

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ESTUDIOS EN TRIAZOLOAZINAS. SÍNTESIS DE  
LIGANDOS POLINITROGENADOS

MIMOUN CHADLAOUI

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 7 de  
Marzo de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Ramón Mestre Quadreny
- D. Enrique García – España Monsonis
- Dña. Rosa Claramunt Vallespí
- Dña. Marina Gordaliza Escobar
- D. Jaime Primo Millo

Va ser dirigida per:

Dña. Belén Abarca González

©Copyright: Servei de Publicacions  
Ramón Gómez - Ferrer Sapiña

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6220-9

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

---

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

---

Departamento de Química Orgánica



**ESTUDIOS EN TRIAZOLOAZINAS.  
SÍNTESIS DE LIGANDOS  
POLINITROGENADOS**

Tesis Doctoral

ميمون الشدلاوي

Mimoun Chadlaoui

Noviembre 2004

**Dña. Belén Abarca González**, Catedrática del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y **D. Rafael Ballesteros Campos**, Profesor titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

**CERTIFICAN:**

Que **D. Mimoun Chadlaoui**, Licenciado en Química por la Universidad de Mohammad I de Oujda (Marruecos), ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo, para optar al grado de Doctor, titulado:

**ESTUDIOS EN TRIAZOLOAZINAS.  
SÍNTESIS DE LIGANDOS POLINITROGENADOS**

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

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

Burjassot, Noviembre de 2004

Fdo. Belén Abarca González

Fdo. Rafael Ballesteros Campos

En primer lugar deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de Tesis, Dña. Belén Abarca González y D. Rafael Ballesteros Campos, por su constante dedicación e inestimable ayuda durante la realización de este trabajo.

A todos los amigos y compañeros que, en todo momento, me estimularon y animaron a seguir adelante.

Un especial agradecimiento a mis amigos Fernando y Laura por todas esas cosas que pienso pero no sé muy bien como explicar.

A Dimas, Bernat, Abdelkrim, Chakib, Jamal, Begoña, Lara, Bego, Raquel, Reynaldo, Minerva, Mitra, Sandra, M<sup>a</sup> Paz, y a todos aquellos que han compartido conmigo su tiempo estos años.

De la misma forma, quisiera hacer llegar mi agradecimiento a la Dra. Amparo Asensio Martínez por la realización de los cálculos teóricos, a la Dra. Carmen Ramírez de Arellano por la realización de las experiencias de Rayos X, al Prof. Enrique García-España por su inestimable colaboración y a Ricardo Aucejo por prestarme algo más que ayuda a la hora de realizar los ensayos de fluorescencia.

A Natalia García y Amparo Meseguer por hacernos la vida un poco más sencilla.

A mi familia aquí en Valencia por haberme dado la oportunidad de seguir estudiando, gracias, sin vosotros no hubiera podido realizar este trabajo.

*Quiero dedicar esta tesis*

*a mis padres  
por dármelo todo,  
sin vuestro cariño y comprensión no hubiera sido posible,*

*a mis hermanas Hakima, Bouchra, Safoua, Hind y Hajer  
por no dejar de animarme todo este tiempo,*

*y en especial...*

*a mi abuela  
desde donde estés  
te sigo recordando*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مَدِّحًا ذَاكَ لِأَعْمَالِنَا  
 إِمَّا عَلِمْتَنَا إِنْكَ أَنْتَ  
 الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

¡En el nombre de Alá, el Compasivo, el Misericordioso!

" Gloria a ti ! No sabemos más que lo que tu nos has enseñado. Tu eres, ciertamente, el omnisciente, el sabio"

El coran : La vaca; Aleya 31.

## 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 esta 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 angulares 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-95MI-04>.
- iv) Si la revista ha cambiado de nombre, el antiguo y el nuevo se asignan con el mismo código. Ejemplo CB se refiere a *Chem. Ber.* y a *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*
- v) 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).

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

**CÓDIGOS DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

<b>AC</b>	<b>Ann. Chem.</b>
<b>ACR</b>	<b>Acc. Chem. Res.</b>
<b>AJC</b>	<b>Aust. J. Chem.</b>
<b>AG</b>	<b>Angew. Chem.</b>
<b>AG(E)</b>	<b>Angew. Chem.Int. Ed. Engl.</b>
<b>AHC</b>	<b>Adv. Heterocycl. Chem.</b>
<b>ARK</b>	<b>Arkivoc</b>
<b>BSB</b>	<b>Bull. Soc. Chim. Belg.</b>
<b>CA</b>	<b>Chem. Abstr</b>
<b>CB</b>	<b>Chem, Ber.</b>
<b>CC</b>	<b>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</b>
<b>CCR</b>	<b>Coord. Chem. Rev.</b>
<b>CHE</b>	<b>Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Transl.)</b>
<b>CHEC-I</b>	<b>Comp. Heterocycl. Chem.,1<sup>st</sup> edn.</b>
<b>CHEC-II</b>	<b>Comp. Heterocycl. Chem., 2 edn.</b>
<b>CEJ</b>	<b>Chem. Eur. J.</b>
<b>CPB</b>	<b>Chem. Pharm. Bull.</b>
<b>CRV</b>	<b>Chem. Rev.</b>
<b>CSR</b>	<b>Chem. Soc. Rev.</b>
<b>EJO</b>	<b>Eur. J. Org. Chem.</b>
<b>H</b>	<b>Heterocycles</b>
<b>HAC</b>	<b>Heteroatom. Chem.</b>
<b>HCA</b>	<b>Helv. Chim. Acta</b>
<b>IC</b>	<b>Inorg. Chem.</b>
<b>ICA</b>	<b>Inorg. Chem. Acta</b>
<b>JA</b>	<b>J. Am. Chem. Soc.</b>
<b>JCR(M)</b>	<b>J. Chem. Res. (M)</b>
<b>JCR(S)</b>	<b>J. Chem. Res. (S)</b>
<b>JCS</b>	<b>J. Chem. Soc. Up to 1966</b>
<b>JCS(A)</b>	<b>J. Chem. Soc. (A)- 1966 - 1972</b>
<b>JCS(B)</b>	<b>J. Chem. Soc. (B)- 1966- 1972</b>
<b>JCS(C)</b>	<b>J. Chem. Soc. (C)- 1966- 1972</b>
<b>JCS(D)</b>	<b>J. Chem. Soc. Dalton Trans.- from 1997</b>
<b>JCS(P1)</b>	<b>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 from 1977</b>
<b>JCS(P2)</b>	<b>J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 from 1977</b>
<b>JCS(S2)</b>	<b>J. Chem. Soc. (Suppl. 2)</b>
<b>JHC</b>	<b>J. Heterocycl. Chem.</b>
<b>JMC</b>	<b>J. Med. Chem.</b>
<b>JOC</b>	<b>J. Org. Chem.</b>

<b>JPC</b>	<b>J. Phy. Chem.</b>
<b>LA</b>	<b>Liebigs Ann. Chem.</b>
<b>LS</b>	<b>Life Sci.</b>
<b>MI</b>	<b>Miscellaneous [Book / Journal]</b>
<b>NAT</b>	<b>Nature</b>
<b>OBC</b>	<b>Org. Biomol. Chem.</b>
<b>OR</b>	<b>Org. React.</b>
<b>PNA</b>	<b>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</b>
<b>POL</b>	<b>Polyhedron</b>
<b>S</b>	<b>Synthesis</b>
<b>SC</b>	<b>Synth. Commun.</b>
<b>SCI</b>	<b>Science</b>
<b>SL</b>	<b>Synlett.</b>
<b>T</b>	<b>Tetrahedron</b>
<b>TH</b>	<b>Thesis</b>
<b>TL</b>	<b>Tetrahedron Lett.</b>
<b>YZ</b>	<b>Yakugako Zasshi</b>

**ABREVIATURAS.**

**AcOEt** : *Acetato de etilo*

**Ar** : *Aromático*

**CCF** : *Cromatografía de capa fina*

**COSY** : *Correlación espectroscópica (Correlation Spectroscopy)*

**d** : *Doblete*

**dd** : *Doble doblete*

**ddd** : *Doble doble doblete*

**DMSO-d<sub>6</sub>** : *Dimetilsulfóxido deuterado*

**EM(IE)** : *Espectroscopia de masas (Impactoelectrónico)*

**HMQC** : *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*

**HRMS** : *Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)*

**IR** : *Infrarrojo*

**Lit** : *Literatura*

**Me** : *Metilo*

**m** : *multiplete*

**NBS** : *N-Bromosuccinimida*

**NOESY** : *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

**Pe** : *Punto de ebullición*

**Pf** : *Punto de fusión*

**Ph** : *Fenilo*

**ppm** : *Partes por millón*

**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*

**TBB** : *2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dien-1-ona*

**TFA** : *Trifluoroacético*

**TOCSY** : *Total Correlation Spectroscopy*

**UV** : *Ultravioleta*

# *INDICE*

	Página
SISTEMA BIBLIOGRÁFICO	i
CÓDIGOS DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	iii
ABREVIATURAS	v
<b>I – INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II – ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b>	7
<b><u>II.1- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO PIRIMIDINAS</u></b>	7
II.1.1- INTRODUCCIÓN	7
II.1.2- [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIMIDINA	9
II.1.3- [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]PIRIMIDINA	15
<b><u>II.2- QUÍMICA DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-<i>a</i>]PIRIDINAS</u></b>	20
II.2.1- INTRODUCCIÓN	20
II.2.2- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINAS	22
II.2.3- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ] PIRIDINAS	28
<i>II.2.3.1- REACCIONES DE LITIACIÓN</i>	28
II.2.3.1.1- Consideración general sobre las reacciones de litiación	28
II.2.3.1.2- Reacciones de litiación de [1,2,3]triazolo [1,5- <i>a</i> ]Piridinas	29
II.2.3.1.3- Reacción de dimerización	34
<i>II.2.3.2- REACCIONES CON ELECTRÓFILOS</i>	37
<i>II.2.3.3- REACCIONES CON NUCLEÓFILOS</i>	44
<i>II.2.3.4- REACCIONES DE HIDROGENACIÓN</i>	46
<i>II.2.3.5- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ILUROS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-<i>a</i>]PIRIDINIO</i>	48
II.2.3.5.1- Reactividad frente a dipolarófilos	48
II.2.3.5.2- Fotoquímica de los iluros de triazolopiridinio	52
<i>II.2.3.6- OBTENCIÓN DE PIRIDINAS-2,6 Y 2,2'- BIPRIDINAS-6,6'-DISUSTITUIDAS ASIMÉTRICAMENTE</i>	53
<i>II.2.3.7- LIGANDOS HELICATOS POTENCIALES A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS</i>	56

<b>II.3- <u>LA QUÍMICA DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]QUINOLINAS Y [1,2,3] TRIAZOLO[5,1-a]ISOQUINOLINAS</u></b>	57
II.3.1- INTRODUCCIÓN	57
II.3.2- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a] QUINOLINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-a] ISOQUINOLINAS	58
II.3.3- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a] QUINOLINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-a] ISOQUINOLINAS	60
II.3.3.1- REACCIÓN DE LITIACIÓN	60
II.3.3.2- REACCIÓN CON ELECTRÓFILOS	63
II.3.3.3- REACCIÓN CON NUCLEÓFILOS	65
II.3.3.4- REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN	66
II.3.3.5- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ILUROS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]QUINOLINIO Y [1,2,3] TRIAZOLO[5,1-a]ISOQUINOLINIO	67
II.3.3.5.1- Síntesis	67
II.3.3.5.2- Reactividad frente a dipolarófilos	68
II.3.3.5.3- Fotoquímica de los iluros de triazoloquinolinio y triazoloisoquinolinio	71
II.3.3.6- OBTENCIÓN DE QUINOLINAS 2,3- ISOQUINOLINAS 1,3- Y 3,3-BISISOQUINOLINAS 1,1-DISUSTITUIDAS SIMETRICAMENTE	72
<b>II.4- <u>QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE LAS [1,2,3] TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS Y SISTEMAS RELACIONADOS</u></b>	74
<b>II.5- <u>INTERÉS DE LOS LIGANDOS POLINITRÓGENADOS</u></b>	77
<b>III - RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	91
<b>III.1- <u>SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE [1,2,3]- TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA</u></b>	91
III.1.1- SÍNTESIS Y ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA	91
III.1.1.1- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]- PIRIMIDINA	92
III.1.1.2- PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS	96

