se detallará en el capítulo VI de esta memoria.

Utilizando esta misma estrategia se han obtenido diferentes piridinas 2,6-disustituidas como piridil fenconas,^[75] piridil sulfóxidos^[50] o alquenil piridinas^[52] (**Esquema II-61**).



Esquema II-61. Obtención de piridil fenconas, piridil sulfóxidos o alquenil piridinas a partir de triazolopiridinas.

5.2 Química de coordinación

La aplicación de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas como ligandos en química de coordinación es bastante reciente, el primer ejemplo de complejo metálico con un ligando con esta estructura data de 1994 cuando Bataglia y colaboradores, obtuvieron unos complejos de Cu(II) y Co(II) con este tipo de ligandos en 1994.^[13] Los complejos descritos hasta el momento presentan interesantes propiedades magnéticas y luminiscentes, por lo que la preparación de nuevos complejos a partir de triazolopiridinas es un campo con muchas posibilidades.

En 1996 se estudió un complejo formado entre el acetato de 2-(3-metil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio y Cu(II), con una fórmula molecular de $[\text{Cu}(\text{mtpa})_2(\text{NO}_3)_2]$. La estructura de este complejo fue resuelta por difracción de Rayos X, y en esta se observa que los átomos de nitrógeno de la triazolopiridina no coordinan al metal (**Figura II-9**).^[76]

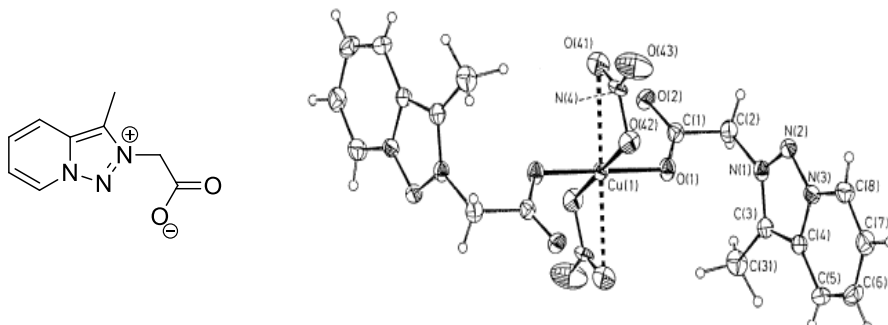


Figura II-9. Complejo de Cu(II) de acetato de 2-(3-metiltriazolopiridinio).

En 1999 Abarca y colaboradores^[77] describieron la formación de un complejo de Cu(II) con la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en el que el N2 de esta molécula se encontraba coordinando al metal (**Figura II-10**).

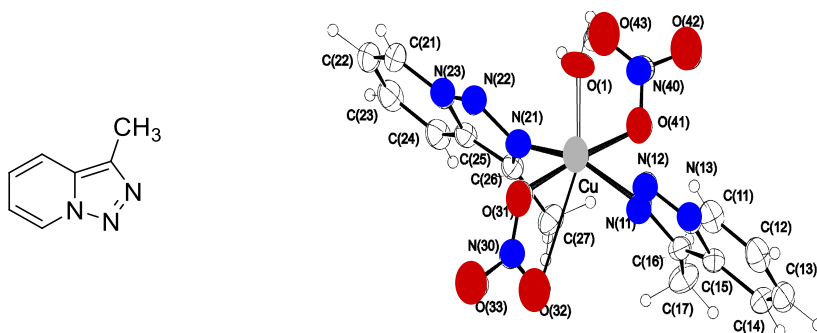


Figura II-10. Complejo de la 3-metiltriazolopiridina con Cu(II).

La 3-(2-piridil)-triazolopiridina ha sido el ligando más estudiado en la química de coordinación de las triazolopiridinas. Recientemente, Abarca y colaboradores cristalizaron varios complejos de este ligando con Fe(II) (**Figura II-11**). Estos complejos presentan interesantes propiedades magnéticas como el *spin crossover*.^[78-79] Wang y colaboradores también estudiaron la coordinación de la 3-(2-piridil)triazolopiridina al Fe(II).^[80]

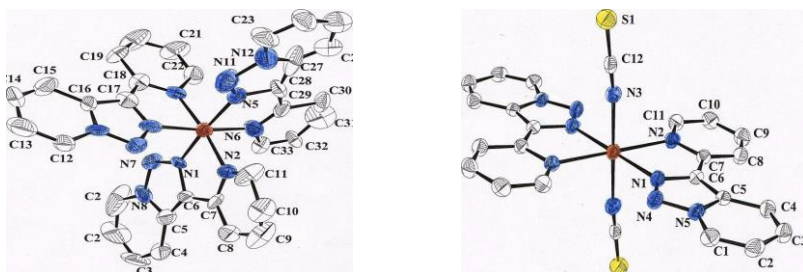
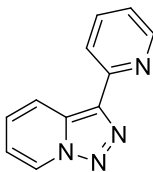


Figura II-11. Complejos de la 3-(2-piridil)triazolopiridina con Fe(II).

También se han publicado varios ejemplos de complejos de este mismo ligando con Ru(II) (**Figura II-12**).^[81-82] Las propiedades espectroscópicas y electroquímicas de estos ligandos se han estudiado.

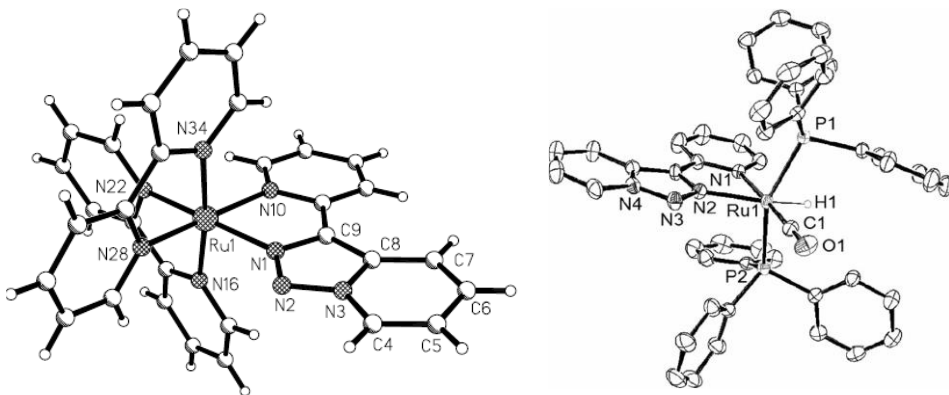


Figura II-12. Complejos de Ru(II) con 3-(2-piridil)triazolopiridina.

Además en la bibliografía pueden encontrarse ejemplos de complejos con ligandos que contienen la estructura de triazolopiridina, como el cubano tetranuclear de Cu(II) representado en la **Figura II-13**.^[83]

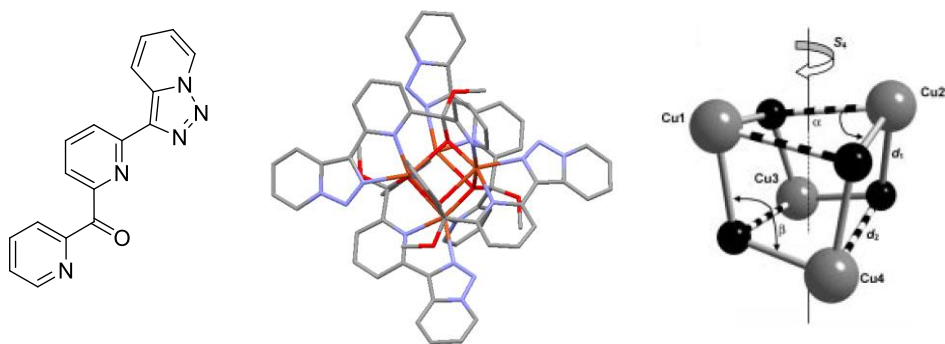


Figura II-13. Complejo tetranuclear de Cu(II) con 2-piridil 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil metanona.

Otro ejemplo interesante es el del ligando con estructura de 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina para el cual se ha descrito un complejo con Cu(II) y se han estudiado sus propiedades magnéticas (**Figura II-14**).^[84]

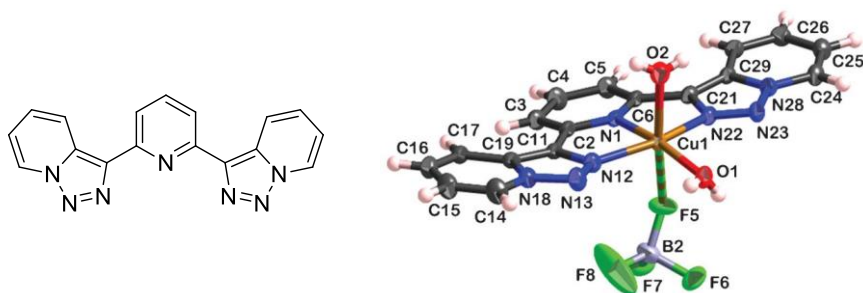


Figura II-14. Complejo de Cu(II) con 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina.

5.3 Sensores fluorescentes

Abarca, García-España y colaboradores publicaron el primer sensor fluorescente de metales y aniones basado en la estructura de las triazolopiridinas como fluoróforo.^[85] Concretamente, los autores describieron que la 3-metil-6,8-di(piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1',5':1,6]pirido[2,3-*d*]pirimidina experimenta importantes cambios espectroscópicos en presencia de Zn(II). Además el complejo de Zn(II) (**Figura II-15**) con la 3-metil-triazolopiridopirimidina actúa como sensor de nitritos, en presencia de nitratos, y de ácidos amino carboxílicos.

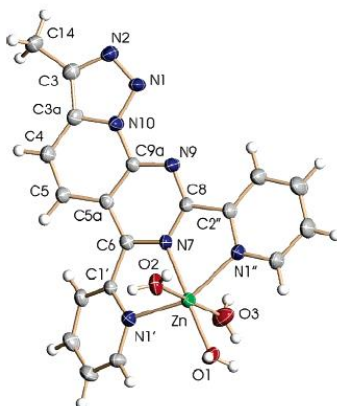


Figura II-15. Primer sensor fluorescente con la unidad de triazolopiridina como fluoróforo.

En 2009 se publicó un sensor basado en la estructura de las triazolopiridinas en el cual este heterociclo actuaba como fluoróforo y como ligando.^[86] En este caso se utilizó la 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina y se comprobó que esta molécula era un sensor adecuado de Zn(II), ya que la emisión del ligando aumentaba en presencia de estos cationes. Además el complejo con Zn(II) (Figura II-16) era un sensor eficaz de aniones cianuro y nitrito.

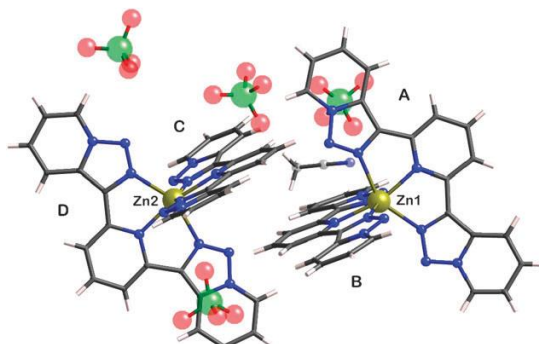


Figura II-16. Complejo de la 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina con Zn(II).

Recientemente se ha descrito que el (6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)(naftalen-2-il)metanol (Figura II-17) presenta las mismas propiedades de reconocimiento de cationes Zn(II) y aniones cianuro y nitrito que el caso anterior.^[87]

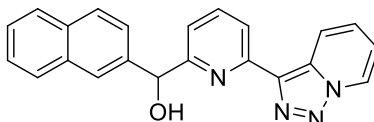
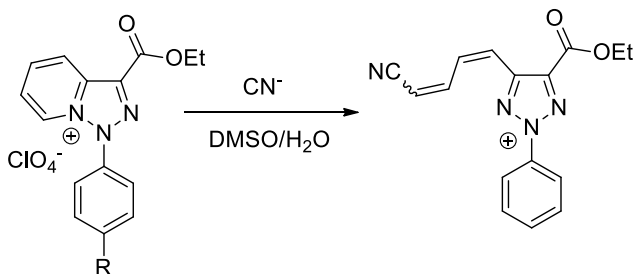


Figura II-17. (6-([1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)(naftalen-2-il)metanol.

Por último, en 2013 Aprahamian y colaboradores han publicado la síntesis de varias sales de triazolopiridinio y han descrito que estas moléculas actúan como sensores de aniones cianuro.^[88-89] Estas sales en presencia de aniones cianuro, dan lugar a una apertura del anillo de piridinio formándose un compuesto de tipo dieno que presenta una mayor emisión de fluorescencia que la sal de triazolopiridinio de partida (**Esquema II-62**). Por lo que estas sales actuarían como sensores no reversibles.



Esquema II-62. Apertura de la sal de triazolopiridinio.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] W. L. Mosby, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1961**, 1411.
- [2] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1983**, 34, 79.
- [3] S. W. Schneller, *Comp. Heterocycl. Chem.* 1st edn. **1984**, 5, 887.
- [4] D. R. Sliskovic, *Comp. Heterocycl. Chem.* 2nd edn. **1996**, 8, 383.
- [5] G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, 83, 1.
- [6] B. Abarca-González, *J. Enz. Inh. Med. Chem.* **2002**, 17, 359.
- [7] B. Abarca, G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2010**, 100, 195.
- [8] J. H. Boyer, R. Borgers, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 678.
- [9] C. Mayor, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7467.
- [10] J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4506.
- [11] G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 967.
- [12] G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2719.
- [13] L. P. Bataglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pilizzi, G. Pilizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1994**, 2615.
- [14] J. H. Boyer, N. Goebel, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 304.
- [15] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1998**, 54, 15287.
- [16] B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (M)* **1983**, 1341.
- [17] G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8257.
- [18] H. Reimlinger, F. Billian, M. Peiren, *Chem. Ber.* **1964**, 339.
- [19] M. Regitz, A. Liedhegener, *Angew. Chem.* **1965**, 428.
- [20] M. Regitz, A. Liedhegener, *Chem. Ber.* **1966**, 2918.
- [21] G. Jones, D. J. Mouat, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10969.
- [22] H. Balli, R. Loew, V. Mueller, H. Rempfler, A. Sezen-Gezgin, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 97.
- [23] H. J. Monteiro, *Synth. Commun* **1987**, 983.
- [24] M. Regitz, W. Anschutz, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2216.
- [25] Y. Tamura, J. H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 481.
- [26] J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2741.

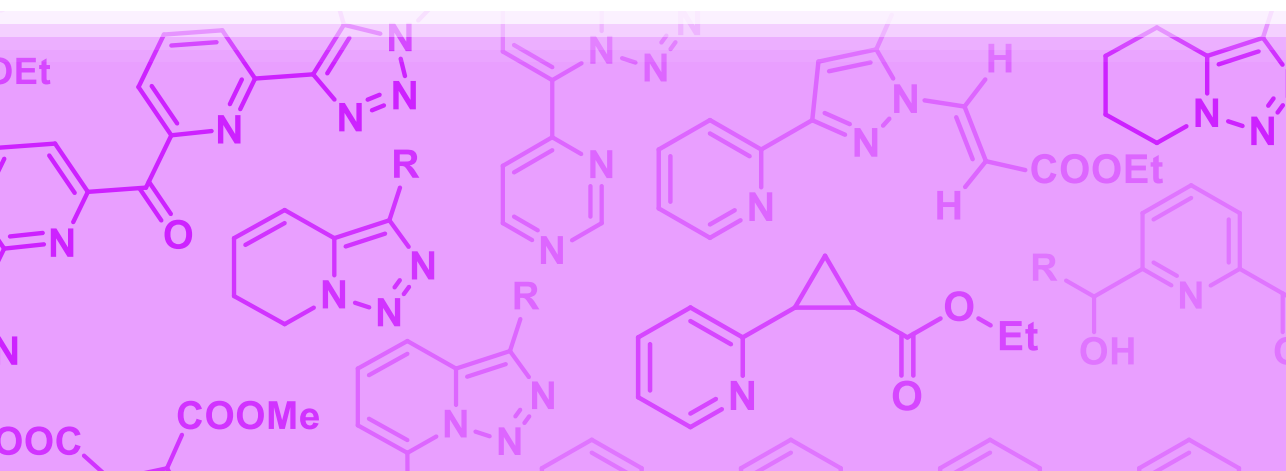
- [27] G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. Y. Wong, A. C. Yarham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 78
- [28] W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.* **1965**, 2778.
- [29] B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni, C. M. Richardson, *J. Chem. Res., Synop.* **1990**, 9.
- [30] G. Jones, C. M. Richardson, P. C. Yates, G. Hajos, G. Timari, *Tetrahedron* **1993**, 49, 4307.
- [31] L. S. Davies, G. Jones, *J. Chem. Res. (C)* **1970**, 688.
- [32] B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, F. Blanco, E. Garcia-Espana, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8101.
- [33] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *ARKIVOC* **2002**, (vi), 145.
- [34] B. Abarca, R. Ballesteros, G. Rodrigo, G. Jones, J. Veciana, J. Vidal-Gancedo, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9785.
- [35] C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1755.
- [36] F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11150.
- [37] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Tetrahedron Lett* **1980**, 21, 4529.
- [38] R. A. Daines, P. A. Chambers, I. Pendrak, D. R. Jakas, H. M. Sarau, J. J. Foley, D. B. Schmidt, W. D. Kingsbury, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3321.
- [39] H. Germain, C. S. Harris, H. Lebraud, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6376.
- [40] G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, R. Ballesteros, B. Abarca, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 163.
- [41] B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1865.
- [42] B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Phillips, N. Ng, J. Wastling, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3005.
- [43] B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, F. Mojarrad, *Tetrahedron Lett* **1986**, 27, 3543.
- [44] G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8257.
- [45] A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett* **1974**, 15, 2373.
- [46] M. Elmasnaouy, *Tesis doctoral, Universitat de València* **1999**.
- [47] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnouy, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12881.
- [48] N. Ortega, D.-T. D. Tang, S. Urban, D. Zhao, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9500.

- [49] F. Colobert, R. Ballesteros-Garrido, F. R. Leroux, R. Ballesteros, B. Abarca, *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 6896.
- [50] B. Abarca, R. Ballesteros, R. Ballesteros-Garrido, F. Colobert, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3794.
- [51] G. Maitro, S. Vogel, G. Prestat, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5951.
- [52] S. Liu, J. Sawicki, T. G. Driver, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3744.
- [53] B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, M. R. Metni, S. Garcia-Granda, E. Perez-Carreno, G. Jones, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5277.
- [54] N. Houari, *Tesis doctoral, Universitat de València* **2000**.
- [55] B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni, G. Jones, D. J. Ando, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 4977.
- [56] B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni, G. Jones, *Heterocycles* **1992**, *33*, 203.
- [57] B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, *Heterocycles* **1993**, *35*, 851.
- [58] B. Abarca, R. Ballesteros, A. Muñoz, G. Jones, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10519.
- [59] W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc* **1963**, *85*, 2032.
- [60] W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc* **1965**, *87*, 3651.
- [61] W. J. Linn, E. Ciganek, *J. Org. Chem* **1969**, *34*, 2146.
- [62] B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, *ARKIVOC* **2000**, (*i*), 282.
- [63] L. A. Burke, G. Leroy, N. Minh Tho, M. Sana, *J. Am. Chem. Soc* **1978**, *100*, 3668.
- [64] G. L'Abbé, I. Luyten, S. Toppet, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 713.
- [65] E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730.
- [66] L. A. Burke, J. Elguero, G. Leroy, M. Sana, *J. Am. Chem. Soc* **1976**, *98*, 1685.
- [67] M. W. Wong, R. Leung-Toung, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2465.
- [68] R. H. Abu-Eittah, F. Taha, M. M. Hamed, K. E. El-Kelany, *J. Mol. Struct. Theochem.* **2009**, *895*, 142.
- [69] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5785.
- [70] B. Abarca, I. Alkorta, R. Ballesteros, F. Blanco, M. Chadlaoui, J. Elguero, F. Mojarrad, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3905.
- [71] I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2863.
- [72] R. Ballesteros-Garrido, L. Bonnafoux, F. R. Leroux, B. Abarca, F. Colobert, *Dalton Trans.* **2009**, 5068.
- [73] D. W. Allen, B. F. Taylor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 51.

- [74] A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, J.-P. Tuchagues, A. Terzis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 432.
- [75] B. Abarca, R. Ballesteros, R. Ballesteros-Garrido, F. Colobert, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10479.
- [76] J. Garcia-Lozano, M. Sanau, J.-V. Folgado, E. Escriva, S. Garcia-Granda, B. Abarca, R. Ballesteros, *Polyhedron* **1996**, *15*, 3481.
- [77] R. Ballesteros, B. Abarca, A. Samadi, J. Server-Carrio, E. Escriva, *Polyhedron* **1999**, *18*, 3129.
- [78] V. Niel, A. B. Gaspar, M. C. Munoz, B. Abarca, R. Ballesteros, J. A. Real, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4782.
- [79] Z. Arcis-Castillo, L. Pineiro-Lopez, M. C. Munoz, R. Ballesteros, B. Abarca, J. A. Real, *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3455.
- [80] C.-F. Sheu, K. Chen, S.-M. Chen, Y.-S. Wen, G.-H. Lee, J.-M. Chen, J.-F. Lee, B.-M. Cheng, H.-S. Sheu, N. Yasuda, Y. Ozawa, K. Toriumi, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2384.
- [81] C. M. Fitchetl, F. R. Keene, C. Richardson, P. J. Steel, *Inorganic Chem. Comm.* **2008**, *11*, 595.
- [82] J. Xiang, J.-S. Wu, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, *639*, 606.
- [83] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, C. Ramirez de Arellano, J. A. Real, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4574.
- [84] C. Ramirez de Arellano, E. Escriva, C. J. Gomez-Garcia, E. G. Minguez, R. Ballesteros, B. Abarca, *CrystEngComm* **2013**, *15*, 1836.
- [85] M. Chadlaoui, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, J. Aguilar, R. Aucejo, E. Garcia-Espana, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9030.
- [86] R. Ballesteros-Garrido, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, F. R. Leroux, F. Colobert, E. Garcia-Espana, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2102.
- [87] R. Ballesteros-Garrido, E. Delgado-Pinar, B. Abarca, R. Ballesteros, F. R. Leroux, F. Colobert, R. J. Zaragoza, E. Garcia-Espana, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3701.
- [88] T. F. Robbins, H. Qian, X. Su, R. P. Hughes, I. Aprahamian, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2386.
- [89] X. Su, M. D. Liptak, I. Aprahamian, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4160.

CAPÍTULO III

Síntesis y reactividad de derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas



INTRODUCCIÓN GENERAL

Este capítulo está dedicado a la descripción de las aportaciones hechas a la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas durante esta tesis. En él se van a detallar aspectos relacionados con la síntesis de derivados de triazolopiridina, tanto para la obtención de moléculas más complejas que contengan en su estructura la unidad de triazolopiridina, como para la síntesis de otros derivados. Las propiedades coordinantes, así como la capacidad de interactuar con ADN y la actividad antiparasitaria de algunos de estos productos se han estudiado, y se describen en capítulos posteriores de este trabajo.

Además en este capítulo también se abordan aspectos relacionados con el estudio de la reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

Así el estudio sobre la química de las triazolopiridinas llevado a cabo en este capítulo se organiza en los siguientes apartados:

- A. Síntesis de oligocarbonilpiridinas y [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil piridil cetonas.
- B. Reactividad de 7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-piridil) aril carbinoles y 7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) aril cetonas en medio básico.
- C. Síntesis de azinil [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.
- D. Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con el sistema Pd/C/Zn en disolventes próticos.
- E. Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas frente a dipolarófilos.

**III.A. SÍNTESIS DE OLIGOCARBONILPIRIDINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]
PIRIDIL PIRIDIL CETONAS**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Tal y como se ha comentado en el capítulo sobre la química de las triazolopiridinas, las oligocarbonilpiridinas son compuestos con importantes aplicaciones en el campo de la química de coordinación^[1] (**Figura III-1**).

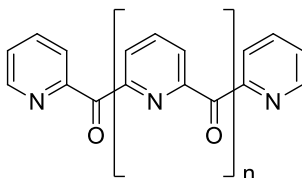
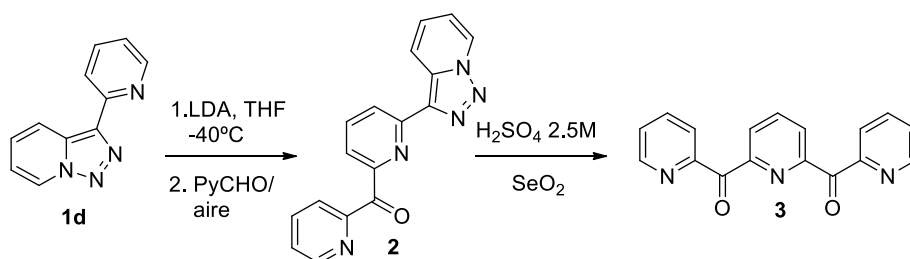


Figura III-1. Oligocarbonilpiridinas.

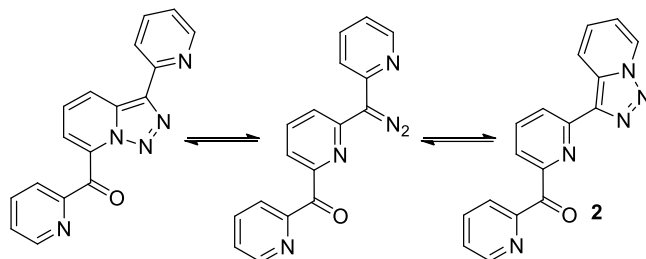
La oligocarbonilpiridina con $n=0$, di-(2-piridil) cetona, es una molécula comercial la cual ha dado lugar a muchos y variados trabajos en el campo de la química de coordinación. Este compuesto se encuentra como ligando formando parte de compuestos de coordinación con metales de transición y muy frecuentemente formando clúster polinucleares, gran parte de ellos estudiados por Perlepes y colaboradores.^[2-6]

En cambio la oligocarbonilpiridina con $n=1$ fue descrita por primera vez en 1998 por nuestro grupo de investigación.^[7] Esta molécula se obtuvo en dos pasos a partir de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1d** (**Esquema III-1**), mediante litiación regioselectiva en la posición 7 de la triazolopiridina, con LDA en THF a -40°C y reacción del derivado lítico con 2-piridil carbaldehído, para formar la piridil triazolopiridilpiridil metanona **2**. Este compuesto se sometió a reacción de apertura del anillo de triazol con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SeO}_2$, dando lugar a la oligocarbonilpiridina **3** con $n=1$.



Esquema III-1. Síntesis de la oligocarbonilpiridina **3**.

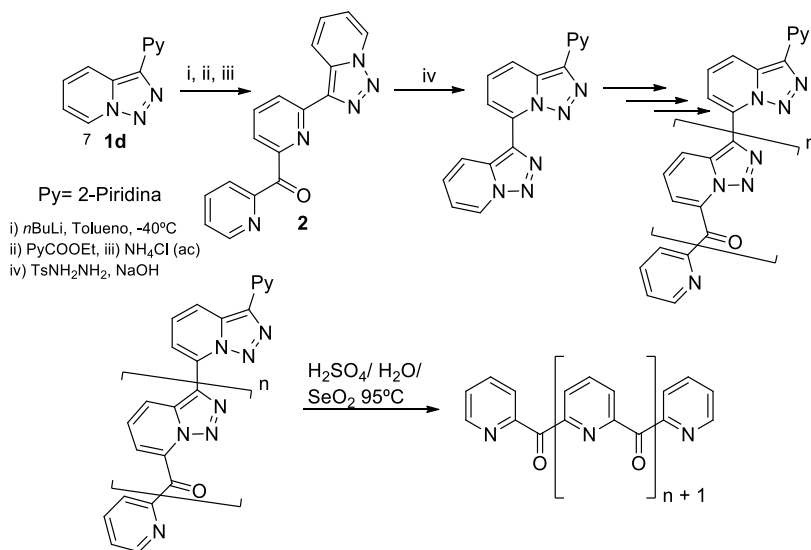
La estructura del compuesto **2** se justifica por el equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo típico de las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas 7-sustituidas,^[8] comentado en el capítulo II (apartado 4, página 43), por el cual el diazo compuesto que se encuentra en equilibrio con la forma cerrada de triazolopiridina cicla por la piridina menos deficiente en electrones (**Esquema III-2**).



Esquema III-2. Equilibrio anillo-cadena-anillo que da lugar al compuesto **2**.

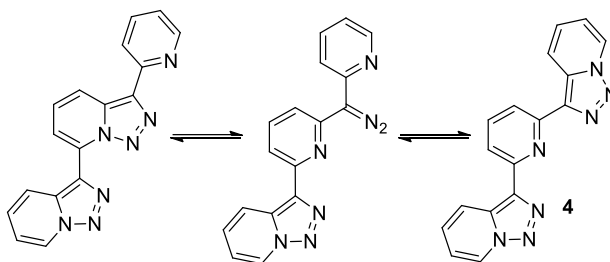
Dado el potencial gran interés de las oligocarbonilpiridinas como ligandos en química de coordinación, Abarca y colaboradores diseñaron una síntesis tipo LEGO para obtener oligocarbonilpiridinas con $n > 1$ a partir de triazolopiridinas^[9] (**Esquema III-3**). Debido a que el compuesto **2** era clave en la metodología planteada, se llevó a cabo un trabajo de optimización de su síntesis. Así este compuesto pudo sintetizarse con un 90% de rendimiento a partir de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d**, por litiación de la misma con *n*BuLi en tolueno a -40°C y reacción del derivado lítico con picolinato de etilo.^[9]

El diseño tipo LEGO consistía en introducir sucesivamente una unidad de piridil cetona en posición 7 de la triazolopiridina, que sirviera para formar otro anillo de triazolopiridina, en el cual pudiera introducirse nuevamente una unidad de piridil cetona. Al someter a apertura de los anillos de triazol con pérdida de nitrógeno a cada una de las moléculas con una nueva unidad de piridil cetona, debería conseguirse cada una de las oligocarbonilpiridinas.



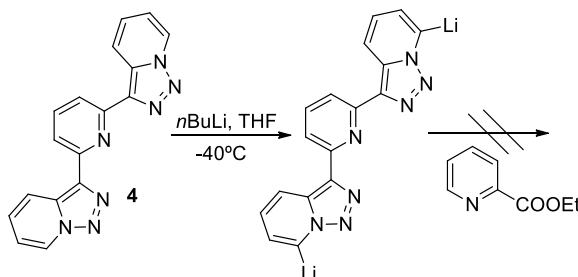
Esquema III-3. Síntesis tipo LEGO de oligocarbonilpiridinas.

Sin embargo, en el desarrollo de esta metodología se obtuvo un resultado inesperado, el compuesto resultado de someter a la triazolopiridilpiridil piridina cetona **2** a la formación de otro anillo de triazolopiridina, no tuvo la estructura que se esperaba, sino que dio lugar al compuesto **4** (**Esquema III-4**). Este resultado puede explicarse por la existencia del equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo presente en las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas 7-sustituidas anteriormente comentado.^[8]



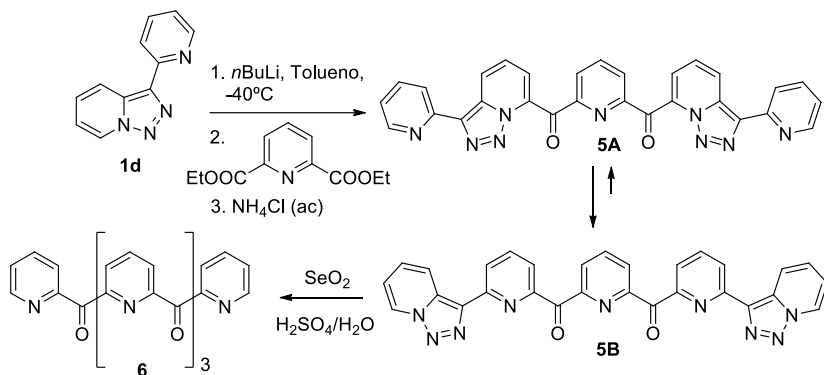
Esquema III-4. Equilibrio anillo-cadena-anillo que da lugar al compuesto **4**.

Una reacción de dilatación del compuesto **4** y la posterior reacción del derivado dilítico con picolinato de etilo, debería resultar en el compuesto precursor de la oligocarbonilpiridina con $n=3$. Cuando esto se llevó a cabo se obtuvo el derivado dilítico, en cambio su posterior tratamiento con picolinato de etilo dio lugar a mezclas intratables (**Esquema III-5**).



Esquema III-5. Reacción de litiación seguida por tratamiento con picolinato de etilo del compuesto **4**.

Este resultado obligó a cambiar la estrategia para la obtención de oligocarbonilpiridinas con $n > 1$ a partir de triazolopiridinas. Así se planteó una metodología alternativa para la obtención de la oligocarbonilpiridina con $n=3$, que consistía en realizar la reacción de litiación de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d**, seguida de adición de 0.5 equivalentes de 2,6-piridindicarboxilato de dietilo para sintetizar el compuesto **5A**. Este compuesto sufre una tautomería como la comentada anteriormente para el compuesto **4**, y se estabiliza como **5B**.^[8] El posterior tratamiento de **5B** con SeO_2 y $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ da lugar a la reacción de apertura del anillo de triazol para formar finalmente la oligocarbonilpiridina con $n=3$, **6** (**Esquema III-6**).^[10]

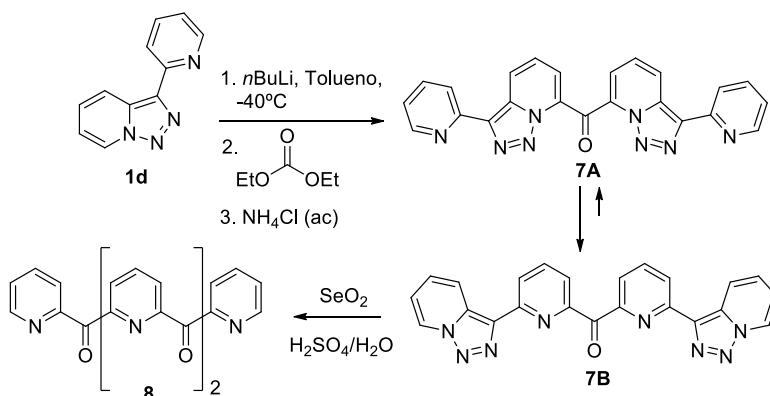
Esquema III-6. Síntesis de la oligocarbonilpiridina **6**.

En relación con este tema de investigación, en esta tesis se plantearon los siguientes **objetivos**:

- Sintetizar el precursor y la nueva oligocarbonilpiridina con $n = 2$.
- Optimizar la síntesis de la oligocarbonilpiridina con $n = 1$ con el fin de continuar los estudios en química de coordinación con este ligando.
- Sintetizar una familia de triazolopiridil aril cetonas con el objetivo de aportar mayor variedad estructural a los compuestos derivados de triazolopiridinas y de estudiar la actividad biológica de estos compuestos.

2. SÍNTESIS DE LA OLIGOCARBONILPIRIDINA CON $n = 2$

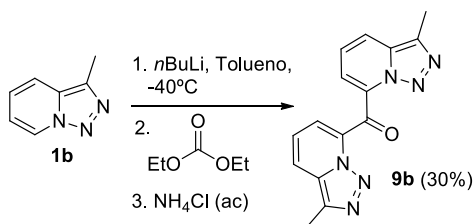
Teniendo en cuenta la estrategia seguida para la obtención de la oligocarbonilpiridina con $n = 3$, se planteó una estrategia análoga para la síntesis de la oligocarbonilpiridina con $n = 2$ (**Esquema III-7**), consistente en litiar la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** y hacer reaccionar el derivado lítico esta vez con carbonato de dietilo. De esta manera se podría obtener el compuesto **7A** que podría sufrir el equilibrio tautomérico antes comentado para dar lugar a **7B**. Finalmente, la reacción de apertura con pérdida de nitrógeno del compuesto **7** daría lugar a la oligocarbonilpiridina **8** con $n = 2$.



Esquema III-7. Estrategia sintética planteada para la obtención de la oligocarbonilpiridina **8**.

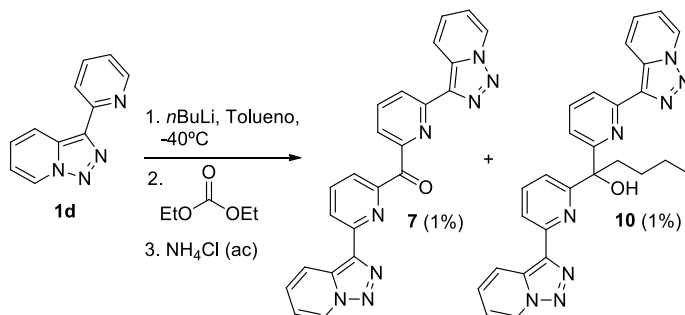
2.1 Preparación de di-(triazolopiridin-7-il) metanonas **9** y bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona **7**

Con el fin de llevar a cabo la estrategia planteada para la obtención de la oligocarbonilpiridina **8** con $n = 2$, decidimos abordar la síntesis de su precursor, el compuesto **7**. Para ello nos planteamos primero ensayar esta síntesis con un derivado triazolopiridinico más accesible, la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**. Así, este compuesto se sometió a litiación, con $n\text{BuLi}$ en tolueno a -40°C durante 30 minutos, y posteriormente al derivado lítico formado se le añadieron 0.5 equivalentes de carbonato de dietilo (**Esquema III-8**). De esta manera pudo obtenerse la cetona **9b** esperada en un rendimiento moderado (30%).



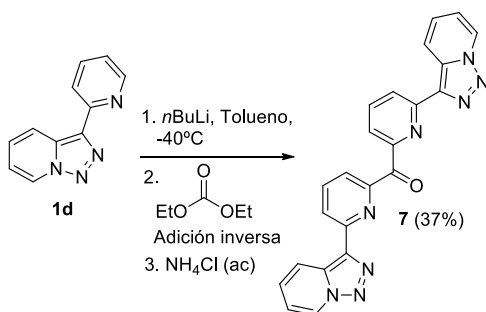
Esquema III-8. Síntesis de la cetona **9b**.

A la vista de este resultado se llevó a cabo la misma reacción pero a partir de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** (**Esquema III-9**). Sin embargo, tras varios intentos, solo pudieron aislarse en muy bajo rendimiento el producto esperado **7** junto con trazas del correspondiente alcohol **10** formado por ataque de butilo, proveniente de un exceso de *n*BuLi, al carbono carbonílico de la cetona **7** previamente formada. En ambos compuestos había tenido lugar el equilibrio tautomérico típico de las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas 7-sustituidas por el cual el diazo compuesto en equilibrio con la triazolopiridina cicla por la piridina menos deficiente en electrones.^[8]



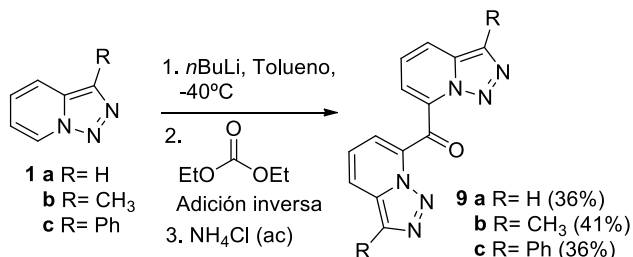
Esquema III-9. Reacción de litación de la triazolopiridina **1d** seguida de adición de carbonato de dietilo.

Debido a los bajos rendimientos obtenidos, la reacción se repitió pero esta vez con adición inversa, es decir, añadiendo el derivado lítico poco a poco sobre el carbonato de dietilo. En este caso sí que pudo obtenerse el compuesto **7** como único producto de reacción en un rendimiento moderado (37%) (**Esquema III-10**).

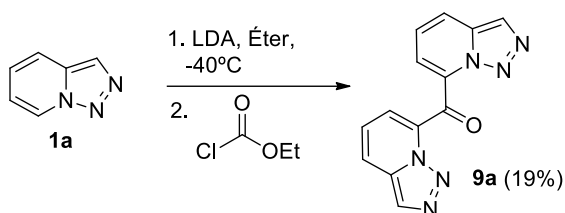


Esquema III-10. Síntesis del compuesto **7**.

Con el fin de obtener toda la serie de ditriazolopiridil metanonas a partir de las triazolopiridinas con las que habitualmente se ha trabajado en esta tesis, se hizo esta misma reacción con las triazolopiridinas **1a-c** (**Esquema III-11**), obteniéndose las cetonas esperadas **9** en rendimientos moderados. En el caso del compuesto **9b** se consiguió mejorar el rendimiento (del 30 al 41%) respecto a la misma reacción con adición directa.

Esquema III-11. Síntesis de las cetonas **9**.

El compuesto **9a** había sido sintetizado con anterioridad por Jones y colaboradores por litiación de la triazolopiridina **1a** con LDA en éter a -40°C, y reacción del derivado lítico con cloroformiato de etilo (**Esquema III-12**).^[11]

Esquema III-12. Síntesis de Jones *et al.* de la cetona **9a**.

Todas las cetonas sintetizadas **7** y **9a-c** precipitaron puras al tratar el crudo de reacción con acetato de etilo, la cual cosa les confiere accesibilidad a pesar de obtenerse en un rendimiento moderado.

Tal y como se verá en el capítulo VII de esta memoria, esta serie de compuestos presentaron interés como agentes antichagásicos y leishmanicidas.

2.1.1 Propiedades espectroscópicas de las cetonas **7** y **9a-c**

Las cetonas **9a-c** presentaron en RMN ¹H en CDCl₃ las tres señales típicas de una triazolopiridina 7-sustituída con las señales del metilo y el fenilo en los compuestos **9b** y **9c** respectivamente, y el singulete correspondiente al hidrógeno en posición 3 de la triazolopiridina para la cetona **9a**.

En RMN ¹³C en CDCl₃ estos compuestos mostraron la señal típica de un grupo carbonilo de cetona conjugada a 180 ppm.

Los espectros de masas de alta resolución por impacto electrónico mostraron los picos del ión molecular para los compuestos **9a** y **9b**, en cambio para la cetona **9c** solo pudo detectarse el pico correspondiente a la pérdida de N₂, comportamiento típico de las triazolopiridinas en las condiciones de la experiencia.

En cuanto al compuesto **7**, en su RMN de ^1H en CDCl_3 aparecieron las señales correspondientes a seis hidrógenos aromáticos, sin embargo estas no se resolvieron (**Figura III-2, a**). En cambio cuando se hizo el RMN de ^1H en DMSO (**Figura III-2, b**) la resolución de las señales mejoró considerablemente, de manera que pudieron identificarse las señales típicas de una piridina 2,6-disustituída así como las del anillo de triazolopiridina.

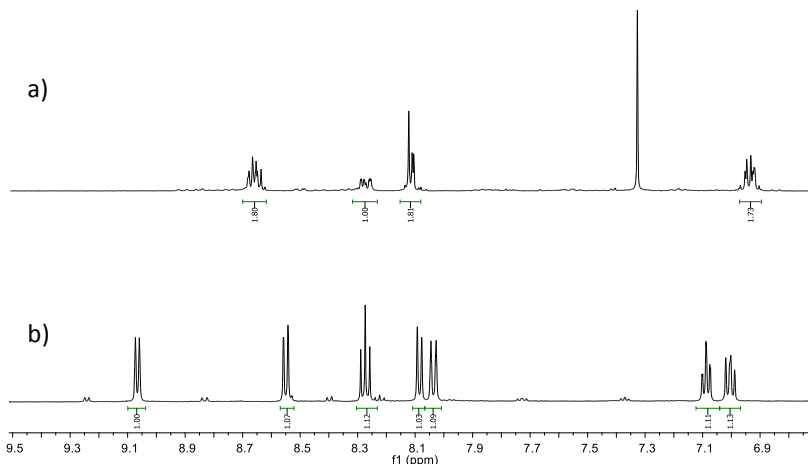
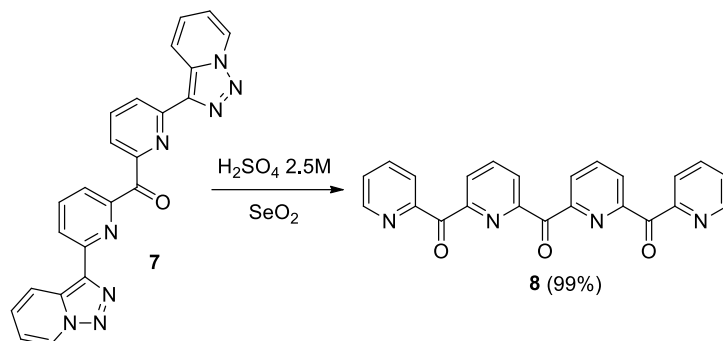


Figura III-2: a) RMN ^1H del compuesto **7** en CDCl_3 , b) RMN ^1H del compuesto **7** en DMSO.

En el RMN ^{13}C en DMSO del compuesto **7** se vieron las señales correspondientes a los 12 carbonos diferentes presentes en este compuesto, de acuerdo con su eje de simetría C_2 . Por masas de alta resolución se identificó el pico del ión molecular a 418.1283 correspondiente a la fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}$.

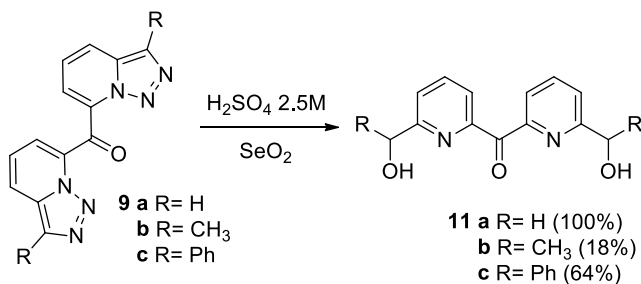
2.2 Reacciones de apertura con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SeO}_2$: obtención de la oligocarbonilpiridina con $n=2$ y otras piridinas 2,6-disustituídas

Siguiendo la estrategia planteada para la obtención de la oligocarbonilpiridina con $n=2$, llevamos a cabo la reacción de apertura con pérdida de N_2 de los dos anillos de triazolopiridina del compuesto **7**, mediante tratamiento combinado con H_2SO_4 y SeO_2 (**Esquema III-13**). De esta manera pudo obtenerse la oligocarbonilpiridina con $n=2$ en un rendimiento prácticamente cuantitativo (99%).

Esquema III-13. Síntesis de la oligocarbonilpiridina **8**.

Esta reacción se fundamenta en que, como hemos explicado en el capítulo II (apartado 3.1, página 17), las triazolopyridinas sufren una reacción de apertura en el anillo de triazol con liberación de nitrógeno molecular cuando se las trata con algunos reactivos de carácter electrófilo, dando lugar a piridinas mono y disustituidas con buenos rendimientos,^[12] sustratos por lo general, de difícil acceso por otros procedimientos. Cuando el electrófilo es H_2SO_4 normalmente se forman alcoholes, aunque también se han observado cetonas.^[10] Si se utiliza una mezcla $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SeO}_2$ solo se obtienen cetonas.

En este punto se decidió llevar a cabo la misma reacción de apertura con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SeO}_2$ también con las cetonas **9a-c**. En estos casos la reacción de apertura funcionó pero no dio lugar a las nuevas cetonas esperadas, sino a los alcoholes **11a-c** (Esquema III-14).

Esquema III-14. Reacciones de apertura de las cetonas **9a-c**.

A la vista de estos resultados podemos decir que la estrategia combinada de oxidación con SeO_2 de los alcoholes formados por apertura con H_2SO_4 , solo funcionó en el caso del compuesto **7**. Este resultado nos puede llevar a concluir que el compuesto **11** cuando $\text{R} = \text{piridina}$ se oxida más fácilmente que con otro tipo de sustituyente.

2.2.1 Propiedades espectroscópicas de la oligocarbonilpiridina **8** con $n=2$ y las piridinas 2,6-disustituidas **11**

El espectro de RMN ^1H de la oligocarbonilpiridina **8** con $n=2$ en CDCl_3 permite distinguir 7 señales diferentes, correspondientes a los 14 hidrógenos de la molécula, dado que presenta un eje de simetría de tipo C_2 . Los hidrógenos de las piridinas de los extremos se pueden asignar fácilmente teniendo en cuenta sus acoplamientos y usando experimentos de COSY, así como el hidrógeno en posición 4 de las piridinas internas. Análogamente, en el RMN de ^{13}C aparecen 12 señales, 5 correspondientes a carbonos cuaternarios, dos de ellos carbonílicos, y 7 CH.

El espectro de masas de alta resolución mostró el pico del ión molecular a 394.1074 correspondiente a la fórmula $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$.

En el caso de los alcoholes **11**, en sus espectros de RMN de ^1H encontramos las señales características de las piridinas. Para el alcohol **11c** una de estas señales se encuentra solapada con el multiplete correspondiente a los hidrógenos *orto*, *meta* y *para* del fenilo. En todos los compuestos se ve la señal característica del OH, así como el CH unido al grupo OH desde 4.82 a 5.82 ppm, dependiendo del sustituyente (H, CH_3 o Ph).

Cuando se analizaron los espectros de RMN ^{13}C de los alcoholes **11b** y **11c** se encontraron en ambos casos más señales de las que se esperaban en un principio. Para el alcohol **11b** se pueden distinguir 11 señales en vez de 8 y, con ayuda del DEPT, se puede afirmar que las señales pertenecientes a los carbonos CH alifático, CH_3 y uno de los carbonos cuaternarios se encuentran repetidas. En el caso del alcohol **11d** se observan 17 señales, en vez de 11, siendo la señal del CH alifático y 7 de los CH aromáticos las repetidas.

Esto se explica teniendo en cuenta que ambos compuestos tienen dos centros asimétricos y un eje de simetría C_2 por lo que el desdoblamiento en RMN ^{13}C viene dado por la existencia de la mezcla racémica (RR/SS) y la forma meso (SR/RS) (**Figura III-3**).

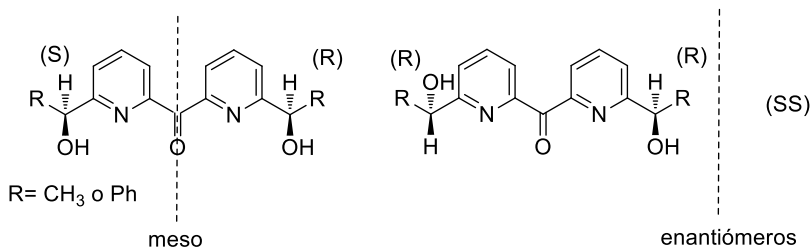


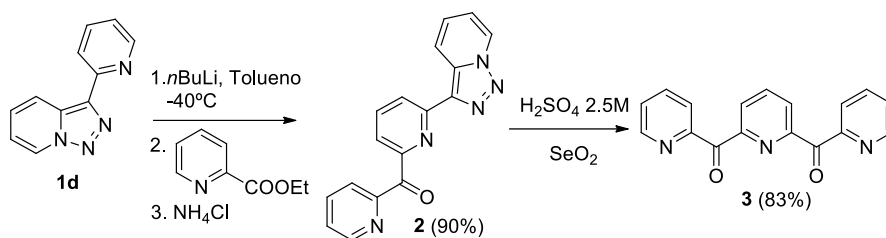
Figura III-3. Mezcla racémica y compuesto meso de los alcoholes **11**.

3. SÍNTESIS DE LA OLIGOCARBONILPIRIDINA CON $n = 1$

Como se ha comentado anteriormente, nuestro grupo de investigación mantiene una estrecha colaboración con el grupo del doctor Boudalis, del Instituto de Ciencia de los Materiales “Demokritos” de Atenas, especialista en el campo de la química de la coordinación y su aplicación al magnetismo molecular.

En el contexto de esta colaboración, uno de los objetivos de esta tesis ha sido la síntesis de la oligocarbonilpiridina $n = 1$ para el posterior estudio de su coordinación con diversos iones metálicos como Fe(III) o Gd(III).

En esta tesis se ha llevado a cabo la síntesis de la oligocarbonilpiridina $n = 1$ primeramente mediante la metodología descrita por Abarca y colaboradores^[7, 9] comentada en el apartado III-A-1 (página 65). Esta síntesis consta de dos etapas: síntesis de la 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il 2-piridil metanona **2** y apertura del anillo de triazol de este compuesto para dar la oligocarbonilpiridina **3** (**Esquema III-15**).

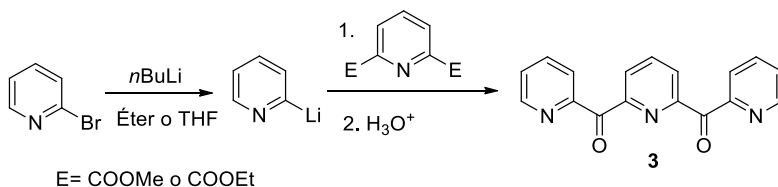


Esquema III-15. Síntesis de la oligocarbonilpiridina $n = 1$.

El compuesto **2** precipitó puro al tratar el crudo de reacción con acetato de etilo, y cuando se sometió a la reacción de apertura con $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SeO}_2$ dio lugar a la oligocarbonilpiridina con $n = 1$ con un 83% de rendimiento. Los datos físicos y espectroscópicos de ambos compuestos **2** y **3** coinciden con los descritos en la bibliografía.^[7, 9]

Existen otras dos metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis de la oligocarbonilpiridina **3** con $n = 1$. La primera de ellas la desarrollaron Mak y colaboradores^[13] en 2005 y consistía en hacer reaccionar la 2-bromopiridina con *n*BuLi en éter para producir el intercambio Li-Br, y posteriormente añadir al derivado lítico 2,6-piridindicarboxilato de dimetilo, para obtener finalmente el compuesto **3** en un 43% de rendimiento (**Esquema III-16**).

En 2006 Stack y Goldsmith^[14] mejoraron esta síntesis cambiando el electrófilo y el disolvente, en este caso usaron 2,6-piridindicarboxilato de dietilo y THF, obteniendo la oligocarbonilpiridina con $n = 1$ en un 85% (**Esquema III-16**).



Esquema III-16. Estrategias de Mak y Stack y Goldsmith para la síntesis de la oligocarbonilpiridina **3**.

Con el fin de comparar metodologías y obtener más oligocarbonilpiridina **3** se llevó a cabo su síntesis mediante una combinación de los procedimientos descritos por Mak, y Goldsmith. Para ello se partió de la 2-bromopiridina en THF y se le añadió *n*BuLi para que se produjera el intercambio Li-Br, tal y como describe Goldsmith, y seguidamente el derivado lítico formado se canuló sobre una disolución de 2,6-piridindicarboxilato de dimetilo en THF, electrófilo empleado por Mak. El resultado fue la obtención de la oligocarbonilpiridina **3** en un solo paso, sin embargo con un rendimiento del 17%, considerablemente menor.

4. SÍNTESIS DE TRIAZOLOPIRIDIL ARIL CETONAS

Nuestro grupo de investigación está trabajando en un proyecto que tiene como uno de sus principales objetivos sintetizar compuestos con potencial actividad antiparasitaria. En este marco se estableció una colaboración con los grupos de las profesoras Eugenia González-Rosende y María Auxiliadora Dea-Ayuela de la Universidad Ceu Cardenal Herrera en Valencia, y el de los profesores Claudio Olea-Azar y Juan Diego Maya de la Universidad de Chile, en Santiago de Chile. Estos grupos son expertos en enfermedades parasitarias, principalmente en la leishmaniosis y la enfermedad de Chagas.

En el contexto de este proyecto los compuestos de tipo triazolopiridil aril cetona nos parecieron unos buenos candidatos para probar su actividad antichagásica y leishmanicida, como se detallará más adelante en el capítulo VII.

Hasta este punto, en esta tesis se habían sintetizado las cetonas **2** y **7**, como precursoras de las oligocarbonilpiridinas con *n*= 1 y *n*= 2. Además también se había llevado a cabo la síntesis de las cetonas **9** (**Figura III-4**).

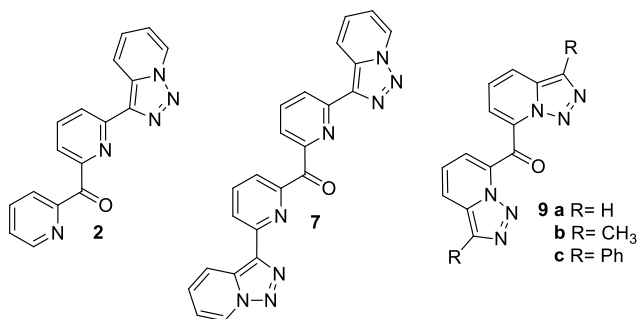


Figura III-4. Triazolopiridil aril cetonas sintetizadas.

Con el fin de poder hacer un estudio lo más completo posible de la relación estructura-actividad de estos compuestos se planteó sintetizar nuevos productos de la serie triazolopiridil aril cetonas (**Figura III-5**) para ser ensayados como agentes antiparasitarios.

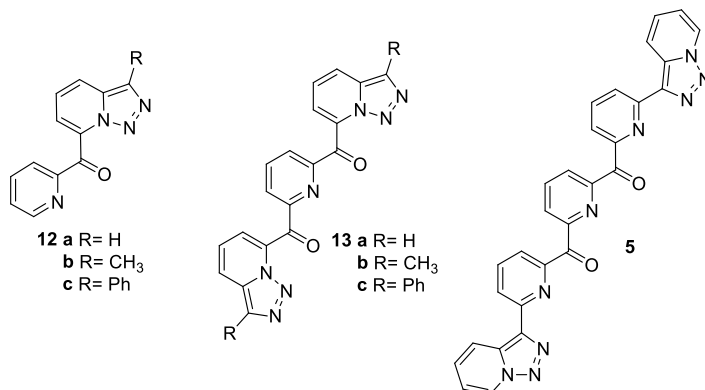
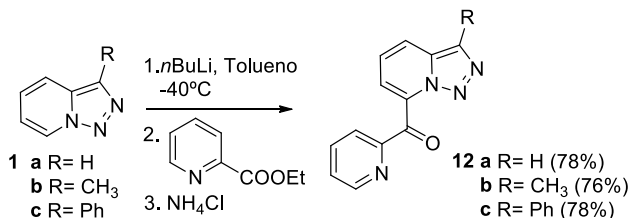
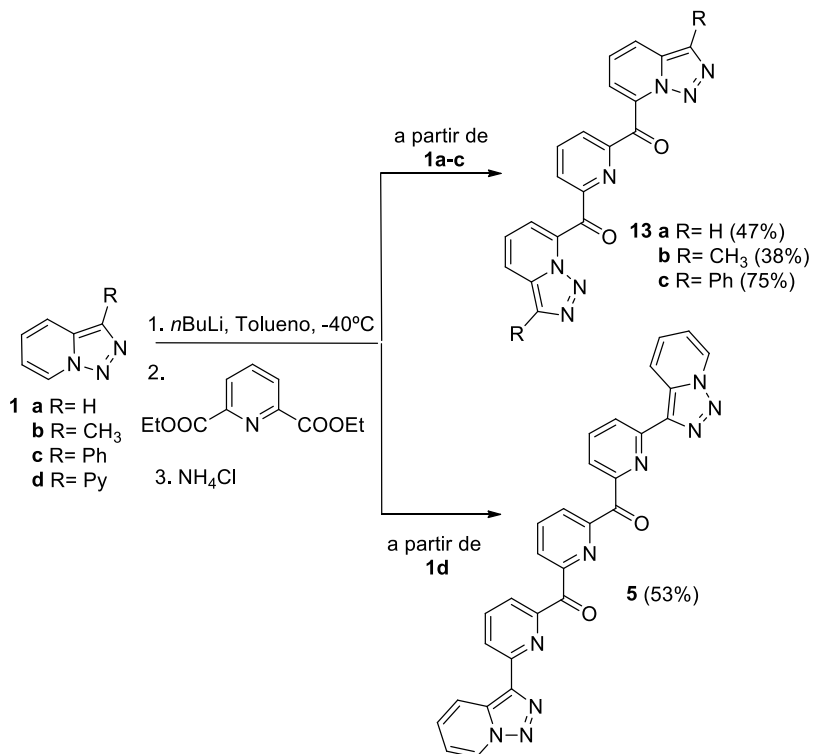


Figura III-5. Triazolopiridil aril cetonas de interés.

La síntesis de la serie de cetonas **12** se hizo en las condiciones optimizadas por Abarca colaboradores para la obtención del compuesto **2**.^[9] La triazolopiridina correspondiente se litió con *n*BuLi en tolueno a -40°C y al derivado lítico se le añadió picolinato de etilo (**Esquema III-17**). Las cetonas **12** precipitaron puras al tratar el crudo de reacción con acetato de etilo.

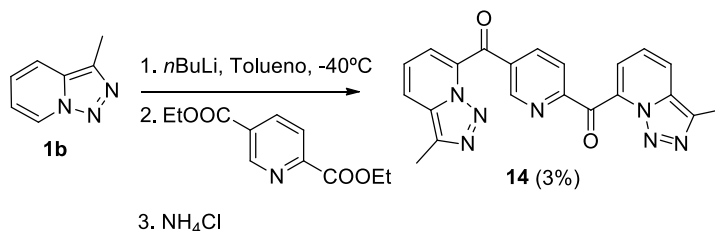
Esquema III-17. Síntesis de las cetonas **12**.

En el caso de los compuestos **13** y **5** se usó la metodología que hemos comentado en el apartado A-1 de este capítulo (página 68). Así se llevó a cabo la reacción de litiación de la triazolopiridina correspondiente con *n*BuLi en tolueno a -40°C y posteriormente se añadió el 2,6-piridindicarboxilato de dietilo, las cetonas **13** y **5** se obtuvieron en rendimientos de moderados a altos (**Esquema III-18**). Como ya hemos comentado anteriormente, la estructura del compuesto **5** se debe al equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo existente en las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas 7-sustituidas.



Esquema III-18. Síntesis de las cetonas **5** y **13**.

Por último, con el fin de explorar la posibilidad de obtener mayor diversidad estructural en ligandos de este tipo se llevó a cabo esta reacción a partir de la 3-metil-triazolopiridina **1b**, pero esta vez utilizando como electrófilo el 2,5-piridindicarboxilato de dietilo. El resultado de la reacción fue una mezcla extremadamente compleja de la cual se pudo aislar el compuesto **14** en muy bajo rendimiento (3%) (**Esquema III-19**).

Esquema III-19. Síntesis de la cetona **14**.

El bajo rendimiento con el que se obtuvo este compuesto (3%) puede indicar una menor reactividad frente a la adición-eliminación del carbonilo del éster en posición 5 de la piridina, respecto a los carbonilos en posiciones 2 y 6, ya que al estar en *meta* respecto al nitrógeno la electrofilia del carbonilo en posición 5 es menor.

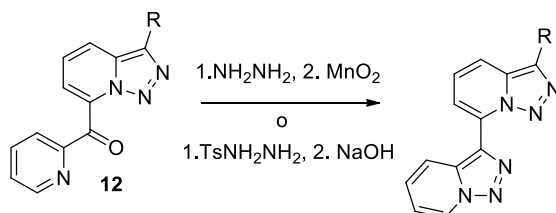
5. CONCLUSIONES

- Por reacción de las 7-litiotriazolopiridinas **2** con carbonato de dietilo se han obtenido los derivados triazolopiridilcarboniltriazolopiridínicos **7** y **9**. La posterior reacción de apertura de los anillos de triazol de **7** y **9** ha dado lugar a la nueva oligocarbonilpiridina **8** con $n=2$ con muy buen rendimiento, y a una serie de bis-[6-(hidroxialquil)-2-piridil]metanonas **11**. Todos ellos compuestos de indudable interés como ligandos polinucleares con capacidad de formar clusters.
- Se ha llevado a cabo la síntesis de la oligocarbonilpiridina **3** con $n=1$ mediante dos metodologías: síntesis de la 2-piridil 6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-2-piridil metanona **2** y posterior apertura del anillo de triazol para la obtención de **3**; y litiación de la 2-bromopiridina y reacción con 2,6-piridindicarboxilato de dimetilo, obteniéndose un mayor rendimiento global (47% frente a 17%) con la primera de ellas, a pesar de realizarse en dos etapas.
- Mediante la reacción de litiación regioselectiva en posición 7 del anillo de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina y reacción del derivado lítico con un electrófilo de tipo éster piridínico, se han obtenido los compuestos **2**, **5**, **7**, **9**, **12**, **13** y **14** miembros de la familia de triazolopiridil aril cetonas.

**III.B. REACTIVIDAD DE 7-([1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDIL) ARIL
CARBINOLES Y 7-([1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDIL) ARIL CETONAS
EN MEDIO BÁSICO.**

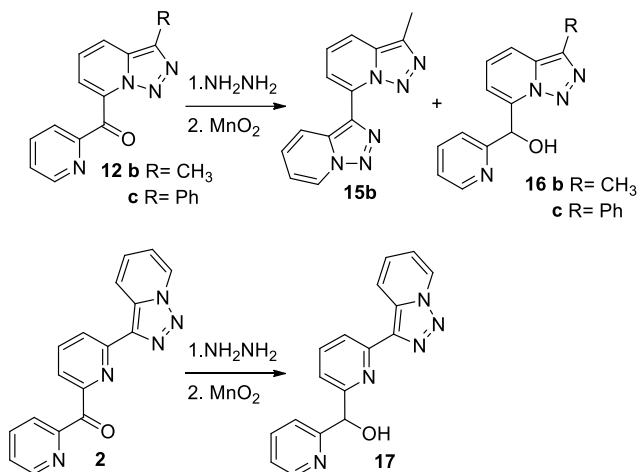
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Como hemos comentado en el apartado anterior de este capítulo (III-A), nuestro grupo de investigación diseñó en 2004 una metodología tipo LEGO para obtener oligocarbonilpiridinas a partir de triazolopiridinas.^[9] Uno de los pasos claves de esta metodología era la formación de un nuevo anillo de triazolopiridina a partir de un compuesto de tipo triazolopiridil piridil cetona **12**. Para ello se propusieron dos posibles vías (**Esquema III-20**): reacción de la cetona con hidrazina para formar la hidrazona correspondiente y oxidación con MnO₂, o reacción de la cetona con tosilhidrazina y posterior tratamiento con hidróxido sódico.



Esquema III-20. Estrategias propuestas para la formación de un nuevo anillo de triazolopiridil piridil cetona.

Cuando se aplicó la primera estrategia (NH₂NH₂/MnO₂) a partir de los compuestos **12b-c** y **2** tan solo en el caso del compuesto **12b** se obtuvo la 3,7'-bitriazolopiridina **15b** esperada en bajo rendimiento, y en todos los casos se obtuvieron los correspondientes alcoholes **16b-c** y **17** (**Esquema III-21**).^[9]

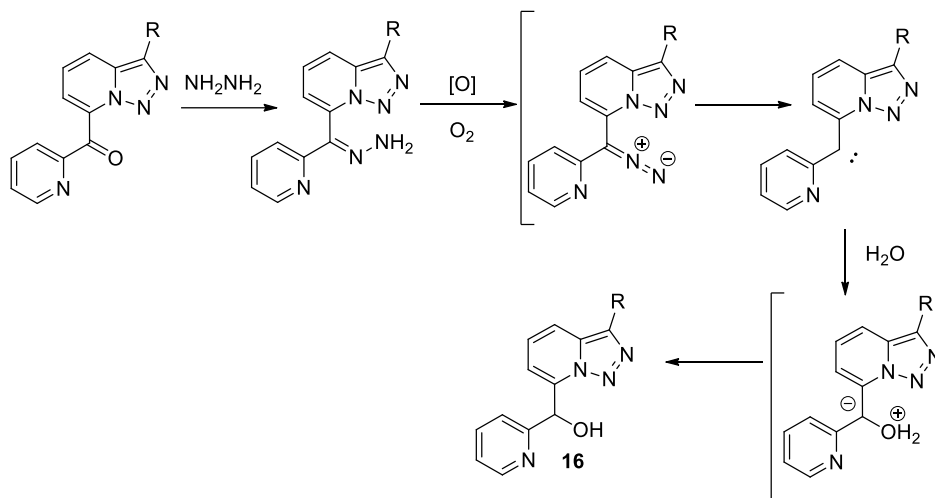


Esquema III-21. Resultados de la estrategia NH₂NH₂/MnO₂.

El hecho de que se obtenga un alcohol a partir de una cetona en condiciones oxidantes es sorprendente, pero se puede explicar mediante la oxidación de la hidrazona

84 III.B. Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas en medio básico

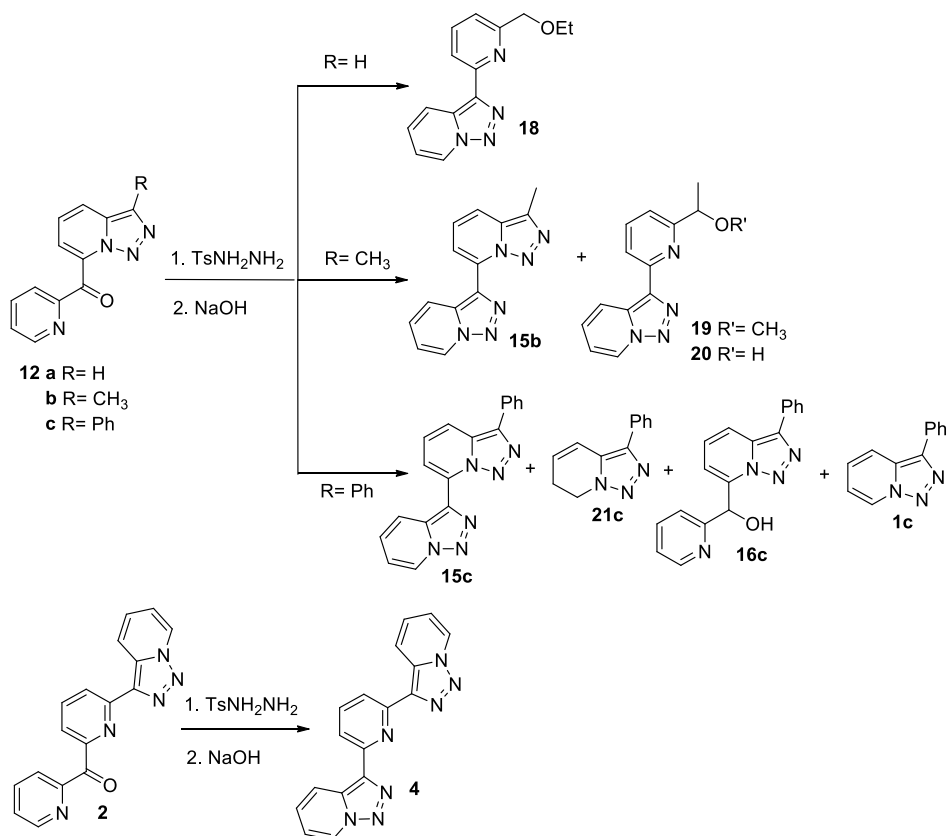
correspondiente en presencia de aire, al diazo compuesto, reacción descrita por Battaglia y colaboradores,^[15] que pierde nitrógeno para dar un carbeno,^[16] el cual puede hidratarse, tal como han descrito para otros carbenos Bethell y colaboradores,^[17] generando un iluro que por transposición de un hidrógeno da el alcohol (**Esquema III-22**).



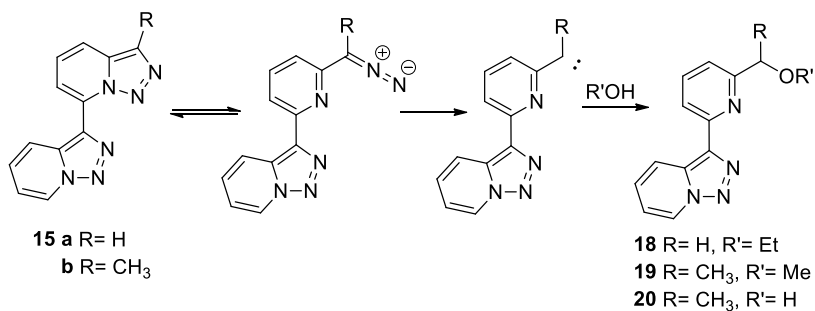
Esquema III-22. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto **16**.

Esta explicación viene apoyada por un ensayo que se realizó en nuestro grupo de investigación en el que se analizó el crudo de reacción de las cetonas **12b-c** con hidrazina hidratada, observándose la formación de los alcoholes **16c-d** con rendimiento cuantitativo.

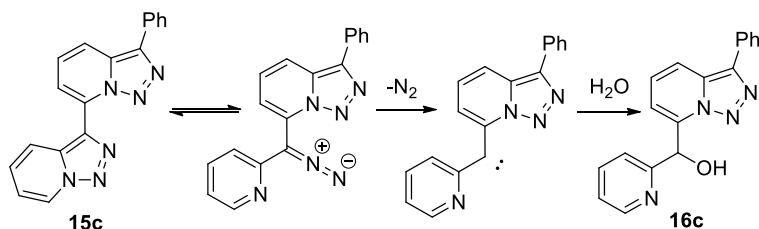
A la vista de estos resultados se intentó la síntesis de las bitriazolopiridinas con la otra metodología propuesta. Así se hicieron las reacciones a partir de las cetonas **2** y **12** con tosilhidrazina y posterior tratamiento con hidróxido sódico. Excepto en el caso de la cetona **12a**, en los otros casos se obtuvieron las 3,7'-bi-triazolopiridinas **15** esperadas, junto con otros productos (**Esquema III-23**). El compuesto **4** obtenido a partir de la cetona **2** se justifica por un desplazamiento del equilibrio del diazo compuesto correspondiente hacia la ciclación sobre la piridina menos deficiente de electrones (ver **Esquema III-4**, página 67).^[9]

Esquema III-23. Resultados de la estrategia TsNH₂NH₂/NaOH.

En las reacciones en las que se partió de las cetonas **12a** y **12b** la formación de los productos **18**, **19** y **20** puede explicarse por el equilibrio entre la bi-triazolopiridina y el diazo alcano correspondiente, que puede perder N₂ para formar un carbeno que sería atrapado por el disolvente correspondiente (agua, metanol, etanol) (**Esquema III-24**).

Esquema III-24. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de los compuestos **18-20**.

La formación del alcohol **16c** a partir de la cetona **12c** se debe a que probablemente el producto **15c** está en equilibrio con la forma abierta de diazo compuesto (**Esquema III-25**), que por la pérdida de N_2 generaría un carbeno que podría ser captado por el H_2O presente en el medio generando así el alcohol **16c** de forma análoga al mecanismo propuesto en el **Esquema III-22**, página 84.



Esquema III-25. Mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación del compuesto **16c**.

Si centramos nuestra atención en la reacción de la cetona **12c** con tosilhidrazina e hidróxido sódico (**Esquema III-23**) podemos ver que de los cuatro compuestos identificados como productos de reacción, se ha explicado la formación de la bitriazolopiridina **15c** y del alcohol **16c**, sin embargo la formación de la triazolopiridina **1c** y de la 3-fenil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21c** en estas condiciones quedó por explicar.

Teniendo en cuenta que solo se obtuvieron los compuestos **1c** y **21c** cuando en el medio de reacción había una base, se pensó que su formación debía proceder de la reacción bien de la cetona **12c**, bien del alcohol **16c** en medio básico (**Figura III-6**).

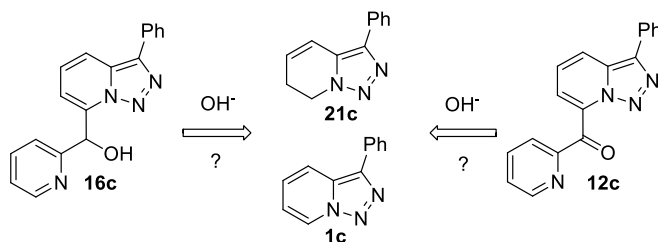


Figura III-6. Posibilidades planteadas para la obtención de la 6,7-dihidrotriazolopiridina y la triazolopiridina en medio básico.

Las 6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **21** eran compuestos desconocidos, por lo que el desarrollo de una vía sintética y el estudio del mecanismo de su formación resultaba interesante. Teniendo en cuenta estos precedentes se plantearon los siguientes **objetivos**:

- Estudio de la reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles en medio básico.
- Estudio de la reactividad de triazolopiridil aril cetonas en medio básico.

2. REACTIVIDAD DE 7-TRIAZOLOPIRIDIL ARIL CARBINOLES EN MEDIO BÁSICO

2.1 Selección de alcoholes a estudiar

Para poder hacer un estudio de la reactividad de los 7-triazolopiridil aril carbinoles en medio básico se eligieron los alcoholes **22a-c**, **16b** y **23** (Figura III-7).

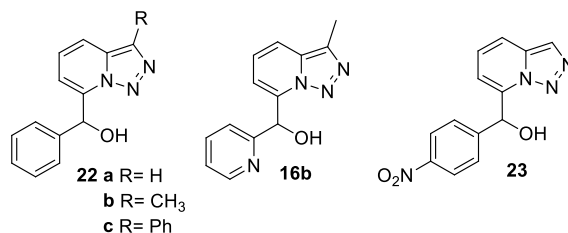
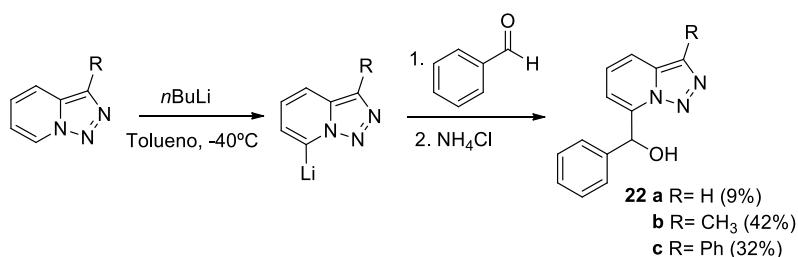


Figura III-7. 7-Triazolopiridil aril carbinoles seleccionados.

2.2 Preparación de los alcoholes 22

De los alcoholes **16b**^[11] y **23**^[18] se disponía de muestra en el laboratorio, en cambio los compuestos **22** hubo que prepararlos. Para ello se utilizó la metodología de litiación regioselectiva de las triazolopiridinas **1a-c** con *n*BuLi en tolueno a -40°C, y posterior reacción del derivado lítico con benzaldehído, que actúa como electrófilo, dando lugar al 7-triazolopiridil fenil carbinol correspondiente (Esquema III-26). De esta manera se obtuvieron los alcoholes **22** en rendimientos de bajos a moderados.



Esquema III-26. Síntesis de los carbinoles **22**.

Los alcoholes **22a**^[11, 19] y **22b**^[18] ya se habían descrito anteriormente, pero su síntesis se había llevado a cabo mediante litiación con LDA y posterior adición de benzaldehído, el alcohol **22c** no había sido sintetizado antes.

En las síntesis de los alcoholes **22a** y **22b** también se obtuvieron como productos secundarios el 1-fenilpentan-1-ol **24**, la mezcla de dienos **25**, en el caso de **22a**, y el dieno **26** en el caso de **22b** (Figura III-8).

88 III.B. Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas en medio básico

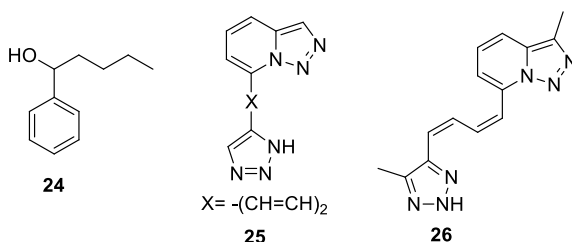
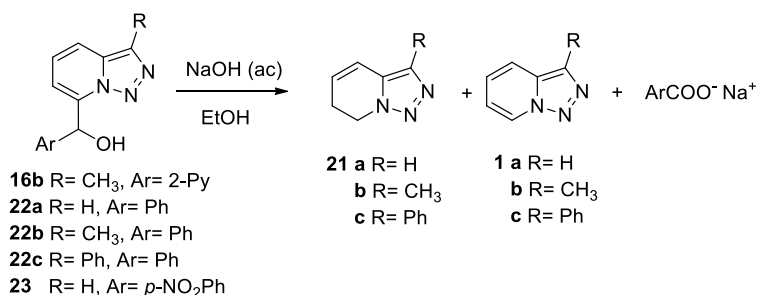


Figura III-8. Productos secundarios obtenidos en la síntesis de los carbinoles **22**.

El 1-fenilpentan-1-ol se forma por la adición de un butilo del *n*BuLi en exceso al benzaldehído. La formación de dienos como subproductos en las reacciones de litiación de las triazolopiridinas es conocida como una reacción secundaria en la litiación, cuando la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a la habitual.^[20-21] En el caso de la reacción a partir de la 3-metil-triazolopiridina **1b** existe un precedente de formación de este dieno Z, Z **26** en las condiciones habituales de temperatura.^[10]

2.3 Reactividad de los alcoholes **16b**, **22** y **23** en medio básico

Una vez se disponía de los alcoholes se hizo la reacción de cada uno de ellos en etanol con una solución acuosa de NaOH (4M o 2M) a reflujo durante 24 horas (**Esquema III-27**).



Esquema III-27. Reacción de los 7-triazolopiridil aril carbinoles en medio básico.

Tal y como vemos en los resultados expresados en la **Tabla III-1** en estas reacciones se obtienen 6,7-dihidrotriazolopiridinas en rendimientos altos (entrada 3), moderados (entradas 1 y 2) o bajos (entrada 4). La única excepción a este comportamiento se encuentra para el caso del alcohol **23**, con un sustituyente *p*-nitrofenilo (entrada 5), a partir del cual solo se pudo aislar la triazolopiridina **1a**. A partir de los alcoholes **16b**, **22a** y **22c** también pudieron aislarse trazas de las triazolopiridinas **1a-c**. En todos los casos se obtuvo el ácido carboxílico correspondiente en la fase acuosa.

Tabla III-1: Obtención 6,7-dihidrotriazolopiridinas a partir de triazolopiridil aril carbinoles.

Entrada	Alcohol de partida	Productos, rendimiento
1	16b	21b , 65% 1b , trazas
2	22a	21a , 56% 1a , trazas
3	22b	21b , 95% -
4	22c	21c , 28% 1c , trazas
5	23	- 1a , 53%

También cabe destacar que en el caso de la reacción a partir del alcohol **16b** se detectaron trazas de la 3-metil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **27** (Figura III-9).

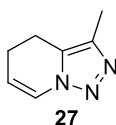
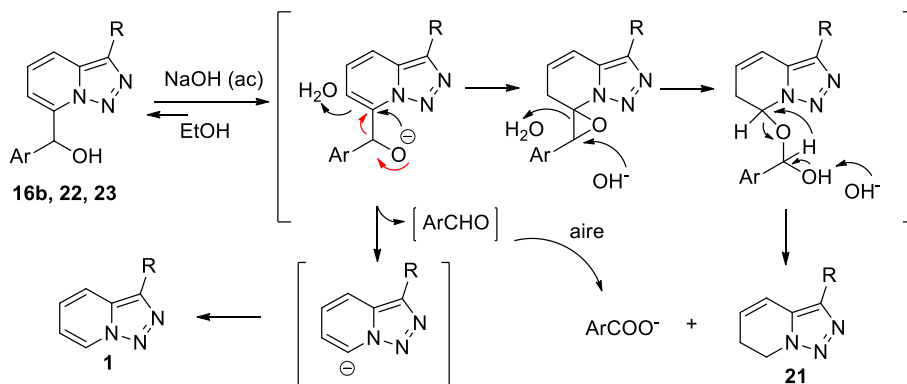


Figura III-9. 3-metil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.

2.4 Mecanismo de la reacción de formación de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas

Para explicar estos resultados se propone el siguiente mecanismo de reacción (Esquema III-28):



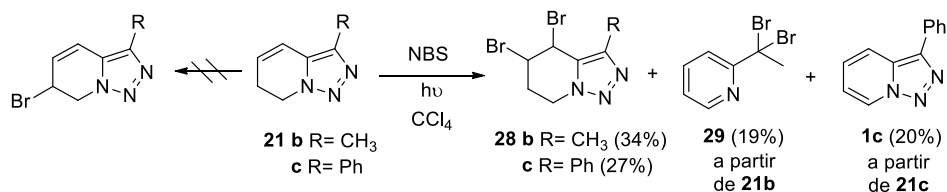
El correspondiente alcohol en presencia de NaOH/H₂O puede desprotonarse en una reacción de equilibrio dando el alcóxido, el cual puede dar ataque sobre la posición 7 que está activada frente al ataque nucleofílico,^[7, 20, 22-23] y captar un protón en la

posición 6 dando lugar a un intermedio epóxido (flechas negras). Este intermedio puede reaccionar con los OH⁻ presentes en el medio de manera que se abra el anillo de oxirano y se forme el intermedio hemiacetal, que por desprotonación en medio básico, y posterior desplazamiento de hidruro a la posición 7^[24] dará la 6,7-dihidrotriazolopiridina correspondiente **21**, junto con la sal del ácido aril carboxílico.

Para explicar que en el caso del alcohol **23** solo se forme la triazolopiridina y que en algunas de las otras reacciones también aparezca como subproducto la triazolopiridina correspondiente, proponemos que en el intermedio alcóxido el anión (O⁻) puede atacar a su carbono contiguo formándose un aldehído (flechas rojas) y un nuevo anión, que puede captar un protón para dar **1**. El aldehído se oxida al aire para dar el ácido carboxílico. El hecho de que esta vía prevalezca para el alcohol **23** puede deberse al carácter electrón atractor del grupo nitro.

2.5 Reacción de bromación de 6,7-dihidrotriazolopiridinas

Una vez se había completado el estudio de la reactividad de los alcoholes **16b**, **22** y **23** en medio básico se planteó la posibilidad de bromar las 6,7-dihidrotriazolopiridinas en su posición alílica. Para ello se aplicaron las condiciones clásicas de bromación alílica: un equivalente de N-Bromosuccinimida en CCl₄ y la irradiación con luz como iniciador radicalario. Sin embargo, cuando se llevó a cabo esta reacción a partir tanto de la 6,7-dihidrotriazolopiridina **21b** como de la **21c**, no se obtuvo el producto derivado de la bromación alílica, sino que se obtuvieron los compuestos **28** que provenían de la reacción de bromación del doble enlace (**Esquema III-29**). Además también pudieron identificarse como productos de reacción la 2-(1-dibromoetil)piridina **29**, en el caso de la reacción con **21b**, y la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**, para la reacción con **21c**.



Esquema III-29. Reacción de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas con NBS.

Se repitió esta reacción a partir de **21b** con dos equivalentes de N-bromosuccinimida, con el fin de aumentar el rendimiento del compuesto **28b**. El resultado fue que la reacción dio lugar a una mezcla muy compleja que no se pudo separar.

2.6 Mecanismo de la reacción de bromación de 6,7-dihidrotriazolopiridinas

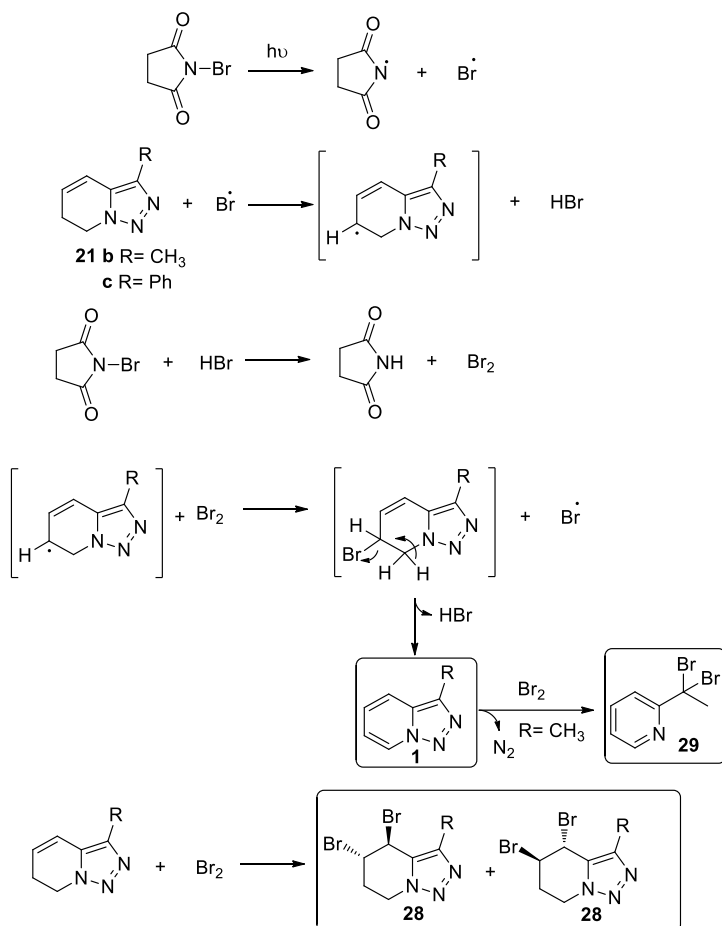
Los resultados obtenidos en la reacción de bromación de 6,7-dihidrotriazolopiridinas se pueden explicar mediante una combinación de un mecanismo radicalario y uno de adición electrófila de Br₂ a un doble enlace (**Esquema III-30**).

Tal y como se observa en el esquema los compuestos **1** y **29** proceden de un mecanismo radicalario. La NBS, en presencia de un iniciador de radicales (hν), forma los radicales succinimil y bromo, este último reacciona con el correspondiente compuesto **21** para dar el intermedio radical alilo, generándose HBr que reacciona con la NBS produciéndose Br₂ en baja concentración. El Br₂ generado reacciona con el radical alilo antes formado para dar un intermedio que puede sufrir una eliminación de HBr muy favorecida, ya que esta da lugar al heterociclo triazolopiridínico aromático muy estable. La triazolopiridina **1** puede reaccionar con Br₂ perdiendo N₂ y generando la dibromoalquil piridina correspondiente **29**.

En estas condiciones, dado que el intermedio bromado en su posición alílica evoluciona dando una eliminación que genera más cantidad de HBr, esto puede justificar que se genere un exceso de Br₂, producido a partir de la reacción de la NBS con HBr, que dé lugar a una adición electrófila de Br₂ al doble enlace para dar **28** como una mezcla racémica. Es conocido que esta reacción sigue un mecanismo en el cual se forma un intermedio ión bromonio cíclico, el cual se abre por ataque del bromuro por la cara menos impedida, dando siempre una adición anti.

Experimentalmente se observa que a los pocos minutos de iniciarse la reacción esta se pone de color rojo, característico del Br₂.

92 III.B. Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas en medio básico



Esquema III-30. Mecanismo propuesto para explicar la formación de los compuestos **1**, **28** y **29**.

2.7 Propiedades espectroscópicas de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas **21** y las 4,5-dibromotetrahidrotriazolopiridinas **28**

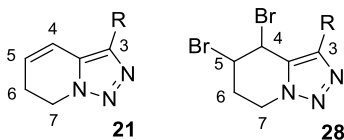
En el espectro de RMN ¹H de cada una de las 6,7-dihidrotriazolopiridinas **21** aparecen las dos señales olefínicas como dos dobles tripletes, la señal de los dos hidrógenos en 7 como un triplete y la de los hidrógenos en 6 como un multiplete (**Tabla III-2**). Las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos sustituyentes en posición 3 o el hidrógeno del triazol (H³) concuerdan con las estructuras esperadas. Los espectros de RMN de ¹³C y de masas mostraron coherencia con la estructura de cada compuesto.

En el caso de los derivados dibromados **28** cabe destacar que los hidrógenos en las posiciones 6 y 7 dan lugar a cuatro señales en RMN ¹H por tratarse cada par de hidrógenos en 6 o 7, de hidrógenos diastereotópicos (**Tabla III-2**). En el caso de los

hidrógenos en posición 7, ambas señales aparecen como dos doble doble dobles, con constantes de acoplamiento diferentes según su posición axial o ecuatorial. Las señales de los hidrógenos en posiciones 4, 5 y 6 aparecen como multipletes. Las señales correspondientes a los sustituyentes en posición 3 concuerdan con las estructuras esperadas, así como los RMN de ^{13}C y los espectros de masas.

94 III.B. Reactividad de 7-triazolopiridil aril carbinoles y 7-triazolopiridil aril cetonas en medio básico

Tabla III-2: Señales de RMN ¹H (CDCl₃) de 6,7-dihidrotriazolopiridinas y 4,5-dibromotetrahidrotriazolopiridinas



Compuesto	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	CH ₃	Ph
21a R= H	7.35 s	6.53 dt <i>J</i> = 9.8 <i>J</i> = 1.8	6.11 dt <i>J</i> = 9.6 <i>J</i> = 4.3	2.74-2.66 m	4.48 t <i>J</i> = 7.8	-	-
21b R= CH ₃	-	6.36 dt <i>J</i> = 9.9 <i>J</i> = 1.8	5.95 dt <i>J</i> = 9.9 <i>J</i> = 4.5	2.59-2.52 m	4.32 t <i>J</i> = 7.8	2.23 s	-
21c R= Ph	-	6.78 dt <i>J</i> = 9.9 <i>J</i> = 1.9	6.19 dt <i>J</i> = 9.9 <i>J</i> = 4.4	2.75-2.68 m	4.45 t <i>J</i> = 7.7	-	7.75 dd H _o 7.50 dd H _m 7.36 dd H _p <i>J</i> ₁ = <i>J</i> ₂ = 7.1 <i>J</i> ₃ = 1.5
28b R= CH ₃	-	5.57-5.56 m	4.86-4.83 m	3.05-2.93 m	4.73 ddd <i>J</i> = 13.7 <i>J</i> = 6.2 <i>J</i> = 1.4	2.30 s	-
				2.44-2.35 m	4.57 ddd <i>J</i> = 13.6 <i>J</i> = 12.2 <i>J</i> = 4.7		
28c R= Ph	-	5.80-5.78 m	4.94-4.91 m	3.26-3.14 m	4.87 ddd <i>J</i> = 13.7 <i>J</i> = 6.6 <i>J</i> = 1.2	-	7.92 dd H _o 7.5 dd H _m 7.41 ddd H _p <i>J</i> ₁ = 8.2 <i>J</i> ₂ = 6.1 <i>J</i> ₃ = 1.5
				2.50-2.42 m	4.69 ddd <i>J</i> = 13.7 <i>J</i> = 12.4 <i>J</i> = 5.2		

3. REACTIVIDAD DE TRIAZOLOPIRIDIL ARIL CETONAS EN MEDIO BÁSICO

Una vez se había verificado que los derivados 6,7-dihidrotriazolopiridínicos se forman a partir de los 7-triazolopiridil aril carbinoles por tratamiento en medio básico, resultaba interesante conocer la reactividad de las triazolopiridil aril cetonas en medio básico.

3.1 Selección de cetonas a estudiar

Para estudiar esta reactividad se eligieron triazolopiridinas sustituidas con una función cetona tanto en posición 7, compuestos **12**, como en posición 3, compuesto **30** (Figura III-10).

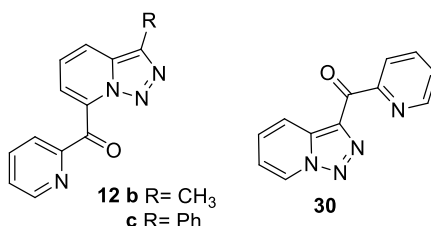
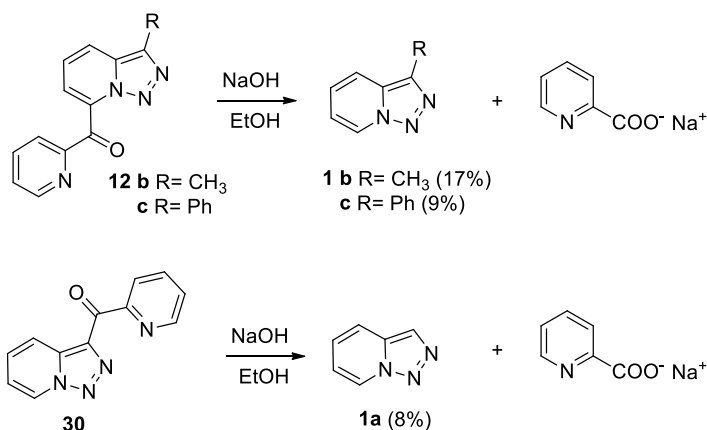


Figura III-10. Triazolopiridil aril cetonas seleccionadas.

De la cetona **30**^[9] se disponía de muestra en el laboratorio, en cambio los compuestos **12** se sintetizaron como ya se comentó en el apartado A-4 de este capítulo (página 77).

3.2 Reactividad de las cetonas **12** y **30** en medio básico

Cuando se sometieron las cetonas **12** y **30** a tratamiento básico en etanol se obtuvieron en todos los casos las triazolopiridinas **1** en bajos rendimientos (Esquema III-31), obteniéndose también la sal sódica del ácido picolínico.

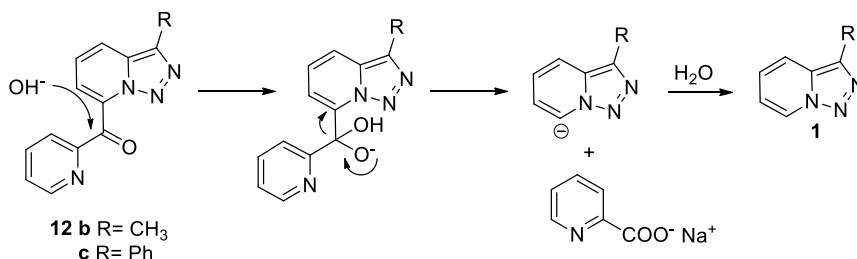


Esquema III-31. Reacciones de las triazolopiridil aril cetonas en medio básico.

En estas reacciones se forma un único producto en bajos rendimientos, y no se encuentra producto de partida, esto puede explicarse por la formación de polímeros en el curso de la reacción.

3.3 Propuesta mecanística para la reacción de las cetonas **12** y **30** en medio básico

Ante estos resultados se propuso un mecanismo (**Esquema III-32**) por el cual un anión hidroxilo ataca al carbono carbonílico de la cetona generándose el intermedio carboxilato el cual se rompe dando lugar a la 2-carboxipiridina y a un intermedio aniónico que capta un protón para dar lugar a la triazolopiridina **1**.



Esquema III-32. Mecanismo propuesto para explicar la formación de las triazolopiridinas **1** en medio básico.

Este mecanismo también es aplicable a la reacción a partir de la cetona **30**, simplemente sucedería en la posición 3 de la triazolopiridina.

4. CONCLUSIONES

- Se ha aplicado con éxito la metodología de litiación, con *n*BuLi/tolueno, seguida de tratamiento con un electrófilo para la síntesis del 7-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) fenil carbinol **22c**, un nuevo compuesto del tipo 7-(triazolopiridil) aril carbinol.
- El estudio del comportamiento de los 7-(triazolopiridil) aril carbinoles en medio básico ha abierto una vía sintética para la obtención de nuevos compuestos de tipo 6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina. Se ha propuesto un mecanismo para explicar la formación de estos compuestos.
- Los derivados 6,7-dihidrotriazolopiridínicos en condiciones de bromación alílica, dan lugar al producto resultante de la adición de Br₂ al doble enlace. Este hecho puede explicarse por la formación de un exceso de Br₂ en el medio de reacción al producirse la eliminación de HBr por parte del derivado bromado en posición alílica de la 6,7-dihidrotriazolopiridina, inicialmente formado.
- Las triazolopiridil aril cetonas en medio básico dan lugar a la triazolopiridina de partida correspondiente.

III.C. SÍNTESIS DE AZINIL TRIAZOLOPIRIDINAS

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los compuestos orgánicos con estructura de bi-, ter- u oligoheteroarilo son una clase importante de moléculas cuya estructura está formada por la unión por enlace directo de dos o más heterociclos. Estos compuestos presentan un gran interés por encontrarse en la naturaleza, ser importantes ligandos en química de coordinación o tener propiedades interesantes como la de ser agentes intercalantes del ADN (**Figura III-11**).

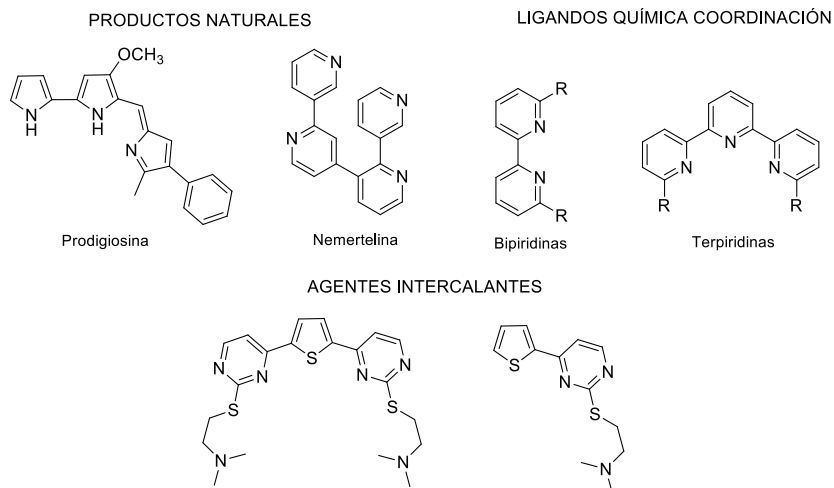


Figura III-11. Bi-, ter- u oligoheteroarilos de interés.

Dada la importancia de este tipo de sustancias, desde finales de los años 60 se han desarrollado muchas estrategias para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado con el fin de obtener biarilos. Los métodos más frecuentemente utilizados han sido las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, tales como los acoplamientos de Suzuki, Negishi, Stille y Heck. Tal ha sido la importancia de estas metodologías que en 2010 los profesores Suzuki, Negishi y Heck, recibieron el premio nobel de química por su desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en síntesis orgánica.

En la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas se han abordado distintas estrategias encaminadas a obtener biheteroarilos derivados de este heterociclo.

Abarca y colaboradores sintetizaron en 2004 los primeros ácidos y ésteres borónicos de triazolopiridinas **31-33**, (**Figura III-12**), mediante litiación de la triazolopiridina y reacción del derivado lítico con el reactivo apropiado.^[25] Sin embargo, cuando se hizo reaccionar a los derivados borónicos en las condiciones tipo Suzuki los productos mayoritarios fueron de protodesboronación, y las 7-aryltriazolopiridinas se obtuvieron en rendimientos de bajos a moderados.

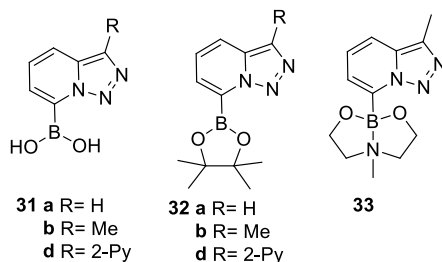
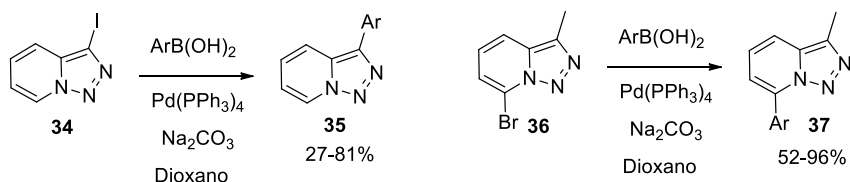


Figura III-12. Ácidos y ésteres borónicos de triazolopiridinas.

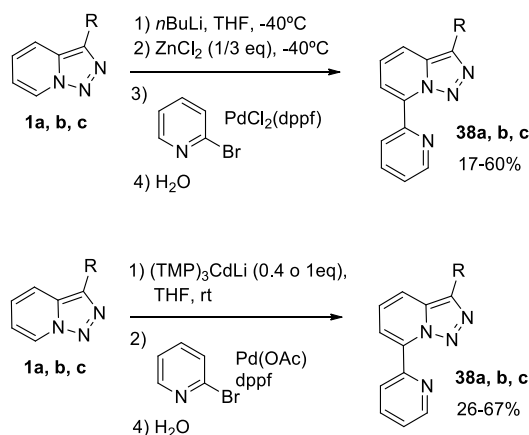
Ante este resultado se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki entre derivados halogenados de triazolopiridinas, tanto en posición 3 como en 7, y compuestos aril borónicos (**Esquema III-33**).^[26] De esta manera pudieron obtenerse compuestos de tipo 3-aryltriazolopiridina **35** y 7-aryltriazolopiridina **37**.



Ar: C₆H₅, *p*-MeC₆H₄, *m*-MeC₆H₄, *o*-MeC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, 2-Py, 6-fluor-3-Py, 6-cloro-3-Py

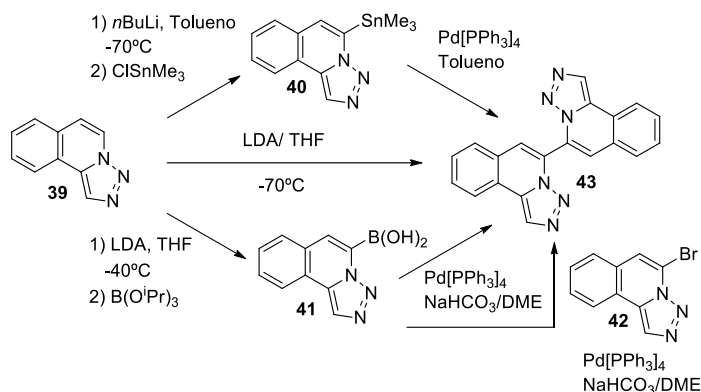
Esquema III-33. Acoplamiento de Suzuki para la obtención de 3- y 7-aryltriazolopiridinas.

Otra estrategia de acoplamiento cruzado estudiada por nuestro grupo de investigación, en colaboración con los grupos de la profesora Mongin y el profesor Quéguiner, fue la de sintetizar complejos “ate” de zinc y cadmio de triazolopiridina y someterlos a acoplamiento cruzado catalizado por Pd con 2-bromopiridina (**Esquema III-34**).^[27] Esta estrategia permitió obtener las 7-(2-piridil)triazolopiridinas **38** en rendimientos de moderados a buenos.

