



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

**FACULTAD DE FARMÀCIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÀNICA**

Nuevos ligandos polinitrogenados  
derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.  
Caracterización y estudio de sus  
potenciales aplicaciones.

**Programa de doctorado:  
Química Orgánica experimental e industrial.**

Leonardo Chiassai

Directores:  
Dra. Belén Abarca González  
Dr. Rafael Ballesteros Campos  
Valencia, 2016



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 D. Leonardo Chiassai ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada:

**Nuevos ligandos polinitrogenados derivados de [1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina. Caracterización y estudio de sus potenciales aplicaciones.**

Y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en la Facultad de Farmacia para que se cumplan los trámites reglamentarios.

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

**Fdo: Belén Abarca González**

**Fdo: Rafael Ballesteros Campos**



# Índice

Sistema bibliográfico .....	IX
Codigos de referencias bibliograficas .....	X
Abreviaturas .....	XIII
<b>I. Introducción y objetivos .....</b>	<b>1</b>
<i>I.I. Introducción</i> .....	3
<i>I.II. Objetivos</i> .....	8
I.II.1. Estudio de funcionalización del anillo triazolopiridínico mediante reacciones de arilación directa. ....	8
I.II.2. Introducción de átomos de flúor o grupos fluorados en triazolopiridinas. ....	9
I.II.3. Obtención de derivados polinitrogenados de 3-(piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo- [1,5- <i>a</i> ]-piridina.....	9
I.II.4. Aplicaciones como sensores de los receptores fluorescentes polinitrogenados obtenidos.....	11
<b>II. Química de las [1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridinas. Antecedentes bibliográficos. ....</b>	<b>13</b>
<i>II.I. Introducción</i> .....	15
<i>II.II. Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridinas</i> .....	16
<i>II.III. Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridinas</i> .....	22
II.III.1. Reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas frente a electrófilos no alquilantes. ....	24
II.III.2. Mecanismos de apertura de las [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	30
II.III.3. Otras aperturas del anillo triazólico en [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	32
II.III.4. Metalaciones regioselectivas de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	35
II.III.5. Reacciones con nucleófilos. ....	41
II.III.6. Reacciones de dimerización de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas y aplicaciones.....	43
II.III.7. Obtención de bi- o terheterociclos derivados de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas. ....	45
II.III.8. Reacciones de hidrogenación de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas. ....	45
II.III.9. Reacciones de acoplamiento de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas. ....	47
II.III.10. Reacciones de las triazolopiridinas como compuestos 1,3-dipolares.....	52
II.III.11. Reacciones de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas con electrófilos alquilantes. ....	55
II.III.12. Reactividad de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos.....	56
II.III.13. Fotoquímica de iluros de triazolopiridinio. ....	59
<i>II.IV. Equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(piridin-2-il)triazolopiridinas</i> .....	60
<i>II.V. Aplicaciones de las triazolopiridinas</i> .....	64

<b>III. Reacciones de arilación directa con [1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridinas.....</b>	<b>69</b>
<i>III.I. Introducción y objetivos.....</i>	71
<i>III.II. Antecedentes bibliográficos.....</i>	73
III.II.1. Síntesis de bi(hetero)arilos por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.....	73
III.II.2. Síntesis de bi(hetero)arilos por reacciones de arilación directa.....	76
III.II.2.1. Arilación directa de enlaces C-H en arilos.....	77
III.II.2.2. Arilación directa de enlaces C-H en heteroarilos.....	79
<i>III.III. Resultados y discusión.....</i>	81
III.III.1. Arilación directa de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	81
III.III.2. Arilación directa usando haluros de triazolopiridinas.....	88
<i>III.IV. Conclusiones.....</i>	96
<i>III.V. Parte experimental.....</i>	97
III.V.1 Procedimiento general de preparación de los derivados del tipo 3-aril-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	97
III.V.2 Procedimiento general para la reacción de 7-halo-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas con tiazol o benzotiazol.....	98
<b>IV. Aproximaciones para la introducción de fluor y sustituyentes fluorados en [1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridinas.....</b>	<b>103</b>
<i>IV.I. Introducción y objetivos.....</i>	105
<i>IV.II. Antecedentes Bibliográficos.....</i>	107
IV.II.1. Métodos sintéticos de introducción de Flúor en anillos aromáticos.....	107
IV.II.2. Formación de enlaces Ar-CF <sub>3</sub> catalizada por metales.....	109
IV.II.3. Métodos de introducción del grupo CF <sub>3</sub> en compuestos aromáticos mediante sintones fluorados.....	113
<i>IV.III. Resultados y discusión.....</i>	114
IV.III.1. Introducción directa de flúor en triazolopiridinas.....	114
IV.III.2. Introducción de flúor a través de derivados líticos en la posición C7.....	118
IV.III.3. Introducción del sustituyente trifluorometilcarbonil en [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	120
IV.III.4. Síntesis de piridinas fluoradas a partir de derivados fluorados de triazolopiridina.....	123
IV.III.5. Síntesis de 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina 1i.....	125
IV.III.6. Intentos de introducir el grupo CF <sub>3</sub> en posición C7 de una [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina.....	129
<i>IV.IV. Conclusiones.....</i>	132
<i>IV.V. Parte experimental.....</i>	132
IV.V.1. Procedimiento general para la reacción entre triazolopiridinas 1a-d con Selectfluor. Síntesis de imidazo[1,5- <i>a</i> ]piridinas 20a,20c y 21.....	133

IV.V.2. Reacción entre la 7-litio-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina y N-fluorobencensulfonimida (NFSI). .....	134
IV.V.3. Procedimiento general para la litiación de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas (1a-d y 1i) y reacción con trifluoroacetato de etilo. ....	135
IV.V.4. Procedimiento general para la síntesis de piridinas fluoradas por apertura del anillo de triazol de los derivados 2,2,2-trifluoro-([1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il)-etan-1,1-dioles 3m-o. ....	138
IV.V.5. Síntesis de 3-Trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina 1i.....	139
IV.V.6. Síntesis de 2,2,2-Trifluoro-1-[3-(trifluorometil)-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-il]etane-1,1-diol 3s.....	140
IV.V.7. Intentos de trifluorometilar las 7-yodo[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas con TMSCF <sub>3</sub> . Procedimiento general. ....	141
<b>V. Síntesis de ligandos polinitrogenados y fluorescentes derivados de la 3-(pirid-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-<i>a</i>]piridina.....</b>	<b>143</b>
<i>V.I. Introducción y objetivos.....</i>	<i>145</i>
<i>V.II. Antecedentes bibliográficos. ....</i>	<i>151</i>
V.II.1. Síntesis de derivados 2-aminopiridínicos. ....	152
V.II.2. Síntesis de aminoácidos derivados de anillos aromáticos y/o heteroaromáticos. ....	153
V.II.3. Síntesis de derivados benzotriazol-piridínicos.....	157
<i>V.III. Resultados y discusión. ....</i>	<i>159</i>
V.III.1. Síntesis de derivados aminopiridil-triazolopiridínicos y aminoalcohol-piridil-triazolopiridínicos. ....	159
V.III.2. Síntesis de derivados de la etilendiaminopiridiltriazolopiridina 31a. ....	162
V.III.3. Síntesis de aminoácidos-derivados aminoácidos de piridiltriazolopiridina catalizada por cobre. ....	176
V.III.4. Síntesis de derivados benzotriazol-piridínicos catalizada por cobre. ....	179
V.III.4.1. Síntesis de triazolopiridilpiridilbenzotriazol 40 (B <sub>1</sub> PT). ....	182
V.III.4.2. Síntesis del 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina 41 (B <sub>1</sub> PB <sub>1</sub> ). ....	184
<i>V.IV. Conclusiones. ....</i>	<i>191</i>
<i>V.V. Parte experimental. ....</i>	<i>191</i>
V.V.1. Procedimiento general de aminación de 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina 14a por vía térmica (Método A).....	191
V.V.2. Procedimiento general de aminación de 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridina 14a mediada por cobre (Método B).....	191
V.V.3. Procedimiento de síntesis de N-(2-((6-([1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)etil)picolinamida 34.....	196
V.V.4. Procedimiento de aminación reductora con 2-piridilcarbaldehído y cianoboridruro de sodio de 31a.....	197
V.V.5. Procedimiento de aminación reductora con 2-piridilcarbaldehído y cianoboridruro de sodio de 32. ....	198
V.V.6. Procedimiento de síntesis de N1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-3-il)piridin-2-il]-N2-[di(piridin-2-il)metil]etan-1,2-diamina 35. ....	200

V.V.7. Procedimiento general de síntesis de derivados acidoamino-piridiltriazolopiridina (39a-f) catalizada por cobre.....	201
V.V.8. Síntesis del 1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol 40 (B <sub>1</sub> PT). .....	205
V.V.9. Síntesis de la 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina 41 (B <sub>1</sub> PB <sub>1</sub> ).....	206

<b>VI. Aminopiridiltriazolopiridinas sensores potenciales. Estudios preliminares de interacción con distintos sustratos.....</b>	<b>209</b>
<i>VI.I. Introducción y Objetivos.....</i>	<i>211</i>
<i>VI.II. Antecedentes Bibliográficos.....</i>	<i>212</i>
VI.II.1. Protonación de las [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	212
VI.II.2. Química de coordinación de las [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	215
VI.II.3. Sensores derivados de [1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridinas.....	219
<i>VI.III. Resultados y discusión.....</i>	<i>222</i>
VI.III.1. Propiedades espectroscópicas de absorción UV y emisión de fluorescencia de aminopiridiltriazolopiridinas.....	222
VI.III.2. Estudios de interacción de etilendiaminopiridiltriazolopiridina 31a y derivados con distintos sustratos.....	225
VI.III.2.1. Introducción.....	225
VI.III.2.2. Caracterización potenciométrica y UV/Vis de 31a en disolución acuosa entre pH 1 y pH11.....	225
VI.III.2.3. Interacción con los iones metálicos Zn <sup>2+</sup> y Cu <sup>2+</sup> .....	229
VI.III.2.4. Interacción con nucleótidos.....	231
VI.III.2.5. Caracterización potenciométrica y UV/Vis de 32 en disolución acuosa entre pH 2 y pH11.....	232
VI.III.3. Estudio de interacción de 31a y derivados con CO <sub>2</sub> gaseosa.....	235
VI.III.3.1. Introducción.....	235
VI.III.3.2. Antecedentes bibliográficos.....	236
VI.III.3.3. Estudio de interacción por fluorescencia.....	236
VI.III.3.4. Estudio de interacción por RMN.....	237
VI.III.4. Estudios con los derivados aminoácido-piridiltriazolopiridina.....	243
VI.III.4.1. Introducción.....	243
VI.III.4.2. Propiedades espectroscópicas de derivados aminoácido-piridiltriazolopiridina. Estudios de sus interacciones con ácidos.....	244
<i>VI.IV. Conclusiones.....</i>	<i>248</i>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>249</b>

## SISTEMA BIBLIOGRÁFICO

Para las referencias bibliográficas hemos optado por el sistema empleado en la segunda edición del *"Comprehensive Heterocyclic Chemistry"* (CHEC-II) eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees y E. F. V. Scriven, Pergamon, 1996 y que había sido utilizado previamente en la primera edición (CHEC-I) de la misma monografía.

Este sistema consiste en introducir en el texto la referencia bibliográfica entre paréntesis angulares indicando el nombre de la revista en forma de un código precedido del año y seguido del número de la página del trabajo citado. Este método presenta varias ventajas frente a los métodos convencionales de números superíndices, y que permite al lector conocer directa e inmediatamente tanto el año como la revista en el que está publicado el trabajo en cuestión sin necesidad de consultar la bibliografía.

Para el uso de este sistema hemos aplicado las mismas pautas que se han utilizado en CHEC-I y CHEC-II y que se explican seguidamente.

I) Las referencias se introducen en el texto entre paréntesis en éste orden (a) año (decimales y unidades solamente para los años del siglo 20 y la cifra total del año para otros siglos), (b) código de la revista, (c) número de página. Ejemplo (60JOC304) en el que "60" se refiere al año 1960; JOC a *J. Org. Chem.* y 304 al número de página.

II) Si la revista está publicada en partes o contiene más de un volumen al año, la parte o el volumen correspondiente, se indica entre paréntesis inmediatamente después del código de la revista. Ejemplo (94JCS(D)2651) en el que D se refiere a la parte *Dalton Trans.*; (96CHEC-II(5)61) en el que 5 se refiere al volumen 5.

III) Los libros y las revistas menos comunes se les asigna un código de miscelánea "MI" numerándolos sucesivamente 1 ,2 ,3 etc. y distinguiendo los libros con el prefijo "B-". Ejemplo (B-95MI04).

IV) La lista de todas las referencias citadas en esta memoria se recogen al final de la misma en la que a cada código se le asigna la forma convencional de la revista junto con los nombres de todos los autores. La lista aparece ordenada

en sucesión (a) numéricamente por año, (b) alfabéticamente por código y (c) numéricamente por página (donde serán fácilmente ubicadas).

La lista de los códigos y sus respectivas formas convencionales (según el sistema CASSI: *Chemical Abstracts Service Index*) se dan seguidamente.

## CODIGOS DE REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

<b>AA</b>	<i>Amino Acids</i>	<b>Amino Acids</b>
<b>AAC</b>	<i>Z. Anorg. Allg. Chem.</i>	<b>Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie</b>
<b>AC</b>	<i>Justus Liebigs Ann. Chem.</i>	<b>Justus Liebig's Annalen der Chemie</b>
<b>ACR</b>	<i>Acc. Chem. Res.</i>	<b>Accounts of Chemical Research</b>
<b>ACSCB</b>	<i>ACS Chem. Biol.</i>	<b>ACS Chemical Biology</b>
<b>ADA</b>	<i>Aldrich Acta</i>	<b>Aldrichimica Acta</b>
<b>AG</b>	<i>Angew. Chem.</i>	<b>Angewandte Chemie</b>
<b>AG(E)</b>	<i>Angew. Chem., Int. Ed. Engl.</i>	<b>Angewandte Chemie, International Edition in English</b>
<b>AHC</b>	<i>Adv. Heterocycl. Chem.</i>	<b>Advances in Heterocyclic Chemistry</b>
<b>AHM</b>	<i>Adv. Healthcare Mater.</i>	<b>Advanced Healthcare Materials</b>
<b>AICR</b>	<i>Adv. Inorg. Chem. Radiochem.</i>	<b>Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry</b>
<b>ARK</b>	<i>Arkivoc</i>	<b>Arkivoc</b>
<b>ASC</b>	<i>Adv. Synth. Catal.</i>	<b>Advanced Synthesis and Catalysis</b>
<b>BCG</b>	<i>Ber. Dtsch. Chem. Ges.</i>	<b>Berichte Deutschen Chemischen Gesellschaft</b>
<b>BCSJ</b>	<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>	<b>Bulletin of the Chemical Society of Japan</b>
<b>BMC</b>	<i>Bioorg. Med. Chem.</i>	<b>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</b>
<b>CAJ</b>	<i>Chem. Asian J.</i>	<b>Chemistry an Asian Journal</b>
<b>CB</b>	<i>Chem. Ber.</i>	<b>Chemische Beritche</b>
<b>CC</b>	<i>Chem. Comm.</i>	<b>Chemical Communication (1965-1968, 1996-present)</b>
<b>CCR</b>	<i>Coord. Chem. Rev.</i>	<b>Coordination Chemistry Reviews</b>
<b>CEC</b>	<i>Cryst. Eng. Comm.</i>	<b>Crystal Engineering Communications</b>
<b>CEJ</b>	<i>Chem. Eur. J.</i>	<b>Chemistry, A European Journal</b>
<b>CHC</b>	<i>Chem. Heterocycl. Compd.</i>	<b>Chemistry of Heterocyclic Compounds</b>

<b>CHEC-I</b>	<i>Comp. Heterocycl. Chem., 1<sup>st</sup> edn.</i>	<b>Comprehensive Heterocyclic Chemistry (1984)</b>
<b>CHEC-II</b>	<i>Comp. Heterocycl. Chem., 2<sup>st</sup> edn.</i>	<b>Comprehensive Heterocyclic Chemistry (1996)</b>
<b>CJC</b>	<i>Can. J. Chem.</i>	<b>Canadian Journal of Chemistry</b>
<b>CL</b>	<i>Chem. Lett.</i>	<b>Chemistry Letters</b>
<b>COCB</b>	<i>Curr. Op. Chem. Bio.</i>	<b>Current Opinion in Chemical Biology</b>
<b>CP</b>	<i>Carbohydrate Polymers</i>	<b>Carbohydrate Polymers</b>
<b>CPB</b>	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	<b>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</b>
<b>CR</b>	<i>Chem. Rev.</i>	<b>Chemical Reviews</b>
<b>CRH</b>	<i>C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.</i>	<b>Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances del'Academie des Sciences</b>
<b>CS</b>	<i>Chem. Sci.</i>	<b>Chemical Science</b>
<b>CSR</b>	<i>Chem. Soc. Rev.</i>	<b>Chemical Society Reviews</b>
<b>DT</b>	<i>Dalton Trans.</i>	<b>Dalton Transactions (2003-present)</b>
<b>EJI</b>	<i>Eur. J. Inor. Chem.</i>	<b>European Journal of Inorganic Chemistry</b>
<b>EJOC</b>	<i>Eur. J. Org. Chem.</i>	<b>European Journal of Organic Chemistry</b>
<b>GC</b>	<i>Green Chem.</i>	<b>Green Chemistry</b>
<b>H</b>	<i>Heterocycles</i>	<b>Heterocycles</b>
<b>HCA</b>	<i>Helv. Chim. Acta</i>	<b>Helvetica Chimica Acta</b>
<b>IC</b>	<i>Inorg. Chem.</i>	<b>Inorganic Chemistry</b>
<b>ICA</b>	<i>Inorg. Chem. Acta</i>	<b>Inorganica Chimica Acta</b>
<b>ICC</b>	<i>Inorg. Chem. Commun.</i>	<b>Inorganic Chemistry Communications</b>
<b>JA</b>	<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	<b>Journal of the American Chemical Society</b>
<b>JCP</b>	<i>J. Chem. Phys.</i>	<b>Journal of Chemical Physics</b>
<b>JCR(M)</b>	<i>J. Chem. Res. (M)</i>	<b>Journal of Chemical Research (Microfiche)</b>
<b>JCR(S)</b>	<i>J. Chem. Res. (S)</i>	<b>Journal of Chemical Research (Synopsis) (1997-1999)</b>
<b>JCS</b>	<i>J. Chem. Soc.</i>	<b>Journal of the Chemical Society</b>
<b>JCS(C)</b>	<i>J. Chem. Soc. (C)</i>	<b>Journal of the Chemical Society (C) (1966-1971)</b>
<b>JCS(CC)</b>	<i>J. Chem. Soc. Chem. Commun.</i>	<b>Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1972-1995)</b>
<b>JCS(D)</b>	<i>J. Chem. Soc. Dalton Trans.</i>	<b>Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions (1972-2002)</b>
<b>JCS(P1)</b>	<i>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1</i>	<b>Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions (1972-2002)</b>
<b>JEIMC</b>	<i>J. Enz. Inh. Med. Chem.</i>	<b>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</b>

<b>JFC</b>	<i>J. Fluorine Chem.</i>	<b>Journal of Fluorine Chemistry</b>
<b>JHC</b>	<i>J. Heterocycl. Chem.</i>	<b>Journal of Heterocyclic Chemistry</b>
<b>JMC</b>	<i>J. Med. Chem.</i>	<b>Journal of Medicinal Chemistry</b>
<b>JMPO</b>	<i>J. Mol. Pharm. Org. Proc. Res.</i>	<b>Journal of Molecular Pharmaceutics &amp; Organic Process Research</b>
<b>JOC</b>	<i>J. Org. Chem.</i>	<b>Journal of Organic Chemistry</b>
<b>JOM</b>	<i>J. Organomet. Chem.</i>	<b>Journal of Organometallic Chemistry</b>
<b>JMST</b>	<i>J. Mol. Struct. Theochem.</i>	<b>Journal of molecular structure: THEOCHEM</b>
<b>JTB</b>	<i>J. Theor. Biol.</i>	<b>Journal of Theoretical Biology</b>
<b>MI</b>	<i>Miscellaneous [Book / Journal]</i>	<b>Miscellaneous [Book / Journal]</b>
<b>MOC</b>	<i>Meth. Org. Chem.</i>	<b>Methods of Organic Chemistry</b>
<b>N</b>	<i>Neuroscience</i>	<b>Neuroscience</b>
<b>NAT</b>	<i>Nat.</i>	<b>Nature</b>
<b>NJC</b>	<i>New J. Chem.</i>	<b>New Journal of Chemistry</b>
<b>NPS</b>	<i>News Physiol. Sci.</i>	<b>News in Physiological Sciences</b>
<b>OBC</b>	<i>Org. Biomol. Chem.</i>	<b>Organic and Biomolecular Chemistry 2003-PRESENT</b>
<b>OL</b>	<i>Org. Letters</i>	<b>Organic Letters</b>
<b>OM</b>	<i>Organometallics</i>	<b>Organometallics</b>
<b>OPRD</b>	<i>Org. Proc. Res. Dev.</i>	<b>Organic Process Research &amp; Development</b>
<b>POL</b>	<i>Polyhedron</i>	<b>Polyhedron</b>
<b>PR</b>	<i>Phys. Rev.</i>	<b>Physical Review</b>
<b>RCB(IE)</b>	<i>Russian Chem. Bull.</i>	<b>Russian Chemical Bulletin Int. Edn</b>
<b>RSCA</b>	<i>RSC Advance</i>	<b>RSC Advance</b>
<b>RTC(B)</b>	<i>Recl. Trav. Chim. Pays-Bas</i>	<b>Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas</b>
<b>S</b>	<i>Synthesis</i>	<b>Synthesis</b>
<b>SC</b>	<i>Synth. Commun.</i>	<b>Synthetic Communications</b>
<b>SCI</b>	<i>Science</i>	<b>Science</b>
<b>SL</b>	<i>Synlett</i>	<b>Synlett</b>
<b>SS</b>	<i>Sci. STKE; Sci. Signal.</i>	<b>Science's STKE (Hasta 2007) , Science Signaling (desde 2008)</b>
<b>T</b>	<i>Tetrahedron</i>	<b>Tetrahedron</b>
<b>TAC</b>	<i>Trends Anal. Chem.</i>	<b>Trends in Analytical Chemistry</b>
<b>TL</b>	<i>Tetrahedron Lett.</i>	<b>Tetrahedron Letters</b>

**ABREVIATURAS**

AcOEt:	Acetato de Etilo
AcOH:	Ácido Acético
Acop:	Acoplamiento
Ar:	Anillo Aromático
Bu:	Butilo
<i>n</i> -BuLi:	Butil Litio
Cat:	Catalizador
CCF:	Cromatografía de Capa Fina
COSY:	Correlation Spectroscopy
d:	Doblete
dd:	Doble doblete
DBTCE:	Dibromotetracloroetano
DCM	Diclorometano
DEPT:	Distorsionless Enhanced Polarization Transfer
Deb:	Desboronación
DODPH:	2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-picrilhidrazilo
DIFNOE:	Differential Nuclear Overhauser Enhancement
DMA	Dimetilacetamida
DMF:	Dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
E:	Electrófilo
Et:	Etilo
ESI:	Espectrometría de masas (electrospray)
FAB:	Fast Atom Bombardment
GoD:	Grupo orto-director
Hal:	Halógeno
Het:	Heterociclo
HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital
HMQC:	Hetronuclear Multiple Quantum Correlation
HRMS:	Espectrometría de masas de alta resolución
IR:	Infrarrojo
IE:	Espectrometría de masas (impacto electrónico)
<i>i</i> -Pr:	Isopropilo
LDA:	Diisopropilamido de litio
Lit:	Literatura
LTMP:	2,2,6,6-Tetrametilpiperiduro de Litio
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MCPBA:	Ácido metacloroperbenzoico
Me:	Metilo
m:	Multiplete
NOESY:	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu:	Nucleófilo
Pf:	Punto de fusión
Ph:	Fenilo
PM:	Peso molecular
PPA:	Ácido Polifosfórico
ppm:	Partes por millón
Pto:	Producto
Py:	Piridilo
RC:	Rendimiento Cuántico
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
RMN <sup>13</sup> C:	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H:	Resonancia magnética nuclear de protón
Rto:	Rendimiento
s:	Singulete
S <sub>a</sub> :	Singulete ancho
t:	Triplete
T:	Temperatura
T <sub>amb</sub> :	Temperatura ambiente
T <sub>desp</sub> :	Temperatura de desprotonación
Tf:	Triflato
Th:	Tienilo
THF:	Tetrahidrofurano
TMEDA:	N,N,N',N'-Tetrametiletildiamina
TMS:	Tetrametilsililo
TP:	Triazolopiridina
Ts:	Tosilo
UV:	Ultra Violeta





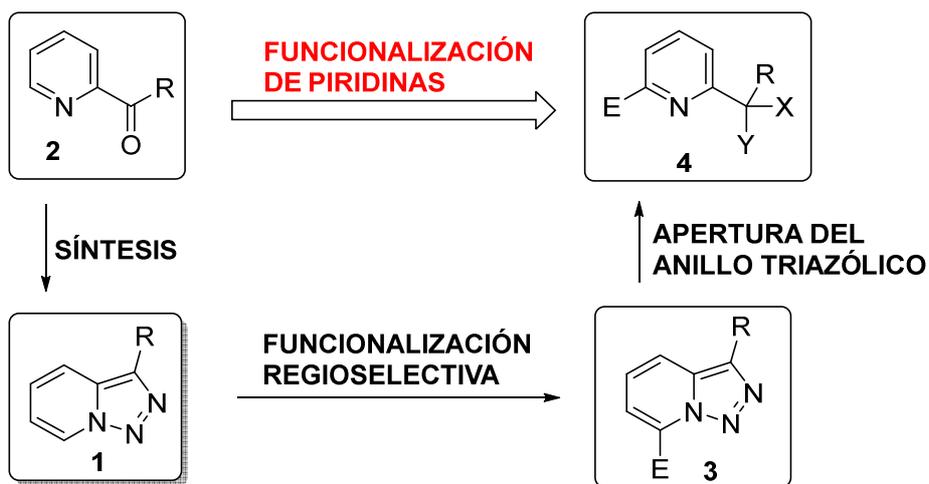
## **I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**



## I.I. INTRODUCCIÓN.

Los compuestos heterocíclicos aromáticos son de gran interés en las ciencias químicas, médicas y agrícolas, así como en ramas adyacentes de ciencia y tecnología. La mayoría de las preparaciones farmacéuticas (antibióticos, neurotrópicos, cardiovasculares, anticancerosos, etc.) son de naturaleza heterocíclica; el uso de nuevos reguladores del desarrollo vegetal y pesticidas basados en estructuras heterocíclicas está cada vez más extendido; nuevas clases de polímeros termoestables, fibras altamente duraderas, pigmentos y colorantes, compuestos de coordinación y superconductores contienen fragmentos heterocíclicos. También 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, el ácido fólico, la clorofila o la vitamina C, presentan estructura heterocíclica (**B-97MI01**).

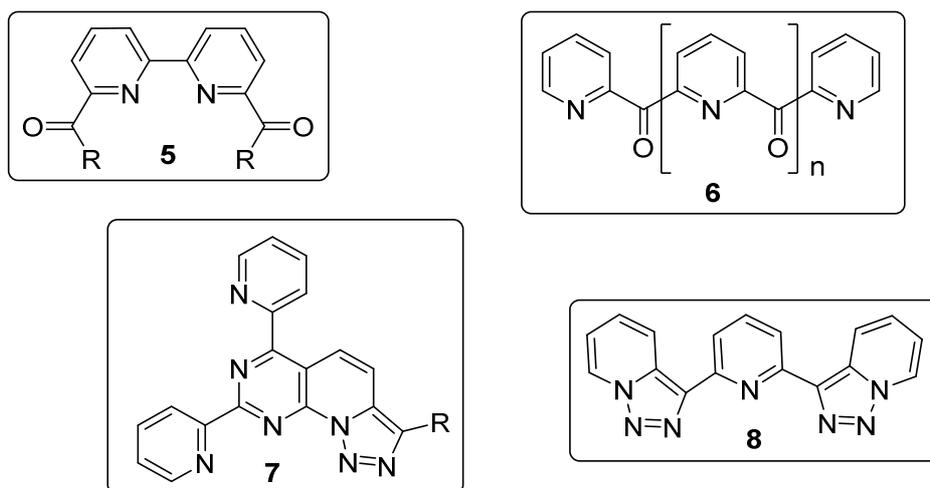
Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** (**Esquema I.1**) son heterociclos constituidos por un anillo de 1,2,3-triazol condensado con un anillo de piridina. A pesar de su simplicidad estructural estos compuestos tienen una reactividad muy peculiar. La química de las triazolopiridinas se ha desarrollado desde los años 80 fundamentalmente por el grupo del Profesor Gurnos Jones, de la Universidad de Keele en Gran Bretaña, (**83AHC79**, **02AHC1**) y nuestro grupo de investigación (**10AHC195**, **02JEIMC359**, **15THC325**), estudiando su reactividad y sus potenciales aplicaciones.



**Esquema I.1.** Metodología de preparación de piridinas 2,6-difuncionalizadas.

La síntesis más generalizada de este tipo de compuestos se lleva a cabo a partir de carbonilpiridinas **2** (**83AHC**, **02AHC1**) (**Esquema I.1**). Una de las estrategias sintéticas más fructíferas para la funcionalización de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** es por reacciones de litiación regioselectiva, dependiente de la temperatura, en la posición C7, para dar lugar a triazolopiridinas disustituidas **3** (**Esquema I.1**). La apertura del anillo de triazol proporciona compuestos con estructura de piridinas disustituidas del tipo **4** (**Esquema I.1**).

Esta metodología, se ha empleado como punto de partida para la obtención de numerosos ligandos polinitrogenados. En la **figura I.1**, se muestran algunos de los ligandos polidentados preparados mediante la metodología descrita (**83AHC79**, **02AHC1**, **02JEIMC359**, **10AHC195**, **15THC325**).

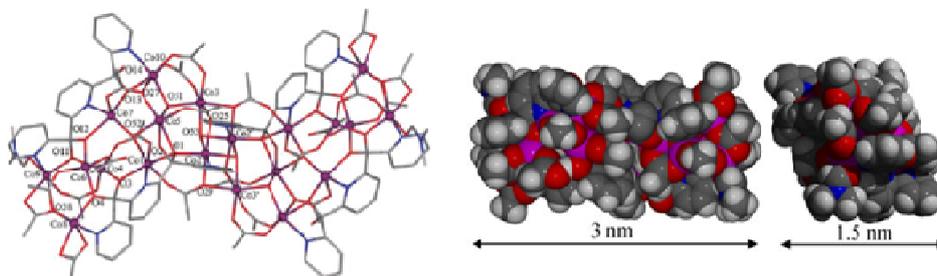


**Figura I.1.** Algunos ligandos polinitrogenados preparados.

Ligandos como las 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas **5** de excepcional importancia como *building block* en química supramolecular (**B-95MI01**) se han obtenido por la metodología arriba mencionada (**97T8257**, **98T15287**).

Por otra parte, se ha demostrado que las oligocarbonilpiridinas **6** preparadas siguiendo esta metodología, son ligandos polinitrogenados que presentan una interesante estructura capaz de formar complejos plurinucleares (**09EJI3361**) con numerosos iones metálicos y en el caso de cationes metálicos paramagnéticos con importantes propiedades como materiales magnéticos (**06AG(E)432**, **07DT3582**, **08EJI3796**, **08IC10674**, **09IC3167**, **10POL1198**, **10DT5020**, **11DT8199**, **12ICC73**) utilizables en diferentes y actuales campos tecnológicos.

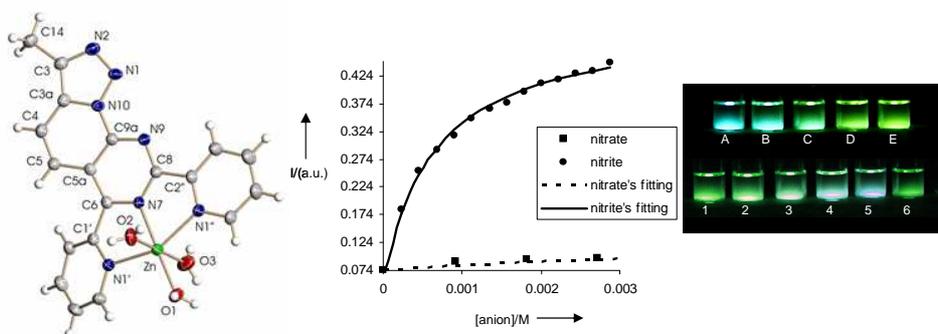
Destaca entre los resultados del grupo de investigación donde se ha realizado esta tesis, la formación del primer complejo icosanuclear de cobalto (**06AG(E)432**) con dimensiones nanométricas y con propiedades súper-paramagnéticas (**Figura I.2**).



**Figura I.2.** Cluster icosanuclear de cobalto con el ligando **6** ( $n=1$ ).

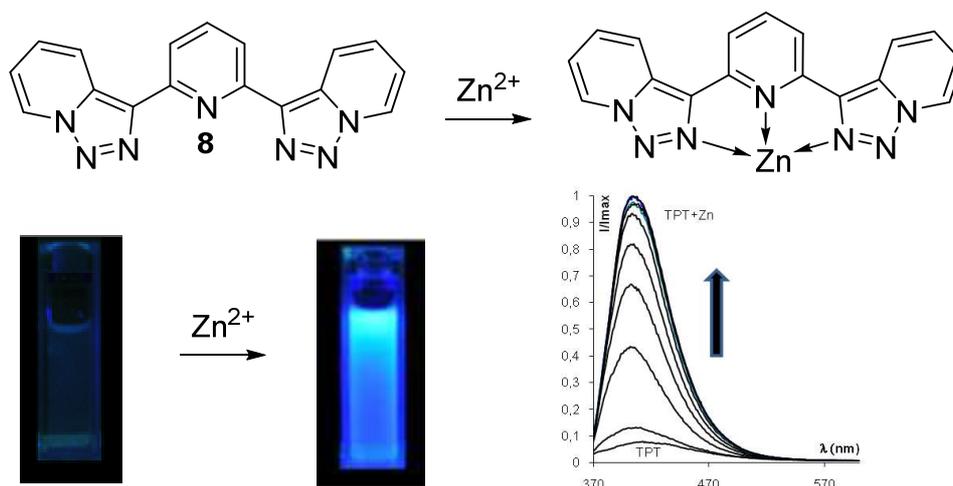
La gran capacidad coordinante de las triazolopiridinas (**02JEIMC359**) y sus derivados, junto con el hecho de que muchos de los derivados que se han sintetizado en los últimos años sean fluorescentes, ha abierto un nuevo campo de desarrollo de sensores moleculares (**B-11MI01**) a partir de triazolopiridinas.

Así, el complejo fluorescente del ligando **7** ( $R = \text{Me}$ ) con  $\text{Zn(II)}$ , forma complejos ternarios con distintos aniones, también fluorescentes, cuya longitud de onda de emisión es diferente dependiendo del contraión (**06JOC9030**). El compuesto **7-Zn(II)** puede considerarse el primer sensor molecular con una triazolopiridina que tiene aplicaciones como sensor de nitritos en presencia de nitratos como muestra la **figura I.3**.



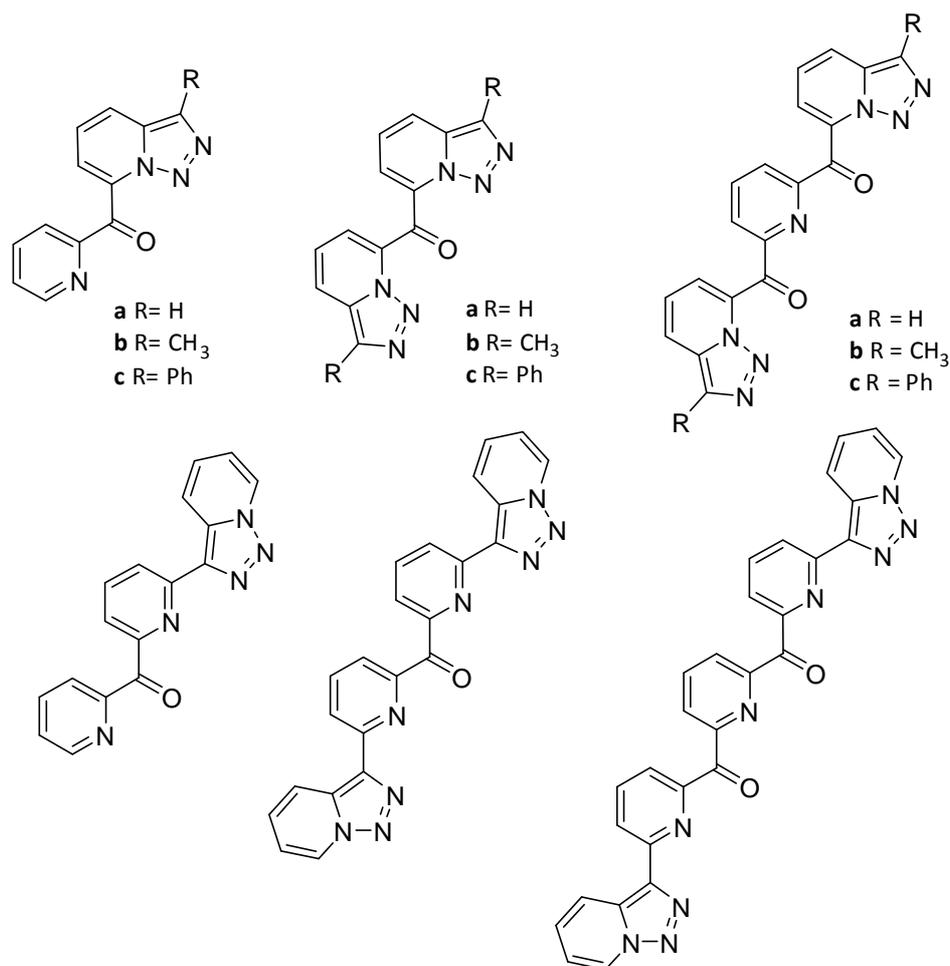
**Figura I.3.** Complejo de  $\text{Zn(II)}$  del ligando **7** ( $R=\text{Me}$ ) y su aplicación como sensor de aniones.

Los sensores de iones  $Zn(II)$ , son de gran importancia biológica (**93PR79**, **96SCI1081**, **B-97MI01**, **00COCB184**, **01BM191**, **03N207**, **03SS19**, **04CCR250**). Más recientemente se ha descrito que el compuesto **8** es un excelente sensor que puede formar complejos ternarios con distintos aniones, presentando una selectividad excelente para nitritos y cianuros (**09NJC2102**). Este es el primer sensor molecular en el que la unidad de triazolopiridina no actúa solo como fluoróforo (**06TL8101**), sino también como unidad coordinante. (**Figura I.4**).



**Figura I.4.** Cambios en la fluorescencia del ligando **8** por adición de  $Zn(II)$ .

Así mismo es de destacar el interés que presentan las triazolopiridinas en el campo de la química médica. Triazolopiridil-piridilcetonas (**Figura I.5**) se han estudiado como agentes antileishmaniasis y su interacción con ADN puede ser un mecanismo que explique la actividad encontrada (**14BMC4018**). También compuestos de tipo triazolopiridopirimidinas **7** [**a**]  $R = H$ , [**b**]  $R = CH_3$ , [**c**]  $R = Ph$ ] han demostrado interactuar con el ADN y actuar como "photocleavers" del mismo, presentando actividad antiprotozoica frente a diferentes tipos de Leishmania (**15OBC4903**).



Esquema I.5. Compuestos estudiados como leishmanicidas.

Los resultados obtenidos en la preparación de ligandos polinitrogenados, han permitido la participación del equipo de investigación en el que se ha realizado esta tesis en el desarrollo de dos proyectos cuyo tema de investigación es "Aplicación de la Química Supramolecular al Diseño, Síntesis y Estudio de Compuestos Bioactivos de Acción Antiinflamatoria, Antitumoral o Antiparasitaria", concedidos por el Ministerio de Ciencia y Tecnología, dentro del programa CONSOLIDER-INGENIO 2010 (CSD 2010-00065) y por la Generalitat Valenciana, dentro del programa PROMETEO (2011/008), respectivamente.

## I.II. OBJETIVOS.

En este contexto la Tesis que se presenta se ha centrado en ampliar el conocimiento de la reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con el objetivo de obtener, por una parte, nuevos derivados potencialmente interesantes como sensores y por otra mejorar las propiedades físicas de compuestos biológicamente activos. A continuación se detallan los objetivos planteados.

### I.II.1. Estudio de funcionalización del anillo triazolopiridínico mediante reacciones de arilación directa.

Con el objetivo de ampliar el estudio de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, se consideró interesante estudiar las reacciones de arilación directa (**07CR174**, **07CSR1036**, **07CSR1058**, **11CR1315**) catalizadas por paladio de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con el objetivo de obtener triazolopiridinas C3 funcionalizadas con grupos arilo o heteroarilo. Se estudiarán asimismo, las reacciones de arilación, y heteroarilación de 7-halotriazolopiridinas abriendo la posibilidad de funcionalización de la posición C7 de las triazolopiridinas con heterociclos nitrogenados  $\pi$ -excedentes y obtener triazolopiridinas 3 y/o 7 substituidas por grupos arilo o heteroarilos, compuestos fluorescentes de interés como sensores de iones metálicos, aniones y aminoácidos (**06JOC9030**, **09NJC2102**) (Figura I.6).

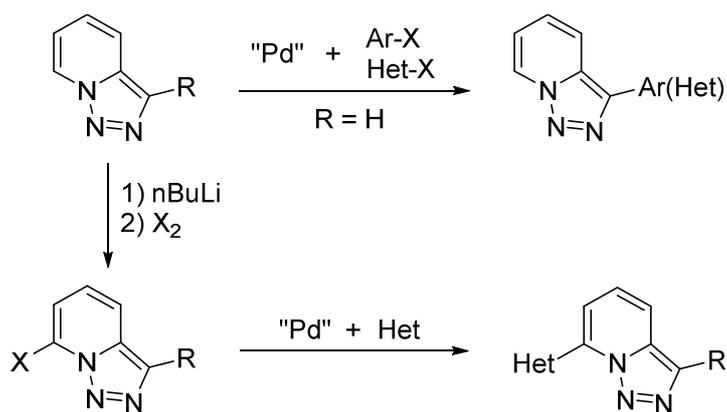
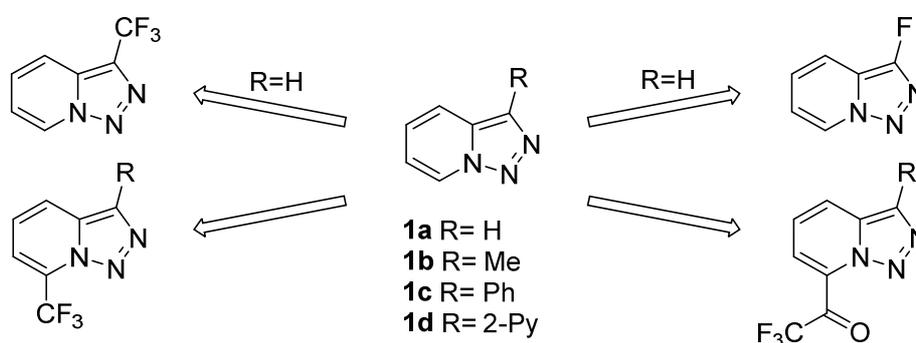


Figura I.6. Planteamiento de la síntesis de arilación directa de triazolopiridinas.

### I.II.2. Introducción de átomos de flúor o grupos fluorados en triazolopiridinas.

La introducción de átomos de flúor o grupos fluorados en átomos de carbono de un compuesto permite cambiar las propiedades, de adsorción, distribución o metabolismo de muchos fármacos, por ello, es un objetivo en química farmacéutica el desarrollo de metodologías de fluoración de compuestos heterocíclicos (**08JMC4359**).

La introducción de átomos flúor o grupos fluorados en triazolopiridinas es un tópico que no se había estudiado hasta la fecha (**83AHC79**, **02AHC1**, **02JEIMC359**, **B-09MI01**, **10AHC195**, **15THC325**). El segundo objetivo de esta tesis ha sido el estudio de metodologías para la fluoración directa de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina, la trifluorometilación y la introducción de grupos trifluorocarbonilo como se recoge en la **figura I.7**.



**Figura I.7.** Planteamiento de funcionalización con flúor o grupos fluorados de triazolopiridinas.

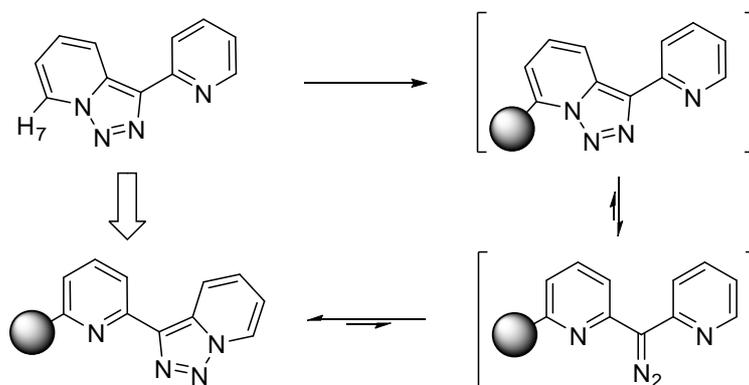
### I.II.3. Obtención de derivados polinitrogenados de 3-(piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

La 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** es un sistema isoestructural a las biperidinas con una alta capacidad coordinante (**94JCS(D)2615**, **98T15287**).

Cuando se funcionaliza en posición C7 mediante litiación regioselectiva y posterior reacción con electrófilos (**83AHC79**, **02AHC1**, **02JEIMC359**, **10AHC195**, **15THC325**), se obtienen triazolopiridinas que sufren una isomerización anillo cadena anillo (ACA) formándose distintos tipos de compuestos dependiendo del carácter electrónico del grupo introducido (**05OBC3905**). Cuando el grupo introducido es un grupo electrón atractor, el equilibrio a través del diazo compuesto se

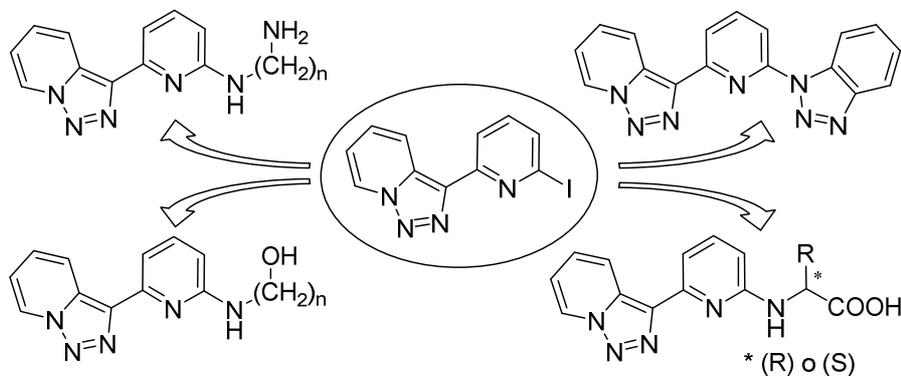
desplaza completamente para dar lugar a piridinas 2,6-disustituidas con una agrupación triazolopiridínica y el sustituyente introducido (**Figura I.8**).

Estos compuestos son polidentados y con propiedades fluorescentes lo que les da un valor añadido en el campo de los sensores (**B-11MI01**).



**Figura I.8.** Funcionalización e isomerización ACA en 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

El tercer objetivo de esta tesis se basa en desarrollar nuevas metodologías de funcionalización de sistemas basados en la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina para obtener ligandos polinitrogenados y fluorescentes. Se estudiarán reacciones de sustitución nucleofílica aromática o reacciones de acoplamiento cruzado tipo Ullmann-Goldberg (**1906BCG1691**, **04AG(E)1043**) a partir de yodopiridiltriazolopiridinas, usando como coreactivos aminas, diaminas, triaminas, aminoalcoholes, benzotriazoles (**13ASC421**) y aminoácidos naturales (**98JA12459**) incorporando en este último caso quiralidad a las moléculas (**Figura I.9**).



**Figura I.9.** Funcionalizaciones planificadas en la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

**I.II.4. Aplicaciones como sensores de los receptores fluorescentes polinitrogenados obtenidos.**

En el tercer objetivo se ha planteado la síntesis de los compuestos polinitrogenados con estructura triazolopiridínica que deben ser fluorescentes y en su caso quirales lo que constituye una fuente importante de ligandos con características especiales, capaces de coordinar con cationes, aniones, nucleótidos e incluso ADN generando de esta forma variadas aplicaciones como sensores **(09NJC2102)**. El estudio de estas potenciales aplicaciones de los compuestos sintetizados en el capítulo anterior constituye el cuarto y último objetivo de esta tesis doctoral.

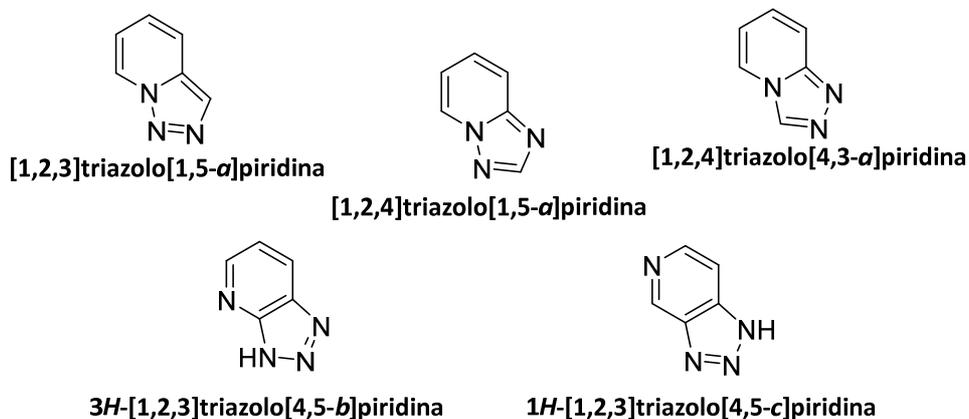


**II. QUIMICA DE LAS [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS.  
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.**



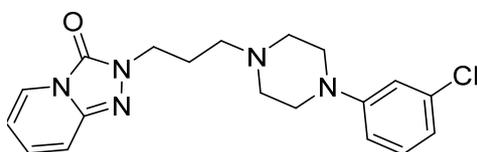
## II.I. INTRODUCCIÓN.

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 ha sido menos estudiada. 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 [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas ha sido objeto de varias revisiones. La primera fue publicada en 1961 por Mosby (**61CHC1411**). 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 compuestos publicada hasta 1981 (**83AHC79**).

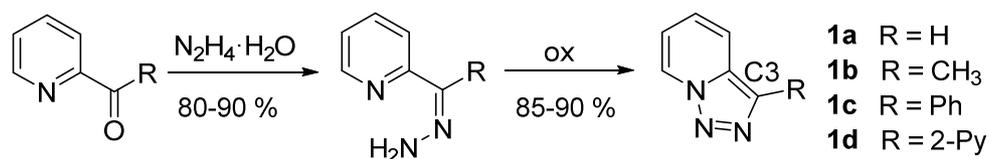
En las ediciones primera y segunda del *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* se recopilan los principales métodos de síntesis de triazolopiridinas (**84CHEC-I(5)887, 96CHEC-II(8)383**). La síntesis, reactividad y propiedades de estos sistemas hasta el 2002 fue revisada por G. Jones (**02AHC1**).

Una revisión de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas fue realizada por B. Abarca en 2002 (**02JEIMC359**) y posteriormente actualizada por B. Abarca y G. Jones en 2010 (**10AHC195**).

Recientemente, Ballesteros-Garrido y Abarca han publicado un capítulo de un libro donde se revisa la química de estos sistemas junto a la de los [1,2,3]benzotriazoles (**15THC325**).

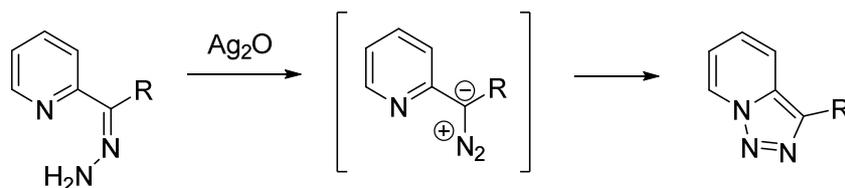
## II.II. SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS.

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**).



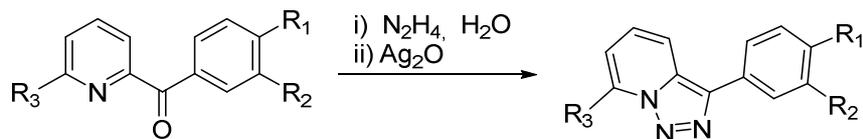
**Esquema II.1.** Síntesis de triazolopiridinas 3-sustituidas.

Boyer, Borgers y Wolford (**57JA678**) publicaron la primera síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas. En esta utilizaban Ag<sub>2</sub>O para oxidar 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.02**).



**Esquema II.2.** Primera síntesis de triazolopiridinas.

Mayor y Wentrup (**75JA7467**) aplicaron la misma metodología para la obtención de una serie de triazolopiridinas 3-fenil sustituidas (**Esquema II.3**).

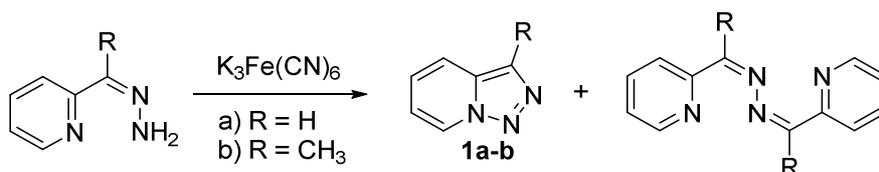


	a	b	c	d <sup>a</sup>	e <sup>a</sup>	f	g	h	i
R <sub>1</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	CN	H	H	H	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub>
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	
R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	
Rendimiento	71%	30%	71%	10%	73%	60%	40%	36%	37%

<sup>a</sup> Se usó como Oxidante MnO<sub>2</sub>

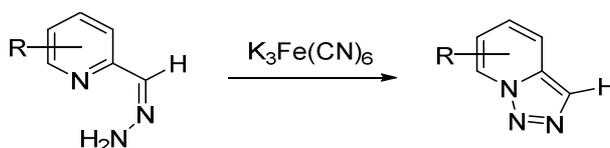
**Esquema II.3.** Aril triazolopiridinas sintetizadas por Mayor y Wentrup.

Simultáneamente a los estudios de Boyer, Bower y Ramage (**57JCS4506**) obtuvieron [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas utilizando hexacianoferrato potásico como agente oxidante en lugar de Ag<sub>2</sub>O. Mediante este procedimiento sintetizaron la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** y la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**, junto con otros productos secundarios (**Esquema II.4**).



**Esquema II.4.** Oxidación con hexacianoferrato potásico.

Jones y Sliskovic utilizaron el mismo procedimiento para la obtención de la 7-metiltriazolopiridina y la 4-metiltriazolopiridina (**Esquema II.5**) (**82JCS(P1)967**, **85JCS(P1)2719**).

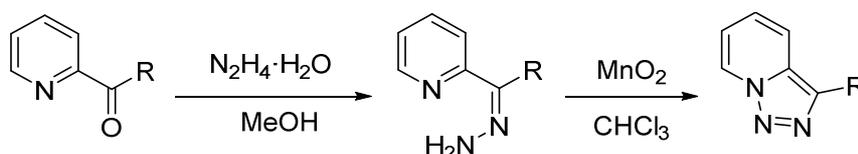


**Esquema II.5.** Oxidación con hexacianoferrato potásico.

Otros agentes han sido utilizados para la oxidación de las hidrazonas tales como peróxido de níquel, tetraacetato de plomo, diacetoxi-yodobenceno, sales de cobre(II) y dióxido de manganeso (**83AHC79**). También se encuentran ejemplos en la literatura de oxidación al aire de las correspondientes hidrazonas (**94JCS(D)2615**, **60JOC304**).

Se han descrito otros sistemas de piridil hidrazonas que ciclan a triazolopiridinas en presencia de perclorato de zinc y aire (**12ICC162**).

Si se comparan todos los métodos de síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas en los que se parte de 2-piridil aldehídos o cetonas, que se hacen reaccionar con hidrazina 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.6**). B. Abarca *et al.* utilizaron este reactivo para sintetizar triazolopiridinas en escala de gramo (**98T15287**).

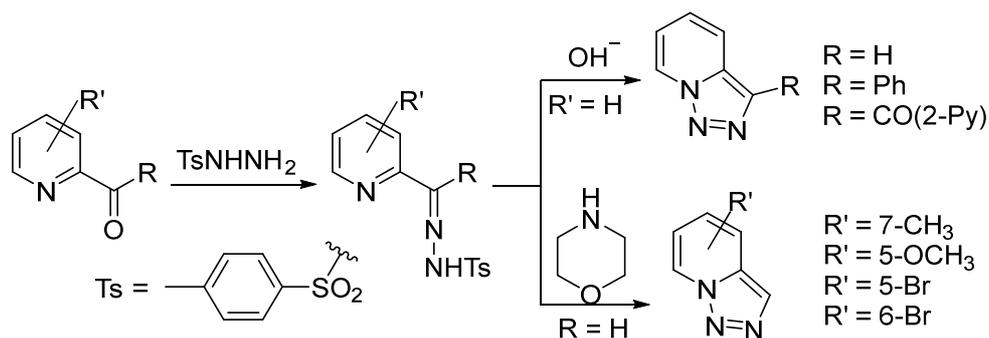


**Esquema II.6.** Síntesis de las triazolopiridinas mediante la estrategia hidrazina/MnO<sub>2</sub>.

Hirayama *et al.*, han estudiado recientemente esta oxidación empleando catálisis de cobre(II) (**14CEJ4156**).

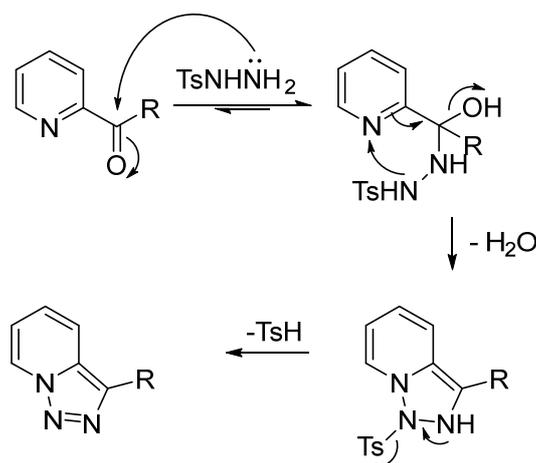
Con el fin de evitar el paso de oxidación, Boyer y Goebel (**60JOC304**) desarrollaron otra estrategia para la síntesis de triazolopiridinas. En esta, el correspondiente 2-piridil aldehído o 2-piridil cetona se hacía reaccionar con tosilhidrazina y la tosilhidrazona resultante se trataba con una base (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.7**).

Posteriormente también se han utilizado otras bases como la morfolina por ejemplo para la preparación de 7-metiltriazolopiridina (**82JCS(P1)967**) y 5-metoxitriazolopiridina (**83JCR(M)1341**) o más recientemente para la síntesis de los bromo derivados (**Esquema II.7**) (**97T8257**).



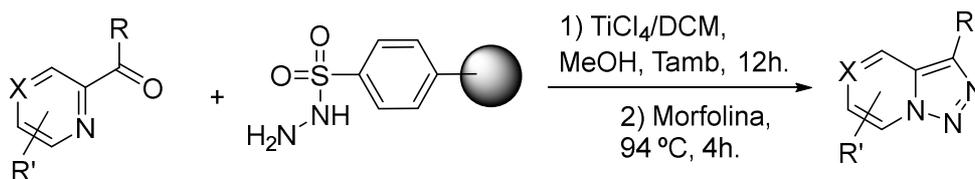
**Esquema II.7.** Síntesis de las triazolopiridinas mediante la estrategia  $\text{TsNH}_2\text{NH}_2/\text{base}$ .

Reimlinger *et al.* (**64CB339**) sintetizaron la 3-feniltriazolopiridina y 3-(piridin-2-il)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.8**).



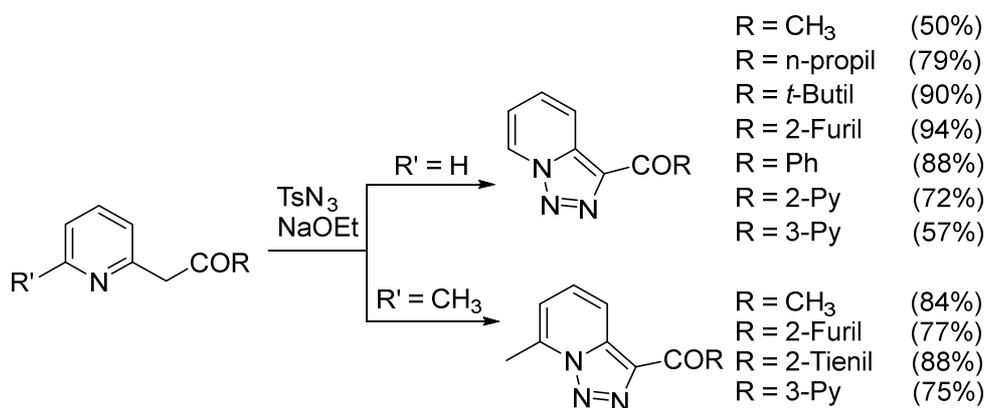
**Esquema II.8** Mecanismo propuesto por Reimlinger para la síntesis con  $\text{TsNHNH}_2/\text{base}$ .

Esta metodología, también se ha aplicado usando técnicas de fase sólida para la formación de diferentes triazoloazinas (**04TL6129**), (**Esquema II.9**).



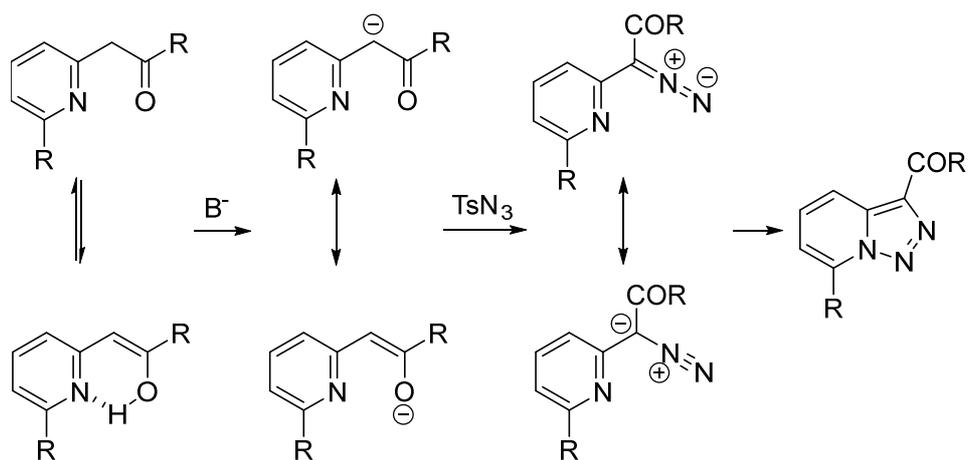
**Esquema II.9.** Aplicación en fase solida a la síntesis de triazolopiridinas.

Paralelamente a estos estudios, Regitz obtuvo derivados triazolopiridínicos con rendimientos entre moderados y altos (50-88%) por reacción de 2-acilmetilpiridinas con tosilazida ( $\text{TsN}_3$ ) en presencia de una base fuerte como etóxido sódico (**65AG428**, **66CB2918**) (**Esquema II.10**).

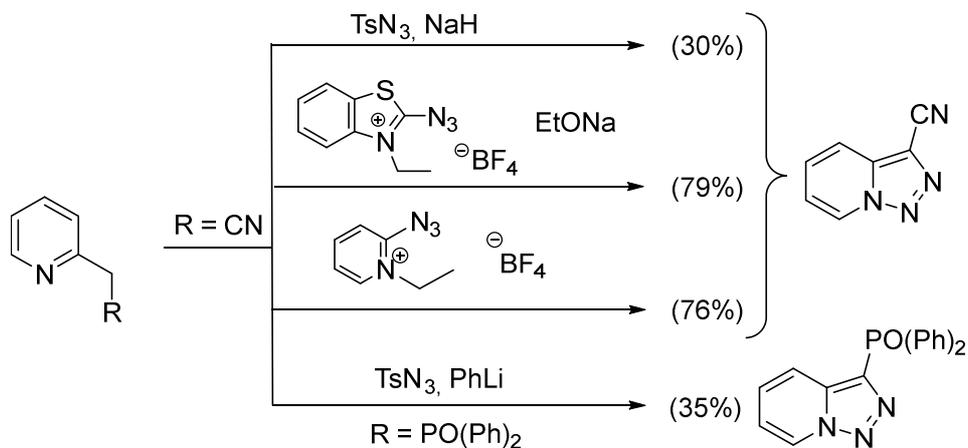


**Esquema II.10.** Derivados de Regitz.

Para explicar esta transformación Regitz propuso un mecanismo en el que primero se daba una desprotonación en el  $\text{CH}_2$  por acción de la base, seguida por la reacción del enolato formado con la tosilazida, para formar finalmente el diazo compuesto que cicla y da lugar a la triazolopiridina (**Esquema II.11**).

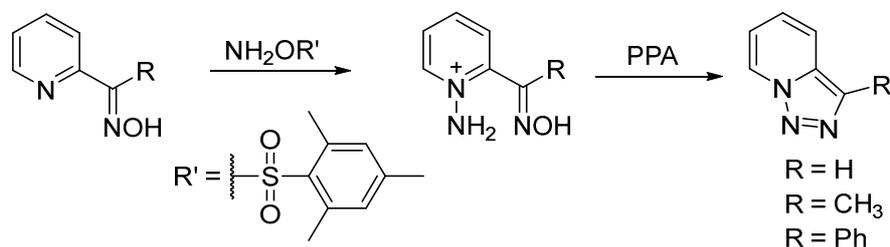
Esquema II.11. Mecanismo propuesto con  $\text{TsN}_3$ .

Jones *et al.* también abordaron la síntesis de la 3-cianotriazolopiridina mediante esta estrategia, pero usando hidruro sódico como base (**95T10969**). Este mismo producto también se ha sintetizado utilizando otras azidas como son: tetrafluoroborato de 2-azido-3-etilbenzotiazolio con etóxido sódico (**78HCA97**) o tetrafluoroborato de 2-azido-1-etilpiridinio (**87SC983**). Por otra parte, Regitz y Anschütz obtuvieron el óxido de difenil-triazolopiridil-fosfina por reacción del 2-piridildifenilfosfonilmetano con tosiazida y fenil-litio (**Esquema II.12**) (**69CB2216**).



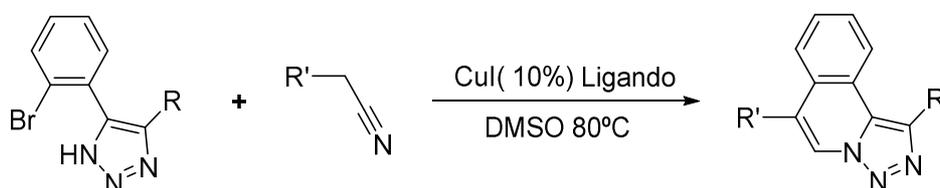
Esquema II.12. Síntesis de triazolopiridinas con distintas fuentes de azida.

Tamura *et al.* describieron una ruta sintética de triazolopiridinas diferente basada en la ciclación intramolecular de las sales de N-amina de oximas de 2-piridil-carbaldehidos o cetonas, por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA), formando las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas correspondientes (**Esquema II.13**) (75JHC481).



Esquema II.13. Síntesis de Tamura.

Un nuevo método de síntesis de triazolopiridinas se ha descrito recientemente por reacción de nitrilos con 1,2,3-triazoles y catálisis de Cu(I) como se describe en el **esquema II.14**(13OBC8171).



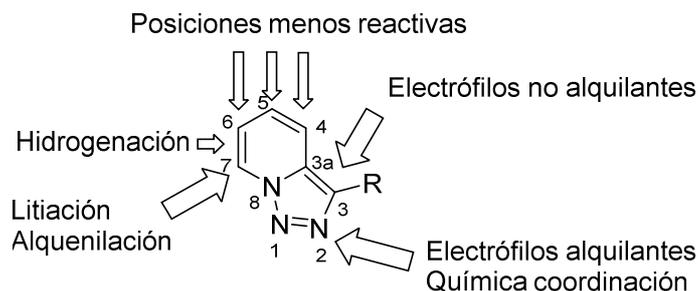
Esquema II.14. Síntesis de Zhou *et al.*

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

Como se ha comentado anteriormente, Boyer y Woldford (57JA678, 58JA2741) en los años 50 fueron los primeros en sintetizar moléculas de tipo [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina. 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 Sliskovic, en los años 80, y posteriormente Abarca y Ballesteros (83AHC79, 84CHEC-I(5)887, 96CHEC-II(8)383, 02AHC1, 02JEIMC359, 10AHC195, 15THC325).

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.3**). Así, como se desarrollará más

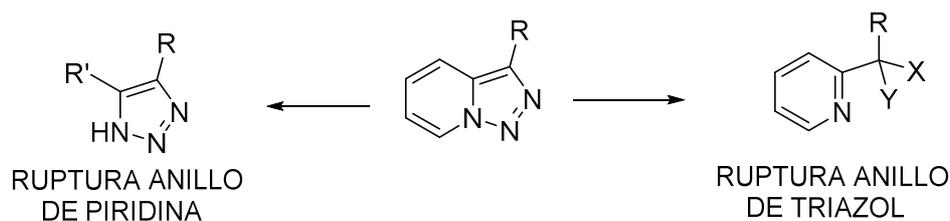
adelante, las posiciones C3, C7 y N2 de las triazolopiridinas se han establecido como las más reactivas.



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

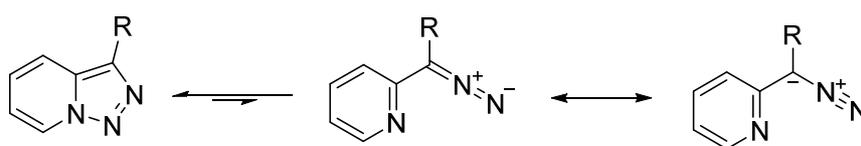
Las posiciones C4, C5 y C6 son las menos reactivas de este heterociclo. Si bien hay ejemplos en la literatura de triazolopiridinas sustituidas en estas posiciones, estas se han obtenido mediante la síntesis clásica a partir de piridinas previamente sustituidas.

Las triazolopiridinas pueden sufrir distintos tipos de reacciones de funcionalización, así como de apertura tanto del anillo de triazol como del anillo piridínico, aunque estas últimas reacciones están poco estudiadas (**Esquema II.15**).



**Esquema II.15.** Reacción de apertura en triazolopiridinas.

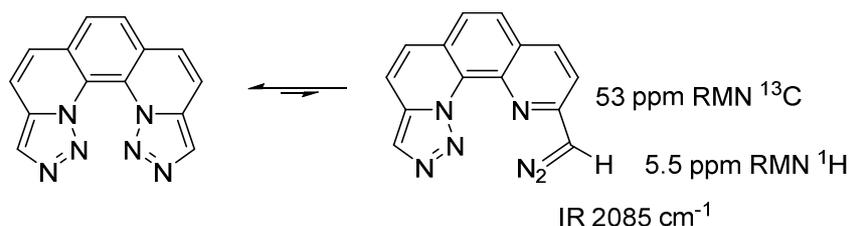
Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y sistemas benzoanálogos, presentan un equilibrio tautomérico triazolopiridina-diazoimina (**Esquema II.16**).



**Esquema II.16.** Equilibrio triazolopiridina-diazoimina.

Este equilibrio se ha denominado como una isomería anillo-cadena (ring-chain isomerism RCI) (**57JA678**, **99T12881**, **05OBC3905**, **08T11150**) y también como una isomería de valencia (**10T2863**), así mismo recientemente también se ha denominado como una ciclación 1,5-dipolar (**14T8648**). En esta memoria asumiremos la denominación tautomería anillo-cadena (**10T2863**).

La estructura cíclica de triazolopiridinas es la predominante tal como se observa por estudios de RMN e IR. En el año 2008, se hizo un estudio teórico (**08T11150**) en el que se mostró que la estructura cíclica de las triazolopiridinas es mucho más estable. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado experimentalmente la presencia del tautómero diazoderivado en solución del hexaaza[5]heliceno (**13TL4316**, **14T8750**) (con estructura de bis-([1,2,3]triazolo)[1,5- $\alpha$ :5',1'-k][1,10]fenantrolina) siendo uno de los pocos ejemplos existentes (**Esquema II.17**).

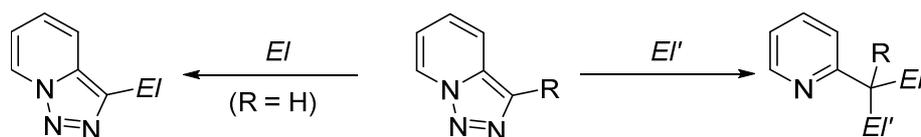


**Esquema II.17.** Equilibrio triazolopiridina-diazocompuesto en un hexaaza[5]heliceno.

### II.III.1. Reactividad de las [1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridinas frente a electrófilos no alquilantes.

En función de la naturaleza del electrófilo no alquilante, las [1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridinas sufren dos tipos de reacciones (**Esquema II.18**):

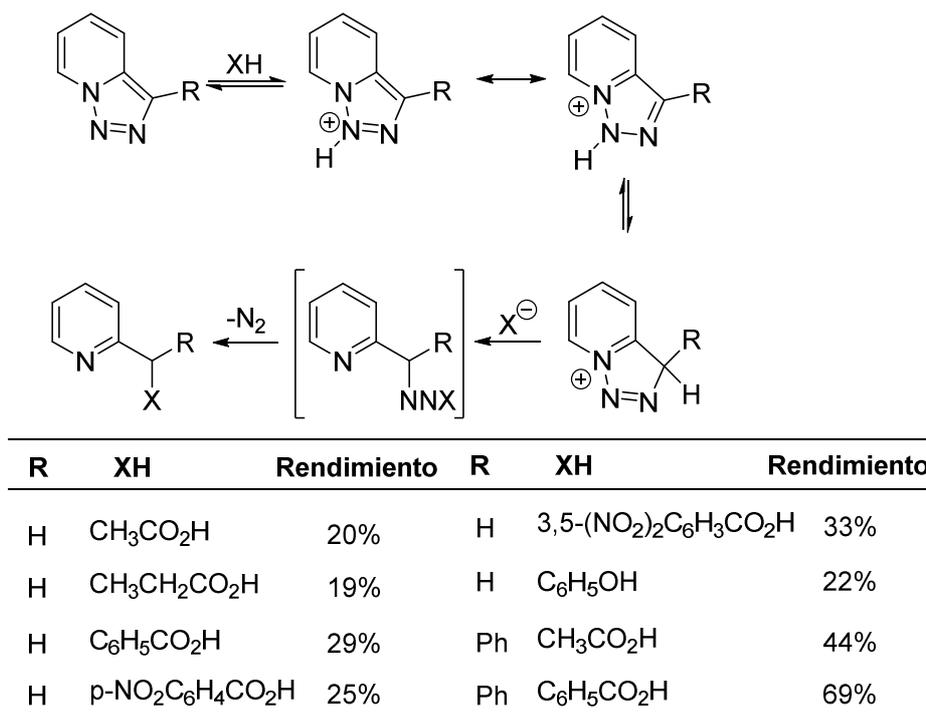
- Sustitución en la posición C3 (solo en el caso del compuesto en el que R = H).
- Apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno.



**Esquema II.18.** Reacción de las triazolopiridinas con electrófilos no alquilantes.

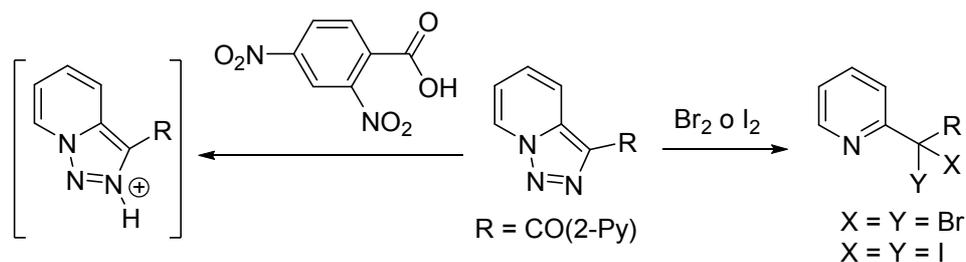
La primera publicación sobre la reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con electrófilos fue escrita por Boyer y Wolford en 1958 (**58JA2741**). En este estudio se demuestra que las triazolopiridinas se protonan a temperatura ambiente con ácidos minerales y se propone que la posición de protonación corresponde al átomo N1.

En cambio, los autores demuestran que las triazolopiridinas con ácidos carboxílicos y fenoles a altas temperaturas sufren ruptura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno para formar ésteres o éteres de 2-piridilmetanoles con rendimientos moderados. El mecanismo propuesto para esta transformación está basado en la protonación de N1 (**Esquema II.19**).



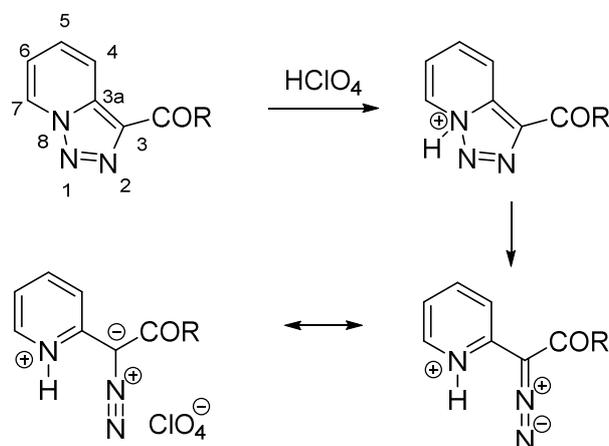
**Esquema II.19.** Mecanismo de apertura del anillo de triazol.

Boyer y Goebel indicaron posteriormente, que la 3-(1- $\alpha$ -picolinoil)triazolopiridina reacciona con el ácido 3,5-dinitrobenzoico dando la sal correspondiente sin resolver la posición de protonación (**60JOC304**). 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.20**) (**60JOC304**, **81JCS(P1)78**).



**Esquema II.20.** 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 (**66CB2918**). 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.21**) sin que se haya observado, según el autor, la liberación de nitrógeno.

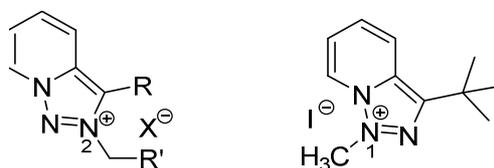


**Esquema II.21.** Protonación de triazolopiridinas con  $\text{HClO}_4$ .

La posición de protonación en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina ha sido discutida por Armarego, sugiriendo que la protonación ocurre exclusivamente en el nitrógeno N2, basándose en los valores de  $\text{pK}_a$  obtenidos a través de estudios espectroscópicos de UV (**65JCS2778**).

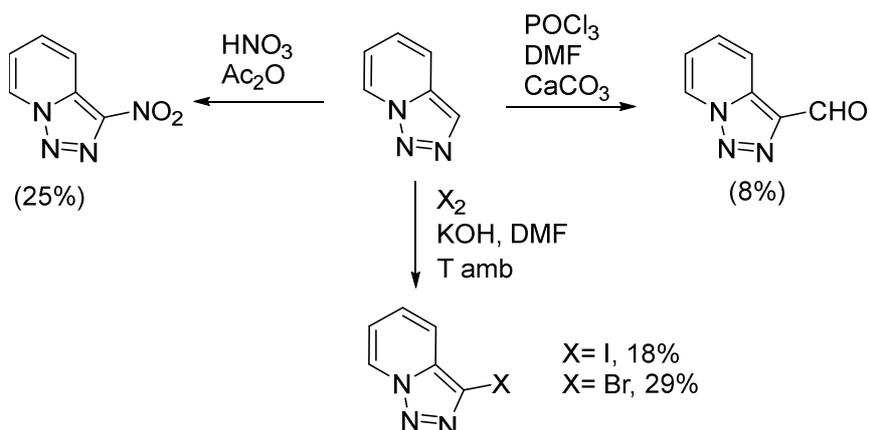
Esta sugerencia ha sido confirmada posteriormente y se encuentra descrita en dos interesantes publicaciones. En el primero de estos trabajos (**90JCR(S)9**, **90JCR(M)347**) se estudia la cuaternización de las triazolopiridinas con haluros de

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 (**Figura II.4**). En un segundo trabajo, que se apoya en cálculos teóricos, se confirma que efectivamente el N2 es la posición de cuaternización más favorecida (**93T4307**).



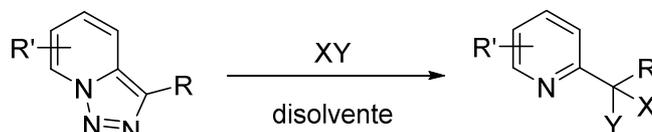
**Figura II.4.** Alquilación de triazolopiridinas.

Las únicas reacciones de sustitución electrofílica descritas hasta el momento para la posición C3 de la triazolopiridina **1a** son la formilación de Vilsmeier (**70JCS(C)688**), la nitración (**81JCS(P1)78**) y las halogenaciones (yodación y bromación) en medio básico (**06TL8101**). Las dos primeras reacciones fueron descritas por Jones *et al.* y dan lugar a la 3-nitrotriazolopiridina y la triazolopiridina 3-carbaldehído en bajos rendimientos, mientras que las halogenaciones han sido descritas por Abarca *et al.* más recientemente (**Esquema II.22**). Es de destacar que las halogenaciones en medio básico solo dan lugar a sustitución en C3, y no a apertura.



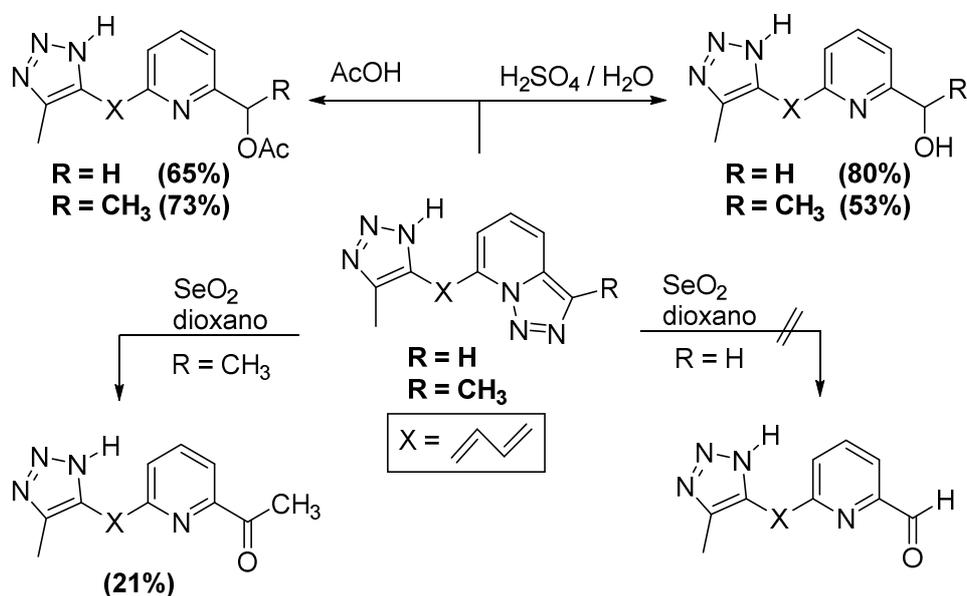
**Esquema II.22.** Nitración, formilación de Vilsmeier y halogenación de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

Jones *et al.* 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.23**) (**85JCS(P1)2719**). Las distintas condiciones ensayadas y los rendimientos de los productos obtenidos se encuentran recogidos en la **tabla II.1**.