III.1.2- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c] PIRIMIDINA	101
III.1.2.1- ESTABILIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c] PIRIMIDINA –REACCIÓN CON AGUA-	101
III.1.2.2- REACCIONES CON ELECTRÓFILOS	104
III.1.2.2.1- Reacción con ácido acético glacial	104
III.1.2.2.2- Reacción con ácido sulfúrico diluido	105
III.1.2.2.3- Reacción con dióxido de selenio en dióxano	105
III.1.2.2.4- Reacción de nitración	106
III.1.2.2.5- Propuesta mecanística para las reacciones descritas	109
III.1.2.2.6- Reacción con haluros de alquilo	110
III.1.2.2.7- Reacción con ácido bromhídrico	111
III.1.2.2.8- Reacción con ácido sulfúrico concentrado	114
III.1.2.2.9- Reacción con ácido nítrico fumante	117
III.1.2.3- REACCIONES CON NUCLEÓFILOS	123
III.1.2.3.1- Reacción con alcoholes, fenol y tiofenol	124
III.1.2.3.2- Reacción con metóxido sódico	124
III.1.2.3.3- Reacción con aminas	124
III.1.2.3.3.1- Reacción con aminas primarias	124
III.1.2.3.3.2- Reacción con aminas secundarias	125
III.1.2.3.3.3- Reacción con aminas aromáticas	130
III.1.2.3.4- Reacción con cianuro potásico	130
<b>III.2- SÍNTESIS DE LIGANDOS POLINITROGENADOS A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS</b>	137
III.2.1- PLANTEAMIENTO DEL TEMA	137
III.2.2- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS Y REACCIÓN CON 2-CIANOPIRIDINA	141
III.2.3- REACCIÓN DE 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a] PIRIDINAS CON PICOLINATO DE ETILO	154
III.2.4- SÍNTESIS DE 3,7'-BI-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a] PIRIDINAS	158
III.2.4.1- MÉTODO A: REACCIÓN CON HIDRAZINA HIDRATADA	159
III.2.4.2- MÉTODO B: REACCIÓN CON TOSILHIDRAZINA	164
III.2.5- SÍNTESIS DE 3,3'-BI-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a] PIRIDINA	174
III.2.6- REACCIÓN DE 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]- PIRIDINAS CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE	

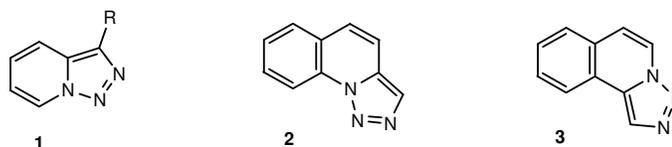
DIETILO	176
III.2.7- ESTUDIO DE LITIACIÓN DE 3,3'-BI-[1,2,3]- TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINA <b>279</b> Y DE 3-(6-[1,2,3]- TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDIL[1,2,3]- TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINA <b>270</b> . REACCIÓN DE LOS LITIO DERIVADOS CON ELECTRÓFILOS	187
III.2.8- REACCIONES DE APERTURA DE LOS ANILLOS DE TRIAZOL EN LOS LIGANDOS <b>280a,b,d</b> Y <b>286</b> : OBTENCIÓN DE 2-OLIGOCARBONILPIRIDINAS	191
<b>III.3- ESTUDIOS EN QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE ALGUNOS LIGANDOS POLINITROGINADOS SINTETIZADOS A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS</b>	197
III.3.1- DESCUBRIMIENTO DE UN SENSOR DE CATIONES Y ANIONES BASADO EN EL ANILLO DE TRIAZOLO- PIRIDINA	197
III.3.2- PRIMEROS ENSAYOS SOBRE LA CAPACIDAD QUELANTE DE LA 3-(6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDIN- 3-IL-2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINA <b>270</b> . INICIO DE UNA BUSQUEDA DE HELICATOS BASADOS EN TRIAZOLOPIRIDINAS	219
III.3.3- FORMACIÓN DE UN COMPLEJO POLINUCLEAR DE Cu(II) CON LA 2-PIRIDIL-6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ] PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDILMETANONA <b>261</b> . APLICACIÓN EN EL CAMPO DE MATERIALES MAGNETICOS	229
<b>IV- PARTE EXPERIMENTAL</b>	237
IV.1- MATERIALES Y MÉTODOS	237
IV.2- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i> ]PIRIMIDINA	239
IV.3- OBTENCIÓN DE ACETOXIMETILPIRIMIDINA	243
IV.4- OBTENCIÓN DE 4-HIDROXIMETILPIRIMIDINA	244
IV.5- OBTENCIÓN DE 1,2-DI(4-PIRIMIDINIL)- 1-ETEN-1-OL	245
IV.6- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON DIÓXIDO DE SELENIO	246
IV.7- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON ÁCIDO NITRICO FUMANTE	247
IV.8- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON TETRAFLUOROBORATO DE NITRONIO	249

IV.9- OBTENCION DE 4-BROMOMETILPIRIDINA	251
IV.10- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON METÓXIDO SÓDICO	252
IV.11- OBTENCIÓN DE N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-TRIAZOLO-4-IL)-1-ETENIL]MORFOLINOMETANIMINA	252
IV.12-OBTENCIÓN DE N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-TRIAZOLO-4-IL)1-ETENIL]PIRROLIDINMETANIMINA	253
IV.13- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON BENCILAMINA	254
IV.14-REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA CON CIANURO POTÁSICO	254
IV.15- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINAS Y REACCIÓN CON 2-CIANOPIRIDINA	256
IV.16- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINAS Y REACCIÓN CON PICOLINATO DE ETILO	267
IV.17- REACCIONES DE LAS CETONAS <b>9b,d</b> y <b>261</b> CON HIDRAZINA HIDRATADA	270
IV.18- REACCIONES DE LAS CETONAS <b>9a,b,d</b> y <b>261</b> CON TOSILHIDRAZINA	275
IV.19- REACCIÓN DE LOS ALCOHOLES <b>249b</b> , <b>273</b> y <b>274</b> EN MEDIO BÁSICO	285
IV.20- LITIACIÓN DE 3,3'-BI-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINA Y REACCIÓN CON PICOLINATO DE ETILO	287
IV.21- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5- <i>a</i> ]PIRIDINAS Y REACCIÓN CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO	289
IV.22- REACCIÓN DE APERTURA DEL ANILLO DE TRIAZOL EN LOS LIGANDOS <b>280a,b,c</b> y <b>286</b>	299
IV.23- REACCIONES DE COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO <b>252b</b>	308
IV.24- COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO <b>261</b> CON Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	310
IV.25- COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO <b>270</b> CON LOS METALES Ag(I) Y Zn(II)	310
IV.26- ANEXO	311
<b>V - CONCLUSIONES</b>	<b>331</b>
<b>VI - BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>333</b>

# ***I.- INTRODUCCION***

La búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos heterocíclicos, es uno de los temas más interesantes de la química orgánica y uno de los objetivos principales de los investigadores en la actualidad. Dicho desarrollo aumenta cada vez más la capacidad para construir moléculas complejas, interesantes por sus implicaciones teóricas y farmacológicas y por la significación industrial de los nuevos compuestos heterocíclicos preparados.

Nuestro grupo de investigación ha realizado abundantes estudios sobre la síntesis y reactividad de algunos compuestos heterocíclicos tales como las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinas **1** y sus benzoderivados, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina **2** y [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **3**.



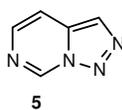
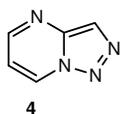
En estos sistemas heterocíclicos nitrogenados se ha estudiado su comportamiento frente a electrófilos, nucleófilos, agentes de litiación y como aplicación de la reactividad encontrada, se han puesto a punto nuevos métodos de síntesis de piridinas 2,6-, <80TL4529, 81JCS(P1)78, 82JCS(P1)967>, isoquinolinas 1,3- y quinolinas 1,2-disustituidas asimétricamente, difícilmente asequibles por otros procedimientos <84JCR(S)140, 84JCR(M)1430, 86TL3543>, así como de indolizinas <92H203>, ciclazinas <96T10519> etc.

También se han obtenidos sales e iluros de ciclomonio de estos sistemas, de los que se ha hecho un profundo estudio como posibles reactivos 1,3-dipolares frente a dipolarófilos <91T5277, 91TL4977, 96T10519, 97T12765, 98T3913, 2000ARK282>. Por otra parte se han llevado a cabo reacciones de hidrogenación <99T12881>, dimerización <98T15287> y se han sintetizado ligandos susceptibles de formar heliátos proporcionando resultados de gran interés.

Dada la importancia de los resultados obtenidos en el caso de las triazolopiridinas y sus benzoderivados, se consideró interesante llevar a cabo un estudio análogo con sistemas semejantes como las [1,2,3]triazolopirimidinas, compuestos que presentan genéricamente aplicaciones potenciales como antagonistas del receptor de la

angiotensina II **<94JMC2371>**, con afinidad hacia los receptores de la adenosina **<98JMC668>**, como inhibidores de la agregación plaquetaria **<2000MI-15>**, herbicidas **<99MI-13, 2000MI-17>**, o como sistemas modelo para el estudio de la coordinación con metales **<99CCR193,1119>**. Este estudio constituye la primera parte de esta tesis.

Pueden existir dos [1,2,3]triazolopirimidinas ambas descritas en la literatura: la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidina **4** y la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** que son azaanálogos de la triazolopiridina y están estructuralmente relacionadas con las bases púricas.



De las dos triazolopirimidinas descritas **4** y **5**, la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** ha sido escasamente estudiada, a pesar de su potencial interés prácticamente solo estaba descrita su síntesis y un par de reacciones.

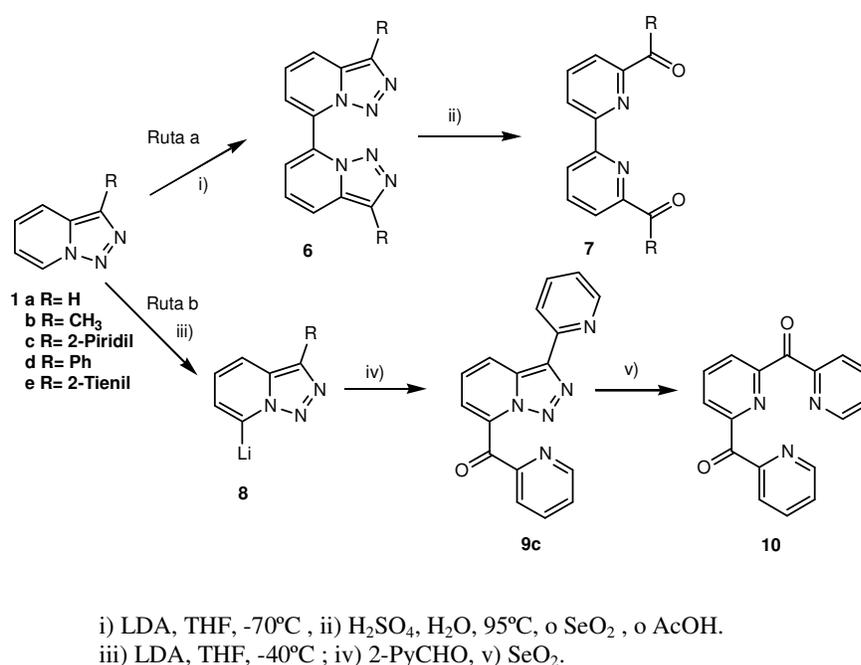
El primer objetivo de este trabajo ha sido la síntesis de la triazolopirimidina **5** y el estudio de su reactividad frente a electrófilos y nucleófilos.

Por otra parte, recientemente nuestro grupo de investigación descubrió una nueva vía sintética de 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas **<97T8257, 98T15287>**, como una aplicación de la reacción de dimerización de triazolopirimidinas también descrita en estos trabajos. Las 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas son núcleos de gran interés en química supramolecular ya que pueden formar compuestos con estructura de hélices por interacción con ciertos iones metálicos. Lehn *et al.*, **<87PNA2565>** han designado a estos compuestos como helícatos y la química de las bipiridinas, ya muy rica en aplicaciones se convirtió en objeto de estudio en los últimos años **<B-95MI-05, 2000CRV3553>**.

Esta nueva síntesis de bipiridinas recogida en una reciente revisión **<2004EJO235>** parte de una reacción de litiación que se ha mostrado regioselectiva y fuertemente dependiente de la temperatura, pudiendo formarse dímeros del tipo **6** (ruta a) o productos de sustitución de tipo **9** (ruta b) (figura 1). Estos últimos generan, por una reacción de apertura del anillo de triazol, 2-tercarbonylpíridinas **10**, mientras que los

dímeros **6** dan lugar a 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas **7** <97T8257, 98T15287>. Las bi-, oligo-piridinas y compuestos relacionados están entre los ligandos formadores de helicasos más utilizados <92T10013>. La formación de helicasos, hélices contenidos iones metálicos, se ha convertido en una importante herramienta sintética para mimetizar la estructura de doble hélice del ADN <95CRV2725>.