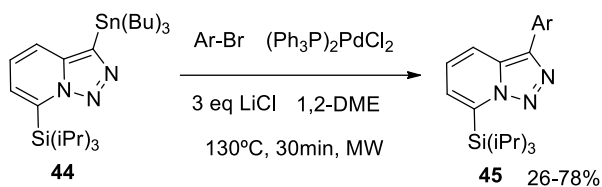


Esquema III-34. Acoplamiento cruzado con complejos “ate” de Zn y Cd de triazolopiridinas.

En 2004 Abarca y colaboradores consiguieron dimerizar la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **39** por cuatro procedimientos (**Esquema III-35**): autoacoplamiento de Suzuki y Stille, acoplamiento de Suzuki y dimerización por tratamiento con LDA a -70°C .^[28]

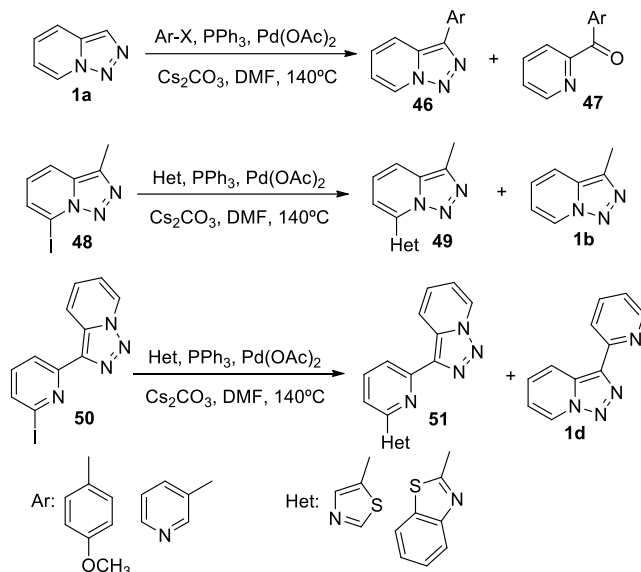
**Esquema III-35.** Acoplamientos de Stille y Suzuki en [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina.

En 2011 Harris y colaboradores publicaron una serie de acoplamientos cruzados usando la reacción de Stille.^[29] Para ello protegieron la triazolopiridina **1a** en su posición 7 con TIPS-Cl (cloruro de triisopropilsililo), y formaron el derivado de tri-*n*-butilestano en posición 3 de la triazolopiridina, como se ha comentado en el capítulo II (página 29). A este organoestannano lo hicieron reaccionar con distintos bromoarilos en las condiciones de Stille mejoradas por Diaz-Ortiz y colaboradores,^[30] para obtener los compuestos **45** (**Esquema III-36**).

**Esquema III-36.** Acoplamiento de Stille en posición 3 de una triazolopiridina 7-sustituida.

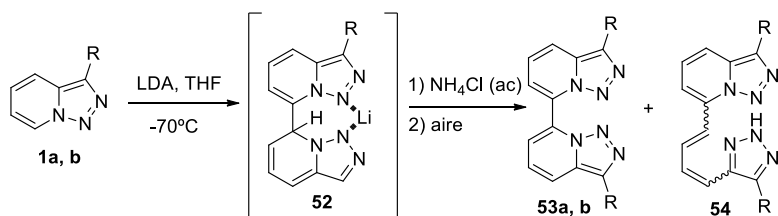
Más recientemente nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo una serie de reacciones de arilación directa catalizadas por Pd en las que se ha hecho reaccionar bien la triazolopiridina **1a** con distintos haluros de arilo para obtener la correspondiente 3-aryltriazolopiridina **46**, o bien una iodo triazolopiridina, **48** o **50**, con tiazol o benzotiazol para dar lugar a **49** y **51** (**Esquema III-37**).^[31] Estos compuestos se han obtenido en rendimientos de moderados a bajos debido a la formación de productos secundarios, como las cetonas **47** provenientes de la apertura y pérdida de

nitrógeno de los compuestos **46**, o las triazolopiridinas **1b** y **1d** derivadas de la pérdida de iodo de los compuestos **48** y **50**.



Esquema III-37. Reacciones de arilación directa catalizadas por paladio en triazolopiridinas.

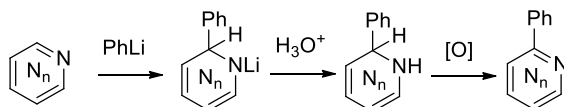
Como se ha visto en el capítulo II sobre la química de las triazolopiridinas (apartado 3.6, página 31), estas moléculas son capaces de dar lugar a dímeros cuando se las trata con LDA en THF a -70°C .^[7, 20] Esta reacción funciona mediante la litiación regioselectiva de la triazolopiridina correspondiente, y reacción de adición nucleófila de la 7-litiotriazolopiridina al carbono en posición 7 de otra molécula de triazolopiridina, para formar un intermedio **52** que, después de hidrolizarse, se oxida al aire para dar el dímero **53** (Esquema III-38). En el curso de esta reacción también se obtuvieron diferentes dienos **54**.^[21]



Esquema III-38. Dimerización de las triazolopiridinas.

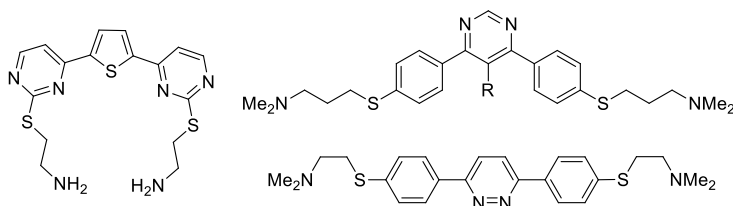
En la química de las azinas es conocida la reacción de adición nucleofílica de especies organometálicas a las posiciones electrófilas de la correspondiente azina, de hecho esta es una de las principales reacciones secundarias cuando se intenta metalar una azina con reactivos organolíticos y organomagnesianos.

En la bibliografía existen ejemplos clásicos de adición de organolíticos a azinas como es la reacción de piridina,^[32-33] pirimidina,^[34] pirazina,^[35] piridazina^[34] y 1,3,5-triazina^[36] con fenillitio, seguida de hidrólisis para dar un derivado dihidro, que finalmente se puede oxidar para dar la azina funcionalizada (**Esquema III-39**).

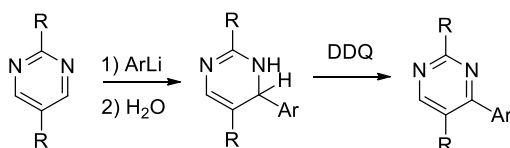


Esquema III-39

Basándose en esta reactividad Strekowski y colaboradores sintetizaron una serie de bi y terheteroarilos con unidades de pirimidina y piridazina en sus estructuras (**Figura III-13**).^[37-39] Estos compuestos son capaces de interactuar con ADN mediante intercalación y potencian la degradación del ADN mediada por bleomicina.

Figura III-13. Bi- y ter-heteroarilos de Strekowski *et al* con capacidad de unión al ADN.

Para la síntesis de estos heterociclos se hizo reaccionar la azina correspondiente con el derivado arilítico y después de la hidrólisis se obtuvo el correspondiente derivado dihidrogenado, que se oxidó directamente con DDQ para dar el biarilo (**Esquema III-40**).^[37-40]

Esquema III-40. Metodología de Strekowski *et al*. para la obtención de biarilos.

Cabe destacar que la reacción de adición nucleofílica de organometálicos a azinas se encuentra más favorecida en las diazinas que en la piridina o en la quinolina, ya que, a pesar de ser núcleos más electrón-deficientes y, por tanto, con hidrógenos más ácidos que favorecerían la metalación, el efecto electrón-atractor de los átomos de nitrógeno provoca que disminuya la energía del LUMO en estas moléculas y las hace más sensibles a la adición nucleofílica.^[41-42]

Uno de los principales objetivos de esta tesis ha sido el de obtener nuevos derivados de triazolopiridina con una potencial capacidad de interactuar con ácidos nucleicos.

Teniendo en cuenta los precedentes encontrados en la bibliografía publicados por el grupo del profesor Streckowski, pensamos que sería interesante poder obtener derivados de tipo bi y terheteroarilo con las unidades de triazolopiridina y azina en su estructura (**Figura III-14**).

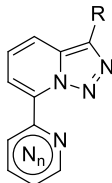


Figura III-14. Azinil triazolopiridinas.

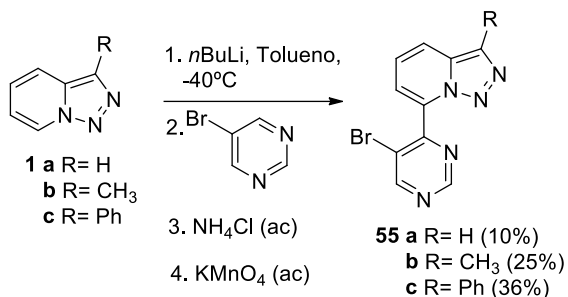
Como se ha comentado, las azinas pueden sufrir adición nucleofílica por parte de derivados organolíticos. Por otro lado, la 7-litiotriazolopiridina ha dado lugar a adición nucleofílica a la triazolopiridina dando lugar a dímeros. Esto, junto con la conocida inestabilidad de los derivados borónicos de triazolopiridinas^[25] y azinas,^[43] nos hizo plantearnos los siguientes **objetivos**:

- Síntesis de bi o ter heterociclos de tipo azinil triazolopiridina por adición nucleofílica de 7-litiotriazolopiridinas a azinas.
- Estudio del isomerismo A/B (anillo-cadena-anillo) en los terheteroarilos preparados a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina.

2. SÍNTESIS DE 2-AZINIL TRIAZOLOPIRIDINAS

2.1 Reacción de 7-litiotriazolopiridinas con 5-bromopirimidina

Debido a la mayor disponibilidad de este compuesto iniciamos esta serie de reacciones con la 5-bromopirimidina. Las triazolopiridinas **1a-c** se sometieron a las condiciones de litiación (*n*BuLi, tolueno, -40°C) y a continuación al derivado lítico se le añadieron 3 equivalentes de 5-bromopirimidina. Después de dejar la mezcla en agitación a -40°C el tiempo de reacción, se sometió a hidrólisis seguida de tratamiento oxidante con una disolución de KMnO₄ (**Esquema III-41**). Finalmente, al tratar cada crudo de reacción con AcOEt precipitaron puros los compuestos **55** con rendimientos entre bajos y moderados.



Esquema III-41. Síntesis de las azinil triazolopiridinas **55**.

Tal y como se esperaba se obtuvieron las 7-(5-bromopirimidin-4-il)triazolopiridinas **55**, dado que la posición más electrofílica en una pirimidina es la 4. No obstante, la posición 2 también se encuentra activada y pudieron aislarse trazas de los compuestos **56** y **57** (**Figura III-15**). El hecho de que en los compuestos **56** se pierda el Br se puede explicar por un intercambio Br-Li.

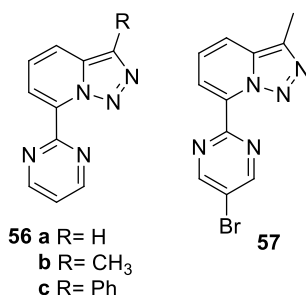


Figura III-15. Productos secundarios.

En el caso de la reacción con la 3-metil-triazolopiridina **1b** se detectó una pequeña fracción de **55b'** lo que confirma la propuesta mecanística de formación de un

intermedio dihidro que se hizo al explicar los resultados en las reacciones de adición de organolíticos a azinas (**Figura III-16**).

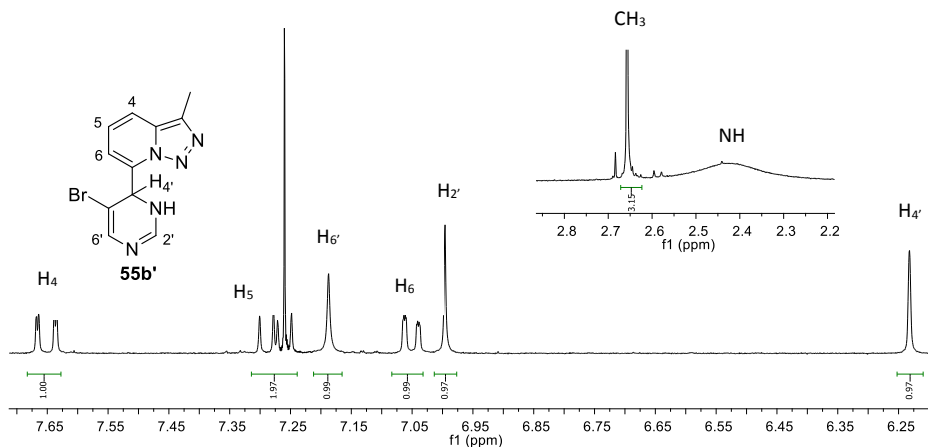
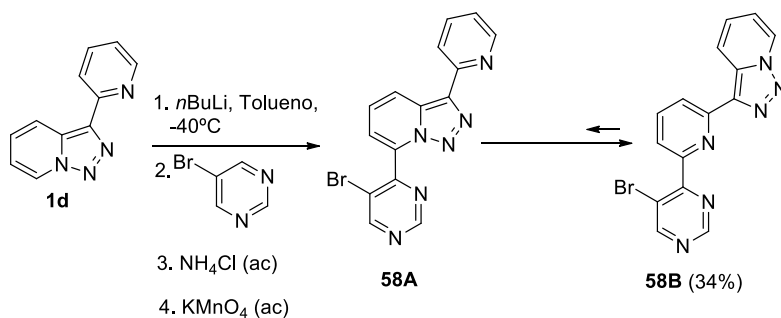


Figura III-16. RMN ¹H (CDCl₃) del intermedio dihidro.

En este punto pasamos a ensayar el mismo procedimiento a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1d** (**Esquema III-42**). Como ya se ha comentado, los derivados funcionalizados en posición 7 de esta molécula pueden sufrir el equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo y dar lugar a estructuras tipo A o tipo B, en función del carácter electrónico del sustituyente en 7. En este caso, debido al carácter electrón-tractor de la 5-bromopiridimidina se aisló el compuesto **58B**, el cual precipitó puro al tratar el crudo de reacción con AcOEt. Esta estructura presentaba un gran interés por su gran similitud con los ligandos de tipo terpiridina.



Esquema III-42. Síntesis de la azinil piridil triazolopiridina **58**.

En esta reacción también pudo aislarse el compuesto **59** que provenía de la adición nucleofílica de la 7-litiopiridil triazolopiridina a la posición 2 de la 5-bromopiridina seguida de pérdida de bromo (**Figura III-17**).

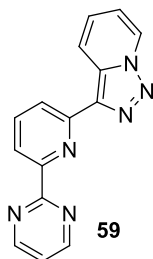


Figura III-17. Producto secundario.

Cuando se hicieron las reacciones a partir de las triazolopiridinas **1b** y **1d** con adición inversa, es decir, añadiendo poco a poco la 7-litopiridiltriazolopiridina a la 5-bromopirimidina, no se incrementó el rendimiento del producto mayoritario.

Para ver si los rendimientos bajos se debían a una posible inestabilidad de las triazolopiridinas o las bromopirimidinil triazolopiridinas en el medio de reacción, las triazolopiridinas **1b** y **1d** y los compuestos **55b** y **58** se trataron con 1.1 equivalentes de KMnO_4 y se comprobó que estos compuestos eran estables en estas condiciones.

2.2 Reacción de 7-litiotriazolopiridinas con otras azinas

Se decidió estudiar la generalidad de esta reacción aplicando este procedimiento a una serie de azinas (**Figura III-18**).

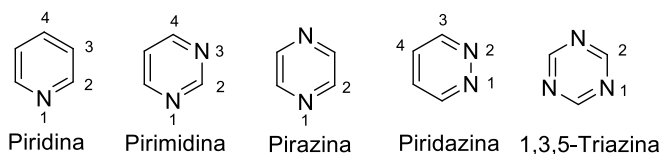
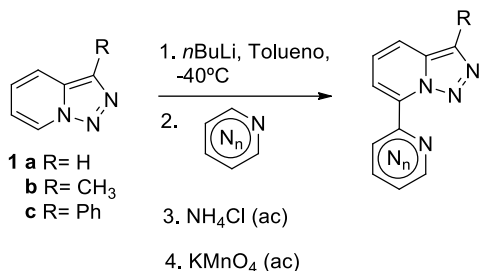


Figura III-18. Azinas seleccionadas.

Cuando se llevaron a cabo las reacciones en las mismas condiciones que para la 5-bromopirimidina con los derivados líticos de las triazolopiridinas **1a-c** y las azinas representadas en la **Figura III-18**, se obtuvieron en todos los casos los productos esperados excepto en el caso de la piridina, en el que no hubo reacción. Como ya se ha comentado en el apartado C-1 de este capítulo, este heterociclo se encuentra menos activado frente a la adición nucleofílica que el resto de las azinas.

En las reacciones con las diazinas y la 1,3,5-triazina se obtuvo el producto de adición de las 7-litiotriazolopiridinas **1a-c** a la posición más electrófila de la correspondiente azina, es decir la posición en *orto* al nitrógeno, que corresponde a la 4 en el caso de la pirimidina, la 3 en el caso de la piridazina y la 2 para la pirazina y la triazina. El producto de adición se hidrolizó y se oxidó con KMnO_4 de manera que se obtuvieron los compuestos **60-63** en rendimientos de bajos a moderados (11-61%) (**Esquema III-**

43, Figura III-19). Todos los productos, excepto **60b-c** y **62b-c**, precipitaron al tratar el crudo de reacción con AcOEt.



Esquema III-43. Síntesis de las azinil triazolopiridinas.

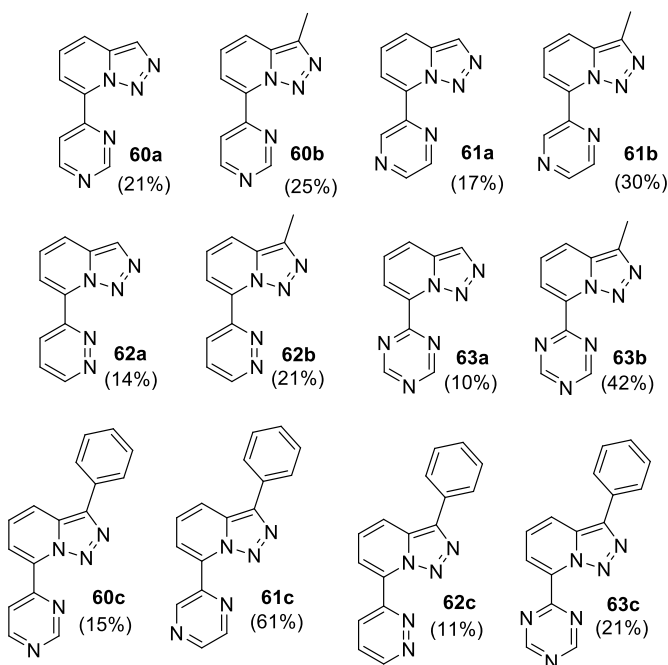


Figura III-19. Azinil triazolopiridinas **60-63**.

En las reacciones con pirimidina y piridazina excepto en el caso de la reacción de la 3-feniltriazolopiridina **1c** con piridazina, se obtuvieron trazas de los productos secundarios **56** y **64**, que provenían del ataque de la correspondiente 7-litiotriazolopiridina a las posiciones 2 y 4 de la pirimidina y piridazina, respectivamente. Además en la reacción de la 3-metil-triazolopiridina **1b** con pirimidina también se obtuvo en muy bajo rendimiento (2.5%) el compuesto **65**. En la reacción de la triazolopiridina **1a** con 1,3,5-triazina se obtuvieron trazas de la amida **66** que provenía

de la apertura del anillo de triazina en el intermedio dihidrotriazinil triazolopiridínico (Figura III-20).

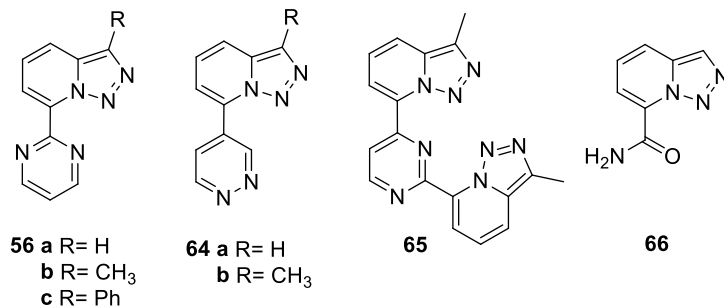
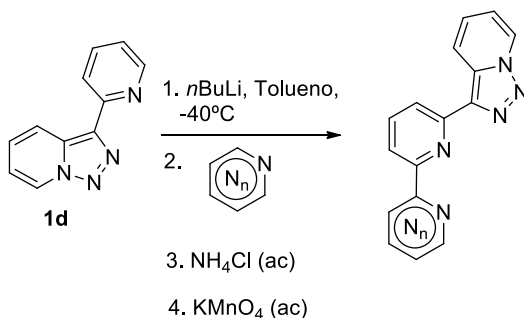


Figura III-20. Productos secundarios.

Cuando se llevaron a cabo las mismas reacciones a partir de la 3-(2-piridil) triazolopiridina **1d** (Esquema III-44) también se obtuvieron los productos esperados **67-70** (Figura III-21). En todos los casos el equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo dio lugar a los compuestos con estructura B, en los que la forma abierta de diazo compuesto había ciclado por la piridina menos electrón-deficiente, debido al carácter electrón-atrayente de las azinas. Todos los compuestos, excepto el **69**, precipitaron puros al tratar el crudo de reacción con AcOEt.



Esquema III-44. Síntesis de las azinil piridil triazolopiridinas.

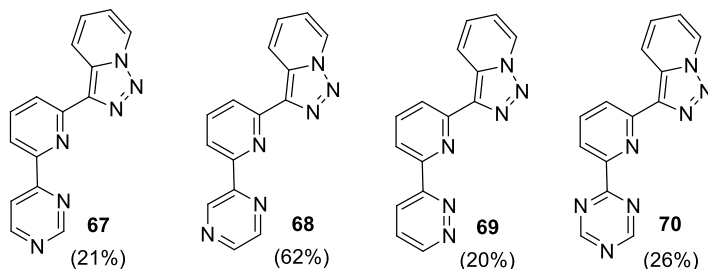


Figura III-21. Azinil piridil triazolopiridinas **67-70**.

En la reacción con pirimidina se aislaron trazas del compuesto **59** (Figura III-22).

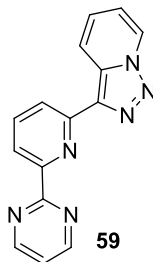


Figura III-22. Producto secundario.

2.3 Estructuras de rayos X

Se resolvieron las estructuras de los compuestos **61c** y **69** a partir de los datos de rayos X en polvo de estas moléculas (Figura III-23). Estos estudios se hicieron en colaboración con el grupo del profesor Jordi Rius, del Institut de Ciència de Materials de Barcelona. De esta manera se confirmó que efectivamente se da el equilibrio anillo-cadena-anillo que da lugar a las estructuras propuestas.

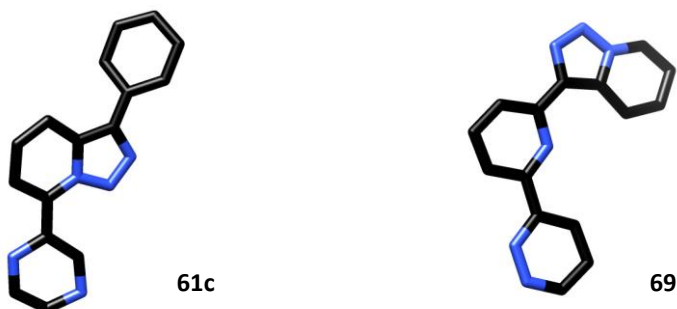


Figura III-23. Estructuras de los compuestos **60c** y **68** resueltas a partir de datos de rayos X en polvo.

En la Figura III-24 se observan tres representaciones del empaquetamiento cristalino del compuesto **69**. En ellas se observa que se dan interacciones de π -stacking entre los dos anillos de triazolopiridina de dos moléculas, así como entre los de piridazina.

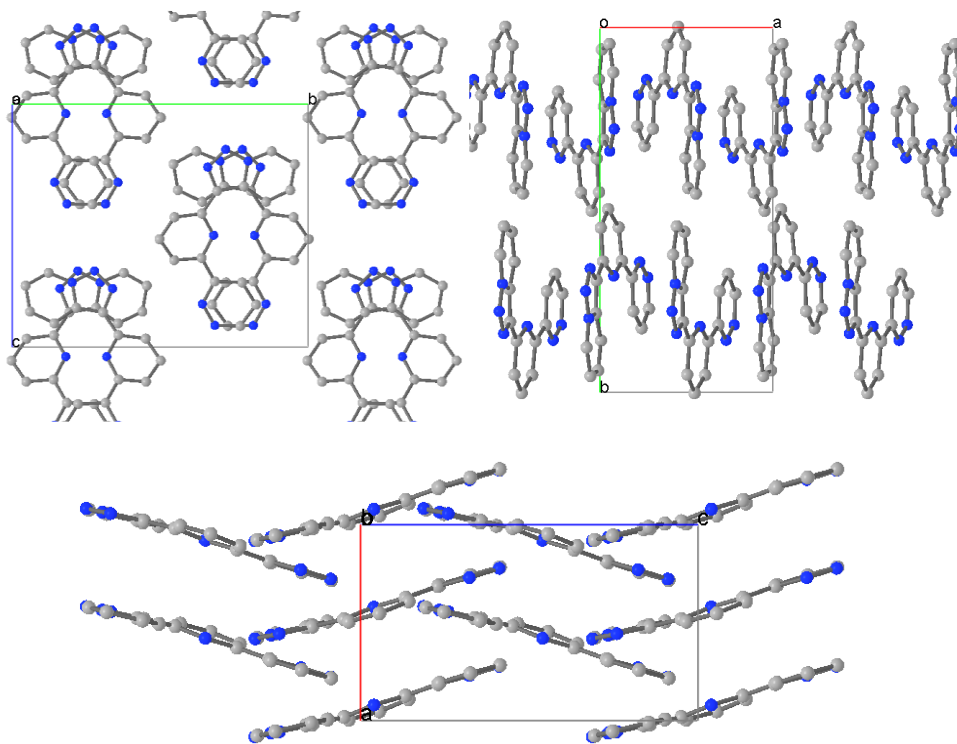
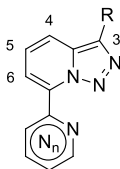


Figura III-24. Empaquetamiento del compuesto 69.

2.4 Propiedades espectroscópicas de las azinil triazolpiridinas

La serie de compuestos de tipo azinil triazolpiridina (**55** y **60-63**) presenta en RMN ^1H las señales típicas de una triazolpiridina 7-sustituída con las señales correspondientes a los sustituyentes en posición C3, así como las señales de la azina en posición 7 (**Tabla III-3**). Es de destacar que en el caso de los compuestos **60-63** el hidrógeno en posición C6 de la triazolpiridina se encuentra desapantallado por el efecto del par electrónico del nitrógeno de la azina, este efecto no se observa en los compuestos **55** debido a la presencia del bromo en la 5-bromopiridimina. Los espectros de RMN de ^{13}C y masas mostraron coherencia con las estructuras propuestas.

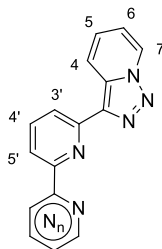
Tabla III-3: Señales de RMN ¹H (CDCl₃) de azinil triazolopiridinas 55 y 60-63

Compuesto	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	R	Azina
55a	8.23 s	7.92 d	7.42 dd	7.18 d	-	6(5-Brompirimidil) 9.33 s (H ^{2'}), 9.08 s (H ^{5'})
		<i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 1.8	<i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 6.9	<i>J</i> = 6.8		
55b	-	7.80 dd	7.33 dd	7.12 dd	CH ₃ 2.68 s	6(5-Brompirimidil) 9.32 s (H ^{2'}), 9.06 s (H ^{5'})
		<i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 6.8	<i>J</i> = 6.8 <i>J</i> = 1.2		
55c	-	8.13 dd	7.45-7.34 m	7.15 dd	Ph 7.98-7.94 m, 7.54-7.45 m, 7.45-7.34 m	6(5-Brompirimidil) 9.31 s (H ^{2'}), 9.05 s (H ^{5'})
		<i>J</i> = 9.0 <i>J</i> = 1.0		<i>J</i> = 6.8 <i>J</i> = 1.0		
60a	8.37 s	8.05 dd	7.59 dd	8.42 dd	-	4-Pirimidil 9.50 d (H ^{2'}), 9.35 dd (H ^{6'}), 9.12 d (H ^{5'}) <i>J</i> _{6'-5'} = 5.4 <i>J</i> _{2'-6'} = 1.3
		<i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 8.7 <i>J</i> = 7.1	<i>J</i> = 7.1 <i>J</i> = 1.2		
60b	-	7.78 dd	7.35 dd	8.23 dd	CH ₃ 2.67 s	4-Pirimidil 9.33 d (H ^{2'}), 9.20 dd (H ^{6'}), 8.96 d (H ^{5'}) <i>J</i> _{6'-5'} = 5.4 <i>J</i> _{2'-6'} = 1.4
		<i>J</i> = 8.7 <i>J</i> = 1.3	<i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	<i>J</i> = 7.1 <i>J</i> = 1.3	-	
60c	-	8.19 dd	7.58-7.41 m	8.32 dd	Ph 8.00-7.97 m, 7.58-7.41 m	4-Pirimidil 9.40 d (H ^{2'}), 9.25 dd (H ^{6'}), 9.02 d (H ^{5'}) <i>J</i> _{6'-5'} = 5.4 <i>J</i> _{2'-6'} = 1.3
		<i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 1.2		<i>J</i> = 7.1 <i>J</i> = 1.2	-	
61a	8.25 s	7.89 dd	7.46 dd	7.98 dd	-	2-Pirazil 10.23 d (H ^{3'}), 8.80-8.70 m (H ^{5'} , H ^{6'}) <i>J</i> _{3'-5'} = 1.5
		<i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	<i>J</i> = 7.1 <i>J</i> = 1.2		

Compuesto	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	R	Azina
61b	-	7.77 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	7.38 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	7.95 dd <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.2	CH ₃ 2.71 s	2-Pirazil 10.30 d (H ^{3'}), 8.78-8.68 m (H ^{5'} , H ^{6'}) <i>J</i> _{3'-5'} = 1.5
61c	-	8.15 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 0.9	7.58-7.43 m <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	8.02-7.99 m <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.2	Ph 8.02-7.99 m, 7.58-7.43 m	2-Pirazil 10.32 d (H ^{3'}), 8.78-8.72 m (H ^{5'} , H ^{6'}) <i>J</i> _{3'-5'} = 0.9
62a	8.25 s	7.93 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	7.50 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	8.20 dd <i>J</i> = 7.1 <i>J</i> = 1.2	-	3-Piridazinil 9.30 dd (H ^{6'}), 9.21 dd (H ^{4'}), 7.72 dd (H ^{5'}) <i>J</i> _{4'-5'} = 8.8 <i>J</i> _{5'-6'} = 5.0 <i>J</i> _{4'-6'} = 1.6
62b	-	7.78 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	7.39 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	8.13 dd <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.1	CH ₃ 2.69 s	3-Piridazinil 9.26 dd (H ^{6'}), 9.18 dd (H ^{4'}), 7.69 dd (H ^{5'}) <i>J</i> _{4'-5'} = 8.8 <i>J</i> _{5'-6'} = 5.0 <i>J</i> _{4'-6'} = 1.6
62c	-	8.23-8.15 m <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	7.59-7.50 m <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.0	8.23-8.15 m <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.3	Ph 8.03-7.96 m, 7.59-7.50 m, 7.47-7.40 m	3-Piridazinil 9.30 dd (H ^{6'}), 9.22 dd (H ^{4'}), 7.73 dd (H ^{5'}) <i>J</i> _{4'-5'} = 8.8 <i>J</i> _{5'-6'} = 5.0 <i>J</i> _{4'-6'} = 1.6
63a	8.29 s	8.01 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.2	7.44 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.0	8.12 dd <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.3	-	2-(1,3,5-Triazinil) 9.49 s
63b	-	7.88 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 1.3	7.36 dd <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.0	8.09 dd <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.3	CH ₃ 2.71 s	2-(1,3,5-Triazinil) 9.47 s
63c	-	8.25 dd <i>J</i> = 8.9 <i>J</i> = 1.2	7.58-7.41 m <i>J</i> = 8.8 <i>J</i> = 7.1	8.07 dd <i>J</i> = 7.0 <i>J</i> = 1.2	Ph 8.01-7.97 m, 7.58-7.41 m	2-(1,3,5-Triazinil) 9.49 s

En el caso de las azinil piridil triazolopiridinas (**58** y **67-70**) los RMN de ^1H mostraron las cuatro señales de la triazolopiridina sustituida en posición C3, y las tres señales típicas de una piridina 2,6-disustituida (**Tabla III-4**). Además, en cada uno de los productos aparecieron las señales de la correspondiente azina. De la misma manera que en el caso anterior, el resto de pruebas de caracterización corroboraron las estructuras propuestas.

Tabla III-4: Señales de RMN ^1H (CDCl_3) de azinil piridil triazolopiridinas **58** y **67-70**



Compuesto	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	2-Py	Azina
58	8.85 d	7.41 ddd	7.08 ddd	8.79 d	8.54 dd (H ^{3'} o H ^{5'}), 8.01 (H ^{4'}), 7.81 (H ^{3'} o H ^{5'}) $J_{4'-3'} =$ $J_{4'-5'} = 7.9$ $J_{3'-5'} = 1.0$	6-(5-Brompirimidil) 9.24 s (H ^{2''}), 9.05 s (H ^{5''})
	$J = 9.0$	$J = 9.0$ $J = 6.7$ $J = 0.9$	$J = 6.9$ $J = 6.9$ $J = 1.2$	$J = 7.0$		
67	8.79 d	7.71 ddd	7.37 ddd	9.23 d	8.47-8.41 m (H ^{3'} , H ^{5'}), 8.18 (H ^{4'}) $J_{4'-3'} =$ $J_{4'-5'} = 7.9$	4-Pirimidil 9.37 d (H ^{2''}), 9.07 dd (H ^{5''}), 8.56 dd (H ^{6''}) $J_{6'-5'} = 5.3$ $J_{2'-6'} = 1.3$
	$J = 8.9$	$J = 8.9$ $J = 6.7$ $J = 0.9$	$J = 6.9$ $J = 6.9$ $J = 1.2$			
68	8.83-8.80 m o 8.70-8.61 m	7.48 ddd	7.11 ddd	8.83- 8.80 m o 8.70- 8.61 m	8.48 dd, 8.33 dd (H ^{3'} , H ^{5'}), 7.98 dd (H ^{4'}) $J_{4'-3'} =$ $J_{4'-5'} = 7.9$ $J_{3'-5'} = 0.9$	2-Pirazil 9.78 d (H ^{3''}), 8.83- 8.80 m o 8.70-8.61 m (H ^{5''} , H ^{6''}) $J_{3''-5''} = 1.3$
	$J = 8.9$	$J = 9.2$ $J = 6.8$	$J = 6.8$ $J = 6.8$ $J = 1.2$			

Compuesto	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	2-Py	Azina
69	8.69 ddd	7.45 ddd	7.10 ddd	8.81 ddd	8.63 dd, 8.49 dd (H ^{3'} , H ^{5'}), 8.01 dd (H ^{4'})	3-Piridazinil 9.26 dd (H ^{6''}), 8.60 dd (H ^{4''}), 7.69 dd (H ^{5''})
	<i>J</i> = 8.9	<i>J</i> = 8.9	<i>J</i> = 6.9	<i>J</i> = 7.0	<i>J</i> _{4'-3'} = <i>J</i> _{4'-5'} = 7.9	<i>J</i> _{4'-5''} = 8.6
	<i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 6.7	<i>J</i> = 6.9	<i>J</i> = 1.0	<i>J</i> _{3'-5'} = 1.0	<i>J</i> _{5'-6''} = 4.9
	<i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 1.0	<i>J</i> = 1.3	<i>J</i> = 1.0		<i>J</i> _{4'-6''} = 1.7
70	9.09 ddd	7.51 ddd	7.11 ddd	8.80 ddd	8.56 dd, 8.51 dd (H ^{3'} , H ^{5'}), 8.03 dd (H ^{4'})	2-(1,3,5-Triazinil) 9.42 s
	<i>J</i> = 8.9	<i>J</i> = 8.9	<i>J</i> = 6.9	<i>J</i> = 7.0	<i>J</i> _{4'-3'} = <i>J</i> _{4'-5'} = 7.9	
	<i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 6.7	<i>J</i> = 6.9	<i>J</i> = 1.1	<i>J</i> _{3'-5'} = 1.0	
	<i>J</i> = 1.2	<i>J</i> = 1.0	<i>J</i> = 1.3	<i>J</i> = 1.1		

3. CONCLUSIONES

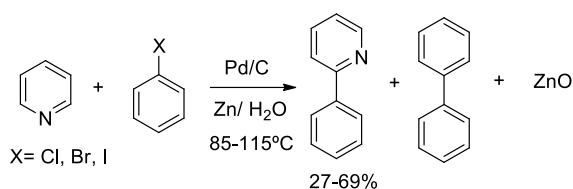
- Se ha podido sintetizar una serie de compuestos con estructura de azinil triazolopiridina **54** y **59-62** mediante adición de la 7-litiotriazolopiridina 3-sustituida correspondiente a 5-bromopirimidina, pirimidina, pirazina, piridazina y 1,3,5-triazina, seguida por hidrólisis y oxidación.
- Las mismas reacciones a partir de la 7-litio-3-(2-piridil)triazolopiridina han dado lugar a compuestos de tipo azinil piridil triazolopiridinas **57** y **66-69**.

**III.D. REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS
CON EL SISTEMA Pd/C/Zn**

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

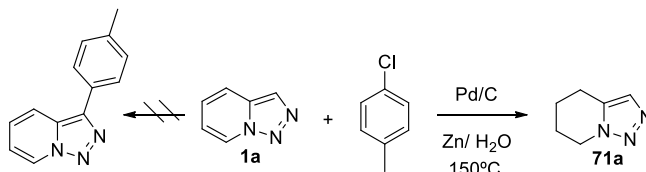
Como se ha visto en el apartado anterior, uno de los principales intereses de nuestro grupo de investigación ha sido el de desarrollar estrategias para la obtención de bi y ter-heteroarilos con la unidad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en su estructura. A lo largo de los años se han explorado diferentes metodologías para conseguir este objetivo, entre las cuales se encuentra la arilación directa catalizada por metales que nuestro grupo de investigación está estudiando como estrategia de funcionalización de las triazolopiridinas.

En el año 2000, Sasson y colaboradores publicaron una reacción de acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y piridina catalizada por Pd/C, en presencia de Zn metálico y agua (**Esquema III-45**).^[44] En esta reacción el Pd actúa como catalizador, permitiendo que se dé el acoplamiento, y el Zn tiene el papel de reciclar el Pd(II) a Pd(0) de forma que la catálisis sea más eficiente. En este artículo se propone que el Pd cataliza la formación de hidrógeno mediante la reducción del agua con Zn, y este hidrógeno es capaz de reducir el Pd(II) a Pd(0). Sorprendentemente, este es el único ejemplo de arilación directa sobre piridinas.^[43, 45]



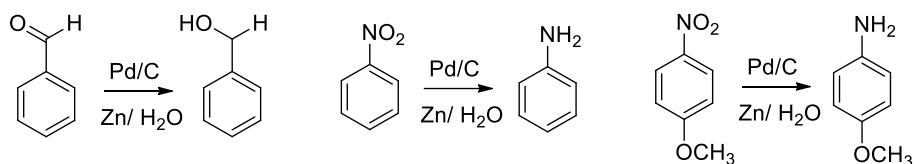
Esquema III-45. Arilación directa de la piridina en posición 2 descrita por Sasson *et al.*

Esta metodología se aplicó a partir de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** con el fin de arilar la posición C3 de este heterociclo, ya que esta corresponde al hidrógeno más ácido y a la posición activada frente a la reacción con electrófilos.^[46] Sin embargo, en esta reacción no se obtuvo el producto de arilación, sino la 4,5,6,7-tetrahidrotriazolopiridina **71a** (**Esquema III-46**). Como se ha comentado en el capítulo II sobre la química de las triazolopiridinas (apartado 3.7, página 32), la tetrahidrotriazolopiridina **71a** se obtuvo también por tratamiento de la triazolopiridina **1a** en las condiciones clásicas de hidrogenación (H₂/Pd/C/MeOH).^[47]



Esquema III-46. Resultado de las condiciones de Sasson *et al.* en la triazolopiridina **1a**.

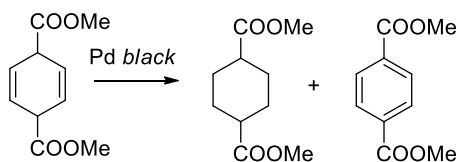
También en el año 2000, el grupo de investigación de Sasson publicó otro trabajo en el que se estudiaba el mecanismo por el cual el Pd/C actúa como catalizador en la reacción de reducción del agua por el Zn, para dar hidrógeno y ZnO.^[48] Además en este artículo se explicaba que si en estas condiciones existe en el medio un sustrato orgánico con un grupo funcional susceptible de reducirse (benzaldehído, nitrobenzeno o 4-nitroanisol), este se reduce mediante una transferencia de hidrógeno (para dar alcohol bencílico, anilina o 4-aminoanisol, respectivamente) (**Esquema III-47**). En este trabajo se demuestra que la combinación de Pd/C/Zn/H₂O en presencia de un sustrato orgánico no da lugar a la reducción mediante generación de hidrógeno, sino mediante una transferencia de hidrógeno, catalizada por el Pd/C, desde el agua, activada por el Zn, al sustrato.



Esquema III-47. Reducción de grupos carbonilo y nitro en las condiciones de Sasson *et al.*

Las reacciones catalíticas de transferencia de hidrógeno son un tipo de transformaciones en las cuales se da una adición de hidrógeno a una molécula desde una fuente que no es hidrógeno gaseoso (normalmente un compuesto orgánico o agua), en presencia de un catalizador (metálico, organometálico u orgánico). Estas reacciones presentan un gran interés, ya que permiten reducir moléculas orgánicas sin la utilización de hidrógeno molecular, lo cual supone una gran ventaja debido a los peligros que implica trabajar con hidrógeno (gas inflamable y explosivo).

Este tipo de reacciones se conocen desde principios del siglo XX cuando Knoevenagel observó que el 1,4-dihidroterftalato de dimetilo se dismuta en presencia de Pd *black* a terftalato de dimetilo y hexahidroterftalato de dimetilo (**Esquema III-48**).^[49]



Esquema III-48. Dismutación del 1,4-dihidroterftalato de dimetilo.

La reacción de transferencia de hidrógeno clásica más conocida es la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verlay (MPV), en la cual el isopropóxido de aluminio cataliza la transferencia de hidrógeno desde el isopropanol a una cetona (**Esquema III-49**).^[50-52] Esta reacción es un equilibrio y también funciona en el sentido contrario, de esta manera se conoce como la oxidación de Oppenauer.^[53]



Esquema III-49. Reducción de Meerwein-Ponndorf-Verlay/ oxidación de Oppenauer.

Desde principios del siglo XX se ha trabajado intensamente en este tipo de reacciones debido a las ventajas que ofrecen respecto a la hidrogenación catalítica clásica con un catalizador metálico e hidrógeno molecular. De esta manera podemos encontrar en la bibliografía numerosas revisiones sobre estas transformaciones.^[54-61]

Los metales que más frecuentemente se usan como catalizadores de estas reacciones son el rutenio,^[58, 62] el rodio,^[63-64] el iridio,^[65-66] y el níquel.^[67-68] En el caso del paladio también encontramos ejemplos del uso de este catalizador en reacciones de transferencia de hidrógeno, aunque en menor número. Además de las reducciones con la combinación Pd/C/Zn/H₂O, Sasson y colaboradores también llevaron a cabo la reducción de alquenos a alcanos con Pd/C/Mg usando agua como dador de hidrógeno.^[69] También se encuentran ejemplos recientes de reducción de alquinos a alquenos con Pd(OAc)₂/KOH/DMF,^[70] reducción de dobles y triples enlaces con Pd/C/Et₃SiH^[71] o reducción de nitrobenzono a anilina con Pd-Fe/Al₂O₃/MeOH/H₂O.^[72]

Por otro lado, se han descrito reacciones de transferencia de hidrógeno organocatalizadas, en las cuales se usa como fuente de hidrógeno dihidropiridinas, normalmente el éster de Hantzsch, y como catalizador ácidos de Brønsted.^[61]

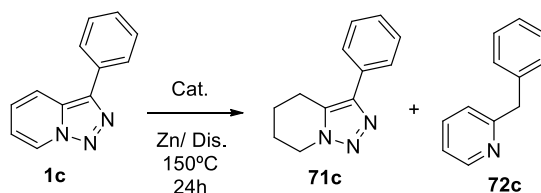
Además se conoce que el Zn metálico puede reducir al agua generando hidrógeno a presiones y temperaturas extremas^[73-74] y en fluidos supercríticos.^[75] Las aleaciones de PdZn son buenos catalizadores para la formación de hidrógeno mediante *reforming* del vapor de metanol.^[76-77]

Teniendo en cuenta el gran interés de las reacciones catalíticas de transferencia de hidrógeno y que no habían antecedentes de reducción de anillos aromáticos con el sistema Pd/C/Zn, nos planteamos como **objetivo** estudiar la reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1a-d** con este sistema.

2. REACTIVIDAD DE TRIAZOLOPIRIDINAS CON [Pd]/C/Zn

2.1 Reacciones de triazolopiridinas 1a-d con Pd/C/Zn y Pd(OH)₂/C/Zn

Para empezar esta serie de reacciones se eligió como sustrato modelo la 3-fenil-triazolopiridina **1c**. Este compuesto se hizo reaccionar en las condiciones descritas por Sasson y colaboradores,^[48] es decir, con Pd/C 7 mol% y 1.5 equivalentes de Zn en agua a 150°C durante 24 horas en un autoclave (**Tabla III-5**, entrada 1). El agua en este caso se utiliza como disolvente y fuente de hidrógeno. En estas condiciones se obtuvo la 3-fenil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridina **71c** en un 24%, producto proveniente de la reacción de transferencia de hidrógeno a la 3-fenil-triazolopiridina **1c**. Sin embargo, en esta reacción también pudo aislarse en un 18% la 2-bencilpiridina **72c**, que solo podía provenir de la reacción de apertura y pérdida de nitrógeno de la triazolopiridina **1c** (**Esquema III-50**).



Esquema III-50. Reacción de la 3-feniltriazolopiridina **1c** con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn.

Con el fin de mejorar estos resultados se probó a cambiar el disolvente. Se hizo la misma reacción esta vez en una mezcla agua/etanol y en etanol (**Tabla III-5**, entradas 2 y 3), ya que la 3-fenil-triazolopiridina **1c** es más soluble en etanol y hay ejemplos de reacciones en los que el etanol actúa como dador de hidrógeno.^[64, 78] En la reacción con agua/etanol se obtuvo el producto de la hidrogenación **71c** en un rendimiento similar a la reacción con agua (25%), en cambio la 2-bencilpiridina **72c** se obtuvo en un 71%. En el caso de la reacción con etanol (**Tabla III-5**, entrada 3) el producto proveniente de la apertura **72c** se obtuvo también en alto rendimiento y el producto de hidrogenación se obtuvo en bajo rendimiento (9%).

Dado que en las condiciones de Sasson no se consiguió una gran eficiencia en la reacción de transferencia de hidrógeno al anillo de triazolopiridina, se decidió cambiar la especie catalítica de paladio. Existen muchos ejemplos de reacciones de hidrogenación catalizadas por Pd(OH)₂/C (catalizador de Pearlman) con hidrógeno molecular.^[79-82] Además en la bibliografía también se puede encontrar algún ejemplo de reacción de transferencia de hidrógeno catalizada por una especie de Pd(II).^[70] Por estas razones se llevaron a cabo las reacciones de la 3-fenil-triazolopiridina **1c** con Pd(OH)₂/C/Zn en H₂O, H₂O/EtOH y EtOH (**Tabla III-5**, entradas 4-6). En la reacción con la mezcla H₂O/EtOH se obtuvo el producto de hidrogenación **71c** en alto rendimiento

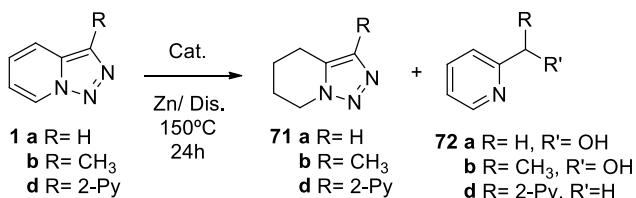
(85%). En las tres reacciones se obtuvo el producto de apertura **72c** en rendimientos de bajos a moderados.

Tabla III-5: Reacciones de la triazolopiridina **1c** con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn.^a

Entrada	Disolvente	Catalizador	Rendimiento (%) ^b	
			71c	72c
1 ^c	H ₂ O	Pd/C/Zn	24	18
2	H ₂ O/EtOH	Pd/C/Zn	25	71
3	EtOH	Pd/C/Zn	9	70
4	H ₂ O	Pd(OH) ₂ /C/Zn	14	16
5	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C/Zn	85	13
6	EtOH	Pd(OH) ₂ /C/Zn	-	34

^a Condiciones estándar: Triazolopiridina 100mg, Zn 1.5 eq, 7% mol de Pd/C (10%) o Pd(OH)₂/C (20%), 150°C, 24h, 6ml de volumen total (en el caso de las mezclas de disolvente 3ml EtOH/ 3ml H₂O) en un autoclave; ^b Rendimiento aislado; ^c En esta reacción también se obtuvo fenil(piridin-2-il)metanona en un 5%.

En este punto se pasó a ensayar estas reacciones con las triazolopiridinas **1a**, **b** y **d** (**Esquema III-51**). Primeramente se probaron las reacciones con H₂O/EtOH, ya que con esta mezcla se habían obtenido los mejores resultados para la triazolopiridina **1c**.



Esquema III-51. Reacciones de las triazolopiridinas **1a**, **1b** y **1d** con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn.

Cuando la triazolopiridina **1a** se sometió a reacción a 150°C con Pd(OH)₂/C en H₂O/EtOH (**Tabla III-6**, entrada 2) solo se obtuvo el producto de hidrogenación **71a**, en bajo rendimiento (13%). Con este catalizador también se obtuvieron trazas de 1,2-di-(2-piridil)etano **73** (**Figura III-25**), producto proveniente de la apertura y pérdida de nitrógeno de la triazolopiridina **1a** para dar lugar a un piridil carbeno que dimeriza y se hidrogena mediante una transferencia de hidrógeno, como se detallará más adelante. En la reacción de esta triazolopiridina con Pd/C en H₂O/EtOH (**Tabla III-6**, entrada 1), se obtuvo en alto rendimiento (82%) el piridil metanol **72a**, que provenía de la apertura de la triazolopiridina **1a** y también se obtuvieron trazas de 1,2-di-(2-piridil)etano **73**.

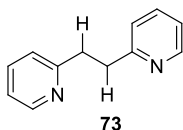


Figura III-25. 1,2-di-(2-piridil)etano.

En el caso de la 3-metil-triazolopiridina **1b** (Tabla III-6, entradas 3 y 4) se detectó la correspondiente 4,5,6,7-tetrahidrotriazolopiridina **71b** en alto rendimiento (70%) como único producto de reacción cuando esta se llevó a cabo con Pd(OH)₂/C. En la reacción con Pd/C se encontró una mezcla del producto de hidrogenación y el piridinil etanol **72b**, que provenía de la apertura de la triazolopiridina **1b** en estas condiciones.

Cuando se llevó a cabo la reacción a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1d** con Pd/C en H₂O/EtOH (Tabla III-6, entrada 5) se obtuvo una mezcla del producto de hidrogenación **71d** y el dipiridil metano **72d**. En la reacción de esta triazolopiridina con Pd(OH)₂/C en H₂O/EtOH (Tabla III-6, entrada 6) se obtuvo en un 44% el dipiridil metano **72d** y del producto de hidrogenación **71d** solo se obtuvieron trazas.

Finalmente se ensayaron las reacciones de las triazolopiridinas **1a**, **b** y **d** en EtOH con Pd/C (Tabla III-6, entradas 7-9), condiciones en las que la 3-fenil-triazolopiridina **1c** había dado lugar al producto de apertura en alto rendimiento (Tabla III-5, entrada 3). En estas condiciones solo se obtuvieron trazas del producto de hidrogenación para las triazolopiridinas **1b** y **d**. Además a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1d** también se obtuvo en alto rendimiento el producto de apertura (Tabla III-6, entrada 9). Sin embargo, en las reacciones a partir de las triazolopiridinas **1a** y **b** se observó descomposición.

Tabla III-6: Reacciones de la triazolopiridinas **1a**, **b**, **d** con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn.^a

Entrada	Triazolopiridina	Disolvente	Catalizador	Productos, rendimiento (%) ^b	
				71	72
1 ^c	1a	H ₂ O/EtOH	Pd/C/Zn	-	72a , 82
2	1a	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C/Zn	71a , 13	-
3	1b	H ₂ O/EtOH	Pd/C/Zn	71b , 47	72b , 37
4	1b	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C/Zn	71b , 70	-
5	1d	H ₂ O/EtOH	Pd/C/Zn	71d , 35	72d , 42
6	1d	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C/Zn	71d , trazas	72d , 44
7	1a	EtOH	Pd/C/Zn	-	-
8	1b	EtOH	Pd/C/Zn	71b , trazas	-
9	1d	EtOH	Pd/C/Zn	71d , trazas	72d , 72

^a Condiciones estándar: Triazolopiridina 100mg, Zn 1.5 eq, 7% mol de Pd/C (10%) o Pd(OH)₂/C (20%), 150°C, 24h, 6ml de volumen total (en el caso de las mezclas de disolvente 3ml EtOH/ 3ml H₂O);

^b Rendimiento aislado ; ^c En estas reacciones también se obtuvo 1,2-di(2-piridil)etano en un 6% (entrada 1) y un 8% (entrada 4).

Con esta serie de reacciones se ha visto que el sistema [Pd]/C/Zn con un dador de hidrógeno es capaz de llevar a cabo una transferencia de hidrógeno al anillo de piridina de la triazolopiridina. Sin embargo, las características específicas de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, sobre todo el hecho de presentar un equilibrio en disolución entre su forma cerrada de triazol y su forma abierta de diazo compuesto que pierde nitrógeno con facilidad, provocan que la reacción de transferencia de hidrógeno no sea la única que se dé en estas condiciones.

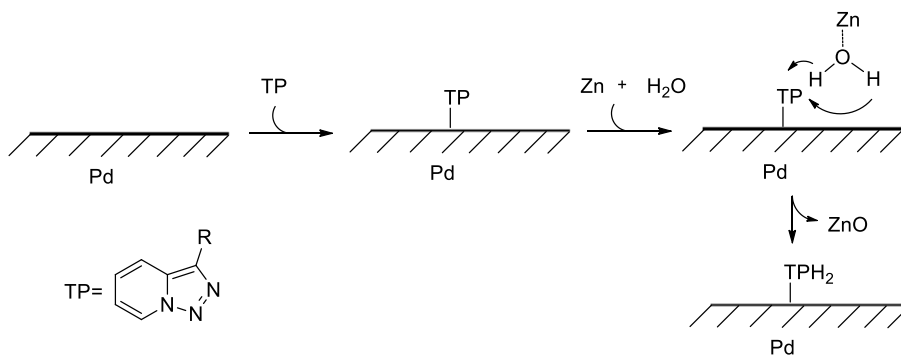
2.2 Aspectos mecanísticos de la reacción de transferencia de hidrógeno

Con el fin de entender mejor la reacción de transferencia de hidrógeno se hizo un experimento en el que se sometió la triazolopiridina **1c** a tratamiento a 150°C, durante 24 horas con 1.5 equivalentes de Zn en H₂O/EtOH. En estas condiciones no hubo reacción, por lo que se puede deducir que la combinación de metales (Pd(0) o Pd(II) y Zn) es necesaria para que se dé la reacción de transferencia de hidrógeno.

Además también es interesante puntualizar que en estas reacciones el agua ha demostrado ser mejor dador de hidrógeno que el etanol, ya que las reacciones que se llevaron a cabo en EtOH no dieron lugar a los productos de hidrogenación (Tabla III-5, entrada 6 y Tabla III-6 entrada 7) o estos se obtuvieron en muy bajos rendimientos

(Tabla III-5, entrada 3 y Tabla III-6 entradas 8 y 9). Para las triazolopiridinas **1b-d** se obtuvieron los mejores resultados cuando se utilizaron mezclas H₂O/EtOH. Esto puede interpretarse como que en estas reacciones el agua actúa como dador de hidrógeno y el etanol tiene el papel de mejorar la solubilidad de la correspondiente triazolopiridina.

De acuerdo con el trabajo de Sasson y colaboradores,^[48] se puede proponer un mecanismo para explicar la transferencia de hidrógeno a la triazolopiridina en el que el agua actúa como dador de hidrógeno en presencia de la mezcla de metales (**Esquema III-52**). En este proceso la triazolopiridina se adsorbe en el catalizador de Pd y se da una transferencia de hidrógeno directa del agua activada por el zinc a este sustrato. De esta manera se genera finalmente ZnO y la triazolopiridina se hidrogena.



Esquema III-52. Mecanismo de la reacción de transferencia de hidrógeno con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn a la triazolopiridina.

En esta serie de reacciones se vio la capacidad de los sistemas Pd/C/Zn y Pd(OH)₂/C/Zn de llevar a cabo una reacción de transferencia de hidrógeno a un heterociclo nitrogenado, como es la triazolopiridina. Sin embargo, la formación de productos secundarios debido a las características estructurales de este heterociclo, dificultan el estudio de la capacidad de esta mezcla de metales de transferir hidrógeno de un disolvente dador. Por ello se continuó el estudio de este tipo de reducción con un heterociclo nitrogenado más sencillo, como es la quinolina. Este estudio está reflejado en el capítulo IV de esta memoria.

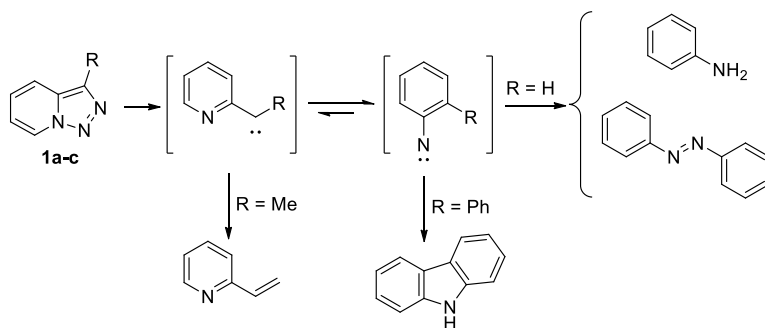
2.3 Reacción de apertura de triazolopiridinas con Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn

En las reacciones descritas en el apartado 2.1 además de los productos de hidrogenación se obtuvieron los piridil alcoholes **72a-b**, en el caso de las triazolopiridinas **1a-b**, y los piridil hidrocarburos **72c-d**, en el caso de las triazolopiridinas **1c-d**.

Estos productos pueden explicarse por una reacción de apertura del anillo de triazol, pérdida de nitrógeno y formación de un carbeno intermedio que se podría estabilizar dando los compuestos **72**.

Como se ha comentado, las triazolopiridinas dan lugar a reacciones de apertura y pérdida de nitrógeno cuando se las hace reaccionar con algunos electrófilos (capítulo II, apartado 3.1, página 17).^[12, 83-84] En algunos casos se ha postulado la formación de intermedios de tipo piridil carbeno.^[16, 85]

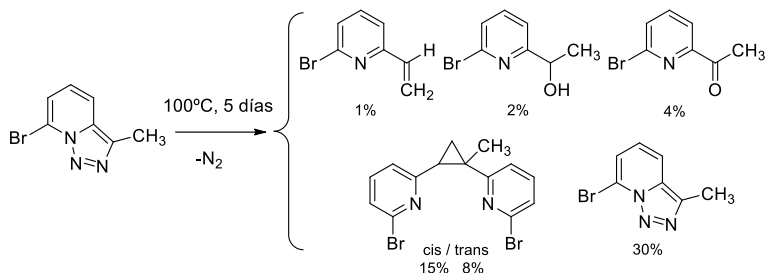
En 1968 Wentrup describió que al someter a las triazolopiridinas **1a-c** a “flash vacuum pyrolysis” (FVP) (500-800°C/ 0.04 mm Hg) se genera un piridil carbeno que puede evolucionar de diferentes maneras según el sustituyente en posición 3 (**Esquema III-53**).^[16] En el caso de la 3-metiltriazolopiridina **1b** se da una migración 1,2 de hidrógeno en el carbeno generándose vinilpiridina, mientras que en la 3-feniltriazolopiridina **1d** el piridil carbeno evoluciona a nitreno y este da lugar a carbazol. En la triazolopiridina **1a** el piridil nitreno da lugar a anilina y 1,2-difenildiazeno.



Esquema III-53. Resultado de someter a las triazolopiridinas a FVP.

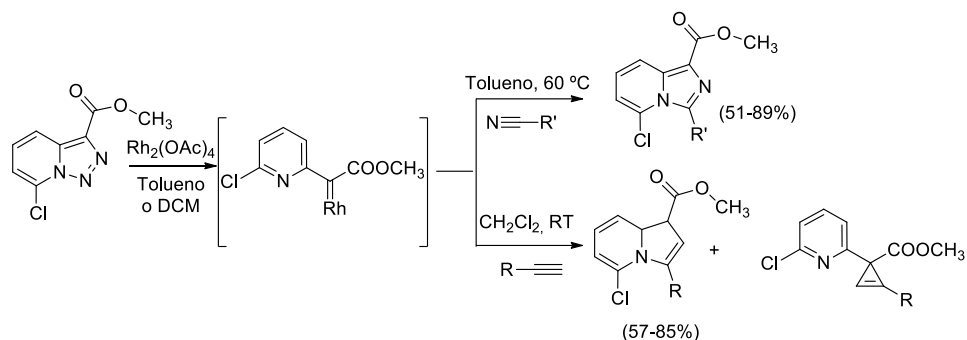
Más recientemente en nuestro grupo de investigación se estudió la estabilidad térmica de la 7-bromotriazolopiridina (**Esquema III-54**). Cuando esta molécula se mantuvo a 100°C en acetonitrilo seco durante 5 días se obtuvo una mezcla compleja de la que se aislaron distintas piridinas 2-sustituidas y piridil ciclopropanos.^[85] La obtención de estos compuestos solo podía explicarse mediante la formación de un piridil carbeno que diera lugar a reacciones de transposición de hidrógeno para formar la vinil piridina, y de adición de agua u oxígeno para formar el piridil alcohol o la piridil cetona.

La formación de los ciclopropanos puede explicarse por la adición del piridilcarbeno al doble enlace de la vinil piridina.



Esquema III-54. Termólisis de la 7-bromotriazolopiridina.

En 2007 Gevorgyan y colaboradores publicaron que las 7-clorotriazolopiridinas sustituidas con un éster metílico en posición 3 reaccionan con acetato de rodio y alquinos o nitrilos para dar indolizinas e imidazopiridinas, por medio de la formación de un carbenoide de rodio (**Esquema III-55**).^[86-87]



Esquema III-55. Resultados de Gevorgyan et al. con $Rh_2(OAc)_4$.

Teniendo en cuenta estos antecedentes resultaba interesante plantearse si en nuestra reacción el factor clave para que se formara el piridil carbeno a partir de cada triazolopiridina, era la activación por parte del paladio o la temperatura.

Para aclarar este punto se consideró interesante estudiar la estabilidad térmica de nuestros compuestos en estado sólido y en solución etanólica. Para ello se llevaron a cabo experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC, Differential Scanning Calorimetry) y Termogravimetría (TG) de las triazolopiridinas **1a-d**. La DSC es una técnica termoanalítica en la que la diferencia de calor entre una muestra y una referencia es medida como una función de la temperatura. La termogravimetría es una técnica de análisis gravimétrico que determina el cambio de peso de una muestra en función de la temperatura.

En la **Figura III-25** se representan las experiencias de DSC y TG, así como la primera derivada del termograma (DTG), de las triazolopiridinas **1a** y **1c**. En los dos DSC representados el punto de fusión aparece como una banda exotérmica a la temperatura previamente descrita para el punto de fusión. En esta experiencia podemos ver que la descomposición se da en el intervalo de 100-200°C para la triazolopiridina **1a**, mientras que para **1c** la descomposición ocurre al intervalo de temperaturas de 200-300°C. Si se observan las experiencias de TG se pueden sacar las mismas conclusiones. En el caso de la triazolopiridina **1a** la pérdida de peso más importante empieza a 150°C, mientras que para **1c** esta empieza a 220°C. Los resultados obtenidos en estas experiencias para la 3-metiltriazolopiridina **1b** resultaron análogos a los de **1a**, mientras que para la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1d** las experiencias de DSC y TG resultaron muy parecidas a las de la 3-feniltriazolopiridina **1c**.

Estos resultados apuntan a un comportamiento diferente de las triazolopiridinas según su sustituyente en posición C3. Las triazolopiridinas con un sustituyente aromático en esta posición, **1c** y **1d**, parecen ser más estables frente a la descomposición térmica, y, por extensión, frente a la pérdida de nitrógeno y formación de un piridil carbeno.

También se llevaron a cabo reacciones blanco de las triazolopiridinas **1a-d** en EtOH a 150°C durante 24 horas. En estas condiciones, ninguna de las triazolopiridinas reaccionó. Sin embargo cuando se hicieron las mismas pruebas en la mezcla H₂O/EtOH la triazolopiridina **1a** dio lugar al piridil metanol **72a** en un 65%. Las triazolopiridinas **1b-d** se mantuvieron estables.

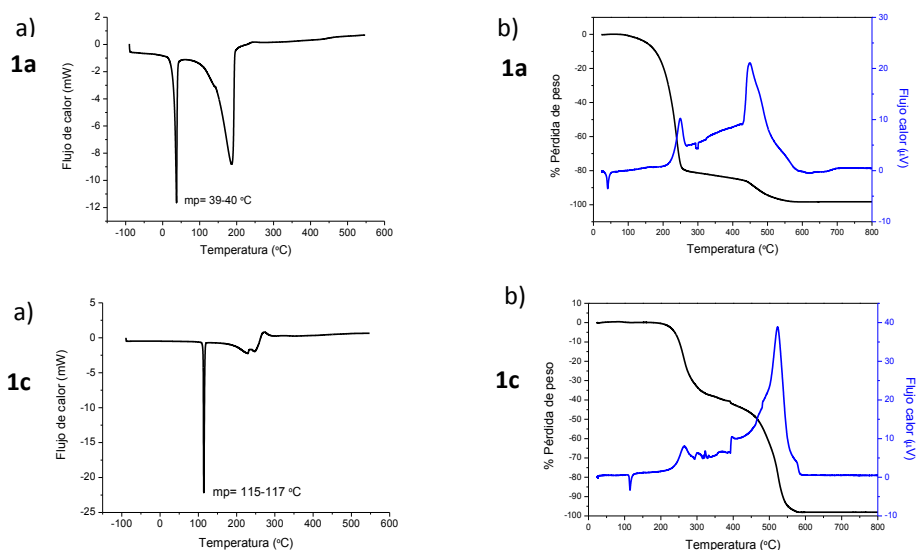


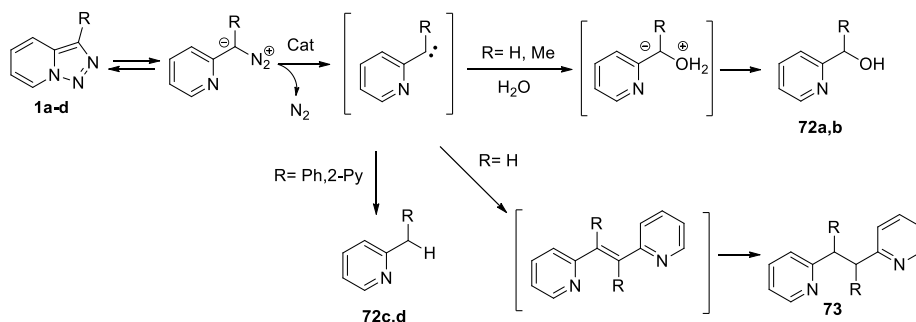
Figura III-25. a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), b) Curva de termogravimetría (TG) y primera derivada del termograma (DTG)

Teniendo en cuenta los resultados de los blancos y de los experimentos de TG y DSC, podemos postular que en la formación de este carbeno hay una contribución tanto térmica como del catalizador de paladio. Sin embargo, debido a la mayor estabilidad térmica observada para las triazolopiridinas con un sustituyente aromático en posición C3, **1c,d**, puede pensarse que en estos casos la contribución del catalizador a la formación del carbeno sea más importante que la térmica.

En el **Esquema III-56** se representa el mecanismo que se propone para la formación de las piridinas 2-sustituidas **72a-d** en el que la correspondiente triazolopiridina, en equilibrio en disolución con su forma abierta de diazo compuesto, pierde nitrógeno y da lugar al piridil carbeno correspondiente.

También es de destacar la diferencia en la reactividad del piridil carbeno en función del sustituyente en posición 3 de la triazolopiridina. Así, en el caso de las triazolopiridinas **1a,b** se obtienen los piridil alcoholes **72a,b**, en cambio las triazolopiridinas **1c,d**, con sustitución aromática en posición C3, dan lugar a los piridil hidrocarburos **72c,d**. Esta diferencia en la reactividad puede explicarse por la formación de un carbeno singlete, en el caso de las triazolopiridinas **1a,b**, el cual actúa como un electrófilo y es atacado por el agua dando lugar a un iluro que genera finalmente el correspondiente alcohol.^[17, 88] Sin embargo, las triazolopiridinas que presentan un sustituyente aromático en posición C3 pueden dar lugar a un carbeno de tipo triplete, dado que los electrones desapareados en este pueden estabilizarse por resonancia con los anillos aromáticos. Este carbeno triplete reaccionaría como un dirradical dando lugar a una abstracción de hidrógeno^[89-90] para dar lugar a las piridinas **72c,d**.

En las reacciones con la triazolopiridina **1a** también se obtuvo en bajos rendimientos el 1,2-dipiridiletano **73**. La formación de este producto puede explicarse por la dimerización del carbeno^[91] y posterior hidrogenación del alqueno mediante la transferencia de hidrógeno antes descrita.



Esquema III-56. Mecanismo propuesto para la formación de las piridinas 2-sustituidas.

2.4 Reacción de las triazolopiridinas con paladio

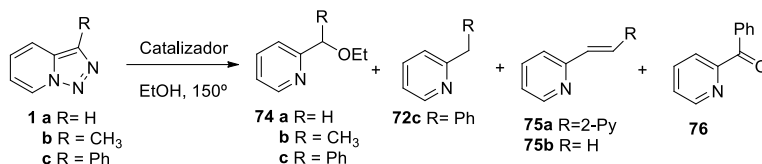
Dado que todos los resultados hacían pensar que el paladio tenía un importante papel en la formación del piridil carbeno y la reacción del mismo para dar los derivados piridínicos, se decidió llevar a cabo las reacciones de las triazolopiridinas **1a-c** con Pd/C o Pd(OH)₂/C (**Esquema III-57**). El papel del Zn en esta reacción se había descartado, ya que cuando se hizo la reacción de la 3-feniltriazolopiridina **1c** a 150°C con 1.5 equivalentes de Zn durante 24 horas en H₂O/EtOH (página 125), no se observó reacción.

Primeramente se hicieron reaccionar las triazolopiridinas **1a-c** con Pd/C a 150°C en etanol durante 24 horas (**Tabla III-7**, entradas 1-3). En estas reacciones se obtuvieron las etoxi piridinas **74** en bajos rendimientos. Además a partir de la triazolopiridina **1a** se obtuvo el dipiridil eteno **75a**, mientras que a partir de la 3-metil-triazolopiridina **1b** se obtuvo la vinilpiridina **75b**. Cuando la reacción se hizo a partir de la triazolopiridina **1c** también se obtuvieron la bencilpiridina **72c** y la fenil piridil metanona **76** (**Esquema III-57**).

A la vista de la gran complejidad de estos resultados se decidió continuar esta serie de reacciones con las triazolopiridinas **1a** y **1c**, como sustratos representativos de triazolopiridinas sin y con sustituyente aromático en posición C3.

Las reacciones de estas triazolopiridinas con Pd(OH)₂/C en EtOH dieron lugar a resultados similares (**Tabla III-7**, entradas 4 y 5). Se obtuvieron trazas de las etoxi piridinas **74a** y **c**, junto con el dipiridil eteno **75a** en el caso de la triazolopiridina **1a**, y la bencilpiridina **72c** a partir de la 3-feniltriazolopiridina **1c**.

Por último, se probaron las reacciones de estos compuestos con Pd/C o Pd(OH)₂/C en H₂O/EtOH (**Tabla III-7**, entradas 6-9). En estas condiciones, a partir de la triazolopiridina **1a** se obtuvo únicamente la etoxi piridina **74a**, en muy bajo rendimiento en la reacción con Pd/C, y en un 24% en el caso de la reacción con Pd(OH)₂/C. En el caso de la triazolopiridina **1c**, con Pd/C se obtuvo la bencilpiridina **72c** en rendimiento moderado y la cetona **76** en bajo rendimiento. En cambio en la reacción en estas condiciones pero con Pd(OH)₂/C se obtuvieron en bajo rendimiento la etoxi piridina **74c** y la bencilpiridina **72c**.

Esquema III-57. Reacción de las triazolopiridinas con Pd/C o Pd(OH)₂/C.Tabla III-7: Reacciones de la triazolopiridinas **1a-c** con Pd/C o Pd(OH)₂/C.^a

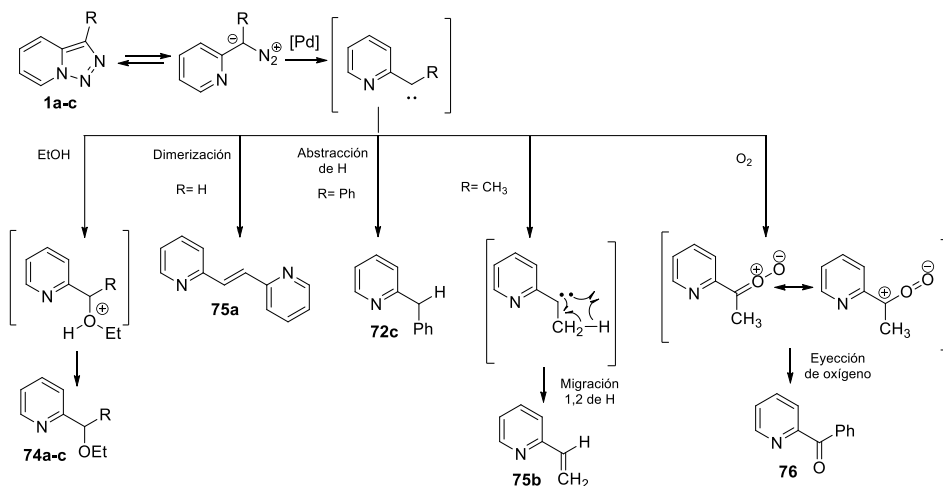
Entrada	Triazolopiridina	Disolvente	Catalizador	Productos, rendimiento (%) ^b
1	1a	EtOH	Pd/C	74a , (7); 75a , (7)
2	1b	EtOH	Pd/C	74b , (trazas); 75b , (23)
3	1c	EtOH	Pd/C	74c , (7); 72c , (20); 76 , (10)
4	1a	EtOH	Pd(OH) ₂ /C	74a , (7); 75a , (8)
5	1c	EtOH	Pd(OH) ₂ /C	74c , (6); 72c , (24)
6	1a	H ₂ O/EtOH	Pd/C	75a , (trazas)
7	1c	H ₂ O/EtOH	Pd/C	72c , (49); 76 , (14)
8	1a	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C	75a , (24)
9	1c	H ₂ O/EtOH	Pd(OH) ₂ /C	74c , (trazas); 72c , (18)

^a Condiciones estándar: Triazolopiridina 100mg, 7% mol de Pd/C (10%) o Pd(OH)₂/C (20%), 150°C, 24h, 6ml de volumen total (en el caso de las mezclas de disolvente 3ml EtOH/ 3ml H₂O);

^b Rendimiento aislado.

Todos estos resultados se pueden explicar por un mecanismo en el cual la triazolopiridina se encuentra en equilibrio con su forma abierta de diazo compuesto el cual pierde nitrógeno y da lugar al piridil carbeno (**Esquema III-58**). En estas condiciones el etanol puede actuar como nucleófilo y atacar al carbeno para dar lugar a un iluro que finalmente genera las etoxi piridinas **74**.^[17, 88] La dimerización del carbeno explicaría la formación del dipiridil eteno **75a**,^[91] mientras que la abstracción de hidrógeno justificaría la formación de la bencilpiridina **72c**.^[89-90] La vinilpiridina **75b** puede explicarse mediante una migración 1,2 de hidrógeno.^[16]

Finalmente, para explicar la formación de la cetona **76** se propone que el carbeno reaccione con oxígeno molecular del aire dando O-óxidos de carbonilo,^[92] que descomponen por eyección de un átomo de oxígeno produciendo la cetona.^[93]



Esquema III-58. Mecanismo de las reacciones de las triazolopiridinas con Pd/C o Pd(OH)₂/C.

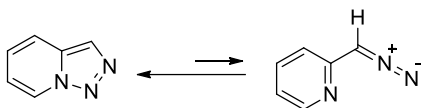
3. CONCLUSIONES

- Se ha demostrado que las mezclas de metales Pd/C/Zn y Pd(OH)₂/C/Zn con un dador de hidrógeno son capaces de llevar a cabo una reacción de transferencia de hidrógeno al heterociclo [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1** para dar lugar a las 4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **71**.
- En estas reacciones se han utilizado como fuentes de hidrógeno H₂O, EtOH y mezclas H₂O/EtOH. En general las mezclas H₂O/EtOH son las que mejor han funcionado.
- En estas condiciones se han obtenido distintos derivados de tipo piridina 2-sustituída **72** a partir de las triazolopiridinas, por la reacción de apertura del anillo de triazol, formación de un carbeno intermedio y posterior estabilización del mismo en el medio de reacción.
- Se ha demostrado que el catalizador de paladio tiene una contribución importante en esta reacción.
- Dada la complejidad de la reacción usando solo paladio, esta carece de utilidad sintética y solo es interesante a efectos mecanísticos.

**III.E. REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- α]PIRIDINAS FRENTE A
DIPOLARÓFILOS**

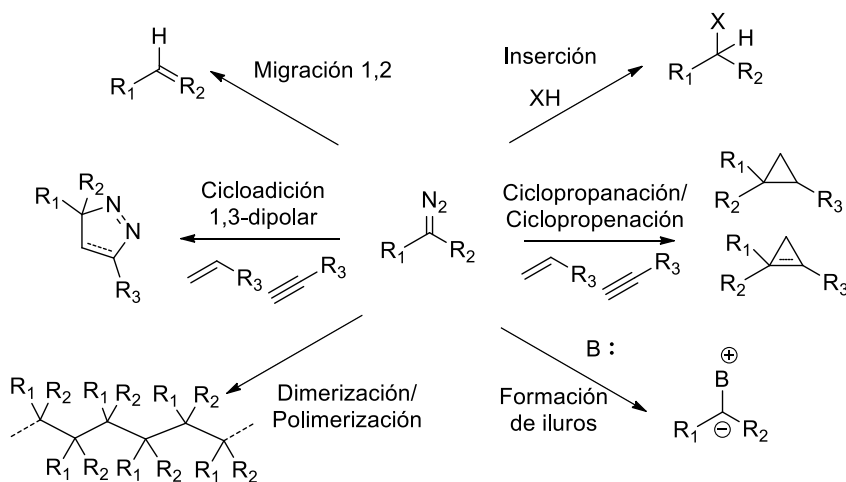
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Como se ha comentado en el capítulo II sobre la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas (apartado 4, página 43), estos heterociclos tienen la peculiaridad de presentar en disolución un equilibrio entre su forma cerrada de triazol y su forma abierta de diazo compuesto, siendo la forma cerrada la más abundante (**Esquema III-59**).^[46, 94-97]



Esquema III-59. Equilibrio entre la forma abierta de diazo compuesto y la forma cerrada de triazol de la triazolopiridina.

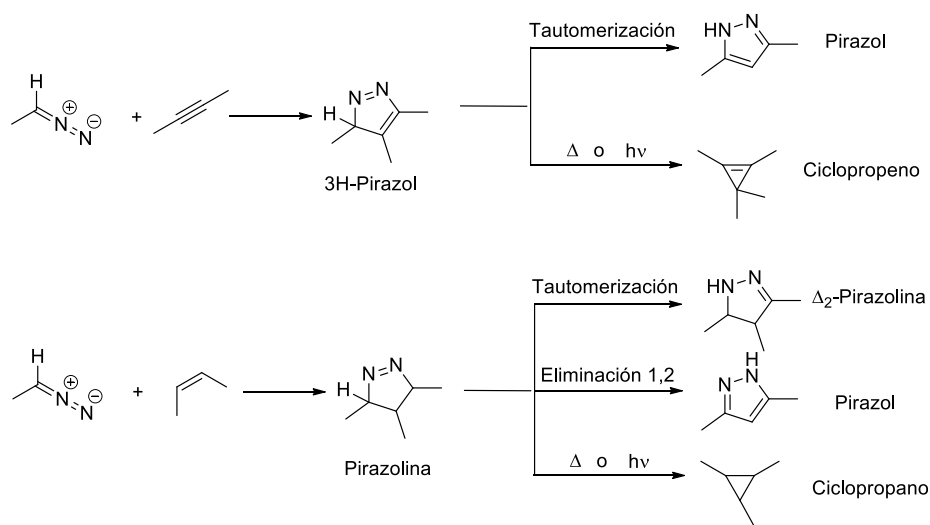
Los diazo compuestos son sustancias muy versátiles en química orgánica, razón por la cual sirven como importantes *building blocks*.^[98] En el **Esquema III-60** se resumen las principales reacciones que pueden sufrir estos compuestos: inserción, ciclopropanación/ciclopropenación, formación de iluros, migración 1,2, cicloadición 1,3-dipolar y dimerización o polimerización.^[99-104] Todas estas reacciones, excepto la cicloadición 1,3-dipolar, implican que se produzca la pérdida de nitrógeno por parte del diazo compuesto, normalmente por acción de un catalizador metálico, térmica o fotoquímica.



Esquema III-60. Reacciones típicas de los diazo compuestos.

En este apartado nos centraremos en las reacciones de los diazo compuestos con dobles y triples enlaces, ya sea en las reacciones de ciclopropanación o ciclopropenación o en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son reacciones pericíclicas que se dan entre un 1,3-dipolo, en este caso el diazo compuesto, y un dipolarófilo (alqueno o alquino unido a un grupo electrón atractor) que presentan gran utilidad sintética para la preparación de heterociclos de cinco miembros.^[105-106] Cuando los diazo compuestos dan lugar a este tipo de reacciones con alquinos forman 3H-pirazoles, en cambio cuando reaccionan con alquenos dan lugar a pirazolinas (**Esquema III-61**).^[107] Los 3H-pirazoles no son sustratos aromáticos, por lo que para su mayor estabilización tautomerizan a pirazoles aromáticos o sufren una extrusión de N₂ para formar ciclopropenos.^[108] Las pirazolinas en la mayoría de casos son demasiado inestables para poder aislarse, por lo que frecuentemente tautomerizan para dar Δ₂-pirazolinas, o bien sufren una eliminación 1,2 para formar pirazoles. Otra posibilidad es que las pirazolinas sufran una extrusión de N₂ por termólisis o fotólisis para dar lugar a ciclopropanos.^[109]



Esquema III-61. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre diazo compuestos y dipolarófilos.

La estructura de pirazol se encuentra en compuestos de gran interés como el celecoxib (inhibidor de la COX-2), el fluzolato (herbicida) o diversos ligandos con estructura de pirazol piridina, de gran utilidad en química de coordinación (**Figura III-26**). Dada la importancia de este tipo de heterociclos son muchos los ejemplos recientes de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre diazo compuestos y diversos dipolarófilos para su síntesis.^[110-116]

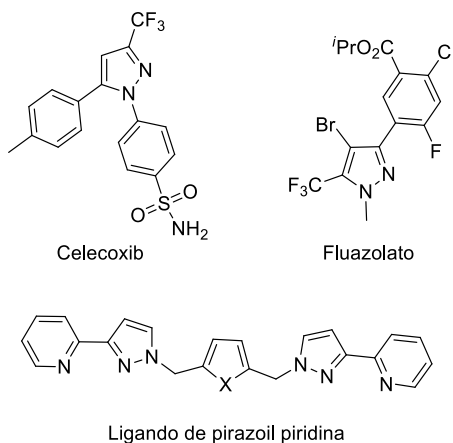
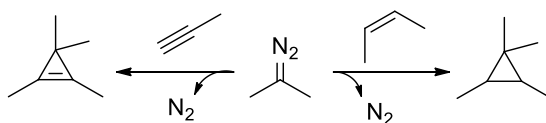


Figura III-26. Moléculas de interés con la unidad de pirazol en su estructura.

En las reacciones de ciclopropanación o ciclopropenación a partir de diazo compuestos, estas sustancias reaccionan con un alqueno o un alquino perdiendo nitrógeno y dando lugar a un nuevo anillo de tres carbonos (**Esquema III-62**).^[117-120]



Esquema III-62

En el caso de la ciclopropanación se ha descrito que esta reacción se puede dar mediante la pérdida de nitrógeno por parte del diazo compuesto para formar un carbeno, que reacciona con el alqueno y da lugar al ciclopropano o, como se ha detallado en el **Esquema III-61**, mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar que da lugar a un intermedio inestable de pirazolina, el cual descompone perdiendo nitrógeno y formando un ciclopropano.^[107, 109, 117, 121]

La unidad estructural de ciclopropano está presente en compuestos con importantes actividades farmacológicas, como tranilcipromina (antidepresivo IMAO) o pitavastatina (anticoolesterolémico), o de productos naturales como la (+)-coronatina (fitotoxina) o el ácido (+)-*trans*-crisantémico (insecticida) (**Figura III-27**).

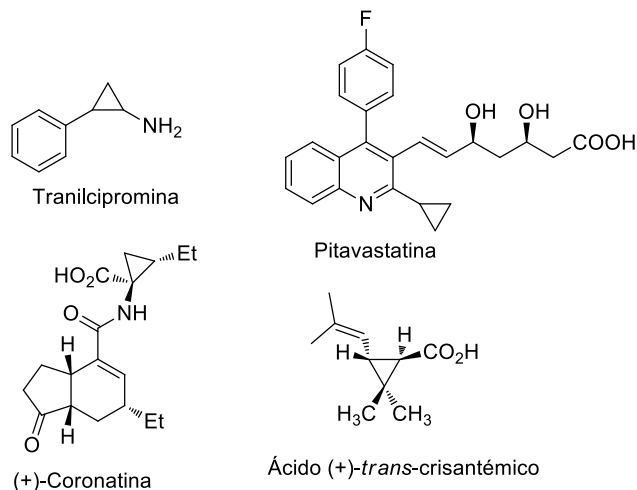


Figura III-27. Moléculas de interés con la unidad de ciclopropano en su estructura

Debido a esta importancia existen numerosos ejemplos en la bibliografía reciente de síntesis de ciclopropanos por reacción de diazo compuestos con alquenos.^[122-127]

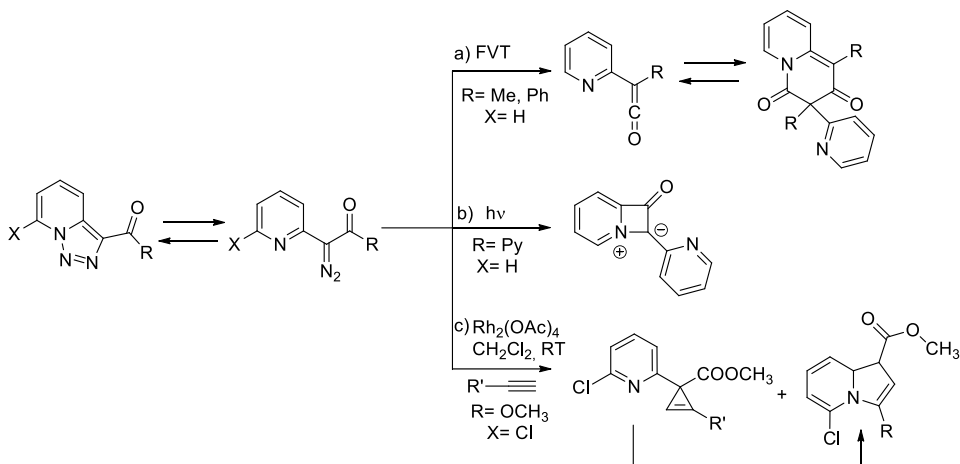
En el apartado anterior de este capítulo se ha comentado la formación de piridil carbenos a partir de triazolopiridinas, comportamiento típico de diazo compuestos que puede explicarse por el hecho de que las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas se encuentran en equilibrio en disolución con su forma abierta de diazo compuesto. En los **Esquemas III-53** y **III-54** (páginas 127 y 128, respectivamente) del apartado anterior se han comentado las reacciones derivadas de la formación de piridil carbenos a partir de triazolopiridinas mediante tratamiento de las mismas por *flash vacuum pyrolysis*^[16] o tratamiento térmico a 100°C.^[85]

Los α -diazocarbonil compuestos han sido uno de los tipos de diazo compuestos más estudiados, dada su disponibilidad sintética y su versátil reactividad.^[99, 101-102, 128] Las triazolopiridinas sustituidas en su posición 3 con una función carbonílica presentan en su forma abierta una estructura de α -diazocarbonil compuesto. En la bibliografía existen tres ejemplos de reacciones de triazolopiridinas con esta estructura como diazo compuestos (**Esquema III-63**).

La primera de ellas fue descrita por Wentrup y colaboradores en 2002 y consistía en someter a *flash vacuum thermolysis* a dos triazolopiridinas sustituidas en su posición 3 con una función cetona (**Esquema III-63**, a).^[129] En esta reacción se forma el correspondiente piridil carbeno que da lugar a la cetona mediante la reacción de Wolf,^[130] la cual dimeriza y forma una quinolizin-2,4-diona.

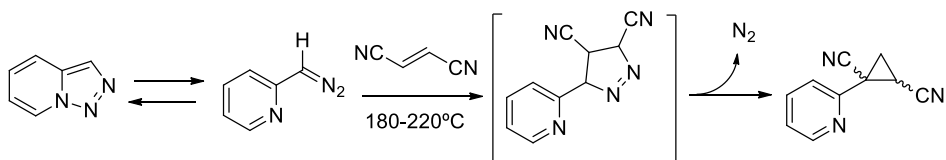
En 2007 Tidwell y colaboradores describieron que cuando la triazolopiridil piridil metanona se somete a fotólisis, pierde nitrógeno formando el piridil carbeno y dando lugar finalmente a un iluro (**Esquema III-63, b**).^[131]

En el mismo año Gevorgyan y colaboradores estudiaron que las triazolopiridinas sustituidas en la posición 3 con un éster y en posición 7 con un cloro, en presencia de acetato de rodio, dan lugar a un carbenoide de este metal que reacciona con alquinos para formar cicloproenos o indolizinas (**Esquema III-63, c**).^[87]



Esquema III-63. Reacciones descritas para las triazolopiridinas sustituidas en 3 con un grupo carbonilo.

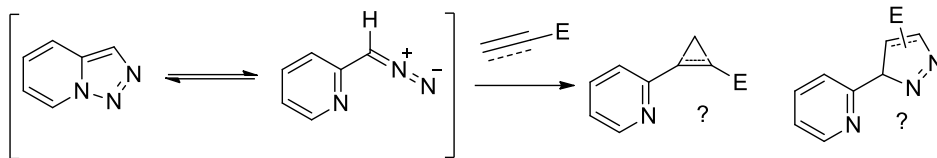
En la bibliografía se encuentra otro ejemplo de reacción de la triazolopiridina **1a** como diazo compuesto con un dipolarófilo, el fumaronitrilo (**Esquema III-64**). En esta reacción, llevada a cabo por Wentrup en 1978,^[132] al calentar la triazolopiridina en presencia de fumaronitrilo se forma un piridil ciclopropano. El autor propone que esto ocurre por medio de la formación de un intermedio de pirazolina que descompone perdiendo nitrógeno para dar lugar al ciclopropano.



Esquema III-64. Reacción de la triazolopiridina **1a** con fumaronitrilo.

Dado que los citados ejemplos descritos en la bibliografía ponían de manifiesto el comportamiento de la triazolopiridina como un diazo compuesto, nos pareció interesante profundizar en esta reactividad. Además, en el apartado anterior de este capítulo se comprobó que la triazolopiridina en presencia de Pd/C es capaz de formar

un piridil carbeno. Por ello se planteó como **objetivo** estudiar las reacciones de este heterociclo con dipolarófilos con el fin de comprobar si era capaz de dar lugar a reacciones de ciclopropanación, ciclopropenación o cicloadición 1,3-dipolar para formar piridil ciclopropanos, piridil ciclopropenos o pirazoil piridinas (**Esquema III-65**).

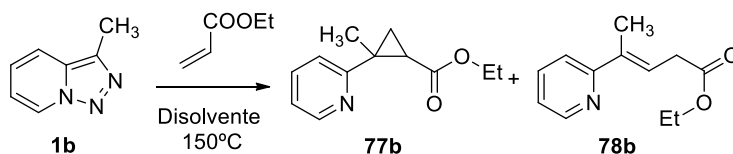


Esquema III-65. Planteamiento de las reacciones de las triazolopiridinas con dipolarófilos.

2. REACCIONES DE TRIAZOLOPIRIDINAS CON ACRILATO DE ETILO

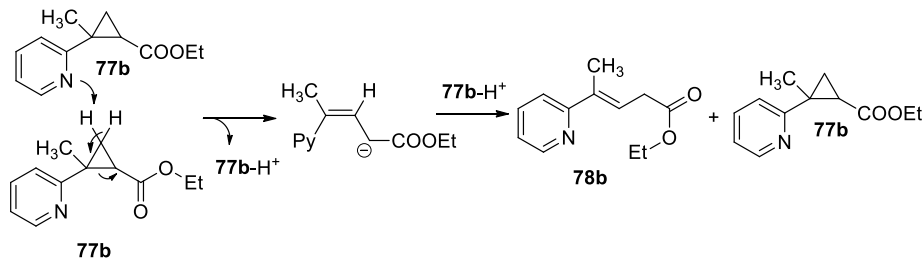
El estudio de la reacción de ciclopropanación a partir de triazolopiridinas se inició utilizando como sustrato modelo la 3-metiltriazolopiridina **1b** y como dipolarófilo acrilato de etilo.

En el trabajo realizado anteriormente sobre la reactividad de triazolopiridinas con el sistema Pd/C/Zn y Pd(OH)₂/C/Zn (apartado D de este capítulo), se había comprobado la capacidad del catalizador de paladio para llevar a cabo la formación de un piridil carbeno a partir de la triazolopiridina y la posterior reactividad de este carbeno. Por esta razón, primeramente se intentó la reacción de ciclopropanación usando Pd/C como catalizador (**Tabla III-8**, entrada 1), a 150°C, durante 24 horas, en DMF, con 3 equivalentes de acrilato de etilo y en un autoclave. En estas condiciones se obtuvieron los isómeros cis y trans del piridil ciclopropano **77b** en bajos rendimientos, junto con trazas del compuesto **78b** (**Esquema III-66**). Los dos diastereoisómeros de **77b** se separaron en cromatografía utilizando hexano/acetato de etilo como eluyente.



Esquema III-66. Reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** con acrilato de etilo.

La formación del compuesto **78b** puede explicarse por una reacción de apertura del ciclopropano **77b** debido a la piridina de otra molécula de **77b** que actúa como base (**Esquema III-67**).



Esquema III-67. Apertura del anillo de ciclopropano del compuesto **77b**.

Con el fin de conseguir el producto de ciclopropanación con mayores rendimientos se ensayó esta misma reacción utilizando como catalizadores Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂ y Pd(OH)₂/C (**Tabla III-8**, entradas 2-4). En estos casos se obtuvieron los diastereoisómeros del piridil ciclopropano **77b** en rendimientos moderados.

Para confirmar la necesidad de catalizador, se llevó a cabo la misma experiencia en ausencia de catalizador, obteniéndose el producto de ciclopropanación en los mismos rendimientos (**Tabla III-8**, entrada 5). Por lo que se puede deducir que la reacción de ciclopropanación a partir de la 3-metiltriazolopiridina con acrilato de etilo funciona sin necesidad de catalizador.

Teniendo en cuenta este resultado, se ensayó la misma reacción, también en ausencia de catálisis, pero esta vez incrementando el tiempo de reacción a 72 horas (**Tabla III-8**, entrada 6). En estas condiciones el rendimiento del producto de ciclopropanación incrementó a un 55%.

Finalmente se probó la reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** con 3 equivalentes de acrilato de etilo durante 24 horas pero utilizando como disolvente tolueno (**Tabla III-8**, entrada 7), en estas condiciones se obtuvieron los mejores resultados ya que se formó la mezcla de diastereoisómeros del piridil ciclopropano en buenos rendimientos (65%) y solo se obtuvieron trazas del compuesto **78b**.

En todas las reacciones de ciclopropanación llevadas a cabo se obtuvo como diastereoisómero mayoritario el trans, en la reacción en la que se utilizó tolueno como disolvente el isómero trans se obtuvo en mucha mayor proporción.

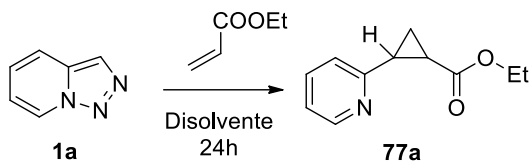
Tabla III-8: Reacciones de la triazolopiridina **1b** con acrilato de etilo.^a

Entrada	Disolvente	t (h)	Catalizador	Rendimiento (%)		77b
				77b	78b	Cis : trans
1	DMF	24	Pd/C	18	trazas	0.20 : 1
2	DMF	24	Pd(PPh ₃) ₄	30	9	0.49 : 1
3	DMF	24	Pd(OAc) ₂	46	10	0.43 : 1
4	DMF	24	Pd(OH) ₂ /C	38	9	0.41 : 1
5	DMF	24	-	41	7	0.47 : 1
6	DMF	72	-	55	10	0.45 : 1
7	Tolueno	24	-	65	1	0.22 : 1

^a Condiciones estándar: 3-metiltriazolopiridina (0.85mmol, 113mg), 7% mol de catalizador, 3 equivalentes de acrilato de etilo, 150°C, 24h, 6ml de disolvente, en un autoclave.

Una vez se había comprobado la reactividad de la 3-metiltriazolopiridina **1b** en estas condiciones se decidió aplicar el mismo procedimiento a la triazolopiridina **1a** (**Esquema III-68**). En primer lugar se probó la reacción de este heterociclo con 3 equivalentes de acrilato de etilo, a 150°C, durante 24 horas utilizando como disolventes DMF y tolueno, condiciones que habían dado los mejores resultados en el caso de la 3-metiltriazolopiridina (**Tabla III-9**, entradas 1 y 2). En estas reacciones se

obtuvieron los diastereoisómeros del piridil ciclopropano **77a** en buenos rendimientos, siendo el rendimiento más alto en el caso de la reacción con DMF (88%). En este caso los dos diastereoisómeros también pudieron separarse.



Esquema III-68. Reacción de la triazolopiridina **1a** con acrilato de etilo.

A continuación se estudió la influencia que tenía la temperatura en este proceso. Para ello se llevó a cabo la reacción a partir de la triazolopiridina **1a** a 100°C (Tabla III-9, entrada 3) y se comprobó que en estas condiciones se obtenía el piridil ciclopropano en menores rendimientos (45%) que en la experiencia a 150 °C, de lo que se deduce que la temperatura es un factor importante en la reacción.

Finalmente se probó esta reacción utilizando 1.1 equivalentes de acrilato de etilo (Tabla III-9, entrada 4). En estas condiciones se obtuvieron rendimientos altos del piridil ciclopropano, pero menores que en la reacción llevada a cabo con 3 equivalentes de acrilato de etilo.

Para la triazolopiridina **1a** también se obtuvo en todos los casos el diastereoisómero trans como el mayoritario, pero en menor proporción que en el caso de la 3-metiltriazolopiridina **1b**.

Tabla III-9: Reacciones de la triazolopiridina **1a** con acrilato de etilo.^a

Entrada	Disolvente	Temperatura (°C)	Acrilato de etilo (eq)	Rendimiento 77a (%)	77a Cis : trans
1	DMF	150	3	88	0.66 : 1
2	Tolueno	150	3	67	0.66 : 1
3	DMF	100	3	45	0.64 : 1
4	DMF	150	1.1	70	0.66 : 1

^a Condiciones estándar: triazolopiridina (0.85mmol, 100mg), 7% mol de catalizador, 24h, 6ml de disolvente, en un autoclave.

Cuando se intentó llevar a cabo la reacción de ciclopropanación a partir de las triazolopiridinas **1c** y **1d** estos compuestos no dieron lugar a reacción.

2.1 Asignación de la configuración de los piridil ciclopropanos **77**

Como se ha comentado, en esta serie de reacciones se obtuvieron y pudieron separarse los diastereoisómeros de los piridil ciclopropanos **77**. La mezcla racémica **77trans**, mayoritaria, tiene los sustituyentes piridina y éster en distinto plano, en cambio la mezcla **77cis** corresponde a los enantiómeros con estos grupos en el mismo plano (**Figura III-28**).

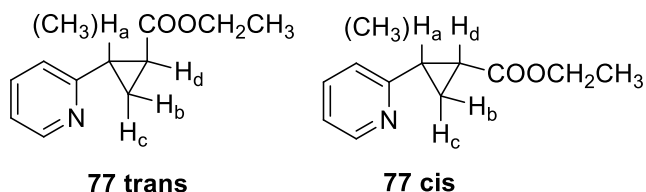


Figura III-28. Diastereoisómeros de los piridil ciclopropanos **77**.

La asignación de la configuración a cada compuesto se hizo mediante espectroscopía de RMN. Primeramente se analizaron los compuestos **77b** derivados de la 3-metiltriazolopiridina, ya que presentaban menor complejidad en las señales de RMN ¹H del ciclopropano.

En el RMN ¹H en CDCl₃ de ambos diastereoisómeros **77b** pueden identificarse en la zona aromática las señales pertenecientes a una piridina sustituida en posición 2, así como las señales pertenecientes al grupo etilo del éster. En ambos diastereoisómeros se identificó la señal correspondiente al grupo metilo y las señales de los tres hidrógenos del ciclopropano. La deducción de la posición relativa de los hidrógenos del ciclopropano pudo hacerse teniendo en cuenta las constantes de acoplamiento típicas de los ciclopropanos (**Tabla III-10**), así como los desplazamientos.

Tabla III-10: Constantes de acoplamiento típicas en ciclopropanos.

Tipo de constante	Valor (Hz)
J _{gem}	3-9 Hz
J _{cis}	7-14 Hz
J _{trans}	4-9.5 Hz

$J_{cis} > J_{trans}$

Con el fin de asignar a cada uno de los compuestos **77b** su configuración, se llevaron a cabo experimentos NOESY de ambos. En la **Figura III-29** puede observarse la zona alifática del NOESY correspondiente al isómero minoritario. En esta experiencia se vio que existía señal NOE entre los hidrógenos del grupo metilo del ciclopropano y el hidrógeno más desapantallado de este cicloalcano. Esta última señal podía asignarse al hidrógeno denominado como H_d, ya que sus constantes de acoplamiento coinciden con

las constantes típicas para J_{cis} y J_{trans} . La señal NOE informa de la proximidad espacial de H_d y $Cy-CH_3$, lo cual sugiere que el isómero minoritario corresponde a la configuración *cis*.

En la **Figura III-30** se observa el RMN 1H de **77b cis** con una ampliación de la zona alifática y en la **Tabla III-11** están recogidos los desplazamientos y constantes de acoplamiento de los hidrógenos del ciclopropano de este isómero.