**Esquema II.23.** Apertura de triazolopiridinas.

Posteriormente, Abarca y Ballesteros estudiaron las aperturas de dienos de triazolopiridinas con los electrófilos, ácido sulfúrico diluido, ácido acético y dióxido de selenio en dioxano (**Esquema II.24**) (**02ARK145**).



**Esquema II.24.** Apertura de dienos.

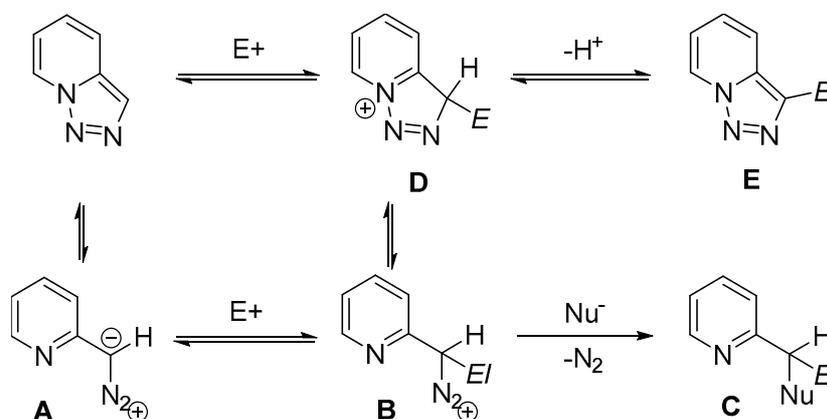
Tabla II.1. Condiciones ensayadas por Jones *et al.* para la apertura de triazolo-piridinas.

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

### II.III.2. Mecanismos de apertura de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

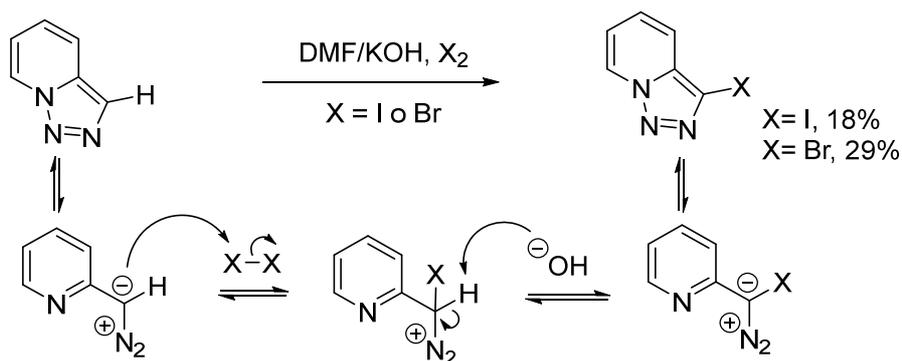
En la literatura se encuentran descritas dos alternativas mecanísticas para la apertura de triazolopiridinas por reacción con electrófilos. La primera de ellas, propuesta por Jones, propone un mecanismo basado en un proceso iónico que permite explicar tanto la sustitución electrofílica en la posición C3, reacciones de nitración y/o formilación, como la apertura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno por reacción con otros electrófilos no alquilantes ( $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{SeO}_2$ ), dando lugar a piridinas sustituidas (**81JCS(P1)78**).

Este mecanismo se basa en el equilibrio existente entre la forma abierta **A** y la forma cerrada del anillo de triazol (**Esquema II.25**), así como el mismo equilibrio entre la forma abierta **B** y la 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**.



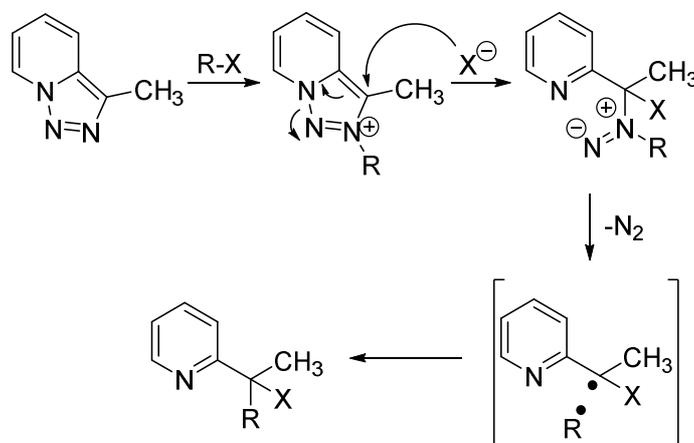
Esquema II.25. Mecanismo iónico.

Para las halogenaciones en medio básico (**06TL8101**) en la posición C3 de la triazolopiridina, Abarca y Ballesteros propusieron también un mecanismo iónico (**Esquema II.26**).



**Esquema II.26.** Mecanismo de halogenación en medio básico de triazolopiridinas.

Estos mismos autores en 1998 (**98T9785**) llevaron a cabo un estudio mecanístico de la reacción de apertura del anillo de triazol y pérdida de  $N_2$  con 3-metiltriazo-piridina 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.27**). En el primer paso de este mecanismo el electrófilo es atacado por el  $N_2$ , a continuación el nucleófilo ataca a la posición C3 lo cual provoca que el anillo de triazol se abra y pierda nitrógeno formando dos radicales. La combinación de ambos radicales da lugar finalmente a la piridina 2-sustituida. La presencia de un radical etilpiridil explica la formación de productos secundarios.



**Esquema II.27.** Mecanismo radicalario de apertura de triazolopiridinas.

Para evidenciar la presencia de los radicales libres en el medio de reacción se recurrió al uso de DOPPH (2,2-di-(4-ter-octilfenil)-1-picrilhidrazilo), un radical estable que se usa como *scavenger* (Figura II.5).

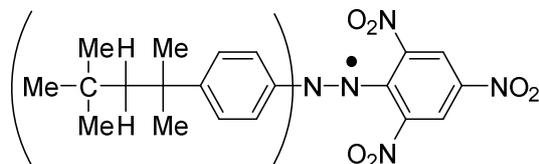


Figura II.5. 2,2-di-(4-ter-octilfenil)-1-picrilhidrazilo.

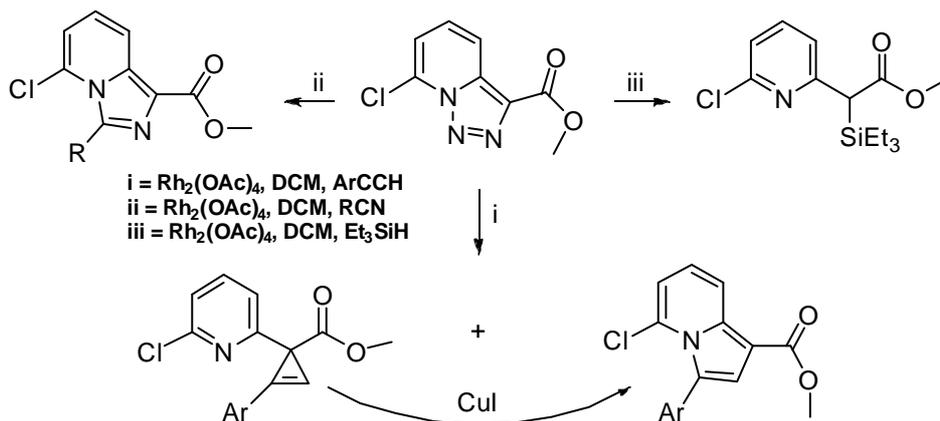
Cuando la descomposición de la sal se realiza en acetonitrilo como disolvente y en presencia de DOPPH se observa un cambio de color de violeta (color característico del DOPPH en disolución) a amarillo. El cambio de color indica la interacción entre el DOPPH y los radicales libres en el medio de reacción. Así mismo, se captaron con nitrosobenceno, y se detectaron por EPR, diversos radicales que justificaron el mecanismo propuesto (98T9785).

### II.III.3. Otras aperturas del anillo triazólico en [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

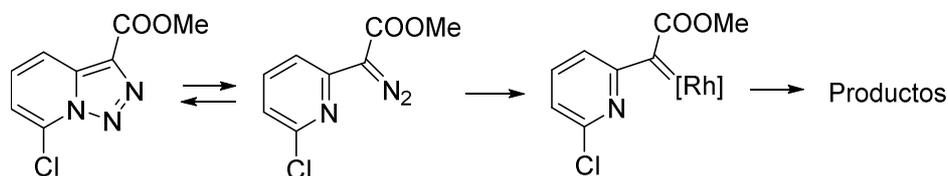
Gevorgyan *et al.* (07AG(E)4757) han mostrado que en las triazolopiridinas sustituidas con grupos electrón atrectores (Cl, COOMe) en posiciones C3 y C7 puede romperse el anillo triazólico por catálisis con  $Rh_2(OAc)_4$  para dar lugar a distinto tipo de compuestos.

Así, tomando como modelo la 7-cloro-3-carboximetiltriazolopiridina, se obtienen piridilciclopropenos e indolizinas. Por reacción con nitrilos, se obtienen imidazopiridinas con altos rendimientos en las mismas condiciones. Los piridilciclopropenos los transforma en indolizinas con catálisis de Cu(I) (07OL4463) (Esquema II.28).

La justificación mecanística está asociada al equilibrio tautomérico anillo-cadena descrito anteriormente y activado por los grupos electrón-atradores en C3 y C7 que estabilizan el tautómero diazoimínico. Gevorgyan sugiere que se forma un carbeno de Rodio responsable de esta reactividad (Esquema II.29). La presencia de estos carbenos se ha demostrado usando trietilsilano como método para atrapar estas especies de acuerdo con Doyle *et al.* (88JOC6158) captando el piridilsilano.

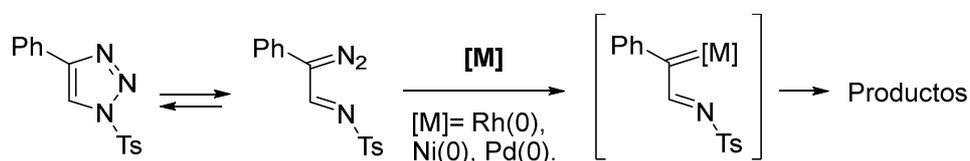


Esquema II.28. Aperturas catalizadas por rodio.



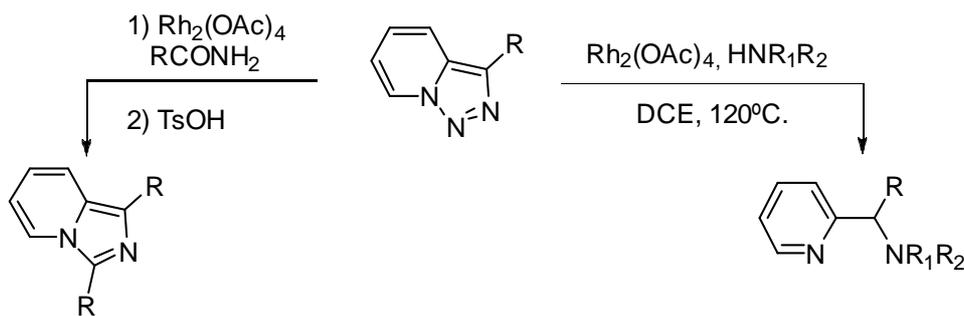
Esquema II.29. Mecanismo de apertura con acetato de rodio.

La generalización de este tipo de aperturas ha sido realizada por Gevorgyan *et al.* (**12AG(E)862**) y es aplicable a cualquier 1,2,3-triazol como se muestra en el siguiente esquema (**Esquema II.30**).



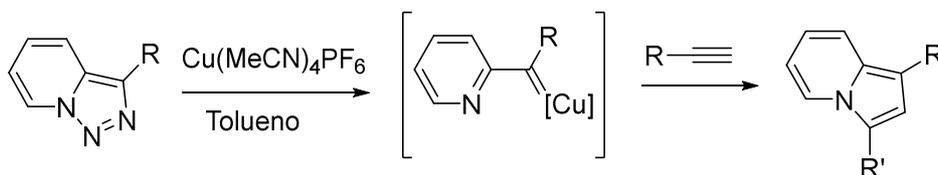
Esquema II.30. Mecanismo de apertura de 1,2,3-triazoles catalizada por metales.

Gevorgyan (**14AG(E)14191**) ha utilizado esta reacción de apertura para obtener piridilaminas e imidazopiridinas en altos rendimientos a partir de triazolopiridinas sin necesidad de que posean sustituyentes electronattractores (**Esquema II.31**).



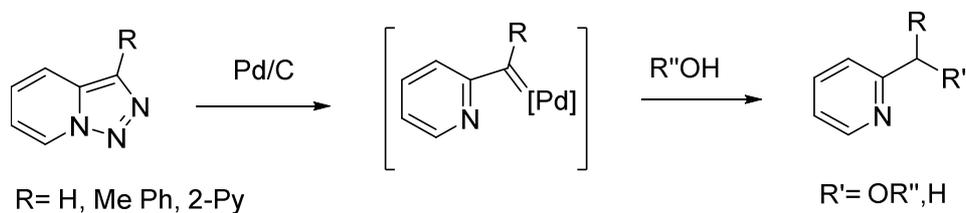
Esquema II.31. Síntesis de imidazopiridinas y piridilaminas.

Estas reacciones de apertura, aunque muy eficaces, implican el uso de una catálisis muy cara con rodio y triazolopiridinas muy funcionalizadas. Recientemente, se ha dado un paso importante al sustituir la catálisis de rodio por catálisis de Cu(I) usando  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  en tolueno a  $150^\circ\text{C}$  para obtener indolizinas (**15CS1928**). Los autores postulan como intermedio una especie carbenoide de cobre(I) (**Esquema II.32**).



Esquema II.32. Síntesis de indolizinas.

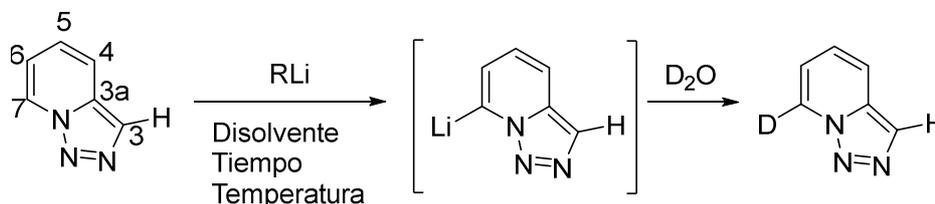
La presencia de este tipo de carbenoides también fue postulada con anterioridad por nuestro grupo al estudiar la descomposición térmica de triazolopiridinas en presencia de Pd/C o  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (**14ARK175**) (**Esquema II.33**).



Esquema II.33. Descomposición térmica de triazolopiridinas con Pd/C.

### II.III.4. Metalaciones regioselectivas de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

En 1982 Jones y Sliskovic (**82JCS(P1)967**) fueron los primeros en llevar a cabo reacciones de litiación en [1,2,3]triazolo[1,5-a]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.34, Tabla II.2**).



Esquema II.34. Metalación de la triazolopiridina.

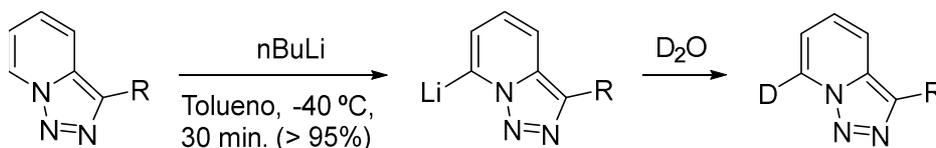
Tabla II.2. Condiciones ensayadas por Jones y Sliskovic para la litiación de triazolopiridinas.

Entrada	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Conversión (%)
1	nBuLi	éter	-10 °C	3 h	50
2	nBuLi	éter	-40 °C	6 h	70
3	nBuLi	éter	-50 °C	2 h	66
4	nBuLi	éter	-70 °C	0.5 h	50
5	nBuLi	THF	-40 °C	6 h	50
6	nBuLi	THF	-40 °C	24 h	50
7	nBuLi /TMEDA	THF	-40 °C	6 h	10
8	nBuLi /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 (**86TL3543, 98T15287**) optimizaron estas condiciones determinándose que al tratar la [1,2,3]triazolo[1,5-

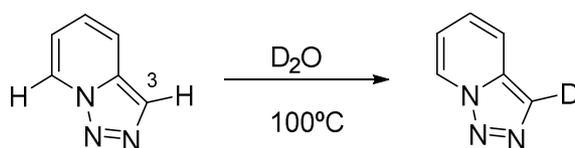
$\alpha$ ]piridina a  $-40^{\circ}\text{C}$  en tolueno con 1.05 equivalentes de  $n\text{BuLi}$ , la metalación se completaba en 30 minutos (**Esquema II.35**) y la conversión se incrementaba al 95%.



R = H, CH<sub>3</sub>, Ph o 2'-Py

**Esquema II.35.** Metalación de la triazolopiridina en las condiciones de Abarca y Ballesteros.

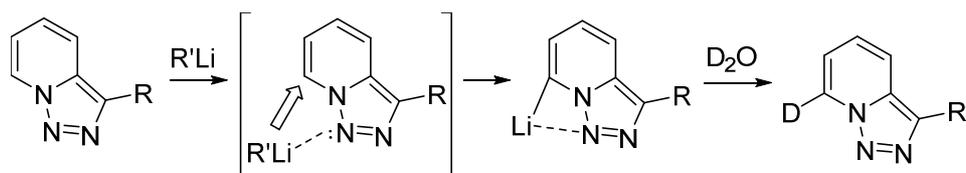
La posición de litiación en la [1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina no corresponde al enlace C-H más ácido. Wentrup en 1978 (**78HCA1755**) mediante reacciones de intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$  había demostrado que el protón de mayor acidez es el situado en la posición C3. Calentando la [1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina en una solución de  $\text{D}_2\text{O}$  a una temperatura de  $100^{\circ}\text{C}$  se produce el intercambio H-D del hidrógeno en la posición C3 (**Esquema II.36**). Este intercambio se ve fuertemente catalizado en presencia de NaOD (catálisis básica) pero no en presencia de  $\text{D}_2\text{SO}_4$  (catálisis ácida).



**Esquema II.36.** Deuteración en C3.

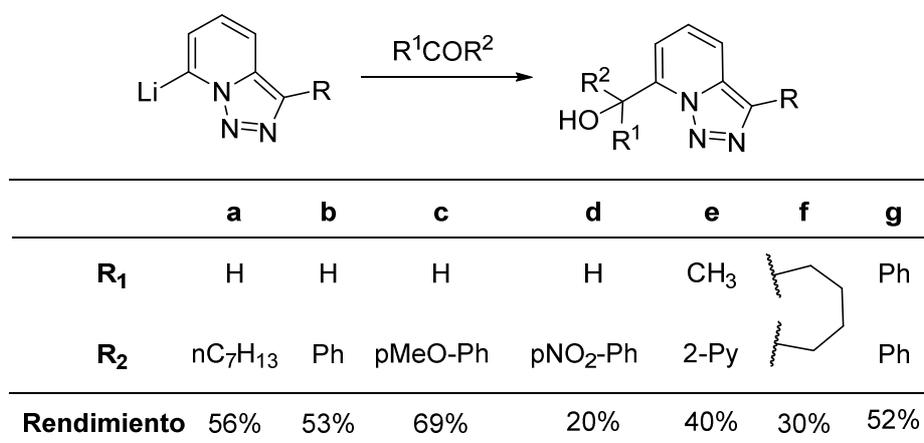
De ello se deduce que la regioselectividad encontrada en la litiación de triazolopiridinas es un proceso dirigido por el par electrónico libre del nitrógeno en posición "peri" (N1), que establece algún tipo de interacción coordinante con los reactivos líticos orientándolos hacia la posición C7, actuando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

En colaboración con Elguero, Alkorta y Blanco (**08T11150**), 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.37**).



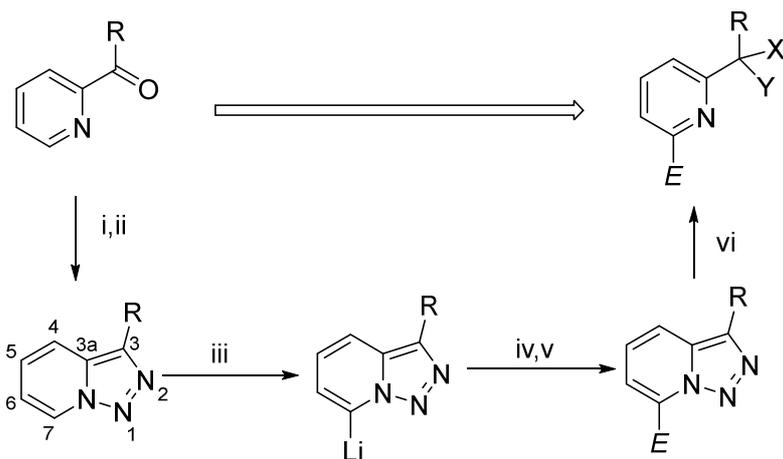
Esquema II.37. Efecto del par electrónico de N1 en la metalación.

La regioselectividad en la reacción de litiación ha sido aprovechada por varios autores para sintetizar nuevas familias de compuestos con estructura de triazolo-piridina 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.38**) (**82JCS(P1)967**, **80TL4529**).



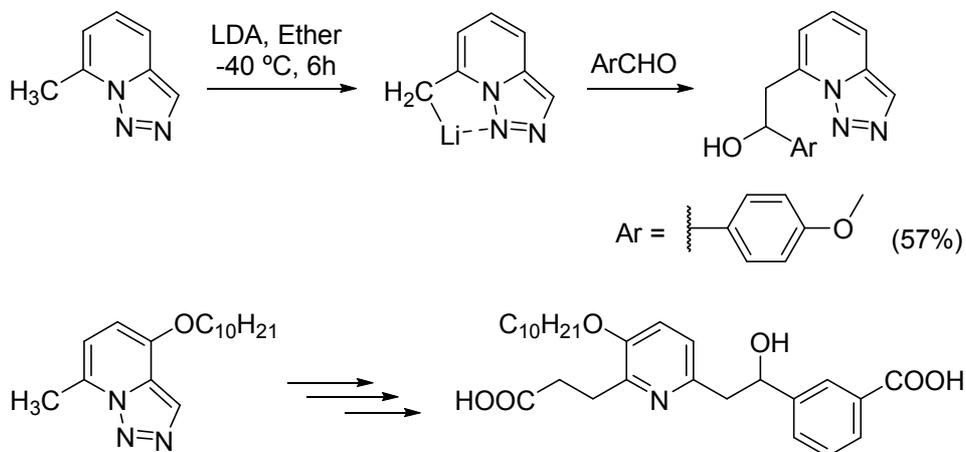
Esquema II.38. Síntesis de alcoholes secundarios y terciarios.

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.39**) (**85JCS(P1)2719**). 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 el magnetismo molecular.



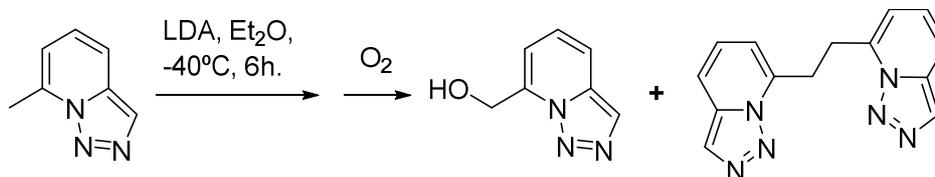
**Esquema II.39.** Síntesis de piridinas 2,6-difuncionalizadas: i)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ii)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  iii)  $n\text{BuLi}$ , Tolueno,  $-40^\circ\text{C}$  iv) Electr6filo v)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  vi)  $\text{AcOH}$  ( $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{OAc}$ ),  $\text{H}_2\text{SO}_4$  3M ( $\text{X} = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{OH}$ )....

Jones *et al.* (**82JCS(P1)967**) también observaron el efecto director del N1 (nitr6geno “peri”) en la litiaci6n cuando llevaron a cabo en 1982 la reacci6n de desprotonaci6n de la 7-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina la cual da lugar al intermedio organol6tico benc6lico (**82JCS(P1)967**). Daines *et al.* (**93JMC3321**) aprovecharon esta reacci6n para la s6ntesis de un antagonista del receptor de leucotrieno B4 en 1993 (**Esquema II.40**).



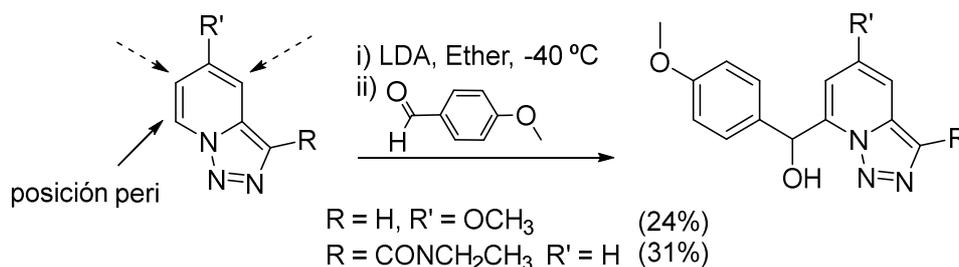
**Esquema II.40.** Efecto director del N1.

Cuando la reacción de litación de la 7-metiltriazaolopiridina se llevó a cabo en presencia de oxígeno se obtuvieron diferentes productos como la 7-hidroximetil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina y un dímero (**82JCS(P1)967**) (**Esquema II.41**).



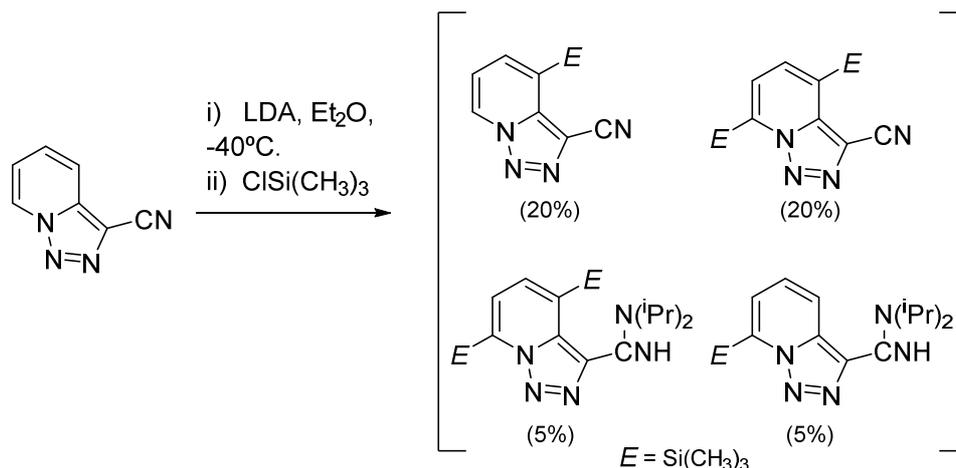
**Esquema II.41.** Efecto director del N1 con la 7-metiltriazaolopiridina. Dimerización en presencia de oxígeno.

Dada la importancia en la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas del efecto del N1 en la litación regioselectiva de estas moléculas, se llevaron a cabo diversos estudios buscando cambiar la posición de litación (**83JCR(M)1341**). Para ello se introdujeron grupos *orto*-directores en el anillo de triazaolopiridina y se llevó a cabo la reacción de litación 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 litación 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.42**).



**Esquema II.42.** Efecto de los grupos *orto*-directores.

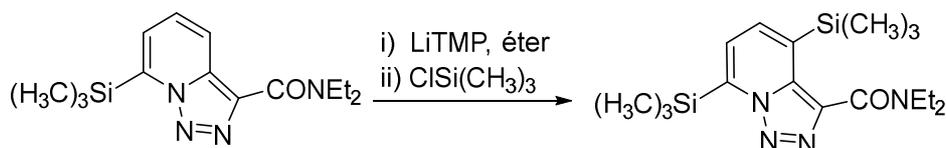
Con el mismo objetivo, Jones *et al.* estudiaron el efecto del grupo nitrilo en la posición C3 de la 3-cianotriazaolopiridina sobre la posición de litación (**95T10969**). Para ello llevaron a cabo la reacción de litación de la 3-cianopiridina, con LDA en éter a -40°C, seguida de la adición de cloruro de trimetilsililo. En estas condiciones se aisló una mezcla compleja de productos entre los que se pueden identificar algunos productos funcionalizados en posición C4 (**Esquema II.43**).



**Esquema II.43.** Excepción a la metalación regioselectiva.

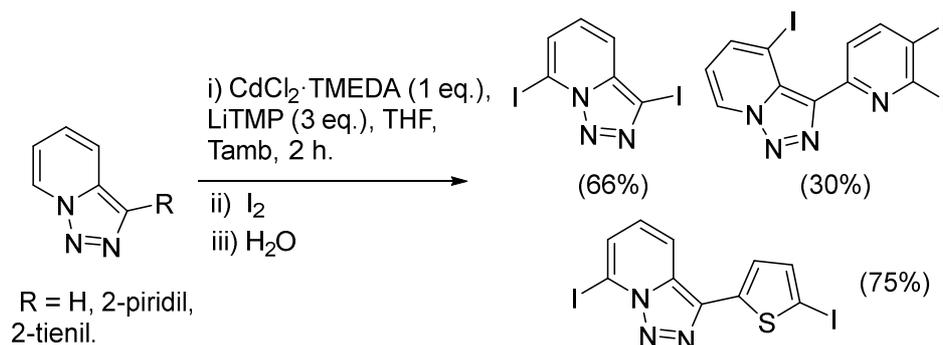
De esto puede deducirse que hay una orientación del grupo ciano a la litación en posición C4, pero la complejidad de la reacción hace que no tenga utilidad sintética.

Cuando la posición C7 está bloqueada, el grupo dietilcarboxamida actúa como orientador tal como se observa en la reacción de litación de 7-trimetilsilil-3-dietilcarbamoiltriazaolpiridina que da lugar al compuesto sustituido en la posición C4 con muy bajo rendimiento (5%) (**Esquema II.44**) (95T10969).



**Esquema II.44.** Metalación en 4 en una triazolopiridina protegida en C7.

Abarca, Ballesteros, Quéguiner y Mongin (**09JOC163**) llevaron a cabo metalaciones en la posición C7 utilizando complejos de Bu<sub>3</sub>MgLi en rendimientos excelentes. Además también publicaron metalaciones dobles y triples utilizando como base (TMP<sub>3</sub>CdLi·TMEDA) (**Esquema II.45**).

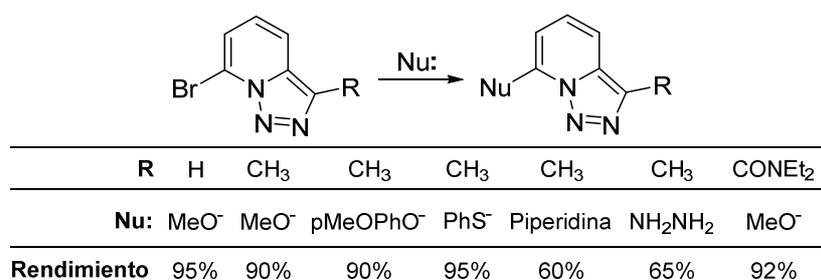


Esquema II.45. Metalación doble y triple.

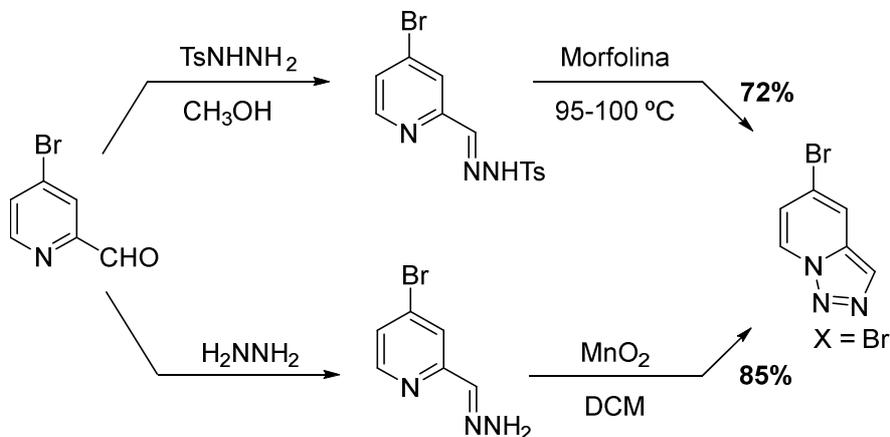
### II.III.5. Reacciones con nucleófilos.

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, y sus derivados 3-sustituídos no reaccionan con nucleófilos de forma directa (**83AHC79**, **84CHEC-I(5)887**, **96CHEC-II(8)383**, **02AHC1**, **02JEIMC359**, **10AHC195**, **15THC325**). Sin embargo, es posible llevar a cabo sustituciones nucleofílicas sobre derivados halogenados de triazolopiridinas como la 7-bromotriazolopiridina 3-sustituída o la 5-bromotriazolopiridina 3-sustituída.

Los 7-bromoderivados pueden obtenerse fácilmente vía litiación y posterior tratamiento con dibromotetracloroetano (**09JOC163**, **88T3005**). Estos compuestos reaccionan con metóxido sódico, 4-metoxifenóxido sódico, o tiofenóxido sódico en DMF a 90°C dando los correspondientes productos de S<sub>N</sub>Ar con altos rendimientos. En solución etanólica a 80°C reaccionan con hidrazina, o piperazina dando los derivados nitrogenados correspondientes con un rendimiento menor (~60%) mientras que no reaccionan con azida sódica ni con isocianato potásico (**86TL3543**) (Esquema II.46).

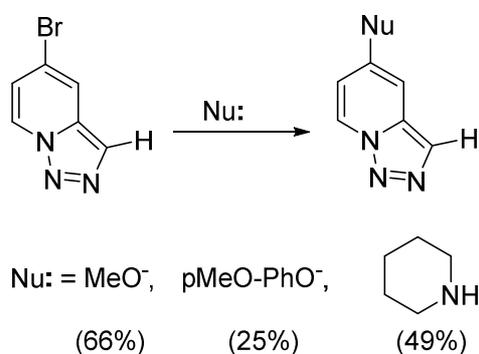
Esquema II.46. Reacciones de S<sub>N</sub>Ar con 7-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

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 (97T8257) (Esquema II.47).



Esquema II.47. Síntesis de 5-bromotriazolopiridinas.

La 5-bromotriazolopiridina reacciona con nucleófilos permitiendo así la funcionalización de la posición C5 de la triazolopiridina (Esquema II.48) (97T8257). La 5-clorotriazolopiridina y la 6-bromotriazolopiridina no dan lugar a la reacción de sustitución nucleofílica.



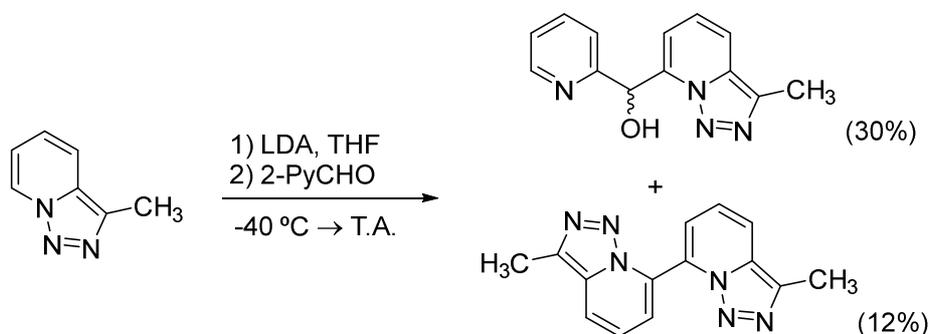
Esquema II.48. Reacciones S<sub>N</sub>Ar con 5-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

### II.III.6. Reacciones de dimerización de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y aplicaciones.

Los compuestos heterocíclicos  $\pi$ -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  $\pi$ -excedentes donde la reacción de litación transcurre con facilidad.

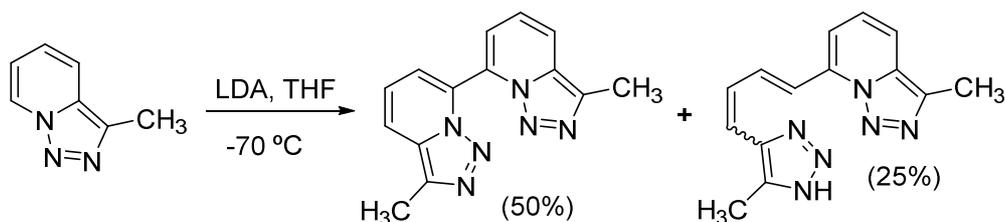
Esta clase de acoplamiento (*dimerización*) es conocido pero ha sido poco estudiado. Podemos encontrar algunos antecedentes bibliográficos referidos a la dimerización de piridinas (**74TL2373**).

La reacción de dimerización en [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]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-*a*]piridina) fue obtenido como subproducto en la litación de la 3-metiltriazolopiridina seguida de tratamiento con 2-piridilcarbaldehído (**Esquema II.49**) (**97T8257**).



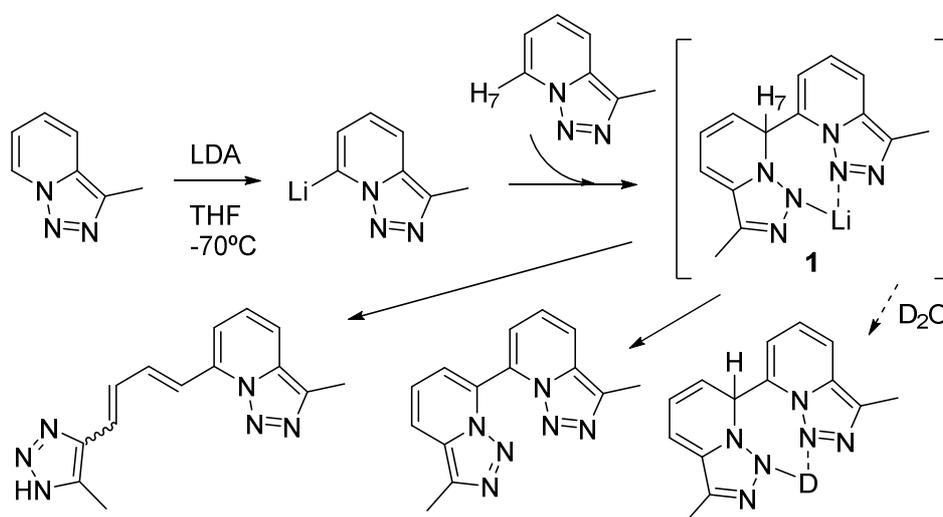
**Esquema II.49.** Primera evidencia de dimerización de triazolopiridinas.

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; cantidades equimolares de triazolopiridina y LDA en atmósfera inerte a una temperatura de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 9 horas y dejando 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-*a*]piridin-7-il)-4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno con un 25% de rendimiento (**Esquema II.50**).



Esquema II.50. 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 /  $-70^{\circ}\text{C}$ ). Una parte del producto de litiación reacciona con la triazolopiridina no litiada por la posición C7 formándose un intermedio, aducto **1**, que ha podido captarse al deuterarse con  $\text{D}_2\text{O}$ . La evolución de este intermedio por oxidación (o pérdida de  $\text{LiH}$ ) genera el dímero mientras que la apertura de **1** sin pérdida de nitrógeno genera el dieno (**Esquema II.51**).



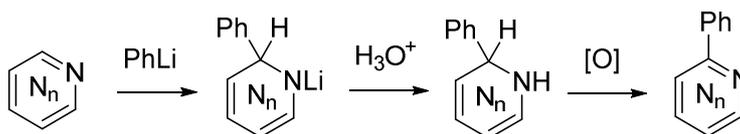
Esquema II.51. Mecanismo para la formación del dímero y el dieno.

La formación de este tipo de dienos constituye una de las pocas reacciones de apertura del anillo piridínico que se conocen en la química de las triazolopiridinas.

Estudios posteriores han permitido determinar la estereoquímica de los dienos así como el mecanismo concreto de su formación (**02ARK145, 99MI01**).

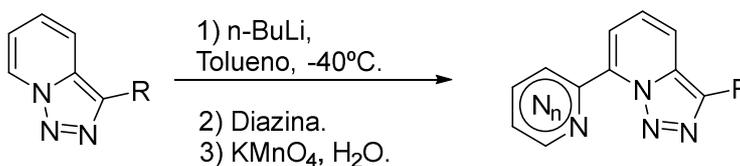
### II.III.7. Obtención de bi o terheterociclos derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

En la literatura existen ejemplos clásicos de adición de organolitios a azinas como es la reacción de piridina (**30BCG1847**, **53CJC457**), pirimidina (**78RTC(B)116**), pirazina (**96SL1015**), piridazina (**97CC2091**) y 1,3,5-triazina (**87JMC1415**) con fenil-litio, seguida de hidrólisis para dar un derivado dihidro, que finalmente se puede oxidar para dar un bi(hetero)arilo (**Esquema II.52**) (**88JA8292**, **88JOC4137**, **91JMC580**).



**Esquema II.52.** Reacción de las azinas con fenil-litio.

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 (**95JOC3781**, **01T4489**). En la Tesis de R. Adam (**13MI01**) siguiendo esta metodología se ha obtenido un gran número de azinil triazolopiridinas y azinil piridil triazolopiridinas (**Esquema II.53**).



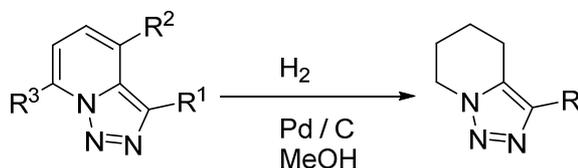
**Esquema II.53.** Reacción de las azinas con 7-litiotriazolopiridinas.

### II.III.8. Reacciones de hidrogenación de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

En 1999 Abarca *et al.* (**99T12881**) 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.54**.

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.

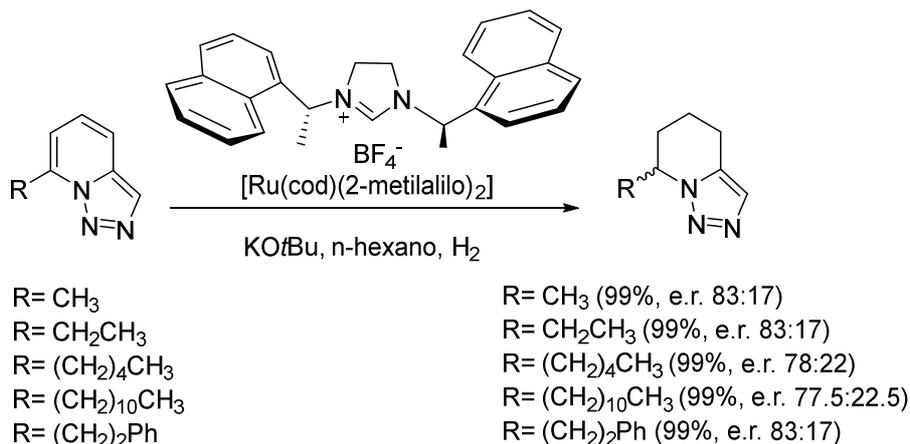


$R^1 = R^2 = R^3 = H$	R = H (90%)
$R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H$	R = CH <sub>3</sub> (100%)
$R^1 = 2\text{-Py}, R^2 = R^3 = H$	R = 2-Py (46%)
$R^1 = 2\text{-Th}, R^2 = R^3 = H$	R = 2-Th (46%)
$R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = H$	No reacciona
$R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3$	No reacciona
$R^1 = COOC_2H_5, R^2 = R^3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

Esquema II.54. Reacciones de hidrogenación en triazolopiridinas.

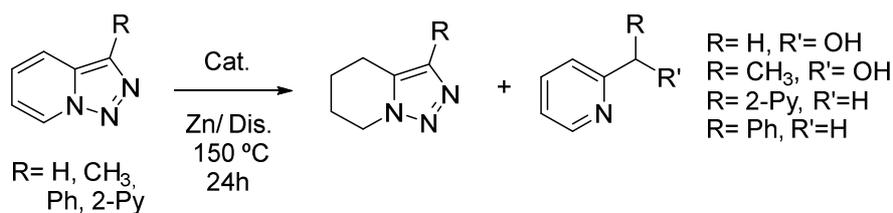
En el caso de la 3-(2-tienil)-triazolopiridina no se produjo la reducción en las condiciones estándar, a pesar de aumentar el tiempo de reacción hasta 72 horas. Cuando se utilizó el doble de la cantidad de Pd/C, prolongando el tiempo de la reacción a 96 horas, se obtuvo el tetrahydro compuesto con bajo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

Muy recientemente Glorius *et al.* (**13AG(E)9500**) 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.55**). En estas condiciones obtuvieron las correspondientes 1,2,3,4-tetrahydrotriazolopiridinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades moderadas.



**Esquema II.55.** Hidrogenación asimétrica de triazolopiridinas 7-sustituidas.

En la química de las triazolopiridinas también se ha observado la reacción de hidrogenación por reacción de transferencia de hidruro catalizada por mezclas de Zn/Pd/C o Zn/Pd(OH)<sub>2</sub> en disoluciones de agua etanol a 150°C junto con productos derivados de reacciones de apertura (**14ARK175**) (**Esquema II.56**).



**Esquema II.56.** Hidrogenación de triazolopiridinas por reacción de transferencia de hidrógeno.

### II.III.9. Reacciones de acoplamiento de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

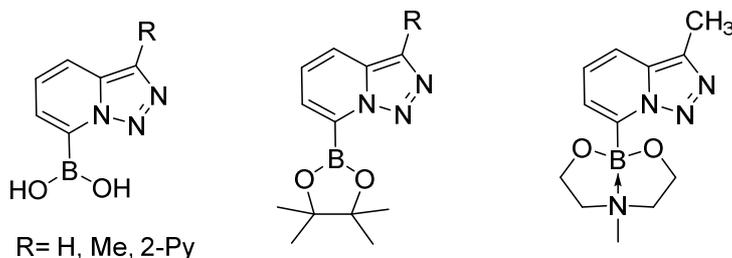
Los compuestos orgánicos con estructura de bi-, ter- u oligoheteroarilo son una clase importante de moléculas cuya estructura está formada por la unión por enlace directo de dos o más heterociclos.

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 el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en síntesis orgánica.

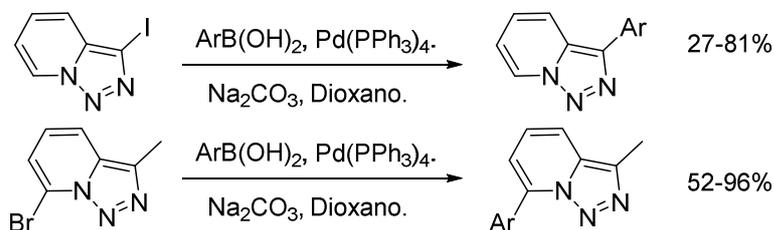
En la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas se han abordado distintas estrategias encaminadas a obtener biheteroarilos derivados de este heterociclo.

Abarca *et al.* sintetizaron en 2004 los primeros ácidos y ésteres borónicos de triazolopiridinas, mediante litiación de la triazolopiridina y reacción del derivado lítico con el reactivo apropiado (**04T4887**) (**Figura II.06**).



**Figura II.6.** Derivados borónicos de triazolopiridinas.

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. 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 II.57**) (**06TL8101**). De esta manera pudieron obtenerse compuestos de tipo 3-aryltriazolopiridina y 7-aryltriazolopiridina.

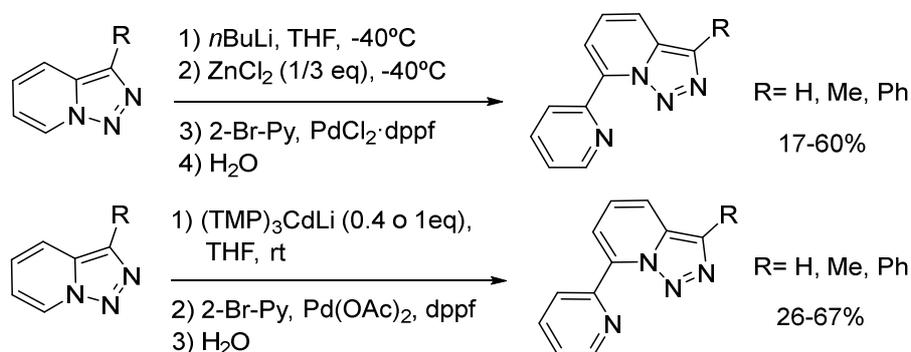


Ar: Ph, *p*-MeOPh, *p*-MePh, *m*-MePh, *o*-MePh, *p*-BrPh, 3-Py, 2-Py, 6-F-3-Py, 6-Cl-3-Py.

**Esquema II.57.** Reacciones tipo Suzuki en triazolopiridinas.

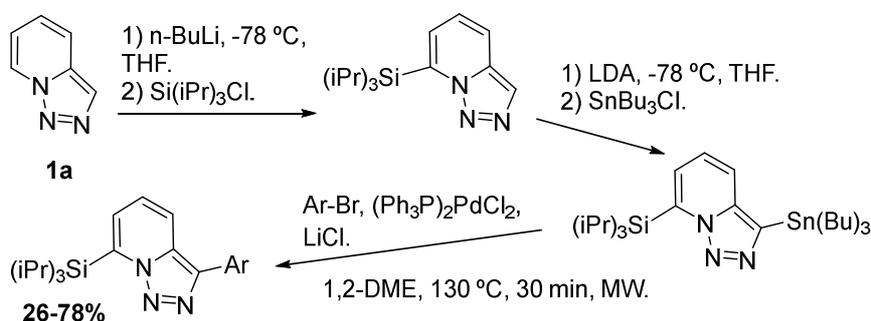
Otra estrategia de acoplamiento cruzado basada en el acoplamiento de Negishi, estudiada por nuestro grupo de investigación, en colaboración con los grupos de la profesora Mongin y el profesor Quéguiner, fue la de sintetizar complejos "ate" de

zinc y cadmio de triazolopiridina y someterlos a acoplamiento cruzado catalizado por Pd con 2-bromopiridina (**09JOC163**) (**Esquema II.58**). Esta estrategia permitió obtener las 7-(piridin-2-il)triazolopiridinas con rendimientos de moderados a buenos.



**Esquema II.58.** Reacciones tipo Negishi en triazolopiridinas.

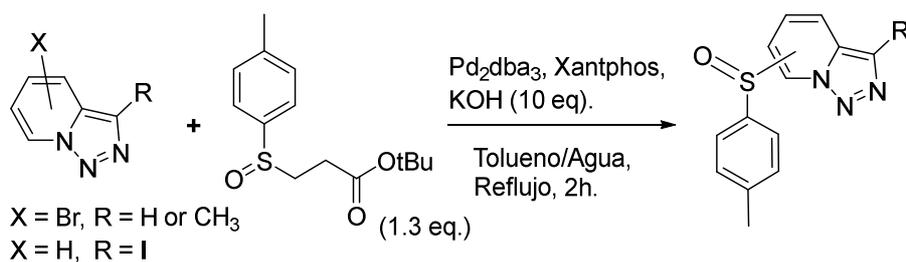
En el año 2011 Harris *et al.* publicaron una serie de acoplamientos cruzados usando la reacción de Stille (**11TL6376**). Para ello protegieron la triazolopiridina **1a** en su posición 7 con TIPS-Cl (cloruro de triisopropilsililo), y formaron el derivado de tri-*n*-butilestaño en posición 3 de la triazolopiridina. A este organoestano lo hicieron reaccionar con distintos bromoarilos en las condiciones de Stille mejoradas por Diaz-Ortiz *et al.* (**10SL55**), para obtener las triazolopiridinas 3,7-disustituidas (**Esquema II.59**).



**Esquema II.59.** Reacciones tipo Stille en triazolopiridinas.

Abarca, Ballesteros, Colobert y Leroux (**07TL6896**, **08T3794**) llevaron a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre derivados halogenados de triazolopiridinas y ésteres de sulfinilo, con el fin de obtener sulfóxidos

de triazolopiridina. Para ello utilizaron la metodología previamente descrita por Poli *et al.* (06OL5951) (Esquema II.60).



Esquema II.60. Síntesis de triazolopiridil sulfóxidos.

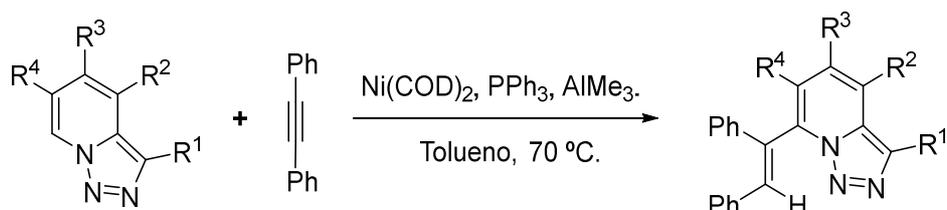
En la **tabla II.3** se recogen los triazolopiridil sulfóxidos obtenidos mediante la metodología descrita.

Tabla II.3. Triazolopiridil sulfóxidos obtenidos.

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

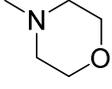
En las reacciones a partir de las halotriazolopiridinas en las que el halógeno está en las posiciones activadas frente a la sustitución nucleofílica, (**C7 y C5, entradas 1 y 4**), se obtuvieron los sulfóxidos en altos rendimientos, así como para la 4-bromo-3-metiltriazolopiridina (**entrada 5**).

En el año 2012 Driver *et al.* (**12OL3744**) describieron una reacción de alqueniación de triazolopiridinas catalizada por níquel (**Esquema II.61**). Esta reacción transcurre regioselectivamente, obteniéndose en todos los casos 7-viniltiazolopiridinas con una proporción *E/Z* 95:5, y con una buena tolerancia a distintos grupos funcionales presentes en el anillo de triazolopiridina (**Tabla II.4**).



Esquema II.61. Alqueniación de triazolopiridinas.

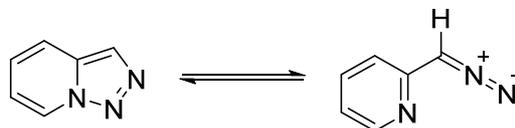
Tabla II.4. Alqueniación de triazolopiridinas.

R <sub>1</sub>	H	Me	Ph	H	Me	H	H	H	H	Me
R <sub>2</sub>	H	H	H	Me	H		H	H	H	H
R <sub>3</sub>	H	H	H	H	Me		MeO		H	H
R <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	F
<b>Rendimiento %</b>	97	93	94	95	95	96	81	80	85	71

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.

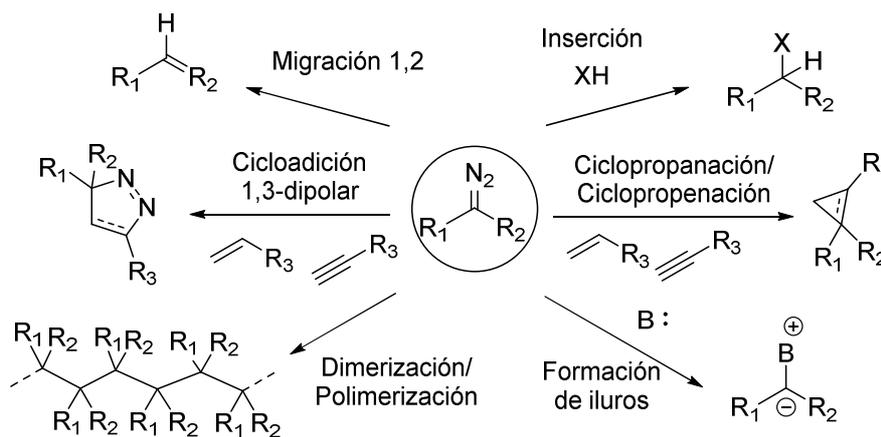
### II.III.10. Reacciones de las triazolopiridinas como compuestos 1,3-dipolares.

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas presentan en disolución un equilibrio entre su forma cerrada de triazol y su forma abierta de diazo compuesto (**83AHC79**, **96CHEC-II(8)383**, **08T11150**, **10T2863**) (**Esquema II.62**).



**Esquema II.62.** Equilibrio tautomérico anillo-cadena.

Los diazo compuestos son sustancias muy versátiles en química orgánica, razón por la cual sirven como importantes *building blocks* (**09AG(E)8186**). En el **esquema II.63** se resumen las principales reacciones que pueden sufrir estos compuestos: inserción, ciclopropanación y ciclopropenación, formación de iluros, migración 1,2, cicloadición 1,3-dipolar y dimerización o polimerización (**94CR1091**, **96CR223**, **98CR911**, **08T6577**, **11EJOC1015**, **12CC10162**). 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 II.63.** Reacciones típicas de los diazocompuestos.

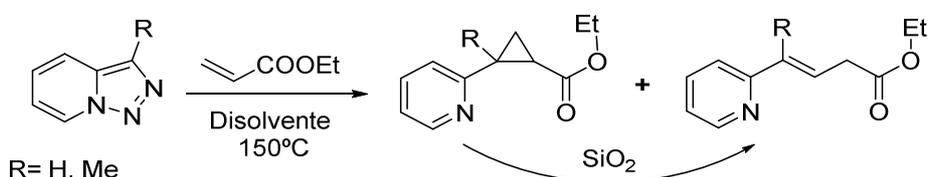
En la literatura se encuentra un ejemplo de reacción de la triazolopiridina **1a** como diazo compuesto con un dipolarófilo, el fumaronitrilo (**Esquema II.64**).

En esta reacción, llevada a cabo por Wentrup en 1978 (**78HCA1755**), 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.



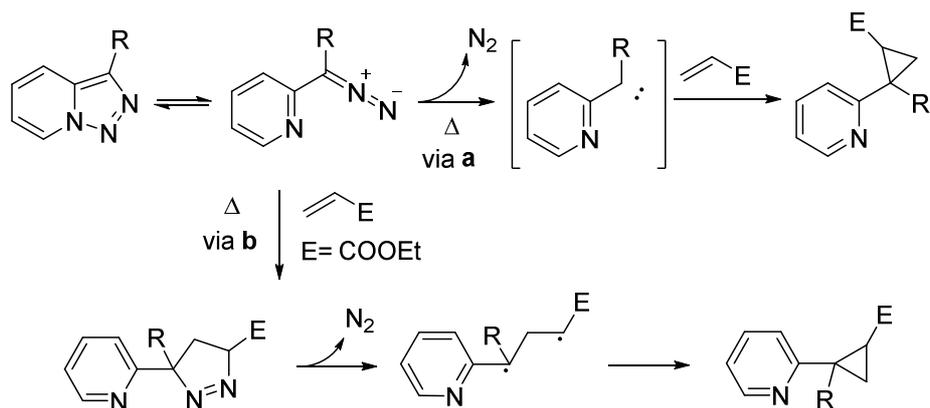
Esquema II.64. Reacción de la triazolopiridina con fumaronitrilo.

Nuestro grupo de investigación (**16T00**) ha estudiado la reacción de ciclopropanación a partir de triazolopiridinas ( $R = H, Me$ ) y como dipolarófilo acrilato de etilo (**Esquema II.65**) obteniendo piridilciclopropanos (mezcla cis-trans) con rendimientos del 45-88% sin necesidad de catálisis.



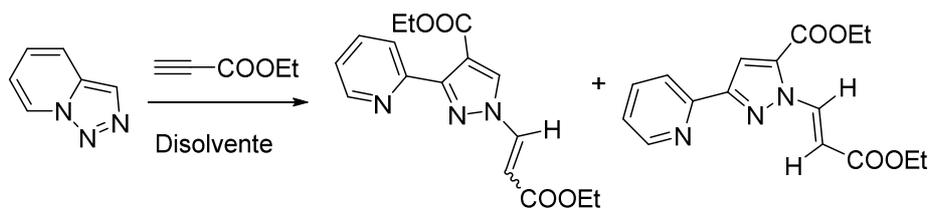
Esquema II.65. Reacción de la triazolopiridina con acrilato de etilo.

Para estas reacciones de ciclopropanación de triazolopiridinas con acrilato de etilo se pueden proponer dos vías que expliquen la formación de los piridil ciclopropanos (**Esquema II.66**). En la vía **a**, la triazolopiridina pierde nitrógeno y da lugar a un piridil carbeno que reacciona con acrilato de etilo para formar el piridil ciclopropano. En cambio, en la vía **b** la triazolopiridina en su forma abierta de diazo compuesto, da lugar a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo para formar un intermedio inestable de tipo pirazolina que pierde nitrógeno y da lugar a un diradical que finalmente colapsa y forma el piridil ciclopropano.



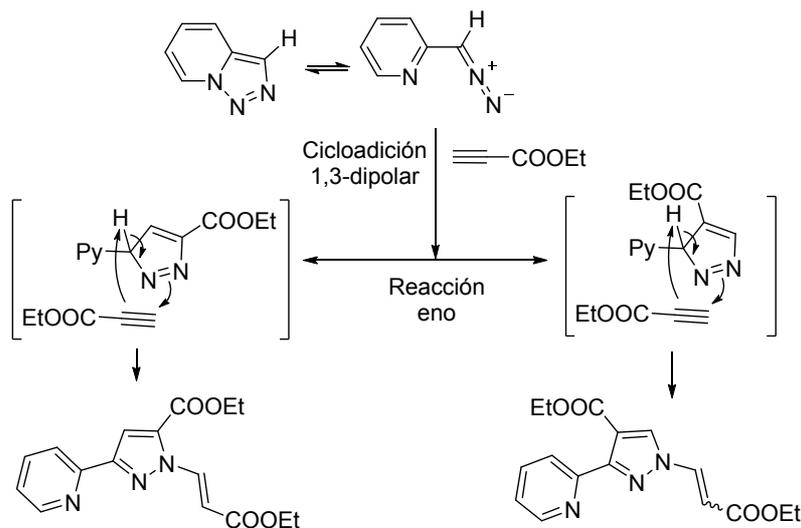
**Esquema II.66.** Mecanismos alternativos propuestos para la reacción de la triazolopiridina con acrilato de etilo.

Cuando se sustituye el acrilato por propiolato de metilo (**16T00**) se obtienen una serie compleja de piridil pirazoles, en el esquema siguiente (**Esquema II.67**) se muestra la reacción de la triazolopiridina con propiolato de metilo con rendimientos aceptables.



**Esquema II.67.** Reacción de la triazolopiridina con propiolato de etilo.

Para explicar esta reacción, 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  $\sigma$  y se da una migración 1,5 del hidrógeno alílico del pirazol, para dar lugar a los pirazoles aromáticos (**Esquema II.68**).



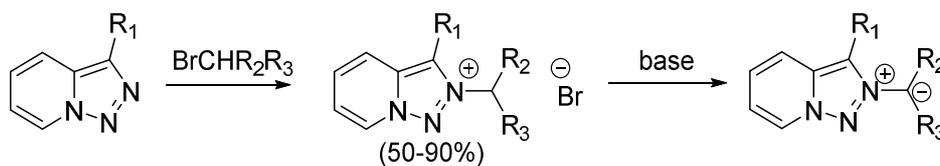
**Esquema II.68.** Mecanismo propuesto para la reacción de la triazolopiridina con propiolato de etilo.

Similares resultados se han obtenido con dimetilacetilendicarboxilato de metilo y triazolopiridinas sencillas (**16T00**).

### II.III.11. 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.69**) (**90JCR(S)9**, **90JCR(M)347**).

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.69**) (**91T5277**).

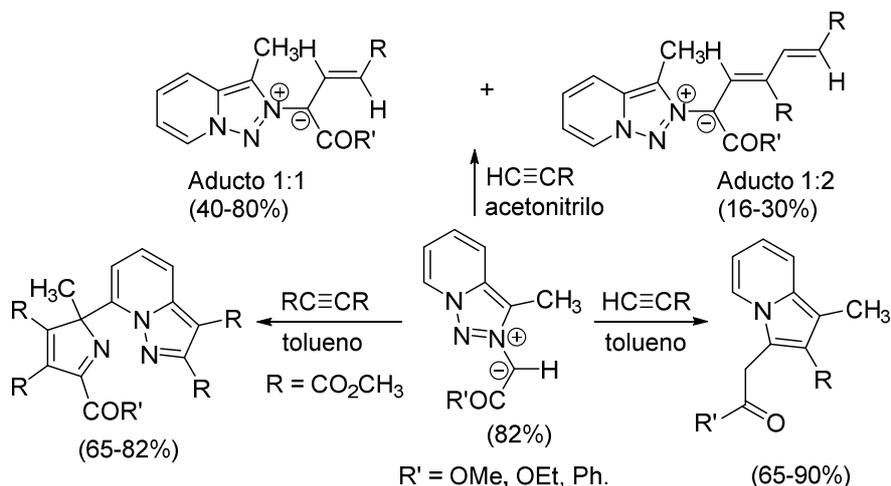


**Esquema II.69.** Preparación de las sales y los iluros de triazolopiridina.

### II.III.12. Reactividad de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos.

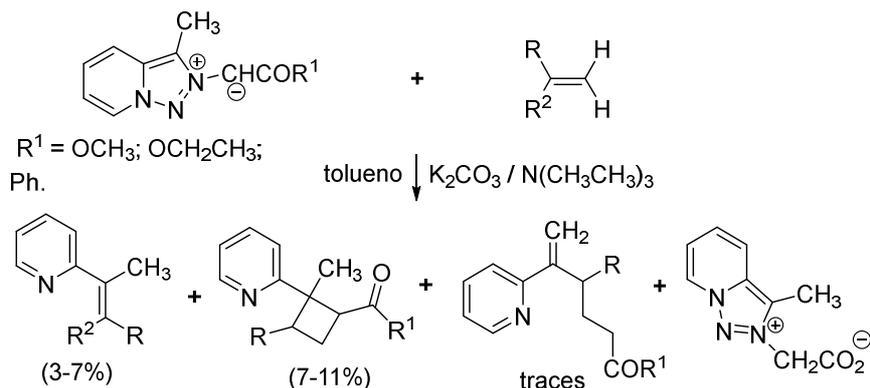
Inicialmente se llevó a cabo un estudio de la reactividad de iluros de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio con ésteres acetilénicos (**00MI01**, **91TL4977**, **92H203**, **91T5277**). Se comprobó que los resultados de estas reacciones dependían en gran parte de la polaridad del disolvente y el éster acetilénico 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 (**00MI01**).

En las reacciones con tolueno se obtuvieron diferentes productos de reacción en función del éster acetilénico utilizado, con propionato de metilo se obtuvieron compuestos con estructura de indolizina, constituyendo un nuevo método de síntesis de este tipo de heterociclos (**92H203**). Sin embargo, con el dipolarófilo dimetilacetilen-dicarboxilato (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 (**91TL4977**) (**Esquema II.70**).



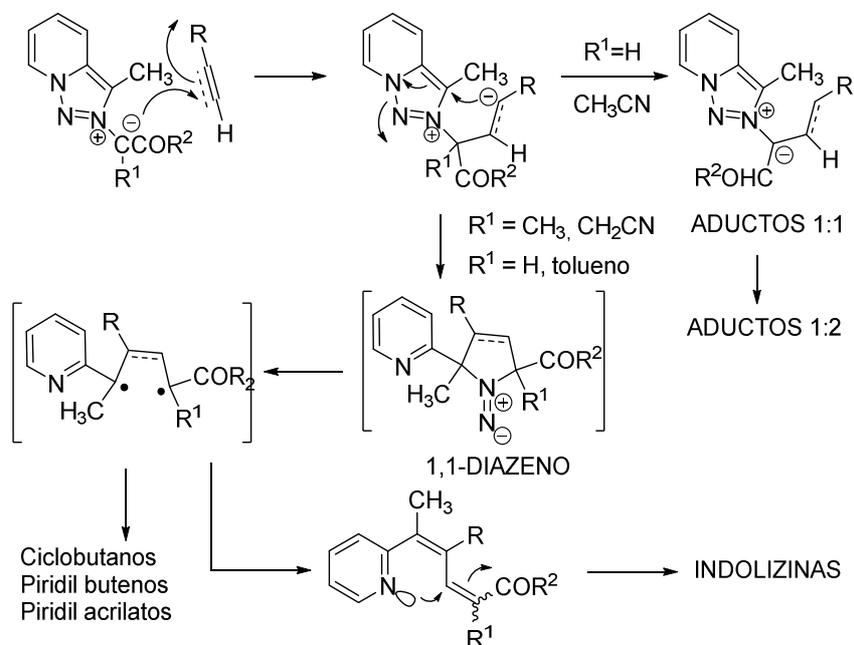
**Esquema II.70.** Reactividad de los iluros de triazolopiridinio frente a ésteres acetilénicos en diferentes disolventes.

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 un compuesto de tipo zwitteriónico (**Esquema II.71**) (**93H851**).



Esquema II.71. Reactividad de los iluros frente a acrilatos.

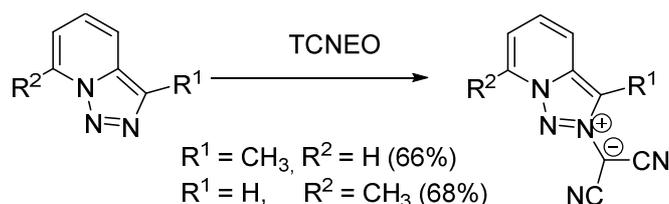
La formación de todos los compuestos descritos se puede explicar por un mecanismo común (**Esquema II.72**) en el que se da una reacción inicial de adición de tipo Michael del iluro al dipolarófilo.



Esquema II.72. Mecanismo propuesto para las reacciones de iluros de triazolopiridinio con dipolarófilos.

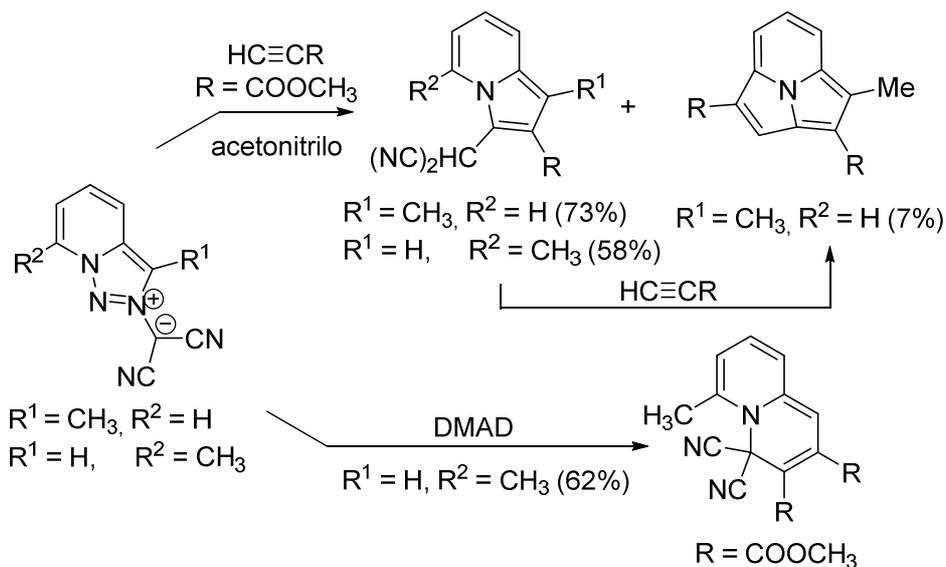
Cuando el disolvente es polar se produce una migración de protón generando los aductos 1:1, que por adición de una segunda molécula de dipolarófilo genera los aductos 1:2. En cambio cuando la reacción transcurre en tolueno, se dificulta la migración de protón y en este caso se forma un intermedio con 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.

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 (**96T10519**) mediante la reacción de las triazolopiridinas correspondientes con óxido de tetracianoetileno según el método de Linn *et al.* (**Esquema II.73**) (**63JA2032**, **65JA3651**, **69JOC2146**).



**Esquema II.73.** Preparación de iluros de dicianometil triazolopiridinios.

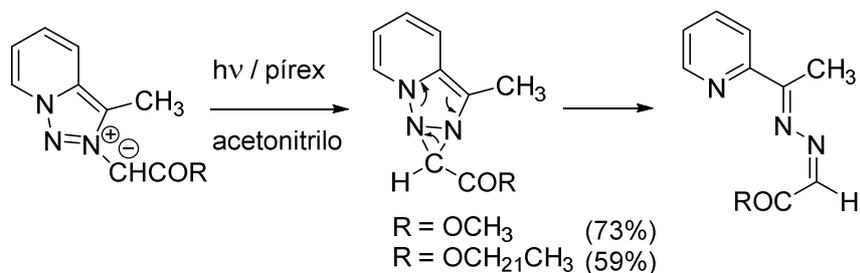
La reactividad de estos iluros frente a ésteres acetilénicos es diferente según el dipolarófilo elegido (**96T10519**). Los iluros derivados de triazolopiridinas 3-metil sustituidas reaccionan con propiolato de metilo en acetonitrilo dando lugar indolizinas y (2,2,3)ciclazinas. Este último compuesto, procede de una interesante reacción de cicloadición [8+2] entre la indolizina y el propiolato de metilo, previamente descrita en la literatura. 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 (**96T10519**) (**Esquema II.74**).



Esquema II.74. Reactividad de los iluros de dicianometil triazolopiridinio.

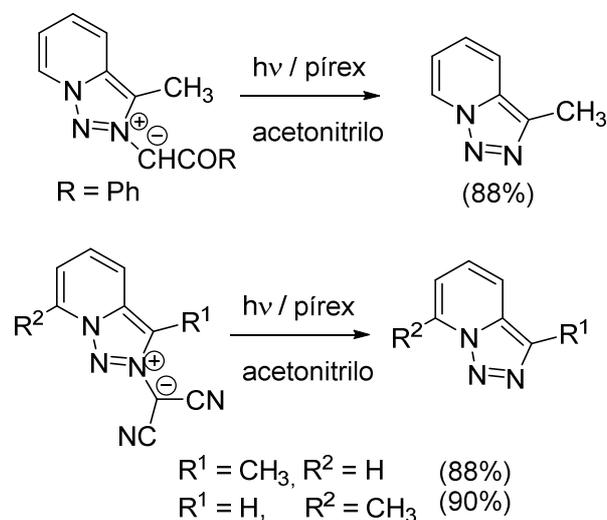
### II.III.13. Fotoquímica de iluros de triazolopiridinio.

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 (**00ARK282**). 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.75**).



Esquema II.75. Síntesis fotoquímica de azinas a partir de iluros de triazolopiridinio.

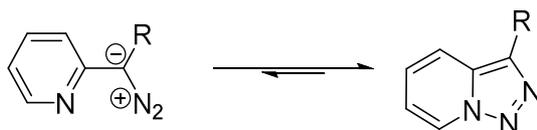
Cuando se irradia el iluro de 2-benzoilmetil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio en las mismas condiciones los resultados son totalmente distintos y se obtiene la 3-metiltriazolopiridina como producto principal. En el caso de los derivados de dicianometil se observa la misma reactividad (**Esquema II.76**).



**Esquema II.76.** Fotoquímica de los iluros de triazolopiridinio.

#### II.IV. EQUILIBRIO ANILLO-CADENA-ANILLO EN 3-(PIRIDIN-2-IL) TRIAZOLOPIRIDINAS.

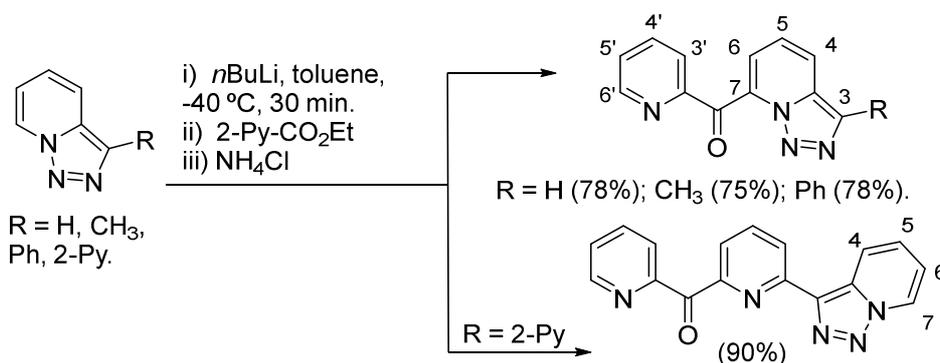
Como se ha comentado previamente, la posición del anillo de triazol en las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas permite que estas moléculas estén en equilibrio con su forma abierta de diazo compuestos mediante una isomerización anillo-cadena (**Esquema II.77**). Estos procesos son habituales en sistemas heterocíclicos de tipo triazol (**78JA3668**, **92JHC713**, **07AG(E)1730**) o tetrazol (**76JA1685**, **93JA2465**, **07AG(E)1730**, **09JMST142**) y determinan la reactividad de estos compuestos así como sus propiedades.



**Esquema II.77.** Equilibrio entre la forma abierta y la forma cerrada de una triazolopiridina 3-sustituída.

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 (diazocompuestos) de las triazolopiridinas, la reactividad de estas moléculas solo puede explicarse por la existencia de este equilibrio.

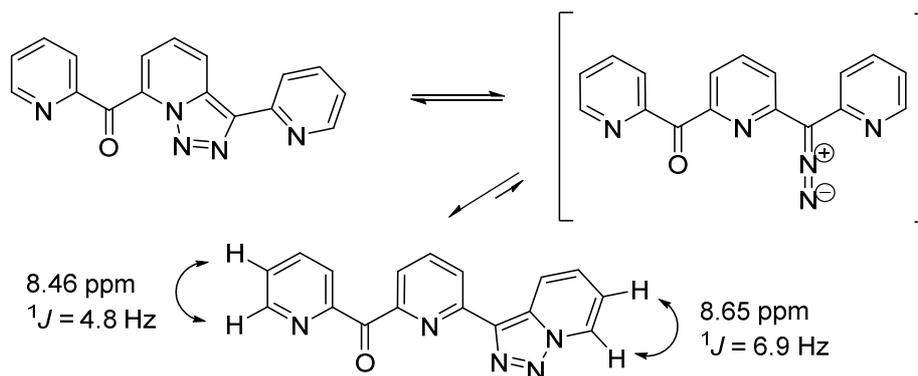
Abarca y Ballesteros fueron los primeros en describir que el conocido equilibrio anillo-cadena propio de las triazolopiridinas, daba lugar a un equilibrio anillo-cadena-anillo en las 3-(2-piridil)triazolopiridinas (**04T5785**, **05OBC3905**). Los autores llevaron a cabo la síntesis de una serie de derivados con estructura de triazolopiridil piridilmetanona mediante litiación de la correspondiente triazolopiridina (*n*BuLi, tolueno, -40°C) y reacción del derivado lítico con picolinato de etilo (**Esquema II.78**) (**04T5785**).



**Esquema II.78.** Síntesis de triazolopiridil-piridilmetanonas y 6-(triazolopiridil)piridil piridil metanonas.

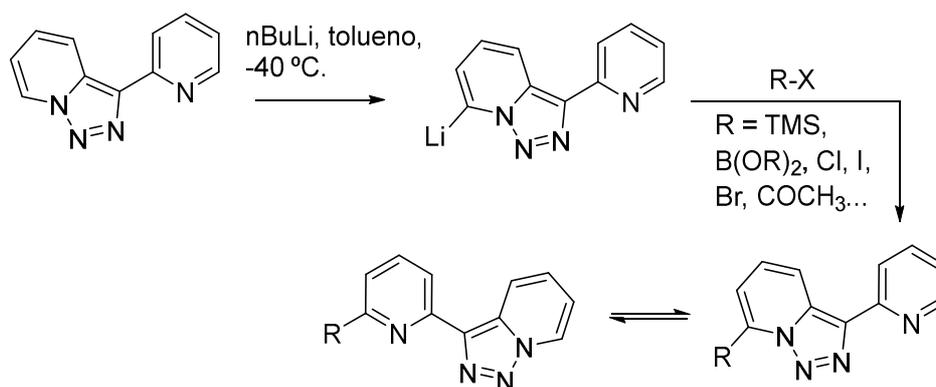
Un estudio del RMN <sup>1</sup>H de estos compuestos reveló que existían diferencias significativas entre el derivado piridínico (R = 2-Py) y los otros compuestos sintetizados en este estudio (R = H, CH<sub>3</sub>, Ph).

El compuesto sintetizado a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina presentaba en su RMN de <sup>1</sup>H un doblete con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz, mientras que los derivados con R = H, CH<sub>3</sub> o Ph no presentaban esta señal. Una característica importante del RMN <sup>1</sup>H de las triazolopiridinas es que el valor de su *J*<sub>H7-H6</sub> se encuentra alrededor de 6.9-7.0 Hz. En cambio en las piridinas la correspondiente *J*<sub>H5'-H6'</sub> presenta un valor entre 4.7 y 5.1 Hz. Por lo que, para explicar esta característica del RMN de <sup>1</sup>H del nuevo compuesto propusieron que este sufriera en disolución un equilibrio anillo-cadena-anillo, tal y como se muestra en el **esquema II.79** (**04T5785**, **05OBC3905**).



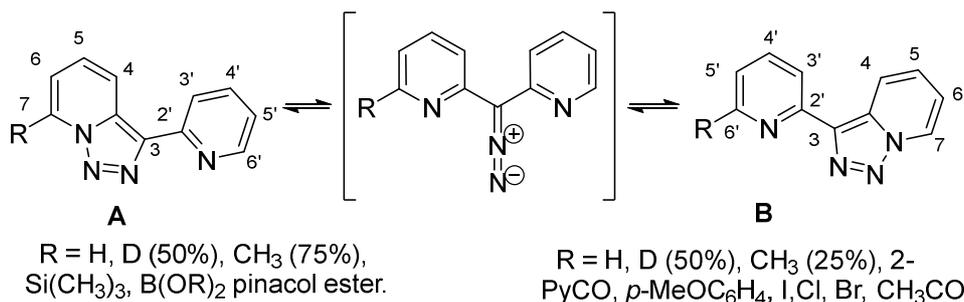
Esquema II.79. Equilibrio anillo-cadena-anillo.

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 derivados de esta triazolopiridina (**05OBC3905**). Para ello se utilizó la litiación regioselectiva en posición 7 seguida por reacción con un electrófilo como metodología (**Esquema II.80**).



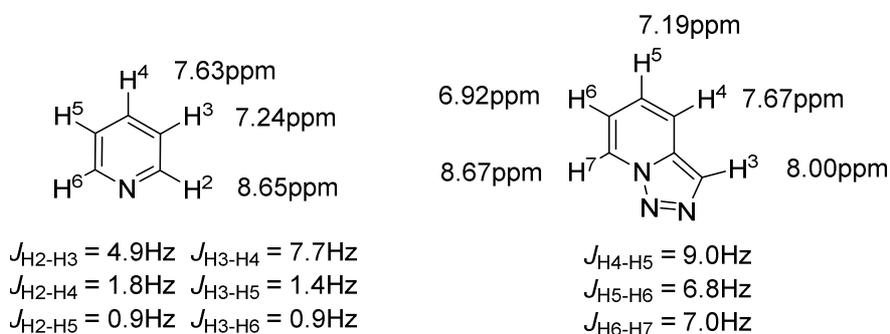
Esquema II.80. Síntesis de derivados de 3-(2-piridil)triazolopiridina.

Para realizar un estudio lo más completo posible se sintetizaron derivados de 3-(2-piridil)triazolopiridinas sustituidas con grupos tanto electrón-atradores como electrón-dadores obteniéndose dos tipos de compuestos **A** o **B** (**Esquema II.81**).



**Esquema II.81.** Estructura de los derivados de 3-(2-piridil)triazolopiridinas sintetizados.

La identificación de la estructura (**A** o **B**) de estos derivados se hizo mediante un cuidadoso análisis de su RMN <sup>1</sup>H, 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 a los desplazamientos (**Figura II.7**).