Basándonos en la metodología descrita en la figura 1 se pensó en la posibilidad de sintetizar nuevos ligandos capaces de formar helicasos y con una serie de potenciales aplicaciones de interés en el campo de los nuevos materiales, en química supramolecular y en farmacología, a partir de triazolopiridinas y derivados.

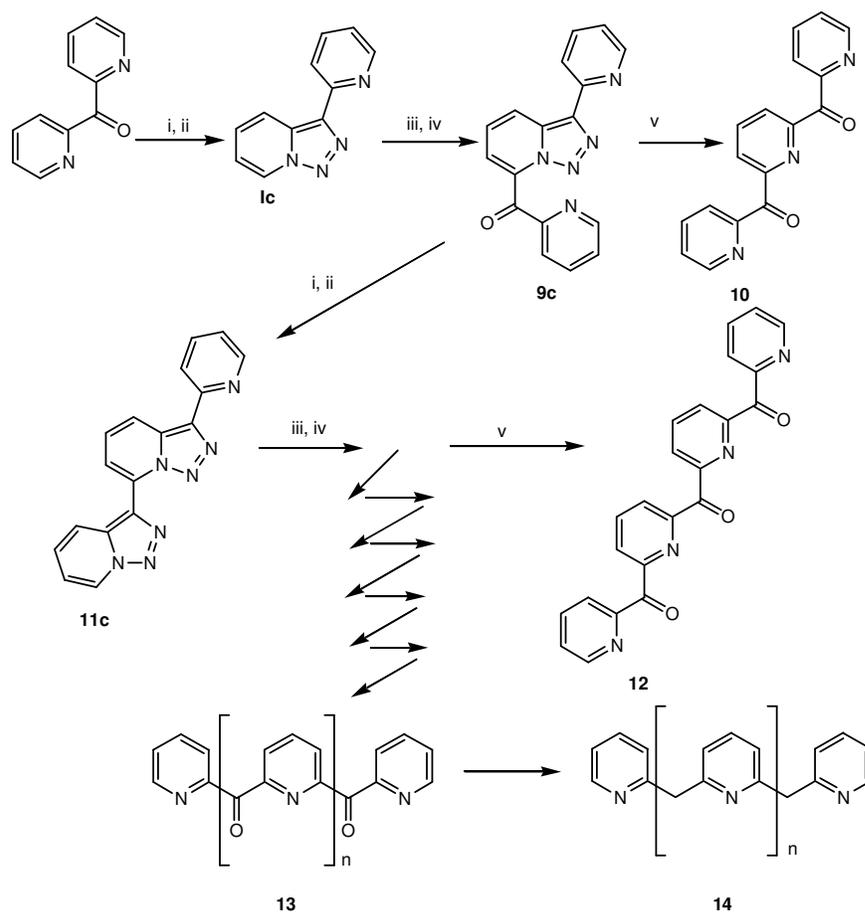


**Figura 1**

Para ello se planteó como segundo objetivo de la tesis estudiar las reacciones de litación y dimerización en nuevas triazolopiridinas y utilizarlas, seguidas de una reacción de apertura del anillo de triazol, como estrategia para la obtención de nuevos materiales, bi- y oligoheterociclos y oligoheterociclos con grupos espaciadores, estudiar la

posible formación de heliátos <97CRV2005> y sus potenciales propiedades magnéticas y fotoquímicas. La figura 2 esquematiza el planteamiento de las síntesis aplicando un sistema tipo “LEGO”, según la terminología de Sauer <98TL6687, 98TL6691>, para los nuevos ligandos **11-14** 2-olicarbonil-, 2-oligometilen-piridinas y compuestos relacionados. Las 2-oligocarbonilpiridinas **13** son ligandos polinitrogenados *homotópicos* <92T10013>, con repetición de unidades estructurales iguales, que pueden formar un sistema helicoidal múltiple ya que pueden coordinar con metales sólo con alguno de los átomos potencialmente donadores por poderse formar una distribución no planar de enlaces C-C entre anillos coordinados y no coordinados <2000CRV3553>. La reducción de los compuestos que se sintetizan por este procedimiento, podrá dar lugar a una serie de oligometilenpiridinas **14**, ligandos previsiblemente más versátiles al poseer un grupo espaciador saturado que proporciona una estructura más flexible.

El último objetivo de esta tesis ha sido, el estudio de las potenciales aplicaciones de algunos compuestos de coordinación obtenidos con los ligandos polinitrogenados sintetizados en este trabajo y diferentes metales, centrado nuestra atención en las aplicaciones como sensores fluorescentes para cationes y aniones, así como en los aspectos estructurales y propiedades magnéticas de estos complejos.



i)  $N_2H_2$  ; ii)  $MnO_2$ ,  $Cl_2CH_2$  ; iii) , LDA,  $-40^\circ C$  ; iv) 2-PyCHO/aire; v)  $H_2SO_4$ ,  $SeO_2$

**Figura 2**

***II.- ANTECEDENTES  
BIBLIOGRAFICOS***

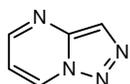
## II.1- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLOPIRIMIDINAS

### II.1.1- INTRODUCCIÓN

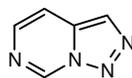
Uno de los campos más interesantes en la química heterocíclica es la búsqueda de moléculas que tengan propiedades análogas a otras de importancia biológica.

Las purinas **15** son heterociclos nitrogenados formados por la fusión de otros dos heterociclos, la pirimidina y el imidazol. De sobra conocida es la importancia de las purinas, ya que constituyen la estructura básica de las bases púricas que junto a las bases pirimidínicas, son las unidades estructurales de las moléculas de ADN.

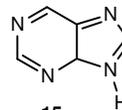
Las [1,2,3]triazolopirimidinas son isómeros constitucionales o estructurales de la purina con una fórmula molecular de  $C_5H_4N_4$ . A diferencia de la purina, las triazolopirimidinas poseen un átomo de nitrógeno entre los anillos de pirimidina y de 1,2,3-triazol.



4

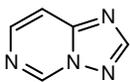


5

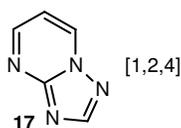


15

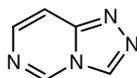
Solo existen dos tipos de [1,2,3]triazolopirimidinas, la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] pirimidina **4** y la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5**. Hay que indicar, que también existen otras triazolopirimidinas, las [1,2,4] **16** y **17** y las [1,3,4] **18** y **19**, mucho mejor conocidas y estudiadas.



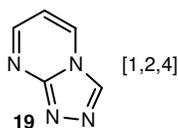
16



17



18

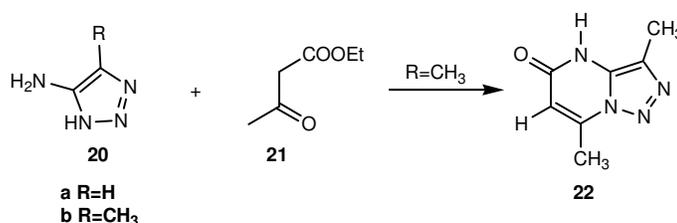


19

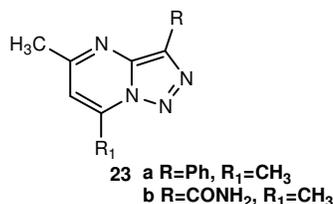
La revisión bibliográfica sobre las [1,2,3]triazolopirimidinas, mostró que eran muy poco conocidas, y sólo su síntesis así como alguna reacción habían sido estudiadas en las décadas de los años 70 y 80. La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidina **4** y sus derivados, contaban con una mayor cantidad de estudios, mientras que la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** apenas si había sido estudiada.

## II.1.2- [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS

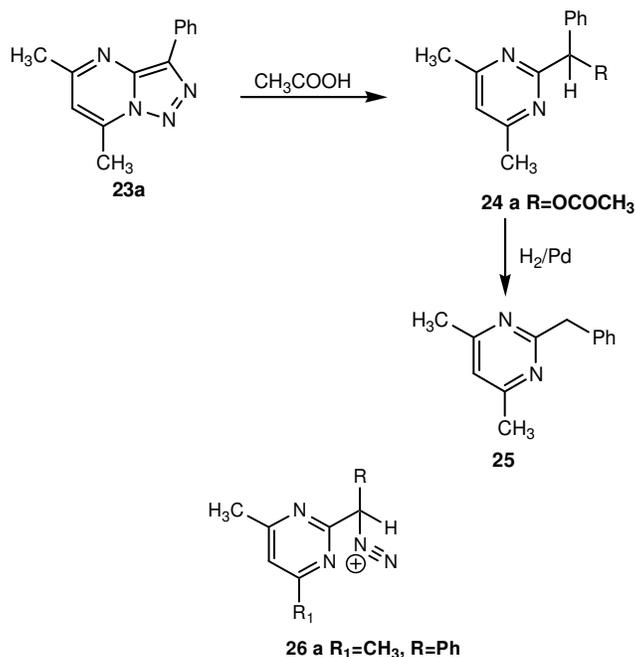
El primer compuesto de este tipo una triazolopirimidona fue descrita por J. Birr en 1952 <52MI-01> y se sintetizó por reacción del 5-amino-4-metil-1*H*-[1,2,3]triazol **20a** con aceto-acetato de etilo **21**.



Pero fueron Tennant y Sutherland en la Universidad de Edinburgh los que desarrollaron la síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas y la determinación de la estructura por métodos espectroscópicos en 1969 <69CC1070>. Su método sintético es similar al descrito por reacción de 5-amino-1*H*-1,2,3-triazoles-4-sustituidos con acetil-acetona o aceto-acetato de etilo. De esta forma, sintetizan las primeras [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas **23**.

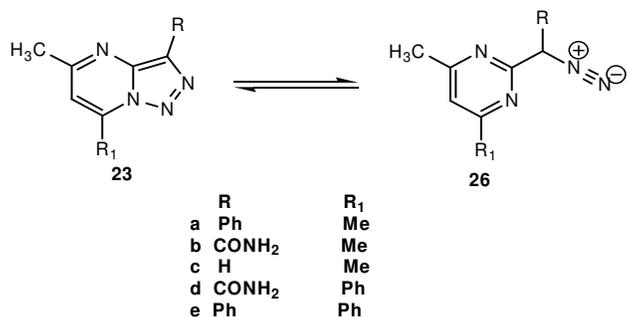


Estos autores describen las primeras reacciones de este núcleo con ácido acético para dar pirimidinas **24**, cuya estructura dilucidan por hidrogenolisis al generar la pirimidina **25** ya conocida. Aunque no profundizan en el mecanismo, ya apuntan que esta apertura podría explicarse por la formación en medio ácido de una sal de diazonio **26**, como intermedio.

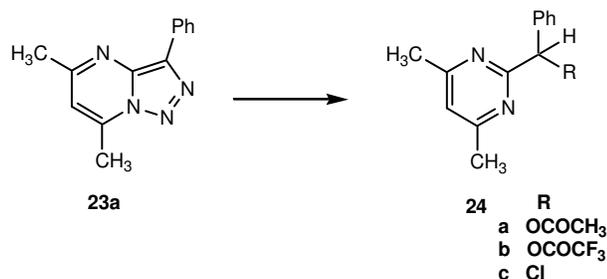


Posteriormente se ha estudiado con más profundidad este sistema y su reactividad y en 1971 los mismos autores publican un artículo [<71JCS\(C\)2156>](#) donde además de sintetizar nuevas [1,2,3]triazolo[1,5-a]pirimidinas **23c-d**, por el método anteriormente descrito, estudian detenidamente su estructura.