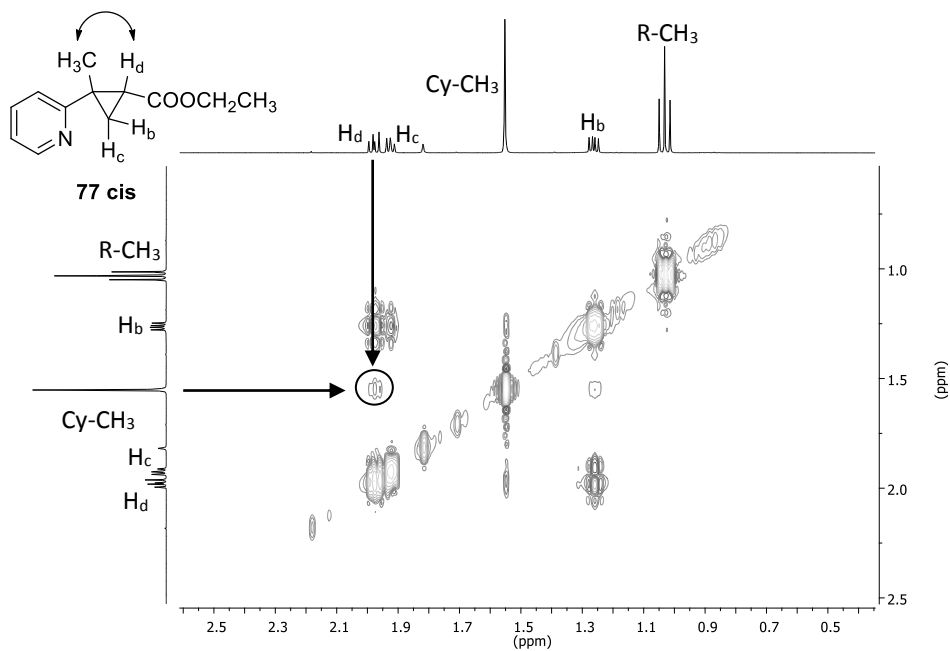
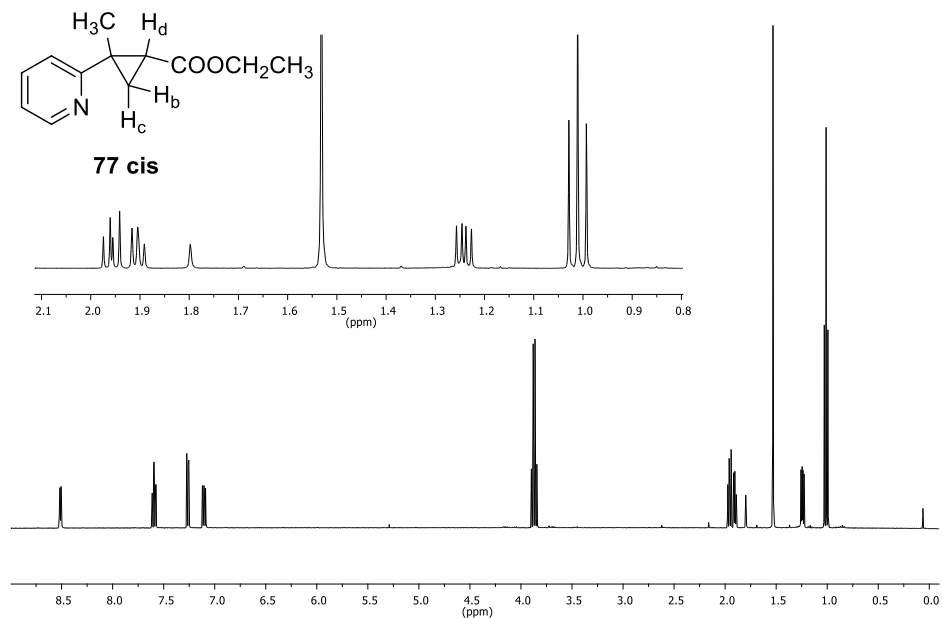
Figura III-29. Región alifática del NOESY del isómero **77b cis**Figura III-30. RMN ¹H (CDCl₃) de **77b cis**

Tabla III-11: Señales de RMN ¹H de los hidrógenos del ciclopropano de **77b cis**.

RMN ¹ H	δ (ppm)	M	J _{gem}	J _{cis}	J _{trans}
H _d	1.96	dd	-	7.5	5.5
H _c	1.92 – 1.89	m	-	-	-
H _b	1.25	dd	4.4	7.5	-

Para confirmar que la asignación que se había hecho era la correcta y, por lo tanto, el isómero mayoritario era el trans, se hizo el experimento de NOESY de este isómero. En la **Figura III-31** puede observarse como en el NOESY se detecta señal NOE entre los dos hidrógenos del ciclopropano más desapantallados, identificados como H_d y H_c dado que dan lugar a dos dobles dobletes con J_{cis}/ J_{trans} y J_{cis}/ J_{gem} respectivamente. La proximidad espacial entre estos dos hidrógenos confirma que este isómero es el trans.

En la **Figura III-32** se observa el RMN ¹H de **77b trans** con una ampliación de la zona alifática y en la **Tabla III-12** están recogidos los desplazamientos y constantes de acoplamiento de los hidrógenos del ciclopropano de este isómero.

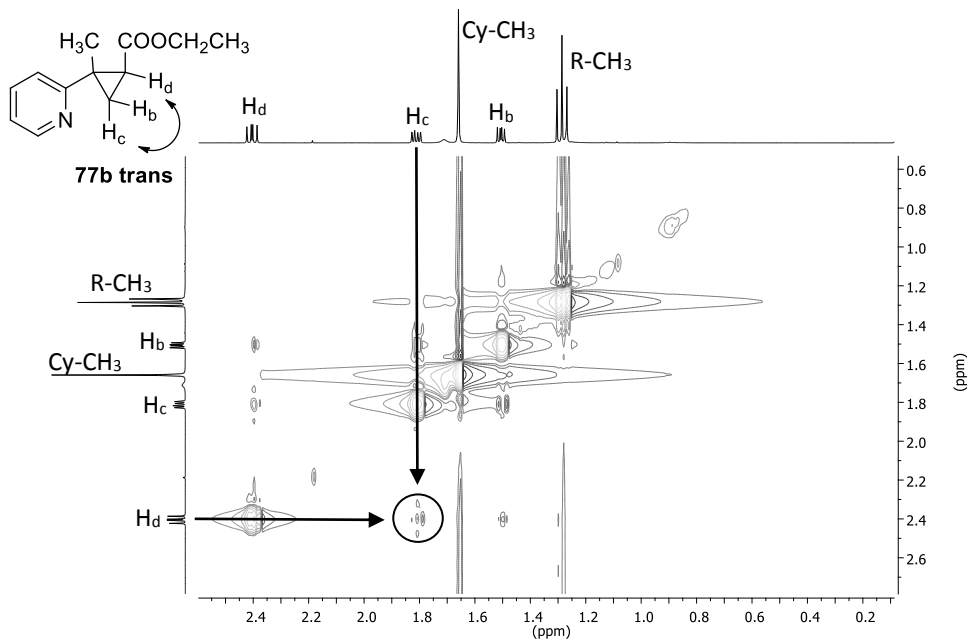
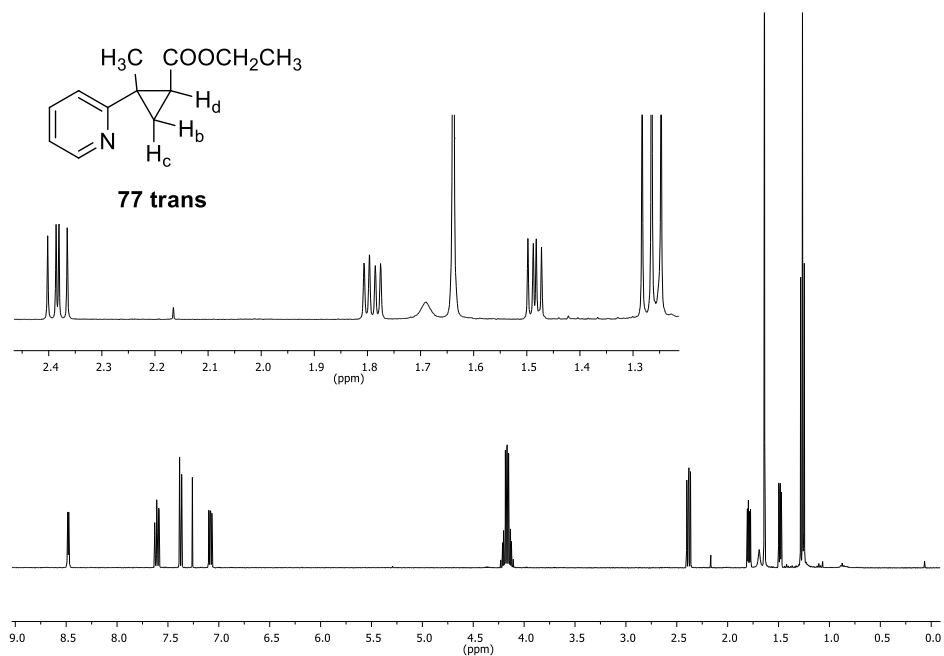
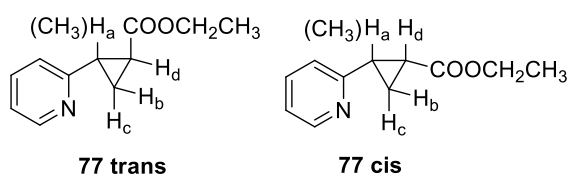
Figura III-31. Región alifática del NOESY del isómero **77b trans**Figura III-32. RMN ¹H (CDCl₃) de **77b trans**

Tabla III-12: Señales de RMN ¹H de los hidrógenos del ciclopropano de **77b trans**.

RMN ¹ H	δ (ppm)	M	J _{gem}	J _{cis}	J _{trans}
H _d	2.38	dd	-	8.4	6.3
H _c	1.79	dd	4.1	8.4	-
H _b	1.48	dd	4.4	-	6.3

Una vez se tenían claras las configuraciones de los compuestos **77b** se pasó a analizar los compuestos **77a**. Dado que estos compuestos se obtienen de la misma manera era de esperar que el isómero mayoritario en el caso de **77a** fuera el trans, al igual que se ha demostrado para **77b**. Si se analizan los RMN ¹H de los compuestos **77a**, en estos se observan, al igual que sucedía para **77b**, las señales típicas de una piridina sustituida en 2 y las señales de un grupo etoxi. Sin embargo en el caso de estos compuestos se ven cuatro señales de hidrógenos de un ciclopropano, lo cual confiere mayor complejidad a las multiplicidades de estas señales. En los compuestos **77a** el hidrógeno del ciclopropano más desapantallado corresponderá a H_a, por el efecto desapantallante de la piridina.

En la **Tabla III-13** se refleja una comparación de los desplazamientos químicos de los hidrógenos de los compuestos **77a** y **77b**, tanto cis como trans. Si se comparan los valores puede verse que el isómero trans de **77b** (mayoritario) presenta todas sus señales más desapantalladas que el isómero cis. Dado que en **77a** también uno de los isómeros presenta señales con desplazamientos químicos mayores, y este corresponde al isómero mayoritario, puede deducirse que se trata del trans.

Tabla III-13: Valores de desplazamiento químico (δ, ppm) de las señales de RMN ¹H (CDCl₃) de los compuestos **77**.

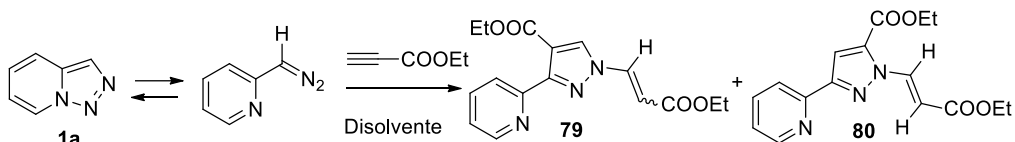
Compuesto	CH ₃	-OEt		H _a	H _b	H _c	H _d
		CH ₂	CH ₃				
77b cis	1.53	3.87	1.01	-	1.25	1.92-1.89	1.96
77b trans	1.64	4.17	1.26	-	1.48	1.79	2.38
77a cis	-	3.88	0.99	2.70	1.45-1.33	1.86-1.75	2.18-2.10
77a trans	-	4.16	1.27	2.62-2.53	1.65-1.55	1.65-1.55	2.27-2.21

3. REACCIONES DE TRIAZOLOPIRIDINAS CON PROPIOLATO DE ETILO Y DMAD

3.1 Reacciones de triazolopiridinas con propiolato de etilo

Primeramente se hicieron las reacciones con propiolato de etilo a partir de la triazolopiridina **1a** (**Esquema III-69**). Cuando se probó la reacción con tres equivalentes de propiolato de etilo, usando como disolvente DMF, a 150°C y durante 24 horas se obtuvo una pirazoil piridina **79** en rendimientos moderados (44%) junto con su regioisómero **80** en bajo rendimiento (**Tabla III-14**, entrada 1).

Ambos regioisómeros pudieron distinguirse mediante espectroscopía de RMN ¹H en CDCl₃, dado que en el caso del compuesto **79** el singulete perteneciente al hidrógeno del pirazol se encuentra más desapantallado que en el compuesto **80**, por el efecto desapantallante del nitrógeno del pirazol.



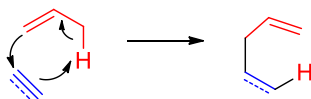
Esquema III-69. Reacción de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo.

En el caso del compuesto **79** se obtuvieron ambos isómeros del doble enlace, *E* y *Z*, siendo el isómero *E* el mayoritario. Para el compuesto **80** solo se obtuvo el isómero *E*. Estos pudieron distinguirse teniendo en cuenta los valores de las constantes de acoplamiento en RMN ¹H típicas de los hidrógenos de los alquenos ($J_E > J_Z$). Los tres compuestos se separaron mediante cromatografía utilizando hexano/acetato de etilo como eluyente.

Los compuestos **79** y **80** pueden formarse por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la triazolopiridina **1a**, en su forma abierta de diazo compuesto, con propiolato de etilo. Esta reacción da lugar a un 3H-pirazol que en nuestro caso se podrá estabilizar sufriendo una reacción tipo eno con otra molécula de propiolato de etilo, para dar lugar a un compuesto de tipo N-vinil pirazoil piridina. La propuesta mecanística para esta reacción se explicará con detalle en el apartado III-E-4.2 (página 159).

Las reacciones eno (o Alder-eno) se dan entre un sustrato llamado eno, que presenta un doble o triple enlace con un hidrógeno en posición alílica, y un enófilo (dipolarófilo). En estas reacciones se forma un nuevo enlace σ mediante la migración del doble enlace del sustrato eno y la transposición 1,5 del hidrógeno alílico (**Esquema III-70**).^[133-136]

Eno: alqueno, alquino, aleno, C-X



Enófilo: alqueno, alquino, imina, O₂¹

Esquema III-70. Reacciones eno.

En nuestro caso, el 3H-pirazol actúa como sustrato eno y el propiolato de etilo como dipolarófilo, por lo que sería un ejemplo de reacción aza eno, mucho menos frecuentes que las reacciones eno. En la bibliografía existen ejemplos de este tipo de reacciones en las que el sustrato aza actúa bien como eno^[137-139] o como enófilo.^[140-141]

A continuación se estudió esta reacción en las mismas condiciones a excepción del disolvente (tolueno, diclorometano y acetonitrilo, **Tabla III-14**, entradas 2-4). Los rendimientos cuando se utilizaron estos disolventes fueron mejores que en el caso de la DMF y se obtuvo el compuesto **79** con buenos rendimientos (60-65%) junto con el **80** en bajos rendimientos. En todos los casos se obtuvo en mayor proporción el isómero **79** en su configuración *E*.

Seguidamente se estudió la influencia que tenían los equivalentes de propiolato de etilo en el rendimiento de la reacción (**Tabla III-14**, entradas 5 y 6) utilizando como disolvente tolueno ya que había dado lugar al mayor rendimiento en el regioisómero mayoritario **79** (65%). Para ello se probó la reacción utilizando 2 y 5 equivalentes de propiolato de etilo en vez de 3 como era habitual. Cuando se utilizaron 2 equivalentes el rendimiento del regioisómero mayoritario **79** disminuyó al 46%, en cambio cuando se utilizaron 5 el rendimiento del compuesto mayoritario se mantuvo en el 61%. De esto se deduce que la utilización de 3 equivalentes de propiolato de etilo es la mejor opción.

El siguiente paso fue estudiar la influencia que tenía el tiempo de reacción. Con este objetivo, se hizo reaccionar a la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo en las mejores condiciones durante 15 y 72 horas (**Tabla III-14**, entradas 7 y 8). En la reacción mantenida durante 15 horas el rendimiento de **79** fue moderado (41%), sin embargo al mantener la reacción 72 horas se obtuvo el compuesto **79** en un 69%, rendimiento ligeramente superior al de la reacción en las mismas condiciones mantenida 24 horas (**Tabla III-14**, entrada 2).

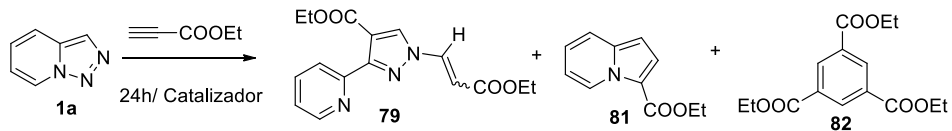
Finalmente, se estudió el resultado de la reacción al variar la temperatura (**Tabla III-14**, entradas 9 y 10). Cuando se probó la reacción a 130°C se comprobó que en estas condiciones el compuesto **79** se obtenía en rendimientos inferiores (34%). En el caso de la reacción a 180°C el regioisómero **79** se obtenía en menor rendimiento que en la reacción a 150°C, mientras que el **80** se obtenía en mayor rendimiento.

Tabla III-14: Reacciones de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo.^a

Entrada	Disolvente	Propiolato de etilo (eq)	t (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)		79 Z : E
					79	80	
1	DMF	3	24	150	44	10	0.36 : 1
2	Tolueno	3	24	150	65	10	0.63 : 1
3	DCM	3	24	150	60	19	0.72 : 1
4	AcN	3	24	150	64	20	0.58 : 1
5	Tolueno	5	24	150	61	24	0.66 : 1
6	Tolueno	2	24	150	46	15	0.49 : 1
7	Tolueno	3	15	150	41	20	0.51 : 1
8	Tolueno	3	72	150	69	23	0.49 : 1
9	Tolueno	3	24	130	34	13	0.56 : 1
10	Tolueno	3	24	180	57	26	0.43 : 1

^a Condiciones estándar: triazolopiridina (0.85mmol, 100mg), 6ml de disolvente, en un autoclave.

En este punto se pensó que sería interesante estudiar la reactividad de la triazolopiridina **1a** frente a propiolato de etilo en presencia de diferentes catalizadores, para ver si estos podían suponer algún cambio en dicha reactividad (**Esquema III-71**).



Esquema III-71. Reacción de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo en presencia de catalizadores.

Cuando se llevó a cabo la reacción de la triazolopiridina **1a** con 3 equivalentes de propiolato de etilo, en DMF, durante 24 horas usando como catalizador CuI (**Tabla III-15**, entrada 1) se obtuvo el compuesto **79** en bajo rendimiento junto con una nueva indolizina **81** en un 10%.

Dado que la indolizina **81** era un nuevo compuesto interesante que no se había obtenido en las reacciones sin catálisis, se intentaron cambiar las condiciones utilizando CuI como catalizador para comprobar si se podían mejorar sus rendimientos (**Tabla III-15**, entradas 2-5). Con este objetivo se probó la reacción en DMF a 100°C con 1.1 y 3 equivalentes de propiolato de etilo, y a 150°C con 1.1 equivalentes, así como en estas últimas condiciones pero en tolueno. El mejor resultado se obtuvo a 150°C con 1.1 equivalentes de propiolato de etilo en DMF, obteniéndose la indolizina **81** se

obtuvo como único producto solo en un 22% de rendimiento (**Tabla III-15**, entrada 4). La formación de la indolizina **81** se puede explicar por la formación de un carbeno intermedio, tal y como se detallará en la página 159.

Cuando se probaron otros metales como catalizadores (**Tabla III-15**, entradas 6-10) tales como Pd/C, Rh₂(OAc)₄, AuCl₃, NiCl₂ y FeCl₃ no se obtuvo en ningún caso la indolizina **81**. En las reacciones con todos estos metales, excepto con oro, se obtuvo en bajos rendimientos el producto correspondiente a la ciclotrimerización del propiolato de etilo **82**. La pirazoil piridina **79** se obtuvo en rendimientos bajos en las reacciones con los catalizadores de oro, níquel y hierro.

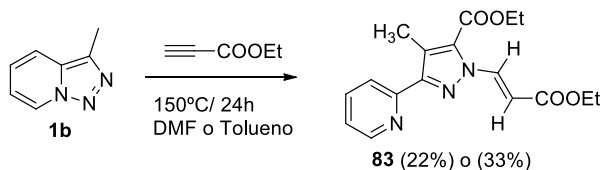
La ciclotrimerización de alquinos para dar lugar a bencenos trisustituídos catalizada por metales de transición es una reacción que ha sido ampliamente estudiada.^[142]

Tabla III-15: Reacciones de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo en presencia de diversos catalizadores.^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	Propiolato de etilo (eq)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)		
					79 (Z : E)	81	82
1	CuI	DMF	3	150	9 (0:1)	10	-
2	CuI	DMF	3	100	15 (0.25:1)	12	-
3	CuI	DMF	1.1	100	-	7	-
4	CuI	DMF	1.1	150	-	22	-
5	CuI	Tolueno	1.1	150	9 (0:1)	12	-
6	Pd/C	DMF	1.1	150	-	-	3
7	Rh ₂ (OAc) ₄	DMF	1.1	150	-	-	7
8	AuCl ₃	DMF	1.1	150	30 (0.40:1)	-	-
9	NiCl ₂	DMF	1.1	150	12 (0.49:1)	-	3
10	FeCl ₃	DMF	1.1	150	6 (0:1)	-	5

^a Condiciones estándar: triazolopiridina (0.85mmol, 100mg), 6ml de disolvente, 7% mol de catalizador, 24 horas, en un autoclave.

Se estudió también la reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** en presencia de tres equivalentes de propiolato de etilo, a 150°C, durante 24 horas en tolueno y DMF (**Esquema III-72**). En ambos disolventes se obtuvo el compuesto **83** que provenía de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, seguida de una transposición del grupo metilo y de una reacción eno con otra molécula de propiolato de etilo. Este compuesto se obtuvo en las dos reacciones con rendimientos moderados, siendo mejor el rendimiento en el caso de la reacción hecha en tolueno (33%).



Esquema III-72. Reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** con propiolato de etilo.

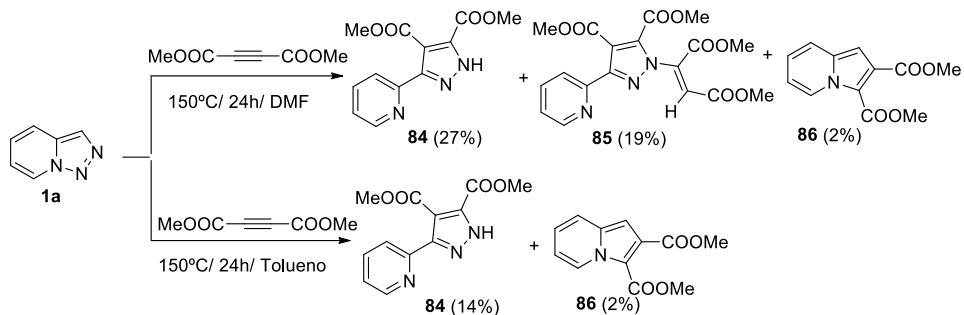
La propuesta mecanística para explicar la formación del compuesto **83** se detallará más adelante en este capítulo (página 160).

3.2 Reacciones de triazolopiridinas con DMAD

Una vez se había comprobado que las triazolopiridinas en presencia de un dipolarófilo de tipo alquino, como es el propiolato de etilo, dan lugar a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar para formar pirazoil piridinas, se pensó que era interesante estudiar la reactividad de estos heterociclos frente a otro dipolarófilo de tipo alquino como es el acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD).

Sliskovic describió en 1982 que la triazolopiridina **1a** en presencia de DMAD en CCl_4 mantenida a temperatura ambiente durante dos años, no sufre ninguna reacción.^[143]

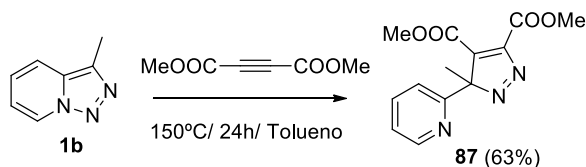
Sin embargo cuando se probó la reacción de esta triazolopiridina **1a** en las condiciones habituales ensayadas, es decir, a 150°C, durante 24 horas, con 3 equivalentes de DMAD y en DMF o tolueno (**Esquema III-73**) sí que se observó reacción. En el caso de la reacción con DMF pudieron aislarse las pirazoil piridinas **84** y **85** en rendimientos moderados, así como la indolizina **86** en bajos rendimientos. Cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno solo se aislaron la pirazoil piridina **84** en rendimientos más bajos y trazas de la indolizina **86**.



Esquema III-73. Reacciones de la triazolopiridina **1a** con DMAD en DMF y tolueno.

Los compuestos **84** y **85** pueden explicarse mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la triazolopiridina **1a** en su forma abierta de diazo compuesto con el DMAD para dar lugar a un pirazol no aromático que, en el caso del compuesto **84** se estabilizaría por tautomería, y en el caso del compuesto **85** por reacción eno. Este mecanismo se detallará más adelante (páginas 160 y 161).

A continuación, se probó la misma reacción en tolueno pero a partir de la triazolopiridina **1b** (**Esquema III-74**). En estas condiciones se obtuvo el compuesto **87** en un 63% de rendimiento. Es de destacar que se trata de un 3H-pirazol estable.



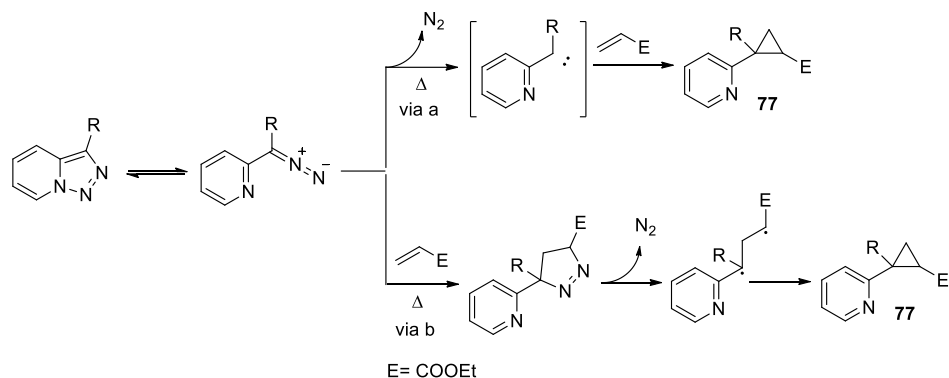
Esquema III-74. Reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** con DMAD.

4. PROPUESTA MECANÍSTICA DE LAS REACCIONES DE TRIAZOLOPIRIDINAS CON DIPOLARÓFILOS

4.1 Reacciones con acrilato de etilo

En las reacciones de ciclopropanación de triazolopiridinas con acrilato de etilo se pueden proponer dos vías para explicar la formación de los piridil ciclopropanos **77** (Esquema III-75). En la vía a, la triazolopiridina perdería nitrógeno y daría lugar a un piridil carbeno que reaccionaría con acrilato de etilo para formar el piridil ciclopropano. De acuerdo con la propuesta de Skell, la adición del carbeno singulete produciría un ciclopropano estereoespecífico, mientras que a través de un carbeno triplete se observarían mezclas de todos los estereoisómeros posibles.^[144] Por lo que la formación de los piridil ciclopropanos **77** coincidiría con la adición de un carbeno en estado triplete.

Por otra parte en la vía b, la triazolopiridina en su forma abierta de diazo compuesto, daría lugar a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo para formar un intermedio inestable de tipo pirazolina que perdería nitrógeno y daría lugar a un diradical que finalmente puede colapsar y formar el piridil ciclopropano **77**.



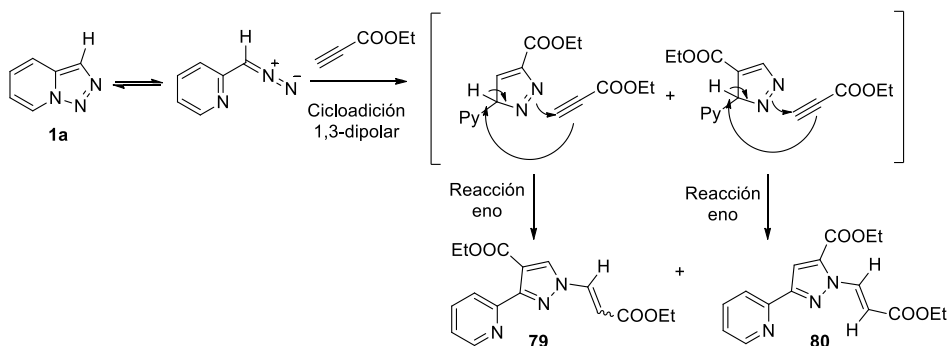
Esquema III-75. Vías a y b propuestas para el mecanismo de reacción de las triazolopiridinas con acrilato de etilo.

Con el fin de encontrar alguna evidencia que nos permita postular el mecanismo por el que transcurre la reacción, se hizo una nueva experiencia en la que se disolvió la triazolopiridina **1a** en DMF y se mantuvo 24 horas a 150°C en un autoclave. Al finalizar esta experiencia no se observó reacción, recuperándose el compuesto sin ningún cambio, lo que indica que no se ha formado el carbeno. Dado que la reacción de ciclopropanación ocurre, como se ha expuesto, en ausencia de catalizador y el hecho de que la triazolopiridina no sufra ningún cambio en condiciones térmicas, permite postular que la reacción ocurra por la vía de la cicloadición 1,3-dipolar (vía b).

Además el hecho de que con propiolato de etilo y DMAD se formen pirazolo piridinas también apoya la vía b.

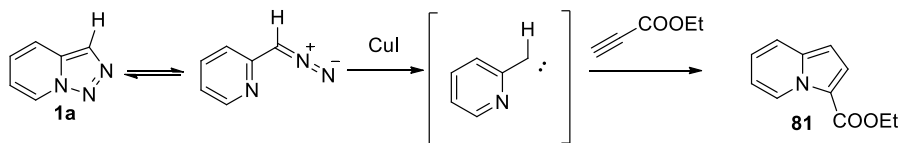
4.2 Reacciones con propiolato de etilo

En la reacción de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo se propone primeramente una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el diazo compuesto y el dipolarófilo. En este proceso, en función de la orientación relativa del diazo compuesto y el propiolato de etilo, se forman los dos posibles regioisómeros, uno en mayor proporción que el otro, con estructura de 3H-pirazol. Estos intermedios no son aromáticos por lo que pueden reaccionar con otra molécula de propiolato de etilo en una reacción tipo aza-eno, en la cual se forma un nuevo enlace σ y se da una migración 1,5 del hidrógeno alílico del pirazol, para dar lugar a los pirazoles aromáticos **79** y **80** (Esquema III-76).



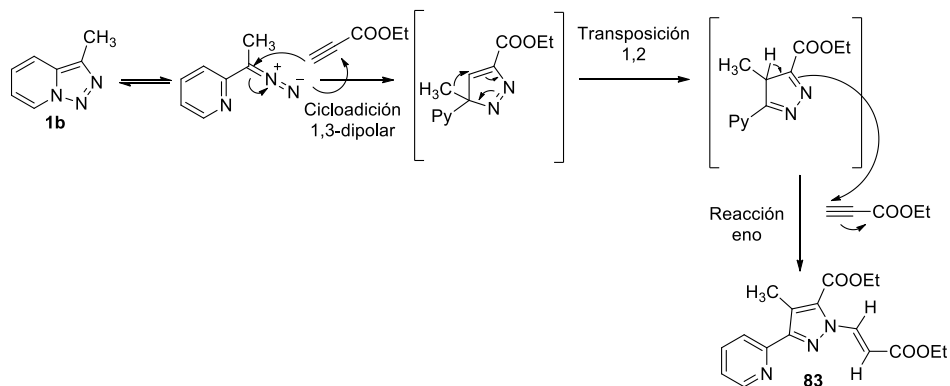
Esquema III-76. Mecanismo propuesto para la reacción de la triazolopiridina **1a** con propiolato de etilo.

Para explicar la formación de la indolizina **81** en presencia de CuI se propone la formación de un piridil carbeno a partir de la forma abierta de la triazolopiridina **1a**, catalizada por el CuI, y la reacción del mismo con propiolato de etilo (Esquema III-77).



Esquema III-77. Mecanismo propuesto para la formación de la indolizina **81**.

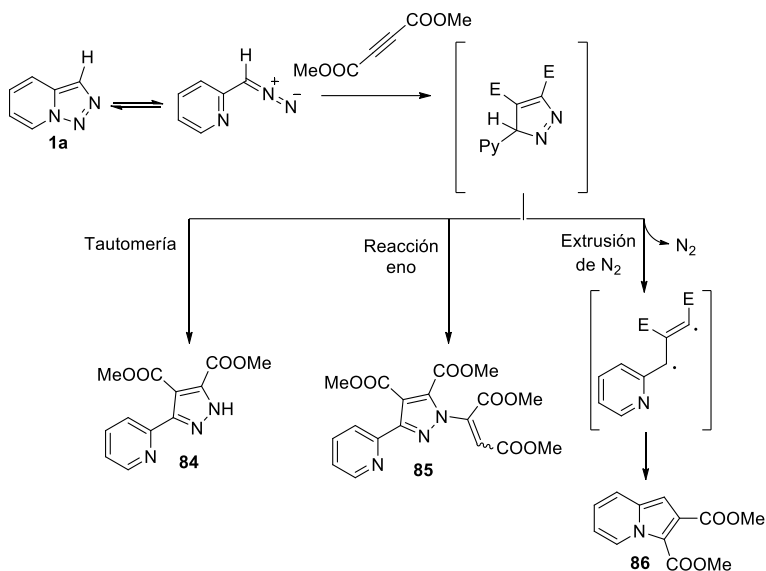
En la reacción con la 3-metiltriazolopiridina **1b** se propone primeramente un paso de cicloadición 1,3-dipolar para dar lugar a un intermedio pirazol no aromático, en el cual el metilo sufre una transposición 1,2 y forma un intermedio que finalmente puede dar lugar a una reacción eno para formar el compuesto **83** aislado (Esquema III-78).



Esquema III-78. Mecanismo propuesto para la reacción de la triazolopiridina **1b** con propiolato de etilo.

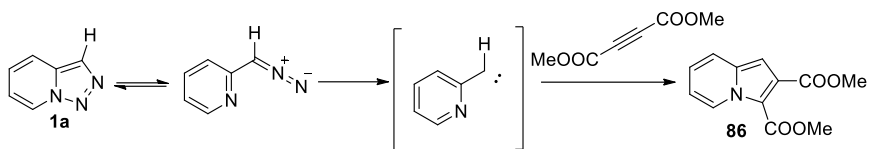
4.3 Reacciones con DMAD

En la reacción de la triazolopiridina **1a** con DMAD se da un primer paso de cicloadición 1,3-dipolar para formar un intermedio no aromático de tipo 3H-pirazol que se puede estabiliza por varias vías: sufriendo tautomería para formar el compuesto **84**, dando lugar a una reacción eno para formar **85** o sufriendo una pérdida de nitrógeno para formar un diradical que finalmente genera la indolizina **86** (Esquema III-79).



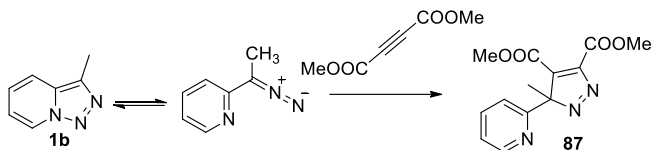
Esquema III-79. Mecanismo propuesto para la reacción de la triazolopiridina **1a** con DMAD.

La formación indolizina **86** también puede explicarse por la formación de un carbeno que reacciona con DMAD para dar lugar a este compuesto (Esquema III-80).



Esquema III-80. Mecanismo propuesto para la formación de la indolizina **86**.

En el caso de la reacción con la 3-metiltriazolopiridina, este compuesto en la forma diazo sufre una cicloadición 1,3-dipolar y da lugar al 3H-pirazol **87** (Esquema III-81).



Esquema III-81. Mecanismo propuesto para la reacción de la triazolopiridina **1b** con DMAD.

5. CONCLUSIONES

- Se han obtenido los piridil ciclopropanos **77** a partir de las triazolopiridinas **1a** y **1b**, por reacción de las mismas con acrilato de etilo comprobándose que la reacción de ciclopropanación a partir de triazolopiridinas funciona sin necesidad de catalizador.
- Se han asignado las configuraciones cis y trans de los ciclopropanos **77** mediante experimentos de NOESY.
- Se ha estudiado la reactividad de las triazolopiridinas **1a** y **1b** frente a propiolato de etilo y DMAD. Las triazolopiridinas en su forma abierta de diazo compuesto sufren, en presencia de estos dipolarófilos, una reacción de cicloadición 1,3-dipolar para formar pirazoil piridinas las cuales sufren una estabilización del anillo de pirazol mediante reacción eno o tautomería. La reacción de la triazolopiridina **1a** con DMAD también da lugar a la indolizina **86** en bajos rendimientos.
- La triazolopiridina **1a** reacciona con propiolato de etilo en presencia de Cul dando lugar a la indolizina **81**.

III.F. PARTE EXPERIMENTAL

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Los puntos de fusión se han determinado con un aparato Büchi B-545.

Los espectros de RMN ^1H se han realizado con espectrómetros Bruker-300MHz, Bruker-400MHz y Bruker-500MHz, los valores de desplazamientos químicos están dados en ppm usando disolventes deuterados y la señal de cloroformo (7.26 ppm) o DMSO (2.5 ppm) como referencia interna. Los espectros de RMN ^{13}C fueron registrados en espectrómetros Bruker-300 (75.4MHz) y Bruker-500 (125.7MHz). La multiplicidad de las señales se ha determinado por experiencias DEPT. En los casos necesarios se han usado correlaciones COSY, HMQC y NOESY o DIF NOE.

Las separaciones cromatográficas se han realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0.063-0200nm), columna tipo Flash + 40TM o por cromatotrón (cromatografía acelerada centrífuga radial) modelo 7934T con placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄₋₃₆₆. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL. de gel de sílice Merck F₂₄₄.

Los espectros de masas se han realizado con un espectrómetro V.G. Autospec, TRIO 1000 (Fisons) y un Q-TOF espectrómetro 5600 system (Applied Biosystems-MDS Sciex) con fuente de electrospray.

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro IR Perkin-Elmer Thermoscientific Nicolet FT IR iS10 ATR.

En las reacciones de litiación el material de vidrio empleado ha sido secado durante una noche en estufa y posteriormente enfriado en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes y reactivos han sido purificados de acuerdo con *"Purification of Laboratory Chemical"*, (2^{ed.}) de Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. y Perrin, R., así como con el *"Textbook of Practical Organic Chemistry"* (5^{ed.}) de Vogel's. El tolueno y el THF se secaron de la siguiente manera:

Para el tolueno se realizó un secado preliminar con CaCl_2 seguido de un reflujo con Na y finalmente destilación.

Para el THF se realizó un secado preliminar con Na_2SO_4 seguido de un reflujo con Na y benzofenona, finalmente destilación cuando la solución adquiere coloración azul intenso.

2. SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS

PROCEDIMIENTO GENERAL

A. PREPARACIÓN DE LA HIDRAZONA DE UNA CARBONILPIRIDINA

Una mezcla del aldehído o cetona correspondiente y 1.5 equivalentes de hidrazina hidratada (90%) en metanol se calentó a reflujo. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina hasta su finalización (1h-3h). A continuación se evaporó el metanol y se añadió al residuo resultante una disolución acuosa de NaOH al 30%. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron dando lugar a un crudo de reacción que contenía la correspondiente hidrazona.

B. OXIDACIÓN DE LA HIDRAZONA

Sobre una disolución del crudo anterior en cloroformo seco se adicionaron 2 equivalentes de MnO₂ respecto a la hidrazona. La mezcla se calentó a reflujo y la reacción se controló por cromatografía de capa fina. Una vez desaparecida la señal de la hidrazona de partida se detuvo el calentamiento y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celite, se concentró y el crudo se purificó por destilación o recristalización obteniendo la triazolopiridina correspondiente.

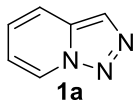
En la siguiente tabla se muestran las cantidades de reactivos usadas en cada caso:

Producto de partida (g, mmol)	Hidrazina (ml)	Metanol (ml)	MnO₂ (g, mmol)	Cloroformo (ml)
2-Piridilcarbaldehído (10, 0.09)	4.3	150	(14.4, 0.17)	150
2-Acetilpiridina (10, 0.08)	3.5	150	(13.9, 0.16)	150
2-Benzoilpiridina (10, 0.05)	2.5	150	(10, 0.12)	150
2-Dipiridilcetona (10, 0.05)	2.5	150	(10, 0.12)	150

A continuación se especifican las condiciones de purificación y los rendimientos para cada [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina:

[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1a

La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se purificó mediante destilación a 120-122°C y 0.25 mmHg (10.4g, 97%).



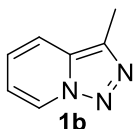
- Sólido blanco
- C₆H₅N₃
- p.f: 39-40°C
- Lit:^[145] 39-40°C

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.67 (ddd, *J* = 7.0, 2.1, 1.0Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.0Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.8, 6.8Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.0, 6.8, 1.2Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 133.5 (C), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 117.7 (CH), 115.1 (CH).

3-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

La 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se purificó mediante cristalización con hexano/AcOEt (9.1g, 86%).



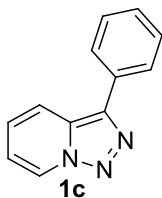
- Sólido blanco
- C₇H₇N₃
- p.f: 84-85°C (Hexano)
- Lit:^[145] 84-85°C (Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.62 (ddd, *J* = 7.0, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.8, 1.2, 1.2Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.8, 6.9, 0.9Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.0, 7.0, 1.2Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 133.7 (C), 131.1 (C), 124.5 (CH), 123.3 (CH), 117.0 (CH), 114.6 (CH), 9.8 (CH₃).

3-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

La 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se purificó mediante cristalización con hexano/AcOEt (9.0g, 92%).



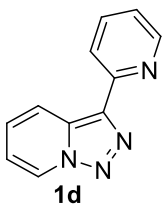
- Sólido blanco
- C₁₂H₉N₃
- p.f: 115-117°C (Hexano/AcOEt)
- Lit:^[146] 113-115°C (Hexano)

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.69 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.9, 6.8Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 7.0, 6.8Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 138.4 (C), 131.9 (C), 130.9 (C), 129,4 (2xCH), 128.3 (CH), 127.1 (2xCH), 126.02 (CH), 126.0 (CH), 118.8 (CH), 115.7 (CH).

3-Piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1d

La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se purificó mediante cristalización en AcOEt (8.6g, 88%).



- Sólido blanco
- C₁₁H₈N₄
- p.f: 125-127°C (AcOEt)
- Lit:^[15] 125-127°C (Hexano/AcOEt)

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.69 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 7.5Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.0, 6.6Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 5.1Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.3, 6.6Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 155.1 (C), 151.9 (C), 149.2 (CH), 136.5 (CH), 131.9 (C), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 121.9 (CH), 121.2 (CH), 120.3 (CH), 115.8 (CH).

3. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDINAS 1

A una disolución de la [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1** correspondiente en tolueno seco a -40°C y bajo corriente de argón, se le añadieron 1.1 equivalentes de *n*BuLi en hexano observándose la aparición de un color rojo intenso, se continuó agitando bajo las mismas condiciones durante 30 minutos formándose el derivado lítico correspondiente.

4. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE DERIVADOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDINA

4.1 Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridil aril cetonas

4.1.1 REACCIÓN DE LAS 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDINAS CON PICOLINATO DE ETILO

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno, sintetizada como se indica en esta página, se le añadieron 1.1 equivalentes de picolinato de etilo (g, mmol) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 90 minutos.

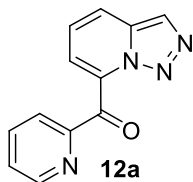
En la siguiente tabla se muestran las cantidades de reactivos utilizadas en cada caso:

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.6M) (ml)	Tolueno (ml)	Picolinato de etilo (g, mmol)
1a (2, 16.80)	11.6	150	(2.8, 18.5)
1b (0.5 3.75)	2.6	45	(0.62, 4.1)
1c (2, 10.3)	7.0	100	(1.70, 11.3)
1d (1, 5.12)	3.5	60	(0.85, 5.6)

Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. A continuación se especifican las condiciones de purificación y los rendimientos de cada una de las reacciones:

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1a**

El crudo de reacción se trató con AcOEt precipitando un sólido que se identificó como la [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il 2-piridil metanona **12a** pura (2.9g, 78%).

2-Piridil [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il metanona 12a

- Sólido amarillo
- $C_{12}H_8N_4O$
- p.f: 158-160 °C (AcOEt)
- Lit:^[147] 158-160 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{12}H_8N_4$: 224.0698, Masa encontrada: 224.0691.

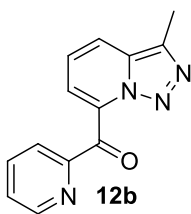
EM (I.E) m/z (%): 224 (45), 196 (80), 168 (16), 132 (36), 106 (55), 78 (100), 63 (11).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.44 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (ddd, $J = 7.7, 1.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.9, 6.8$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 188.6 (CO), 153.4 (C), 149.6 (CH), 137.8 (CH), 135.0 (C), 134.4 (C), 128.1 (CH), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 121.1 (CH), 118.8 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 1b

El crudo de reacción se trató con AcOEt precipitando un sólido que se identificó como la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il 2-piridil metanona **12b** pura (0.68g, 76%).

3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il 2-piridil metanona 12b

- Sólido amarillo
- $C_{13}H_{10}N_4O$
- p.f: 165-167 °C (AcOEt)
- Lit:^[147] 165-167 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{13}H_{10}N_4O$: 238.0854, Masa encontrada: 238.0853.

EM (I.E) m/z (%): 238 (42), 210 (100), 209 (57), 182 (22), 181 (98), 156 (15), 155 (9), 106 (8), 104 (23), 78 (57).

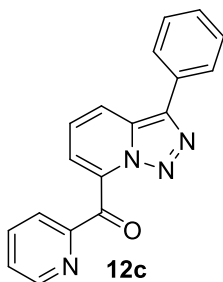
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.45 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.93Hz, 1H), 8.15 (ddd, *J* = 7.7, 1.3, 0.9Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 1.1Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.7, 4.7, 1.3Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.8, 1.1Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 6.8Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 188.7 (CO), 153.5 (C), 149.5 (CH), 137.7 (CH), 135.1 (C), 134.8 (C), 132.4 (C), 128.0 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 120.8 (CH), 118.9 (CH), 10.8 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

El crudo de reacción se trató con AcOEt precipitando un sólido que se identificó como la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il 2-piridil metanona **12c** pura (2.4g, 78%).

3-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il 2-piridil metanona **12c**



- Sólido amarillo
- C₁₈H₁₂N₄O
- p.f: 169-171 °C (AcOEt)
- Lit:^[147] 169-171 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₈H₁₂N₄O: 300.1011, Masa encontrada: 300.0993.

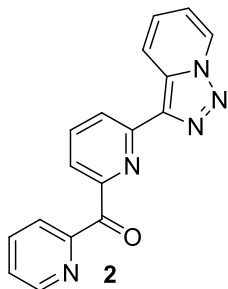
EM (I.E) m/z (%): 300 (6), 272 (100), 271 (59), 243 (41), 194 (25), 166 (41), 78 (49).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.46 (d, *J* = 4.7Hz, 1H), 8.17 (ddd, *J* = 7.9Hz, 1H), 8.11-8.08 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 188.4 (CO), 153.1 (C), 149.3 (CH), 138.1 (C), 137.4 (CH), 135.1 (C), 131.2 (C), 130.7 (C), 129.0 (2CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 126.2 (2CH), 125.0 (CH), 123.8 (CH), 121.1 (CH), 118.2 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

El crudo de reacción se trató con AcOEt precipitando un sólido que se identificó como la 2-piridil 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil metanona **2** pura (1.38g, 90%).

2-Piridil 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil metanona 2

- Sólido amarillo
- C₁₇H₁₁N₅O
- p.f: 194-195 °C (AcOEt)
- Lit^[7-8]: 194-195°C (AcOEt/hexano.)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₇H₁₁N₅O: 301.0963, Masa encontrada: 301.0971.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.81 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 7.0Hz), 8.55 (dd, *J* = 7.6, 1.4Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 8.01 (dd, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.3Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 192.9 (CO), 155.1 (C), 153.3 (C), 151.3 (C), 149.0 (CH), 137.5 (CH), 136.6 (CH), 132.2 (C), 126.5 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 121.1 (CH), 115.9 (CH).

4.1.2 REACCIÓN DE LAS 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS CON CARBONATO DE DIETILO

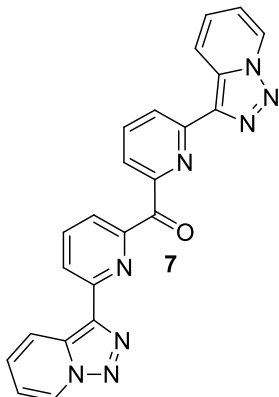
A) REACCIÓN CON ADICIÓN DIRECTA

A una solución de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (1g, 5.1 mmol) en 50 ml de tolueno seco, a -40°C y bajo corriente de argón, se le añadieron 1.2 equivalentes de *n*BuLi 1.1 M (5.56 ml) observándose la aparición de un color rojo intenso. Se continuó agitando en las mismas condiciones durante 30 minutos. A continuación al derivado lítico formado se le añadieron 0.5 equivalentes de carbonato de dietilo (0.3 g, 2.55 mmol), previamente destilado, disuelto en 5 ml de tolueno seco. La mezcla se mantuvo en baño frío durante 4 horas. Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se mantuvo así toda la noche. Se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na₂SO₄), la suspensión se filtró y el filtrado se concentró dando un crudo de reacción.

El crudo (680 mg) se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40™ y se eluyó con hexano/AcOEt. En la primera fracción se aisló el producto de partida, la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (15 mg), y a continuación una mezcla compleja que se repurificó por cromatotrón. En esta se pudo aislar primeramente el 1,1-bis-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]pentan-1-ol **10**

(22 mg, 1%) y después la bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona **7** (20 mg, 1%).

Bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona **7**



- Sólido blanco
- C₂₃H₁₄N₈O
- p.f: 138-142 °C (hexano/AcOEt)

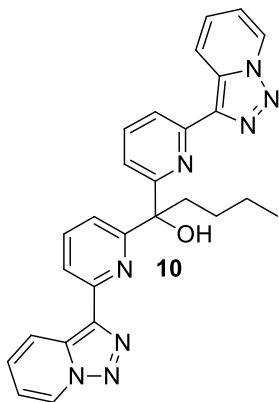
Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₂₃H₁₄N₈O: 418.1291, Masa encontrada: 418.1293.

EM (I.E) m/z (%): 418 (33), 390 (100), 362 (51), 333 (70), 306 (17), 284 (23), 257 (30), 231 (26), 167 (52), 140 (62), 113 (27), 78 (39).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.62 (m, 4H), 8.23 (m, 2H), 8.07 (s, 2H), 8.06 (d, *J* = 1.7Hz, 2H), 6.86(m, 4H).

RMN ¹H (500MHz) δ(DMSO-*d*₆): 9.05 (d, *J* = 6.9Hz, 2H), 8.53 (dd, *J* = 8.0, 1.0, 2H), 8.26 (dd, *J* = 7.8, 7.8Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 7.7, 1.0Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.07 (ddd, *J* = 6.7, 6.7, 1.4Hz, 2H), 6.98 (ddd, *J* = 8.7, 6.7, 1.1Hz, 2H).

RMN ¹³C (125.7MHz) δ(DMSO-*d*₆): 197.0 (CO), 153.8 (C), 150.5 (C), 138.4 (CH), 135.3 (C), 131.3 (C), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 122.5 (CH), 122.2 (CH), 119.4 (CH), 116.5 (CH).

1,1-Bis-[6-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-3-il)piridin-2-il]pentan-1-ol 10

- Aceite
- $C_{27}H_{24}N_8O$

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{27}H_{24}N_8O$: 476.2073, Masa encontrada: 476.1819.

EM (I.E) m/z (%): 476 (25), 449 (33), 448 (100), 420 (14), 419 (20), 406 (17), 392 (16), 363 (14), 335 (11), 253 (18), 197 (15), 169 (27), 168 (45), 167 (22), 140 (11).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.25 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 0.8$ Hz, 2H), 7.09 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H, OH), 2.58 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.89 (m, 3H).

RMN ^{13}C (125.7MHz) $\delta(CDCl_3)$: 163.2 (C), 150.0 (C), 137.6 (CH), 137.3 (C), 131.8 (C), 126.6 (C), 125.5 (CH), 120.5 (CH), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 115.8 (CH), 79.0 (CH), 41.5 (CH₂), 25.9 (CH₂), 23.2 (CH₂), 14.1 (CH₃).

B) REACCIÓN CON ADICIÓN INVERSA

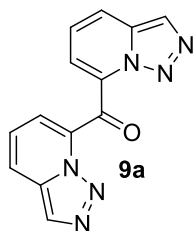
La correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se canuló sobre una solución de carbonato de dietilo (g, mmol), previamente destilado, en tolueno seco (ml) a -40 °C. La mezcla se mantuvo en baño frío toda la noche. La siguiente tabla muestra las cantidades de reactivos que se emplearon:

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.5M) (ml)	Tolueno (ml)	Carbonato de dietilo/ Tolueno (g, mmol/ ml)
1a (0.5, 4.2)	3.1	50	(0.25, 2.1/ 10)
1b (0.5, 3.8)	2.7	50	(0.22, 1.9/ 10)
1c (0.5, 2.6)	1.9	35	(0.15, 1.3/ 10)
1d (0.45, 2.3)	1.7	30	(0.14, 1.2/ 10)

Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se mantuvo así 1 hora. Se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na₂SO₄), la suspensión se filtró y el filtrado concentró dando un crudo de reacción. Las condiciones específicas de purificación para cada reacción se detallan a continuación:

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

El crudo (368 mg) se trató con AcOEt y precipitaron 61.6 mg de un sólido amarillo identificado como la di([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metanona **9a**. A continuación las aguas de filtrado se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna de sílica gel tipo Flash + 40TM con hexano/AcOEt, aislándose una primera fracción (170 mg) que se identificó como el producto de partida, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** y una segunda fracción en la que se obtuvo más cantidad de di([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metanona **9a** (140 mg), obteniéndose este producto en un rendimiento global del 36%.

Di([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metanona **9a**

- Sólido amarillo
- C₁₃H₈N₆O
- p.f: >290 °C (AcOEt)
- Lit:^[11] >290°C (AcOEt)

Análisis elemental: Calculado para $C_{13}H_8N_6O$: C, 59.1%; H, 3.05%; N, 31.8%.
Encontrado: C, 59.0%; H, 2.9%; N, 32.25%.

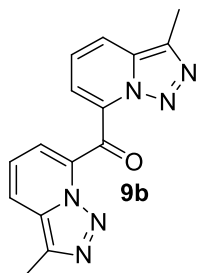
EM (I.E) m/z (%): 264 (6), 263 (25), 236 (21), 179 (35), 159 (31), 132 (37), 130 (67), 106 (46), 93 (18), 86 (42), 63 (42), 51 (35), 44 (68), 32 (100).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.04 (s, 2H), 7.99 (dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 6.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 6.9$ Hz, 2H).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1b**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (60mg) y se identificó como di-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-il)metanona **9b**. La suspensión se filtró y las aguas de filtrado se purificaron por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt y aislando dos fracciones, la primera era producto de partida 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1b** (200mg) y la segunda di-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-il)metanona (161mg) **9b** obteniendo así un 41% de rendimiento.

Di-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-il)metanona **9b**



- Sólido amarillo
- $C_{15}H_{12}N_6O$
- p.f: 149-150 $^{\circ}C$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{15}H_{12}N_6O$: 292.1073, Masa encontrada: 292.1076.

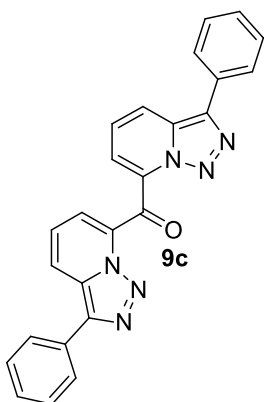
EM (I.E) m/z (%): 292 (21), 264 (41), 236 (54), 235 (93), 207 (78), 104 (100), 77 (64).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 7.85 (dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.67 (dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.52 (s, 6H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 180.0 (CO), 135.7 (C), 135.1 (C), 132.3 (C), 123.8 (CH), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 10.7 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

El crudo (370 mg) se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. Se aislaron dos fracciones, la primera correspondía al producto de partida, es decir, la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (103 mg) y la segunda correspondía a la di-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-metanona **9c** (196 mg, 36%).

Di-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-metanona 9c

- Sólido naranja
- C₂₅H₁₆N₆O
- p.f: 218-219 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₂₅H₁₆N₄O (M⁺-N₂): 388.1324, Masa encontrada: 388.1300.

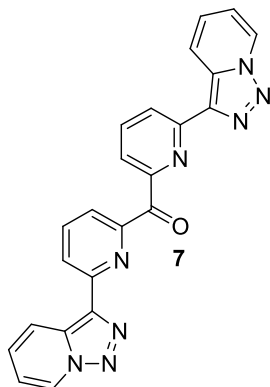
EM (I.E) m/z (%): 388 (100), 360 (15), 332 (11), 331 (19), 285 (30), 256 (8), 208 (3), 139 (5).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.26 (dd, *J* = 9.0, 1.2Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.1, 1.5Hz 4H), 7.79 (dd, *J* = 6.9, 1.2Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.9, 6.9Hz, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.37 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 180.9 (CO), 139.3 (C), 135.4 (C), 131.1 (C), 131.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 123.5 (CH), 120.1 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1d

El crudo (450mg) se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (110mg) y se identificó como bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona **7**. El filtrado se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. Se aislaron dos fracciones, la primera correspondía al producto de partida, es decir, la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (120mg) y la segunda correspondía a la bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona **7** (67mg), la cual se obtuvo con un rendimiento global del 37%.

Bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-3-il)piridin-2-il]-metanona 7

- Sólido blanco
- $C_{23}H_{14}N_8O$
- p.f: 138-142 °C (hexano/AcOEt)

(Propiedades espectroscópicas descritas en página 173)

4.1.3 REACCIÓN DE LAS 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- σ]PIRIDINAS CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO

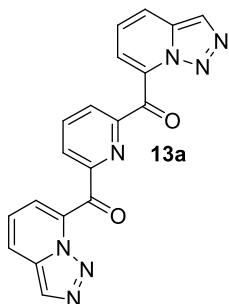
A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadieron 0.55 equivalentes 2,6-piridindicarboxilato de dietilo (g, mmol) en tolueno (mL) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío toda la noche. La siguiente tabla muestra las cantidades de reactivos empleadas:

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.1M) (ml)	Tolueno (ml)	2,6-Piridindicarboxilato de dietilo/ Tolueno (g, mmol/ ml)
1a (1.5, 12.6)	11.5	100	(1.5, 6.9/ 10)
1b (1.5, 11.3)	12.3	100	(1.4, 6.2/ 10)
1c (0.5, 2.6)	2.8	75	(0.31, 1.4/ 5)
1d (1, 5.1)	5.7	100	(0.63, 2.8/ 10)

Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se mantuvo así 4 horas. A continuación, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), la suspensión se filtró y se concentró el disolvente dando un crudo de reacción. Las condiciones específicas de purificación para cada reacción se detallan a continuación:

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1a

El crudo se trató con AcOEt y precipitó un sólido (1.1 g) que se identificó como la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-{{[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil}2-piridil metanona **13a** (47%) pura.

[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-{{[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil} 2-piridil metanona **13a**

- Sólido amarillo
- C₁₉H₁₁N₇O₂
- p.f: >300°C (AcOEt).
- Lit:^[10] >300°C (AcOEt).

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₉H₁₁N₅O₂ (M⁺-N₂): 341.0786, Masa encontrada: 341.0847.

EM (I.E) m/z (%): 341 (94), 313 (46), 285 (51), 257 (99.7), 256 (100), 231 (21), 230 (27), 179 (25), 140 (24), 63 (32).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.39 (d, *J* = 7.9Hz, 2H), 8.19 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 1.1Hz, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 6.8Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 6.8, 1.1Hz, 2H).

RMN ¹H (300MHz) δ(DMSO-*d*₆): 8.51 (m, 3H), 8.18 (s, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 0.9Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.9, 6.8Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 6.8, 0.9Hz, 2H).

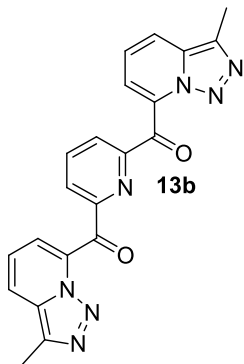
RMN ¹³C (75MHz) δ(DMSO-*d*₆): 186.9 (CO), 151.2 (C), 140.4 (CH), 133.2 (C), 132.6 (C), 125.8 (CH), 124.7 (CH), 123.7 (CH), 120.6 (CH), 117.72 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

El crudo se trató con AcOEt y precipitó un sólido amarillo que se filtró (0.75g) y se identificó como la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridil metanona **13b**. El filtrado se purificó por cromatografía de Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt aislando en las primeras fracciones productos de adición de *n*-BuLi al diéster (160mg), posteriormente el producto de partida **1b** (150mg). Cuando se subió la polaridad se aisló una mezcla

compleja (500mg) que no pudo ser purificada, y finalmente una cantidad adicional del compuesto **13b** (150mg), el cual se obtuvo con un rendimiento global del 38%.

3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]-piridin-7-il-6-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridil metanona **13b**



- Sólido amarillo
- $C_{21}H_{16}N_7O_2$
- p.f: $>300^{\circ}C$ (AcOEt).
- Lit:^[10] $>300^{\circ}C$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{21}H_{16}N_7O_2$ ($M^{+}+1$): 398.1365, Masa encontrada: 398,1367.

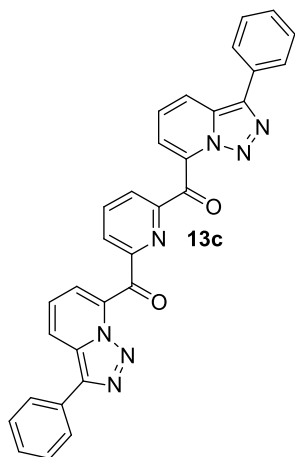
EM (I.E) m/z (%): 398 (0.1), 370 (11), 369 (42), 341 (67), 340 (100), 301 (30), 104 (41), 77 (22).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 8.16 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 1.3$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 2.54 (s, 6H, CH_3).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 187.0 (CO), 152.3 (C), 139.4 (CH), 134.7 (C), 134.0 (C), 131.9 (C), 127.8 (CH), 123.1 (CH), 120.1 (CH), 119.1 (CH), 10.8 (CH_3).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1c**

El crudo se trato con AcOEt precipitándose un sólido amarillo fluorescente (500mg) que se identificó como 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-il-6-(3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridil-metanona **13c** (75%).

3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridil metanona 13c

- Sólido amarillo
- $C_{31}H_{19}N_7O_2$
- p.f: 235-237°C (AcOEt)
- Lit.^[10] 235-237°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{31}H_{19}N_5O_2$ ($M^+ - N_2$): 493.1539, Masa encontrada: 493.1542.

EM (I.E) m/z (%): 493 (100), 465 (40), 464 (42), 437 (12), 271 (8), 243 (6), 166 (8).

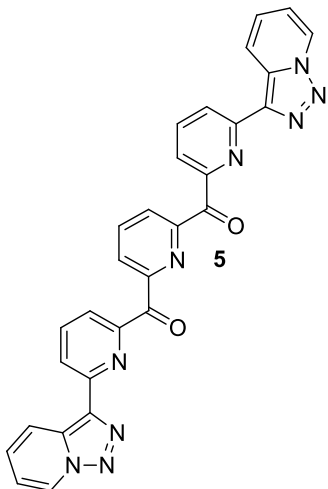
RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.18 (dd, $J = 7.8, 7.8$, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 186.8 (CO), 151.7 (CH), 139.0 (C), 137.5 (C), 134.4 (C), 131.0 (C), 129.9 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 124.9 (CH), 120.1 (CH), 117.7 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1d

El crudo se trató con AcOEt precipitándose el compuesto 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil)-2-piridil metanona **5** (0.6g). El filtrado se purificó por cromatografía con hexano/AcOEt y se aisló en la primera fracción el producto de partida **1c** (100mg) y en la segunda fracción una mezcla compleja (149mg) que no pudo ser purificada. Por último se aisló una cantidad adicional del compuesto **5** (100mg) que se obtuvo con un rendimiento global del 53%.

6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil) 2-piridil metanona 5



- Sólido amarillo
- $C_{29}H_{17}N_9O_2$
- p.f: $>300^{\circ}C$ (AcOEt).
- Lit:^[10] $>300^{\circ}C$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{29}H_{17}N_9O_2$: 523.1505, Masa encontrada: 523.1489.

EM (I.E) m/z (%): 523 (10), 495 (26), 467 (50), 466 (100), 438 (8), 389 (17), 333 (8), 243 (6), 167 (15), 78 (3).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.37 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 2H), 8.22 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 8.12 (m, 3H), 7.97 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 7.9, 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (ddd, $J = 8.9, 6.8, 0.8$ Hz, 2H), 6.89 (ddd, $J = 7.0, 6.8, 1.3$ Hz, 2H).

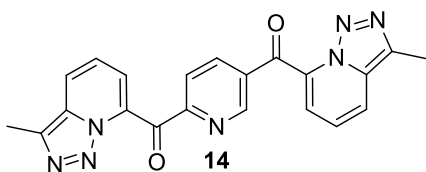
RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 192.4 (CO), 154.7 (C), 152.7 (C), 151.4 (C), 137.7 (CH), 137.3 (CH), 132.2 (C), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 125.2 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 120.4 (CH), 116.0 (CH).

4.1.4 LITIACIÓN DE 3-METIL-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA Y REACCIÓN CON 2,5-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO

A una disolución de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (1.5g, 11.3mmol) en tolueno seco (50mL) a $-40^{\circ}C$ y bajo corriente de argón, se le añadieron 1.2 equivalentes de *n*BuLi (12.33mL, 1.1M en hexano) observándose la aparición de un color rojo intenso, se continuó agitando bajo las mismas condiciones durante 30 minutos. Al derivado lítico se le añadió 2,5-piridindicarboxilato de dietilo (1.26g, 5.65mmol), en tolueno seco (10 ml) a $-40^{\circ}C$ y la mezcla se dejó en el baño frío toda la noche. Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un crudo de reacción.

El crudo se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. En las primeras fracciones se pudieron separar productos de adición de *n*BuLi al diéster (345mg). Posteriormente, se aislaron juntos el producto de partida **1b** y los productos de adición del producto de partida litiado a uno solo de los grupos ceto del diéster (250mg). A continuación, se aisló el (1*Z*,3*Z*)-1-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **26** (484 mg) cuya caracterización se muestra más adelante (página 190). La siguiente fracción (500 mg) se trató con AcOEt precipitando el compuesto 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-5-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil) 2-piridil metanona **14** puro (32 mg, 3%), como un sólido naranja. Finalmente al subir la polaridad se aisló una mezcla polimérica (380 mg) que no pudo ser purificada.

3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il 5-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil) 2-piridil metanona **14**



- Sólido amarillo
- C₂₁H₁₅N₇O₂
- p.f: 249-250°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₂₁H₁₅N₅O₄ (M⁺-N₂): 369.1220, Masa encontrada: 369.1262.

Masas de alta resolución (FAB): Masa calculada para C₂₁H₁₅N₇O₄: 398.1365, Masa encontrada: 398.1372.

EM (I.E) m/z (%): 369 (17), 341 (100), 340 (50), 312 (35), 284 (12), 209 (59), 181 (14), 104 (80), 69 (63).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.76 (dd, *J* = 2.0, 0.9Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.1, 2.1Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.1, 0.9Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.8, 2.3Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 6.8, 1.3Hz, 1H) 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 6.8, 2.9Hz, 1H) 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 3H, CH₃).

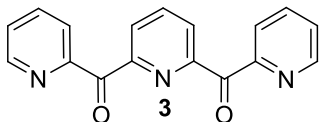
RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 185.9 (CO), 165.7 (C), 156.0 (C), 150.0 (CH), 138.3 (CH), 135.5 (C), 134.9 (C), 134.0 (C), 133.8 (C), 133.0 (C), 132.2 (C), 132.0 (C), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 121.5 (CH), 120.9 (CH), 119.4 (CH), 119.1 (CH), 10.4 (CH₃).

4.2 Síntesis de oligocarbonilpiridinas

4.2.1 SÍNTESIS DE LA OLIGOCARBONILPIRIDINA **3** POR APERTURA DEL ANILLO DE TRIAZOL Y PÉRDIDA DE NITRÓGENO DEL COMPUESTO **2**

Una suspensión del compuesto **2** (1.7g, 5.64 mmol) y SeO₂ (1.9g, 16.92 mmol) en H₂SO₄ (5 M, 150 ml), se calentó a reflujo (100°C) durante 24 horas. Después se enfrió la mezcla, se neutralizó con 200 ml de NaOH 7.5 M y solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), la solución se filtró y se evaporó el disolvente dando un crudo (1.35g) en el cual se identificó la 2,6-bis(piridin-2-ilcarbonil)piridina **3** pura, obtenida con un rendimiento del 83%.

2,6-bis(piridin-2-ilcarbonil)piridina **3**



- Sólido amarillo
- C₁₇H₁₁N₃O₂
- p.f: 120-123 °C (AcOEt/hexano)
- Lit.^[7] 120-123°C (AcOEt/hexano)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₇H₁₁N₃O₂: 289.0851, Masa encontrada: 289.0846.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.69 (ddd, *J* = 4.7, 1.1, 0.7Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 7.7Hz, 2H), 8.13 (ddd, *J* = 8.1, 1.1, 0.7Hz, 2H), 8.06 (dd, *J* = 7.7, 7.7Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.1Hz, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.1Hz, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 191.6 (CO), 153.3 (C), 153.2 (C), 149.0 (CH), 137.6 (CH), 136.3 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.9 (CH).

4.2.2 SÍNTESIS DE LA OLIGOCARBONILPIRIDINA **3** POR LITIACIÓN DE 2-BROMOPIRIDINA Y REACCIÓN CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIMETILO

A una solución de 2-bromo piridina (2.4 g, 15.2 mmol) en THF seco (150 ml) a -78°C y bajo corriente de argón, se le añadieron 1.1 equivalentes de *n*BuLi (11 ml, 1.56 M en hexano). A los 30 minutos el derivado lítico formado se canuló sobre una solución de 2,6-piridindicarboxilato de dimetilo (1.45 g, 7,45 mmol) en THF seco (100 ml) a -78°C. La mezcla se mantuvo en baño frío toda la noche.

Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. El crudo se cristalizó con AcOEt/Hexano y se obtuvieron 0.36 g de 2,6-bis(piridin-2-ilcarbonil)piridina **3** puros, con un rendimiento del 17%.

4.2.3 REACCIÓN DE APERTURA DEL ANILLO DE TRIAZOL Y PÉRDIDA DE NITRÓGENO EN LOS COMPUESTOS **9** Y **7**

Una suspensión de la cetona correspondiente **9a**, **9b**, **9c** y **7** (g, mmol) y 3 equivalentes de SeO₂ (g, mmol) en H₂SO₄ (2.5 M, ml), se calentó a reflujo (100°C) durante 24 horas. La siguiente tabla muestra las cantidades de reactivos empleadas en cada caso:

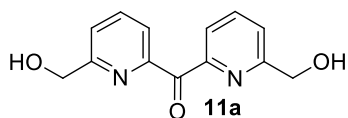
Producto de partida (g, mmol)	SeO ₂ (mg/mmol)	H ₂ SO ₄ (ml)
9a (36, 0.14)	(45, 0.41)	(15)
9b (309, 1.06)	(352, 3.17)	(100)
9c (50, 0.12)	(40, 0.36)	(15)
7 (40, 0.095)	(40, 0.36)	(15)

Seguidamente se enfrió la mezcla, se neutralizó con NaOH 4 M y Disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), la solución se filtró y se evaporó el disolvente dando dando un crudo cuyas condiciones de purificación se especifican a continuación para cada reacción:

a) Reacción con di-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metanona **9a**

El crudo de reacción (33 mg) es un aceite que se identificó como la bis-[6-(hidroximetil)-2-piridil]metanona **11a** pura, que se obtuvo con un rendimiento del 100%.

Bis-[6-(hidroximetil)-2-piridil]metanona **11**



- Aceite amarillo

- C₁₃H₁₂N₂O₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{13}H_{12}N_2O_3$: 244.0848, Masa encontrada: 244.0851.

EM (I.E) m/z (%): 244 (89), 226 (20), 214 (15), 199 (37), 185 (4), 169 (13), 155 (5), 138 (8), 108 (100), 91 (32), 78 (40), 53 (36).

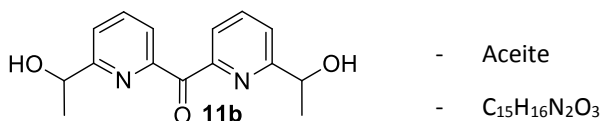
RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.82 (s, 4H, CH_2), 3.64 (s_a , 2H, OH).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 192.1 (CO), 158.7 (C), 152.8 (C), 137.4 (CH), 123.8 (CH), 123.4 (CH), 63.9 (CH_2).

b) Reacción con di-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il)metanona **9b**

El crudo de reacción (50 mg) es un aceite que se identificó como la Bis-[6-(1-hidroxietil)-2-piridil]metanona **11b** pura, que se obtuvo con un rendimiento del 18%.

Bis-[6-(1-hidroxietil)-2-piridil]metanona **11b**



Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{15}H_{16}N_2O_3$: 272.1161, Masa encontrada: 272.1168.

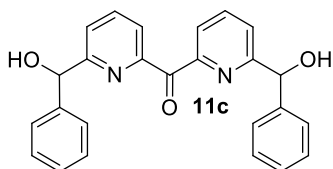
EM (I.E) m/z (%): 272 (100), 258 (11), 257 (63), 239 (71), 211 (31), 181 (14), 155 (11), 122 (83), 104 (76), 78 (68).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.87 (c, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH), 4.33 (s_a , 2H, OH), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3)

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: (meso+rac) 192.1 (C), 162.9 (C), 162.9 (C), 152.3 (C), 137.4 (CH), 123.5 (CH), 122.6 (CH), 68.92 (CH), 68.90 (CH), 24.00 (CH_3), 23.97 (CH_3).

c) Reacción con di-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridin-7-il)-metanona **9c**

El crudo de reacción (30 mg) es un aceite marrón que se identificó como la Bis-[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-piridil]metanona **11c** pura, que se obtuvo con un rendimiento del 64%.

Bis-[6-(hidroxi-fenil-metil)-2-piridil]metanona 11c

- Aceite
- C₂₅H₂₀N₂O₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₂₅H₂₀N₂O₃: 396.1474, Masa encontrada: 396.1470.

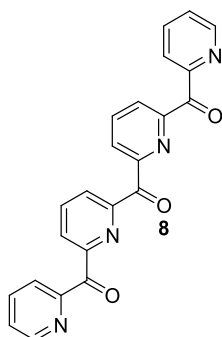
EM (I.E) m/z (%): 396 (100), 378 (42), 361 (7), 349 (6), 301 (15), 290 (21), 272 (14), 243 (9), 211 (4), 182 (60), 167 (22), 105 (15), 77 (15).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.99 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.8, 7.8Hz, 2H), 7.42-7.26 (m, 12H), 5.82 (s, 2H, CH), 5.78 (s, 2H, OH).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): (meso+rac) 207.0 (CO), 160.4 (C), 152.1 (C), 142.5 (C), 137.7 (CH), 131.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 77.2 (CH), 74.9 (CH).

d) Reacción con bis[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]metanona 7

El crudo (55mg) se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt; en la primera fracción se aisló una impureza no identificada (15 mg) y a continuación se pudo aislar la bis[6-(2-piridilcarbonil)-2-piridil]metanona **8** (37 mg, 99%).

Bis[6-(2-piridilcarbonil)-2-piridil]metanona 8

- Sólido amarillo
- C₂₃H₁₄N₄O₃
- p.f: 212.3-214.2°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₂₃H₁₄N₄O₃: 394.1066, Masa encontrada: 394.1074.

EM (I.E) m/z (%): 394 (100), 366 (48), 337 (19), 316 (60), 288 (45), 260 (12), 232 (6), 207 (4), 183 (32), 155 (6), 106 (8), 78 (34).

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.70 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 2H), 8.33 (dd, $J = 7.8$, 1.1Hz, 2H), 8.26 (dd, $J = 7.8$, 1.1Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 8.02 (dd, $J = 7.8$, 7.8Hz, 2H), 7.78 (ddd, $J = 7.8$, 7.8, 1.7Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.7$, 4.8Hz, 1.2Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 191.8 (CO), 191.1 (CO), 153.5 (C), 153.4 (C), 153.0 (C), 149.2 (CH), 137.4 (CH), 136.6 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 126.0 (CH).

4.3 Reactividad de 7-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridil) aril carbinoles y 7-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridil) aril cetonas

4.3.1 SÍNTESIS DE 7-TRIAZOLOPIRIDIL FENIL CARBINOLES

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadieron 1.1 equivalentes de benzaldehído (g, mmol) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante el tiempo t. Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de reacción se dan en la siguiente tabla:

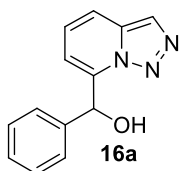
Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.6M) (ml)	Tolueno (ml)	Benzaldehído (g, mmol)	t (h)
1a (1, 8.4)	5.78	84	(0.98, 9.2)	12
1b (1.5 11.2)	7.7	113	(1.3, 12.3)	15
1c (1, 5.12)	3.5	57	(0.59, 5.6)	2'5

A continuación se especifican las condiciones de purificación y los rendimientos de cada una de las reacciones:

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1a**

El crudo obtenido (1.3 g) se purificó por cromatografía de columna de sílica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción se aisló el producto de adición de *n*BuLi al benzaldehído, es decir, el 1-fenilpentan-1-ol **24** (73.1 mg, 5%), a continuación se aisló el 7-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridil) fenil carbinol **16a** (170 mg, 9%), y, por último se aisló una mezcla de triazolopiridil dienos (230 mg).

7-([1,2,3]triazolo[1,5- α]piridil) fenil carbinol **16a**



- Sólido
- $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$
- p.f: $123\text{-}124^{\circ}\text{C}$ (Ciclohexano)
- Lit:^[11] $123.5\text{-}124.5^{\circ}\text{C}$ (Ciclohexano)

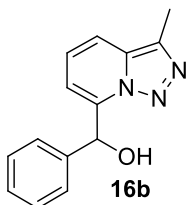
Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$: C, 69.3%; H, 4.9%; N, 18.65%.
Encontrado: C, 69.6%; H, 5.0%; N, 19.0%.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.1 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.0, 1.0Hz, 1H), 7.62-7.36 (m, 5H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 7.0Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 7.0, 1Hz, 1H), 6.5 (s, 1H), 4.69 (s, 1H, OH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **1b**

El crudo obtenido (2.73 g) se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción se aisló el producto de adición de *n*BuLi al benzaldehído, es decir, el 1-hidroxipentilbenceno **24** (510 mg, 27.7%), a continuación se aisló el 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridil) fenil carbinol (1.14 g, 42.4%) **16b**, después el producto de partida, la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **1b** (200 mg), y, por último se aisló el (1*Z*,3*Z*)-1-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridin-7-il)-4-(5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **26** (105 mg, 3.5%).

7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridil) fenil carbinol **16b**



- Sólido blanco
- C₁₄H₁₃N₃O
- p.f: 165-166°C (hexano/AcOEt).
- Lit:^[18] 165-166°C (hexano/AcOEt).

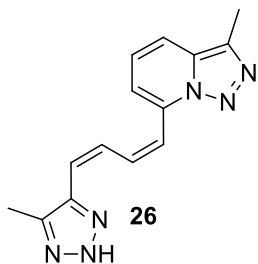
Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₄H₁₃N₃O: 239.1058, Masa encontrada: 239.1063.

EM (I.E) m/z (%): 239 (53), 211 (77), 210 (100), 194 (12), 134 (9), 104 (55), 77 (75).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.52 - 7.47 (m, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 6.9, 8.8Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 6.9Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 4.0Hz, 1H, OH), 2.55 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 139.9 (C), 138.6 (C), 134.7 (C), 132.0 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.1 (CH), 124.0 (CH), 116.4 (CH), 112.9 (CH), 71.7 (CH), 10.3 (CH₃).

(1*Z*,3*Z*)-1-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridin-7-il)-4-(5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **26**



- Sólido amarillo
- C₁₄H₁₄N₆
- pf: 190-192°C (hexano/AcOEt).
- Lit:^[18] 190-192°C (hexano/AcOEt).

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₄H₁₅N₆ (M⁺+1): 266.1279, Masa encontrada: 266.1272.

EM (I.E) m/z (%): 266 (100), 238 (42), 237 (52), 209 (57), 195 (35), 168 (52), 154 (58), 142 (44), 77 (23).

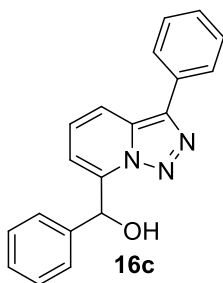
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.84 (dd, *J* = 11.9, 11.7Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 11.9Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.7, 6.8Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 6.75 (ddd, *J* = 11.5, 11.5, 1.1Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 11.5, 1.3, 1.1Hz, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 135.0 (C), 134.1 (C), 132.9 (CH), 132.1 (C), 129.1 (C), 126.2 (CH), 123.7 (CH), 121.4 (CH), 120.2 (CH), 116.4 (CH), 116.1 (CH), 10.5 (CH₃), 9.6 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**

El crudo obtenido (1.5 g) se purificó por cromatografía de columna de silica gel tipo Flash + 40TM eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción se aisló el 7-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) fenil carbinol **16c** puro (500 mg, 32.4%) y en la siguiente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (42 mg).

7-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) fenil carbinol **16c**



- Aceite amarillo

- C₁₉H₁₅N₃O

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₉H₁₅N₃O: 301.1215, Masa encontrada: 301.1206.

EM (I.E) m/z (%): 301 (6), 273 (85), 244 (100), 228 (9), 196 (27), 182 (5), 168 (70), 139 (59), 105 (72), 91 (12), 77 (99).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.98 - 7.94 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 8.1, 1.1Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.2Hz, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 6.77 (d, *J* = 6.9Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.67 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 139.1 (C), 137.1 (C), 137.1 (C), 129.9 (C), 129.62 (C), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 125.5 (CH), 124.7 (CH), 116.1 (CH), 112.1 (CH), 70.2 (CH).

4.3.2 REACCIÓN DE LOS ALCOHOLES **16**, **22** Y **23** EN MEDIO BÁSICO

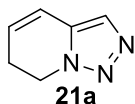
Una mezcla del alcohol correspondiente (mg, mmol) y una disolución acuosa de hidróxido sódico (mL, M) en EtOH (mL), se calentó a reflujo (95 °C) durante 24 horas. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción en forma de aceite. En la siguiente tabla se especifican las cantidades de producto de partida y reactivos usadas en cada caso:

Alcohol de partida (mg, mmol)	NaOH ac (ml, M)	EtOH (ml)
22a (170, 0.75)	(27, 4)	25
23 (45, 0.16)	(25, 2)	15
22b (350, 1.44)	(50, 4)	50
16b (200, 0.83)	(60, 4)	25
22c (500, 1.66)	(60, 4)	50

Seguidamente se dan las condiciones de purificación y los rendimientos para cada reacción. En todos los casos se hizo un análisis por RMN ¹H de los componentes de la fase acuosa encontrándose en las reacciones a partir de **22a**, **22b** y **22c** la sal sódica del ácido benzoico. En el caso de **16b** se encontró la sal sódica de ácido picolínico y en el caso de **23** la sal sódica del ácido *p*-nitro-benzoico.

a) Reacción con 7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) fenil carbinol **22a**

El crudo (81,2 mg) se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/hexano. En la primera fracción se aisló una mezcla (10.3 mg) de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** y producto de partida **22a**, a continuación se aisló la 6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21a** (51.06 mg, 56.3 %).

6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21a**

- Aceite amarillo
- C₆H₇N₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₆H₇N₃: 121.0640, Masa encontrada: 121.0642.

EM (I.E) m/z (%): 121 (100), 93 (23), 92 (24), 67 (17), 66 (72), 65 (51), 53 (9).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.35 (s, 1H), 6.53 (dt, *J* = 9.8, 1.8Hz, 1H), 6.11 (dt, *J* = 9.6, 4.3Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 132.1 (C), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 115.5 (CH), 43.7 (CH₂), 24.5 (CH₂).

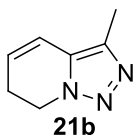
b) Reacción con 7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) 4-nitrofenil carbinol 23

En el crudo de reacción (10mg) se observó por RMN ¹H la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** pura (10mg, 53%).

c) Reacción con 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) fenil carbinol 22b

En el crudo de reacción se aisló la 3-metil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21b** pura (186 mg, 95%).

3-metil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 21b



- Aceite amarillo

- C₇H₉N₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₇H₁₀N₃ (M⁺+1): 136.0875, Masa encontrada: 136.0873.

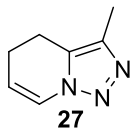
EM (I.E) m/z (%): 135 (100), 107 (70), 106 (81), 92 (19), 79 (90), 66 (83).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.34 (dt, *J* = 9.9, 1.8Hz, 1H), 5.95 (dt, *J* = 9.9, 4.5Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 132.2 (C), 128.8 (C), 125.6 (CH), 115.1 (CH), 43.9 (CH₂), 23.9 (CH₂), 9.9 (CH₃).

d) Reacción con 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil) 2-piridil carbinol 16b

El crudo de reacción (200 mg) se purificó mediante cromatografía eluyendo con hexano/AcOEt. Se aisló una primera fracción (10 mg) que se analizó mediante RMN ¹H y gases masas, por estas dos técnicas se determinó que esta fracción estaba compuesta por una mezcla de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (en un 28.5%), 3-metil-4,5-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **27** (en un 31.3%) y 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21b** (en un 32%). Finalmente se aisló una segunda fracción que contenía la 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **21b** pura (72.6 mg, 65%).

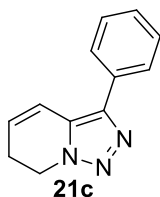
3-metil-4,5-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 27- C₇H₉N₃

EM (I.E) m/z (%): 135 (8), 107 (44), 106 (23), 92 (32), 79 (38), 67 (100), 53 (17), 39 (36).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.30 (dt, *J* = 7.9, 2.0Hz, 1H), 5.62 (dt, *J* = 8.1, 4.3Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 8.1Hz, 2H), 2.40 - 2.47 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

e) Reacción con 7-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil) fenil carbinol 22c

El crudo (360 mg) se purificó por cromatografía eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción se aisló una mezcla (70 mg) de 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1c** y producto de partida **22c**, después se aisló la 3-fenil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **21c** (90.4 mg, 28%) y finalmente se eluyó una mezcla compleja (38.1 mg).

3-fenil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 21c

- Sólido
- C₁₂H₁₁N₃
- p.f: 100-102°C (hexano)
- Lit:^[148] 100-102°C (hexano)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₂N₃ (M⁺+1): 198.1029, Masa encontrada: 198.1031.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.75 (dd, *J* = 7.1, 1.5Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.1, 7.1Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 7.1, 7.1, 1.5Hz, 1H), 6.78 (dt, *J* = 9.9, 1.9Hz, 1H), 6.19 (dt, *J* = 9.9, 4.4Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 7.7Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 142.1 (C), 131.2 (C), 128.9 (2CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (2CH), 126.2 (C), 116.3 (CH), 44.1 (CH₂), 23.9 (CH₂).

4.3.3 REACCIÓN DE BROMACIÓN DE LOS DERIVADOS 6,7-DIHIROGENADOS

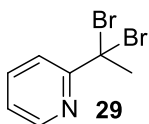
A una solución de la triazolopiridina 6,7-dihidrogenada correspondiente (mg, mmol) en CCl₄ (10 ml) se le añadió 1 equivalente de NBS (N-Bromosuccinimida) (mg, mmol). La mezcla se puso a reflujo y se irradió con luz visible. La evolución de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina, observándose progresivamente la formación de succinimida que flotaba en la superficie del disolvente a medida que desprendía bromo. Una vez finalizada la reacción, se dejó enfriar, se filtró la succinimida y se lavó con CCl₄. El filtrado se concentró y se obtuvo un crudo de reacción. La siguiente tabla muestra las cantidades de producto de partida y reactivo utilizadas, así como el tiempo de reacción:

Producto de partida (mg, mmol)	NBS (mg, mmol)	t (h)
21b (112, 0.83)	(144, 0.83)	5
21c (90, 0.46)	(79.8, 0.46)	6

A continuación se especifican las condiciones de purificación y los rendimientos de cada una de las reacciones:

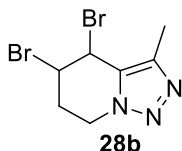
a) Reacción con 3-metil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 21b

El crudo se purificó por cromatotron eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción se eluyó la 2-(1-dibromoetil)piridina **29** (22.3 mg, 19%). A continuación se aisló una mezcla compleja (14.1 mg) y seguidamente la 4,5-dibromo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **28b** (73.6 mg, 34%). Finalmente se aisló el producto de partida **21a** (20 mg).

2-(1-dibromoetil)piridina 29^[149]

- Aceite amarillo
- C₇H₇Br₂N

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.53 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.1, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.0Hz, 1H), 3.01 (s, 3H).

4,5-dibromo-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 28b

- Aceite amarillo
- $C_7H_9Br_2N_3$

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_7H_9Br_2N_3$: 292.9163, Masa encontrada: 292.9162.

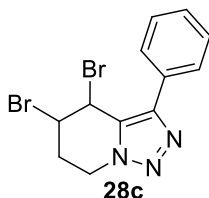
EM (I.E) m/z (%): 297 (3), 295 (6), 293 (4), 216 (60), 214 (64), 188 (21), 186 (24), 135 (100); 107 (88), 106 (85), 79 (32), 77 (16).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 5.57-5.56 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.73 (ddd, $J = 13.7$ Hz, 6.2, 1.4Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 13.6$, 12.2, 4.7Hz, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 142.7 (C), 127.6 (C), 46.3 (CH), 42.5 (CH₂), 39.2 (CH), 25.6 (CH₂), 10.3 (CH₃).

b) Reacción con 3-fenil-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 21c

El crudo (105 mg) se purificó por cromatografía eluyendo con hexano/AcOEt. En la primera fracción (12.4 mg) se obtuvo una mezcla compleja. A continuación se aisló la 4,5-dibromo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **28c** (43.4 mg, 27%). Finalmente se aisló la 3-fenil-[1,2,3]triazolo-[1,5- α]piridina **1c** (18.4 mg, 20%).

4,5-dibromo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 28c

- Sólido amarillo
- $C_{12}H_{11}Br_2N_3$
- p.f: 138-142 °C (AcOEt/hexano)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{12}H_{11}Br_2N_3$: 354.9320, Masa encontrada: 354.9314.

EM (I.E) m/z (%): 359(1), 357 (2), 355 (1), 276 (3), 278 (3), 197 (10), 169 (100), 154 (17), 141 (20), 128 (9), 115 (27), 104 (12), 102 (5).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 7.92 (dd, $J = 8.2$, 1.5Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J = 8.3$, 6.1, 1.4Hz, 2H), 7.41 (ddd, $J = 6.4$, 6.4, 1.3Hz, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.87 (ddd, $J = 13.7$, 6.6Hz, 1.2Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J = 13.7$, 12.4, 5.2Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 145.3 (C), 137.5 (C), 130.6 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 46.4 (CH), 43.3 (CH₂), 41.2 (CH), 25.7 (CH₂).

4.3.4 REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIDIL ARIL CETONAS EN MEDIO BÁSICO

A una suspensión de la correspondiente cetona (mg, mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió NaOH triturado (5 eq) mientras se mantenía en agitación. La mezcla se mantuvo a reflujo (75 °C) y se controló por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada cada reacción, se evaporó el disolvente, se añadió agua y ésta se extrajo con CH₂Cl₂. A continuación, el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró, se concentró, y se analizó por RMN ¹H. Las fracciones acuosas, también se analizaron por RMN ¹H encontrándose en todos los casos la sal sódica de la 2-carboxipiridina. La siguiente tabla muestra las cantidades de reactivos y el tiempo de reacción en cada caso:

Producto de		
partida	NaOH (mg, mmol)	t (h)
(mg, mmol)		
12b (50, 0.21)	(42, 1.05)	2
12c (45, 0.15)	(30, 0.75)	3'5
30 (50, 0.22)	(45, 1.11)	2

Los siguientes resultados se obtuvieron para las fracciones orgánicas de cada reacción:

a) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il 2-piridil metanona 12b

En el crudo (4.6 mg) se encontró la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina pura **1b** (17%).

b) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il 2-piridil metanona 12c

En el crudo (2.7 mg) se encontró la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina pura **1c** (9.2%).

c) Reacción con 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il metanona 30

En el crudo (2.16 mg) se encontró la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina pura **1a** (8.3%)

4.4 Reacción de 7-litio-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con azinas

4.4.1 REACCIONES CON 5-BROMO PIRIMIDINA

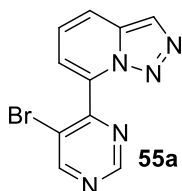
A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadió 5-bromopirimidina (g, mmol) en tolueno (mL) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 2 horas. Después se trató con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación con 1.1 equivalentes de KMnO_4 en solución acuosa (mmol, ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre celite, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.3M) (ml)	Tolueno (ml)	5-Bromopirimidina (g, mmol)/ (ml) Tolueno	KMnO_4 (g, mmol)/ (ml) H_2O
1a (0.6, 4.51)	3.8	225	2.14, 13.5/ 10	0.78, 4.96/ 100
1b (0.3, 2.25)	1.9	165	1.11, 6.75/ 10	0.40, 2.48/ 100
1c (0.3, 1.53)	1.2	50	0.73, 4.59/10	0.27, 1.69/ 40
1d (1.2,6.02)	5.1	190	2.87, 18.06/20	1.04, 6.62/ 150

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

El crudo se trató con CH_2Cl_2 , precipitando un sólido naranja que se filtró (51mg) y se identificó como 7-(5-bromopirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55a**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$. En esta purificación se aisló primeramente la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (200mg), a continuación una cantidad adicional de la 7-(5-bromopirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55a** (70.2mg) obteniéndose así con un 10% de rendimiento global, y por último la 7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56a** (9mg, 1%).

7-(5-bromopirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55a**



- Sólido naranja
- $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_5$
- p.f: $>350^{\circ}\text{C}$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_5$: 274.9807, Masa encontrada: 274.9807.

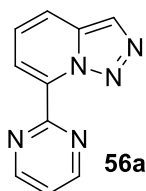
EM (IE) m/z (%): 276 (30), 274 (32), 246 (100), 221 (7), 168 (23), 156 (14), 141 (40), 114 (28), 69 (13).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3264, 3114, 1566, 1501, 1449, 1393, 1321, 1241, 1210, 1110, 1027, 977, 935, 827, 774, 727, 663.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.9, 6.9Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 6.8Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 160.5 (CH), 157.9 (C), 157.2 (CH), 138.2 (C), 134.0 (C), 126.6 (CH), 125.0 (CH), 121.8 (C), 119.6 (CH), 117.1 (CH).

7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56a**



- Aceite naranja
- C₁₀H₇N₅

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para C₁₀H₇N₅: 197.0701, Masa encontrada: 197.0689.

EM (IE) m/z (%): 197 (30), 171 (22), 169 (100), 157 (11), 143 (12), 116 (10), 73 (15).

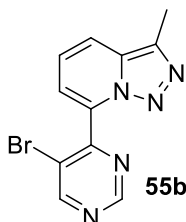
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3072, 2925, 2855, 2357, 2339, 1564, 1409, 1383, 1352, 1205, 1091, 1029, 789, 729, 701.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.03 (d, *J* = 4.9Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 1.25Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.0, 1.3Hz), 7.43 (dd, *J* = 4.9, 4.9Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 7.0Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 158.5 (C), 157.8 (CH), 136.5 (C), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 120.9 (CH), 120.1 (C), 119.7 (CH), 118.8 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo (126mg) que se filtró y se identificó como 7-(5-bromopirimidin-4-il)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55b**. El filtrado se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt. En esta purificación se aisló primeramente la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (40mg) y a continuación una cantidad adicional de la 7-(5-bromopirimidin-4-il)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55b** (36mg) obteniéndose así este producto con un 25% de rendimiento global. Cuando se incrementó la polaridad del eluyente se aislaron la 7-(5-bromopirimidin-2-il)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **57** (16mg, 2.5%) y por último la 3-metil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56b** (9.5mg, 1.7%) .

7-(5-bromopirimidin-4-il)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 55b

- Sólido amarillo
- $C_{11}H_8BrN_5$
- pf: 207-210 °C (AcOEt)

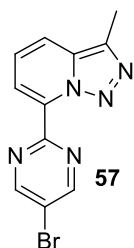
Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para $C_{11}H_8BrN_5$: 288.9963, Masa encontrada: 288.9956.

EM (IE) m/z (%): 291 (27), 288 (27), 260 (100), 236 (21), 234 (27), 182 (68), 156 (41), 129 (10), 76 (4).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3262, 1554, 1510, 1426, 1343, 1138, 1019, 791, 777, 735, 666.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 6.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 160.4 (CH), 158.1 (C), 157.2 (CH), 135.5 (C), 133.2 (C), 132.0 (C), 123.4 (CH), 121.9 (C), 119.2 (CH), 116.9 (CH), 10.6 (CH₃).

7-(5-bromopirimidin-2-il)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 57

- Sólido naranja
- $C_{11}H_8BrN_5$
- p.f: 167-168 °C (AcOEt)

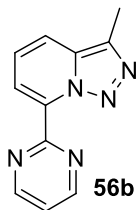
Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para $C_{11}H_8BrN_5$: 288.9963, Masa encontrada: 288.9962.

EM (IE) m/z (%): 290 (16), 288 (15), 261 (100), 260 (83), 236 (43), 156 (4), 138 (26), 104 (28), 69 (13).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3086, 2923, 2856, 1515, 1405, 1302, 1199, 1127, 1046, 1005, 924, 774, 719, 674.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.97 (s, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 158.3 (CH), 158.0 (C), 135.1 (C), 134.1 (C), 133.0 (C), 123.4 (CH), 120.0 (C), 119.6 (CH), 119.0 (CH), 10.5 (CH₃).

3-metil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 56b

- Sólido naranja
- C₁₁H₉N₅
- p.f: 165-166 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para C₁₁H₉N₅: 211.0858, Masa encontrada: 211.0852.

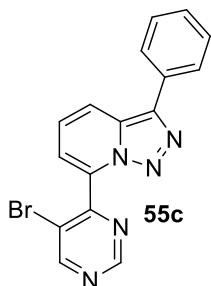
EM (IE) m/z (%): 211 (20), 183 (88), 182 (100), 157 (60), 149 (17), 129 (26), 104 (37), 79 (20), 57 (18).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.02 (d, *J* = 4.9Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 6.9, 1.2Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 4.9, 4.9Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 160.2 (C), 157.7 (CH), 135.5 (C), 135.0 (C), 133.1 (C), 123.6 (CH), 120.8 (CH), 119.3 (CH), 118.7 (CH), 10.6 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

El crudo obtenido se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (26mg) y se identificó como 7-(5-bromopirimidin-4-il)-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55c**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (29mg), a continuación una cantidad adicional de la 7-(5-bromopirimidin-4-il)-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **55c** (170 mg) obteniéndose así con un 36% de rendimiento global, y por último la 3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56c** (45mg, 11%).

7-(5-bromopirimidin-2-il)-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 55c

- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₀BrN₅
- pf: 166-168 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para $C_{16}H_{10}BrN_5$: 351.0120, Masa encontrada: 351.0117.

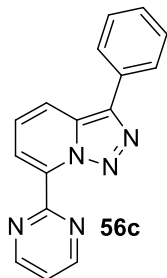
EM (IE) m/z (%): 353 (4), 351 (4), 323 (100), 243 (23), 217 (32), 190 (25), 164 (8), 139 (12), 87 (2).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3044, 1528, 1448, 1422, 1378, 1223, 1159, 1014, 908, 779, 737, 704.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.31 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 160.3 (CH), 157.8 (C), 157.1 (CH), 138.7 (C), 133.5 (C), 131.1 (C), 130.6 (C), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 126.9 (CH), 125.3 (CH), 121.8 (C), 119.9 (CH), 117.2 (CH).

3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 56c



- Sólido amarillo
- $C_{16}H_{11}BrN_5$
- p.f: 158-159 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para $C_{16}H_{11}BrN_5$: 273.1014, Masa encontrada: 273.1002.

EM (IE) m/z (%): 273 (3), 245 (100), 192 (27), 164 (6), 122 (2), 63 (2).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3049, 2933, 2845, 1566, 1411, 1401, 1122, 1011, 784, 735.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H).

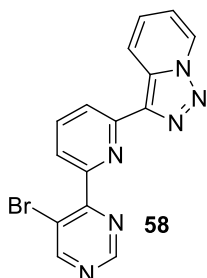
RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 160.2 (C), 157.8 (CH), 138.6 (C), 135.7 (C), 131.9 (C), 131.5 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 125.5 (CH), 121.0 (CH), 120.0 (CH), 118.8 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 1d

El crudo obtenido se trató con AcOEt, precipitando un sólido blanco que se filtró (634mg) y se identificó como 3-(6-(5-bromopirimidin-4-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **58**. El filtrado se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1d** (102mg), a continuación una cantidad adicional de la 3-(6-(5-bromopirimidin-4-

il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **58** (90 mg) obteniéndose así con un 34% de rendimiento global, y por último la 3-(6-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **59** (17mg, 1%) .

3-(6-(5-bromopirimidin-4-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **58**



- Sólido blanco
- C₁₅H₉BrN₆
- pf: 206-208 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₅H₉BrN₆: 352.0072, Masa encontrada: 352.0076.

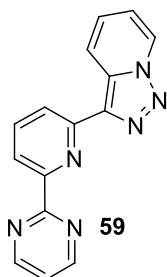
EM (I.E) m/z (%): 354 (9), 352 (9), 325 (40), 245 (100), 218 (23), 191 (16), 166 (9), 140 (9), 114 (8), 109 (13), 63 (14), 51 (11).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3121, 3037, 1593, 1561, 1410, 1150, 1112, 1022, 820, 773, 693, 673.

RMN ¹H (300MHz) δ (CDCl₃): 9.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 8.0, 0.9Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.7, 1.0Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 9.0, 6.7, 0.9Hz 1H), 7.08 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ (CDCl₃): 162.8 (C), 162.6 (C), 161.0 (CH), 156.8 (CH), 154.4 (C), 151.6 (C), 137.7 (CH), 132.3 (C), 126.9 (CH), 125.4 (CH), 122.7 (CH), 121.7 (CH), 121.6 (CH), 119.0 (C), 116.2 (CH).

3-(6-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **59**



- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- pf: 173-174 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (IE): Masa calculada para C₁₅H₁₀N₆: 274.0967, Masa encontrada: 274.0965.

EM (IE) m/z (%): 274 (15), 246 (100), 193 (26), 169 (5), 156 (4), 142 (3), 123 (3), 78 (10).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3077, 2922, 2858, 2364, 2331, 1561, 1525, 1429, 1386, 1313, 1241, 1122, 1094, 1021, 990, 815, 735, 698.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.10 (ddd ap., *J* = 8.9, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.97 (d, *J* = 4.8Hz, 2H), 8.77 (ddd ap., *J* = 7.0, 1.0, 1.0Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 7.9, 1.0Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 7.8, 1.0Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 7.8Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1.0Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 4.8, 4.8Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.3Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 164.2 (C), 157.8 (CH), 154.5 (C), 152.3 (C), 143.5 (C), 137.9 (CH), 132.7 (C), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 122.1 (CH), 122.0 (CH), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 116.3 (CH).

4.4.2 REACCIONES CON PIRIMIDINA

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadió pirimidina (ml, mmol) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 2 horas. Después se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación con 1.1 equivalentes de KMnO₄ en solución acuosa (mmol, ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre celite, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na₂SO₄), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

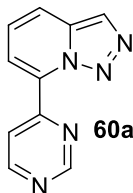
Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.3M) (ml)	Tolueno (ml)	Pirimidina (ml, mmol)	KMnO ₄ (g, mmol)/ (ml) H ₂ O
1a (0.2, 1.68)	1.4	85	0.4, 5.04	0.29, 1.85/ 50
1b (0.2, 1.5)	1.3	75	0.4, 4.50	0.26, 1.65/ 50
1c (0.2, 1.02)	0.9	50	0.2, 3.06	0.17, 1.10/ 40
1d (0.2, 1.02)	0.9	50	0.2, 3.06	0.17, 1.10/ 40

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (40mg) y se identificó como 7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60a**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (14mg), a continuación una cantidad adicional de la 7-

(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60a** (31mg) obteniéndose así con un 21% de rendimiento global, y por último la 7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56a** (13mg, 4%).

7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60a**



- Sólido amarillo
- C₁₀H₇N₅
- pf: 168-169 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₈N₅ (M⁺+1): 198.0774, Masa encontrada: 198.0770.

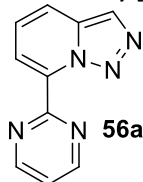
EM (Q-TOF) m/z (%): 170 (12), 143 (69), 116 (100), 102 (2).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3121, 1577, 1460, 1396, 1321, 1202, 1001, 838, 791, 732, 698.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.50 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 9.35 (dd, *J* = 5.4, 1.4Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 7.1, 1.2Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.7, 7.1Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 158.9 (CH), 158.8 (CH), 155.6 (C), 135.3 (C), 134.4 (C), 126.7 (CH), 125.5 (CH), 121.5 (CH), 120.3 (CH), 118.3 (CH).

7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56a**

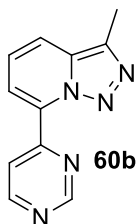


- Aceite naranja
- C₁₀H₇N₅

(Propiedades espectroscópicas descritas en página 199)

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**

El crudo se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (20mg), a continuación la 3-metil-7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60b** (79mg, 25%). Al aumentar la polaridad se aisló un compuesto identificado como 7,7'-(pirimidina-2,4-diil)bis(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina) **65** (2mg, 0.4%), y por último la 3-metil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56b** (47mg, 15%).

3-metil-7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 60b

- Sólido amarillo
- C₁₁H₉N₅
- p.f: 137-138°C (AcOEt)

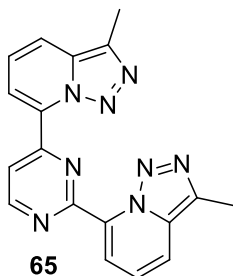
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₀N₅ (M⁺+1): 212.0931, Masa encontrada: 212.0926.