**Figura II.7.** Análisis por RMN de <sup>1</sup>H.

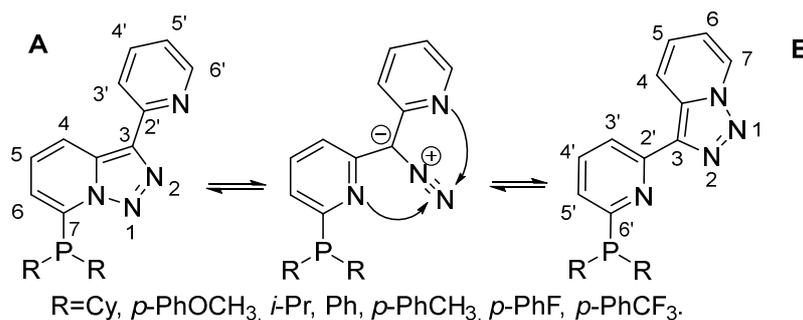
Mediante este análisis se llegó a la conclusión que los sustituyentes con carácter electrón-atractor, como los halógenos, las cetonas o el grupo *p*-metoxifenil, favorecen la estructura tipo **B** porque desplazan este equilibrio hacia la derecha (**Esquema II.81**). En cambio los sustituyentes electrón-dadores, como TMS o B(OR)<sub>2</sub>, favorecen las estructuras tipo **A**. 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 (**05OBC3905**).

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 (**08T11150**, **10T2863**).

Ballesteros-Garrido *et al.* (**09DT5068**) describieron una aplicación del equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)triazolopiridina sustituidas en C7 con una fosfina (**Esquema II.82**). En estas moléculas el desplazamiento del equilibrio hacia la forma **A** o **B** informa de la contribución electrónica de los distintos sustituyentes del átomo de fósforo en la fosfina, con mayor sensibilidad que los métodos previamente descritos (**82JCS(D)51**). Este hecho es de interés debido al carácter electrónico "anfótero" de las fosfinas.



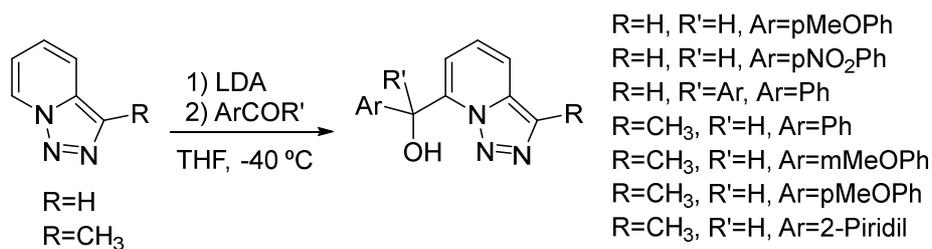
**Esquema II.82.** Equilibrio anillo-cadena-anillo en 3-(2-piridil)triazolopiridinfosfinas.

## II.V. APLICACIONES DE LAS TRIAZOLOPIRIDINAS.

En la actualidad los compuestos heterocíclicos tienen una gran importancia en diferentes aplicaciones. Estructuras como las que contienen anillos de 1, 2, 3 triazol resultan muy atractivas sobretodo en el campo farmacéutico debido a la versatilidad de síntesis del anillo triazólico junto a su bioisostería con el enlace peptídico y a su estabilidad metabólica.

La posibilidad de obtener productos de interés farmacéutico que contengan el anillo de triazolopiridina ha llevado a la investigación de propiedades biológicas de derivados triazolopiridínicos preparados por el grupo donde se ha desarrollado esto trabajo de tesis.

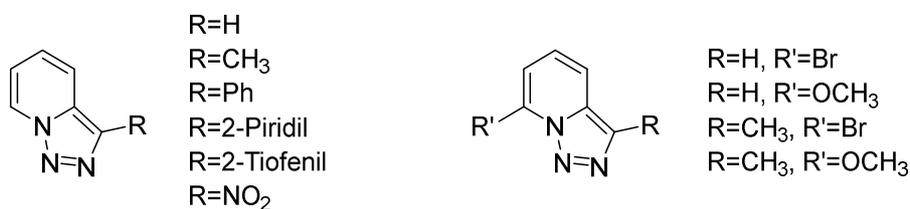
En 2002 Abarca *et al.* publicaron los resultados de las primeras pruebas biológicas llevada a cabo por su grupo de investigación (**02ARK9**). Los autores estudiaron la capacidad miorelajante de una serie de productos obtenidos por litiación del anillo triazolopiridínico y adición de un compuesto carbonílico aromático (**Esquema II.83**).



**Esquema II.83.** Síntesis de aril 7-triazolopiridil metanoles.

Estos productos fueron estudiados en dos diferentes dianas, el receptor adrenérgico  $\alpha_1$  y el canal de calcio. Los resultados indicaron la ausencia de actividad en ambos tipos de experimentos.

También han sido investigados derivados triazolopiridínicos más sencillos (**Figura II.8**) frente a la enzima óxido nítrico sintasa, una importante diana farmacéutica para controlar desordenes neurodegenerativos cerebrales y sobretodo las isquemias cerebrales (**03MIO1**).

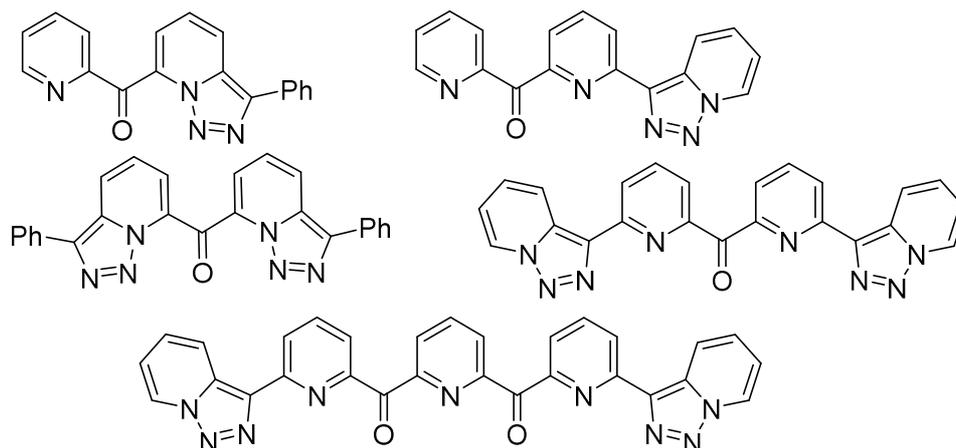


**Figura II.8.** Productos estudiados frente a la NO sintasa neuronal.

Tampoco en este caso la investigación ha evidenciado ninguna propiedad de interés farmacológico en los productos analizados.

Más recientemente el grupo de investigación se ha concentrado principalmente en el estudio de derivados triazolopiridínicos con potencial actividad antiparasitaria, de manera particular leishmanicida.

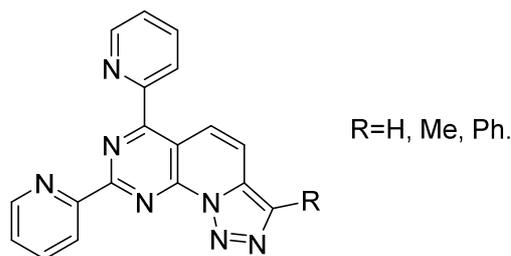
Como se ha comentado en la introducción en 2014 Abarca et al. describieron la actividad leishmanicida de algunos derivados triazolopiridínicos sustituidos con grupos carbonilpiridínicos (**Figura II.9**) (**14BMC4018**).



**Figura II.9.** Derivados oligocarbonilpiridínicos utilizados en test de interacción con ADN.

De los productos estudiados, dos derivados dieron resultados interesantes en términos de actividad antiprotozoaria y toxicidad en el huésped.

En el mismo grupo de investigación se han estudiados algunos derivados de una nueva familia de triazolopiridinas (**Figura II.10**) observándose una alta actividad leishmanicida (**15OBC4903**).



**Figura II.10.** Derivados tricíclicos probados en interacción con ADN.

Se ha estudiado también la interacción de estos compuestos con ADN en dos diferentes tipos de ensayos, la determinación de la actividad intercalante y de fotoescisión. En este estudio resultaron de interés todos los productos probados abriendo así una nueva área de investigación dentro de la familia de las triazolopiridinas.

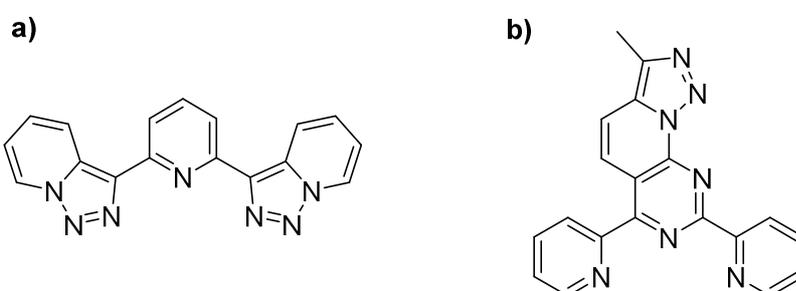
Resultados interesantes han sido obtenidos también con derivados triazolopiridínicos en aplicaciones diferentes de la farmacéutica como en síntesis orgánica y en la química supramolecular.

El grupo triazolopiridínico ha sido utilizado con éxito en la protección de grupos carbonilpiridínicos durante la síntesis de oligocarbonilpiridinas difícilmente obtenibles por otra vía y en la preparación de piridinas 2,6-disustituidas con diferentes sustituyentes (**80TL4529**, **82JCS(P1)967**, **97T8257**, **09T4410**).

Importantes resultados se han obtenido en la preparación de materiales con interesantes propiedades magnéticas (**06AG(E)432**, **07DT3582**, **08EJI3796**, **11DT8199**, **12ICC73**).

También es de relevancia la sencilla formación de sistemas biperidínicos 2,2'-disustituidos, de interés para la creación de materiales con complejos metálicos helicoidales, a través de la litiación del anillo triazolopiridínico en C7 y la adición de un diferente derivado triazolopiridínico a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF (**B-95MI01**, **98T15287**, **04T5785**).

En el caso de las aplicaciones en química supramolecular algunos derivados han evidenciado interesantes propiedades como sensores químicos en disolución (**05ARK71**). Los dos productos de la **figura II.11** han sido investigados estudiando sus propiedades ópticas en presencia de diferentes analitos.



**Figura II.11.** Derivados tricíclicos probados en la interacción con ADN.

En el caso del producto "a" los resultados más importantes han sido la capacidad de actuar como sensor de cianuro (**09NJC2102**) mientras el derivado "b" ha sido utilizado eficientemente en la determinación de aminoácidos y aniones inorgánicos como el nitrito (**06JOC9030**).



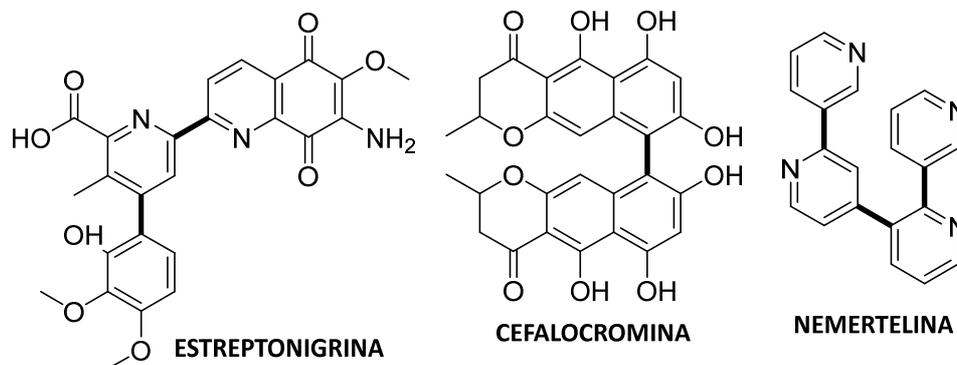
**III. REACCIONES DE ARILACIÓN DIRECTA CON  
[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS.**



### III.I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

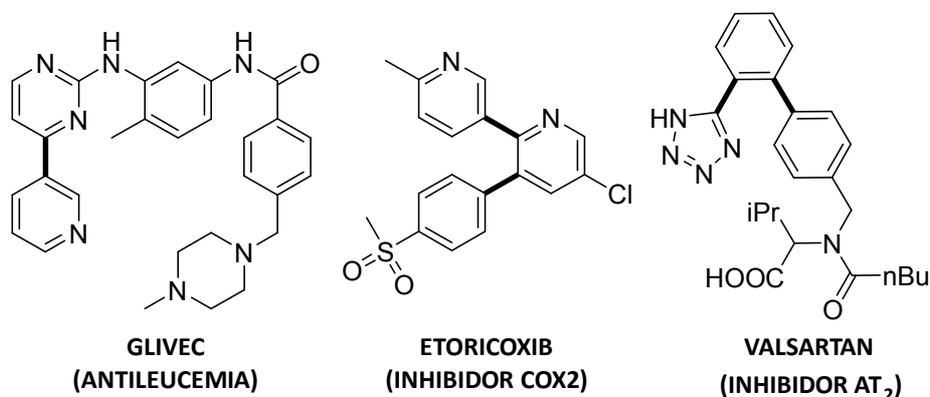
Los sistemas biarilos, sean aromáticos o heteroaromáticos, y sus homólogos superiores son una clase de compuestos de gran interés para el mundo industrial y académico encontrando aplicación en síntesis orgánica, en el desarrollo de nuevos materiales y fármacos.

Una gran cantidad de productos naturales contiene biarilos como subunidades estructurales, en la **figura III.01** se muestran algunos ejemplos.



**Figura III.1.** Productos naturales con subunidades bi(hetero)aril.

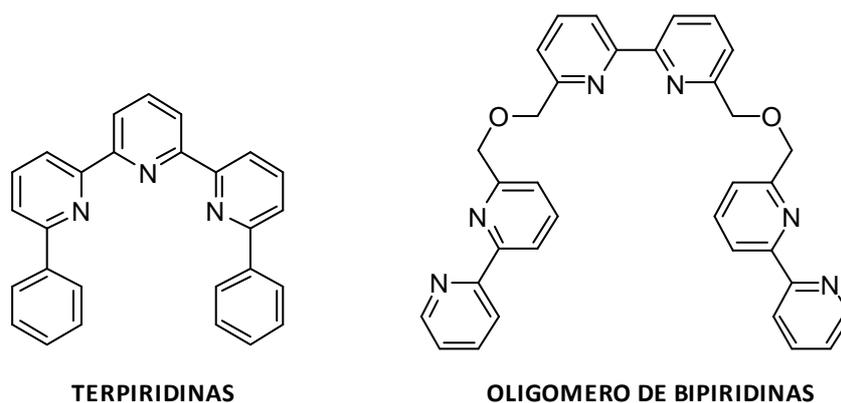
También entre los productos farmacéuticos de síntesis se encuentran muchos ejemplos de moléculas con subunidades biarilo. En la **figura III.2** se muestran algunos.



**Figura III.2.** Fármacos con subunidades bi(hetero)aril.

Otras especies químicas de gran interés que presentan a menudo enlaces del tipo biarilo son polímeros, colorantes, materiales nanotecnológicos, cristales líquidos y ligandos de metales.

En la investigación química académica se encuentra una gran variedad de estructuras biarílicas. Los derivados binaftilo y naftilo-isoquinolina son utilizados como “scaffolds” atropoisoméricos en ligandos de complejos metálicos. Estructuras del tipo bi o poli-heterociclo sea en forma de monómeros u oligómeros, como las de la **figura III.3**, son ligandos de metales de transición y con los cuales forman complejos de diferente estequiometría y estructura tridimensional que permiten la construcción de un amplio número de especies supramoleculares como helicatos, catenanos, rotaxanos y dendrímeros.



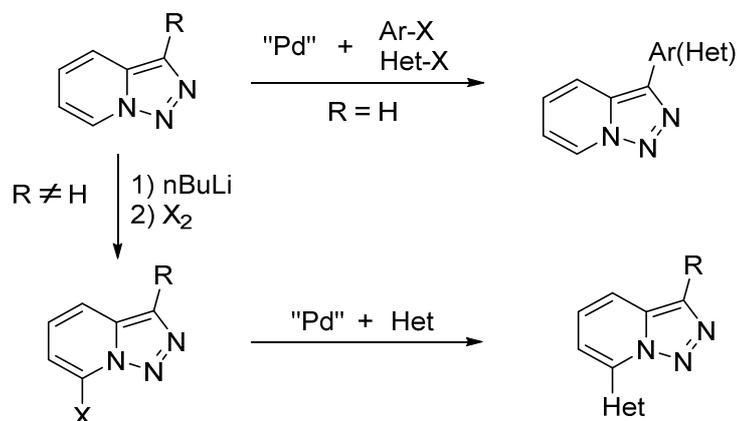
**Figura III.3.** Ligandos polinitrogenados.

Las síntesis del enlace biarílico está bien descrita en la literatura científica. El primer acoplamiento fue publicado por Ullmann (**1901BCG2174**) y preveía el uso de cantidades estequiométricas de cobre para formar exclusivamente productos homobiarilos en condiciones de alta temperatura. Desde entonces la formación de enlaces biarilos ha visto un gran desarrollo, pasando por las reacciones de cross-coupling entre dos especies organometálicas de diferentes metales (**02CR1359**) hasta llegar a las actuales arilaciones directas (**14ASC17, 14ASC1661, 14CAJ26**).

Hoy en día los métodos más interesantes y utilizados sea por la industria o por la investigación universitaria están basados en reacciones de acoplamiento, catalizadas por metales de transición sobre todo Pd, debido a la diversidad, la versatilidad, compatibilidad funcional, además del bajo coste y la sostenibilidad de estas reacciones lo que las hace muy atractivas. En los antecedentes bibliográficos que se citan en las siguientes páginas se describen las dos principales estrategias de síntesis de biarilos: acoplamiento cruzado y arilación directa.

Como se ha comentado la importancia de los sistemas biarilos, cubre varios sectores de la industria y de la investigación académica. En nuestro grupo se ha estudiado el comportamiento de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas frente a la reacción de Suzuki utilizando [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas halogenadas o derivatizadas en compuestos borónicos (**O6MI01**). Los resultados evidenciaron una escasa conveniencia de la reacción debida a los bajos rendimientos obtenido en la halogenación en C3 de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y a la inestabilidad de los derivados borónicos de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas en las condiciones de reacción.

En los últimos años, la arilación directa ha emergido como una ruta más atractiva para la funcionalización de carbonos heterocíclicos inactivados. Muchos tipos de heterociclos han sido funcionalizados con este tipo de reacción pero no hay ningún caso con [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas. Por esto hemos decidido estudiar la arilación directa en la triazolopiridina y sus derivados halogenados (**Esquema III.1**).



Esquema III.1. Objetivos generales.

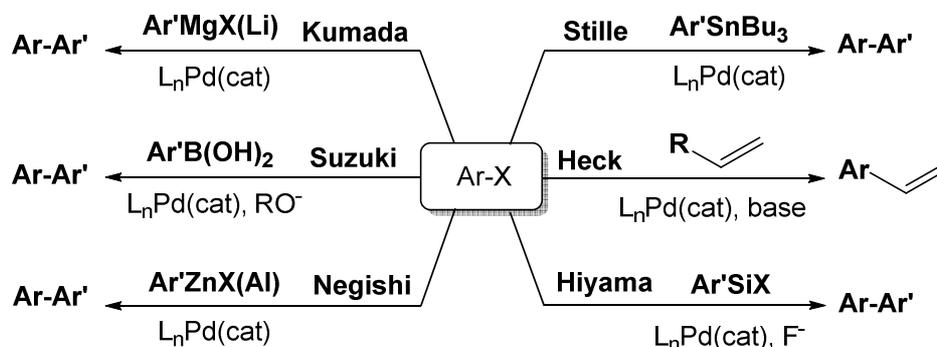
## III.II. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

### III.II.1. Síntesis de bi(hetero)arilos por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Las reacciones de acoplamiento cruzado o "cross-coupling" (basados en la transmetalación) son una serie de procesos catalíticos estrechamente relacionados que comparten aspectos mecanísticos aunque existan algunas diferencias en la activación del organometálico (**B-04MI01**). Las reacciones de acoplamiento se han convertido en los últimos años en una importante metodología de síntesis, permitiendo la formación de enlaces Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup> por un procedimiento relativamente sencillo en el que participan cuatro especies:

1. Nucleófilos organometálicos (derivados de Li, B, Mg, Al, Si, Cu, Zn, Sn)
2. Electrófilos orgánicos (haluros y pseudohaluros)
3. Catalizadores (metales de transición)
4. Ligandos (Fosfinas alquílicas y aromáticas o ligandos carbénicos NHC)

Reciben distintas denominaciones generalmente en función del compuesto organometálico utilizado (**Esquema III.2**).



**Esquema III.2.** Reacciones de acoplamiento cruzado.

Las condiciones de reacción son muy variables en función de los diferentes compuestos electrófilos y organometálicos, una vez optimizadas estas condiciones se obtienen unos resultados excelentes permitiendo el acoplamiento de gran cantidad de estructuras vinílicas, arílicas y heteroarílicas dando lugar a multitud de compuestos de interés. Por ello, Suzuki, Negishi y Heck recibieron en el 2010 el Premio Nobel en química por las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en síntesis orgánica.

La síntesis de compuestos biarilos es uno de los objetivos prioritarios en química orgánica moderna. Las reacciones de acoplamiento empezaron a desarrollarse desde finales de los años 60 y han proporcionado una metodología sencilla para la síntesis de biarilos. A lo largo de este periodo, han ido surgiendo distintas alternativas en función de la disponibilidad de nuevos reactivos organometálicos.

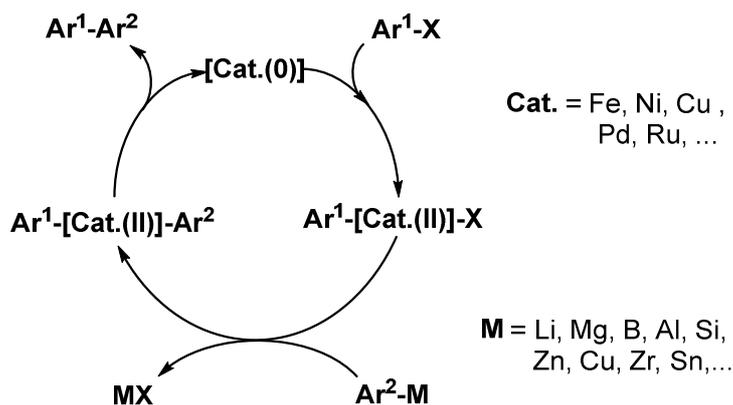
Kochi (**71JA1487**) descubrió la eficacia de catalizadores de Fe(III) para el acoplamiento de reactivos de Grignard alifáticos con bromo vinilos. Kumada y Tamao (**72JA4374**) y Corriu (**72JCS(CC)144**) informaron independientemente de que la reacción de compuestos vinil y aril magnesianos con vinil y aril haluros podía ser catalizada por complejos de Ni(II) con fosfinas. La primera reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd con reactivos alquílicos de Grignard y halogenuros de vinilo fue descrita por Murahashi (**75JOM-C39**). La utilidad sintética de esta

reacción fue demostrada ampliamente en los siguientes años por Negishi con reactivos organometálicos de aluminio, zinc y zirconio (**95CR2457**). Posteriormente a estos descubrimientos varios autores constataron la utilidad de muchos otros reactivos organometálicos como nucleófilos para reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, por ejemplo, Migita (**77CL1423**) y Stille (**79JA4992**) con compuestos organoestánicos, Murahashi (**79JOC2408**) con organolíticos, Suzuki (**79TL3437**) con derivados organoborados, Normant (**81TL959**) con alquencilcupratos y Hiyama (**88JOC918**) con reactivos de organosilicio.

Los métodos de acoplamiento catalizados por metales de transición más frecuentes en síntesis de biarilos son las reacciones de Kumada, Negishi, Stille y Suzuki (**98T263**).

Todos ellos siguen un mecanismo cíclico general de tres pasos (**Esquema III.3**):

1. Adición oxidativa del electrófilo  $\text{Ar}^1\text{-X}$  al catalizador generando el intermedio  $\text{Ar}^1\text{-[Cat.(II)]-X}$ .
2. Transmetalación entre  $\text{Ar}^1\text{-[Cat.(II)]-X}$  y el compuesto organometálico  $\text{Ar}^2\text{-M}$  para dar la especie disustituida  $\text{Ar}^1\text{-[Cat.(II)]-Ar}^2$ .
3. Eliminación reductiva del catalizador desde la especie  $\text{Ar}^1\text{-[Cat.(II)]-Ar}^2$  liberando el producto de acoplamiento  $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$  y recuperándose el catalizador  $\text{Cat.(0)}$  que se incorpora de nuevo al ciclo.



**Esquema III.3.** Reacciones de acoplamiento. Ciclo catalítico general.

La adición oxidativa es a menudo el factor limitante del ciclo catalítico. La reactividad relativa de los distintos haluros decrece según el orden  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$  (**71JOM287**). Los haluros de arilo activados por la proximidad de grupos electrón atractores presentan mayor reactividad frente a la adición, mientras que la presencia de grupos

electrón dadores inhibe la reacción (**93OM1665**). Existen publicadas varias revisiones dedicadas a los acoplamientos en el campo de la química orgánica general y más específicamente en química heterocíclica (**B-00MI02**).

El trabajo de Stanforth (**98T263**) recoge numerosos ejemplos sobre las principales metodologías de acoplamiento. Más actual y extensa es la revisión realizada por Hassan (**02CR1359**) y colaboradores, donde se recapitulan una gran cantidad de métodos de acoplamiento clasificados según el metal de transición utilizado como catalizador (cobre, níquel, paladio, etc.). Fagnou *et al.* (**07CSR1058**) en una revisión evidencian y discuten las innovaciones que han facilitado la síntesis de biarilos que contengan azinas. En el trabajo de Plenio y colaboradores se demuestra la importancia del tipo de ligando fosfínico en las reacciones de acoplamiento cruzado con cloruros aromáticos y heteroaromáticos (**07CEJ2701**). En la más reciente revisión de Kellogg y colaboradores (**10OPRD30**) se exponen los aspectos prácticos de las reacciones de cross-coupling que impliquen el uso de heteroarilos halogenados.

Entre la bibliografía consultada hemos encontrado también varias monografías interesantes:

“*Handbook of Palladium-catalyzed Organic Reactions*” publicado por Malleron, Fiaud y Legros en la Academic Press 1997.

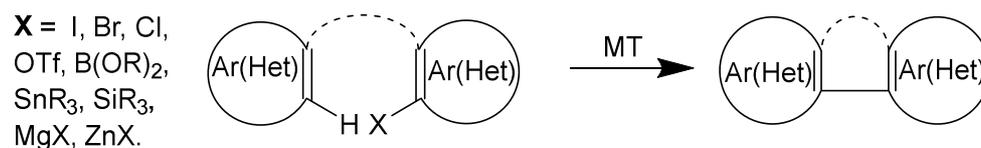
“*Perspectives in Organopalladium Chemistry for the 21<sup>st</sup> Century*”, publicado por Tsuji en Elsevier, 1999.

“*Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*”, Edited by Ei-ichi Negishi, Wiley, 2002.

“*Comprehensive Organometallic Chemistry III*”, Edited *Geoffrey Wilkin*, Elsevier, 2007.

### III.II.2. Síntesis de bi(hetero)arilos por reacciones de arilación directa.

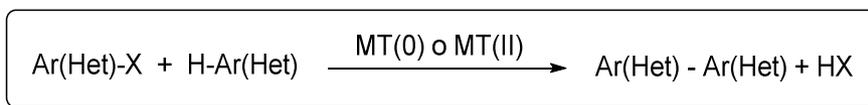
La expresión *arilación directa*, define el acoplamiento directo de un carbono C-H arílico no activado con otro carbono arílico activado sea haluro, pseudohaluro, como el triflato, o bien un derivado organometálico (**07CR174**). Este es el término que describe el proceso general que se ilustra en la **figura III.4**.



**Figura III.4.** Arilación directa.

El acoplamiento de un haluro o pseudohaluro de arilo con un reactivo organometálico es comúnmente referido como una reacción de acoplamiento cruzado (basado en la transmetalación), mientras que el acoplamiento de un haluro o pseudohaluro de arilo con un simple areno, catalizado por un metal de transición MT se describe como arilación directa o activación C-H. Los complejos de Pd se encuentran entre los catalizadores más frecuentemente utilizados en medio básico.

La reacción de arilación directa sigue la ecuación general enmarcada abajo:



### III.II.2.1. Arilación directa de enlaces C-H en arilos.

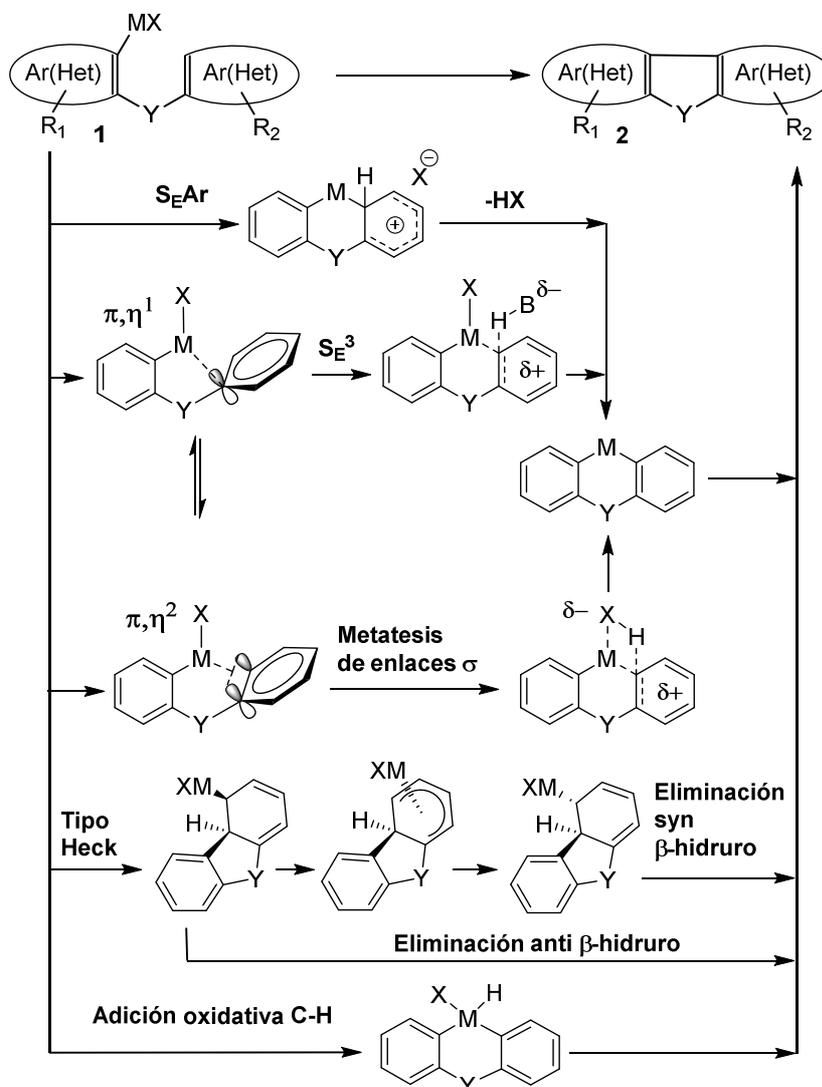
Aunque se han utilizado una gran variedad de metales de transición para la formación de enlaces  $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ , los metales de transición de la segunda fila con estados de oxidación bajos (Rh, Ru, Pd) se han convertido en los preferidos para realizar reacciones de arilación directa. En algunos casos, la alta reactividad de los metales de transición empleados ha permitido el uso de cantidades de catalizador extremadamente bajas (hasta 0,1% molar), lo que los hace industrialmente atractivos.

Los ligandos utilizados en la arilación directa dependen de la naturaleza de los haluros del arilo que se utilizan. Para los más reactivos yoduros de arilo, se usan típicamente fosfinas monodentadas como  $\text{PPh}_3$ , fundamentalmente ricas en electrones. Estas mismas fosfinas también han sido utilizadas con éxito para bromuros de arilo, aunque en algunos sistemas se han obtenido mejores rendimientos utilizando paladio y trialquilfosfina o la bifenilfosfina de Buchwald estéricamente más voluminosa y rica en electrones (**99AG(E)2413**).

El uso de cloruros de arilo y heteroarilo en reacciones de arilación directa catalizada por paladio ha sido publicada (**10AG(E)6224**). De todos modos, como en otros acoplamientos (**02AG(E)4176**), la baja reactividad del enlace C-Cl para la adición oxidante requiere el uso de trialquilfosfinas ricas en electrones y estéricamente impedidas (**12RSCA5972**), bifenilfosfinas de Buchwald o los ligandos carbenos-N-heterociclo para obtener rendimientos aceptables (**14CC8927**).

Las reacciones de arilación directa generalmente necesitan una base que neutralice el ácido que se va generando durante la catálisis y esta puede ser en algunos casos el mismo disolvente (**06EJOC1379**). Los primeros estudios sugirieron que en algunos sistemas, la base podía estar íntimamente implicada en la formación de la especie  $\text{Ar}_2\text{Pd}$  y no simplemente para regenerar la actividad del catalizador (**06CC1253**, **06JA581**, **06JA1066**). Normalmente, se utilizan bases inorgánicas como

$K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , pero también se usan bases como KOAc, KOtBu, y CsOPiv. En particular,  $Cs_2CO_3$  y CsOPiv han demostrado ser eficaces en muchos casos debido a una mayor solubilidad en disolventes orgánicos. Normalmente se utilizan disolventes polares apróticos como DMF, DMA,  $CH_3CN$ , NMP, DMSO, pero también disolventes apolares tales como tolueno y xileno han sido empleados con éxito. Además, la temperatura suele ser mayor de  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , y en muchos casos es necesario un tiempo de reacción largo.



Esquema III.4. Mecanismos propuestos para reacciones de arilación directa intramolecular.

Las primeras hipótesis mecanísticas sobre el proceso de arilación directa están recogida en un review de Alberico *et al.* (**07CR174**). Se propone que tanto las reacciones intramoleculares como las intermoleculares de arenos empiezan a través de la adición oxidativa del metal de transición al haluro de arilo, seguido de uno de los posibles pasos claves que se describen en el **esquema III.4**.

Estos procesos son:

- 1)  $S_EAr$  (Sustitución electrofílica aromática) por metal.
- 2) Un proceso concertado  $S_E3$  (sustitución electrofílica trimolecular).
- 3) Metátesis de un enlace  $\sigma$  o CMD (concerted metalation deprotonation).
- 4) Proceso tipo Heck (o carbometalation) ya sea a través de eliminación *anti*- $\beta$ -hidruro o a través de isomerización seguida de una eliminación *syn*- $\beta$ -hidruro.
- 5) Una adición oxidativa del enlace CH.

Poco después, Fagnou demostró que el mecanismo de ruptura del enlace C-H en una amplia variedad de compuestos (hetero)aromáticos incluidos los  $\pi$ -excedentes, a través del complejo de paladio, pasa por una metalación-deprotonación concertada con la participación de una base (**08JA10848**). Estudios sucesivos contenidos en una revisión (**11CR1315**) han confirmado que la base carbónica o carboxílica participa en el estado de transición de la reacción de metalación-deprotonación concertada (**CMD**) formando un puente por medio de los dos oxígenos entre el metal y el protón del C-H.

### III.II.2.2. Arilación directa de enlaces C-H en heteroarilos.

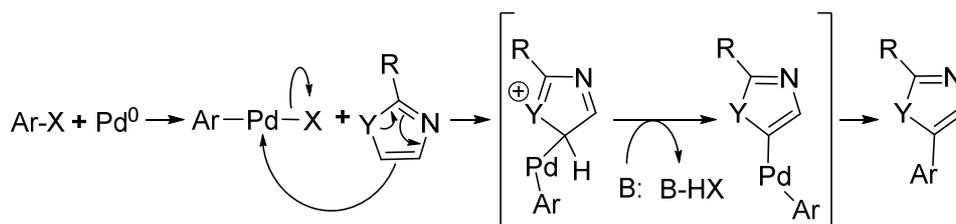
Las condiciones de reacción son análogas a las que se utilizan para el caso de arilación directa en arilos, si bien cabe destacar que la regioselectividad de la reacción depende en primer lugar del tipo de heteroarilo (la posición de la arilación es la que está favorecida en cada caso para la  $S_E$ ), además de la naturaleza electrónica del catalizador empleado. Recientemente se han variado otros factores, tales como disolventes, aditivos (ejemplo, sales como yoduro de cobre(I)) y el tamaño del catalizador, para alterar la regioselectividad de la arilación directa en sistemas heteroaromáticos.

Mecanicamente (**07CR174**), la arilación directa de heterociclos se cree que puede ocurrir por tres posibles caminos (**Esquema III.5**) de forma análoga a los mecanismos propuestos anteriormente.

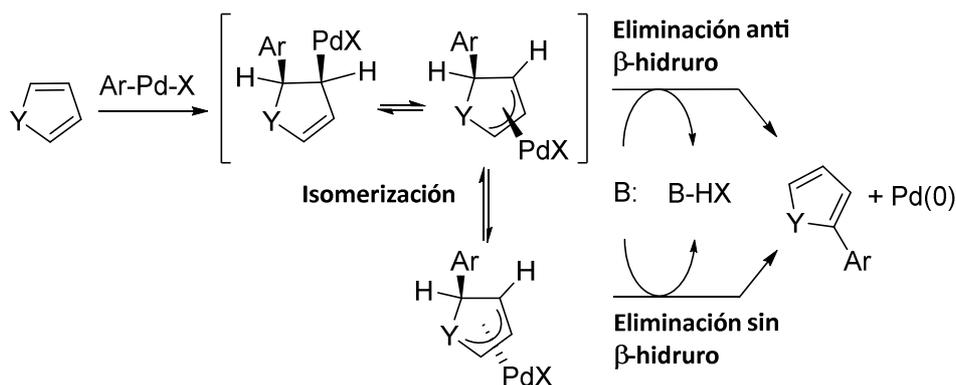
- 1) Sustitución electrofílica aromática.
- 2) Mecanismo tipo Heck.
- 3) Mecanismo de acoplamiento cruzado vía carbanión.

La naturaleza electrónica del heterociclo que en la mayoría de ejemplos son heterociclos  $\pi$ -excedentes, apoya según Gevorgyan (**07CSR1173**) los mecanismos basados en la  $S_EAr$  (tipo 1). Sin embargo, el mecanismo exacto (y concretamente la regioselectividad observada) por el que ocurre la reacción de arilación directa es altamente dependiente del sustrato, del catalizador, del disolvente y de los aditivos presentes.

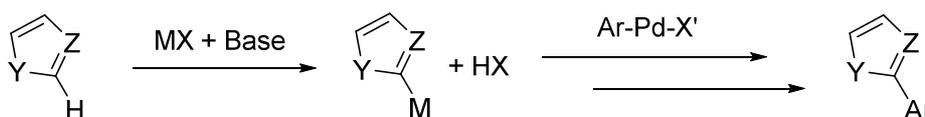
### 1) Sustitución Electrofílica Aromática



### 2) Acoplamiento tipo HECK



### 3) Acoplamiento Cruzado



Esquema III.5. Propuestas mecanísticas para la arilación directa en heteroarilos.

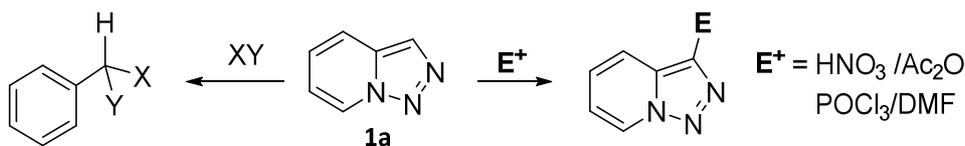
Actualmente se piensa que también los heteroarilos durante la catálisis pueden sufrir la activación del C-H por medio de una metalación-deprotonación concertada como en el caso de los arenos (**11CR1315**).

En los últimos años, se ha publicado un importante número de revisiones que recogen los ejemplos más importantes en el campo de la arilación directa: Alberico *et al.* (**07CR174**), Fagnou *et al.* (**07CSR1058**, **07ADA35**), Fairlamb (**07CSR1036**), Gevorgyan *et al.* (**07CSR1173**), Ackermann (**09AG(E)9792**), Hussain (**14ASC1661**), Rossi *et al.* (**14ASC17**) y Kazzouli (**15RSCA15292**). Este inusitado interés radica en la capacidad de utilizar precursores sencillos y baratos en la elaboración de moléculas más complejas que presenten enlaces biarílicos.

### III.III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### III.III.1. Arilación directa de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

Es conocido que las triazolopiridinas reaccionan con electrófilos de dos formas diferentes (**Esquema III.6**), por una parte pueden dar reacciones de Sustitución Electrofílica Aromática como la nitración (**81JCS(P1)78**) y la formilación de Vilsmeier (**70JCS(C)688**), mientras que por otro lado el anillo de triazolopiridina puede romperse generando piridinas sustituidas (**81JCS(P1)78**, **85JCS(P1)2719**) tal como hemos comentado en el **capítulo II.III.1** (pag. 24).



**Esquema III.6.** Reacciones de la triazolopiridina **1a** con electrófilos.

Este comportamiento nos permite plantear la posibilidad de funcionalizar la triazolopiridina en posición C3 mediante reacciones de arilación directa, ya que estas últimas se dan en las posiciones favorecidas frente a la  $S_EAr$  en heterociclos  $\pi$ -excedentes.

La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina no es un sistema fácilmente identificable como  $\pi$ -excedente pero por analogía a la indolizina (que sí lo es) y dado que da reacciones de  $S_EAr$  es posible que posea un comportamiento parecido.

Son muy conocidas las reacciones de arilación directa con la indolizina, (**04OL1159**). Por otra parte también el anillo de triazol reacciona en condiciones de arilación directa como ha demostrado Gevorgyan (**07OL2333**) (**Figura III.5**).

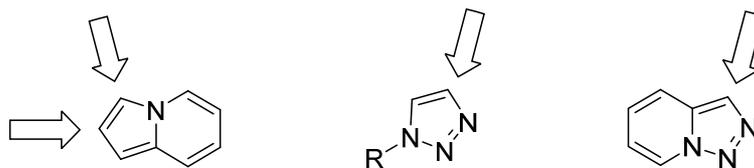


Figura III.5. Posiciones favorables para la  $S_EAr$ .

Tal como describen Gevorgyan *et al.*, el anillo de pirrol de la indolizina presenta una densidad de carga extendida por el HOMO, mientras que la del LUMO reside fundamentalmente en el anillo de piridina (**04OL1159**). Estudios preliminares con Hyperchem muestran que la triazolopiridina presenta un comportamiento similar, aunque el orbital HOMO es más bajo en energía (-8.9eV) lo que sugiere una menor reactividad que la indolizina (-8.0eV) (**Figura III.6**) (**08MI01**).

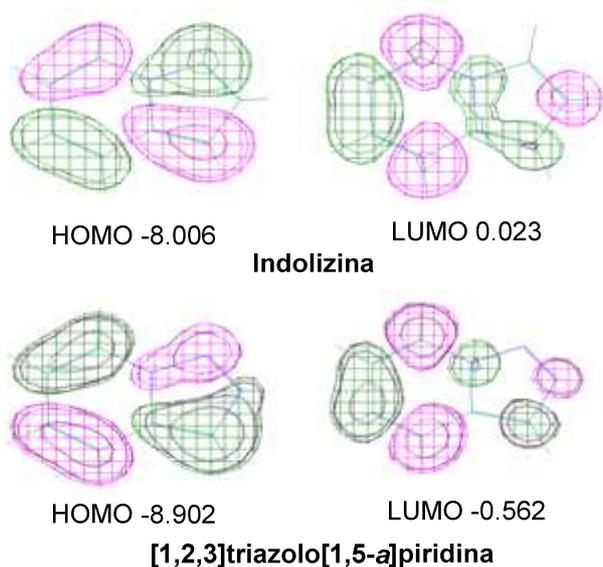


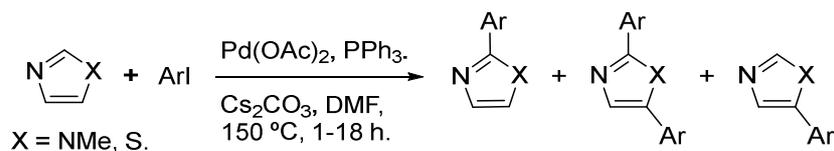
Figura III.6. Orbitales frontera en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina y en la indolizina.

Estos cálculos apoyan la posibilidad de que se puedan dar reacciones de arilación directa en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

Con este objetivo, comenzamos nuestros estudios utilizando las condiciones que se muestra en la **tabla III.1**, donde se indican también los resultados obtenidos.

Las condiciones descritas por Miura *et al.* (**98BSCJ467**) para funcionalizar imidazoles, oxazoles y tiazoles con bromo y yodo-benceno son las que se han utilizado

para iniciar el estudio. Ellos encontraron que los mejores resultados se daban con Pd(OAc)<sub>2</sub> y PPh<sub>3</sub> en DMF usando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (**Esquema III.7**).

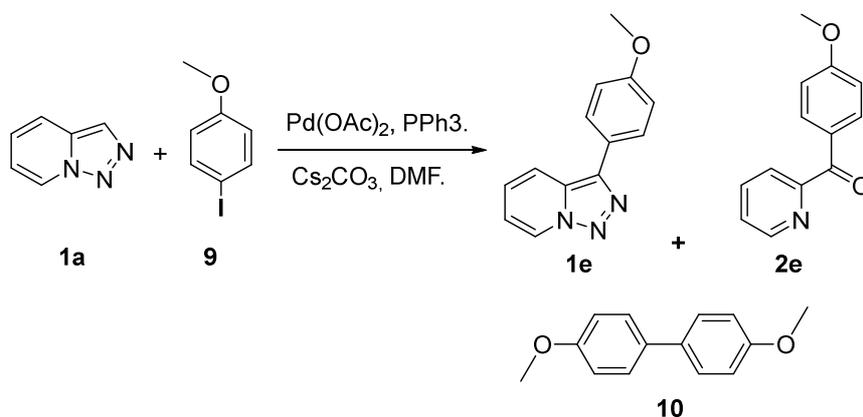


**Esquema III.7.** Arilación directa de azoles descrita por Miura.

TABLA III.1. Condiciones y resultados.								
Entrada	Ar-X (Eq)	Catalizador (Eq)	Ligandos (Eq) Aditivos (Eq)	Base (Eq)	Disolvente (ml)	T (°C)	Tiempo (días)	Rendimientos (%)
1	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	3	<b>1e</b> (33) <b>2e</b> (23) <b>10</b> (24)
2	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	160	1	<b>2e</b> (17.4) <b>10</b> (8.4)
3	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	P(o-Tol) <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	3	<b>1e</b> (7.1)
4	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	P(o-Tol) <sub>3</sub> (0.45)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	4	<b>2e</b> (6.1) <b>10</b> (9.3)
5	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	Xanphos (0.05)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	4	<b>1e</b> (9.8)
6	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PivOH (0.02)/(0.3)	PCy <sub>3</sub> -HBF <sub>4</sub> (0.04)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	DMA (5)	100	3	<b>1e</b> (3) <b>2e</b> (10)
7	<b>9</b> (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1) CuI(2)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	3	<b>1e</b> (trazas) <b>2e</b> (trazas)
8	<b>9</b> (2)	Pd(OH) <sub>2</sub> /C (0.1)	-	KOAc (0.1)	DMA (5)	145	3	No Reacciona
9	<b>9</b> (2)	PdCl <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	3	<b>2e</b> (trazas)
10	<b>12</b> (1.1)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	<b>1g</b> (16) <b>2f</b> (21) <b>13</b> (32)

En estas condiciones (**Tabla III.01**, entrada 1), se llevó a cabo la reacción entre el 4-yodoanisol **9** y la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (**Esquema III.8**). La reacción se hizo con un exceso de 4-yodoanisol (2 eq) y solo 0.05 equivalentes de Pd(OAc)<sub>2</sub>. Se mantuvo la reacción a 140°C durante tres días siguiendo el desarrollo por TLC. El crudo de reacción mostró junto al producto de partida **1a** al menos tres productos

diferentes. La primera fracción aislada fue el 4,4'-dimetoxibifenilo **10** con un 24% de rendimiento resultante de un acoplamiento tipo Ullmann (**02CR1359**).



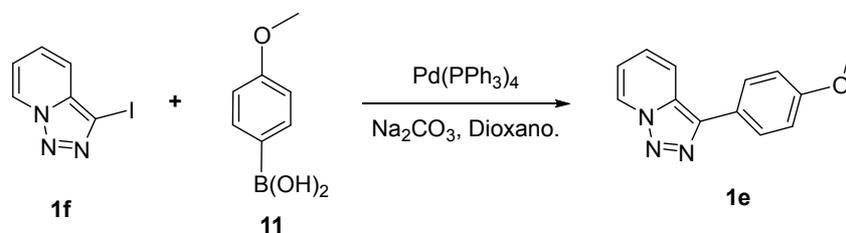
**Esquema III.8.** Arilación directa de la triazolopiridina con yodoanisol en las condiciones de Miura.

Productos como este son frecuentes en este tipo de reacciones y también han sido descritos por Miura *et al.*.

En una segunda fracción obtuvimos un aceite que se identificó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  como 2-(4-metoxibenzoil)-piridina **2e** (rendimiento del 23%), esta cetona ha sido preparada anteriormente (**07T682**).

Todas sus características físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas.

Finalmente, se aisló el producto buscado, la 3-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina **1e** con un 33% de rendimiento. Este producto había sido sintetizado por nuestro grupo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki a partir de la 3-yodotriazolopiridina **1f** con un 76% de rendimiento (**06TL8101**) (**Capítulo II.III.9**, pag. 48) (**Esquema III.9**).



**Esquema III.9.** Síntesis de la triazolopiridina **1e** por reacción de Suzuki.

Teniendo en cuenta que la 3-yodotriazolopiridina **1f** se obtiene a partir de la triazolopiridina **1a** con un 18% de rendimiento (**06TL8101**), el rendimiento global

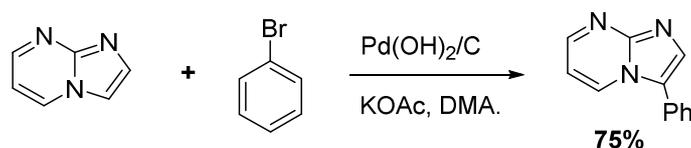
es del 13.7%. Así pues, la metodología de arilación directa permite obtener el compuesto **1e** con un mayor rendimiento aun a pesar de ser bajo (33%).

En un intento de mejorar este rendimiento se ha llevado a cabo una serie de reacciones en diferentes condiciones.

En la sucesiva entrada se ha modificado tiempo y temperatura (**Tabla III.1** entrada 2) observando la formación solo de los productos secundarios **2e** y **10**. En la entrada 3 el uso de una fosfina más rica en electrones ha permitido la formación de **1e** aunque en pequeño porcentaje (7.1%). Utilizando la misma fosfina pero en cantidad mayor ha sido necesario un tiempo de reacción más largo pero sin mejoras en el rendimiento (Entrada 4). Un ulterior cambio en la fosfina (Entrada 5) ha dado el producto deseado **1e** en un 10%.

En la entrada 6 se han utilizado las condiciones descritas por Fagnou (**06JA16496**, **08OL4533**, **09JOC1826**) que utiliza ácido pívico en cantidad subestequiométrica además de una fosfina alifática complejada con  $\text{HBF}_4$  y empleando como disolvente la dimetilacetamida a una temperatura de  $100^\circ\text{C}$ , en este caso se observa la formación de un pequeño porcentaje de **1e** junto con la cetona **2e**.

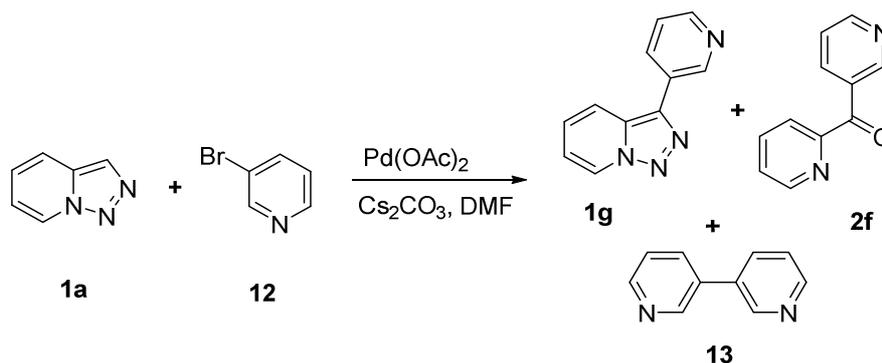
La adición de ioduro cuproso (**98BCSJ467**) (**Tabla III.1**, entrada 7), que en ocasiones mejora el curso de la reacción, no mejoró el rendimiento de estos compuestos **1e** y **2e**, aunque no se observó la formación de 4,4'-dimetoxibifenilo **10**. El cambio del catalizador a hidróxido de paladio sobre carbono, acetato potásico como base y dimetilacetamida como disolvente, condiciones descritas por Fagnou (**05JOC7578**) (**Esquema III.10**) que utiliza sistemas similares al nuestro, como la imidazopirimidinas, no funcionaron en nuestro caso (Entrada 8).



**Esquema III.10.** Arilación directa de la imidazo[1,2-*a*]pirimidina en las condiciones de Fagnou.

El uso del complejo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizador,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base y DMF como disolvente a  $140^\circ\text{C}$  (Entrada 9) durante 3 días, condujo sólo a la obtención de la cetona **2e** con muy bajo rendimiento, recuperándose un 47% del coreactivo.

A la vista de estos resultados se decidió cambiar el coreactivo usándose la 3-bromopiridina **12** en las condiciones descritas por Miura (**98BCSJ467**) (**Esquema III.11**).



Esquema III.11. Arilación directa de la triazolopiridina **1a** con 3-bromo-piridina.

En estas condiciones (Tabla III.1, entrada 10), se obtuvo tras purificación cromatográfica (Chromatotrón) el producto de arilación directa **1g** (16%) y la 2-piridil-3-piridilcetona **2f** (02RCB(E)540) con un 21% de rendimiento.

El producto **1g** fue identificado comparando las características físicas y espectroscópicas con el descrito por nuestro grupo a través de una reacción de Suzuki como ya se publicó anteriormente (06TL8101) (Capítulo II.III.9, pag. 48).

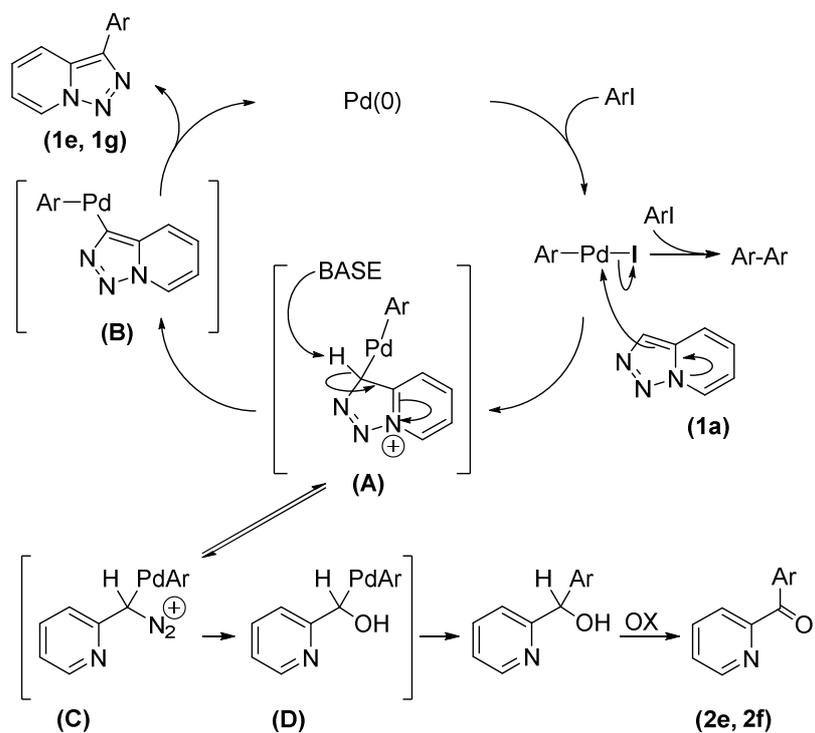
Por último se aisló un producto aceitoso que se identificó como la 3,3'-bipiridina **13** compuesto conocido y preparado anteriormente a través de una dimerización de la 3-yodopiridina catalizada por tricloruro de indio y paladio tetrakis (Pd·4Ph<sub>3</sub>P) (07JOC3589) y cuyas características físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en este trabajo.

A la vista de estos resultados podemos concluir que hemos llevado a cabo, aunque en bajo rendimiento, la reacción de arilación directa de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina en posición C3, lo que sugiere un mecanismo de sustitución electrofílica aromática.

Nuestra propuesta mecanística se recoge en el esquema III.12. Así, en primer lugar se produciría una adición oxidativa del haluro de arilo (yodoanisol o 3-bromopiridina) al Pd(0), formando la especie arilhalopaladio que es electrófila y ataca a la triazolopiridina por la posición C3 dando lugar al intermedio iónico **A** que se desprotona al actuar la base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) para dar lugar al intermedio **B** y este, por eliminación reductiva de paladio, genera la triazolopiridina arilada en C3 y Pd(0) que iniciaría otro ciclo catalítico.

La formación de las aril piridil cetonas **2e** y **2f** podría explicarse asumiendo que el intermedio **A** se encuentra en equilibrio con la forma abierta **C**, que por medio de trazas de agua en medio básico sufriría la sustitución del nitrógeno con un oxidrilo para dar lugar al intermedio **D**, que evolucionaría por oxidación a la cetona, al

tratarse de un alcohol bencílico. La reacción de apertura oxidante de la triazolopiridina arilada formada es descartada ya que nunca se han observado aperturas oxidantes en medio básico.



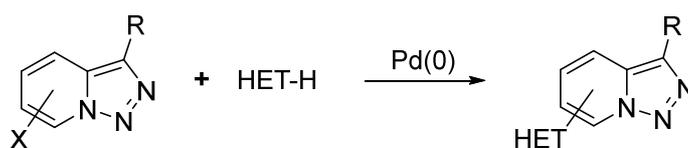
Esquema III.12. Propuesta mecanística para la arilación directa en triazolopiridinas.

Teniendo en cuenta que los rendimientos observados son muy bajos y además hay productos secundarios que requieren purificaciones cromatográficas, podemos concluir que estas reacciones son poco eficaces para la funcionalización de la triazolopiridina en C3. No obstante, es la primera vez que se describen estas reacciones con las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas y permiten enriquecer el conocimiento de la química de esta familia de compuestos tan singular.

## III.III.2. Arilación directa usando haluros de triazolopiridinas.

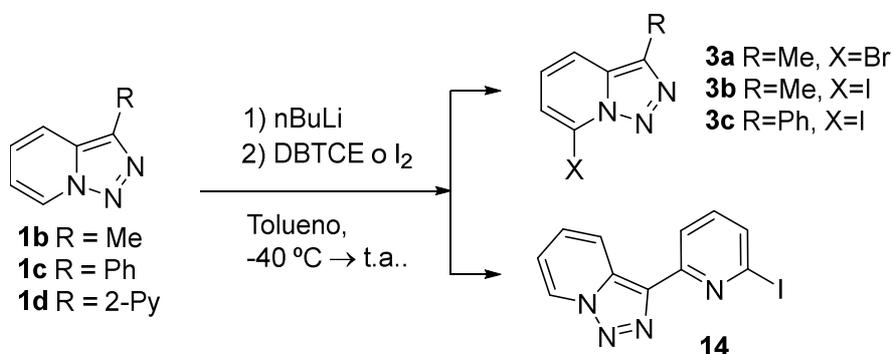
Otra posibilidad de arilación directa sería utilizar haluros de triazolopiridina y hacerlos reaccionar con heterociclos  $\pi$ -excedentes (**Esquema III.13**). Esta metodología se ha estudiado con el objetivo de mejorar los rendimientos descritos en el apartado anterior. Los estudios llevados a cabo se resumen en la **tabla III.2**.

TABLA III.2. Condiciones y resultados.									
Entrada	Het-X (eq)	Het-H (eq)	Cat. (eq)	Ligandos, Aditivos (eq)	Base (eq)	Disolvente (ml)	T (°C)	Tiempo (horas)	Rendimientos (%)
1	3b (1)	Tz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1b (41) 3e (34)
2	3a (1)	Tz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1b (60) 3e (trazas)
3	3a (1)	BTz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> /CuI (0.1)/(0.02)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1b (45) 3f (35)
4	3c (1)	BTz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> /CuI (0.1)/(0.02)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	No reacciona
5	14a (1)	BTz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> /CuI (0.1)/(0.02)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1d (58) 15 (13)
6	14a (1)	BTz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> (0.1)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1d (trazas) 15 (13)
7	14a (1)	BTz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> /CuI (0.1)/(0.02)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	4	1d (trazas) 15 (10) 16 (trazas)
8	14a (1)	Tz (2)	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05)	PPh <sub>3</sub> /CuI (0.1)/(0.02)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF (5)	140	2	1d (30) 17 (26) 18 (11)



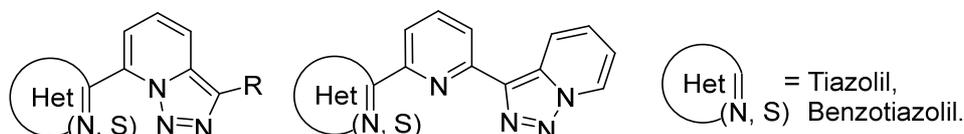
**Esquema III.13.** Arilación directa de halotriazolopiridinas.

Como ya se ha descrito anteriormente las 7-halotriazolopiridinas **3a-d** son sustratos fácilmente asequibles (**86TL3543**, **87JCS(P1)1865**, **88T3005**) por reacciones de litación y tratamiento con reactivos halogenados (**Esquema III.14**). En el caso de la halogenación de 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** con yodo elemental se obtiene el compuesto **14** debido al isomerismo anillo-cadena-anillo en los derivados 7-substituidos de **1d** previamente descrito por nuestro grupo (**Capítulo II apartado IV**).



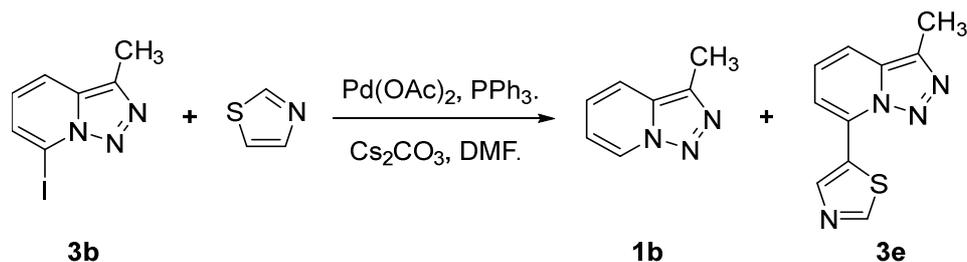
**Esquema III.14.** Síntesis de 7-halotriazolopiridinas.

Así, comenzamos preparando 7-bromo **3a** y 7-yodotriazolopiridinas **3b**. Como heterociclos  $\pi$ -excedentes seleccionamos el tiazol y el benzotiazol, la razón fundamental de esta elección, radica por una parte, en que dan excelentes resultados en condiciones de arilación directa (**98BCSJ467**, **07CR174**) y además por la posibilidad de obtener compuestos con más heteroátomos (**Figura III.7**) que en principio favorecerían la capacidad quelante de los productos preparados.



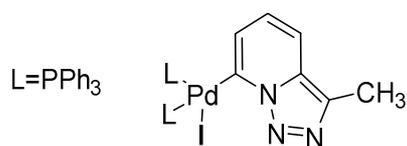
**Figura III.7.** Sustratos a sintetizar.

Teniendo en cuenta las experiencias de arilación directa ya comentadas, y dado que las condiciones de Miura (**98BCSJ467**) son en principio las que mejor funcionan, comenzamos estudiando la arilación directa del tiazol con la 7-yodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b** (**Esquema III.15**) obteniendo la 3-metil-7-tiazol-5-il-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b** con un rendimiento del 34% (**Tabla III.2**, entrada 1). Esta reacción da arilación regioselectiva en el C5 del anillo de tiazol. La triazolopiridina deshalogenada **1b** se obtiene también con un 41% de rendimiento.



**Esquema III.15.** Arilación directa de tiazol con 7-yodo-3-metil-triazolopiridina.

La formación de la triazolopiridina **1b** se puede explicar por una reacción de deshalogenación promovida por el Pd(0)/Pd(II), estas reacciones suelen ser frecuentes y manifiestan la alta reactividad del derivado iodado y la inestabilidad del intermedio de adición oxidativa mostrado en **figura III.8**.



**Figura III.8.** Especie intermedia propuesta.

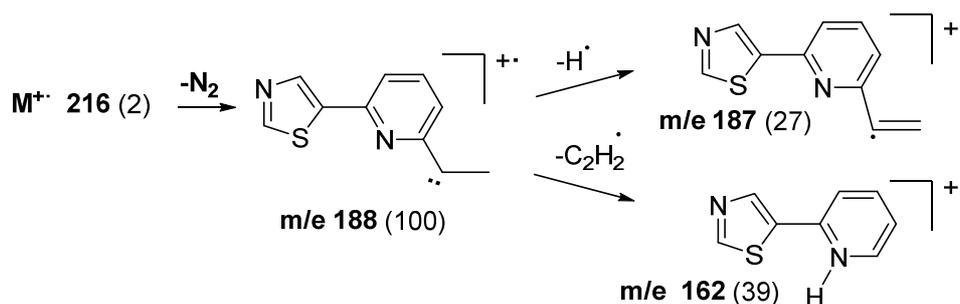
El producto de arilación se obtuvo en forma de aceite y presentó una masa de 216,0475 correspondiente a la fórmula C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S.

La posición de funcionalización del tiazol se dedujo fácilmente del análisis de RMN de <sup>1</sup>H. La presencia de dos singletes a 8.95 y 8.89 ppm determinó que la posición de funcionalización del tiazol era la C5 ya que las señales tan desapantalladas solo pueden corresponder a posiciones α al N, concretamente C2 y C4. El núcleo de triazolopiridina presenta el sistema ABC formado por tres dobles dobles 7.60, 7.35 y 7.21 ppm. El metilo se encuentra a 2.62 ppm.

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C muestra las 5 señales correspondientes a los CH destacando las señales 154.5 ppm y 143.5 ppm que corresponden a los CH tiazólicos. Debido a la dilución de la muestra no se observan los carbonos cuaternarios.

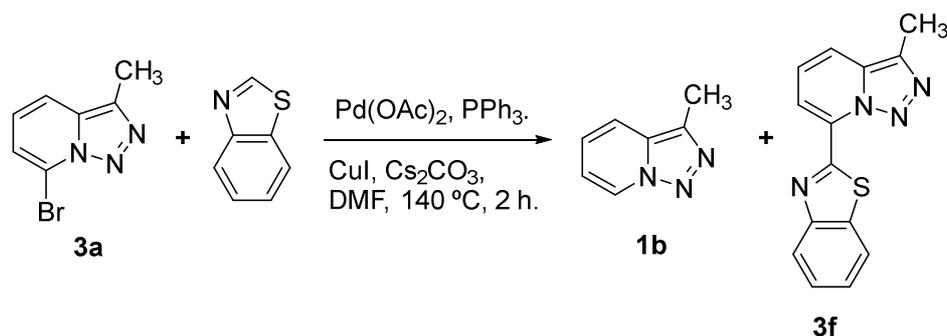
El espectro de masas (EI) muestra las fragmentaciones típicas en las triazolopiridinas como se recogen en el esquema contiguo, donde destaca la pérdida de N<sub>2</sub> para dar lugar al pico base (**Esquema III.16**).

Cuando la reacción se repitió con 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3a** (**Tabla III.02**, entrada 2) solo se obtuvo 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** y trazas del producto de acoplamiento **3e**.



Para evaluar la reactividad del benzotiazol se hizo reaccionar este con 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3a** en las mismas condiciones (**Tabla III.2**, entrada 3), pero añadiendo CuI, como está descrito para favorecer la funcionalización en C2 (**98BCSJ467**).

Los resultados fueron semejantes a la entrada 1, encontrando la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** consecuencia de la deshalogenación del producto de partida y la 7-benzotiazol-2-il-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3f**, que se obtuvo como un aceite fluorescente verde y se aisló con un rendimiento del 35% (**Esquema III.17**).



El espectro de masas de alta resolución mostró el ión a 266.0621 correspondiente a la fórmula  $C_{14}H_{10}N_4S$ .

En este caso, el benzotiazol reacciona por la posición 2, lo que se deduce por la desaparición de la señal del H2 del benzotiazol.

El sistema ABCD del benzotiazol aparece a 8.08, 7.98, 7.49, 7.39 ppm, mientras que el sistema ABC de la triazolopiridina lo hace a 8.29ppm (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ) para H6;

7.32ppm (dd,  $J = 7.2\text{Hz}$ ,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) para H5 y el H4 aparece a 7.71ppm como un doblete ( $J = 8.7\text{Hz}$ ). El metilo sale a 2.6ppm. Las asignaciones se han realizado mediante H-HCOSY.

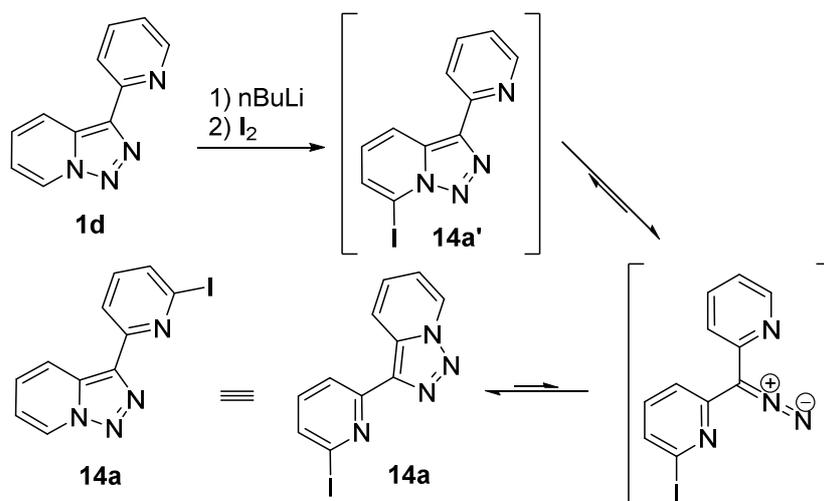
Cabe destacar el desapantallamiento del H6 a 8.29 ppm como consecuencia del efecto anisotrópico de los pares electrónicos del N y/o S debido al libre giro.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostró las 14 señales correspondientes, siendo 7 CH aromáticos, 6 carbonos cuaternarios aromáticos, destacando el carbono a 156.69ppm correspondiente al C2 de la subestructura del benzotiazol y el  $\text{CH}_3$  a 10.52ppm.

El espectro de masas (EI) mostró el ión molecular a 266 (8.7%) siendo la fragmentación más importante la pérdida del  $\text{N}_2$  generando el pico base  $m/e$  238 (100).

Con el fin de comprobar si el sustituyente en el anillo de triazolopiridina tenía influencia, procedimos a realizar la reacción con 7-yodo-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina **3c** en las mismas condiciones del caso anterior (**Tabla III.2**, entrada 4), observando que no hubo reacción, ni siquiera la deshalogenación del producto de partida, por lo que dedujimos la importancia de los sustituyentes en la triazolopiridina en el curso de estas reacciones.

Como ya hemos descrito en el capítulo II apartado III.4 las triazolopiridinas se pueden metalar en modo regioselectivo en la posición 7 dando derivados 7 sustituidos con electrófilos. Pero cuando es la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** la que se funcionaliza por litiación y reacción con  $\text{I}_2$ , el producto obtenido es la 3-(6-yodopiridin-2-il)-triazolopiridina **14a** en lugar de la 7-yodo-3-(2-piridil)-triazolopiridina **14a'** y esto se debe al equilibrio tautomérico anillo-cadena-anillo (**Esquema III.18**).



Esquema III.18. Síntesis de la 3-(6-yodopiridin-2-il)triazolopiridina **14a**.

No existen muchos ejemplos de arilaciones directas con 2-halopiridinas, lo que nos estimuló para estudiar la funcionalización de este compuesto con benzotiazol ya que si funcionaba podrían obtenerse ligandos tridentados y fluorescentes tipo **A** (Figura III.9).

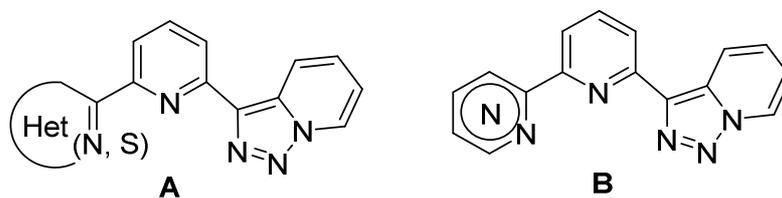
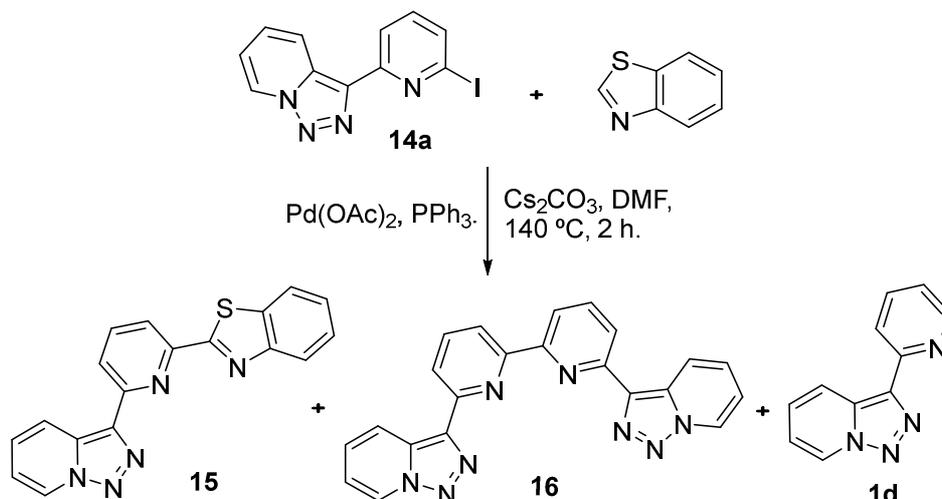


Figura III.9. Ligandos tridentados.

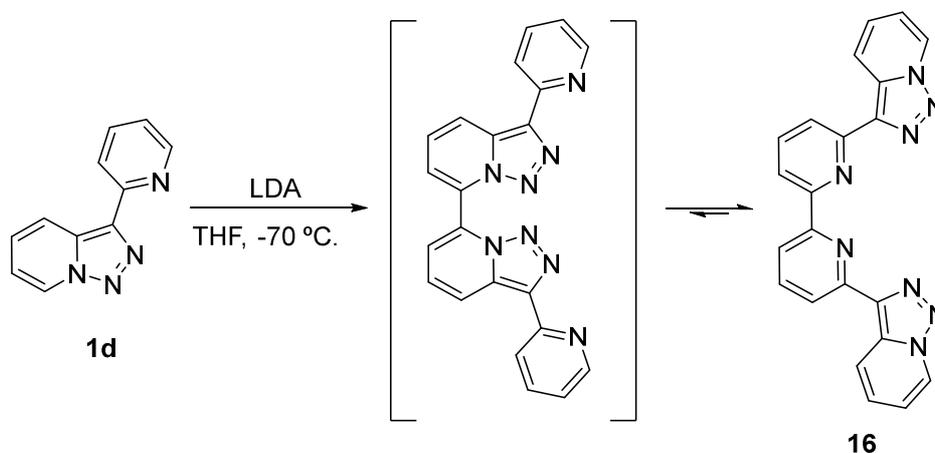
Compuestos similares tipo **B** han sido preparados por nuestro grupo (**13MI01**) y han resultado ser muy fluorescentes y excelentes ligandos.

Así se llevó a cabo la reacción de la 3-(6-yodopiridin-2-il)-triazolopiridina **14a** con benzotiazol en las condiciones descritas en la entrada 5 de la **tabla III.2** obteniéndose el producto de arilación **15** con bajo rendimiento (13%) junto al producto mayoritario, la triazolopiridina **1d** derivada de un proceso de deshalogenación. Variando las condiciones, ausencia de CuI, (**Tabla III.2**, entrada 6) o aumentando el tiempo de reacción (**Tabla III.2**, entrada 7) no se mejoró el rendimiento, y se observaron los subproductos de deshalogenación **1d** y el dímero **16** de la triazolopiridina resultado de un homoacoplamiento tipo Ullmann (**Esquema III.19**).



Esquema III.19. Arilación directa de benzotiazol con yodo-piridil-triazolopiridina **14a**.

El producto **16** ya es conocido y fue preparado por dimerización de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** por reacción con LDA a  $-78^{\circ}\text{C}$  en THF (**98T15287**) con isomerización anillo-cadena-anillo espontánea (**Esquema III.20**).

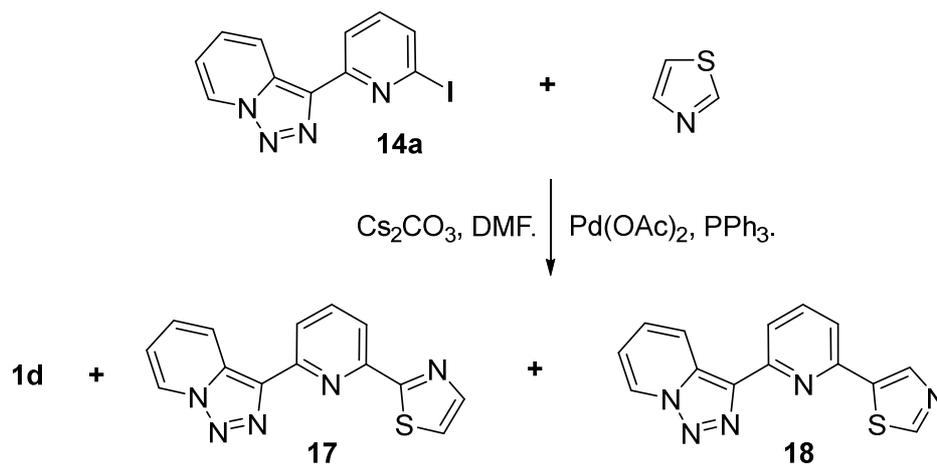


**Esquema III.20.** Dimerización de la triazolopiridina **1d**.

El compuesto **15** se obtuvo con bajo rendimiento (13%), presenta una masa exacta de 330.0806 relativa al catión  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con fórmula  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{S}$ . En RMN de  $^1\text{H}$  se aprecia el sistema ABCD del sistema benzotiazólico observándose el protón H4 más desapantallado a 8.93 ppm por el par electrónico de la piridina y destacando por su mayor constante de acoplamiento de 9 Hz. El protón H7 aparece a 8.86 ppm como un doblete de  $J = 6.9\text{Hz}$ . El sistema piridínico forma un sistema ABC con señales a 8.28, 8.12 y 7.96 ppm mientras que el benzotiazólico se caracteriza por dos señales a 7.99 y 7.53 ppm. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  corrobora esta estructura.

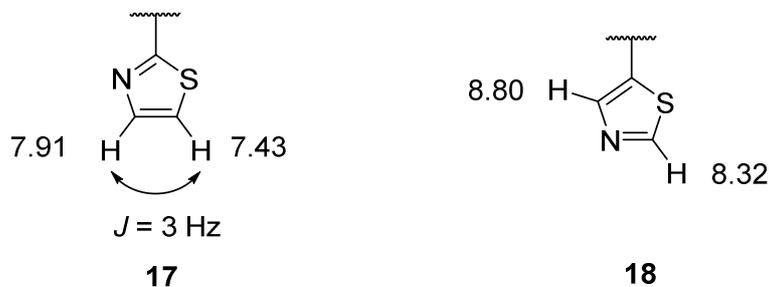
Cuando se llevó a cabo la reacción de la 6-(yodopiridin-2-il)-triazolopiridina **14a** con tiazol en las condiciones descritas en la **tabla III.2**, entrada 8 se obtuvieron tres productos, la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1d** producto de deshalogenación (30%) y dos aductos resultantes de la arilación directa no regioselectiva del tiazol **17** y **18** (**Esquema III.21**).

Ambos compuestos presentaron en RMN de  $^1\text{H}$ , como corresponde, semejanzas en la estructura de triazolopiridinas pero en el compuesto **17** se aprecia un sistema AB formado por dos dobletes, uno a 7.91 ppm y otro a 7.43 ppm con una constante de acoplamiento de 3 Hz como corresponde a un tiazol C2 sustituido.



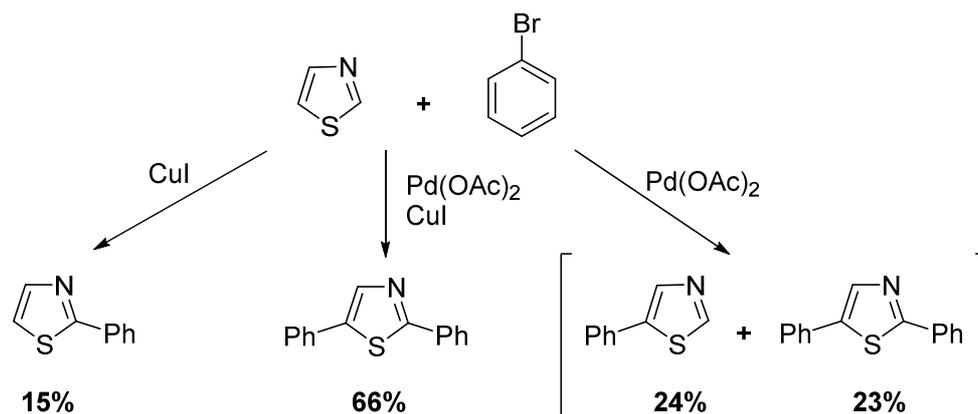
**Esquema III.21.** Arilación directa de tiazol con la yodo-piridina **14a**.

El compuesto **18** en RMN de  $^1\text{H}$  presenta dos protones tiazólicos como singletes a 8.80 ppm y 8.32 ppm como se observa en la **figura III.10**.



**Figura III.10.** Desplazamientos y acoplamiento de RMN de  $^1\text{H}$  en los anillos tiazolicos de los compuestos **17** y **18**.

En ambos casos los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  corroboran estas hipótesis. Este resultado resulta sorprendente teniendo en cuenta el trabajo de Miura (**98BCSJ467**) ya que este autor obtiene el tiazol C5 sustituido y también el compuesto C5 y C2 disustituido, pero no el C2 sustituido con catálisis de paladio. Mientras que obtiene sólo el C2 sustituido con catálisis de Cu(I) (**Esquema III.22**).



Esquema III.22. Arilación directa del tiazol descrita por Miura *et al.*.

### III.IV. CONCLUSIONES.

1 - Las triazolopiridinas reaccionan con haluros de arilo y heteroarilo en presencia de catálisis de Pd y trifenilfosfina dando medios o bajos rendimientos de los productos de arilación directa en la posición C3. Junto a estos productos se han aislado piridilarilcetonas y productos de homoacoplamiento. Se ha propuesto un mecanismo catalítico basado en la sustitución electrofílica aromática que explica estos resultados.

2 - Heterociclos como el benzotiazol y tiazol sufren reacciones de arilación directa con 7-halotriazolopiridinas y 6-yodopiridiltriaazolopiridinas en condiciones de Miura con bajos rendimientos.

3 - En condiciones estudiadas de arilación directa de Miura la deshalogenación de 7-halotriazolopiridinas y 6-halopiridinas es la reacción fundamental. Siendo en este tipo de reacción los derivados yodados más reactivos que los bromados.

4 - En las condiciones de arilación directa del tiazol con 6-(yodopiridin-2-il)-triaazolopiridina no se observa regioselectividad y se obtienen los compuestos **17** y **18** con rendimientos similares.