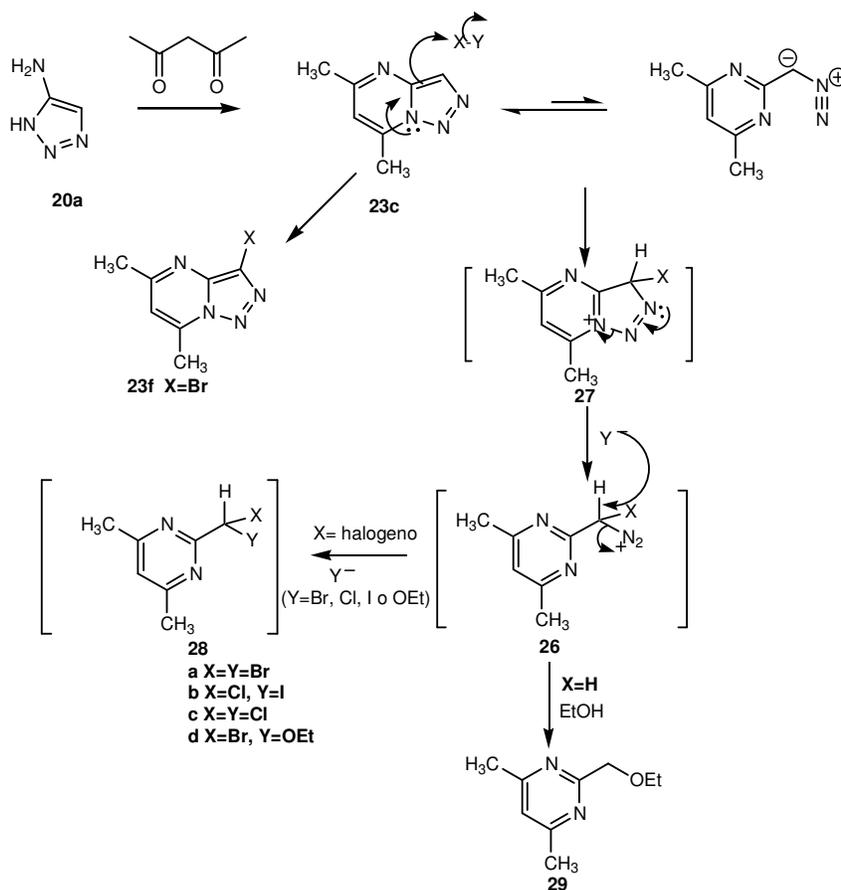
Por estudios de IR en estado sólido y en solución concluyen que estos compuestos se encuentran como los tautómeros **23**  $\rightleftharpoons$  **26** y no hay una presencia apreciable del tautómero de cadena abierta **26** ya que no presentan absorciones en la zona de  $2000 \text{ cm}^{-1}$ .



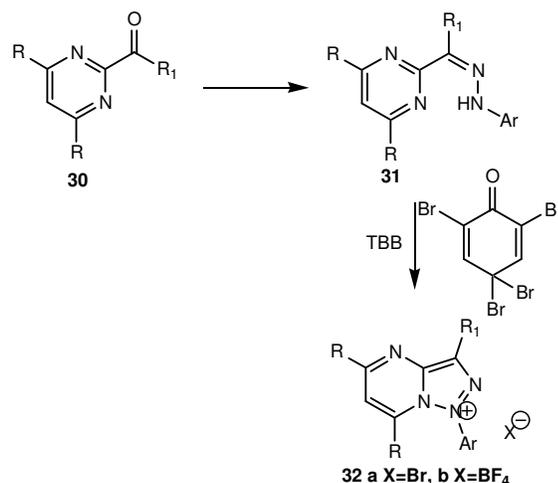
Estudian los espectros de RMN  $^1\text{H}$  aunque únicamente aportan como dato más significativo el desplazamiento del protón H6 a  $\delta$  6.62 ppm. Reestudian la reacción de apertura de este sistema con AcOH, TFA y cloruro de acetilo, obteniendo en todos los casos pirimidinas 2 sustituidas.



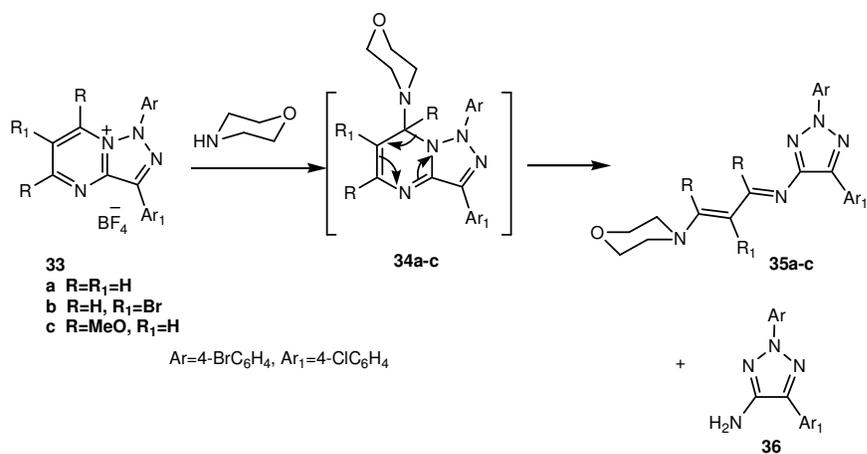
En 1976 un grupo americano dirigido por T. Novinson publicó un artículo [<76JOC\(41\)385>](#) en el que estudian las reacciones de la 5,7-dimetil [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidina **23c** con reactivos de halogenación para dar pirimidinas por apertura del anillo de triazol. Curiosamente aunque citan el primer trabajo de Tennant y Sutherland de 1969 [<69CC1070>](#) no hacen lo mismo con el segundo, mucho más extenso e importante. Estos autores estudian la reacción de **23c** con  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{ICl}$ , NBS obteniendo unos productos cuya formación puede explicarse a través de un mecanismo iónico, que implica un ataque de la posición C3 al electrófilo X-Y para dar un intermedio **27** que puede abrirse para generar una sal de diazonio **26** y esta puede sufrir una reacción de sustitución nucleofílica con el contraión presente bromuro, yoduro, cloruro o sencillamente etanol (presente en el disolvente  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) dando lugar a los compuestos **28** y **29**. Curiosamente, la reacción de **23c** en etanol con bromo a  $-20^\circ\text{C}$  da lugar además a la 3-bromo triazolopirimidina **23f**, pero tan solo con un 9% de rendimiento.



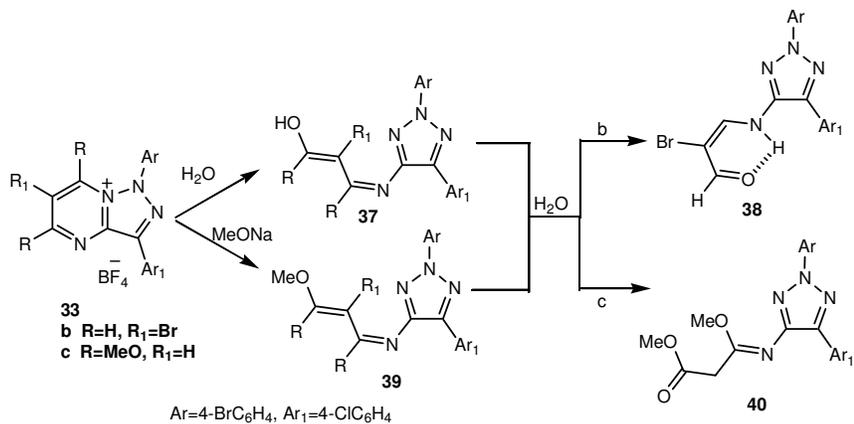
En último lugar citaremos la preparación de sales, el bromuro o tetrafluoroborato de 1-aryl-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidinio <94JHC-1041>. A partir de 2-pirimidil cetonas **30**, se forman las aril hidrazonas **31** y por oxidación con 2,4,4,6-tetrabromo ciclohexa-2,5-dien-1-ona (TBB) se obtiene las sales triazolicas **32**. Las lábiles sales **32a** se convierten en los más estables fluoroboratos **32b** por tratamiento con tetrafluoroborato de plata.



Recientemente Bátori y colaboradores <2003T4297> estudian la reactividad de las sales **33a-c** con diferentes nucleófilos (morfolina, agua y metóxido sódico). Las primeras reacciones llevadas a cabo con morfolina a temperatura ambiente dieron lugar a los compuestos **35a-c** con buenos rendimientos (80-85%) por ataque de la morfolina a la posición C7 dando lugar al intermedio **34a-c** y por apertura del anillo pirimidínico se formaron los dienos **35a-c**, estos nuevos compuestos pertenecen a la familia de las vinamidinas <76AG459>. En la reacción de **33b** se aisló otro compuesto con 4% de rendimiento que se identificó como 4-amino-1,2,3-triazol **36**, proveniente de la hidrólisis del dieno **35b**

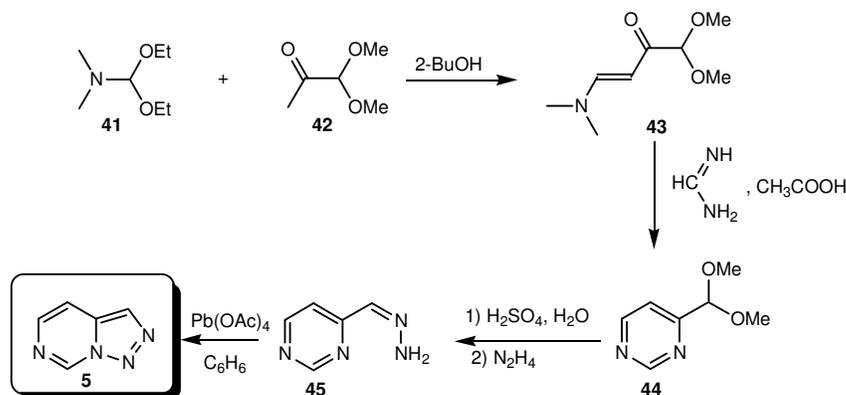


Posteriormente se estudiaron las reacciones de **33b,c** con agua y metóxido sódico obteniéndose los compuestos **37** y **39** que en presencia de agua se hidrolizan dando lugar a los compuestos **38** y **40**



### II.1.3- [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*c*]PIRIMIDINA

Este sistema es todavía menos conocido que el anterior, solamente se ha descrito el compuesto base y con el se han ensayado muy pocas reacciones. G. Maury y colaboradores de la Universidad de Rabat describieron en 1978 <78JHC1041> la síntesis de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5**.

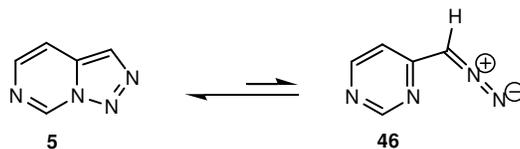


La síntesis se basa en la preparación del 4-pirimidil carboxaldehído dimetil acetal **44**, cuya hidrólisis da el 4-pirimidil carbaldehído que no se aísla, se forma “in situ” la hidrazona **45** y esta, por oxidación con tetraacetato de plomo en benceno, genera la triazolopirimidina **5** con un rendimiento del 60% en la última etapa.

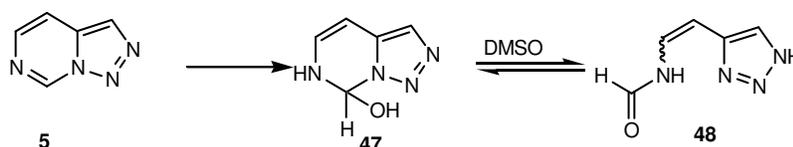
Estos autores describen este compuesto con análisis elemental y su espectro de masas indicando las principales fragmentaciones.



Cabe destacar que por IR no encuentran bandas a  $2000\text{cm}^{-1}$ - $2200\text{cm}^{-1}$  ni en solución ( $\text{CHCl}_3$ ) ni en estado sólido (KBr), por lo que concluyen que de existir el equilibrio tautomérico con la forma abierta **46** está desplazado a la forma cerrada.

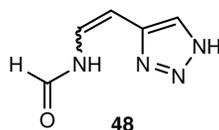


En este primer trabajo estudian el espectro de RMN<sup>1</sup>H (60MHz) y el espectro de UV. Resulta especialmente interesante su estudio de apertura con agua en medio ácido (TFA), tanto en CHCl<sub>3</sub> como en DMSO.



Indican que en DMSO o CHCl<sub>3</sub> y trazas de TFA, el agua presente en los disolventes reacciona dando un “hidrato covalente” **47** que está en equilibrio con la forma abierta **48**.

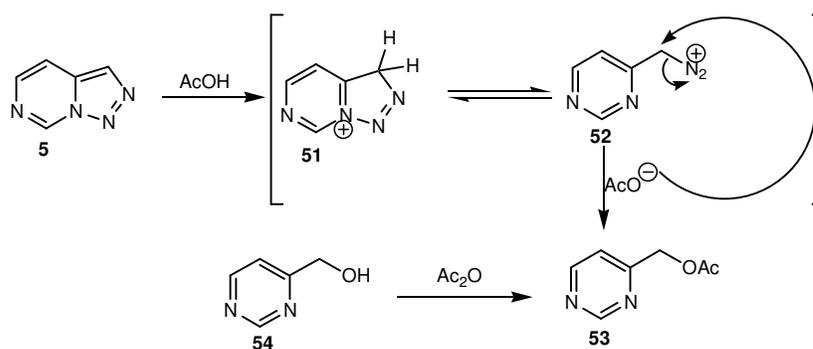
Aunque determinan analíticamente la fórmula del hidrato, el estudio por RMN resulta muy difícil debido a la complejidad de este (RMN<sup>1</sup>H 60MHz) y sugieren que existen diversos tautómeros siendo el predominante **48**, conclusión basada en la presencia de un carbonilo de amida en IR.