EM (Q-TOF) m/z (%): 212 (12), 184 (100), 167 (8), 157 (17), 142 (8), 131 (55), 104 (10).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3314, 3081, 2920, 2853, 1574, 1521, 1463, 1410, 1379, 1335, 1302, 1199, 1121, 1046, 1010, 849, 794, 724, 702, 666.

RMN ¹H (300MHz) δ (CDCl₃): 9.33 (d, *J* = 1.4Hz, 1H), 9.20 (dd, *J* = 5.4, 1.4Hz, 1H), 8.96 (dd, *J* = 5.4, 0.3Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.1, 1.3Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.3Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.8, 7.1Hz, 1H), 2.67 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ (CDCl₃): 158.7 (CH), 158.7 (CH), 155.6 (C), 135.4 (C), 133.9 (C), 133.1 (C), 123.8 (CH), 121.3 (CH), 119.8 (CH), 118.1 (CH), 10.5 (CH₃).

7,7'-(pirimidina-2,4-diil)bis(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina) 65

- Sólido blanco
- C₁₈H₁₄N₈
- p.f: 215-216°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₈H₁₅N₈ (M⁺⁺+1): 343.1420, Masa encontrada: 343.1429.

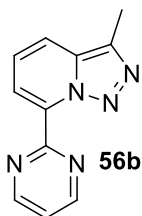
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3023, 2357, 2328, 1569, 1468, 1424, 1380, 1293, 1163, 1091, 1050, 988, 853, 799, 758, 707.

RMN ¹H (300MHz) δ (CDCl₃): 9.36 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 8.68 (dd, *J* = 7.1, 1.3Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.9, 1.3Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7, 1.3Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* =

8.8, 1.3Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 6.9\text{Hz}$, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 159.7 (CH), 159.6 (C), 156.2 (C), 147.2 (C), 145.6 (C), 140.7 (C), 138.5 (C), 135.1 (C), 133.3 (C), 124.3 (CH), 123.6 (CH), 120.3 (CH), 120.2 (CH), 119.6 (CH), 119.6 (CH), 118.9 (CH), 10.67 (CH₃), 10.63 (CH₃).

3-metil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56b**



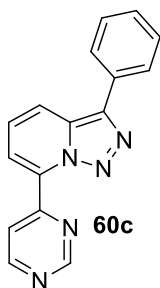
- Sólido naranja
- C₁₁H₉N₅
- pf: 165-166 °C (AcOEt)

(Propiedades espectroscópicas descritas en página 201)

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**

El crudo se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (120mg), a continuación la 3-fenil-7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60c** (42mg, 15%) y por último la 3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **56c** (11mg, 4%).

3-fenil-7-(pirimidin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **60c**



- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₁N₅
- p.f: 166-167°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₆H₁₂N₅ (M⁺+1): 274.1087, Masa encontrada: 274.1088.

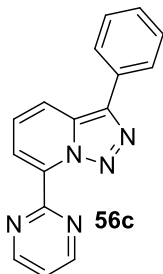
EM (Q-TOF) m/z (%): 274 (8), 245 (50), 219 (16), 193 (19), 167 (100).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3472, 3406, 3084, 2917, 2848, 1565, 1465, 1385, 1257, 1129, 1071, 1008, 855, 805, 733, 696, 663.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.40 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 9.25 (dd, *J* = 5.4, 1.4Hz, 1H), 9.02 (dd, *J* = 5.3, 0.3Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 7.1, 1.2Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.9, 1.2Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 4H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 158.9 (CH), 158.8 (CH), 157.8 (C), 155.6 (C), 139.0 (C), 134.6 (C), 131.2 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 121.6 (CH), 120.7 (CH), 118.5 (CH).

3-fenil-7-(pirimidin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina 56c



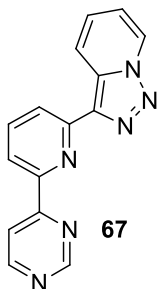
- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₁BrN₅
- p.f: 158-159°C (AcOEt)

(Propiedades espectroscópicas descritas en página 202)

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina 1d

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (21mg) y se identificó como 3-(6-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **67**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **1a** (25mg), a continuación una cantidad adicional de la 3-(6-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **67** (37mg) obteniéndose así con un 21% de rendimiento global, y por último la 3-(6-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **59** (3mg, 1%).

3-(6-(pirimidin-4-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina 67



- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- pf: 254-255 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₅H₁₁N₆ (M⁺+1): 275.1040, Masa encontrada: 275.1043.

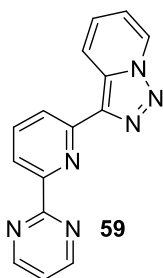
EM (Q-TOF) m/z (%): 247 (100), 230 (4), 220 (12), 194 (53), 167 (7).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3089, 2925, 2856, 1576, 1524, 1415, 1385, 1313, 1202, 1116, 1007, 844, 794, 727, 696.

RMN ¹H (300MHz) δ(DMSO): 9.37 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 5.3Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 5.2, 1.4Hz, 1H), 8.47- 8.41 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 2H), 7.71 (ddd, , *J* = 8.9, 6.7, 0.9Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.2Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(DMSO): 158.9 (CH), 158.7 (CH), 152.1 (CH), 149.6 (C), 141.6 (C), 138.9 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (C), 125.0 (C), 121.9 (CH), 120.9 (C), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 117.4 (CH), 116.9 (CH).

3-(6-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 59



- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- p.f: 173-174 °C (AcOEt)

(Propiedades espectroscópicas descritas en página 203)

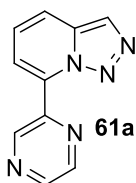
4.4.3 REACCIONES CON PIRAZINA

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadió pirazina (g, mmol) en tolueno (mL) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 2 horas. Después se trató con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación con 1.1 equivalentes de KMnO_4 en solución acuosa (mmol, ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre celite, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), la suspensión se filtró y el filtrado se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.3M) (ml)	Tolueno (ml)	Pirazina (g, mmol)/ (ml) Tolueno	KMnO_4 (g, mmol)/ (ml) H_2O
1a (0.5, 4.20)	3.6	50	1, 12.6/ 5	0.66, 4.62/ 50
1b (0.3, 2.25)	1.9	165	0.55, 6.75/ 5	0.39, 2.48/ 100
1c (0.5, 2.56)	2.2	50	0.62, 7.68/5	0.40, 2.81/ 50
1d (0.5,2.55)	2.2	50	0.62, 7.68/5	0.40, 2.81/ 50

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (120mg) y se identificó como 7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61a**. El filtrado se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (42mg) y a continuación una cantidad adicional de la 7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61a** (21mg) obteniéndose así con un 17% de rendimiento global.

7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61a**

- Sólido amarillo
- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5$
- pf: $209-210^{\circ}\text{C}$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_5$ ($\text{M}^+ + 1$): 198.0774, Masa encontrada: 198.0774.

EM (Q-TOF) m/z (%): 198 (3), 170 (5), 143 (72), 116 (100), 102 (7).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3850, 3733, 3645, 3563, 2153, 1507, 1453, 1101, 1019.

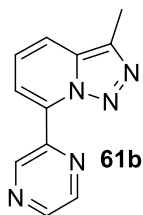
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 10.28 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 8.80-8.70 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.1, 1.2Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 7.1Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 146.2 (CH), 145.4 (C), 145.3 (CH), 144.4 (CH), 135.1 (C), 134.4 (C), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 119.1 (CH), 117.6 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (45mg) y se identificó como 3-metil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61b**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (84mg) y a continuación una cantidad adicional de la 3-metil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61b** (98mg) obteniéndose así con un 30% de rendimiento global.

3-metil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61b**



- Sólido amarillo
- C₁₁H₉N₅
- p.f: 136-137°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₀N₅ (M⁺+1): 212.0931, Masa encontrada: 212.0927.

EM (Q-TOF) m/z (%): 212 (10), 184 (100), 156 (72), 142 (10), 129 (53), 104 (35).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3078, 3050, 2917, 1526, 1463, 1413, 1382, 1321, 1216, 1121, 1043, 1013, 849, 788, 724, 674.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 10.30 (d, *J* = 1.5Hz, 1H), 8.78 -8.68 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 7.0, 1.2Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.8, 7.1Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

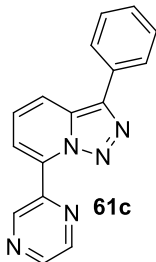
RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 146.1 (CH), 145.5 (C), 145.2 (CH), 144.4 (CH), 133.1 (C), 129.6 (C), 124.1 (CH), 123.7 (C), 118.7 (CH), 117.4 (CH), 10.65 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (66mg) y se identificó como 3-fenil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61c**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (71mg) y a continuación una cantidad adicional de

la 3-fenil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61c** (360mg) obteniéndose así con un 61% de rendimiento global.

3-fenil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **61c**



- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₁N₅
- pf: 141-142°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₆H₁₂N₅ (M⁺+1): 274.1087, Masa encontrada: 274.1086.

EM (Q-TOF) m/z (%): 245 (54), 218 (13), 191 (13), 167 (100), 139 (3).

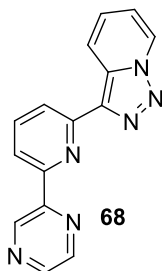
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3108, 3031, 1540, 1458, 1394, 1264, 1127, 1058, 998, 918, 853, 722, 689.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 10.32 (d, *J* = 0.9Hz, 1H), 8.78- 8.72 (m, 2H), 8.15 (dd, *J* = 8.8, 0.9Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 3H), 7.58- 7.43 (m, 4H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 146.3 (CH), 145.4 (C), 145.3 (CH), 144.5 (CH), 138.8 (C), 134.6 (C), 131.9 (C), 131.3 (C), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 119.5 (CH), 117.8 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (283mg) y se identificó como 3-(6-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **68**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** sin reaccionar (63mg) y a continuación una cantidad adicional de la 3-(6-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **59** (136mg) obteniéndose así con un 62% de rendimiento global.

3-(6-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 68

- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- p.f: 218-219°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₅H₁₁N₆ (M⁺+1): 275.1040, Masa encontrada: 275.1037.

EM (Q-TOF) m/z (%): 247 (100), 220 (22), 193 (5), 168 (5).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3085, 2920, 2842, 2359, 1525, 1380, 1114, 1089, 1032, 804, 737.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.78 (d, *J* = 1.3Hz, 1H), 8.83-8.80 (m, 2H), 8.70-8.61 (m, 2H), 8.48 (dd, *J* = 7.9, 0.9Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.8, 0.9Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.2, 6.8Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 6.8, 6.8, 1.2Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 153.8 (C), 152.0 (C), 151.6 (C), 144.6 (CH), 144.0 (CH), 143.3 (CH), 138.1 (CH), 137.2 (C), 132.2 (C), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 121.5 (CH), 121.1 (CH), 120.0 (CH), 116.2 (CH).

4.4.4 REACCIONES CON PIRIDAZINA

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadió piridazina (g, mmol) en tolueno (mL) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 2 horas. Después se trató con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y a continuación con 1.1 equivalentes de KMnO_4 en solución acuosa (mmol, ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre celite, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na_2SO_4), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.3M) (ml)	Tolueno (ml)	Piridazina (g, mmol)/ (ml) Tolueno	KMnO_4 (g, mmol)/ (ml) H_2O
1a (0.5, 4.20)	3.6	50	1, 12.6/ 5	0.66, 4.62/ 50
1b (0.5, 3.76)	3.2	50	0.90, 11.3/ 5	0.59, 3.76/ 50
1c (0.5, 2.56)	2.2	50	0.62, 7.7/5	0.40, 2.81/ 50
1d (0.5,2.55)	2.2	50	0.62, 7.7/5	0.40, 2.81/ 50

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (64mg) y se identificó como 7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **62a**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (76mg), a continuación una cantidad adicional de la 7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **62a** (51mg) obteniéndose así con un 14% de rendimiento global, y por último la 7-(piridazin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **64a** (14mg, 2%).

7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **62a**

- Sólido amarillo
- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5$
- p.f: $179-180^{\circ}\text{C}$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_5(\text{M}^++1)$: 198.0774, Masa encontrada: 198.0770.

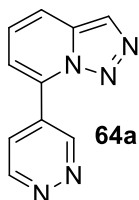
EM (Q-TOF) m/z (%): 170 (17), 153 (3), 143 (37), 129 (4), 116 (100), 102 (8).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3139, 1546, 1456, 1318, 1207, 1089, 1039, 949, 853, 779, 722.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 9.30 (dd, $J = 5.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 9.21 (dd, $J = 8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 7.1\text{Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 153.5 (C), 151.3 (CH), 135.1 (C), 134.1 (C), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 119.4 (CH), 117.6 (CH).

7-(piridazin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 64a



- Sólido naranja
- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5$
- p.f: 333-334 $^{\circ}\text{C}$ (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3$ ($\text{M}^+ + 1\text{-N}_2$): 170.0713, Masa encontrada: 170.0710.

EM (Q-TOF) m/z (%): 169 (5), 153 (5), 142 (20), 116 (100).

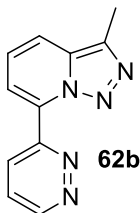
IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3142, 1548, 1373, 1308, 1197, 1091, 1052, 998, 970, 828, 742.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 9.75 (dd, $J = 2.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 9.44 (dd, $J = 5.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.53 (dd, $J = 5.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 7.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 1.3\text{Hz}$, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 151.6 (CH), 151.5 (C), 149.6 (CH), 133.6 (C), 130.4 (C), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 119.8 (CH), 116.8 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

El crudo se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (43mg), a continuación la 3-metil-7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **62b** (167mg, 21%) y por último la 3-metil-7-(piridazin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **64b** (34mg, 4%).

3-metil-7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 62b

- Sólido amarillo
- C₁₁H₉N₅
- pf: 191-192 °C (AcOEt)

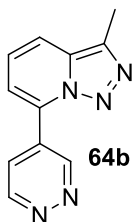
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₀N₅(M⁺+1): 212.0931, Masa encontrada: 212.0938.

EM (Q-TOF) m/z (%): 212 (4), 184 (100), 157 (4), 130 (42), 104 (10).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3077, 2953, 2917, 2847, 2359, 1566, 1530, 1373, 1246, 1197, 1163, 1096, 1032, 812, 737, 693.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.26 (dd, *J* = 5.0, 1.6Hz, 1H), 9.18 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 7.0, 1.1Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 1.2Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 5.0Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 7.1Hz, 1H), 2.69 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 153.5 (C), 151.2 (CH), 135.4 (C), 133.7 (C), 133.0 (C), 128.0 (CH), 126.4 (CH), 124.3 (CH), 119.0 (CH), 117.4 (CH), 10.6 (CH₃).

3-metil-7-(piridazin-4-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 64b

- Aceite
- C₁₁H₉N₅

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₀N₅(M⁺+1): 212.0931, Masa encontrada: 212.0938.

EM (Q-TOF) m/z (%): 184 (58), 167 (53), 157 (100), 144 (63), 130 (38), 117 (5), 104 (7).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3442, 3374, 3250, 2927, 2865, 2362, 2334, 1540, 1450, 1429, 1360, 1254, 1215, 1135, 905, 784, 727.

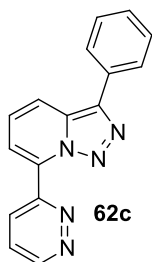
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.74 (dd, *J* = 2.3, 1.1Hz, 1H), 9.41 (dd, *J* = 5.5, 1.1Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 5.5, 2.4Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 2.69 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 151.6 (CH), 149.5 (CH), 135.9 (C), 132.8 (C), 132.2 (C), 130.5 (C), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 119.4 (CH), 116.7 (CH), 10.6 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

El crudo se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (202mg) y por último la 3-fenil-7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **62c** (77mg, 11%).

3-fenil-7-(piridazin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 62c



- Sólido naranja
- C₁₆H₁₁N₅
- p.f: 191-192°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₆H₁₂N₅(M⁺+1): 274.1087, Masa encontrada: 274.1088.

EM (Q-TOF) m/z (%): 245 (41), 229 (25), 219 (48), 205 (19), 191 (100), 167 (98), 139 (38).

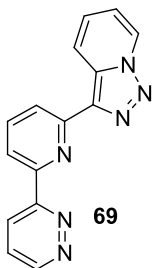
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3095, 2158, 1571, 1442, 1417, 1269, 1225, 1140, 1065, 1001, 851, 786, 735, 696.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.30 (dd, *J* = 5.0, 1.6Hz, 1H), 9.22 (dd, *J* = 8.8, 1.6Hz, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.8, 5.0Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 153.5 (C), 151.3 (CH), 138.9 (C), 134.3 (C), 131.9 (C), 131.3 (C), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 119.9 (CH), 117.8 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1d

El crudo se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt. Se aisló primeramente la 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (108mg), y a continuación la 3-(6-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **69** (140mg, 20%).

3-(6-(piridazin-3-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 69

- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- p.f: 232-233 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₅H₁₁N₆(M⁺+1): 275.1040, Masa encontrada: 275.1037.

EM (Q-TOF) m/z (%): 247 (100), 230 (5), 220 (22), 193 (55), 167 (56), 140 (9).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3086, 3025, 1529, 1438, 1402, 1368, 1113, 1035, 741, 691.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.26 (dd, *J* = 4.9, 1.7Hz, 1H), 8.81 (ddd, *J* = 7.0, 1.0, 1.0Hz, 1H), 8.69 (ddd, *J* = 8.9, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.8, 1.0Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.5, 1.7Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 7.9, 1.0Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.6, 4.9Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1.0Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J* = 6.9, 6.9, 1.3Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 159.0 (C), 153.2 (C), 152.0 (C), 151.3 (CH), 138.2 (CH), 137.3 (C), 132.1 (C), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 120.3 (CH), 116.0 (CH).

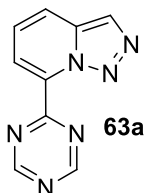
4.4.5 REACCIONES CON 1,3,5-TRIAZINA

A la correspondiente 7-litiotriazolopiridina en tolueno (sintetizada como se indica en el apartado III-F-3, página 169) se le añadió 1,3,5-triazina (g, mmol) en tolueno (mL) a -40°C y la mezcla se dejó en el baño frío durante 2 horas. Después se trató con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y a continuación con 1.1 de KMnO₄ en solución acuosa (mmol, ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró sobre celite, se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, los extractos orgánicos se juntaron, se secaron (Na₂SO₄), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción. Las cantidades de reactivos y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

Triazolopiridina (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.57M) (ml)	Tolueno (ml)	1,3,5-triazina (g, mmol)/ (ml) Tolueno	KMnO ₄ (g, mmol)/ (ml) H ₂ O
1a (0.5, 4.20)	2.9	50	1.02, 12.6/ 5	0.66, 4.2/ 50
1b (0.5, 3.76)	2.6	50	0.91, 11.3/ 5	0.59, 3.76/ 50
1c (0.5, 2.56)	1.8	50	0.62, 7.7/5	0.40, 2.6/ 50
1d (0.5, 2.55)	1.8	50	0.62, 7.7/5	0.40, 2.6/ 50

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1a

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (36mg) y se identificó como 7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **63a**. El filtrado se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (175mg), a continuación se aislaron trazas de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina-7-carboxamida **66** (9mg, 1%). Por último se aisló una cantidad adicional de la 7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **63a** (47mg) obteniéndose así con un 10% de rendimiento global.

7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 63a

- Sólido amarillo
- C₉H₆N₆
- pf: 183-185 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_9H_7N_3(M^++1)$: 199.0727, Masa encontrada: 199.0726.

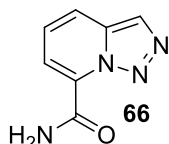
EM (Q-TOF) m/z (%): 199 (11), 171 (2), 144 (100), 117 (13).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 1683, 1628, 1559, 1507, 1450, 1411, 1365, 1019, 740.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.49 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 166.9 (CH), 150.7 (C), 140.9 (C), 131.9 (C), 127.0 (CH), 124.8 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (CH).

[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina-7-carboxamida **66**



- Aceite
- $C_7H_6N_4O$

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_4H_7N_4O(M^++1)$: 163.0614, Masa encontrada: 163.0612.

EM (Q-TOF) m/z (%): 163 (18), 120 (15), 107 (100).

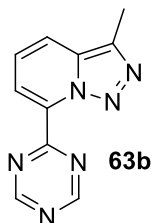
RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.80 (sa, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 6.33 (sa, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 166.6 (C=O), 129.9 (C), 129.5 (C), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 121.6 (CH), 121.2 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1b**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (145mg) y se identificó como 3-metil-7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **63b**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1b** (43mg) y a continuación una cantidad adicional de la 3-metil-7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **63b** (189mg) obteniéndose así con un 42% de rendimiento global.

3-metil-7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **63b**



- Sólido amarillo
- $C_{10}H_8N_6$
- p.f: 161-163°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₉N₆ (M⁺+1): 213.0810, Masa encontrada: 213.0883.

EM (Q-TOF) m/z (%): 131 (71), 104 (100), 103 (6).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3308, 3153, 3031, 2923, 1546, 1518, 1421, 1390, 1343, 1318, 1221, 1202, 1105, 1146, 985, 952, 824, 780, 735, 721, 691.

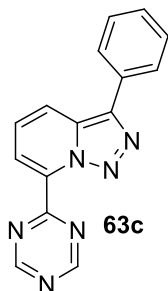
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.47 (s, 2H), 8.09 (dd, *J* = 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.8, 7.0Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 166.8 (CH), 135.8 (C), 133.3 (C), 132.8 (C), 123.2 (CH), 121.7 (CH), 121.3 (CH), 10.6 (CH₃).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (46mg) y se identificó como 3-fenil-7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **63c**. El filtrado se purificó por cromatotron, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (63mg) y a continuación una cantidad adicional de la 3-fenil-7-(pirazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **63c** (101mg) obteniéndose así con un 21% de rendimiento global.

3-fenil-7-(1,3,5-triazin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **63c**



- Sólido amarillo
- C₁₅H₁₀N₆
- pf: 174-175 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₅H₁₁N₆(M⁺+1): 275.1040, Masa encontrada: 275.0978.

EM (Q-TOF) m/z (%): 275 (7), 247 (13), 220 (4), 193 (100), 166 (32), 139 (5).

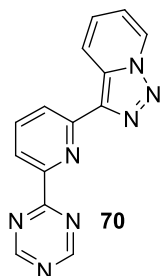
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3039, 1546, 1448, 1422, 1386, 1362, 1220, 1150, 1014, 776, 740, 707.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.49 (s, 2H), 8.25 (dd, *J* = 8.9, 1.2Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 7.0, 1.2Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.58-7.41 (m, 4H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 166.9 (CH), 152.5 (C), 145.2 (C), 132.1 (C), 131.2 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 125.0 (CH), 122.4 (CH), 121.2 (CH).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1d**

El crudo se trató con AcOEt, precipitando un sólido amarillo que se filtró (90mg) y se identificó como 3-(6-(1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **XX**. El filtrado se purificó por cromatografía, eluyendo con hexano/AcOEt aislándose primeramente la 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1d** sin reaccionar (74mg) y a continuación una cantidad adicional de la 3-(6-(pirazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **70** (73mg) obteniéndose así con un 21% de rendimiento global.

3-(6-(1,3,5-triazin-2-il)piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **70**

- Sólido amarillo
- C₁₄H₉N₇
- p.f: 252-253°C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₄H₁₀N₇ (M⁺+1): 276.0992, Masa encontrada: 276.0997.

EM (Q-TOF) m/z (%): 248 (20), 194 (100), 167 (32).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3124, 3039, 1553, 1535, 1453, 1435, 1414, 1386, 1334, 1262, 1194, 1174, 1117, 1037, 985, 804, 753, 688.

RMN ¹H (300MHz) δ (CDCl₃): 9.42 (s, 2H), 9.09 (ddd, *J* = 8.9, 1.2, 1.2Hz, 1H), 8.80 (ddd, *J* = 7.0, 1.1, 1.1Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.0, 1.0Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 7.8, 1.0Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 1.0Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 6.9, 6.7, 1.2Hz, 1H).

RMN ¹³C (75MHz) δ (CDCl₃): 170.6 (C), 167.0 (CH), 152.9 (C), 152.1 (C), 138.1 (CH), 137.1 (C), 132.8 (C), 127.4 (CH), 125.4 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH), 121.8 (CH), 116.3 (CH).

4.5 Reacciones de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con el sistema Pd/C/Zn

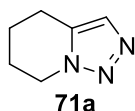
4.5.1 REACCIONES CON Pd/C/Zn o Pd(OH)₂/C/Zn

A una disolución de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a-d** (100 mg) correspondiente, en 6 ml de H₂O, EtOH/H₂O (3 ml/ 3 ml) o EtOH se le añadieron 0.07 equivalentes (7% mol) del catalizador de Pd correspondiente (Pd/C 10% o Pd(OH)₂/C 20%), y 1.5 equivalentes de Zn. La mezcla de reacción se mantuvo en un autoclave durante 24 horas a 150°C. A continuación, cada mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el sólido se lavó con CH₂Cl₂, la suspensión se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Los filtrados se juntaron y se concentraron en el rotavapor dando lugar a un crudo de reacción. El crudo se purificó por cromatotrón, se eluyó primero con hexano y después se incrementó la polaridad con AcOEt. A continuación se dan las descripciones de los productos obtenidos en estas reacciones.

Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a**

Cada uno de los crudos de reacción se purificó por cromatotrón. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **71a**, a continuación se aisló el piridin-2-ilmetanol **72a** y por último el 1,2-di(piridin-2-il)etano **73**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.1, **Tabla III-6**, (página 125).

4,5,6,7-Tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **71a**^[47]



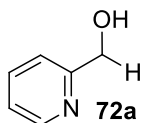
- Aceite incoloro
- C₆H₉N₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₆H₉N₃: 123.0796, Masa encontrada: 123.0795.

EM (I.E) m/z (%): 123 (100), 95 (78), 94 (83), 80 (28), 67 (69), 54 (97).

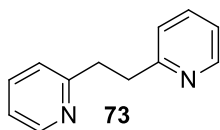
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.45 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 132.8 (C), 130.0 (C), 45.4 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.5 (2xCH₂).

Piridin-2-ilmetanol 72a^[150]

- Aceite amarillo
- C₆H₇NO

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.56 (d, *J* = 4.6Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.6, 0.6Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

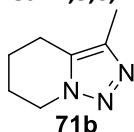
1,2-Di(piridin-2-il)etano 73^[151]

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₂N₂

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.54 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 4H), 3.23 (s, 4H).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

La purificación de cada crudo se llevó a cabo mediante cromatotrón. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 3-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **71b** y a continuación se aisló el 1-(piridin-2-il)etanol **72b**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.1, **Tabla III-6**, (página 125).

3-Metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 71b^[47]

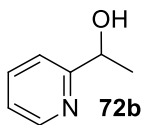
- Aceite incoloro
- C₇H₁₁N₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₇H₁₁N₃: 137.0953, Masa encontrada: 137.0947.

EM (I.E) m/z (%): 137 (63), 109 (14), 94 (7), 81 (8), 68 (100), 55 (14).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 4.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 138.2 (C), 129.5 (C), 45.6 (CH₂), 22.0 (CH₂), 19.5 (CH₂), 19.2 (CH₂), 9.3 (CH₃).

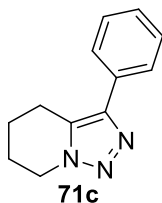
1-(Piridin-2-il)etanol 72b^[150]

- Aceite amarillo
- C₇H₉NO

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.51 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 0.8Hz, 1H), 4.87 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

d) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1c

Cada una de las purificaciones se llevó a cabo mediante cromatotrón. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 2-benzilpiridina **72c** y a continuación se pudo aislar la 3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **71c**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.1, **Tabla III-5** (página 123).

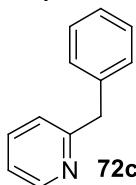
3-Fenil-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 71c

- Aceite incoloro
- C₁₂H₁₃N₃

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₂H₁₃N₃: 199.1109, Masa encontrada: 199.1106.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.78-7.57 (m, 2H), 7.46-7.27 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 142.6 (C), 131.9 (C), 130.0 (C), 128.8 (2xCH), 127.4 (CH), 126.3 (2xCH), 46.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.0 (CH₂), 20.4 (CH₂).

2-Benzilpiridina 72c^[150]

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₁N

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{12}H_{12}N$ ($M^+ + 1$): 170.0964, Masa encontrada: 170.0969.

EM (Q-TOF) m/z (%): 170 (24), 168 (63), 167 (100), 154 (33), 139 (9), 128 (10), 115 (9), 102 (3).

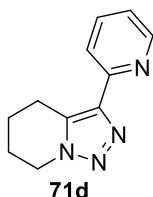
RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.47 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.27-7.10 (m, 5H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.09 (s, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 161.1 (C), 149.5 (CH), 139.6 (C), 136.7 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 126.5 (CH), 123.2 (CH), 121.4 (CH), 44.9 (CH_2).

d) Reacción con 3-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 1d

Cada una de las purificaciones se llevó a cabo mediante cromatografía, eluyendo primeramente con hexano e incrementando la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 3-(2-piridil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **71d** y a continuación el di(piridin-2-il)metano **72**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.1, **Tabla III-6**, (página 125).

3-(2-Piridil)-4,5,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina 71d



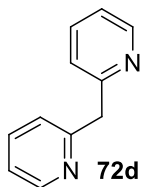
- Sólido blanco
- $C_{11}H_{12}N_4$
- p.f: 117-120°C (AcOEt).
- Lit:^[47] 117-120°C (AcOEt).

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para $C_{11}H_{12}N_4$: 200.1062, Masa encontrada: 200.1066.

EM (I.E) m/z (%): 200 (100), 172 (31), 171 (65), 157 (52), 144 (82), 131 (73), 117 (41), 104 (36), 79 (67), 78 (35).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.58 (dd, $J = 4.8, 2.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 152.2 (C), 149.0 (CH), 142.3 (C), 136.4 (CH), 133.1 (C), 121.7 (CH), 120.5 (CH), 46.4 (CH_2), 22.5 (CH_2), 20.0 ($2 \times CH_2$).

Di(piridin-2-il)metano 72d^[152]

- Aceite amarillo
- C₁₁H₁₀N₂

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₁N₂: 171.0917, Masa encontrada: 171.0920.

EM (Q-TOF) m/z (%): 171 (18), 169 (100), 154 (28), 144 (25), 130 (28), 117 (26).

RMN ¹H (300MHz) δ (CDCl₃): 8.55 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.9Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1Hz, 1H), 4.33 (s, 1H).

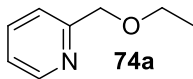
RMN ¹³C (75MHz) δ (CDCl₃): 159.6 (C), 149.6 (CH), 136.8 (CH), 123.7 (CH), 121.6 (CH), 47.4 (CH₂).

4.5.2 REACCIONES CON Pd/C o Pd(OH)₂/C

A una disolución de la [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1a-d** (100 mg) correspondiente, en 6 ml de EtOH/H₂O (3 ml/ 3 ml) o EtOH se le añadió 7% mol del catalizador de Pd correspondiente (Pd/C 10% o Pd(OH)₂/C 20%). La mezcla de reacción se mantuvo en un autoclave durante 24 horas a 150°C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se concentró en el rotavapor dando lugar a un crudo de reacción. El crudo se purificó por cromatotrón, se eluyó primero con hexano y después se incrementó la polaridad con AcOEt. A continuación se dan las descripciones de los productos obtenidos en estas reacciones.

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1a**

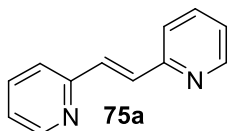
Cada uno de los crudos de reacción se purificó por cromatotrón. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 2-(etoximetil)piridina **74a** y a continuación se aisló el (E)-1,2-di(piridin-2-il)eteno **75a**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.4, **Tabla III-7**, (página 132).

2-(Etoximetil)piridina 74a^[153]

- Aceite amarillo
- C₈H₁₁NO

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.56 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.9, 4.9, 0.9Hz, 1H), 4.19 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 162.1 (C), 149.9 (CH), 137.0 (CH), 124.3 (CH), 122.5 (CH), 61.4 (CH₂), 44.4 (CH₂), 14.6 (CH₃).

(E)-1,2-di(piridin-2-il)eteno 75a^[154]

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₀N₂

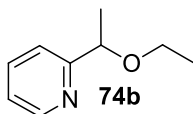
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₀N₂ (M⁺+1): 183.0917, Masa encontrada: 183.0910.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.69 (ddd, *J* = 7.9, 7.9, 0.9Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 7.9, 1.0, 0.9Hz, 2H), 7.21-7.17(m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 155.4 (CH), 150.2 (C), 137.2 (CH), 132.4 (CH), 123.8 (CH), 123.1 (CH).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

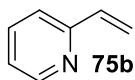
En esta reacción los intentos de purificación mediante cromatotrón condujeron a la descomposición de los productos. El rendimiento de los productos se calculó por RMN ¹H. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.4, **Tabla III-7**, (página 132).

2-(1-Etoxiethyl)piridina 74b^[155]

- C₉H₁₃NO

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.55 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.65 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.93 (c, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.57 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H) 1.20 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

2-Vinilpiridina **75b**^[150]



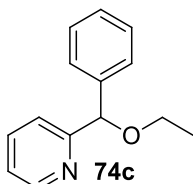
- Aceite amarillo
- $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}$

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.55 (ddd, $J = 4.9, 0.9, 0.9$, 1H), 7.62 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 6.80 (dd, $J = 17.5, 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.17 (dd, $J = 17.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.46 (dd, $J = 10.8, 1.2\text{Hz}$, 1H).

c) Reacción con 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5- σ]piridina **1c**

Cada una de las purificaciones se llevó a cabo mediante cromatotrón, eluyendo primeramente con hexano e incrementando la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la 2-(etoxi(fenil)metil)piridina **74c**, a continuación la 2-benzilpiridina **72c** y por último la fenil(piridin-2-il)metanona **76**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado D.2.4, **Tabla III-7**, (página 132).

2-(Etoxi(fenil)metil)piridina **74c**

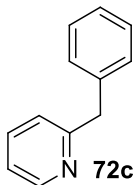


- Aceite amarillo
- $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ (M^++1): 214.1226, Masa encontrada: 214.1218.

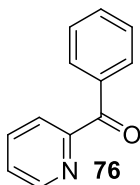
RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.45 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.9, 0.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.29-7.11 (m, 3H), 7.06 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H) 5.42 (s, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 1.21 (dd, $J = 8.2, 5.9\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 162.2 (C), 149.1 (CH), 141.5 (C), 136.9 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 122.4 (CH), 120.7 (CH), 84.8 (CH), 64.9 (CH₂), 15.5 (CH₃).

2-Benzilpiridina 72c^[150]

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₁N

(Producto descrito en página 225)

Fenil(piridin-2-il)metanona 76^[150]

- Sólido amarillo
- p.f: 41-43°C (AcOEt)
- C₁₂H₉NO

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₀NO (M⁺+1): 184.0757, Masa encontrada: 184.0762.

EM (Q-TOF) m/z (%): 184 (2), 167 (7), 105 (100).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.73 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 3H), 7.90 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.7Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 192.1 (CO), 155.4 (C), 148.7 (CH), 137.2 (CH), 136.4 (C), 133.1 (CH), 131.1 (CH), 128.3 (CH), 126.3 (CH), 124.8 (CH).

4.6 Reacciones de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con dipolarófilos

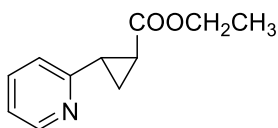
A una disolución de la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 1a-d (100 mg) correspondiente, en 6 ml del disolvente adecuado se le añadió la cantidad apropiada de reactivo (acrilato de etilo, propionato de etilo o dimetil actetilendicarboxilato). En algunas experiencias se utilizó catalizador, se añadió este a la mezcla en 7% mol. La mezcla de reacción se mantuvo en un autoclave durante el tiempo de reacción, a la temperatura correspondiente. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró en el rotavapor dando lugar a un crudo de reacción. A continuación se dan las condiciones de purificación y las descripciones de los productos obtenidos en estas reacciones.

4.6.1 REACCIONES CON ACRILATO DE ETILO

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 1a

Cada uno de los crudos de reacción se purificó por cromatotrón. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar el (**trans**)-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **77a** y a continuación se aisló el (**cis**)-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **77a**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.2, **Tabla III-9**, (página 145).

(Trans)-2-(Piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **77a**



77a trans

- Aceite incoloro
- C₁₁H₁₃NO₂

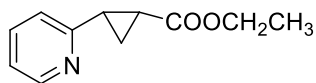
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₄NO₂ (M⁺+1): 192.1019, Masa encontrada: 192.1016.

EM (Q-TOF) m/z (%): 146 (6), 118 (100), 91 (13).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2978, 2928, 2903, 1718, 1596, 1568, 1476, 1429, 1327, 1260, 1174, 1043, 1021, 927, 846, 769, 744.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.44 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.8, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 4.16 (c, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 173.6 (CO), 159.1 (C), 149.6 (CH), 136.2 (CH), 122.7 (CH), 121.4 (CH), 60.9 (CH₂), 27.4 (CH), 24.5 (CH), 17.4 (CH₂), 14.4 (CH₃).

(Cis)-2-(Piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo 77a**77a cis**

- Aceite amarillo

- C₁₁H₁₃NO₂

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₁H₁₄NO₂ (M⁺+1): 192.1019, Masa encontrada: 192.1017.

EM (Q-TOF) m/z (%): 146 (19), 118 (100), 91 (13).

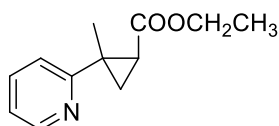
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3050, 2978, 2925, 2900, 1718, 1582, 1562, 1471, 1429, 1188, 1157, 1091, 1027, 999, 963, 849, 799, 746.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.47 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.8Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1Hz, 1H), 3.88 (c, *J* = 7.2Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 16.6, 8.8, 8.8Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 7.1Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 171.1 (CO), 156.8 (C), 149.0 (CH), 135.9 (CH), 123.7 (CH), 121.7 (CH), 60.4 (CH₂), 27.3 (CH), 21.7 (CH), 14.1 (CH), 11.7 (CH₃).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1b

Las purificaciones se hicieron mediante cromatotrón, eluyendo primeramente con hexano e incrementando la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar el (**trans**)-2-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **77b**, a continuación se aisló el (**E**)-4-(piridin-2-il)pent-3-enoato de etilo **78b** y por último el (**cis**)-2-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo **77b**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.2, **Tabla III-8**, (página 144).

(Trans)-2-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo 77b**77b trans**

- Aceite amarillo

- C₁₂H₁₅NO₂

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₆NO₂ (M⁺+1): 206.1176, Masa encontrada: 206.1173.

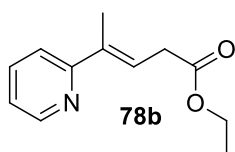
EM (Q-TOF) m/z (%): 160 (13), 145 (5), 132 (100), 117 (81), 90 (1).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3050, 2981, 2942, 2884, 1721, 1579, 1565, 1468, 1424, 1371, 1293, 1266, 1174, 1132, 1071, 1046, 1018, 977, 846, 785, 746, 666.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.48 (ddd, $J = 4.8, 1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J = 8.0, 1.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.17 (cd, $J = 7.2, 3.4\text{Hz}$, 2H), 2.38 (dd, $J = 8.4, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.79 (dd, $J = 8.4, 4.1\text{Hz}$, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.48 (dd, $J = 6.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 172.1 (CO), 162.6 (C), 149.2 (CH), 136.3 (CH), 121.1 (CH), 120.3 (CH), 60.7 (CH₂), 30.0 (CH), 29.5 (C), 22.7 (CH₂), 15.9 (CH₃), 14.5 (CH₃).

(E)-4-(piridin-2-il)pent-3-enoato de etilo 78b



- Aceite amarillo
- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M^++1): 206.1176, Masa encontrada: 206.1180.

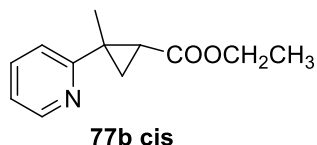
EM (Q-TOF) m/z (%): 160 (13), 132 (100), 117 (63).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2978, 2923, 1718, 1654, 1585, 1474, 1435, 1365, 1268, 1185, 1099, 1027, 785, 749, 713.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.56 (ddd, $J = 4.8, 2.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.63 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 1.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.49 (tq, $J = 7.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 4.18 (c, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.31 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 172.0 (CO), 159.8 (C), 149.5 (CH), 138.2 (C), 136.7 (CH), 123.2 (CH), 122.2 (CH), 120.4 (CH), 61.0 (CH₂), 35.0 (CH₂), 16.2 (CH₃), 14.6 (CH₃).

(Cis)-2-metil-2-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxilato de etilo 77b



- Aceite amarillo
- $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ (M^++1): 206.1176, Masa encontrada: 206.1172.

EM (Q-TOF) m/z (%): 206 (1), 160 (88), 132 (100), 117 (29), 91 (1).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3000, 1718, 1587, 1565, 1587, 1565, 1482, 1438, 1399, 1268, 1166, 1074, 1046, 1030, 991, 846, 791, 746.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.51 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.60 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (ddd, $J = 7.9, 1.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.87 (c, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.96 (dd, $J = 7.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.25 (dd, $J = 7.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 1.01 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

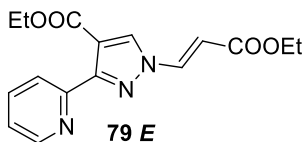
RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 171.5 (CO), 161.0 (C), 149.2 (CH), 136.4 (CH), 123.5 (CH), 121.8 (CH), 60.4 (CH_2), 33.6 (C), 28.5 (CH), 26.4 (CH_3), 19.8 (CH_2), 14.2 (CH_3).

4.6.2 REACCIONES CON PROPIOLATO DE ETILO

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1a

Cada uno de los crudos de reacción se purificó por cromatografía. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar el (*E*)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo **79**, a continuación el (*Z*)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo **79** y en la siguiente fracción el (*E*)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo **80**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.3.1, **Tabla III-14**, (página 154).

(*E*)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo **79**



79 E

- Sólido blanco
- $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$
- pf: 126-127 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ (M^++1): 316.1292, Masa encontrada: 316.1293.

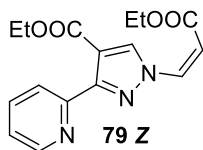
EM (Q-TOF) m/z (%): 316 (27), 288 (37), 260 (100), 242 (7), 216 (4), 198 (7), 190 (3), 172 (15), 146 (5), 116 (4).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3317, 3106, 2978, 2917, 1718, 1693, 1637, 1543, 1515, 1443, 1393, 1288, 1216, 1182, 1152, 1080, 1021, 988, 955, 852, 783, 766, 730, 694.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.99 (d, *J* = 13.8Hz, 1H), 8.65 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 7.6, 1.1, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.40 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 4.28 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1Hz, 4H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 166.5 (CO), 159.1 (CO), 153.6 (C), 150.4 (C), 149.7 (CH), 138.1 (CH), 137.0 (CH), 134.9 (C), 123.9 (CH), 120.8 (CH), 113.1 (CH), 109.6 (CH), 61.9 (CH₂), 60.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.3 (CH₃).

(Z)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo 79



- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₇N₃O₄
- pf: 89-91 °C (AcOEt)

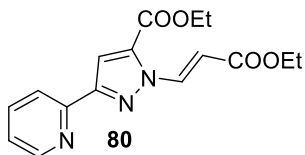
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₆H₁₈N₃O₄ (M⁺+1): 316.1292, Masa encontrada: 316.1290.

EM (Q-TOF) m/z (%): 316 (3), 288 (8), 270 (81), 260 (9), 242 (100), 226 (1), 218 (8), 198 (38), 190 (11), 172 (28), 146 (19), 116 (4).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2986, 2920, 2845, 1715, 1643, 1587, 1543, 1438, 1288, 1288, 1229, 1188, 1168, 1071, 1018, 988, 957, 860, 788, 758, 744, 727.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.63 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 7.9, 1.1Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 9.9Hz, 1H), 4.37 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 4.24 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 166.4 (CO), 159.5 (CO), 152.3 (C), 150.8 (C), 149.6 (CH), 136.9 (CH), 134.4 (C), 129.8 (CH), 123.5 (CH), 120.4 (CH), 112.0 (CH), 111.6 (CH), 61.7 (CH₂), 61.2 (CH₂), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

(E)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo 80

- Sólido amarillo
- $C_{16}H_{17}N_3O_4$
- pf: 92-94 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{16}H_{18}N_3O_4$ (M^++1): 316.1292, Masa encontrada: 316.1282.

EM (Q-TOF) m/z (%): 270 (100), 242 (50), 226 (23), 218 (10), 214 (4), 198 (26), 190 (9), 172 (15), 146 (8), 129 (1), 116 (3).

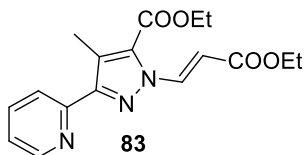
IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3134, 2984, 2928, 2856, 1743, 1699, 1643, 1582, 1471, 1432, 1424, 1354, 1218, 1085, 999, 857, 769, 688.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.09 (d, $J = 13.8Hz$, 1H), 8.76 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9Hz$, 1H), 7.83 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8Hz$, 1H), 7.64 (ddd, $J = 7.9, 1.1, 0.9 Hz$, 1H), 7.35 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.1Hz$, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 13.8Hz$, 1H), 4.45 (c, $J = 7.1Hz$, 2H), 4.25 (c, $J = 7.1Hz$, 2H), 1.43 (t, $J = 7.1Hz$, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1Hz$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 166.8 (CO), 161.8 (CO), 149.9 (CH), 148.0 (C), 145.8 (C), 144.1 (C), 139.4 (CH), 137.5 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 111.0 (CH), 110.5 (CH), 61.7 (CH₂), 60.7 (CH₂), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina 1b

Las purificaciones se hicieron mediante cromatografía, eluyendo primeramente con hexano e incrementando la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar una mezcla polimérica compleja, a continuación se aisló la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina **1b** y por último el (E)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo **83**. Los rendimientos de este producto en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.3.1, **Esquema III-72**, (página 156).

(E)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-4-metil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo 83

- Aceite amarillo
- C₁₇H₁₉N₃O₄

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₇H₂₀N₃O₄ (M⁺+1): 330.1448, Masa encontrada: 330.1446.

EM (Q-TOF) m/z (%): 284 (35), 256 (100), 210 (3), 143 (1).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2981, 2934, 1718, 1654, 1596, 1449, 1388, 1365, 1282, 1260, 1163, 1093, 1030, 988, 946, 857, 783, 746, 724.

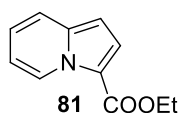
RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.66 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 13.7Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.8, 1.1, 1.1Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 13.7Hz, 1H), 4.34-4.23 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1Hz, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 166.6 (CO), 162.0 (CO), 151.0 (C), 149.4 (CH), 143.7 (C), 141.5 (C), 136.0 (CH), 135.6 (CH), 126.0 (CH), 124.3 (C), 122.4 (CH), 110.1 (CH), 61.5 (CH₂), 61.0 (CH₂), 14.4 (CH₃), 14.2 (CH₃), 10.2 (CH₃).

4.6.3 REACCIONES CON PROPIOLATO DE ETILO CON CuI COMO CATALIZADOR

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 1a

Cada uno de los crudos de reacción se purificó por cromatografía. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la indolicina-3-carboxilato de etilo **81**, a continuación el (E)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **79** y por último el (Z)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo **79**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.3.1, **Tabla III-15**, (página 155).

Indolicina-3-carboxilato de etilo 81

- Aceite incoloro
- C₁₁H₁₁NO₂

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{11}H_{12}NO_2$ ($M^+ + 1$): 190.0863, Masa encontrada: 190.0863.

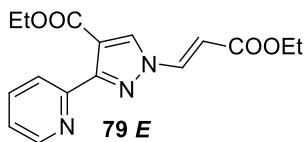
EM (Q-TOF) m/z (%): 162 (14), 144 (35), 117 (100), 91 (9).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2981, 2923, 2853, 1687, 1471, 1402, 1332, 1227, 1179, 1132, 1049, 749.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.42 (dd, $J = 7.2, 0.8Hz$, 1H), 7.52 (d, $J = 4.5Hz$, 1H), 7.49 (d, $J = 8.9Hz$, 1H), 7.00 (ddd, $J = 8.9, 6.9, 1.1Hz$, 1H), 6.79 (ddd, $J = 6.9, 6.9, 1.2Hz$, 1H), 6.47 (d, $J = 4.5Hz$, 1H), 4.37 (c, $J = 7.1Hz$, 2H), 1.40 (t, $J = 7.1Hz$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 161.6 (CO), 138.2 (C), 127.5 (CH), 121.8 (CH), 121.6 (CH), 119.0 (CH), 114.2 (C), 112.7 (CH), 101.2 (CH), 59.9 (CH₂), 14.7 (CH₃).

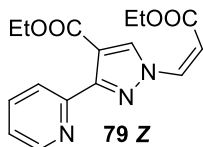
(E)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo 79 E



- Sólido blanco
- $C_{16}H_{17}N_3O_4$
- p.f: 126-127°C

(Producto descrito página 234)

(Z)-1-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo 79 Z



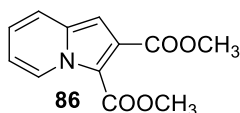
- Sólido blanco
- $C_{16}H_{17}N_3O_4$
- p.f: 89-91°C

(Producto descrito página 235)

4.6.4 REACCIONES CON DMAD

a) Reacción con [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridina

Cada crudo de reacción se purificó por cromatografía. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar la indolizina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **86**, a continuación el (*E*)-1-(1,4-dimetoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo **85** y por último el 3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo **84**. Los rendimientos de cada uno de estos productos en las distintas condiciones ensayadas están reflejados en el capítulo III, apartado E.3.2, **Esquema III-73**, (página 157).

Indolizina-2,3-dicarboxilato de dimetilo **86**

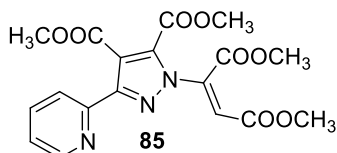
- Aceite incoloro
- $C_{12}H_{11}NO_4$

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{12}H_{12}NO_4$ ($M^+ + 1$): 234.0761, Masa encontrada: 234.0760.

EM (Q-TOF) m/z (%): 202 (100), 172 (8).

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 9.36 (ddd, $J = 7.2, 1.9, 1.0, 1H$), 7.51 (ddd, $J = 9.0, 1.3, 1.1Hz, 1H$), 7.06 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 1.1Hz, 1H$), 6.87 (ddd, $J = 7.2, 6.7, 1.4Hz, 1H$), 6.71 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 161.4 (CO), 160.0 (CO), 138.5 (C), 137.8 (C), 127.4 (CH), 122.6 (CH), 119.6 (CH), 114.4 (CH), 114.2 (C), 102.7 (CH), 52.7 (CH₃), 51.7 (CH₃).

(E)-1-(1,4-dimetoxi-1,4-dioxobut-2-en-2-il)-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo **85**

- Sólido amarillo
- $C_{18}H_{17}N_3O_8$
- pf: 118-119 °C (AcOEt)

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{13}H_{14}N_3O_4$ ($M^+ + 1 - C_5H_4O_4$): 276.0979, Masa encontrada: 276.0981.

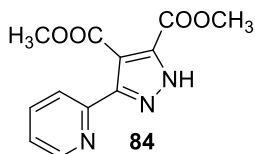
EM (Q-TOF) m/z (%): 276 (5), 244 (100).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3106, 3039, 3000, 2961, 1737, 1715, 1585, 1460, 1374, 1310, 1218, 1143, 1074, 949, 783, 735, 710.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.56 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 7.6, 1.1, 1.1Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.1Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 168.2 (CO), 166.2 (CO), 165.6 (CO), 159.4 (CO), 155.3 (C), 150.3 (C), 149.6 (CH), 147.4 (C), 136.6 (CH), 131.8 (C), 123.1 (CH), 120.7 (CH), 117.7 (C), 84.5 (CH), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 50.9 (CH₃), 40.2 (CH₃).

3-(Piridin-2-il)-1H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo **84**



- Aceite amarillo

- C₁₂H₁₁N₃O₄

Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₁₂H₁₂N₃O₄ (M⁺+1): 262.0822, Masa encontrada: 262.0823.

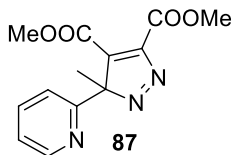
EM (I.E) m/z (%): 262 (5), 230 (100), 198 (13).

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.60 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J* = 8.0, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 8.0, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.1Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 165.0 (CO), 161.7 (CO), 149.8 (C), 149.4 (CH), 146.5 (C), 137.7 (CH), 136.8 (C), 124.4 (CH), 122.4 (CH), 113.7 (C), 52.9 (CH₃), 52.7 (CH₃).

b) Reacción con 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridina **1b**

En este caso la reacción se llevó a cabo a 150°C, en tolueno, durante 24 horas (capítulo III, apartado III.2, **Esquema III-74**, página 157). El crudo de reacción se purificó por cromatografía. Para ello se eluyó primeramente con hexano y se incrementó la polaridad con AcOEt. En la primera fracción se pudo aislar el 3-metil-3-(piridin-2-il)-3H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo **87** en un 63% y a continuación una mezcla polimérica.

3-Metil-3-(piridin-2-il)-3H-pirazol-4,5-dicarboxilato de dimetilo 87

- Sólido amarillo
- $C_{13}H_{13}N_3O_4$
- p.f: 95-96°C

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{13}H_{14}N_3O_4$ (M^++1): 276.0979, Masa encontrada: 276.0983.

EM (Q-TOF) m/z (%): 244 (100), 214 (34).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2959, 2920, 1715, 1610, 1538, 1451, 1432, 1368, 1293, 1202, 1154, 1080, 1032, 841, 783, 741, 691.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 8.48 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 163.5 (CO), 163.0 (CO), 152.3 (C), 148.0 (CH), 145.4 (C), 144.6 (C), 138.9 (CH), 123.3 (CH), 118.3 (CH), 114.2 (C), 52.7 (CH₃), 52.0 (CH₃), 13.1 (CH₃).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] T. C. Stamatatos, C. G. Efthymiou, C. C. Stoumpos, S. P. Perlepes, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3361.
- [2] A. Tsohos, S. Dionyssopoulou, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, E. G. Bakalbassis, S. P. Perlepes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 983.
- [3] G. S. Papaefstathiou, S. P. Perlepes, A. Escuer, R. Vicente, M. Font-Bardia, X. Solans, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 884.
- [4] A. K. Boudalis, B. Donnadieu, V. Nastopoulos, J. M. Clemente-Juan, A. Mari, Y. Sanakis, J.-P. Tuchagues, S. P. Perlepes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2266.
- [5] A. K. Boudalis, Y. Sanakis, J. M. Clemente-Juan, D. Donnadieu, V. Nastopoulos, A. Mari, Y. Coppel, J.-P. Tuchagues, S. P. Perlepes, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2514.
- [6] H. Sartzi, C. C. Stoumpos, M. Giouli, I. I. Verginadis, S. C. Karkabounas, L. Cunha-Silva, A. Escuer, S. P. Perlepes, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11984.
- [7] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15287.
- [8] B. Abarca, I. Alkorta, R. Ballesteros, F. Blanco, M. Chadlaoui, J. Elguero, F. Mojarrad, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3905.
- [9] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5785.
- [10] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *ARKIVOC* **2008**, (vii), 73.
- [11] G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 967.
- [12] G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2719.
- [13] X.-D. Chen, T. C. W. Mak, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1107.
- [14] C. R. Goldsmith, T. D. P. Stack, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6048.
- [15] L. P. Battaglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pelizzi, G. Pelizzi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 2651.
- [16] W. D. Crow, C. Wentrup, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6149.
- [17] D. Bethell, A. R. Newall, G. Stevens, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. B: Physical Organic* **1969**, 745.
- [18] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, P. D'Ocon, M. D. Ivorra, M. Valiente, *ARKIVOC* **2002**, (x), 9.
- [19] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Tetrahedron Lett* **1980**, *21*, 4529.
- [20] G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8257.
- [21] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *ARKIVOC* **2002**, (vi), 145.

- [22] B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, F. Mojarred, *Tetrahedron Lett* **1986**, *27*, 3543.
- [23] B. Abarca, F. Mojarred, G. Jones, C. Phillips, N. Ng, J. Wastling, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3005.
- [24] B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, E. Garcia-Espana, C. Ramirez de Arellano, *ARKIVOC* **2005**, (*xiv*), 71.
- [25] B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, A. Bouillon, V. Collot, J.-R. Domínguez, J.-C. Lancelot, S. Rault, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4887.
- [26] B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, F. Blanco, E. Garcia-Espana, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8101.
- [27] G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, R. Ballesteros, B. Abarca, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 163.
- [28] B. Abarca, R. Ballesteros, B. Gay, J.-R. Dominguez, *ARKIVOC* **2004**, 42.
- [29] H. Germain, C. S. Harris, H. Lebraud, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6376.
- [30] C. Cebrián, A. de Cózar, P. Prieto, A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. R. Carrillo, A. M. Rodríguez, F. Montilla, *Synlett* **2010**, 55.
- [31] B. Abarca, R. Adam, R. Ballesteros, L. Chiassai, C. Gamón, *ARKIVOC* **2012**, *ix*, 229.
- [32] K. Ziegler, H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 1847.
- [33] H. Gilman, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 457.
- [34] R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pay-B* **1978**, *97*, 116.
- [35] H. Nakamura, M. Aizawa, A. Murai, *Synlett* **1996**, *10*, 1015.
- [36] W. M. Boesveld, M. F. Lappert, *Chem. Commun.* **1997**, *0*, 2091.
- [37] L. Strekowski, A. Strekowska, R. A. Watson, F. A. Tanius, L. T. Nguyen, W. D. Wilson, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1415.
- [38] W. D. Wilson, L. Strekowski, F. A. Tanius, R. A. Watson, J. L. Mokrosz, A. Strekowska, G. D. Webster, S. Neidle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8292.
- [39] L. Strekowski, W. D. Wilson, J. L. Mokrosz, M. J. Mokrosz, D. B. Harden, F. A. Tanius, R. L. Wydra, S. A. Crow, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 580.
- [40] D. B. Harden, M. J. Mokrosz, L. Strekowski, *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 4137.
- [41] N. Ple, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem* **1995**, *60*, 3781.
- [42] A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4489.
- [43] L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058.
- [44] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, D. Gitis, M. Baidossi, D. E. Ponde, Y. Sasson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 1809.

- [45] T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 200.
- [46] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1983**, *34*, 79.
- [47] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnouy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12881.
- [48] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 305.
- [49] E. Knoevenagel, B. Bergdoit, *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2857.
- [50] H. Meerwein, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1925**, *444*, 221.
- [51] A. Verley, *Bull. Soc. Fr.* **1925**, *37*, 537.
- [52] W. Ponndorf, *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138.
- [53] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1937**, *56*, 137.
- [54] G. Brieger, T. J. Nestricks, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567.
- [55] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
- [56] R. M. Kellogg, *In Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds; Pergamon; Vol 8, Chapter 1.3, Oxford, **1991**.
- [57] J. E. Backvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105.
- [58] S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201.
- [59] S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.
- [60] J. S. M. Samec, J. E. Backvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.
- [61] M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084.
- [62] T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 393.
- [63] D. S. Matharu, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills, *Chem. Comm.* **2006**, 3232.
- [64] T. Zweifel, J. V. Naubron, T. Buttner, T. Ott, H. Grutzmacher, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3245.
- [65] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, S. Miyazawa, H. Sugihara, T. Hirose, K. Kasuga, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11076.
- [66] O. Soltani, M. A. Ariger, H. Vázquez-Villa, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2893.
- [67] F. Alonso, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 284.
- [68] F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 379.
- [69] O. Muhammad, S. U. Sonavane, Y. Sasson, M. Chidambaram, *Catal. Lett.* **2008**, *125*, 46.
- [70] J. Li, R. Hua, T. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2966.

- [71] P. K. Mandal, J. S. McMurray, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599.
- [72] Y. Xiang, X. Li, C. Lu, L. Ma, Q. Zhang, *Appl. Catal. Gen.* **2010**, *375*, 289.
- [73] M. L. Coleman, T. J. Shepherd, J. J. Durham, J. E. Rouse, G. R. Moore, *Anal. Chem.* **1982**, *54*, 993.
- [74] J. A. Karhu, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 4728.
- [75] G. P. Li, H. F. Jiang, J. H. Li, *Green Chem.* **2001**, *3*, 250.
- [76] N. Iwasa, S. Kudo, H. Takahashi, S. Masuda, N. Takezawa, *Catal. Lett.* **1993**, *19*, 211.
- [77] C. Rameshan, W. Stadlmayr, C. Weilach, S. Penner, H. Lorenz, M. Havecker, R. Blume, T. Rocha, D. Teschner, A. Knop-Gericke, R. Schlogl, N. Memmel, D. Zemlyanov, G. Rupprechter, B. Klotzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3224.
- [78] F. Alonso, I. Osante, M. Yus, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 305.
- [79] G. J. Bodwell, J. J. Fleming, D. O. Miller, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3577.
- [80] A. Caravano, W. Pan, S. P. Vincent, *ARKIVOC* **2007**, *x*, 348.
- [81] E. Ouellet, D. Poirier, *Synlett* **2011**, *14*, 2025.
- [82] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**, pp. 2143.
- [83] J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2741.
- [84] G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. Y. Wong, A. C. Yarham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 78
- [85] B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, *ARKIVOC* **2007**, (*iv*), 297.
- [86] S. Chuprakov, F. W. Hwang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757.
- [87] S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4463.
- [88] D. Bethell, A. R. Newall, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. B: Physical Organic* **1971**, *0*, 23.
- [89] S. P. McManus, *Vol. 26* (Ed.: A. Press), **1973**, pp. 92.
- [90] W. Lai, C. Li, H. Chen, S. Shaik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5556.
- [91] W. Braun, A. M. Bass, M. Pilling, *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 5131.
- [92] W. H. Bunnelle, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 335.
- [93] J. C. Scaiano, W. G. McGimpsey, H. L. Casal, *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 1612.
- [94] F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11150.
- [95] I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2863.

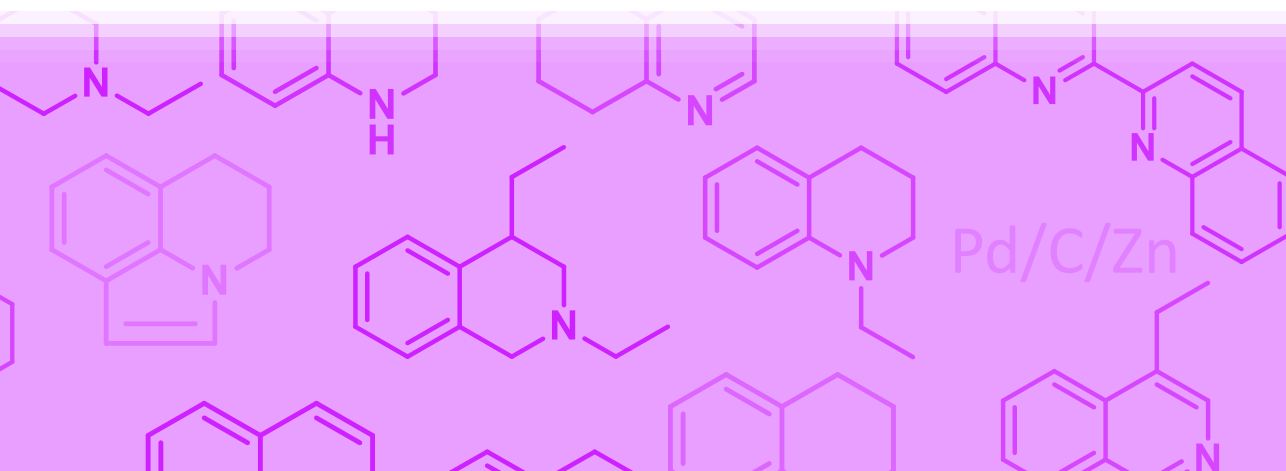
- [96] G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, *83*, 1.
- [97] B. Abarca, G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2010**, *100*, 195.
- [98] G. Maas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186.
- [99] T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091.
- [100] A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223.
- [101] M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
- [102] Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- [103] X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162.
- [104] Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1015.
- [105] K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
- [106] R. Huisgen, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 757.
- [107] M. Kissane, A. R. Maguire, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845.
- [108] Y.-P. Yen, F.-K. Jan, S.-P. Lee, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1997**, *103*, 95.
- [109] Y. Nakano, M. Hamaguchi, T. Nagai, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1135.
- [110] V. K. Aggarwal, J. de Vicente, R. V. Bonnert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381.
- [111] M. E. Jung, S.-J. Min, K. N. Houk, D. Ess, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9085.
- [112] D. Simovic, M. Di, V. Marks, D. C. Chatfield, K. S. Rein, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 650.
- [113] N. Jiang, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2004**, 394.
- [114] J. Moran, C. S. McKay, J. P. Pezacki, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 148.
- [115] Q. Sha, Y. Wei, *Synthesis* **2013**, *45*, 413.
- [116] S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- [117] H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- [118] G. Audran, H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 575.
- [119] E. David, G. Milanole, P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904.
- [120] D. Y. K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631.
- [121] J. Barluenga, N. Quiñones, M. Tomás-Gamasa, M.-P. Cabal, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2312.
- [122] R. Faust, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.

- [123] B. Morandi, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 938.
- [124] J.-I. Ito, S. Ujiie, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4986.
- [125] S. R. Ovalles, J. r. H. Hansen, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4284.
- [126] Z.-Y. Cao, X. Wang, C. Tan, X.-L. Zhao, J. Zhou, K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8197.
- [127] P. S. Coelho, E. M. Brustad, A. Kannan, F. H. Arnold, *Science* **2013**, *339*, 307.
- [128] Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 5350.
- [129] C. Plüg, A. Kuhn, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1366.
- [130] W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 2193.
- [131] N. Fu, A. D. Allen, S. Kobayashi, P. A. Sequeira, M. Shang, T. T. Tidwell, M. Mishima, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6210.
- [132] C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1755.
- [133] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556.
- [134] K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- [135] M. L. Clarke, M. B. France, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9003.
- [136] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9414.
- [137] M.-X. Zhao, M.-X. Wang, Z.-T. Huang, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1309.
- [138] L.-R. Wen, C.-Y. Jiang, M. Li, L.-J. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 293.
- [139] M. Li, P. Shao, S.-W. Wang, W. Kong, L.-R. Wen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8956.
- [140] T. K. Sarkar, P. Gangopadhyay, T. K. Satapathi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 395.
- [141] P. S. Aburel, W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2344.
- [142] S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901.
- [143] D. R. Sliskovic, University of Keele (Staffordshire, UK), **1982**.
- [144] P. S. Skell, A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5430.
- [145] J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4506.
- [146] J. H. Boyer, R. Borgers, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 678.
- [147] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *ARKIVOC* **2002**, (x), 52.
- [148] M. Chadlaoui, Tesis doctoral, Universitat de València (València), **2004**.
- [149] S. D. Bull, S. G. Davies, S. W. Epstein, A. C. Garner, N. Mujtaba, P. M. Roberts, E. D. Savory, A. D. Smith, J. A. Tamayo, D. J. Watkin, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7911.

- [150] *Producto comercial Sigma-Aldrich.*
- [151] P. G. Campbell, P. C. Teague, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1371.
- [152] C. Osuch, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1723.
- [153] I. Suzuki, *Pharm. Bull.* **1956**, *4*, 211.
- [154] C. S. Marvel, A. T. Tweedie, *J. Economy, J. Org. Chem* **1956**, *21*, 1420.
- [155] H. Yamanaka, *Heterocycles* **1976**, *4*, 1897.

CAPÍTULO IV

Reacciones de transferencia de hidrógeno a quinolinas con el sistema Pd/C/Zn



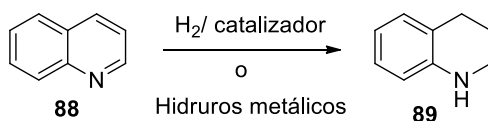
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Las reacciones de hidrogenación de heterociclos nitrogenados han resultado siempre un reto debido a la gran estabilidad por resonancia del núcleo aromático de estos compuestos.^[1] Como se ha comentado en el apartado D del capítulo III de esta memoria, la mezcla de metales Pd/C/Zn con un dador de hidrógeno es capaz de hidrogenar al anillo de piridina de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1**. Sin embargo, tal y como se explicó en el capítulo anterior, las triazolopiridinas en estas condiciones dan lugar también a piridinas 2-sustituidas que provienen de la reacción de apertura del anillo de triazol, pérdida de nitrógeno y generación de un piridil carbeno que se estabiliza dando lugar a estos compuestos.

Esta especial reactividad de las triazolopiridinas las hace no ser los sustratos más adecuados para estudiar la reacción de transferencia de hidrógeno con el sistema Pd/C/Zn a un heterociclo nitrogenado. Por este motivo, dado el gran interés que presentan estas reacciones, se decidió continuar su estudio utilizando como catalizador la mezcla de metales Pd/C/Zn, con distintos dadores de hidrógeno y quinolina como heterociclo.

1.1 Reacciones de hidrogenación de quinolinas

El anillo de piridina de las quinolinas se hidrogena con mayor facilidad que el de benceno, de forma que cuando se somete a la quinolina **88** a las condiciones clásicas de hidrogenación, generalmente se obtiene la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89**.^[2] Las condiciones descritas para llevar a cabo esta reducción implican la utilización de bien hidrógeno molecular y un catalizador (Pt, Co, Ni, Pd/C), o bien un hidruro metálico (NaBH₄ o LiEt₃BH) (**Esquema IV-1**).^[3]



Esquema IV-1. Hidrogenación de la quinolina en condiciones clásicas.

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas son productos que presentan un gran interés ya que forman parte de la estructura de muchos productos naturales y de moléculas con actividad biológica. En la **Figura IV-1** podemos ver ejemplos de compuestos con la unidad de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina o 1,2,3,4-tetrahidroquinolona que son fármacos, como la oxamniquina (antihelmíntico usado contra *Schistosoma mansoni*) o el nicainoprol (antiarrítmico), y de un producto natural como es alcaloide discorhabdin C, aislado de la esponja marina *Latrunculia* y con actividad anticancerígena.^[3-4]

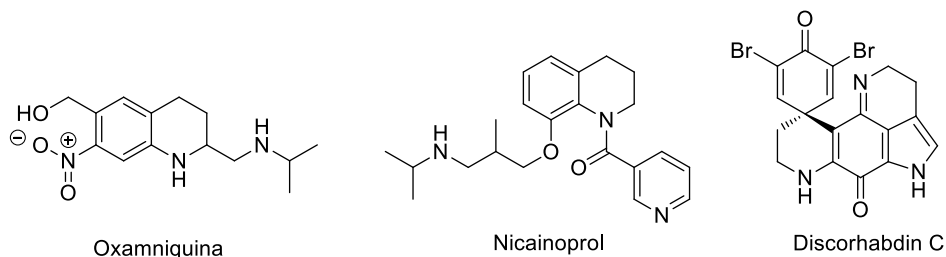


Figura IV-1. Derivados de interés.

Para la obtención de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, se han descrito diversas reacciones de transferencia de hidrógeno a quinolinas. En la bibliografía se encuentran ejemplos de estas reacciones catalizadas por rodio, usando como fuente de hidrógeno isopropanol^[5] o una mezcla de agua y ácido fórmico.^[6] También encontramos ejemplos de transferencia de hidrógeno a quinolinas catalizada por iridio usando como fuente de hidrógeno isopropanol^[7-8] o el éster de Hantzsch.^[9] Además, se han obtenido 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas a partir de quinolinas con el sistema $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-Areno}$, el cual utiliza el agua como fuente de hidrógeno y genera in situ Ni^0 que actúa como catalizador para la hidrogenación.^[10]

Derivados de la quinolina también se han hidrogenado organocatalíticamente y enantioselectivamente utilizando ácidos de Brønsted quirales como catalizadores (ácidos fosfóricos con quiralidad axial), y el éster de Hantzsch como dador de hidrógeno.^[11-12]

En cuanto a ejemplos de transferencia de hidrógeno a quinolinas catalizada por paladio, no se encuentran muchos en la bibliografía. En 1992 se describió que el Pd/C cataliza la hidrogenación de la 2-metilquinolina a 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina utilizando como fuente de hidrógeno una mezcla de ácido fórmico y trietilamina.^[13] Más recientemente, en 2001, Couturier y colaboradores, desarrollaron una metodología que consistía en realizar la reacción de transferencia de hidrógeno a la quinolina con aductos de borazano ($\text{R}_3\text{B-NH}_2\text{R}$) y Pd/C en metanol, de manera que el paladio cataliza la metanólisis de los borazanos y este sistema es capaz de hidrogenar a la quinolina.^[14] Por último, en 2011 se describió una metodología *one pot* de transferencia de hidrógeno y N-formilación a quinolinas e indoles utilizando Pd/C y ácido fórmico como disolvente y fuente de hidrógeno.^[15]

1.2 Objetivos

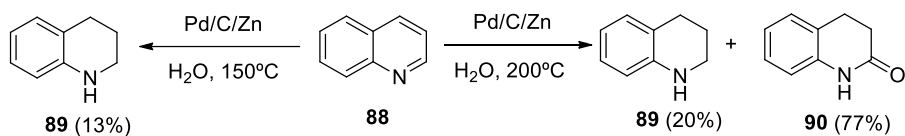
Teniendo en cuenta el gran interés de las reacciones de transferencia de hidrógeno a heterociclos aromáticos y la gran utilidad de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas se plantearon los siguientes objetivos:

- Estudiar la reacción de transferencia de hidrógeno a quinolinas con la combinación de metales Pd/C/Zn utilizando como fuente de hidrógeno agua, alcoholes o mezclas alcohol/agua.
- Estudiar estas reacciones con otros heterociclos nitrogenados.
- Profundizar en el mecanismo de estas transformaciones.

2. REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE HIDRÓGENO A QUINOLINAS CON EL SISTEMA Pd/C/Zn

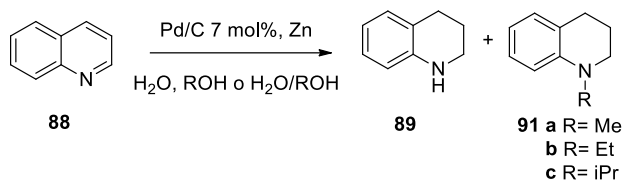
Estas reacciones se llevaron a cabo usando como sustrato modelo la quinolina **88**. Se hicieron en un autoclave a 150°C con Pd/C al 7% mol, diferentes cantidades de Zn y el correspondiente disolvente (agua, alcohol o mezclas alcohol/agua) (Tabla IV-1). El agua, alcohol o las mezclas alcohol/agua tenían el doble papel de actuar como disolventes y dadores de hidrógeno.

Primeramente se estudió la reacción de la quinolina en estas condiciones con diferentes dadores de hidrógeno. Cuando la reacción se llevó a cabo en agua con 1.5 equivalentes de Zn y durante 40 horas se obtuvo la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89**, pero en bajo rendimiento (13%) (Esquema IV-2, Tabla IV-1, entrada 1). Con el fin de aumentar el rendimiento de esta reacción, se repitió a 200°C (Esquema IV-2, Tabla IV-1, entrada 2), en este caso el rendimiento de la tetrahidroquinolina **89** aumentó ligeramente (20%) pero se formó como producto mayoritario la 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona **90** (77%).



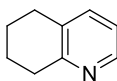
Esquema IV-2. Reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en H₂O.

En este punto se pasó a ensayar la reacción con mezclas de agua y alcoholes primarios, concretamente metanol (entrada 3) y etanol (entradas 4-6), con 1.5 equivalentes de Zn a 150°C (Esquema IV-3). En el caso de la mezcla agua/etanol se ensayó la reacción a diferentes tiempos (15, 24 y 40 horas). En estos casos se obtuvieron mezclas de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89** y una interesante N-alquil-tetrahidroquinolina **91**, excepto cuando la reacción se hizo con H₂O/EtOH durante 40 horas, (entrada 6), en este caso solo se obtuvo la N-etil-tetrahidroquinolina **91b** en un 96%. El hecho de que se obtuvieran tetrahidroquinolinas N-alquiladas en un solo paso desde la quinolina resultaba de gran interés, ya que esto implica que se dé una reacción de transferencia de hidrógeno para formar la tetrahidroquinolina a partir de la quinolina, seguida de una reacción de N-alquilación de la amina secundaria de la tetrahidroquinolina con un alcohol. Esta última reacción probablemente ocurre mediante un mecanismo de autotransferencia de hidrógeno, lo que se estudiará con detalle más adelante (véase página 261).



Esquema IV-3. Reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en H₂O, ROH o H₂O/ROH.

Cuando se ensayó la misma reacción pero con mezclas de agua con alcoholes secundarios y terciarios (*i*PrOH y *t*BuOH) (entradas 7-9) se obtuvo la tetrahydroquinolina **89** en rendimientos moderados. En el caso de la reacción con H₂O/*i*PrOH (entrada 7), también se formaron en bajos rendimientos la 5,6,7,8-tetrahydroquinolina **92** (15%) y la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **90** (17%). En el caso de las reacciones con la mezcla H₂O/*t*-BuOH, tanto cuando estas se mantuvieron 24 o 40 horas (entradas 8 y 9), se obtuvo también la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **90** en bajos rendimientos.



92

Figura IV-2. 5,6,7,8-Tetrahydroquinolina.

A continuación, se llevaron a cabo las reacciones de la quinolina con Pd/C/Zn a 150°C utilizando como disolventes y dadores de hidrógeno alcoholes. En el caso de los alcoholes primarios (MeOH y EtOH) (entradas 10-17), la selectividad de estas reacciones mejoró considerablemente y en todos los casos se obtuvieron únicamente los productos correspondientes a la transferencia de hidrógeno y N-alkilación *one pot* **91**.

En las reacciones con isopropanol (entradas 18-21), en cambio, se obtuvieron ambos productos (la tetrahydroquinolina **89** y la N-isopropil-tetrahydroquinolina **91c**), sin embargo la tetrahydroquinolina **89** se obtuvo en una proporción muy superior.

La reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en terbutanol (entrada 22) dio lugar solamente a trazas del producto de hidrogenación. Esto lleva a deducir que los alcoholes terciarios no son buenos dadores de hidrógeno en esta reacción.

En este punto se pasó a estudiar la influencia de la cantidad de Zn presente en la reacción. Para ello se llevaron a cabo las reacciones con la quinolina y Pd/C 7% mol en EtOH durante 24 horas con 0.05, 0.5, 1.5 y 3 equivalentes de Zn (entradas 11, 12, 14 y 16, respectivamente). En las reacciones con 0.05 y 0.5 equivalentes de Zn se obtuvo la tetrahydroquinolina N-alkilada **91b** en un 28% y un 50%, respectivamente. En cambio, cuando se utilizaron 1.5 o 3 equivalentes de Zn se obtuvo en ambos casos el producto

en altos rendimientos (90 y 95% respectivamente). De estos resultados se deduce que la reacción funciona bien utilizando a partir de 1.5 equivalentes de Zn.

Dado que los mejores resultados se han obtenido con la utilización como disolventes y dadores de hidrógeno el etanol y el isopropanol, se probaron las reacciones con estos alcoholes con 1.5 y 3 equivalentes de Zn durante 24 y 40 horas. De estas experiencias podemos deducir que se consigue el mejor rendimiento para la obtención de **91b** cuando la reacción se lleva a cabo con etanol, durante 40 horas y 1.5 equivalentes de Zn (entrada 15), y el mejor rendimiento para la obtención de **89** con isopropanol durante 24 horas y con 3 equivalentes de Zn (entrada 20).

Tabla IV-1: Reacciones de la quinolina **88** con Pd/C/Zn. ^a

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Eq. Zn	Rendimiento (%) ^b	
				89	91
1	H ₂ O	40	1.5	13	-
2 ^c	H ₂ O	40	1.5	20	-
3	H ₂ O/MeOH	40	1.5	15	31
4	H ₂ O/EtOH	15	1.5	33	43
5	H ₂ O/EtOH	24	1.5	60	24
6	H ₂ O/EtOH	40	1.5	-	96
7 ^d	H ₂ O/ <i>i</i> PrOH	40	1.5	21	-
8 ^e	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH	24	1.5	30	-
9 ^e	H ₂ O/ <i>t</i> -BuOH	40	1.5	32	-
10	MeOH	40	1.5	-	75
11	EtOH	24	0.05	-	28
12	EtOH	24	0.5	-	50
13	EtOH	15	1.5	-	83
14	EtOH	24	1.5	-	90
15	EtOH	40	1.5	-	96
16	EtOH	24	3	-	95
17	EtOH	40	3	-	89
18	<i>i</i> PrOH	24	1.5	84	12
19	<i>i</i> PrOH	40	1.5	86	9
20	<i>i</i> PrOH	24	3	88	11
21	<i>i</i> PrOH	40	3	80	20
22	<i>t</i> -BuOH	40	1.5	3	-

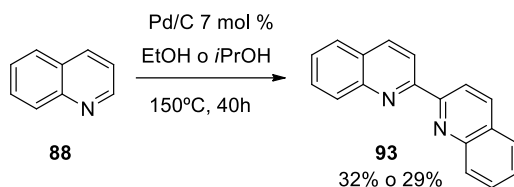
^a Condiciones estándar: Quinolina 100mg (0.76 mmol), Zn, 7% mol de Pd/C (10%), 150°C, 3ml de volumen total (en el caso de las mezclas de disolvente 1.5ml ROH/ 1.5ml H₂O);

^b Rendimiento aislado ; ^c Reacción a 200°C, también se obtuvo la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **90** (77%); ^d Se obtuvieron también la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina **92** (15%) y la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **90** (17%); ^e También se obtuvo la 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (5%).

Con el fin de entender mejor estos resultados, se llevaron a cabo experimentos “en blanco” que consistieron en someter a la quinolina a las condiciones habituales de reacción con EtOH o *i*PrOH a 150°C durante 40 horas, usando solamente Pd/C, Zn o sin metal (Tabla IV-2). En ningún caso se obtuvieron los compuestos **89** o **91** lo que indica

que para que se dé la reacción de transferencia de hidrógeno del alcohol a la quinolina es necesaria la presencia de la combinación de metales (Pd/C y Zn).

Es de destacar que cuando se hicieron las reacciones de la quinolina con Pd/C (7% mol), tanto en EtOH como en *i*PrOH se obtuvo la 2,2'-biquinolina en rendimientos moderados (32% en la reacción con EtOH y 29% en la de isopropanol) como único producto (**Esquema IV-4**).



Esquema IV-4. Reacción de la quinolina con Pd/C en EtOH o *i*PrOH.

Además, también se probó la reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en EtOH durante 40 horas pero a 100°C. En estas condiciones tampoco hubo reacción de transferencia de hidrógeno, de lo que se deduce que es necesario llevar la mezcla a 150°C para que la reacción de transferencia de hidrógeno funcione. Sin embargo, en esta experiencia sí que pudo aislarse la 2,2'-biquinolina **93** en un 59%. Este producto nunca se aisló cuando las reacciones se hicieron con la combinación de metales (Pd/C/Zn) a 150°C.

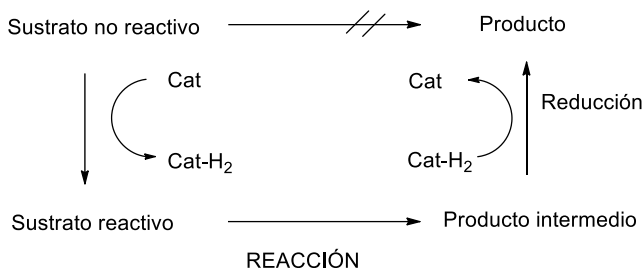
Hay ejemplos en la bibliografía de reacción de dimerización de la piridina por su posición C2 catalizada por Ni/RANEY^[16] y Pd/C.^[17] Además recientemente se ha publicado una patente de esta misma reacción con la quinolina catalizada por Pd/C.^[18]

Como se ha comentado brevemente con anterioridad, el hecho de que se obtengan los compuestos **91**, en las condiciones que hemos descrito, puede ser debido a una reacción de autotransferencia de hidrógeno. Con el fin de confirmar esta posibilidad se ha estudiado con detalle este tipo de reacción en tetrahydroquinolinas. A continuación se describe el trabajo llevado a cabo.

2.1 Reacciones de autotransferencia de hidrógeno en tetrahidroquinolinas

2.1.1 Introducción

Las reacciones de autotransferencia de hidrógeno (*hydrogen autotransfer*),^[19] también denominadas de préstamo de hidrógeno (*borrowing hydrogen*)^[20] son un tipo de reacciones de transferencia de hidrógeno en las cuales un sustrato, que puede considerarse no activado (alcohol, amina o alcano), se activa por dehidrogenación mediada por un catalizador, dando lugar a un sustrato más reactivo (aldehído o cetona, imina o alqueno), el cual es capaz de reaccionar y forma un producto intermedio que se hidrogena regenerando a su vez al catalizador (**Esquema IV-5**).^[21]



Esquema IV-5. Secuencia de las reacciones de autotransferencia de hidrógeno o préstamo de hidrógeno.

En este tipo de reacciones no hay reducción ni oxidación neta, solo hay un paso intermedio en el que el catalizador capta temporalmente hidrógeno del sustrato para dar lugar al sustrato activado, que es capaz de reaccionar y formar un producto intermedio que finalmente se hidrogena. Se entiende que es un préstamo o una autotransferencia de hidrógeno, en cuanto que el catalizador solo lo capta temporalmente del sustrato no reactivo y luego lo devuelve al producto intermedio para formar el producto final. Cabe destacar que en función del tipo de catalizador elegido, la reacción procederá mediante un intermedio de monohidruro o dihidruro metálico.

Estas reacciones son de una gran eficiencia atómica, ya que son capaces de conseguir la activación de sustratos sin utilizar gran número de reactivos ni hidrógeno molecular, por lo que están englobadas en el campo de la *green chemistry*.^[22]

Las reacciones de autotransferencia de hidrógeno pueden clasificarse en función del sustrato que se activa:

- Activación de alcoholes: Estos sustratos se activan a aldehídos o cetonas, los cuales, por el mecanismo comentado anteriormente reaccionan con aminas para dar lugar a reacciones de N-alkilación,^[19-20, 23-28] o con nucleófilos de carbono, para dar lugar a formación de enlaces carbono-carbono.^[20, 25-26, 29-30]

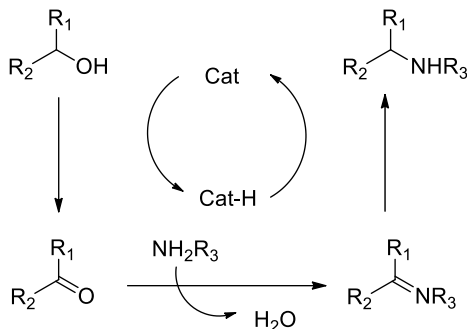
- Activación de aminas: La dehidrogenación de estas formará iminas que pueden dar lugar, mediante el mecanismo anteriormente comentado, por reacción con otra amina, a reacciones de transaminación.^[19, 23]
- Activación de alcanos: Se encuentran ejemplos de dehidrogenación de los mismos para formar alquenos, que pueden dar lugar a reacciones de metátesis con olefinas para formar un nuevo alqueno, que finalmente se hidrogena y forma un nuevo alcano de cadena más larga.^[31-32]

Las reacciones de autotransferencia de hidrógeno más estudiadas son las de activación de alcoholes para dar lugar a reacciones de N-alquilación, y en estas centraremos nuestra atención. En estas transformaciones se consigue la alquilación de una amina con un alcohol.

La metodología clásica de alquilación de aminas implica el uso de agentes alquilantes, como haluros de alquilo.^[33] En la mayoría de casos estas reacciones llevan asociadas problemas de selectividad dado el difícil control de la alquilación múltiple, y de toxicidad, por la naturaleza alquilante de los reactivos. Por estas razones, conseguir la alquilación de aminas con alcoholes presenta un gran interés, ya que evita los problemas de toxicidad y selectividad en una de las reacciones más utilizadas en la industria.^[34]

Además, si se ve el proceso desde el punto de vista de la activación de alcoholes en reacciones de sustitución, la metodología clásica para llevar a cabo estas reacciones implica convertir a los alcoholes en buenos grupos salientes mediante protonación o conversión en haluros o sulfonatos. Estos procesos conllevan la utilización de medio ácido, lo cual presenta el problema de desactivar al correspondiente nucleófilo, especialmente las aminas, o la utilización de reactivos tóxicos.^[35] Teniendo en cuenta estos inconvenientes, la activación de alcoholes mediante un proceso de préstamo o autotransferencia de hidrógeno resulta especialmente interesante.^[26]

Tal y como hemos explicado en el mecanismo general de autotransferencia de hidrógeno (**Esquema IV-5**), en estas reacciones el alcohol actúa como fuente de hidrógeno y se oxida a aldehído o cetona, de manera que se forma el correspondiente hidruro metálico (de tipo monohidruro o dihidruro). El compuesto carbonílico generado, reacciona con la correspondiente amina dando lugar a una imina, la cual se hidrogena formando finalmente la nueva amina alquilada y regenerando el catalizador (**Esquema IV-6**).



Esquema IV-6. Reacción de autotransferencia de hidrógeno de activación de alcoholes para la N-alquilación.

Uno de los primeros ejemplos de reacción de alquilación de aminas con alcoholes que se encuentran en la bibliografía data del año 1932. En este año Winans y Adkins publicaron una serie de reacciones de alquilación de aminas con alcoholes mediadas por un catalizador heterogéneo de níquel.^[36]

Debido al gran interés de estas reacciones, este es un campo muy activo en la química orgánica actual y se encuentran en la bibliografía muchos ejemplos recientes de este tipo de reacción. Así, podemos encontrar trabajos de reacciones de N-alquilación con alcoholes mediadas por diversos catalizadores sobre todo de iridio,^[37-38] rutenio,^[39-40] cobre,^[41] hierro^[42] o catalizadores ácidos (zeolitas, arcillas, óxidos).^[24]

Las reacciones de alquilación de aminas con alcoholes usando la estrategia de autotransferencia de hidrógeno y mediadas por paladio, son menos frecuentes. Se encuentran en la bibliografía dos ejemplos clásicos en los que el paladio “black” cataliza la alquilación de 2-feniletilamina^[43] y hexilamina^[44] con alcohol bencílico. En 2010 Corma y colaboradores estudiaron la alquilación de aminas con alcoholes mediada por un catalizador de Pd/MgO.^[45] Un año más tarde, se publicó un ejemplo de una reacción similar con Pd/Fe₂O₃.^[46] En este mismo año Yus y colaboradores publicaron el mismo tipo de reacción pero esta vez con un catalizador homogéneo de Pd(II), como es el Pd(OAc)₂.^[47]

En la bibliografía se encuentran pocos ejemplos de reacción de N-alquilación de tetrahydroquinolinas con alcoholes. Concretamente, en 2011, se publicaron dos trabajos en los que se daba a conocer esta reacción mediada en un caso por un catalizador de iridio^[48] y en el otro caso por uno de hierro.^[42]

Teniendo en cuenta estos antecedentes y los resultados obtenidos en las experiencias anteriormente descritas nos planteamos un nuevo **objetivo**:

- Estudiar la reacción de N-alquilación de tetrahydroquinolinas con alcoholes utilizando como catalizador la combinación Pd/C/Zn.

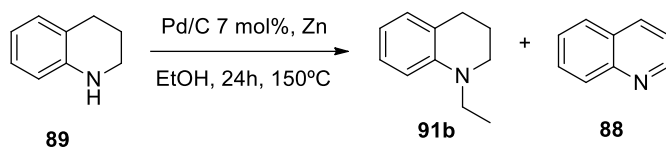
2.1.2 Reacción de N-alquilación de la tetrahydroquinolina

Hasta este momento, habíamos estudiado la reacción de hidrogenación y N-alquilación de la quinolina con alcoholes y Pd/C/Zn como un conjunto, ya que, en función del alcohol utilizado, esta reacción da lugar al producto *one pot* de hidrogenación y N-alquilación **91** o simplemente a la tetrahydroquinolina **89** proveniente de la hidrogenación.

Teniendo en cuenta todos los antecedentes que existen en la bibliografía sobre la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes mediada por un catalizador, mediante un proceso de autotransferencia de hidrógeno, se pensó que en nuestro caso la N-alquilación estaba ocurriendo por un mecanismo de este tipo. Esto implica que para la formación de cada N-alkil-tetrahydroquinolina **91**, primeramente la quinolina debe hidrogenarse a 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **89**. Además, un proceso de este tipo también explicaría el hecho de que un alcohol secundario (*i*PrOH) reaccionara en menor proporción que uno primario (MeOH o EtOH) en la reacción de N-alquilación, ya que una cetona es menos reactiva frente a la adición nucleofílica que un aldehído.

Como se ha visto en la introducción de este capítulo (apartado 2.1.1), existen varios ejemplos de reacción de N-alquilación con alcoholes catalizada por Pd. Por este motivo, resultaba interesante aclarar si la presencia de la combinación de metales (Pd/C/Zn) era necesaria para que se diera también esta reacción.

Con este objetivo, se llevaron a cabo una serie de reacciones en las que la mezcla de 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **89** y EtOH se calentó durante 24 horas, a 150°C con Pd/C/Zn, sin metales y con cada uno de los metales por separado (**Tabla IV-2**). Para realizar estas pruebas se eligió el etanol, ya que había dado los mejores resultados en la reacción de N-alquilación (**Esquema IV-7**).



Esquema IV-7. Reacción de la tetrahydroquinolina **89** con Pd/C/Zn en EtOH.

En estas experiencias se comprobó que, a pesar de que el Pd/C era capaz de catalizar la reacción de N-alquilación de la tetrahydroquinolina sin la presencia del Zn, esta reacción ocurría con mayor eficiencia cuando había Zn en la mezcla de reacción (el rendimiento del producto de alquilación pasaba de un 50 a un 93%). Esto sugiere que el Zn actúa de un modo que hace el proceso de préstamo o autotransferencia de hidrógeno más favorable. Sin embargo, el Zn por él solo no es capaz de catalizar esta reacción.

En estas reacciones se obtiene también quinolina **88** en pequeña proporción, lo cual puede explicarse en parte por la conocida actividad del paladio como catalizador de la dehidrogenación de heterociclos aromáticos nitrogenados.^[49]

Tabla IV-2: Contribución del Zn, Pd/C y la mezcla de metales a la reacción de N-alquilación.^a

Entrada	Pd/C	Zn	Rendimiento (%) ^b	
	(% mol)	(eq)	91b	88
1	7	3	93	5
2	7	-	50	47
3	-	3	-	30
4	-	-	-	15

^a Condiciones estándar: 1,2,3,4-Tetrahidroquinolina (0.76 mmol), Zn, 7% mol de Pd/C (10%), 150°C, 3ml de EtOH; ^b Rendimiento aislado.

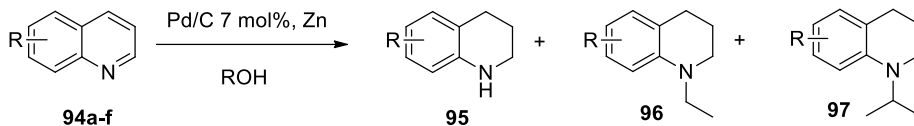
2.2 Reacciones de hidrogenación y N-alquilación de quinolinas metil sustituidas con Pd/C/Zn y alcoholes

Con el fin de estudiar el ámbito de esta reacción y la influencia de los factores estéricos en la misma, se decidió someter a una serie de quinolinas metil sustituidas **94a-f** a las condiciones optimizadas para la quinolina **88** con etanol e isopropanol (véase **Tabla IV-1**, entradas 15 y 20, página 259).

Cuando se llevaron a cabo las reacciones a partir de las metil quinolinas **94a-f** en etanol (**Tabla IV-3**, entradas 1-6) se obtuvieron los productos derivados de la hidrogenación y N-alquilación *one pot* **96** como únicos productos, excepto a partir de las 2-metil y 8-metilquinolina **94a** y **94f** en los que también se obtuvo el producto derivado solo de la hidrogenación **95** (entradas 1 y 6) (**Esquema IV-8**). Esto puede explicarse por el factor estérico del grupo metilo en estas posiciones que impide la reacción de N-alquilación. En general los rendimientos de estas reacciones fueron altos, excepto en el caso de la 4-metilquinolina (entrada 3) y en el caso de la 8-metilquinolina (entrada 6) en los que se obtuvieron las correspondiente N-etil-tetrahidroquinolinas **96c** y **96f** en un rendimiento moderado. Yamaguchi y colaboradores habían obtenido un resultado similar con quinolinas 4-sustituidas utilizando un sistema catalítico de iridio.^[7]

En el caso de las reacciones con isopropanol (**Tabla IV-3**, entradas 7-12) se obtuvieron mezclas del producto de hidrogenación **95** y el de hidrogenación y N-alquilación *one pot* **97**, en las cuales el producto de hidrogenación **95** era mucho más abundante (**Esquema IV-8**). Sin embargo, en las reacciones a partir de 2-metil y 8-metilquinolina, **94a** y **94f**, solo se obtuvieron los productos de hidrogenación **95** debido al factor

estérico comentado anteriormente. Las reacciones con isopropanol también dieron lugar a conversiones altas.



Esquema IV-8. Reacciones de las quinolinas metil sustituidas con Pd/C/Zn en alcoholes.

Tabla IV-3: Reacciones de las quinolinas metil sustituidas con Pd/C/Zn.^a

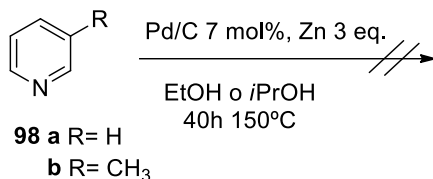
Entrada	R	Compuesto	Disolvente	Rendimiento ^b % (Aislado %) ^c		
				95	96	97
1	2-Me	a	EtOH	13 (12)	76 (71)	-
2	3-Me	b	EtOH	-	90 (77)	-
3	4-Me	c	EtOH	-	34 (20)	-
4	6-Me	d	EtOH	-	88 (74)	-
5	7-Me	e	EtOH	-	92 (85)	-
6	8-Me	f	EtOH	34 (34)	27 (25)	-
7	2-Me	a	<i>i</i> PrOH	95 (76)	-	-
8	3-Me	b	<i>i</i> PrOH	60 (55)	-	35 (33)
9	4-Me	c	<i>i</i> PrOH	83 (63)	-	6 (4)
10	6-Me	d	<i>i</i> PrOH	74 (62)	-	25 (22)
11	7-Me	e	<i>i</i> PrOH	54 (17)	-	23 (20)
12	8-Me	f	<i>i</i> PrOH	83 (62)	-	-

^a Condiciones para las reacciones con EtOH: metilquinolina 0.76 mmol, Zn 1.5 eq, 7% mol de Pd/C (10%), 150°C, 40h 3ml de EtOH; Condiciones para las reacciones con *i*PrOH: metilquinolina 0.76 mmol, Zn 3 eq, 7% mol de Pd/C (10%), 150°C, 24h 3ml de *i*PrOH. ^b Rendimiento calculado por RMN. ^c Rendimiento aislado.

3. REACCIONES DE OTROS HETEROCICLOS NITROGENADOS CON EL SISTEMA Pd/C/Zn

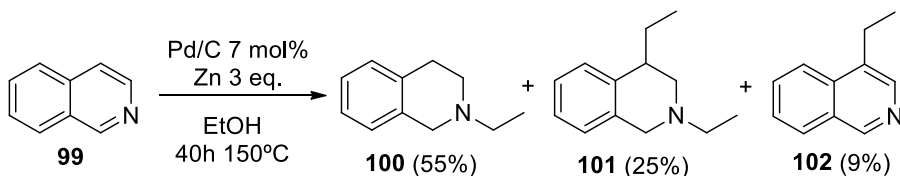
Una vez se había comprobado la gran eficiencia en la reacción de transferencia de hidrógeno al anillo de piridina de la quinolina con el sistema Pd/C/Zn utilizando alcoholes como dadores de hidrógeno, se planteó la posibilidad de hidrogenar el anillo de piridina de otros heterociclos con el mismo sistema.

Sin embargo, cuando se sometió a la piridina **98a** y la 3-metil-piridina **98b** a tratamiento con Pd/C/Zn utilizando como disolvente EtOH o *i*PrOH a 150°C durante 40 horas (**Esquema IV-9**), no hubo reacción.



Esquema IV-9. Reacción de las piridinas **98** con Pd/C/Zn en alcoholes.

En este punto se pasó a intentar la reacción a partir de la isoquinolina **99**. Así, cuando se trató este sustrato con Pd/C/Zn en EtOH durante 40 horas a 150°C (**Esquema IV-10**) casi toda la isoquinolina reaccionó y pudieron aislarse tres productos. Como producto mayoritario (55%) se obtuvo la N-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **100**, que provenía de la reacción de transferencia de hidrógeno al anillo de piridina de la isoquinolina y posterior reacción de N-alkilación *one pot*, mostrando así la isoquinolina una reactividad análoga a la de la quinolina en estas condiciones. Además, se pudo aislar el producto proveniente de la reacción tándem de alquilación en C4-hidrogenación-N alquilación **101** en un 25%. También se aislaron trazas del producto de alquilación de la isoquinolina en la posición C4 **102**, lo cual lleva a deducir que en el proceso tándem de formación del compuesto **101**, el primer paso es la alquilación en C4.



Esquema IV-10. Reacción de la isoquinolina **99** con Pd/C/Zn en alcoholes.

Solo hay un ejemplo en la bibliografía de reacción tándem de N- y C- alquilación con alcoholes catalizada por un complejo de rutenio.^[50] Además la alquilación en C4 de la isoquinolina es una reacción bastante infrecuente.^[51]

La reacción de la isoquinolina en estas condiciones utilizando como disolvente y dador de hidrógeno isopropanol no funcionó.

4. ESTUDIOS DEL MECANISMO DE LA REACCIÓN DE TRANSFERENCIA DE HIDRÓGENO CATALIZADA POR Pd/C/Zn

4.1 Experiencia anhidra

Como hemos comentado, estas reacciones se hicieron con mezclas de alcoholes y agua, o con alcoholes. Los alcoholes utilizados no eran anhidros y la combinación Pd/C/Zn en agua había sido utilizada anteriormente por Sasson y colaboradores como sistema de transferencia de hidrógeno para reducir grupos funcionales aldehído y nitro, tal y como se comentó en el apartado D del capítulo III de esta memoria.^[52] Por estos motivos, se decidió que sería interesante comprobar la influencia que tenía la presencia de agua en nuestra reacción.

Para ello, se llevó a cabo la reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en isopropanol anhidro (mantenido a reflujo con CaH₂ y destilado) en las condiciones optimizadas (3 eq de Zn, 24 horas, 150°C) bajo atmósfera de argón en una ampolla sellada. En esta reacción la quinolina se convirtió al 100%, sin embargo la selectividad cambió respecto a la experiencia equivalente con el isopropanol no anhidro. En la experiencia no anhidra se obtuvo la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **85** en un 88% junto con la 1-isopropil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **86c** en un 11%, sin embargo en la experiencia anhidra se obtuvieron cada uno de los productos con el 50% de rendimiento.

De esta experiencia se puede deducir que la presencia de agua en el medio de reacción condiciona la proporción de los compuestos que se forman por transferencia de hidrógeno, favoreciéndose la reacción de N-alquilación por autotransferencia de hidrógeno cuando se hace la experiencia solo con alcohol anhidro.

4.2 Estudio de la mezcla de metales

En los estudios sobre la reacción de transferencia de hidrógeno con el sistema Pd/C/Zn en agua realizados por Sasson y colaboradores^[52] se había demostrado que en este proceso el zinc actúa activando al agua, de manera que esta transfiere hidrógeno y el Zn se oxida a ZnO.

Dado que en nuestro caso se obtenían mejores rendimientos cuando se utilizaban alcoholes como dadores de hidrógeno que cuando se usaba agua, nos planteamos si en este caso también se formaría ZnO. Para comprobar esto, se sometió a análisis por difracción de rayos X en polvo a la mezcla de metales antes y después de llevar a cabo la reacción de transferencia de hidrógeno a la quinolina con etanol.

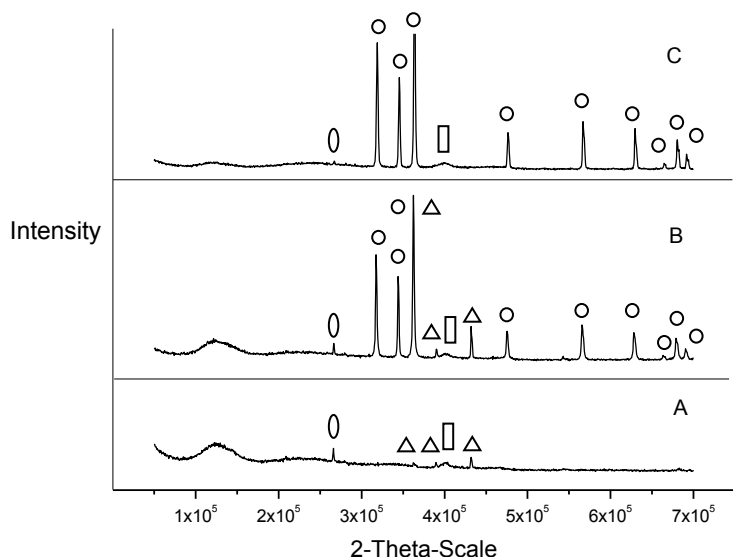


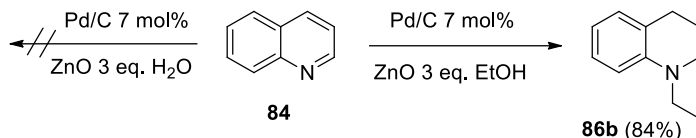
Figura IV-3: RX en polvo de: A) Mezcla de Pd/C + Zn antes de la reacción. B) Transformación de la mezcla de metales después de la reacción de la quinolina con EtOH en las condiciones optimizadas (**Tabla IV-1**, entrada 15). C) Mezcla de Pd/C + ZnO después de la reacción de la quinolina con EtOH en las condiciones optimizadas: \square Pd,C (grafito), \triangle Zn,O ZnO

Tal y como se puede observar en la **Figura IV-3** el espectro de rayos X en polvo de la mezcla de metales antes y después de la reacción sufre un gran cambio, y se detecta que se genera ZnO en la reacción (**Figura IV-3**, A y B).