5 - La arilación directa, en ambos tipos de procesos es una reacción sin precedentes en la química de las triazolopiridinas. Los bajos rendimientos obtenidos hacen que se considere necesario un mayor estudio de este tipo de reacción, modificando las condiciones, para ver si se pueden obtener resultados con aplicabilidad para la síntesis, a mayor escala, de estos interesantes ligandos polinucleares.

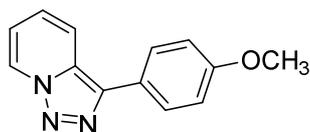
### III.V. PARTE EXPERIMENTAL.

Los materiales de partida comerciales fueron utilizados como tales, siempre que los controles adecuados (rango de temperatura de fusión, índice de refracción, y cromatografía de gases) habían confirmado la pureza indicada. Materiales sensibles al aire se almacenaron en tubos Schlenk, se manejan bajo atmósfera de argón, utilizando material de vidrio adecuado. El tetrahidrofurano se secó por destilación sobre sodio hasta obtener la característica coloración azul, típica del sodio difenil cetilo ( $\text{Na}^+\text{benzofenona}^-$ ), de modo persistente. Los extractos orgánicos se secaron por lavado con salmuera y después almacenados sobre sulfato de sodio. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler a calentamiento gradual y no fue aplicada ninguna corrección. Los espectros de RMN se registraron en un aparato Bruker AC300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  o  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolvente. Los desplazamientos químicos se indican con la unidad  $\delta$ , en partes por millón (ppm) y se midieron con respecto a las señales de cloroformo residual (7,27 ppm). Los análisis de HRMS fueron ejecutadas con aparato 5600 (Applied Biosystems-MDS Sciex) de impacto electrónico (EI) y tiempo de vuelo (QTOF). Modo positivo. condiciones: GAS1 35 psi, GS2: 35, CUR: 25, temperatura: 450 °C, tensión pulverización iónica: 5.500 V. La energía de colisión (CE): 25-35 V. Los espectros IR se registraron usando un Nicolet FT IR iS10 ATR Thermo-Scientific. La cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna rellena con gel de sílice neutra 60N esférica tamaño 63 a 210  $\mu\text{m}$ . El Chromatotrón se utilizó en varios casos.

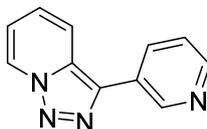
[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (**60JOC304**), 7-yodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b** (**09JOC163**), 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3a** (**86TL3543**), 7-yodo-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3c** (**09JOC163**), y 3-(6-yodo-piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** (**05OBC3905**), han sido preparadas como esta descrito en las relativas referencias.

#### III.V.1 Procedimiento general de preparación de los derivados del tipo 3-aril-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

Una mezcla de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (1 eq), el correspondiente haluro de arilo **9** o **12** (2 eq),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.05 eq), trifenilfosfina (0.1 eq), y carbonato de cesio (2 eq) en DMF (5 ml), se calentó a 140 °C con una vigorosa agitación bajo atmósfera de argón, el progreso de la reacción se siguió por TLC. Una vez a temperatura ambiente se añadió una disolución de hidróxido de sodio hasta pH básico, y se extrajo la mezcla con diclorometano. La fase orgánica se secó con  $(\text{Na}_2\text{SO}_4)$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó con Chromatotrón usando como eluyente una mezcla de etilacetato/hexano en proporción creciente.

3-(4-Metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1e**.

[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (0.10 g, 0.84 mmol), y 4-yodoanisol **9** (0.39 g, 1.68 mmol). En la purificación, el 4,4'-dimetoxibifenil **10** (43 mg, 24%) fue eluido primero. La segunda fracción fue un aceite amarillo identificado como la 4-metoxifenil-2-piridilcetona **2e** (**06T682**), (30mg, 23%). La tercera fracción se aisló en forma de sólido blanco y se identificó como la 3-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1e** (10 mg, 33%), **pf** 132–134°C (AcOEt/Hexano), *lit.* (**06TL8101**) 132–134°C. La última fracción resultó el producto de partida **1a** (37 mg).

3-(3-Piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1g**.

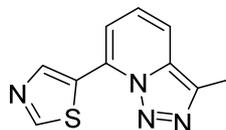
[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (0.20 g, 0.84 mmol), y 3-bromopiridina **12** (0.29 g, 1.85 mmol). En la purificación, la (3-piridil)-(2-piridil)-cetona **2f** (65 mg, 21%) fue eluida la primera como un aceite amarillo (**02RCB(E)540**). La segunda fracción fue el óxido de la trifenilfosfina (51 mg), la fracción sucesiva se aisló en forma de sólido blanco y se identificó como la 3-(3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1g** (53 mg, 16%), **pf** 146-148°C (AcOEt/Hexano), *lit.* (**06TL8101**) 146-148°C. La última fracción aislada fue el 3,3'-bipiridilo **13** (26 mg, 32%) (**07JOC3589**).

### III.V.2 Procedimiento general para la reacción de 7-halo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con tiazol o benzotiazol.

Una mezcla de la correspondiente 7-halo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3a**, **3b** o **14a** (1 eq), tiazol o benzotiazol (2 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 eq), trifenilfosfina (0.1 eq), en algún caso CuI (0.02 eq), y carbonato de cesio (secado a 150°C, 2h en vacío) (2 eq) en DMF seca (5 ml), fue calentada a 140°C en atmósfera de argón con vigorosa agitación, el progreso de la reacción se siguió por TLC durante 2 horas. Una vez a temperatura ambiente se añadió una disolución de hidróxido de sodio hasta pH básico, y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 X 25 ml). La fase orgánica se secó con

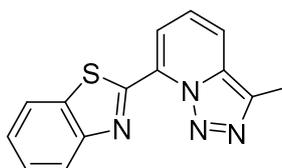
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó con cromatografía usando como eluyente una mezcla de etilacetato/hexano en proporción creciente.

*3-Metil-7-tiazol-5-il-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 3e.*

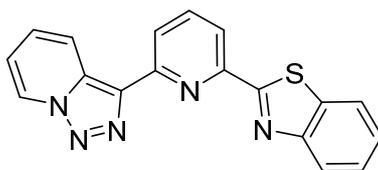


7-Yodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **3b** (0.10 g, 0.38 mmol), y tiazol (0.05 ml, 0.70 mmol). En la purificación la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1b** (13 mg) fue eluida la primera, seguida por el óxido de trifenilfosfina (21 mg), y la última fracción fue un aceite amarillo identificado como **3e**, (20 mg, 34%). **RMN** <sup>1</sup>H δ 8.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.7Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.7Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.2Hz, 1H), 2.62 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C δ 154.5 (CH), 143.5 (CH), 122.7 (CH), 115.6 (CH), 112.7 (CH), 9.5 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** Calcd para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup> 216.0469, encontrado 216.0475. **MS (EI)** *m/z* (%) 216 (2); 188 (100); 187 (27); 162 (39).

*3-Metil-7-benzotiazol-2-il-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 3f.*

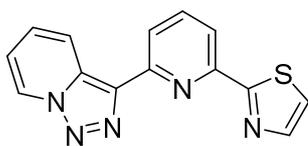
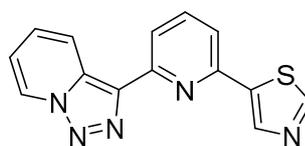


7-Bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **3a** (0.20 g, 0.94 mmol), y benzotiazol (0.21 ml, 1.9 mmol). En la purificación el benzotiazol (108 mg) fue eluido el primero seguido por la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1b** (20 mg), y por último se aisló un aceite amarillo identificado como **3f** (35%). **RMN** <sup>1</sup>H δ 8.29 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.98 (d *J* = 7.4Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 9.0Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.2Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 8.1Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.2Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.7Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C δ 156.69 (C), 152.10 (C), 137.10 (C), 135.74 (C), 132.49 (C), 130.87 (C), 126.66 (CH), 125.77 (CH), 123.72 (CH), 123.38 (CH), 121.77 (CH), 118.61 (CH), 115.96 (CH), 10.52 (CH<sub>3</sub>). **HRMS** Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S [M]<sup>+</sup> 266.0626 encontrado 266.0620. **MS(EI)** *m/z* (%) 266 (9); 238 (100); 237 (49); 212 (34).

3-[(6-Benzotiazol-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina. **15**.

3-(6-Yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** (0.10 g, 0.31 mmol), y benzotiazol (0.77 ml, 0.62 mmol). En la purificación se utilizó como eluyente una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/etilacetato. El producto de partida **14a** (11 mg) fue eluido el primero, seguido por la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (30 mg), y por último se aisló un aceite amarillo fluorescente identificado como **15** (13 mg, 13%). **RMN** <sup>1</sup>H δ 8.93 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 6.9Hz, 1H), 8.47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.9Hz, 1H), 8.28 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.9Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.2Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.8Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 9.0Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.2Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.3Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 6.9Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.2Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C δ 169.8 (C), 154.6 (C), 152.1 (C), 138.0 (CH), 136.8 (C), 136.1 (C), 132.4 (C), 131.1 (C), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 123.9 (CH), 122.2 (CH), 122.1 (CH), 121.4 (CH), 119.0 (CH), 116.2 (CH). **HRMS** Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>330.0806; encontrado 330.0813.

3-[(6-Tiazol-2-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **17** y 3-[(6-Tiazol-5-il)-piridin-2-il]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **18**.

**17****18**

3-(6-Yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** (0.20 g, 0.31 mmol), y tiazol (0.11 g, 1.2 mmol). En la purificación se usó como eluyente una mezcla tolueno/acetato de etilo (8:1). La 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (30 mg, 15%) fue eluida la primera, la segunda fracción resultó un sólido amarillo identificado como **17** (45 mg, 26%); **p f** 181-183°C (AcOEt/Hexano). **RMN** <sup>1</sup>H δ 8.77-8.71(m, 2H), 8.34(dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.2Hz, 1H), 8.05(dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0.9Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 3Hz, 1H), 7.88(dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7.8Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 3Hz, 1H), 7.41(ddd, *J*<sub>1</sub> = 9Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.9Hz, *J*<sub>3</sub> = 0.9Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 6.9Hz, *J*<sub>3</sub> = 1.2Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C δ

169.73(C), 151.67 (C), 150.59 (C), 144.24 (CH), 137.85 (CH), 136.68 (C), 132.17 (C), 126.88 (CH), 125.39 (CH), 121.15 (CH), 121.13 (CH), 121.10 (CH), 117.71 (CH), 116.02 (CH). **HRMS (ESI-TOF)** Calcd para  $C_{14}H_{10}N_5S$   $[M+H]^+$  280.0657, encontrado 280.0656. Y por último se aisló un sólido amarillo fluorescente identificado como **18** (25 mg, 11%); **pf** 211-213°C (AcOEt). **RMN  $^1H$**   $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 6.9$ Hz, 2H), 8.66 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.2 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.01 (ddd,  $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz,  $J_3 = 1.2$ Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**   $\delta$  154.32 (CH), 152.14 (C), 149.67 (C), 141.01 (C), 140.26 (CH), 138.72 (CH), 136.81 (C), 132.21 (C), 126.94 (CH), 125.47 (CH), 121.20 (CH), 119.49 (CH), 117.89 (CH), 116.10 (CH). **HRMS (ESI-TOF)** Calcd para  $C_{14}H_{10}N_5S$   $[M+H]^+$  280.0657, encontrado 280.0662.



**IV. APROXIMACIONES PARA LA INTRODUCCIÓN DE  
FLUOR Y SUSTITUYENTES FLUORADOS EN  
[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS.**



### IV.I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La palabra flúor deriva del nombre latino fleure, que significa fluir. El flúor molecular es el más ligero de los halógenos y el más reactivo de todos los elementos. El aislamiento del flúor molecular fue conseguido por primera vez en el 1886, por el químico francés y premio Nobel de química en el 1906, Ferdinand Henri Frederic Moissant (1852-1907) **(1886CRH1543)**. La preparación del flúor gaseoso fue obtenida por electrólisis del ácido fluorhídrico en presencia de trazas de KF utilizando electrodos de platino **(1886CRH202)**.

El flúor es el más abundante de los halógenos y el decimotercer elemento más abundante en la corteza terrestre, pero las concentraciones de fluoruro en las aguas superficiales son bajas y metabolitos fluorados son extremadamente raros. De hecho, hasta hoy, sólo se conocen poco menos de 20 compuestos orgánicos fluorados de origen natural. Solo una enzima bacteriana ha sido descubierta, la 5'-fluoro-5'-desoxiadenosina sintasa, presente en el microorganismo *Streptomyces Cattleya*, que permite catalizar la fluoración en 5' de la S-Adenosil-L-Metionina con formación de metionina y el nucleósido fluorado **(04NAT561)**.

El átomo de flúor tiene la mayor electronegatividad de toda la tabla periódica. Y esto determina una serie de inevitables consecuencias en las propiedades de los enlaces donde esté presente. En la química orgánica el enlace C-F resulta ser el más polar con una significativa densidad de carga negativa en el átomo de flúor y una correspondiente densidad de carga positiva sobre el átomo de carbono determinando un momento dipolar relativamente grande. Como consecuencia de esto el enlace C-F presenta una importante componente electrostática que hace sea el más estable térmicamente (Energía de disociación de C-F: 105,4 Kcal/mol). Otro efecto debido al carácter polar del enlace C-F es la baja tendencia del átomo de flúor en aceptar enlaces de hidrogeno. De hecho aunque teniendo una alta densidad electrónica, los orbitales no enlazantes sufren una estabilización por parte de la atracción electrostática del carbono **(12JOC3689)**. En general, la fluoración permite obtener compuestos con mejor estabilidad térmica, mayor lipofilia e hidrofobicidad, que en el campo químico farmacéutico se traduce en una mejor biodisponibilidad. Además, el tamaño comparable del átomo de flúor 1.47 Å con el átomo de H, 1.20 Å permite en el diseño de un fármaco la sustitución de hidrogeno por flúor sin aportar un gran cambio en los factores estéricos del producto **(13JMPO104)**.

Generalmente, en el desarrollo de un fármaco, la introducción de átomos de flúor en átomos de carbono permite cambiar las propiedades de adsorción, distribución, metabolismo, y excreción de un compuesto farmacéutico. Estos cambios están relativamente bien entendidos, se sabe por ejemplo que la mejora de la biodisponibilidad es debida a una reducción de la basicidad de los grupos amínicos

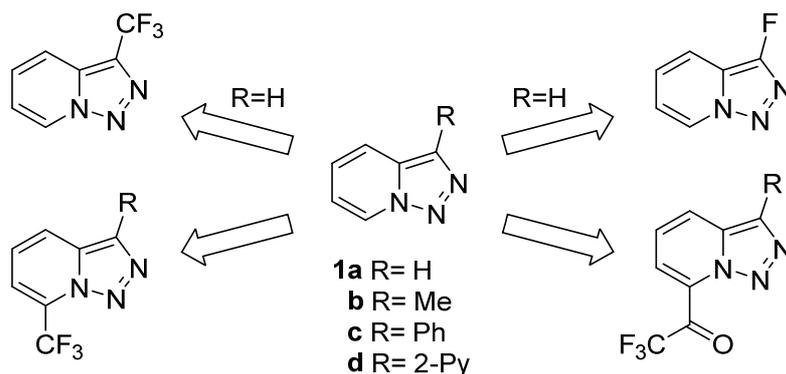
vecinales (**08JMC4359**). Pero por contra, en las interacciones fármaco-proteína, la influencia del enlace C-F sigue siendo poco clara.

La importancia del flúor en el desarrollo de nuevos productos activos se recoge en dos revisiones, una sobre los herbicidas autorizados y la otra sobre los fármacos desarrollados. La primera revela que casi el 25% (56 de 229 compuestos) contiene al menos un átomo de flúor, principalmente en forma de arilo-F, arilo-CF<sub>3</sub> y arilo-OCF<sub>3</sub> (**14JFC16**). Mientras en el campo farmacéutico el 20% de las nuevas moléculas que entran en el mercado contienen al menos un átomo de flúor en sus estructuras (**15GC2081**). Sin duda la mayoría de los avances sintéticos en la química del flúor han sido realizados a nivel de investigación académica, permitiendo la divulgación de una gran cantidad de nuevos protocolos sintéticos que abarcan la formación de derivados fluorados de carbonos sp<sup>3</sup>, sp<sup>2</sup> y sp.

En el campo de la química farmacéutica un objetivo de indudable interés es el desarrollo de metodologías de fluoración de compuestos heterocíclicos.

La introducción de átomos de flúor o grupos fluorados en triazolopiridinas es un tópico que no se había estudiado hasta la realización de esta tesis. Las potenciales aplicaciones de las triazolopiridinas como agentes antichagasicos y leishmanicidas (**14BMC4018**) o interaccionantes con ADN (**15OBC4903**) ha hecho que se considere de interés la obtención de triazolopiridinas fluoradas.

El objetivo planteado en este capítulo es el estudio de metodologías para la fluoración directa de la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina, la trifluorometilación y la introducción de grupos trifluoroacilo como se recoge en la **figura IV.1**.

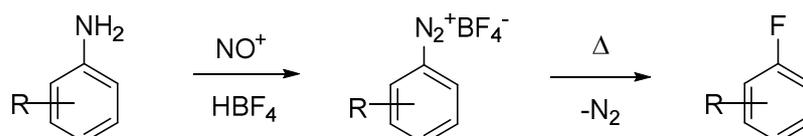


**Figura IV.1.** Planteamiento de funcionalización con flúor o grupos fluorados de triazolopiridinas.

## IV.II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

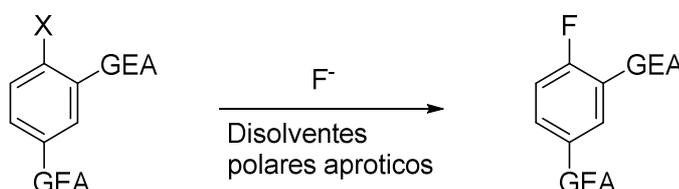
### IV.II.1. Métodos sintéticos de introducción de Flúor en anillos aromáticos.

Se han desarrollado métodos sintéticos de incorporación de flúor en los sistemas aromáticos cada vez más eficaces (**10S1804**). Desde un punto de vista histórico, un método eficaz, para introducir un átomo de flúor en un anillo aromático sustituido, es la reacción de Schiemann que consiste en preparar la sal tetrafluoroborato de diazonio de las correspondientes anilinas y descomponerlas en caliente, obteniendo los correspondientes derivados fluorados (**Esquema IV.1**) (**27BCG1186**).



**Esquema IV.1.** Reacción de Schiemann.

Otra alternativa para la introducción de flúor en sistemas aromáticos prevé el uso de aniones fluoruro en reacciones de sustitución nucleofílica aromática. El rendimiento de productos fluorados utilizando este método depende de los grupos aceptores de electrones eventualmente presentes en el anillo aromático (**Esquema IV.2**) (**91JOC6406**).



GEA = Grupo electron atraiente

**Esquema IV.2.** Fluoración nucleofílica aromática.

La búsqueda de condiciones más asequibles en términos de variedad de sustratos y tolerancia de los sustituyentes ha permitido el desarrollo de reactivos organofluorados de varios tipos y fuerza. Los reactivos de flúor electrófilo más utilizados son la N-Fluorosulfonimida o NFSI, el Selectflúor y el deoxoflúor que se muestran en la **figura IV.2** (**96CR1737**).



### IV.II.2. Formación de enlaces Ar-CF<sub>3</sub> catalizada por metales.

De manera similar a la incorporación de flúor, la introducción de grupos trifluorometilo (CF<sub>3</sub>) en moléculas orgánicas puede alterar sustancialmente sus propiedades químicas y físicas, que en productos farmacéuticos se convierten en cambios de los perfiles cinético y dinámico modificando la resistencia al metabolismo, la penetración de las membranas celulares y las interacciones con la diana.

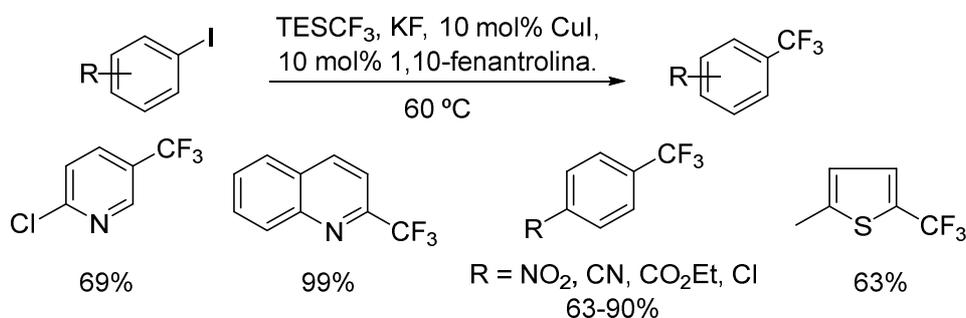
El grupo trifluorometilo es distinto del grupo metilo (CH<sub>3</sub>), tanto en términos de estructura electrónica como en reactividad. El grupo CF<sub>3</sub> tiene la misma electronegatividad del cloro (3.2 en la escala de Pauling), y es similar en tamaño a un grupo isopropilo (iPr), (radio de van der Waals = 2.2 Å) (**80JA5618**). Por lo tanto, el grupo trifluorometilo debe considerarse más apropiadamente como un distinto grupo funcional en lugar de un grupo metilo sustituido.

Una síntesis convencional de arenos con un grupo CF<sub>3</sub>, implica la cloración de derivados del tolueno, seguido por el intercambio cloro-flúor (**00MOC509**).

Una ruta mucho más interesante en término de aplicabilidad, es la introducción del grupo CF<sub>3</sub> en sustratos aromáticos halogenados mediante la formación in situ de derivados reactivos que contengan un enlace metal-CF<sub>3</sub> (**67JOM515**).

La primera reacción de formación del enlace arilo-CF<sub>3</sub> por acoplamiento cruzado fue publicada en 1969 (**69T5921**). Se describe la formación del trifluorometilbenzeno por calefacción a 150 °C de yodobenceno y trifluoroyodometano en dimetilformamida con bronce de cobre activado. El producto se obtuvo con un rendimiento del 45%. Dado este informe inicial, varias modificaciones de las condiciones de reacción y reactivos han sido publicadas (**88JCS(P1)921**).

En 2009 se consiguió la formación del enlace Ar-CF<sub>3</sub> con una reacción catalizada por cobre (**09CC1909**). Yoduros de arilo pobres en electrones reaccionando con TESCF<sub>3</sub> (trifluoroetiltrimetilsilano) dieron los correspondientes trifluorometil-arilos utilizando CuI catalítico y 1,10-fenantrolina (**Esquema IV.4**).

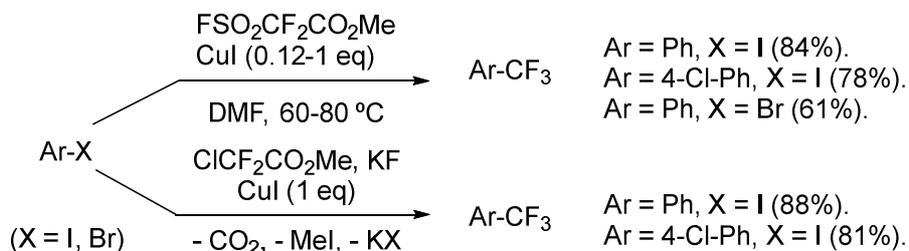


**Esquema IV.4.** Primera síntesis de Ar-CF<sub>3</sub> catalizada por cobre.

La reacción procede a través de la generación de un complejo de trifluorometil-Cu (**08OM6233**) seguido de la adición oxidativa para formar un intermedio Cu(III)-arilo (**09AG(E)6954**), pero los detalles del mecanismo de reacción siguen sin estar claros.

Aunque otros métodos están disponibles para la preparación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos trifluorometilados (**10OL5060**), estos tienen un limitado alcance de sustrato y la introducción selectiva de la función trifluorometilo no puede ser controlada en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la trifluorometilación de haluros de arilo y heteroarilo se ha convertido en un tipo de reacción importante en la química orgánica sintética.

Varios autores han publicado el uso de diferentes productos fluorados como precursores del grupo CF<sub>3</sub>. Así, Chen y Wu informaron por primera vez de una trifluorometilación de yoduros aromáticos utilizando fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (F-SO<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me) (**89JCS(CC)705**). El tratamiento de yoduros de arilo con fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (MFSDA, 2 eq) en presencia de una cantidad catalítica (12 mol%) de yoduro de cobre (I), ya sea en DMF o DMSO a temperatura entre los 60 y los 80 °C durante 2-6 h dio los productos deseados con un rendimiento excelente (**Esquema IV.5**).

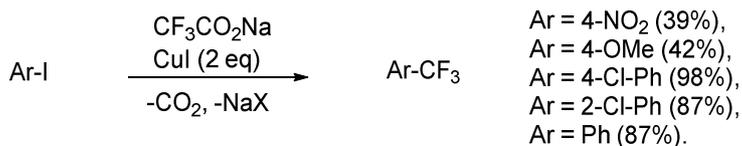


**Esquema IV.5.** Trifluorometilación catalizada por Cu(I).

La presencia de yoduro de cobre(I) resultó ser esencial para la evolución de la reacción. Ninguna conversión a los relativos CF<sub>3</sub>-derivados fue observada en ausencia de CuI. Estas observaciones validan la existencia de una especie activa de trifluorometilcobre en este proceso.

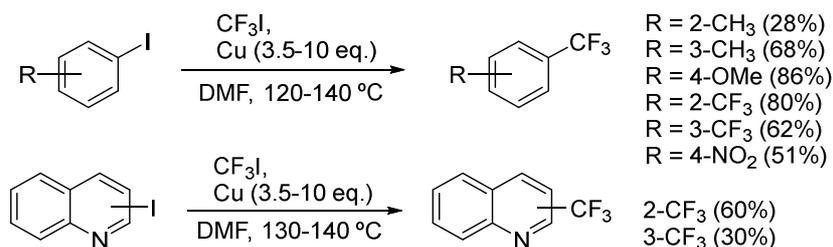
El grupo de Chen también ha desarrollado una excelente conversión de yoduros aromáticos a los correspondientes trifluorometil-derivados utilizando clorodifluoroacetato de metilo Cl-CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (**Esquema IV.5**) (**91TL7689**).

Matsui y colaboradores han comunicado una trifluorometilación de yoduros aromáticos con trifluoroacetato de sodio (**Esquema IV.6**) (**81CL1719**), un producto comercialmente disponible.



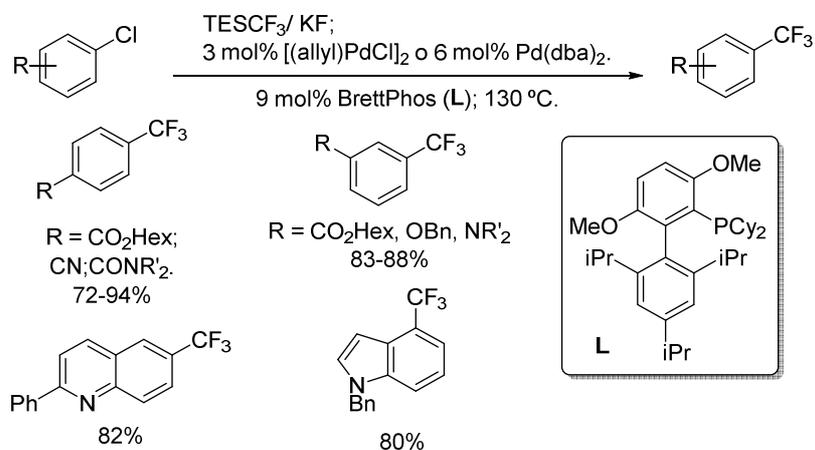
**Esquema IV.6.** Trifluorometilación con trifluoroacetato sodico catalizada por Cu(I).

Por otra parte, una de las primeras trifluorometilaciones de un yoduro de arilo y heteroarilo, fue descrita por Kobayashi y colaboradores utilizando yoduro de trifluorometilo (**Esquema IV.7**) (**70CPB2334**), obteniendo excelentes rendimientos, aunque el uso del reactivo gaseoso yoduro de trifluorometilo reduce la utilidad y la facilidad de llevar a cabo esta reacción.



**Esquema IV.7.** Trifluorometilación con yoduro de trifluorometilo catalizada por Cu(I).

Una alternativa de más reciente desarrollo es la introducción del grupo CF<sub>3</sub> mediante catálisis de paladio. La primera reacción de formación del enlace Ar-CF<sub>3</sub> catalizada por paladio fue descrita en el 2010 (**Esquema IV.8**) (**10SCI1679**).

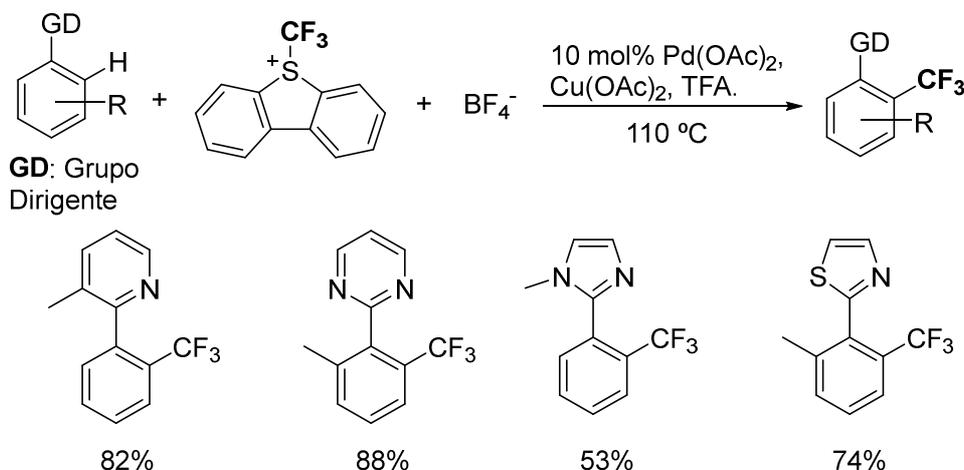


**Esquema IV.8.** Primera síntesis de Ar-CF<sub>3</sub> catalizada por paladio.

La reacción se realiza con cloruros de arilo y trifluorometil-trietilsilano (TESCF<sub>3</sub>) como fuente de CF<sub>3</sub>. Muestra una amplia variedad de sustratos, menos los sustratos con grupos funcionales próticos que aceleran la descomposición de TESCF<sub>3</sub> o del complejo arilo-Pd(II)-CF<sub>3</sub> y del complejo arilo-Pd(II)-F.

Tanto en la reacción de trifluorometilación catalizada por paladio como por cobre, una unidad trifluorometilo nucleófilo se genera lentamente in situ a partir de TESCF<sub>3</sub> y KF. El uso de reactivos que generan el anión trifluorometil más rápidamente, tales como trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF<sub>3</sub>), dan como resultado rendimientos de trifluorometilación más bajos.

Usando una estrategia basada en grupos dirigentes con propiedades coordinantes, la formación de enlaces Ar-CF<sub>3</sub> directamente de enlaces C-H puede realizarse con Pd(OAc)<sub>2</sub> y un reactivo de trifluorometilación electrófilo como el catión trifluorometilsulfonio (**Esquema IV.9**).



**Esquema IV.9.** Reacción de formación del enlace Ar-CF<sub>3</sub> por activación C-H mediada por grupos dirigentes.

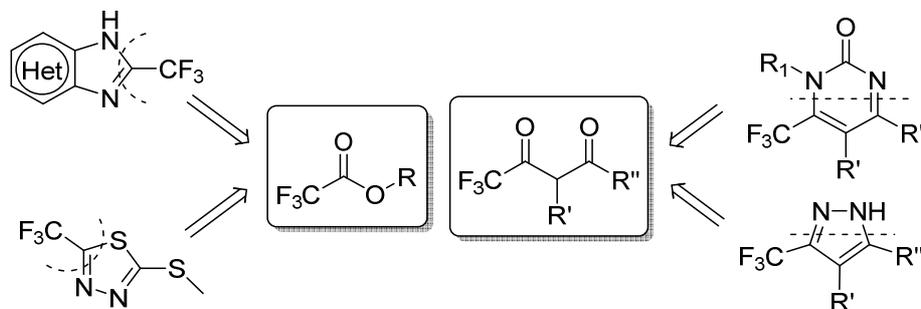
Se puede utilizar como grupos dirigentes heterociclos como piridina, pirimidina, imidazol y tiazol que contengan el heteroátomo en posición 2 con respecto al carbono de unión.

Las limitaciones de la reacción incluyen la necesidad de un grupo dirigente y la tolerancia de los grupos funcionales presentes. Solamente los grupos metoxi, cloro y metilo mostraron ser compatibles con las condiciones de reacción (**10JA3648**).

### IV.II.3. Métodos de introducción del grupo CF<sub>3</sub> en compuestos aromáticos mediante sintones fluorados.

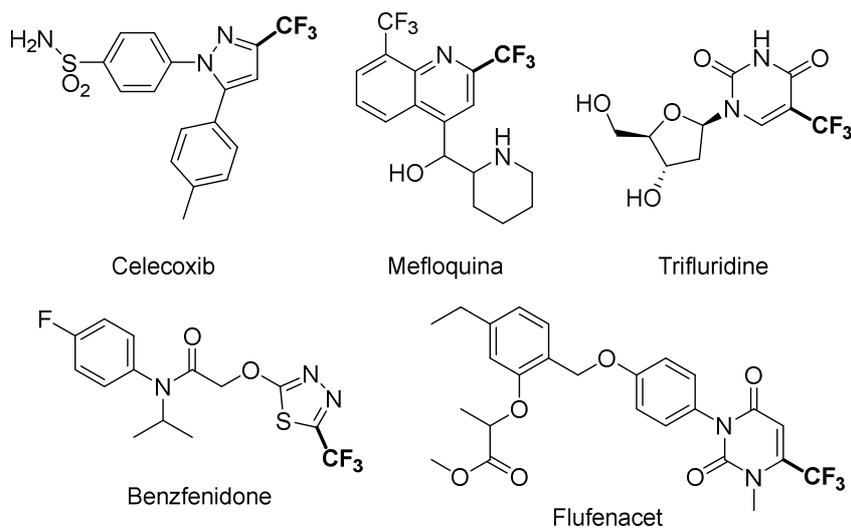
La introducción de flúor y perfluoroalquilderivados en varios heterociclos aromáticos se simplifica con el uso de sintones diferentemente fluorados.

En la síntesis de heterociclos aromáticos, los sintones carbonílicos tienen un papel privilegiado permitiendo la formación de numerosos heterociclos por simples condensaciones (**Esquema IV.10**).



**Esquema IV.10.** Diseño de síntesis de trifluorometilheterociclos.

Ejemplos de anillos heteroaromáticos trifluorometilados se encuentran muy a menudo entre los productos farmacéuticos. En la siguiente figura se representan algunos fármacos presentes en el mercado.



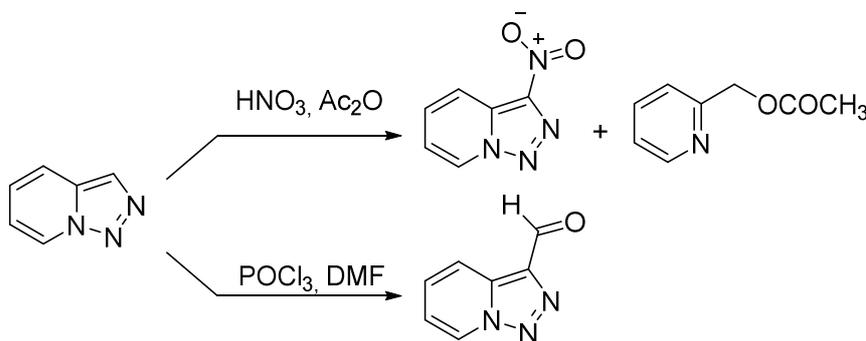
**Figura IV.3.** Fármacos heterocíclicos con grupos trifluorometilos presentes en el mercado.

### IV.III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### IV.III.1. Introducción directa de flúor en triazolopiridinas.

La reactividad de triazolopiridinas con diferentes electrófilos no alquilantes ha sido ampliamente descrita en la literatura (**10AHC195**) y se recoge en el **capítulo II.III** (pag. 24) de la presente tesis.

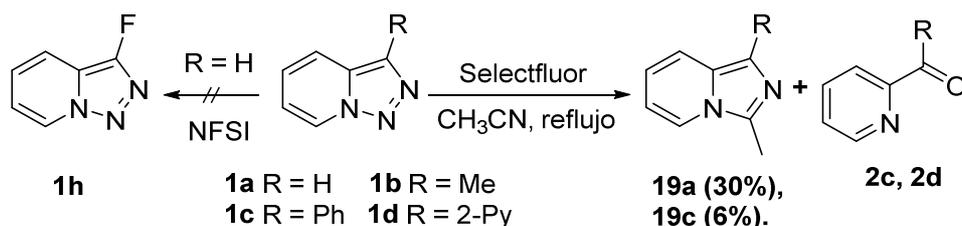
Este tipo de reacciones permite la preparación de diferentes triazolopiridinas 3-sustituidas o piridinas 2-6-disustituidas dependiendo de las condiciones de reacción y del electrófilo utilizado, tal como se ha indicado. Así, la formilación de Vilsmeier (**70JCS(P1)688**) conduce al 3-triazolopiridilcarbaldehído mientras que la nitración da lugar a la 3-nitrotiazolopiridina (**81JCS(P1)78**) junto con el producto de apertura provocado por la presencia de ácido acético en medio ácido fuerte (**Esquema IV.11**).



**Esquema IV.11.** Reacciones de S<sub>E</sub>Ar en la triazolopiridina.

Hasta la fecha de realización de esta tesis, nunca se ha empleado un “flúor electrófilo” para funcionalizar triazolopiridinas. En este contexto, nos hemos centrado en el estudio de su reactividad con los dos compuestos NFSI y Selectfluor (**96CR1737**).

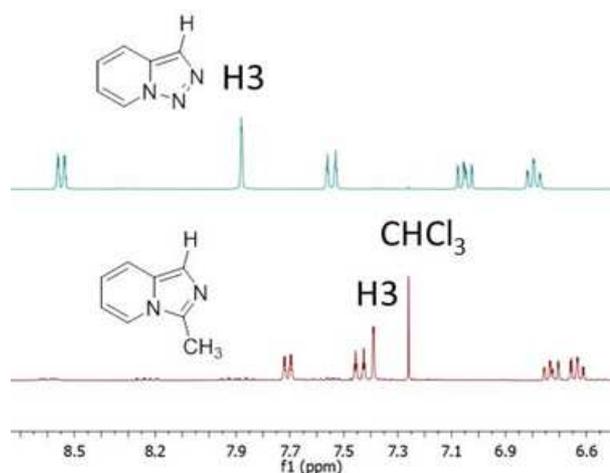
Las reacciones de triazolopiridina con NFSI y Selectfluor se han ensayado en diversas condiciones. La reacción con triazolopiridina **1a** y NFSI no ha proporcionado el producto de fluoración **1h** si no que se han encontrado siempre mezclas complejas de difícil manipulación (**Esquema IV.12**). En el caso de Selectfluor con triazolopiridina **1a**, cuando las reacciones se realizaron en THF, tolueno, o DMF se observaron mezclas complejas. Sin embargo, cuando se utilizó acetonitrilo como disolvente, sorprendentemente se formó la 1-metilimidazo[1,5-*a*]piridina **19a** en rendimiento moderado (30%) (**Esquema IV.12**).



**Esquema IV.12.** Reacción de Selectfluor con triazolopiridinas. Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas.

Cuando se comparan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **1a** y **19a**, se observan importantes diferencias. Los protones correspondientes al anillo de triazolopiridina dan señales mucho más desapantalladas que los correspondientes de la imidazo[1,5-*a*]piridina ya que este nuevo heterociclo es electrónicamente más rico al poseer un átomo de nitrógeno menos (**Figura IV.4**).

El producto **19a** presenta en RMN de  $^1\text{H}$  el singlete del metilo en posición  $\text{C}_1$  a 2.71 ppm y en RMN de  $^{13}\text{C}$  se sitúa en 12.28 ppm. Debido al gran interés del núcleo de imidazo[1,5-*a*]piridinas, decidimos ensayar esta reacción con otras triazolopiridinas.

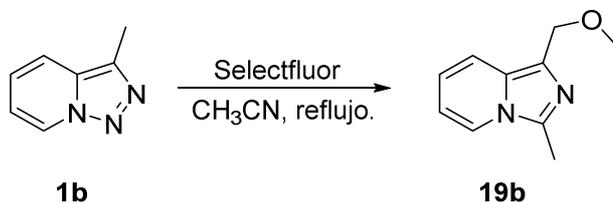


**Figura IV.4.** RMN de  $^1\text{H}$  de la triazolopiridina y la 2-metilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Así, la 3-feniltriazolopiridina **1c**, en condiciones similares, dio 3-fenil-1-metilimidazo[1,5-*a*]piridina **19c** en bajo rendimiento (6%). También se aisló en esta reacción, una pequeña cantidad de 2-benzoilpiridina **2c**. En el caso de la 3-(2-piridil)-

triazolopiridina **1d**, se observó una mezcla compleja, y solo se aisló la 2-dipiridilcetona **2d** con un rendimiento muy bajo (3%).

Cuando se llevó a cabo esta reacción con 3-metiltriazolopiridina **1b** se obtuvo un resultado interesante, ya que se aisló después de la purificación cromatográfica usando metanol como eluyente la imidazo[1,5-*a*]piridina **19b** (Esquema IV.13).



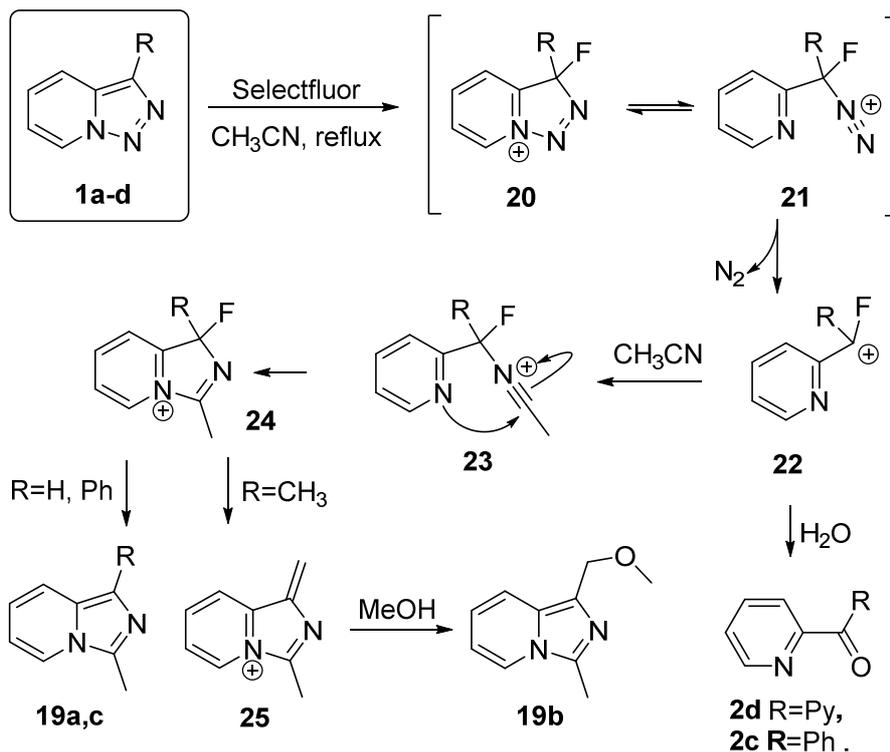
Esquema IV.13. Reacción de Selectfluor con 3-metiltriazolopiridina en acetonitrilo.

Este compuesto, presentaba en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , el mismo sistema ABCD aromático que las imidazopiridinas **19a** y **19c**, pero junto al metilo a 2.62 ppm había un metilo más, a 3.41 ppm y un metileno a 4.69 ppm. El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , confirmó estas señales asociadas a los metilos a 58.05 ppm y 12.58 ppm y al metileno a 67.47 ppm más desapantallado. El análisis de masas de alta resolución confirmó una masa correspondiente a una fórmula  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$  ratificando la sospecha de que el metanol usado durante la purificación del producto se había incorporado a la estructura de imidazopiridina.

Para explicar la formación de los compuestos **19a**, **19c** y **19b** nos podemos basar en el mecanismo ampliamente estudiado de las reacciones de apertura del anillo de triazolopiridina (Esquema IV.14) (85JCS(P1)2719). La posición 3 de la triazolopiridina puede dar lugar a una fluoración electrofílica en presencia de Selectfluor para formar el intermedio **20**, que puede estar en equilibrio con la forma abierta **21** y este diazo intermedio es capaz de perder  $\text{N}_2$  formando el fluorocarbocatión **22**.

Es conocido que este tipo de carbocationes están altamente estabilizados por efecto resonante (13AG(E)7825). El intermedio así obtenido **22** podría reaccionar con acetonitrilo para formar el intermedio **23**, que espontáneamente ciclaría con un proceso 5-endo-dig para formar el catión **24**. Este último intermedio finalmente se convierte en imidazopiridina **19a** o **19c**, probablemente debido al ataque nucleofílico al flúor de la amina terciaria bicíclica derivada de la anterior descomposición del Selectfluor.

En el caso de  $\text{R} = \text{CH}_3$ , la eliminación de HF promovida por una base (amina bicíclica) compite eficazmente con la eliminación de  $\text{F}^+$ , dando el intermedio metileneimidazopiridina **25**, que sufre en la fase de purificación cromatográfica, un ataque nucleofílico por parte del metanol usado como eluyente para dar la correspondiente metoximetilimidazopiridina sustituida **19b** (Esquema IV.14).



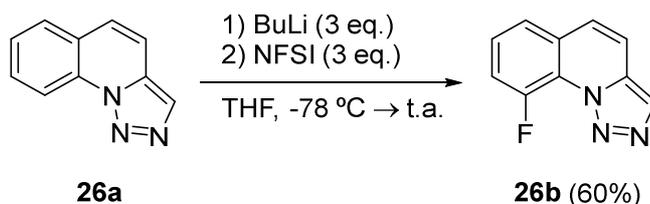
**Esquema IV.14.** Mecanismo propuesto para la obtención de imidazo[1,5-*a*]piridinas **19a-c**.

Por otra parte, la reacción del carbocatión **22** con agua explicaría la formación de las cetonas **2c** y **2d**, debido a un proceso de adición-eliminación.

Así podemos concluir que las reacciones de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con Selectfluor en acetonitrilo, constituyen un nuevo procedimiento para acceder al núcleo de imidazo[1,5-*a*]piridinas, compuestos que representan interesantes productos de partida para compuestos farmacológicamente activos (**07AG(E)4757**, **10TL284**). Este tipo de reacción no había sido descrita con anterioridad en la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

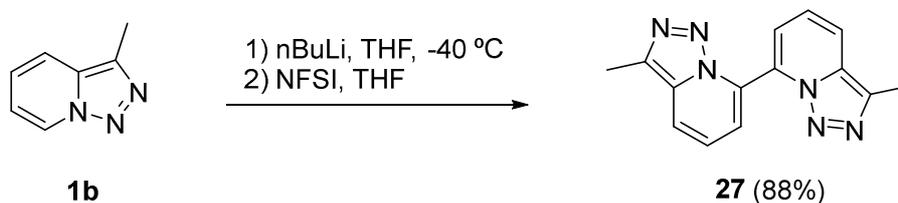
### IV.III.2. Introducción de flúor a través de derivados líticos en la posición C7.

Otra vía de fluoración de triazolopiridinas investigada, supone la sustitución electrofílica del litio de las 7-litio-triazolopiridinas por un "F". Para llevar a cabo esta idea nos basamos en un precedente en el campo de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-quinolinas en el que hay un ejemplo de fluoración representado en el **esquema IV.15**. La triazoloquinolina **26a** fue litiada con butillitio en exceso en THF a -78 °C y luego fluorada por lenta adición de NFSI. Se obtuvo así el derivado 9-fluor-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolínico **26b** (**09T4410**).



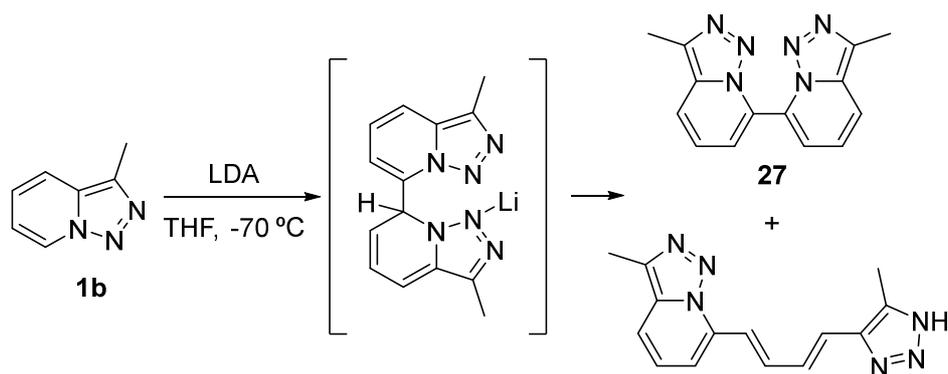
**Esquema IV.15.** Síntesis de 9-fluorotriazolopiridina **26b**.

Con estos antecedentes se llevó a cabo la reacción de la 7-litio-3-metiltriazolopiridina (obtenida por litiación regio-selectiva de **1b** en THF a -40 °C (**82JCS(P1)967**)), utilizando N-fluorobencenosulfonimida (NFSI) como reactivo dador de flúor electrófilo. Bajo estas condiciones se obtuvo el dímero **27** en excelente rendimiento (88%), sin detectar ningún tipo de productos fluorados (**Esquema IV.16**).



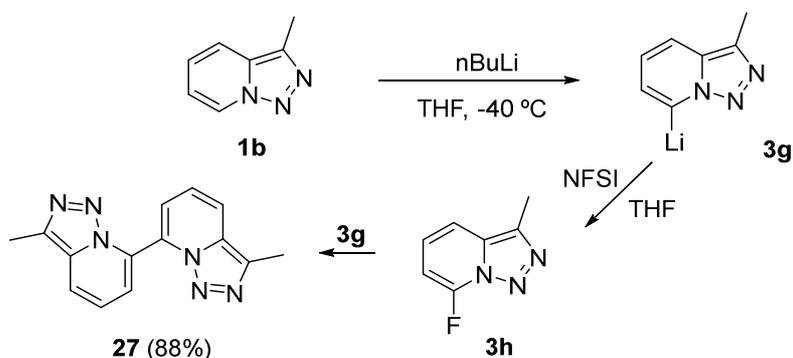
**Esquema IV.16.** Reacción de **1b** con NFSI.

Los dímeros de triazolopiridina se han descrito en la literatura (**97T8257**). Sin embargo, estos compuestos se obtuvieron en rendimientos mucho más bajos trabajando con LDA a -70 °C en THF junto con compuestos diénicos como se muestra en el **esquema IV.17**.



Esquema IV.17. Síntesis descrita de los dímeros de triazolopiridina.

La formación del dímero **27** con un rendimiento del 80% y ausencia de dienos en esta reacción se puede explicar por un mecanismo que implica la formación inicial de 7-fluortriazolopiridina **3h** y la siguiente sustitución nucleofílica con otra molécula de compuesto litiado **3g** (Esquema IV.18).



Esquema IV.18. Propuesta mecanística para la formación del dímero **27**.

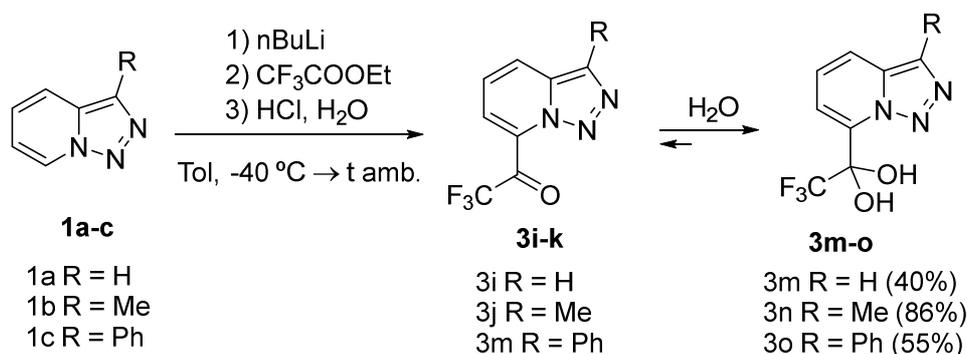
No obstante, no se puede descartar que la formación del dímero proceda de un proceso radicalario (oxidación del derivado lítico **3g** inducida por NFSI), ya que en la literatura la reacción de sustitución nucleofílica entre la 2,6-difluoropiridina y 2-litiometilpiridina requiere calefacción (**04EJOC4319**), mientras que nuestra reacción transcurre a  $-40\text{ °C}$ .

Considerando que en las condiciones descritas anteriormente, se obtiene el producto **27** casi puro y con un rendimiento excelente, se puede concluir que la metodología BuLi-flúor electrófilo (NFSI) constituye una alternativa interesante para la obtención de dímeros de triazolopiridina.

### IV.III.3. Introducción del sustituyente trifluorometilcarbonil en [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

La metodología de litación regioselectiva seguida de reacción con especies electrofílicas ha sido utilizada para la introducción del grupo trifluorometilcarbonilo en la posición 7 de las triazolopiridinas.

La litación regioselectiva de **1a-c** y el posterior tratamiento con trifluoroacetato de etilo dió, en lugar de las cetonas esperadas inicialmente **3i-k**, los *gem*-dioles **3m-o** con rendimientos entre moderados y buenos (**Esquema IV.19**).

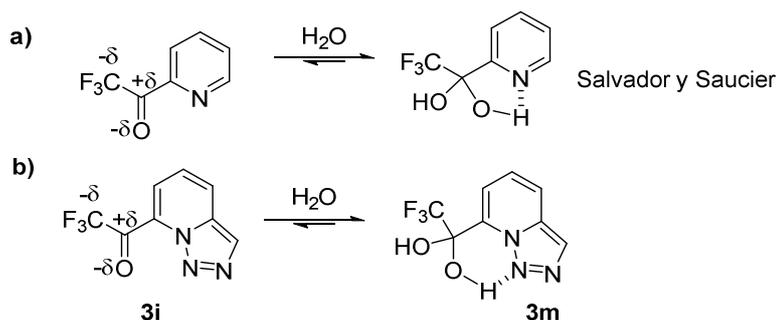


**Esquema IV.19.** Equilibrio entre trifluorometil cetonas y *gem*-dioles.

Este hecho se observa en espectroscopia de IR, donde no aparece la banda de vibración de tensión carbonílica alrededor de 1700 cm<sup>-1</sup>, pero sí la vibración de tensión O-H sobre los 3300 cm<sup>-1</sup>. Cabe destacar que en los espectros de RMN de <sup>13</sup>C de los productos **3m-o**, el carbono *gem*-diólico aparece entre 91 y 97 ppm en forma de cuadruplete con una constante de acoplamiento *J*<sub>2</sub> de 33 Hz por el acoplamiento con los átomos de flúor del CF<sub>3</sub> y no se observa el carbono carbonílico sobre 200 ppm.

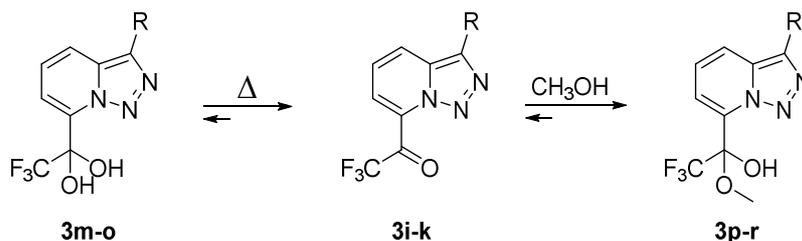
La formación de los *gem*-dioles se puede explicar fácilmente mediante la adición de agua a la cetona previamente formada.

Salvador y Saucier (**71T1221**), estudiaron esta reacción en trifluorometilcarbonil piridinas (compuestos similares a las cetonas **3i-k** y describen *gem*-dioles estables. En ese estudio, los autores concluyeron que el efecto electrónico del grupo trifluorometilo no era la única causa de esta inusual estabilidad, sino también era relevante el efecto de la formación de enlace de H entre los grupos OH ácidos de los dioles, y los átomos de N básicos (**Esquema IV.20**).

Esquema IV.20. Formación de *gem*-dioles estables.

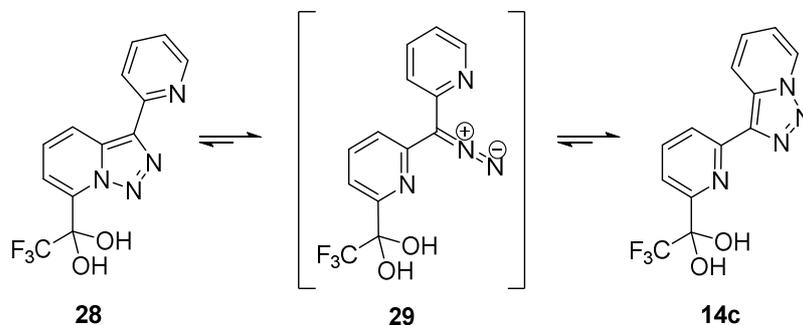
Como puede observarse en el **esquema IV.20**, el efecto atractor del grupo  $\text{CF}_3$  y del heterociclo  $\pi$ -deficiente facilitaría la reacción de adición de agua al carbono carbonílico y los *gem*-dioles así formados se estabilizarían por formación de puentes de hidrógeno intra y probablemente intermoleculares.

Este mismo efecto se observa en los análisis HRMS (ESI-QTOF). Los compuestos **3m-o** en solución de metanol proporcionaron los iones moleculares correspondientes a  $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}]^+$  donde M corresponde al peso molecular de los productos **3i-k**. Estos resultados pueden explicarse por un proceso de deshidratación de los compuestos **3m-o** bajo condiciones térmicas, para formar las cetonas **3i-k**, que reaccionando con el disolvente proporcionan los productos **3p-r** (**Esquema IV.21**).

Esquema IV.21. Formación de derivados hemiacetálicos **3p-r**.

La 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** presenta la posibilidad de isomerización anillo-cadena-anillo tal como se ha descrito en el **capítulo II.IV** (pag. 61) (**04T5785**). El anillo de triazol puede migrar de una piridina a la otra por medio de una forma abierta diazo. Estudios previos indicaron que con las 3-(piridin-2-il)-triazolopiridinas 7-sustituidas la proporción de los dos posibles isómeros dependen del efecto electrónico del sustituyente en la posición 7. Los resultados experimentales mostraron una mayor proporción de la forma triazolopiridina-3-sustituida en compuestos con

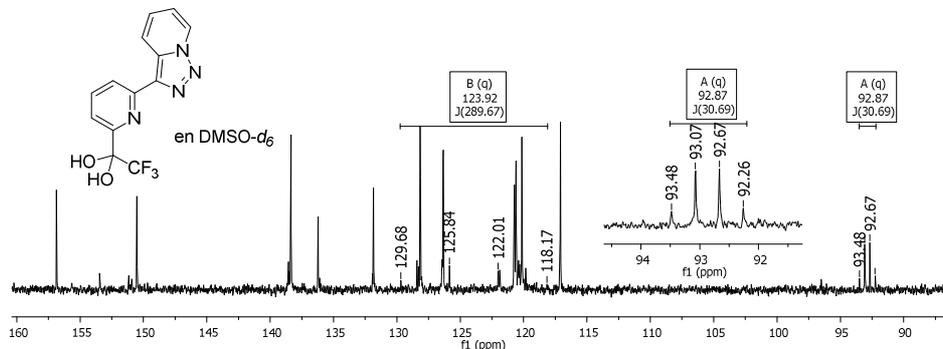
sustituyentes con efecto aceptor- $\sigma$  (**05OBC3905**). En el caso de la reacción de **1d** en las condiciones descritas anteriormente, el efecto aceptor de electrones del grupo trifluorometilcarbonylo justifica que **14c** aparezca como el producto principal. Sin embargo un análisis preciso de los espectros de RMN en MeOD- $d_4$ , reveló la presencia de una pequeña cantidad de **28** (**Esquema IV.22**).



**Esquema IV.22.** Isomerización del derivado 3-(2-piridil)-triazolopiridinico **28** en **14c**.

Dado que no se observó ninguna señal en la zona de 200 ppm, hay obligatoriamente que descartar la presencia de una posible cetona **14b**. La presencia de **28** como producto minoritario podría explicarse debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular con el N1 formando un ciclo de seis miembros.

En IR(ATR) no se observa el carbono carbonílico sobre  $1700\text{ cm}^{-1}$  y si bandas de tensión O-H a  $3419\text{ cm}^{-1}$  y se observan en RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) solo la presencia del compuesto **14c**. Así, se observa la presencia del carbono cuaternario del *gem*-diol a 92 ppm con una  $J_2$  de 33 Hz (**Figura IV.5**).



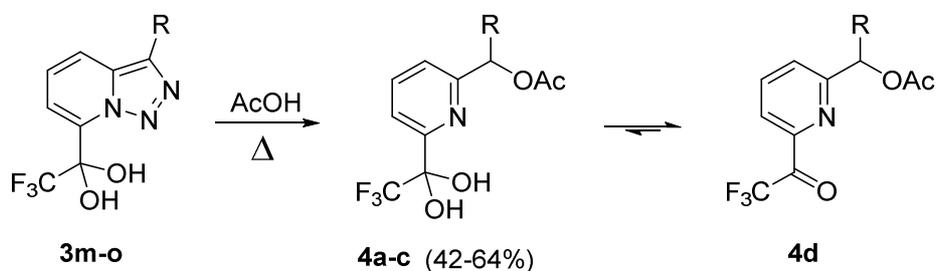
**Figura IV.5.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ) del *gem*-diol **14c**.

El grupo  $\text{CF}_3$  se observa en RMN de  $^{13}\text{C}$  a 123.12 ppm como un cuadruplete con una  $J$  de 287 Hz como corresponde a un enlace C-F. El flúor se observa en RMN de  $^{19}\text{F}$  como un singlete a 83.87 ppm.

#### IV.III.4. Síntesis de piridinas fluoradas a partir de derivados fluorados de triazolopiridina.

Como se ha descrito en los antecedentes las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas 7-sustituidas, son importantes precursores de piridinas 2,6-disustituidas, por reacción con ácidos (**85JCS(P1)2719**). Y dado que la fluoración de piridinas es un tema de gran relevancia teniendo en cuenta el gran número de fármacos con esta estructura heterocíclica (**B-09MI01**), se decidió estudiar la reacción de los compuestos **3m-o** y **14c** con ácido acético con miras a la obtención de nuevas piridinas fluoradas.

Los compuestos **3m-o** se hacen reaccionar con ácido acético dando las piridinas 2,6-disustituidas **4a-c**, que no son asequibles por otros métodos con rendimientos medios (**Esquema IV.23**).



**Esquema IV.23.** Reacciones de apertura del anillo de triazol en las triazolopiridinas **3m-o**.

En el caso de la reacción con el compuesto **3o** ( $R = \text{Ph}$ ), se observó también el producto deshidratado **4f** en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  (**Figura IV.6**).

La estructura cetónica (**A** en la **figura IV.6**) se caracteriza por un cuadruplete a 180.56 ppm con una  $J$  de 34.06 Hz mientras que la forma diólica (**B** en la **figura IV.6**) muestra un cuadruplete a 91.87 ppm con una  $J$  de 33.08 Hz. En el espectro de  $^{19}\text{F}$  también se observan dos señales, la más desapantallada a -72.22 ppm atribuible a la forma cetónica **4f**, mientras el  $\text{CF}_3$  del producto **4c** tiene la señal a -84.47 ppm.

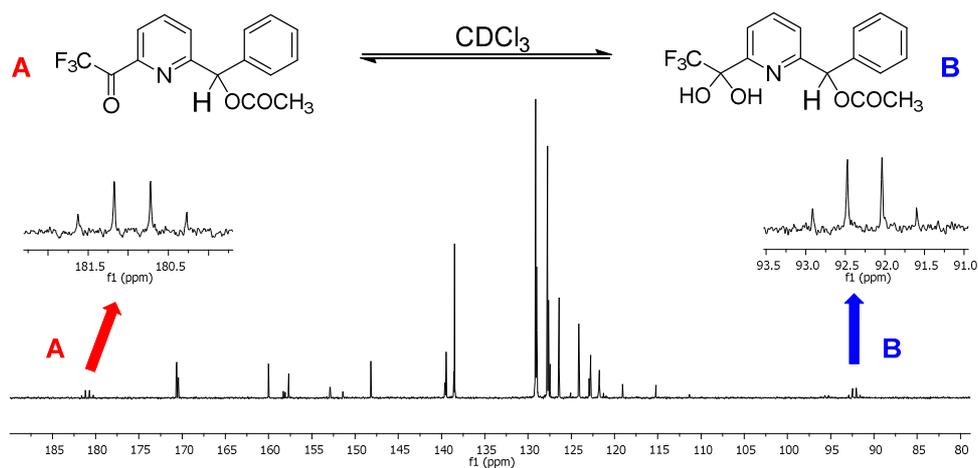
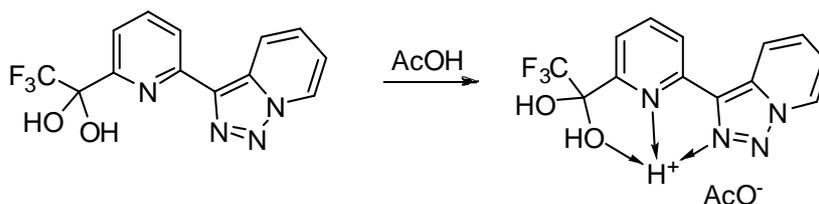


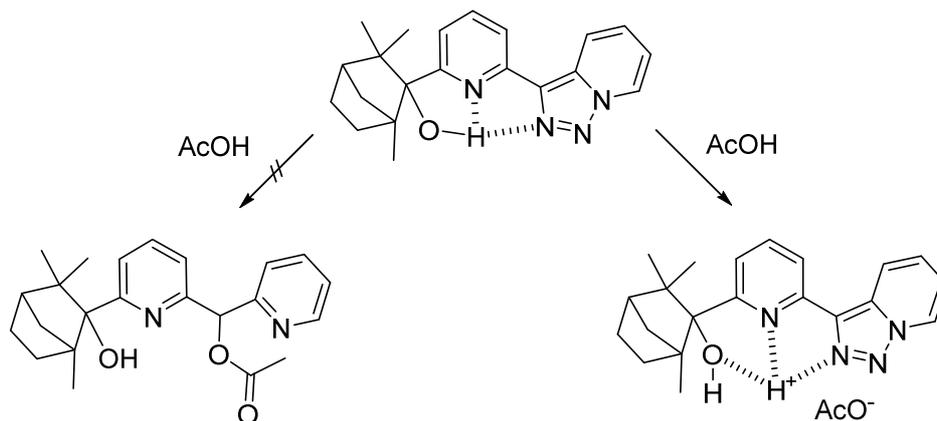
Figura IV.6. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del *gem*-diol **4c** y cetona **4f**.

El tratamiento del compuesto **14c** con ácido acético, en las mismas condiciones, no ha proporcionado la correspondiente piridina 2,6-disustituida. La falta de reactividad de **14c** se puede explicar por la protonación del nitrógeno piridínico y la formación de un enlace puente de hidrógeno con el nitrógeno triazólico y del oxígeno diólico proporcionando una especie estabilizada como se observa en el **esquema IV.24**.



**Esquema IV.24.** Protonación del compuesto **14c**.

Esta estabilidad particular frente a ácidos de alcoholes derivados de la triazolo-piridil-piridina, también se había observado en sistemas similares por nuestro grupo de investigación y que se describe en el **esquema IV.25 (07T10479)**.



Esquema IV.25. Protonación de alcoholes derivados de la triazolopiridil-piridina.

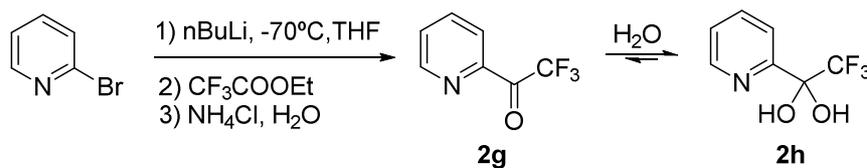
#### IV.III.5. Síntesis de 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i**.

Con la idea de obtener mayor diversidad estructural en la familia de las triazolopiridinas que contienen flúor, se planteó como objetivo la síntesis de la 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i** (Figura IV.7). Así dispondríamos de una triazolopiridina con un grupo electrónatractor en C3 y podríamos evaluar la estabilidad/reactividad del anillo triazólico en este nuevo sistema. Además, este compuesto permitiría acceder a piridinas 2,6-disustituidas conteniendo un grupo trifluorometilo aplicando la metodología anteriormente expuesta.



Figura IV.7. 3-Trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i**.

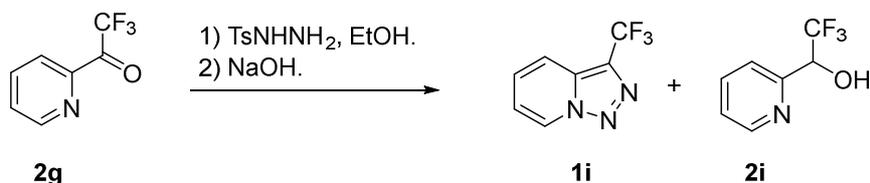
Para su síntesis se planteó un camino sintético clásico para obtener triazolopiridinas partiendo de la 2-trifluorometilcarbonilpiridina **2g** que se preparó a partir de la 2-bromopiridina que por litiación con *n*BuLi a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF y posterior reacción con trifluoroacetato de etilo, dio el *gem*-diol correspondiente después del work-up (Esquema IV.26).



Esquema IV.26. Preparación de la 2-trifluorometilcarbonilpiridina **2g**.

En una primera tentativa se utilizó el procedimiento estándar, reacción del compuesto **2g** con hidracina hidratada y posterior reacción de oxidación con dióxido de manganeso en cloroformo (**98T15287**). En estas condiciones se obtuvo la 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i** en bajísimo rendimiento. Para optimizar esta síntesis, se empleó un método alternativo, la reacción de la 2-trifluorometilcarbonilpiridina con tosilhidrazina en etanol y posterior tratamiento básico (NaOH) de la tosilhidrazona así formada (**60JOC304**). El crudo obtenido, se purificó por cromatografía.

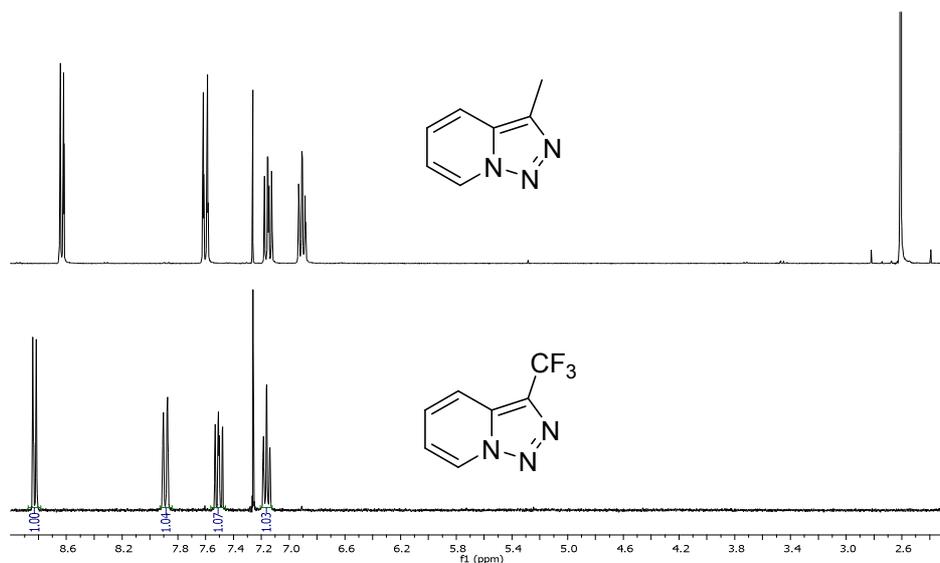
El primer producto eluido fue la 3-trifluorometil-triazolopiridina **1i** que se aisló como un sólido blanco de punto de fusión 54-55 °C con un rendimiento del 24%.



Esquema IV.27. Preparación de la 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i**.

En una segunda fracción se aisló el 2,2,2-trifluoro-1-(piridil-2-il)etanol **2i** (Esquema IV.27).

La introducción del grupo  $\text{CF}_3$  en la posición C3 de una [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina permitió comparar el efecto de este grupo fluorado en RMN de protón y de carbono. En la **figura IV.8** se muestra como el grupo  $\text{CF}_3$  provoca un desapantallamiento de las señales de los protones en relación con la 3-metiltriazolopiridina.



**Figura IV.8.** RMN de  $^1\text{H}$  de la 3-trifluorometil y de la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

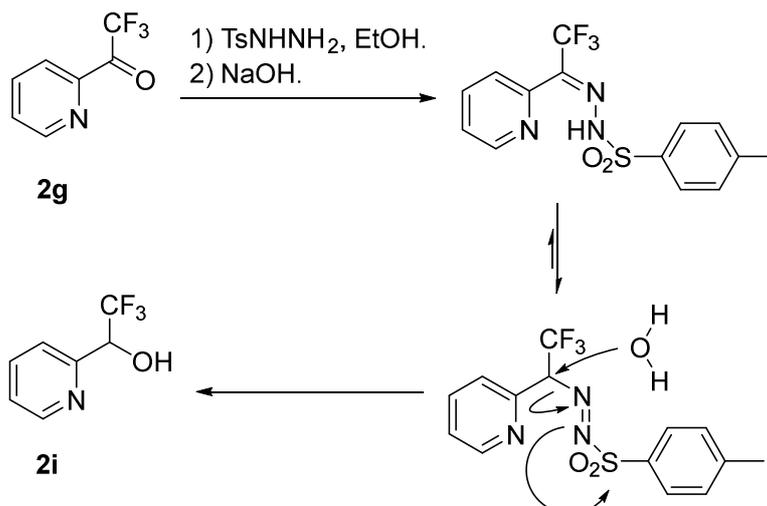
En RMN de  $^{13}\text{C}$  las diferencias con la 3-metiltriazolopiridina son menos acusadas que en RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura IV.9**).



**Figura IV.9.** RMN de  $^{13}\text{C}$  de la 3-trifluorometil y de la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.

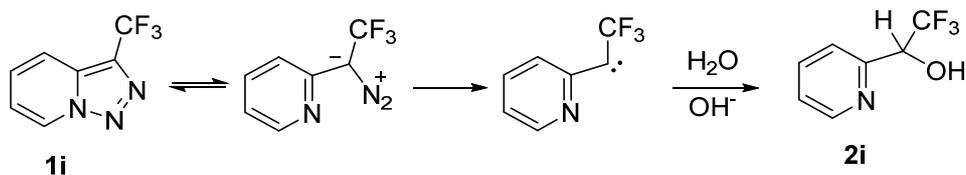
El derivado 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)-etanol **2i**, también obtenido, se caracterizó por su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ya que presentó un cuadruplete a 4.96 ppm con una constante de acoplamiento de 6.7 Hz. En RMN de  $^{19}\text{F}$  hay una señal a -77.7 ppm para el grupo trifluorometilo tal como está descrito por Francese y Wakselman (**87JCS(CC)642**).

La formación de este alcohol se puede explicar de dos formas diferentes: como producto derivado de la descomposición de la tosilhidrazona de la 2-trifluoroacetilpiridina como se muestra en el **esquema IV.28**.



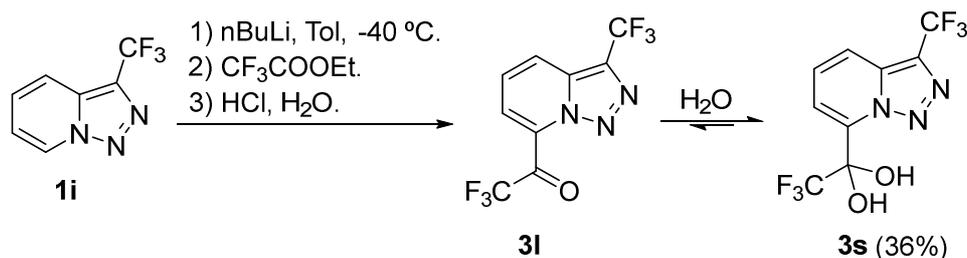
Esquema IV.28. Propuesta I de mecanismo para la formación del alcohol 2i.

Otra posibilidad sería que la 3-trifluorometiltriazolopiridina se descomponga en medio NaOH acuoso como se recoge en el **esquema IV.29**. Esta propuesta se basa en el equilibrio tautomérico triazolopiridina-diazopiridina (**81JCS(P1)78**). El diazo-compuesto puede perder nitrógeno formando un carbeno que es atrapado por el disolvente (**04T5785**).



Esquema IV.29. Propuesta II de mecanismo para la formación del alcohol 2i.

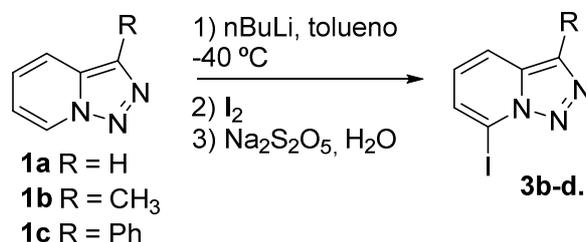
La 3-trifluorometiltriazolopiridina **1i** se sometió a litiación y reacción con trifluorometilacetato de metilo. Esta ruta proporcionó el *gem*-diol **3s** en rendimiento moderado (36%), debido a la reacción de la cetona **3l** con agua (**Esquema IV.30**) demostrando de este modo que la introducción del grupo trifluorometilo en C3 de una triazolopiridina no cambia la reactividad de este núcleo frente a la reacción de litiación.

Esquema IV.30. Síntesis de la cetona **3l** y equilibrio con *gem*-diol **3s**.

#### IV.III.6. Intentos de introducir el grupo CF<sub>3</sub> en posición C7 de una [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.

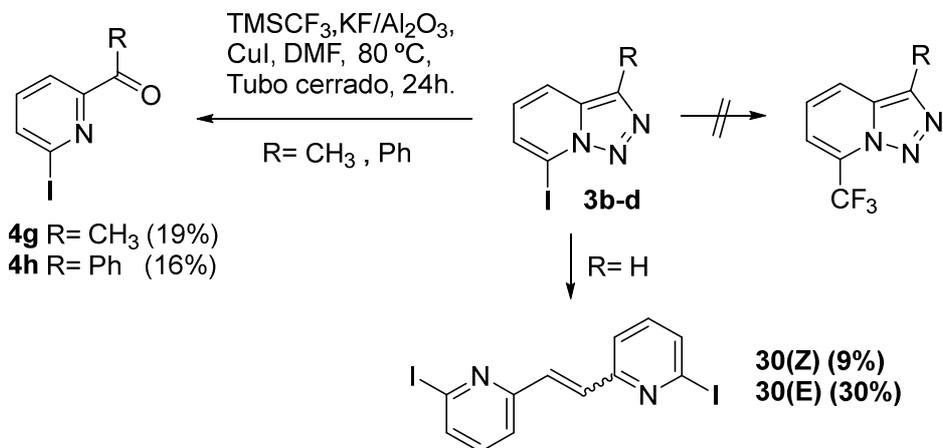
Como se ha descrito en el apartado II.3 de este capítulo, la introducción de grupos trifluorometilo en compuestos aromáticos es un tema de gran actualidad. La metodología clásica más utilizada, se basa en un trabajo descrito por Kobayashi y colaboradores en el que se utiliza un haluro de arilo o heteroarilo y TMSCF<sub>3</sub> en presencia de sales de Cu(I) (**70CPB2334**).

Con el objetivo de introducir el grupo CF<sub>3</sub> en la posición 7 siguiendo el procedimiento citado, se llevó a cabo las reacciones con 7-yodotriazolopiridina, 7-yodo-3-metiltriazolopiridina y 7-yodo-3-feniltriazolopiridina preparadas a partir de las correspondientes triazolopiridinas de partida por litiación en tolueno a -40 °C con nBuLi seguido de reacción con yodo en exceso y posterior tratamiento con tiosulfato sódico y posterior tratamiento con tiosulfato sódico para eliminar el exceso de yodo (**Esquema IV.31**) (**06MI01**).

Esquema IV.31. Síntesis de 7-yodotriazolopiridinas **3b-d**.

Las 7-yodotriazolopiridinas obtenidas **3b-d**, se hicieron reaccionar en tubo cerrado a 80 °C durante 24 horas usando DMF como disolvente, TMSCF<sub>3</sub> KF soportado

en alúmina y yoduro cuproso como catalizador. Aunque en ningún caso se obtuvieron evidencias de la trifluorometilación se obtuvieron unos resultados interesantes como se recogen en el **esquema IV.32**.



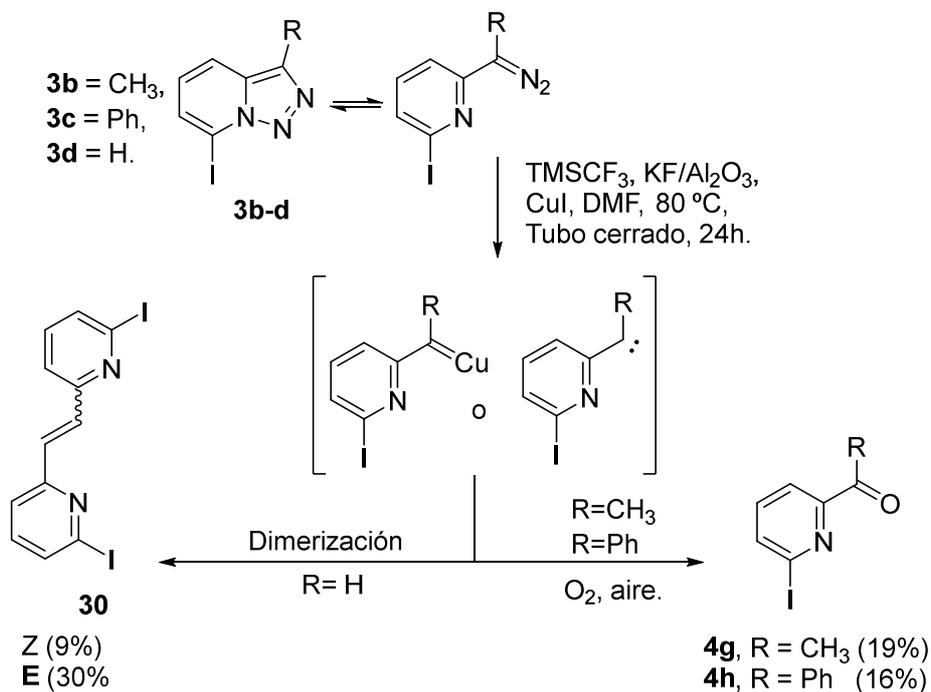
**Esquema IV.32.** Reacción de las 7-yodotriazolopiridinas con  $\text{TMSCF}_3/\text{KF}/\text{CuI}$ .

En el caso de la triazolopiridina más sencilla ( $\text{R} = \text{H}$ ) se obtuvo una mezcla que se separó fácilmente por cromatografía y de la que se identificó la (E)-1,2-bis(6-yodopiridin-2-il)eteno **30(E)** (30%) y el isómero Z **30(Z)** (9%). En los casos que el sustituyente en C3 es más voluminoso,  $\text{R} = \text{metilo}$  o  $\text{fenilo}$ , solo se observó y se aislaron las correspondientes metil o fenil 6-yodopiridilcetonas **4g** y **4h** con bajos rendimientos 19% y 16% respectivamente. Diversos ensayos cambiando condiciones no mejoraron los resultados y cuando se eliminó de la reacción el  $\text{TMSCF}_3$  se obtuvo el mismo resultado.