Posteriormente los mismos autores **<82BSB153>** estudiaron el espectro de RMN<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de este compuesto **5** junto a otras triazoloazinas **49** y **50** estableciendo comparaciones espectroscópicas entre los tres sistemas.

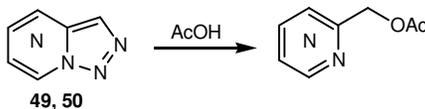


Especialmente interesante en este trabajo es el estudio y asignación de las señales del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , basándose en las constantes de acoplamiento  $J_{\text{CH}}$  del espectro completamente acoplado. Los resultados refuerzan la tesis de la formación del “hidrato covalente” en la reacción con agua y aporta como novedad la apertura del anillo triazólico con ácido acético, proponiendo un mecanismo como se indica en el esquema siguiente.



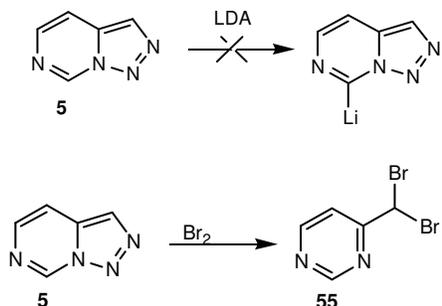
La reacción con el electrófilo (protón) por el C3 da lugar a un intermedio **51** que está en equilibrio con la sal de diazonio **52**.

Por reacción de sustitución nucleofílica se obtiene la 4-acetoximetilpirimidina **53**. Esta estructura se confirmó por acetilación de la 4-hidroximetilpirimidina **54**. Las triazoloazinas **49** y **50** presentan un comportamiento análogo.

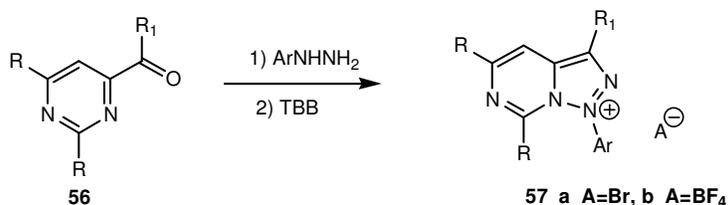


En 1982 Jones y Slisckovic <82JCS(P1)967> intentaron la reacción de litiación de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5**, que resultó

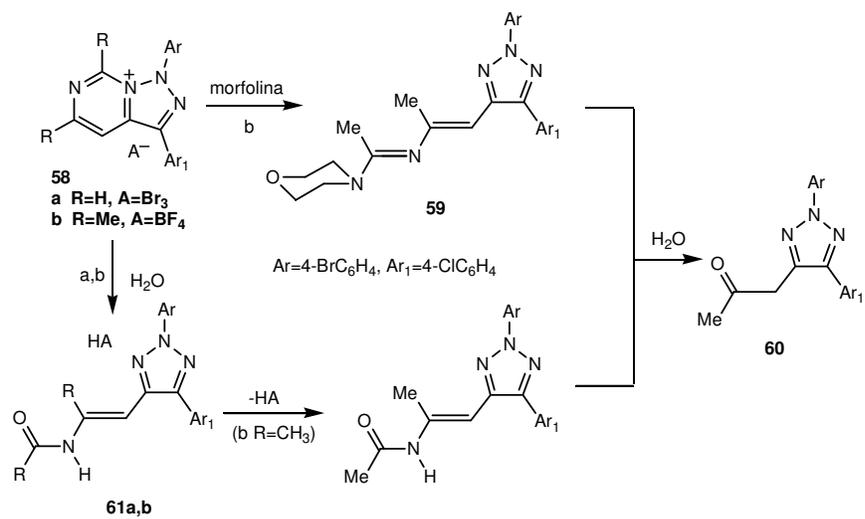
infructuosa ya que no consiguieron evidencias de litiación. Aportan la reacción con bromo en  $\text{Cl}_4\text{C}$  para dar lugar al dibromo derivado **55**.



También son conocidas las sales de 1-aryl-[1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidinio **57** preparadas por Messmer y Bátori <94JHC1041> por reacción de ciclación de aril hidrazonas de 4-pirimidil cetonas con TBB (2,4,4,6-tetrabromociclohexa-2,5-dien-1-ona) se obtienen las sales **57a**. Por tratamiento posterior con tetrafluoroborato de plata se obtienen las sales **57b**.



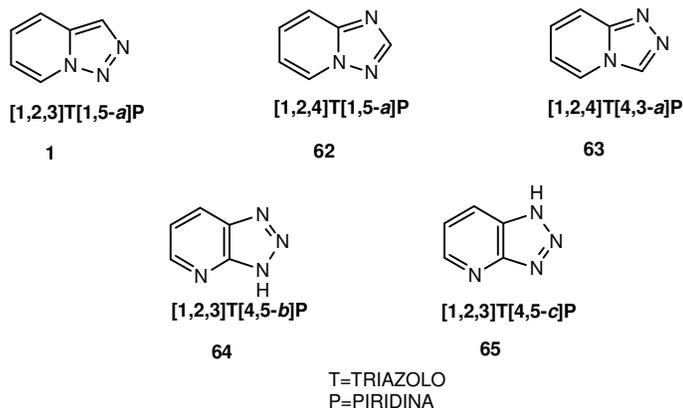
Bátori y colaboradores <2003T4297> estudian la reactividad de las sales de [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidinio con diferentes nucleófilos (morfolina y agua). La reacción de **58b** con morfolina da lugar al compuesto **59** que en presencia de agua se hidroliza para dar el compuesto **60**. En la reacción de **58a,b** con agua se obtienen los compuestos **61a,b**. El **61b** sufre deprotonación, durante su recristalización para dar la base libre que se hidroliza con agua para dar el derivado **60**.



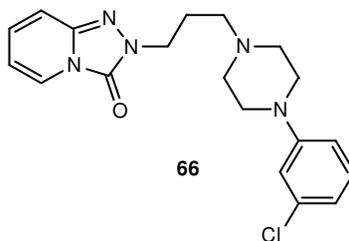
## II.2- QUÍMICA DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS

### II.2.1- INTRODUCCIÓN

La clase general de las triazolopiridinas incluye cinco sistemas heterocíclicos diferentes. Tres son 1,2,3-triazoles y los otros son 1,2,4-triazoles. Tres tienen un nitrógeno puente y los otros dos no. Esta última división refleja las diferencias más importantes en la síntesis y reactividad.



El descubrimiento de la trazodona **66** <81LS2449>, una [1,2,4]triazolopiridina, con actividad como inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, con uso en el tratamiento de la depresión, ha estimulado el estudio de estos sistemas heterocíclicos.



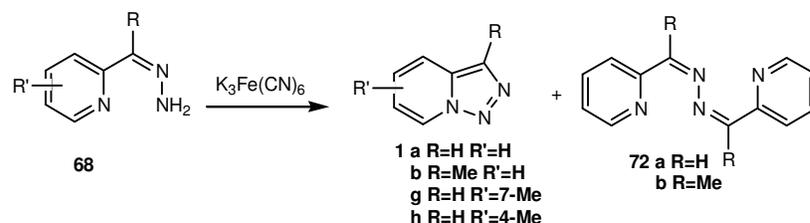
La síntesis y reactividad de las triazolopiridinas **1**, **62-65** ha sido objeto de varias revisiones bibliográficas, la primera de ellas se publicó en el *Chemical Heterocyclic Compounds (Engl. Transl.)* <**61CHE749**>, la segunda y más extensa se debe a G. Jones y R. Sliskovic en *Advances Heterocyclic Chemistry* <**83AHC(34)79**>, ésta revisión reúne toda la información referente a estos compuestos en las fuentes primarias hasta 1981 y en *Chemical Abstracts* hasta el volumen 94 del mismo año.

En la primera y la segunda ediciones del *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* <**84CHEC-I(5)887**, **96CHEC-II(8)383**> se recapitulan los métodos de síntesis más importantes. Posteriormente G. Jones ha revisado la bibliografía de estos sistemas hasta el 2002 en un excelente trabajo <**2002AHC1**> y B. Abarca ha publicado recientemente <**2002MI-19**> un resumen de la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinas **1**.

En nuestro caso, nos centraremos solo en las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinas **1**. En esta revisión intentaremos hacer una recapitulación sobre la síntesis y la reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinas **1**.

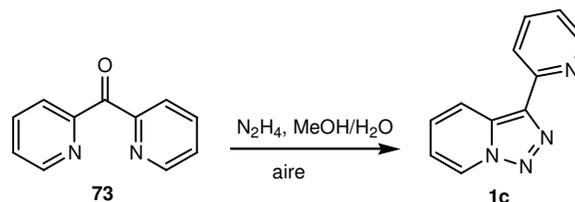


Simultáneamente a los estudios de Boyer, Bower y Ramage <57JCS4506> obtuvieron de manera semejante las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas (**1a,b**), utilizando ferricianuro potásico como agente oxidante aislando también las azinas correspondientes **72** como productos secundarios. Del mismo modo Jones *et al.* sintetizaron la 7-metil- **1g** y 4-metiltriazolopiridina **1h** <82JCS(P1)967, 85JCS(P1)2719>.

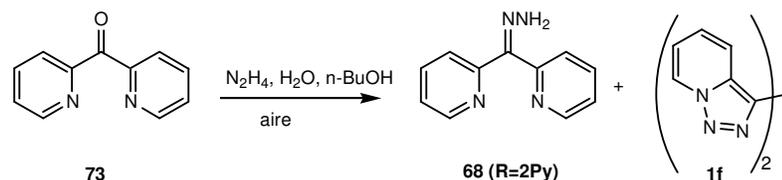


También se han utilizado otros agentes oxidantes tales como el dióxido de manganeso en CHCl<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> <70LA(734)56, 98T15287, 99JOC6635> o el peróxido de níquel <76SC69, 81YZ329, 90JCR(M)347, 93JMC3321>, tetraacetato de plomo <91T2851> y recientemente con (diacetoxiyodo)benceno <2000SC417>, también con sales de cobre (II) <93CPB1944>.

Bataglia *et al.* <94JCS(D)2651> informaron de una oxidación con aire en la que obtienen la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1c** con 85% de rendimiento en un solo paso, a partir de di-(2-piridil)cetona con hidrazina en MeOH/H<sub>2</sub>O, a reflujo. Abarca y colaboradores <98T15287> en un intento de reproducir esta reacción obtuvieron solo un 26%.

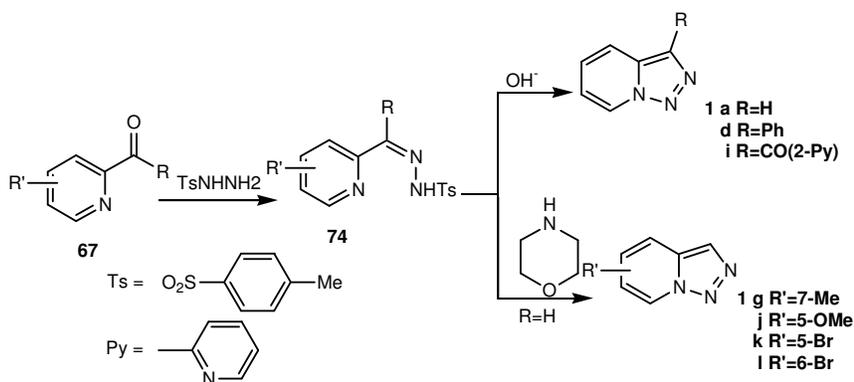


La oxidación por aire ya había sido descrita pero con rendimientos bajos por Boyer y Goebel <60JOC304> obteniendo la hidrazona correspondiente **68** con un 51% de rendimiento junto a un producto secundario la 3,3'-bitriazolopiridina **1f** con un 17%. De todos estos métodos el uso de dióxido de manganeso en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CHCl<sub>3</sub> es el que mejores resultados proporciona <98T15287>.