Teniendo en cuenta que se generaba ZnO y que cuando en estas reacciones se aumentaba la cantidad de Zn, a partir de 1.5 equivalentes, no se observaban mejoras importantes en el rendimiento, nos planteamos hacer una experiencia de reuso de la mezcla de metales como catalizador de la reacción. Así, primeramente se hizo la reacción de la quinolina con EtOH en las condiciones optimizadas (**Tabla IV-1**, entrada 15) y se recuperó la mezcla de metales usada. Esta mezcla se volvió a utilizar en una segunda reacción de la quinolina con EtOH en las condiciones habituales. El resultado de esta última reacción fue que se obtuvo la 1-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **91b** con un 50% de rendimiento. De esto podemos deducir que aunque el reuso de los metales no daba lugar a la reacción con rendimientos óptimos, la actividad catalítica de la mezcla de metales se mantenía en cierta medida.

Todos estos datos nos hicieron pensar que el ZnO debía tener cierta capacidad de promover la reacción *one pot* de transferencia de hidrógeno y N-alkilación. Para comprobar esta hipótesis, se hicieron las reacciones de la quinolina con Pd/C (7% mol) a 150°C durante 24 horas en EtOH y en agua, utilizando ZnO (**Esquema IV-11**). En la

reacción con EtOH se obtuvo la 1-etil-tetrahidroquinolina **91b** en alto rendimiento, en cambio cuando se utilizó agua no hubo reacción.



Esquema IV-11. Reacciones de la quinolina con Pd/C/ZnO en H₂O o EtOH.

La mezcla de metales después de llevar a cabo la reacción también se sometió a análisis por difracción de rayos X en polvo (**Figura IV-3, C**), observándose que se mantenía la mezcla Pd/C/ZnO.

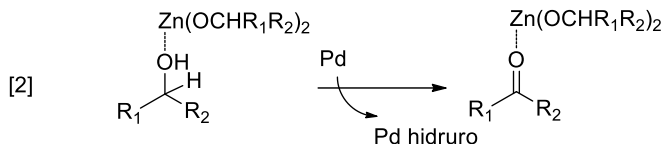
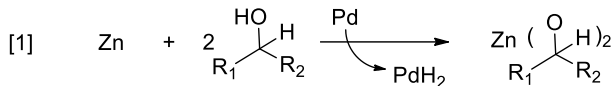
A la vista de estos resultados podemos concluir que la combinación de metales Pd/C/ZnO, utilizando alcoholes como dadores de hidrógeno, también es capaz de catalizar las reacciones de transferencia de hidrógeno y alquilación de aminas con alcoholes.

4.3 Propuesta mecanística

Con toda esta información se puede proponer un mecanismo en el cual los alcoholes actúan como dadores de hidrógeno en presencia de la combinación de metales Pd/C/Zn. Para que se pueda producir esta transferencia de hidrógeno del alcohol al catalizador de paladio se proponen dos pasos secuenciales (**Esquema IV-12**). En el primer paso se da una transferencia de hidrógeno desde el grupo hidroxilo del alcohol al paladio, de manera que el Zn se oxida a Zn(II) generándose un alcóxido de zinc (**Esquema IV-12, [1]**). Esto justifica el hecho de que la reacción ocurra en condiciones anhidras, ya que los alcoholes son capaces de llevar a cabo la oxidación del Zn produciendo la transferencia de hidrógeno.

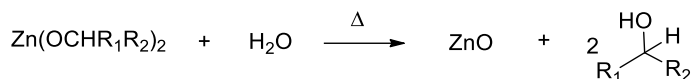
En el segundo paso, el alcóxido de zinc generado puede activar al alcohol para que se vuelva a dar otra transferencia de hidrógeno que derive en la formación del hidruro de paladio correspondiente y el compuesto carbonílico (**Esquema IV-12, [2]**).

En ambos pasos se genera una especie de hidruro de paladio, pero mientras que en el primer paso es una especie de paladio dihidruro, en el segundo puede ser de tipo monohidruro o dihidruro. El primer paso solo se dará hasta el momento que todo el Zn se haya oxidado, una vez esto haya ocurrido el alcóxido de zinc puede seguir activando al correspondiente alcohol para que se dé la transferencia de hidrógeno tal y como se ha explicado.



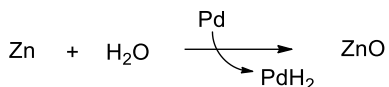
Esquema IV-12. Formación de hidruros de Pd a partir de Pd/C/Zn en alcoholes.

El alcóxido de Zn en contacto con el agua del medio de reacción puede dar lugar al ZnO, especie que se detectó en los experimentos de difracción de rayos X en polvo y que ha demostrado ser capaz de activar a los alcoholes para que se dé la transferencia de hidrógeno (**Esquema IV-13**). Esta activación ocurriría de una manera análoga al proceso que se da con el alcóxido de zinc (**Esquema IV-12**, [2]).



Esquema IV-13. Formación de ZnO a partir de un alcóxido de zinc en H₂O.

Además, dado que en el medio de reacción se genera agua y los alcoholes utilizados no son anhidros, no puede descartarse que se genere en cierta medida el dihidruro de paladio mediante activación del agua por el Zn (**Esquema IV-14**).



Esquema IV-14. Formación de dihidruro de paladio por reacción de Pd/C/Zn en H₂O.

4.3.1 Experiencia de demostración de la formación de un grupo carbonilo a partir del alcohol

Con el fin de demostrar que efectivamente en el proceso de transferencia de hidrógeno uno de los pasos claves era la formación de un grupo carbonilo a partir de un alcohol por dehidrogenación de este último, se llevaron a cabo una serie de experiencias.

Para realizar estos experimentos se eligió como alcohol modelo al isopropanol, ya que se consideró más accesible la detección de la acetona. Las técnicas que se escogieron para comprobar la formación de acetona a partir de isopropanol, fueron la espectroscopía de RMN ^1H en CDCl_3 y la cromatografía de gases.

Se llevaron a cabo las reacciones con isopropanol ultra puro en las condiciones descritas en la **Tabla IV-1** entrada 20, pero con: Pd/C/Zn, Pd/C, Zn, Pd/C/ZnO, ZnO o ningún metal. Además también se llevaron a cabo estas reacciones en la ausencia de quinolina. Al finalizar cada reacción se filtró la mezcla con el fin de eliminar el correspondiente metal y se analizó una muestra del filtrado mediante las técnicas anteriormente mencionadas.

En la **Figura IV-4** se pueden observar el espectro de RMN de ^1H y el cromatograma de gases del resultado de mantener isopropanol a 150°C durante 24 horas. En estos experimentos se detectó una cierta cantidad de acetona. Estos nos sirvieron de blanco para comparar si realmente la combinación de metales usada producía un aumento en la cantidad de acetona.

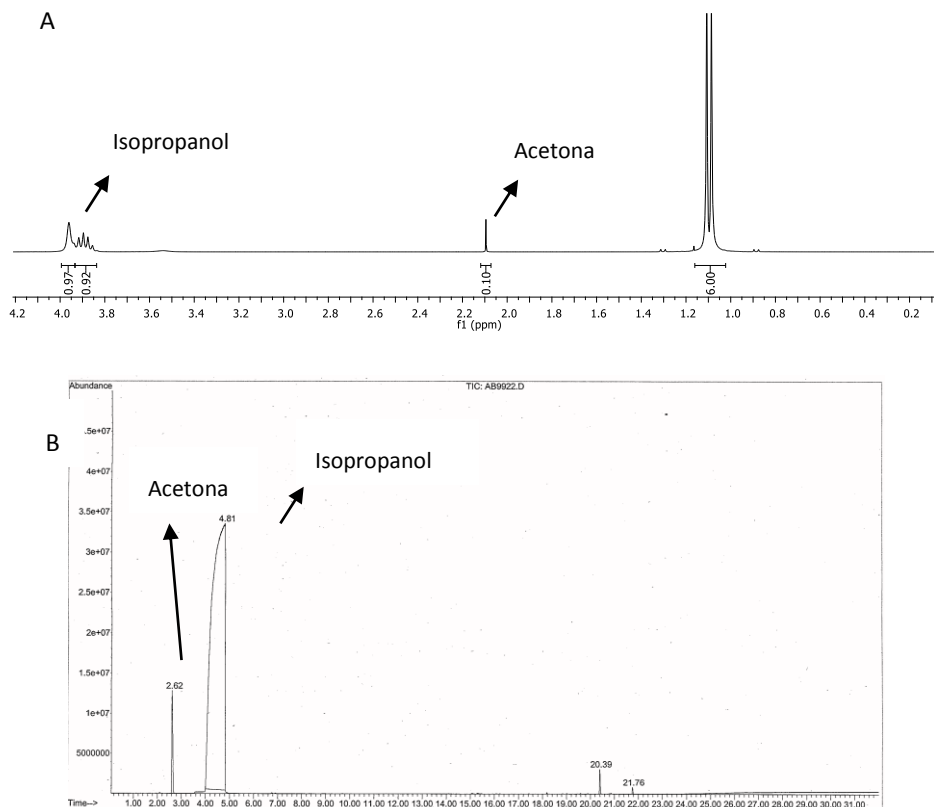


Figura IV-4: A) RMN ^1H (300MHz) en CDCl_3 de la mezcla isopropanol/acetona después de calentar isopropanol durante 24horas a 150°C . B) Cromatograma de gases de la mezcla isopropanol/acetona después de calentar isopropanol durante 24horas a 150°C .

Cuando se analizaron por RMN ^1H las muestras de las reacciones después de someter isopropanol o isopropanol/quinolina a 150°C durante 24 horas con cada uno de los metales y las combinaciones de metal, se vio que las cantidades de acetona detectadas cuando se usaron Pd/C, Zn o ZnO eran muy similares a las de los experimentos blancos. En cambio, cuando se usaron Pd/C/Zn o Pd/C/ZnO la proporción de acetona aumentó considerablemente. En la **Figura IV-5** se ve el resultado de estas experiencias cuando se hicieron las reacciones en presencia de quinolina. Los resultados obtenidos al realizar estas experiencias en ausencia de quinolina fueron muy similares.

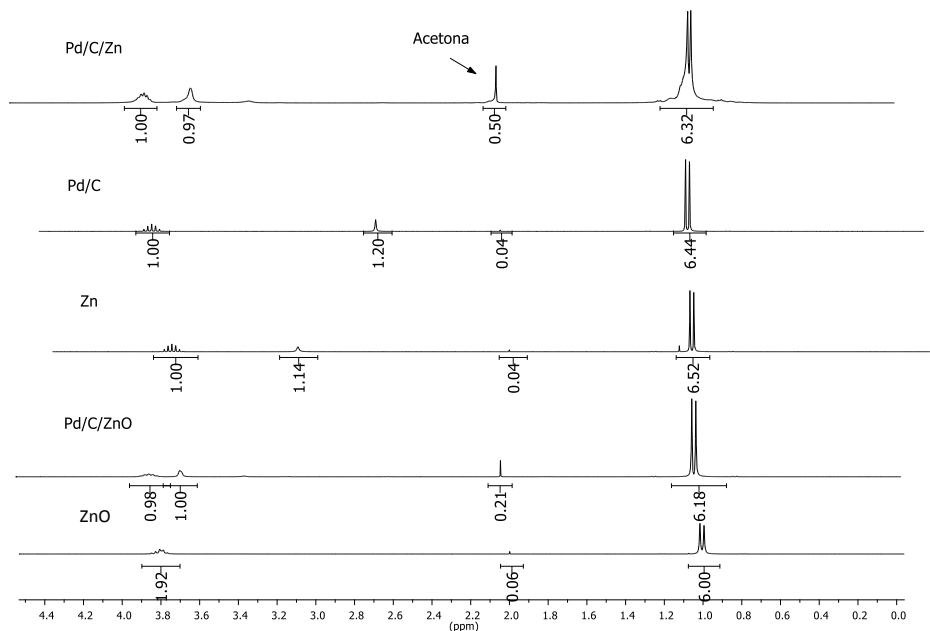


Figura IV-5: RMN ¹H (300MHz) en CDCl₃ de la mezcla isopropanol/acetona después de calentar isopropanol durante 24 horas a 150°C en presencia de 0.76 mmol de quinolina y los metales indicados en cada caso.

Cuando se analizaron las mismas muestras por cromatografía de gases se llegaron a las mismas conclusiones. Solo en los casos en los que las reacciones se llevaron a cabo con las mezclas Pd/C/Zn y Pd/C/ZnO se detectaron cantidades de acetona significativamente superiores a las del blanco. Los cromatogramas correspondientes a las experiencias en presencia de quinolina se representan en la **Figura IV-6**, los resultados de las reacciones en ausencia de quinolina fueron muy similares.

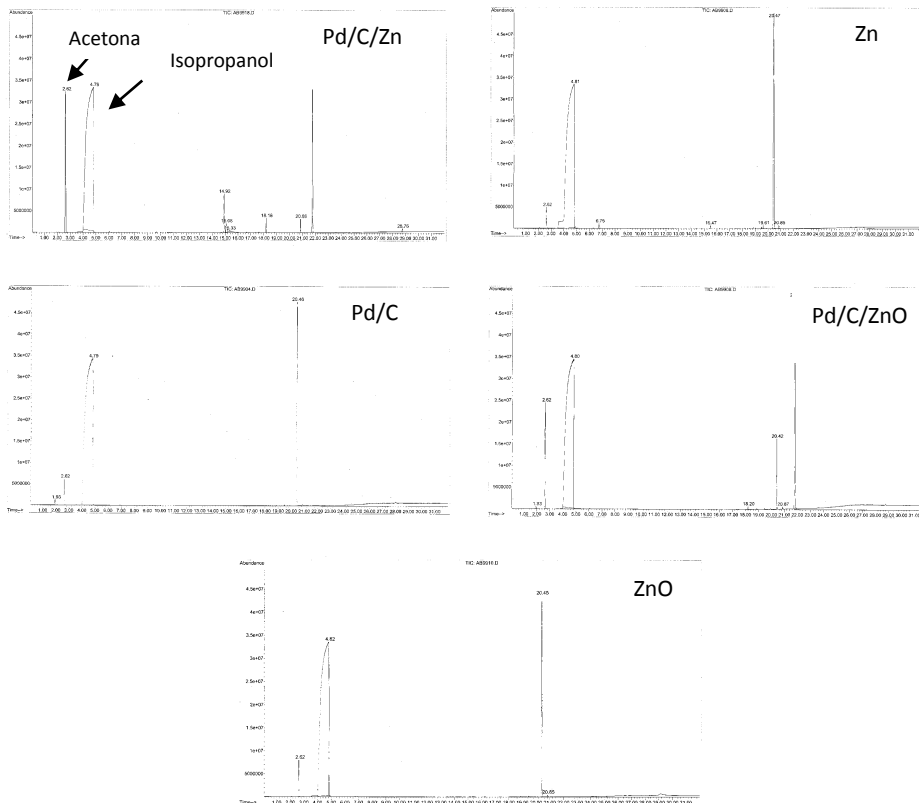


Figura IV-6: Cromatogramas de gases de la mezcla isopropanol/acetona después de calentar isopropanol durante 24 horas a 150°C en presencia de 0.76 mmol de quinolina y los metales indicados en cada caso.

Todas estas experiencias apoyan el mecanismo planteado en el cual la mezcla de metales (Pd/C/Zn y Pd/C/ZnO) tiene un papel importante en la formación del grupo carbonilo a partir del alcohol.

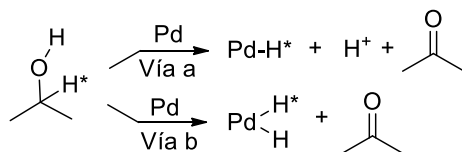
4.3.2 Estudio del tipo de hidruro de paladio

En este punto, se planteó realizar un estudio que profundizara en el tipo de hidruro de paladio que se genera en el segundo paso del **Esquema IV-9**. En este paso, el alcóxido de zinc generado activa al alcohol, de manera que este se oxida a aldehído o cetona formando el correspondiente hidruro de paladio, de tipo monohidruro o dihidruro.

La formación de especies metálicas de tipo monohidruro o dihidruro en estas reacciones ha sido ampliamente estudiada por Bäckvall y colaboradores para reacciones de transferencia de hidrógeno catalizadas por metales de transición, sobre todo rutenio, rodio e iridio.^[53-56] Además, más recientemente, Corma y colaboradores han llevado a cabo un estudio similar en un sistema catalítico de Pd/MgO utilizado

para llevar a cabo una reacción de N-alkilación con alcoholes mediante un proceso de autotransferencia de hidrógeno.^[45] En este estudio se concluyó que la especie intermedia generada correspondía a un paladio dihidruro.

En el caso de que nuestro sistema catalítico, en el paso anteriormente mencionado, actuara por la vía monohidruro (vía a, **Esquema IV-15**), el hidruro provendría del α -CH del alcohol, mientras que si actuara por la vía dihidruro (vía b, **Esquema IV-15**), los hidruros vendrían tanto del CH en α como del OH.



Esquema IV-15. Vías monohidruro (a) y dihidruro (b).

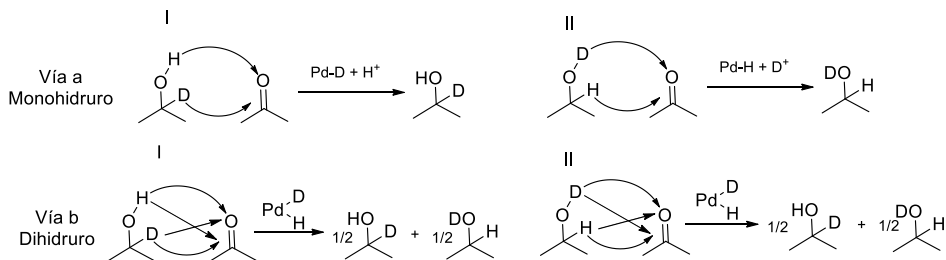
Con el fin de conocer que tipo de hidruro se forma en uno de los pasos claves de la reacción, se realizaron los estudios desarrollados por Bäckvall y colaboradores. Para ello se pusieron en contacto el 2-propanol-2-d₁ o el 2-propan(ol-d) con las mezclas de metales (Pd/C/Zn y Pd/C/ZnO) a 150°C durante 24 horas sin quinolina. Después de estas experiencias se eliminó por filtración la correspondiente mezcla de metales y se analizó por RMN ¹H la mezcla isopropanol/acetona generada en la reacción.

Estas experiencias se llevaron a cabo en ausencia del sustrato a hidrogenar. Esto implica que el sistema catalítico (Pd/C/Zn o Pd/C/ZnO) en presencia del isopropanol debe dar lugar a la reacción de transferencia de hidrógeno generándose acetona y el intermedio hidruro de paladio, el cual transferirá el hidrógeno a la acetona generada para dar lugar otra vez al isopropanol. En función de la vía por la cual se genere el hidruro de paladio, y las posiciones de deuteración del isopropanol de partida, se obtendrá isopropanol deuterado en una determinada posición, lo que puede llevar a deducir finalmente la vía por la cual se da la reacción. En estas experiencias se analiza siempre el porcentaje de deuteración del C- α .

En el experimento del 2-propanol-2-d₁ con Pd/C/Zn o Pd/C/ZnO, si la reacción sigue la vía monohidruro (**Esquema IV-16**, vía a I), no deberían encontrarse cambios en la deuteración en C- α y el porcentaje de deuteración en este carbono debería ser próximo al 100%. Por otro lado, si la reacción sigue la vía dihidruro (**Esquema IV-16**, vía b I) el resultado esperado sería un cambio en el porcentaje de deuteración en C- α que debería acercarse al 50%.

En el caso del experimento con 2-propan(ol-d) con Pd/C/Zn o Pd/C/ZnO si la reacción sigue la vía monohidruro (**Esquema IV-16**, vía a II) el porcentaje de deuteración

esperado en C- α debería de ser cercano al 0%, mientras que en el caso de la vía dihidruro (**Esquema IV-16**, vía b II) este porcentaje debería ser cercano al 50%.



Esquema IV-16. Incorporación de deuterio en la posición α y/o en el grupo hidroxilo en el isopropanol en función de la vía monohidruro o dihidruro.

En la **Figura IV-7** se pueden ver los RMN ¹H de las muestras de cada una de las cuatro experiencias realizadas con las integraciones que corresponden al hidrógeno en posición C- α .

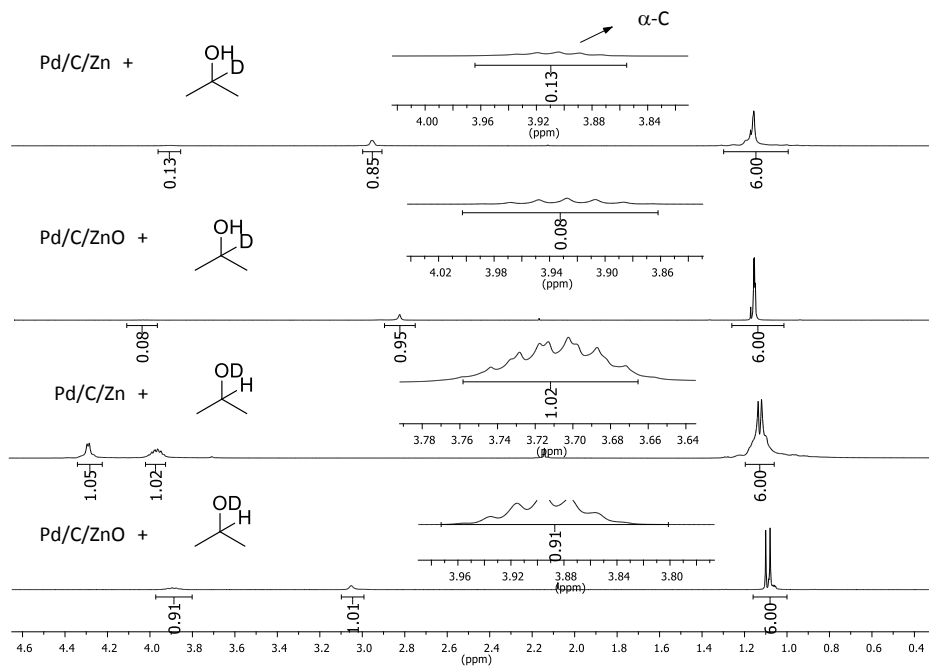


Figura IV-7: RMN ¹H en CDCl₃ de las muestras después de someter el isopropanol deuterado a la reacción.

En la **Tabla IV-4** se muestran los porcentajes de deuteración en la posición C- α calculados a partir de las experiencias de RMN de ¹H. Estos porcentajes resultaron altos en el caso de los experimentos con 2-propanol-2-d₁, mientras que para el experimento con 2-propan(ol-d) fueron cercanos al 0%. Estos resultados concuerdan con un mecanismo en el cual se forma una especie de paladio monohidruro.

Tabla IV-4: Porcentaje de deuteración de C- α después de la reacción de los isopropanoles deuterados con la mezcla de metales.

Entrada	Isopropanol deuterado	Condiciones ^a	% Deuteración en C- α ^b
1	2-propanol-2-d ₁	Pd/C/Zn	88
2	2-propanol-2-d ₁	Pd/C/Zn	92
3	2-propan(ol-d)	Pd/C/ZnO	8
4	2-propan(ol-d)	Pd/C/ZnO	9

^a 150°C, 24 horas, ampolla cerrada; ^b Porcentaje determinado por RMN ¹H

Cuando se analizaron cualitativamente las mismas muestras mediante RMN ¹³C los resultados fueron consistentes con los deducidos a partir del RMN ¹H. En el caso de las experiencias con 2-propanol-2-d₁ se observaba para C- α el triplete típico de un carbono unido a un deuterio como señal mayoritaria, tanto en el caso de la experiencia con Pd/C/Zn como para Pd/C/ZnO, mientras que para 2-propan(ol-d) la señal mayoritaria correspondiente a este carbono era un singulete.

Además, el hecho de que el porcentaje de deuteración en el C- α en la experiencia con 2-propanol-2-d₁ con Pd/C/Zn sea menor que en el experimento con el mismo alcohol pero con Pd/C/ZnO, puede justificarse por la existencia de los dos pasos propuestos en el **Esquema IV-9**. En el experimento con Pd/C/ZnO el primer paso descrito en dicho esquema no se da, como consecuencia no se formará ninguna especie de paladio dihidruro y la adición de un hidruro al C- α no tiene lugar.

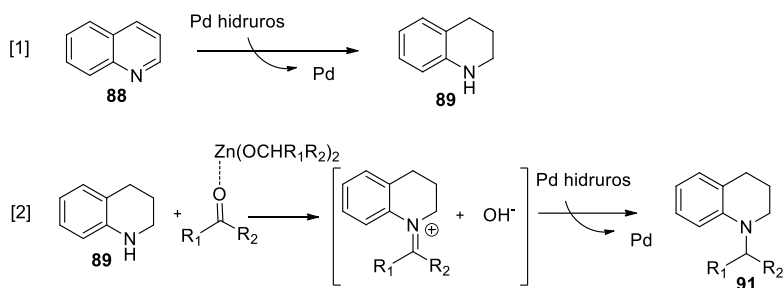
En la propuesta mecanística realizada se han planteado tres vías por las cuales se puede dar una transferencia de hidrógeno que derive en la formación de un hidruro de paladio (**Esquema IV-9** [1] y [2], **Esquema IV-10**). Aunque ninguna de estas vías puede descartarse, los resultados de la experiencia con isopropanol deuterado apuntan a la vía del **Esquema IV-9** [2] monohidruro como la más importante. Además, el hecho de que esta reacción no funcione con alcoholes terciarios (tBuOH) también apoya esta hipótesis, ya que estos no pueden dar lugar a la formación de un compuesto carbonílico.

4.3.3 Mecanismo de reacción de hidrogenación y N-alkilación *one pot* de la quinolina

Una vez se ha profundizado en las vías por las cuales puede darse una transferencia de hidrógeno del correspondiente alcohol al paladio, puede plantearse un mecanismo por el cual la quinolina sufre la reacción de hidrogenación y N-alkilación *one pot* (Esquema IV-17).

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, el anillo de piridina de las quinolinas se hidrogena con mayor facilidad que el de benceno. Por esta razón se propone que las especies de hidruro de paladio formadas dan lugar a una transferencia de hidrógeno para generar la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroquinolina a partir de la quinolina.

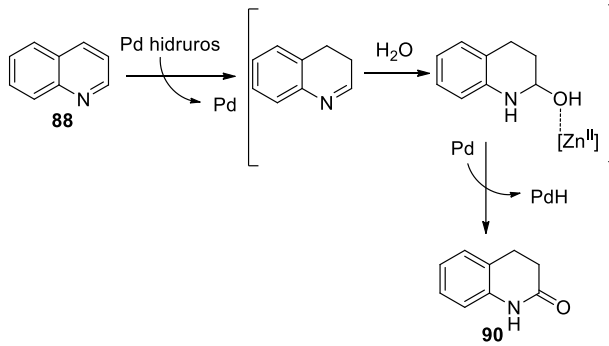
Una vez se ha formado la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina el grupo amino de esta molécula puede dar una condensación con el aldehído o cetona formado a partir del correspondiente alcohol, para formar un intermedio de tipo sal de iminio. En el caso de las reacciones con etanol e isopropanol este intermedio puede estabilizarse como enamina. Finalmente, bien la sal de iminio o bien la enamina, se hidrogenan en presencia de los hidruros de paladio y dan lugar a la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroquinolina N-alkilada **91**.



Esquema IV-17. Mecanismo de hidrogenación y N-alkilación de la quinolina.

En la reacción llevada a cabo con $\text{H}_2\text{O}/i\text{PrOH}$ y Pd/C/Zn a 150°C durante 24 horas (Tabla IV-1, entrada 7, página 259) se obtuvo también en un 15% la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina **92**, lo cual puede justificarse por la hidrogenación del anillo bencénico de la quinolina en estas condiciones concretas. Además otro producto secundario que se ha detectado en algunas condiciones, cuyo punto en común era la presencia de agua (Tabla IV-1, entradas 2 y 7-9), ha sido la 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona **90**. La formación de este compuesto puede justificarse por el ataque del agua al doble enlace de la 3,4-dihidroquinolina, intermedio en la hidrogenación de la quinolina, para dar lugar a un alcohol en posición C2 de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Este alcohol en presencia de paladio y la especie de Zn^{II} presente (ZnO o alcóxido de

zinc), puede sufrir una dehidrogenación y evolucionar a 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona **90** (Esquema IV-18).



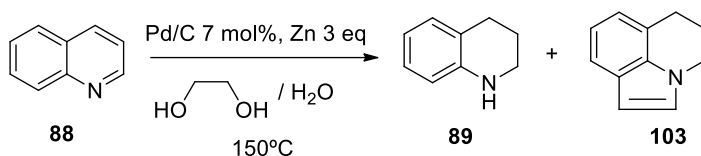
Esquema IV-18. Mecanismo de formación de la quinolona **90**.

5. REACCIÓN DE LA QUINOLINA CON EL SISTEMA Pd/C/Zn EN ETILENGLICOL

Dada la gran eficiencia que se había conseguido en la reacción *one pot* de hidrogenación y N-alkilación de la quinolina con alcoholes primarios (metanol y etanol) se planteó la posibilidad de llevar a cabo la reacción con un diol.

Como se ha visto, la capacidad de los alcoholes de actuar como dadores de hidrógeno con Pd/C/Zn a la quinolina, lleva asociada la deshidrogenación de los mismos y, por tanto, su conversión en aldehídos o cetonas. En el caso de los alcoholes primarios, se ha visto que esta reactividad deriva en la formación de tetrahidroquinolinas N-alkiladas. Teniendo en cuenta esto, si se sustituye el alcohol primario por un diol, teóricamente se amplían las posibilidades de reacción.

Con el fin de explorar estas opciones, se llevaron a cabo una serie de reacciones a partir de la quinolina con Pd/C/Zn en etilenglicol y mezclas de etilenglicol/agua (**Tabla IV-5**). En estas reacciones se obtuvieron en diferentes proporciones la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89** y el compuesto **103**, con estructura de tetrahidroquinolina e indol (**Esquema IV-19**). Este compuesto presenta interés ya que su estructura forma parte de moléculas con actividad como antagonistas del receptor 5-HT₃.^[57-58] Este hecho junto con la posibilidad de obtener este producto en un solo paso desde la quinolina hacía interesante estudiar esta reacción.



Esquema IV-19. Reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en etilenglicol/H₂O.

Primeramente se probó la reacción en las condiciones habituales con 3 ml de etilenglicol (**Tabla IV-5**, entradas 1 y 2). En estos casos se obtuvo solamente el indol **103** pero en muy bajos rendimientos. A continuación se ensayó esta misma reacción utilizando mezclas etilenglicol/agua (**Tabla IV-5**, entradas 3-6). Cuando se utilizó el 17% de agua y la reacción se mantuvo 24 horas (entrada 4), se obtuvo el indol **103** como único producto en un 30% de rendimiento.

A continuación, se pasó a ensayar estas reacciones con más volumen de etilenglicol/agua (15 ml) (**Tabla IV-5**, entradas 7-11). En estas condiciones se consiguió incrementar el rendimiento de ambos productos. Así, con el 33% de agua y manteniendo la reacción durante 70 horas se obtuvo el compuesto **103** con un 50% de rendimiento, junto con la tetrahidroquinolina **89** con el 40%.

Tabla IV-5: Reacción de transferencia de hidrógeno de la quinolina con etilenglicol o etilenglicol/agua.

Entrada	V (ml) (OHCH ₂ CH ₂ OH/ H ₂ O)	Tiempo (h)	% H ₂ O	Rendimiento (%) ^b	
				89	103
1	3 (3/0)	24	0	-	5
2	3 (3/0)	40	0	-	6
3	3 (2.95/0.05)	24	2	-	12
4	3 (2.5/0.5)	24	17	-	30
5	3 (2.5/0.5)	40	17	33	33
6	3 (1.5/1.5)	24	50	37 ^c	16 ^c
7	15 (12.5/2.5)	40	17	30	40
8	15 (10/5)	40	33	33	33
9	15 (10/5)	70	33	45	50
10	15 (7.5/7.5)	24	50	74	20
11	15 (7.5/7.5)	40	50	62	33

^a Condiciones estándar: Quinolina 100mg (0.76 mmol), Zn 3 eq, 7% mol de Pd/C (10%), 150°C; ^b Rendimiento calculado por RMN; ^c Rendimiento aislado.

5.1 Mecanismo de la reacción de la quinolina con Pd/C/Zn en etilenglicol/agua

En las reacciones llevadas a cabo en etilenglicol se formó solamente el indol **103** pero en muy bajos rendimientos, sin embargo con las mezclas etilenglicol/agua se obtuvieron tanto la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89** como la 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina **103** en rendimientos de moderados a altos.

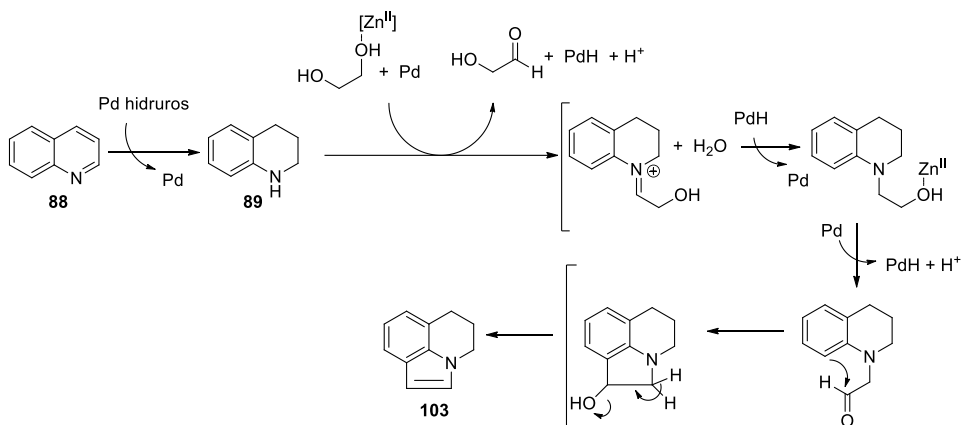
Como vimos en las primeras condiciones ensayadas para la reacción de transferencia de hidrógeno a la quinolina con Pd/C/Zn en agua, la reacción a 150°C daba lugar a la tetrahidroquinolina en rendimientos bajos (Tabla IV-1, entrada 1, página 259).

Estos resultados puede interpretarse como que el etilenglicol es capaz de actuar como dador de hidrógeno pero no es tan eficiente por él solo como otros alcoholes (metanol, etanol o isopropanol). De la misma manera, la transferencia de hidrógeno a la quinolina con el sistema Pd/C/Zn en agua tampoco es muy efectiva. Teniendo en cuenta estos datos, se puede deducir que la combinación etilenglicol/agua favorece la transferencia de hidrógeno.

Para explicar estos resultados, se puede proponer un mecanismo en el cual la quinolina **88** reacciona con especies de hidruro de paladio para dar lugar a la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **89** (Esquema IV-20). Las especies de hidruro de paladio pueden provenir de la reacción del sistema Pd/C/Zn con el agua, con lo cual serán especies de paladio dihidruro, o bien del etilenglicol con la mezcla de metales. En este último caso

lo más probable es que estas especies sean de paladio monohidruro, como ocurre en el caso de la reacción con isopropanol.

Como se ha explicado anteriormente para los otros alcoholes, el etilenglicol activado por una especie de Zn(II), puede transferir hidrógeno al paladio para dar lugar al 2-hidroxiacetaldehído y una especie de paladio monohidruro. El 2-hidroxiacetaldehído condensa con la amina secundaria de la tetrahydroquinolina para formar una sal de iminio, que en presencia del paladio monohidruro generado, se hidrogena para formar la N-alkil tetrahydroquinolina. El grupo hidroxilo de este compuesto sufre activación por una especie de Zn(II) y en presencia de Pd/C pasa a aldehído, generando otra especie de paladio monohidruro. Dado que la posición C8 de la quinolina se encuentra activada frente a la sustitución electrofílica,^[59] este tipo de reacción se puede dar con el aldehído para formar un intermedio cíclico que finalmente pierde agua para dar lugar al compuesto **103**. La reacción de deshidratación puede encontrarse catalizada en medio ácido, el cual puede justificarse por los protones liberados en el mecanismo de formación del paladio monohidruro o por la acción del ZnO que puede actuar como ácido de Lewis.



Esquema IV-20. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto **103**.

6. CONCLUSIONES

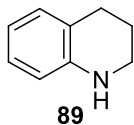
- El sistema Pd/C/Zn con alcoholes o mezclas alcohol/agua ha demostrado presentar una gran eficiencia en la mediación de la reacción de transferencia de hidrógeno a quinolinas para formar 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.
- Además esta combinación de metales también ha demostrado ser capaz de catalizar reacciones de N-alquilación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas con alcoholes mediante un mecanismo de autotransferencia de hidrógeno.
- La utilización de este sistema con alcoholes primarios ha dado lugar a la síntesis de N-alquil tetrahidroquinolinas partiendo de quinolinas en un solo paso.
- También se ha podido llevar a cabo la reacción de transferencia de hidrógeno y N-alquilación por autotransferencia de hidrógeno *one pot*, a la isoquinolina con el sistema Pd/C/Zn utilizando etanol como dador de hidrógeno. En esta reacción también se han obtenido productos provenientes de la alquilación en C4 de la isoquinolina.
- Los estudios sobre el mecanismo de estas reacciones han llevado a concluir que en las mismas se genera ZnO, el cual también juega un papel importante en la activación de alcoholes a aldehídos o cetonas.
- En estas reacciones se forma un hidruro de paladio como intermedio. Se han llevado a cabo estudios específicos para determinar el tipo de hidruro de paladio mayoritario que interviene en la reacción, concluyéndose que se trata mayoritariamente de una especie de paladio monohidruro.
- El sistema Pd/C/Zn con etilenglicol/agua ha demostrado ser capaz de catalizar la formación de la 5,6-dihidro-4H-pirroló[3,2,1-ij]quinolina **103** a partir de la quinolina mediante una reacción *tándem* que implica transferencia de hidrógeno, N-alquilación por autotransferencia de hidrógeno y una ciclación en C8 por una reacción de sustitución electrofílica aromática.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Procedimiento de reacción y caracterización de productos

A una disolución de la correspondiente quinolina o isoquinolina (100 mg), en 6 ml del disolvente adecuado se le añadieron 0.07 equivalentes de Pd/C (7% mol) y la cantidad apropiada de Zn (1.5 o 3 equivalentes). La mezcla se mantuvo en un autoclave a 150°C durante el tiempo de reacción. Después de este tiempo se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. A continuación se añadió agua al filtrado, se separaron las fases orgánica y acuosa, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron el rotavapor dando lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatotrón. Para ello se utilizó como eluyente primeramente hexano y a continuación mezclas de hexano/ acetato de etilo incrementando progresivamente la polaridad.

A continuación se dan las descripciones de los productos obtenidos en cada reacción.

1,2,3,4-Tetrahidroquinolina 89^[60]

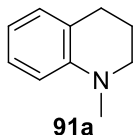
- Aceite incoloro
- C₉H₁₁N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.50

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3196, 3134, 2916, 2849, 1679, 1589, 1486, 1384, 1281, 819, 742.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.96 (m, 2H), 6.62 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.2Hz, 1H), 6.5 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 3.81 (sa, 1H, NH), 3.31 (t, *J* = 5.5Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 1.95 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 144.6 (C), 129.3 (CH), 126.5 (CH), 121.2 (C), 116.7 (CH), 114.0 (CH), 41.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.0 (CH₂).

(Los rendimientos de **89** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 91a^[61]

- Aceite incoloro
- C₁₀H₁₃N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.78

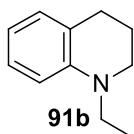
IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2926, 2856, 1602, 1506, 1223, 1058, 723.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.13 (dd, $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.66 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.04 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 147.2 (C), 129.3 (CH), 127.5 (CH), 123.3 (C), 116.6 (CH), 111.4 (CH), 51.7 (CH_3), 39.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 22.9(CH_2).

(Los rendimientos de **91a** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

1-Etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **91b**^[60]



- Aceite amarillo
- $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.80

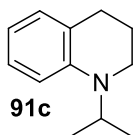
IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2921, 2841, 1607, 1499, 1371, 1248, 1086, 758.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.04 (dd, $J = 7.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.57 (m, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.34 (c, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.26 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.75 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 144.9 (C), 129.0 (CH), 126.9 (CH), 122.3 (C), 115.3 (CH), 110.4 (CH), 48.3 (CH_2), 45.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 22.2 (CH_2), 10.7 (CH_3).

(Los rendimientos de **91b** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

1-Isopropil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **91c**



- Aceite amarillo
- $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.73

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$ ($\text{M}^+ + 1$): 176.1439, Masa encontrada: 176.1439.

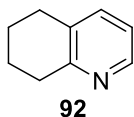
IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2923, 2853, 1464, 1386, 1032, 802.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.06 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.55 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.12 (sept, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.17 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 145.5 (C), 129.2 (CH), 127.0 (CH), 123.1 (C), 115.1 (CH), 110.6 (CH), 46.8 (CH), 40.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.4 (CH₂), 18.9 (CH₃).

(Los rendimientos de **91c** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

5,6,7,8-Tetrahidroquinolina 92^[62]



- Aceite amarillo
- C₉H₁₁N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.63

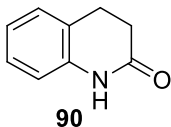
Masas de alta resolución (EI): Masa calculada para C₉H₁₂N (M⁺+1): 134.0970, Masa encontrada: 134.0970.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2921, 2847, 1602, 1453, 740, 696.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 7.6, 4.8Hz, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.2Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.3Hz, 2H), 1.99-1.73 (m, 4H).

(Los rendimientos de **92** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

3,4-Dihidroquinolin-2(1H)-ona 90^[63]



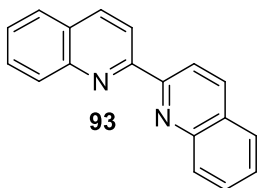
- Aceite amarillo
- C₉H₉NO
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.49

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3185, 3080, 2906, 1699, 1587, 1379, 1196, 824, 742.

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 7.92 (sa, 1H, NH), 7.18 (m, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.1Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.7, 1.4Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 7.1Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.3Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 171.6 (CO), 137.8 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (C), 116.0 (CH), 31.2 (CH₂), 25.6 (CH₂).

(Los rendimientos de **90** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Tabla IV-1**, página 259)

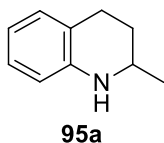
2, 2'-Biquinolina 93^[64]

- Sólido amarillo
- C₁₈H₁₂N₂
- p.f: 193-196°C (hexano)
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.80

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2911, 2847, 1671, 1597, 1492, 1384, 1276, 740.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.86 (d, *J* = 8.6Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.6Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.6Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5Hz, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2Hz, 2H).

(Los rendimientos de **93** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2, **Esquema IV-4**, página 260)

2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 95a^[65]

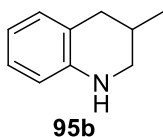
- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.89

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₁₄N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1128.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3394, 2968, 2924, 2849, 1605, 1587, 1490, 1309, 728.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.96 (m, 2H), 6.60 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.1Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.1, 1.2Hz, 1H), 3.69 (sa, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.3Hz, 3H).

(Los rendimientos de **95a** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

3-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 95b^[65]

- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.67

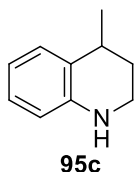
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₁₄N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1128.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3512, 2982, 2926, 2852, 1598, 1230, 1052, 736.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.98 (m, 2H), 6.63 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.2Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 3.66 (sa, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.6Hz, 3H).

(Los rendimientos de **95b** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

4-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 95c^[66]



- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.74

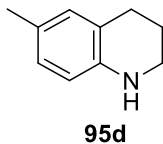
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₁₄N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1128.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3676, 2991, 2916, 2842, 1610, 1078, 1079, 756, 673.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.08 (dd, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.99 (ddd, *J* = 7.7, 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 7.4, 7.4, 1.2Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.0, 1.2Hz, 1H), 3.59 (sa, 1H, NH), 3.32 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.0Hz, 3H).

(Los rendimientos de **95c** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

6-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 95d^[66]



- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.57

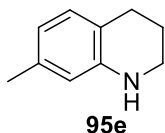
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₉H₁₂N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1129.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3420, 2911, 2845, 1656, 1599, 1502, 1359, 1302, 1069, 804.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.78 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 5.5Hz, 2H), 3.15 (sa, 1H, NH), 2.74 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.94 (m, 2H).

(Los rendimientos de **95d** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

7-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **95e**



- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.73

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₉H₁₂N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1129.

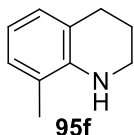
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3420, 3405, 2921, 2850, 1510, 1459, 1371, 1264, 804.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.84 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.7Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.29 (t, *J* = 5.5Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 136.6 (C), 129.6 (CH), 119.3 (C), 118.9 (CH), 117.2 (C), 115.5 (CH), 42.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.4 (CH₂), 21.3 (CH₃).

(Los rendimientos de **95e** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

8-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **95f**^[66]



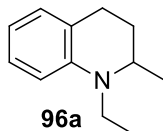
- Aceite amarillo
- C₁₀H₁₃N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.70

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₀H₁₄N (M⁺+1): 148.1126, Masa encontrada: 148.1128.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3421, 2916, 2847, 1597, 1504, 1463, 1299, 1236, 1104, 1042, 758, 727.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.94 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 7.4Hz, 1H), 3.56 (sa, 1H, NH), 3.43 (t, *J* = 5.5Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.01 (m, 2H).

(Los rendimientos de **95f** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266)

1-Etil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 96a

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₇N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.93

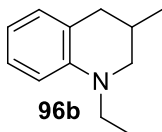
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₈N (M⁺+1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1441.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2961, 2924, 2853, 1607, 1500, 1382, 1262, 799.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.06 (dd, *J* = 8.0, 8.0Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 6.53 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.14 (m, 6H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 140.3 (C), 129.1, 127.2 (CH), 126.8 (C), 114.7 (CH), 110.4 (CH), 52.0 (CH), 43.6 (CH₂), 28.2 (CH₂), 24.2 (CH₂), 19.7 (CH₃), 12.7 (CH₃).

(Los rendimientos de **96a** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Etil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 96b

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₇N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.90

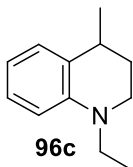
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₈N (M⁺+1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1444.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2357, 1652, 1590, 1370, 1096, 1047, 756.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.10 (dd, *J* = 8.2, 7.3Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.6Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 144.6 (C), 129.4 (CH), 127.1 (CH), 122.1 (C), 115.4 (CH), 110.3 (CH), 55.5 (CH₂), 45.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 27.2 (CH), 19.0 (CH₃), 10.7 (CH₃).

(Los rendimientos de **96b** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Etil-4-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 96c

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₇N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.90

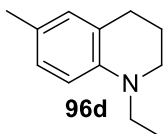
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₈N (M⁺+1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1442.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2918, 2847, 1600, 1502, 1458, 1373, 1283, 1112, 761.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.05 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.88 (dd, *J* = 12.5, 6.7Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.0Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 144.5 (C), 128.3 (CH), 127.7 (C), 127.2 (CH), 115.4 (CH), 110.7 (CH), 45.5 (CH₂), 45.2 (CH₂), 31.1 (CH), 29.8 (CH₂), 22.7 (CH₃), 10.7 (CH₃).

(Los rendimientos de **96c** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Etil-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 96d

- Aceite amarillo
- C₁₂H₁₇N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.90

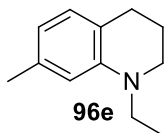
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₂H₁₈N (M⁺+1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1443.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2972, 2920, 2848, 1673, 1510, 1373, 1262, 1200, 802.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.88 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 3.34 (c, *J* = 7.1Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.0Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 142.9 (C), 130.0 (CH), 127.5 (CH), 124.7 (C), 122.7 (C), 111.0 (CH), 48.5 (CH₂), 45.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 20.3 (CH₃), 10.8 (CH₃).

(Los rendimientos de **96d** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Etil-7-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 96e

- Aceite amarillo
- $C_{12}H_{17}N$
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.92

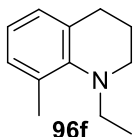
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{12}H_{18}N$ (M^++1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1443.

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2952, 2898, 1515, 1468, 1325, 1119, 858.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 6.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.33 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 145.0 (C), 136.7 (C), 129.2 (CH), 119.6 (C), 116.3 (CH), 111.3 (CH), 48.5 (CH_2), 45.4 (CH_2), 28.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.8 (CH_3), 11.00 (CH_3).

(Los rendimientos de **96e** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Etil-8-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 96f

- Aceite amarillo
- $C_{12}H_{17}N$
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.94

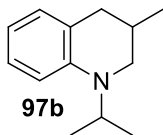
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{12}H_{18}N$ (M^++1): 176.1439, Masa encontrada: 176.1441.

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 2925, 2863, 1456, 1388, 1267, 1122.

RMN 1H (300MHz) $\delta(CDCl_3)$: 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75MHz) $\delta(CDCl_3)$: 148.7 (C), 131.6 (C), 129.0 (CH), 128.8 (C), 127.3 (CH), 121.2 (CH), 48.8 (CH_2), 46.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 19.0 (CH_3), 17.5 (CH_2), 14.2 (CH_3).

(Los rendimientos de **96f** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Isopropil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 97b

- Aceite amarillo
- C₁₃H₁₉N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.93

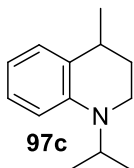
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₃H₂₀N (M⁺+1): 190.1596, Masa encontrada: 190.1595.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2964, 2848, 1262, 1092, 1019, 792.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.06 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.5Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.3, 1.6Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 7.3, 7.3Hz, 1H), 4.12 (sept, *J* = 6.6Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.6Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 145.1 (C), 129.5 (CH), 127.1 (CH), 122.8 (C), 115.3 (CH), 110.4 (CH), 47.2 (CH₂), 46.7 (CH), 36.9 (CH₂), 27.3 (CH), 19.4 (CH₃), 19.4 (CH₃), 18.7 (CH₃).

(Los rendimientos de **97b** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Isopropil-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 97c

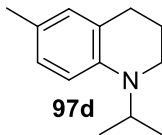
- Aceite amarillo
- C₁₃H₁₉N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.93

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₃H₂₀N (M⁺+1): 190.1596, Masa encontrada: 190.1596.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): , 2921, 2852, 1597, 1528, 1379, 1264, 1087, 796.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.05 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.19 (m, 6H), 1.12 (m, 3H).

(Los rendimientos de **97c** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Isopropil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 97d

- Aceite amarillo
- C₁₃H₁₉N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.94

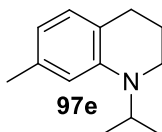
Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₃H₂₀N (M⁺+1): 190.1596, Masa encontrada: 190.1593.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2974, 2922, 1587, 1494, 1367, 1189, 810.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.88 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3Hz, 1H), 4.09 (sept, *J* = 6.6Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 5.6Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.6Hz, 6H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 143.4 (C), 130.1 (CH), 127.5 (CH), 124.4 (C), 123.4 (C), 111.0 (CH), 47.0 (CH), 40.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.8 (CH₂), 20.2 (CH₃), 18.9 (CH₃).

(Los rendimientos de **97d** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

1-Isopropil-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 97e

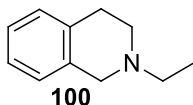
- Aceite amarillo
- C₁₃H₁₉N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.93

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₃H₂₀N (M⁺+1): 190.1596, Masa encontrada: 190.1599.

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2924, 2849, 1451, 1060, 984.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 6.84 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.3Hz, 1H), 4.09 (sept, *J* = 6.6Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 5.8Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.3Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.6Hz, 6H).

(Los rendimientos de **97e** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 2.2, **Tabla IV-3**, página 266).

2-Etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 100^[67]

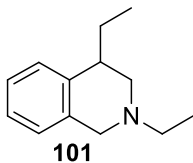
- Aceite amarillo
- C₁₁H₁₅N
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.62

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2921, 2852, 1589, 1379, 1276, 1189, 1150, 735.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.10 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 5.9Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.9Hz, 2H), 2.59 (c, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 132.2 (C), 132.9 (CH), 127.6 (C), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 124.8 (CH), 54.5 (CH₂), 51.2 (CH₂), 50.9 (CH₂), 28.0(CH₂), 12.3 (CH₃).

(El compuesto **100** se obtuvo en un 55% cuando la reacción se hizo en EtOH, con 3 eq de Zn, durante 24 horas, capítulo IV, apartado 3, **Esquema IV-10**, página 267).

2,4-Dietil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 101

- Aceite amarillo
- C₁₃H₁₉N
- R_f (hexano/AcOEt 1/1): 0.89

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₃H₂₀N (M⁺+1): 190.1590, Masa encontrada: 190.1595.

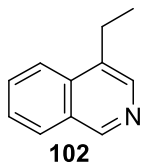
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2974, 2917, 2845, 1380, 1270, 1094, 1047, 880, 800.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.19 (dd, *J* = 7.5, 6.4Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.0Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.4Hz, 3H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 139.0 (C), 135.0 (C), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (CH), 56.7 (CH₂), 54.6 (CH₂), 52.3 (CH₂), 39.8 (CH), 28.3 (CH₂), 12.5 (CH₃), 12.0 (CH₃).

(El compuesto **101** se obtuvo en un 25% cuando la reacción se hizo en EtOH, con 3 eq de Zn, durante 24 horas, capítulo IV, apartado 3, **Esquema IV-10**, página 267).

4-Etilisoquinolina 102^[68]



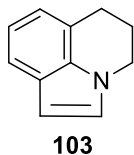
- Aceite amarillo
- C₁₁H₁₁N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.71

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3100, 1582, 1439, 1232, 727.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 9.11 (s, 1H), 8.38 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.2, 8.2, 1.3Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.2, 8.2Hz, 1H), 3.06 (c, *J* = 7.5Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.5Hz, 3H).

(El compuesto **102** se obtuvo en un 9% cuando la reacción se hizo en EtOH, con 3 eq de Zn, durante 24 horas, capítulo IV, apartado 3, **Esquema IV-10**, página 267).

5,6-Dihidro-4H-pirrolo-[3,2,1-ij]quinolina 103^[58]



- Aceite amarillo
- C₁₁H₁₁N
- *R_f* (hexano/AcOEt 1/1): 0.87

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2921, 2849, 1461, 1381, 1261, 1071, 801, 724.

RMN ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 7.37 (dd, *J* = 7.9, 0.8Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 7.9, 7.1Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.1, 0.9Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.7Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 6.1Hz, 2H), 2.17 (m, 2H).

RMN ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 134.3 (C), 126.1 (CH), 126.0 (C), 121.8 (C), 119.8 (CH), 118.5 (CH), 118.3 (CH), 100.5 (CH), 44.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 23.1 (CH₂).

(Los rendimientos de **103** en las distintas condiciones ensayadas se encuentran en el capítulo IV, apartado 5, **Tabla IV-5**, página 282).

7.2 Reacción de transferencia de hidrógeno a la quinolina con el sistema Pd/C/Zn en condiciones anhidras

Todo el material se secó, la quinolina se destiló y el Pd/C y el Zn se mantuvieron toda la noche a 80°C en vacío. Se utilizó isopropanol anhidro 99.5% (Aldrich), mantenido a reflujo con CaH_2 y destilado. La reacción se llevó a cabo mediante el procedimiento general descrito en la página 285, con 3 equivalentes de Zn, en una ampolla cerrada dentro de un autoclave, bajo atmósfera de Ar y durante 24h. El tratamiento de la reacción y la purificación se hicieron de la misma manera que la descrita en el procedimiento general. El resultado de esta reacción se encuentra descrito en el capítulo IV de esta memoria, apartado 4.1, página 268.

8. BIBLIOGRAFÍA

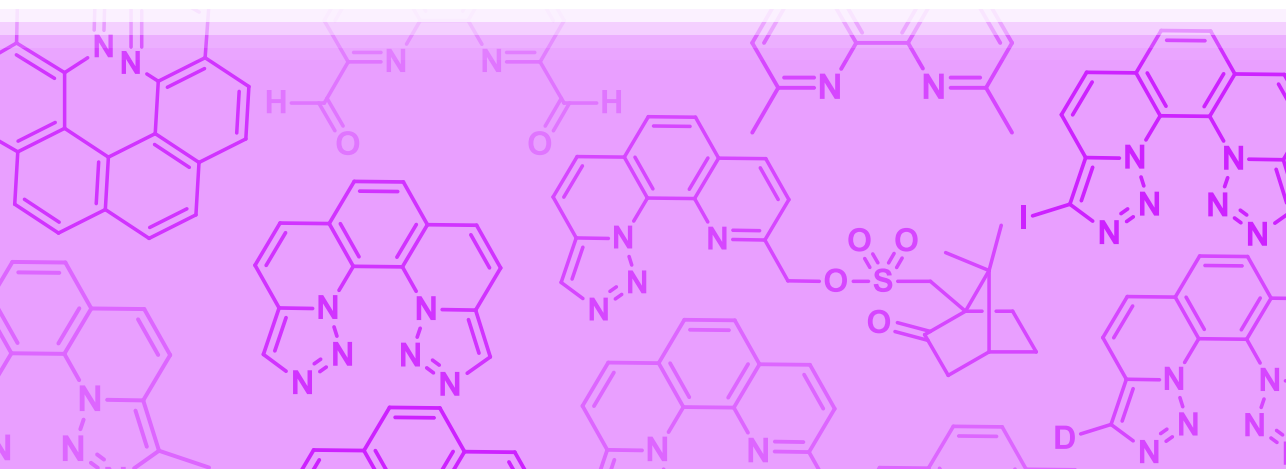
- [1] C. W. Bird, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335.
- [2] A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. I, II*, Ed. Elsevier Science Ltd., **1984**, **1996**.
- [3] A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
- [4] Y. Wada, H. Fujioka, Y. Kita, *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 1394.
- [5] P. Frediani, L. Rosi, L. Cetarini, M. Frediani, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2650.
- [6] C. Wang, C. Li, X. Wu, A. Pettman, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6524.
- [7] K. Fujita, C. Kitatsuji, S. Furukawa, R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3215.
- [8] A. M. Voutchkova, D. Gnanamgari, C. E. Jakobsche, C. Butler, S. J. Miller, J. Parr, R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1815.
- [9] D.-W. Wang, W. Zeng, Y.-G. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1103.
- [10] G. Radivoy, F. Alonso, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14479.
- [11] M. Rueping, A. R. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.
- [12] Q. S. Guo, D. M. Du, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 759.
- [13] P. Bouyssou, C. Le Goff, J. Chenault, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 895.
- [14] M. Couturier, B. M. Andresen, J. L. Tucker, P. Dube, S. J. Brenek, J. T. Negri, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2763.
- [15] A. Kulkarni, R. Gianatassio, B. Torok, *Synthesis* **2011**, 1227.
- [16] G. M. Badger, W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.* **1956**, 616.
- [17] E. C. Glazer, B. Belyea, Y. Tor, *Inorg. Chem. Comm.* **2005**, *8*, 517.
- [18] W. Pei, H. Dong, *Vol. CN101134742 (A)* (Ed.: U. Z. TECHNOLOGY), CN101134742, **2008**.
- [19] G. Guillena, D. J. Ramon, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611.
- [20] M. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555.
- [21] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
- [22] P. T. Anastas, J. C. Warner, in *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, p. 30.
- [23] D. M. Roundhill, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1.
- [24] S. Narayanan, K. Deshpande, *Appl. Catal. Gen.* **2000**, *199*, 1.

- [25] T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753.
- [26] A. J. A. Watson, J. A. G. Williams, *Science* **2010**, 329, 635.
- [27] H. Kimura, *Cat. Rev. Sci. Eng.* **2011**, 53, 1.
- [28] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, 3, 1853.
- [29] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2358.
- [30] F. Alonso, F. Foubelo, J. C. González-Gómez, R. Martínez, D. J. Ramón, P. Riente, M. Yus, *Mol. Divers.* **2010**, 14, 411.
- [31] A. S. Goldman, A. H. Roy, Z. Huang, R. Ahuja, W. Schinski, M. Brookhart, *Science* **2006**, 312, 257.
- [32] R. Ahuja, S. Kundu, A. S. Goldman, M. Brookhart, B. C. Vicente, S. L. Scott, *Chem. Commun.* **2008**, 0, 253.
- [33] M. B. Smitth, J. March, in *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2001**, pp. 499.
- [34] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337.
- [35] F. A. Carey, in *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*, Springer, New York, **2007**, p. 216.
- [36] C. F. Winans, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 306.
- [37] B. Blank, S. Michlik, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3790.
- [38] O. Saidi, A. J. Blacker, G. W. Lamb, S. P. Marsden, J. E. Taylor, J. M. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 1046.
- [39] S. Bähn, S. Imm, K. Mevius, L. Neubert, A. Tillack, J. M. J. Williams, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3590.
- [40] R. Cano, D. J. Ramón, M. Yus, *J. Org. Chem* **2011**, 76, 5547.
- [41] A. Martínez-Asencio, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 325.
- [42] Y. Zhao, S. W. Foo, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3006.
- [43] K. Kindler, *Liebigs Ann Chem* **1931**, 485, 113.
- [44] Murahash.Si, Shimamur.T, I. Moritani, *J. C. S. Chem. Commun.* **1974**, 931.
- [45] A. Corma, T. Rodenas, M. J. Sabater, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 254.
- [46] Y. Zhang, X. Qi, X. Cui, F. Shi, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1334.
- [47] A. Martínez-Asencio, M. Yus, D. J. Ramón, *Synthesis* **2011**, 22, 3730.
- [48] R. Kawahara, K.-i. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1161.
- [49] A. Moores, M. Poyatos, Y. Luo, R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2006**, 30, 1675.

- [50] B. Sundararaju, Z. Tang, M. Achard, G. V. M. Sharma, L. Toupet, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3141.
- [51] T. Boudiar, Z. Sahli, B. Sundararaju, M. Achard, Z. Kabouche, H. Doucet, C. Bruneau, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3674.
- [52] S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, H. Wiener, Y. Sasson, *New J. Chem.* **2000**, *24*, 305.
- [53] Y. R. S. Laxmi, J.-E. Backvall, *Chem. Commun.* **2000**, 611.
- [54] O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052.
- [55] J. E. Backvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105.
- [56] J. S. M. Samec, J. E. Backvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.
- [57] I. Vanwijngaarden, D. Hamminga, R. Vanhes, P. J. Standaar, J. Tipker, M. T. M. Tulp, F. Mol, B. Olivier, A. Dejonge, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3693.
- [58] Z. Z. Shi, C. Zhang, S. Li, D. L. Pan, S. T. Ding, Y. X. Cui, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572.
- [59] J. A. Joule, K. Mills, in *Heterocyclic Chemistry, 5th edn*, Wiley-Blackwell, Chichester, **2010**, p. 121.
- [60] R. Omar-Amrani, A. Thomas, E. Brenner, R. I. Schneider, Y. Fort, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2311.
- [61] C. L. Shaffer, M. D. Morton, R. P. Hanzlik, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8502.
- [62] K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4330.
- [63] J. Horn, H. Y. Li, S. P. Marsden, A. Nelson, R. J. Shearer, A. J. Campbell, D. House, G. G. Weingarten, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9002.
- [64] G. Verniest, X. Wang, N. D. Kimpe, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 424.
- [65] H. Zhou, Z. Li, Z. Wang, T. Wang, L. Xu, Y. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Gu, A. S. C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464.
- [66] S. Murahashi, Y. Imada, Y. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2968.
- [67] C. Perrio-Huard, C. Aubert, M.-C. Lasne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 311.
- [68] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2006**, *25*, 5219.

CAPÍTULO V

Síntesis y propiedades estructurales de la bistriazolofenantrolina



1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los helicenos son un tipo de compuestos aromáticos policíclicos formados por anillos aromáticos o heteroaromáticos fusionados en orto, con esqueletos no planares y forma de hélice. La propiedad que más define a estas moléculas es que se trata de compuestos quirales que carecen de centros estereogénicos. En este caso su quiralidad proviene del hecho de que son moléculas con una estructura helicoidal, y que por lo tanto no tienen ningún eje de rotación impropia (normalmente no tendrán planos de simetría ni centros de inversión), y sus imágenes especulares no son superponibles.^[1-6]

En la mayoría de casos la estructura helicoidal de estas moléculas se debe a una distorsión conformacional de su sistema π debido a una repulsión estérica intramolecular, o, menos frecuentemente, debido a una repulsión electrónica.^[6]

Las propiedades ópticas y electrónicas de los helicenos han hecho que exista un gran interés en la aplicación de los mismos en catálisis asimétrica, reconocimiento molecular asimétrico o en el campo de las máquinas moleculares.^[7-8] Además también se encuentran ejemplos recientes de la interacción de estos compuestos con ADN.^[9-11]

Basándose en las reglas de Cahn, Ingold y Prelog definidas en 1966, un heliceno cuya estructura gira hacia la izquierda se designa como *minus* y se denota como *M*, mientras que un heliceno cuya estructura gira hacia la derecha se designa como *plus* y se denota como *P* (**Figura V-1**).^[12] La medidas de dicroísmo circular y dispersión óptica rotatoria han establecido para un gran número de helicenos que los (*P*)-helicenos son dextrógiros, mientras que los (*M*)-helicenos son levógiros.^[13-15]

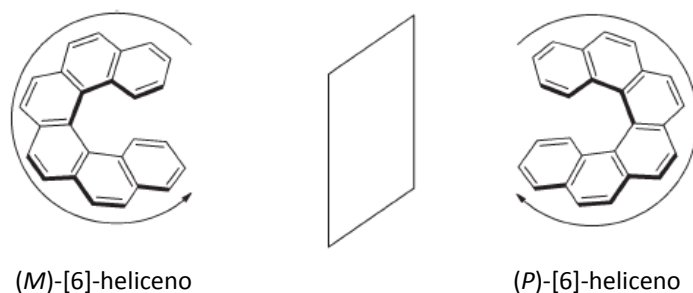


Figura V-1. Hexahelicenos *M* y *P*.

Para nombrar estos compuestos puede usarse la nomenclatura IUPAC o una nomenclatura alternativa más simple, en la cual se añade un prefijo en números arábigos entre corchetes que indica el número de anillos que forman parte de la estructura, seguida del nombre heliceno.^[1, 16]

Los helicenos se han clasificado^[1] en los siguientes tipos:

- Carbohelicenos: Son helicenos formados únicamente por anillos de benceno en su estructura.^[1, 5-6, 8, 17]
- Heterohelicenos: Son helicenos que contienen al menos un anillo heteroaromático. Cuando los anillos heteroaromáticos son tiofenos, pirroles o piridinas o furanos se denominan en nomenclatura simplificada como tia[*n*]helicenos, aza[*n*]helicenos u oxa[*n*]helicenos, respectivamente.^[3, 5, 18-19]
- Moléculas de tipo helicoidal: Son compuestos que presentan estructura de hélice pero no cumplen la propiedad de ser totalmente aromáticos, como las helicenoquinonas.^[20]

Los primeros helicenos los describieron en el año 1903 Meisenheimer y White, se trataba de dos compuestos con anillos fusionados de benceno y pirrol en un caso y benceno y pirazina en el otro (**Figura V-2**).^[21]

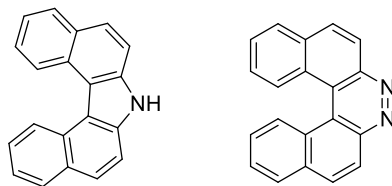


Figura V-2. Helicenos descritos por Meisenheimer y White.

Es de destacar el trabajo de Newman y colaboradores, los cuales llevaron a cabo por primera vez la síntesis y resolución del [6]heliceno (**Figura V-1**) en los años 50 del siglo pasado.^[16, 22-23]

Dado nuestro interés por los heterociclos nitrogenados nos centraremos en el campo de los azahelicenos. Este tipo de compuestos son de especial importancia ya que el cambio de un grupo CH por un átomo de nitrógeno en una molécula con estructura helicoidal, implica la obtención de helicenos con mayor basicidad y capacidad de complejación.^[19] En este campo cabe destacar la aportación de Staab y colaboradores que en 1989 describieron un aza[6]heliceno (**Figura V-3**) con propiedades de esponja protónica.^[24]

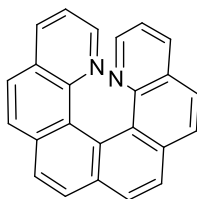


Figura V-3. Aza[6]heliceno con propiedades de esponja protónica.

Más recientemente los grupos de Stará^[25-26] y Storch^[27] han descrito diversos métodos sintéticos para la obtención de azahelicenos (**Figura V-4**).

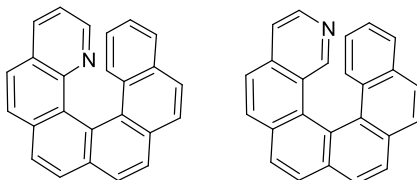


Figura V-4. Azahelicenos de Stará y Storch.

Como se comentó en el capítulo II sobre la química de las [1,2,3]triazolo[1,5- α]piridinas, estas moléculas dan lugar a dímeros **53** cuando se las trata con LDA en THF a -70°C . Si a la estructura de estos dímeros se le añade otro anillo aromático se obtiene el diseño de la bis-([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina **104**, la cual podría tener una estructura de heliceno (**Figura V-5**).

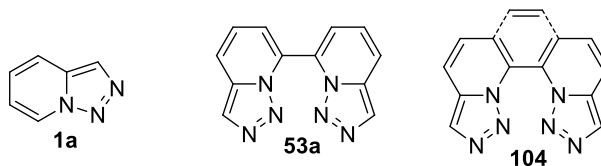


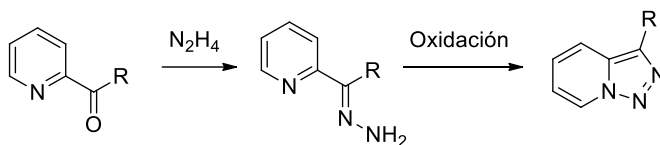
Figura V-5. Triazolopiridina, 7,7'-bitriazolopiridina y bistriazolopiridina.

Teniendo en cuenta esta posibilidad y el gran interés de los azahelicenos se plantearon los siguientes **objetivos** para este capítulo:

- Sintetizar la bis-([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina.
- Estudiar la funcionalización de este compuesto mediante litiación y reacción del derivado lítico con un electrófilo.
- Estudiar la estructura de la nueva bistriazolofenantrolina.

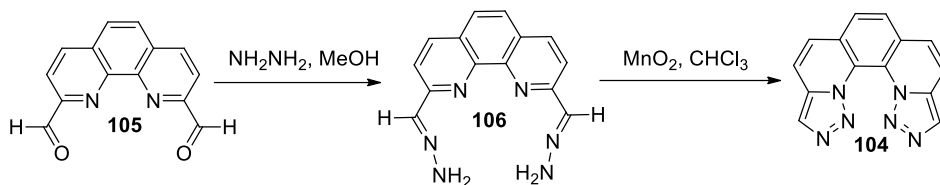
2. SÍNTESIS DE LA BISTRIAZOLOFENANTROLINA

Como se ha descrito anteriormente, el método más utilizado para la obtención de las triazolopiridinas ha sido la formación de una hidrazona a partir del 2-piridil carboxialdehído o la 2-piridilcetona correspondiente, seguido por la oxidación de la misma para dar lugar al diazo compuesto, que cicla espontáneamente para formar el heterociclo de triazolopiridina (**Esquema V-1**).^[28] De las metodologías de oxidación descritas la más útil consiste en utilizar como oxidante dióxido de manganeso en cloroformo.



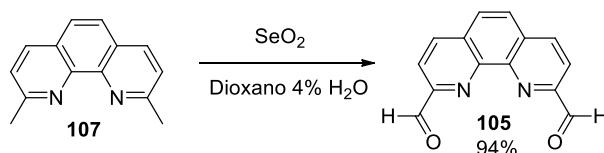
Esquema V-1. Estrategia general de síntesis de triazolopiridinas.

Teniendo en cuenta que esta ruta da lugar a triazolopiridinas con buenos rendimientos, se decidió aplicar una estrategia análoga para la síntesis de la bistriazolofenantrolina **104**, tal como se plantea en el **Esquema V-2**.



Esquema V-2. Estrategia sintética de la bistriazolofenantrolina.

El aldehído **105** se obtuvo por la oxidación de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina o neocuproína **107** en las condiciones descritas por Abushamleh y Goodwin.^[29] Siguiendo estas condiciones la neocuproína se calentó a reflujo en dioxano con el 4% de agua y 5 equivalentes de SeO_2 y se obtuvo el dialdehído con un 94% de rendimiento (**Esquema V-3**).



Esquema V-3. Oxidación de la neocuproína.

Con el fin de obtener la bistriazolofenantrolina, el dialdehído **105** se hizo reaccionar con hidrazina hidratada en metanol a temperatura ambiente, y la hidrazona así preparada se oxidó con dióxido de manganeso en cloroformo a reflujo durante 24

horas. Con esta metodología se obtuvo la bistriazolofenantrolina **104** con un rendimiento global del 60%.

La bistriazolofenantrolina **104** se obtuvo como un sólido estable que descompone endotérmicamente a 200°C tal y como se observa en la **Figura V-6**, en la que se representan los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de termogravimetría (TG), así como la primera derivada del termograma del compuesto **104**. En la termogravimetría se observa claramente la pérdida más importante de masa a partir de 200 °C.

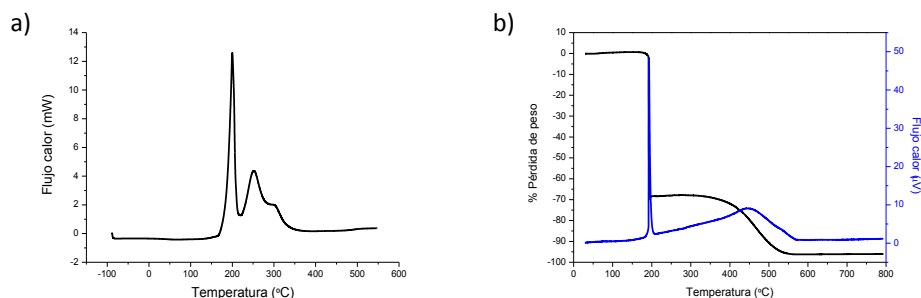


Figura V-6 a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), b) Curva de termogravimetría (TG) y primera derivada del termograma (DTG)

El compuesto **104** presenta un espectro de RMN ^1H en DMSO muy sencillo en el que aparecen dos singuletes más desapantallados y dos dobletes a menor desplazamiento. El singulete más desapantallado de los dos, a 8.46 ppm, pertenece a los hidrógenos de los triazoles, y el singulete a 8.35 ppm pertenece a los dos hidrógenos bencénicos de la bistriazolofenantrolina. Los dos dobletes aparecen a 8.21 y 8.04 ppm, pertenecen a los hidrógenos de las posiciones de la piridina y se acoplan con una constante de 9.2 Hz.

En cuanto a su RMN ^{13}C , encontramos 7 señales pertenecientes a los 14 carbonos de la molécula. El espectro DEPT confirmó que tres señales correspondían a carbonos cuaternarios, mientras que las otras cuatro correspondían a CH.

El espectro de masas de alta resolución mostró coherencia con la estructura propuesta, y en el espectro de fragmentaciones se observó un pico a m/z 205 correspondiente a la pérdida de dos nitrógenos.

En la **Figura V-7** se muestran los espectros de UV (a) y fluorescencia (b) de la bistriazolofenantrolina en DMSO. En el espectro UV aparecen dos bandas principales a 265 y 351 nm. En el espectro de fluorescencia se observan dos máximos de emisión a 331 y 390 nm cuando se excita a 286 nm.

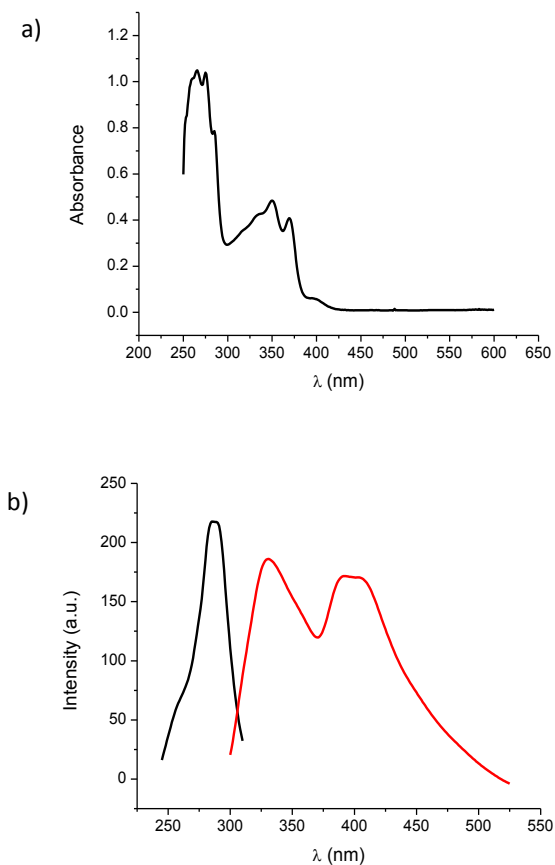


Figura V-7 a) Espectro UV-Visible de la bistriazolofenantrolina **100** en DMSO, b) Espectros de fluorescencia de excitación y emisión de la bistriazolofenantrolina **100** en DMSO

Para la obtención de la bistriazolofenantrolina **104** también se probó la otra estrategia desarrollada anteriormente por Boyer y Goebel para la síntesis de triazolopiridinas, consistente en la condensación de tosilhidrazina con 2-piridilcarbaldehídos o cetonas, seguida de tratamiento de las tosilhidrazonas formadas con una base, NaOH o KOH.^[30]

En nuestro caso se trató el dialdehído **105** con tosilhidrazina y posteriormente se llevó a cabo el tratamiento en medio básico. Sin embargo, en este caso se obtuvo una mezcla compleja de la que no pudo aislarse la bistriazolofenantrolina.

3. ESTUDIO DE LA FUNCIONALIZACIÓN MEDIANTE LITIACIÓN DE LA BISTRIAZOLOFENANTROLINA

Como es sabido, una de las reacciones más útiles para la funcionalización de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolinas es la reacción de litiación regioselectiva de estos heterociclos y posterior reacción del derivado lítico con un electrófilo.

En el caso de las triazolopiridinas la litiación de estas moléculas, tanto con *n*BuLi como con LDA, se da en la posición 7.^[31] En el caso de las triazoloquinolinas cuando se utilizan bases tipo amida de litio (LDA, LiTMP) u organolíticos impedidos estéricamente (*t*BuLi), estos heterociclos se litian solamente en su posición 3. En cambio, si se utiliza un exceso de *n*BuLi se produce la litiación en las posiciones 3 y 9 simultáneamente (**Figura V-8**).^[32]

La bistriazolofenantrolina **104** contiene en su estructura tanto una unidad de triazolopiridina como de triazoloquinolina, sin embargo las posiciones equivalentes a la 7 de la triazolopiridina y la 9 de la triazoloquinolina se encuentran sustituidas. Por lo que *a priori* puede deducirse que las posiciones lógicas de litiación de este heterociclo son las posiciones 3 y 10 correspondientes a los anillos de triazol.

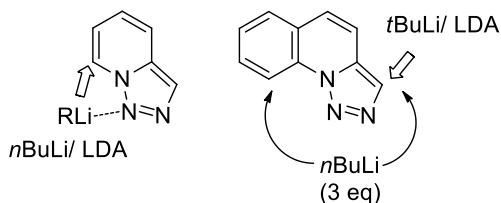
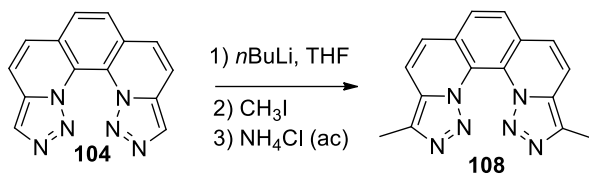


Figura V-8. Posiciones de litiación en la triazolopiridina y triazoloquinolina.

Para estudiar la reacción de litiación de este nuevo heterociclo se eligió como reacción test la litiación con *n*BuLi en THF seguida de adición de yoduro de metilo (**Esquema V-4**). Como puede deducirse de los datos presentados en la **Tabla V-1** los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizaron las condiciones descritas en la entrada 3, llevando a cabo la reacción de litiación a -78°C , con 3 equivalentes de *n*BuLi durante 2.5 horas. Cuando se llevó a cabo la reacción de litiación a -40°C (entrada 4), condiciones habituales para la litiación de la triazolopiridina, no hubo reacción.



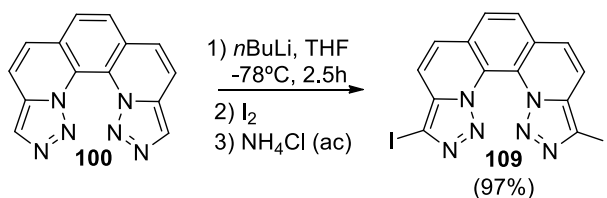
Esquema V-4. Reacción de litiación de la bistriazolofenantrolina y posterior adición de yoduro de metilo.

Tabla V-1: Estudio de la reacción de litiación de la bistriazolofenantrolina **104**.

Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo litiación (h)	Eq. <i>n</i> BuLi	Rendimiento (%) 108
1	-78	1	2.2	Mezcla compleja
2	-78	1	3	30%
3	-78	2.5	3	43%
4	-40	2.5	3	No reacción

Es importante destacar que tanto el compuesto **104** como **108** descomponen parcialmente en condiciones cromatográficas, tanto en sílice como en alúmina, por lo que se ha encontrado que el método más adecuado para obtener puro el compuesto **108** ha sido tratar el crudo con éter dietílico, condiciones en las cuales precipita puro.

Una vez se conocían las mejores condiciones para la litiación de la bistriazolofenantrolina se decidió llevar a cabo esta reacción utilizando como electrófilo I_2 , en estas condiciones se obtuvo el compuesto **109** en rendimiento alto (**Esquema V-5**).



Esquema V-5. Reacción de litiación de la bistriazolofenantrolina y posterior adición de yodo.

4. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA BISTRIAZOLOFENANTROLINA

Una vez se contaba con las condiciones de síntesis y funcionalización mediante litiación de la bistriazolofenantrolina **104**, se centró el interés en el estudio de la estructura de este compuesto, sobre todo enfocado a explorar su posible estructura de heliceno.

4.1 Estructura de rayos X

Dada la poca solubilidad de la bistriazolofenantrolina **104** en la mayoría de disolventes, los estudios de difracción de rayos X de monocristal se descartaron. Sin embargo, gracias a la colaboración de nuestro grupo de investigación con el del profesor Jordi Rius del Institut de Ciència de Materials de Barcelona, se pudo determinar la estructura de la bistriazolofenantrolina **104** por rayos X en polvo (**Figura V-9**).

De esta manera se confirmó que la bistriazolofenantrolina **104** es un compuesto con estructura de heliceno ya que el ángulo que forman los dos planos de la molécula es de 33° , distorsión similar a la descrita para otros [5]helicenos.^[33-34] En el caso de esta molécula esta distorsión puede estar favorecida por la repulsión entre los pares electrónicos de los átomos de nitrógeno de los anillos de triazol. Por lo que la bistriazolofenantrolina **104** es un nuevo hexaaza[5]heliceno con dos unidades de triazolopiridina en su estructura.

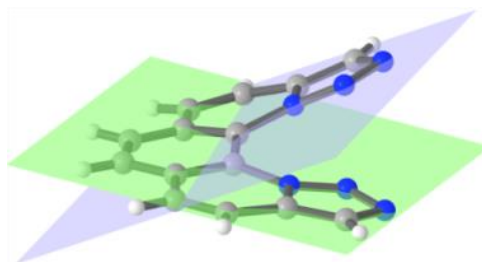


Figura V-9. Estructura de la bistriazolofenantrolina **104** resuelta a partir de su RX en polvo.

Este compuesto se obtiene como una mezcla racémica de los enantiómeros *P* y *M*, tal y como se observa en la celda unidad en la que vemos dos moléculas de (*P*)-hexaaza[5]heliceno y dos de (*M*)-hexaaza[5]heliceno (**Figura V-10**, a). En el empaquetamiento cristalino se puede observar que la interacción intermolecular más importante es el π -stacking entre los anillos de benceno centrales de la molécula, cuya distancia desde el centro de cada anillo es de $3.668(6)$ Å.

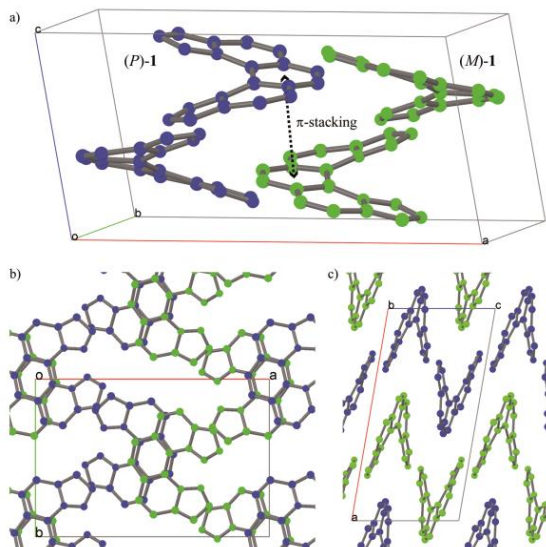


Figura V-10 a) Celda unidad que muestra dos enantiómeros (*P*)-**104** y dos (*M*)-**104**, b) Empaquetamiento cristalino eje c, c) Empaquetamiento cristalino eje b.

4.2 Intentos de separación de los enantiómeros *P* y *M*

Primeramente se intentó la separación de ambos enantiómeros de la bistriazolofenantrolina **104** utilizando HPLC quiral (columnas en fase reversa CHIRALPACK IC o CHIRACEL ODH, *i*PrOH/H₂O como eluyente). Sin embargo en estas condiciones se observó la descomposición de la bistriazolofenantrolina.

Se hizo lo mismo para la 3,10-dimetilbistriazolofenantrolina **108** observándose el mismo resultado, una descomposición del compuesto.

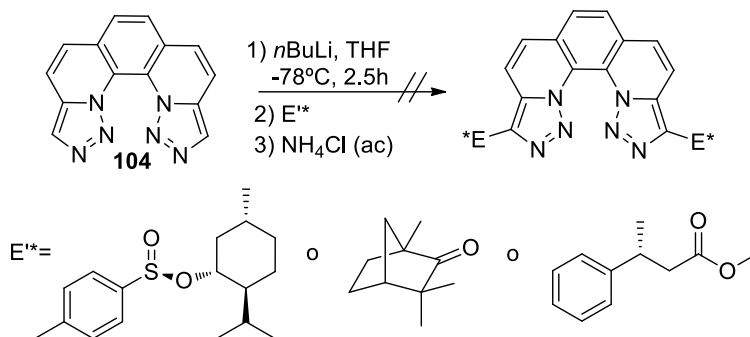
4.2.1 Intentos de formar diastereoisómeros

Teniendo en cuenta que se había estudiado la funcionalización de la bistriazolofenantrolina **104** mediante reacción de litiación y posterior adición de un electrófilo, se decidió intentar mediante esta metodología la introducción de un sustituyente quiral con el fin de formar diastereoisómeros que permitieran su separación.

Para ello, primeramente se llevó a cabo esta estrategia usando como electrófilos el *p*-toluensulfonato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-(-)-mentilo y la (+)-fenchona (**Esquema V-6**), sustancias que se habían utilizado en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación como electrófilos para reaccionar con 7-litiotriazolopiridinas y obtener triazolopiridinas quirales.^[35] Sin embargo en el caso de la bistriazolofenantrolina no se obtuvieron buenos resultados, ya que con el *p*-toluensulfonato de mentilo no hubo reacción,

mientras que con la (+)-fenchona se observó una mezcla compleja de la que no pudo aislarse ningún producto.

Finalmente se intentó esta reacción utilizando como electrófilo un éster quiral, el (*R*)-3-fenilbutirato de metilo (**Esquema V-6**). En este caso también se formó una mezcla compleja de la que no se aisló ningún producto.



Esquema V-6. Reacción de litación de **104** seguida de adición de electrófilos quirales.

4.2.2 Intentos de formar sales diastereoméricas

Dado que las estrategias anteriores no habían funcionado se decidió intentar la formación de sales diastereoméricas de la bistriazolofenantrolina utilizando ácidos quirales.

Esta experiencia se siguió por RMN ¹H (400 MHz) y se llevó a cabo añadiendo a cada una de las disoluciones de bistriazolofenantrolina **104** en DMSO un equivalente de ácido L-ascórbico, L-tartárico o (*R*)-(-)-canforsulfónico (**Figura V-11**).

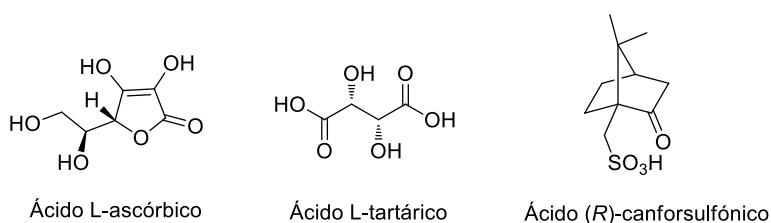


Figura V-11. Ácidos quirales.

En la **Figura V-12** se observan los resultados de esta experiencia, en los que se ve como los ácidos L-ascórbico y L-tartárico (pka₁ de 4.10 y 2.98 respectivamente) no produjeron ningún cambio en el espectro de la bistriazolofenantrolina **104**. De esto se deduce que la bistriazolofenantrolina **104** en presencia de estos ácidos no es capaz de protonarse.

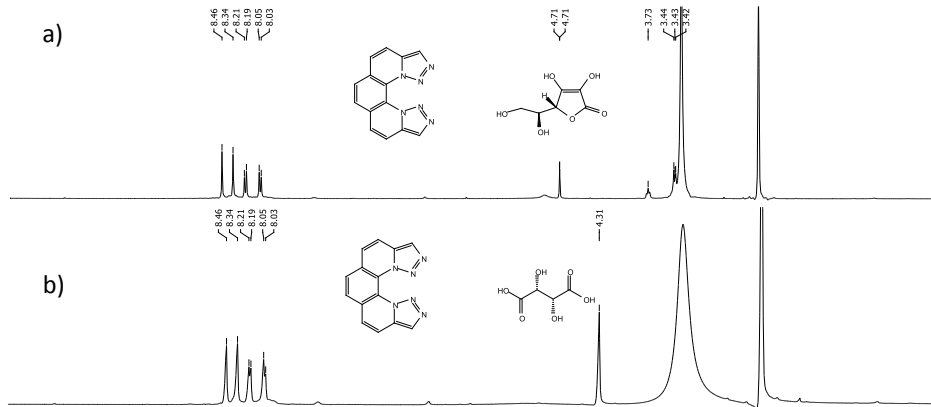


Figura V-12. RMN ^1H (DMSO) de: A) Bistriazolofenantrolina + 1 eq ácido L-ascórbico, B) Bistriazolofenantrolina + 1 eq ácido L-tartárico.

En cambio, en el caso de ácido (*R*)-(-)-canforsulfónico se observaron importantes cambios en el espectro de RMN ^1H cuando se añadió un equivalente de este ácido (**Figura V-13**).

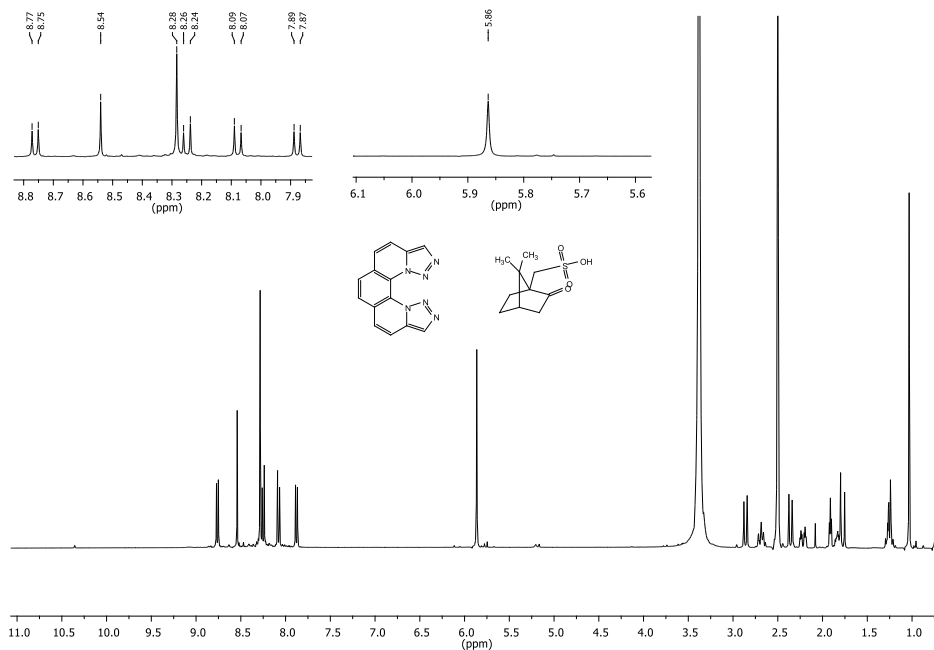
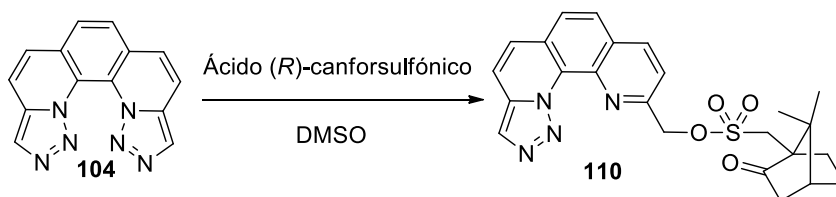


Figura V-13. RMN ^1H (DMSO) de la bistriazolofenantrolina + 1 eq ácido *R*-(-)-canforsulfónico.

Sin embargo, los cambios observados en el espectro de la bistriazolofenantrolina **104** al añadir un equivalente de ácido (*R*)-canforsulfónico (pka 1.2), no corresponden a la formación de sales diastereoméricas, sino a la pérdida de nitrógeno por parte de uno de los dos anillos de triazol de la bistriazolofenantrolina **104** y la formación de un derivado sulfonato **110** (**Esquema V-7**).

Una de las razones más claras por las que se puede deducir esto es que, como se ve en la ampliación de la experiencia de RMN ^1H representada en la **Figura V-13**, puede observarse un singulete a 5.86 ppm que corresponde al CH_2 del compuesto **110** generado como consecuencia de la pérdida de nitrógeno. Además, si se hubieran formado sales diastereoméricas probablemente la complejidad de las señales de la zona aromática sería mayor.



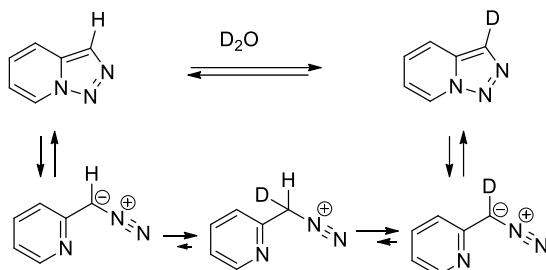
Esquema V-7. Resultado de tratar la bistriazolofenantrolina 104 con ácido (*R*)-canforsulfónico.

Como es sabido, las reacciones de apertura del triazol con pérdida de nitrógeno mediadas por ácidos son habituales para este tipo de moléculas.^[36]

El compuesto **110** se obtuvo como un único enantiómero ya que la ausencia de uno de los dos anillos de triazol hace que la parte aromática de la molécula sea plana y, por lo tanto, deje de presentar quiralidad.

4.3 Estudio del fenómeno de conversión dinámica

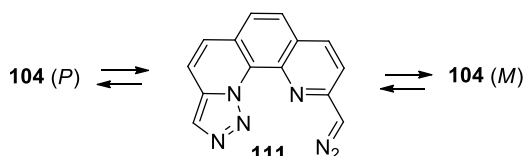
Como es sabido las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolinas presentan en disolución un equilibrio tautomérico entre la forma cerrada de triazol y la forma abierta de diazo compuesto.^[37-39] Ya se ha visto en diferentes apartados de esta memoria que la presencia de este equilibrio tiene gran influencia en la estructura y reactividad de las triazolopiridinas. Como se ha expuesto anteriormente, Wentrup demostró la existencia de este equilibrio mediante la realización de experiencias de deuteración en las que se observaba un intercambio de hidrógeno en posición 3 de la triazolopiridina por deuterio (**Esquema V-8**).^[40]



Esquema V-8. Intercambio H-D en la triazolopiridina.

Teniendo en cuenta que la bistriazolofenantrolina tiene dos unidades de triazolopiridina en su estructura, se pensó que esta molécula también debía presentar el equilibrio entre la forma abierta de diazo compuesto y la cerrada de triazol para cada una de las dos unidades de triazolopiridina. Esta característica propia de las triazolopiridinas, explicaría que los enantiómeros *P* y *M* del compuesto **104** no puedan separarse ya que implicaría que ambos enantiómeros estén continuamente en conversión dinámica.

Esto queda reflejado en el Esquema V-9, donde se puede ver que una única apertura de uno de los anillos de triazol de la bistriazolofenantrolina **104** da lugar a la formación de un intermedio **111** plano, que podría volver a ciclar dando lugar a cualquiera de los dos enantiómeros.



Esquema V-9. Fenómeno de conversión dinámica de los enantiómeros *P* y *M* de la bistriazolofenantrolina.

La consideración de que el intermedio **111** es plano viene apoyada porque se ha demostrado que sistemas similares de quino[7,8-*h*]quinolonas también lo son.^[41-42] Además, como se ha comentado en el apartado anterior, el compuesto **110**, con estructura similar, se obtuvo como un único enantiómero, lo cual demuestra que la parte aromática de este compuesto no presenta quiralidad axial ya que es plana.

Con el fin de demostrar que la bistriazolofenantrolina **104** también sufre el equilibrio entre forma abierta y forma cerrada típico de las triazolopiridinas, se llevaron a cabo experimentos de deuteración. Para ello se registró el espectro de RMN ^1H a medida que pasaba el tiempo de una disolución del compuesto **104** en $\text{D}_2\text{O}/\text{DMF-d}_7$ (Figura V-14).

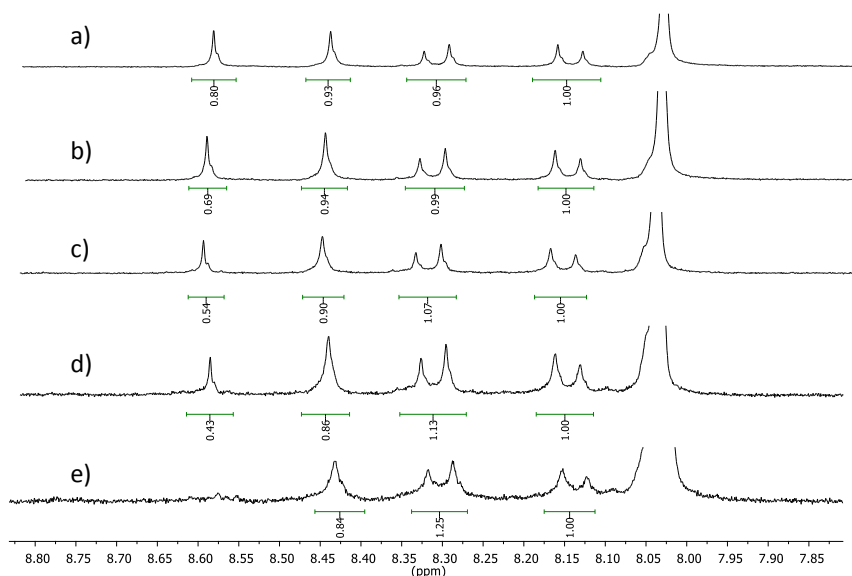
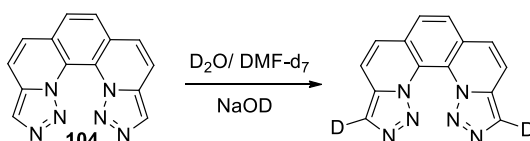


Figura V-14. RMN ^1H (d_7 -DMF/ D_2O) de la bistriazolofenantrolina **104** a diferentes tiempos: a) recién preparado, b) 24 h, c) 72 h, d) 8 días, e) 15 días.

Como puede observarse en la **Figura V-14**, con el tiempo la señal correspondiente al hidrógeno de los triazoles de la bistriazolofenantrolina **104**, es decir, el singlete más desapantallado, iba desapareciendo. A los 15 días el singlete había desaparecido del todo, lo cual puede interpretarse como una total deuteración en las posiciones 3 y 10 de los triazoles de la bistriazolofenantrolina. Este intercambio de hidrógeno por deuterio se aceleró dramáticamente cuando a la disolución de bistriazolofenantrolina se le añadió NaOD (**Esquema V-10**).



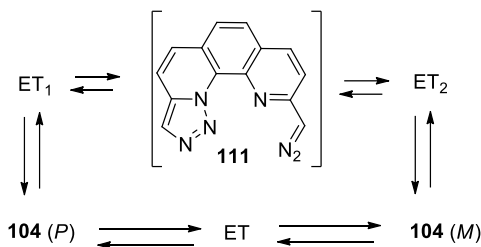
Esquema V-10. Deuteración de la bistriazolofenantrolina **104**.

La deuteración en esta posición es una prueba de la existencia del intermedio **111** y, por lo tanto, de la posible existencia de un fenómeno de conversión dinámica entre los dos enantiómeros de la bistriazolofenantrolina **104**.

La bistriazolofenantrolina es un hexaaza[5]heliceno con dos anillos de cinco miembros, con un proceso de deuteración de cinética lenta. Teniendo en cuenta que Elguero y colaboradores demostraron que los 1-aza[5]helicenos tienen barreras de racemización bajas,^[19] no puede descartarse otro mecanismo de racemización de este compuesto basado en su flexibilidad.

4.4 Cálculos teóricos

En este punto se había planteado la posibilidad de la existencia de dos mecanismos por los cuales la bistriazolofenantrolina **104** puede dar lugar a la racemización: la apertura de un anillo de triazolopiridina para formar el intermedio plano **111** que puede volver a ciclar formando el otro enantiómero, o la racemización del compuesto **104** basada en su flexibilidad pasando por un estado de transición plano (**Esquema V-11**).



Esquema V-11. Mecanismos de racemización de la bistriazolofenantrolina.

Con el objetivo de determinar que mecanismo tiene una mayor contribución en el fenómeno de racemización, se han llevado a cabo cálculos teóricos preliminares en colaboración con el grupo de los profesores José Elguero e Ibon Alkorta. Para ello se ha utilizado el método computacional B3LYP/6-31G* con el programa Gaussian-09.

En este estudio se modelizó el compuesto **104** (**Figura V-15**), observándose un ángulo interplanar de 42° , frente a los 33° que se determinaron mediante la resolución de la estructura de la bistriazolofenantrolina **104** a partir de su rayos X en polvo.

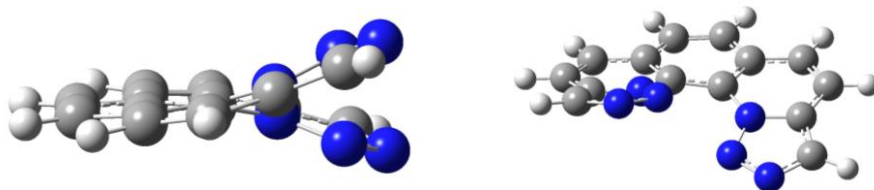


Figura V-15. Bistriazolofenantrolina **104** (grupo puntual de simetría C_2).

En primer lugar se consideró el mecanismo de racemización del compuesto **104** mediante el paso por un estado de transición plano. La barrera energética que se calculó para el estado de transición plano con un grupo puntual de simetría C_{2v} (**Figura V-16**) fue de 30.1 kJ/mol.

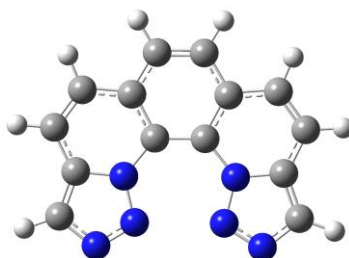


Figura V-16. Estado de transición con grupo puntual de simetría C_{2v} .

En este estudio también se modelizaron dos aza[5]helicenos, uno con dos heterociclos de pirrol y el otro con dos anillos de 1,2,3-triazol (**Figura V-17**). Las barreras energéticas calculadas para los estados de transición planos, con grupo puntual de simetría C_{2v} , de estos dos compuestos fueron de 32.5 kJ/mol en el caso del compuesto con dos unidades de pirrol, y de 15.6 kJ/mol para el compuesto con dos triazoles. Estos valores indican que la racemización pasando por un estado de transición plano está más favorecida en el caso del aza[5]heliceno con dos unidades de 1,2,3-triazol que en los casos del aza[5]heliceno con dos pirroles y el hexaaza[5]heliceno **104**.