Para poder interpretar estos resultados hay que asumir que las triazolopiridinas en presencia de  $\text{Cu(I)}$  forman una especie carbenoide o un piridilcarbeno de acuerdo con las propuestas descritas por Gevorgyan y colaboradores (**07AG(E)4757**) y nuestro propio grupo (**14ARK175**) al estudiar la estabilidad térmica de las triazolopiridinas en presencia de  $\text{Pd/C}$ . La propuesta mecanística se muestra en el **esquema IV.33**.

Debido al equilibrio triazolopiridina-piridildiazocompuesto, puede formarse en presencia de  $\text{Cu(I)}$  un compuesto carbenoide, por extrusión de nitrógeno de acuerdo con la propuesta de Gevorgyan (**15CS1928**). Esta especie carbenoide podría generar un piridilcarbeno. La dimerización de un carbeno es un proceso conocido (**70JCP5131**) y en nuestro caso favorecido por el pequeño impedimento estérico del sustituyente en C3 ( $\text{R} = \text{H}$ ) para dar los dipiridiletenos correspondientes

donde obviamente el isómero E es más abundante que el Z por cuestiones termodinámicas.



Esquema IV.33. Propuesta mecanística.

Cuando el sustituyente en C3 es más voluminoso (R = metilo o fenilo) la dimerización probablemente es más difícil y el carbeno o especie carbenoide puede captar oxígeno molecular del aire para dar, por un proceso descrito por Scaiano (**89JOC162**), las correspondientes cetonas.

#### IV.IV. CONCLUSIONES.

1 - La reacción directa de triazolopiridinas con Selectfluor en acetonitrilo llevó a imidazo[1,5-*a*]piridinas **19**. Esta reacción constituye una nueva vía para la obtención de estos heterociclos farmacológicamente relevantes.

2 - La metodología de litiación/captura (con NFSI) aplicada para lograr la introducción directa de flúor en el anillo de triazolopiridina ha resultado en la síntesis del dímero **27** en alto rendimiento.

3 - La metodología litiación/captura con trifluoroacetato de etilo, nos permitió lograr la trifluorometildihidroximetil funcionalización de triazolopiridinas en C7 (**3m-o**). Además, la aplicación de la metodología de apertura ácida de las triazolopiridinas a los compuestos funcionalizados en C7, permite la obtención de nuevas piridinas 2,6-disustituidas que contienen el grupo trifluorometilo con buenos rendimientos.

Esta reacción constituye un nuevo ejemplo de la gran utilidad de triazolopiridinas como precursores de piridina y abre una estrategia interesante en el campo de fluoración de piridinas.

4 - Se obtuvieron las triazolopiridinas fluoradas, 3-trifluorometil-triazolopiridina **1i** y 2-trifluoro-1-(3-trifluorometil-triazolopiridin-7-il)-etan-1,1-diol **3s** en rendimientos moderados, utilizando un sintón fluorado (la 2-trifluorocarbonilpiridina) **2g** para la introducción del grupo CF<sub>3</sub> en la molécula de triazolopiridina.

5 - Las 7-yodotriazolopiridinas en presencia de catálisis de Cu(I) no sufren reacción de trifluorometilación debido a la inestabilidad del anillo de triazolopiridina en las condiciones utilizadas.

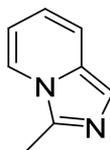
#### IV.V. PARTE EXPERIMENTAL.

[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** (**60JOC304**), 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (**60JOC304**), 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** (**60JOC304**), 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (**98T15287**), 7-yodo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3d** (**06MIO1**), 7-yodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b** (**09JOC163**), y 7-yodo-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3c** (**09JOC163**), han sido preparadas como se describe en las relativas referencias.

#### IV.V.1. Procedimiento general para la reacción entre triazolopiridinas 1a-d con Selectfluor. Síntesis de imidazo[1,5-a]piridinas 19a-c.

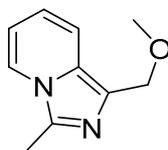
Una disolución de la correspondiente [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1a-d** (1 eq), y Selectfluor (1.1 eq) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo y la reacción se controló por TLC. Cuando el material de partida no fue presente, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó usando cromatografía de columna.

##### 1-Metilimidazo[1,5-a]piridina **19a**.

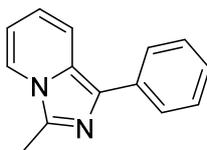


Sólido blanco: (30% rendimiento). pf 55 °C, *lit.* 55 °C (**55JCS2834**). **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 6.73 (ddd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 6.64 (ddd,  $J_1 = 7.6$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H), 2.71 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.80 (C), 130.32 (C), 120.79 (CH), 118.82 (CH), 118.68 (CH), 116.83 (CH), 113.31 (CH), 12.28 (CH<sub>3</sub>). **MS (EI)**:  $m/z$  (%) 133 (8.6), 131 (24.7), 118 (28.1), 117 (13.6), 116 (8.6), 106 (100.0), 104 (12.4). **HRMS**: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 133.0766; encontrado 133.0762.

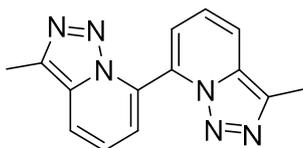
##### 3-(Metoximetil)-1-metilimidazo[1,5-a]piridina **19b**.



Aceite: (16% rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 6.67 (ddd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 6.54 (ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.47 (C), 128.59 (C), 126.90 (C), 120.77 (CH), 117.96 (C), 117.89 (CH), 112.45 (CH), 67.47 (CH<sub>2</sub>), 58.05 (CH<sub>3</sub>), 12.58 (CH<sub>3</sub>). **MS (EI)**:  $m/z$  (%) 145 (100), 104 (40). **HRMS** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 177.1022; encontrado 177.1022.

*3-Fenil-1-metilimidazo[1,5-a]piridina 19c.*

Aceite. (6%). **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (m, 2H), 7.78 (ddd,  $J_1 = 9.3$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.74 (ddd,  $J_1 = 9.3$  Hz,  $J_2 = 6.4$  Hz,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 2.71 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.2 (C), 133.5 (C), 131.12 (C), 128.97 (CH), 128.31 (C), 126.77 (CH), 126.68 (CH), 121.15 (CH), 119.40 (CH), 119.23 (CH), 113.41 (CH), 12.36 (CH<sub>3</sub>). **MS (EI)**:  $m/z$  (%) 209 (3.7), 194 (2.5), 168 (56.8), 167 (100), 166 (7), 139 (2.5). **HRMS** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 209.1079; encontrado 209.1063. También se ha aislado la 2-piridil-fenilcetona **2c** (12%).

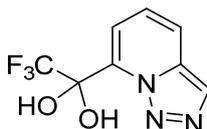
**IV.V.2. Reacción entre la 7-litio-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina y N-fluorobencensulfonimida (NFSI).***Síntesis de 3,3'-dimetil-7,7'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 27.*

A una disolución agitada de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1b** (0,3 g, 2,25 mmol 1 eq) en THF (50 ml) a -40 °C, se añadió una disolución de BuLi (1,4 ml, 2,25 mmol, 1 eq) en hexano (1,4 M) gota a gota durante 20 minutos, obteniendo una disolución color rojo oscuro. La triazolopiridina litiada se vertió, usando una aguja doble, sobre una solución de N-fluorobencensulfonimida (NFSI) (0,71 g, 2,23 mmol, 1 eq) en THF (10 ml). La mezcla se dejó a -40 °C (1 h) y se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido de una extracción con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo un sólido por tratamiento con acetato de etilo, identificado como 3,3'-dimetil-7,7'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **27** (0,29 g, 88%, pf 239-240 °C, lit. (97T8257) 238-240 °C acetato de etilo/hexano.

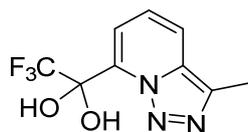
### IV.V.3. Procedimiento general para la litiación de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1a-d** y **1i**) y reacción con trifluoroacetato de etilo.

A una disolución agitada de la correspondiente [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1a-d** y **1i**, en tolueno anhidro a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió una disolución de BuLi en hexano (1,6 M) (10% de exceso) gota a gota durante 20 minutos, obteniendo una disolución de color rojo oscuro. La mezcla se mantuvo a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y una solución de trifluoroacetato de etilo (1,1 eq) en tolueno seco (10 ml) se añadió en 2 min, produciendo un cambio de color a amarillo. La mezcla se mantuvo a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 h) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se vertió sobre una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y hielo. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y luego con agua. Se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporaron los disolventes orgánicos, obteniendo un residuo. La precipitación con acetato de etilo dio sólidos de color amarillo, que resultaron ser los compuestos **3m-o**, **s**, **i** respectivamente. En algunos casos el filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía con hexano/acetato de etilo como eluyente, para obtener una cantidad adicional de compuestos, como se describe a continuación para cada caso.

#### *2,2,2-Trifluoro-1-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-etan-1,1-diol **3m**.*



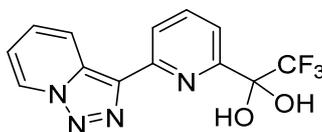
Sólido amarillo: (1.6 g, 40%); pf  $124\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dec.); IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3311, 3114, 3097, 1385, 1254, 1160, 1021, 733. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J_1 = 8.8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J_1 = 7.0\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (dd,  $J_1 = 8.8\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.9 (sbr, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  136.99 (C), 132.86 (C), 126.82 (CH), 126.62 (CH) 123.91 (C, q,  $J_1 = 288.3\text{ Hz}$ ), 121.38 (CH), 120.74 (CH), 97.53 (C, 4q,  $J_1 = 33.5\text{ Hz}$ ). RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -85.72. MS (EI): m/z (%) 248 (6.3), 216 (100), 188 (3). HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}+\text{MeOH}]^+$  248.0641, encontrado 248.0638.

*2,2,2-Trifluoro-1-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-etan-1,1-diol 3n.*

Sólido amarillo: (626 mg, 86%); pf 131 °C (dec.); **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3272, 3095, 3072, 2936, 2850, 1404, 1263, 1177, 741. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz, 1H), 4.91 (sbr, 2H), 2.62 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 135.69 (C), 134.52 (C), 132.35 (C), 125.26 (CH), 123.75 (C, q,  $J_1 = 288.5$  Hz), 120.79 (CH), 120.47 (CH), 97.46 (C, q,  $J_1 = 33.8$  Hz), 9.98 (CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ -80.31. **MS (EI)**: m/z (%) 262 (6), 230 (100). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 262.0798, encontrado 262.0799.

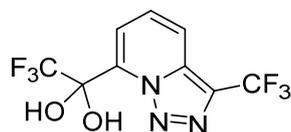
*2,2,2-Trifluoro-1-(3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)etan-1,1-diol 3o.*

Sólido amarillo: (1.9 g, 55.5%); pf 173 °C (dec.); **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3283, 3114, 3078, 2865, 1415, 1400, 1271, 1179, 1093, 794, 733, 699. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.29 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.97–7.93 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 1H), 7.59–7.51 (m, 3H), 7.43 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz, 1H), 4.92 (sbr, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 139.12 (C), 133.40 (C), 133.16 (C), 131.95 (C), 130.22 (CH), 129.48 (CH), 128.12 (CH), 127.19 (CH), 123.93 (C, q,  $J_1 = 288.2$  Hz), 122.02 (CH), 121.01 (CH), 96.25 (C, q,  $J_1 = 33.0$  Hz). **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ -85.54. **MS (EI)**: m/z (%) 324 (12), 292 (100), 264 (70), 167 (62), 166 (25). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 324.0954, encontrado 324.0959.

*2,2,2-Trifluoro-1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]etan-1,1-diol 14c.*

Sólido amarillo: (1.84 g, 72%); pf 142–144 °C; IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 3228, 1599, 1529, 1268, 1177, 1146, 1068, 949, 816, 738. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.97 (dd,  $J_1 = 7.0$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, 1H), 8.76 (dd,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.9$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J_1 = 6.7$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 7.0$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 4.92 (sbr, 2H). Otras señales atribuibles a **28**: 8.74 (dd,  $J_1 = 8.9$  Hz,  $J_2 = 1.2$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 7.9$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  154.53 (C), 152.18 (C), 139.15 (CH), 136.49 (C), 132.40 (C), 128.69 (CH), 126.73 (CH), 123.12 (C, q,  $J_1 = 287.0$  Hz), 122.83 (CH), 121.76 (CH), 121.64 (CH), 117.99 (CH), 92.00 (C, q,  $J_1 = 33.0$  Hz). Otras señales atribuibles a **28**: 138.88, 128.49, 126.68, 122.38, 121.85, 120.99, 117.90. RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -83.87. (MS/EI): m/z (%) 279 (8.6), 265 (100), 239 (24.6), 195 (22), 168 (42), 167 (37). HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  [M+H+MeOH] $^+$  325.0907, encontrado 325.0902.

*2,2,2-Trifluoro-1-[3-(trifluorometil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il]etan-1,1-diol*  
**3s**.

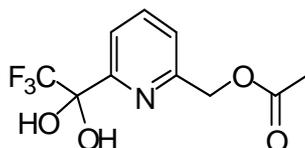


Sólido blanco: (40 mg, 36%); pf 81–83 °C; IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 3134, 1646, 1549, 1457, 1360, 1272, 1176, 1117, 1056, 999, 900, 797, 742, 681. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8.11 (dd,  $J_1 = 7.1$  Hz, 1H), 7.76 (sbr, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.85 (sbr, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz MeOD- $d_4$ )  $\delta$  134.82 (C), 134.38 (C), 131.00 (CH), 130.12 (CH), 123.76 (C, q,  $J_1 = 288.5$  Hz), 122.94 (C, q,  $J_1 = 266.5$  Hz), 121.72 (CH), 119.87 (CH), 97.35 (C, d,  $J_1 = 35$  Hz). RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  -61.54, -83.49. MS (EI): m/z (%) 284 (100), 236 (19), 186 (50), 158 (52). HRMS (ESI-TOF) m/z Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$  [M+H+MeOH] $^+$  316.0515, encontrado 316.0519.

#### IV.V.4. Procedimiento general para la síntesis de piridinas fluoradas por apertura del anillo de triazol de los derivados 2,2,2-trifluoro-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)etan-1,1-dioles **3m-o**.

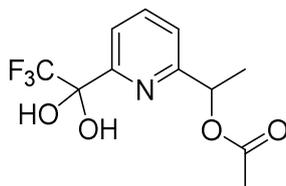
Una disolución de la correspondiente 2,2,2-trifluoro-1-([1-3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)etano-1,1-diol **3m-o** (1 mmol) en ácido acético (2 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas. El ácido acético se evaporó en vacío y el residuo se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con (3 X 20 ml) de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía con hexano/acetato de etilo como eluyente obteniéndose los productos **4a-c**.

*Acetato de [6-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dihidroxietil)-piridin-2-il]metilo **4a**.*



Sólido blanco: (170 mg, 64%); pf 79–81 °C; IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3341, 2949, 2911, 1736, 1376, 1225, 1171, 796. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (t, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.81 (C), 154.20 (C), 152.43 (C), 139.09 (CH), 123.26 (CH), 122.80 (C, q, *J*<sub>1</sub> = 287.4 Hz), 121.63 (CH), 91.96 (C, q, *J*<sub>1</sub> = 33.3 Hz), 66.04 (CH<sub>2</sub>), 20.94 (CH<sub>3</sub>). RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -84.57. MS (EI): *m/z* (%) 266 (2.5), 224 (21), 206 (100), 188 (28). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 280.0791, encontrado 280.0781.

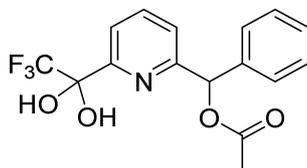
*Acetato de 1-[6-(2,2,2-Trifluoro-1,1-dihidroxietil)-piridin-2-il]etilo **4b**.*



Sólido blanco: (60 mg, 42%); pf 86–88 °C; IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3334, 3314, 1701, 1374, 1254, 1171, 1146, 1077, 946, 799, 752. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.80 (t, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.86 (q, *J*<sub>1</sub> = 6.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

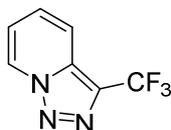
170.62 (C), 158.55 (C), 152.31 (C), 139.09 (CH), 122.81 (C, q,  $J_1 = 287.3$  Hz), 121.96 (CH), 121.40 (CH), 91.96 (C, q,  $J_1 = 33.1$  Hz), 72.39 (CH<sub>2</sub>), 21.19 (CH<sub>3</sub>), 20.56 (CH). **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -84.57. **MS (EI)**: m/z (%) 276 (1), 216 (80), 202 (100). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calculad. para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 294.0948, encontrado 294.0949.

*Acetato de fenil-[6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-piridin-2-il]metilo 4c.*



Sólido blanco: (162 mg, 62%); pf 89–91 °C; **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)**: 3369, 3222, 1735, 1374, 1238, 1182, 1053, 694. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Producto mayoritario **4c**:  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J_1 = 7.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 2H), 7.30–7.10 (m, 2H), 6.83–6.69 (m, 1H) 6.77 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). Producto minoritario **4f**:  $\delta$  7.98 (t,  $J_1 = 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.55 (sbr, 1H), 7.51 (sbr, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 2.18 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Producto mayoritario **4c**:  $\delta$  170.26 (C), 159.62 (C), 157.29 (C), 147.78 (C), 139.09 (CH), 138.10 (CH), 128.75 (CH), 127.38 (CH), 126.04 (CH), 123.73 (CH), 116.76 (C, q,  $J_1 = 289.5$  Hz), 91.87 (C, q,  $J_1 = 33.3$  Hz), 77.33 (CH), 20.93 (CH<sub>3</sub>). Producto minoritario **4f**: **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.56 (C, q,  $J_1 = 34$  Hz), 170.04 (C), 157.80 (C) 152.51 (C), 150.97 (C), 139.24 (CH), 138.20 (CH), 128.64 (CH), 127.25 (CH), 127.07 (CH), 122.79 (C, q,  $J_1 = 285.7$  Hz), 77.04 (CH), 21.03 (CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Producto mayoritario **4c**:  $\delta$  -72.18, Producto minoritario **4f**:  $\delta$  -84.47, **MS (EI)**: m/z (%) 296 (62), 264 (100). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 356.1104, encontrado 356.1104.

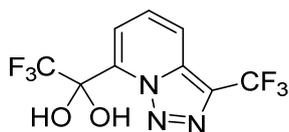
#### IV.V.5. Síntesis de 3-Trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 1i.



A una disolución de 2-trifluorometil-carbonil-piridina **2g** (preparada como descrito por Salvador **71T1221**) en etanol 96%, se añadieron 1,1 equivalentes de tosilhidrazina y una disolución acuosa de NaOH (1,1 eq20%). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y se eliminó el disolvente. El 2,2,2-trifluoro-1-(piridin-2-il)etanol **2i** (**87CC642**) fue el primer compuesto aislado en la purificación por cromatografía usando hexano/acetato de etilo como eluyente, y por segundo se obtuvo la 3-trifluorometil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i**.

Sólido amarillo: (26 mg, 24%); pf 54–55 °C (AcOEt.); **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 1.0$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.81 (ddd,  $J_1 = 9.0$  Hz,  $J_2 = 1.1$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J_1 = 9.0$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.09 (ddd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 6.8$  Hz,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131.96 (C), 128.43 (CH), 128.06 (C), 125.92 (CH), 121.52 (C, q,  $J_1 = 267.4$  Hz), 117.35 (CH), 116.42 (CH). **RMN** <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -59.94 (s). **MS (EI)**: m/z (%) 188 (1), 140 (56), 120 (75), 113 (100), 100 (35). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 188.0430, encontrado 188.0428.

#### IV.V.6. Síntesis de 2,2,2-Trifluoro-1-[3-(trifluorometil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]etano-1,1-diol **3s**.



A una disolución de 3-trifluorometil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1i** en tolueno anhidro a -40 °C, se le añadió una disolución de BuLi en hexano (1,6 M) (10% de exceso) gota a gota durante 20 minutos, obteniendo una disolución de color rojo oscuro. La mezcla se mantuvo a -40 °C, y una solución de trifluoroacetato de etilo (1,1 eq) en tolueno seco (10 ml) se añadió en 2 min, produciendo un cambio de color a amarillo. La mezcla se mantuvo a -40 °C (2 h) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se vertió sobre una mezcla de ácido clorhídrico y hielo. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y luego con agua. Se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron los disolventes orgánicos, obteniendo un residuo. Precipitación con acetato de etilo dio un sólido blanco que se identificó como 2,2,2-Trifluoro-1-[3-(trifluorometil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il]etano-1,1-diol **3s**.

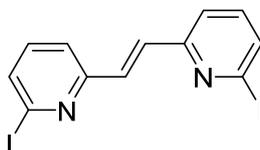
Sólido blanco: (40 mg, 36%); **pf** 81-83 °C; **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>):** 3439, 3134, 1646, 1549, 1457, 1360, 1272, 1176, 1117, 1056, 999, 900, 797, 742, 681. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8.11 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (sbr, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.1 Hz 1H), 7.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.85 (sbr, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 134.82 (C), 134.38 (C), 131.00 (CH), 130.12 (CH), 123.76 (C, q, *J*<sub>1</sub> = 288.5 Hz), 122.94 (C, q, *J*<sub>1</sub> = 266.5 Hz), 121.72 (CH), 119.87 (CH), 97.35 (C, d, *J*<sub>1</sub> = 35 Hz). **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ -61.54, -83.49. **MS (EI):** *m/z* (%) 284 (100), 236 (19), 186 (50), 158 (52). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H+MeOH]<sup>+</sup> 316.0515, encontrado 316.0519.

#### IV.V.7. Intentos de trifluorometilar las 7-yodo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas con TMSF<sub>3</sub>. Procedimiento general.

A una disolución de la 7-yodo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b-d** (0,5 mmol) correspondiente, en 2 ml de DMF se le añadió TMSF<sub>3</sub> (0,6 mmol), KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,6/0,6mmol) CuI (0,5 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en una autoclave durante 24 horas a 80 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró en el rotavapor dando lugar a un crudo de reacción. El crudo se purificó por cromatografía, 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.

##### 1. - Usando 7-yodo-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3d**.

(*E*)-1,2-bis(6-yodopiridin-2-il)eteno **30(E)**.



Aceite: (65.1 mg, 30%); **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H), 7.22 (t, *J*<sub>1</sub> = 7.6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.59 (C), 138.08 (CH), 133.96 (CH), 131.71 (CH), 122.64 (CH), 118.69 (C). **HRMS (ESI-TOF)** *m/z* Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434.8838, encontrado 434.8838.

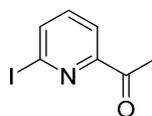
(Z)-1,2-bis(6-yodopiridin-2-il)eteno **30(Z)**.



Aceite: (19.5 mg, 9%); **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J_1 = 7.7$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.82 (C), 137.37 (CH), 133.61 (CH), 132.57 (CH), 123.87 (CH), 117.17 (C). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 434.8838, encontrado 434.8855.

## 2. - Usando 7-yodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3b**

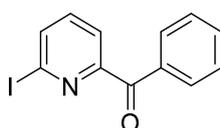
1-(6-yodopiridin-2-il)etan-1-ona **4g**.



Aceite: (46.9 mg, 19%); **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.99 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J_1 = 7.8$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J_1 = 7.7$  Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.87 (CO), 155.06 (C), 138.45 (CH), 138.30 (CH), 120.89 (CH), 117.08 (C), 25.82 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>7</sub>INO [M+H]<sup>+</sup> 247.9567, encontrado 247.9567.

## 3. - Usando 7-yodo-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **3c**.

(6-yodopiridin-2-il)fenilcetona **4h**.



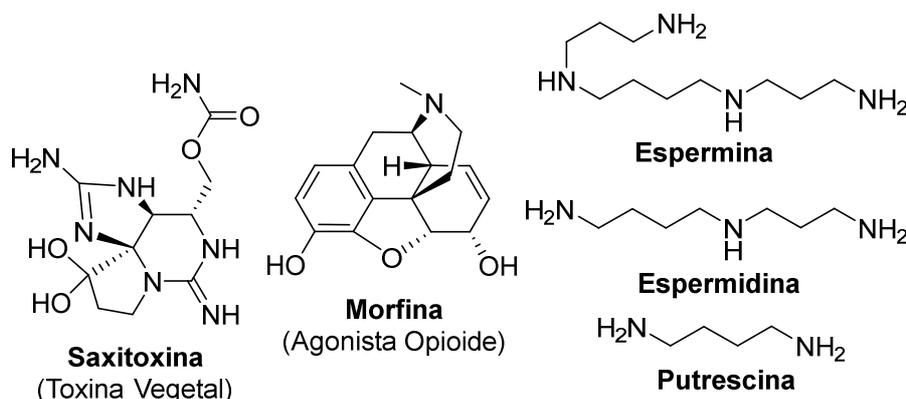
Aceite: (58.7 mg, 19%); **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.99 (dd,  $J_1 = 7.7$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J_1 = 7.9$  Hz,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.76 (CO), 156.50 (C), 138.45 (CH), 137.52 (CH), 135.70 (C), 133.40 (CH), 131.32 (CH), 128.36 (CH), 123.91 (CH), 116.29 (C). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>INO [M+H]<sup>+</sup> 309.9723, encontrado 309.9722.

**V. SÍNTESIS DE LIGANDOS POLINITROGENADOS Y  
FLUORESCENTES DERIVADOS DE LA  
3-(PIRIDIN-2-IL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINA.**



### V.I. INTRODUCCION Y OBJETIVOS.

En la naturaleza existen muchos compuestos con diferentes estructuras poliamínicas y aminoalcohólicas, biosintetizados por animales, vegetales y microorganismos que poseen un amplio abanico de propiedades biológicas. Los aminoalcoholes lineales generalmente se forman por acoplamiento entre un aminoácido y un ácido graso, mientras las poliaminas derivan generalmente solo de aminoácidos (**Figura V.1**).



**Figura V.1.** Derivados naturales de aminoalcoholes y poliaminas.

Entre las poliaminas, la espermidina, es una triamina natural presente en las células procariontas y eucariontas que poseen propiedades de estabilización de ADN en forma enrollada en concentraciones menores que los cationes inorgánicos (**75NAT62**). Además, junto con la putrescina y la espermina resulta tener un papel muy importante en la reproducción celular estando presente en mayor concentración en esta fase de la vida de la célula (**82JTB577**). De hecho resulta que las poliaminas intracelulares permiten la transducción de señales extracelulares, interactuando a nivel intracelular con varias quinasas como la tirosinquinasa y la MAP-quinasa, que activan la expresión de oncogenes (**01NPS106**).

De importancia industrial son los productos poliamínicos mostrados en la **figura V.2**, y que representan tres derivados piridinetilendiamínicos presentes en la farmacopea actual. La tripelenamina es un antihistamínico de uso tópico, la mirtazapina es un fármaco antidepresivo con actividad adrenergica-serotonérgica y la mepiramina es un antihistamínico sistémico.

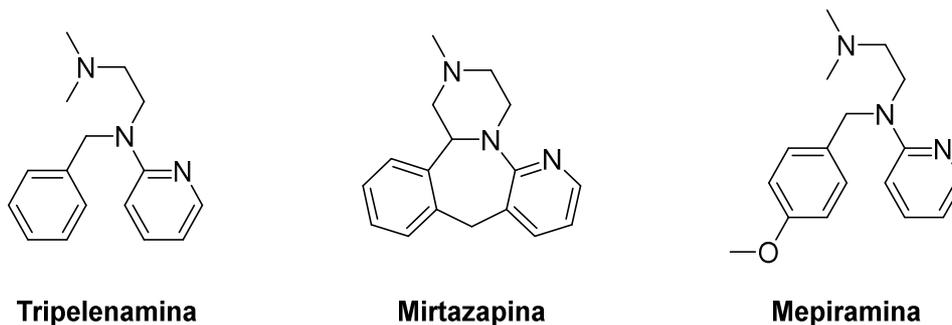


Figura V.2. Fármacos Poliamínicos.

También los aminoalcoholes son fragmentos presentes en compuestos naturales con diferentes propiedades. Estructuras aminoalcohólicas como la esfingosina está contenida en los lípidos de membrana, en intermedios metabólicos, en alcaloides y neurotransmisores (Figura V.3).

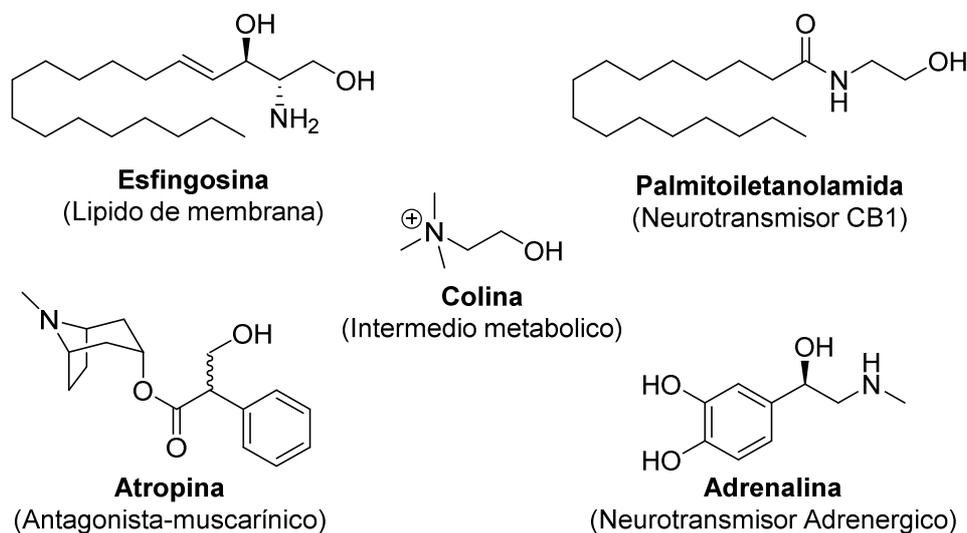


Figura V.3. Derivados aminoalcohólicos naturales.

Debido a su abundancia en la naturaleza, los aminoalcoholes son comunes en productos farmacéuticos y además, por su capacidad de doble coordinación (grupo amino e hidroxilo) son fragmentos recurrentes en moléculas organocatalíticas (Figura V.4).

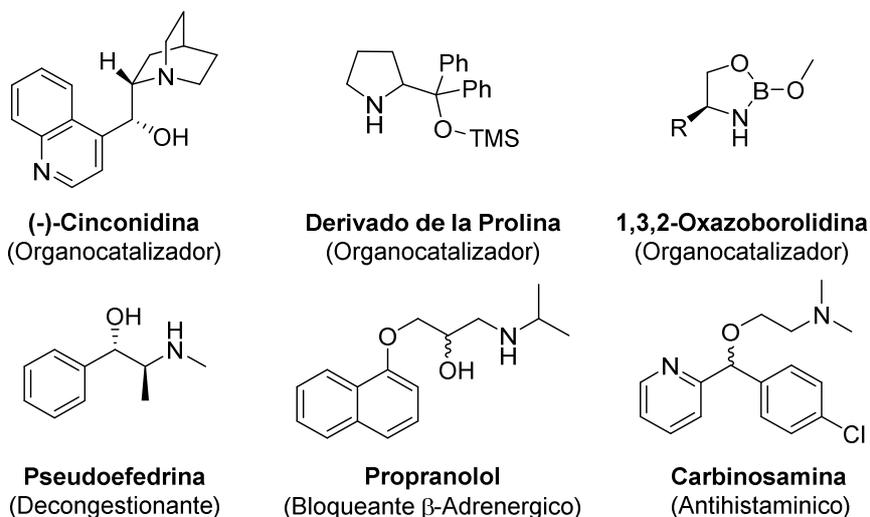


Figura V.4. Derivados Aminoalcoholicos de interes.

La posibilidad de formar polímeros bifuncionales como amidoesteres utilizando aminoalcoholes y ácidos naturales ha permitido el desarrollo de nuevos materiales elastoméricos degradables por vía enzimática para uso quirúrgico (**13AHM1329**).

Otra estructura química de fundamental importancia biológica y de gran importancia farmacéutica es la de  $\alpha$ -aminoácido. Además de constituir las proteínas, algunos aminoácidos se encuentran en forma de oligopéptidos cíclicos como la ciclosporina A (**Figura V.5**), un producto secretado por un hongo que se ha revelado un inmunosupresor de importancia fundamental en los trasplantes de órganos.

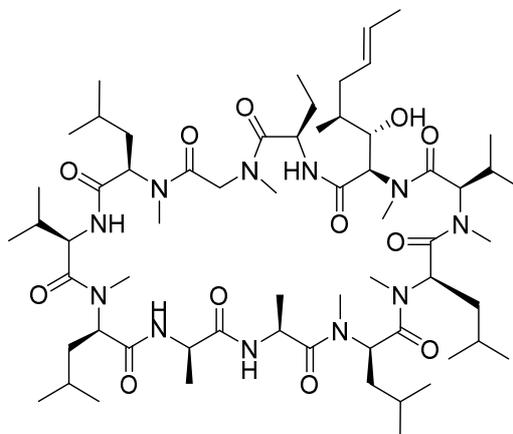
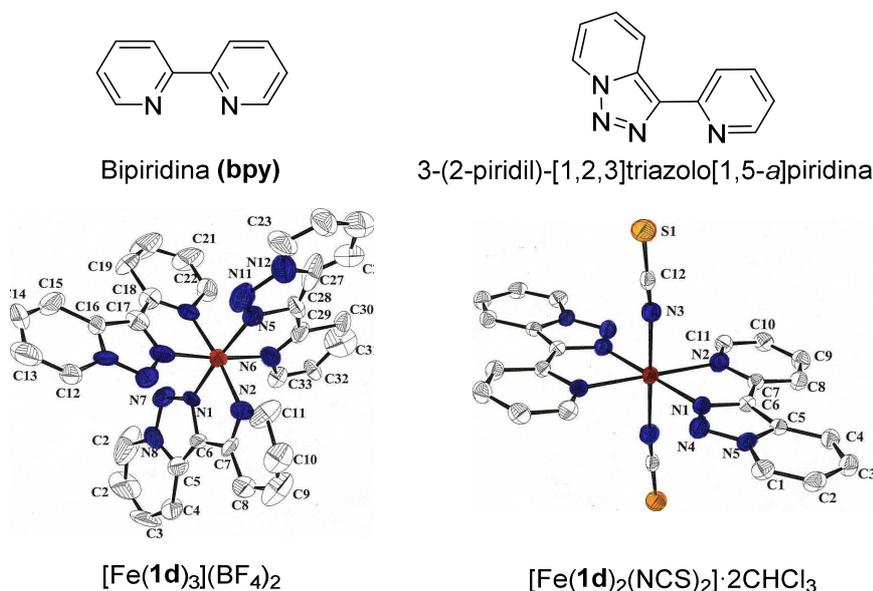


Figura V.5. Ciclosporina-A (Inmunosupresor).

Como consecuencia de esta importante presencia en sistemas biológicos ha habido un amplio desarrollo de productos peptidomiméticos sintéticos. Generalmente los sintones utilizados son aminoácidos no naturales y en general son moléculas no susceptibles al catabolismo enzimático (**08COCB292**). Por otra parte, los aminoácidos naturales constituyen una de las fuentes de compuestos orgánicos ópticamente puros que pueden utilizarse como auxiliares quirales en síntesis asimétrica (**B-95MI02**).

La introducción de agrupaciones poliamínicas, aminoalcohólicas y aminoácidas en sustratos heterocíclicos, constituye un reto para obtener compuestos polinitrogenados con capacidad coordinante con compuestos orgánicos e inorgánicos y con capacidad de interacción con dianas biológicas.

La 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** es un sistema isoestructural a las bipyridinas (**Figura V.6** arriba) con una alta capacidad coordinante (**98T15285**). Por ello, se ha utilizado para preparar compuestos de coordinación con diferentes e interesantes propiedades. Se han descrito complejos de Fe(II) (**Figura V.6** abajo) con propiedades de spin-crossover (**03IC4782**), complejos de níquel como sensores foto y electroquímicos (**98SCI1735**) y sensores de níquel en presencia de ciclodextrinas (**14CP124**).



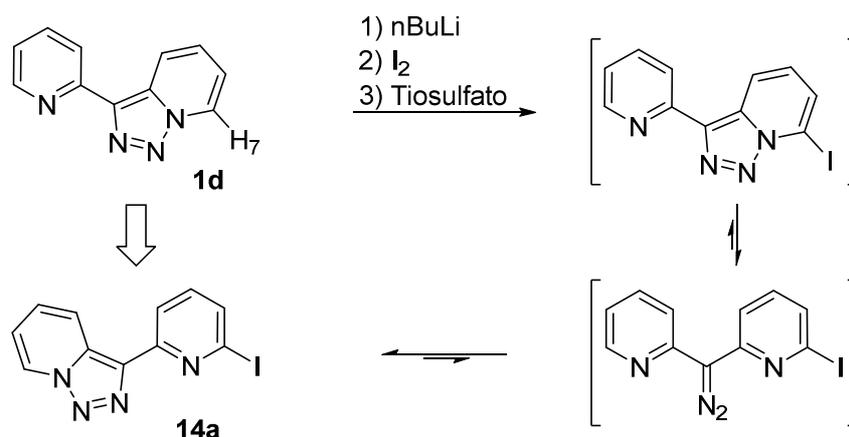
**Figura V.6.** Bipiridina y 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (arriba). Estructuras de complejos de Fe(II) (abajo).

Estas propiedades junto a la fluorescencia que presenta la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** (**06TL8101**) hace que sea un sistema de alto valor para preparar moléculas coordinantes con capacidad de comportarse como sensores fluorescentes.

Por ello, se consideró interesante la funcionalización de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina con grupos amino, aminoalcoholes, aminoácidos y heteroarómicos para aumentar su capacidad coordinante.

La 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se puede funcionalizar en posición C7 mediante litiación regioselectiva y posterior reacción con electrófilos (**Capítulo II III.4** pag. 35), obteniéndose triazolopiridinas que pueden sufrir una isomerización anillo-cadena-anillo (IACA) (**05OBC3905**) como ya indicamos en el **capítulo II.IV** (pag. 61). Cuando el grupo introducido es un grupo electrón atractor, el equilibrio a través de un diazo-compuesto se desplaza completamente para dar lugar a piridinas disustituidas con una triazolopiridina y el sustituyente introducido. Esto ocurre cuando se lleva a cabo la reacción con halógenos como electrófilos (**Esquema V.1**).

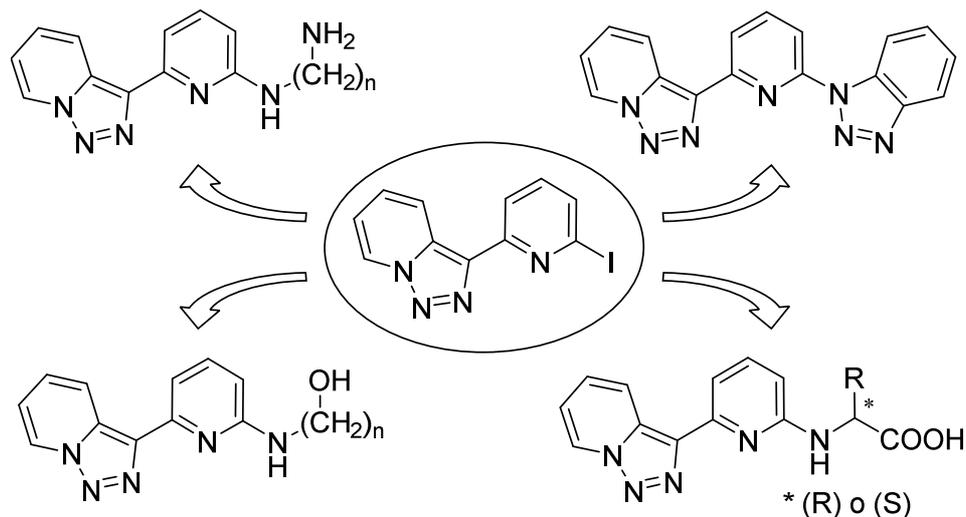
La litiación de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** en la posición C7 y posterior reacción con yodo, al sufrir una isomerización anillo cadena anillo, genera el derivado **14a** (**Esquema V.1**) estable y suficientemente reactivo que podría en principio, funcionalizar el anillo de piridina con nucleófilos mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática y reacciones de cross-coupling de tipo Ullmann-Goldberg catalizadas por Cu(I) o Buchwald-Hartwig catalizadas con Pd(II).



**Esquema V.1.** Síntesis del derivado 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a**.

Teniendo en consideración estas posibilidades el planteamiento del tercer objetivo de esta tesis ha sido el desarrollar nuevas metodologías de funcionalización de la 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** para obtener ligandos polinitrogenados y fluorescentes mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática o reacciones de acoplamiento cruzado.

Mediante estos procedimientos, la finalidad de este objetivo es introducir diaminas, triaminas, aminoalcoholes, benzotriazoles y aminoácidos naturales incorporando de esta forma quiralidad a las moléculas, para obtener derivados triazolopiridil-aminopiridínicos, triazolopiridil-alcoholaminopiridínicos, triazolopiridil-acidoaminopiridínicos y benzotriazol-piridínicos (**Figura V.7**).



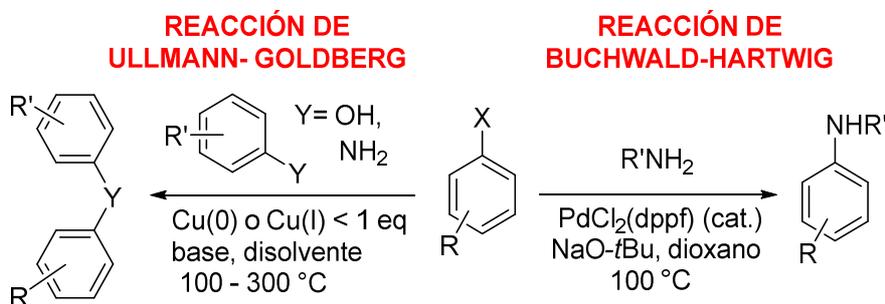
**Figura V.7.** Funcionalizaciones planificadas de la 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo-[1,5-*a*]piridina.

Los compuestos diseñados deberían, en un principio, tener la propiedad común de ser fluorescentes, típica del sistema triazolopiridina-piridina, con mejores capacidades de coordinación gracias a los sustituyentes introducidos en el núcleo piridínico y en los casos de productos derivados de aminoácidos naturales deberían tener también capacidad de discriminación quiral confiriendo a tales derivados un valor añadido en el campo de los sensores

## V.II. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

La reacción de sustitución nucleofílica aromática es uno de los mejores métodos para funcionalizar con nucleófilos las posiciones C2 y C4 de anillos piridínicos y otros sistemas  $\pi$ -deficientes (**B-00MI03**). La presencia de sustituyentes electrón-atrayentes facilita la reacción al estabilizar los intermedios producidos. La eficacia de la reacción, reside en la bondad del grupo saliente ( $I > Br > Cl$ ), de los nucleófilos utilizados así como de los disolventes empleados y sobre todo de la temperatura. No siempre es fácil obtener el resultado previsto especialmente cuando la solubilidad de los nucleófilos es mala al ser muy polares (como por ejemplo los aminoácidos).

Durante los últimos 20-30 años el arsenal de métodos de síntesis de la química orgánica se amplió notablemente gracias a las reacciones catalizadas por metales de transición, en las que un papel destacado lo juega la química de los acoplamientos cruzados, que permite la formación de enlaces  $\sigma$  entre dos carbonos o entre un carbono y un heteroátomo pertenecientes a dos fragmentos de reactividad complementaria (electrófilo-nucleófilo) o igual (nucleófilo-nucleófilo). El área que parece beneficiarse más de la elaboración de métodos de acoplamiento cruzado es la química de los compuestos nitrogenados. En este contexto resulta sorprendente el hecho de que las reacciones clásicas Ullmann y Goldberg (**1901BCG2174**, **1906BCG1691**) que son en realidad las más antiguas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobre, hayan sido adoptadas en la química orgánica muy recientemente, después de la introducción y desarrollo de métodos de acoplamiento cruzado modernos (química post Ullmann), como la reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig (**94JA5969**, **94JA7901**, **B-00MI02**) usando catálisis de paladio y ligandos de tipo fosfina que son extremadamente eficaces aunque se encarece al utilizar paladio(II) (**Esquema V.2**).

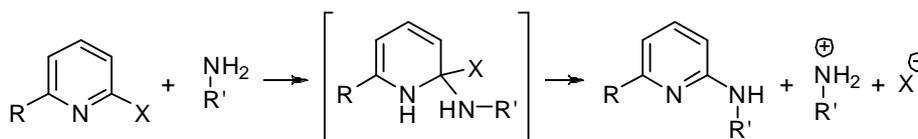


**Esquema V.2.** Reacciones de Ullmann-Goldberg y de Buchwald-Hartwig.

## V.II.1. Síntesis de derivados 2-aminopiridínicos.

## Método A:

La introducción de aminas y aminoalcoholes alifáticos como sustituyentes en heterociclos aromáticos como la piridina (en posiciones C2 y C4) puede ser lograda por medio de la sencilla vía térmica descrita en el **esquema V.3**, que supone la sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) de un halógeno con una amina, que generalmente actúa también como disolvente en medio básico (**B-00MI03**, **84CHEC-I(2)36**, **96CHEC-II(5)37**).

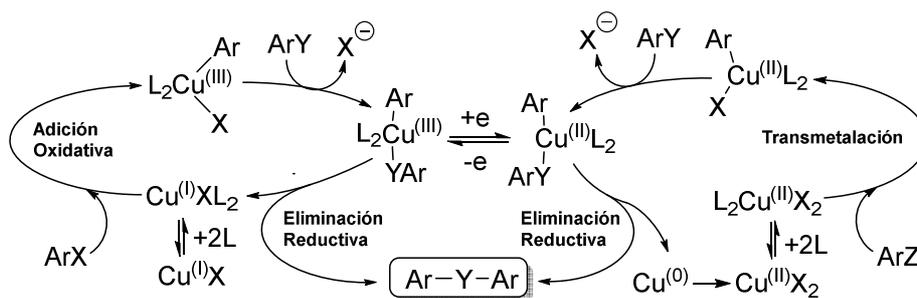


**Esquema V.3.** Introducción de aminas en piridinas.

La reactividad de los derivados halogenados varía de modo decreciente desde  $I > Br > Cl$ . El inconveniente mayor de este procedimiento es la presencia del exceso de amina, necesario para disolver el sustrato y tamponar el ácido producido, lo que dificulta generalmente la purificación del producto.

## Método B:

La inserción de aminas y aminoalcoholes en anillos aromáticos y heteroaromáticos en presencia de cobre ha visto un gran desarrollo desde los trabajos pioneros de Irma Goldberg (**1906BCG1691**) sobre la inserción de anilina y benzamida en bromo benceno utilizando cobre elemental en cantidad catalítica y con nitrobenzeno como disolvente en condiciones de reflujo. Un trabajo interesante es el de Ma *et al.* (**05JOC5164**) en el que se forman enlaces C-N en halopiridinas a partir de aminas y aminoalcoholes. Las propuestas mecanísticas para esta reacción se exponen en el **esquema V.4 (B-05MI01)**.



Esquema V.4. Mecanismo propuesto en la reacción de Ullmann-Goldberg.

Más actual y de más sencilla realización es la síntesis de arilaminas publicada por J. F. Wei *et al.* (**11JOC1180**). La síntesis optimizada permite la introducción de alquilaminas, principalmente primarias, en anillos bencénicos y piridínicos, de preferencia bromados, utilizando una cantidad catalítica de cobre elemental en agua y en presencia de aire sin necesidad de ligandos ni bases y en excelente rendimiento. El mismo año Fukuyama (**11SL1859**) publicó un nuevo procedimiento sintético para la formación del enlace C-N entre un carbono de un compuesto aromático o heteroaromático y un nitrógeno de un compuesto alifático. La especie catalítica activa en este trabajo es el CuOAc formado *in situ*. El protocolo se basa en la formación inicial de un complejo entre cobre(II) y la amina en dimetilsulfoxido, seguido por la adición de fenilhidrazina que reduce el cobre(II) a cobre(I) pasándolo a la forma catalíticamente activa. Una vez reducido todo el cobre se añade el derivado yodado y se deja en agitación a temperatura ambiente por media hora. Por último se deja la mezcla 24h en un baño de aceite a 90 °C dentro de un tubo sellado.

### V.II.2. Síntesis de aminoácidos derivados de anillos aromáticos y/o heteroaromáticos.

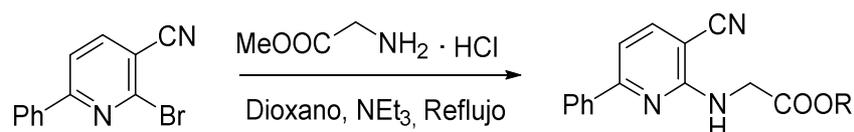
La introducción de aminoácidos en sistemas aromáticos y heteroaromáticos es de gran interés en el diseño de fármacos especialmente en la preparación de peptidomiméticos (**13JOC7930**). La importancia de moléculas orgánicas que incorporan aminoácidos en sus estructuras es también evidenciada por la cantidad de bibliografía que resulta de la búsqueda en Scifinder de publicaciones sobre la formación del enlace C-N entre un carbono aromático halogenado y el nitrógeno  $\alpha$ -aminoácido. Se han obtenido 3132 resultados repartido en un 58% de publicaciones en revistas y un 42% de patentes. La gran mayoría de los resultados prevé el uso de un

catalizador y en particular el cobre. Cuando se repitió la búsqueda pero con sustratos heteroaromáticos obtuvimos 600 resultados de los cuales el 79% son patentes y el 21% publicaciones académicas mientras que el catalizador más frecuente resultó el paladio.

### Método A:

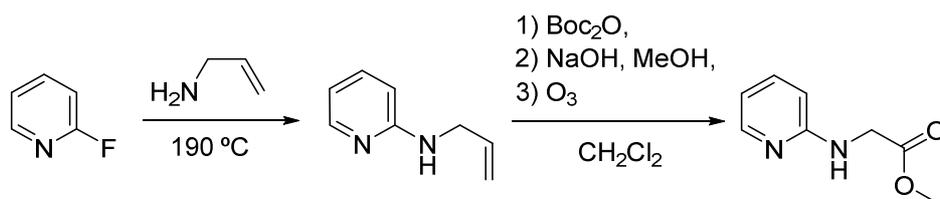
Pocos son los trabajos de sustitución nucleofílica aromática con halopiridinas y aminoácidos en condiciones térmicas.

Hosni (**04AA139**) introduce en una bromopiridina desactivada el grupo glicinato de metilo calentando a reflujo de dioxano (**Esquema V.5**).



**Esquema V.5.** Introducción de aminoésteres térmicamente.

Kihlberg *et al.* usan 2-fluoropiridina para hacerla reaccionar con alilamina y posteriormente transforman el grupo alilo (**06T10937**) (**Esquema V.6**).

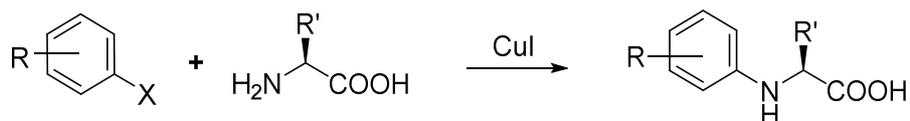


**Esquema V.6.** Introducción de aminoésteres térmicamente.

### Método B:

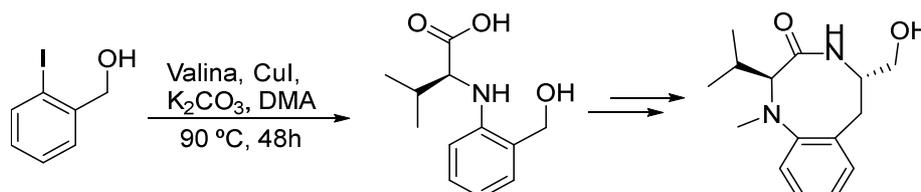
Con la sucesiva introducción de la catálisis de paladio y posteriormente de cobre, se ha conseguido ampliar los métodos de formación de enlaces C-N entre haluros de arilo/heteroarilo y el nitrógeno amínico de un aminoácido.

Ma y colaboradores fueron los primeros en describir la obtención de N-arilaminoácidos a través de una reacción de Ullmann-Goldberg (**98JA12459**) (**Esquema V.7**).



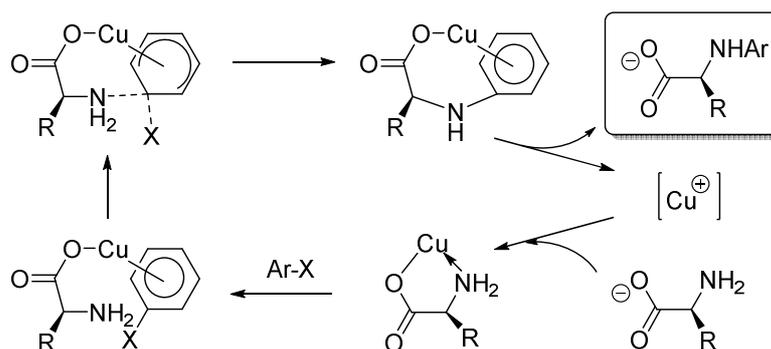
**Esquema V.7.** Introducción de aminoésteres térmicamente.

En el mismo trabajo Ma *et al.*, basado en esta reacción catalizada por cobre, describen una síntesis estereoselectiva de benzolactamas, compuestos de interés farmacológico debido a su actividad sobre las PKC (proteín quinasa c) (**Esquema V.8**).



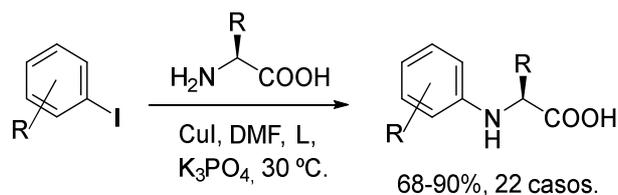
**Esquema V.8.** Síntesis de benzolactamas.

Los autores han propuesto el mecanismo catalítico del **esquema V.9**.



**Esquema V.9.** Mecanismo propuesto por Ma *et al.* para la introducción de aminoácidos en sistemas aromáticos basados en la reacción de Ullmann-Goldberg.

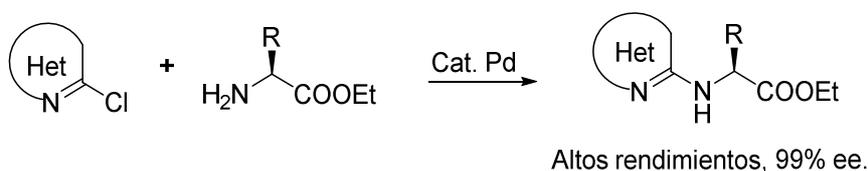
En el año 2007 Fu *et al.* (**07SL1836**) llevaron a cabo este mismo tipo de reacción usando CuI como catalizador a temperatura ambiente en dimetilformamida y yoduros de arilo como sustratos (**Esquema V.10**).



**Esquema V.10.** Introducción de aminoésteres a temperatura ambiente.

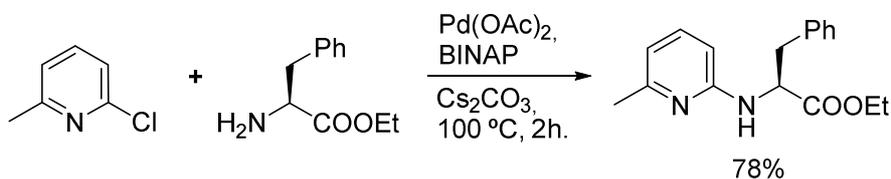
A pesar de los excelentes resultados, en este trabajo no se describe ninguna reacción usando un heterociclo como sustrato.

Más recientemente Schmitt *et al.* (**13JOC7930**) han estudiado la funcionalización con aminoésteres de algunas cloroazinas con catálisis de paladio (**Esquema V.11**).



**Esquema V.11.** Introducción de aminoésteres térmicamente.

Los autores han obtenido nuevos N-heteroarilaminoácidos con altos rendimientos y extraordinarios excesos enantioméricos. En el **esquema V.12** se muestra una de las reacciones estudiadas.



**Esquema V.12.** Introducción de aminoésteres térmicamente.

El hecho de no encontrar antecedentes de funcionalización de halopiridinas con aminoácidos utilizando cobre como catalizador y la ventaja económica de usar catálisis de cobre frente a paladio, hizo que nos propusiéramos estudiar la funcionalización de la yodopiridiltriazolopiridina con aminoácidos y catálisis de cobre(I).

### V.II.3. Síntesis de derivados benzotriazol-piridínicos.

En el año 2004 nuestro grupo de investigación preparó un nuevo ligando derivado de la piridil triazolopiridina **1d**, la bistriazolopiridil-triazolopiridina **8** (**Figura V.8**) (**04T5785**).

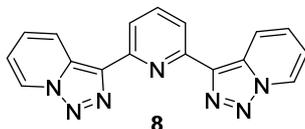
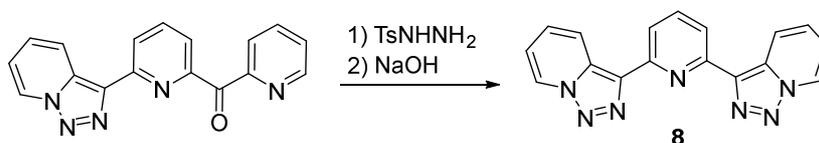


Figura V.8. Estructura del compuesto **8**.

La síntesis de este nuevo compuesto, se llevó a cabo a partir de 3-piridiltriazolopiridil piridil cetona por reacción con tosilhidrazina y tratamiento básico, lo que dio lugar al compuesto **8** con un rendimiento del 80-90% (**Esquema V.13**) (**04T5785**).



Esquema V.13. Síntesis del compuesto **8**.

La bistriazolopiridina-piridina presenta una analogía estructural con la 2,2':6,2''-terpiridina (**tpy**) que es uno de los ligandos tridentados de más importancia en química supramolecular (**B-95MI01**, **07CSR246**, **B-06MI02**) junto con la 2,2'-bipiridina (**bpy**) y la 1,10-fenantrolina (**phen**). Una revisión del número de publicaciones que contienen el ítem terpiridina como palabra clave en SCIFINDER, en febrero de 2015, muestra 8588 entradas lo que constituye un verdadero hito (**Figura V.9**).

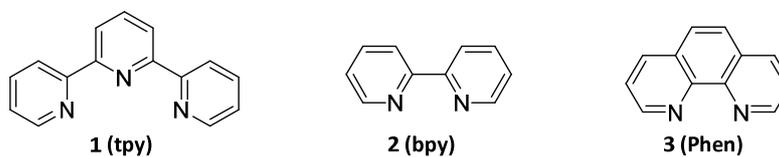
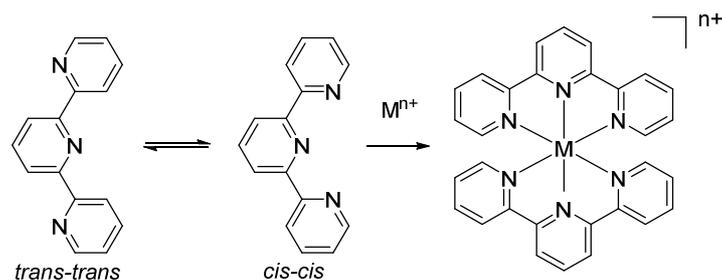


Figura V.9. Ligandos tridentados importantes.

La subestructura de la terpiridina constituye uno de los mejores ligandos tridentados al poseer tres átomos de nitrógeno dadores coplanares (presenta conformación *cis-cis*), en la interacción con cationes, generando compuestos de coordinación con metales extraordinariamente estables  $[M(tpy)_2]^{n+}$  de estructura octaédrica (**Esquema V.14**) (**86AICR69**).



Esquema V.14. Equilibrio de la conformación *trans-trans* a *cis-cis*. Estructura del complejo  $[M(tpy)_2]^{n+}$ .

Las aplicaciones de algunos de estos compuestos de coordinación son de gran valor tecnológico, como los complejos de rutenio(II) en el campo de la fotofísica (**88CCR85**) o complejos de platino, o paladio en el campo de la interacción con ADN (**94CR993**, **08CR1834**). Debido al extraordinario interés de ligando terpiridina **tpy**, sin funcionalizar o funcionalizado (**B-06MI02**), es natural que se hayan estudiado numerosas estructuras que contienen un cromóforo N3 análogo a la terpiridina (**Figura V.10**).

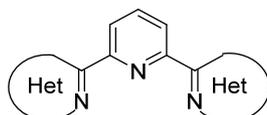
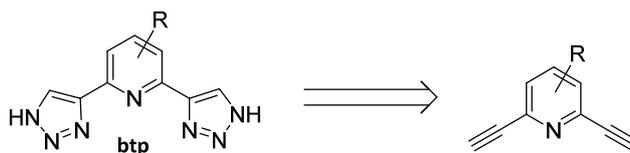


Figura V.10. Estructura con cromóforo N3 análogo a la terpiridina.

Recientemente Byrne *et al.* (**14CSR5302**) han publicado una revisión sobre este tipo de estructuras y su utilidad como ligandos tridentados. Entre los varios ejemplos de azoles cabe destacar como excelente ligando tridentado el **btp** (**07CEJ9834**) con múltiples posibilidades de funcionalización y fácilmente sintetizable a través de reacciones “click” catalizadas por CuI entre una azida y un derivado alquínico (**Esquema V.15**) (**01AG(E)2004**).



Esquema V.15. Retrosíntesis de **btp**.

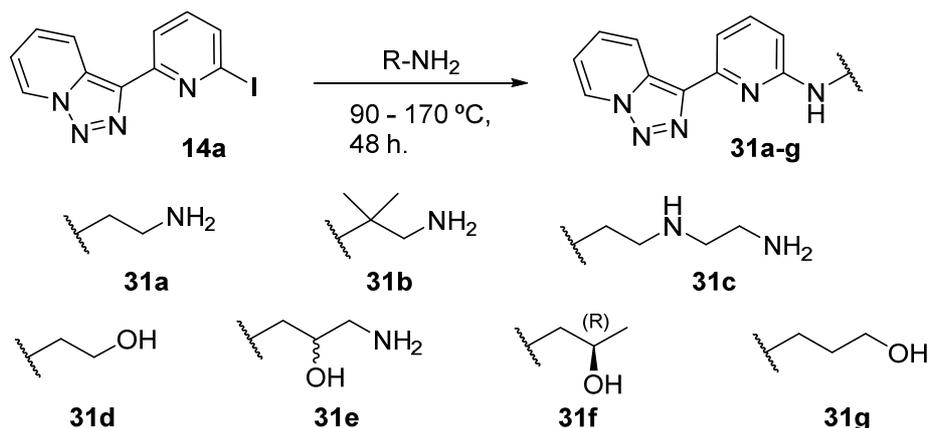
Con estos precedentes se planteó la síntesis de compuestos benzotriazol-piridínicos.

### V.III.RESULTADOS Y DISCUSION.

#### V.III.1. Síntesis de derivados aminopiridil-triazolopiridínicos y aminoalcohol-piridil-triazolopiridínicos.

##### Método A: Síntesis térmica.

La preparación de derivados alquilamínicos de piridiltriazolopiridina se ha investigado inicialmente considerando la reactividad y la estabilidad de reactivos y sustratos en condiciones de alta temperatura. Para esta síntesis se ha utilizado la yodopiridiltriazolopiridina **14a** como sustrato halogenado y aminas del tipo alquil aminoalcoholes y alquil poliaminas (**Esquema V.16**).

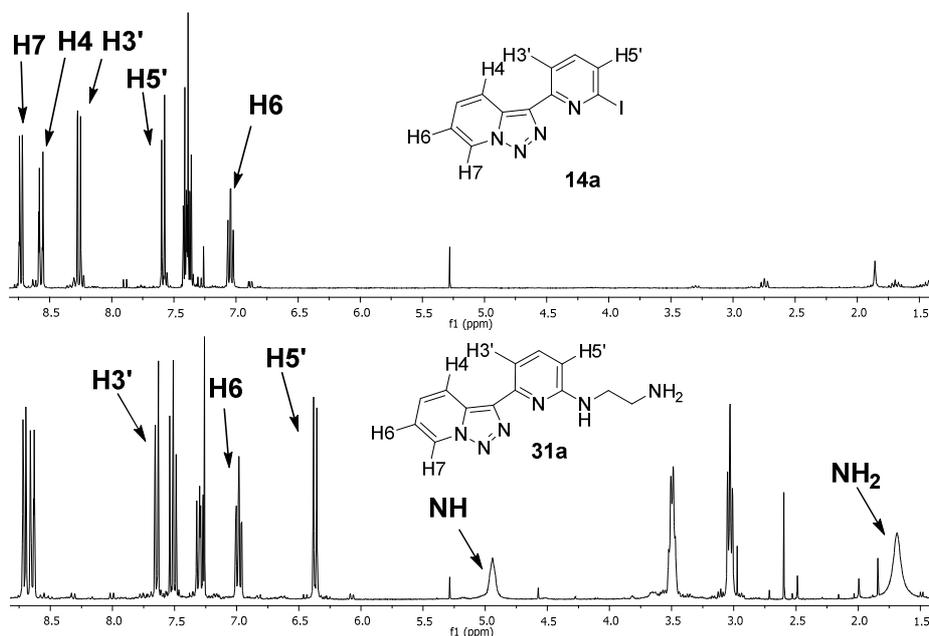


**Esquema V.16.** Productos obtenidos por aminación térmica.

Las reacciones se hicieron en un tubo sellado a las temperaturas de ebullición de las aminas o a una temperatura máxima de 170°C. En esta primera serie de experimentos se utilizó un exceso de la amina con el doble fin de disolver completamente en caliente la yodopiridiltriazolopiridina y de neutralizar el ácido yodhídrico resultante de la sustitución nucleofílica.

Una vez acabada la reacción el crudo se disuelve en diclorometano y se extrae con una disolución de amoníaco saturada con cloruro de sodio y posteriormente se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a baja presión y temperatura. El crudo que se obtiene, muestra por resonancia de protón además de la aminopiridiltriazolopiridinas buscadas, una alta concentración de las aminas utilizadas y pequeñas trazas de productos secundarios obtenidos por la deshalogenación del sustrato de partida con formación de piridiltriazolopiridina y del derivado de homocoplamiento. El crudo de la reacción de obtención de los compuestos **31a-c** y **31e** se purificaron por cromatografía sobre

sílice con una mezcla de diclorometano-isopropilamina y metanol en concentración creciente. Los crudos de las reacciones de obtención de **31d**, **31f** y **31g** se purificaron por cromatografía sobre sílice usando como eluyente acetato de etilo. En la **figura V.11** se muestra un ejemplo relativo al espectro de RMN de protón del producto **31a** en comparación con el producto halogenado inicial **14a**.



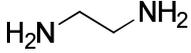
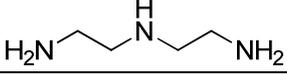
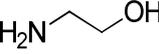
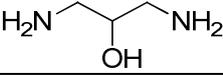
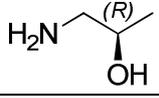
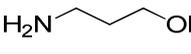
**Figura V.11.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de **14a** y **31a**.

Se puede observar que el grupo amino induce un apantallamiento de la señal del protón H5' de 7.6 ppm a 6.5 ppm y del H3' de 8.2 a 7.7 ppm. Esta característica se mantiene en todas las series de productos preparados, tanto con aminoalcoholes, como con poliaminas y aminoácidos.

Por RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C, se determinan las estructuras de los nuevos productos sintetizados, dado que todos poseen cadenas alifáticas muy diferentes que permite distinguirlos, especialmente en RMN de <sup>13</sup>C por el número y tipo de señal. El HRMS confirma en todos casos la estructura, apareciendo el ion [M+1]<sup>+</sup> correspondiente.

Mediante esta metodología térmica se pudieron sintetizar los productos **31a-g**, pero los rendimientos fueron muy variables (20-80%) (**Tabla V.1**) debido principalmente al exceso de las aminas de partida que dificultaron la purificación de los productos.

Entre las aminas y los aminoalcoholes utilizados en esta reacción, el mejor rendimiento se obtuvo para el compuesto **31d**, donde se utilizaron 15 equivalentes de aminoalcohol y se calentó la reacción a la temperatura de 170°C.

Tabla V.1		
Compuesto	Amina	Rendimiento
<b>31a</b>		22%
<b>31b</b>		20%
<b>31c</b>		42%
<b>31d</b>		<b>80%</b>
<b>31e</b>		30%
<b>31f</b>		27%
<b>31g</b>		30%

#### Método B: Síntesis catalizada por cobre.

Los bajos rendimientos en productos aminados obtenidos a través de una sustitución nucleofílica aromática por vía térmica nos llevaron a la utilización de otra metodología sintética. Tal como se ha indicado en el **capítulo V.II.1** (pag. 153) Fukuyama (**11SL1859**) describió un nuevo método sintético con catálisis de cobre para la formación de un enlace C-N entre un yoduro aromático, o heteroaromático y una amina, modificando la reacción de Ullmann-Goldberg. Utilizando la metodología sintética de Fukuyama con la yodopiridiltriazolopiridina **14a** se han obtenido los resultados reportados en la **tabla V.2**.

Estos resultados evidencian un radical aumento de los rendimientos (no inferiores al 60%) en relación con la S<sub>N</sub>Ar puramente térmica.

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protón han mostrado siempre la total conversión de la yodopiridiltriazolopiridina en sus correspondientes derivados aminados sin encontrar ningún producto secundario, siendo además un proceso más sencillo.

Tabla V.2		
Compuesto	Amina	Rendimiento
31a		96%
31b		94%
31c		82%
31d		95%
31e		80%
31f		95%
31g		65%
31h		95%
31i		93%

En el caso de los derivados **31c** y **31e** ha sido necesaria una purificación cromatográfica mediante resina de fase inversa, ya que la presencia de la amina de partida dificultaba la separación.

De esta forma hemos podido introducir aminoalcoholes quirales de manera quimoselectiva por el grupo amino con excelentes rendimientos **31f** y **31h** (95%).

### V.III.2. Síntesis de derivados de la etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a**.

Con el objetivo de obtener ligandos más complejos que podrían tener mejores y más interesantes propiedades coordinantes, además de ser fluorescentes se pensó en funcionalizar la etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a** introduciendo sustituyentes clásicos en química de coordinación en el grupo amino terminal de este compuesto.

Así se diseñaron diferentes compuestos (**Figura V.12**) que podían obtenerse por métodos clásicos de funcionalización de aminas primarias como aminación reductiva y acilación.

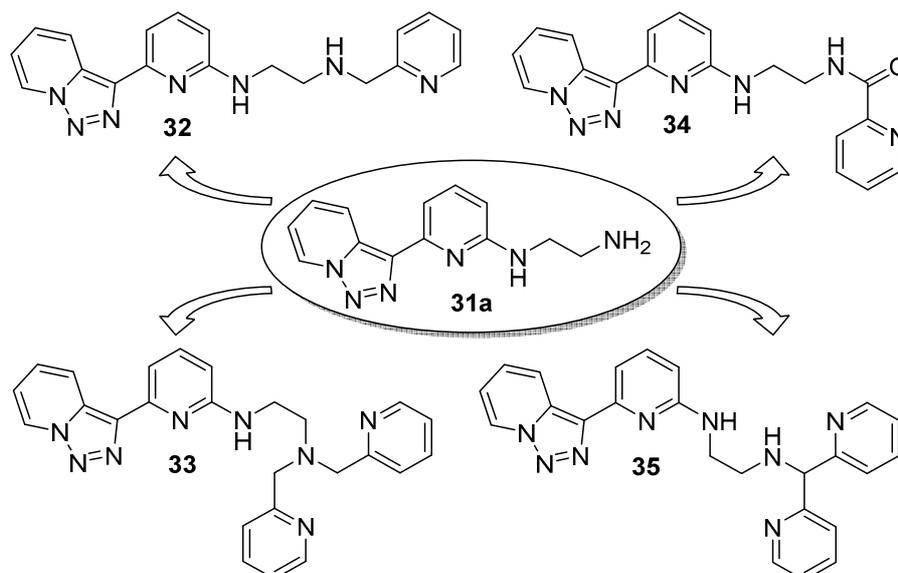
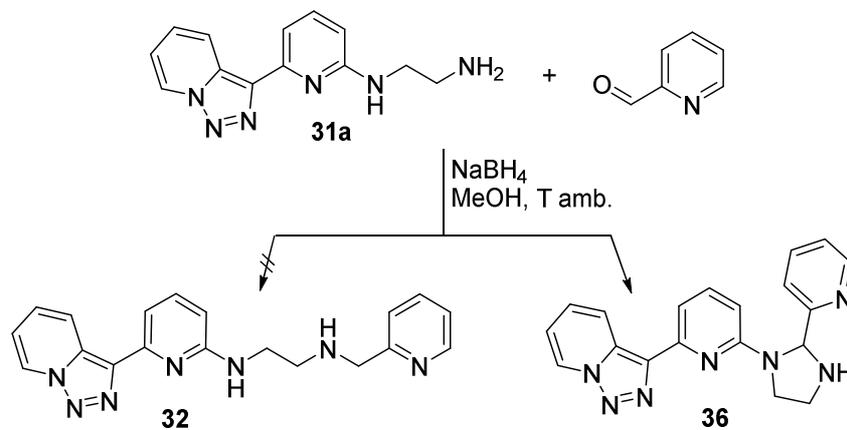


Figura V.12. Diseño de derivados de etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a**.

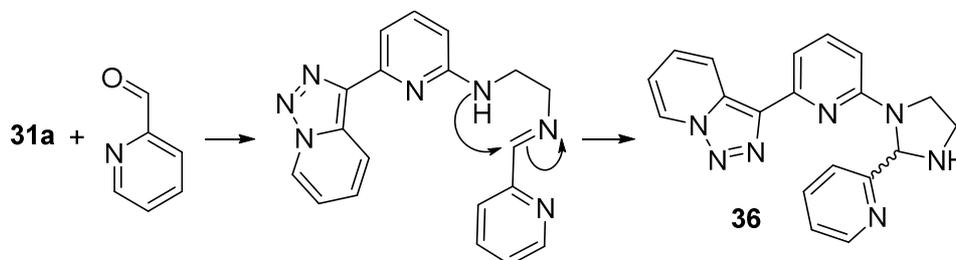
La síntesis de la picoliletildiamino-piridil-triazolopiridina **32** (Esquema V.17) se planteó por una aminación reductora del 2-piridil-carbaldehido con etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a** y  $\text{NaBH}_4$  en exceso y utilizando como disolvente metanol.



Esquema V.17. Intento de síntesis de **32**.

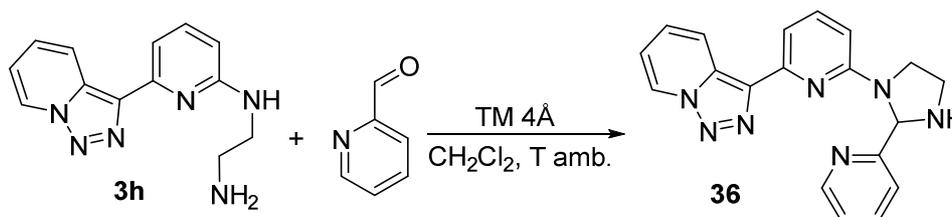
En estas condiciones y con un equivalente de aldehído el producto obtenido fue el correspondiente amina **36** representado en el **esquema V.17** y no el producto esperado **32**.

Este resultado se puede explicar, como se muestra en el **esquema V.18**, con la formación inicial de la imína que luego sufre el ataque del grupo aminorico secundario enlazado a la piridina para dar el amina, que en las condiciones de reacción resulta estable.



**Esquema V.18.** Mecanismo de formación de la imidazolidina **36** racémica.

Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando diclorometano como disolvente, a temperatura ambiente y con tamiz molecular, se observó la formación cuantitativa del amina **36** (**Esquema V.19**).



**Esquema V.19.** Formación del derivado aminálico cíclico **36**.

En la **figura V.13** se representan los espectros de RMN de protón de **31a** y **36**. La formación del amina **36** se deduce de la aparición de la señal a 6.1 ppm relativa al protón Ha juntamente con los cambios relativos a los protones metilénicos que pasan a ser diastereotópicos.

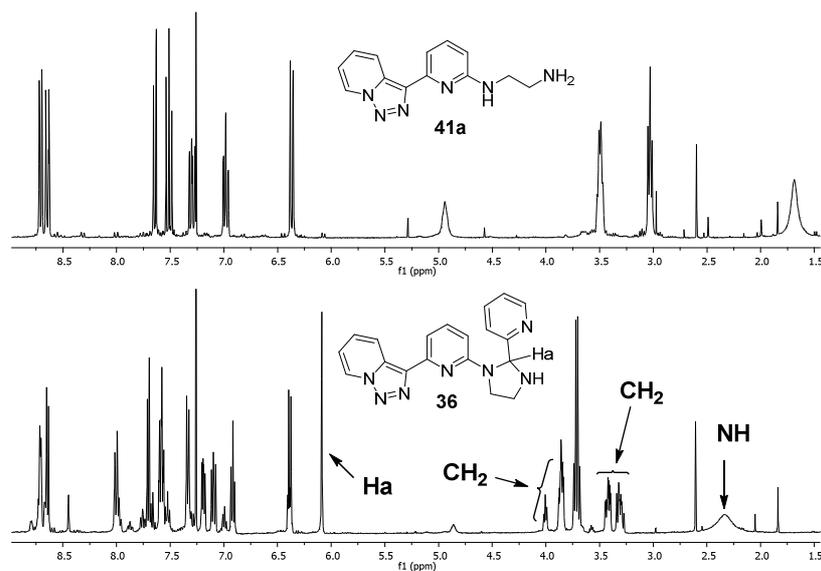
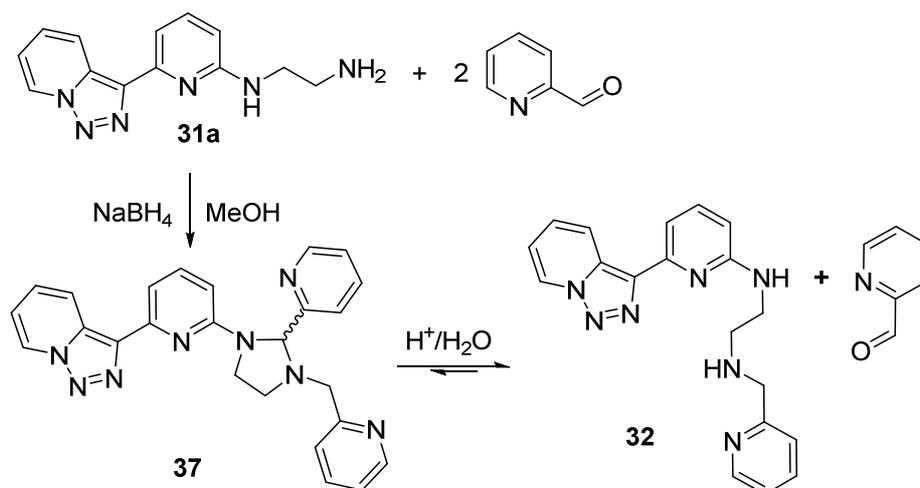


Figura V.13. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de los derivados 41a y 36.

Este resultado indujo a utilizar una estrategia diferente. Se utilizaron dos equivalentes de aldehído con el fin de obtener el producto intermedio 37 que por hidrólisis ácida podría dar el derivado 32 (Esquema V.20).

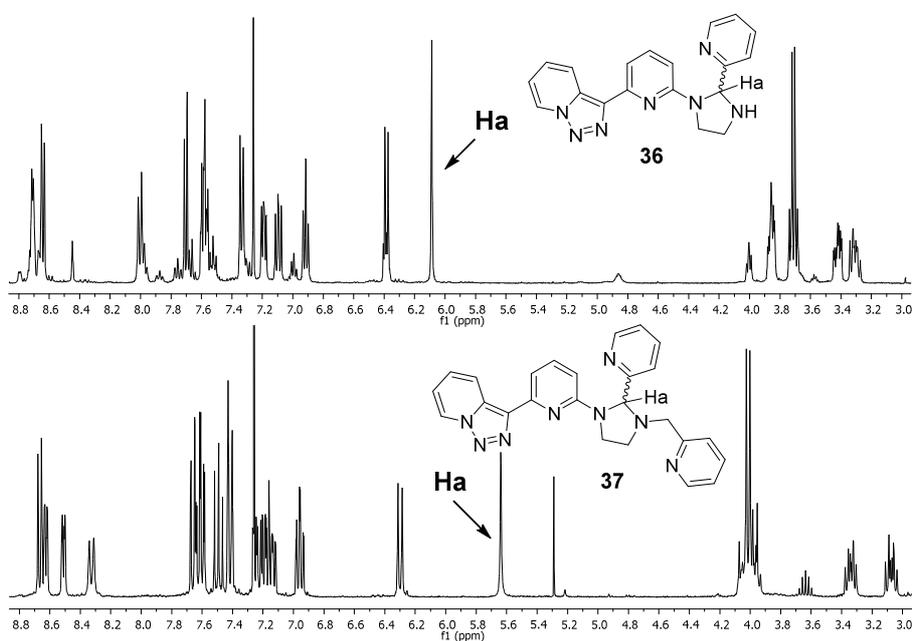


Esquema V.20. Planteamiento de una ruta alternativa para la síntesis de 32.

Así, el producto de la primera reacción fue caracterizado como **37** y obtenido con buen rendimiento.

En la **figura V.14** se representan los espectros de resonancia magnética nuclear de protón en cloroformo deuterado de las dos especies aminácicas aisladas **36** y **37**. En el espectro de abajo se puede observar el sistema triazolopiridínico y los tres sistemas piridínicos presentes en **37** así como el protón aminácico y los tres metilenos diasterotópicos.

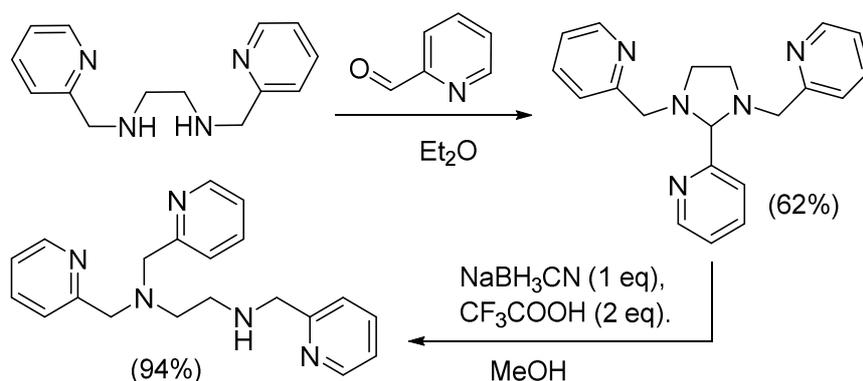
Cuando se hidrolizó el compuesto **37** con HCl acuoso no fue posible separar en modo sencillo el 2-piridincarbaldéido del producto **32**. Esto fue debido principalmente a la alta hidrofilia que ambas moléculas presentan a cualquier pH de extracción, pero también a la regeneración del aminal durante la preparación de la muestra para cromatografía. Las dificultades en la preparación del producto **32** nos obligaron a plantearnos una más exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre la apertura reductora de enlaces aminácicos contenidos en estructuras cíclicas como las imidazolidinas **36** y **37**.