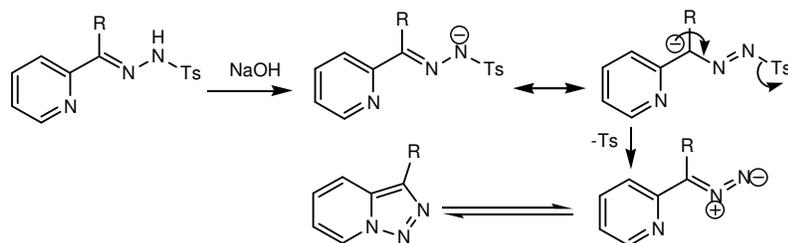


También Boyer y Goebel en el mismo trabajo <60JOC304> estudiaron la síntesis de triazolopiridinas por una vía sintética alternativa. Por condensación de tosilhidrazina con 2-piridilcarbaldéhdos o cetonas **67** seguida del tratamiento de las tosilhidrazonas resultante **74** con una base NaOH o KOH para la preparación de 3-fenil **1d**, 3-picolinoil **1i**, y [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridina **1a** con altos rendimientos.

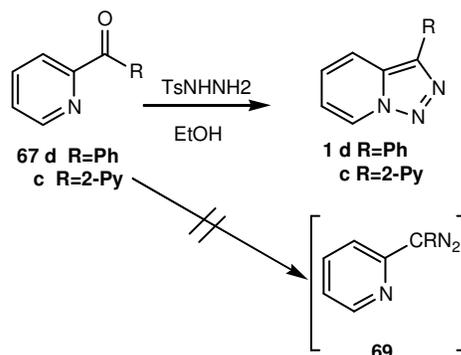
De manera semejante se ha utilizado morfolina como base para la preparación de 7-metil **1g** <82JCS(P1)967> y de 5-metoxi-triazolopiridina **1j** <83JCR(S)144>, o más recientemente los bromo derivados **1k**, **1l** <97T8257>.



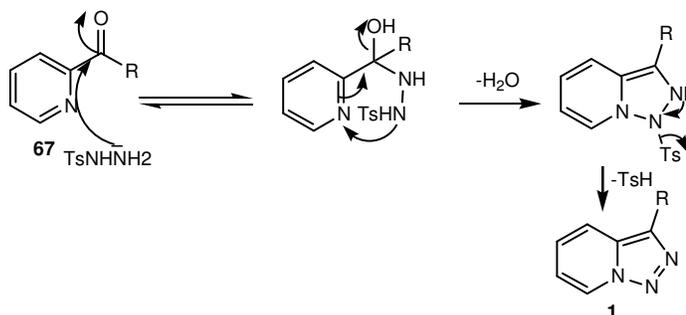
Desde un punto de vista mecanístico la base se emplea para la descomposición de la hidrazona al diazo compuesto que está en equilibrio con la forma cerrada, en una reacción similar a la descomposición de las tosilhidrazonas de Bamford-Stevens <52JCS4735>.



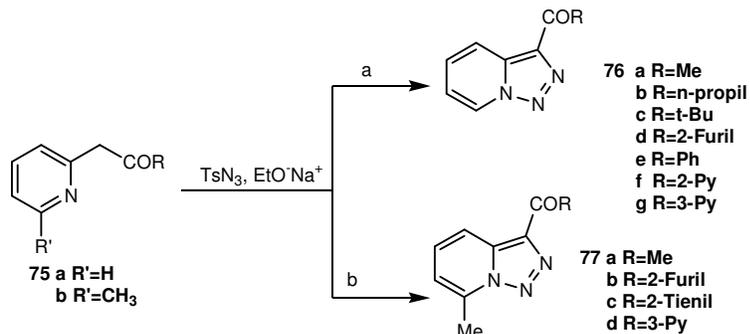
Reimliger y sus colaboradores <64CB339> sintetizaron la 3-fenil **1d**, 3-(2-piridil) **1c** triazolopiridinas con buenos rendimientos por reacción de tosilhidrazina con las piridilcetonas correspondientes **67** en EtOH como disolvente a reflujo. Los intentos de atrapar el intermedio diazoico **69** fueron infructuosos.



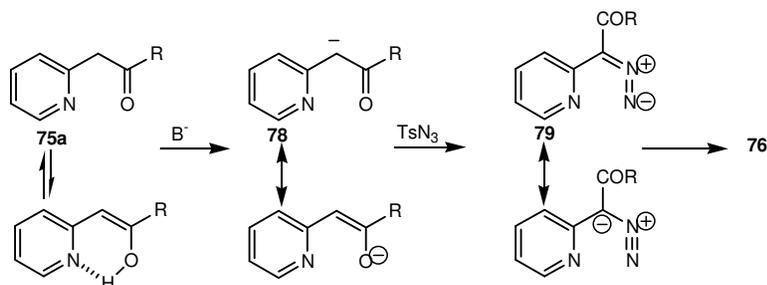
Así, postularon para esta reacción un mecanismo que no implica la formación del compuesto diazoico **69**, sino que supone un ataque del par electrónico libre del nitrógeno hidrazínico al carbono carbonílico de la cetona con posterior ciclación, deshidratación y pérdida de un grupo tosil.



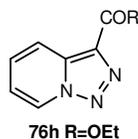
Paralelamente a estos estudios, Regitz <65AG428, 66CB2918> obtuvo por reacción de 2-acilpiridinas **75a,b** con tosilazidas (TsN<sub>3</sub>) como fuentes de grupos diazo, en medio fuertemente básico, las triazolopiridinas **76** y **77** con moderados y altos rendimientos (50-88%).



Regitz <66CB2918> propuso un mecanismo que supone como paso inicial la formación del anión **78** por acción de la base (EtONa) que posteriormente reacciona con tosilazida para dar el diazocompuesto **79** que cicla espontáneamente formando las triazolopiridinas **76**.

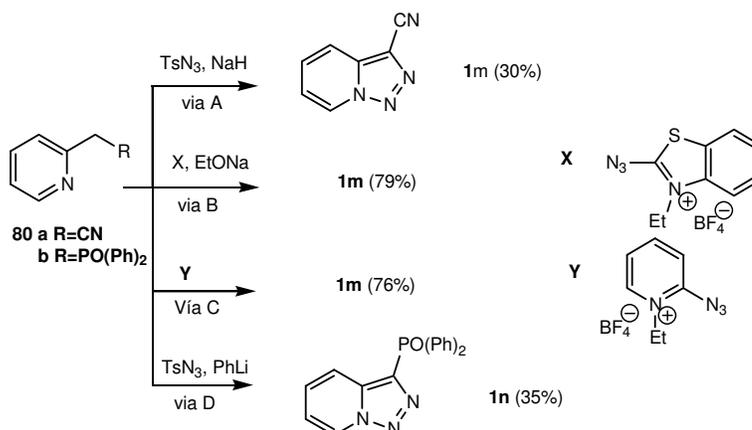


Este procedimiento ha sido utilizado por Abarca *et al.*, para la preparación de 3-etoxicarboniltriazolopiridina **76h** <83JCR(S)144>.

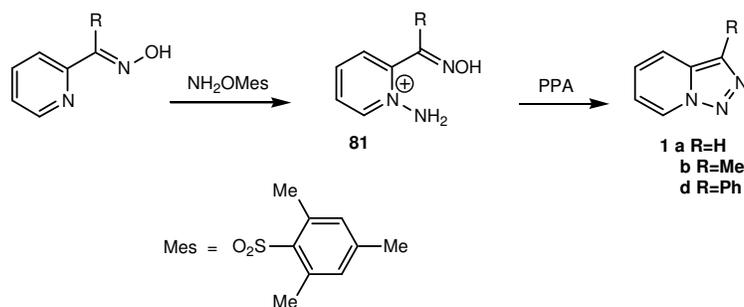


Jones *et al.*, han utilizado recientemente la misma metodología <95T10969> para la preparación de 3-cianotriazolopiridina **1m** a partir de 2-piridilacetronitrilo **80a** por reacción con tosilazida e hidruro sódico como base (Vía A). El mismo compuesto **1m** había sido sintetizado anteriormente <78HCA97> usando como fuente diazoica la sal tetrafluoroborato de 2-azido-3-etilbenzotiazolio (**X**) y la base EtONa (Vía B). Monleiro <87SC983> ha preparado la 3-cianotriazolopiridina **1m** por

reacción del 2-piridilacetronitrilo y el tetrafluoroborato del 2-azido-1-etilpiridinio (Y) (Vía C). Regitz y Anschutz <69CB2216> obtuvieron a partir de 2-piridildifenilfosfonilmetano **80b**, tosilazida y fenil-litio como base la 3-(difenilfosfonil)triazolopiridina **1n** (Vía D).



Una ruta sintética diferente basada en una ciclación intramolecular de las sales de N-amina de oximas de 2-piridilcarbaldehidos o cetonas **81** por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA) ha sido descrita por Tamura *et al.*, <75JHC681>, y da lugar a las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1**



Aunque existen otras vías sintéticas basadas en transposiciones de otros heterociclos, no son de utilidad práctica para la síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas a escala preparativa. Estas síntesis se pueden encontrar descritas en las revisiones citadas al comienzo del capítulo.

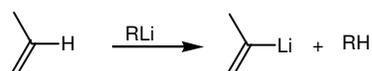
## II.2.3- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS

### II.2.3.1- REACCIONES DE LITIACIÓN

#### II.2.3.1.1- Consideraciones generales sobre las reacciones de litiación

Los términos metalación en general y litiación en particular se usan para describir las reacciones en las que un átomo de hidrógeno es sustituido por un átomo de metal o de litio.

A lo largo de éste capítulo los términos metalación o litiación se refieren generalmente a un intercambio de un átomo de hidrógeno unido a un carbono con hibridación  $sp^2$  por un litio para formar un nuevo enlace carbono - litio dando lugar a derivados conocidos como compuestos organolíticos.



En este último medio siglo y desde la revisión bibliográfica de Gilman y Morton <54OR(8)258>, la química de los compuestos organolíticos se ha desarrollado muy rápidamente debido por una parte, a la gran versatilidad que presentan estos compuestos al ser potencialmente reactivos con cualquier electrófilo, que no solo permite la formación de enlaces C-C sino también la introducción de nuevos grupos funcionales y por otra, al elevado grado de regioselectividad que presenta su formación.

Monografías como las que se mencionan a continuación proporcionan una amplia información sobre esta clase de reacciones incluyendo discusiones sobre la estructura de los compuestos organolíticos así como sus mecanismos de reacción.

A): B. J. Wakefield “*The Chemistry of Organolithium Compounds*” , Pergamon, Oxford, 1974.

B): H. W. Gschwend y H. R. Rodriguez, *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, 1979, 26, 1.

C): B. J. Wakefield “*Organolithium Methods*” Acad. Press, London, 1988

D): J. Clayden “*Organolithiums: Selectivity for Synthesis*” *Tetrahedron Organic Chemistry Vol 23* Pergamon 2002.

En ellas, se analiza todos los aspectos y condiciones de las reacciones de litiación, como son los agentes litiantes, disolventes, temperaturas, sustratos, etc así como su aplicabilidad a la síntesis.

Por otra parte destacan por su interés las revisiones de Snieckus <90CRV879> y recientemente por su contribución mecanística la revisión de Beak, Snieckus y colaboradores <2004AG(E)2207>.

### II.2.3.1.2- Reacciones de litiación de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas

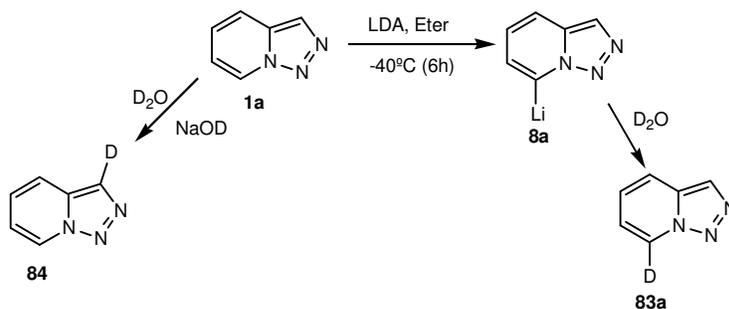
Jones y Sliskovic fueron los primeros que realizaron trabajos de litiación sobre la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** <82JCS(P1)967> investigando la influencia del agente metalante, del disolvente y del tiempo de la reacción sobre la posición de metalación y la proporción del intercambio H-Li.

Los resultados de este estudio quedan resumidos en la tabla I <82TH-01>.