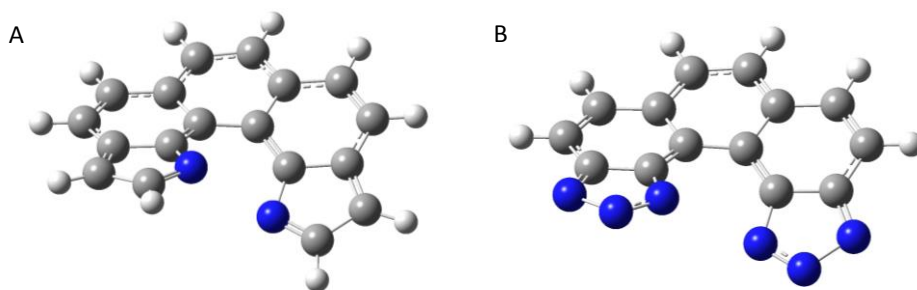


Figura V-17. A) Aza[5]heliceno con dos unidades de pirrol. B) Aza[5]heliceno con dos unidades de 1,2,3-triazol.

Seguidamente, se consideró la posibilidad de la racemización del compuesto **104** mediante la apertura de uno de los anillos de triazolopiridina para formar un intermedio **111** plano, tal y como se ha comentado en el apartado anterior. La energía para llegar al estado de transición correspondiente al intermedio abierto, con un grupo puntual de simetría C_1 , se calculó y dio un valor de 54 kJ/mol. El mínimo de energía del intermedio abierto **111** resultó 9.7 kJ/mol más estable que el compuesto **104** (**Figura V-18**). Este intermedio es planar (su grupo puntual de simetría es C_s), por lo que no presenta quiralidad helicoidal ni barrera de racemización.

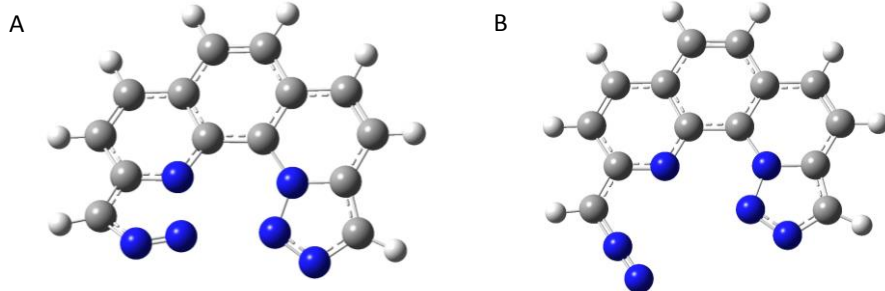


Figura V-18. A) Estado de transición, C_1 . B) Mínimo de energía del intermedio **111**, C_v .

De los valores de energía calculados se puede deducir que la racemización mediante el paso por un estado de transición plano, resulta un proceso más favorable que el mecanismo de apertura de un anillo de triazol. Sin embargo, los valores de energía son lo suficientemente bajos para no poder descartar del todo este último proceso. Hay que tener en cuenta que todos estos valores se han calculado en fase gas.

5. CONCLUSIONES

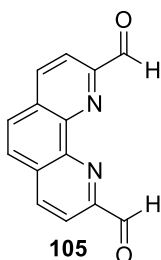
- Se ha sintetizado un nuevo heterociclo, la bis-([1,2,3]triazolo)[1,5-a:5',1'-k][1,10]fenantrolina **104**, mediante la metodología clásica de síntesis de triazolopiridinas, con buenos rendimientos.
- Se ha estudiado la funcionalización de la bistriazolofenantrolina **104** mediante reacción de litiación y adición de un electrófilo al derivado lítico formado, obteniéndose las bistriazolofenantrolinas **108** y **109** sustituidas en posiciones 3 y 10.
- Se ha resuelto la estructura de esta molécula a partir de su rayos X en polvo y se ha comprobado que la bistriazolofenantrolina **104** es un nuevo hexaaza[5]heliceno.
- Se han llevado a cabo estudios que sugieren que este azaheliceno es uno de los pocos ejemplos en los que se da conversión dinámica entre enantiómeros.
- Se ha estudiado el fenómeno de conversión dinámica mediante estudios de deuteración y cálculos teóricos deduciéndose que la racemización puede darse mediante un mecanismo de apertura de uno de los anillos de triazolopiridina o por la flexibilidad del hexaaza[6]heliceno. Los cálculos teóricos sugieren que el mecanismo de flexibilidad está más favorecido energéticamente en fase gas.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Síntesis de 1,10-fenantrolina-2,9-dicarboxialdehído

A una disolución de neocuproina **107** (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina, 4.2g, 20 mmol) en 270 ml de dioxano con el 4% de agua se le añadieron 5 equivalentes de SeO_2 99.8% (11.2g, 100mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo, la mezcla se filtró en celite mientras estaba caliente lavando con éter dietílico. En las aguas de filtrado aparecieron unos cristales amarillos que se identificaron como la 1,10-fenantrolina-2,9-dicarboxialdehído **105** (4.4g, 93%).

1,10-fenantrolina-2,9-dicarboxialdehído **105**

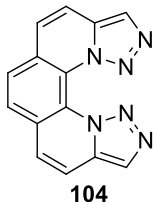


- Sólido amarillo
- $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$
- pf: 231-232°C (Éter dietílico)
- Lit:^[29]231-232°C

RMN ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 10.36 (s, 2H), 8.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 8.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 8.28 (s, 2H).

6.2 Síntesis de la bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'- k][1,10]fenantrolina **104**

A una disolución de la 1,10-fenantrolina-2,9-dicarbaldehído **105** (2.1 g, 9 mmol) en 150 ml de metanol, se le añadieron 6 equivalentes de $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (54.1 mmol, 2.66 ml). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se filtró y las aguas de filtrado se evaporaron a presión reducida dando lugar a la hidrazona correspondiente (1.8 g, 6.75 mmol). La hidrazona se disolvió en 100 ml de CHCl_3 y a esta disolución se le añadieron 8 equivalentes de MnO_2 (5.5g, 54 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas y después se filtró con celite, lavando con diclorometano. Las aguas de filtrado se evaporaron a presión reducida obteniéndose un residuo. Finalmente el residuo se trató con éter dietílico y precipitó un sólido que se identificó como la bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'- k][1,10]fenantrolina **104** (1.4g, 60%).

Bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina 104

- Sólido amarillo
- C₁₄H₈N₆
- pf: >200°C desc.

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₄H₉N₆ (M⁺+1): 261.0883, Masa encontrada: 261.0881.

EM (Q-TOF) m/z (%): 205 (41), 176 (100), 151 (38).

IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 3126, 3061, 1585, 1435, 1379, 1243, 1102, 960, 849, 833, 774, 677

RMN ¹H (300MHz) δ (DMSO): 8.46 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.21 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.04 (d, J = 9.2Hz, 2H).

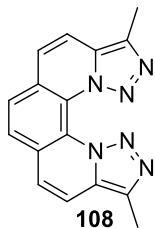
RMN ¹³C (75MHz) δ (DMSO): 138.0 (C), 133.2 (C), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 126.3 (CH), 120.3 (C), 117.6 (CH).

UV λ_{max} (nm) (log ϵ) (DMSO): 260 (4.31), 265 (4.31), 276 (4.31), 318 (3.9), 333 (3.9), 351 (4.0), 370 (3.9), 401 (3.0).

Emisión de fluorescencia λ_{max} (nm) (DMSO): λ_{exc} = 286, λ_{em} = 331, 390.

6.3 Síntesis de la 1,10-dimetilbis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina 108

A una disolución de la bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina **104** (100mg, 0.38 mmol) en THF anhidro (20 ml), a -78°C y bajo corriente de argón, se le añadieron 3 equivalentes de *n*BuLi en hexano (1.6M, 0.7 ml), mientras se mantenía en agitación. Después de la adición se observó un cambio de color a rojo intenso. La mezcla se mantuvo a -78°C durante 2h 30', pasado este tiempo se añadieron 3.2 equivalentes de yoduro de metilo (1.21mmol, 0.076ml). A continuación, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 minutos, se le añadieron 10 ml de disolución saturada de NH₄Cl y se mantuvo en agitación otros 30 minutos. Después se separaron las fases, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dando lugar a un residuo. Finalmente este crudo se trató con éter dietílico y precipitó un compuesto que pudo identificarse como la di-1,10-metil-bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina **108** (48mg, 0.16 mmol, 43%).

1,10-Dimetilbis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]phenanthroline 108

- Sólido amarillo
- C₁₆H₁₂N₆
- pf: >200°C desc.

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para C₁₆H₁₃N₆ (M⁺+1): 289.1196, Masa encontrada: 289.1195.

EM (Q-TOF) m/z (%): 293 (36), 265 (26), 233 (100).

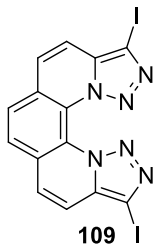
IR (Sin disolvente, cm⁻¹): 2917, 2840, 1502, 1367, 1254, 1130, 1091, 1121, 962, 859, 838, 802, 727.

RMN ¹H (300MHz) δ (DMSO): 8.27 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)

RMN ¹³C (75MHz) δ (DMSO): 134.4 (C), 130.4 (C), 127.3 (CH), 126.5 (C), 124.8 (CH), 120.3 (C), 117.2 (CH), 9.9 (CH₃).

6.4 Síntesis de la 1,10-diiodobis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina 109

A una disolución de la bis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina **104** (100mg, 0.38 mmol) en THF anhidro (20 ml), a -78°C y bajo corriente de argón, se le añadieron 3 equivalentes de *n*BuLi en hexano (1.6M, 0.7ml), mientras se mantenía en agitación. Después de la adición se observó un cambio de color a rojo intenso. La mezcla se mantuvo a -78°C durante 2h 30', pasado este tiempo se añadió una disolución de iodo (4eq, 1.52mmol, 385.7mg) en 5 ml de THF anhidro. A continuación, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se le añadieron 10 ml de disolución saturada de NH₄Cl y 10 ml de disolución saturada de Na₂O₃, y se mantuvo en agitación otros 30 minutos. Después se separaron las fases, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dando lugar a un residuo. Finalmente este crudo se trató con éter dietílico y precipitó un compuesto que pudo identificarse como la di-1,10-iodobis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'-k][1,10]fenantrolina **109** (188mg, 0.36 mmol, 97%).

Di-1,10-iodobis([1,2,3]triazolo)[1,5- α :5',1'- k][1,10]phenanthroline 109

- Sólido amarillo
- $C_{14}H_6I_2N_6$
- pf: >200°C desc.

Masas de alta resolución (Q-TOF): Masa calculada para $C_{14}H_7I_2N_6$ (M^++1): 512.8816, Masa encontrada: 512.8806.

EM (Q-TOF) m/z (%): 205 (41), 176 (100), 151 (38).

IR (Sin disolvente, cm^{-1}): 3034, 2951, 2854, 1618, 1591, 1427, 1310, 1224, 1185, 1154, 1121, 1018, 1007, 852, 783.

RMN 1H (300MHz) δ (DMSO): 8.42 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75MHz) δ (DMSO): 135.5 (C), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (C), 120.3 (C), 117.2 (CH), 84.3 (C).

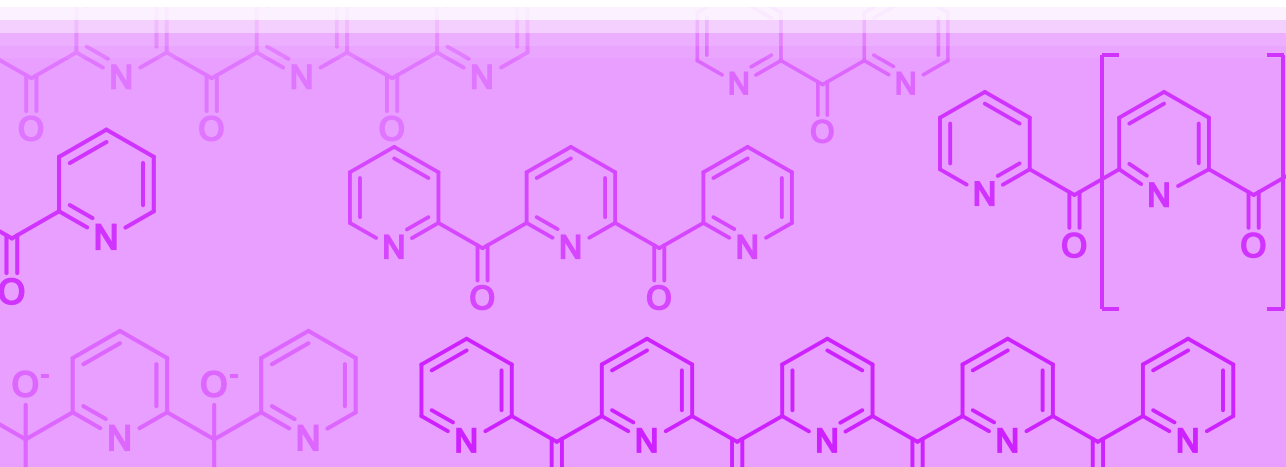
7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 649.
- [2] T. J. Katz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1921.
- [3] F. Dumitrescu, D. G. Dumitrescu, I. Aron, *ARKIVOC* **2010**, *i*, 1.
- [4] A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3986.
- [5] Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463.
- [6] M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968.
- [7] R. Amemiya, M. Yamaguchi, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 26.
- [8] M. Gingras, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051.
- [9] S. Honzawa, H. Okubo, S. Anzai, M. Yamaguchi, K. Tsumoto, I. Kumagai, *Bior. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213.
- [10] Y. Xu, Y. X. Zhang, H. Sugiyama, T. Umamo, H. Osuga, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566.
- [11] O. Kel, A. Fürstenberg, N. Mehanna, C. Nicolas, B. Laleu, M. Hammarson, B. Albinsson, J. Lacour, E. Vauthey, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7173.
- [12] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385.
- [13] M. B. Groen, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2968.
- [14] D. A. Lightner, D. T. Hefelfinger, T. W. Powers, G. W. Frank, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3492.
- [15] L. Eggers, V. Buss, G. Henkel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 870.
- [16] M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765.
- [17] M. Gingras, G. Felix, R. Peresutti, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007.
- [18] S. K. Collins, M. P. Vachon, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2518.
- [19] I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, D. Schröder, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 962.
- [20] A. Urbano, M. C. Carreno, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 699.
- [21] J. Meisenheimer, K. Witte, *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153.
- [22] M. S. Newman, W. B. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420.
- [23] M. S. Newman, R. M. Wise, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 450.
- [24] H. A. Staab, M. A. Zirnstein, C. Krieger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 86.
- [25] J. Misek, F. Těplý, I. G. Stara, M. Tichý, D. Saman, I. Cisarova, P. Vojtisek, I. Stary, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188.

- [26] O. Songis, J. Mísek, M. B. Schmid, A. Kollarovic, I. G. Stará, D. Á aman, I. Císarova, I. Stary, *J. Org. Chem* **2010**, *75*, 6889.
- [27] J. Storch, J. Cermak, J. Karban, I. Cisarova, J. Sykora, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3137.
- [28] G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **2002**, *83*, 1.
- [29] A. Abushamleh, H. Goodwin, *Aus. J. Chem.* **1980**, *33*, 2171.
- [30] J. H. Boyer, N. Goebel, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 304.
- [31] G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 967.
- [32] R. Ballesteros-Garrido, F. R. Leroux, R. Ballesteros, B. Abarca, F. Colobert, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4410.
- [33] C. Bazzini, T. Caronna, F. Fontana, P. Macchi, A. Mele, I. Natali Sora, W. Panzeri, A. Sironi, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1710.
- [34] R. Kuroda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 789.
- [35] B. Abarca, R. Ballesteros, R. Ballesteros-Garrido, F. Colobert, F. R. Leroux, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10479.
- [36] G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2719.
- [37] G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocyclic Chem.* **1983**, *34*, 79.
- [38] F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11150.
- [39] I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2863.
- [40] C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 1755.
- [41] C. Krieger, I. Newsom, M. A. Zirnstein, H. A. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 84.
- [42] H. A. Staab, M. Diehm, C. Krieger, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8357.

CAPÍTULO VI

Aplicaciones de la oligocarbonilpiridina con $n=1$ en química de coordinación



1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En el capítulo III de esta memoria se comentó el interés que presentan las oligocarbonilpiridinas (**Figura VI-1**) como ligandos en química de coordinación para la formación de clústers con interesantes propiedades magnéticas. La oligocarbonilpiridina con $n = 0$, di-(2-piridil) cetona, es una molécula comercial la cual ha dado lugar a muchos y variados trabajos en el campo de la química de coordinación. Gran parte del estudio de la oligocarbonilpiridina con $n = 0$ como ligando en complejos plurinucleares con metales de transición, ha sido desarrollado por Perlepes y colaboradores.^[1-5]

Teniendo en cuenta esta interesante aplicación, nuestro grupo de investigación desarrolló la síntesis de las oligocarbonilpiridinas con $n = 1$ y $n = 3$, compuestos **3** y **6**, a partir de la triazolopiridina **1d**.^[6-7] Como se ha desarrollado en el capítulo III, en esta memoria se ha llevado a cabo la síntesis de la oligocarbonilpiridina con $n = 2$, compuesto **8**, a partir del mismo precursor.

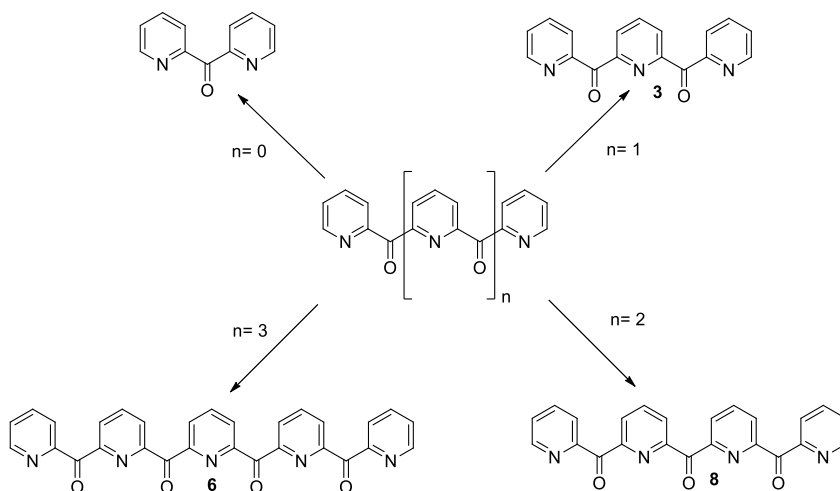


Figura VI-1. Oligocarbonilpiridinas.

En esta introducción se pretende hacer una revisión bibliográfica de la química de coordinación de la oligocarbonilpiridina **3** con $n = 1$ desarrollada desde 2005 hasta el inicio de esta tesis.^[8-16] Hasta el momento, no existe ningún trabajo publicado sobre la química de coordinación de las oligocarbonilpiridinas con $n=2$ y 3 .

La oligocarbonilpiridina **3** (pyCOpyCOpy) puede encontrarse formando complejos metálicos bien como dicetona o bien parcial o totalmente hidrolizada/ solvolizada. La hidrolización o solvolización de la oligocarbonilpiridina **3** se debe a la reactividad del carbono carbonílico como consecuencia del efecto electrón atractor de los anillos piridínicos. Esta molécula ha dado lugar a numerosas maneras de coordinación

identificadas cristalográficamente como se resume en la **Figura VI-2**.^[8] En esta revisión bibliográfica, las múltiples maneras de coordinación del ligando **3** se nombrarán según la “notación de Harris”*.^[17]

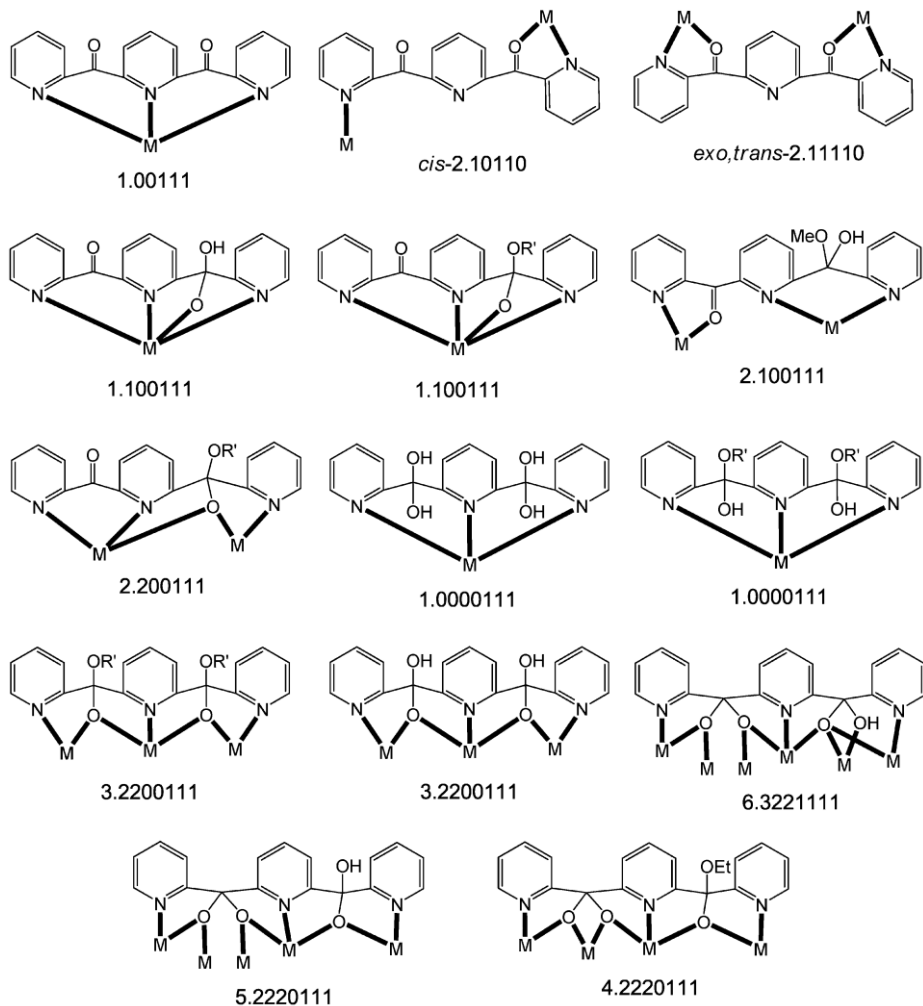


Figura VI-2. Modos de coordinación descritos para la oligocarbonilpiridina **3** identificados con la notación de Harris.

*“NOTACIÓN DE HARRIS”: $X.Y_1Y_2Y_3\dots Y_n$

X= Nº total de núcleos metálicos coordinados al ligando. Y= Dígito referido al nº de núcleos metálicos unidos a cada átomo donador. (Su orden sigue las reglas de prioridad de Cahn–Ingold–Prelog)

Los primeros en estudiar las propiedades de coordinación de este ligando fueron Mak y colaboradores. Este grupo de investigación describió en 2005 dos pares de complejos mononucleares de hélice sencilla de la oligocarbonilpiridina **3** con Cu(II).^[9] Un par lo forman $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\{\text{pyCOPyCOPy}\}]$ **112** y $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})\{\text{pyC}(\text{OH})_2\text{pyC}(\text{OH})_2\text{py}\}](\text{NO}_3)_2$ **113**, en

el cual el ligando está en la forma diceto en el primer complejo y en la forma hidrolizada en el segundo. El otro par lo forman $[\text{CuCl}_2\{\text{pyCOpyCOpy}\}]$ **114** y $[\text{CuCl}\{\text{pyC(OMe)(OH)pyC(OMe)(OH)py}\}]\text{Cl}$ **115**, en el cual el ligando está en su forma diceto en el primer complejo y solvolizado en el segundo. En todos estos complejos el ligando se encuentra quelando al Cu(II) de manera tridentada por los tres nitrógenos de las piridinas, en los modos de coordinación 1.00111 y 1.0000111 (**Figura VI-3**).

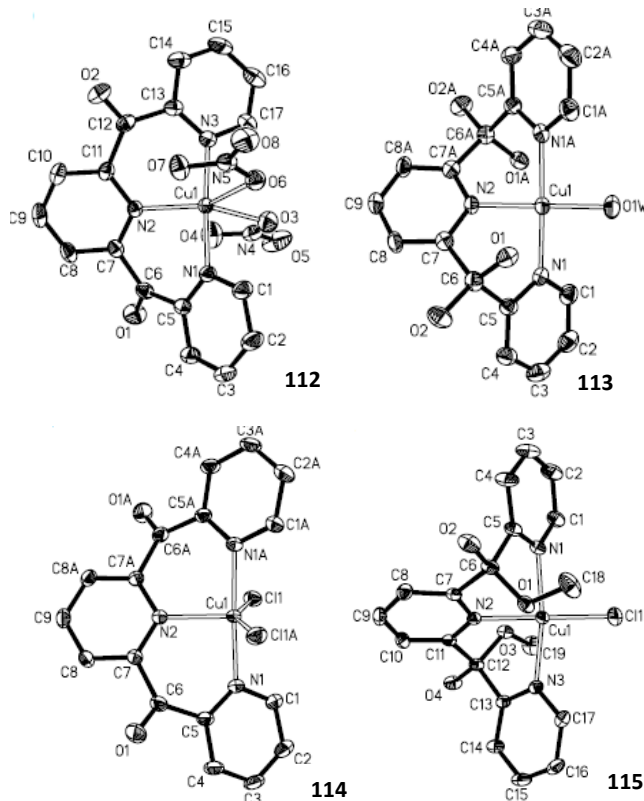


Figura VI-3. Diagramas de rayos X de monocristal.

También en 2005, Mak y colaboradores sintetizaron y describieron dos complejos del ligando pyCOpyCOpy con Ag(I) y otros dos con Cu(I).^[10] Los dos complejos de Ag(I) son: $[\text{Ag}\{\text{pyCOpyCOpy}\}(\text{ClO}_4)]_n$ **116** y $[\text{Ag}(\text{NO}_3)\{\text{pyCOpyCOpy}\}]_n$ **117**. En ambos el ligando se encuentra en su forma diceto, sin embargo estos complejos presentan dos modos de coordinación diferentes, **116** coordina en el modo *exo, trans*, mientras que **117** coordina en el modo *cis-2.10110*. Esto viene provocado por la presencia de diferentes aniones inorgánicos, el ClO_4^- no coordinante para **116** y NO_3^- coordinante para **117**. En ambos casos se forman cadenas infinitas helicoidales como se observa en la **Figura VI-4**.

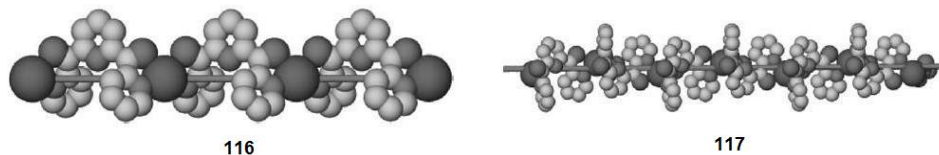


Figura VI-4. Cadenas infinitas helicoidales de los cationes.

La formación de helicanos con este compuesto había sido propuesta por nuestro grupo de investigación en 1998.^[6]

En el caso del Cu(I) los complejos que se forman son:

$[\text{Cu}_2\{\text{pyCOpyC(OMe)(OH)py}\}_2](\text{BF}_4)_2$ **118** y $[\text{Cu}_2\{\text{pyCOpyC(OMe)(OH)py}\}_2](\text{ClO}_4)_2$ **119**. Estos complejos son dinucleares e isomorfos ya que ambos contraiones son no coordinantes. En ellos el ligando sufre metanólisis solo en uno de sus carbonilos, y se coordina en el modo 2.100111 (Figura VI-5).

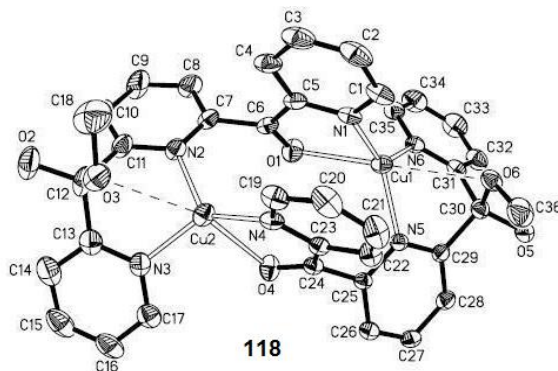


Figura VI-5. Diagramas de rayos X de monocristal.

Mak y colaboradores publicaron un último trabajo sobre la química de coordinación de este ligando en 2005.^[11] En esta publicación se describe la síntesis de cuatro complejos de Fe(III): el cluster asimétrico $[\text{Fe}_3\text{Cl}_2(\text{OMe})_2\{\text{pyC(OMe)(O)pyC(OMe)(O)py}\}_2][\text{FeCl}_4]$ **120**, y tres complejos mononucleares con la fórmula $[\text{FeCl}_2\{\text{pyCOpyC(OH)(O)py}\}]$ para **121** y **122** (con la misma fórmula pero diferente solvatación), y $[\text{FeCl}_2\{\text{pyCOpyC(OMe)(O)py}\}]$ para **123**. En el caso del complejo trinuclear el ligando sufre metanólisis en ambos carbonilos, de manera que la forma doble deprotonada coordina en el modo 3.2200111; mientras que en los complejos mononucleares solo sufre hidrólisis/metanólisis en uno de los carbonilos coordinando de forma 1.100111. En la Figura VI-6 se observan las estructuras del complejo trinuclear **120** y de uno de los mononucleares.

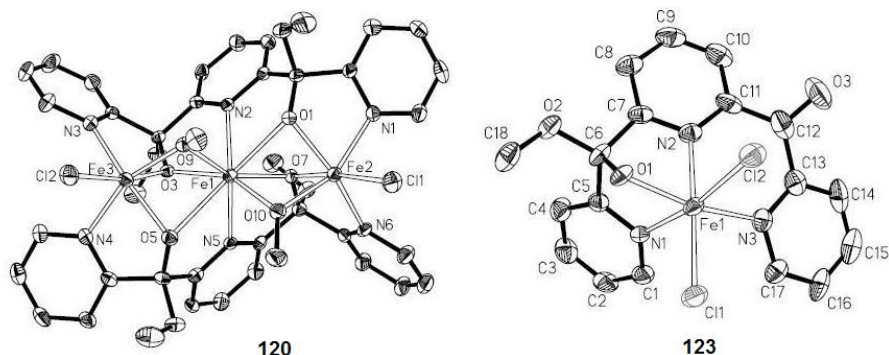


Figura VI-6. Diagramas de rayos X de monocristal.

En el complejo trinuclear **120** se observa una interacción Fe(III)-Fe(III) antiferromagnética.

En 2006 se inició el estudio de la química de coordinación de la oligocarbonilpiridina **3** por el grupo del doctor Athanassios K. Boudalis del instituto de investigación *Demokritos* en Atenas, en colaboración con nuestro grupo de investigación. Esta colaboración se ha mantenido durante varios años y como fruto de ella se han publicado varios trabajos. En el primero de ellos se llevó a cabo la síntesis de un complejo icosanuclear de Co con la oligocarbonilpiridina **3** que presenta la fórmula $[\text{Co}^{II}_{20}(\text{DMF})_2(\text{O}_2\text{CMe})_{22}(\text{OH})_6\{\text{pyC}(\text{OH})(\text{O})\text{pyC}(\text{O})_2\text{py}\}_4]$ **124**.^[12] La estructura de este complejo está formada por un doble cubano central incompleto en dos vértices, conectado a dos anillos deformados $\{\text{Co}_6\text{O}_6\}$ mediante dos restos $\{\text{Co}_2\text{O}_4\}$ (Figura VI-7).

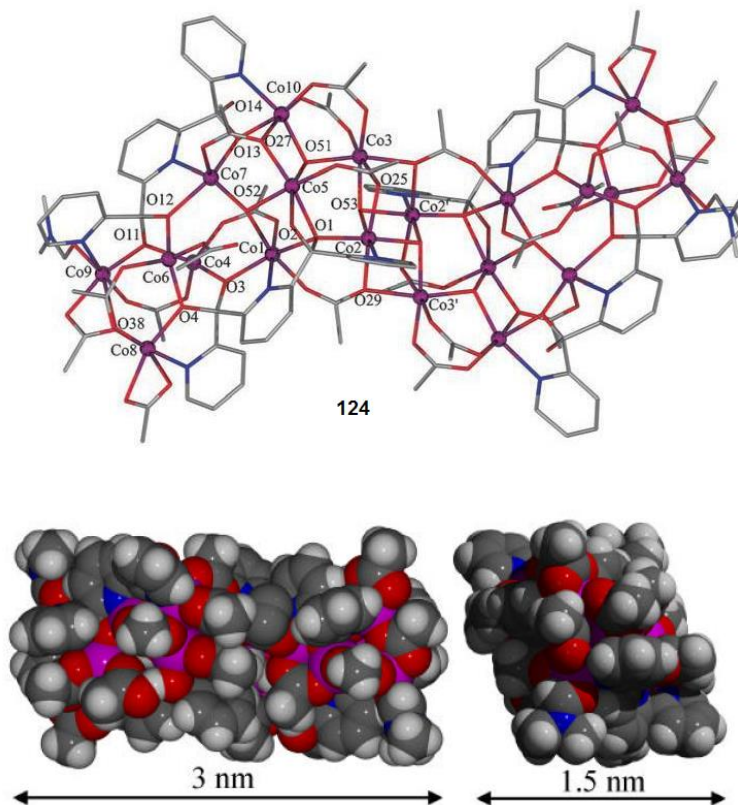


Figura VI-7. Diagrama de rayos X de monocristal.

En la formación del complejo **124** los ligandos pyCOpyCOpy sufren hidrólisis en ambas funciones carbonílicas de manera que se encuentran coordinando en su forma triple desprotonada bis(*gem*-diol), en los modos 6.3221111 y 5.2220111.

Las pruebas de susceptibilidad magnética del cluster de Co(II)_{20} muestran una relajación superparamagnética de su magnetización.

Como se ha comentado anteriormente, la colaboración entre ambos grupos se ha consolidado con el tiempo y en 2007 se publicó la síntesis del cluster $[\text{Cu}_5(\text{O}_2\text{CMe})_6\{\text{pyC}(\text{OH})(\text{O})\text{pyC}(\text{OH})(\text{O})\text{py}\}_2]$ **125** (Figura VI-8).^[13] En este complejo los centros de Cu(II) están dispuestos en una configuración con forma de "S" y se enlazan por los ligandos en su forma bis(*gem*-diol) doble desprotonada, coordinados en el modo 3.2200111.

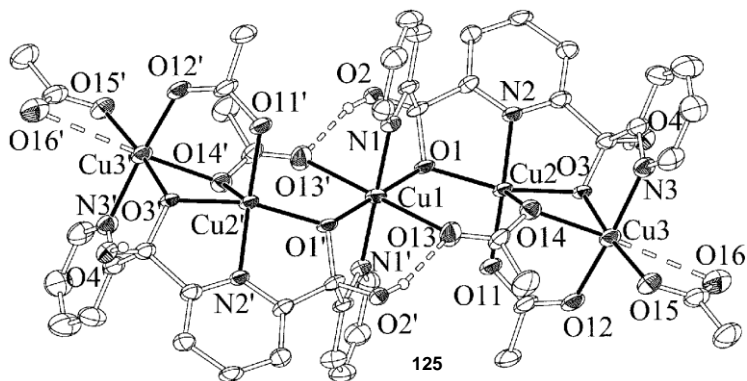


Figura VI-8. Diagrama de rayos X de monocristal.

Los estudios de susceptibilidad magnética y de EPR de este complejo indican la existencia de interacciones intramoleculares, tanto de tipo ferro- como antiferromagnéticas, que estabilizan el estado fundamental $S=3/2$.

El siguiente estudio referente a la coordinación de la oligocarbonilpiridina **3** se publicó en 2008, con las síntesis de dos complejos de Cu(II)_4 y Co(II)_4 , el estudio de sus estructuras y propiedades magnéticas.^[14] El complejo de cobre presenta la fórmula $[\text{Cu}_4(\text{EtOH})_2(\text{O}_2\text{CMe})_5\{\text{pyC}(\text{OEt})(\text{O})\text{pyC}(\text{O})_2\text{py}\}]$ **126** y está formado por cuatro iones Cu(II) unidos por el ligando en su forma hemiacetal-*gem*-diol triple desprotonado, que se encuentra coordinando en la forma 4.2220111 (Figura VI-9). El complejo de cobalto presenta la estructura $[\text{Co}_4(\text{N}_3)_2(\text{O}_2\text{CMe})_2\{\text{pyC}(\text{OMe})(\text{O})\text{pyC}(\text{OMe})(\text{O})\text{py}\}_2]$ **127**, en la cual los cuatro Co(II) del complejo están unidos por la forma bis-hemiacetal del ligando, que coordina del modo 3.2200111 (Figura VI-9).

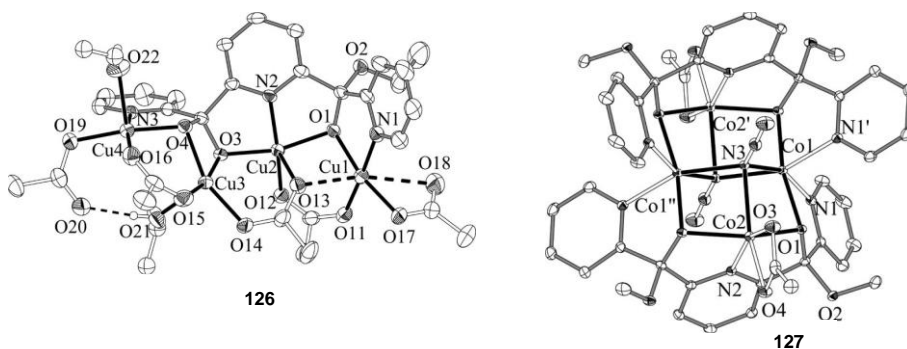


Figura VI-9. Diagramas de rayos X de monocristal.

En cuanto a los estudios de susceptibilidad magnética de estos dos complejos es importante destacar que ambos presentan interacciones de tipo ferromagnético.

En el mismo año Boudalis, Abarca y colaboradores describieron la síntesis del complejo $[\text{Ni}_5(\text{MeOH})_2(\text{N}_3)_4(\text{O}_2\text{CMe})_4\{\text{pyCOpyC}(\text{OMe})(\text{O})(\text{py})\}_2]$ **128** a partir de $\text{Ni}(\text{O}_2\text{CMe})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, la oligocarbonilpiridina **3** y NaN_3 en metanol, a reflujo.^[15] Este cluster está formado por cinco iones metálicos Ni(II) dispuestos helicoidalmente y unidos por el ligando **3**, que se encuentra en su forma carbonil-hemiacetal y coordina en el modo 2.200111, además de por aniones azida y acetato. Todos los iones metálicos Ni(II) se encuentran hexacoordinados tal y como muestra el diagrama POV-Ray (**Figura VI-10**).

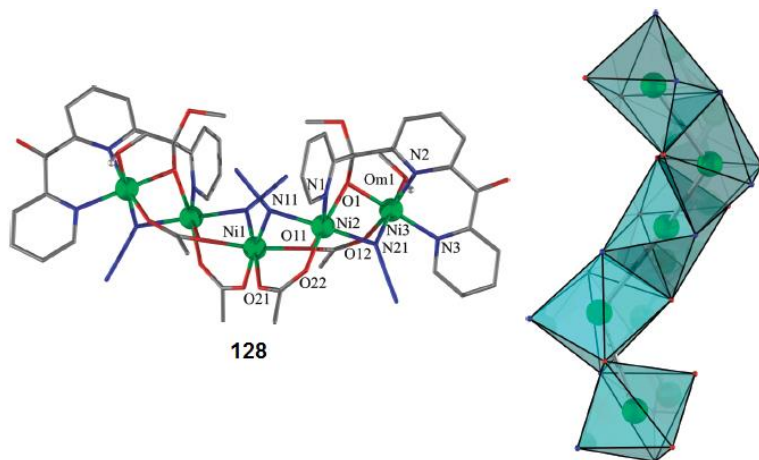


Figura VI-10. Diagramas POV-Ray y disposición helicoidal de **128**.

Los estudios de susceptibilidad magnética indican que todos los iones metálicos Ni(II) se acoplan ferromagnéticamente y que el estado fundamental del complejo es $S=5$.

En 2009 se publicó un estudio en el cual se exploraban los complejos que podían aislarse usando el sistema $\text{MX}_2/\text{pyCOpyCOpy}/\text{N}_3^-$ (donde M era Cu, Co o Ni) en ausencia de acetatos.^[16] Así, a partir de $\text{M}(\text{ClO}_4)_2$, NaN_3 y el ligando **3** disuelto en metanol, se pudieron aislar e identificar tres complejos que presentaban como fórmulas: $[\text{Cu}_4(\text{MeOH})_2(\text{N}_3)_2\{\text{pyC}(\text{O})(\text{OMe})\text{pyC}(\text{OMe})(\text{O})(\text{py})\}_2](\text{ClO}_4)_2$ **129**, en el caso del cobre, $[\text{Co}_4(\text{NO}_3)_2(\text{N}_3)_2\{\text{pyC}(\text{O})(\text{OMe})\text{pyC}(\text{OMe})(\text{O})(\text{py})\}_2]$ **130**, para el cobalto y $[\text{Ni}_6(\text{CO}_3)(\text{N}_3)_6\{\text{pyCOpyC}(\text{OMe})(\text{O})(\text{py})\}_3(\text{MeOH})_2(\text{H}_2\text{O})]$ **131** para el níquel (**Figura VI-11**). En el complejo de Cu **129** la oligocarbonilpiridina **3** se encuentra coordinando en el modo 3.2200111, mientras que en el de níquel **131** la coordinación se da en el modo 2.200111. El complejo de Co **130** presenta una estructura idéntica a la del complejo **127** ya descrita.

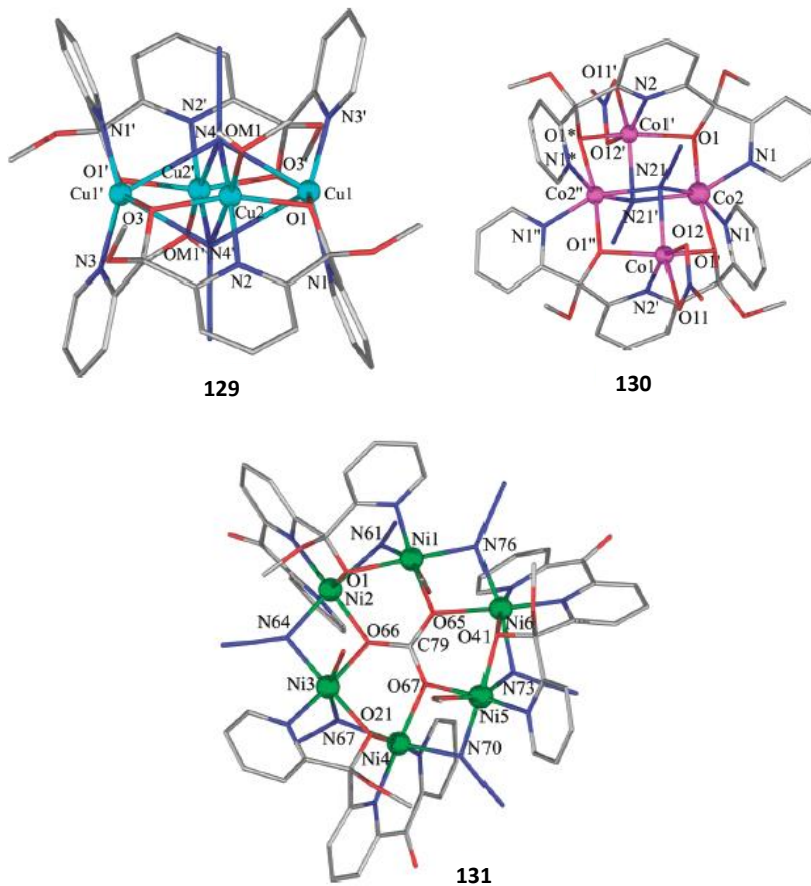


Figura VI-11. Diagramas POV-Ray.

Los estudios de susceptibilidad magnética de estos complejos revelan interacciones intramoleculares de tipo ferromagnético en todos los casos.

Por último en 2009 Keyes y colaboradores describieron el complejo $[\text{Ru}\{\text{pyCOpyCO}(\text{py})\}_2](\text{NO}_3)_2$ **132**, en el cual el ión metálico Ru(II) se encuentra hexacoordinado a dos ligandos **3** en una geometría octaédrica casi perfecta.^[18] El ligando **3** coordina por los nitrógenos de los anillos de piridina, en el modo 1.00111, y está en la forma di-carbonil (**Figura VI-12**).

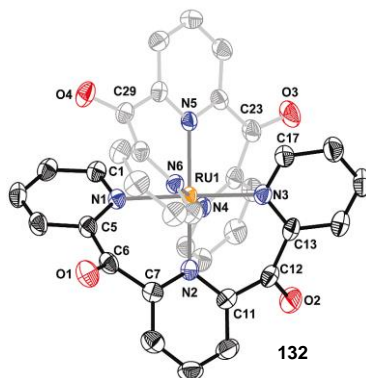
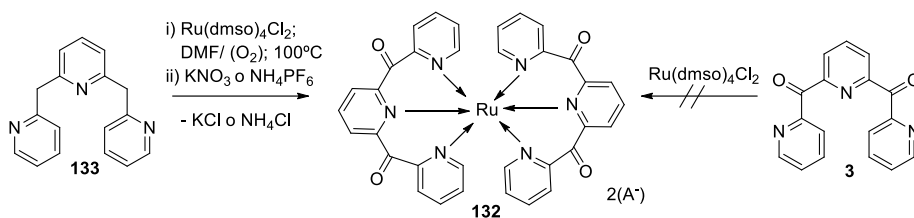


Figura VI-12. Diagrama de rayos X de monocristal.

La síntesis del complejo **132** no se llevó a cabo a partir del ligando **3**, sino a partir del compuesto **133** cuyos grupos metileno, en presencia del O_2 atmosférico, se oxidan durante la coordinación dando lugar al complejo **132** (Esquema VI-1).



Esquema VI-1. Síntesis del complejo **132**.

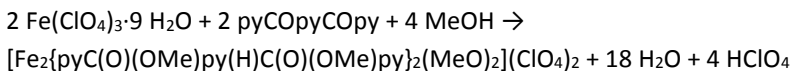
El complejo **132** se caracterizó fotofísica y electroquímicamente, debido a la importancia de los complejos terpiridínicos de rutenio en el ámbito de la luminiscencia. Estos resultados se patentaron en 2010.^[19-20]

Teniendo en cuenta estos antecedentes se planteó como **objetivo** en esta tesis continuar la colaboración con el grupo del doctor Boudalis, del Instituto Demokritos de Atenas, y profundizar en el estudio de la química de coordinación de la oligocarbonilpiridina **3** con $n=1$.

2. ESTUDIOS DE LA OLIGOCARBONILPIRIDINA 3 EN QUÍMICA DE COORDINACIÓN

2.1 Estudios de complejación con Fe(III)

La oligocarbonilpiridina **3** se añadió a una solución de $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ en metanol obteniéndose, después de tres días de evaporación lenta, unos cristales amarillos que se pudieron identificar, mediante análisis elemental y cristalografía de rayos X de monocristal como el complejo: $[\text{Fe}_2\{\text{pyCO}(\text{OMe})\text{pyCO}(\text{OMe})\text{py}\}_2(\text{MeO})_2](\text{ClO}_4)_2$ **134**, el cual se forma según la ecuación que se muestra a continuación:



Como se observa en esta ecuación, en la síntesis del complejo, el ligando sufre una metanólisis, y, por ataque de metanol a ambos carbonilos, se forma el ligando doble hemiacetal. Además una peculiaridad interesante de este complejo es que el ligando se encuentra en forma monoaniónica, ya que las dos funciones hemiacetal están desprotonadas, y el N de la piridina central se encuentra protonado. Como se ha visto en la introducción, este proceso no se había observado anteriormente en los complejos de Fe(III) **120-123**. Estos últimos presentaban una estructura correspondiente a un dianión por desprotonación de las dos funciones hemiacetal, o la correspondiente a un monoanión por formación del hemiacetal en uno solo de los carbonilos y desprotonación del mismo.^[11]

El diagrama de rayos X del complejo **134** muestra que la cristalización se produce en el sistema triclinico grupo espacial P-1. El complejo está formado por dos unidades catiónicas (con dos cargas positivas), ambas dinucleares y cada una con un centro de inversión.

Este complejo contiene dos átomos de Fe(III) (Fe1 y Fe1'), dos ligandos y dos grupos metoxi formando un complejo dinuclear simétrico, por lo que solo se describirá la unidad asimétrica del Fe1 (**Figura VI-13**).

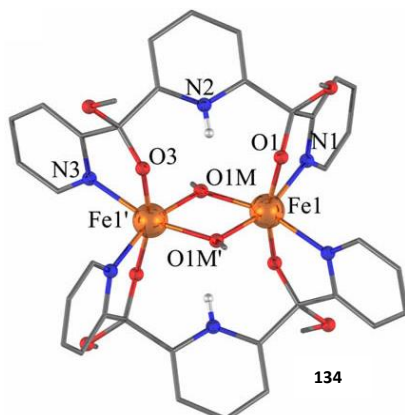


Figura VI-13. Diagrama POV-Ray.

Como se observa en la **Figura VI-13**, el Fe1 está hexacoordinado con una geometría octaédrica distorsionada y un cromóforo N_2O_4 . Las distancias Fe-L van desde 1.94 a 2.16 Å. Los enlaces más largos son los formados con los nitrógenos N1 y N3' (2.158(3) y 2.159(3) Å, respectivamente), y los más cortos con los oxígenos de los metoxi del ligando O1 y O3' (1.946(2) y 1.951(2) Å, respectivamente).

Los dos iones Fe(III) del complejo están unidos mediante dos puentes metoxi que forman un ángulo Fe-O-Fe de 105.2(1)°. Además los dos ligandos **3** también hacen de puente entre los dos átomos metálicos, concretamente, cada ligando adopta una forma de enlace $\mu: \eta^1: \eta^1: \eta^1: \eta^1$, observada por primera vez en este complejo. Este modo de coordinar se debe a que el nitrógeno de la piridina central se encuentra protonado, por lo que no puede coordinar con el metal, tal y como se muestra en la **Figura VI-14**.

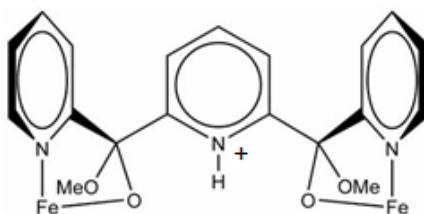


Figura VI-14. Modo de coordinación del ligando **3** en forma doble hemiacetal.

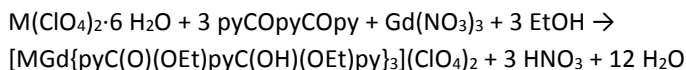
Las propiedades físicas (Mössbauer, EPR, susceptibilidad magnética) del complejo están de acuerdo con la estructura descrita. El núcleo bis-metoxi puente exhibe un acoplamiento antiferromagnético débil; las pruebas de susceptibilidad magnética muestran la existencia de un acoplamiento antiferromagnético débil entre los dos átomos de Fe(III).

2.2 Estudios de complejación con M(II)-Gd(III)

Uno de los campos de mayor interés dentro del magnetismo molecular es el de síntesis y estudio de complejos heterometálicos, con un ión metálico de transición (3d) y un ión lantánido (4f), ya que estos complejos constituyen una herramienta muy útil para el estudio del intercambio magnético entre los metales de transición y los lantánidos.

Dada la demostrada facilidad de la oligocarbonilpiridina **3** para la formación de complejos polinucleares con metales de transición, se planteó la posibilidad de sintetizar una familia de complejos M(II)-Gd(III), donde M(II) es Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) y Fe(II) y estudiar sus propiedades.

Para las síntesis de estos complejos se añadió la oligocarbonilpiridina **3** y NaOAc sólidos a una solución etanólica de $M(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y la mezcla se mantuvo en agitación y a reflujo durante 20 minutos, para Cu(II), Mn(II), Ni(II) y Fe(II), o durante 10 minutos, para Co(II) y Zn(II), a continuación se añadió $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sólido y se mantuvo la solución a reflujo durante 20 minutos, para Cu(II), Co(II), Zn(II) y Fe(II), o 45 minutos para Mn(II) y Ni(II). Las mezclas se dejaron evaporar lentamente y, pasados varios días, se obtuvieron cristales en todos los casos que fueron identificados, mediante análisis elemental y cristalografía de rayos X de monocristal, como: $[\text{MGd}\{\text{pyC}(\text{O})(\text{OEt})\text{pyC}(\text{OH})(\text{OEt})\text{py}\}_3](\text{ClO}_4)_2$ **135**, cuya formación viene descrita por la siguiente ecuación:



El hecho de que los seis complejos sean isoestructurales, teniendo en cuenta que en cada uno participa un ión metálico de transición M(II) diferente, y por tanto, con diferente comportamiento químico, sugiere que es el ligando el que determina la formación de una estructura termodinámicamente estable, capaz de acomodar una amplia variedad de iones metálicos M(II).

De la misma manera que en el complejo dinuclear de Fe(III) descrito en el apartado anterior, en este caso la oligocarbonilpiridina **3** se encuentra también en forma monoaniónica. Sin embargo aquí, este ligando sufre en el proceso una etanolisis, de manera que se forma el derivado doble hemiacetal con solo uno de los hidroxilos de las funciones hemiacetálicas desprotonado.

Todos los complejos cristalizan en el grupo espacial Cc como solvatos de etanol. Debido a sus similitudes estructurales, no se hicieron determinaciones estructurales completas para todos ellos, solo para el complejo **135** de Cu(II) (debido al efecto Jahn-Teller que exhibe el Cu(II)) y para los complejos **135** de Ni(II) y Fe(II), considerados como representantes de los otros iones metálicos M(II) que no exhiben dicho efecto. Del resto de complejos solo se determinó la celda unidad, comprobándose así que

eran isoestructurales con el complejo de Ni(II). Todos los complejos están formados por una sola unidad catiónica (con dos cargas positivas) dinuclear (**Figura VI-15**).

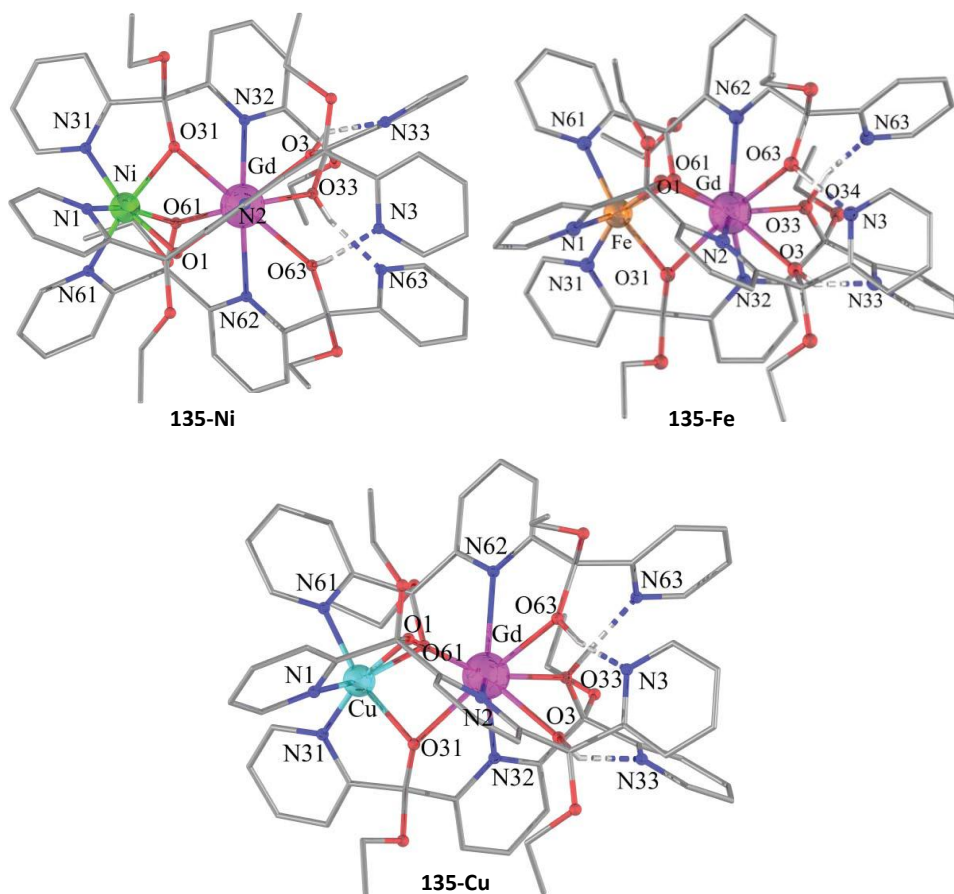


Figura VI-15. Diagramas POV-Ray.

En todos los complejos el gadolinio se encuentra eneacoordinado. El átomo metálico M se encuentra hexacoordinado, adoptando una geometría octaédrica, si bien en el caso del complejo de Fe(II) la geometría se podría definir mejor como intermedia entre octaédrica y prismática trigonal. El complejo de Cu(II) exhibe una elongación Jahn-Teller a lo largo del eje O(61)-N(1). Los átomos M y Gd se conectan por tres puentes alcoxi monoatómicos, pertenecientes a tres ligandos, con ángulos M-O-Gd con variaciones entre 82.4 y 88° para el complejo **135** de Cu(II) y entre 84.6 y 86°, una variación mucho menor, en el caso de los otros complejos. Los anillos MGdO₂ muestran desviaciones de planaridad muy marcadas, con los planos M/O(*i*)/O(*j*) y Gd/O(*i*)/O(*j*) formando ángulos diedros de 53.814[O(1)/O(31)], 56.549 [O(31)/O(61)] y

60.111° [O(61)/O(1)] para **119** Cu(II), y 55.743° [O(1)/O(31)], 56.198 [O(31)/O(61)] y 58.773° [O(61)/O(1)] para los demás.

En cada molécula de ligando, de las tres presentes en cada complejo, un anillo de piridina se coordina al átomo M y otro al átomo Gd, mientras que la tercera piridina no se encuentra coordinada, sino que forma un enlace de hidrógeno con el grupo hidroxilo protonado de otro de los ligandos. Así, cada ligando adopta una forma de enlace μ : η^2 : η^1 : η^1 : η^1 , observada por primera vez en este caso.

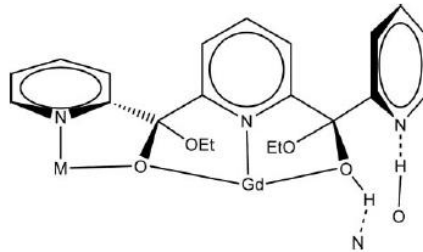


Figura VI-16. Modo de coordinación del ligando **3** en forma doble hemiacetal.

También se han caracterizado por espectroscopía de infrarrojo, exhibiendo todos espectros prácticamente idénticos.

Las pruebas de susceptibilidad magnética para **135**-Cu(II) y **135**-Fe(II), revelan que existe un acoplamiento ferromagnético débil M(II)-Gd(III). En el caso de **135**-Cu(II) esto confirma la tendencia intrínseca del Cu(II) de acoplar ferromagnéticamente con Gd(III) con una fuerza inversamente proporcional a las desviaciones de planaridad de los núcleos, ya que en nuestro caso el ángulo de torsión Cu-O(31)-Gd-O(1) es de 36.06° lo cual justifica el acoplamiento débil (Figura VI-17).

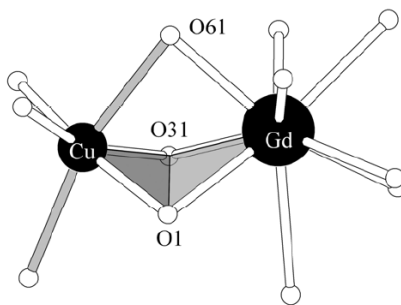


Figura VI-17. Representación del ángulo de torsión Cu-O-Gd-O.

Para los complejos **135** Mn(II), Ni(II) y Co(II) se han detectado acoplamientos antiferromagnéticos M(II)-Gd(III) en todos los casos. Es destacable el caso del complejo de Mn(II)-Gd(III) por ser la primera determinación de un acoplamiento entre estos dos

metales, así como lo es el caso del complejo Ni(II)-Gd(III) ya que es el primer caso de complejo de este tipo que no exhibe una interacción ferromagnética.

2.3 Estudios de complejación con Mn(II)-Mn(III)

Tal y como se ha comentado a lo largo de este capítulo, cuando la oligocarbonilpiridina **3**, se encuentra disuelta en H_2O , H_2O/ROH o ROH en presencia de una sal de un metal de transición, frecuentemente da lugar a complejos metálicos en los cuales el ligando ha sufrido hidrólisis o solvólisis en una o ambas cetonas. Esto viene dado por el fuerte carácter electrófilo de las cetonas de este ligando, dado el carácter electrón atractor de los núcleos piridínicos. Además en esta transformación, el metal de transición presente en el medio también puede tener un importante papel en el proceso.

Este comportamiento de la oligocarbonilpiridina **3**, resulta análogo al observado para la oligocarbonilpiridina con $n=0$, y supone una gran ventaja ya que pueden obtenerse complejos con ligandos diferentes a las oligocarbonilpiridinas de partida, generados *in situ*, obteniéndose así una mayor variedad estructural.

En el caso de la oligocarbonilpiridina con $n=0$, cuya química de coordinación se encuentra más desarrollada, se ha explorado la posibilidad de que el grupo cetona reaccione con nucleófilos diferentes al agua o a los alcoholes, en presencia de metales de transición. De esta manera se han obtenido complejos metálicos, a partir de la oligocarbonilpiridina con $n=0$, con los ligandos representados en la **Figura VI-18**, en los cuales se han utilizado como nucleófilos acetonitrilo, L-prolina, pirazol, ión bisulfito o el enolato de la acetona.^[8] En este último caso la acetona en presencia de una base (NaOEt o LiOH) y de $Ni(ClO_4)_2$ forma un enolato que sufre una reacción aldólica con la cetona de la oligocarbonilpiridina $n=0$, formando un ligando capaz de coordinar con los cationes Ni(II).^[8]

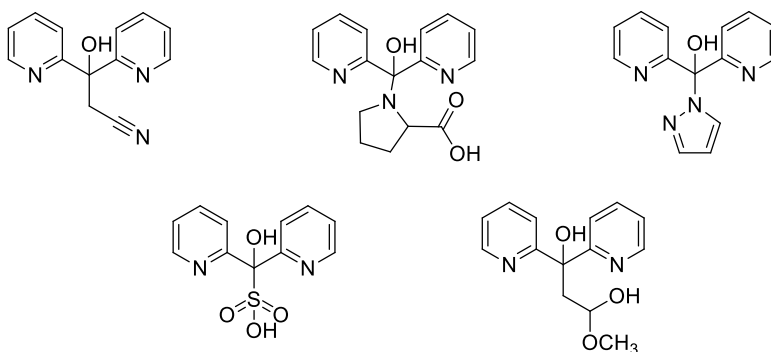
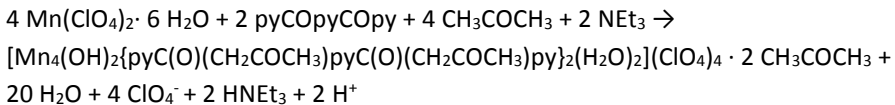


Figura VI-18. Ligandos derivados de la oligocarbonilpiridina **3**.

Con el fin de aplicar esta misma estrategia pero en la oligocarbonilpiridina **3**, se hicieron reaccionar $Mn(ClO_4)_2 \cdot 6 H_2O$, el ligando **3** y NEt_3 en proporciones 2 : 1 : 3 y en

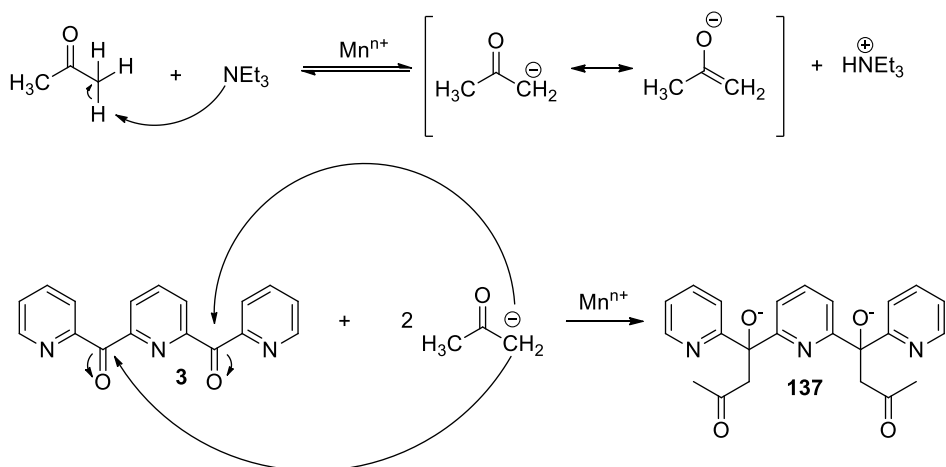
acetona. Esta mezcla dio lugar a una disolución naranja, que se agitó durante 1 hora, durante la cual cambió de color a rojo oscuro. La disolución resultante se filtró, y las aguas de filtrado se dejaron concentrar lentamente a temperatura ambiente. Después de 10 días aparecieron unos cristales rojos que se resolvieron por cristalografía de rayos X de monocristal como el complejo:

$[Mn_4(OH)_2\{pyC(O)(CH_2COCH_3)pyC(O)(CH_2COCH_3)py\}_2(H_2O)_2](ClO_4)_4 \cdot 2 CH_3COCH_3$ **136**, el cual se forma según la ecuación que se muestra a continuación:



La estructura del ligando en este complejo se justifica porque en medio básico y en presencia de una sal de manganeso, se puede dar una reacción aldólica^[21] entre la acetona y la oligocarbonilpiridina **3** (**Esquema VI-2**). En estas condiciones la NEt_3 es capaz de abstraer el hidrógeno α de la acetona para dar lugar a un carbanión que se encuentra en equilibrio con su forma resonante de enolato, el cual es capaz de atacar a ambas cetonas de la oligocarbonilpiridina **3** formando el nuevo ligando **137**. Este ligando **137** se estabiliza coordinando con los cationes de Mn, por lo que no sufre la deshidratación propia de una condensación aldólica que daría lugar a una cetona α, β -insaturada.

Cuando se intentó obtener el ligando **137** mediante la reacción de la oligocarbonilpiridina **3** con acetona y trietilamina, no hubo reacción. Este hecho informa de que en la formación de **137** a partir de $pyCOPyCOPy$ **3** los cationes de Mn deben tener un papel importante.



Esquema VI-2. Formación de **137**.

El complejo **136** cristaliza en el sistema triclínico grupo espacial P-1. Su estructura está formada por un catión tetranuclear $[\text{Mn}_4(\text{OH})_2(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O}_2)]^{4+}$ (**Figura VI-19**), cuatro contraiones ClO_4^- y dos moléculas de acetona que solvatan.

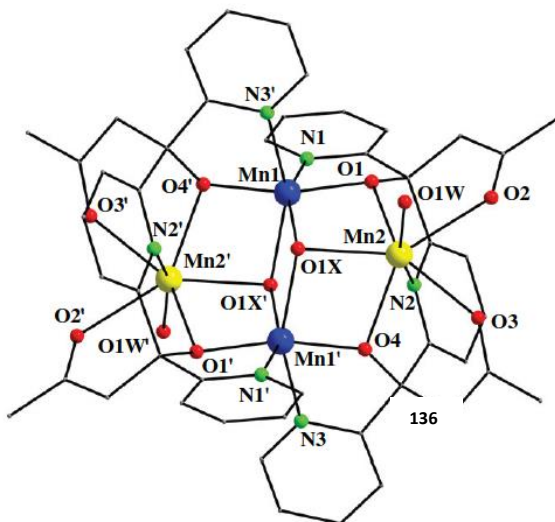


Figura VI-19. Diagrama parcialmente etiquetado del catión complejo.

El catión clúster tetranuclear presenta los cuatro átomos de Mn en disposición rómbica con un centro de inversión en el centro del rombo (**Figuras VI-19 y VI-20**). Los átomos de manganeso Mn1 y Mn1' se encuentran hexacoordinados en una estereoquímica octaédrica distorsionada, mientras que los átomos Mn2 y Mn2' se encuentran heptacoordinados con una geometría de bipirámide pentagonal.

Cada unidad triangular Mn_3 (Mn1, Mn2, Mn1' y Mn1, Mn2', Mn1') (**Figura VI-20**) se encuentra puentada por un átomo de oxígeno (O1X, O1X') de un grupo $\mu_3\text{-OH}$. Cada uno de los pares Mn1/Mn2, Mn2/Mn1', Mn1'/Mn2' y Mn2'/Mn1 se encuentran puentados por un grupo alcóxido (O1, O4, O1', O4') de un ligando **137**.

Además, Mn2 y Mn2' están coordinados a un nitrógeno de una piridina (N2/N2') y a dos átomos de oxígeno cetónicos (O2 y O3 para el Mn2, y O2' y O3' para el Mn2') de un ligando **137**, así como a una molécula de agua terminal (O1W/O1W') que completa el cromóforo MnNO_6 .

Las esferas de coordinación de Mn1 y Mn1' se completan por dos átomos de nitrógeno piridínicos (N1, N3' para Mn1 y N1', N3 para Mn1') que provienen de dos ligandos diferentes **137**, lo cual genera un cromóforo MnN_2O_4 .

Por lo tanto el complejo contiene la unidad clúster catiónica $[\text{Mn}_4(\mu_3\text{-OH})_2(\mu\text{-OR}')_4]^{4+}$ (**Figura VI-20, a**) con cada uno de los ligandos **137** actuando como $\eta^1: \eta^2: \eta^1: \eta^1: \eta^1: \eta^2: \eta^1: \mu_3$ (**Figura VI-20, b**).

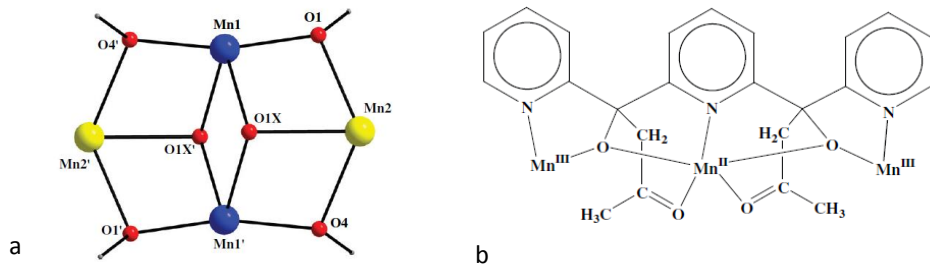


Figura VI-20. a) Diagrama POV-Ray de la unidad $[Mn_4(\mu_3-OH)_2(\mu-OR')_4]^{4+}$ del compuesto **136**. b) Modo de coordinación del dianión **137** en el complejo.

Teniendo en cuenta el principio de electroneutralidad y los parámetros métricos de **136**, se puede deducir que se trata de un complejo de valencia mixta: $Mn(III)_2Mn(II)_2$. Esto se ha confirmado mediante cálculos de BVS (método *bond valence*),^[22] que han dado lugar a valores 2.99 para Mn1/Mn1' (Mn(III)) y de 2.00 para Mn2/Mn2' (Mn(II)). Mn1 y Mn1' presentan distorsión Jahn-Teller, como se espera para una configuración d^4 octaédrica de alto espín; como consecuencia se produce la elongación del eje $N3'-Mn1-O1X'$ y el relacionado simétricamente $N3-Mn1'-O1X$.

Las pruebas de susceptibilidad magnética para el clúster $Mn(II/III)_4$ revelan la presencia de interacciones de intercambio antiferromagnético entre los centros metálicos.

Este es el primer ejemplo en el que la oligocarbonilpiridina **3** reacciona con un nucleófilo diferente de agua o alcohol, dando lugar a una reacción aldólica que genera el nuevo ligando **137** capaz de coordinar con cationes manganeso formando un clúster.

3. CONCLUSIONES

- La oligocarbonilpiridina con n = 1 **3** ha dado lugar a la síntesis de un complejo dinuclear de Fe(III).
- Se ha obtenido una familia de complejos dinucleares heterometálicos M^{II}- Gd^{III} (donde M(II) es Cu(II), Mn(II), Ni(II), Co(II), Zn(II) y Fe(II)) con la oligocarbonilpiridina **3**, en los que destaca la capacidad del ligando de estabilizar la misma estructura para todos los complejos.
- El ligando **3** ha dado lugar a un complejo tetranuclear Mn(III)₂Mn(II)₂. En la formación de este complejo la oligocarbonilpiridina **3** sufre una reacción aldólica con acetona y forma el ligando **137** que coordina con los cationes Mn
- Se han hecho pruebas de susceptibilidad magnética de todos los clústers obtenidos.

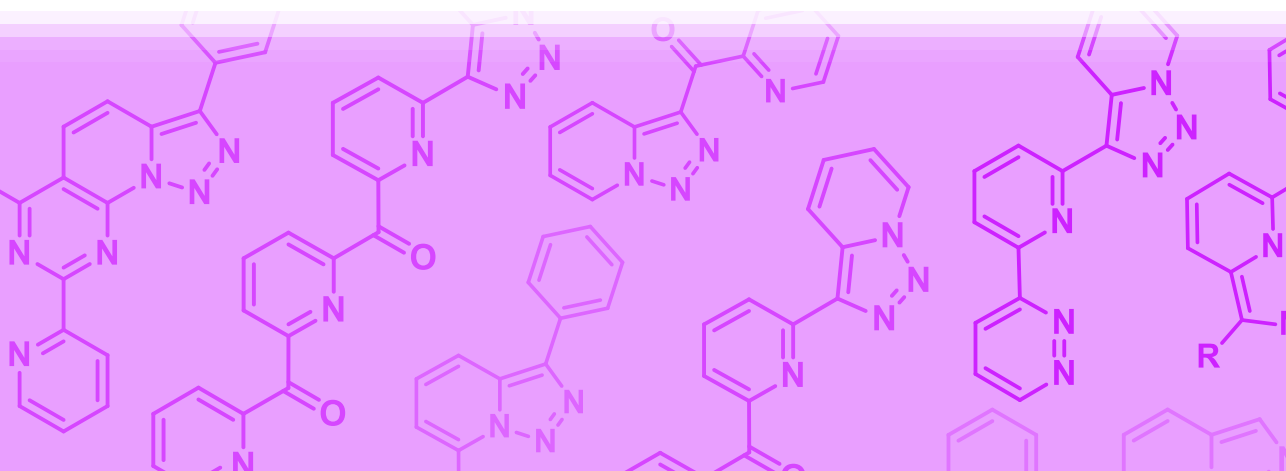
4. BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Tsohos, S. Dionyssopoulou, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, E. G. Bakalbassis, S. P. Perlepes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 983.
- [2] G. S. Papaefstathiou, S. P. Perlepes, A. Escuer, R. Vicente, M. Font-Bardia, X. Solans, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 884.
- [3] A. K. Boudalis, B. Donnadieu, V. Nastopoulos, J. M. Clemente-Juan, A. Mari, Y. Sanakis, J.-P. Tuchagues, S. P. Perlepes, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2266.
- [4] A. K. Boudalis, Y. Sanakis, J. M. Clemente-Juan, D. Donnadieu, V. Nastopoulos, A. Mari, Y. Coppel, J.-P. Tuchagues, S. P. Perlepes, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2514.
- [5] H. Sartzi, C. C. Stoumpos, M. Giouli, I. I. Verginadis, S. C. Karkabounas, L. Cunha-Silva, A. Escuer, S. P. Perlepes, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11984.
- [6] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15287.
- [7] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *ARKIVOC* **2008**, (vii), 73.
- [8] T. C. Stamatatos, C. G. Efthymiou, C. C. Stoumpos, S. P. Perlepes, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3361.
- [9] X.-D. Chen, T. C. W. Mak, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1107.
- [10] X.-D. Chen, T. C. W. Mak, *J. Mol. Struct.* **2005**, *748*, 183.
- [11] X.-D. Chen, M. Du, F. He, X.-M. Cheng, T. C. W. Mak, *Polyhedron* **2005**, *24*, 1047.
- [12] A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, J.-P. Tuchagues, A. Terzis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 432.
- [13] A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, Y. Sanakis, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Dalton Trans.* **2007**, 3582.
- [14] A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, B. Abarca, R. Ballesteros, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3796.
- [15] A. K. Boudalis, M. Pissas, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, B. Abarca, R. Ballesteros, *Inorg Chem* **2008**, *47*, 10674.
- [16] A. N. Georgopoulou, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, R. Ballesteros, B. Abarca, A. K. Boudalis, *Inorg Chem* **2009**, *48*, 3167.
- [17] R. A. Coxall, S. G. Harris, D. K. Henderson, S. Parsons, P. A. Tasker, R. E. P. Winpenney, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 2349.
- [18] F. Schramm, V. Meded, H. Fliegl, K. Fink, O. Fuhr, Z. Qu, W. Klopper, S. Finn, T. E. Keyes, M. Ruben, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 5677.
- [19] F. Schramm, M. Ruben, V. Meded, F. Evers, **2010**, p. 25pp.; Chemical Indexing Equivalent to 154:79418 (DE).

- [20] F. Schramm, M. Ruben, V. Meded, F. Evers, **2010**, p. 9pp.; Chemical Indexing Equivalent to 153:544904 (WO).
- [21] M. B. Smitth, J. March, in *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2001**, pp. 1339.
- [22] W. Liu, H. H. Thorp, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4102.

CHAPTER VII

Biological applications of [1,2,3]triazolo[1,5- α]pyridine derivatives



GENERAL INTRODUCTION

This chapter deals with biological applications of some triazolopyridine derivatives explored during this PhD work. Thus, this chapter will be organized in three parts:

- A. DNA interaction studies and nuclease activity studies of [1,2,3]triazolo[1,5- σ]pyridine derivatives.
- B. Leishmanicide and antichagasic activity of [1,2,3]triazolo[1,5- σ]pyridines derivatives.
- C. Experimental part.

**VII.A. DNA INTERACTION STUDIES AND NUCLEASE ACTIVITY OF
[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PYRIDINE DERIVATIVES**

1. INTRODUCCION AND OBJECTIVES

Nucleic acids (DNA and RNA) are the molecules that constitute genetic material, which contains the basic information necessary for all organisms to live, reproduce themselves and perform all the cellular processes. DNA (deoxyribonucleic acid) contains genetic information in cellular organisms, whilst RNA (ribonucleic acid) is the genetic material of viruses.^[1]

In biological systems genetic information flow is ruled by the **central dogma of molecular biology (Figure VII-1)**, proposed by Crick in 1958.^[2-3] This dogma states that DNA nucleobases sequences codify primary structure of proteins by a sequential process. In this process, transmission of the information contained in a DNA sequence passes to the offspring cells or organisms by *replication*. This information is transferred to RNA by *transcription* and, part of this RNA information, is *translate* for the synthesis of proteins.

These processes do not involve a change of DNA into RNA or RNA into proteins, but a transfer of the information in a process where DNA acts as a template for the synthesis of RNA in *transcription*, or RNA acts as a template for protein synthesis in *translation*.

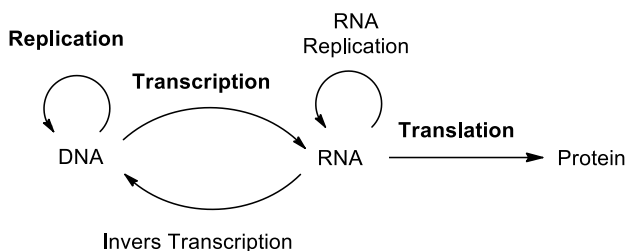


Figure VII-1. Central dogma of molecular biology.

1.1 DNA structure

DNA was first isolated by Miescher^[4] in 1869 and was identified as genetic material by Avery, McLeod and McCarthy in 1944.^[5] DNA structure was proposed by Watson and Crick in 1953.^[6] The proposal of these authors was based in the X-ray diffraction results obtained by Wilkins and Franklin and the Chargaff's rules. X-ray diffraction results showed that DNA presented a regular helix shape, and Chargaff's rules established that the purines (A+G) content in DNA is the same as the pyrimidines (T+C) one.

DNA structure is often divided in three different levels: primary, secondary and tertiary.^[7]

With regard to *primary structure*, DNA is a polynucleotide polymer, or, in other words, a sequence of nucleosides linked by covalent 3'-5'-phosphodiester bonds.

Nucleosides are composed by a 5-carbon sugar, 2-deoxyribose in the case of DNA, and a nitrogenous base (purine or pyrimidine type), linked by a N-glycosidic bond between the anomeric carbon of sugar (C1') and N9 of purine or N1 of pyrimidine nucleobases (**Figure VII-2**). Nucleotides contain the nucleoside structure with one or more phosphate ester groups bonded to sugar hydroxyl groups (**Figure VII-2**).

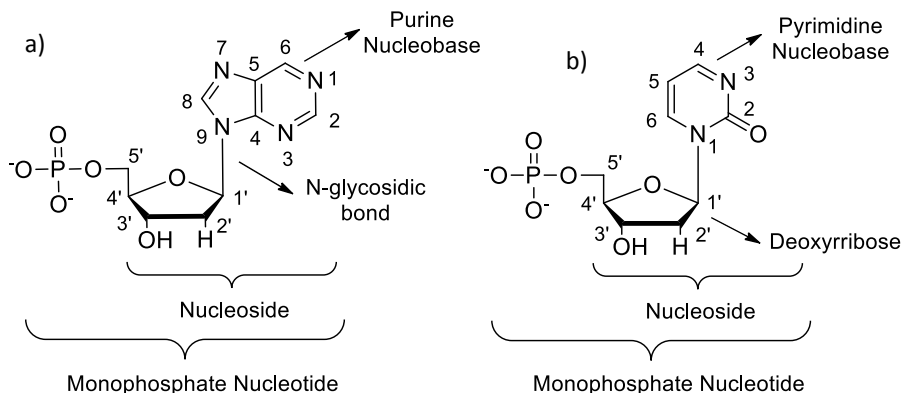


Figure VII-2. a) Purine nucleoside/ monophosphate nucleotide; b) Pyrimidine nucleoside/ monophosphate nucleotide.

DNA nucleobases can be classified with respect to their structure in purines (adenine and guanine) and pyrimidines (cytosine and thymine) (**Figure VII-3**).

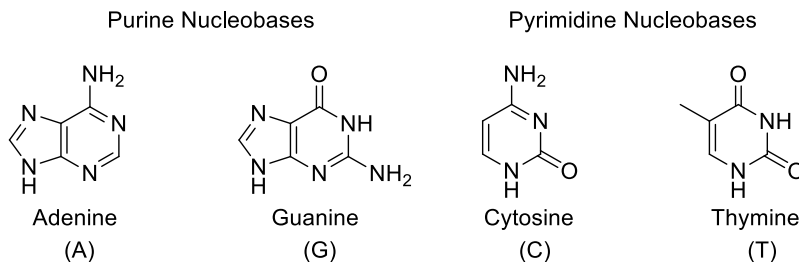


Figure VII-3. DNA nucleobases represented by the first letter of their name.

A DNA strand is formed by a sequence of nucleosides attached by a phosphodiester bond between the 3' position of a nucleoside, and the 5' of the following one. This creates a structure in which a linear sequence of alternated sugars and phosphate groups (backbone), with the different nucleobases at the inside of the strand, is found (**Figure VII-4**).

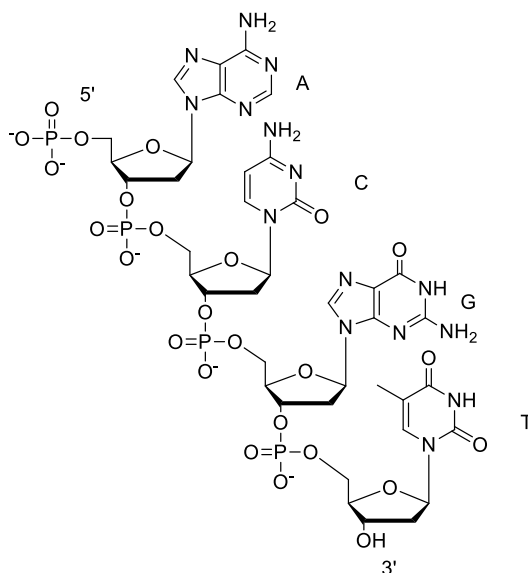


Figure VII-4. DNA strand representation.

In DNA strands, the sugar/phosphate backbone is the same along the entire polymer and the only variation is found in the nucleobases. Therefore, the genetic information is contained in the nucleobase sequences, and commonly DNA sequences are represented by the first letter of each nucleobase.

DNA is normally a double stranded molecule. The two strands of DNA run in opposite directions to each other and are therefore anti-parallel. One of the strands begins with the 5' carbon of the sugar, while the other begins with the 3'.

Secondary structure in DNA is determined by the interactions (hydrogen bonds) between DNA nucleobases in one strand and the other. These interactions exist specifically between adenine and thymine, or guanine and cytosine (Figure VII-5). The adenine/ thymine pair forms two hydrogen bonds, while the guanine/ cytosine pair forms three. The specific interactions between nucleobases are the cause that one DNA strand always have another complementary.

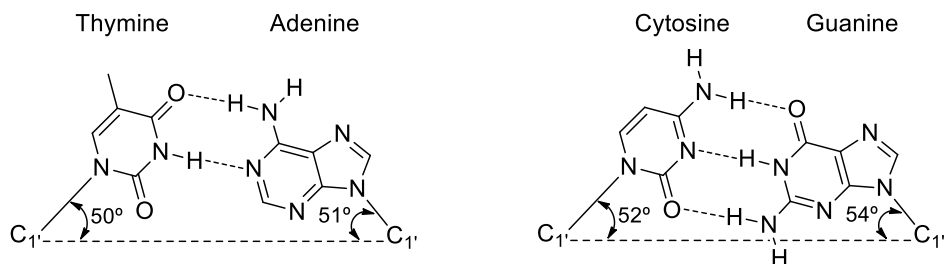


Figure VII-5. Hydrogen bonds between DNA nucleobases.

The hydrogen bond formation between nucleobases requires that the three atoms involved are placed in a line. This is only possible if the N-glycosidic bonds of the complementary nucleosides form an angle lower than 90° with the imaginary line that links both C1' of both pentoses (**Figure VII-5**). This geometry of base pairs causes that the double strand of DNA adopts a double helix conformation (**Figure VII-6**), because complete pairing of the two strands can only be reached if the base pairs are twisted between each other.

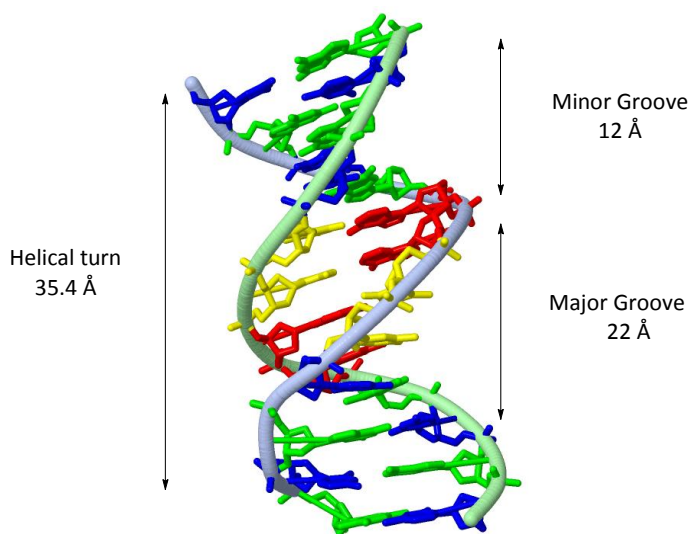


Figure VII-6. B-DNA conformation.

The double helix geometry is also the cause of the minor and major groove presence in DNA structure. In these grooves, nucleobases are more exposed to the medium, therefore proteins and small molecules that interact with DNA can reach nucleobases through the grooves (**Figure VII-7**).

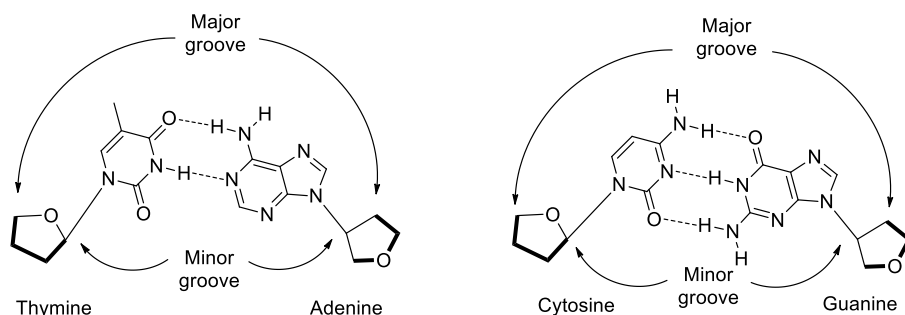


Figure VII-7. DNA grooves structure.

In the most stable DNA conformation at physiological pH (B conformation), a dextrorotatory helix is found with a 34.6° of twist of one base pair with regard to the previous one, so that each 10.4 bp (base pairs) (35.4 \AA) there is a complete turn in DNA (**Figure VII-6**).

Apart from hydrogen bonds, B-DNA conformation is also stabilized by the hydrophobic π - π stacking interactions between nucleobases and by the interactions of the sugar-phosphate backbone with the aqueous medium. Negative charges of phosphate groups are stabilized in cells by Mg^{2+} cations or basic proteins (histones).

DNA is not a static structure, but flexible and dynamic, and it is able to adopt other conformations different from B-DNA, as for example A- or Z-DNA. A-DNA is a more compact conformation that appears in dehydrated DNA samples, while Z-DNA is a left-handed helix (**Figure VII-8**). Z-DNA have been found in genome of some eukaryotic cells.

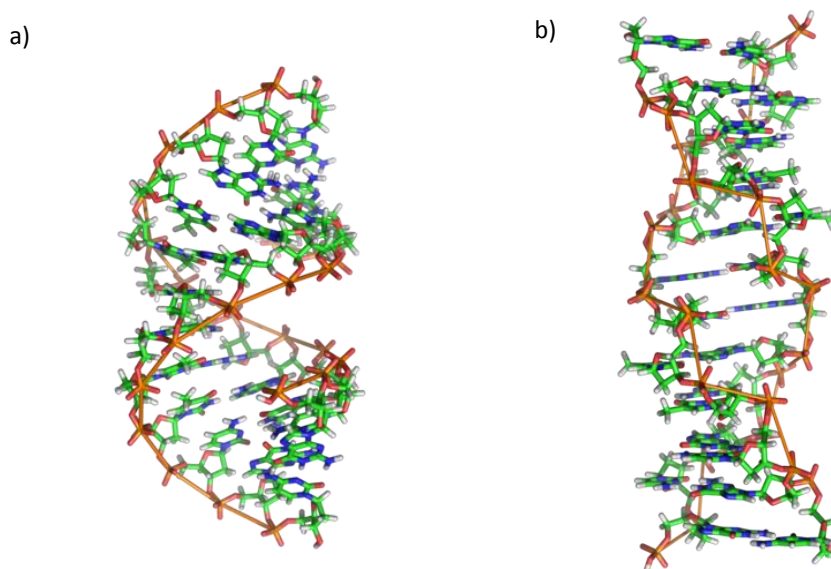


Figure VII-8. a) A-DNA conformation. b) Z-DNA conformation.

Finally, DNA in cells is found in a more compact conformation typical of its *tertiary or higher order structure*. DNA is stored in cells in a supercoiled form, in which double helix is winded on itself and associated to proteins.

1.2 B-DNA interactions with small molecules

DNA is the biomolecule in which the genetic data of most organisms is encoded. The information encoded in the DNA sequence is put into practice principally through the action of proteins. Protein binding to DNA is normally reversible and non-covalent in nature, and it is the process that allows the information expression to respond to the environment.

Nowadays, genetic sequence of many organisms (and particularly the human genome) is known, and much attention is turning to establishing ways to control specific gene expression. This could be achieved by creating agents that can bind selectively to specific genes and turn their expression either on or off.

Many diseases (most notably cancers) are expressed through protein action, but actually originate at the DNA level, in the code or in its processing. The information amplification from DNA to proteins makes DNA a particularly attractive medicinal target, since in principle a single drug molecule per cell could change the expression of a gene on DNA; however multiple drug molecules per cell are required to act on the multiple copies of proteins.

Small molecules that bind to DNA artificially alter and/or inhibit the functioning of DNA. These molecules act as drugs when alteration or inhibition of DNA function is required to cure or control a disease, as for example cancer. By understanding the mechanism of interaction of these molecules, the design of new DNA-targeted drugs and the screening of these in vitro will be possible.

Furthermore, DNA binding molecules can also be used as tools in molecular biology to perform DNA recognition, scission and labeling.

The following DNA interaction modes are described in literature:^[8-12]

1.2.1 Groove binding

As has been exposed previously, minor and major grooves are regions in B-DNA double helix where nucleobases are more exposed. This fact makes interaction of molecules in the grooves more favored. The intermolecular forces involved in this kind of interactions are: Van de Waals forces, electrostatic interactions and hydrogen bonding to bases.^[11-12]

Considerable research effort has focused on the design of synthetic *minor groove* binders, and such agents have found clinical application in treating cancers and protozoal diseases and as anti-viral and anti-bacterial agents.^[13] Minor groove binding drugs typically have several aromatic rings connected by bonds possessing torsional freedom (**Figure VII-9**).^[12]

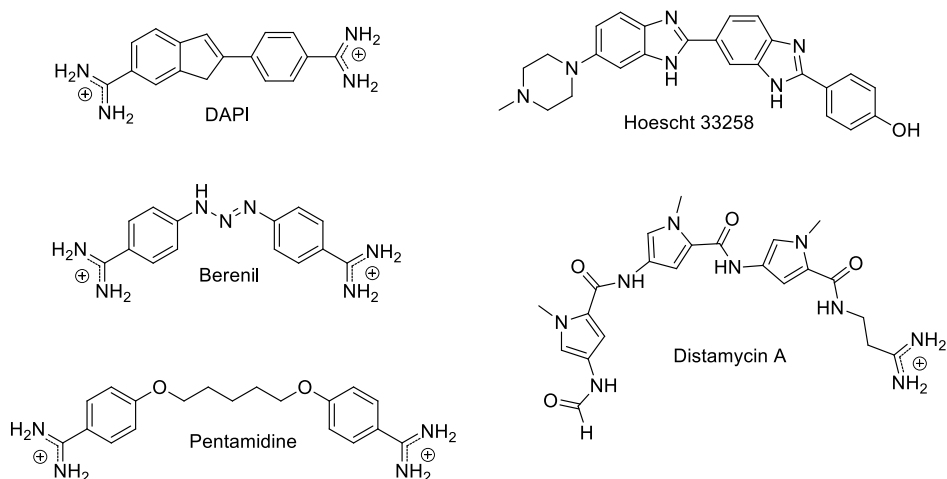


Figure VII-9. Examples of minor groove binders.

These molecules interact with several base pairs in DNA, therefore in some cases they can bind selectively to specific DNA sequences. This kind of DNA recognition is more difficult in another DNA binding modes, as intercalation.

In **Figure VII-10** interaction of DAPI in minor groove of DNA is shown.^[14] DAPI, as well as other minor groove binders, interacts preferently with AT rich regions.

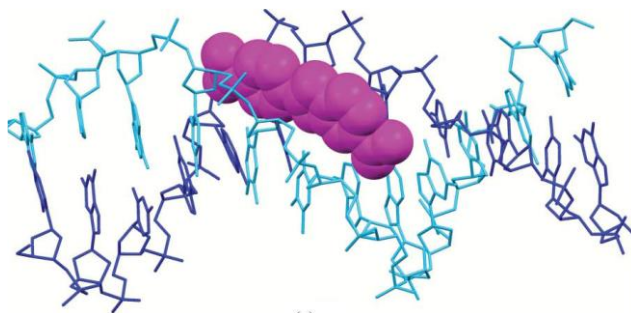


Figure VII-10. DAPI (pink) binding in the minor groove of DNA (PDB ref 1D30).

Synthetic molecules, due to their smaller size, tend to interact in the minor groove. Majority of molecules that bind in DNA *major groove* are natural or semi-synthetic molecules, normally proteins or oligonucleotides.

Proteins normally interact in the major groove where more hydrogen bonds interactions can be formed. For example, in **Figure VII-11** an interaction of a zinc-finger unit with DNA can be observed.^[15]

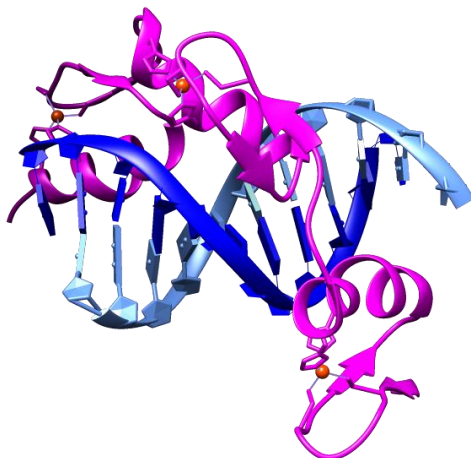


Figure VII-11. Zinc finger unit in the major groove of DNA (PDB ref 1A1L).

In the case of oligonucleotides, these molecules can interact in DNA major groove forming specific hydrogen bonds with the purine nucleobases and giving place to pairing motifs termed Hoogsteen^[16] or reverse-Hoogsteen.^[17] T or A can recognize an A base, while G or a protonated C can recognize a G base. Such recognition leads to a triple-stranded DNA, known as triplex DNA, and can only be formed when the double stranded DNA has an extended (and uninterrupted) sequence of purines (A or G) (Figure VII-12).

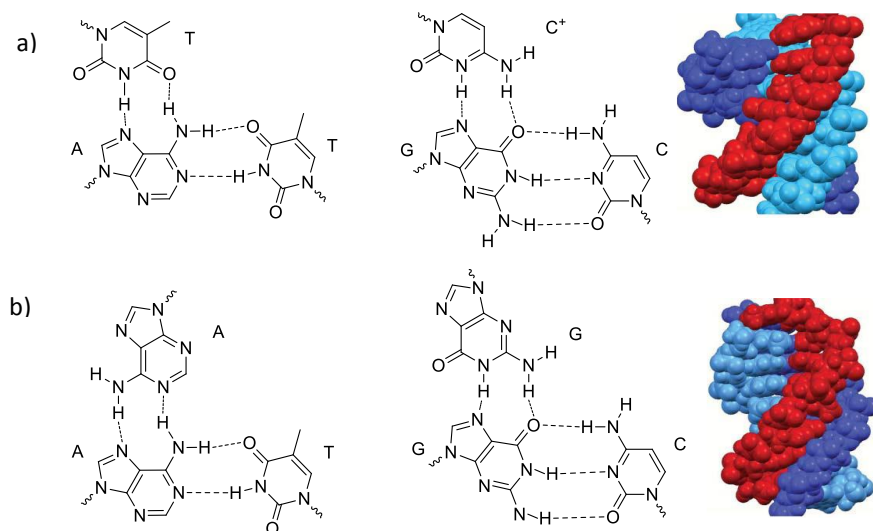


Figure VII-12. a) Hoogsteen pairing and NMR structure of DNA triple helix (PDB ref 149D). b) Reverse-Hoogsteen pairing and NMR structure of DNA triple helix (PDB ref 134D).

Despite proteins and oligonucleotides are the molecules that normally bind DNA major groove, other kinds of molecules as methyl green^[18-20] (**Figure VII-13**) and some natural products^[21] have been described to bind this DNA groove.

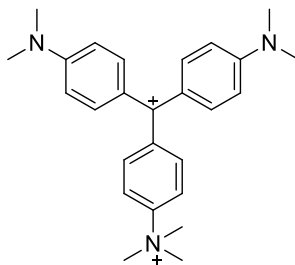


Figure VII-13. Methyl green.

1.2.2 Intercalation

Intercalation was first described by Lerner in the 1960s for acridine dyes (proflavin).^[22] Classical intercalators are fused-ring aromatic molecules with positive charges on an attached side chain and/or the ring system itself.^[9] Intercalators are typically composed by a π -deficient aromatic system of two or more six-membered rings (**Figure VII-14**).

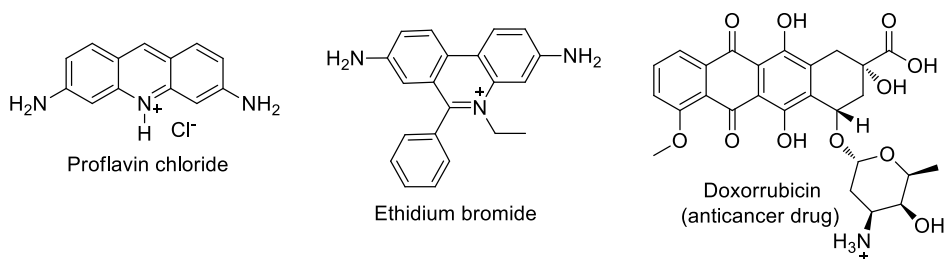


Figure VII-14. Typical intercalators.

These molecules are able to introduce themselves between DNA base pairs inserting into the hydrophobic pocket, forming face-face π - π interactions with the bases above and below (**Figure VII-15**). Intercalators can insert between the base pairs from either the major or the minor groove.^[8] As with the synthetic minor-groove binders, electrostatic forces make an important contribution to the binding energy, and synthetic intercalators are frequently positively charged.

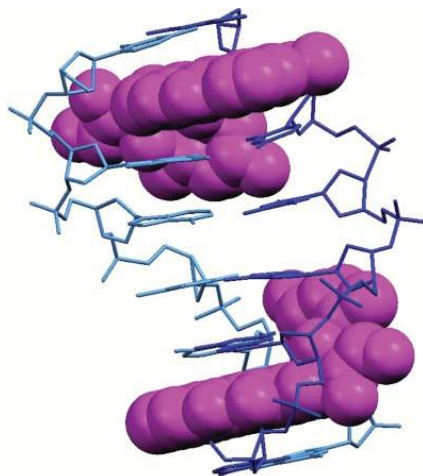


Figure VII-15. Two doxorubicins (pink) intercalating between DNA base pairs (PDB ref 1D12).

When intercalation occurs DNA base pairs separate 3.4 \AA to form a cavity for the incoming planar molecule. This separation produces a left-handed unwinding of the duplex, and, consequently, an elongation of DNA length. Also, after intercalation a reduction of the normal twist of B-DNA form (normally of 36°) is produced.^[9]

Intercalation is ruled by the *neighbor-group exclusion principle*.^[8, 23] This principle is based on the fact that DNA backbone is not flexible enough to allow a drug to be inserted into every gap between the bases, therefore when one gap is filled, the adjacent ones must remain unfilled, giving a maximum loading of one drug per two gaps.

A very important group of intercalators are *metallo-intercalators*. Lippard *et al*^[24-26] reported the first example of a planar platinum(II) terpyridine unit that was able to intercalate, in which the metal afforded the positive charge. Later, large number of complexes have been described to establish interesting interactions with DNA, revealing the great possibilities that the coordination sphere of a transition metal can afford in DNA interaction.^[27] In **Figure VII-16** the interaction of $[\text{Rh}(\text{phi})(\text{Me}_2\text{trien})]^{3+}$ with DNA is shown, in this structure the aromatic ligand is inserted between the base-pairs and the metal and co-ligand are placed in the DNA major groove.^[28]

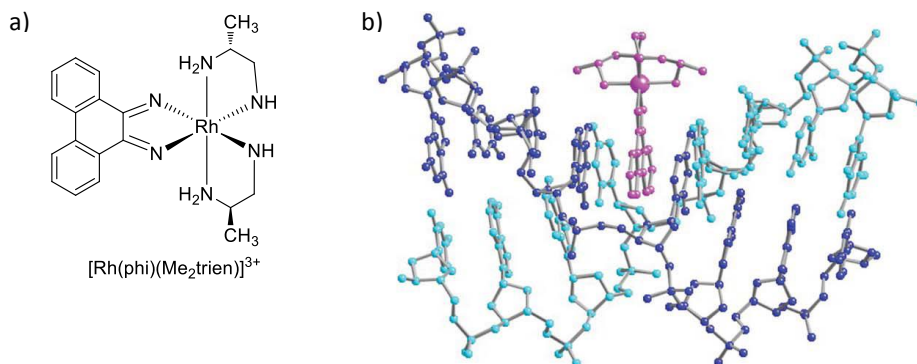


Figure VII-16. a) $[\text{Rh}(\text{phi})(\text{Me}_2\text{trien})]^{3+}$. b) Binding of $[\text{Rh}(\text{phi})(\text{Me}_2\text{trien})]^{3+}$ to DNA by intercalation (PDB ref 454D).

A ligand presenting a unique mode of binding to DNA is not always the most common and, in many cases, a competition between intercalation vs groove binding or a more complex binding mode have been described.^[8-9]

For example, in *threading intercalation* an aromatic system is inserted between the base pairs, while one cationic substituent binds in the major groove and the other substituent interacts in the minor groove, as it is the case of the naphthalene diimide represented in **Figure VII-17**.^[29]

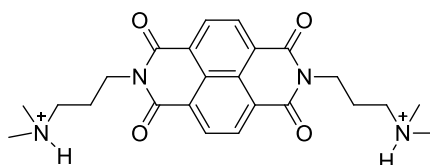


Figure VII-17. Naphtalene diimide.

Unfused aromatic compounds that are able to perform intercalation are considered *non-classical intercalators*. An example of a compound this behavior is DAPI, previously described as a minor groove binder, this compound interacts in the minor groove in AT rich sequences, while in pure GC regions binds by intercalation.^[9]

1.2.3 Electrostatic interaction with sugar-phosphate backbone

DNA is a polyanion due to the negative charge of phosphate oxygens, what makes possible the interaction of DNA double helix with metal cations, such as Na^+ or Mg^+ . Protein interactions with the backbone are common, most usually by the cationic residues, as arginine, which interact with phosphates and also form hydrogen bonds.