**Figura V.14** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de los compuestos **36** y **37**.

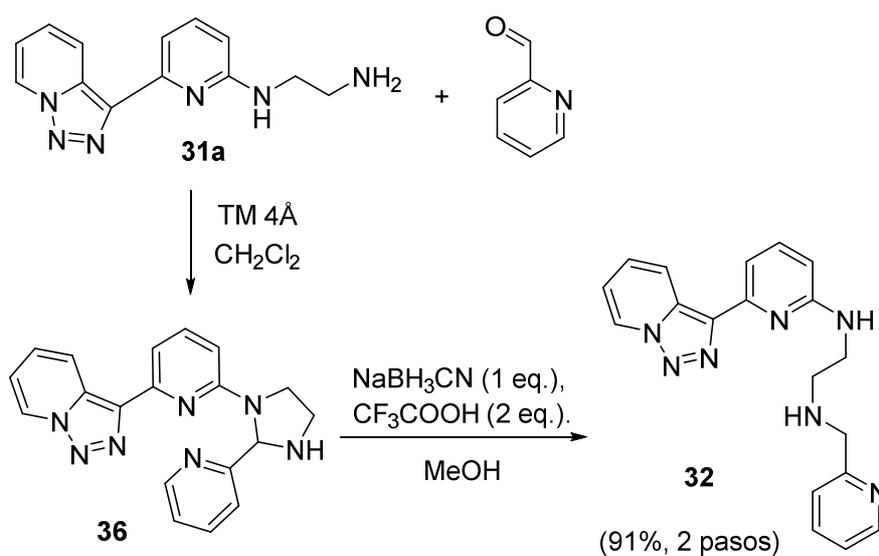
En un trabajo de Tchertanov *et al.* (**99ICA139**) se describe un método sencillo y eficaz para la preparación y reducción de aminales de tipo imidazolidínico. Como se observa en el **esquema V.21**, los autores utilizan un equivalente de

$\text{NaBH}_3\text{CN}(\text{CF}_3\text{COO})_2$  en MeOH para la reducción del aminal obtenido previamente por condensación entre una diamina y el piridilcarbaldehido en éter dietílico.



**Esquema V.21.** Preparación y reducción de una imidazolidina por Tchertanov.

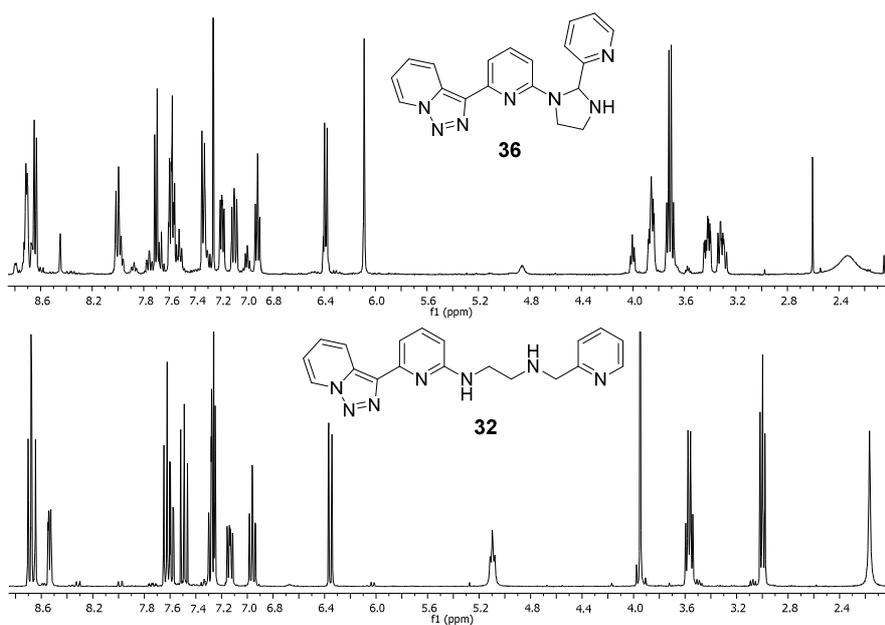
Utilizando esta metodología, como se observa en el **esquema V.22**, el producto **32** se pudo obtener en dos pasos con un rendimiento del 91%. El primer paso de condensación se llevó a cabo en las condiciones desarrolladas anteriormente. La reducción de este compuesto, en las condiciones descrita por Tchertanov *et al.*, dio el producto final **32** de modo sencillo y eficaz.



**Esquema V.22.** Formación de los derivados **36** y **32**.

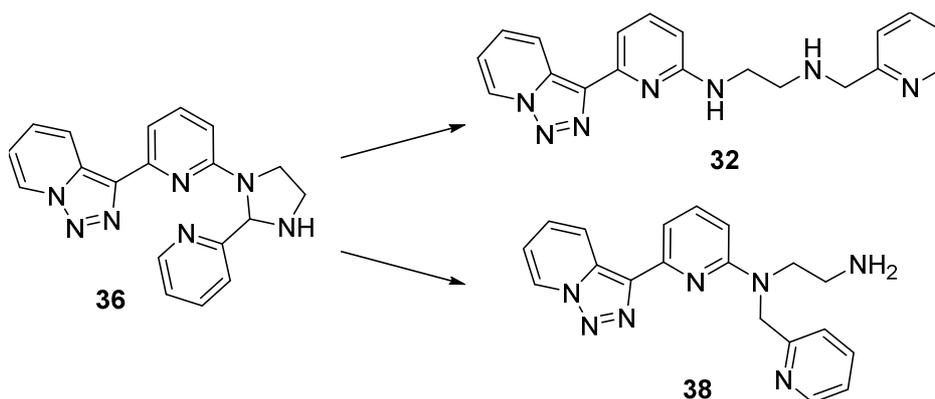
La **figura V.14** muestra los espectros de resonancia magnética de  $^1\text{H}$  de los productos **36** y **32**. Un primer análisis del espectro de protón de **32** indica la presencia de 11 protones aromáticos entre 6 y 9 ppm, un protón a 5,25 ppm y 6 protones metilénicos distribuidos en tres señales entre 3 y 4 ppm, coherentemente con la estructura del producto **32**.

Como se deduce de la estructura de **32** los protones amínicos deberían dar dos señales diferentes debido a sus diferentes entornos químicos. La señal del grupo amínico enlazado a la piridina debería encontrarse alrededor de 5 ppm en forma de señal ancha, mientras que la señal del grupo amínico enlazado a los dos carbonos  $\text{sp}^3$ , debería estar alrededor de 2 ppm. Tales protones se pueden identificar en las señales de 5.15 y 2.15 ppm.



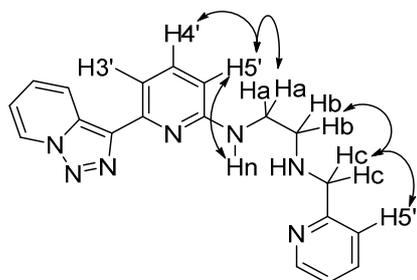
**Figura V.15.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los productos **36** y **32**.

Para poder confirmar la estructura **32** hay también que excluir la formación del regioisómero **38** representado en el **esquema V.23** que se podría generar con la reacción de apertura reductiva de la imidazolidina **36** en las condiciones descritas anteriormente en el **esquema V.22**.



**Esquema V.23.** Apertura reductora de **36** y potenciales regioisómeros.

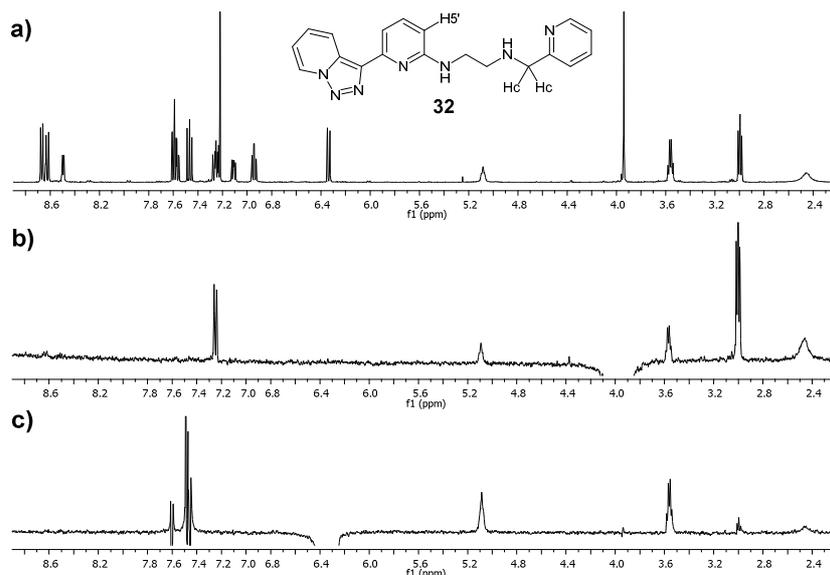
La formación de uno u otro regioisómero se pudo deducir por un análisis de RMN de protón NOE-dif. A través de tal análisis, se han caracterizado los protones que espacialmente están cerca de los dos protones clave para la determinación estructural, Hc y H5' (**Figura V.16**).



**Figura V.16.** Producto **32** y sus protones observados en la analisis NOE-dif.

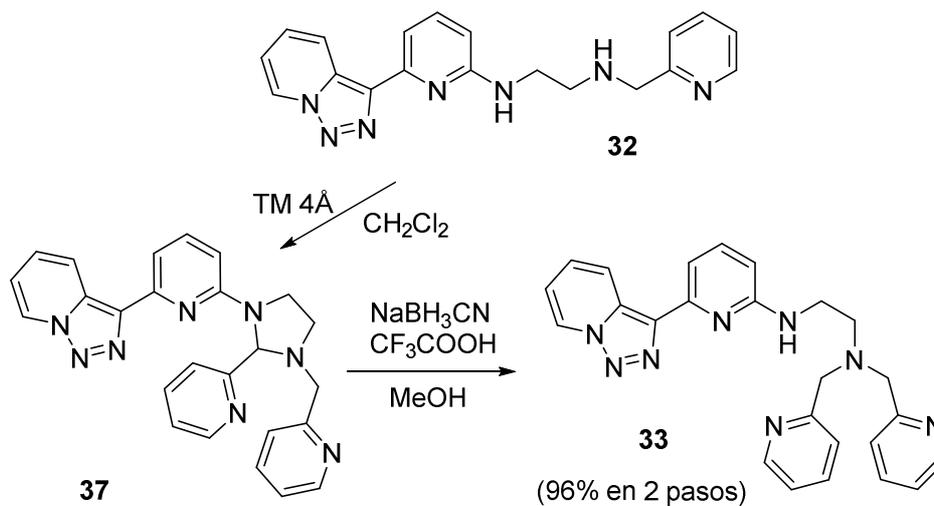
En la **figura V.17** se muestra el espectro de **32** y sus NOE-dif correspondientes. Este resultado confirma inequívocamente su estructura.

El espectro **b** representa la resonancia de los protones cercanos a los protones picolínicos Hc de 4 ppm. En este caso se observa la respuesta intensa del protón H5'' y de los dos protones Hb mientras se obtiene una respuesta más débil desde los protones Hn y Ha. El espectro **c** representa la resonancia de los protones cercanos al protón H5' que resultan ser H4' con una respuesta fuerte y H3', Hn y Ha con una respuesta más débil.



**Figura V.17.** Espectros monodimensionales de RMN <sup>1</sup>H de **32** en CDCl<sub>3</sub>: **a)** espectro normal; **b)** NOE selectivo irradiando Hc; **c)** NOE selectivo irradiando H5'.

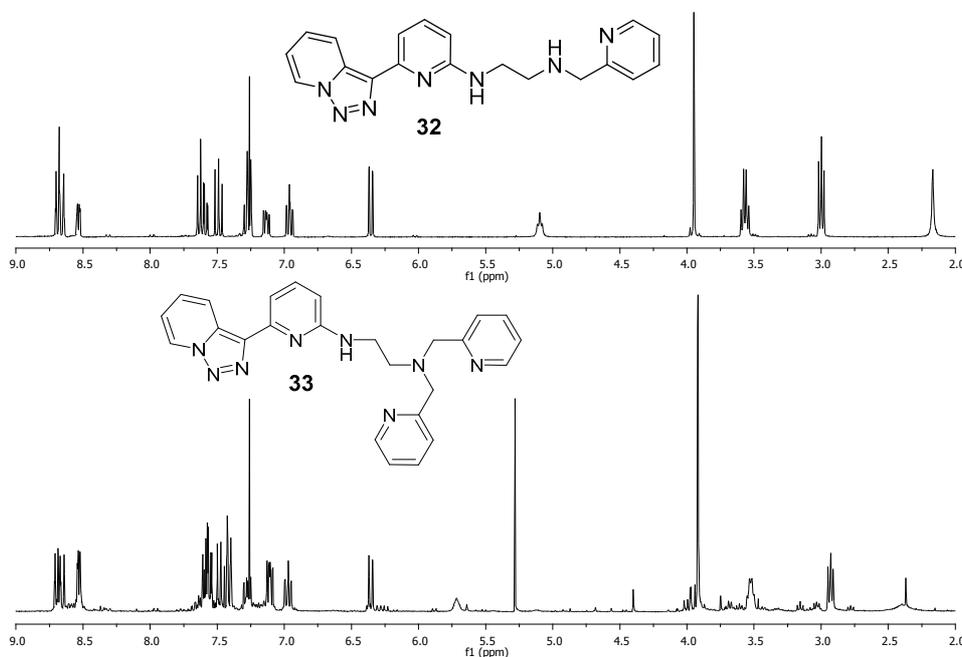
Con esta misma metodología se ha sintetizado los productos **37** y **33** con alto rendimiento y buena pureza (**Esquema V.24**).



**Esquema V.24.** Síntesis de los derivados **37** y **33**.

Una primera confirmación de la obtención del derivado **33** se obtuvo a través de la comparación de los análisis RMN  $^1\text{H}$  (**Figura V.18**) de **34** y **33**.

Los espectros resultaron iguales en posiciones y multiplicidad de las señales, y con integrales de valor doble en las señales a 8.5 ppm, 7.6 ppm, 7.4 ppm, 7.1 ppm y 3.9 ppm relativas a los 5 protones no equivalentes químicamente del sustituyente metilénipiridínico.



**Figura V.18.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de **32** y **33**.

También en el caso de los espectros de carbono de los dos derivados **32** y **33** (**Figura V.19**) se ha observado la casi total conservación de las posiciones de las señales y el aumento de intensidad (cerca del doble) de los 6 carbonos del sistema picolínico correspondiente a las señales de 159.4 ppm (C cuaternario), 149.2 ppm, 136.5 ppm, 123.3 ppm, 122.2 ppm (C terciarios). Los cambios más importantes en la frecuencia de resonancia se han observado para las tres señales metilénicas y en modo particular el metileno picolínico que ha pasado de 48.5 ppm a 60.5 ppm.

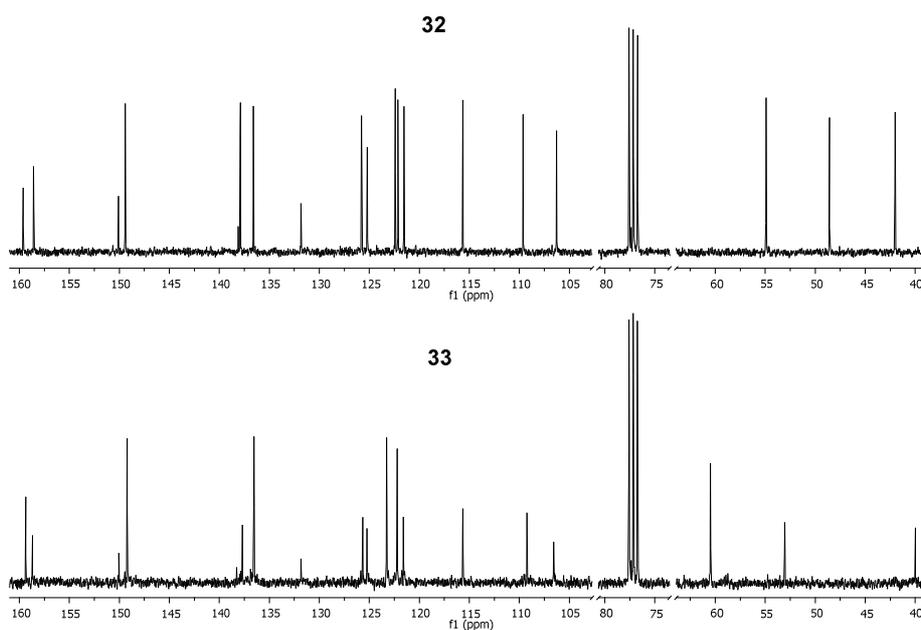
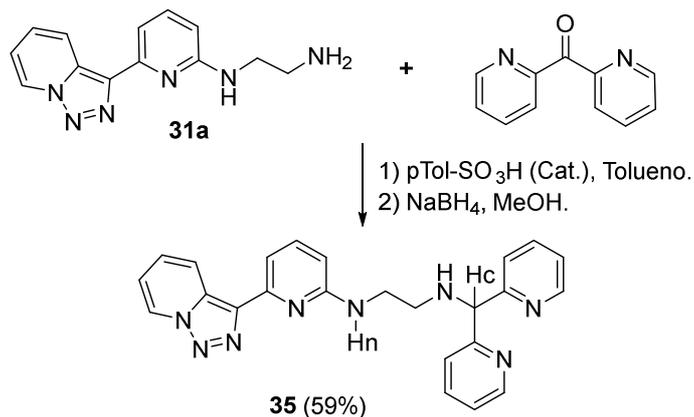


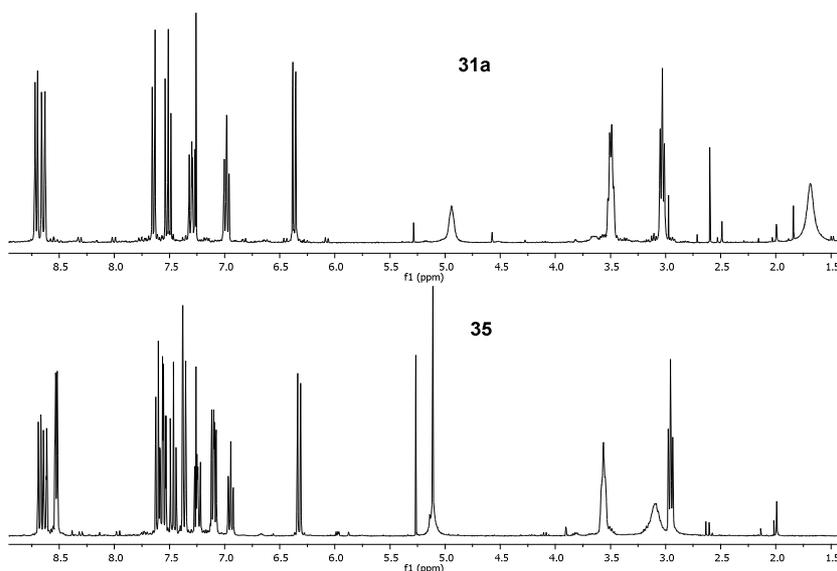
Figura V.19. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  de **32** y **33**.

Por otra parte, también se ha intentado la introducción del grupo dipiridilmetano en la cadena etilendiamínica de **31a** usando la dipiridilcetona como compuesto carbonílico. Esta cetona posee un carbono carbonílico bastante electrofílico debido a la presencia de dos anillos piridínicos ( $\pi$ -deficientes). Los primeros intentos de condensación de la amina primaria con el carbonilo de la cetona correspondiente en éter etílico o en diclorometano con tamiz no han sido eficaces. Utilizando un catalizador como el ácido *p*-toluenosulfónico, como disolvente tolueno a temperatura de reflujo y con un Dean-Stark (**10JMC6477**) durante tres días se ha obtenido el derivado imínico con buen rendimiento y suficientemente puro para llevar a cabo la reducción de la imina. El rendimiento total ha sido del 59% (**Esquema V.25**).

El producto **35** fue purificado con cromatotrón utilizando como eluyente una mezcla de DCM/*i*PrNH<sub>2</sub>/MeOH. El producto aislado fue caracterizado y se pudo confirmar la estructura.

Esquema V.25. Formación del derivado metildipiridínico **35**.

Comparando los espectros de RMN de protón en la **figura V.20** de **35** y **31a** se puede observar la presencia de la nueva señal a 5.1 ppm, relativa al protón Hc solapada con la señal del protón Hn, y las cuatro nuevas señales aromáticas a 8.5, 7.6, 7.4 y 7.1 ppm relativas a los protones de los dos nuevos anillos piridínicos.

Figura V.20. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> de **31a** y **35**.

La introducción del sustituyente metildipiridínico se puede observar también en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **35** (**Figura V.21**) que en comparación al espectro del

compuesto **31a** revela la presencia de un nuevo carbono cuaternario a 161.3 ppm y de 4 nuevos carbonos distribuidos entre 150 ppm y 125 ppm, relativos a los protones piridínicos del nuevo sustituyente insertado. Mientras que el carbono terciario<sup>3</sup> entre las dos piridinas y el nitrógeno etilendiamínico se encuentra a 69.1 ppm.

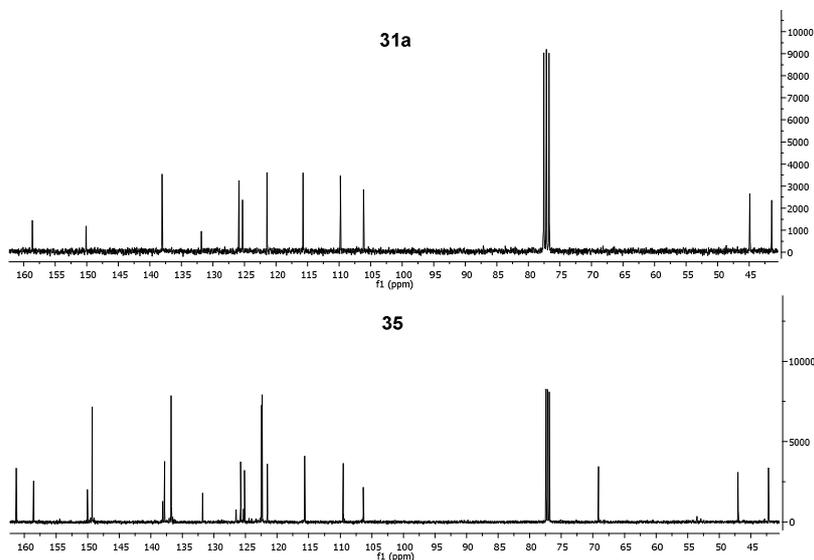
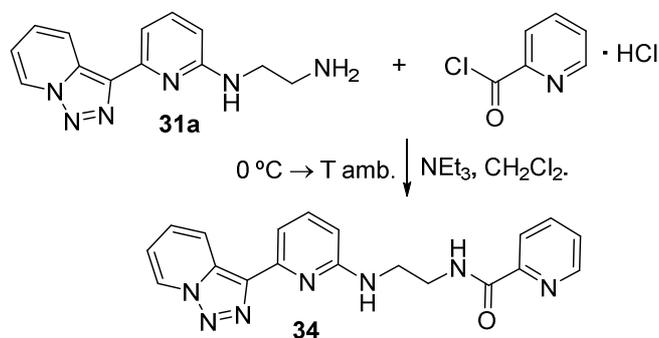


Figura V.21. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **31a** y **35**.

El compuesto **34** fue sintetizado por una reacción de acilación de acuerdo con el esquema V.26.



Esquema V.26. Síntesis del derivado **34**.

La reacción se llevó a cabo a baja temperatura añadiendo poco a poco el clorhidrato de cloruro de picolinoilo a una disolución de **31a** en presencia de dos equivalentes de trietilamina. Se obtuvo la amida **34** con un 55% de rendimiento. La estructura de este compuesto ha sido determinada por sus datos espectroscópicos. Es de interés la **figura V.22** en la que se observan en zona aromática las nuevas señales del nuevo anillo piridínico y el protón amídico que aparece a 8.55 ppm.

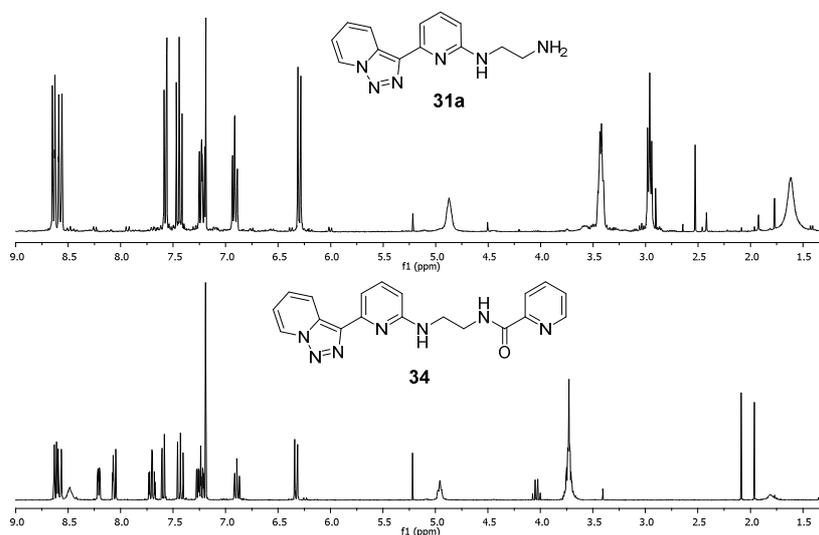


Figura V.22. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de **31a** y de **34**.

En el análisis de infrarrojo del compuesto **34** se observan dos máximos de absorbancia en el intervalo  $3360\text{-}3330\text{ cm}^{-1}$ . Un máximo a  $3354\text{ cm}^{-1}$  que es atribuible a la vibración de tensión del enlace N-H del grupo amídico secundario en presencia de enlace de hidrógeno y otro a  $3336\text{ cm}^{-1}$  relativo a la vibración de tensión del enlace N-H del grupo aminopiridínico. La vibración de tensión del carbonilo amídico se encuentra a  $1655\text{ cm}^{-1}$  mientras la vibración de deformación en el plano del enlace N-H del grupo amídico se encuentra a  $1528\text{ cm}^{-1}$ . El enlace N-H aminopiridínico presenta también una señal a  $1599\text{ cm}^{-1}$  probablemente relativa a la vibración de deformación en el plano.

En conclusión se han preparado los cuatro nuevos derivados de **31a** (**Figura V.23**), con buenos rendimientos y con procedimientos sintéticos sencillos y económicos, todos ellos fluorescentes y con capacidad coordinante.

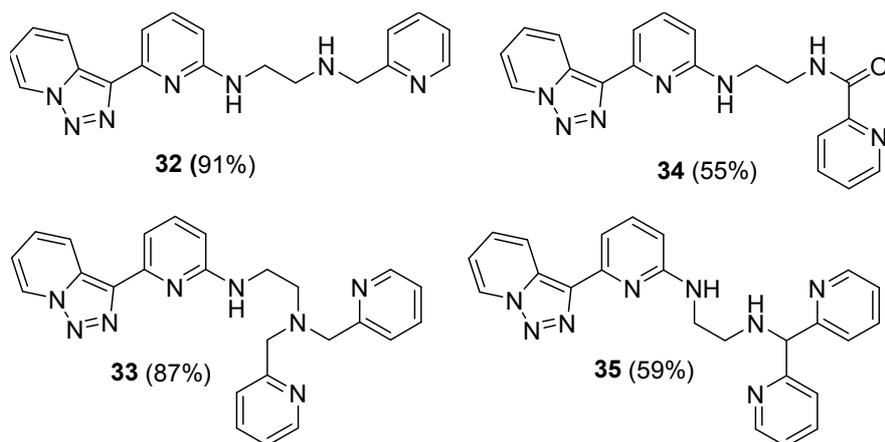


Figura V.23. Derivados de etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a**.

### V.III.3. Síntesis de aminoácidos-derivados aminoacídicos de piridiltriazolopiridina catalizada por cobre.

Como se ha comentado anteriormente (**Capítulo V.II.2** pag. 153), la introducción de aminoácidos en sistemas aromáticos y heteroaromáticos es de gran interés tanto académico como industrial, como se deduce de la cantidad de bibliografía encontrada al respecto.

Utilizando las condiciones descritas en un trabajo de Ma *et al.* (**98JA12459**) para la síntesis de un derivado benzolactámico, fue posible preparar algunos aminoácidos-derivados de piridiltriazolopiridina, con formula general representada en la **figura V.24**,

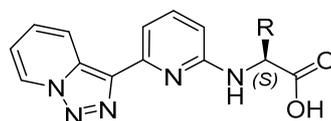
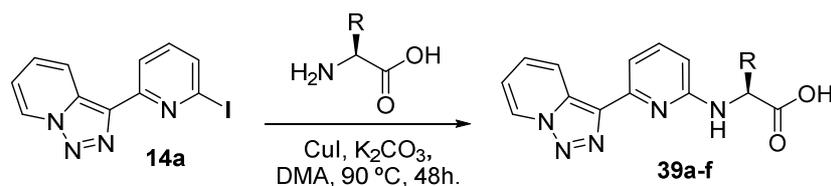


Figura V.24. Estructura general de los aminoácidos-derivados de piridiltriazolopiridina.

Con esta metodología (**Esquema V.27**) se han obtenido los productos **39a-f** con rendimientos excelentes como se muestra en la **tabla V.3**.



Esquema V.27. Formación de los derivados aminoácidos 39a-f.

Tabla V.3		
Compuesto	Aminoácido	Rendimiento
39a		92%
39b		86%
39c		95%
39d		83%
39e		89%
39e		75%

La introducción de aminoácidos en el núcleo piridiltriazolopiridínico ha permitido obtener productos con actividad óptica y capacidad coordinante típica del sistema fluorescente bidentado piridiltriazolopiridínico favorecida en este caso por el carboxilo aminoácido como veremos en el capítulo VI.

Como se observa en la **tabla V.3** los aminoácidos que han dado mejor rendimiento han sido la alanina y la prolina.

Los espectros de resonancia de todos los derivados aminoácidos obtenidos muestran la zona aromática piridiltriazolopiridínica muy similar. En la siguiente figura (**Figura V.25**) se muestra como ejemplo el espectro de RMN de protón del derivado con prolina **39c**. La zona aromática resulta también muy similar a los otros derivados aminopiridínicos. Se pueden observar los protones H7 y H4 a 8.7 ppm y 8.5 ppm, alrededor de 7.6 ppm hay dos señales solapadas relativas al protón H3' y

al H4', a 7.3 ppm junto con la señal del disolvente se encuentra el protón H5 mientras H6 aparece a 7 ppm, el último protón aromático, H6', se observa a 6.4 ppm.

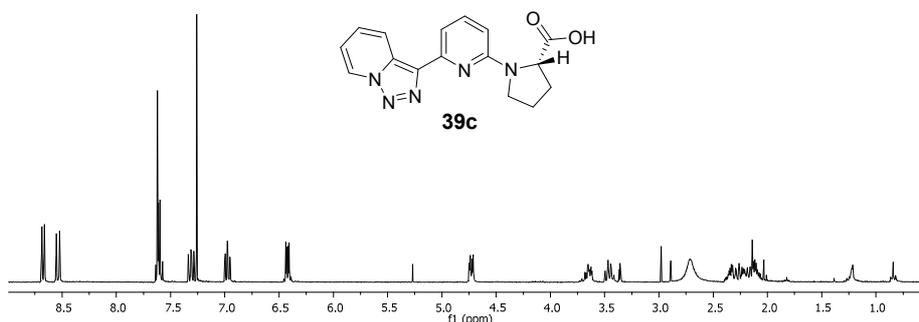


Figura V.25. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del derivado **39c**.

Para el derivado prolínico **39c** se ha medido también el espectro NOEdif (figura V.26) con el fin de determinar si existe en disolución un conformero mayoritario de

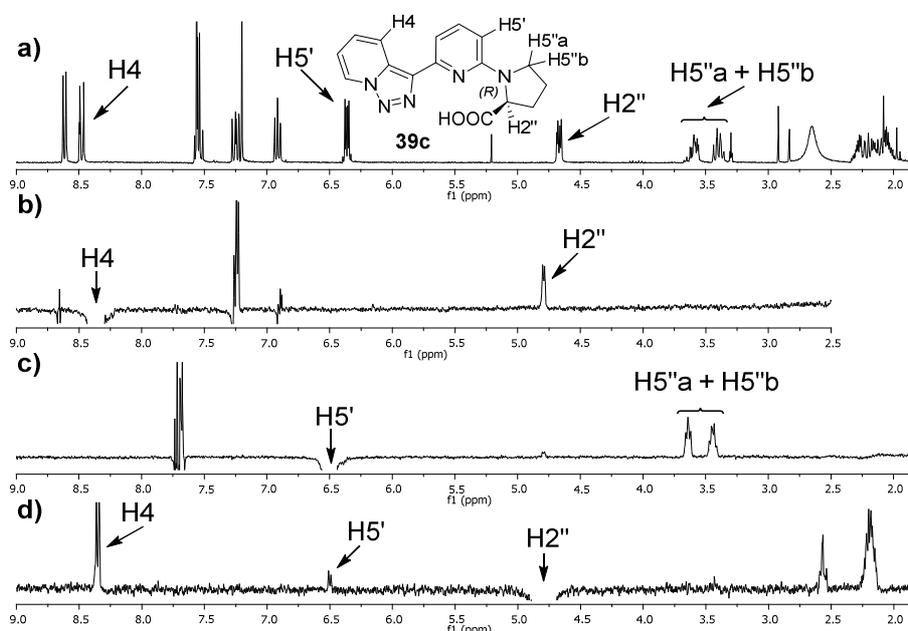
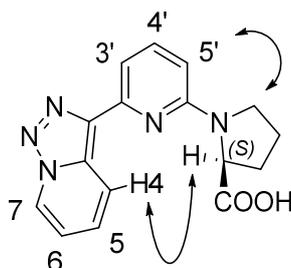


Figura V.26. Espectros monodimensionales de RMN  $^1\text{H}$  de **39c** en  $\text{CDCl}_3$ : a) espectro normal; b) NOE selectivo irradiando H4; c) NOE selectivo irradiando H5'; d) NOE selectivo irradiando H2''.

los posibles que se pueden generar alrededor de los dos enlaces sigma que conectan la piridina con la triazolopiridina y la prolina.

En este espectro irradiando el protón H4 (8.5 ppm) se observa NOE positivo en los protones H5 y H2'' (**figura V.26b**). Irradiando el protón H5' (6.4 ppm), se observa NOE positivo en los protones H4', H5''a y H5''b (**figura V.26c**). Irradiando el protón H2'' (4.7 ppm) se observa NOE en los protones H4 H3''a y H3''b (**figura V.26d**).

A la vista de estos resultados se puede suponer la formación en disolución del conformero descrito en **figura V.27**.



**Figura V.27** . Conformer mayoritario en disolución.

De los derivados aminoacídicos obtenidos se han medido las actividades ópticas, que en todos casos han resultado diferentes de cero y se han registrado también los espectros UV y de fluorescencia en disolución etanólica que serán comentados en el **capítulo VI**. Todos los productos han mostrado espectros de absorción muy similares como se podía prever por sus estructuras.

#### V.III.4. Síntesis de derivados benzotriazol-piridínicos catalizada por cobre.

A la vista de los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en torno a ligandos polinitrogenados y fluorescentes como el **8 (09NJC2102)**, para el desarrollo del presente apartado se ha diseñado como objetivos:

Sintetizar análogos estructurales de **8** basados en la sustitución de los anillos de triazolopiridina por anillos de 1,2,3-benzotriazoles, el **B<sub>1</sub>PT 1**-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*α*]piridin-3-il)piridin-2-il]-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **40** y el **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina) **41** (**Figura V.28**).

De esta forma tendríamos sistemas isoestructurales al **8** con una mayor riqueza electrónica en el anillo piridínico central, que podría alterar significativamente las

propiedades fluorescentes del sistema sin cambiar (en principio) las capacidades coordinantes de estos ligandos.

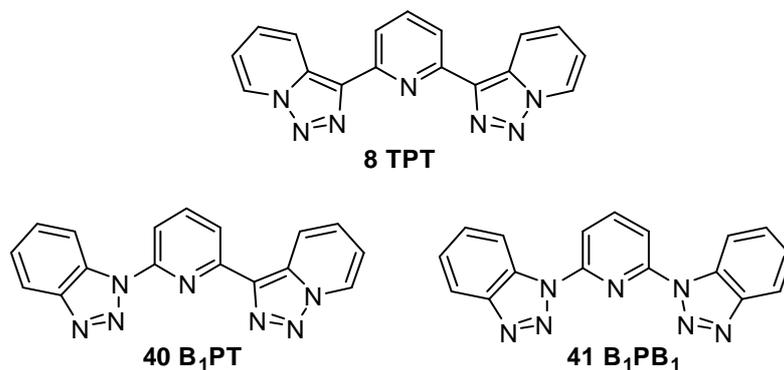
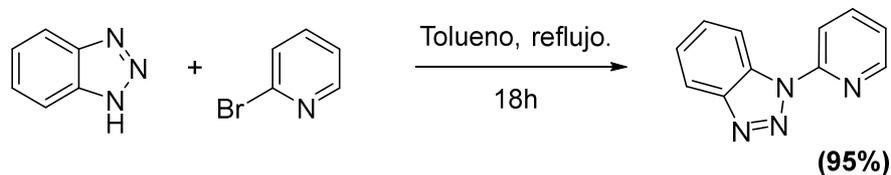


Figura V.28. Sistemas isoestructurales al compuesto 8.

En cualquiera de las estrategias elegidas para la síntesis del **B<sub>1</sub>PT 40** o **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub> 41**, la etapa más difícil es la creación de un enlace C-N especialmente entre un anillo de piridina y el nitrógeno N1 de un 1,2,3-benzotriazol.

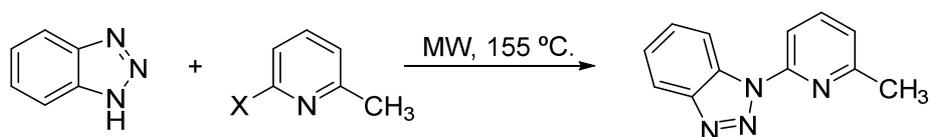
Este problema, se ha abordado desde diferentes metodologías. Tradicionalmente, la sustitución nucleofílica con desplazamiento de haluros ( $I > Br > Cl >> F$ ) en piridinas en posiciones 2 o 4 es factible y de hecho es una de las reacciones importantes en la química de las piridinas (**B-03MI02**). Esta reacción, fue descrita por Katritzky y Wu (**94S597**) en 1994 con 2-bromopiridina y benzotriazol a reflujo de tolueno durante 18h obteniendo el regioisómero N1 con un alto rendimiento (**Esquema V.28**).



Esquema V.28. Reacción de formación de un enlace C-N descrita por Katritzky y Wu.

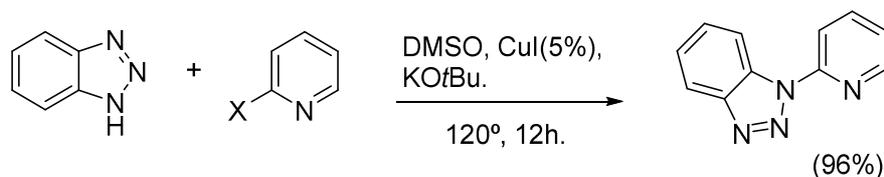
Posteriormente Vaquero *et al.* la han usado para sintetizar piridilbenzotriazoles en condiciones de microondas con buenos rendimientos (**06OL415**), sin usar disolventes y solo para X = Cl o Br. Los mejores resultados se obtienen con cloruros y los

autores no informan de la presencia de regioisómeros, obteniendo siempre benzotriazoles N1-sustituídos (**Esquema V.29**). Estas condiciones no se han estudiado con reactivos como la 2,6-dibromopiridina.



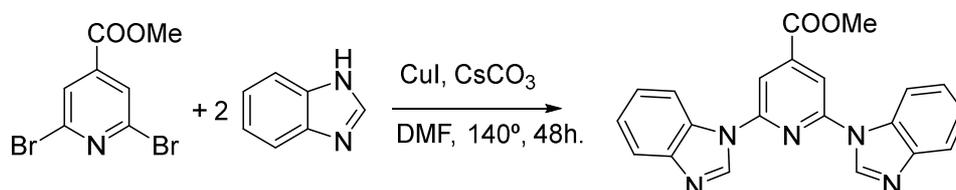
**Esquema V.29.** Síntesis de piridilbenzotriazol utilizada por Vaquero *et al.*

Verma *et al.* (**13ASC421**) han descrito recientemente la síntesis del piridilbenzotriazol mediante una reacción de Ullmann-Goldberg (**Esquema V.30**).



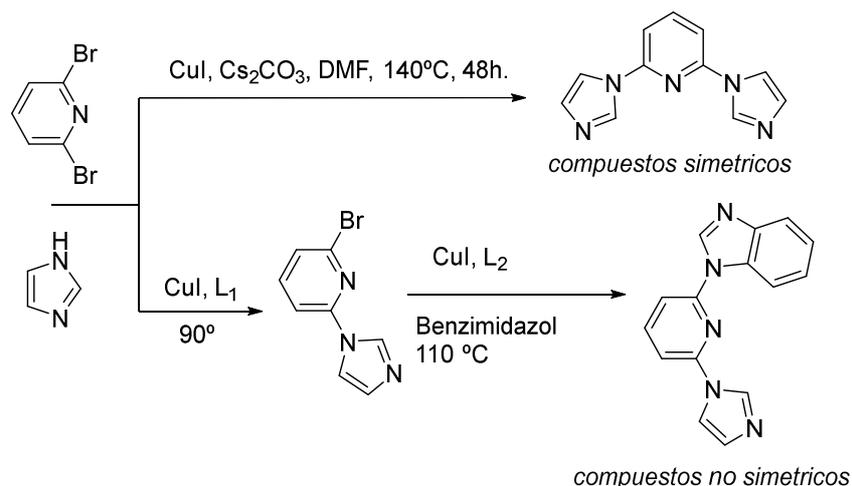
**Esquema V.30.** Reacción descrita por Verma *et al.* para la síntesis del piridilbenzotriazol.

Esta última aproximación, ha sido utilizada para la preparación de ligandos terpiridínicos a partir de 2,6-dibromopiridinas. Tu *et al.*, (**10DT10598**) usan benzimidazol, CuI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF para obtener el ligando 2,6-bis(1H-benzo[d]imidazol-1-il)isonicotinato de metilo (**Esquema V.31**).



**Esquema V.31.** Obtención de 2,6-bis(1H-benzo[d]imidazol-1-il)isonicotinato de metilo.

Recientemente, Wang *et al.* (**14EJOC6493**), han usado esta misma estrategia para funcionalizar 2,6-dibromopiridinas simétrica y asimétricamente tal como se recoge en el **esquema V.32** usando catálisis de Cu(I) y diferentes tipos de ligandos.



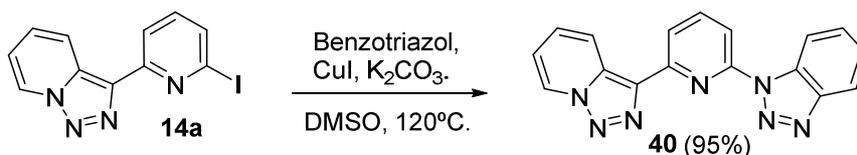
**Esquema V.32.** Funcionalización de 2,6-dibromopiridinas simétrica y asimétrica.

Así pues, podemos plantear la síntesis de los ligandos **B<sub>1</sub>PT 40** y **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub> 41** a la luz de las referencias descritas.

Como se ha indicado en la introducción, las reacciones de sustitución nucleofílica aromática en anillos de piridina son reacciones muy estudiadas. Sin embargo, a partir de la 3-(6-yodo-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** no se conocen.

#### V.III.4.1. Síntesis de triazolopiridilpiridilbenzotriazol **40** (**B<sub>1</sub>PT**).

Tomando en consideración los trabajos de Verma y colaboradores (**13ASC421**) se llevó a cabo la reacción de la 3-(6-yodo-piridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **14a** con benzotriazol usando como catalizador CuI y como base carbonato potásico en DMSO a 120°C, obteniendo el 1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-yl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **40** (**B<sub>1</sub>PT**) con un 95% de rendimiento y únicamente un regioisómero en el N1 de benzotriazol (**Esquema V.33**).



**Esquema V.33.** Síntesis 1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **40** (**B<sub>1</sub>PT**).

El compuesto **B<sub>1</sub>PT** así preparado presenta en HRMS una masa de 314.1157 correspondiente a una fórmula  $C_{17}H_{11}N_7$  que requiere una masa de 314.1149.

En el espectro de RMN  $^1H$  (**Figura V.29**) se observan los protones triazolopiridínicos (marcados en azul). Los tres protones piridínicos forman un sistema ABC (marcado en negro en la figura) y los cuatro protones benzotriazólicos (en rojo) muestran un sistema ABCD donde los protones H7'' y H4'' se encuentran desapantallados. El H7'' por el efecto del nitrógeno piridínico y el H4'' por el efecto del nitrógeno N3 benzotriazólico.

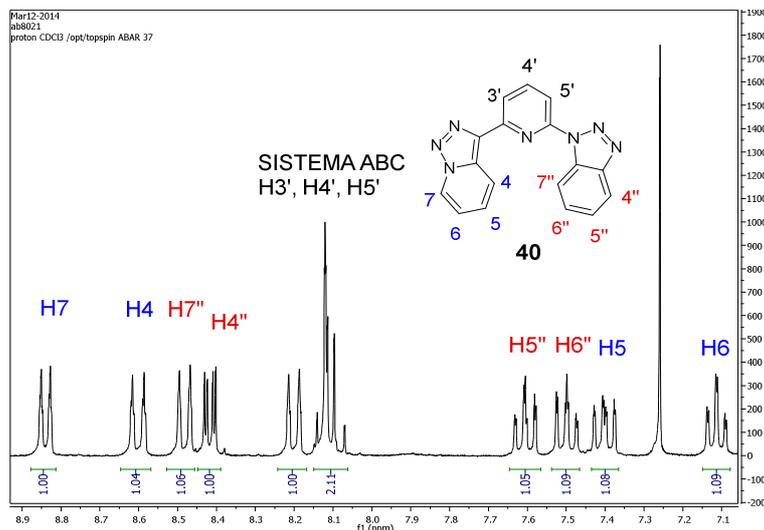


Figura V.29. Espectro RMN de  $^1H$  de **B<sub>1</sub>PT 40**.

En el espectro de RMN de  $^{13}C$  que se muestra en la **figura V.30**, puede observarse que hay 17 carbonos, de los cuales hay 6 carbonos cuaternarios. Son significativas las señales a 151.1 y 150.9ppm correspondientes a los carbonos C2' y C6' piridínicos. En el espectro DEPT podemos observar las 11 señales aromáticas correspondientes a los carbonos CH del **B<sub>1</sub>PT 40**.

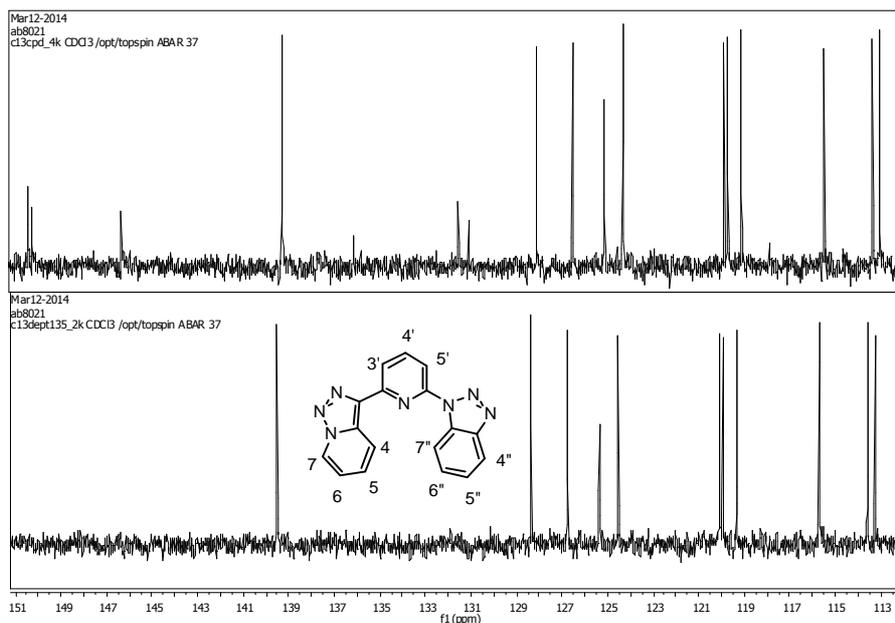
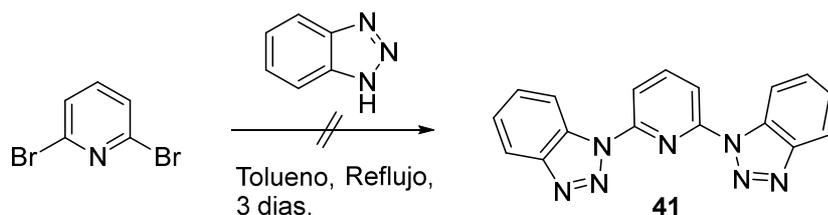


Figura V.30. Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  y correspondiente espectro DEPT de **B<sub>1</sub>PT 40**.

En el **B<sub>1</sub>PT 40** el anillo de 1,2,3-benzotriazol se encuentra sustituido por el N1, lo que conduce a una asimetría de los protones y carbonos de este anillo. Si estuviese sustituido en N2 los protones H4'', H7'' y H5'', H6'' serían magnéticamente equivalentes de la misma forma que también lo serían los carbonos. La regioselectividad observada en esta reacción es similar a la descrita por Katritzky (94S597) y Verma (13ASC421).

#### V.III.4.2. Síntesis del 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**).

La síntesis del 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**) se afrontó usando como producto de partida la 2,6-dibromopiridina, teniendo en cuenta lo descrito por Katritzky y Wu (Esquema V.28) y en las mismas condiciones que estos autores (94S597). Sin embargo tras tres días a reflujo de tolueno no se observó la presencia de **41** y se recuperó la 2,6-dibromopiridina de partida inalterada (Esquema V.34).

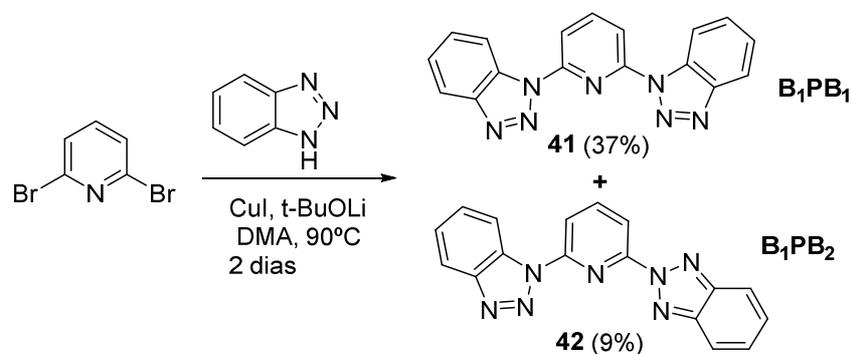


**Esquema V.34.** Intento de síntesis del 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**).

Este resultado negativo, nos impulsó a utilizar la reacción de acoplamiento de Ullmann-Goldberg siguiendo la metodología usada por Verma y colaboradores (**13ASC421**) (Método A) o la descrita por Wang y colaboradores (**14EJOC6493**) (Método B) descrita anteriormente para sistemas parecidos como ya hemos comentado en los antecedentes.

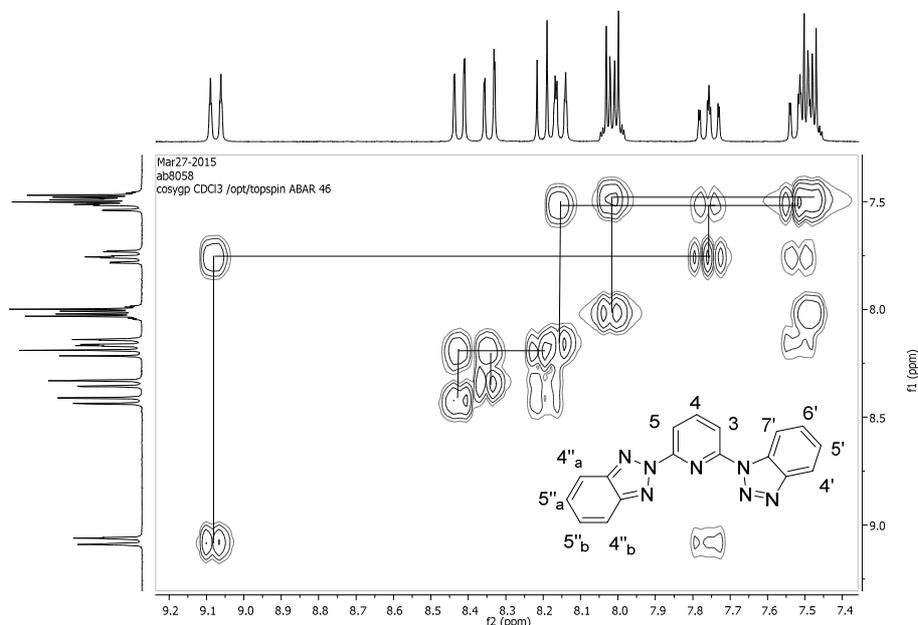
#### Método A

Basándonos en la metodología descrita por Verma y colaboradores (**13ASC421**), utilizamos 2,6-dibromopiridina, yoduro cuproso como catalizador, *t*-butóxido de litio como base y 2,5 equivalentes de 1,2,3-benzotriazol usando dimetilacetamida como disolvente y calentando dos días a 90 °C. Del crudo de reacción por cristalización en etanol se obtuvo un sólido blanco que se identificó como el 1-(6-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>** **42** en bajísimo rendimiento un 9% y de las aguas de cristalización por cromatografía en columna, se aisló una fracción que se identificó como 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** **41** con un 37.2% de rendimiento. Como puede observarse se trata de regioisómeros siendo el mayoritario el **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** **41** (**Esquema V.35**).



**Esquema V.35.** Obtención del **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** y del **B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>** a partir de la 2,6-dibromopiridina.

El 1-(6-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **42** es un sólido blanco que cristaliza en etanol, la masa exacta da un resultado de 314.1157uma correspondiente a una fórmula molecular  $C_{17}H_{11}N_7$ . El espectro de RMN  $^1H$  monodimensional o el espectro H,H COSY permiten asignar todos los protones fácilmente como se muestra en la **figura V.31**.



**Figura V.31.** Espectro RMN H,H COSY de **B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>**.

La clave de la asignación es el protón H7' ya que es el más desapantallado (9.07ppm) por efecto del par electrónico no enlazante del nitrógeno piridínico y uno del triazol.

Una correlación HSQC heteronuclear confirma la estructura y permite la asignación de los carbonos. En el espectro, destaca la señal más desapantallada a 141.89ppm que corresponde al carbono C4 del anillo piridínico (**Figura V.32**).

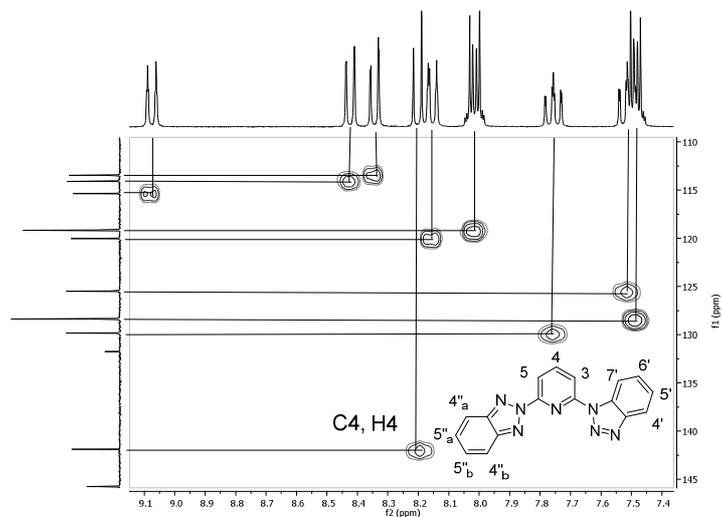


Figura V.32. Espectro C,H HSQC de  $B_1PB_2$ .

La 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina  $B_1PB_1$  es también, un sólido blanco que cristaliza en acetato de etilo/hexano y es el producto mayoritario (37%). Presenta en HRMS una masa de 314.1161 una correspondiente también a una fórmula molecular  $C_{17}H_{11}N_7$ .

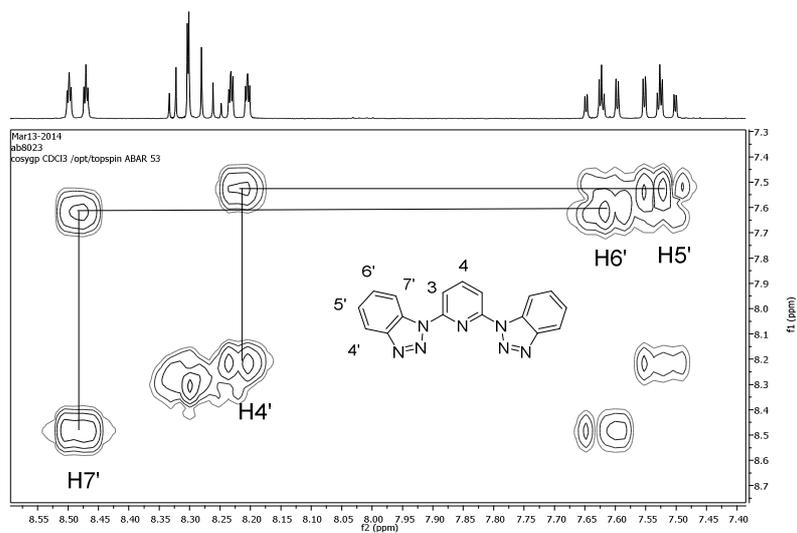
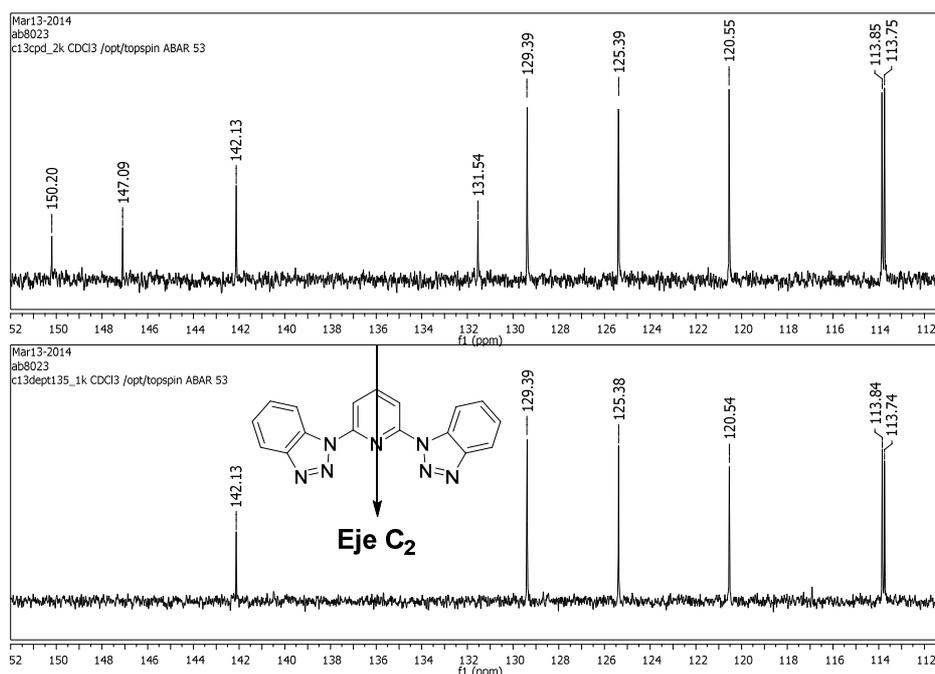


Figura V.33. Espectro RMN H,H COSY de  $B_1PB_2$ .

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  bidimensional o el espectro H,H COSY permiten asignar todos los protones fácilmente como se muestra en la **figura V.33**.

La clave de la asignación en este caso se debe a la simetría de la molécula ya que al poseer un eje  $\text{C}_2$  los dos anillos benzotriazólicos son equivalentes y se muestran como un sistema ABCD donde destaca las señales correspondientes a los protones  $\text{H}7'$  (8.5ppm) y  $\text{H}4'$  (8.2ppm) ambas como doblete de dobletes con la constante de acoplamiento mayor 8.4Hz. La simetría de la molécula del  **$\text{B}_1\text{PB}_1$**  hace que el sistema piridínico aparezca como un típico y complejo sistema  $\text{AB}_2$ .

La simetría de esta molécula, también se manifiesta en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ya que solo aparecen 6 señales CH y tres carbonos cuaternarios como se muestra en la **figura V.34**.

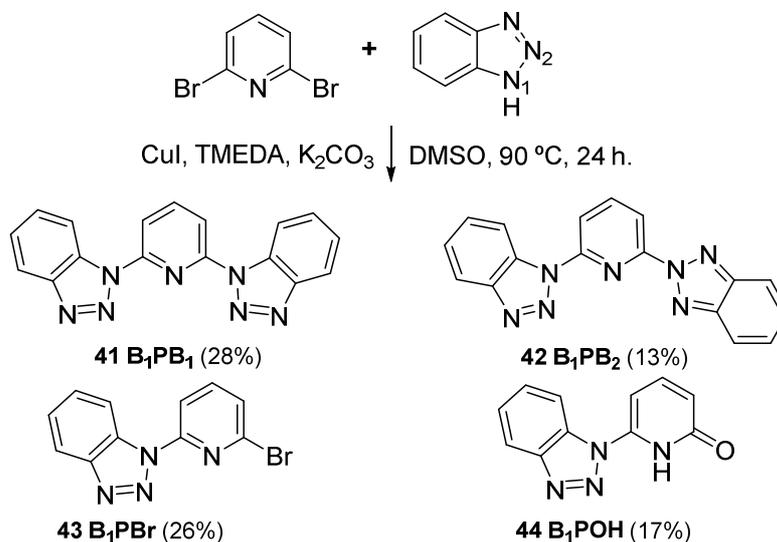


**Figura V.34.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  y correspondiente espectro DEPT de  **$\text{B}_1\text{PB}_1$** .

### Método B

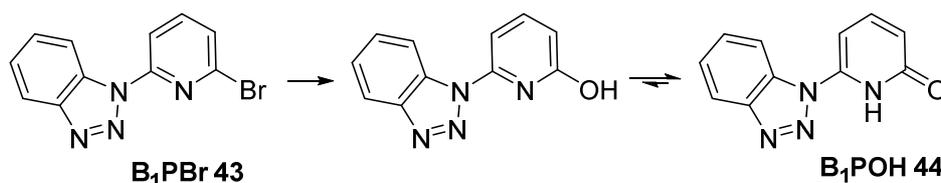
Como se ha comentado anteriormente Wang y colaboradores (**14EJOC6493**) han desarrollado una metodología de funcionalización de 2,6-dibromopiridinas a través de una reacción de Ullmann-Goldberg usando sales de  $\text{Cu}(\text{I})$  y diferentes ligandos para introducir heterociclos conteniendo funciones NH como imidazoles, benzimidazoles, 1,2,3 benzotriazoles entre otros.

Cuando aplicamos este método, usando TMEDA como ligando, carbonato potásico como base y DMSO como disolvente, la reacción fue más compleja que la descrita con el método A y se aislaron los compuestos esperados **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** (28%) y **B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>** (13%) con menor rendimiento que en el procedimiento anterior junto con productos derivados de la monosustitución (**Esquema V.36**).



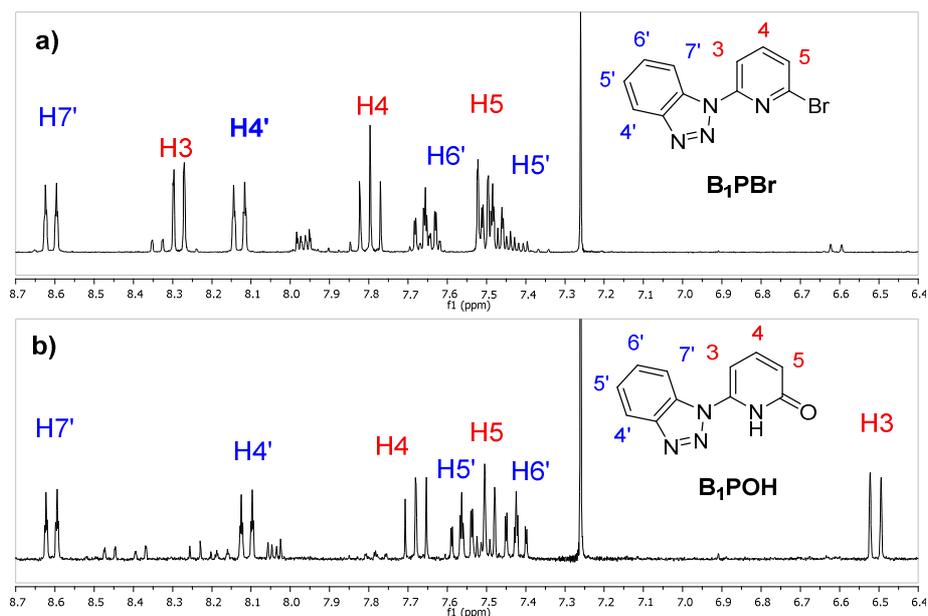
**Esquema V.36.** Reacción de 2,6-dibromopiridina y benzotriazol en condiciones de Ullmann-Goldberg.

Los primeros compuestos aislados han sido: el 1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **43 (B<sub>1</sub>PBr)** (26%) producto descrito por Wang y colaboradores y un nuevo compuesto que tentativamente se ha identificado como la 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridin-2(1H)-ona **44 (B<sub>1</sub>POH)** (17%). Este último producto procedería de la sustitución nucleofílica aromática del átomo de bromo en posición C2 del **B<sub>1</sub>PBr** por la presencia de agua en el disolvente y posterior tautomería a la forma de piridona más estabilizada en la química de estos heterociclos (**Esquema V.37**).



**Esquema V.37.** Mecanismo de formación del derivado piridónico **B<sub>1</sub>POH 44**.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del **B<sub>1</sub>PBr 41** coincide plenamente con el descrito por Wang y colaboradores. En la **figura V.35** se observan las señales de RMN de los protones de los dos nuevos sistemas heterocíclicos. En la **figura V.35a** se observa un sistema ABC (rojo) correspondiente a los protones piridínicos, el H3 está muy desapantallado (8.3ppm) a causa del influjo del par electrónico no enlazante de N2 del anillo de triazol (considérese la rotación libre del enlace C-N). El H4 aparece como un triplete a causa de su acoplamiento de igual constante con H3 y H5. Las señales correspondientes al sistema ABCD de primer orden (en azul) del anillo benzotriazólico se encuentra en las posiciones correctas destacando los protones H7 más desapantallado por el N piridínico.



**Figura V.35.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **B<sub>1</sub>PBr** y **B<sub>1</sub>POH**.

En la **figura V.35b**, puede observarse que la 2-piridona (**B<sub>1</sub>POH**), convierte a este anillo en un sistema más rico en electrones. Este efecto provoca apantallando a los protones H3 y H5. Fundamentalmente el protón H3 se comporta como un H enámico y se muestra a 6.5ppm.

Por otra parte, el sistema ABCD benzotriazólico se mantiene en posiciones parecidas al **B<sub>1</sub>PBr**.

La complejidad de esta última reacción, en especial la purificación y el aislamiento de los productos junto con el menor rendimiento de los productos principales **B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>** y **B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>** hizo que no se siguiese con este método sintético.

#### V.IV. CONCLUSIONES.

1 – La yodopiridiltriazolopiridina reacciona de manera cuantitativa con las aminas utilizadas tanto por vía térmica como por vía catalítica con cobre.

2 – Se han obtenido las triazolopiridil piridil etilendiaminas **32-35** con sustituyentes piridínicos a partir de **31a** de manera eficaz y procedimientos sencillos, con el objetivo de mejorar su capacidad quelante.

3 – La yodopiridiltriazolopiridina reacciona con aminoácidos naturales con catálisis de cobre dando los correspondientes derivados acidoaminopiridiltriazolopiridínicos con buenos rendimientos.

4 – Se ha funcionalizado la yodopiridiltriazolopiridina con benzotriazol dando triazolopiridil piridil benzotrizol **40 (B<sub>1</sub>TP)** con muy buen rendimiento.

5 – Se han preparado los derivados bis-benzotriazol piridinas **41 (B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>)** y **42 (B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>)** con bajos rendimientos.

#### V.V. PARTE EXPERIMENTAL.

##### V.V.1. Procedimiento general de aminación de 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **14a** por vía térmica (Método A).

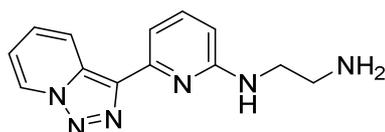
En un tubo de microondas se pone **14a** (1 mmol) y la suficiente cantidad de la correspondiente amina para obtener una disolución en caliente. Se sella el tubo herméticamente y se calienta en horno a una temperatura entre los 90 y 170°C dependiendo de las temperaturas de ebullición de las aminas, durante 48h. Se enfría la disolución, y se diluye con 20 ml de acetato de etilo. Se lava con una disolución amoniacal saturada de NaCl (6 X 5 ml). Las fases acuosas combinadas se extraen con acetato de etilo (4 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se extraen con salmuera (2 X 5 ml) y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente a baja presión y temperatura. El crudo se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla variable desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub> (95/5) hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub>/MeOH (90/5/5).

##### V.V.2. Procedimiento general de aminación de 3-(6-yodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **14a** mediada por cobre (Método B).

Una disolución de acetato de cobre(II) monohidratado (0,4 mmol) y la correspondiente amina (4 mmol) in 1 ml de DMSO se deja en agitación a temperatura ambiente media hora. Se añaden 0,2 mmol de fenilhidrazina. Después de media hora de agitación se añade **14a** (1 mmol). Se deja la mezcla en agitación por otra

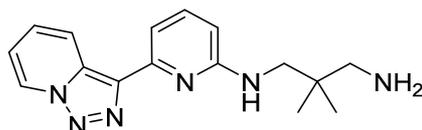
media hora a temperatura ambiente y después 23h a 90°C en baño de aceite. Posteriormente se enfría la disolución, y se diluye con 20 ml de acetato de etilo. Se extraen con una disolución amoniacal saturada de NaCl hasta no observar una coloración verde-azul oscuro en las aguas (2-6 X 5 ml). Las fases acuosas combinadas se extraen con acetato de etilo (2-4 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se extraen con salmuera (2 X 5 ml) y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente a baja presión y a temperatura inferior a 40°C. El crudo se purifica por cromatotrón sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla variable desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub> (95/5) hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub>/MeOH (90/5/5).

*N1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]etan-1,2-diamina 31a.*



Sólido amarillo: (243 mg, 96%); pf 100-102°C; IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>): 3245, 3081, 3031, 2903, 1635, 1601, 1568, 1524, 1485, 1388, 1324, 1174, 1085, 977, 796, 740, 733, 694. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (dt, *J*<sub>1</sub> = 7.0, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.60 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.9, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.5, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.2, *J*<sub>2</sub> = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 8.9, *J*<sub>2</sub> = 6.6, *J*<sub>3</sub> = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (td, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 6.8, *J*<sub>3</sub> = 1.3 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.2, *J*<sub>2</sub> = 0.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.60 (C), 150.12 (C), 138.06 (CH), 131.81 (C), 125.86 (CH), 125.28 (C), 125.26 (CH), 121.40 (CH), 115.71 (CH), 109.79 (CH), 106.11 (CH), 44.92 (CH<sub>2</sub>), 41.47 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI-TOF) *m/z* Calcd para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> 255.1353, encontrado 255.1353. MS (m/e %) 255(1), 210(43), 184(62), 167(20), 157(100), 110(15).

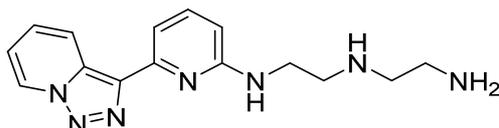
*N1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-2,2-dimetilpropan-1,3-diamina 31b.*



Sólido rosa claro: (278 mg, 94%); pf 92-94°C; IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>) 3297, 3241, 3113, 3069, 3008, 2958, 2904, 2873, 1626, 1581, 1532, 1463, 1372, 1323, 1199, 1159, 1129, 1108, 1027, 1010, 986, 961, 905, 888, 867, 795, 728, 694. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

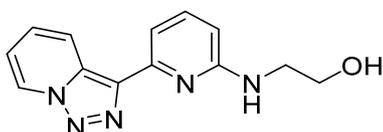
**CDCl<sub>3</sub>**)  $\delta$  8.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J_1 = J_2 = 7.8$  Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.87 (t,  $J_1 = J_2 = 6.8$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.39 (s<sub>a</sub>, 1H), 3.27 (m, 4H), 0.90 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  158.98 (C), 149.64 (C), 138.02 (C), 137.84 (CH), 131.60 (C), 125.77 (CH), 125.16 (CH), 121.08 (CH), 115.62 (CH), 109.17 (CH), 106.12 (CH), 61.00 (C), 50.40 (2CH<sub>2</sub>), 23.83 (2CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup> 297.1822, encontrado 297.1835. **MS** (m/e %) 269(20), 252(73), 196(100), 184(38), 157(28), 152(21).

*N*2-(2-aminoetil)-*N*1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]etan-1,2-diamina **31c**.



Aceite: (237 mg, 80%). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3335, 3114, 3034, 2925, 1649, 1634, 1599, 1574, 1528, 1469, 1427, 1391, 1326, 1259, 1170, 980, 796, 742, 701. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  8.64 (d  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.57 (d  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.51-7.26 (m, 3H), 7.08 (t,  $J_1 = J_2 = 6.9$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.84 (s, 4H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  160.20 (C), 150.42 (C), 138.91 (C), 138.53 (CH), 132.80 (C), 127.59 (CH), 126.35 (CH), 122.07 (CH), 117.57 (CH), 109.41 (CH), 108.18 (CH), 52.13 (CH<sub>2</sub>), 49.68 (CH<sub>2</sub>), 42.15 (CH<sub>2</sub>), 41.63 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 298.1775, encontrado 298.1774. **MS** (m/e %) 227(9), 226(10), 210(100), 198(9), 184(12), 167(10), 157(13).

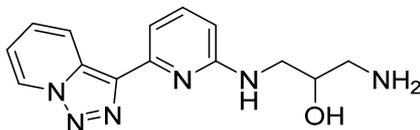
2-[[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]amino]etanol **31d**.



Sólido blanco: (204 mg, método A 80%); pf 146-148°C (AcOEt/ Hexano); **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3309, 3102, 3083, 2965, 1677, 1605, 1575, 1547, 1528, 1473, 1454, 1333, 1161, 1084, 1052. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  9.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 7.5$ , 1H), 7.49 (t,  $J_1 = J_2 = 8.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.22 (dt,  $J_1 = J_2 = 6.9$  Hz,  $J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J = 5.7$  Hz, NH), 6.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.73 (t,  $J_1 = J_2 = 5.4$  Hz, OH), 3.64 (q,  $J_1 = J_2 = J_3 = 5.4$  Hz, 2H), 3.46 (q,  $J_1 = J_2 = J_3 = 5.7$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  158.10 (C), 149.35 (C), 137.72

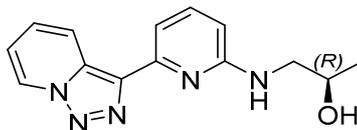
(CH), 137.00 (C) 131.17 (C), 125.46 (CH), 124.81 (CH), 120.58 (CH), 115.17 (CH), 109.85 (CH), 106.26 (CH), 62.46 (CH<sub>2</sub>), 44.27 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 256.1198, encontrado 256.1191. **MS** (m/e %) 257(22), 256(100).

1-[[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino]-3-aminopropan-2-ol  
**31e.**



Aceite amarillo: (183 mg, 64%). **IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>) 3334, 3106, 2918, 1634, 1598, 1573, 1528, 1470, 1321, 1259, 1168, 980, 796, 741, 701. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)** δ 8.77 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.51-7.21 (m, 3H), 7.06 (dd,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = 6.8$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.0-3.81 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>)** δ 160.19 (C), 150.04 (C), 138.74 (C), 138.68 (CH), 132.65 (C), 127.64 (CH), 126.39 (CH), 121.74 (CH), 117.54 (CH), 109.67 (CH), 108.49 (CH), 72.15 (CH), 46.12 (CH<sub>2</sub>), 45.87 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 285.1458, encontrado 285.1456. **MS** (m/e %) 240(28), 222(8), 210(10), 196(62), 185(91), 184(16), 167(15), 157(100), 140(11), 130(10).

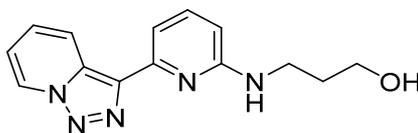
(*R*)-1-[[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol **31f.**



Sólido amarillo: (215 mg, 80%); pf 99 - 101°C;  $[\alpha]_D^{25} = +26.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). **IR (ATR)** (cm<sup>-1</sup>) 3397, 3115, 2923, 1635, 1583, 1524, 1403, 1161, 1036, 795, 740, 728, 694. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.59 (dt,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 8.47 (dt,  $J_1 = 9.0$ ,  $J_2 = J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J_1 = 7.4$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.86 (td,  $J_1 = J_2 = 6.9$ ,  $J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.50 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J_1 = 13.5$ ,  $J_2 = 7.8$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 158.65 (C), 149.51 (C), 138.03 (CH), 137.76 (C), 131.59 (C), 125.93 (CH), 125.15 (CH), 121.01 (CH), 115.77 (CH), 109.85 (CH), 106.74 (CH), 67.47 (CH), 49.75 (CH<sub>2</sub>), 21.00 (CH<sub>3</sub>).

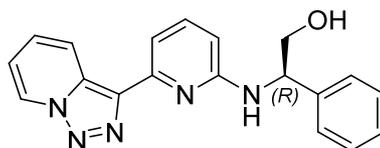
**HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para  $C_{14}H_{16}N_5O[M+H]^+$  270.1349, encontrado 270.1355. **MS** (m/e %) 242(10), 185(40), 184(35), 183(10), 157(100).

3-[[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}propan-1-ol **31g**.



Aceite amarillo: (250 mg, 93%). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3334, 3109, 3045, 2924, 2864, 1631, 1597, 1573, 1527, 1464, 1164, 1042, 795, 741, 701. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.60 (dt,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 8.46 (dt,  $J_1 = 9.0$ ,  $J_2 = J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J_1 = 9.0$ ,  $J_2 = 6.7$ ,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 6.88 (td,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = 6.7$ ,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 0.9$  Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.64 (t,  $J_1 = J_2 = 6.3$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J_1 = J_2 = 6.3$  Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  158.70 (C), 149.57 (C), 138.10 (CH), 137.81(C), 131.61 (C), 126.09 (CH), 125.23 (CH), 120.86 (CH), 115.81 (CH), 109.62 (CH), 106.66 (CH), 59.86 (CH<sub>2</sub>), 38.68 (CH<sub>2</sub>), 32.65 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para  $C_{14}H_{16}N_5O[M+H]^+$  270.1349, encontrado 270.1354. **MS** (m/e %) 242(20), 185(18), 184(33), 183(100), 157(100).

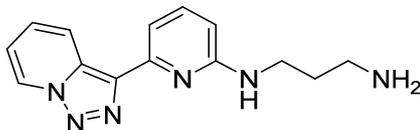
(*R*)-2-[[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}-2-feniletanol **31h**.



Sólido amarillo: (318 mg, 95%), pf 112-114°C (AcOEt/Hexano),  $[\alpha]_D^{25} = -57^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3376, 3338, 3289, 3200, 3098, 3065, 3029, 2938, 2879, 2845, 1632, 1596, 1574, 1527, 1445, 1429, 1298, 1265, 1195, 1169, 1144, 1057, 898, 798, 769, 741, 730, 720, 701. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.72 (dt,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$ , 1H), 8.53 (dt,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = J_3 = 1.2$ , 1H), 7.96 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 0.8$ , 1H), 7.96 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 7.5$ , 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.25 (ddd,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = 6.6$ ,  $J_3 = 1.0$ , 1H), 7.01 (dd,  $J_1 = 6.8$ ,  $J_2 = 1.3$ , 1H), 6.72 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 0.8$ , 1H), 4.69 (dd,  $J_1 = 9.8$ ,  $J_2 = 3.5$ , 1H), 4.50 (dd,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 3.5$ , 1H), 4.41 (dd,  $J_1 = 9.8$ ,  $J_2 = 8.5$ , 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 163.35 (C), 149.34 (C), 142.45 (C), 139.57 (CH), 137.48 (C), 131.85 (C), 128.74 (CH), 127.80 (CH), 127.10 (CH), 126.27 (CH), 125.43 (CH), 121.04 (CH), 115.79 (CH), 113.56 (CH), 109.49 (CH), 71.65 (CH<sub>2</sub>), 55.14 (CH). **HRMS(ESI-**

**TOF**  $m/z$  Calcd para  $C_{19}H_{18}N_5O$   $[M+H]^+$  332.1506, encontrado 332.1503. **MS** (m/e %) 287(5), 259(6), 213(70), 185(100), 157(55), 120(20).

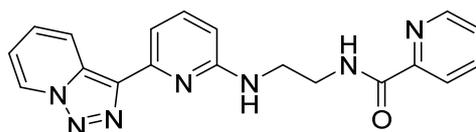
*N1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]propan-1,3-diamina 31i.*



Sólido rosa: (233 mg, 87%); pf 74-76°C. **IR (ATR) ( $cm^{-1}$ )** 3350, 3254, 2921, 2859, 1634, 1597, 1574, 1543, 1529, 1466, 1327, 1160, 792, 740, 725. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8.70 (dt,  $J_1 = J_2 = 7.0$  Hz,  $J_3 = 1.0$ , 1H), 8.62 (dt,  $J_1 = J_2 = 9.0$ ,  $J_3 = 1.2$ , 1H), 7.57 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 1.0$ , 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.30 (ddd,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = 6.7$ ,  $J_3 = 1.2$ , 1H), 6.99 (td,  $J_1 = J_2 = 6.9$ ,  $J_3 = 1.3$ , 1H), 6.33 (dd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 1.0$ , 1H), 3.47 (t,  $J_1 = J_2 = 6.6$ , 2H), 2.83 (s, 2H), 1.82 (m, 2H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  158.64 (C), 150.21 (C), 138.14 (C), 138.07 (CH), 131.86 (C), 125.80(CH), 125.32(CH), 121.50(CH), 115.69(CH), 109.67(CH), 105.84(CH), 40.51 ( $CH_2$ ), 40.36 ( $CH_2$ ), 33.13 ( $CH_2$ ). **HRMS (ESI-TOF)  $m/z$**  Calcd para  $C_{14}H_{17}N_6$   $[M+H]^+$  269.1509, encontrado 269.1511. **MS** (m/e %) 241(2), 224(30), 198(4), 196(100), 184(10), 167(8), 157(44), 130(3), 124(14).

### V.V.3. Procedimiento de síntesis de N-(2-((6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)amino)etil)picolinamida 34.

Una disolución de 1 mmol de **31a** y 2.2 mmol de  $Et_3N$  en DCM se enfría en un baño de hielo y se le añade clorhidrato del cloruro de picolinilo en pequeñas porciones. Se quita el baño y se deja la disolución en agitación a temperatura ambiente durante 14h protegida por una trampa de  $CaCl_2$ . Se evapora la disolución y el residuo sólido se purifica por cromatografía usando como eluyente  $CH_2Cl_2$ .



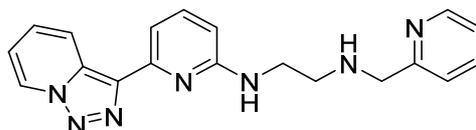
Sólido Blanco: (198 mg, 55%); pf 161-163 °C. **IR (ATR) ( $cm^{-1}$ )** 3354, 3336, 2909, 2884, 1655, 1635, 1599, 1528, 1506, 1423, 1365, 1329, 1165, 798, 758, 732, 699. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  8.69 (dt,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 8.64 (dt,  $J_1 = 8.9$ ,

$J_2 = J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (ddd,  $J_1 = 4.8$ ,  $J_2 = 1.7$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.77 (td,  $J_1 = J_2 = 7.7$ ,  $J_3 = 1.7$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.40 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  165.29 (C), 158.35 (C), 150.08 (C), 149.74 (C), 148.06 (CH), 138.11 (C), 138.06 (CH), 137.31 (CH), 131.87 (C), 126.24 (CH), 125.89 (CH), 125.21 (CH), 122.19 (CH), 121.42 (CH), 115.70 (CH), 109.96 (CH), 106.70 (CH), 42.25 ( $\text{CH}_2$ ), 40.25 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1567, encontrado 360.1556. **MS** ( $m/e$  %) 314(13), 210(26), 184(12), 157(17), 149(100), 106(11), 150(6).