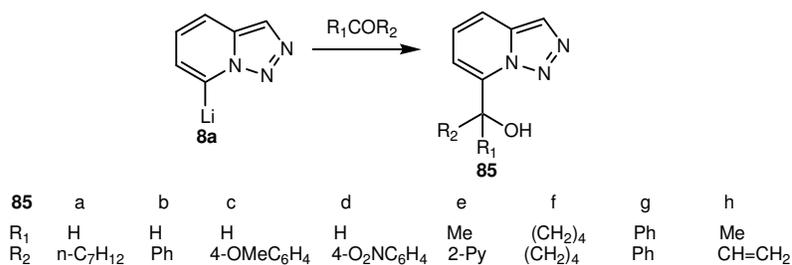
Tabla II.1

Agente litiante	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo (h)	Litiación (%)
n-BuLi	éter	-10	3	50
“	“	-40	6	70
“	“	-50	2	66
“	“	-70	0.5	50
n-BuLi	THF	-40	6	50
“	“	-40	24	50
n-BuLi/TMEDA	“	-40	6	10
“	“	-40	24	20
LDA	éter	-40	5-6	85
“	THF	-60	6	60

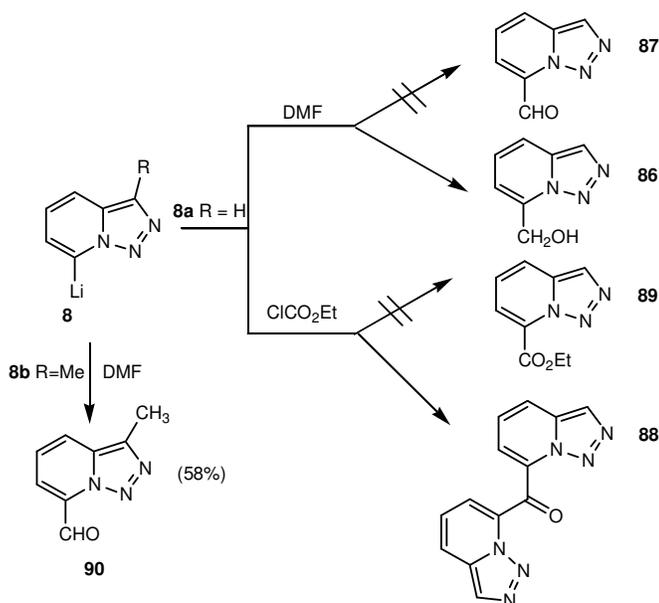
En todos los casos la triazolopiridina **1a** se litia regioselectivamente en la posición 7, dando lugar al derivado lítico **8a** y los mejores rendimientos se obtienen con LDA en éter a -40°C durante 6 horas, atribuyendo la regioselectividad encontrada a un proceso de litiación dirigida por el par electrónico libre del nitrógeno en la posición “peri”, ya que el protón más ácido es el de la posición C3 puesto que se intercambia con deuterio en condiciones básicas (**84**) <78HCA1755>.



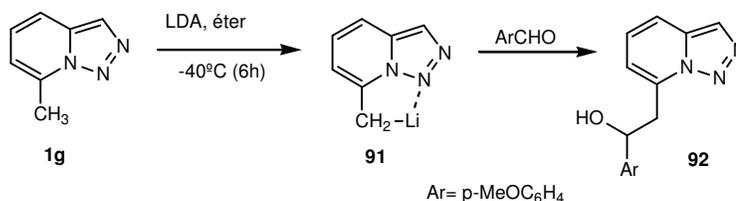
La reacción del derivado lítico **8a** con diferentes electófilos tales como aldehidos y cetonas, da lugar a las triazolopiridinas-7-sustituidas **85**. En la reacción con DMF se obtiene el 7-triazolopiridilmetanol **86** en lugar del aldehido **87**, mientras que con ClCO<sub>2</sub>Et, se obtiene la 7,7'-bi(triazolopiridil)cetona **88** y no el éster **89**.



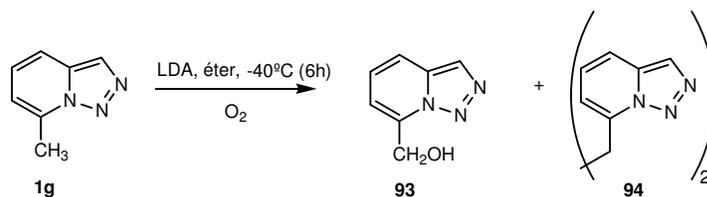
En las mismas condiciones (éter, LDA, -40°C) Standforth <95JHC787> ha litiado y ha hecho reaccionar la 3-metiltriazolopiridina **1b** con DMF obteniendo el aldehido correspondiente **90** con un 58% de rendimiento.



Jones y colaboradores también llevaron a cabo la metalación de la 7-metiltriazolopiridina **1g** <82JCS(P1)967> observándose que el intercambio H - Li ocurre en el grupo metilo, análogamente a la 2-metilpiridina. La posición de metalación es atribuida de nuevo a la orientación que ejerce el nitrógeno N1 en la posición “peri”. El tratamiento del 7-litiometilderivado **91** con *p*-anisaldehído da lugar al alcohol correspondiente **92** con (57%).

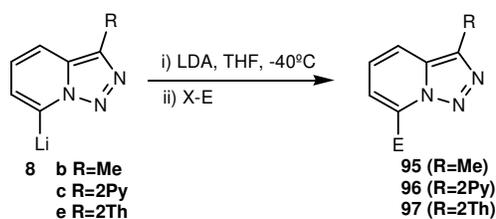


Sin embargo cuando la misma reacción de litiación transcurre en presencia de oxígeno se obtiene la 7-hidroximetiltriazolopiridina **93** con 35% de rendimiento junto con el compuesto dimérico 1,2-di[1,2,3]traizolo[1,5-*a*]piridin-7-iletano **94** con (2%).



Una mejora importante se ha encontrado en nuestro grupo de investigación, en la litiación de las triazolopiridinas usando n-BuLi en tolueno a  $-40^\circ\text{C}$ , observándose la litiación completa en 4 horas <87JCS(P1)1865, 88T3005>.

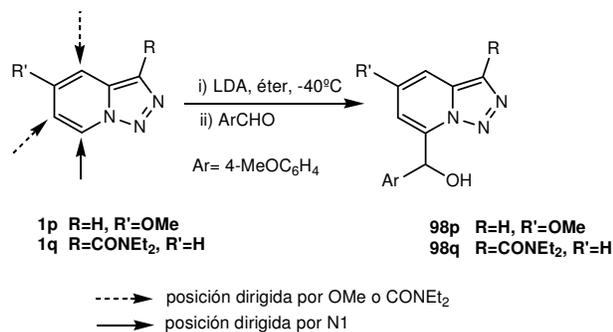
También se ha estudiado la litiación de los sistemas triazolopiridínicos (**1b,c,e**) utilizando LDA como agente litiante y THF como disolvente a una temperatura de  $-40^\circ\text{C}$  durante 6 horas <2002ARK9>, siendo los resultados de litiación no tan buenos como los obtenidos con tolueno.



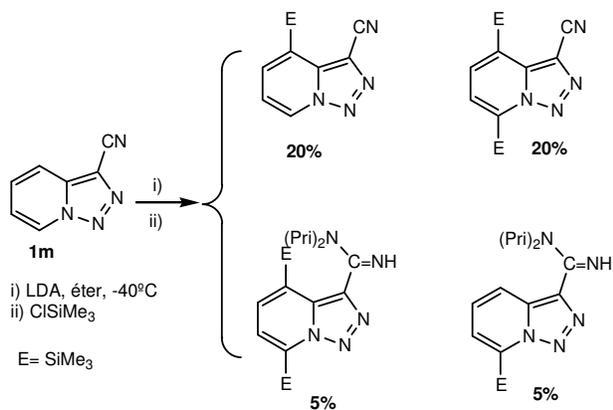
También se han llevado a cabo diversos estudios para cambiar la regioselectividad de la reacción de litiación en triazolopiridinas introduciendo grupos orto directores utilizados en la metodología de ortometalaciones (DoM) <79OR(26)1>

El primer estudio consistió en la introducción de grupos fuertemente orto directores tales como el grupo metoxilo en la posición 5 que podría orientar la litiación a la posición 4 ó 6 de la triazolopiridina **1p** o el grupo carboxamida en la posición 3 que posibilitaría la metalación en la posición 4 del compuesto **1q** <83JCR(S)144>.

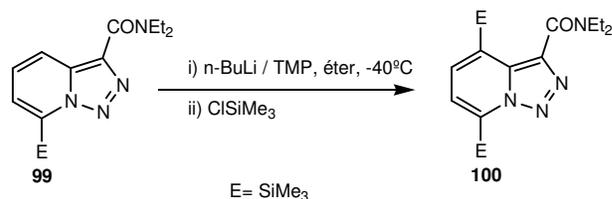
Todos los estudios fueron infructuosos, las reacciones de litiación de los sustratos **1p** y **1q** con LDA en éter a  $-40^\circ\text{C}$ , seguidas de tratamiento con p-anisaldehído rinde las correspondientes triazolopiridinas sustituidas en la posición C7 **98**. Estos resultados han sido, justificados por el poder orientador del nitrógeno N1 a la posición “peri”, más importante que el de los grupos metoxilo o carboxamida.



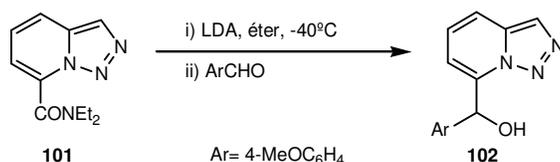
Con el mismo objetivo, Jones y colaboradores <95T10969> han estudiado el efecto del grupo nitrilo en la posición C3 de la triazolopiridina **11** sobre la posición de litiación. El compuesto **1m** se trata con LDA/éter/ $-40^{\circ}\text{C}$  y después con cloruro de trimetilsililo obteniéndose una mezcla compleja de productos entre los que se pueden identificar productos funcionalizados en posición 4 y 7 o en posición 4 es decir, hay una orientación del grupo ciano a la litiación en posición 4 pero la complejidad de la reacción hace que no tenga utilidad sintética.



Cuando la posición 7 está bloqueada el grupo dietilcarboxamida actúa como orientador tal como se observa en la reacción de litiación de 7-trimetilsilil-3-dietilcarbamoiltriazolopiridina **99** que da lugar al compuesto sustituido en la posición C4 **100** con muy bajo rendimiento (5%) <95T10969>.



Por otra parte la metalación de 7-(N,N-dietilcarbamoil)-triazolopiridina **101** seguida de tratamiento con p-anisaldehido provoca el desplazamiento del grupo carboxamida en la posición C7 dando el compuesto **102** <83JCR(S)144, (M)1341, 95T10969>

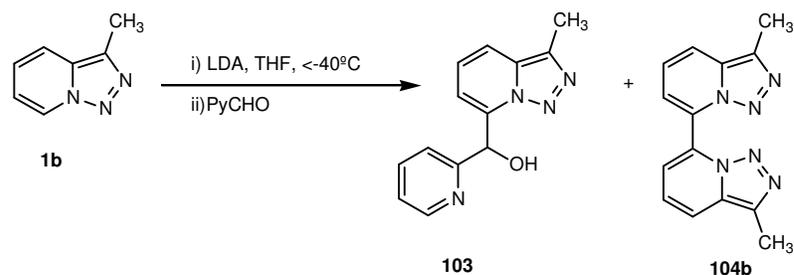


### II.2.3.1.3- Reacción de dimerización

Los compuestos heterocíclicos  $\pi$ -deficientes dan lugar en determinadas condiciones de reacción de litiación a productos derivados de un proceso de dimerización, conocido también como proceso de acoplamiento inducido por agentes metalantes <79AG(E)1>. Este comportamiento no se observa en heterociclos  $\pi$ -excedentes donde la reacción de litiación transcurre con facilidad.

Esta clase de acoplamiento (dimerización) ha sido poco estudiado, existen algunos antecedentes bibliográficos sobre dimerización en piridinas <74TL2373, 82JOC599>.

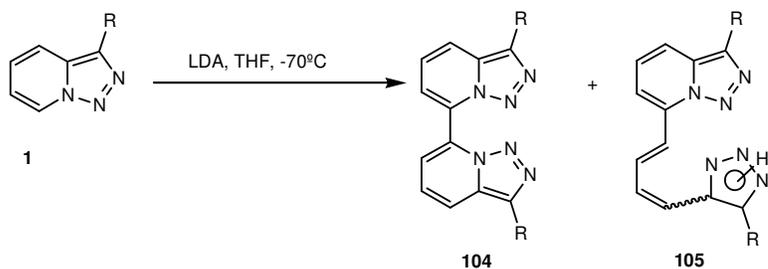
La reacción de dimerización en [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** fue descrita por primera vez por Abarca y colaboradores <98T15287>, el dimero 7,7'-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina) **104b** fue obtenido como sub-producto en la reacción de la 3-metiltriazolopiridina **1b** seguida de tratamiento con 2-piridilcarbaldehido.