However, there are few reports of synthetic agents that specifically target this area of DNA.^[30-31] For small molecules that interact with DNA, this kind of interaction is frequently a previous step to the groove binding or intercalation.

1.2.4 Covalent binding

This kind of interaction implies the formation of a covalent bond, normally with N7 of a purine (adenine or guanine). Therefore, it is an irreversible mode of binding that causes the complete inhibition of DNA processes and the subsequent cell death.^[12]

One of the most important and effective families of anti-cancer drugs (*cis*-platin drugs) act by this mechanism. In *cis*-platin DNA binding occurs through the displacement of two chlorides and the formation of two metal-purine bonds with two bases of the same strand (**Figure VII-18**).^[32-33]

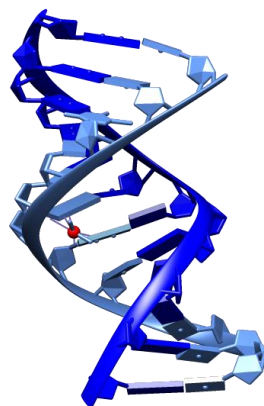
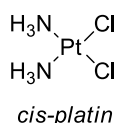


Figure VII-18. Cis platin and crystal structure of a double-stranded DNA containing the anticancer drug cisplatin (PDB ref 1AIO).

Another family of covalent binders are *alkylating agents*, whose electrophile character makes possible the reaction of these molecules with DNA nucleophiles.^[34-35] This is the oldest class of anticancer drugs, still commonly used. There are three families of alkylating agents: nitrogen mustards (mechloroethamine or musine, chlorambucil), nitrosoureas (lomustine) and alkyl sulfonates (busulfan) (**Figure VII-19**).

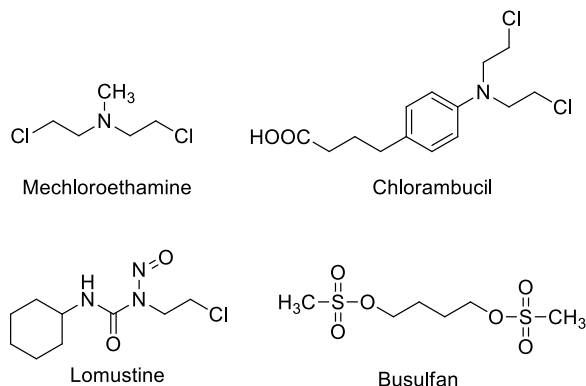
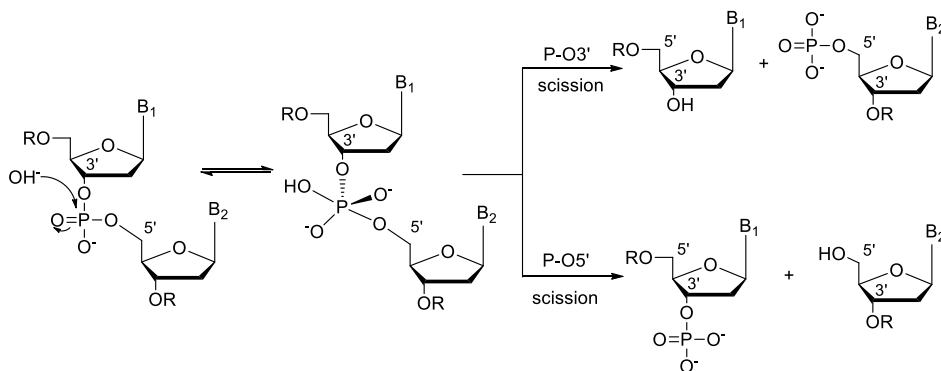


Figure VII-19. Alkylating agents.

1.3 DNA cleavage agents

Nucleases are enzymes that catalyze the DNA scission by hydrolysis of the DNA phosphodiester bond. The commonly accepted mechanism of DNA hydrolysis involves a nucleophilic attack of a water oxygen to the phosphorous to give a five coordinate phosphate intermediate. Subsequent cleavage of either the P-O3' or P-O5' (more frequently P-O3' in enzymatic process) causes a strand scission, yielding the R-OH and R-O-PO₃ termini (**Scheme VII-1**).^[36]



Scheme VII-1. DNA hydrolysis mechanism.

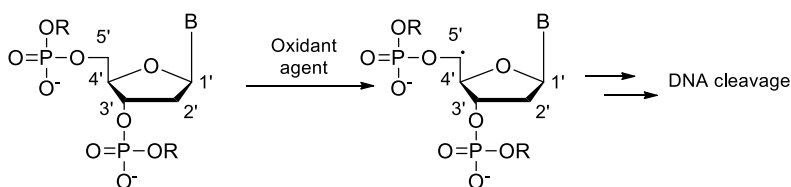
Enzymes with nuclease activity have an important role in cell because they are involved in DNA repair processes. Furthermore, these enzymes are very important in genetic engineering to make recombinant DNA. This application has stimulated the search of synthetic agents that serve as effective tools for manipulating DNA. Moreover, a molecule able to perform DNA cleavage is very likely to be an antibiotic or a chemotherapeutic drug.^[36-37]

Due to these important applications, great efforts have been done, focused to obtain synthetic DNA cleaving agents. These molecules can perform DNA cleavage by two mechanisms:

- Hydrolytic cleavage: It is the same mechanism by which natural nucleases act. Normally these agents are metal complexes of lanthanides or some transition metals (Co, Zn, Fe), with either mononuclear or binuclear structure.^[36, 38-43]
- Oxidative cleavage: In this kind of mechanism, the damage is produced in DNA nucleobases or in sugar. Examples of either transition metal complexes or organic molecules that act by this mechanism can be found.^[37, 43-45]

In this revision, attention will be focused on oxidative cleavage.

Strand scission at sugar moiety occurs by the abstraction of a hydrogen atom from deoxyribose, producing a carbon-based sugar radical that can rearrange, leading to scission of the nucleic acid strand (**Scheme VII-2**).^[37, 45]

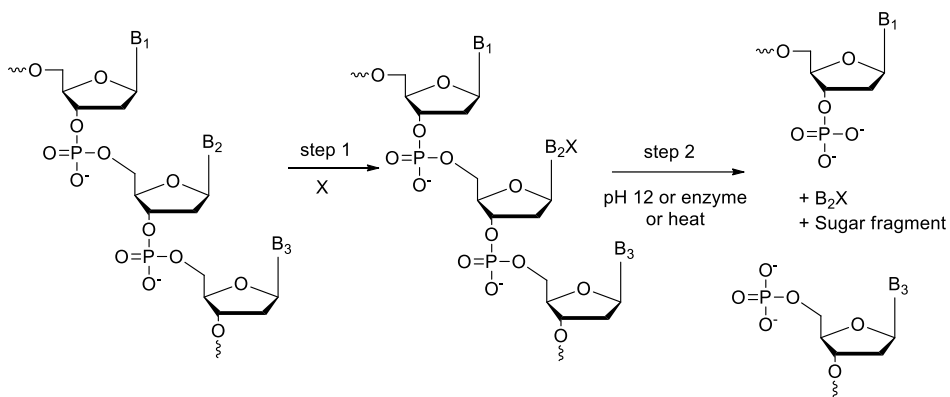


Scheme VII-2. Hydrogen abstraction at C5'.

Abstraction of deoxyribose hydrogen can be performed by metal complexes as bis(1,10-phenantroline)copper(I)^[46] or rhodium(III) complexes,^[47] reactive oxygen species and some organic molecules as enediyne compounds^[48] that normally form radical intermediates.

The abstraction of a specific hydrogen in deoxyribose depends on the C-H bond strength and the accessibility of the oxidizing agent. The overall preference for hydrogen abstraction is the order of C5' > C4' > C2' ~ C3' > C1'. Hydrogen atoms at C1', C4' and C5' are accessible from minor grooves of B-DNA, while those at C2' and C3' are accessible from major grooves. Therefore, the interaction site of the oxidant will determine which hydrogen is abstracted.^[37, 45]

The electron-rich purine and pyrimidine nucleobases are prime targets for reaction with electrophiles: oxidants (ROS, transition metal complexes), halogens or alkylating agents. These reagents rarely lead to direct strand scission, but allow DNA cleavage to occur site specifically in a second chemical step, usually involving heat, base or enzyme treatment, to effect deglycosylation and β -elimination of 3'-phosphate (**Scheme VII-3**).^[44-45]



Scheme VII-3. DNA scission by nucleobase damage followed by a secondary treatment.

Since the different electrochemical properties of the four nucleobases, this kind of DNA cleavage is more site-specific than the oxidative scission at sugar moieties. Guanine is the most commonly modified of the bases due to its susceptibility to both alkylation and one-electron oxidation, however base-specific reactions also exist for thymine and cytosine.^[44-45]

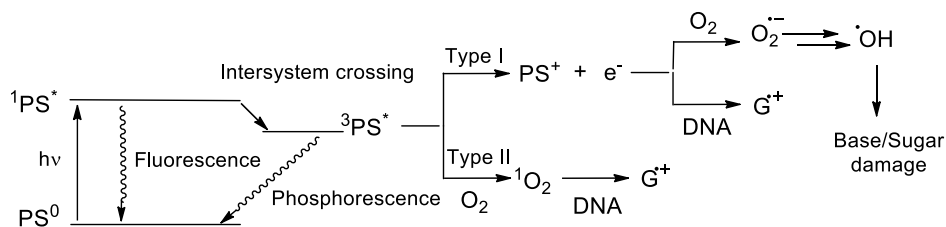
Among the different modes of DNA cleavage, oxidative cleavage of DNA on irradiation has gained importance in the chemistry of photodynamic therapy (PDT) of cancer. *Photodynamic therapy (PDT)* is a non-invasive promising approach used in the treatment of cancer, age related macular degeneration, psoriasis and other diseases. In PDT, a light source is utilized to activate a photosensitizing agent (PS) which selectively destroys diseased tissue. The photosensitizing compound is administered to the patient hours or days before the procedure. The compound will be absorbed by cells throughout the body, but it may be preferentially retained by tumor cells. It is therefore essential that the compound be nontoxic until activated by light. During the procedure, the diseased tissue is irradiated at a specific wavelength where the compound absorbs. The compound then causes damage to the DNA and other cellular components in the irradiated area, leading other healthy cells intact.^[49-52]

Due to the great therapeutic possibilities that offers PDT, great effort have been done in the development of DNA photocleavage agents. These are compounds whose excited states can initiate a series of chemical reactions, which ultimately lead to nucleic acid cleavage. Photocleavage of nucleic acids typically involves an initial oxidative reaction with either a nucleobase or a sugar residue that finally provokes DNA cleavage by the mechanisms previously explained. These reactions are triggered by reactive intermediates (radicals, carbenes, carbocations, ROS) formed from the photoexcited cleavage agent. In the case of diffusible reactive species, such as hydroxyl

radicals, a photocleavage agent need not even bind to the nucleic acid in order to induce cleavage.^[53-55]

In the mechanism commonly proposed for the formation of the reactive intermediates, the photosensitizer, initially at ground state (PS^0), is irradiated at the appropriate wavelength and passes to a short-lived singlet excited state ($^1PS^*$) that may convert to a long-lived triplet state ($^3PS^*$). The main role of the singlet state in the photosensitization process is to act as a precursor of the triplet state. This triplet state is the photoactive state, which may generate cytotoxic species by undergoing two main reactions (**Scheme VII-4**):^[44, 50, 53-54]

- *Type I reactions*: In these reactions there is an electron or a hydrogen transfer. Through this mechanism superoxide and hydroxyl radicals, able to perform nucleobase or sugar damage, can be formed, as well as intermediates that directly react with nucleobases.
- *Type II reactions*: In these reactions there is a triplet energy transfer from the excited photocleaver to O_2 , to mediate formation of singlet oxygen (1O_2), which is able to oxidize nucleobases, especially guanine.



Scheme VII-4. Photocleavage mechanism.

In this process, light acts as a very selective cofactor. Provided the chromophore of the photocleaver is sensitive to light at wavelengths longer than 300 nm, nucleic acids and most proteins will be transparent, thereby allowing selective excitation of the photocleavage agent.

Among photosensitizers examples of organic molecules and transition metal complexes can be found (**Figure VII-20**). Porphirins are the most common organic molecules used as photocleavage agents, and several molecules with this structure are currently being used as drugs. This is the case of photofrin, used for the treatment of lung, esophageal, bladder and cervical cancers.^[52] However other kind of organic molecules, as anthraquinones^[56-57] or naphthalimides,^[58] have also proved to be good photocleavage agents.

With regard to metal complexes, Ru(II) complexes are the classical agents able to perform DNA photocleavage (**Figure VII-20**),^[59] although recently Fe(III),^[60] Cu(II)^[61-62]

and V(IV)^[63] complexes, among others, have also demonstrated DNA photocleavage activity.

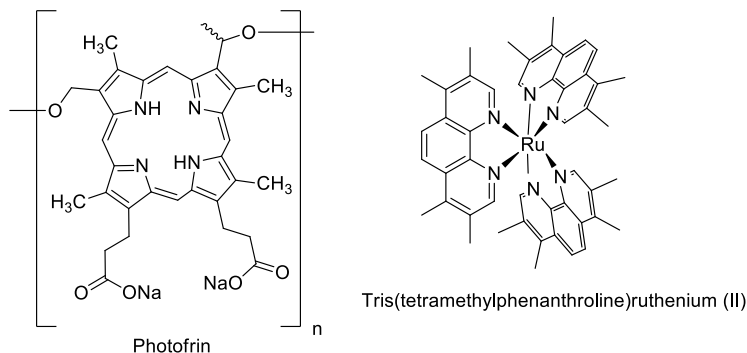


Figure VII-20. Photosensitizers.

1.4 Drug-DNA interaction techniques

In this part, a theoretical basis of the techniques used to study DNA interaction of our molecules is provided.

1.4.1 UV-Visible absorption or fluorescence emission titrations

Monitoring of DNA-drug interactions using spectroscopic methods relies on the fact that the fluorescence and electronic absorption spectra of the free ligands are altered upon binding.^[12, 64]

Thus, fluorescence emissions of the DNA-bound drugs are either enhanced, for example with ethidium bromide,^[65] or efficiently quenched (deactivated), as seen with certain aminoacridines and anthracyclines, including daunomycin^[66] and adriamycin.^[67]

The UV-visible absorption spectrum of the DNA-bound drug is generally shifted to longer wavelength (bathochromic or red shift) and the molar extinction coefficient (ϵ_{\max}) at the λ_{\max} value is depressed (hypochromic effect). However, is also possible to find examples in which a hyperchromic effect is observed upon DNA-drug interaction.^[12]

The changes in spectroscopical properties reveal that exists an interaction, but do not give information about the binding mode, since DNA intercalation, groove binding and external drug association can all induce qualitatively similar effects. In this respect, the only reliable means to distinguish binding processes involves hydrodynamic methods, such as viscosimetry.

In titrations, a drug solution of a fixed concentration is transferred to a cuvette and the progressive absorbance or fluorescence changes are recorded after addition of serial

aliquots of a DNA or oligonucleotide solution. Optical changes are normally analyzed only for the drug component, in terms of the free drug and the resulting complex.

Experimental data are finally treated with the appropriated binding model and a binding constant is calculated. Data analysis and binding constant calculation in this work has been usually performed using the *Wolfe-Shimer* equation:^[68]

$$[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}] / (\epsilon_b - \epsilon_f) + 1 / [K_b (\epsilon_b - \epsilon_f)] \quad [1]$$

where [DNA] is the concentration of DNA in moles of nucleotides per liter, $\epsilon_a = A_{\text{obsd}} / [\text{compound}]$, ϵ_f is the extinction coefficient for the free compound and ϵ_b is the extinction coefficient for the compound in the fully DNA-bound form. In plots of $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$ versus [DNA], K_b is given by the ratio of the slope to the intercept. This approach, which adopted the neighbor-exclusion model, was originally reported by Benesi and Hildebrand^[69] adapted by Schmechel and Crothers^[70] and finally modified by Wolfe *et al.*^[68] who successfully applied the equation to determine the intrinsic K_b of molecules as hydrophobic as benzo[*a*]pyrene derivatives.

In some cases that data did not fit to the *Wolfe-Shimer* equation the equation proposed by Bai *et al.* was used:^[71-73]

$$\log [(\epsilon_0 - \epsilon) / \epsilon] = \log K + n \log [\text{DNA}] \quad [2]$$

where [DNA] is the concentration of DNA in moles of nucleotides per liter, $\epsilon = A_{\text{obsd}} / [\text{compound}]$, ϵ_0 is the extinction coefficient for the free compound, K is the binding constant and n the number of binding sites.

In the case of fluorescence titrations, equation [1] is adapted and results in:

$$[\text{DNA}] / (I - I_0) = [\text{DNA}] / (I_b - I_0) + 1 / [K_b (I_b - I_0)] \quad [3]$$

where [DNA] is the concentration of DNA in moles of nucleotides per liter, I is the maximum emission intensity measured for each addition, I_0 is the maximum emission intensity for the free compound and I_b is the maximum fluorescence emission for the compound in the fully DNA-bound form.

Determination of ϵ_b and I_b requires extrapolation to high DNA concentrations to ensure that all drug is bound, but care must be taken to ensure that excess DNA does not cause further absorption increase beyond the saturation point. In practice, further aliquots of titrant are added until either the decreased visible absorbance or the change in emission fluorescence spectra intensity becomes constant.

1.4.2 Ethidium bromide displacement assay

Ethidium bromide (EB) is a common fluorophore that binds to DNA. The emission of fluorescence of this compound increases in the presence of DNA, due to its strong intercalation between the adjacent DNA base pairs. This interaction prevents the deactivation of the EB excited state after photoexcitation by non-radiative means, causing a remarkable increase in its fluorescence emission (**Figure VII-21**).^[65]

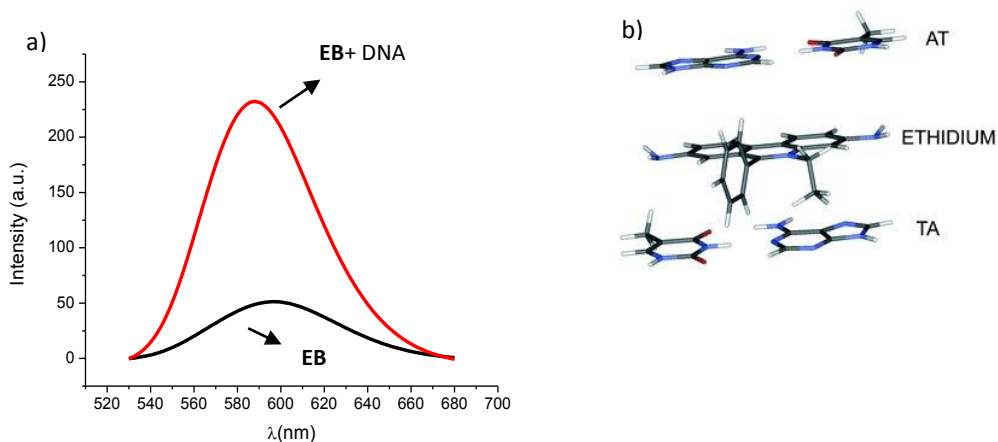


Figure VII-21. a) EB and EB/DNA fluorescence emission; b) EB/poly(AT)₂ complex X Ray.

Ethidium bromide displacement assay is an indirect technique, described for the first time by Morgan *et al*,^[74] that measures the EB fluorescence quenching, in the presence of DNA, when increasing amounts of the molecule that is being evaluated are added. This phenomenon can be caused by:^[75-76]

- The EB displacement from DNA double helix by the studied molecule.
- A DNA conformational change caused by the studied molecule that provokes a higher exposition of EB to the medium.
- An oxidation of EB excited state by the molecule through a photoelectronic transference mechanism.

All these possibilities imply that the studied drug is close to the DNA/EB complex, and therefore interacting with DNA. It is only possible to study DNA interaction by this methodology if the studied molecule does not present fluorescent emission at the same wavelength as ethidium bromide.

Fluorescence quenching produced by the second molecule is normally dependent on the concentration, and is reflected by the Stern-Volmer equation:^[77]

$$I_0/I = 1 + K_{SV} [Q] \quad [4]$$

where I is the maximum intensity of EB fluorescence emission in each of the drug additions, I_0 is the maximum intensity of EB fluorescence emission in the absence of drug, $[Q]$ is the concentration of drug and K_{SV} is the Stern-Volmer constant. K_{SV} value represents the EB excited state deactivating capacity of the studied molecule, what should be related with its own DNA affinity.

Another possibility for quantifying binding affinity of studied drug through this procedure, could be calculating an apparent constant (K_{app}) by the following equation:

$$K_{EB} [EB] = K_{app} [\text{drug}] \quad [5]$$

where:

$$K_{EB} = 1 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ ref}^{[78]}$$

[EB]= Concentration of EB used in the experiment

[drug]= drug concentration at which $I_0/I = 2$ (50% of reduction of fluorescence intensity)

The K_{app} value informs also about the affinity of the studied compound for the DNA.

1.4.3 Ferrocyanide quenching measurements

DNA-drug interaction can be studied by this technique when the drug is a fluorescent compound that undergoes a quenching of its emission in the presence of ferrocyanide (hexacyanoferrate, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ increasing amounts.

This experiment consists on comparing quenching efficiency of drug emission caused by ferrocyanide in presence and absence of DNA. Provided that the drug interacts with DNA, hexacyanoferrate fluorescence quenching in the DNA presence should be less important than in the DNA absence. This fact is explained because DNA would be hindering the drug- $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ interaction. Stern-Volmer constants for this quenching in the presence and absence of DNA inform about the binding affinity, a very low value for K_{SV} in the DNA experiment will indicate a higher binding affinity.^[79-81]

Binding affinity of great number of ruthenium complexes^[79-83] and several small organic molecules, as methylene blue^[84-85] and morphine chloride,^[86] have been demonstrated by this methodology. However, it is not possible to deduce binding mode through this technique, as Turro *et al.* showed recently.^[87] In this work two different ruthenium compounds, which present DNA interaction by different binding modes (intercalation and electrostatic binding), behave in the same way in ferrocyanide assays.

1.4.4 DNA melting temperature change

A temperature increase in a double strand DNA solution causes the hydrogen bond break between nucleobases which produces a separation of the double helix two strands resulting in two DNA simple strands (**Figure VII-22**). This process is known as DNA denaturation or “melting”.^[88]

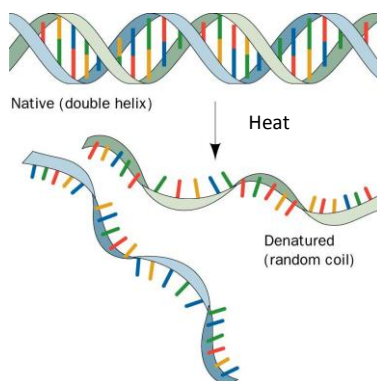


Figure VII-22. DNA double helix denaturation.

The temperature that marks the midpoint of the melting process is called the melting temperature (T_m). At the T_m , half of the nucleic acid exists in the double helical state, the other half exists in the single-stranded state, and the two species are in equilibrium.

Drug-DNA non-covalent binding interactions generally stabilize the structure of helical nucleic acids and this fact has a direct effect on the T_m . On the other hand, drug-DNA covalent interactions normally destabilize DNA double helix. For this reason, studies of the effect of drugs on the T_m values of nucleic acids are performed when evaluating drug/nucleic acid interactions.

T_m value can be detected by circular dichroism (DC), NMR, viscosity, electrophoretic techniques, calorimetry or UV spectroscopy. However, the UV spectroscopy is by far the most commonly used technique because of the method's simplicity, sensitivity and reproducibility.^[88]

Nucleobases are DNA chromophores that absorb in UV between 250-280 nm (normally 260 nm is employed as reference λ_{max}). DNA denaturation produces an increase in absorbance at this wavelength. This hyperchromic effect is caused by a reduction of electronic interactions in base stacking (**Figure VII-23**).

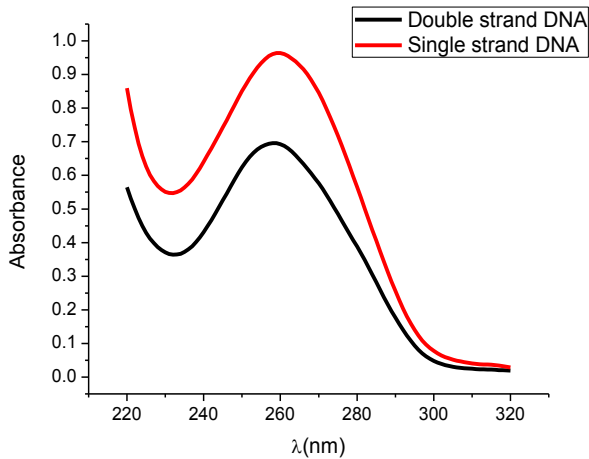


Figure VII-23. Hyperchromic effect in DNA UV absorbance after heating a DNA solution.

In this methodology a solution of DNA in the appropriate conditions is prepared and UV absorbance at 260 nm is measured gradually with the increase of temperature. These data are represented in a graph where temperature vs. absorbance are plotted. In this graph, low absorbances correspond to double helix DNA, while high absorbances correspond to single DNA. Melting temperature is marked by the inflection point of the sigmoidal graph (**Figure VII-24**). The difference between melting temperature of DNA (T_{m0}) and DNA in the presence of the drug (T_m) is called ΔT_m . A relationship between ΔT_m and the DNA affinity of the drug can be established, the higher ΔT_m , the more affinity.

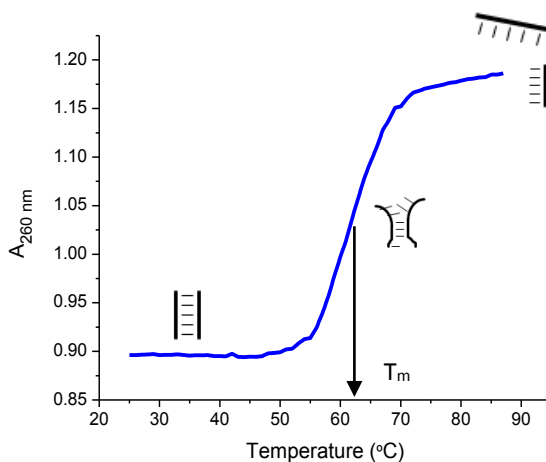


Figure VII-24. Hyperchromic effect in DNA UV absorbance after heating a DNA solution.

1.4.5 Viscosimetry

Hydrodynamic measurements are sensitive to length increases in DNA. This is the reason why viscosimetry is one of the less ambiguous methods to study the DNA binding mode of the molecules in solution.^[89]

Classical intercalators produce an elongation in DNA length by unwinding of double helix, which causes an increase in the viscosity. However, groove binders or compounds that present electrostatic interactions do not modify viscosity or induce minor changes.^[90] Compounds that intercalate partially produce an increment in DNA viscosity at low concentrations of drug, but at higher concentrations viscosity remains constant (Figure VII-25).^[91]

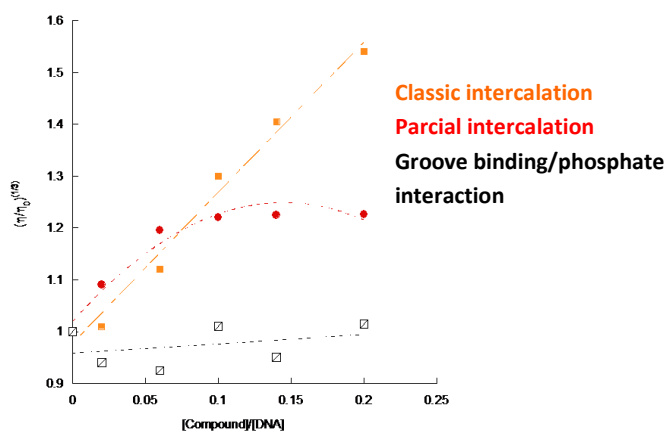


Figure VII-25. Viscosimetry results of different DNA binding molecules.

There are also compounds that induce a decrease in viscosity, which can be explained by a reduction in DNA length, consequence of an interaction that causes bends or kinks in the DNA.^[92]

1.4.6 Nuclease activity assay by agarose gel electrophoresis

Electrophoresis in agarose gel is the most common method to analyze DNA different fragments and conformations, since DNA is a polyanion and therefore it moves in an electric field.

Agarose is a polymer that dissolves in boiling water and forms a gel upon cooling. The pore size of the gel determine the size of the DNA that can be sieved. The lower the concentration of the gel, the larger the pore size, and the larger the DNA that can be sieved. DNA fragments are also separated depending on their conformations.

Electrophoresis technique is based on the fact that molecules in an aqueous solution, move toward their net charge opposite pole when they are in an electric field. The

mobility of the particles is influenced by two opposite forces: electric force, which is directly proportional to the charge, and friction force, that is opposed to the migration with an intensity that depends on size and form of the particle and medium characteristics.

In these experiments a solution of the supercoiled plasmid (closed circular DNA) pUC18 (form I) is treated with the compound in the appropriate conditions, and then electrophoresis in agarose gel is done to observe if there has been DNA cleavage. Single-strand (ss) cleavage converts the supercoiled DNA (form I) to a relaxed, open circular form (form II) while double-strand (ds) cleavage produces linear DNA (form III). Double strand cleavage occurs if the studied compound is able to perform two cuts in very close places of both DNA strands. Supercoiled DNA (form I) is the one that has the major mobility, linear DNA (form III) presents the lower mobility, and circular DNA (form II) shows an intermediate mobility (**Figure VII-26**).

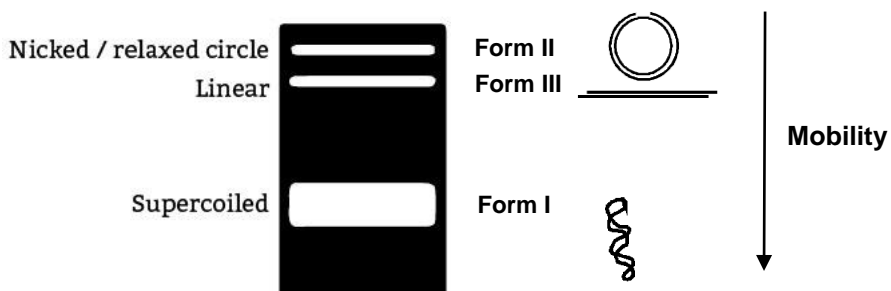


Figure VII-26. Agarose gel electrophoresis showing forms I, II and III.

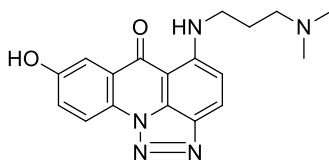
Ethidium bromide is introduced in agarose gel as a revealing agent. Due to its fluorescence in the DNA presence, it allows to distinguish DNA bands corresponding to the three forms.

1.5 Objectives

There are only a few examples in literature of triazole based DNA binding drugs, among them quinolone triazoles,^[93-94] triazol naphthalimides,^[95] triazoloacridones^[96-97] and several metal complexes with triazole ligands can be found.^[98-99]

Special notoriety has been reached by the triazoloacridone family, first synthesized by Choldy *et al.* in 1990,^[100] to whom compound C-1305 belongs and that has been described as an anticancer compound (**Figure VII-27**).^[100-101] The anticancer activity of C-1305 comes from its capacity of inhibit activity of topoisomerase II,^[102] an enzyme that controls changes in DNA structure by catalyzing the breaking and rejoining of the

phosphodiester backbone of DNA strands. It has been demonstrated, that this activity is related with the capacity of C-1305 of intercalate between DNA nucleobases.^[96-97]

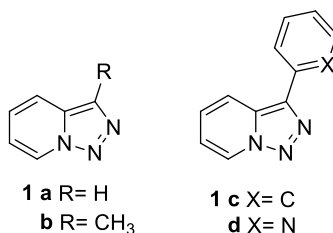


C-1305

Figure VII-27. Triazoloacridone C-1305.

Due to the growing interest on triazole-based compounds as DNA binding drugs and potential antitumoral agents, our general objective in this part is the development of new triazole-based compounds able to interact with DNA and promote DNA scission. In this context triazolopyridines are a good choice. These molecules accomplish some of the requirements for being good DNA binding agents: they are nitrogenated heterocycles, with a planar structure, and the possibility being protonated at N2 (see page 19).

Simple triazolopyridines **1a** and **1b** have only two aromatic fused rings, which is a small aromatic surface for being good intercalators (**Figure VII-28**). Furthermore, triazolopyridines **1c** and **1d**, which have two unfused aromatic units, are too small for being good groove binders (**Figure VII-28**). Due to these reasons, we decided to select some triazolopyridine derivatives that better fulfilled the requirements for being good DNA binders (**Figure VII-29**).

**Figure VII-28.** Simple triazolopyridines.

We paid attention to the triazolopyridopyrimidines compounds (denominated as **M**), as possible intercalating agents. These compounds were synthesized by our research group in 2002,^[103-104] and have shown to be useful sensors of some anions and aminoacids when they are complexed with Zn(II).^[105] Moreover, some of the compounds synthesized in this work, azinyl triazolopyridines (**60-63** and **67-70**), also seemed to us good candidates to interact in DNA minor groove. It is important to highlight that azinyl triazolopyridines have a similar structure to non-classical intercalators described by Strekowski *et al.*^[9] (Chapter III, **Figure III-13**, page 103).

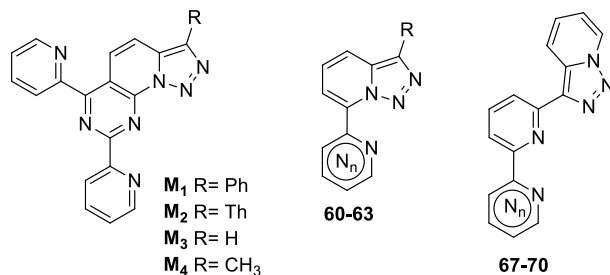


Figure VII-29. DNA interaction candidates with triazolopyridine structure.

The specific objectives of this part of the work are:

- To study interaction of compounds **M** with DNA and explore their ability to perform DNA photocleavage.
- To study DNA interaction of some azinyl triazolopyridines and their copper(II) complexes.

2. DNA INTERACTION AND PHOTOCLEAVAGE OF TRIAZOLOPYRIDOPYRIMIDINES

DNA interaction and photocleavage ability of compounds **M**₁, **M**₃ and **M**₄ have been explored. **M**₂ has not been tested due to the lack of solubility in the experimental conditions (Figure VII-30).

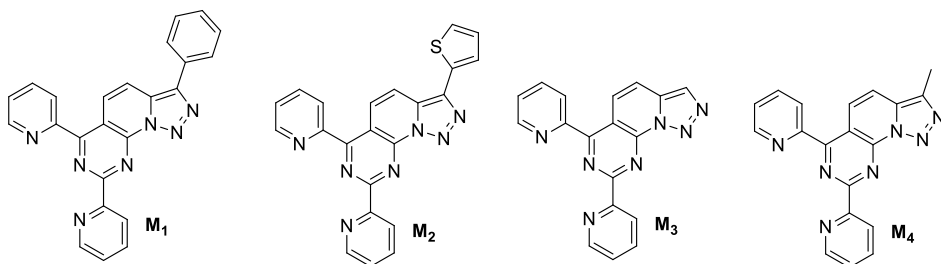
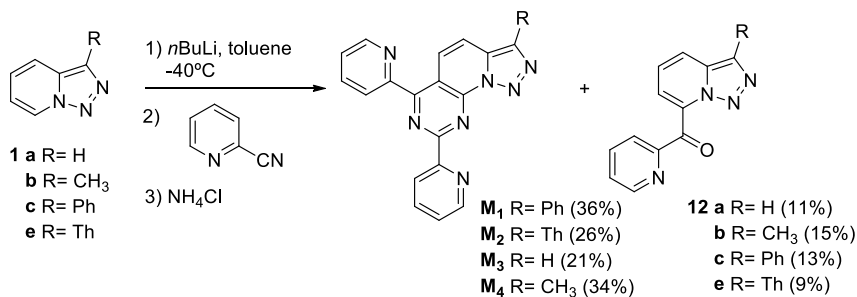


Figure VII-30. Compounds **M**.

With the exception of compound **M**₁, this series of compounds have been synthesized before by our research group, in the context of a project aimed at the preparation of triazolopyridil pyridyl ketones **12**.^[103-104]

In this work triazolopyridopyrimidines were obtained by regioselective lithiation of the corresponding triazolopyridine **1** in regular conditions, and reaction of the 7-lithio triazolopyridine with 2 equivalents of 2-cyanopyridine. After treatment of the reaction, the corresponding triazolopyridopyrimidine and triazolopyridil pyridyl ketone are obtained in moderate yields (Scheme VII-5).



Scheme VII-5. Synthesis of triazolopyridopyrimidines.

DNA binding is the critical step for the study of effective chemotherapeutic drugs and specially antitumor drugs. DNA interaction of these compounds has been studied by: thermal denaturation, UV and fluorescence titrations, ferrocyanide quenching experience and viscosimetry. Moreover, nuclease activity of compounds **M** has been tested by electrophoresis in agarose gel.

2.1 Thermal denaturation studies

As explained before, in this technique *Calf thymus* DNA (CT-DNA) and CT-DNA-compound absorbance at 260 nm is measured while temperature is increased from 25 to 90 °C. With these data, a sigmoidal graph is represented and the inflection point corresponds to T_m value, (50% DNA as a double helix and 50% as a single strand).

We have checked the stability of UV spectra of compounds between 25-90 °C. With that aim, UV spectra of a solution containing only compound while temperature was increased from 25 to 90 °C was measured. **M₃** and **M₄** resulted stable in all temperature range. In the case of **M₁** the absorbance change at 260 nm with temperature resulted very important and melting temperature assay of DNA could not be performed.

Since compounds **M** present UV absorbance at 260 nm, their absorbances at these wavelengths in the melting temperature graphs have been subtracted from absorbances of DNA-compound mixtures, therefore the relative absorbances at 260 nm are represented (**Figure VII-31**).

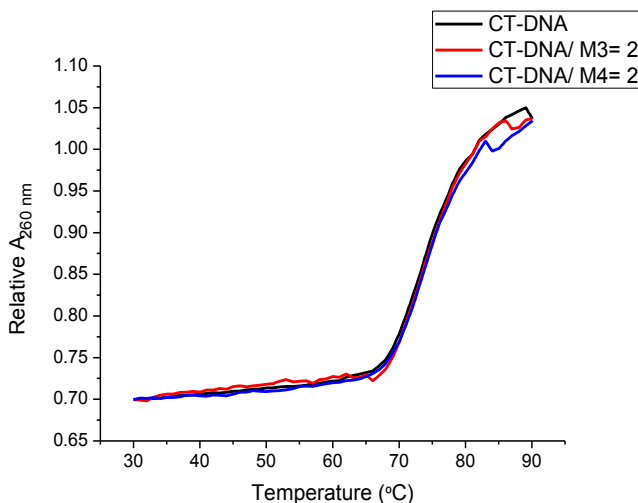


Figure VII-31. Thermal denaturation curves of CT-DNA 100 μM (base pairs) in cacodylate buffer 0.1 M, pH=6, 5% DMF, in the absence (black) and presence of compounds **M₃** (red) and **M₄** (blue) at 50 μM ($[\text{CT-DNA}]/[\text{M}] = 2$).

Compounds **M₃** and **M₄** are not able to induce a change in DNA melting temperature (73.9 °C in the tested conditions), which means that they are no able to stabilize a DNA double helix.

2.2 UV titrations

Firstly, the UV titration for compound **M₁** was performed and the changes produced in the two UV characteristic bands (at 280 and 387 nm), when CT-DNA was added, were observed. To correct the absorbance of DNA itself the corresponding DNA spectrum (λ_{\max} 260 nm) in the same conditions was subtracted for each spectrum, so that the result presented in **Figure VII-32** shows only the effect that CT-DNA produces in UV absorption spectra of **M₁**.

An important hypochromism in both λ_{\max} of the **M₁** UV spectrum is observed from the first DNA addition, in which $[\text{DNA}]/[\text{M}_1]$ ratio is only 0.1, to the last addition ($[\text{DNA}]/[\text{M}_1]=5$) where hypochromism reaches 40%. Also, a slight bathochromism (ca. 5 nm) is found in band at 387 nm when DNA is added. Furthermore, an isosbestic point is observed at 430 nm, indicating an equilibrium of two species in solution **M₁** and **M₁-DNA**.^[106]

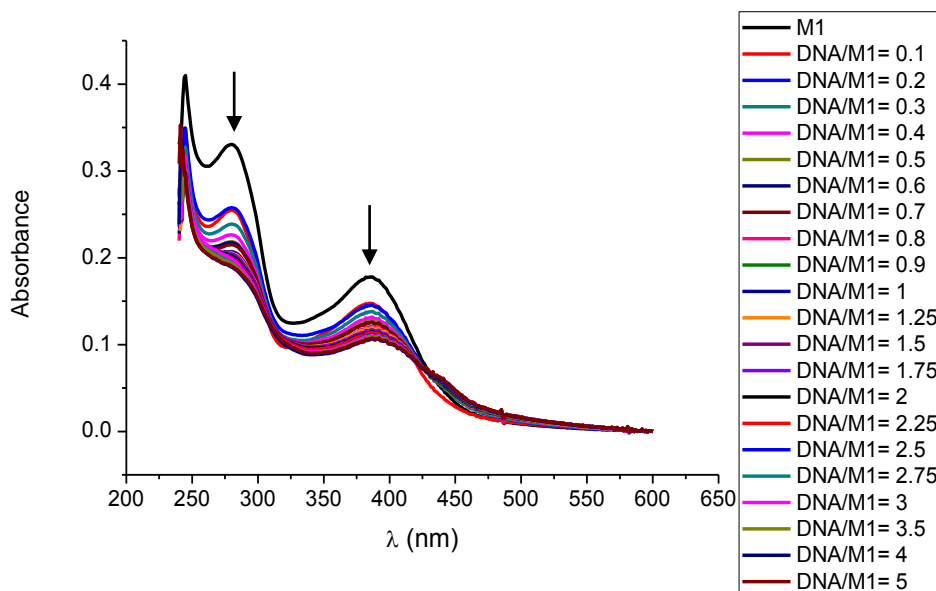


Figure VII-32. UV spectra of **M₁** 20 μM in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and in the presence of increasing concentrations of [CT-DNA] from 2 to 100 μM . Arrows indicate the effect of CT-DNA in UV absorbance.

These characteristics indicate the existence of a DNA-**M₁** interaction and maybe are a first evidence of a possible intercalation between the base pairs of CT-DNA and **M₁**, although the exact binding mode cannot be merely proposed by UV-visible studies.^[107]

The intrinsic equilibrium binding constant (K_b) was obtained using the *Wolfe-Shimer* method,^[68] by monitoring the change in the absorption intensity of the spectral band at 387 nm, with increasing concentration of CT-DNA, using equation [1] (**Figure VII-33**).

$$[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f) = [\text{DNA}] / (\epsilon_b - \epsilon_f) + 1 / [K_b (\epsilon_b - \epsilon_f)] \quad [1]$$

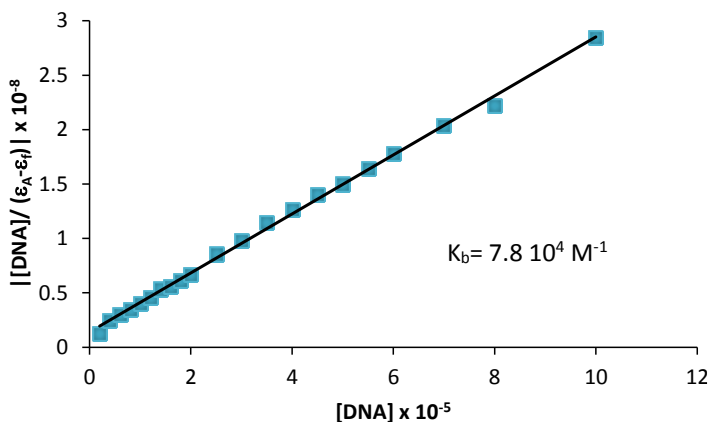


Figure VII-33. Wolfe-Shimer model data plot of M_1 UV titration.

The binding constant value, $7.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$, is similar to another binding constants calculated by this method for small organic molecules with a triazol moiety that interact with DNA.^[95]

UV absorption titrations of compounds M_3 and M_4 with CT-DNA were also performed. In these cases, no changes in UV spectra of the compounds were observed when DNA was added, which would support the hypothesis that these compounds do not interact with DNA. In **Figure VII-34** experience belonging to M_4 is shown as an example. M_3 titration was done at the same experimental conditions.

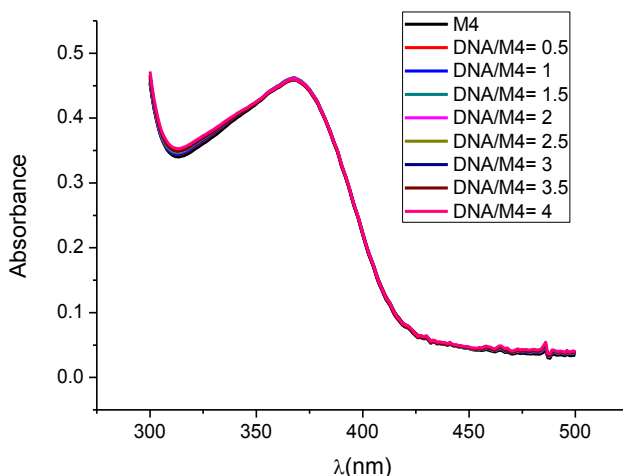


Figure VII-34. M_4 40 μM UV spectra of M_4 40 μM in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and in the presence of increasing concentrations of [CT-DNA] from 20 to 160 μM .

2.3 Fluorescence titrations

Since triazolopyridopyrimidines **M**₁₋₄ have the property of being fluorescent compounds, DNA interaction was also studied by measuring the changes in emission of fluorescence in the DNA presence.

Emission fluorescence titration was first carried out for **M**₁ as this ligand had provided positive results in UV titration studies. In this experiment, **M**₁ emission of fluorescence when we excited at 376 nm was measured (Figure VII-35).

As can be observed in Figure VII-35, an important fluorescence quenching of **M**₁ emission at λ_{max} 519 nm was detected. This result confirms that compound **M**₁ changes its spectroscopical properties in the presence of CT-DNA, which can be explained by the formation of a DNA-**M**₁ adduct. There are several examples in literature where a DNA-compound interaction produces a quenching of the compound emission, this effect has been attributed to a photooxidation process involving DNA nucleobases.^[106, 108-109]

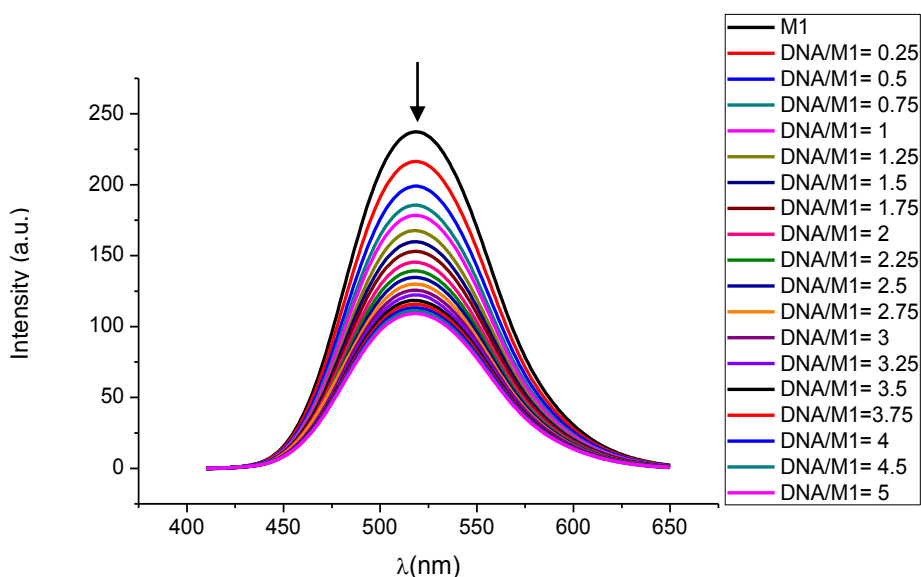


Figure VII-35. Fluorescence emission spectra of **M**₁ 15 μM in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF in the absence and the presence of increasing amounts of [CT-DNA] from 3.75 to 75 μM . Arrows indicate the effect of CT-DNA in fluorescence emission.

The intrinsic binding constant was calculated using equation [3] (Figure VII-36).

$$[\text{DNA}] / (I - I_0) = [\text{DNA}] / (I_b - I_0) + 1 / [K_b (I_b - I_0)] \quad [3]$$

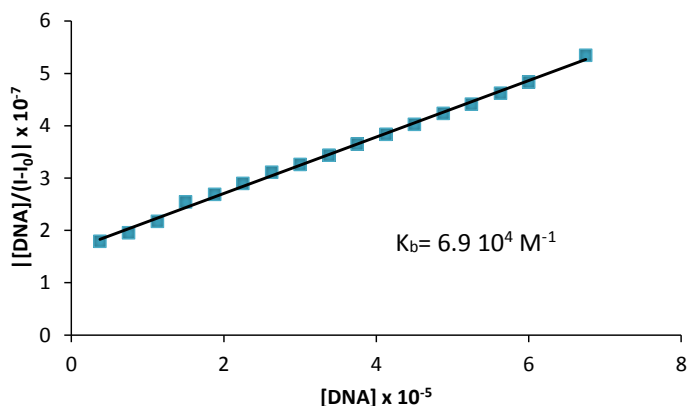


Figure VII-36. Wolfe-Shimer model data plot of **M**₁ fluorescence titration.

The K_b value of $6.9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ is in very good agreement with the one calculated for UV absorption titration. Moreover, this value is similar to others, calculated by a fluorescence binding titration and reported for binding constants of small organic molecules interacting with DNA.^[109-110]

To further confirm that spectroscopical properties of compounds **M**₃ and **M**₄ are not modified in the presence of DNA, the same experiment described for **M**₁ was done but in these cases it was used as λ_{exc} 360 nm for **M**₃ and 368 for **M**₄. None of the experiences showed significant changes in fluorescence emission when DNA was added. In Figure VII-37 the results of compound **M**₄ are shown as an example.

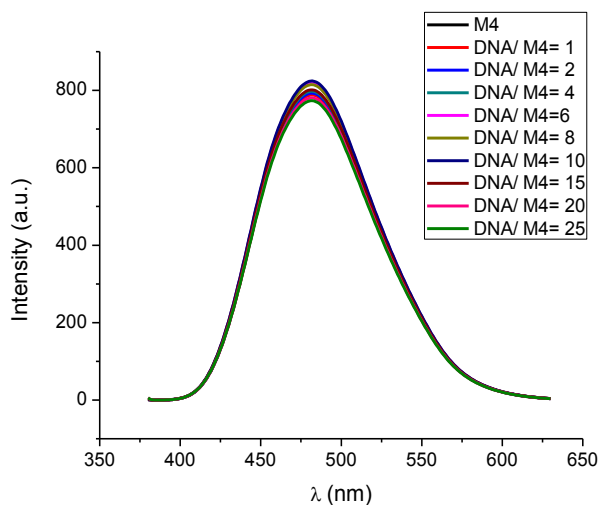


Figure VII-37. Fluorescence emission spectra of **M**₄ 10 μM in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 2% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of [CT-DNA] from 10 to 250 μM .

Both UV and fluorescence spectroscopical measurements indicate that **M₁** presents high affinity towards DNA. **M₃** and **M₄** do not change their spectroscopical properties in the presence of DNA, which could mean a lack of DNA interaction.

With the aim of distinguish if **M₁** has a binding preference for a specific DNA base pair, fluorescence titrations of **M₁** with two polideoxynucleotides: poly(dA-dT)₂ and poly(dG-dC)₂ were performed (Figure VII-38).

M₁ behavior was similar to the one observed with CT-DNA and high degree of fluorescence quenching was observed in the presence of polydeoxynucleotides.

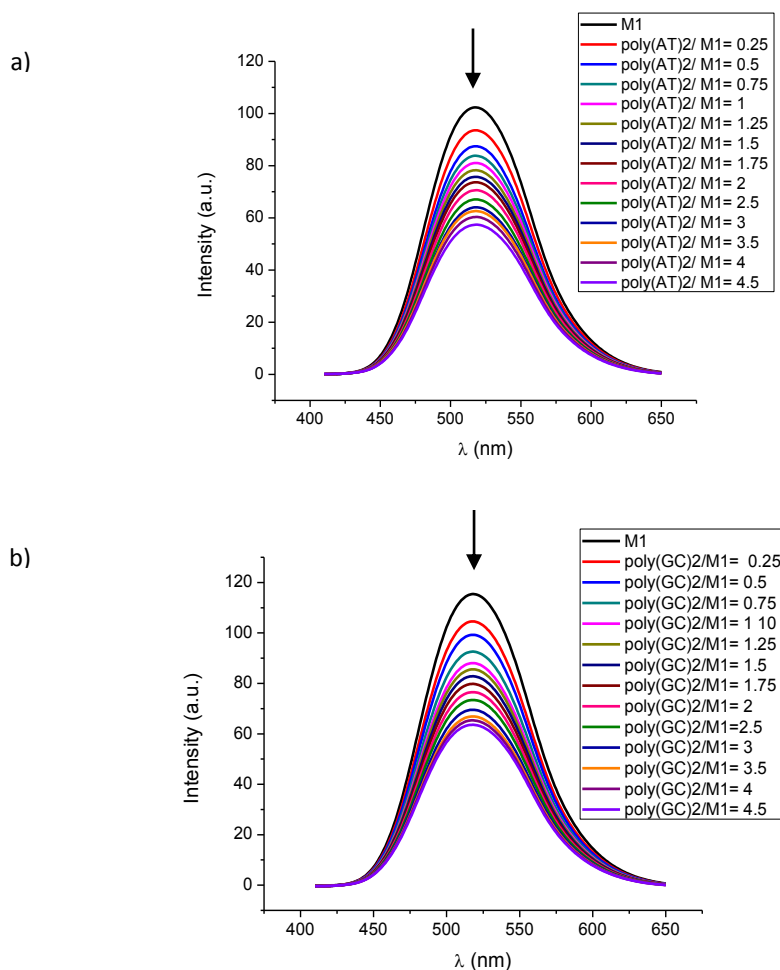


Figure VII-39. a) Fluorescence emission spectra of **M₁** 15 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of poly(dA-dT)₂ from 3.75 to 67.5 μ M. **b)** Fluorescence emission spectra of **M₁** 5 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of poly(dG-dC)₂ from 1.25 to 22.5 μ M. Arrows indicate the effect of DNA in fluorescence emission.

The magnitudes of the intrinsic binding constants (K_b) were calculated using equation [3] (Figure VII-39). Binding constants gave a value of $5.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ and $1.9 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ for poly(dA-dT)₂ and poly(dG-dC)₂, respectively.

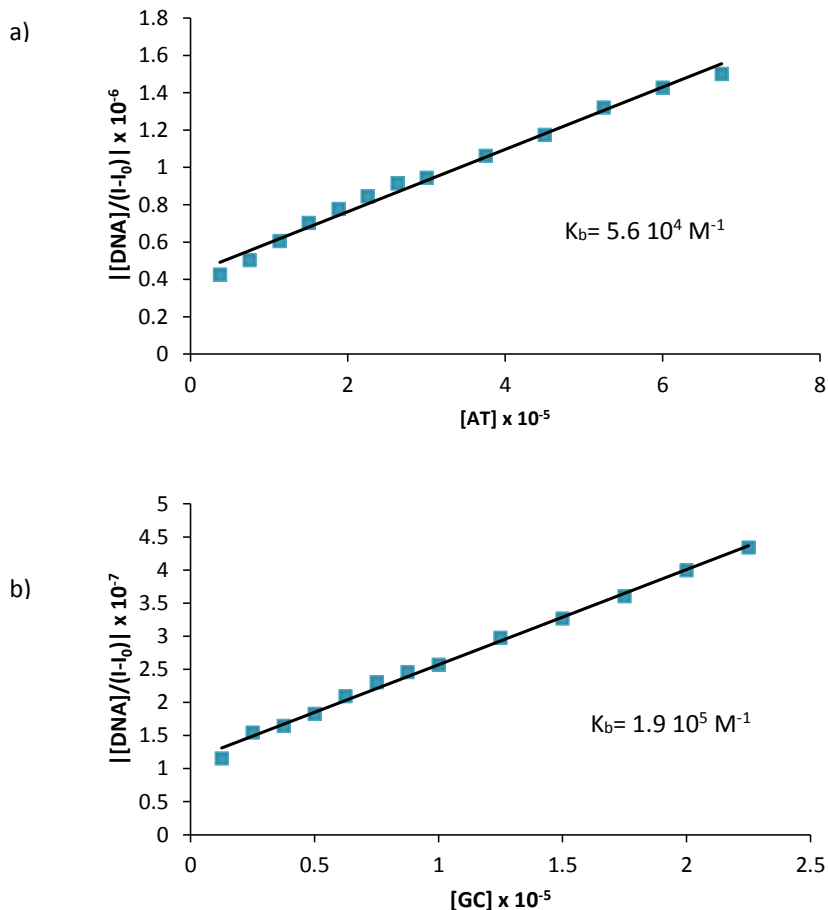


Figure VII-39. a) Wolfe-Shimer model data plot of M_1 fluorescence titration with poly(dA-dT)₂. b) Wolfe-Shimer model data plot of M_1 fluorescence titration with poly(dG-dC)₂.

Interestingly, a comparison of the binding constants (Table VII-1) calculated for fluorescence emission experiences, reveals that M_1 presents a similar affinity for CT-DNA and poly(dA-dT)₂. However, a higher binding affinity for poly(dG-dC)₂ is found.

This higher binding constant with polydeoxynucleotides of guanine and cytosine can be interpreted as a higher affinity for these nucleobases.^[109]

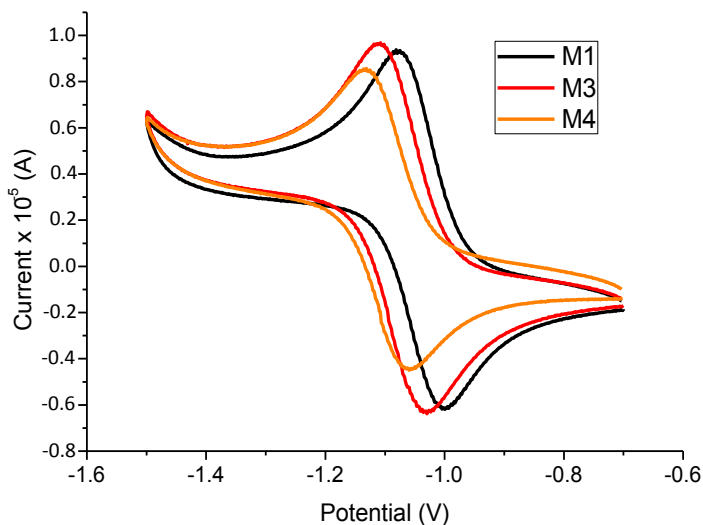
Table VII-1: Binding constants comparison of M_1 /DNA interaction calculated by fluorescence titration.

	CT-DNA	Poly(dA-dT) ₂	Poly(dG-dC) ₂
K_b (M^{-1})	$6.9 \cdot 10^4$	$5.6 \cdot 10^4$	$1.9 \cdot 10^5$

2.4 Cyclic voltammetry

It is known that electrochemical properties of the compounds are closely related to their biological activity. In fact, DNA-induced decreasing in luminescence indicates quenching of the excited state through photooxidation processes that involve nucleobases, commonly G sites.^[109, 111-112] This is the case of some small organic molecules that interact with DNA as coumarines^[113] or dipyrrophenazine (dppz).^[109]

With the aim to obtain a better understanding of the DNA- M_1 interaction, it was decided to explore its electrochemical properties. Cyclic voltammograms of compounds M_1 , M_3 and M_4 in the potential range from -0.7 to -1.5 were registered (**Figure VII-40**). Electrochemical data for the three compounds are collected in **Table VII-2**. It should be noticed that the three compounds undergo a reversible reduction process, as judged from their potential differences (ΔE_p) and the ratios of anodic and cathodic peak currents ($|I_{pa}/I_{pc}|$) close to 1.^[114]

**Figure VII-40.** Cyclic voltammogram of compounds M_1 , M_3 and M_4 2.5 mM in DMF. Scan rate 50mV/s.

The formal electrode potential $E_{1/2}$ values, -1.04 V for **M**₁, -1.07 V for **M**₃ and -1.09 V for **M**₄, were determined averaging the anodic and cathodic peaks potentials, E_p^{ox} and E_p^{red} respectively. The redox potential of these compounds follow the tend **M**₁ > **M**₃ > **M**₄. Therefore, **M**₁ is the most oxidizing agent, what can be explained by the higher stability of the reduced state of this compound because of the major possibility of electron delocalization provided by phenyl group. The fact that **M**₄ presents the lowest $E_{1/2}$, and consequently is the less oxidizing compound of the series, is explained by the electron donor effect of methyl group that destabilizes the reduced state.

Table VII-2: Electrochemical data of compounds **M**.

	E_p^{red} (V)	E_p^{ox} (V)	$E_{1/2}$ (V)	ΔE_p (mV)	$ I_{pa}/I_{pc} $
M ₁	-1.08	-1.00	-1.04	-77	0.93
M ₃	-1.10	-1.03	-1.07	-72	0.95
M ₄	-1.13	-1.05	-1.09	-72	0.88

The highest potential of **M**₁ is in accordance with the hypothesis that this compound is able to oxidize nucleobases, specially guanine. Seidel *et al.*^[113] determined reductions potential of nucleosides in DMF and they obtained values of: <-2.76 V for guanosine, -2.52 V for adenosine, -2.35 V for cytidine and -2.18 V for thymidine. If the reduction potential values of our compounds (also in DMF) are compared with nucleosides potential values, theoretically compounds **M** would be able to oxidize the four nucleosides, being the most favored process the oxidation of guanine. The fact that quenching of the fluorescence is only detected for compound **M**₁ could be explain considering that is the only of the three compounds able to interact with DNA.

2.5 Ferrocyanide quenching titration

To further confirm that compound **M**₁ interacts with DNA, an indirect experiment was performed in which **M**₁ fluorescence quenching with $K_4[Fe(CN)_6]$ in the presence and the absence of CT-DNA were compared.

Firstly, the **M**₁ fluorescence emission with increasing amounts of $K_4[Fe(CN)_6]$ was measured. In the presence of $K_4[Fe(CN)_6]$ an important quenching of the fluorescence was observed (**Figure VII-41**).

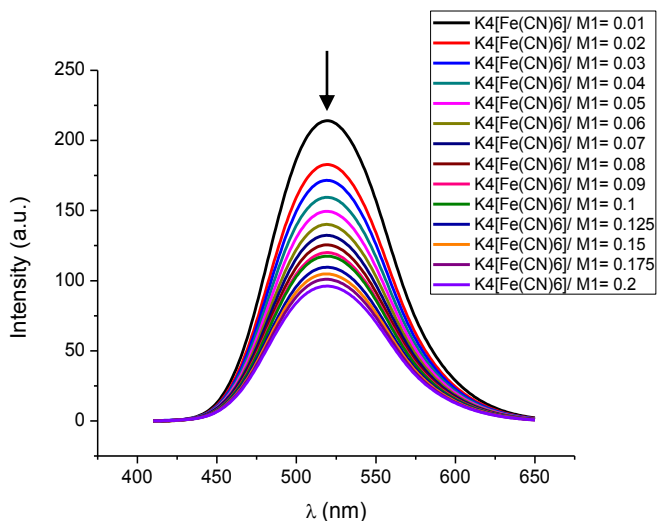


Figure VII-41. Fluorescence emission spectra of M_1 15 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and the presence of increasing amounts of $[K_4Fe(CN)_6]$ from 0.15 μ M to 3 μ M. Arrows indicate the effect of $[K_4Fe(CN)_6]$ in fluorescence emission.

Once it was established that M_1 fluorescence underwent an important quenching when $K_4[Fe(CN)_6]$ was added, the same experiment but in the presence of CT-DNA was done. As can be observed in **Figure VII-42**, in these conditions M_1 fluorescence was poorly quenched.

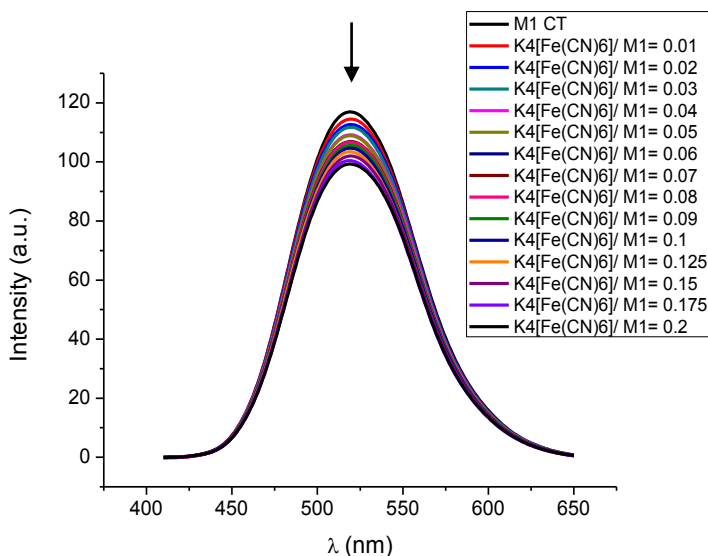


Figure VII-42. Fluorescence emission spectra of M_1 15 μ M + CT-DNA 90 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of $[K_4Fe(CN)_6]$ from 0.15 μ M to 3 μ M. Arrows indicate the effect of $[K_4Fe(CN)_6]$ in fluorescence emission.

The quenching efficiency was evaluated by the Stern-Volmer constant (K_{SV}), calculated from equation:

$$I_0/I = 1 + K_{SV} [K_4Fe(CN)_6] \quad [5]$$

Stern-Volmer graphs with ferrocyanide anions as quenchers in the absence and the presence of DNA are represented in **Figure VII-43**. The slope (K_{SV}) in the graph corresponding to the experiment without DNA is clearly much higher than the one with DNA. In fact, K_{SV} of **M₁** $K_4[Fe(CN)_6]$ titration has a value of $6.25 \cdot 10^5$, while the constant value for **M₁** $K_4[Fe(CN)_6]$ titration in the DNA presence is $6.38 \cdot 10^4$.

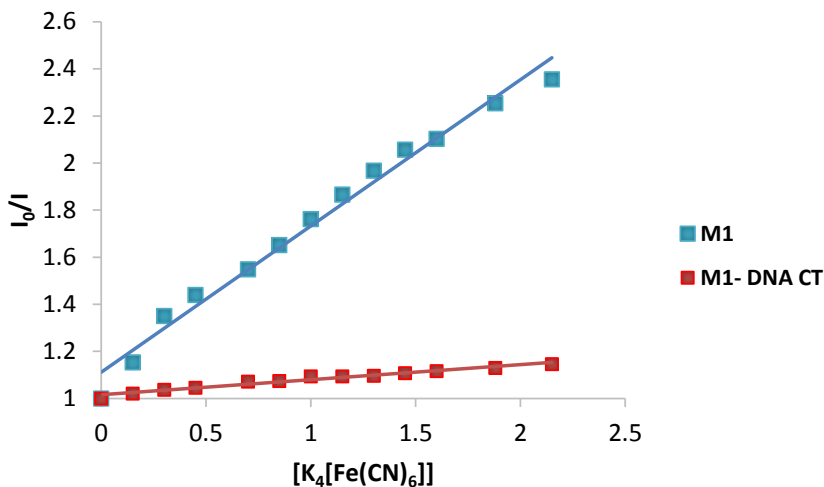


Figure VII-43. Stern-Volmer plot of **M₁** fluorescence titration with $[K_4Fe(CN)_6]$ (blue) and **M₁** + CT-DNA fluorescence titration with $[K_4Fe(CN)_6]$ (red).

This result confirms that compound **M₁** interacts with DNA because a **M₁**-DNA interaction would explain the lack of quenching in the second experience. When compound **M₁** is interacting with DNA it is protected by the DNA helix and **M₁** is much less accessible to $K_4[Fe(CN)_6]$ quencher, because of the high repulsion between the highly anionic hexacyanoferrate and the negative charge of the phosphate backbone.

2.6 Viscosimetry measurements

Photophysical proofs provide necessary but not sufficient clues to support a binding mode. Further clarification of the interaction of **M** compounds and DNA was carried out by viscosimetry measurements. In these studies, viscosities of a CT-DNA solution (η_0) and a CT-DNA solution with different amounts of the studied compound (η) are measured. These data are obtained by the measure of the elution time of these solutions using a viscosimeter (further details in experimental part of this chapter). Relative viscosity raised to one third, $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ is plotted against concentration ratio of

studied compound/ DNA. The tendency of this plot serves to distinguish the binding mode, as has been indicated in part 1.4.5 of this chapter.

The results for compounds **M**₁, **M**₃ and **M**₄ are represented in **Figure VII-44**, where is seen that none of these compounds cause important changes in DNA solution viscosity. DNA intercalation can be ruled out for these compounds since an increase in DNA viscosity is related with an elongation by unwinding of double helix that occurs when a compound intercalates between DNA nucleobases.

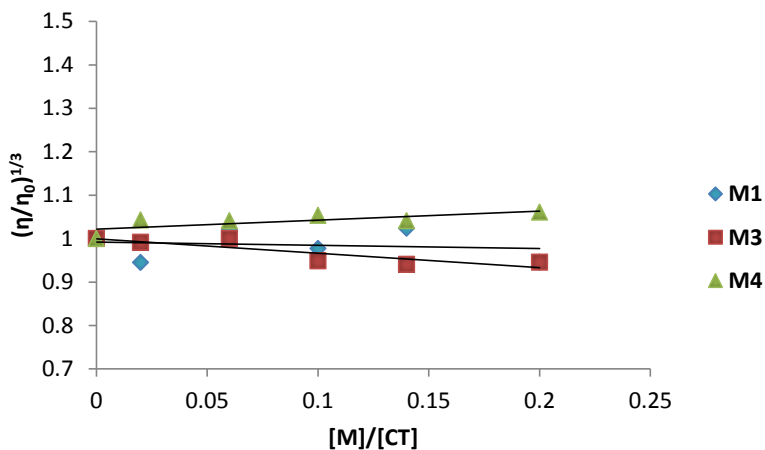


Figure VII-44. Viscosimetry plot of compounds **M** with CT-DNA.

All these results (UV and fluorescence titrations, hexacianoferrate quenching assay and viscosimetry) suggest that **M**₁ interacts in the minor groove as this compound is a small molecule with fused and unfused aromatic rings. Compound **M**₁ could form hydrogen bonds with nucleobases as an acceptor by its pyridine and triazolopyrimidine nitrogens. Hydrophobic interactions involving the benzene ring could also be relevant.

The lack of changes in DNA viscosity for compounds **M**₃ and **M**₄ is in accordance with all other evidences, which show that these compounds do not interact with DNA in the experimental conditions.

Interestingly compounds **M**₃ and **M**₄ do not interact with DNA, whilst compound **M**₁ presents a strong interaction, what reveals that phenyl triazole substitution provides an important change in properties of the compound (ie surface area and hydrophobicity favor DNA interaction)^[115] that allow interaction to occur.

2.7 DNA photocleavage activity

Compounds having the ability to bind and cleave DNA under physiological conditions are of current interest for their potential applications in nucleic acid chemistry. Such compounds are useful in footprinting studies, in genomic research and as diagnostic, chemotherapeutical and antitumoral agents.

One of the main problems of cancer chemotherapy is the dose limiting toxicities of the drugs, what has been attributed to their lack of selectivity for killing cancerous tissues. Consequently, there is an interest in the design of anticancer agents that not only have potent cytotoxicities, but also selectively kill cancer cells without affecting normal tissues. One strategy towards this objective is the use of photoactivatable compounds which can promote DNA scission upon activation by light at the target tissues.

We thought that the photoactive triazolopyridopyrimidines are suitable candidates to be investigated as DNA photocleavers. In this section DNA photocleavage studies done for these compounds are detailed.

In these studies several solutions of pUC18 with the studied compound at the appropriate concentration in the buffer (cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 10% DMF) are prepared. Then each sample is photoirradiated with UVA (UV radiation between 300-400 nm, with a maximum of 365 nm) and finally plasmid fragments are separated through electrophoresis. Control experiments of no irradiated DNA and UVA irradiated DNA at the same experimental conditions are done to check no DNA damage is caused in the absence of the studied compound.

Firstly, **M₁** was tested as a photosensitizer in an experience in which samples were incubated during 1 hour at 37 °C in the darkness, prior to photoexposure with UVA during 2 hours. The control samples were maintained at 37 °C during 2 hours. In this experiment, we could only test concentrations of **M₁** until 18 μM, due to the lack of solubility of this compound at higher concentrations. Results are shown in **Figure VII-45**.

It is remarkable that in controls DNA did not suffer any damage neither when it was incubated at 37 °C for 3 hours (lane 2), nor when it was incubated during 1 hour and then photoactivated for 2 hours (lane 3). **M₁** was not able to perform DNA photocleavage at the concentrations assayed, either in irradiated (lanes 4-9) or no irradiated (lanes 10-15) samples.

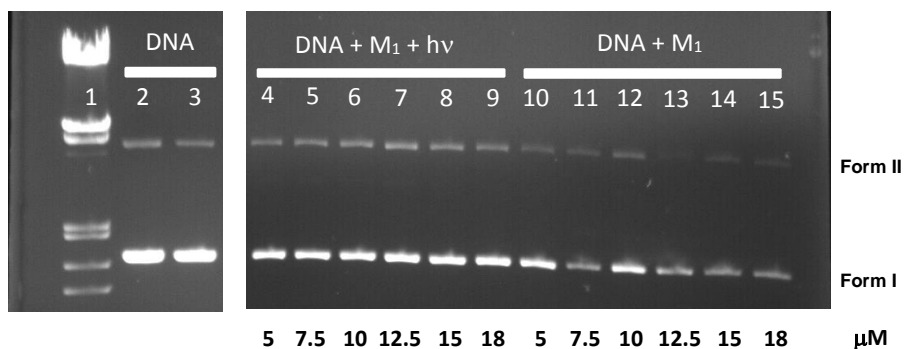


Figure VII-45. pUC18 agarose gel electrophoresis in the presence of compound **M₁**, incubation 1h at 37°C and $t_{\text{irradiation}} = 2\text{h}$. 1: Marker; 2: No irradiated DNA control; 3: Irradiated DNA control; 4: **M₁** 5 μM irradiated; 5: **M₁** 7.5 μM irradiated; 6: **M₁** 10 μM irradiated; 7: **M₁** 12.5 μM irradiated; 8: **M₁** 15 μM irradiated; 9: **M₁** 18 μM irradiated; 10: **M₁** 5 μM no irradiated; 11: **M₁** 7.5 μM no irradiated; 12: **M₁** 10 μM no irradiated; 13: **M₁** 12.5 μM no irradiated; 14: **M₁** 15 μM no irradiated; 15: **M₁** 18 μM no irradiated.

Then, it was decided to test the DNA photocleavage activity of **M₃** and **M₄**, since it is known that a DNA interaction is not a necessary condition for a photocleaver. **M₃** and **M₄** present a major solubility that enabled to test higher concentrations.

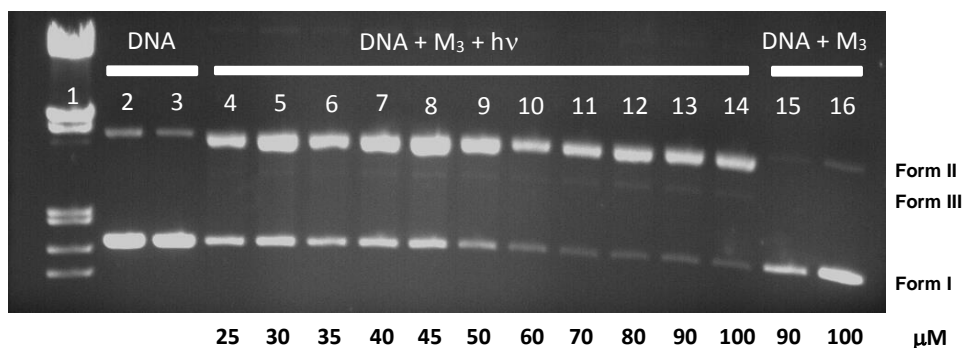


Figure VII-46. pUC18 agarose gel electrophoresis in the presence of compound **M₃**, $t_{\text{irradiation}} = 2\text{h}$. 1: Marker; 2: No irradiated DNA control; 3: Irradiated DNA control; 4: **M₃** 25 μM irradiated; 5: **M₃** 30 μM irradiated; 6: **M₃** 35 μM irradiated; 7: **M₃** 40 μM irradiated; 8: **M₃** 45 μM irradiated; 9: **M₃** 50 μM irradiated; 10: **M₃** 60 μM irradiated; 11: **M₃** 70 μM irradiated; 12: **M₃** 80 μM irradiated; 13: **M₃** 90 μM irradiated; 14: **M₃** 100 μM irradiated; 15: **M₃** 90 μM no irradiated; 16: **M₃** 100 μM no irradiated.

M₃ was tested for DNA photocleavage at concentrations ranging from 25 to 100 μM (Figure VII-46). It should be notice that when photoactivation of the compound was performed, DNA cleavage was detected. From 25 to 60 μM (lanes 4-10) **M₃** was able to partially transform supercoiled DNA (form I) into open circular DNA (form II) and linear DNA (form III). At higher concentrations (70-100 μM , lanes 11-14), supercoiled DNA

was totally converted into forms II and III. In all the concentrations tested linear DNA (form III) was detected in a very little amount (traces). However, no apparent DNA cleavage occurs when **M₃** is incubated at 37 °C with pUC18 without photoirradiation (lanes 15, 16). From these results can be inferred that compound **M₃** is able to perform DNA cleavage only in its photoactivated state.

Linear DNA can be generated from supercoiled pUC18 DNA by double strand break, single strand break or a mixture of double strand and single strands breaks. In our case, the possibility of a double strand scission process, as well as a single strand break, can be considered since linear DNA is observed at all the compound concentrations tested, and its quantity does not increase with the increase of circular DNA amount.

The existence of a double strand break in duplex DNA is important because this process is thought to be a more significant source of cell lethality than it is single strand break. This is explained because double strand break appear to be less readily repaired by DNA repair mechanisms in cell.^[116]

Quantified data are shown in **Table VII-3** and **Figure VII-47**.

Table VII-3: DNA forms quantification in **M₃** DNA photocleavage experience.

	UVA Irradiation	Form I (%) ± SD	Form II (%) ± SD	Form III (%)
DNA	×	94.2 ± 1.2	5.8 ± 1.2	-
DNA	✓	95.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8	-
M₃ 25 μM	✓	46.7 ± 0.9	52.8 ± 0.2	traces
M₃ 30 μM	✓	39.3 ± 0.4	60.2 ± 0.3	traces
M₃ 35 μM	✓	40.3 ± 0.4	59.2 ± 0.3	traces
M₃ 40 μM	✓	38.6 ± 0.9	60.8 ± 0.2	traces
M₃ 45 μM	✓	36.3 ± 0.5	63.1 ± 0.2	traces
M₃ 50 μM	✓	28.0 ± 0.0	71.5 ± 0.7	traces
M₃ 60 μM	✓	27.6 ± 0.6	71.9 ± 1.3	traces
M₃ 70 μM	✓	8.4 ± 0.6	91.1 ± 0.1	traces
M₃ 80 μM	✓	3.5 ± 0.7	96.0 ± 0.0	traces
M₃ 90 μM	✓	4.6 ± 0.9	94.9 ± 0.2	traces
M₃ 100 μM	✓	3.5 ± 0.8	96.0 ± 0.0	traces
M₃ 90 μM	×	99.5 ± 0.7	0.5 ± 0.7	-
M₃ 100 μM	×	98.8 ± 1.2	1.2 ± 1.2	-

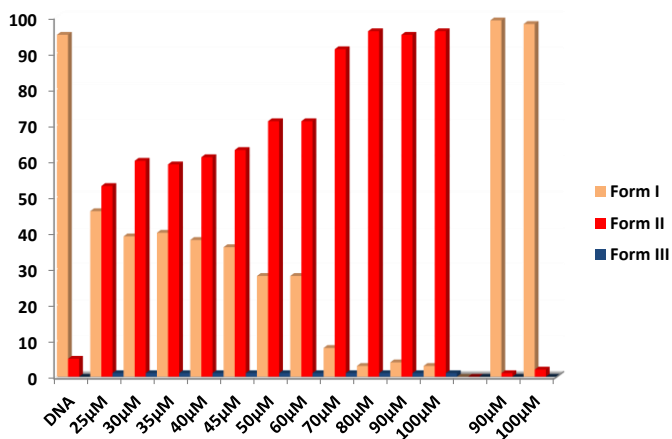


Figure VII-47. Graph reflecting DNA forms quantification in **M₃** DNA photocleavage experience.

As compound **M₃** showed to be a good DNA photocleavage agent, we decided to explore the UV light induced cleavage activity of compound **M₄** at the same conditions. Compound **M₄** also demonstrated to be able to perform DNA photocleavage, although much less efficiently than compound **M₃** (Figure VII-48). In fact, **M₄** was not able to produce the whole degradation of supercoiled DNA in none of the concentrations evaluated with photoactivation (lanes 4-14). Moreover, linear DNA (form III) is only observed for higher concentrations (60-100 µM, lanes 10-14) (Table VII-4 and Figure VII-49). As it is the case of **M₃**, **M₄** does not promote DNA cleavage without irradiation (lanes 15 and 16, Figure VII-48)

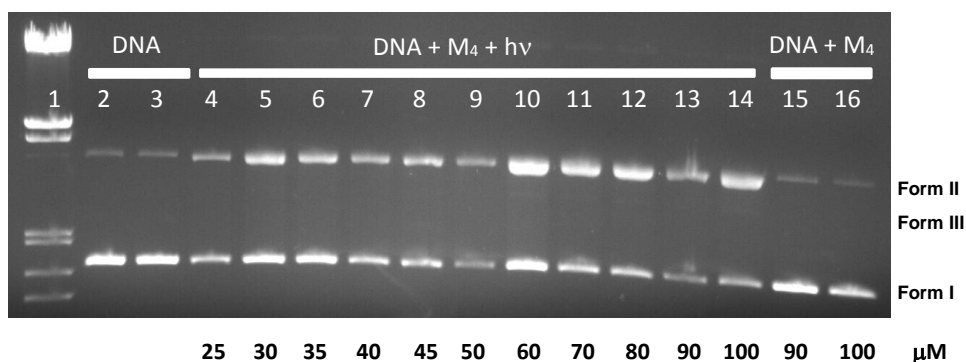
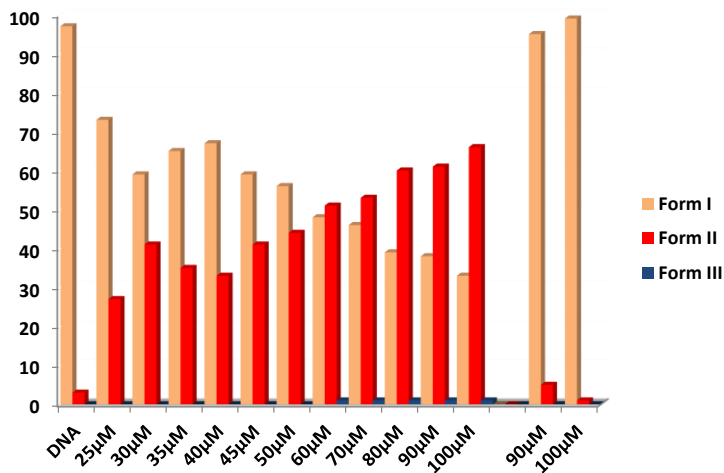


Figure VII-48. pUC18 agarose gel electrophoresis in the presence of compound **M₄**, $t_{\text{irradiation}} = 2\text{h}$. 1: Marker; 2: No irradiated DNA control; 3: Irradiated DNA control; 4: **M₄** 25 µM irradiated; 5: **M₄** 30 µM irradiated; 6: **M₄** 35 µM irradiated; 7: **M₄** 40 µM irradiated; 8: **M₄** 45 µM irradiated; 9: **M₄** 50 µM irradiated; 10: **M₄** 60 µM irradiated; 11: **M₄** 70 µM irradiated; 12: **M₄** 80 µM irradiated; 13: **M₄** 90 µM irradiated; 14: **M₄** 100 µM irradiated; 15: **M₄** 90 µM no irradiated; 16: **M₄** 100 µM no irradiated.

Table VII-4: DNA forms quantification in **M**₄ DNA photocleavage experience.

	UVA Irradiation	Form I (%) ± SD	Form II (%) ± SD	Form III (%)
DNA	×	96.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	-
DNA	✓	96.3 ± 0.9	3.7 ± 0.9	-
M ₄ 25 μM	✓	73.1 ± 0.2	26.8 ± 0.2	-
M ₄ 30 μM	✓	59.2 ± 0.4	40.7 ± 0.4	-
M ₄ 35 μM	✓	65.5 ± 0.7	34.5 ± 0.7	-
M ₄ 40 μM	✓	66.7 ± 0.3	33.2 ± 0.3	-
M ₄ 45 μM	✓	59.4 ± 0.7	40.5 ± 0.7	-
M ₄ 50 μM	✓	56.3 ± 0.5	43.7 ± 0.5	-
M ₄ 60 μM	✓	49.2 ± 1.6	50.3 ± 0.9	traces
M ₄ 70 μM	✓	46.7 ± 0.9	52.8 ± 0.3	traces
M ₄ 80 μM	✓	40.0 ± 1.4	59.5 ± 0.7	traces
M ₄ 90 μM	✓	38.6 ± 0.9	60.9 ± 0.1	traces
M ₄ 100 μM	✓	33.4 ± 0.6	66.1 ± 0.1	traces
M ₄ 90 μM	×	95.2 ± 0.3	4.8 ± 0.3	-
M ₄ 100 μM	×	99.0 ± 0.0	0.97 ± 0.1	-

Figure VII-49. Graph reflecting DNA forms quantification in **M**₄ DNA photocleavage experience.

Therefore, it can be deduced that compounds **M**₃ and **M**₄ act as DNA photocleavage agents, being compound **M**₃ much more efficient (Figure VII-50).

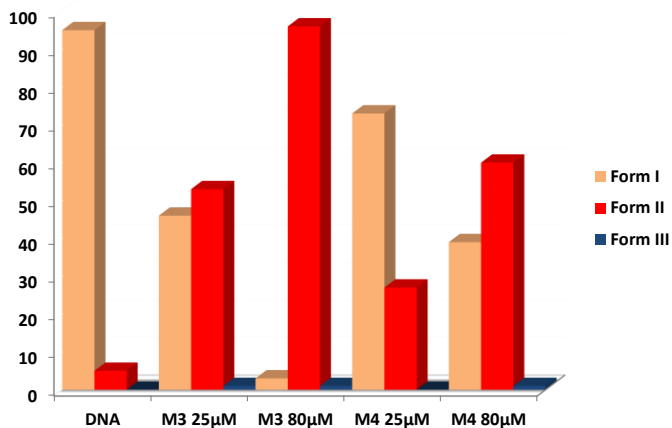


Figure VII-50. Comparison of **M**₃ and **M**₄ DNA photocleavage efficiencies.

2.7.1 Photocleavage mechanism

As has been exposed before, DNA photocleavage is usually carried out *via* oxidative mechanisms involving different intermediate reactive species such as hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$), superoxide radical ($\text{O}_2^{\cdot-}$) and singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), which are familiar reactive oxygen species (ROS) that can induce DNA strand breaks.

For studying photocleavage mechanism of **M**₃ and **M**₄ inhibition experiments were performed.

Photocleavage experiences of compounds **M**₃ and **M**₄ were done in the presence of different scavengers of ROS or molecules that interact with DNA. The used species were:

- Hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) scavengers: Such as sodium formiate, DMSO and potassium iodide.^[62, 117]
- Superoxide radical ($\text{O}_2^{\cdot-}$) scavenger: Sodium 4,5-dihydroxybenzene-1,3-disulfonate (tiron).^[62, 118]
- Singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) scavengers: 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone (TMP),^[62] 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane (DABCO)^[119] and sodium azide.^[120]
- Singlet oxygen detector: D_2O is used as this compound increases singlet oxygen lifetime.^[62]
- Major groove binder: Methyl green.^[62]
- Minor groove binder: Hoescht 33258.^[121]

The inhibition experiment of **M₃** is shown in **Figure VII-51**. In this assay the samples containing **M₃** at a fixed concentration with DNA and in the presence of some scavengers or groove binders were prepared.

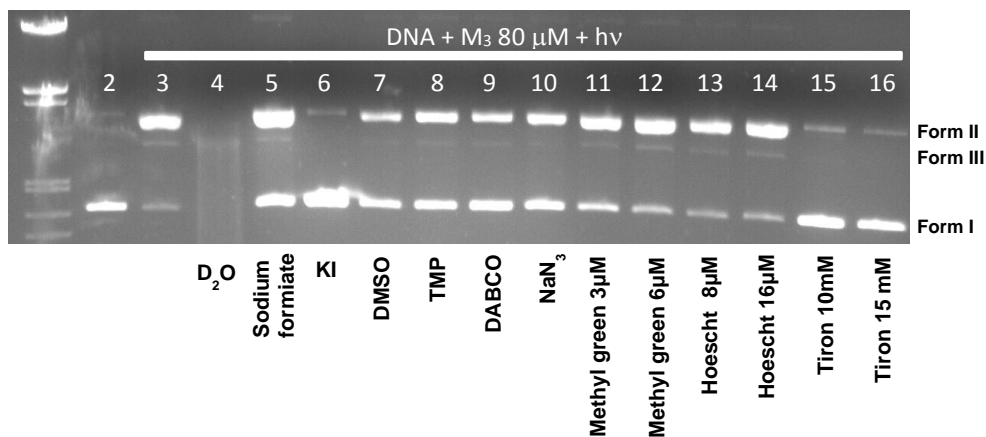


Figure VII-51. pUC18 agarose gel electrophoresis in the presence of compound **M₃** 80 μM, $t_{\text{irradiation}} = 2\text{h}$: 1: Marker; 2: Irradiated DNA control; 3: **M₃** 80 μM irradiated; 4: **M₃** + D₂O; 5: **M₃** + Sodium formiate 0.4 M; 6: **M₃** + KI 0.4 M; 7: **M₃** + DMSO 0.4 M; 8: **M₃** + 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone (TMP) 0.4 M; 9: **M₃** + 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane (DABCO) 0.4 M; 10: **M₃** + NaN₃ 0.4 M; 11: **M₃** + Methyl green 3 μM; 12: **M₃** + Methyl green 6 μM; 13: **M₃** + Hoescht 8 μM; 14: **M₃** + Hoescht 16 μM; 15: **M₃** + Tiron 10 mM; 16: **M₃** + Tiron 15 mM.

As can be observed in electrophoresis (**Figure VII-51**) and in quantified data expressed in **Table VII-5** and **Figure VII-52**, the addition of radical hydroxyl scavengers (sodium formiate, KI and DMSO) caused an important inhibition of the DNA cleavage promoted by **M₃** (lanes 5-7), since quantity of supercoiled DNA form is significantly increased. It should be noticed, that the effect was more important in the case of KI, probably due to the capacity of this compound to quench **M₃** fluorescence emission.

Singlet oxygen scavengers (TMP, DABCO and NaN₃, lanes 8-10) produced a similar effect. DNA strand scission is reduced in these conditions, as it is the case for the ·OH scavengers (lanes 5-7), a significant increase of DNA form I and a decrease of form II is found. Furthermore, singlet oxygen role as photocleavage mediator, is confirmed by the increase of DNA cut in the presence of D₂O (lane 4). In this experience, small linear DNA fragments appearing as a smear in the gel are observed.

Superoxide radical involvement in **M₃** mediated photocleavage is clearly seen by the effect caused by tiron (lanes 15 and 16). This compound, able to capture superoxide radical, blocks the DNA photocleavage.

These results mean that **M₃** DNA photocleavage occurs by an oxidative mechanism involving hydroxyl radical, superoxide radical and singlet oxygen.

Neither minor groove binder (Hoescht 33258, lanes 13 and 14) nor major groove binder (Methyl green, lanes 11 and 12) are able to attenuate M_3 DNA photocleavage. This fact is in good accordance with the binding experiences that revealed a lack of M_3 -DNA interaction. Therefore, M_3 promotes DNA photocleavage by production of diffusible radical intermediates and without DNA interaction.

Table VII-5: DNA forms quantification in M_3 DNA photocleavage inhibition experience.

	Form I (%) ± SD	Form II (%) ± SD	Form III (%)
DNA	96.8 ± 2.5	3.2 ± 2.5	-
M_3 80 μM	8.8 ± 0.3	90.7 ± 1.0	traces
D_2O^*	-	-	-
Sodium formiate	49.4 ± 0.8	50.1 ± 1.5	traces
KI	98.0 ± 0.8	2.0 ± 0.8	-
DMSO	72.5 ± 0.7	25.5 ± 0.7	-
TMP	59.0 ± 0.0	40.5 ± 0.7	traces
DABCO	68.5 ± 0.6	30.9 ± 1.3	traces
NaN_3	59.7 ± 0.4	39.8 ± 1.0	traces
Methyl green 3 μM	9.8 ± 0.7	89.1 ± 1.2	traces
Methyl green 6 μM	10.6 ± 1.3	87.1 ± 0.5	traces
Hoescht 8 μM	10.8 ± 3.3	88.7 ± 2.5	traces
Hoescht 16 μM	12.5 ± 3.5	86.9 ± 2.6	traces
Tiron 10 μM	95.6 ± 3.7	4.3 ± 0.4	-
Tiron 15 μM	96.0 ± 0.6	4.0 ± 0.6	-

*Data quantification was not possible due to smearing.

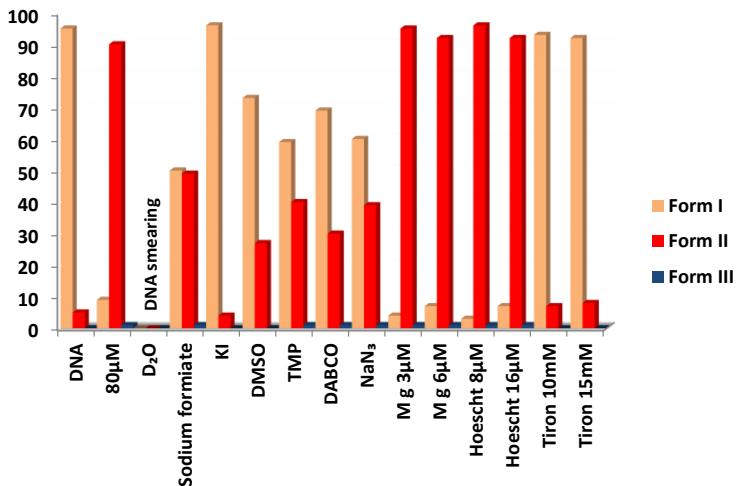


Figure VII-52. Graph reflecting DNA forms quantification in M_3 DNA photocleavage inhibition experience.

The same experience was carried out for M_4 but using this compound at 90 μM since M_4 as photocleaver has shown to be less effective (Figure VII-53).

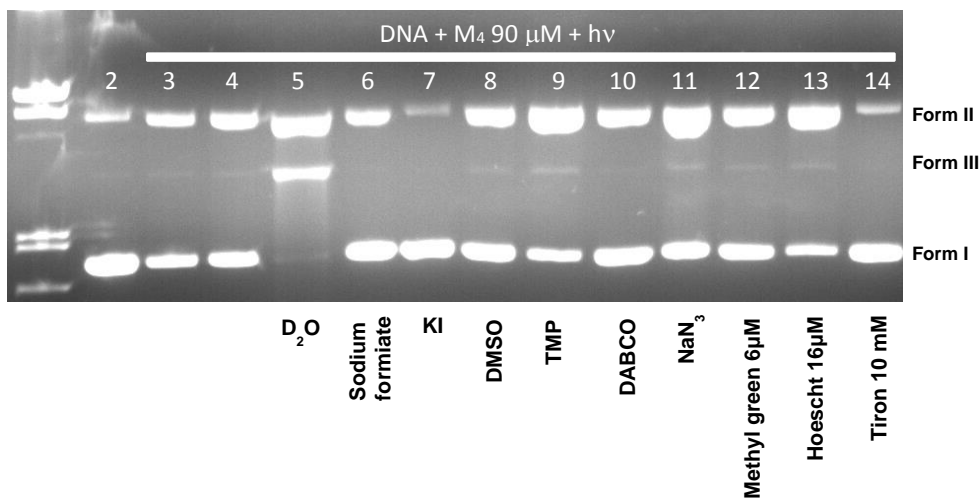


Figure VII-53. pUC18 agarose gel electrophoresis in the presence of compound M_4 90 μM , $t_{\text{irradiation}} = 2\text{h}$. 1: Marker; 2: Irradiated DNA control; 3: M_4 90 μM irradiated; 4: M_4 90 μM irradiated; 5: M_4 + D_2O ; 6: M_4 + Sodium formiate 0.4 M; 7: M_4 + KI 0.4 M; 8: M_4 + DMSO 0.4 M; 9: M_4 + 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone (TMP) 0.4 M; 10: M_4 + 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane (DABCO) 0.4 M; 11: M_4 + NaN_3 0.4 M; 12: M_4 + Methyl green 6 μM ; 13: M_4 + Hoescht 16 μM ; 14: M_4 + Tiron 10 mM.

The results quantified in Table VII-6 and Figure VII-54 clearly show that hydroxyl radical, superoxide radical and singlet oxygen have an important role in the photocleavage reaction promoted by M_4 .

With regard to the results with hydroxyl radical ($\cdot\text{OH}$) scavengers, sodium formiate (lane 6) and DMSO (lane 8) cause only a little cleavage inhibition. However, potassium iodide (lane 7) clearly inhibits the DNA cleavage. As commented before for **M₃**, this can be also influenced by the KI quenching of compounds fluorescence.

The important involvement of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) is evidenced by the increase of cleavage in the presence of D_2O (lane 5). In these conditions DNA is in its nicked circular (form II) and linear (form III) forms. Singlet oxygen scavengers (TMP and sodium azide, lanes 9 and 11, respectively) do not cause an apparent inhibition.

Radical superoxide ($\text{O}_2^{\cdot-}$) role in the DNA scission process is totally confirmed by the complete inhibition of DNA cut in the presence of tiron.

As expected, minor and major groove binders neither have any effect in **M₄** DNA photocleavage, as well as it occurred for **M₃**. All these results seem to indicate a photocleavage mechanism involving diffusible ROS in which DNA interaction with the compounds is not a requirement.

Table VII-6: DNA forms quantification in **M₄** DNA photocleavage inhibition experience.

	Form I (%) ± SD	Form II (%) ± SD	Form III (%) ± SD
DNA	96.8 ± 1.3	4.7 ± 1.3	-
M₄ 90 μM	42.3 ± 0.5	57.8 ± 0.3	traces
D₂O	-	54.7 ± 0.2	45.3 ± 0.2
Sodium formiate	5.9 ± 2.8	40.1 ± 2.8	-
KI	89.3 ± 4.7	10.6 ± 0.6	-
DMSO	54.7 ± 0.2	44.8 ± 0.6	traces
TMP	39.1 ± 2.8	60.4 ± 3.1	traces
DABCO	56.6 ± 1.0	42.9 ± 1.4	traces
NaN₃	42.5 ± 0.3	57.0 ± 0.0	traces
Methyl green 6 μM	54.1 ± 0.1	45.4 ± 0.3	traces
Hoescht 16 μM	36.6 ± 1.7	62.9 ± 2.0	traces
Tiron 10 μM	87.6 ± 1.7	12.4 ± 1.7	-

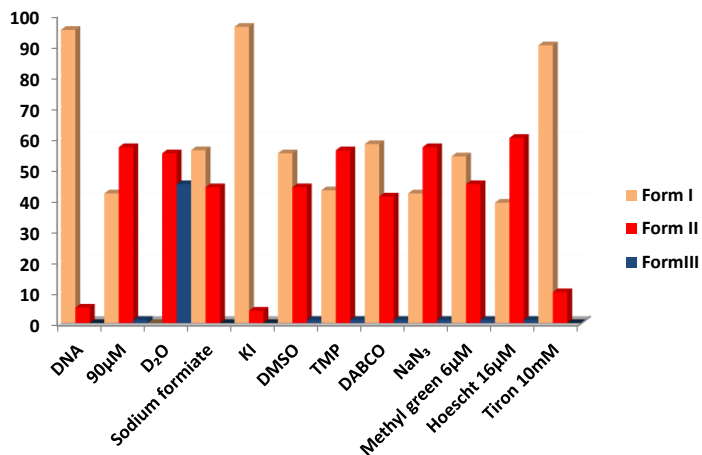


Figure VII-54. Graph reflecting DNA forms quantification in **M₄** DNA photocleavage inhibition experience.

Brewer *et al.* have reported that some Ru(II) - Pt(II) complexes are able to bind covalently to DNA when they are photoexcited. This effect have been demonstrated by thermal denaturation experiments, among other techniques.^[122]

To get a better insight on the DNA photocleavage mechanism of **M₃** and **M₄**, and with the aim to asses that the photoactivated compounds are not able to bind DNA, thermal denaturation assays were performed on samples containing CT-DNA and the corresponding compound after photoexposure to UVA light (**Figure VII-55**). In these experiments, no significant changes in CT-DNA melting temperature were observed in the presence of the compounds, which confirms the lack of interaction of **M₃** and **M₄** after irradiation.

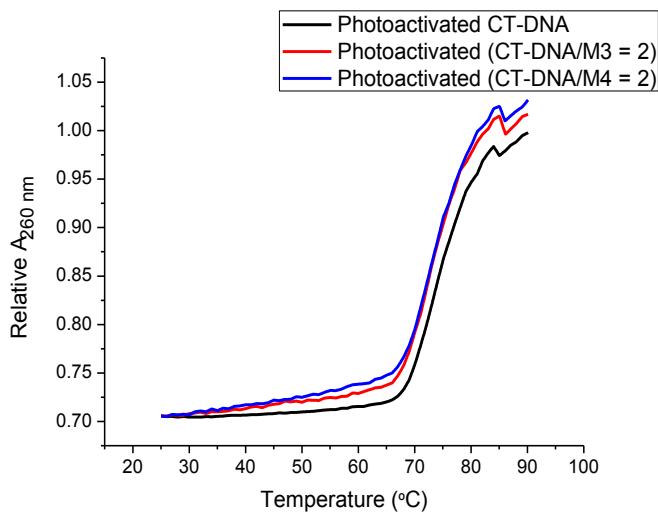


Figure VII-55. Thermal denaturation curves of photoactivated CT-DNA 100 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, with **M₃** or **M₄** 50 μ M.

At this point, it was thought that it would be interesting to study if photochemical and electrochemical properties of compounds **M₁**, **M₃** and **M₄** change after photoexcitation during 2 hours with UVA.

With this aim, we performed a series of experiences in which we monitored the absorbance in UV-visible and the fluorescent emission of a solution of each compound after UVA irradiation. Samples were photoexcited during 2 hours taking a measure each 10 minutes.

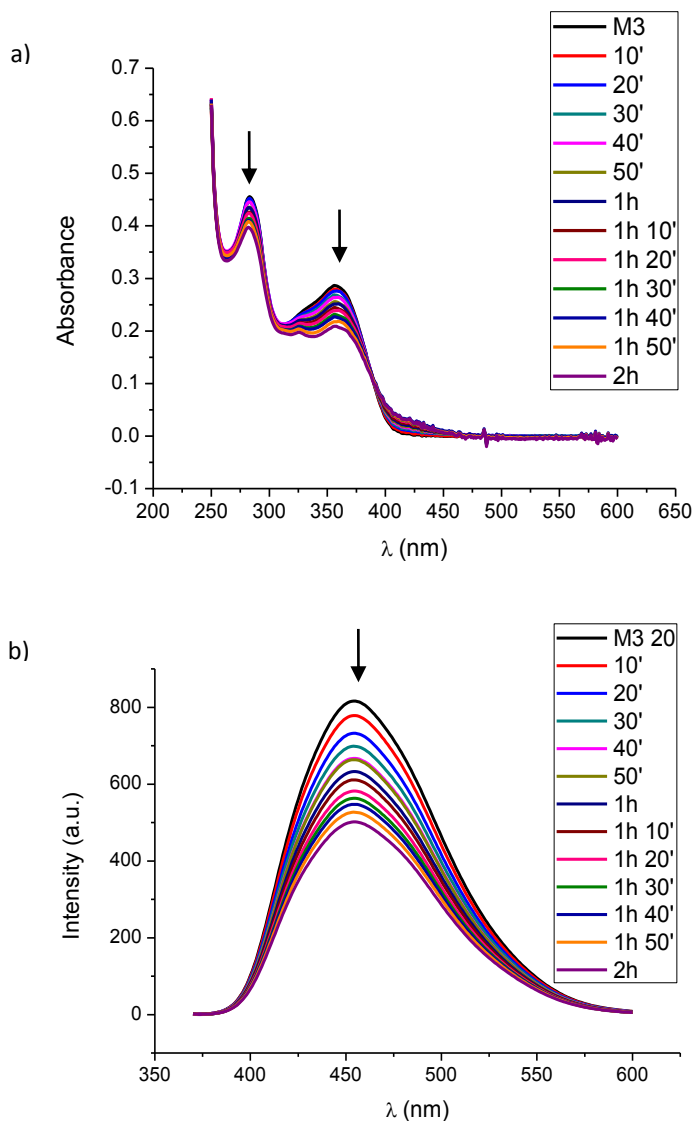


Figure VII-56. a) UV absorbance spectra of M_3 20 μ M in cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, after irradiation with UVA (λ_{\max} 365 nm) each 10 minutes until 2 h. b) Fluorescence emission spectra of M_3 5 μ M cacodylate buffer 0.1 M, pH= 6, 5% DMF, after irradiation with UVA (λ_{\max} 365 nm) each 10 minutes until 2 h. Arrows indicate the effect of irradiation in UV absorbance and fluorescence emission.