#### V.V.4. Procedimiento de aminación reductora de **31a** con 2-piridilcarbaldehído y cianoborhidruro de sodio.

Una disolución de 1 mmol de **31a** y 1 mmol de 2-piridinacarboxialdehído en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita a temperatura ambiente sobre tamices moleculares de 4 Å con trampa de  $\text{CaCl}_2$  durante 14h. Se elimina el disolvente en vacío y a una temperatura máxima de 40°C. El residuo se analizó por RMN de  $^1\text{H}$  identificándose como el amina **36**, **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.71 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59 (td,  $J_1 = J_2 = 7.6$ ,  $J_3 = 1.6$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J_1 = J_2 = 7.9$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J_1 = 7.2$ ,  $J_2 = 5.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J_1 = 8.8$ ,  $J_2 = 6.7$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J_1 = J_2 = 6.8$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.00 (t,  $J_1 = J_2 = 5.7$  Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.33 (s, 1H). Este compuesto se disuelve con 20 ml de MeOH, a la disolución se le añade 1 mmol de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  disuelto en 5 ml de MeOH y 2 mmol de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . La solución se agita a temperatura ambiente con trampa de  $\text{CaCl}_2$  durante 8 h. Se añade una solución de NaOH al 15% (12 ml). La solución se deja en agitación durante 6h y después se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente en vacío. El aceite resultante se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla variable desde  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrNH}_2$  (95/5) hasta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrNH}_2/\text{MeOH}$  (90/5/5) obteniéndose el producto **32**.

*N*<sup>1</sup>-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il]-*N*<sup>2</sup>-(piridin-2-ilmetil)etan-1,2-diamina **32**.

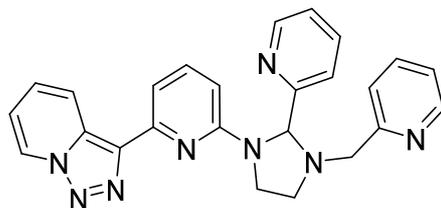


Aceite incoloro: (314 mg, 91%). IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3403, 3076, 1631, 1544, 1520, 1434, 1242, 1145, 1113, 1093, 1078, 1055, 1035, 973, 770, 745. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.71-8.63 (m, 1H), 8.53 (ddd,  $J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.7$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.27 (ddd,  $J_1 = 8.8$ ,  $J_2 = 6.7$ ,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 4.9$ ,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 6.96 (td,  $J_1 = J_2 = 6.8$ ,  $J_3 = 1.4$  Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 5.10 (t,  $J_1 = J_2 = 5.3$  Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.61 (C), 158.57 (C), 150.10 (C), 149.41 (CH), 138.10 (C), 137.90 (CH), 136.59 (CH), 131.82 (C), 125.77 (CH), 125.21 (CH), 122.42 (CH), 122.14 (CH), 121.53 (CH), 115.65 (CH), 109.63 (CH), 106.28 (CH), 54.91 (CH<sub>2</sub>), 48.59 (CH<sub>2</sub>), 42.01 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calcd para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 346.1775, encontrado 346.1771. MS (m/e %) 318(24), 301(16), 226(94), 225(36), 210(100), 198(12), 184(12), 167(19), 162(18), 157 (25), 135(52).

#### V.V.5. Procedimiento de aminación reductora con 2-piridilcarbaldehído y cianoboridruro de sodio de **32**.

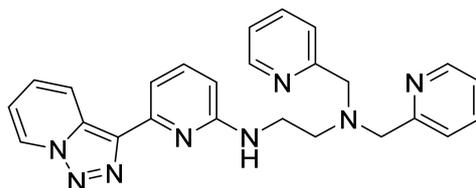
Una disolución de 1 mmol de **32** y 1 mmol de 2-piridinacarboxialdehído en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agita a temperatura ambiente sobre tamices moleculares de 4 Å con trampa de CaCl<sub>2</sub> durante 14 h. Se elimina el disolvente en vacío y a una temperatura máxima de 40 °C. El residuo se analizó por RMN de <sup>1</sup>H identificándose como el amina **37**. Este compuesto se disuelve con 20 ml de MeOH, a la disolución se le añade 1 mmol de NaBH<sub>3</sub>CN disuelto en 5 ml de MeOH y 2 mmol de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. La solución se agita a temperatura ambiente con trampa de CaCl<sub>2</sub> durante 8 h. Se añade una solución de NaOH al 15% (12 ml). La solución se deja en agitación durante 6h y después se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente en vacío. El aceite resultante se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla variable desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub> (95/5) hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrNH<sub>2</sub>/MeOH (90/5/5) obteniéndose el producto **33**.

3-{6-[2-(piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)imidazolidin-1-il]piridin-2-il}-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridine **37**.



Sólido amarillo: (421 mg; 97%); pf 165-167°C. IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3075, 3042, 3009, 2964, 2925, 2867, 2834, 1632, 1589, 1568, 1524, 1458, 1431, 1363, 1346, 1166, 1116, 1018, 993, 857, 797, 769, 759, 746, 703. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (dt,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 8.63 (ddd,  $J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.8$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 8.51 (ddd,  $J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.8$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 0.7$  Hz, 1H), 7.61 (td,  $J_1 = J_2 = 7.7$ ,  $J_3 = 1.8$  Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 7.7$  Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (ddd,  $J = 8.9$ , 6.6, 1.0 Hz, 2H), 7.18 (ddd, 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (ddd,  $J_1 = 7.4$ ,  $J_2 = 4.8$ ,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 6.96 (td,  $J_1 = J_2 = 6.9$ ,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 4H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.78 (C), 158.80 (C), 155.91 (C), 150.15 (C), 149.18 (CH), 148.81 (CH), 138.07 (C), 137.87 (CH), 136.90 (CH), 136.61 (CH), 131.81 (C), 125.69 (CH), 125.10 (CH), 123.31 (CH), 123.06 (CH), 122.24 (CH), 121.80 (CH), 121.74 (CH), 115.66 (CH), 109.58 (CH), 105.60 (CH), 82.08 (CH), 58.75 ( $\text{CH}_2$ ), 50.37 ( $\text{CH}_2$ ), 46.55 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  Calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  435.2040 encontrado 435.2046.

$N^1$ -[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-yl)piridin-2-il]- $N^2, N^2$ -bis(piridin-2-ilmetil)etan-1,2-diamina **33**.



Aceite amarillo claro: (379mg, 87% en 4 pasos). IR (ATR) ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 3045, 3011, 2917, 2845, 1629, 1590, 1574, 1529, 1447, 1429, 1388, 1357, 1324, 1257, 1191, 1152, 1116, 1088, 1038, 993, 977, 794, 758, 741, 699. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (dt,  $J_1 = 7.1$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 8.66 (dt,  $J_1 = 8.8$ ,  $J_2 = J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 8.53 (ddd,

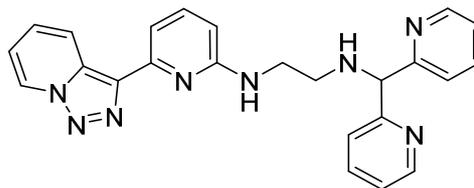
$J_1 = 4.9$ ,  $J_2 = 1.8$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 7.57 (td,  $J_1 = J_2 = 7.7$ ,  $J_3 = 1.8$  Hz, 2H), 7.47 (dd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 7.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.28 (ddd,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = 6.6$ ,  $J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 4.9$ ,  $J_3 = 1.2$  Hz, 2H), 6.97 (td,  $J_1 = J_2 = 6.8$ ,  $J_3 = 1.3$  Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1H), 5.72 (t,  $J_1 = J_2 = 4.8$  Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.49 - 3.56 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  159.37 (C), 158.69 (C), 150.04 (C), 149.21 (CH), 138.25 (C), 137.69 (CH), 136.55 (CH), 131.84 (C), 125.67 (CH), 125.23 (CH), 123.28 (CH), 122.22 (CH), 121.59 (CH), 115.64 (CH), 109.23 (CH), 106.57 (CH), 60.48 ( $\text{CH}_2$ ), 53.05 ( $\text{CH}_2$ ), 40.00 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS (ESI-TOF)**  $m/z$  Calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.2197 encontrado 437.2196. **MS** ( $m/e$  %) 409(10), 330(5), 317(4), 303(4), 301(48), 277(3), 258(4), 226(6), 212(29), 211(9), 210(100), 210(100), 167(9), 134(), 133(12), 119(4).

#### V.V.6. Procedimiento de síntesis de N1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]-N2-[di(piridin-2-il)metil]etan-1,2-diamina 35.

A una disolución de 1 mmol de 2,2'-dipiridilcetona y 1 mmol de **31a** en 20 ml de tolueno se le añaden 5 mg de ácido p-toluensulfónico (3% mol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 días, con una trampa de Dean-Stark para eliminar el agua. Después se enfría la mezcla hasta 50°C y se evapora el tolueno a vacío y a temperatura máxima de 50°C obteniéndose un aceite suficientemente puro para la reducción con  $\text{NaBH}_4$ .

El crudo obtenido de la precedente condensación se disuelve en 40 ml de MeOH y se enfría en un baño de hielo/ $\text{H}_2\text{O}$ . A la disolución fría se añaden 3 mmol de  $\text{NaBH}_4$  poco a poco y se deja en agitación a temperatura ambiente por 14 horas. Se evapora el MeOH a baja temperatura y al residuo se añaden 40 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La suspensión que se forma se deja en agitación 30 minutos. Se extrae la mezcla con diclorometano (3 X 20 ml) y los extractos combinados se lavan con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 X 10 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora el disolvente en vacío y a baja temperatura. El crudo se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla variable desde  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrNH}_2$  (95/5) hasta  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrNH}_2/\text{MeOH}$  (90/5/5).

*N1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-N2-(di(piridin-2-il)metil)etan-1,2-diamina 35.*

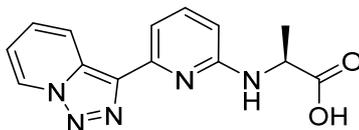


Aceite amarillo: (249 mg, 59%). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3417, 3303, 3045, 2917, 2850, 1632, 1587, 1568, 1524, 1488, 1463, 1429, 1315, 1263, 1243, 1149, 1113, 791, 741, 727, 699. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.62 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.9, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 4.8, *J*<sub>2</sub> = 1.7, *J*<sub>3</sub> = 0.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.4, *J*<sub>2</sub> = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (td, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7.7, *J*<sub>3</sub> = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.1, *J*<sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 7.5, *J*<sub>2</sub> = 4.9, *J*<sub>3</sub> = 1.1 Hz, 2H), 6.94 (td, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 6.9, *J*<sub>3</sub> = 1.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.2, *J*<sub>2</sub> = 0.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.56 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 5.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.96 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 5.9 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 161.28 (C), 158.55 (C), 150.02 (C), 149.28 (CH), 138.10 (C), 137.81 (CH), 136.76 (CH), 131.80 (C), 125.75 (CH), 125.16 (CH), 122.47 (CH), 122.37 (CH), 121.54 (CH), 115.64 (CH), 109.54 (CH), 106.35 (CH), 69.12 (CH), 47.05 (CH<sub>2</sub>), 42.18 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF) *m/z*** Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>423.2040, encontrado 423.2031. **MS (m/e %)** 395(4), 378(3), 238(3), 226(19), 225(13), 212(5), 210(100), 198(3), 170(2), 169(12).

#### V.V.7. Procedimiento general de síntesis de derivados acidoamino-piridiltriazolopiridina (39a-f) catalizada por cobre.

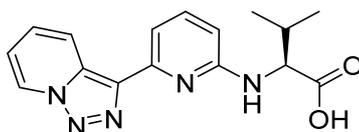
En un tubo de microondas se pone yodopiridiltriazolopiridina **14** (1 mmol), el correspondiente aminoácido (1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mmol) y CuI (0.1 mmol). Se sella el tubo con septum y se purga con ciclos vacío-argón. Se añaden 1.5 ml de DMA con una jeringa. Se deja en agitación a 90°C durante 48h. Se enfría la disolución, y se añaden 20 ml de acetato de etilo y 10ml de agua. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se añade bajo agitación ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 3. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (4 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (2 X 5 ml) y se secan con sulfato de sodio anhidro. Se evapora el disolvente a baja presión y a temperatura inferior a 40°C. Se purifica el residuo por precipitación o sonicación con iPr<sub>2</sub>O/MeOH.

Acido-(2S)-2-{{6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}propanoico **39a**.



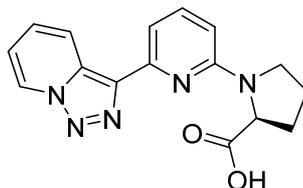
Sólido amarillo: (261mg, 92%); pf 150-152 °C (MeOH);  $[\alpha]_D^{25} = -0.8^\circ$  (MeOH). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3355, 2467, 1711, 1603, 1564, 1532, 1473, 1455, 1286, 1229, 1188, 1172, 1157, 1056, 980, 794, 744, 735, 701. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  9.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J_1 = 8.8$ ,  $J_2 = 6.9$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J_1 = J_2 = 6.9$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.62 (q,  $J_1 = J_2 = J_3 = 7.0$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  174.57 (C), 154.85 (C), 146.08 (CH), 140.80 (C), 133.14 (C), 130.96 (CH), 130.62 (C), 127.81 (CH), 119.18 (CH), 118.50 (CH), 110.31 (CH), 109.89 (CH), 51.87 (CH), 18.21 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calcd para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 284.1142, encontrado 284.1143. **MS** (m/e %) 210(10), 185(10), 183(100), 182(17), 169(8), 157(30), 156(9).

Acido-(2S)-3-metil-2-{{6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}butanoico **39b**.



Sólido amarillo: (267 mg, 86%); pf 76 °C (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = -69^\circ$  (MeOH). **IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>)** 3350, 3117, 2961, 2928, 2870, 1711, 1600, 1574, 1528, 1463, 1391, 1240, 1158, 799, 742, 702. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  8.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.13 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)**  $\delta$  177.39 (C), 159.91 (C), 150.22 (C), 139.03 (C), 138.5 (CH), 132.87 (C), 127.51 (CH), 126.36 (CH), 122.58 (CH), 117.76 (CH), 110.06 (CH), 109.27 (CH), 61.64 (CH), 31.92 (CH), 19.93 (CH<sub>3</sub>), 19.19 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 312.1465, encontrado 312.1463. **MS** (m/e %) 238(7), 185(12), 183(100), 182 (11), 157 (41), 156 (10).

Acido-(2S)-1-[6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]pirrolidin-2-carboxílico **39c**.



Sólido naranja: (294mg, 95%); pf 201 °C (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>) 3105, 2974, 2951, 2854, 1711, 1634, 1592, 1568, 1525, 1471, 1458, 1373, 1158, 1008, 793, 744, 730, 700. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.68 (dt,  $J_1 = 7.0$ ,  $J_2 = J_3 = 1.0$  Hz, 1H), 8.51 (dt,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.31 (ddd,  $J_1 = 8.9$ ,  $J_2 = 6.6$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 6.97 (td,  $J_1 = J_2 = 6.8$ ,  $J_3 = 1.2$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J_1 = 6.9$ ,  $J_2 = 2.2$  Hz, 1H), 4.75 (dd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 2.9$  Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 2.50 - 2.05 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.80 (C), 157.02 (C), 149.42 (C), 139.47 (CH), 137.18 (C), 131.66 (C), 126.81 (CH), 125.63 (CH), 120.30 (CH), 116.10 (CH), 111.01 (CH), 106.32 (CH), 61.28 (CH), 48.43 (CH<sub>2</sub>), 29.29 (CH<sub>2</sub>), 24.95 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI-TOF) m/z Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 310.1299, encontrado 310.1299. MS (m/e %) 236(9), 169(100).

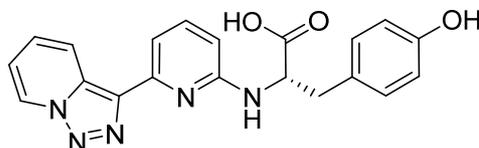
Acido-(2S)-3-fenil-2-([6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino)propanoico **39d**.



Sólido amarillo: (298mg, 83%); pf 178 °C (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>) 3336, 2952, 2921, 2852, 1634, 1595, 1567, 1538, 1526, 1495, 1454, 1162, 797, 742, 699. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J_1 = J_2 = 8$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J_1 = J_2 = 7.7$  Hz, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 7H), 6.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.2 - 4.6 (s<sub>a</sub>, 2H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.10 (dd,  $J_1 = 13.8$ ,  $J_2 = 8.9$  Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.00 (C), 157.16 (C), 149.69 (C), 138.67 (CH), 137.52 (C), 136.63 (C), 131.82 (C), 129.61 (2CH), 129.16 (2CH), 127.61 (CH), 126.52 (CH), 125.49 (CH), 120.98 (CH), 116.11 (CH), 111.54 (CH), 108.42 (CH), 51.22 (CH), 38.02 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI-TOF) m/z Calcd para

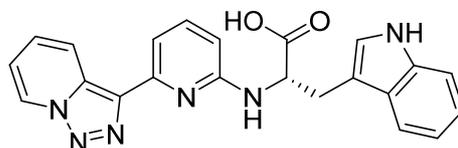
$C_{20}H_{18}N_5O_2$   $[M+H]^+$  360.1455, encontrado 360.1451. **MS** (m/e %) 286(10), 185(13), 183 (100), 157 (15).

Acido-(2S)-3-(4-hidroxifenil)-2-{{6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}propanoico **39e**.



Sólido amarillo: (334mg, 89%); pf 128 °C (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$  (MeOH); **IR (ATR)** ( $cm^{-1}$ ) 3270, 3120, 3014, 2950, 2925, 1709, 1613, 1574, 1514, 1461, 1371, 1238, 1171, 1042, 832, 798, 741. **RMN  $^1H$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ )**  $\delta$  8.83 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 5.5$  Hz, 1H), 3.21 (dd,  $J_1 = 14.0$ ,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J_1 = 14.0$ ,  $J_2 = 8.2$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz, MeOH- $d_4$ )**  $\delta$  177.62 (C), 159.30 (C), 157.23 (C), 150.21 (C), 138.85 (C), 138.64 (CH), 132.86 (C), 131.31 (2CH), 129.65 (C), 127.55 (CH), 126.35 (CH), 122.40 (CH), 117.72 (CH), 116.19 (2CH), 110.24 (CH), 109.25 (CH), 57.63 (CH), 38.31 (CH $_2$ ). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calcd para  $C_{20}H_{18}N_5O_3$   $[M+H]^+$  376.1404, encontrado 376.1409. **MS** (m/e %) 348 (9), 302 (14), 185 (21), 184 (19), 183 (100), 182 (7), 157 (24).

Acido-(2S)-3-(1H-indol-3-il)-2-{{6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il]amino}propanoico **39f**.

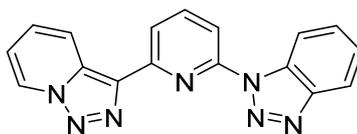


Sólido amarillo: (299mg, 75%); pf 147 °C (dec.);  $[\alpha]_D^{25} = +55^\circ$  (MeOH); **IR (ATR)** ( $cm^{-1}$ ), 3271, 2922, 1713, 1599, 1573, 1527, 1457, 1167, 798, 731. **RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  10.84 (s, 1H), 9.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H) 7.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.17 (td,  $J_1 = J_2 = 6.9$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 7.03 (td,  $J_1 = J_2 = 8$ ,  $J_3 = 0.9$  Hz, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 2H), 6.52 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 3.39 (dd,  $J_1 = 14.4$ ,  $J_2 = 4.3$  Hz, 2H), 3.20 (dd,  $J_1 = 14.4$ ,  $J_2 = 8.6$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  176.04 (C),

158.18 (C), 149.10 (C), 137.32 (CH), 137.01 (C), 136.14 (C), 130.96 (C), 127.51 (C), 126.80 (CH), 125.79 (CH), 123.77 (CH), 120.85 (CH), 120.65 (CH), 118.33 (CH), 116.35 (CH), 111.42 (CH), 110.93 (C), 107.77 (CH), 107.63 (CH), 55.75 (CH), 27.84 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calcd para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>399.1564, encontrado 399.1569. **MS** (m/e %) 399(1), 371(3), 325 (20), 310 (15)207 (10), 196 (25), 188 (30),184 (50),183 (65),169 (36),157 (70),146 (100),144 (30),130 (25),118 (33).

#### V.V.8. Síntesis del 1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **40** (B<sub>1</sub>PT).

En un tubo de microondas se pusieron el yodo derivado **14a** (312 mg, 0.97 mmol), benzotriazol (100 mg, 0.84 mmol), CuI (60 mg, 0.03 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg, 1 mmol) y dimetilsulfóxido (DMSO) (6 ml). La mezcla, se calentó a 120°C durante 12h. Pasado este tiempo se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a sequedad, obteniendo un crudo (0.5 g) que se purificó por cromatografía en columna de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y hexano en proporción 1:1. La primera fracción que se obtuvo resultó ser el compuesto 1-(6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3] triazol **40** (B<sub>1</sub>PT).



Sólido blanco: (0.250 g, 95%); pf 250°C (EtOH); **IR (ATR)(cm<sup>-1</sup>)** 3119,1601, 1571, 1526, 1458, 1285, 1159, 1044, 1023. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.84 (dd, J<sub>1</sub> = 7.1, J<sub>2</sub> = 1.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J<sub>1</sub> = 8.9, J<sub>2</sub> = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.60 (ddd, J<sub>1</sub> = 7.0, J<sub>2</sub> = 4.1, J<sub>3</sub> = 0.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J<sub>1</sub> = 8.2, J<sub>2</sub> = 7.2, J<sub>3</sub> = 1.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.11 (td, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 6.7, J<sub>3</sub> = 1.1 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 151.13(C), 150.95(C), 147.03(C), 139.97(CH), 136.81(C), 132.22(C), 131.78(C), 128.81(CH), 127.22(CH), 125.82(CH), 125.00(CH), 120.55(CH), 120.41(CH), 119.81(CH), 116.16(CH), 114.05(CH), 113.73(CH). **HRMS (ESI-TOF)** m/z Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314.1149, encontrado 314.1157. **MS** (m/e %) 314(5), 258(10), 257(100), 256(72), 231(19), 230(16), 229(17), 196(32), 195(28), 168(61), 167(100), 166(18), 140(69).

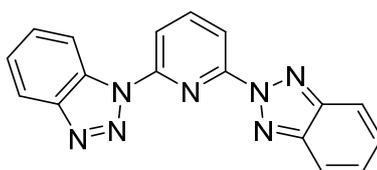
### V.V.9. Síntesis de la 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**).

#### Método A.

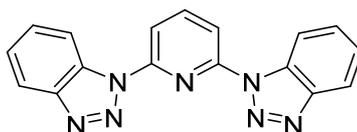
En un tubo de microondas seco y en atmosfera de argón, se pusieron benzotriazol (480 mg, 2.5 mmol), 2,6-dibromopiridina (266 mg, 1 mmol), t-butóxido de litio (260 mg, 2.8 mmol), CuI (190 mg, 1.2 mmol) y dimetilacetamida (DMA) (6 ml). La mezcla, se calentó con agitación a 90 °C durante dos días. Pasado este tiempo, la reacción se enfrió y se diluyó con agua y ácido clorhídrico. Se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhídrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se filtró y se concentró obteniendo un crudo de 0.9 g.

Por cristalización en etanol se obtuvo un sólido blanco (32mg, 9%) que se identificó como él 1-(6-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **42** (**B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>**). Las aguas de cristalización se evaporaron y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice. Se aisló una fracción que se identificó como 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina) **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**). (130 mg, 37.2%).

#### 1-(6-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **42** (**B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>**).



Sólido blanco: (32mg, 9%); pf 225 °C (EtOH); IR (ATR) (cm<sup>-1</sup>) 3110, 1602, 1577, 1489, 1473, 1435, 1294, 1141, 1070, 961. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.4, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 0.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.1, *J*<sub>2</sub> = 0.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.0, *J*<sub>2</sub> = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J*<sub>1</sub> = 8.1, *J*<sub>2</sub> = *J*<sub>3</sub> = 0.9 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.76 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 8.3, *J*<sub>2</sub> = 7.1, *J*<sub>3</sub> = 1.0 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H). HRMS Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>[M+H]<sup>+</sup>314.1149, encontrada 314.1149. MS(ESI) m/z (%): 314(2), 286(50), 258(100), 257(90), 256(10), 231(19), 230(5), 168(30), 167(41).

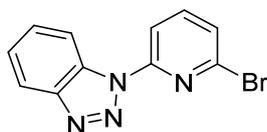
*2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina* **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**).

Sólido blanco. *mp* 210-215 °C (AcOEt/Hexano). IR (KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) 3108, 1600, 1576, 1489, 1463, 1294, 1206, 1140, 1038, 961. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.48 (dt,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = J_3 = 0.9$  Hz, 2H), 8.34-8.18 (m, 2H), 7.62 (ddd,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 7.0$ ,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H), 7.52 (ddd,  $J_1 = 8.1$ ,  $J_2 = 7.0$ ,  $J_3 = 1.1$  Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.45 (C), 147.34 (C), 142.37(CH), 131.79 (C), 129.64 (CH), 125.63 (CH), 120.79 (CH), 114.09 (CH), 113.99 (CH). HRMS Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314.1149, encontrada 314.1161. MS(ESI) *m/z* (%) 314(2), 257(20), 256(10), 196(40), 197(41), 168(30), 167(100), 140(80).

## Método B

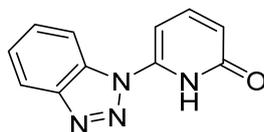
En un tubo sellado seco en argón, se pusieron benzotriazol (238 mg, 2mmol), 2,6-dibromopiridina (200 mg, 0.84mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (331 mg, 2.4mmol), CuI (25.6 mg, 0.16mmol) TMEDA (37.12mg, 0.32mmol) y dimetilsulfóxido (DMSO) (3ml). La mezcla, se agito a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se calentó con agitación a 90 °C durante 24h. Pasado este tiempo, la reacción se enfrió y se diluyó con salmuera. Se extrajo con diclorometano (3x25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se filtró, se concentró y se obtuvo un crudo (0.23g) que se purificó por cromatografía en columna de sílice usando cloroformo como eluyente. Se aisló una primera fracción que se identificó como 2,6-bis(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridina **41** (**B<sub>1</sub>PB<sub>1</sub>**) (74 mg, 28%).

La segunda fracción se identificó como el 1-(6-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)piridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **42** (**B<sub>1</sub>PB<sub>2</sub>**) (34mg, 13%). Posteriormente se aisló una fracción que se identificó como 1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol **43** (**B<sub>1</sub>PBr**) (60mg, 26%) y finalmente se aisló un sólido que se identificó como 6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piridin-2(1H)-one **44** (**B<sub>1</sub>POH**) (31mg, 17%).

*1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol* **43** (**B<sub>1</sub>PBr**).

Sólido blanco. pf 114-116 °C, lit 114-116 °C (**14EJOC6493**). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 151.08, 146.74, 140.83, 140.02, 131.24, 129.28, 126.14, 125.25, 119.91, 114.70, 112.58

6-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)piridin-2(1*H*)-ona **44 (B<sub>1</sub>POH)**.



Aceite. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

**VI. AMINOPIRIDILTRIAZOLOPIRIDINAS Y AMINOACIDOPI-  
RIDILTRIAZOLOPIRIDINAS SENSORES POTENCIALES.  
ESTUDIOS PRELIMINARES DE INTERACCIÓN  
CON DISTINTOS SUSTRATOS.**



## VI.I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

E. V. Anslyn define el concepto de sensor como “una molécula que actúa como un indicador químico en un instrumento que produce una señal indicativa de la presencia de un analito” **(B-11MI01)**.

En la actualidad el desarrollo de sensores es un campo de investigación de gran importancia debido principalmente a la cantidad de aplicaciones que tienen los sistemas basados en la transducción de señales **(B-11MI01)**. Generalmente señales químicas o físicas se transforman en señales ópticas dando informaciones de tipo cualitativo y/o cuantitativo **(13CSR8649)**.

Entre los tipos de sensores más investigados están los de naturaleza orgánica o metalorgánica que varían sus propiedades ópticas por interacción, generalmente no covalente, con el analito **(14CSR4684)**.

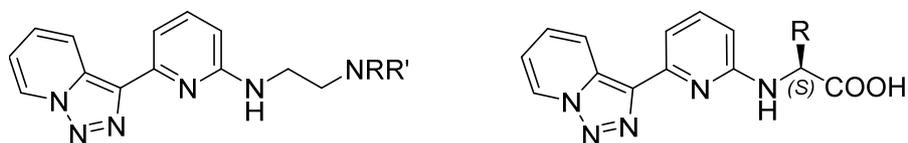
La mayor parte de los sensores son moléculas más o menos sencillas, solubles en disolventes polares apróticos como acetonitrilo, dimetilsulfoxido, THF o en disolventes próticos como metanol y etanol. En la bibliografía se encuentran también, aunque en menor medida, sensores activos en agua y mezclas agua-disolvente orgánico **(14T137)**.

Un avance importante se ha llevado a cabo al desarrollarse una gran variedad de sensores en diferentes soportes. En este campo, cabe destacar, nanopartículas que en presencia del analito cambian su estado de agregación y sus propiedades ópticas **(04CEJ5570)**. Otro tipo de reconocimiento molecular se basa en la utilización de sensores obtenidos por impresión molecular del analito en matrices poliméricas **(99TAC192)**. También los complejos de tipo MOF (*metal organic framework*) han sido investigados como sensores. Se han evidenciado cambios en propiedades ópticas en presencia de analitos gaseosos, de vapores de disolventes y de analitos en disolución orgánica **(12CR1105)**.

Gran parte del trabajo desarrollado en la preparación de sensores **(B-11MI01)** se basa en las variaciones de los espectros de absorción (UV-Vis) y de Emisión (Fluorescencia) de los sensores cuando interaccionan con el analito. Estas técnicas son extremadamente útiles ya que permiten observar los cambios espectroscópicos en pequeñas concentraciones, en tiempo real y lo que es más importante cuantificarlas.

En el campo de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas, el desarrollo de sensores se ha llevado a cabo en los últimos diez años, desde que se descubrió que las ariltriazolo-piridinas eran moléculas fluorescentes **(96JHC991, 06TL8101)**, de carácter básico y con elevada capacidad coordinante. La combinación de estas propiedades condujo a la preparación de ligandos polinitrogenados fluorescentes capaces de reconocer cationes y aniones **(06JOC9030) (09NJC2102) (12T3701) (14CP124) (15CP295) (15OBC4903)**.

Con estos antecedentes, se ha desarrollado el cuarto y último objetivo de esta tesis doctoral, que se basa en un estudio preliminar de las propiedades ópticas de los derivados aminopiridiltriazolopiridínicos y aminoacidopiridiltriazolopiridínicos descritos en el capítulo V y la interacción de algunos de ellos con moléculas de interés biológico como:  $\text{CO}_2$ ; ácidos orgánicos mono, di y tricarbónicos; nucleótidos y los cationes biológicamente relevantes cobre(II) y zinc(II) (**Figura VI.1**).



**Figura VI.1.** Derivados etilendiaminopiridiltriazolopiridínicos y aminoacidopiridiltriazolopiridínicos.

Los compuestos sintetizados en el capítulo anterior a partir de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina contienen un grupo fluoróforo (triazolopiridina-piridina) unido a un grupo polinitrogenado capaz de interactuar con protones, cationes inorgánicos y ácidos orgánicos dando lugar a cambios en las propiedades espectroscópicas y constituyendo de este modo un nuevo tipo de sensor basado en la química de las triazolopiridinas. Además, estos compuestos cuando están coordinados con cationes pueden formar complejos ternarios que podrían actuar como sensores de aniones, de forma semejante a otros ejemplos publicados por el grupo de investigación donde se ha realizado esta tesis (**06JOC9030**; **09NJC2102**; **12T3701**).

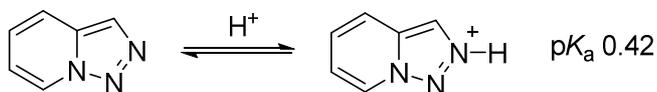
## VI.II. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

En estos antecedentes se describirán tres aspectos importantes en la química del sistema triazolopiridínico: su protonación; su capacidad coordinante y por último, su aplicación como sensores moleculares.

### VI.II.1. Protonación de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

Como ya se comentó en el **capítulo II**, la posición de protonación en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina fue establecida por Armarego, sugiriendo que ocurre exclusivamente en el nitrógeno N2, basándose en los valores de  $\text{pK}_a$  obtenidos a

través de estudios espectroscópicos de UV (**65JCS2778**). El valor de  $pK_a$  obtenido por Armarego relativo a la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina fue de 0.42 indicando la naturaleza poco básica de este compuesto comparándolo con el  $pK_a$  de la piridina 5.2 (**Esquema VI.1**) (**B-00MI03**).

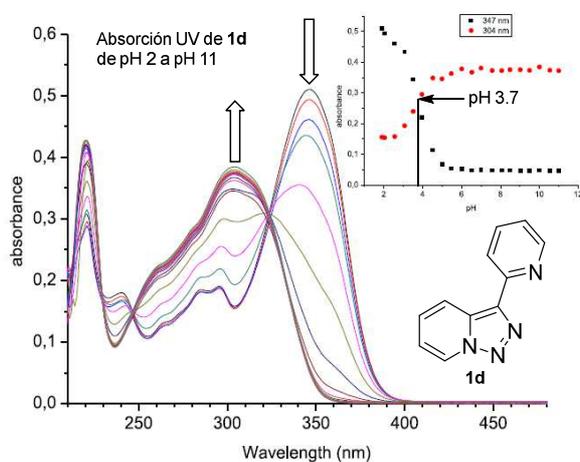


**Esquema VI.1.** Protonación de la triazolopiridina.

La posición de protonación en el N2 ha sido confirmada posteriormente al estudiar la cuaternarización de las triazolopiridinas con haluros de alquilo comprobando la posición de cuaternarización por estudios espectroscópicos de DIFNOE, y demostrando inequívocamente que la alquilación ocurre en N2 (**90JCR(S)9**, **90JCR(M)347**). Posteriormente, un segundo trabajo, que se apoya en cálculos teóricos, confirmó que efectivamente el N2 es la posición de cuaternarización o protonación más favorecida (**93T4307**).

Nuevos estudios de protonación en triazolopiridinas no se realizaron hasta el año 2014 donde Jullian, Abarca y colaboradores (**14CP124**), estudiaron la protonación de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** por UV.

En la **figura VI.2** se muestra el espectro de absorción de **1d** en función del pH. De este experimento, se obtiene un valor de  $pK_a$  de 3.7, indicando que solo se protona un nitrógeno de los dos posibles el N2 y el Npiridínico.



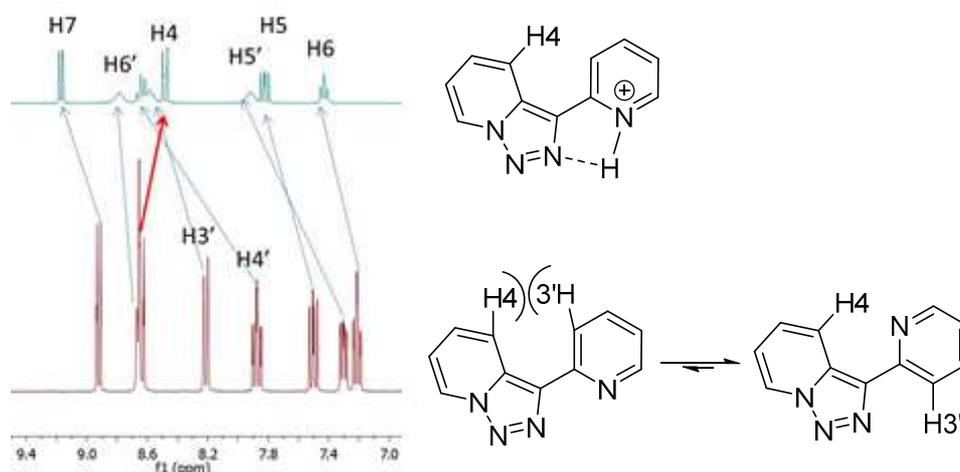
**Figura VI.2.** Espectros de absorción UV de **1d** en agua desde pH 2 a pH 11.

Estos autores determinan por valoración UV/Vis y por cálculos mecanocuánticos que es el nitrógeno piridínico el que se protona y el nitrógeno N2 triazólico coordina por un puente de hidrógeno estabilizando la forma monoprotónada (**14CP124**).

Abarca y colaboradores han estudiado este mismo problema por RMN  $^1\text{H}$  disolviendo la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** en metanol deuterado y añadiendo posteriormente ácido trifluoroacético.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **1d** muestra cada una de las señales fácilmente asignable por estudio de las constantes de acoplamiento y HH COSY. Se observa un desapantallamiento de la señal relativa al protón H4 que indica una conformación "*s-trans*", lo que se explica porque el anillo de piridina puede rotar libremente y asume la posición mayoritaria "*s-trans*" para evitar el impedimento estérico del protón piridínico H3' con el H4 del núcleo de triazolopiridina (**Figura VI.3 abajo**).

Cuando la piridil-triazolopiridina se protona, los átomos de hidrogeno del anillo piridínico H3', H4' y H5' se desapantallan considerablemente, pero en el núcleo de triazolopiridina el protón H4 sufre un apantallamiento como consecuencia de adoptar el anillo de piridina una conformación "*s-cis*" gracias a la protonación y la formación de un puente de hidrógeno como se muestra en la **figura VI.3 arriba**.

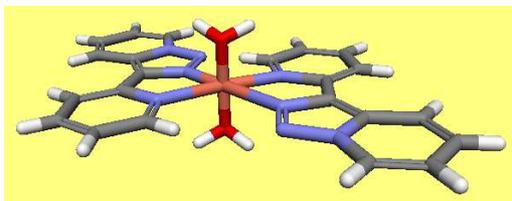


**Figura VI.3.** Estudio de protonación de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** por RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOH-}d_4$ ).

### VI.II.2. Química de coordinación de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

Los primeros trabajos de triazolopiridinas, como ligandos mono coordinantes, datan de los años 90.

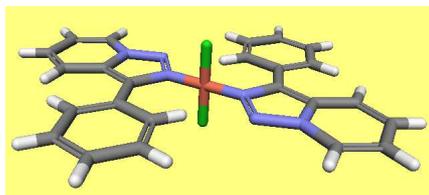
La primera evidencia de la capacidad coordinante de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d**, es del año 1994. En este trabajo (**94JCS(D)2651**) Battaglia y colaboradores preparan un complejo de cobre de **1d**  $[\text{Cu}(\mathbf{1d})_2(\text{OH}_2)_2][\text{NO}_3]_2$  de estructura representada en **figura VI.4**.



**Figura VI.4.** Estructura del complejo  $[\text{Cu}(\mathbf{1d})_2(\text{OH}_2)_2][\text{NO}_3]_2$ .

En la **figura VI.4**, se observa que los nitrógenos implicados son el nitrógeno piridínico y el N2 triazólico.

La 3-feniltriazolopiridina **1c**, coordina con cloruro de cobre para dar lugar a un compuesto de coordinación (**98JCS(D)1025**) (**Figura VI.5**). En este caso la triazolopiridina actúa como ligando monodentado asumiendo el cobre una disposición tetraédrica.



**Figura VI.5.** Estructura del complejo  $[\text{Cu}(\mathbf{1c})_2\text{Cl}_2]$ .

En el 1999 Ballesteros *et al.* (**99POL3129**) prepararon y caracterizaron otro complejo de cobre (II) pero utilizando la 3-metiltriazolopiridina **1b** y nitrato de cobre.

El compuesto obtenido en forma cristalina resultó ser  $[\text{Cu}(\mathbf{1b})_2(\text{ONO}_2)_2(\text{OH}_2)]$  donde el cobre se encuentra coordinado en forma de octaedro alargado y fuertemente distorsionado (**Figura VI.6**).

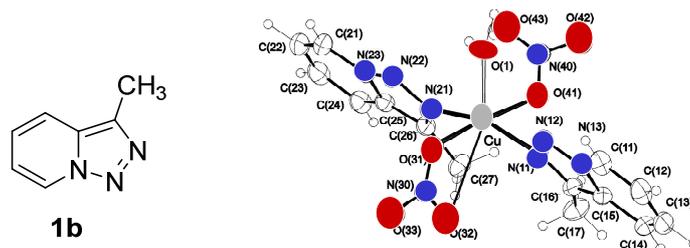


Figura VI.6. Estructura del complejo  $[\text{Cu}(\mathbf{1b})_2(\text{ONO}_2)_2(\text{OH}_2)]$ .

La piridiltriazolopiridina **1d** ha sido acomplejada con hierro(II) y diferentes aniones, en relaciones estequiométricas diferentes. En este trabajo (**03IC4782**) los autores prepararon el complejo paramagnético mononuclear  $[\text{Fe}(\mathbf{1d})_3](\text{BF}_4)_2$  (**Figura VI.7**), y los complejos mononucleares neutros  $[\text{Fe}(\mathbf{1d})_2(\text{NCS})_2] \cdot 2\text{CHCl}_3$ , y  $[\text{Fe}(\mathbf{1d})_2(\text{NCSe})_2]$  que mostraron capacidad de spin crossover. El derivado con otro contraión  $\text{NCSe}^-$  ha sido también resuelto por rayos X y se han determinado sus estados cristalinos de alto y bajo espín (**13CEC3455**).

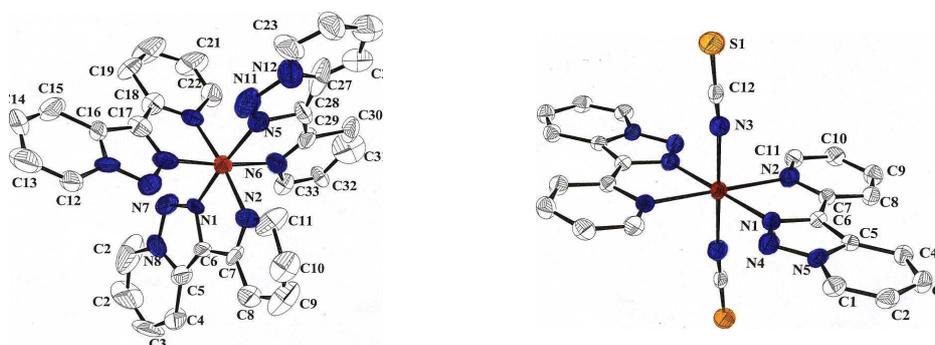


Figura VI.7. Complejos de la 3-(piridin-2-il)triazolopiridina **1d** con Fe(II).

También se han publicado varios ejemplos de complejos de este mismo ligando con Ru(II) (**Figura VI.8**) (**08ICC595**, **13AAC606**). Las propiedades espectroscópicas y electroquímicas de estos ligandos se han estudiado, debido al indudable interés de este tipo de compuestos.

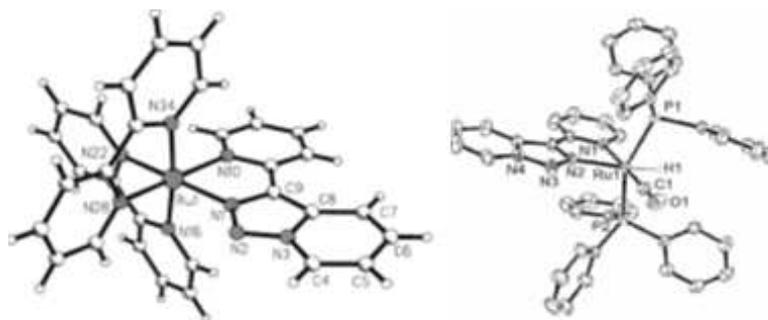


Figura VI.8. Complejos de Ru(II) con 3-(piridin-2-il)triazolopiridina **1d**.

Un último estudio sobre el derivado piridiltriazolopiridínico se publicó recientemente y demostraba la capacidad de 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** incluida en una ciclodextrina de detectar de manera selectiva iones níquel en medio acuoso (**14CP124**) (Figura VI.9). En todos los casos la piridiltriazolopiridina **1d** se comporta como un sistema isoestructural a la 2,2'-bipiridina.

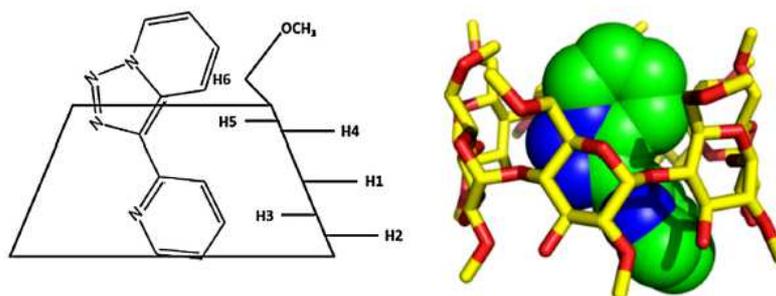
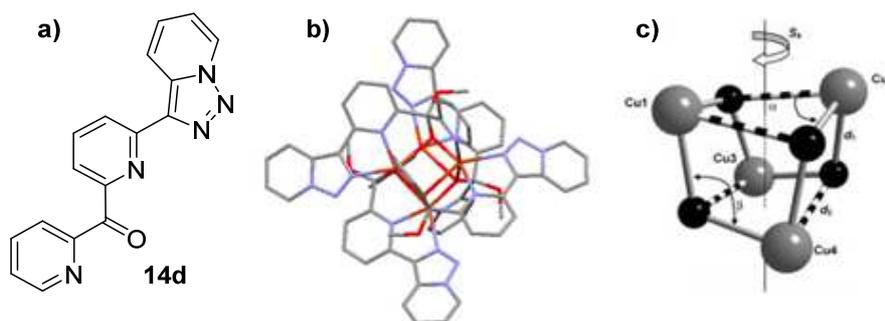


Figura VI.9. Complejos **1d-DM-CD** descrito por Jullian y Abarca.

Dadas las propiedades de piridiltriazolopiridina como la fluorescencia y capacidad coordinante, el grupo de investigación donde se ha desarrollado esta tesis, ha preparado diferentes derivados basados en este compuesto y estudiado su capacidad de coordinación.

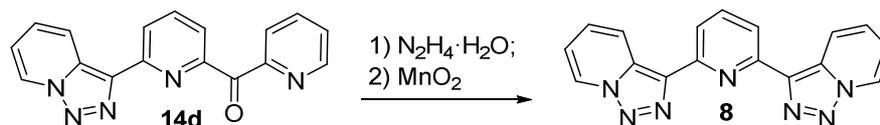
Mediante la metodología de funcionalización de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1d** por litación regioselectiva seguida de adición de picolinato de etilo y de isomerización espontánea anillo cadena anillo (típico de las triazolopiridinas) (**12T3701**) se obtuvo el producto(6-([1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il)piridin-2-il)(piridin-2-il)metanona **14d** representado en la figura VI.10a, (**98T15287**, **04T4785**).



**Figura VI.10.** Complejo tetranuclear de Cu(II) con (6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)(piridin-2-il)metanona **14d**.

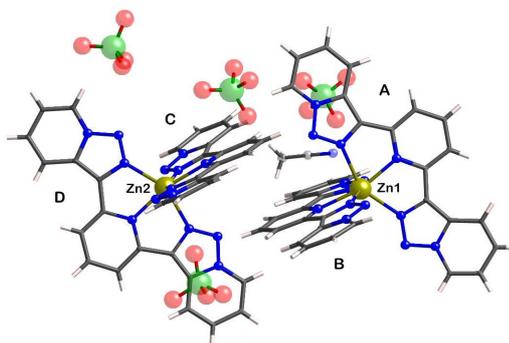
Con este derivado ha sido preparado el complejo multinuclear  $[\text{Cu}(\mathbf{14d})]_4(\text{NO}_3)_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (**Figura VI.10b**) donde los cuatro átomos de cobre(II) y los cuatro átomos de oxígeno de los cuatro sistemas **14d** forman un núcleo con estructura de cubano distorsionado (**07EJI4574**).

A partir de **14d** por reacción con hidrazina y posterior oxidación con dióxido de manganeso, se obtuvo un compuesto simétrico, la 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina **8** (**Esquema VI.2**), que forma complejo con Zn(II) (**Figura VI.11**).



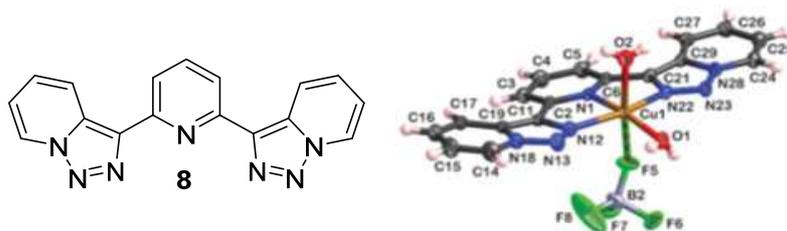
**Esquema VI.2.** Ruta sintética para la preparación de **8**.

La estructura de este complejo, fue determinada por difracción de rayos X y mostró que actuaba como un ligando tridentado, semejante a la terpiridina (**09NJC2102**). Posteriormente, se comprobó que esta molécula era un sensor adecuado de Zn(II), ya que la emisión del ligando aumentaba en presencia de estos cationes.



**Figura VI.11.** Complejo de la 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina **8** con Zn(II).

También el derivado **8** forma complejos con diferentes estequiometrías con metales como el cobre como se demostró recientemente (**13CEC1836**), presentando además interesantes propiedades magnéticas (**Figura VI.12**).



**Figura VI.12.** Complejo de Cu(II) con 2,6-bis([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridina **8**.

Así pues, las triazolopiridinas son excelentes ligandos polinitrogenados que pueden usarse para diseñar sistemas monodentados, bidentados, tridentados, etc. para coordinar con cationes metálicos (**11CCR485**) y poder utilizar las propiedades de estos complejos en el campo del magnetismo y sobre todo en el campo de los sensores.

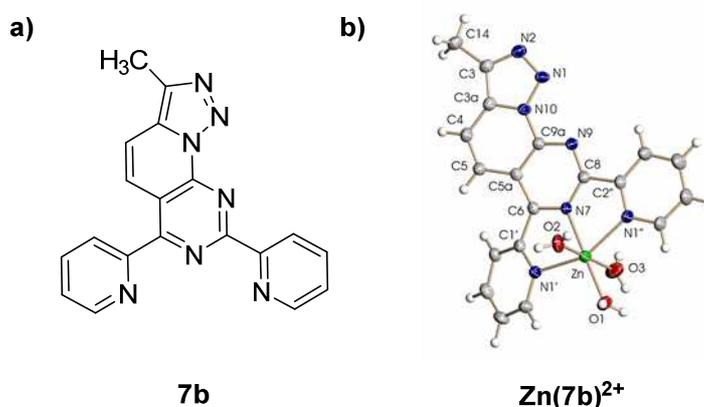
### VI.II.3. Sensores derivados de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas.

En 1996 Latham y Stanforth (**96JHC991**) describieron las propiedades fluorescentes de algunas triazolopiridinas sustituidas. La primera referencia en torno a la utilidad como sensores de las triazolopiridinas la encontramos en un trabajo de

Reddington (**98SCI1735**) donde se emplea la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** como indicador fluorescente de Ni(II) en un trabajo de química combinatoria; curiosamente en este artículo no se describe las razones que motivaron la elección de esta triazolopiridina como sensor.

En el año 2006 Abarca y colaboradores determinaron la capacidad de emisión y los altos rendimientos cuánticos de numerosas triazolopiridinas sustituidas (**06TL8101**) aumentando con ello, el interés de estos compuestos.

Los mismos autores publicaron el primer sensor fluorescente de metales y aniones basado en la estructura de las triazolopiridinas como fluoróforo (**06JOC9030**). 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 **7b** (**Figura VI.13a**), preparada por reacción de la 7-litio-3-metiltriazolopiridina con 2-cianopiridina en una compleja reacción (**02ARK52**, **05ARK71**), experimenta importantes cambios espectroscópicos especialmente en su emisión de fluorescencia en presencia de Zn(II).



**Figura VI.13.** Complejo de Zn(II) con la 3-metil-triazolopiridopirimidina **7b**.

Además, el complejo de Zn(II) (**Figura VI.13b**) actúa como sensor de nitritos, en presencia de nitratos, y también de aminoácidos formando complejos ternarios observables por el cambio en su emisión de fluorescencia.

Como se ha expuesto en el apartado anterior, el compuesto **8** forma un interesante complejo con Zn(II) (**09NJC2102**) y se comprobó que esta molécula era un sensor adecuado de Zn(II), ya que la emisión del ligando aumentaba notablemente en presencia de estos cationes como se muestra en la **figura VI.14**. en este caso el compuesto **8** actúa como fluoróforo y como ligando. Además este complejo resultó ser un sensor eficaz de aniones cianuro y nitrito con un incremento notable de la fluorescencia.

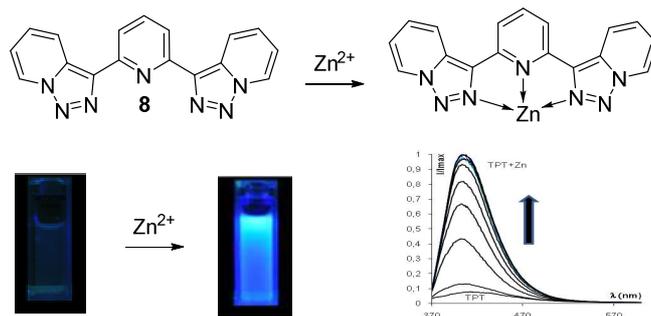


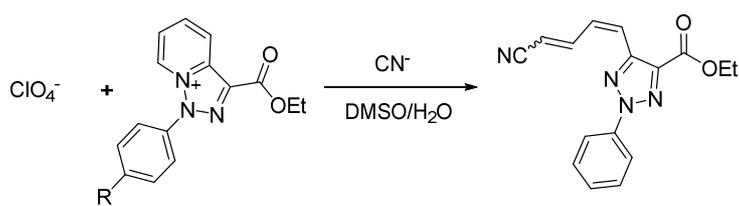
Figura VI.14. Cambio de la fluorescencia de **8** con Zn(II).

Recientemente (**12T3701**) se ha descrito que el (6-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)(naftalen-2-il)metanol (**Figura VI.15**) presenta las mismas propiedades de reconocimiento de cationes Zn(II) y aniones cianuro y nitrito que el complejo de **8** con Zn<sup>2+</sup>. El sistema fluoróforo sigue siendo una piridiltriazolopiridina y en este caso es un sistema tridentado con un cromóforo [**N,N,O**].



Figura VI.15. (6-([1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)piridin-2-il)(naftalen-2-il)metanol.

Más recientemente, en 2013 Aprahamian y colaboradores han publicado la síntesis de varias sales de N1-triazolopiridinio y han descrito la actividad de estas moléculas como sensores de aniones cianuro (**13OL2386**), (**13CC4160**). 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 VI.3**). Por lo que estas sales actuarían como sensores no reversibles.



Esquema VI.3. Apertura de la sal de triazolopiridinio.

## VI.III. RESULTADOS Y DISCUSION.

## VI.III.1. Propiedades espectroscópicas de absorción UV y emisión de fluorescencia de aminopiridiltriazolopiridinas.

La determinación de las propiedades espectroscópicas es un aspecto de importancia fundamental para el desarrollo de moléculas fluorescentes que presenten capacidad discriminante frente a diferentes analitos y que puedan ser aplicadas como sensores químicos o marcadores selectivos. En este apartado se discuten los espectros de absorción UV y de emisión de fluorescencia de disoluciones etanólicas de los productos **31a**, **31e-h**, **32-35** (Figura VI.16).

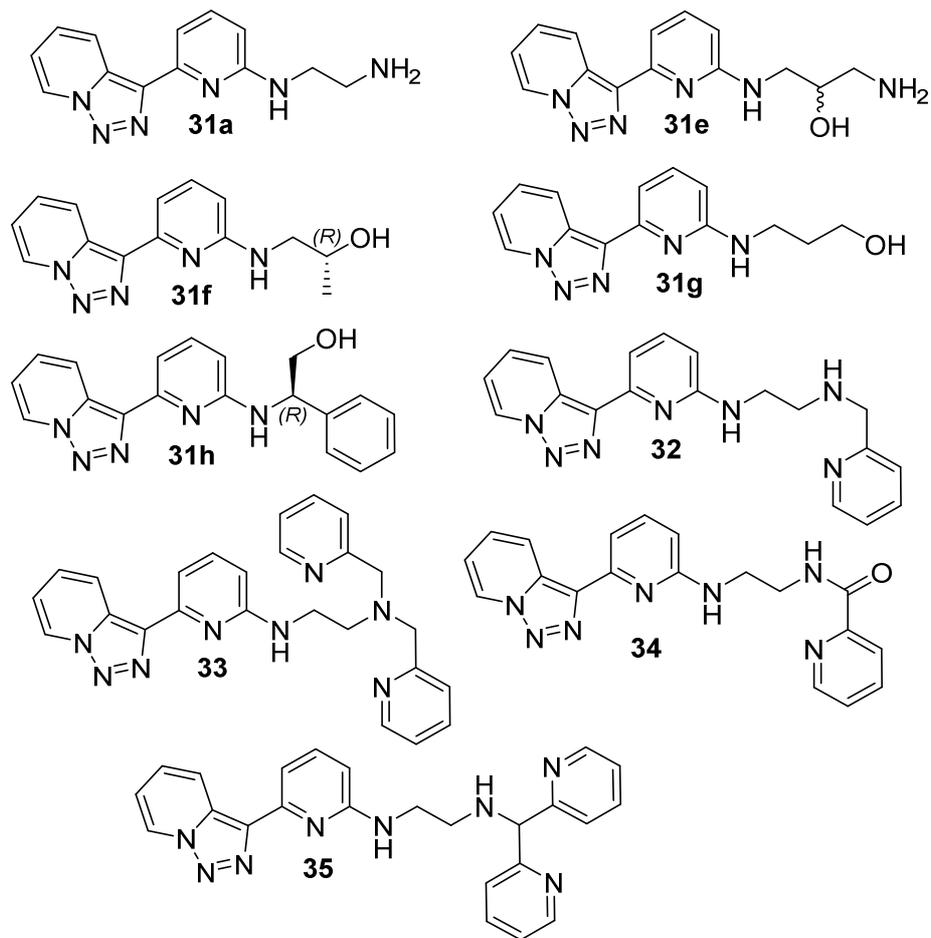
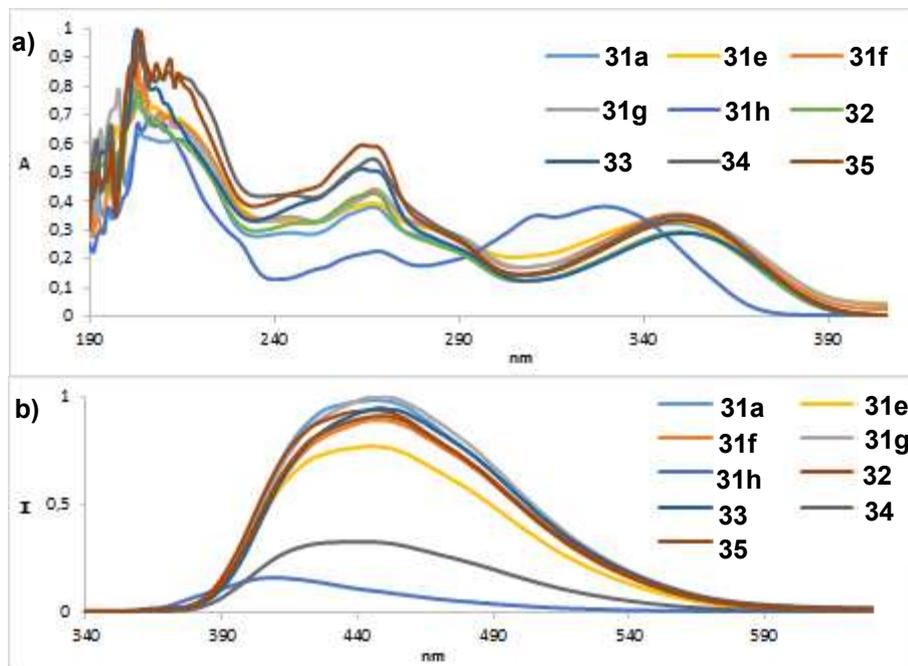


Figura VI.16. Productos estudiados por UV y fluorescencia.

Para llevar a cabo estos estudios, se han determinado los espectros de UV en etanol (96%) a una concentración  $10^{-4}$  M y a 25 °C de algunas de la aminopiridiltria-zolopiridinas más representativas descritas en el capítulo V.

Los espectros UV muestran tres absorciones sobre 200 nm, 250 nm y 350 nm como se observa en los espectros representados en la **figura VI.17**.



**Figura VI.17. a)** Espectros de absorción UV ; **b)** espectros de emisión de fluorescencia, de algunas aminas de interés a la concentración de  $10^{-4}$  M en disolución de EtOH 96%.

Paralelamente hemos estudiado la fluorescencia de estas aminas observando que emiten todas ellas en el rango de 410 – 450 nm al excitar sobre la longitud de absorción. En la **tabla VI.1** se recogen los resultados observados.

La introducción del grupo aminosustituido en la posición 6' de la piridina (**Figura VI.18**) provoca un desplazamiento batocrómico en el espectro UV, en relación a la banda de absorción del **1d** con máximo en 304 nm (**14CP124**), y un efecto hipercrómico de al menos dos órdenes de magnitud con un coeficiente de extinción molar grande ( $\log \epsilon$ : 4.98 – 5.1), también se incrementa la fluorescencia.

Tabla VI.1					
	log $\epsilon$	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	Stokes	I <sub>rel</sub>
<b>31a</b>	5.02	348	444	<b>96</b>	<b>98</b>
<b>31e</b>	5.04	345	445	<b>100</b>	<b>77</b>
<b>31f</b>	5.06	350	448	<b>98</b>	<b>93</b>
<b>31g</b>	5.05	350	449	<b>99</b>	<b>100</b>
<b>31h</b>	5.09	329	410	<b>81</b>	<b>16</b>
<b>32</b>	4.98	350	448	<b>98</b>	<b>94</b>
<b>33</b>	4.97	351	450	<b>99</b>	<b>94</b>
<b>34</b>	5.05	349	437	<b>88</b>	<b>33</b>
<b>35</b>	5.04	350	450	<b>100</b>	<b>93</b>

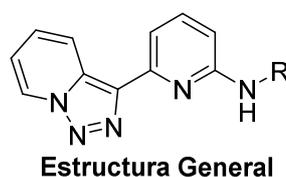
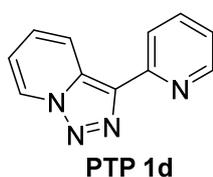


Figura VI.18. PTP 1d y estructura general de los derivados aminados.

Sorprende que en fluorescencia el derivado **31h** posea la menor intensidad de emisión, esto podría deberse a la presencia del anillo bencénico ya que los otros análogos alcohólicos sin fenilo presentan una intensidad de emisión de fluorescencia a 449 nm mucho más intensa. El derivado **31h** solo tiene un 16% de fluorescencia relativa.

Por otra parte los derivados **31a, 31f, 31g, 32, 33** y **35** presentan espectros similares de UV y fluorescencia en absorción a los 350 nm y en emisión a 444-450 nm (ver Tabla VI.1) con intensidades relativas superiores al 90%.

El compuesto **34** presenta un comportamiento similar en UV pero en fluorescencia presenta un hipocromismo considerable en relación con los miembros de esta familia **31a, 32, 33** y **35**.

La fluorescencia de estos sustratos junto con su capacidad coordinante, permite proponerlos como moléculas que podrían incorporarse como fluoróforos en diferentes sistemas, actuando como sensores fluorescentes.

### VI.III.2. Estudios de interacción de etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a** y derivados con distintos sustratos.

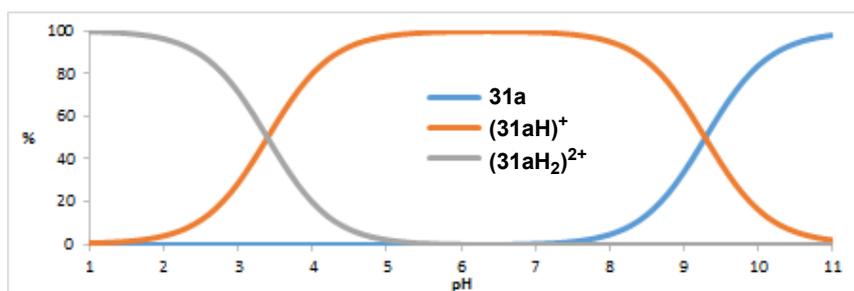
#### VI.III.2.1. Introducción.

En la búsqueda de sensores químicos o marcadores selectivos de moléculas, una vez determinadas las características espectroscópicas principales de los candidatos como sus absorciones UV y las emisiones de fluorescencia se ha centrado la investigación sobre el derivado **31a** que ha sido estudiado frente a cambios de pH en presencia de diferentes sustratos como algunos iones metálicos ( $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) y compuestos orgánicos fisiológicos (nucleótidos y ácidos orgánicos).

#### VI.III.2.2. Caracterización potenciométrica y UV/Vis de **31a** en disolución acuosa entre pH 1 y pH11.

En primer lugar, se estudió el comportamiento ácido-base en disolución acuosa de la etilendiaminopiridiltriazolopiridina **31a** como compuesto modelo por vía potenciométrica.

En la **figura VI.19** se muestra el diagrama obtenido con este estudio. Las tres curvas representan las fracciones molares en porcentaje de tres diferentes especies derivadas de **31a** en función del pH.

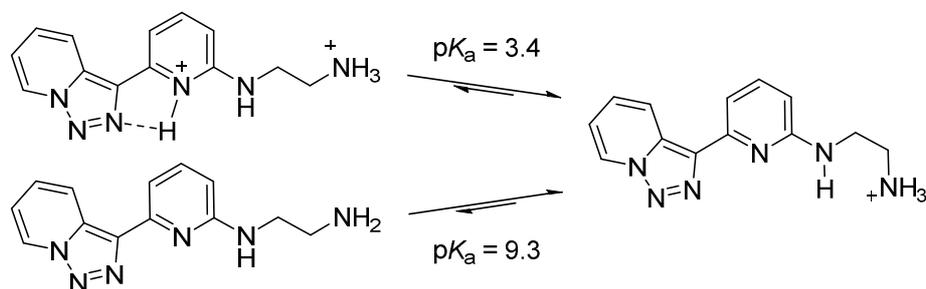


**Figura VI.19.** Diagrama de distribución de **31a** desde pH 1 a pH 11 obtenido con metodo potenciométrico.

Cuando **31a** se encuentra a pH 1 solo existe en la forma diprotonada (**31aH<sub>2</sub>**)<sup>2+</sup> (curva gris). Subiendo el pH se observa la formación de (**31aH**)<sup>+</sup> que llega a una fracción molar del 50%, o sea en el primer punto equivalente, a pH de 3.4 similar al valor obtenido por Jullian y Abarca para la piridiltriazolopiridina **1d** ( $pK_a$  3.7) (**14CP124**). Alrededor de pH 6,3 se observa la presencia exclusiva de (**31aH**)<sup>+</sup> y solo a valores mayores de pH 7, (**31aH**)<sup>+</sup> empieza a disminuir pasando a la forma **31a** y

evidenciando un segundo punto equivalente a pH 9.3, un valor similar a la etilendiamina ( $pK_a$  9.98).

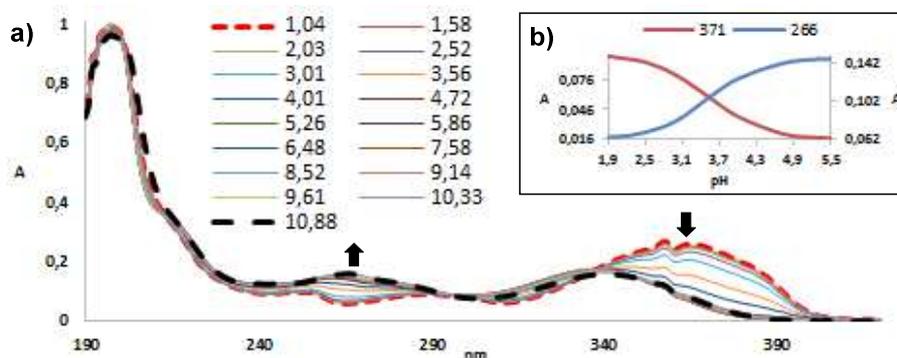
En el siguiente esquema (**Esquema VI.4**) se representan las tres especies derivadas de **31a**, que se forman durante la valoración ácido-base.



**Esquema VI.4.** Comportamiento ácido-base de la etilendiamino-piridil-triazolopiridina **45a** a diferentes pH.

Como indican los  $pK_a$  obtenidos por potenciometría, el grupo más básico resulta ser la amina primaria terminal mientras que el nitrógeno piridínico es el segundo centro más básico y cuando este centro se protona el nitrógeno N2 triazólico puede coordinar con el protón mediante un puente de hidrógeno de forma análoga a la descrita para la **1d** por estudios de RMN  $^1H$  (ver pag. 213-214).

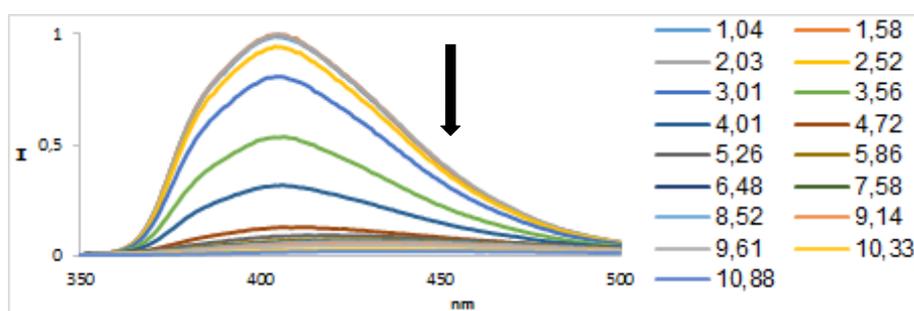
El análisis espectrofotométrico UV de **31a** en disolución acuosa desde pH 2 hasta pH 10 muestra la variación de absorbancia principalmente en dos bandas (**Figura VI.20a**).



**Figura VI.20.** a) Espectros de absorción UV del **31a** de pH 1 a pH 11; b) absorción UV a 371 nm y 266 nm.

La transición más energética que presenta un cambio de absorción se encuentra a 266 nm y sufre un incremento de intensidad con el aumento del pH sin un evidente desplazamiento en su longitud de onda. Una ulterior transición que cambia en su absorción se encuentra a 371 nm y manifiesta una pérdida de absorbancia importante sin cambio en su longitud de onda. En la figura **VI.20b** se observa en detalle la variación de absorbancia a las dos longitudes de onda indicadas en función del pH. Esta gráfica evidencia la coincidencia de los dos puntos de inflexión alrededor de pH 3,7. A dos diferentes longitudes de onda, 296 nm y 335 nm se encuentran puntos isobstéticos que indican la presencia de especies en equilibrio. Estos datos concuerdan con los resultados previos obtenidos por potenciometría.

Las características ácido-base de **31a** han sido también analizadas por fluorescencia en disolución acuosa. Para la irradiación de las muestras se ha utilizado la longitud de onda del punto isobstético a 335nm del espectro de absorbancia UV. La grafica que resulta se representa en la **figura VI.21**.



**Figura VI.21.** Espectros de fluorescencia de **31a** desde pH 1 a pH 11.

El análisis de fluorescencia muestra una variación importante de intensidad de emisión dependiente del pH. El máximo de intensidad se encuentra a 426 nm a pH 2 y decae rápidamente antes de pH 6 demostrando que la especie más fluorescente de **31a** es la diprotonada (**31aH<sub>2</sub>**)<sup>2+</sup>. Este resultado se puede visualizar solapando el espectro de fluorescencia con el estudio potenciométrico como se ha representado en la **figura VI.22**.

La curva amarilla representa la intensidad de emisión de fluorescencia de **31a** en función del pH. Como se observa, las dos curvas resultan tener el mismo perfil de tipo sigmoideo y solo ligeramente desplazados uno de otro, confirmando la forma diprotonada (**31aH<sub>2</sub>**)<sup>2+</sup> como la principal responsable de la intensidad de emisión de fluorescencia.

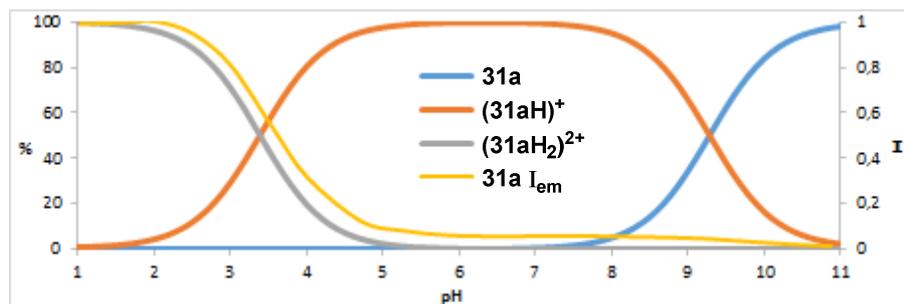


Figura VI.22. Diagrama potenciométrico y curva de emisión de **31a** de pH 1 a pH 11.

La fuerte emisión de la forma diprotonada de **31a** se puede explicar considerando los dos factores principales en la emisión de fluorescencia o sea la formación de una carga positiva en el grupo piridil triazolopiridínico y la estabilización de una estructura con menor libertad rotacional gracias a la formación del puente de hidrógeno entre el nitrógeno triazólico N2 y el nitrógeno piridínico (**Figura VI.23**).

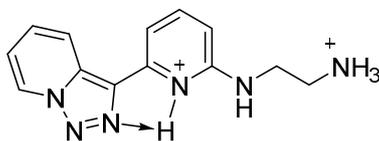


Figura VI.23. Introducción de rigidez por protonación de **31a**.

Para confirmar estos resultados se hizo un estudio por RMN  $^1\text{H}$ . El producto **31a** se disolvió en  $\text{DMSO-}d_6$  y se registraron los espectros tanto en medio neutro como en medio ácido con ácido trifluoroacético (**Figura VI.24**).

De la comparación de los dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de la **figura VI.24** se observa que el protón H4 es el que solo sufre un apantallamiento cuando se añade ácido trifluoroacético (espectro b) a la disolución de **31a** en DMSO. Esta evidencia permite la hipótesis de la existencia de dos conformaciones de **31a** donde la predominante a pH neutro (a temperatura ambiente) es la “*s-trans*” tal como ocurre en el producto **1d** (ver pag. 214) mientras a pH ácido sería la “*s-cis*” representada en la **figura VI.23**.

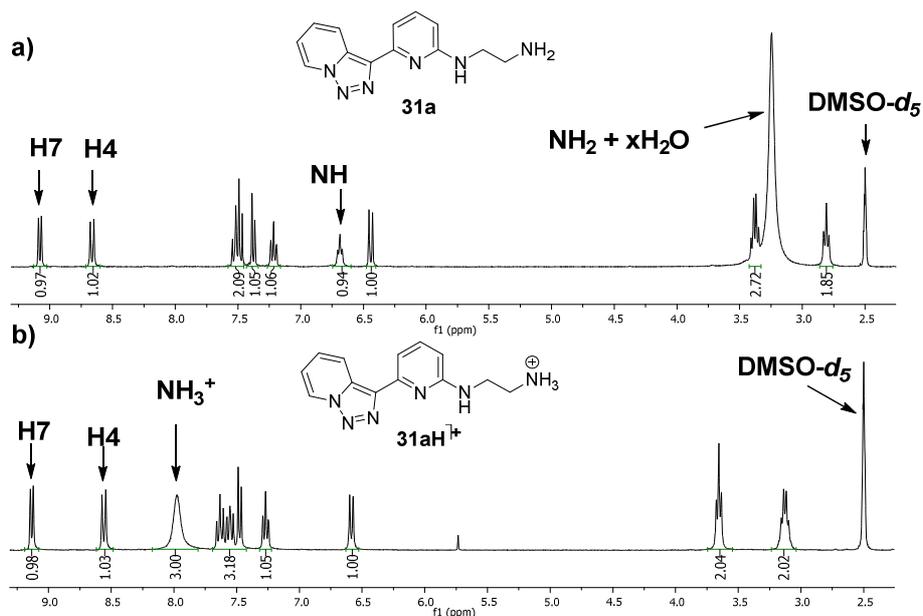


Figura VI.24. Espectros RMN  $^1\text{H}$  de **31a** en: a)  $\text{DMSO-}d_6$ ; b)  $\text{DMSO-}d_6 + \text{TFA}$ .

### VI.III.2.3 Interacción con los iones metálicos $\text{Zn}^{2+}$ y $\text{Cu}^{2+}$ .

A la vista de los resultados de la protonación, se ha estudiado la capacidad de la **31a** para formar complejos de coordinación con cationes biológicamente relevantes como el  $\text{Zn(II)}$  y el  $\text{Cu(II)}$  en disolución. La capacidad de coordinación de **31a** se ha estudiado inicialmente por potenciometría.

A través de este análisis se han determinado las fracciones molares de las diferentes especies derivadas de **31a** en disolución en función del pH (Figura VI.25).

La gráfica evidencia la escasa afinidad de **31a** en forma di y monoprotónada hacia  $\text{Zn}^{2+}$  hasta pH 7. A pH alcalino se observa la caída paralela de las fracciones molares del  $\text{Zn}^{2+}$  libre y de la especie (**31aH**) $^+$  con la casi contemporánea formación de 4 nuevas especies. Tal comportamiento indica la necesidad del grupo amínico primario en forma libre para la formación de complejos.

Como resultado de la falta de interacción entre el fluoróforo de **31a** y  $\text{Zn}^{2+}$ , en la valoración ácido-base por fluorescencia de este compuesto se obtiene una curva sigmoidea que solapa perfectamente con la precedente valoración ácido-base.

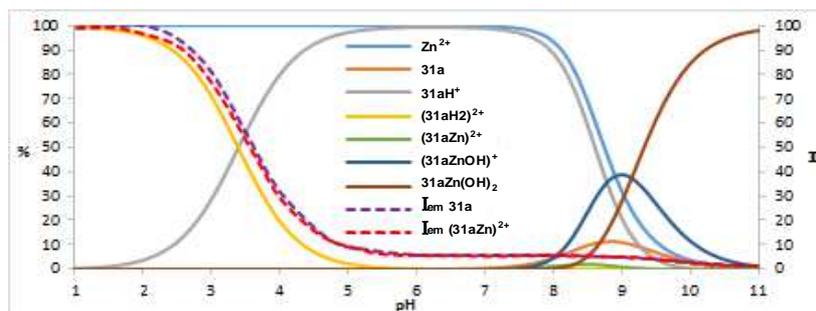


Figura VI.25. Diagrama potenciométrico y curvas de fluorescencia de **31a** con 1 equivalente de Zn(II) desde pH 1 a pH 11.

Cuando se estudió por potencimetría el comportamiento de **31a** a una concentración de  $10^{-5}$  M en función del pH y en presencia de un equivalente de  $\text{Cu}^{2+}$  se obtuvieron las curvas de la Figura VI.26.

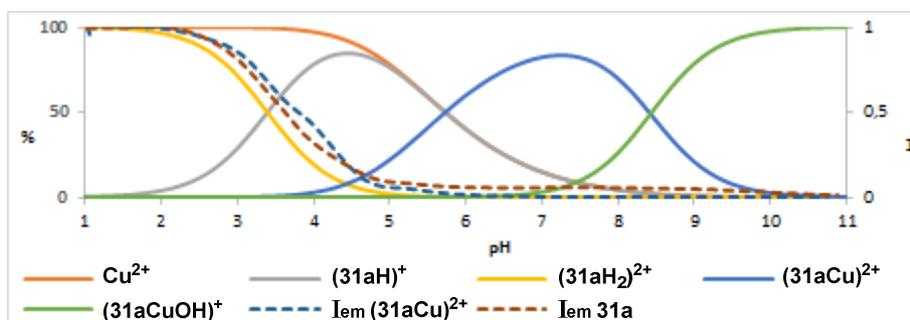


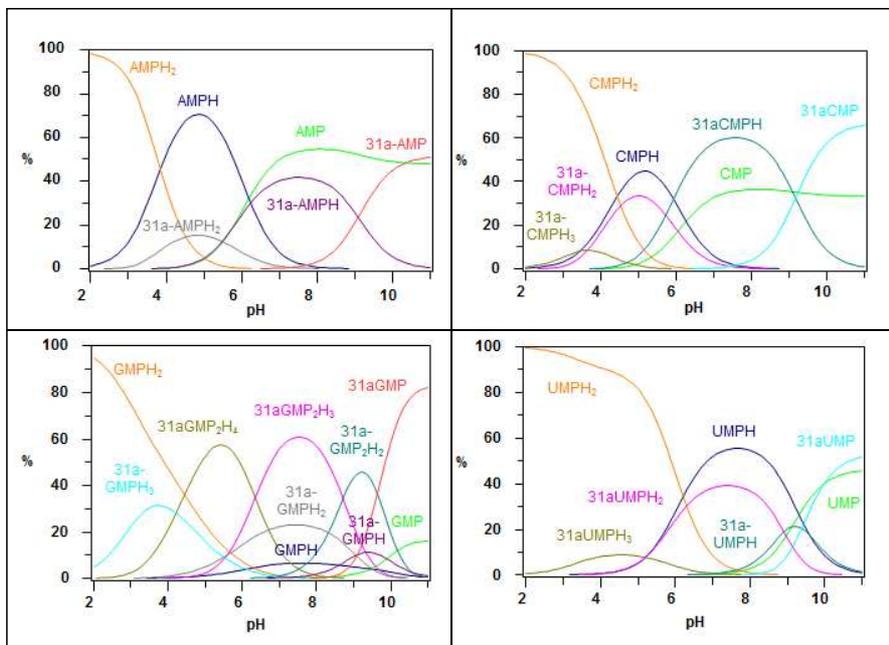
Figura VI.26. Diagrama potenciométrico y curvas de fluorescencia de **31a** con 1 equivalente de Cu(II) desde pH 1 a pH 11.

De la gráfica se observa la formación de especies ligando-cobre a valores de pH entre 4 y 11. La curva continua azul indica la concentración en cada punto de pH de la especie  $(31aCu)^{2+}$  que resulta ser máxima cuando el pH está alrededor de 7,2. La curva continua verde representa la concentración de la especie  $(31aCuOH)^+$  que empieza a subir a pH 7 y crece según una curva sigmoidea hasta llegar a su valor máximo cuando la disolución se encuentra a pH 11.

El estudio de fluorescencia de **31a** entre pH 1 y pH 11 en presencia de un equivalente de  $\text{Cu}^{2+}$  ha dado lugar a la curva azul discontinua que solapa hasta pH 5 la curva marrón discontinua relativa al ligando en ausencia de un equivalente de  $\text{Cu}^{2+}$ .

## VI.III.2.4 Interacción con nucleótidos.

Por medio de la potenciometria se han determinado también las especies presentes en disolución cuando a **31a** se le añade un equivalente de un nucleótido monofosfato y se varía el pH desde 2 a 11 (**Figura VI.27**).



**Figura VI.27.** Diagramas potenciometrico de **31a** con 1 equivalente del correspondiente nucleótido (AMP, CMP, GMP, UMP) entre pH 2 y pH 11.

En todos casos los diagramas evidencian la presencia de muchas especies al mismo tiempo.

Con estos resultados se puede concluir que:

1. Se ha evidenciado que **31a** es un sistema fluoróforo sensible a la protonación, que coordina con iones Zn(II) dando complejos tipo  $(31aZn)^{2+}$  razonablemente por la parte estructural de piridiltriazolopiridina que actúa como ligando bidentado en rangos amplios de pH.
2. El derivado **31a** interacciona con Cu(II) entre pH 5 y 9 dando aparentemente una especie  $(31aCu)^{2+}$  con pérdida de la fluorescencia como es habitual con este catión.
3. El derivado **31a** interacciona con nucleótidos, pero forma demasiadas especies lo que disminuye su capacidad como sensor de nucleótidos.

### VI.III.2.5 Caracterización potenciométrica y UV/Vis de **32** en disolución acuosa entre pH 2 y pH11.

Se ha estudiado también, como potencial ligando el compuesto **32** del que se determinaron, inicialmente, las propiedades ácido-base por potencimetría (**Figura VI.29**).

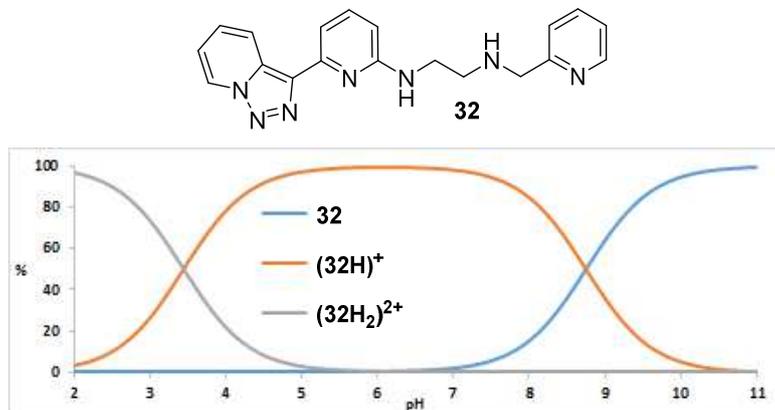


Figura VI.28. Diagrama potenciométrico de **32** entre pH 2 y 11.

El diagrama de distribución de especies evidencia la formación de al menos dos puntos equivalentes debidos a la desprotonación a pH más bajos del sistema triazolopiridilpiridínico y sucesivamente, a pH 9 la desprotonación del grupo amonio secundario.

También se estudió el derivado **32** por espectrofotometría UV y de fluorescencia. El efecto de la variación de pH, seguida por UV dio la serie de espectros representados en la (**Figura VI.29**).

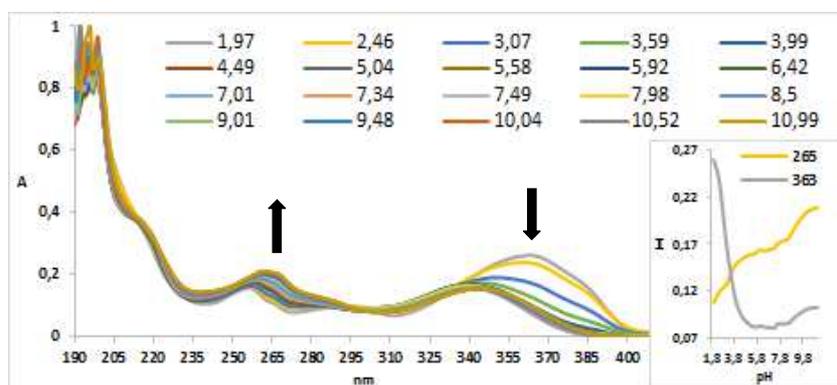
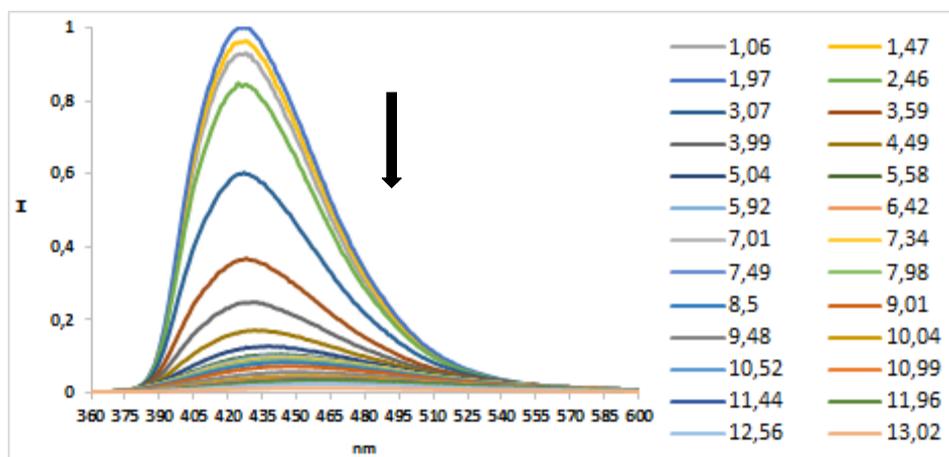


Figura VI.29. Espectros de absorción UV de **32** desde pH 2 a pH 11.

Como se observa en la gráfica, la variación de absorbancia desde pH 2 a pH 11 sigue el perfil típico, que se encuentra durante la valoración ácido-base del sistema aminopiridiltriazolopiridínico, sin aportar ninguna nueva información.

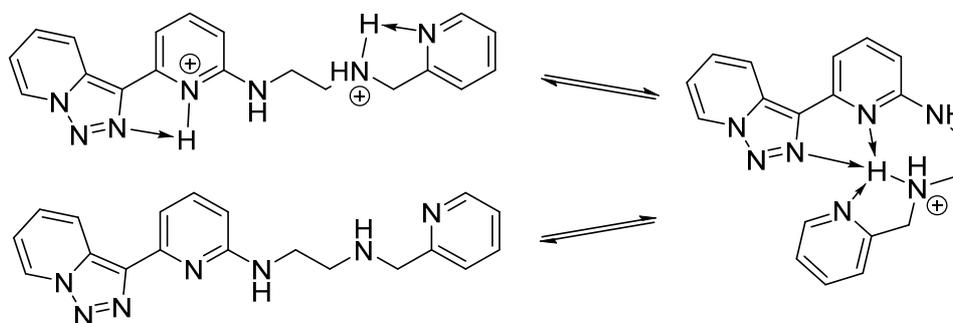
Con el estudio de fluorescencia se ha podido observar que la emisión es función solo de la protonación del sistema heteroaromático de forma similar a la observada en el estudio del compuesto **31a** (ver pag. 227). El resultado de la intensidad de fluorescencia se muestra en la **figura VI.30**.



**Figura VI.30.** Espectros de emisión de fluorescencia de **32** desde pH 1 a pH 13.

Los datos fluorimétricos demuestran como la intensidad de emisión de fluorescencia varía con la concentración de la especie  $(32H_2)^{2+}$  de acuerdo con el análisis potenciométrico.

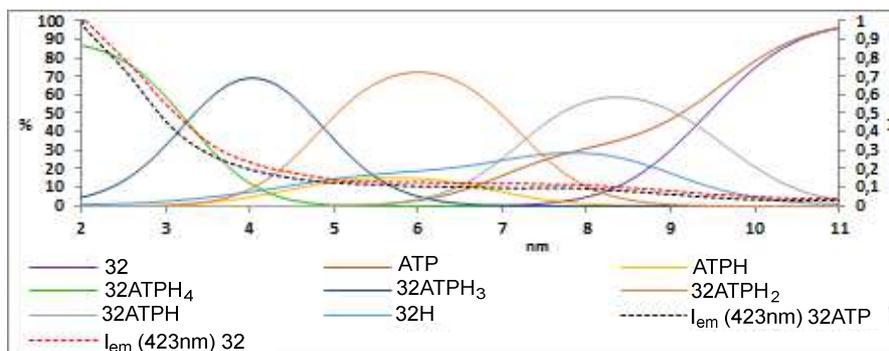
Así podemos concluir que las especies detectadas por potenciometría y los análisis ópticos son las que se representa en el **esquema VI.5**.



**Esquema VI.5.** Equilibrios ácido-base de **32**.

El hecho de que a pH entre 2 y 4 los compuestos sean muy fluorescentes, sugiere que la parte estructural piridina-triazolopiridina, estando protonada, hace que el sistema biheteroaromático piridil-triazolopiridínico resulte más rígido, traduciéndose en un incremento de la fluorescencia. A pH 9, como se observa en el diagrama potenciométrico de **figura VI.28 (página 232)**, tenemos una casi igual proporción de **(32H)<sup>+</sup>** y **32** que presenta una fluorescencia mucho menor (**Figura VI.30**).

Posteriormente, se estudió la coordinación de **32** de pH 2 a 11 con ATP, mediante potenciometría (**Figura VI.31**).



**Figura VI.31.** Diagrama potenciométrico y curvas de emisión de fluorescencia de **32** con 1 equivalente de ATP, desde pH 2 a pH 11.

En la distribución de las especies se observa la presencia del complejo **32ATPH<sub>4</sub>** (curva continua verde) entre pH 2 y pH 5. La especie **(32ATPH<sub>3</sub>)<sup>-</sup>** (curva continua azul) empieza a formarse antes de pH 2, y a pH 4 alcanza su máxima concentración para desaparecer a pH 7. Entre pH 3 y 9 se observa la presencia de **(32ATPH<sub>2</sub>)<sup>2-</sup>** (curva continua naranja) que presenta su máximo de concentración alrededor de pH 6. El último complejo que se forma es el **(32ATPH)<sup>3-</sup>** (curva continua gris) y presenta su máximo de concentración a pH 8,4. Cabe resaltar, que la especie fluorescente a pH bajo es mayoritariamente **32-ATPH<sub>4</sub>** y que la pérdida de un protón de esta especie causa la caída de la emisión de fluorescencia hasta quedarse alrededor del 10% exactamente paralela a la curva de emisión de **32** sin ligandos.

El análisis UV (**Figura VI.32**) realizado variando el pH de 2 a 12,5 muestra un importante incremento de absorción en la banda de 220, un incremento de menor intensidad a 260 y un decremento a 364 nm. En la misma figura se presentan las curvas relativas a la variación de absorbancia a las dos longitudes de onda de 320 y 364 nm relativas al grupo triazolopiridilpiridínico. En esta última gráfica se puede observar la misma tendencia que se ha observado en la valoración UV de **32** sin ATP indicando así que la presencia de ATP no influye en la absorbancia de la transición de 364nm.

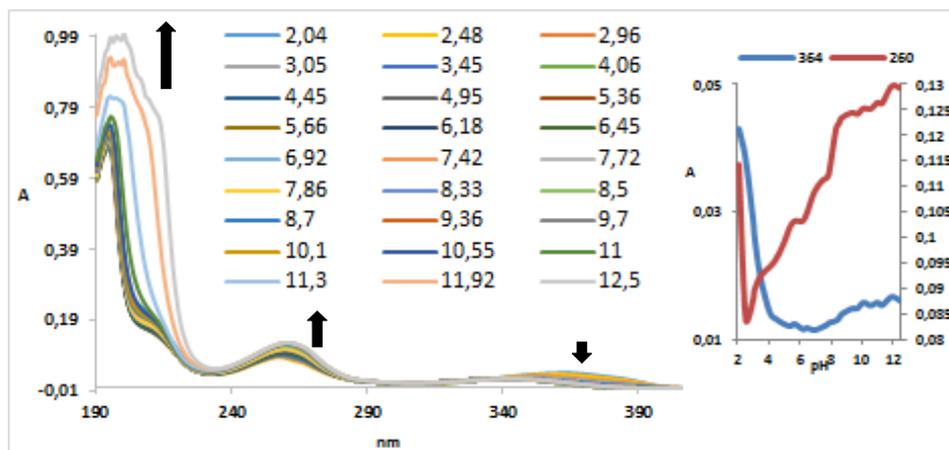


Figura VI.32. Análisis UV de **32** en presencia de 1 eq de ATP entre pH2 a pH12,5.

En conjunto puede concluirse que el ligando **32** triprotonado o diprotonado interacciona con ATP sin manifestar cambios interesantes en los análisis ópticos.

El estudio de interacción de **32** con cationes Zn(II) y Cu(II) no ha podido desarrollarse en disolución acuosa de forma análoga al **31a** ya que en ambos casos precipitaban los complejos a las concentraciones de trabajo.

### VI.III.3. Estudio de interacción de **31a** y derivados con CO<sub>2</sub> gaseosa.

#### VI.III.3.1. Introducción.

El anhídrido carbónico es uno de los gases invernadero y también la materia prima para el desarrollo de las plantas. Por estas dos características su presencia en la atmósfera es continuamente analizada.

El control ambiental de este gas es uno de los objetivos primarios a nivel planetario que ha impulsado la investigación científica para la creación de tecnologías o bien con baja producción de CO<sub>2</sub>, o bien capaces de fijar tal gas en sustratos de diferente naturaleza, como aminas más o menos complejas, y los reticulados metalorgánico mono, bi o tridimensionales (metal-organic framework MOF).

Sus propiedades químicas y su baja toxicidad lo convierten en una importante materia prima en síntesis orgánica. Se encuentra en diferentes aplicaciones, como disolvente en síntesis y en la extracción de productos naturales cuando utilizado en estado supercrítico, en la protección de aminas, preparación de líquidos iónicos, y

en la síntesis de carbamatos, ácidos orgánicos alifáticos y aromáticos gracias a la elevada eficiencia atómica que conlleva su utilización.

La búsqueda de moléculas que puedan interactuar con CO<sub>2</sub> y facilitar su detección es de gran importancia.

En este apartado se han estudiado las propiedades espectroscópicas de algunas aminas derivadas de **31a** en presencia de CO<sub>2</sub> y se ha evaluado la capacidad de estos compuestos de detectar CO<sub>2</sub> por técnicas espectroscópicas como UV/Vis, fluorescencia y RMN.

### VI.III.3.2. Antecedentes bibliográficos.

Las primeras reacciones conocidas en química orgánica con CO<sub>2</sub> remontan a final del 1800 y se refieren principalmente a la síntesis de ácidos y derivados carbónicos. Sucesivamente, hasta final de los años 60, se observa solo un débil desarrollo de esta química, basada esencialmente en condensaciones y reducciones parciales del anhídrido carbónico. Solo en la actualidad la química del CO<sub>2</sub> ha obtenido más atención llevando la investigación hasta la total reducción por vía catalítica de esta molécula con formación de metano.

Además de su transformación o la introducción irreversible en moléculas orgánicas, el CO<sub>2</sub> es un importante grupo protector de aminas para dar ácidos carbámicos fácilmente eliminables.

En una publicación de De Vos *et al.* (**13GC1550**) los autores estudian su aplicación en la inhibición de reacciones secundarias durante la reacción de Michael demostrando su eficacia en cambiar la selectividad de estas reacciones.

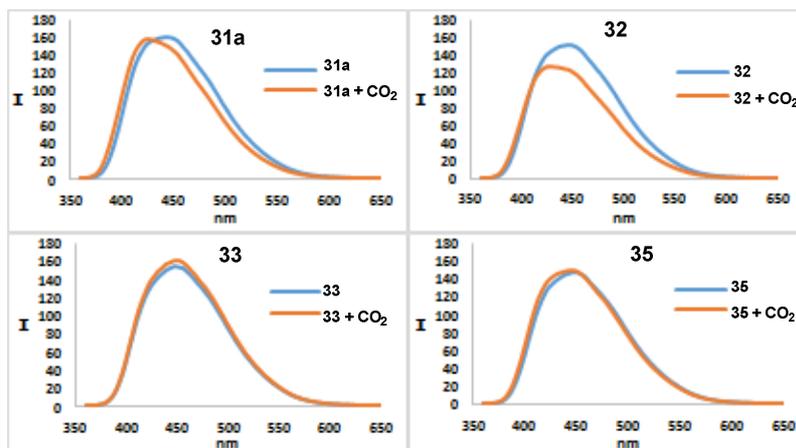
Rudkevich *et al.* (**03T9619**) han investigado el proceso de activación de fluorescencia en aminas bencílicas sucesiva a la introducción de CO<sub>2</sub> en la muestra, identificando el ácido carbónico y sus sales en las especies fluorescentes que ya no sufren el "quenching" de tipo PET por parte del nitrógeno bencilamínico.

Un estudio muy interesante sobre la dependencia del disolvente en la formación de derivados carbámicos de aminas primarias alifáticas fue publicado por Ito *et al.* hace algunos años (**05T213**).

### VI.III.3.3. Estudio de interacción por fluorescencia.

Se han estudiado por fluorescencia a temperatura ambiente la interacción de los compuestos **31a**, **32**, **33**, **35** con CO<sub>2</sub> en disolución de EtOH 96% (**Figura VI.33**).

Espectros de emisión en tiempos diferentes han resaltado la estabilidad de la especie en disolución **31a-CO<sub>2</sub>** luego confirmado por RMN de protón.



**Figura VI.33.** Efectos de la introducción de  $\text{CO}_2$  en los derivados **31a**, **32**, **33** y **35** en disolución etanólica observados por fluorescencia.

Como se observa en las gráficas de la **figura VI.33**, los únicos cambios interesantes debidos a la presencia de  $\text{CO}_2$  son relativos a los compuestos **31a** y **32**. Los dos productos muestran de manera coherente un desplazamiento hipsocrómico y solo el derivado **32** presenta una significativa disminución de la intensidad de emisión haciéndolo un producto de interés en el desarrollo de sensores de  $\text{CO}_2$ .

El desplazamiento hipsocrómico puede deberse principalmente a dos factores: la disminución de la conjugación del grupo piridiltriazolopiridínico y al cambio de polaridad del medio por la formación de especies iónicas como carbamato de amonio y bicarbonato de amonio.

#### VI.III.3.4. Estudio de interacción por RMN.

El derivado **31a** en presencia de  $\text{CO}_2$  ha sido estudiado por RMN. Se han observado variaciones interesantes en los desplazamientos químicos del compuesto **31a** en metanol deuterado al añadir  $\text{CO}_2$  (**Figura VI.34**).

Los protones que se ven más afectados por la introducción en la disolución de  $\text{CO}_2$ , son el protón triazolopiridínico H4 y los 4 protones alifáticos Ha, a', b, b'. El protón H4 se desplaza desde 8.7 a 8.45 ppm con un  $\Delta\delta$  de -0.25, los protones Ha Ha' sufren un desplazamiento de 3.52 a 3.72 ppm, con un  $\Delta\delta$  de 0.16 y por últimos, los protones Hb y Hb' que pasan desde 2.96 a 3.24 con un  $\Delta\delta$  de 0.28. El apantallamiento de H4 indica generalmente la obtención del conformero *syn* de la parte piridiltriazolopiridínica.

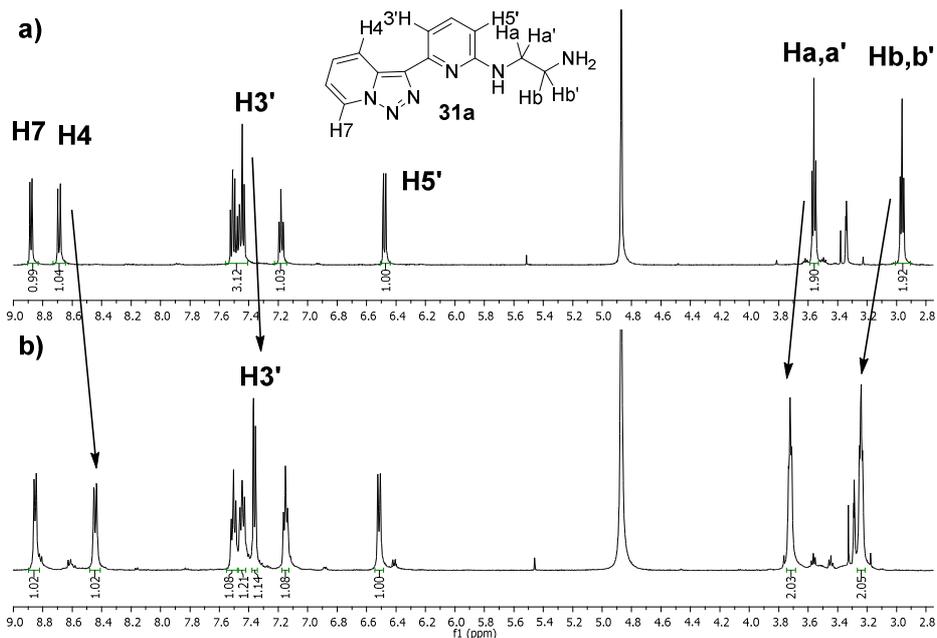
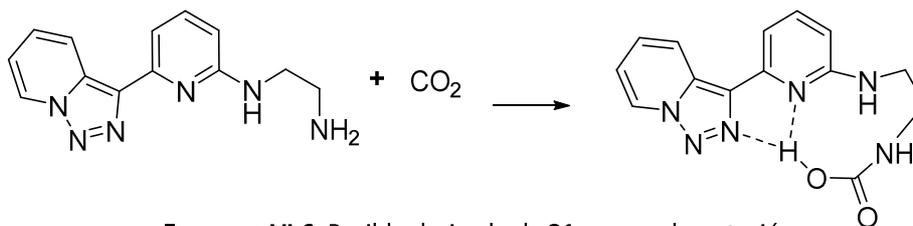


Figura VI.34. Espectros de NMR  $^1\text{H}$  de **31a** en : a) MeOH- $d_4$ ; b) MeOH- $d_4$  + CO<sub>2</sub>.

Los protones etilénicos sufren un efecto opuesto desplazándose a campos más bajos. Como ya hemos descrito en sistemas similares, los protones Ha, Ha', Hb y Hb', se desapantallan cuando la parte piridiltriazolopiridínica y/o el nitrógeno aminoterminal se protonan.

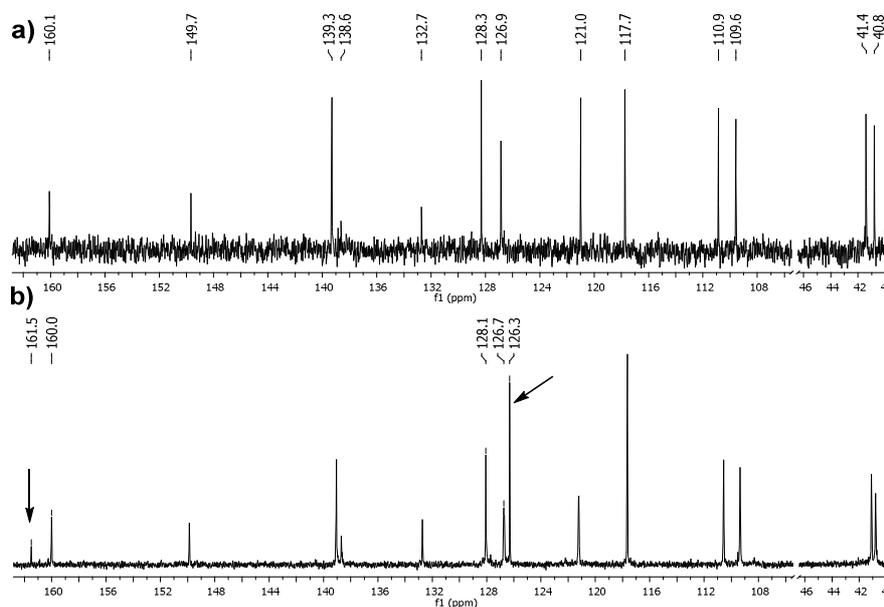
En 2005, Ito *et al.* describieron la dependencia del disolvente en la formación de ácido carbámico con naftilalquilaminas y anhídrido carbónico. Los autores concluyeron que, en disolventes protofílicos muy polares y apróticos como piridina, DMSO y DMF se da la formación cuantitativa de los ácidos carbámicos, mientras que con disolventes dipolares anfipróticos como isopropanol y metanol se obtienen los correspondientes carbamatos de amonio que en presencia de trazas de agua descomponen a los bicarbonatos correspondientes (**05T213**).

En este caso la reacción de **31a** con CO<sub>2</sub> en MeOH podría haber generado ácido carbámico que estabiliza el sistema biheteroaromático en la conformación *syn* explicando así los efectos observados en RMN de  $^1\text{H}$  (**Esquema VI.6**).

Esquema VI.6. Posible derivado de **31a** por carbonatación.

Para saber si realmente hemos obtenido el ácido carbámico o el bicarbonato, el sistema **31a-CO<sub>2</sub>** se ha estudiado también por RMN de carbono (**Figura VI.35**).

Las señales de **31a** presentan los mismos desplazamientos pero se observa la presencia de dos nuevas señales a 161.5 ppm y a 126,3 ppm.

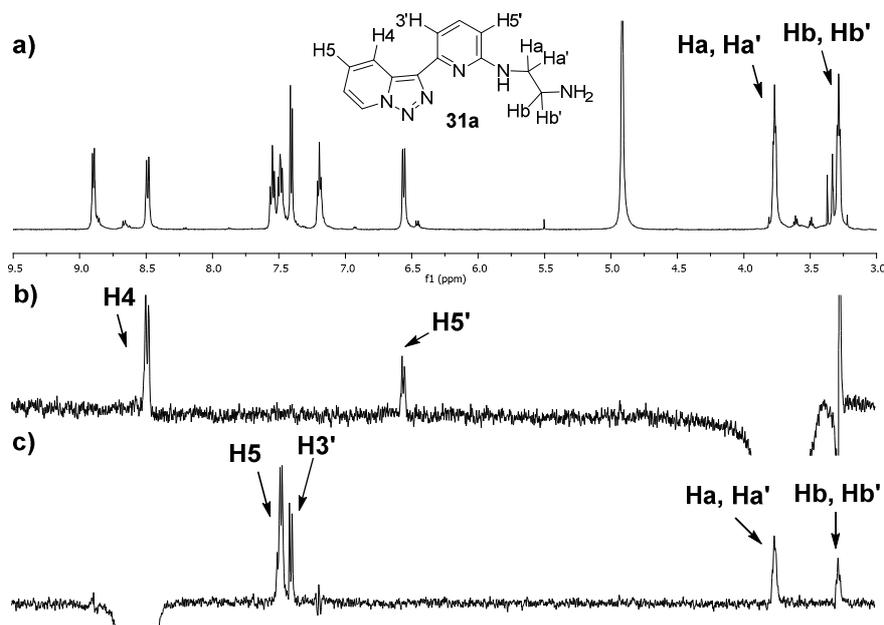
Figura VI.35. Espectros de NMR <sup>13</sup>C de **31a** en: **a)** MeOD-*d*<sub>4</sub>; **b)** MeOD-*d*<sub>4</sub> + CO<sub>2</sub>.

La primera se suele atribuir sea a un carbono cuaternario carbámico/carbamatos o al ion bicarbonato que está a 161.5 ppm en MeOH deuterado. La otra señal que se observa a 126.3 ppm resulta estar en el intervalo de desplazamientos del CO<sub>2</sub> (125 – 135 ppm), esto supondría que hay CO<sub>2</sub> disuelto. Una exhaustiva investigación sobre el comportamiento de aminas alifáticas primarias en presencia de CO<sub>2</sub>

en diferentes disolventes (**05T213**), indica que la sal  $R-NH_3^+ HCO_3^-$  es la más probable en disolución de metanol con trazas de  $H_2O$ . Los autores apoyan esta idea con el espectro de resonancia magnética HMBC que revela la formación de derivados carbámicos por la formación de la señal de correlación entre el carbono carbámico y los protones  $\alpha$ -metilénicos seguido a la saturación con  $CO_2$ .

En nuestro caso con **31a** los resultados de RMN de carbono resultan coherentes con la presencia de  $CO_2$  y de la sal  $31aH^+ HCO_3^-$ .

Para establecer la conformación en disolución de este producto, se registraron espectros NOE obteniendo información sobre los protones cercanos en el espacio (**Figura VI.36**). El espectro b) muestra las señales generadas por la irradiación selectiva de los protones metilénicos  $H_a$  y  $H_{a'}$ . Los protones que resultan cercanos (máx.  $4\text{\AA}$ ) son  $H5'$  (6.5 ppm) y  $H4$  (8.4 ppm). En el caso de la irradiación del protón  $H4$ , espectro c), se observa la presencia de las señales de  $H5$  y  $H3'$ .



**Figura VI.36.** Espectros monodimensionales de RMN  $^1H$  de **31a** en  $MeOH-d_4$ : **a)** espectro normal; **b)** NOE selectivo irradiando  $H_a, H_{a'}$ ; **c)** NOE selectivo irradiando  $H4$ .

Con el estudio de resonancia magnética bidimensional NOESY se confirman los anteriores resultados y se observa la presencia de la señal de cruce entre el protón  $H4$  y el protón  $H3'$  como se representa en la figura siguiente (**Figura VI.37**).

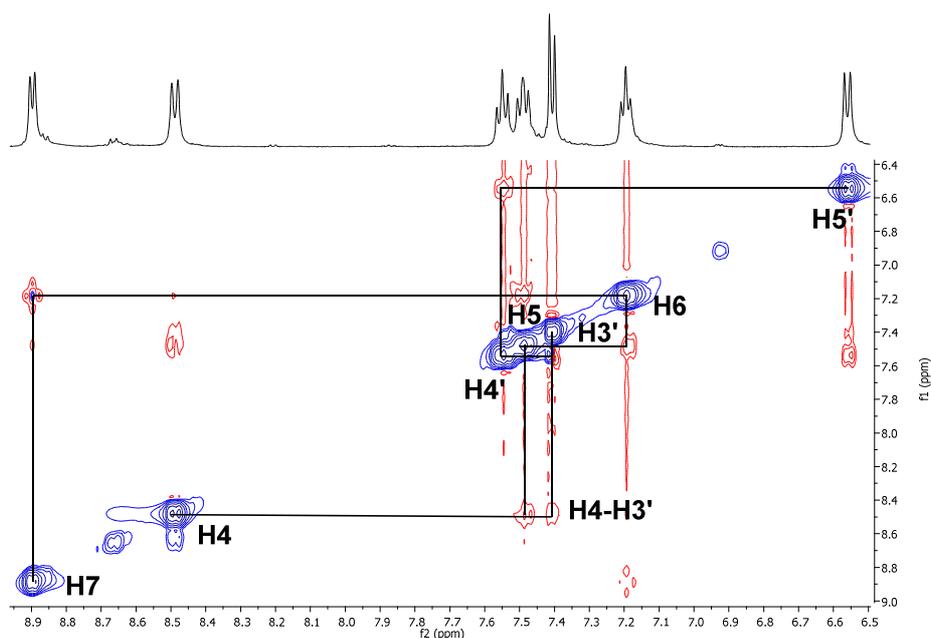


Figura VI.37. Espectro NOESY de **31a** + CO<sub>2</sub> en MeOH-*d*<sub>4</sub>.

Para justificar estos resultados se puede pensar en un equilibrio entre dos rotámeros principales que siendo la rotación mas rápida que el tiempo de medida de RMN da como resultado un promedio de los confórmeros como se representa en figura VI.38.

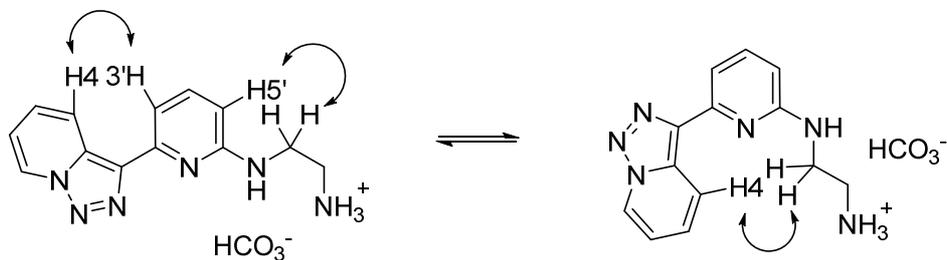


Figura VI.38. Rotámeros de **31a** que justifican los espectros NOE.

La interacción de **31a** con CO<sub>2</sub> se estudió también por RMN en DMSO. En este disolvente, debido principalmente a su carácter exclusivamente básico, los ácidos carbámicos resultan generalmente estables (**05T213**). En la figura siguiente (Figura

VI.39) se representan los espectros de RMN de protón de **31a** en DMSO- $d_6$ , de **31a** en DMSO- $d_6$  con TFA y de **31a** en DMSO- $d_6$  después de la saturación con CO<sub>2</sub>.

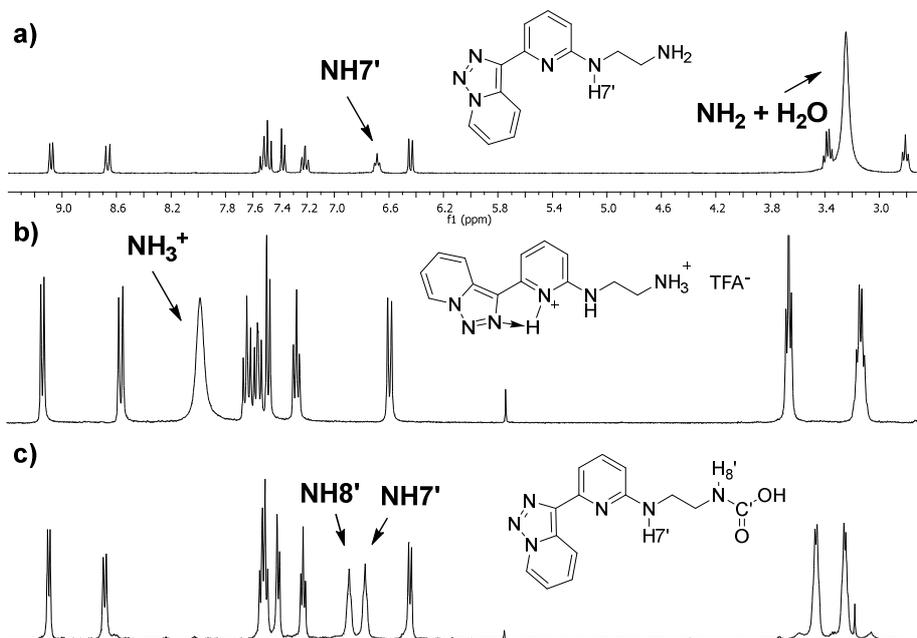


Figura VI.39. Espectros NMR de <sup>1</sup>H de **31a** en: a) DMSO- $d_6$ ; b) DMSO- $d_6$  + TFA; c) DMSO- $d_6$  + CO<sub>2</sub>.

Se puede observar la presencia en el espectro en DMSO- $d_6$  saturado de CO<sub>2</sub> de dos señales de tipo NH entre 6.5 y 7 ppm que solo podrían corresponder con un ácido carbámico en una piridil triazolopiridina en con formación *anti*.

La misma muestra saturada con CO<sub>2</sub> se analizó sucesivamente por RMN de correlación protón carbono, HMBC, obteniendo el espectro de la figura VI.40, que indica la formación del ácido carbámico por la presencia de un pico de correlación entre el carbono cuaternario carbámico indicado con C' y los protones metilénicos Hb, b' además del pico de cruce entre carbono carbámico y protón residual del nitrógeno carbámico.

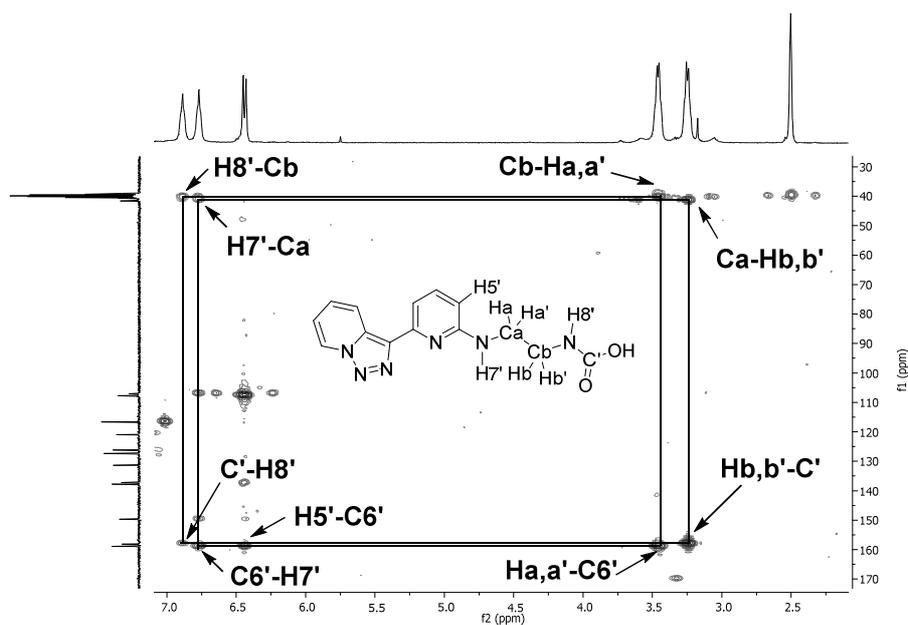


Figura VI.40. Espectro NMR de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a 2 y 3 enlaces, HMBC de **31a** +  $\text{CO}_2$ .

Así, puede concluirse que la **31a** reacciona con  $\text{CO}_2$  en metanol para generar a través del ácido carbónico el bicarbonato correspondiente de la sal amónica. La formación de puentes de hidrógeno entre el  $\text{N}_2$  triazólico y el  $\text{N}$ -piridínico estabilizarían una conformación de tipo *syn* y explicarían la fluorescencia intensa en etanol.

En DMSO se ha demostrado que el ácido carbámico es estable al menos durante una semana y es la única especie detectada.

Estos estudios constituyen un punto de partida para posteriores investigaciones.

#### VI.III.4. Estudios con los derivados aminoácido-piridil-triazolopiridina.

##### VI.III.4.1. Introducción.

Los aminoácidos son unos de los constituyentes básicos de los organismos vivos y en consecuencia están implicados en todos los procesos biológicos.

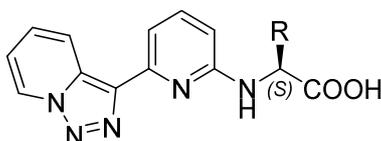
La preparación de aminoácidos marcados con moléculas fluorescentes, constituye uno de los objetivos importantes de la investigación biomédica. La incorporación de aminoácidos marcados con sustratos fluorescentes permite la visualización

de procesos intracelulares de plegamiento de proteínas y la investigación de la interacción entre péptidos y membranas (**14ACSCB855**). Las imágenes por fluorescencia proporcionan numerosas ventajas como la sensibilidad y la rápida detección en organismos vivo.

Por todo ello, la preparación de aminoácidos marcados o conteniendo sustratos fluorescentes es un campo de gran desarrollo (**16S245, 14ACSCB855**).

La posibilidad de desarrollar sensores químicos que incluyan el sistema piridil-triazolopiridínico frente a ácidos orgánicos ha sido el objetivo de esta parte del trabajo.

Como se ha descrito en el capítulo V, se han preparado diferentes aminoácidos incorporando la estructura triazolopiridina-piridina en ellos. Los aminoácidos así preparados **39a-f** (**Figura VI.41**) muestran una fluorescencia peculiar con máximos de emisión entre 430 y 470 nm.



**Figura VI.41.** Estructura general de los derivados aminoácido-piridiltriazolopiridínicos.

#### VI.III.4.2. Propiedades espectroscópicas de derivados aminoácido-piridiltriazolopiridina. Estudios de sus interacciones con ácidos.

Los derivados aminoacídicos **39a-f** descritos en el capítulo V han sido analizados por UV y fluorescencia en disolución de EtOH 96% a temperatura de 25°C y en concentración de  $10^{-5}$  M (**Figura VI.42**).

Comparando la excitación con la emisión de cada producto resalta el caso de **39f** que aunque tenga una absorción UV parecida a los demás productos tiene una intensidad de fluorescencia muy baja. Este efecto se puede atribuir a la presencia del anillo indólico que en algún modo reduce la emisión de fluorescencia del sistema triazolopiridínico.

También resalta la intensidad de fluorescencia del derivado de prolina **39c**. Para explicar este comportamiento se puede especular que el compuesto **39c** presente una mayor estabilidad del sistema deslocalizado por la menor libertad de movimiento del sustituyente prolínico teniendo solo un eje de rotación alrededor del enlace C-N entre el anillo piridínico y el anillo prolínico.

Además es posible que el grupo carboxílico tenga efecto estabilizante de la conformación *cis* del grupo piridiltriazolopiridínico aumentando la probabilidad de deslocalización entre los sistemas heteroaromáticos.

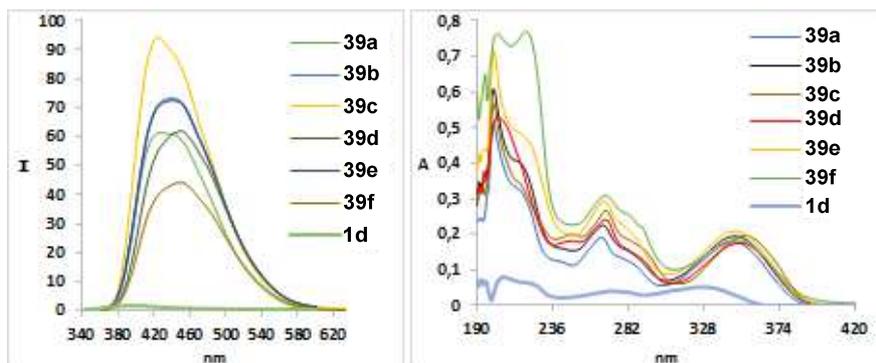


Figura VI.42. Espectros de UV y fluorescencia de derivados aminoacídicos en etanol  $10^{-5}$  M.

En la tabla siguiente se recogen algunos valores de referencia de los aminoácidos derivados de la piridiltriazolopiridina (**Tabla VI.2**).

Tabla VI.2.				
	Ex	Em	Desplazamiento de Stokes	Irel
<b>1d</b>	333	405	72	1,8
<b>39a</b>	350	423	73	64,8
<b>39b</b>	352	441	89	76,4
<b>39c</b>	357	424	67	100
<b>39d</b>	355	451	96	65,5
<b>39e</b>	352	440	88	76,5
<b>39f</b>	353	447	94	46,8

Las intensidades relativas de fluorescencia de los productos se representan en la siguiente grafica (**Figura VI.43**).

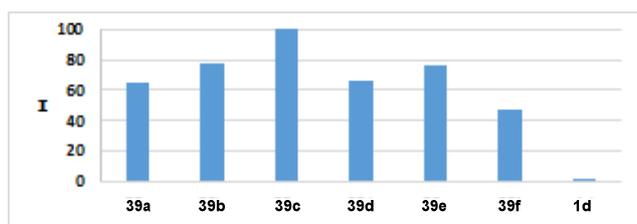


Figura VI.43. Intensidad de emisión de los ligandos **39a-f** y **1d** en etanol ( $10^{-5}$  M).

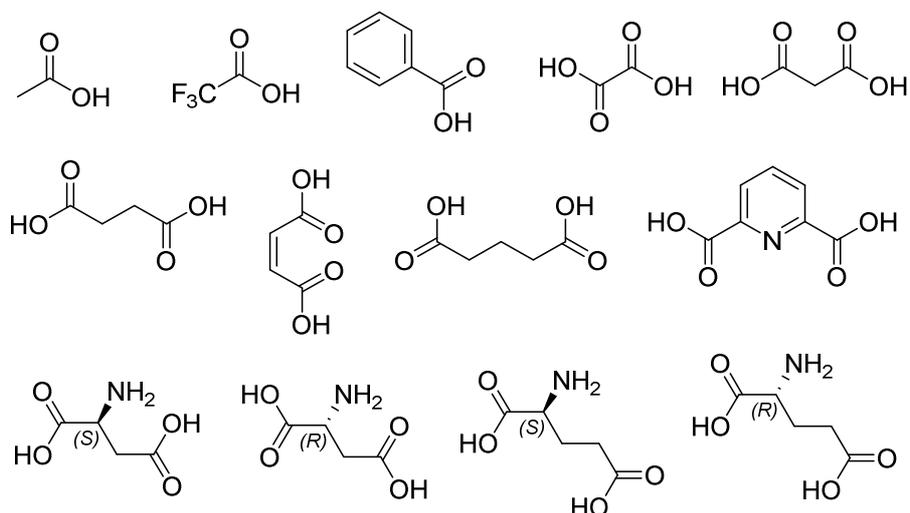
Por medio de estos primeros estudios se ha identificado como ligando más fluorescente el derivado de prolina y el menos fluorescente el derivado de triptófano, indicando la importancia de estructura rígida en un caso, y la importancia del heterociclo indólico en otro, en la intensidad de emisión de fluorescencia.

La capacidad de los compuestos **39a-f** de actuar como sensores ha sido estudiada frente ácidos orgánicos con un diferente número de grupos carboxílicos, una diferente distancia entre ellos y la presencia de algún centro estereogénico. Este estudio se ha llevado a cabo por espectroscopia UV y de fluorescencia.

En los primeros ensayos se han medidos las variaciones del máximo de emisión de los derivados **39a-f** en función de pequeñas variaciones de pH por adición de ácido acético. A través de estos primeros experimentos se ha determinado el producto **39d** como el que presenta cambios de máximo de emisión de fluorescencia más evidentes.

Sucesivamente a la selección del ligando se midieron los espectros frente cantidades crecientes de los ácidos orgánicos representados en **figura VI.44**.

De los resultados obtenidos por las valoraciones en UV y fluorescencia destacaron los efectos producidos por los diácidos oxálico, malónico, succínico y glutárico en el espectro de fluorescencia.



**Figura VI.44.** Ácidos ensayados con el derivado **39d**.

Como se muestra en el gráfico siguiente (**Figura VI.45**), de los cuatro ácidos, tres presentan una saturación de la fluorescencia entre 1.5 y 2 equivalentes mientras que el glutárico parece tener un perfil diferente con los otros ácidos.

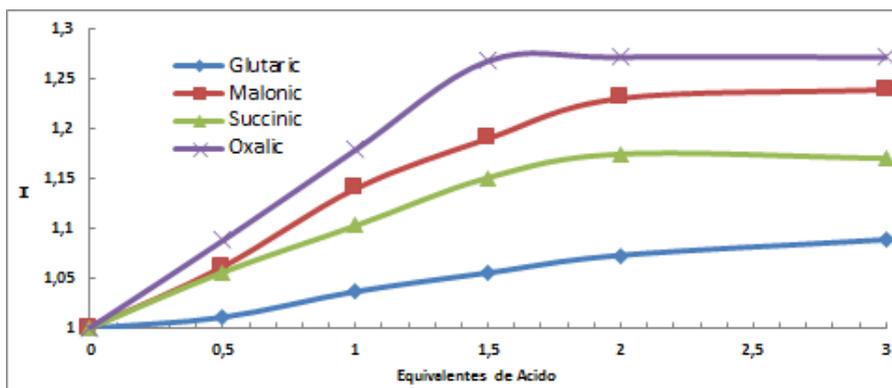


Figura VI.45. Intensidad de fluorescencia de **39d** en función de los equivalentes de ácido para 4 diferentes diácidos.

Los datos obtenidos de estas primeras valoraciones se utilizaron para calcular las constantes de asociación de **39d**-diácido. La grafica siguiente (Figura VI.46) representa los valores de tales constantes frente el número de carbonos entre los grupos carboxilos del diácido.

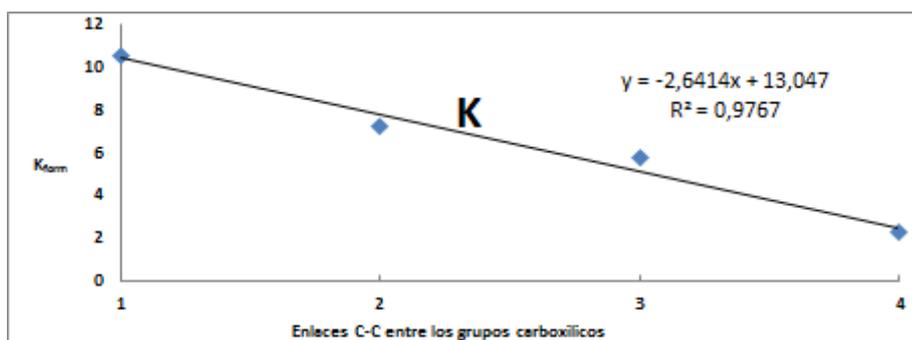


Figura VI.46. Relacion entre K de afinidad y enlaces C-C presentes en el acido.

Como se observa, los datos presentan una distribución lineal indicando la correlación entre la constante de asociación y la distancia entre los grupos carboxílicos. Estos resultados previos nos sugieren la necesidad de un estudio más profundo para la utilización de estos aminoácidos como sensores no solo de diácidos sino también de aminoácidos y otros aniones.

**VI.IV. CONCLUSIONES.**

Se han determinado las propiedades ópticas (UV y fluorescencia) de una serie de aminopiridiltriazolopiridinas concluyendo que:

- 1- El aminoalcohol piridil triazolopiridínico **31g** es el compuesto más fluorescente entre los derivados amino piridil triazolopiridínicos estudiados.
- 2- Las aminotriazolopiridinas **31a** y **32** pueden comportarse como sensores fluorescentes de pH
- 3- La aminotriazolopiridina **31a** en DMSO a temperatura ambiente, reacciona con CO<sub>2</sub> dando el correspondiente ácido carbámico estable. Con metanol como disolvente el ácido carbámico formado se descompone dando un bicarbonato.
- 4- Los aminoácidos piridil triazolopiridínicos obtenidos podrían ser utilizados como marcadores fluorescentes de cadenas peptídicas, de ellos el derivado de la prolina **39c** es el compuesto más fluorescente.
- 5- En un estudio por fluorescencia de interacción de ácidos carboxílicos con los aminoácidos piridil triazolopiridínicos sintetizados, el compuesto **39d** es el que presenta resultados más interesantes. Se ha demostrado que este compuesto puede actuar como sensor de diácidos.

## **BIBLIOGRAFIA**



## Bibliografia

- 1886CRH202** - H. Moissan, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1886**, 103, 202.
- 1886CRH1543** - H. Moissan, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.*, **1886**, 102, 1543.
- 1901BCG2174** - F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 2174.
- 1904BCG853** - F. Ullmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, 37, 853.
- 1906BCG1691** - I. Goldberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**, 39, 1691.
- 27BCG1186** - G. Balz, G. Schiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1927**, 60, 1186.
- 30BCG1847** - K. Ziegler, H. Zeiser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1930**, 63, 1847.
- 53CJC457** - H. Gilman, J. T. Edward, *Can. J. Chem.*, **1953**, 31, 457.
- 55JCS2834** - J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2834.
- 57JA678** - J. H. Boyer, R. Borgers, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 678.
- 57JCS4506** - J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4506.
- 58JA2741** - J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 2741.
- 60JOC304** - J. H. Boyer, N. Goebel, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 304.
- 61CHC1411** - W. L. Mosby, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1961**, 15, 749.
- 63JA2032** - W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2032.
- 64CB339** - H. Reimlinger, F. Billian, M. Peiren, *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 339.
- 64JA1110** - V. D. Parker, C. R. Noller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1110.
- 65AG428** - M. Regitz, A. Liedhegener, *Angew. Chem.*, **1965**, 9, 428.
- 65JA3651** - W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3651.
- 65JCS2778** - W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2778.
- 66CB2918** - M. Regitz, A. Liedhegener, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 2918.
- 67JOM515** - H. C. Clark, J. H. Tsai, *J. Organomet. Chem.*, **1967**, 7, 515.
- 69CB2216** - M. Regitz, W. Anschütz, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 2216.
- 69JOC2146** - W. J. Linn, E. Ciganek, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2146.
- 69T5921** - V. C. R. Mcloughlin, J. A. Thrower, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 5921.

- 70CPB2334 - Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1970**, *18*, 2334.
- 70JCP5131 - W. Braun, A. M. Bass, M. Pilling, *J. Chem. Phys.*, **1970**, *52*, 5131.
- 70JCS(C)688 - L. S. Davies, G. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 688.
- 71JA1487 - J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1487.
- 71JOM287 - P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organometallic Chem.*, **1971**, *28*, 287.
- 71T1221 - R. L. Salvador, M. Saucier, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 1221.
- 72JA4374 - K. Tamao, Y. Kiso, K. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374.
- 72JCS(CC)144 - R. J. P. Corriu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 144.
- 74TL2373 - A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 2373.
- 75JA7467 - C. Mayor, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7467.
- 75JHC481 - Y. Tamura, J. H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *12*, 481.
- 75JOM-C39 - M. Yamamura, I. Moritani, S. I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *91*, C39.
- 75NAT62 - I. Flink, D.E. Pettijhon, *Nature*, **1975**, *3*, 62.
- 76JA1685 - L. A. Burke, J. Elguero, G. Leroy, M. Sana, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1685.
- 77CL1423 - M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1977**, *6*, 1423.
- 78HCA97 - H. Balli, R. Löw, V. Müller, H. Rempfler, A. Sezen-Gezgin, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 97.
- 78HCA1755 - C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1755.
- 78JA3668 - L. A. Burke, G. Leroy, N. Minh Tho, M. Sana, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3668.
- 78RTC(B)116 - R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pays-B*, **1978**, *97*, 116.
- 79JA4992 - D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992.
- 79JOC2408 - S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2408.
- 79TL3437 - A. Suzuki, N. Miyaura, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *36*, 3437.

## Bibliografia

- 80JA5618** - G. Bott, L. D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5618.
- 80TL4529** - G. Jones, D. R. Sliskovic, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4529.
- 81CL1719** - K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1981**, *10*, 1719.
- 81JCS(P1)78** - 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.
- 81TL959** - N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 959.
- 82JCS(D)51** - D. W. Allen, B. F. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1982**, 51.
- 82JCS(P1)967** - G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 967.
- 82JTB577** - M. H. Goyns, *J. Theor. Biol.*, **1982**, *97*, 577.
- 83AHC79** - G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocyclic Chem., The Chemistry of the Triazolopyridines*, Elsevier, Heidelberg, **1983**, *34*, 79.
- 83JCR(M)1341** - B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (M)*, **1983**, 1341. *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 144.
- 84CHEC-I(2)36** - J. Boulton, A. Mc Killop, *Comp. Heterocycl. Chem. 1<sup>st</sup> edn*, **1984**, *2*, 36.
- 84CHEC-I(5)887** - S. W. Schneller, *Comp. Heterocycl. Chem. 1<sup>st</sup> edn*, **1984**, *5*, 887.
- 85JCS(P1)2719** - G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 2719.
- 86AICR69** - E. C. Constable, *Adv. Inorg. Chem. Radichem.*, **1986**, *30*, 69.
- 86TL3543** - B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, F. Mojarrad, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3543.
- 87JA7194** - S. Singh, D. D. DesMarteau, S. S. Zuberi, M. Witz, .H. N. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7194.
- 87JCS(CC)642** - C. Francese, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 642.
- 87JCS(P1)1865** - B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1865.

- 87JMC1415** - L. Strekowski, A. Strekowska, R. A. Watson, F. A. Tanious, L. T. Nguyen, W. D. Wilson, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1415.
- 87SC983** - H. J. Monteiro, *Synth. Commun*, **1987**, *17*, 983.
- 88CCR85** - A. Juris, V. Balzani, *Coord. Chem. Rev.*, **1988**, *84*, 85.
- 88JA8292** - W. D. Wilson, L. Strekowski, F. A. Tanious, R. A. Watson, J. L. Mokrosz, A. Strekowska, G. D. Webster, S. Neidle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8292.
- 88JCS(P1)921** - G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1988**, 921.
- 88JOC918** - T. Hiyama, Y. Hatanaka, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 918.
- 88JOC4137** - D. B. Harden, M. J. Mokrosz, L. Strekowski, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4137.
- 88JOC6158** - V. Bagheri, M. P. Doyle, J. Taunton, E. E. Clayton, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6158.
- 88T3005** - B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Phillips, N. Ng, J. Wastling, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3005.
- 89JCS(CC)705** - Q. Y. Chen, S. W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 705.
- 89JOC1612** - J. C. Scaiano, W. G. McGimpsey, H. L. Casal, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1612.
- 89T7041** - B. Abarca, A. Asensio, G. Jones, D. J. Mouat, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7041.
- 90JCR(S)9,**  
**90JCR(M)347** - B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. Metni, C. M. Richardson, *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, *9*. *J. Chem. Res. (M)*, **1990**, 347.
- 91JMC580** - L. Strekowski, W. D. Wilson, J. L. Mokrosz, M. J. Mokrosz, D. B. Harden, F. A. Tanious, R. L. Wydra, S. A. Crow Jr., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 580.
- 91JOC6406** - M. Maggini, M. Passudetti, G. Gonzales-Trueba, M. Prato, U. Quintily, G. Scorrano, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6406.
- 91T5277** - B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, M. R. Metni, S. Garcia-Granda, E. Perez-Carreño, G. Jones, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5277.
- 91TL4977** - B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4977.
- 91TL7689** - D. Su, J. Duan, Q. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7689.

## Bibliografia

- 92H203 - B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni, G. Jones, *Heterocycles*, **1992**, 33, 203.
- 92JHC713 - G. L'Abbé, I. Luyten, S. Toppet, *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 713.
- 93H851 - B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, *Heterocycles*, **1993**, 35, 851.
- 93JA2465 - M. W. Wong, R. Leung-Toung, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2465.
- 93JMC3321 - 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.
- 93OM1665 - M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics*, **1993**, 12, 1665.
- 93PR79 - B. L. Vallee and K. H. Falchuk, *Phys. Rev.*, **1993**, 73, 79.
- 93T4307 - G. Jones, C. M. Richardson, P. C. Yates, G. Hajós, G. Timari, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 4307.
- 94CR993 - J. P. Sauvage, J. P. Collin, J. C. Chambron, S. Guillerez, C. Coudret, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 993.
- 94CR1091 - T. Ye, M. A. McKerverey, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1091.
- 94JA5969 - F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5969.
- 94JA7901 - A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7901.
- 94JCS(D)2615 - L. P. Bataglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pelizzi, G. Pelizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2615.
- 94S597 - A. R. Katritzky, J. Wu, *Synthesis*, **1994**, 597.
- 95CR2457 - A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.
- 95JOC3781 - N. Ple, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3781.
- B-95MI01 - J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, **1995**.
- B-95MI02 - R. S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, J. Wiley and Sons, **1995**.
- 95T10969 - G. Jones, D. J. Mouat, M. A. Pitman, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10969.
- 96CHEC-II(5)37 - D. L. Comins, S. P. Joseph, *Comp. Heterocycl. Chem.*, 2<sup>nd</sup> edn, **1996**, 5, 37.
- 96CR223 - A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 223.

- 96CR1737 - G. S. Lal, G. P. Pez, R. G. Syvret, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 1737.
- 96CHEC-II(8)383 - D. R. Sliskovic, *Comp. Heterocycl. Chem. 2<sup>nd</sup> edn*, **1996**, *8*, 383.
- 96JHC991 - E. J. Latham, S. P. Stanforth, *J. Het. Chem.*, **1996**, *33*, 991.
- 96SCI1081 - J. M. Berg, Y. Shi, *Science*, **1996**, *271*, 1081.
- 96SL1015 - H. Nakamura, M. Aizawa, A. Murai, *Synlett*, **1996**, 1015.
- 96T10519 - B. Abarca, R. Ballesteros, A. Muñoz, G. Jones, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10519.
- 97CC2091 - W. M. Boesveld, M. F. Lappert, *Chem. Commun.*, **1997**, 2091.
- B-97MI01 - A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, 2<sup>nd</sup> edn. Wiley, **1997**, preface.
- 97T8257 - G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8257.
- 98BCSJ467 - S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1998**, *71*, 467.
- 98CR911 - M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 911.
- 98JA12459 - D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12459.
- 98JCS(D)1025 - E. Amadei, M. Carcelli, S. Ianelli, P. Cozzini, P. Pelagatti C. Pelizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1998**, 1025.
- 98SCI1735 - E. Reddington, A. Sapienza, B. Gurau, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science*, **1998**, *280*, 1735.
- 98T263 - S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.
- 98T9785 - B. Abarca, R. Ballesteros, G. Rodrigo, G. Jones, J. Veciana, J. Vidal-Gancedo, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9785.
- 98T15287 - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15287.
- 99AG(E)2413 - J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2413.
- 99ICA139 - O. Horner, J. J. Girerd, C. Philouze, L. Tchertanov, *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, *290*, 139.
- 99MI01 - M. Elmasnouy, *Tesis doctoral, Universitat de València*, **1999**.

## Bibliografia

- 99POL3129 - R. I. Ballesteros, B. Abarca, A. Samadi, J. Server-Carrió, E. Escrivà, *Polyhedron*, **1999**, *18*, 3129.
- 99T12881 - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnouy, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12881.
- 99TAC192 - F. L. Dickert, O. Hayden, *Trends Anal. Chem.*, **1999**, *18*, 192.
- 00ARK282 - B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, *ARKIVOC*, **2000**, (*i*), 282.
- 00COCB184 - A. I. Bush, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, *4*, 184.
- 00MI01 - N. Houari, *Tesis doctoral*, Universitat de València, **2000**.
- B-00MI02 - J. J. Li, G. Gribble, *Palladium Heterocyclic Chemistry*, Tetrahedron, Organic Chemistry Series, Pergamon, Vol. 20, **2000**.
- B-00MI03 - J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4<sup>th</sup> edn, Blackwell Publ, **2000**, 21.
- 00MOC509 - L. M. Yagupolskii, *Methods of Organic Chemistry Vol. E10a*, **2000**, 509.
- 01AG(E)2004 - H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.
- 01BM191 - E. Kimura, S. Aoki, *Special issue on zinc chemistry: Bio-Metals*, **2001**, *14*, 191.
- 01NPS106 - U. Bachrach, Y. C. Wang, A. Tabib, *News Physiol. Sci.*, **2001**, *16*, 106.
- 01T4489 - A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4489.
- 02AG(E)4176 - A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
- 02AHC1 - G. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem., The Chemistry of the [1,2,3]Triazolo[1,5-a]pyridines: An Update*, Elsevier, Heidelberg, **2002**, *83*, 1.
- 02ARK52 - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *ARKIVOC*, **2002**, (*x*), 52.
- 02ARK145 - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *ARKIVOC*, **2002**, (*vi*), 145.
- 02CR1359 - J. Hassan, M. Seignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359.
- 02JEIMC359 - B. Abarca-González, *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **2002**, *17*, 359.

- 02RCB(IE)540** - I. S. Popova, A. A. Formanovsky, I. V. Mikhura, *Russian Chemical Bulletin Int. Ed.*, **2002**, *51*, 540.
- 03CR3119** - G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3119.
- 03IC4782** - V. Niel, A. B. Gaspar, M. C. Muñoz, B. Abarca, R. Ballesteros, J. A. Real, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 4782.
- 03MI01** - B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, V. Collot, S. Rault, P. Schumann-Bard, *Comunicación en el XIII Congreso Nacional de la Real Sociedad Española de Química Terapéutica, Santiago de Compostela*, **2003**.
- B-03MI02** - J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 4<sup>th</sup> edn, Blackwell Publ., **2003**.
- 03N207** - G. Rougon, O. Hobert, *Neuroscience*, **2003**, *26*, 207.
- 03SS19** - Y. V. Li, J. Hough, J. M. Sarvey, *Sci. STKE*, **2003**, *182*, 19.
- 03T9619** - E. M. Hampe, D. M. Rudkevich, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9619.
- 04AA139** - A. S. Girgis, A. Kalmouch, H. M. Hosni, *Amino Acids*, **2004**, *26*, 139.
- 04AG(E)1043** - S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *42*, 1043.
- 04CEJ5570** - U. Drechsler, B. Erdogan, V. M. Rotello, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5570.
- 04CCR250** - P. Jiang, Z. Guo, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 250.
- 04EJOC4319** - G. Dyker, O. Muth, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4319.
- B-04MI01** - A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol.1*, **2004**, WILEY-VCH.
- 04NAT561** - C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, *Nature*, **2004**, *427*, 561.
- 04OL1159** - C. H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Letters*, **2004**, *6*, 1159.
- 04T4887** - B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, A. Bouillon, V. Collot, J. R. Domínguez, J. C. Lancelot, S. Rault, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4887.
- 04T5785** - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5785.
- 04TL6129** - M. S. Raghavendra, Y. Lam, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6129.

## Bibliografía

- 05ARK71** - B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, E. García-España, C. Ramirez de Arellano, *ARKIVOC*, **2005**, *xiv*, 71.
- 05JOC5164** - H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 5164.
- 05JOC7578** - M. Parisien, D. Valette., K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7578.
- B-05MI01** - L. Kürti, B. Czako, *Strategic Application of Named Reactions in Organic Synthesis*, **2005**, Elsevier.
- 05OBC3905** - B. Abarca, I. Alkorta, R. Ballesteros, F. Blanco, M. Chadlaoui, J. Elguero, F. Mojarrad, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 3905.
- 05T213** - K. Masuda, Y. Ito, M. Horiguchi, H. Fujita, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 213.
- 06AG(E)432** - A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, J. P. Tuchagues, A. Terzis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 432.
- 06CC1253** - L. C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.*, **2006**, 1253.
- 06EJOC1379** - F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379.
- 06JA581** - L. C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 581.
- 06JA1066** - D. G. Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarrén, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1066.
- 06JA16496** - M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16496.
- 06JOC9030** - M. Chadlaoui, B. Abarca, R. Ballesteros, C. Ramírez de Arellano, J. Aguilar, R. Aucejo, E. García-España, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9030.
- 06MI01** - F. Blanco, *Tesis Doctoral*, Universidad de Valencia, **2006**.
- B-06MI02** - U. S. Schubert, H. Hofmeier, G. R. Newcome., *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**.
- 06OL415** - P. Vera-Luque, R. Alajarín, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 415.
- 06OL5951** - G. Maitro, S. Vogel, G. Prestat, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5951.
- 06T10937** - D. Blomberg, K. Brickmann, J. Kihlberg, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10937.

- 06TL8101** - B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, F. Blanco, E. García-España, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8101.
- 07ADA35** - L. C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrich Acta*, **2007**, *40*, 35.
- 07AG(E)1730** - E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. Barry Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1730.
- 07AG(E)4757** - S. Chuprakov, F. W. Hwang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4757.
- 07CEJ2701** - C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 2701.
- 07CEJ9834** - R. M. Meudtner, M. Ostermeier, R. Goddard, C. Limberg, S. Hecht, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 9834.
- 07CR174** - D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174.
- 07CSR246** - E. C. Constable, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 246.
- 07CSR1036** - I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1036.
- 07CSR1058** - L. C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1058.
- 07CSR1173** - I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1173.
- 07DT3582** - A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, Y. Sana-kis, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Dalton Trans.*, **2007**, 3582.
- 07EJI4574** - B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, C. Ramirez de Arellano, J. A. Real, *Eur. J. Inor. Chem.*, **2007**, 4574.
- 07JOC3589** - E. Font-Sanchis, F. J. Céspedes-Guirao, A. Sastre-Santos, F. Fernández-Lázaro, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3589.
- 07OL2333** - S. Chuprakov, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Org. Letters*, **2007**, *9*, 2333.
- 07OL4463** - S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Letters*, **2007**, *9*, 4463.
- 07SL1836** - D. Jiang, Y. Jiang, H. Fu, Y. Zhaob, Synlett, **2007**, 1836.
- 07T682** - E. Maerten, M. Sauthier, A. Mortreux, Y. Castanet, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 682.
- 07T10479** - B. Abarca, R. Ballesteros, R. Ballesteros-Garrido, F. Colobert, F. R. Leroux, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10479.
- 07TL6896** - F. Colobert, R. Ballesteros-Garrido, F. R. Leroux, R. Ballesteros, B. Abarca, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6896.

## Bibliografia

- 08COCB292** - J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Op. in Chem. Biol.*, **2008**, *12*, 292.
- 08CR1834** - I. Eryazici, C. N. Moorefield, G. R. Newkome, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1834.
- 08EJI3796** - A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, B. Abarca, R. Ballesteros, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3796
- 08IC10674** - A. K. Boudalis, M. Pissas, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, B. Abarca, R. Ballesteros, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 10674.
- 08ICC595** - C. M. Fitchett, F. R. Keene, C. Richardson, P. J. Steel, *Inorg. Chem. Commun.*, **2008**, 595.
- 08JA10848** - S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 10848.
- 08JMC4359** - W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359.
- 08CHEC-III(11)609** - A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry 3<sup>rd</sup> edn*, **2008**, *11*, 609.
- 08MI01** - C. Gamon, *Trabajo de investigación*, Universidad de Valencia, **2008**.
- 08OL4533** - L. Caron, L. C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Letters*, **2008**, *10*, 4533.
- 08OM6233** - G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vivic, *Organometallics*, **2008**, *27*, 6233.
- 08T3794** - B. Abarca, R. Ballesteros, R. Ballesteros-Garrido, F. Colobert, F. R. Leroux, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3794.
- 08T6577** - Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6577.
- 08T11150** - F. Blanco, I. Alkorta, J. Elguero, V. Cruz, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11150.
- 09AG(E)6954** - F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6954.
- 09AG(E)8186** - G. Maas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 8186.
- 09AG(E)9792** - L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792.
- 09EJI3361** - T. C. Stamatatos, C. G. Efthymiou, C. C. Stoumpos, S. P. Perlepes, *Eur. J. Inor. Chem.*, **2009**, 3361.
- 09IC3167** - A. N. Georgopoulou, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, R. Ballesteros, B. Abarca, A. K. Boudalis, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 3167.
- 09CC1909** - M. Oishi, H. Kondo, H. Amii, *Chem. Commun.*, **2009**, 1909.

- 09DT5068** - R. Ballesteros-Garrido, L. Bonnafoux, F. R. Leroux, B. Abarca, F. Colobert, *Dalton Trans.*, **2009**, 5068.
- 09JMST142** - R. H. Abu-Eittah, F. Taha, M. M. Hamed, K. E. El-Kelany, *J. Mol. Struct. Theochem.*, **2009**, 895, 142.
- 09JOC163** - G. Bentabed-Ababsa, F. Blanco, A. Derdour, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, R. Ballesteros, B. Abarca, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 163.
- 09JOC1826** - B. Liégault, D. Lapointe, L. Caron, A. Vlassova, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 1826.
- B-09MI01** - A. A. Gakh, K. L. Kirt, *Fluorinated Heterocycles*, *Am. Chem. Soc.*, **2009**.
- 09NJC2102** - R. Ballesteros-Garrido, B. Abarca, R. Ballesteros, C. R. de Arellano F. R. Leroux, F. Colobert, E. García-España, *New J. Chem.*, **2009**, 33, 2102.
- 09T4410** - R. Ballesteros-Garrido, F. R. Leroux, R. Ballesteros, B. Abarca, F. Colobert, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4410.
- 10ACR160** - V. V. Grushin, *Acc. ts Chem. Res.*, **2010**, 43, 160.
- 10AG(E)2219** - P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2219.
- 10AG(E)6224** - J. Pschierer, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6224.
- 10AHC195** - G. Jones, B. Abarca, *Adv. Heterocyclic Chem., The Chemistry of the [1,2,3]Triazolo[1,5-a]pyridines: An Update*, Elsevier, Heidelberg, **2010**, 100, 195.
- 10DT5020** - A. N. Georgopoulou, R. Adam, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, R. Ballesteros, B. Abarca, A. K. Boudalis, *Dalton Trans.*, **2010**, 5020.
- 10DT10598** - T. Tu, X. Feng, Z. Wang, X. Liu, *Dalton Trans.*, **2010**, 10598.
- 10JA3648** - X. Wang, L. Truesdale, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 3648.
- 10JMC6477** - S. J. Burgess, J. X. Kelly, S. Shomloo, S. Wittlin, R. Brun, K. Liebmann, D. H. Peyton, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 6477.
- 10OL5060** - L. Chu, F. L. Qing, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5060.
- 10OPRD30** - V. F. Slagt, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2010**, 14, 30.
- 10POL1189** - A. N. Georgopoulou, R. Adam, Y. Sanakis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, R. Ballesteros, B. Abarca, A. K. Boudalis, *Polyhedron*, **2010**, 29, 1189.

## Bibliografía

- 10S1804** - T. Furuya, J. E. M. N. Klein, T. Ritter, *Synthesis*, **2010**, 1804.
- 10SCI1679** - E. J. Cho, *Science*, **2010**, 328, 1679.
- 10SL55** - 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.
- 10T2863** - I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, R. M. Claramunt, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2863.
- 10TL284** - V. S. Arvapalli, G. Chen, S. Kosarev, M. E. Tan, D. Xie, L. Yet, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 284.
- 11CCR485** - G. Aromía, L. A. Barriosa, O. Roubeaub, P. Gameza, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 485.
- 11CR1315** - L. Ackermann, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 1315.
- 11DT8199** - A. N. Georgopoulou, R. Adam, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, R. Ballesteros, B. Abarca, A. K. Boudalis, *Dalton Trans.*, **2011**, 8199.
- 11EJOC1015** - Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1015.
- 11JOC1180** - J. Jiao, X. R. Zhang, N. H. Chang, J. Wang, J. F. Wei, X. Y. Shi, Z. G. Chen, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1180.
- B-11MI01** - B. Wang, E. V. Anslyn, *Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications*, John Wiley & Sons Inc., **2011**.
- 11SL1859** - T. Komori, N. Satoh, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synlett*, **2011**, 1859.
- 11TL6376** - H. Germain, C. S. Harris, H. Lebraud, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6376.
- 12AG(E)862** - B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 862.
- 12ARK229** - B. Abarca, R. Adam, R. Ballesteros, L. Chiassai, C. Gamón, *Arkivoc*, **2012**, (ii), 229.
- 12CC10162** - X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.*, **2012**, 10162.
- 12CR1105** - L. E. Kreno, K. Leong, O. K. Farha, M. Allendorf, R. P. Van Duyne, J. T. Hupp, *Chem. Rev.*, **2012**, 1105.
- 12ICC73** - S. Shuvaev, O. Kotova, V. Utochnikova, A. Vaschenko, L. Puntus, V. Baulin, N. Kuzmina, A. Tzivadze, *Inorg. Chem. Comm.*, **2012**, 20, 73.
- 12ICC162** - J. Xiam, P. Mei, *Inorg. Chem. Commun.*, **2012**, 24, 162.
- 12JOC3689** - D. O'Hagan, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3689.
- 12OL3744** - S. Liu, J. Sawicki, T. G. Driver, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3744.

- 12OM7753** - I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics*, **2012**, 31, 7753.
- 12RSCA5972** - H. Cao, Y. Lin, H. Zhan, Z. Du, X. Lin, Q. Liang, H. Zhang, *RSC Advance*, **2012**, 2, 5972.
- 12T3701** - R. Ballesteros-Garrido, E. Delgado-Pinar, B. Abarca, R. Ballesteros, F. R. Leroux, F. Colobert, R. J. Zaragoza, E. García-España, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3701.
- 13AAC606** - J. Xiang, J. S. Wu, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2013**, 606.
- 13AG(E)7825** - K. Fuchibe, Y. Mayumi, N. Zhao, S. Watanabe, M. Yokota, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 7825.
- 13AG(E)9500** - N. Ortega, D. T. D. Tang, S. Urban, D. Zhao, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 9500.
- 13AHM1329** - J. Wang, K. G. Boutin, O. Abdulhadi, L. D. Personnat, T. Shazly, R. Langer, C. L. Channick, J. T. Borenstein, *Adv. Healthcare Mater.*, **2013**, 2, 1329.
- 13ASC421** - A. K. Verma, R. R. Jha, R. Chaudhary, R. K. Tiwari, A. K. Danodia, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 421.
- 13CC4160** - X. Su, M. D. Liptakb, I. Aprahamian, *Chem. Comm.*, **2013**, 4160
- 13CEC1836** - C. Ramírez de Arellano, E. Escrivà, C. J. Gómez-García, G. Mínguez Espallargas, R. Ballesteros, B. Abarca, *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, 1836.
- 13CEC3455** - Z. Arcís-Castillo, Lucía Piñeiro-López, M. C. Muñoz, R. Ballesteros, B. Abarca, J. A. Real, *Cryst. Eng. Comm.*, **2013**, 3455.
- 13CSR8649** - J. R. Askim, M. Mahmoudiab, K. S. Suslick, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 8649.
- 13GC1550** - A. Peeters, R. Ameloot, D. E. De Vos, *Green Chem.*, **2013**, 15, 1550.
- 13JMPO104** - F. Mena, B. Mena, O. N. Sharts, *J. Mol. Pharm. Org. Proc. Res.*, **2013**, 1, 104.
- 13JOC7930** - H. Hammoud, M. Schmitt, E. Blaise, F. Bihel, J. J. Bourguignon, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 7930.
- 13MI01** - R. Adam, *Tesis Doctoral*, Universidad de Valencia, 2013.
- 13OBC8171** - Y. Chem, S. Zhou, S. Ma, W. Liu, Z. Pan, X. Shi, *Org & Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 8171.
- 13OL2386** - T. F. Robbins, H. Qian, X. Su, R. P. Hughes, I. Aprahamian, *Org. Letters*, **2013**, 2386.

## Bibliografía

- 13TL4316** - R. Adam, R. Ballesteros-Garrido, O. Vallcorba, B. Abarca, R. Ballesteros, F. R. Leroux, F. Colobert, J. M. Amigó, J. Rius, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4316.
- 14ACSCB855** - L. D. Lavis, R. T. Raines, *ACS Chem. Biol.*, **2014**, 855.
- 14AG(E)14191** - Y. Shi, A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 14191.
- 14ARK175** - B. Abarca, R. Adam, S. Alom, R. Ballesteros, S. López-Molina, *Arkivov*, **2014**, (*ii*), 175.
- 14ASC17** - R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 17.
- 14ASC1661** - I. Hussain, T. Singh, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 1661.
- 14BMC4018** - R. Adam, P. Bilbao-Ramos, S. López-Molina, B. Abarca, R. Ballesteros, M. E. González-Rosende, M. A. Dea-Ayuela, G. Alzuet-Piña, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 4018.
- 14CAJ26** - Y. Wu, J. Wang, F. Mao, F. Y. Kwong, *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 26.
- 14CC8927** - M. Lesieur, F. Lazreg, C. S. J. Cazin, *Chem. Commun.*, **2014**, 8927.
- 14CEJ4156** - T. Hirayama, S. Ueda, T. Okada, N. Tsurue, K. Okuda, H. Nagasawa, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 4156.
- 14CP124** - C. Jullian, S. Fernández-Sandoval, M. Rojas-Aranguiz, H. Gómez-Machuca, P. Salgado-Figueroa, C. Celis-Barros, G. Zapata-Torres, R. Adam, B. Abarca, *Carbohydrate Polymers*, **2014**, *107*, 124.
- 14CSR4684** - T. Pradhan, H. Sung Jung, J. Hee Jang, T. Woo Kim, C. Kang, J. Seung Kim, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 4684.
- 14CSR5302** - J. P. Byrne, J. A. Kitchenb, T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5302.
- 14EJOC6493** - L. Wang, N. Liu, B. Dai, H. Hu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 6493.
- 14JFC16** - T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **2014**, *167*, 16.
- 14T137** - E. A. Kataev, C. Müller, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 137.
- 14T8648** - S. N. Sirakanyan, D. Spinelli, A. Geronikaki, A. A. Hovakimyan, A. S. Noravyan, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8648.
- 14T8750** - B. Abarca, R. Ballesteros, R. Adam, R. Ballesteros-Garrido, F. R. Leroux, F. Colobert, I. Alkorta, J. Elguero, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8750.

- 15CP295** - C. Jullian, S. Fernández-Sandoval, C. Celis-Barros, B. Abarcac, R. Ballesteros, G. Zapata-Torres, *Carbohydrate Polymers*, **2015**, *121*, 295.
- 15CS1928** - V. Helan A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 1928.
- 15GC2081** - A. Harsanyi, G. Sandford, *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2081.
- 15OBC4903** - R. Adam, P. Bilbao-Ramos, B. Abarca, R. Ballesteros, M. E. González-Rosende, M. A. Dea-Ayuela, F. Estevand, G. Alzuet-Piña, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 4903.
- 15RSCA15292** - S. El Kazzouli, J. Koubachi, N. El Brahmia, G. Guillaumet, *RSC Advance*, **2015**, *5*, 15292.
- 15THC325** - B. Abarca, R. Ballesteros-Garrido, *Topics in Heterocyclic Chemistry. Chemistry of 1,2,3-triazoles*, Springer, Heidelberg, **2015**, *40*, 325.
- 16S245** - D. Häußler, M. Gütschow, *Synthesis*, **2016**, *48*, 245.
- 16T00** - R. Adam, S. Alom, B. Abarca, R. Ballesteros, *Tetrahedron*, **2016**, en revision.

**Nuevos ligandos polinitrogenados derivados de  
[1,2,3]triazolo[1,5-a]  
piridinas y estudio de sus potenciales aplicaciones**

Tesis doctoral realizada por Leonardo Chiassai

Resumen:

El presente trabajo de tesis doctoral se compone de seis capítulos. El primer y segundo capítulo son de carácter introductorio donde se exponen los objetivos de la investigación y los antecedentes bibliográficos. En los siguientes tres capítulos se exponen tres diferentes tipos de funcionalización del anillo triazolopiridínico mientras que en el último capítulo se presentan los estudios de propiedades ópticas de algunos derivados descritos en el quinto capítulo. La primera parte del trabajo, que se describe en el capítulo 3, ha sido el estudio de la reactividad del anillo triazolopiridínico en condiciones de arilación directa. La [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina reacciona con halogenuros aromáticos en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  con  $\text{PPh}_3$  in DMF para dar los correspondientes productos de arilación directa en C3 con rendimientos medios y derivados piridilcetónicos. Se ha estudiado también la arilación directa de tiazol y benzotiazol con 7-halotriazolopiridinas obteniendo los correspondientes productos biheterocíclicos con un rendimiento medio.

Dada la importancia que tiene el flúor en la farmacomodulación para la obtención de nuevos fármacos, en la segunda parte de la investigación, descrita en el capítulo 4, se han estudiado diferentes posibilidades de introducción de flúor en el anillo triazolopiridínico. Una serie de triazolopiridinas ha sido eficazmente funcionalizada con el grupo trifluoroacetil en posición 7 a través de la inicial litación

con BuLi del anillo triazolopiridínico seguida por la adición de trifluoracetato de etilo. Los productos obtenidos se han transformado sucesivamente en piridinas 2,6-disustituida que contienen el grupo trifluorometilo, difícilmente accesibles por otras rutas sintéticas. En este capítulo se ha descrito también una dimerización de la triazolopiridina mediada por flúor, mejorando el método sintético previamente conocido para la obtención de estos dímeros. Estudios preliminares sobre la reactividad de las triazolopiridinas con reactivos de flúor electrófilo ha llevado a un nuevo método para la obtención de imidazopiridinas.

La tercera parte se dedica a un estudio inicial de la síntesis de derivados poliamínicos, amino alcohólicos y aminoácidos de piridil triazolopiridinas y el sucesivo estudio analítico de algunos de ellos como sensores fluorescentes de moléculas orgánicas y cationes biológicos. Los derivados polinitrogenados han sido obtenidos con óptimo rendimiento por reacción de la yodopiridiltriazolopiridina con poliaminas y aminoalcoholes a través de una reacción catalizada por cobre. El derivado etilendiamínico ha sido posteriormente funcionalizado con sustituyentes piridínicos obteniéndose productos con una mayor capacidad coordinante. Los derivados aminoácidos han sido obtenidos a través de una síntesis que prevé el uso de CuI en dimetilacetamida. La síntesis de estos compuestos se describe en el capítulo 5. En el capítulo 6 se estudian las propiedades de absorción UV/Vis y de emisión de fluorescencia en EtOH. La etilendiaminopiridiltriazolopiridina ha sido investigada como sensor fluorescente de nucleótidos y cationes de importancia biológica como Cu(II) y Zn(II). Los derivados etilendiamínicos han sido probados como sensores de CO<sub>2</sub>. El derivado aminoácido sustituido con fenilalanina ha sido probado como sensor fluorescente de ácidos orgánicos, se ha observado una dependencia de la variación de fluorescencia en función del número de carbonos entre las dos funciones ácidas cuando se utilizan diácidos orgánicos.