UV and fluorescent titrations results for M_3 in cacodylate buffer 5% DMF are shown in **Figure VII-56**. It is remarkable that M_3 UV absorbance and fluorescent emission spectra display significant changes upon photoexcitation. A relevant quenching in fluorescence emission and a significant hypochromism in UV spectrum were detected, with the

appearance of an isosbestic point. These results suggest the formation of another species when **M**₃ is photoirradiated.

By contrast, compounds **M**₁ and **M**₄ do not experience significant changes in their UV absorbance and fluorescent emission spectra after irradiation. As a tentative, this fact could mean that photoexcitation of **M**₃ causes the formation of a derivative species, directly related to the capacity of **M**₃ to perform DNA photocleavage in a more efficient way than **M**₄.

Cyclic voltammograms of compounds **M**₁, **M**₃ and **M**₄ after photoirradiation with UVA light during 2 hours were performed. In the cases of compounds **M**₁ and **M**₄ the same voltammogram as without photoirradiation was observed. However in **M**₃ voltammogram a new cathodic peak at $E_{\text{pred}} -0.87$ V was seen, which suggests the presence of another species in solution resulting from **M**₃ photoactivation (**Figure VII-57**).

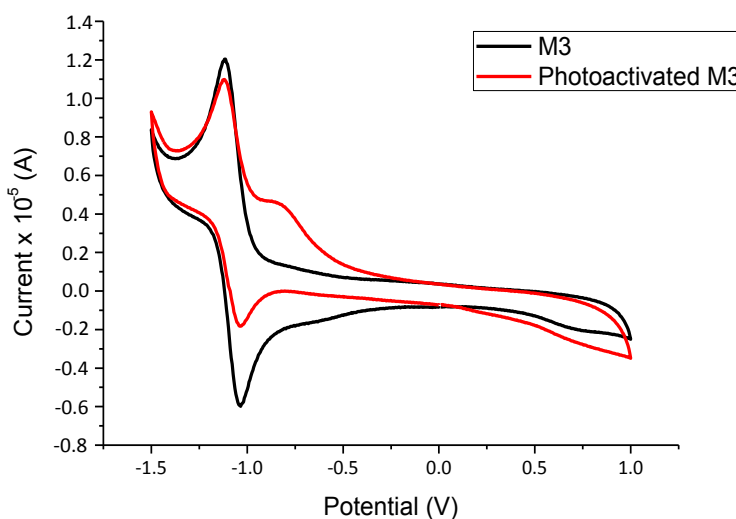
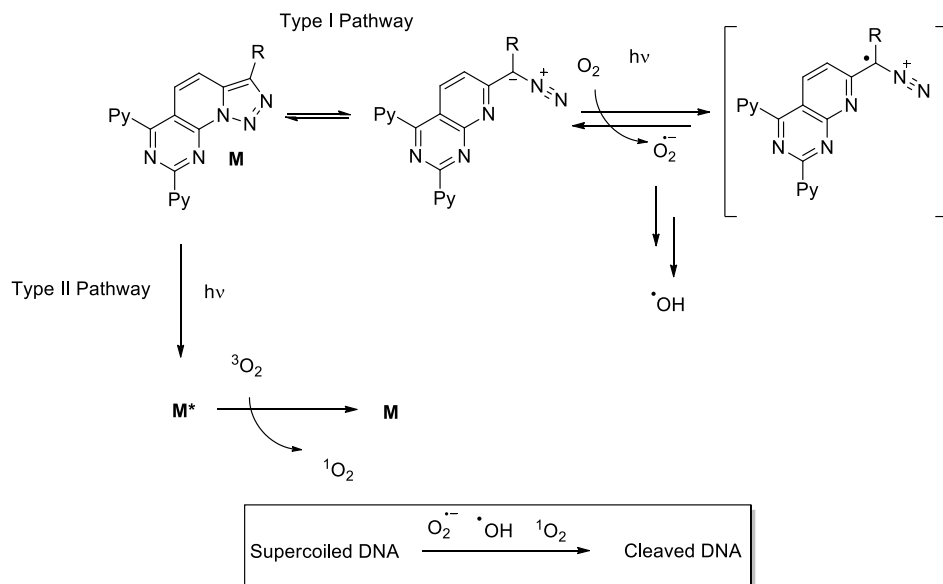


Figure VII-57. Cyclic voltammogram of compound **M**₃ (2.5 mM in DMF) and compound **M**₃ (2.5 mM in DMF) after being photoexcited during 2 hours with UVA. Scan rate 50 mV/s.

It was tried to observe compound **M**₃ photoirradiation effect by ¹H NMR (MeOD/DMF-d₇), however no changes were detected. The lack of changes can be explained because the species produced as a consequence of photoirradiation is in a lower concentration than the NMR limit of detection, or because the new species does not produce a change in NMR signals.

With all these data, the following mechanism for DNA photocleavage mediated by compounds **M**₃ and **M**₄ can be proposed (**Scheme VII-6**).



Scheme VII-6. Proposed mechanism for **M₃** and **M₄** photocleavage.

In this mechanism triazolopyridopyrimidine **M** is in equilibrium with its open form of diazo compound. Upon photoexcitation an electron transfer takes place giving rise to superoxide radical and a cation radical. Superoxide, in the presence of water, can form hydroxyl radical. This part corresponds to a pathway type I, since there is an electron transfer.

Moreover, an energy transfer pathway (type II) can also be considered. In this pathway, triazolopyridopyrimidine in its photoexcited state, can perform an energy transfer to triplet oxygen so that singlet oxygen is formed.

The fact that **M₄** promotes less efficiently DNA damage can be attributed to a minor extent of ROS formation. This effect could be explained by a less displaced equilibrium towards the diazo compound in the case of 3-methyl substituted triazolopyridopyrimidine, than in the case of not substituted triazol ring. In chapter III, part D of this work, it has been seen a major tendency to triazol ring opening reaction, under thermal or catalytic conditions (Pd/C or Pd(OH)₂/C), of the triazolopyridines not substituted at C3, which could be related to a minor displacement to open form in the equilibrium of triazolopyridine ring with diazo compound.^[123]

These radical intermediates can perform DNA cleavage. Since DNA scission is observed after photoirradiation in the presence of the compound (without performing a basic, enzymatic or heating treatment), probably the ROS are able to produce H abstraction in DNA sugar. However, nucleobase damage by these species cannot be discarded.

3. DNA INTERACTION OF AZINYL TRIAZOLOPYRIDINES AND ONE COPPER COMPLEX

In chapter III of this work it was reported the synthesis of two series of triazolopyridil azinyl derivatives by regioselective lithiation of triazolopyridine and reaction of the lithic derivative with an azine. The existence of two series of compounds is due to the typical equilibrium of 3-pyridil triazolopyridines C7 substituted with an electron-withdrawing group, as explained before on that chapter.

Thus, in this section compounds **67-70**, synthesized from the 3-pyridil triazolopyridine **1d** and presenting a similar structure to ter-pyridine, will be denominated as series A, while compounds **60-63** will be called as series B (**Figure VII-58**).

As a starting point, we decided to test the possible DNA interaction of one compound of each series. With this purpose we selected compound **69** of series A, that in this chapter will be denominated as **A₁**, and compound **60a** of series B, that will be denominated as **B₁** (**Figure VII-58**).

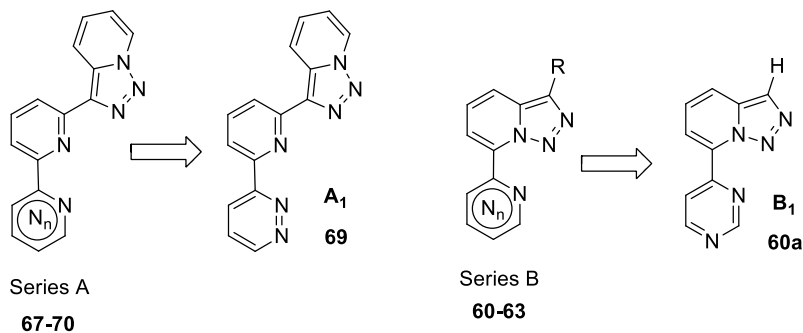


Figure VII-58. Azinyl triazolopyridines selected.

3.1 Thermal denaturation studies of compounds **A₁** and **B₁**

Firstly, we decided to explore if compounds **A₁** and **B₁** were able to change DNA double helix stability by DNA thermal denaturation technique.

Neither **A₁** nor **B₁** produced significant changes in CT-DNA melting temperature (**Figure VII-59**). These results can be interpreted as these compounds are not able to interact with DNA.

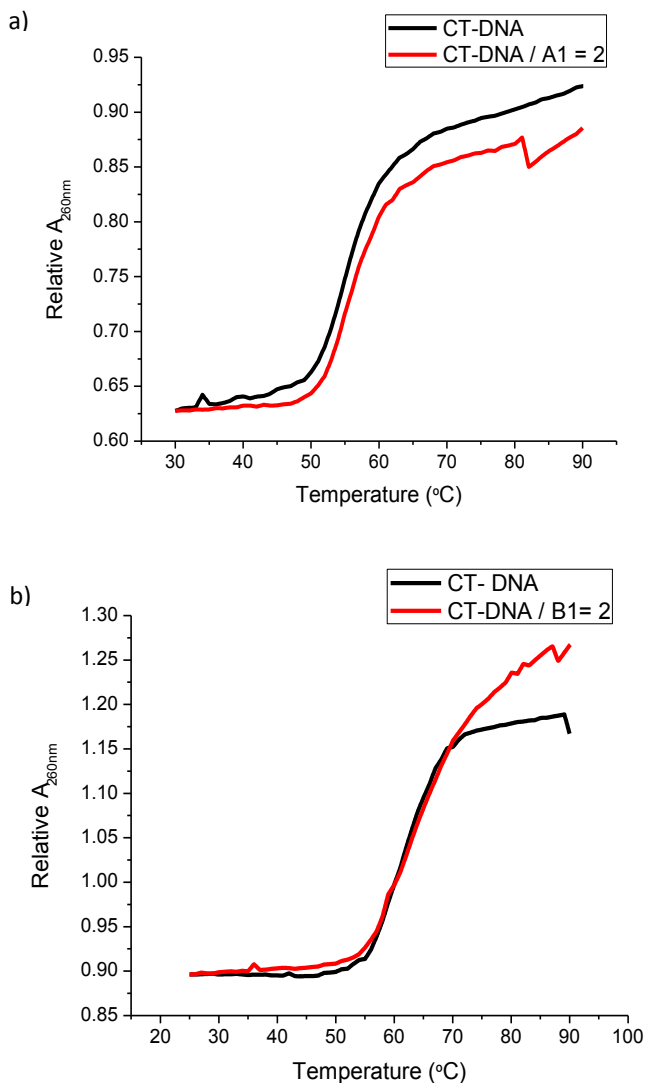


Figure VII-59. a) Thermal denaturation curves of CT-DNA 100 μM in phosphate buffer 1 mM, 2 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF, with A_1 50 μM . b) Thermal denaturation curves of CT-DNA 100 μM in phosphate buffer 1 mM, 2 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF, with B_1 50 μM .

3.2 Copper (II) complex formation with A_1

Metal complexes interaction with DNA is a successful strategy in part because metal center is able to fix a ligand conformation that can help DNA interaction, as well as because it affords positive charge, which allows an electrostatic interaction. In fact, there are examples in literature of ligands that are able to interact with DNA and increase their binding affinity when they form a metal complex.^[124]

Some tridentate copper(II) complexes, as copper(II) terpyridine^[125] or copper(II) pyridinmethylenediamine,^[126] have been described to interact with DNA and to present nuclease activity.

Since triazolopyridil pyridil azines (series A) have a very similar structure to terpyridine, it was thought that copper complexes of ligands of this series could have a suitable structure to interact with DNA.

With the aim of exploring this possibility, it was studied the formation of a copper(II) complex with **A**₁ by UV-visible titration (**Figure VII-60**). In this experience, UV spectrum of **A**₁ was measured and then the changes in UV spectrum were registered when increasing amounts of CuCl₂ were added. As can be observed important changes occurred in **A**₁ UV spectrum that indicate the formation of a new species with the Cu(II) addition. The most important change is the appearance of a new band at 359 nm that can be attributed to charge transfer Cu(II) to ligand. Moreover, the characteristic **A**₁ band at 322 nm shows an important hypochromism while in the weaker band at 296 nm a hyperchromism is observed.

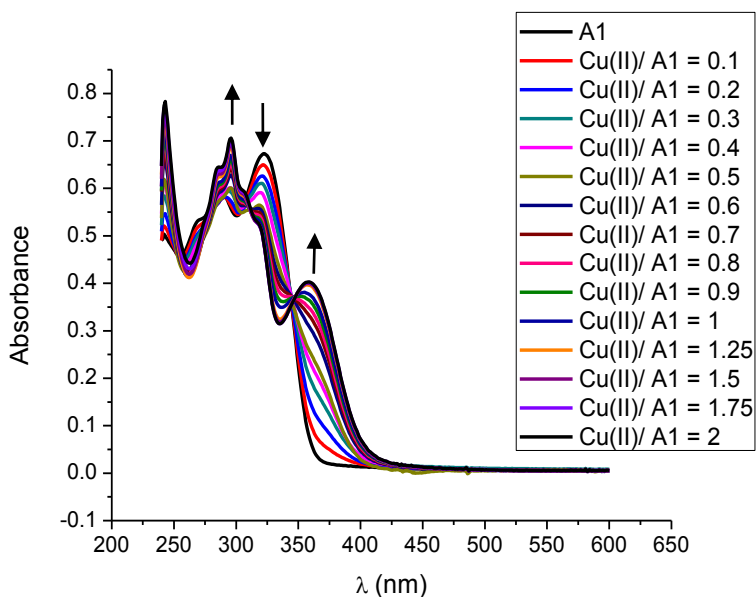


Figure VII-60. UV spectra of **A**₁ 50 μM in phosphate buffer 1 mM, 2 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of [CuCl₂] from 5 to 100 μM. Arrows indicate the effect of CuCl₂ in UV absorbance.

Once has been demonstrated the formation of a Cu(II)-**A**₁ species, it was decided to test the possible interaction of this complex with DNA. The binding of Cu(II)- **A**₁ system with CT-DNA was studied by thermal denaturation assay, UV-visible titration, ethidium

bromide displacement assay and viscosimetry. In these experiments the Cu(II)-**A**₁ ratio of 1:1 was used.

3.3 Thermal denaturation study of complex Cu(II)-**A**₁

Thermal denaturation assays of CT-DNA were performed after adding different amounts of Cu(II)-**A**₁ (1:1) complex (**Figure VII-61**). An important increase of CT-DNA melting temperature in the presence of the complex is observed, indicating that Cu(II)-**A**₁ (1:1) system is able to interact with DNA producing an increase of double helix stability.

The ΔT_m increase is dependent on the concentration of Cu(II)-**A**₁ (1:1) species, and has a value of 13.1 °C for CT-DNA/ Cu(II)-**A**₁ = 2 and of 7.1 °C for CT-DNA/ Cu(II)-**A**₁ = 4.

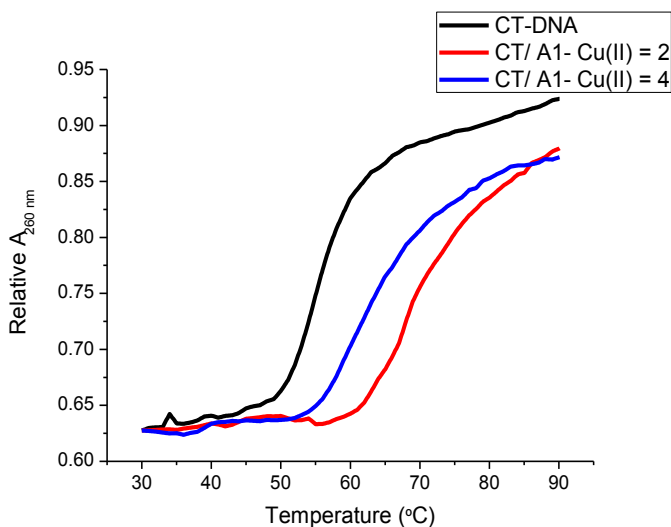


Figure VII-61. a) Thermal denaturation curves of CT-DNA 100 μ M in phosphate buffer 1 mM, 2 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF, in the absence (black) and presence of Cu(II)- **A**₁ complex (CT-DNA/complex= 2 in red and CT-DNA/complex= 4 in blue).

3.4 UV-Visible titration of Cu(II)-A₁ with CT-DNA

To get a better understanding of the interaction of Cu(II)-A₁ (1:1) system with DNA, the changes in the UV-visible spectrum of Cu(II)-A₁ (1:1) complex were monitored after the addition of increasing concentrations of CT-DNA (**Figure VII-62**).

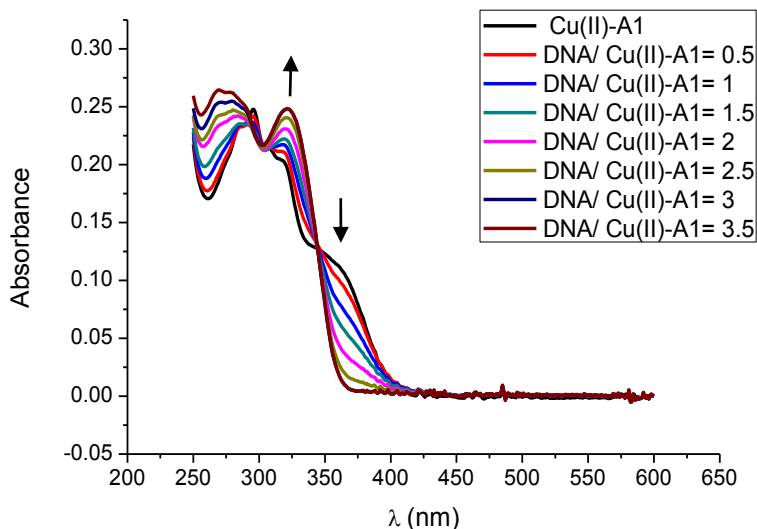


Figure VII-62. UV spectra of Cu(II)- A₁ complex 15 μM in phosphate buffer 1 mM, 2 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF, in the absence and in the presence of increasing amounts of [CT-DNA] from 7.5 to 52.5 μM. Arrows indicate the effect of CT-DNA in UV absorbance.

Interesting changes in UV spectrum of Cu(II)-A₁ (1:1) system are observed with the addition of CT-DNA. The characteristic band of the complex at 359 nm undergoes an important hypochromism, while in band at 322 nm an hyperchromism is observed. These modifications indicate that spectroscopical properties of the complex are modified as a consequence of the interaction with DNA. Hypochromism and hyperchromism are the spectroscopical changes typical of a metal complex association with DNA. Hypochromism is the most frequently observed effect, attributed to intercalation, while hyperchromism is suggestive of electrostatic interaction.^[12, 127]

Intrinsic binding constant was calculated fitting extinction molar coefficients at 359 nm to equation [2] proposed by Bai *et al.* (**Figure VII-63**):^[71]

$$\log \left[\frac{(\epsilon_0 - \epsilon)}{\epsilon} \right] = \log K + n \log [\text{DNA}] \quad [2]$$

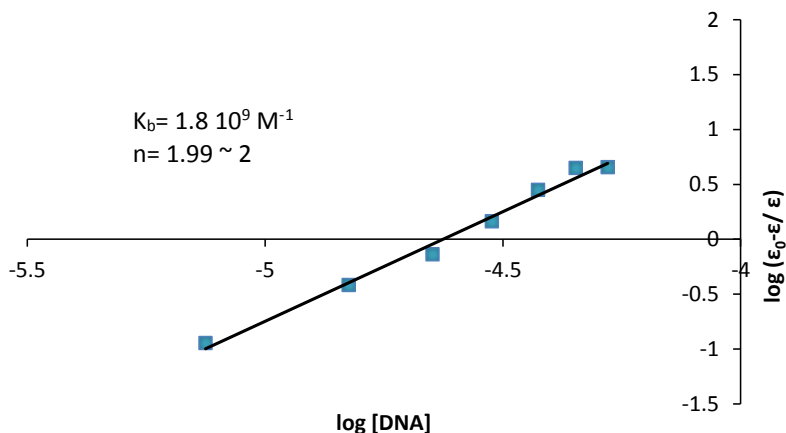


Figure VII-63. Data fitting of Cu(II)- **A**₁ UV titration.

The calculated binding constant ($1.8 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$) afforded a high value, indicating an important propensity for DNA binding of Cu(II)-**A**₁ (1:1) system. Fitting of data also afforded two binding sites between Cu(II)-**A**₁ (1:1) complex and DNA for two binding sites.

3.5 Ethidium bromide displacement assay

As explained before, EB fluorescence emission is dramatically increased when ethidium bromide is intercalated between DNA nucleobases. A decrease of the EB-CT DNA system emission, in the presence the studied compound, indicates that this compound is interacting with DNA.

In these experiences fluorescence emission of several solutions of EB-CT DNA (1:1) and different concentrations of Cu(II)-**A**₁ (1:1) was measured.

Results displayed in **Figure VII-64** show a high decrease in EB-CT DNA emission. This means that EB is more exposed to the aqueous medium in the presence of Cu(II)- **A**₁, probably as a consequence of a change in DNA conformation provoked by Cu(II)-**A**₁ (1:1) DNA interaction.

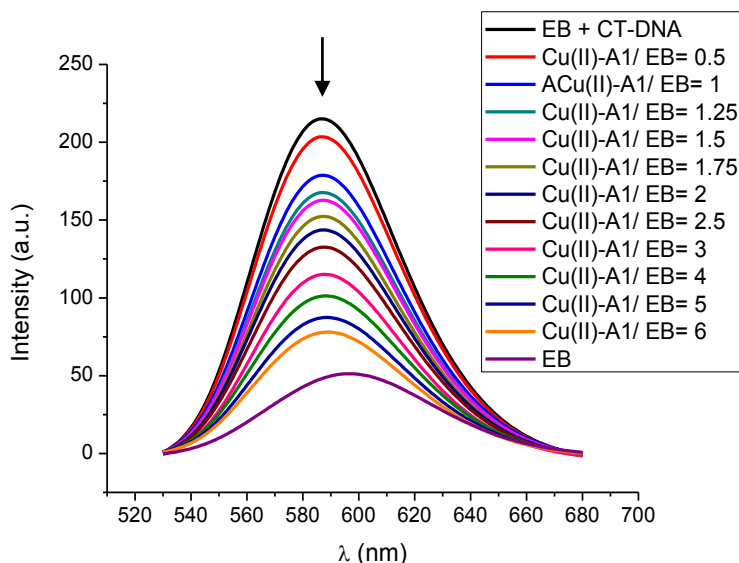


Figure VII-64. EB displacement assay ($\lambda_{\text{exc}} = 500 \text{ nm}$) in cacodylate buffer, pH= 6, 5% DMF, EB $50 \mu\text{M}$, CT-DNA μM , Cu(II)-A₁ (1:1) from $12.5 - 300 \mu\text{M}$. Arrows indicate the effect of Cu(II)-A₁ complex in fluorescence emission.

The extent of the reduction of emission intensity gives a measure of the binding propensity of the complex to DNA. The classical Stern-Volmer equation [4] has been used to clarify quantitatively the magnitude of the binding strength of the complex to CT-DNA.

$$I_0/I = 1 + K_{\text{SV}} [Q] \quad [4]$$

Stern-Volmer constant is calculated to be $6.1 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ (**Figure VII-65**), indicating a strong interaction of the complex with DNA. From the equation [5] the apparent binding constant can be also calculated taking into account $K_{\text{EB}} = 10^7 \text{ M}^{-1}$.^[78] The K_{app} value for Cu(II)-A₁ (1:1) system has been $2.8 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. This high value for the apparent constant is in good agreement with the previously mentioned results.

$$K_{\text{EB}} [\text{EB}] = K_{\text{app}} [\text{drug}] \quad [5]$$

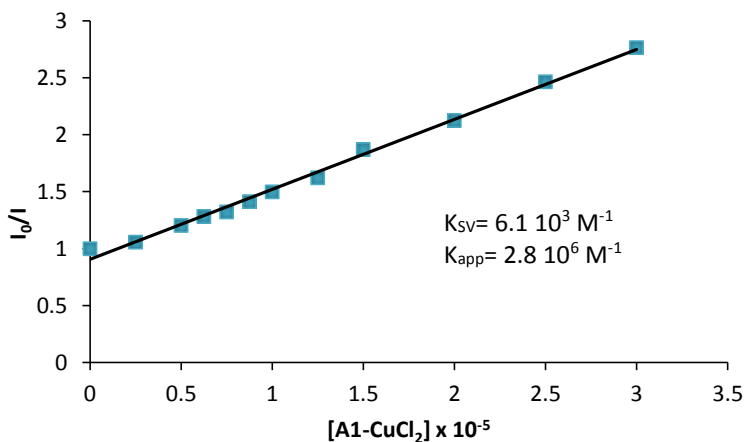


Figure VII-65. Stern-Volmer plot of EB displacement assay with Cu(II)-A₁ (1:1).

3.6 Viscosimetry measurements

Thermal denaturation studies, UV titration and EB displacement assay had showed that complex Cu(II)-A₁ (1:1) is able to interact with DNA presenting high affinity for the nucleic acids.

With the aim of knowing the type of interaction of the complex, viscosimetry measurements of CT-DNA solutions in the presence of different amounts of the complex were carried out (Figure VII-66).

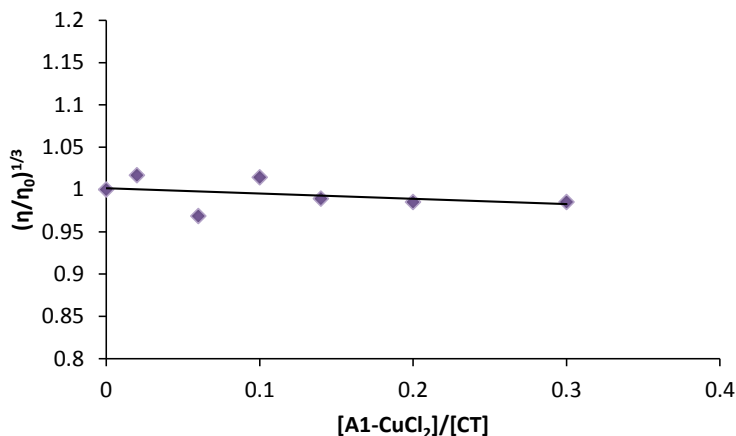


Figure VII-66. Viscosimetry plot of Cu(II)-A₁ (1:1) complex with CT-DNA.

The plot of $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ vs $[\text{Cu(II)-A}_1]/[\text{CT-DNA}]$ do not show important changes in viscosity at increasing concentrations of the complex. This result rules out the intercalation as

binding mode. Therefore, complex Cu(II)-A₁ should interact in the grooves or with the sugar-phosphate backbone. In this case, due to the presence of the Cu(II), electrostatic interactions with phosphates could also favour the DNA interaction. Moreover, hydrogen bonds can also be formed between nitrogens of the pyridine, pyridazine or triazolopyridine and the nucleobases.

As a future perspective, it would be interesting to test the DNA binding affinity of other compounds of series A in the presence and the absence of Cu(II), as well as to test the possible nuclease activity of these compounds. Also it would be interesting to study if Cu(II) complexes of compounds of series B are able to interact with DNA.

4. CONCLUSIONS

- Compound **M₁** interacts strongly with DNA in the grooves.
- This compound exhibits GC sequence selectivity.
- Compound **M₁** can perform photooxidation of nucleobases, especially guanine.
- Compounds **M₃** and **M₄** are not able to interact with DNA, however these compounds present UVA light induced DNA cleavage activity. This property makes these compounds good candidates as potential antitumoral agents in photodynamic therapy.
- DNA photocleavage promoted by **M₃** and **M₄** occurs through the formation of oxygen reactive species, as hydroxyl and superoxide radicals ($\cdot\text{OH}$ and $\text{O}_2^{\cdot-}$), coming from a type I pathway and singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), coming from a type II pathway.
- **A₁** has shown not to be able to interact with DNA, however the Cu(II)-**A₁** (1:1) complex has demonstrated to bind DNA strongly at grooves.

**VII.B. LEISHMANICIDE AND ANTICHAGASIC ACTIVITY OF
[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PYRIDINE DERIVATIVES**

1. INTRODUCCION AND OBJECTIVES

Leishmaniasis and Chagas disease are two illnesses caused by parasites affecting to the poorest regions in the world. These two parasitic illnesses are considered *neglected diseases*, since they do not arouse interest of pharmaceutical companies for not being a lucrative investment.^[128]

Both diseases are caused by kinetoplastides, which are flagellate protozoos with an organelle named as kinetoplastid, that belong to trypanosomatidae family. *Trypanosoma cruzi* is the species that causes Chagas disease, while several *Leishmania* species cause Leishmaniasis.

1.1 Leishmaniasis

Leishmania spp. (**Figure VII-67**) is a polymorphic parasite presenting two forms: amastigote in mammals and promastigote in invertebrates.



Figure VII-67. *Leishmania spp.*

In *Leishmania* life cycle (**Figure VII-68**)^[129] are involved two hosts: a vertebrate (mammal) and an invertebrate (a female phlebotomine sandfly). Parasite is in its promastigote form inside phlebotomine intestine. When the insect bites a mammal, promastigote protozoos go inside the mammal blood where they are fagocited by macrophages. In the macrophages, promastigote forms are transformed in amastigotes and they multiply. When the macrophage is full of protozoos it breaks and amastigotes are released and go inside other macrophages. If another phlebotomine bites the mammal, it ingests amastigote infected macrophages, which go outside and transform into promastigotes, continuing the cycle.

Therefore, Leishmaniasis transmission occurs by the bite of the infected insect (a female phlebotomine sandfly) or also by blood transmission.

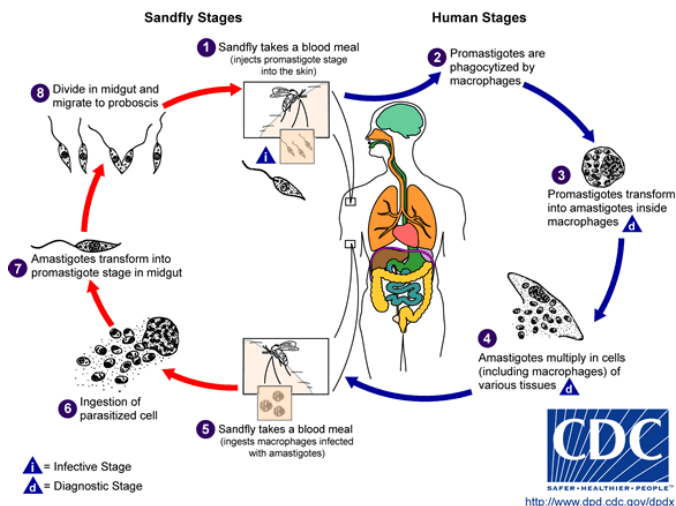


Figure VII-68. *Leishmania* life cycle.

There are 20 different *Leishmania* species responsible to cause the three clinic forms of the illness.^[130]

- Cutaneous leishmaniasis: The less severe illness form.
- Mucocutaneous leishmaniasis.
- Visceral leishmaniasis: The most severe illness form.

Taking into account WHO data, leishmaniasis is endemic in 98 countries.^[131] Recently an increment in the frequency of the illness has been observed, due to the VIH coinfection risk in no antiretroviral treated patients.

In Europe, leishmaniasis is endemic in the Mediterranean (produced by *Leishmania infantum*) and its principal reservoir is the dog.

It should be remarked that nowadays there are not totally effective drugs against leishmaniasis. The currently used drugs are antimony-based drugs (as meglumine antimoniate), amphotericin B and pentamidine (**Figure VII-69**). However, these compounds present important adverse reactions and parasite have developed resistances against them.^[132]

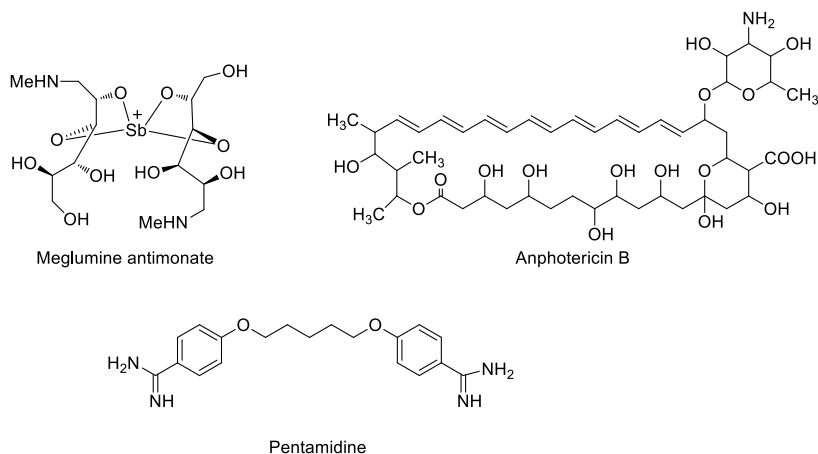


Figure VII-69. Currently used drugs against leishmaniasis.

Due to that reasons, another molecules are being used as leishmanicide agents as miltefosine or paromomycin.^[133] Moreover, several antifungal drugs, as posaconazole, are being clinically tested as leishmanicide agents (Figure VII-70).^[134]

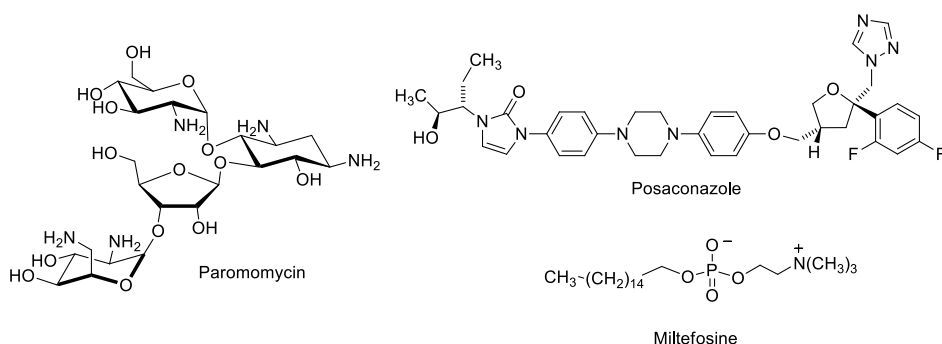


Figure VII-70. New leishmanicide agents.

1.2 Chagas disease

Chagas disease or American trypanosomiasis^[135-137] is caused by the protozoo named as *Trypanosoma cruzi* (Figure VII-71). This protozoo presents three forms during its life cycle: epimastigote, trypomastigote and amastigote.



Figure VII-71. *Trypanosoma cruzi* trypomastigote form in blood.

Trypanosoma cruzi life cycle also involves two hosts: a mammal and an insect, in this case is a triatomine insect (“kissing bug”) (Figure VII-72).^[138] An infected triatomine insect vector bites a mammal and releases trypomastigotes in its feces near the site of the bite wound. Trypomastigotes enter the host through the wound or through intact mucosal membranes, such as the conjunctiva. Inside the host, the trypomastigotes invade cells near the site of inoculation, where they differentiate into intracellular amastigotes. The amastigotes multiply by binary fission and differentiate into trypomastigotes, and then are released into the circulation as bloodstream trypomastigotes. Trypomastigotes infect cells from a variety of tissues and transform into intracellular amastigotes in new infection sites. When another insect bites the infected mammal, trypomastigotes are ingested by it. Then, they are transformed into epimastigotes in insect intestine, they multiply and in the hindgut they become trypomastigotes.

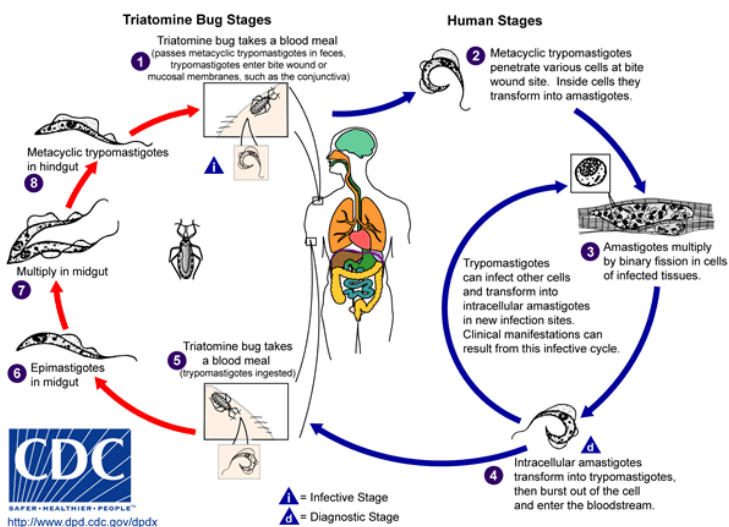


Figure VII-72. *Trypanosoma cruzi* life cycle

Chagas disease infection can be transmitted by infected triatomine bite, as explained for life cycle, but also by blood transfusions, organ transplantation, transplacentally, and in laboratory accidents.

In Chagas disease two phases are distinguish:^[138]

- Acute phase: It is usually asymptomatic at the beginning, what makes treatment more difficult. When the parasite has spread symptoms as fever, anorexia, lymphadenopathy, mild hepatosplenomegaly, and myocarditis appear.

- Chronic phase: The symptomatic chronic form may not occur for years or even decades after initial infection. Its manifestations include cardiomyopathy (the most serious manifestation); pathologies of the digestive tract such as megaesophagus and megacolon; and weight loss. Chronic Chagas disease and its complications can be fatal.

This disease is endemic in Latin America, however in last years the frequency in USA and in some European countries have increased notably due to the population mobility.

With regard to the Chagas disease treatment, there are only two effective drugs against the illness. These are nifurtimox and benznidazole (**Figure VII-73**),^[135] both with a nitro group in their structure having an important role in the mechanism of action. Nifurtimox acts forming a nitroanion radical, by the nitroreductases action, that reacts with oxygen forming toxic ROS. Since *Trypanosoma cruzi* is more sensitive to ROS than human cell, this is an effective strategy. Benznidazole modifies covalently protozoan macromolecules by nitroreduction intermediates action.

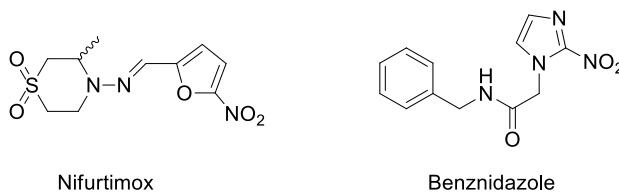


Figure VII-73. Antichagasic drugs.

However, these two molecules present a limited effectiveness and produce serious side effects; therefore, there is a need to find new drugs with better characteristics.

1.3 Objectives

Leishmania spp. and *Trypanosoma cruzi* resemble fungi in terms of their endogenous biosynthesis and cellular composition of sterols. Unlike mammals, that synthesize cholesterol, these protozoos produce mostly ergosterol.^[139-140] The sterol biosynthesis pathway is, therefore, considered one of the most attractive targets for the specific treatment of Chagas disease and Leishmaniasis. Several molecules with 1,2,4-triazole moieties (posaconazole, albaconazole), known as antifungal agents, are being tested as drugs for the treatment of these neglected diseases.^[141-142]

Recently, due to the structural relationship with 1,2,4-triazoles, activity of some 1,2,3-triazoles against kinetoplastids have been tested. For example, some naphthoquinoidal [1,2,3]-triazoles^[143] have shown to present antichagasic activity, while molecules with aryltriazolohydroxamate^[144] and benzyl triazolyl nitrofuranyl thiazadiazolamine^[145] structure have demonstrated to be good anti-leishmanial agents (**Figure VII-74**).

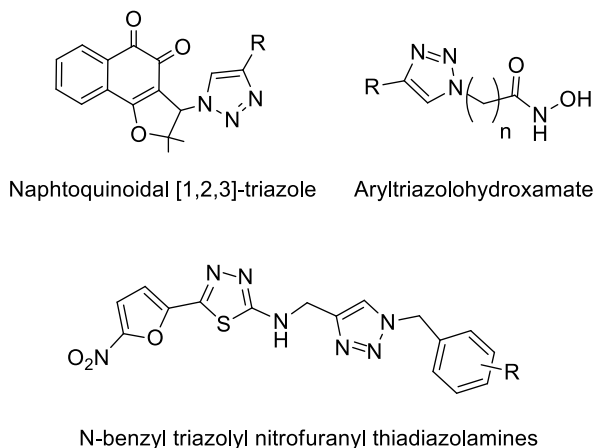


Figure VII-74. [1,2,3]-Triazoles tested against kinetoplastides.

Besides inhibition of ergosterol synthesis, another two mechanisms are frequently proposed for antichagasic or anti-leishmanial drugs. These are DNA binding, as it is the case of some sulfonamides^[146-147] or pentamidine,^[148] and free radicals production, as for of benznidazol and nifurtimox.^[135]

In the first part of this chapter, it has been shown that some triazolopyridine derivatives are able to bind DNA. Moreover, a study of our research group in collaboration with professor Olea-Azar (Universidad de Chile, Santiago de Chile) has shown that it is possible to form radical and anion radical intermediates from some triazolopyridines by electrochemical methods.^[149-150]

Taking into account the great possibilities of [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives as possible antichagasic and leishmanicidal agents, we proposed as objectives of this part:

- Study activity against promastigote of four *Leishmania* species and amastigote of two *Leishmania* species of three series of triazolopyridine derivatives. This study have been done in collaboration with professors González-Rosende and Dea-Ayuela of Universidad Ceu Cardenal Herrera.
- Study activity against epimastigotes and trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi* of a series of triazolopyridines derivatives. This study has been done in collaboration with professors Maya and Olea-Azar of Universidad de Chile.

2. ANTI-LEISHMANIAL ACTIVITY OF TRIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES

The research group of professors González-Rosende and Dea-Ayuela, of Universidad Ceu Cardenal Herrera, performed the anti-leishmanial activity tests.

Three families of triazolopyridine derivatives synthesized in this work were selected for studying anti-leishmanial activity:

- Triazolopyridyl aryl ketones
- Azinyl triazolopyridines
- Triazolopyridopyrimidines

2.1 Methodology used for measuring anti-leishmanial activity

Anti-leishmanial activity against promastigotes was evaluated by performing cell viability assays in promastigotes of *L. infantum*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis* and *L. guayanensis* treated and untreated with the compounds. Activity against amastigotes of *L. infantum* and *L. amazonensis* was evaluated by counting amastigotes/100 macrophages using Giemsa stain in treated and untreated infected macrophages.

Compounds toxicity has been studied through the performance of viability assays in J774 macrophages.

Cell viability assays were done using a reactive (resazurin)^[151] that is added to cells after the treatment with the studied compound, and allows the quantification of viable cells. Resazurin in the presence of viable cells is reduced to resorufin, which is a fluorescent compound. The quantity of resorufin produced is proportional to the quantity of viable cells.

The efficacy against parasite and the cytotoxicity effect were expressed as IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) and as CC₅₀ (half maximal cytotoxic concentration), respectively.

In vivo assays were done in mice infected with *L. infantum*, comparing liver and spleen parasite burden of sacrificed mice treated and untreated during 10 days with the studied compounds.

2.2 Triazolopyridyl aryl ketones series

As it was commented in chapter III (part A.4, page 76), the triazolopyridil aryl ketones that appear in **Figure VII-75** were synthesized with the aim of testing their leishmanicide activity.

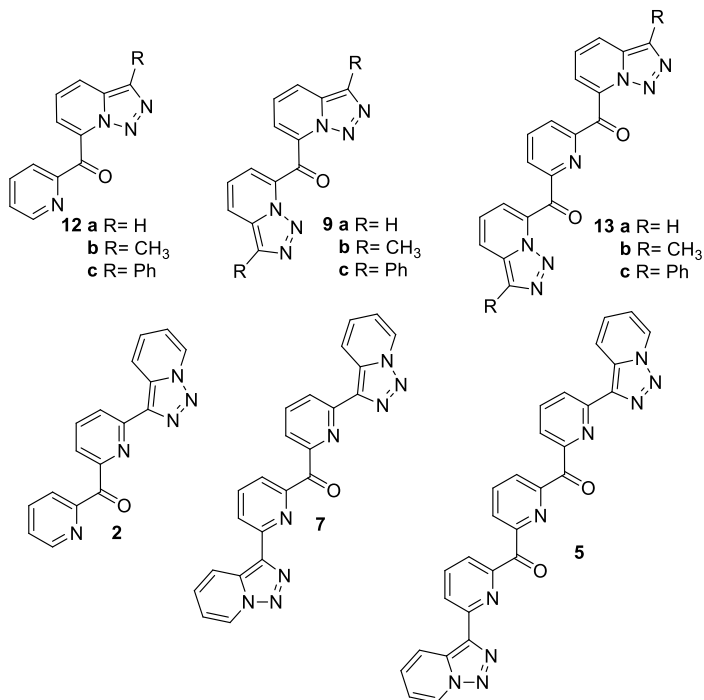


Figure VII-75. Triazolopyridyl aryl ketones tested as leishmanicide agents.

First, activity of the compounds against promastigotes of four *Leishmania* species was tested. Results are expressed in **Table VII-7** as IC₅₀ of the compounds. Cytotoxicity, expressed as CC₅₀ against J774 macrophages, was only measured of the compounds that were active.

IC₅₀ values against promastigotes are only given for compounds **12c**, **2**, **7** and **5**, since these are the only compounds of the series that present activity. A lower IC₅₀ is interpreted as a higher activity, as means that a lower concentration of the compound is needed to produce 50% of promastigote viability reduction.

Neither of the compounds that resulted active against promastigotes, were cytotoxic, as they presented CC₅₀ values higher of 250 μM. In this case, a higher CC₅₀ value means a lower toxicity as implies that a higher concentration of the compound is needed to produce 50% of macrophages viability reduction.

Table VII-7: Anti-leishmanial activity against *Leishmania spp.* promastigotes and cytotoxicity of compounds **12**, **9**, **13**, **2**, **7** and **5**.^a

Entry	Compound	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	J774
		<i>infantum</i>	<i>amazonensis</i>	<i>braziliensis</i>	<i>guyanensis</i>	CC₅₀
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	(μM)
1	12a	NA	NA	NA	NA	-
2	12b	NA	NA	NA	NA	-
3	12c	173.1	105.8	168.8	125.8	NC
4	9a	NA	NA	NA	NA	-
5	9b	NA	NA	NA	NA	-
6	9c	NA	NA	NA	NA	-
7	13a	NA	NA	NA	NA	-
8	13b	NA	NA	NA	NA	-
9	13c	NA	NA	NA	NA	-
10	2	230.73	107.92	189.64	108.76	NC
11	7	47.34	89.57	26.78	29.36	NC
12	5	99.77	53.72	59.37	28.76	NC
13	Miltefosine	21.25	28.29	9.21	53.60	135.9

^aNA, non active; IC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites; CC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction of cell viability of treated culture cells with respect to untreated culture. NC, non cytotoxic, >250μM.

Although for compounds **12c**, **2**, **7** and **5** IC₅₀ values were measured, activity was only significant in the cases of compounds **7** and **5** that afforded the lowest IC₅₀ values. Therefore, activity against amastigotes of *L. infantum* and *L. amazonensis* was only measured for these two compounds.

Since amastigotes are the parasite forms present in mammals cells, it is more important that the compounds are active against them than against promastigotes. However, due to technical difficulties activity is tested first against promastigotes and the compounds that result active are tested then against amastigotes.

In **Table VII-8** are presented IC₅₀ values of compounds **7** and **5** against amastigotes of two *Leishmania spp.*, as well as value corresponding to miltefosine, a reference drug. As can be seen, compound **7** has better activity than miltefosine against *L. infantum* and good activity against *L. amazonensis*. Compound **5** is only active against *L. infantum*. Both compounds present lower toxicity than miltefosine.

Table VII-8: Anti-leishmanial activity against *Leishmania* spp. amastigotes of compounds **7** and **5**.^a

Entry	Compound	<i>L.</i>	<i>L.</i>	J774 CC ₅₀
		<i>infantum</i> IC ₅₀ (μM)	<i>amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)	(μM)
1	7	19.54	114.58	NC
2	5	38	NA	NC
3	Miltefosine	23.7	20.9	135.9

^aNA, non active; IC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites.

Results against amastigotes resulted good enough to test *in vivo* activity of these compounds in *L. infantum* infected mice. *In vivo* results (**Table VII-9**) show that compound **7** presents an excellent activity since it is able to reduce parasite burden in spleen and liver with a great efficiency. Compound **5** also presents a high reduction of parasite burden in spleen but not in liver.

Table VII-9: Parasite burden reduction *in vivo* caused by compounds **7** and **5** in spleens and livers of treated mice in relation to those in the control (untreated).^a

Entry	Compound	Mean ± SD % supression <i>in vivo</i>	
		Spleen	Liver
1	7	99.29 ± 0.70	92.80 ± 12.15
2	5	78.23 ± 38.65	0

^a *Leishmania infantum* infected mice. The standard deviation was calculated by comparing individual data for the treated animals with the average value for the control group.

2.3 Azinyl triazolopyridines series

Azinyl triazolopyridines **55**, **58**, **60-63** and **67-70** (Figure VII-76) were synthesized in this work (chapter III, part C) with the aim of functionalize triazolopyridine nucleus with a heteroaryl substituent in 7 position.

Compound **69** (**A₁**) in the presence of Cu(II) has shown to be able to interact with DNA. Due to this property and in the context of collaboration with group of professors González-Rosende and Dea-Ayuela, we decided to explore the anti-leishmanial activity of these compounds.

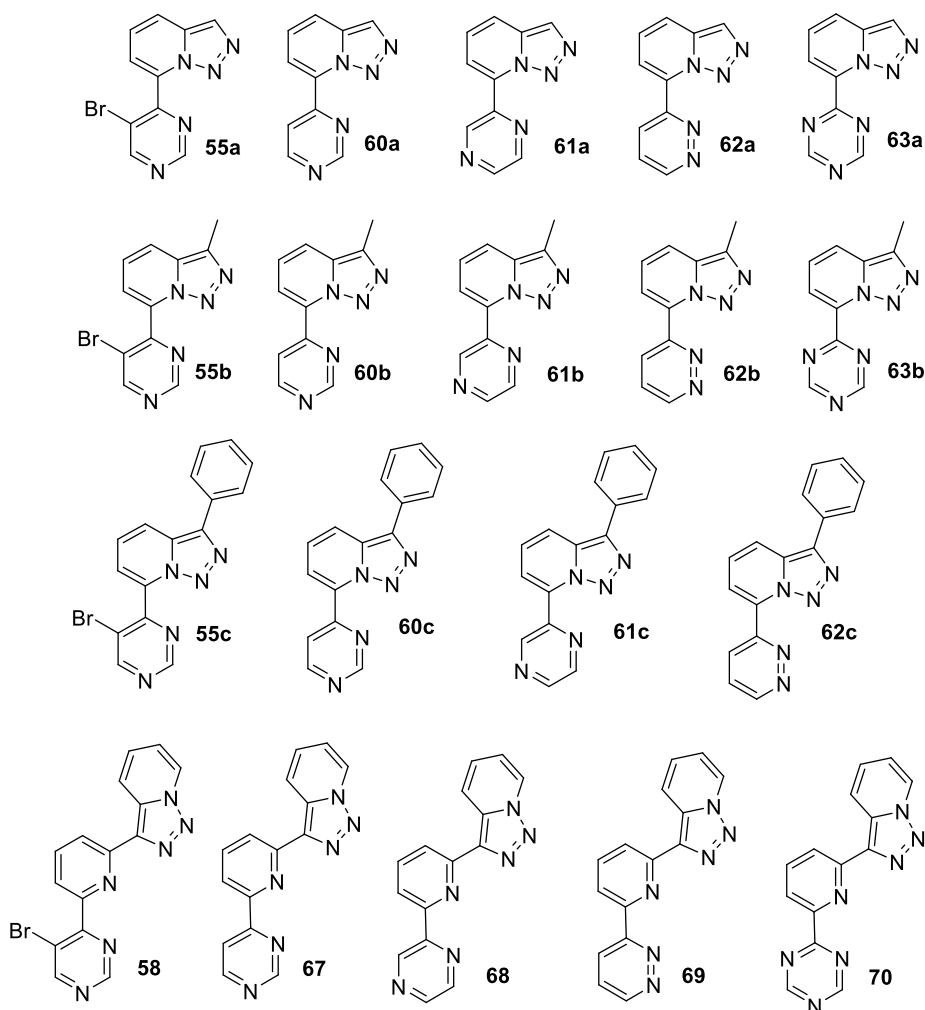


Figure VII-76. Azinyl triazolopyridines studied as leishmanicide agents.

When activity of this series of compounds against promastigotes of four *Leishmania* spp. was tested (Table VII-10), it was only detected a significant activity for compounds **55c** and **67**, even better than miltefosine activity in the case of *L. guyanensis*. However, compound **67** resulted cytotoxic, as their CC_{50} against macrophages J774 was lower than 250 μM .

Table VII-10: Anti-leishmanial activity against *Leishmania* spp. promastigotes and cytotoxicity of compounds **55**, **58**, **60-63** and **67-70**.^a

Entry	Compound	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	J774 CC_{50} (μM)
		<i>infantum</i> IC_{50} (μM)	<i>amazonensis</i> IC_{50} (μM)	<i>braziliensis</i> IC_{50} (μM)	<i>guyanensis</i> IC_{50} (μM)	
1	55a	NA	NA	NA	NA	-
2	55b	NA	NA	NA	NA	-
3	55c	93.97	74.41	50.08	25.52	NC
4	60a	NA	NA	NA	NA	-
5	60b	NA	NA	NA	NA	-
6	60c	NA	NA	NA	NA	-
7	61a	NA	NA	NA	NA	-
8	61b	NA	NA	NA	NA	-
9	61c	NA	NA	NA	NA	-
10	62a	NA	NA	NA	NA	-
11	62b	428.4	447.0	382.9	212.2	NC
12	62c	NA	NA	NA	NA	-
13	63a	NA	NA	NA	NA	-
14	63b	229.1	164.3	174.7	127.9	249
15	58	NA	NA	NA	NA	-
16	67	31.2	95.1	56.7	16.8	142
17	68	105.9	127.6	130.7	39.4	NC
18	69	NA	81.6	194.9	55.8	244
19	70	NA	NA	NA	NA	-
20	Miltefosine	21.25	28.29	9.21	53.60	135.9

^aNA, non active; IC_{50} (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites; CC_{50} (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction of cell viability of treated culture cells with respect to untreated culture. NC, non cytotoxic, >250 μM .

Taking into account these results, it was decided to test activity against amastigotes only for compound **55c**, since it is the one with better promastigote inhibition activity and non-cytotoxic (Table VII-11).

In this experiment, compound **55c** showed a good activity against amastigotes of the two *Leishmania* species tested, therefore *in vivo* activity in *L. infantum* infected mice was tested. However, in this case it was not detected any parasite burden reduction.

Table VII-11: Anti-leishmanial activity against *Leishmania* spp. amastigotes of compound **55c**.^a

Entry	Compound	<i>L. infantum</i> IC ₅₀ (μM)	<i>L. amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)	J774 CC ₅₀ (μM)
1	55c	29.26	95.55	NC
2	Miltefosine	23.7	20.9	135.9

^aNA, non active; IC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites.

2.4 Triazolopyridopyrimidine series

Triazolopyridopyrimidines **M** (Figure VII-77) DNA interaction and photocleavage activity has been extensively studied, as explained in this chapter part A. These studies have concluded that compound **M**₁ interacts strongly with DNA and compounds **M**₃ and **M**₄ are able to perform DNA photocleavage. Since one of the possible mechanisms of action of anti-leishmanial drugs is DNA interaction, it was decided to study the anti-leishmanial activity of this series of compounds.

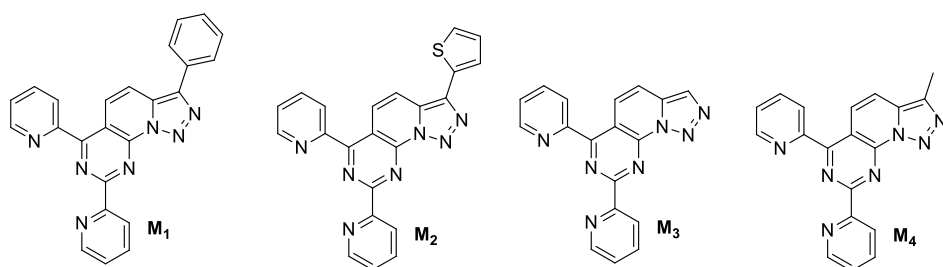


Figure VII-77. Compounds **M** studied as leishmanicide agents.

As can be seen in results against promastigotes expressed in Table VII-12, compounds **M**₁ and **M**₄ are active and non-cytotoxic. It should be remarked that compound **M**₁ presents IC₅₀ values lower than miltefosine for all the *Leishmania* species tested, except for *L. braziliensis*.

Table VII-12: Anti-leishmanial activity against *Leishmania spp.* promastigotes and cytotoxicity of compounds **M**.^a

Entry	Compound	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	<i>L.</i>	J774
		<i>infantum</i>	<i>amazonensis</i>	<i>braziliensis</i>	<i>guyanensis</i>	CC ₅₀
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	(μM)
1	M₁	9.71	13.53	19.08	9.19	NC
2	M₂	181.3	NA	224.7	NA	159.4
3	M₃	NA	NA	NA	NA	-
4	M₄	73.56	42.69	57.55	48.12	NC
5	Miltefosine	21.25	28.29	9.21	53.60	135.9

^aNA, non active; IC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites; CC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction of cell viability of treated culture cells with respect to untreated culture. NC, non cytotoxic, >250μM.

Then, amastigote activity of compounds **M₁** and **M₄** was determined (**Table VII-13**). Results obtained for both compounds were excellent, in all cases IC₅₀ values were lower or similar to those corresponding to miltefosine.

Table VII-13: Anti-leishmanial activity against *Leishmania spp.* amastigotes of compounds **M₁** and **M₄**.^a

Entry	Compound	<i>L.</i>	<i>L.</i>	J774
		<i>infantum</i>	<i>amazonensis</i>	CC ₅₀
		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	(μM)
1	M₁	8.75	15.74	NC
2	M₄	4.74	24.16	NC
3	Miltefosine	23.7	20.9	135.9

^aNA, non active; IC₅₀ (μM), concentration of compound that produced a 50% reduction in parasites.

Due to the good results obtained for amastigotes, *in vivo* activity of these compounds in *L. infantum* infected mice was studied (**Table VII-14**). Despite the good results obtained for these compounds in promastigote and amastigote activities, only **M₁** showed good *in vivo* activity in spleen, but not in liver.

Table VII-14: Parasite burden reduction *in vivo* caused by compounds **7** and **5** in spleens and livers of treated mice in relation to those in the control (untreated).^a

Entry	Compound	Mean \pm SD % supression <i>in vivo</i>	
		Spleen	Liver
1	M₁	84.93 \pm 21.73	0
2	M₄	0	0

^a *Leishmania infantum* infected mice. The standard deviation was calculated by comparing individual data for the treated animals with the average value for the control group.

3. ANTICHAGASIC ACTIVITY OF TRIAZOLOPYRIDINE DERIVATIVES

As has been commented in introduction of this part, our research group has collaborated during last years with group of Professor Claudio Olea-Azar, from Universidad de Chile, expert in electrochemistry and EPR. In this collaboration it has been shown that some molecules with triazolopyridyl aryl ketone structure are able to produce radical or anion radical intermediates by electrochemical techniques.^[149-150]

Recently this collaboration has been extended to group of Professor Juan Diego Maya, also from Universidad de Chile, expert in antichagasic drugs, as several drugs presenting antichagasic activity act by a mechanism of action in which radicals are generated.

Therefore, some triazolopyridil aryl ketones have been evaluated as antichagasic drugs in collaboration with groups of professors Maya and Olea-Azar and preliminary results of this study are presented here.

3.1 Methodology used for measuring antichagasic activity

Antichagasic activity was measured performing cell viability assays in epimastigotes and trypomastigotes of *Trypanosoma cruzi*.

Compounds toxicity was studied through the performance of viability assays in RAW 264.7 macrophages.

Cell viability assays were done using a reactive (MTT) that is added to cells after the treatment with the studied compound, and allows the quantification of viable cells. MTT in the presence of viable cells is reduced to formazan, which presents a characteristic absorbance at a wavelength of 570 nm, therefore absorbance at this wavelength allows quantification of formazan production, what is proportional to alive cells.

The efficacy against parasite and the cytotoxicity effect are expressed as percentage with respect to the control of epimastigotes, trypomastigotes and RAW 264.7 macrophages death.

3.2 Compound selection

The triazolopyridine derivatives selected for starting these experiences were the triazolopyridyl aryl ketones **2**, **5**, **7**, **9**, **12** and **13** synthesized in this work (chapter III, part A), as well as the triazolopyridyl pyridyl ketone **139** synthesized by our research group in 2004 (**Figure VII-78**).^[152]

Moreover oligocarbonilpyridines with $n = 0$, **138** (commercial product), and $n = 1$, **3**, were also tested (**Figure VII-78**).

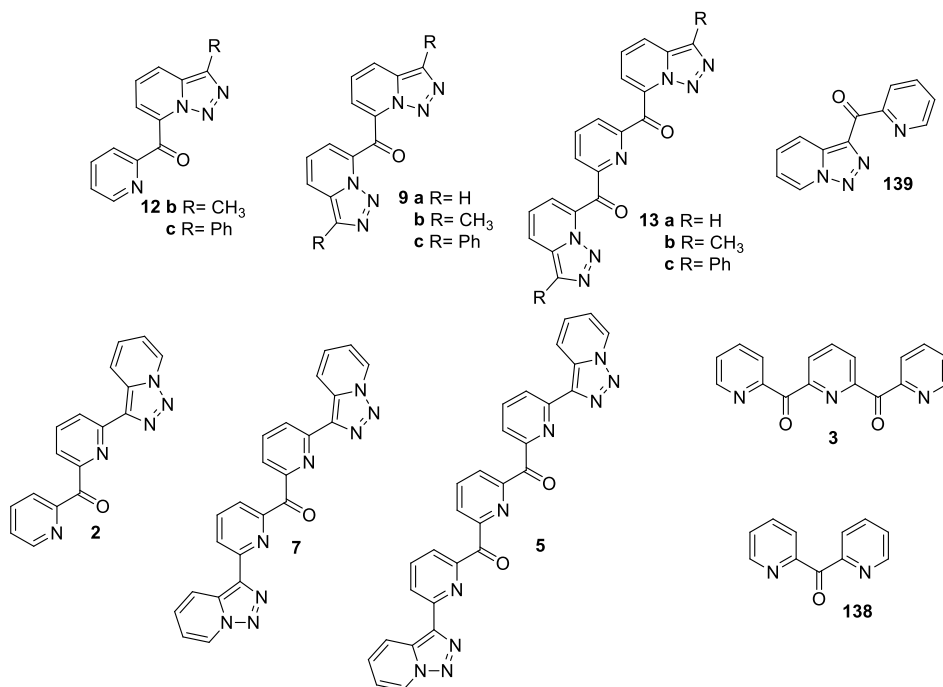


Figure VII-78. Compounds selected for being evaluated as antichagasic drugs.

3.3 Antichagasic activity

In **Table VII-15** are shown the results obtained until this moment for the selected compounds. In this case, a higher death percentage against epimastigotes and trypomastigotes is interpreted as a higher antichagasic activity.

With regard to the cytotoxicity, a higher percentage of RAW macrophages death is interpreted as a higher toxicity of the compound.

From the available results, it can be deduced that compound **13a** is the better antichagasic candidate, since it presents a high percentage of trypomastigotes death and a low cytotoxicity. It is important to consider that trypomastigotes are the parasite infective forms, while epimastigotes are only present in the vector. Compound **12b** also presents a good percentage of trypomastigote death, but lower than in the case of **13a**.

Good activities against epimastigotes have been measured for compounds **12c** and **13c**, therefore it would be interesting to measure their activity against trypomastigotes.

It is remarkable that compounds **7** and **5** which showed very good behavior as leishmanicide agents result inactive against chagas disease, this is frequent in this kind of drugs.^[153]

Table VII-15: Antichagasic activity against *Trypanosoma cruzi* epimastigotes and trypomastigotes and cytotoxicity of compounds.^a

Entry	Compound	<i>T. cruzi</i>		% Death RAW (100 μ M)
		% Epimastigote death (100 μ M)	% Trypomastigote death (20 μ M)	
1	12b	-	55.8	38.4
2	12c	50.5	-	-
3	9a	17.4	5.7	23.5
4	9b	37.4	7.2	31.4
5	9c	62.3	0	-
6	13a	-	78.6	37.6
7	13b	30.1	-	-
8	13c	55.6	-	-
9	2	-	-	48.2
10	7	0	0.99	-
11	5	29.6	-	47.3
12	139	-	4.4	35.2
13	3	0	-	-
14	138	26.9	-	31.3

^aValues are expressed as the percentage of death compared to control in trypomastigote and epimastigote forms of *Trypanosoma cruzi* (strain Dm28c).

4. CONCLUSIONS

- Triazolopyridyl aryl ketones **7** and **5** have shown excellent leishmanicide activities against promastigotes and amastigotes of several *Leishmania* species. *In vivo* activity of these compounds was measured in *L. infantum* infected mice and results for compound **7** were excellent.
- From azinyl triazolopyridine series only compound **55c** have shown good activities as leishmanicide drug. However, this compound did not present good *in vivo* activity.
- Triazolopyridopyrimidines **M₁** and **M₄** showed excellent activities *in vitro* against promastigotes and amastigotes of *Leishmania spp.* The studies *in vivo* revealed that compound **M₁** is able to reduce significantly parasitic burden in spleen.
- Triazolopyridyl pyridyl ketone **13a** showed to be the best antichagasic from the studied compounds in the preliminary tests.

VII.C. EXPERIMENTAL PART

1. SYNTHESIS OF COMPOUNDS FOR DNA INTERACTION STUDIES

1.1 Synthesis of triazolopyridopyrimidines **M**

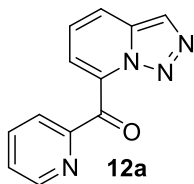
To a solution of the corresponding [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine **1a-c** or **1e** in anhydrous toluene at -40°C , 1.1 equivalents of *n*-BuLi in hexane (1.5M) were added with stirring. A deep red colour developed. The mixture was kept at -40°C (30 min). Treatment with a dry toluene solution (10 ml) of 2.1 equivalents of 2-cyanopyridine produced a colour change to yellow. The reaction mixture was left at room temperature during 2 hours and then quenched with 15 ml of a HCl 10% solution. After 1 hour of stirring it was neutralized with NaOH (aq). Then the organic layer was separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane. The organic layers were joined and dried over anhydrous Na_2SO_4 . Evaporation of the organic solvents gave place to a residue which was purified by chromatography over silica gel. Specific conditions for each triazolopyridine are detailed in next table:

Triazolopyridine (g, mmol)	<i>n</i> BuLi (1.5M) (ml)	Toluene (ml)	2-Cyanopyridine (g, mmol)
1a (3, 25.2)	18.5	150	(5.5, 52.9)
1b (3, 22.5)	16.5	150	(4.9, 47.2)
1c (3, 15.3)	11.2	150	(3.3, 32.1)
1e (2, 9.9)	7.3	100	(2.1, 20.8)

The yield and conditions of purification are given for each compound.

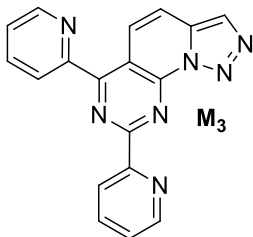
a) Reaction with [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine **1a**

Purification was performed by alumina (IV) chromatography, eluting with hexane/AcOEt with increasing amounts of ethyl acetate. Firstly 2-pyridyl[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl methanone **12a** (620 mg, 11%) was eluted and then a yellow solid identified as 6,8-di(pyridin-2-yl)-[1,2,3]triazolo[1',5':1,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **M₃** (1.7 g, 21%) was found.

2-Pyridyl [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl methanone 12a

- Yellow solid
- C₁₂H₈N₄O
- m.p: 158-160 °C (AcOEt)
- Lit:^[103] 158-160 °C (AcOEt)

(Product description in chapter III, part F.4.1.1.1, page 170)

6,8-Di(pyridin-2-yl)-[1,2,3]triazolo[1',5':1,6]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine M₃

- Yellow solid
- C₁₈H₁₁N₇
- m.p: 256-258°C (EtOH)
- Lit:^[103] 257-259 °C (AcOEt)

HRMS (EI): Calculated mass for C₁₈H₁₁N₇: 325.1076, Found mass: 325.1078.

EM (I.E) m/z (%): 325 (57), 297 (100), 271 (16), 193 (22), 78 (22).

NMR ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.87 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 7.92Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 9.60Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.7, 0.96Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.92Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.61Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H).

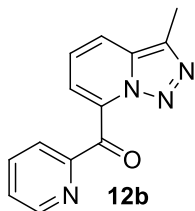
NMR ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 164.1 (C), 161.7 (C), 155.6 (C), 153.7 (C), 150.4 (CH), 149.2 (C), 148.9 (CH), 137.7 (CH), 137.2 (CH), 134.1 (C), 128.4 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 124.5 (CH), 117.1 (CH), 113.4 (C).

UV λ_{max}(nm) (log ε) (Cacodylate buffer 0.1 M, 2% DMF): 283 (4.31), 356 (4.14).

Emisión de fluorescencia λ_{max} (nm) (Cacodylate buffer 0.1 M, 2% DMF): λ_{exc}= 285, 360; λ_{em}= 455.

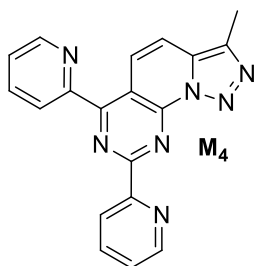
b) Reaction with 3-methyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine 1b

Purification was performed by alumina (IV) chromatography, eluting with hexane/AcOEt. Firstly 3-methyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl pyridin-2-yl methanone **12b** was eluted (809 mg, 15%). When polarity was increased a yellow solid identified as 3-methyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **M₄** (2.6 g, 34%) was obtained.

3-Methyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl pyridin-2-yl methanone 12b

- Yellow solid
- C₁₃H₁₀N₄O
- m.p: 165-167 °C (AcOEt)
- Lit:^[103] 165-167 °C (AcOEt)

(Product description in chapter III, part F.4.1.1.1, page 170)

3-Methyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine M₄

- Yellow solid
- C₁₉H₁₃N₇
- m.p: 255-257°C (AcOEt)
- Lit:^[103] 255-257°C (AcOEt)

HRMS (EI): Calculated mass for C₁₉H₁₃N₇: 339.1232, Found mass: 339.1233.

EM (I.E) m/z (%): 339 (13), 311 (100), 206 (10).

NMR ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.87 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.81 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.77 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.8Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 8.49 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 0.8Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

NMR ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 163.8 (C), 161.4 (C), 155.7 (C), 153.7 (C), 150.3 (CH), 149.4 (C), 148.9 (CH), 137.6 (CH), 137.6 (C), 137.2 (CH), 131.5 (C), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH), 122.8 (CH), 117.0 (CH), 113.5 (C), 10.4 (CH₃).

UV λ_{max}(nm) (log ε) (Cacodylate buffer 0.1 M, 2% DMF): 283 (4.24), 366 (4.01).

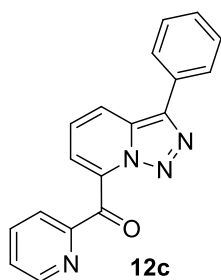
Fluorescence emission λ_{max} (nm) (Cacodylate buffer 0.1 M, 2% DMF): λ_{exc}= 286, 368;

λ_{em}= 481.

c) Reaction with 3-phenyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine 1c

Purification was performed by alumina (IV) chromatography, eluting with hexane/AcOEt. Firstly 3-phenyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl pyridin-2-yl methanone **12c** was eluted (596 mg, 13%). When polarity was increased a yellow solid identified as 3-phenyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **M₁** (2.2 g, 36%) was obtained.

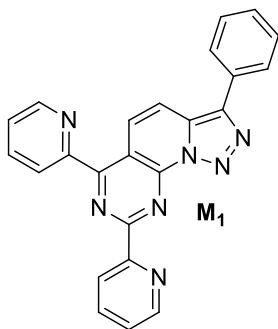
3-Phenyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl pyridin-2-yl methanone **12c**



- Yellow solid
- C₁₈H₁₂N₄O
- m.p: 169-171 °C (AcOEt)
- Lit:^[103] 169-171 °C (AcOEt)

(Product description in chapter III, part F.4.1.1.1, page 171)

3-Phenyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **M₁**



- Yellow solid
- C₂₄H₁₅N₇
- mp: 252-255 °C (AcOEt)

HRMS (EI): Calculated mass for C₂₄H₁₅N₇: 401.1389, Found mass: 401.1378.

EM (I.E) m/z (%): 373 (100), 295 (6).

NMR ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.96 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9Hz, 1H), 8.93 (ddd, *J* = 8.0, 1.1, 1.1Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 9.7Hz, 1H), 8.87 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 8.62 (ddd, *J* = 8.0, 1.1, 1.1Hz, 1H), 8.06 - 7.92 (m, 5H), 7.60 - 7.42 (m, 5H).

NMR ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 163.6 (C), 161.7 (C), 155.5 (C), 153.7 (C), 150.4 (CH), 149.5 (C), 148.9 (C), 140.9 (C), 137.6 (CH), 137.1 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (C), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 117.6 (CH), 113.5 (C).

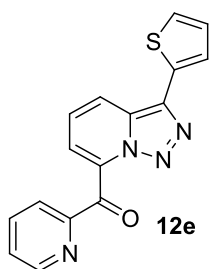
UV λ_{max} (nm) (log ϵ) (Cacodylate buffer 0.1 M, 5% DMF): 280 (4.21), 387 (3.95).

Fluorescence emission λ_{max} (nm) (Cacodylate buffer 0.1 M, 5% DMF): λ_{exc} = 286, 376; λ_{em} = 519.

d) Reaction with 3-thienyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridine 1e

Purification was performed by alumina (IV) chromatography, eluting with hexane/AcOEt. Firstly 3-thienyl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl pyridin-2-yl methanone **12e** was eluted (273 mg, 9%). When polarity was increased a yellow solid identified as 3-thienyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **M₂** (1.0 g, 26%) was obtained.

Pyridin-2-yl (3-(thiophen-2-yl)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl) methanone 61a



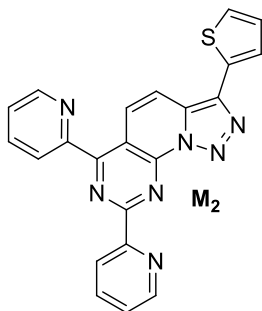
- Yellow solid
- $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$
- pf: 172-174°C (AcOEt)

HRMS (EI): Calculated mass for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$: 306.0575, Found mass: 306.0575.

EM (I.E) m/z (%): 306 (9), 278 (100), 249 (15), 200 (8), 172 (26), 78 (24).

NMR ^1H (300MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 8.45 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 7.9, 1.1, 1.0Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 3.8, 1.1Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 1.1Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 4.5, 3.6Hz, 1H).

NMR ^{13}C (75MHz) $\delta(\text{CDCl}_3)$: 188.2 (CO), 152.9 (C), 149.2 (CH), 137.3 (CH), 135.0 (C), 133.6 (C), 132.9 (C), 129.9 (C), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 120.9 (CH), 118.3 (CH).

3-Thienyl-6,8-di(2-pyridyl)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pyrido[2,3-d]pyrimidine M₂

- Orange solid
- C₂₂H₁₃N₇S
- m.p: 247-250°C (AcOEt)
- Lit:^[103] 248-250°C (Cyclohexane)

HRMS (EI): Calculated mass for C₂₂H₁₃N₇S: 407.0953, Found mass: 407.0968.

EM (I.E) m/z (%): 407 (8), 379 (100), 378 (25), 334 (6), 284 (6), 78 (6).

NMR ¹H (300MHz) δ(CDCl₃): 8.88 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 8.83 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 8.78 (ddd, *J* = 4.9, 1.7, 0.9Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 7.9Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 3.6, 1.1Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 5.1, 1.1Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.1, 3.6Hz, 1H).

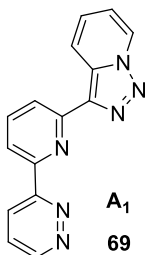
NMR ¹³C (75MHz) δ(CDCl₃): 163.8 (C), 161.7 (C), 155.5 (C), 153.6 (C), 150.4 (CH), 149.4 (C), 148.9 (CH), 137.6 (CH), 137.2 (CH), 136.3 (C), 132.1 (C), 129.4 (C), 128.0 (CH), 126.0 (2CH), 125.7 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 117.4 (CH), 113.7 (C).

UV λ_{max}(nm) (log ε) (Cacodylate buffer 0.1 M, 5% DMF): 287 (4.27), 400 (3.93).

Fluorescence emission λ_{max} (nm) (Cacodylate buffer 0.1 M, 5% DMF): λ_{exc}= 270, 315; λ_{em}= 546.

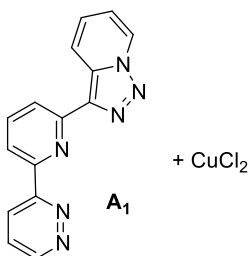
1.2 Synthesis of azinyl triazolopyridines A₁ and B₁

Synthesis and IR, ¹H and ¹³C NMR data of these compounds is at III.F.4.4.4 (page 218) for **A₁** and at III.F.4.4.2 (page 205) for **B₁**. Next, UV and fluorescence emission properties of compound **A₁** and **A₁-CuCl₂** are described:



UV λ_{\max} (nm) (log ϵ) (Phosphate buffer 2 mM, 1 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF): 287 (4.13), 320 (4.19).

Fluorescence emission λ_{\max} (nm) (Phosphate buffer 2 mM, 1 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF): λ_{exc} = 270; λ_{em} = 385.



UV λ_{\max} (nm) (log ϵ) (Phosphate buffer 2 mM, 1 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF): 295 (4.12), 353 (3.88).

Fluorescence emission λ_{\max} (nm) (Phosphate buffer 2 mM, 1 mM NaCl, pH= 7.2, 2% DMF): λ_{exc} = 270; λ_{em} = 407.

2. DNA INTERACTION STUDIES

2.1 DNA solution preparation

Stock CT-DNA (Type XV, Sigma-Aldrich) and poly(dG-dC)₂ (Sigma-Aldrich) solutions were prepared in distilled water, while that of poly(dA-dT)₂ (Sigma-Aldrich) was prepared in cacodylate buffer 0.1 M, (pH= 6.0) and 10 mM NaCl.

DNA concentration in moles of nucleotides per liter was determined by the UV absorbance at 260 nm for CT-DNA, 262 nm for poly(dA-dT)₂ and 254 nm for poly(dG-dC)₂ after 1:20 dilution using the known molar extinction coefficients of each polynucleotide:^[154] $\epsilon_{\text{CT-DNA}} = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $\epsilon_{\text{poly(dA-dT)}_2} = 6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ and $\epsilon_{\text{poly(dG-dC)}_2} = 8400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

2.2 Melting temperature

DNA-melting experiments were carried out by monitoring the absorbance spectrum between 1000-200 nm of calf thymus DNA (100 μM) at different temperatures in the absence and presence of the compounds at different [DNA]:[compound] ratios.

Measurements were carried out with an Agilent 8453 UV-Vis spectrophotometer equipped with a Peltier temperature-controlled sample cell and driver (Agilent 89090A).

Experiments were performed in cacodylate buffer 0.1 M (pH = 6.0), 5% DMF for compounds **M** or phosphate buffer pH= 7.2 (1 mM phosphate, 2 mM NaCl), 2% DMF with Cu(II)-**A**₁ complex. Samples were stirred continuously and heated with a temperature increase rate of 1 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$. The temperature interval studied ranged from 25 to 90 $^{\circ}\text{C}$. The melting point was obtained with the first derivative using the Savitsky–Golay algorithm.

2.3 Electronic absorption titrations

The UV-Vis spectrum of the samples were recorded at 25 $^{\circ}\text{C}$ on a Agilent 8453 UV-vis spectrophotometer equipped with a Peltier temperature-controlled sample cell and driver (Agilent 89090A).

Electronic absorption titrations were performed by adding DNA to a solution of the assayed compound at a fixed concentration. Samples were prepared in cacodylate buffer 0.1 M (pH=6.0), 5% DMF (**M** compounds) or in phosphate buffer 2 mM, 1 mM NaCl, (pH= 7.2), 2% DMF (Cu(II)-**A**₁). Details regarding to compounds and DNA concentrations are given in the corresponding figure captions in part A of this chapter.

After each addition of DNA, the mixtures were allowed to equilibrate before the spectra were recorded. To correct the absorbance of DNA itself, the UV spectra of CT-

DNA alone were recorded at the same experimental conditions and then, DNA spectra were subtracted from the spectra of the DNA + compound.

2.4 Fluorescence titrations

The fluorescence spectra were recorded on a JASCO FP-6200 spectrofluorimeter at room temperature.

Fluorescence titrations experiments were performed by adding increasing amounts of DNA (CT-DNA, poly(dA-dT)₂ or poly(dG-dC)₂) to a solution of the tested compound at a fixed concentration. Samples with a final volume of 3 ml were prepared in cacodylate buffer 0.1 M, (pH =6.0), 5% DMF.

2.5 K₄[Fe(CN)₆] titrations

These experiences were also carried out on JASCO FP-6200 spectrofluorimeter following the same methodology described above for UV titrations (C.2.3 of this chapter, page 456).

K₄[Fe(CN)₆] solutions were prepared fresh daily in distilled deoxygenated water. Titrations were performed by adding increasing concentrations of K₄[Fe(CN)₆] (final concentrations ranging from 0.15 μM to 3 μM) to a solution of 15 μM **M**₁ or 15 μM **M**₁ and 90 μM CT-DNA in cacodylate buffer 0.1 M, (pH= 6.0), 5% DMF. After each K₄[Fe(CN)₆] addition the mixtures were equilibrated for 5 minutes prior to their fluorescence emission spectra were recorded.

2.6 Ethidium bromide displacement assay

The fluorescence spectra were recorded with a JASCO FP-6200 spectrofluorimeter at room temperature.

The experiments entailed the addition of Cu(II)-**A**₁ (1:1) complex solutions in 0.1 M cacodylate buffer, (pH=6.0), 5% DMF (final concentrations ranging from 25 to 300 μM) to samples containing 50 μM calf thymus DNA and 50 μM ethidium bromide. For each sample, EB and CT DNA were mixed firstly and allowed to equilibrate for 30 minutes. Afterwards, the corresponding amount of the Cu(II)-**A**₁ (1:1) solution was added and the resulting mixtures were left to equilibrate for 15 minutes prior to their spectra were recorded. All samples were excited at 500 nm and emission was taken between 530 and 680 nm.

2.7 Viscosity measurements

Viscosity experiments were carried out with a semi-micro Ubbelodhe viscosimeter immersed in a Julabo ME16G thermostated bath maintained at 25.0 ± 0.1 °C.

Samples (4 ml) contained the assayed compound (with final concentrations ranging from 1-15 μM) and calf thymus DNA (50 μM) in cacodylate buffer 0.1 M (pH = 6.0), 5 % DMF (**M** compounds) or in phosphate buffer 2 mM, 1mM NaCl, (pH= 7.2), 2% DMF (Cu(II)-**A**₁ 1:1 system). Flow times were measured in triplicate with a stopwatch. Data were presented as $(\eta/\eta_0)^{1/3}$ vs. the ratio of the compound concentration to DNA, where η is the viscosity of DNA in the presence of the compound and η_0 is the viscosity of DNA alone. Viscosity values were calculated from the observed flow time of a solution containing DNA corrected for the flow time of buffer alone (t_0), $\eta = t - t_0$.

2.8 Cyclic Voltammetry

Cyclic voltammograms were obtained for DMF solutions of the compounds **M** 2.5 mM with tetrabutylammonium perchlorate as the supporting electrolyte under nitrogen. The electrochemical cell employed has a standard three-electrode configuration, with a platinum working electrode, a platinum wire counter electrode, and an Ag/AgCl reference electrode.

2.9 DNA photocleavage

The photoinduced cleavage of pUC18 DNA by the compounds was studied by agarose gel electrophoresis.

A stock solution of the compound to be tested was prepared in DMF. 2 μl of this solution were used for individual reactions. Samples were prepared by mixing 17.5 μl of 0.1 M cacodylate buffer (pH 6.0), 0.5 μl of pUC18 (0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) (Thermo scientific), 2 μl of a solution of compound at increasing concentrations to obtain final concentrations between 5 μM and 18 μM (compound **M**₁) or between 25 μM and 100 μM (compounds **M**₃ and **M**₄). DNA control samples were prepared by mixing 17.5 μl of 0.1 M cacodylate buffer (pH 6.0), 2 μl of DMF and 0.5 μl of pUC18 (0.25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$). Reactions were carried out under illuminated conditions using UVA lamps ($\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ nm}$) (Luzchem Research, Inc.). Samples in eppendorf vials were photo-exposed for 2 h, those that were not photoirradiated were maintained at 37 °C in the darkness. In the case of compound **M**₁ samples were incubated for 1 h at 37 °C in dark conditions before light exposure.

After that, 4 μl of electrophoresis loading buffer (0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol dye, 30% glycerol) were added to the samples that finally were loaded on a 0.8% agarose gel in 0.5 x TBE buffer (0.045 M tris, 0.045 M boric acid, and 1 mM EDTA) containing 2 $\mu\text{l}/100 \text{ ml}$ of a solution of ethidium bromide (10 mg/ml). The electrophoresis was carried out in dark at 80 V for 2 h. The bands were visualized with UV light and photographed on a capturing gel printer plus TDI.

The relative amounts of supercoiled, open circular and linear DNA forms were quantified by densitometry analysis using the ImageJ 1.34s software.^[155] A correction factor of 1.3 was used for the assessment of supercoiled DNA (Form I) since the intercalation between EB and Form I DNA is relatively weak compared with that of Form II (nicked) and Form III (linear) DNA.^[156]

2.10 DNA Photocleavage mechanism

To test the presence of reactive oxygen species (ROS) generated during light induced DNA scission, various reactive oxygen intermediate scavengers were added to the reaction mixtures prior to light exposure. The scavengers used were 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone (0.4 M), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane (DABCO) (0.4 M), 4,5-dihydroxy-1,3-benzenesulphonic acid (Tiron) (10 or 15 mM), sodium formiate (0.4 M), potassium iodide (0.4 M), DMSO (0.4 M), sodium azide (0.4M). For the D₂O experiment, this solvent was used for dilution of the sample solution to a volume of 20 μ l. To test possible compound-DNA interactions sites the major groove binder methyl green (3 or 6 μ M) and the minor groove binder Hoescht 33258 (8 or 16 μ M) were also assayed. Samples were treated as described above.

BIBLIOGRAPHY

- [1] B. Lewin, in *Genes VII*, Ed. Marbán, **2001**.
- [2] F. Crick, *Simp. Soc. Exp. Biol. XII* **1958**, 139.
- [3] F. Crick, *Nature* **1970**, 227, 561.
- [4] F. Miescher, *Med. -Chem. Unters.* **1871**, 4, 441.
- [5] O. T. Avery, C. M. MacLeod, M. McCarty, *J. Exp. Med.* **1944**, 79, 137.
- [6] J. D. Watson, F. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737.
- [7] J. Luque, Á. Herráez, in *Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud.*, Elsevier Science, Madrid, **2002**, pp. 1.
- [8] M. J. Hannon, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 280.
- [9] L. Strekowski, B. Wilson, *Mutat. Res.* **2007**, 623, 3.
- [10] K. Nakamoto, M. Tsuboi, G. D. Strahan, Wiley, New York, **2008**.
- [11] A. Lorente, M. J. Fernández, *An. Quím.* **2008**, 104, 280.
- [12] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2013**, 124, 1.
- [13] P. G. Baraldi, A. Bovero, F. Fruttarolo, D. Preti, M. A. Tabrizi, M. G. Pavani, R. Romagnoli, *Med. Res. Rev.* **2004**, 24, 475.
- [14] T. A. Larsen, D. S. Goodsell, K. Cascio, K. Grzeskowiak, R. E. Dickerson, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1989**, 7, 477.
- [15] M. Elrod-Erickson, T. E. Benson, C. O. Pabo, *Structure* **1998**, 6, 451.
- [16] I. Radhakrishnan, D. J. Patel, *Structure* **1994**, 2, 17.
- [17] I. Radhakrishnan, D. J. Patel, *Structure* **1993**, 1, 135.
- [18] B. Nordén, F. Tjerneld, *Chem. Phys. Lett.* **1977**, 50, 508.
- [19] B. Nordén, F. Tjerneld, E. Palm, *Biophys. Chem.* **1978**, 8, 1.
- [20] S. K. Kim, B. Nordén, *FEBS Lett.* **1993**, 315, 61.
- [21] P. L. Hamilton, D. P. Arya, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 134.
- [22] L. S. Lerman, *J. Mol. Biol.* **1961**, 3, 18.
- [23] D. M. Chothers, *Biopolymers* **1968**, 6, 575.
- [24] K. W. Jennette, S. J. Lippard, G. A. Vassiliades, W. R. Bauer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, 71, 3839.
- [25] M. Howe-Grant, K. C. Wu, W. R. Bauer, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1976**, 15, 4339.
- [26] M. Howe-Grant, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1979**, 18, 5762.

- [27] K. E. Erkkila, D. T. Odom, J. K. Barton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2777.
- [28] C. L. Kielkopf, K. E. Erkkila, B. P. Hudson, J. K. Barton, D. C. Rees, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2000**, *7*, 117.
- [29] F. A. Tanious, S. F. Yen, W. D. Wilson, *Biochemistry* **1991**, *30*, 1813.
- [30] A. Harris, Y. Qu, N. Farrell, *Inor. Chem.* **2005**, *44*, 1196.
- [31] S. Komeda, T. Moulaei, K. K. Woods, M. Chikuma, N. P. Farrell, L. D. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16092.
- [32] J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801.
- [33] U.-M. Ohndorf, M. A. Rould, Q. He, C. O. Pabo, S. J. Lippard, *Nature* **1999**, *399*, 708.
- [34] A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Díaz de Santos, Madrid, **2004**, pp. 483.
- [35] G. Lenglet, M.-H. David-Cordonnier, *Journal of Nucleic Acids* **2010**, *2010*, 1.
- [36] F. Mancin, P. Scrimin, P. Tecilla, U. Tonellato, *Chem. Commun.* **2005**, 2540.
- [37] W. K. Pogozelski, T. D. Tullius, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1089.
- [38] M. Komiyama, J. Sumaoka, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 751.
- [39] N. H. Williams, B. Takasaki, M. Wall, J. Chin, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 485.
- [40] E. L. Hegg, J. N. Burstyn, *Coord. Chem Rev.* **1998**, *173*, 133.
- [41] J. A. Cowan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 634.
- [42] C. Liu, M. Wang, T. Zhang, H. Sun, *Coord. Chem Rev.* **2004**, *248*, 147.
- [43] L. J. K. Boerner, J. M. Zaleski, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 135.
- [44] C. J. Burrows, J. G. Muller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1109.
- [45] Q. Jiang, N. Xiao, P. Shi, Y. Zhu, Z. Guo, *Coord. Chem Rev.* **2007**, *251*, 1951.
- [46] D. S. Sigman, D. R. Graham, V. D'Aurora, A. M. Stern, *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 12269.
- [47] A. Sitlani, E. C. Long, A. M. Pyle, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2303.
- [48] I. H. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 191.
- [49] R. Bonnett, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 455.
- [50] Y. N. Konan, R. Gurny, E. Allémann, *J. Photo. Photobiol. B Biol.* **2002**, *66*, 89.
- [51] J. F. Lovell, T. W. B. Liu, J. Chen, G. Zheng, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2839.
- [52] M. Ethirajan, Y. Chen, P. Joshi, R. K. Pandey, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 340.
- [53] N. Paillous, P. Vicendo, *J. Photo. Photobiol. B Biol.* **1993**, *20*, 203.

- [54] B. Armitage, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1171.
- [55] S. L. H. Higgins, K. J. Brewer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11420.
- [56] J. R. Hwu, S.-C. Tsay, S. C. Hong, Y.-J. Leu, C.-F. Liu, S.-S. P. Chou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2957.
- [57] P. Zhao, L.-C. Xu, J.-W. Huang, B. Fu, H.-C. Yu, W.-H. Zhang, J. Chen, J.-H. Yao, L.-N. Ji, *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 278.
- [58] Q. Yang, P. Yang, X. Qian, L. Tong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6210.
- [59] H. Y. Mei, J. K. Barton, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 1339.
- [60] U. Basu, I. Khan, A. Hussain, P. Kondaiah, A. R. Chakravarty, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2658.
- [61] S. Dhar, D. Senapati, P. A. N. Reddy, P. K. Das, A. R. Chakravarty, *Chem. Commun.* **2003**, 2452.
- [62] J. L. García-Giménez, J. Hernández-Gil, A. Martínez-Ruíz, A. Castiñeiras, M. Liu-González, F. V. Pallardó, J. Borrás, G. Alzuet Piña, *J. Inor. Biochem.* **2013**, *121*, 167.
- [63] S. Banerjee, P. Prasad, A. Hussain, I. Khan, P. Kondaiah, A. R. Chakravarty, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7702.
- [64] K. R. Fox, in *Drug-DNA interaction protocols, Vol. 90*, Humana Press Inc, New Jersey, **1997**, pp. 195.
- [65] J. B. Lepecq, C. Paoletti, *J. Mol. Biol.* **1967**, *27*, 87.
- [66] J. B. Chaires, N. Dattagupta, D. M. Crothers, *Biochemistry* **1982**, *21*, 3933.
- [67] T. W. Plumbridge, J. R. Brown, *Biochem. Pharmacol.* **1978**, *27*, 1881.
- [68] A. Wolfe, G. H. Shimer, T. Meehan, *Biochemistry* **1987**, *26*, 6392.
- [69] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703.
- [70] D. E. V. Schmechel, D. M. Crothers, *Biopolymers* **1971**, *10*, 465.
- [71] X.-Z. Feng, Z. Lin, L.-J. Yang, C. Wang, C.-I. Bai, *Talanta* **1998**, *47*, 1223.
- [72] P. Sathyadevi, P. Krishnamoorthy, R. R. Butorac, A. H. Cowley, N. S. P. Bhuvanesh, N. Dharmaraj, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9690.
- [73] A. Kunwar, E. Simon, U. Singh, R. K. Chittela, D. Sharma, S. K. Sandur, I. K. Priyadarsini, *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *77*, 281.
- [74] A. R. Morgan, J. S. Lee, D. E. Pulleyblank, N. L. Murray, D. H. Evans, *Nucleic Acids Res.* **1979**, *7*, 547.
- [75] J. R. Lakowicz, G. Weber, *Biochemistry* **1973**, *12*, 4161.
- [76] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *J. Inor. Biochem.* **2006**, *100*, 316.

- [77] O. Stern, M. Z. Volmer, *Phys.* **1919**, *20*, 183.
- [78] X. Sheng, X. Guo, X.-M. Lu, G.-Y. Lu, Y. Shao, F. Liu, Q. Xu, *Bioconjugate Chem.* **2008**, *19*, 490.
- [79] C. V. Kumar, J. K. Barton, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5518.
- [80] J. K. Barton, J. M. Goldberg, C. V. Kumar, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2081.
- [81] S. A. Tysoe, R. J. Morgan, A. D. Baker, T. C. Streckas, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1707.
- [82] F. Liu, K. Wang, G. Bai, Y. Zhang, L. Gao, *Inor. Chem.* **2004**, *43*, 1799.
- [83] M. Chauhan, K. Banerjee, F. Arjmand, *Inor. Chem.* **2007**, *46*, 3072.
- [84] L. Z. Zhang, G.-Q. Tang, *J. Photochem. Photobiol., B* **2004**, *74*, 119.
- [85] C. Tong, Z. Hu, J. Wu, *J. Fluoresc.* **2010**, *20*, 261.
- [86] J. F. Li, C. Dong, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* **2009**, *71*, 1938.
- [87] S. J. Burya, D. A. Lutterman, C. Turro, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1848.
- [88] K. R. Fox, in *Drug-DNA interaction protocols, Vol. 90*, Humana Press Inc, New Jersey, **1997**, pp. 219.
- [89] S. Satyanarayana, J. C. Dabrowiak, J. B. Chaires, *Biochemistry* **1992**, *31*, 9319.
- [90] D. Suh, Y.-K. Oh, J. B. Chaires, *Process Biochem.* **2001**, *37*, 521.
- [91] S. Mahadevan, M. Palaniandavar, *Inor. Chem.* **1998**, *37*, 3927.
- [92] J. Liu, H. Zhang, C. Chen, H. Deng, T. Lu, L. Ji, *Dalton Trans.* **2003**, 114.
- [93] T. Aravinda, N. H. S. Bhojya, N. H. R. Prakash, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2009**, *15*, 273.
- [94] S.-F. Cui, Y. Ren, S.-L. Zhang, X.-M. Peng, G. L. V. Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3267.
- [95] X. Li, Y. Lin, Q. Wang, Y. Yuan, H. Zhang, X. Qian, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1274.
- [96] K. Lemke, M. Wojciechowski, W. Laine, H. Bailly, P. Colson, M. Baginski, A. K. Larsen, A. Skladanowski, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 6034.
- [97] E. Zabost, A. M. Nowicka, Z. Mazerska, Z. Stojek, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 3408.
- [98] J. Ruiz, M. a. D. Villa, N. Cutillas, G. López, C. n. d. Haro, D. Bautista, V. Moreno, L. Valencia, *Inor. Chem.* **2008**, *47*, 4490.
- [99] J. Hernandez-Gil, S. Ferrer, N. Cabedo, M. P. Lopez-Gresa, A. Castineiras, F. Lloret, *J. Inorg. Biochem.* **2013**, *125*, 50.

- [100] W. M. Cholody, S. Martelli, J. Konopa, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2852.
- [101] J. Węsierska-Gądek, N. Zulehner, F. Ferk, A. Składanowski, O. Komina, M. Maurer, *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *84*, 1318.
- [102] K. Lemke, V. Poindessous, A. Składanowski, A. K. Larsen, *Mol. Pharmacol.* **2004**, *66*, 1035.
- [103] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *ARKIVOC* **2002**, (x), 52.
- [104] B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, E. Garcia-Espana, C. Ramirez de Arellano, *ARKIVOC* **2005**, (xiv), 71.
- [105] M. Chadlaoui, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramirez de Arellano, J. Aguilar, R. Aucejo, E. Garcia-Espana, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9030.
- [106] S. Campagna, M. Cavazzini, M. Cusumano, M. L. Di Pietro, A. Giannetto, F. Puntoriero, S. Quici, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10667.
- [107] P. Živec, F. Perdih, I. Turel, G. Giester, G. Psomas, *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *117*, 35.
- [108] F. Liu, K. Wang, G. Bai, Y. Zhang, L. Gao, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1799.
- [109] T. Phillips, I. Haq, A. J. H. M. Meijer, H. Adams, I. Soutar, L. Swanson, M. J. Sykes, J. A. Thomas, *Biochemistry* **2004**, *43*, 13657.
- [110] K. Groger, D. Baretic, I. Piantanida, M. Marjanovic, M. Kralj, M. Grabar, S. Tomic, C. Schmuck, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 198.
- [111] C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, J. M. Kelly, *J. Photo. Photobiol. B Biol.* **1997**, *40*, 91.
- [112] A. Ghosh, P. Das, M. R. Gill, P. Kar, M. G. Walker, J. A. Thomas, A. Das, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2089.
- [113] C. A. M. Seidel, A. Schulz, M. H. M. Sauer, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5541.
- [114] J. A. Cowan, *Inorganic Biochemistry: An Introduction*, VHC Publishers Inc, USA, **1993**.
- [115] L. Tan, J. Shen, J. Liu, L. Zeng, L. Jin, C. Weng, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 4575.
- [116] C. A. Detmer, F. V. Pamatong, J. R. Bocarsly, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6292.
- [117] J. L. Sagripant, K. H. Kraemer, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 1729.
- [118] F. A. Taiwo, *Spectroscopy* **2008**, *22*, 491.
- [119] C. Ouannes, T. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6527.
- [120] T. Maisch, J. Baier, B. Franz, M. Maier, M. Landthaler, R.-M. Szeimies, W. Bäuml, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 7223.
- [121] B. Meunier, S. Frau, J. Bernadou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 1053.

- [122] S. L. H. Higgins, A. J. Tucker, B. S. J. Winkel, K. J. Brewer, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 67.
- [123] F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron* **2008**, 64, 11150.
- [124] M.-S. Arias, M. González-Álvarez, M.-J. Fernández, A. Lorente, G. Alzuet, J. Borrás, *J. Inor. Biochem.* **2009**, 103, 1067.
- [125] V. Uma, M. Kanthimathi, T. Weyhermuller, B. U. Nair, *J. Inor. Biochem.* **2005**, 99, 2299.
- [126] A. Raja, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, R. Balamurugan, C. A. Kilner, M. A. Halcrow, M. Palaniandavar, *J. Inor. Biochem.* **2005**, 99, 1717.
- [127] N. Shahabadi, S. Kashanian, F. Darabi, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4239.
- [128] WHO,
http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/factsheet/en/index.html, **2013**.
- [129] <http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/Leishmaniasis.htm>.
- [130] L. Stockdale, R. Newton, *PLoS Negl Trop Dis* **2013**, 7, e2278.
- [131] J. Alvar, I. D. Vélez, C. Bern, M. Herrero, P. Desjeux, J. Cano, J. Jannin, M. d. Boer, W. H. O. L. C. T. the, *PLoS ONE* **2012**, 7, e35671.
- [132] E. Castillo, M. A. Dea-Ayuela, F. Boás-Fernández, M. Rangel, M. E. González-Rosende, *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 4027.
- [133] S. L. Croft, S. Sundar, A. H. Fairlamb, *Clin. Microbiol. Rev.* **2006**, 19, 111.
- [134] A. E. Paniz Mondolfi, C. Stavropoulos, T. Gelanew, E. Loucas, A. M. Perez Alvarez, G. Benaim, B. Polsky, G. Schoenian, E. M. Sordillo, *Antimic. Ag. Chemother.* **2011**, 55, 1774.
- [135] J. Rodríguez Coura, S. L. de Castro, *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2002**, 97, 3.
- [136] M. Leslie, *Science* **2011**, 333, 933.
- [137] A. Rassi Jr, A. Rassi, J. A. Marin-Neto, *Lancet*, 375, 1388.
- [138] <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/TrypanosomiasisAmerican.htm>.
- [139] Y. D. Paila, B. Saha, A. Chattopadhyay, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, 399, 429.
- [140] R. L. Kessler, M. J. Soares, C. M. Probst, M. A. Krieger, *PLoS ONE* **2013**, 8, e55497.
- [141] P. M. da Matta Guedes, J. A. Urbina, M. de Lana, L. C. C. Afonso, V. M. Veloso, W. L. Tafuri, G. L. L. Machado-Coelho, E. Chiari, M. T. Bahia, *Antimicrob. Agents Chemoter.* **2004**, 48, 4286.

- [142] A. E. Paniz Mondolfi, C. Stavropoulos, T. Gelanew, E. Loucas, A. M. Perez Alvarez, G. Benaim, B. Polsky, G. Schoenian, E. M. Sordillo, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1774.
- [143] E. L. da Silva Jr., R. F. S. Menna-Barreto, M. d. C. F. V. Pinto, R. S. F. Silva, D. V. Teixeira, M. C. B. V. de Souza, C. A. De Simone, S. L. De Castro, V. F. Ferreira, A. V. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774.
- [144] V. Patil, W. Guerrant, P. C. Chen, B. Gryder, D. B. Benicewicz, S. I. Khan, B. L. Tekwani, A. K. Oyelere, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 415.
- [145] A. Tahghighi, S. Razmi, M. Mahdavi, P. Foroumadi, S. K. Ardestani, S. Emami, F. Kobarfard, S. Dastmalchi, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 124.
- [146] M. A. Dea-Ayuela, E. Castillo, M. Gonzalez-Alvarez, C. Vega, M. Rolón, F. Bolás-Fernández, J. Borrás, M. E. González-Rosende, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7449.
- [147] P. Bilbao-Ramos, C. Galiana-Roselló, M. A. Dea-Ayuela, M. González-Alvarez, C. Vega, M. Rolón, J. Pérez-Serrano, F. Bolás-Fernández, M. E. González-Rosende, *Parasitol. Int.* **2012**, *61*, 604.
- [148] P. G. Bray, M. P. Barrett, S. A. Ward, H. P. de Koning, *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 232.
- [149] C. Olea-Azar, B. Abarca, E. Norambuena, L. Opazo, C. Rigol, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *61*, 2261.
- [150] C. Olea-Azar, B. Abarca, E. Norambuena, L. Opazo, C. Jullian, S. Valencia, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Spectrochim. Acta, Part A* **2008**, *71*, 703.
- [151] S. Anoopkumar-Dukie, J. B. Carey, T. Conere, E. O'Sullivan, F. N. van Pelt, A. Allshire, *Brit. J. Radiol.* **2005**, *78*, 945.
- [152] B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5785.
- [153] L. E. da Silva, A. C. Joussef, L. K. Pacheco, D. G. da Silva, M. Steindel, R. A. Rebelo, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7553.
- [154] K. R. Fox, in *Drug-DNA interaction protocols*, Vol. 90, Humana Press Inc, New Jersey, **1997**, p. 223.
- [155] W. Rasband, in *Image J 1.34s*, National Institutes of Health, USA.
- [156] R. P. Hertzberg, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc* **1982**, *104*, 313

Directores

Belén Abarca González

Rafael Ballesteros Campos



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