Dado el interés del producto secundario los mismos autores investigaron distintas condiciones de temperatura, tiempo y relación molar para obtenerlo con mayor rendimiento, y establecieron que las condiciones más favorables para la obtención de este dímero son disolvente THF seco, cantidades equimoleculares de triazolopiridina y LDA en atmósfera inerte a una temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  durante 9 horas y dejando posteriormente la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas.

Así, en estas condiciones obtienen el dímero **104b** con 50% de rendimiento junto con otro compuesto que identifican 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 **105b** con 25% de rendimiento.

La dimerización y la formación del correspondiente dieno se produce también con las triazolopiridinas (**1a,c,e**) en las mismas condiciones <98T15287>.

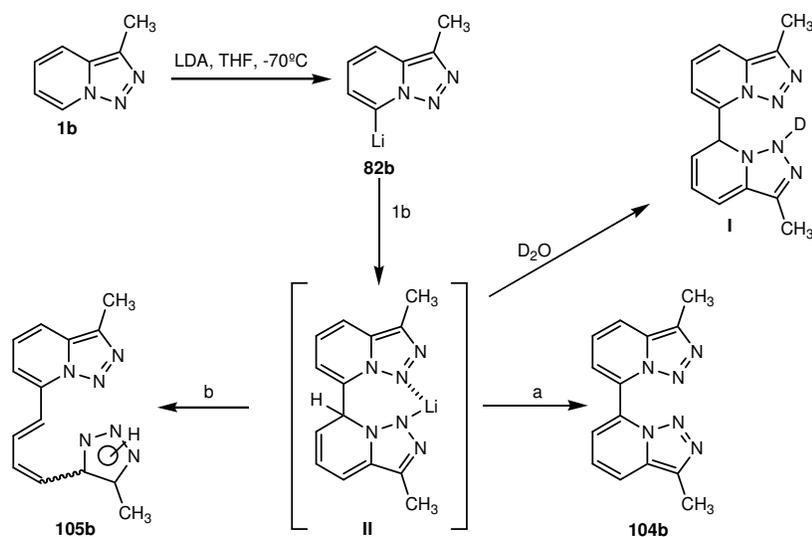


La formación de los dos productos ha sido explicado por el mecanismo siguiente.

La triazolopiridina **1b** se lítica regioselectivamente en C7 y en las condiciones descritas (-70°C, THF/LDA) reacciona con la triazolopiridina no litiada por la posición C7 (esta posición esta favorecida para la  $S_NAr$  como veremos posteriormente). El resultado es un aducto II que ha podido captarse por RMN  $^1H$  observándose un doblete a 5.5ppm correspondiente al protón alifático <99TH-03, 97T8257>.

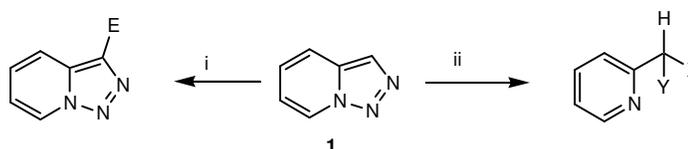
La evolución de este intermedio por oxidación (o pérdida de hidruro) genera el dimero **104b** mientras que la apertura de II genera el dieno **105b**.

Estudios posteriores han permitido determinar la estereoquímica de estos dienos así como el mecanismo concreto de su formación <2002ARK146>.



### II.2.3.2- REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** reaccionan con electrófilos de dos formas completamente distintas dependiendo de la naturaleza del electrófilo: i) sustitución en la posición C3, ii) apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno para dar una piridina monosustituída, tal como se refleja en el siguiente esquema:



El primer trabajo sobre la reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** con electrófilos fue descrito por Boyer y Wolford <58JA2741>, donde informaron que la triazolopiridina se protona con ácidos minerales a temperatura ambiente, postulando el N1 como posición de protonación. En cambio, los ácidos carboxílicos y fenoles a altas temperaturas producen la ruptura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno para formar los ésteres o éteres de 2-piridilmetanoles **106**, con rendimientos moderados, los resultados se resumen en la tabla II.2. Postularon el mecanismo siguiente para explicar la formación de estos compuestos.

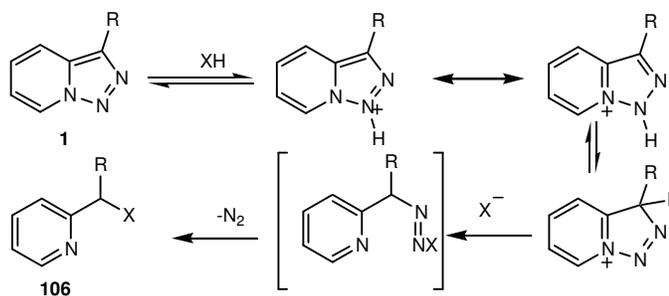


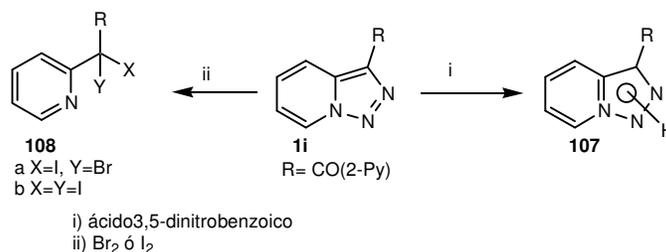
Tabla II.2

R	XH	106 (%)
H	MeCO <sub>2</sub> H	20
H	EtCO <sub>2</sub> H	19
H	PhCO <sub>2</sub> H	29
H	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	25

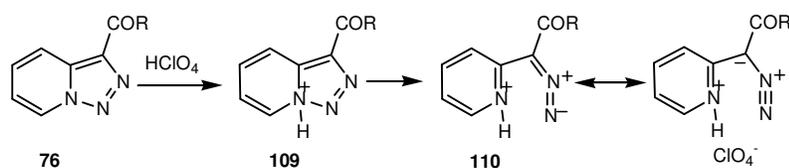
H	3,5-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	33
H	PhOH	22
H	β-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> OH	-*
Ph	MeCO <sub>2</sub> H	44
Ph	PhCO <sub>2</sub> H	69
Ph	PhCH=CHCO <sub>2</sub> H	-*

\* Se obtuvieron mezclas.

Boyer y Goebel <60JOC304> indicaron posteriormente, que la 3-(1-α-picolinoil)triazolopiridina **1i** reacciona con el ácido 3,5-dinitrobenzoico dando la sal correspondiente **107** sin resolver la posición de protonación. En cambio, la reacción con el bromo y el yodo provocan la pérdida de nitrógeno para dar los correspondientes derivados **108**.

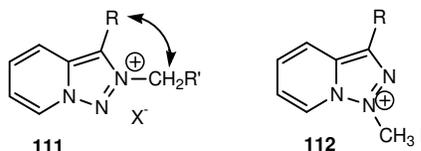


El tratamiento de las 3-aciltriazolopiridinas **76** con ácido perclórico en dioxano para dar las sales **110**, ha sido estudiado por Regitz <66CB2918> que propone como primer paso la protonación del nitrógeno piridínico N8 dando **109** seguida de una apertura del enlace N8-N1 para dar las sales **110** sin que se haya observado, según el autor, la liberación de nitrógeno.



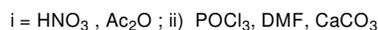
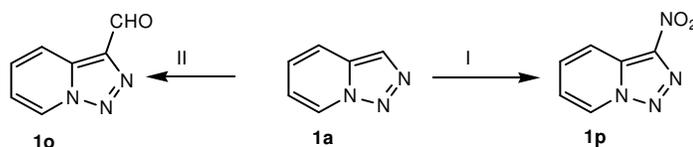
La posición de protonación en la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** ha sido discutida por Armarego <65JCS2778>, sugiriendo que la protonación ocurre exclusivamente en el nitrógeno N2, basándose en los valores de pK<sub>a</sub> obtenidos a través de estudios espectroscópicos de UV. Esta sugerencia ha sido confirmada y generalizada posteriormente

<90JCR(M)347, 93T4307>. En el primero de estos trabajos se estudia la cuaternización de las triazolopiridinas con haluros de alquilo y fenacilo, comprobando la posición de cuaternización por estudios espectroscópicos de DIFNOE, demostrando inequívocamente que la alquilación ocurre en N2 **111** y sólo cuando la triazolopiridina está sustituida en posición 3 con un grupo voluminoso, como es el grupo t-butilo, la alquilación ocurre en el nitrógeno N1 **112**. En el segundo trabajo se confirma por cálculos teóricos que efectivamente el N2 es la posición de cuaternización.



Estudios sobre la coordinación de la 3-metiltriazolopiridina con Cu (II), han mostrado que se forma un complejo monodentado siendo el N2 el átomo dador. La estructura molecular ha sido determinada por difracción de rayos X <99POL3129>.

Jones *et al.*, estudiaron la formilación de Vilsmeier <70JCS(C)688> y la nitración <73AC2088> obteniendo triazolopiridinas-3-sustituidas **1o,p**. Estos, son los únicos ejemplos que muestran la sustitución electrofílica en posición C3.



A principios de los años ochenta nuestro grupo de investigación y el grupo del profesor G. Jones, se dedicaron al estudio de la apertura de las triazolopiridinas con electrófilos tales como ácido acético, ácido sulfúrico, halógenos y dióxido de selenio que conducen a la formación de piridinas diferentemente sustituidas. Los resultados de este estudio quedan recapitulados en la tabla siguiente.

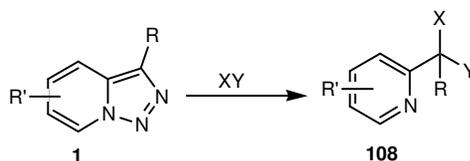


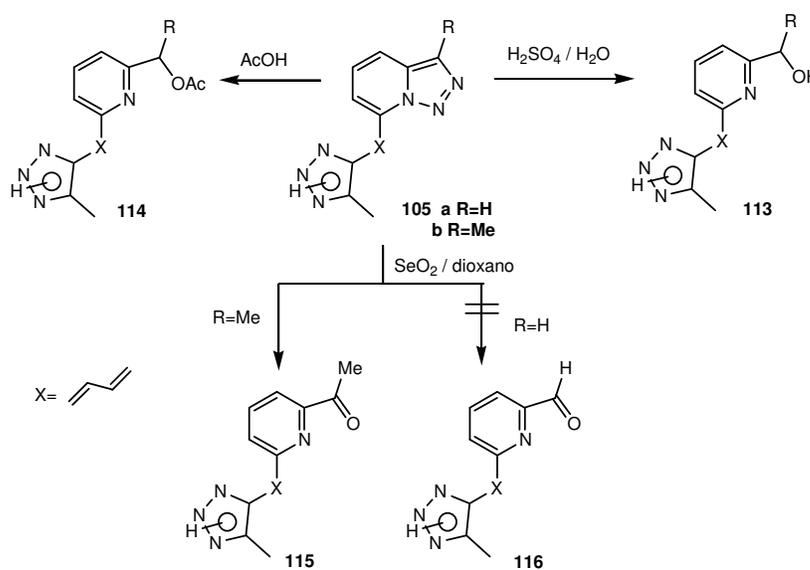
Tabla II.3: Reacciones de apertura en triazolopiridinas.

Sustrato <b>1</b> R-R'	Reactivo XY/disolvente	Producto <b>108</b>		Rdt (%)	Referencias
		X	Y		
H-H	Cl <sub>2</sub> / CCl <sub>4</sub>	Cl	Cl	67	<81JCS(P1)78>
H-H	Br <sub>2</sub> / CCl <sub>4</sub>	Br	Br	75	“
H-H	NBS / CCl <sub>4</sub>	Br	Br	79	“
H-H	Hg(OAc) <sub>2</sub> /AcOH	HgOAc	OAc	60	“
H-5-OMe	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	30	<83JCR(S)144, (M)1341>
H-5-OMe	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	78	“
H-7-(p- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHOH)	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	98	<82JCS(P1)967>
H-7- (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	76	“
H-H	Br <sub>2</sub> / CCl <sub>4</sub>	Br	Br	80	<85JCS(P1)2719>
H-H	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	78	“
H-H	AcOH	H	OAc	70	“
H-H	SeO <sub>2</sub> / D *	O	O	89	“
H-H	SeO <sub>2</sub> / CB *	O	O	92	“
H-H	SeO <sub>2</sub> / X *	O	O	80	“
Me-H	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	69	“
Me-H	AcOH	H	OAc	98	“
Me-H	SeO <sub>2</sub> / D *	O	O	13	“
Me-H	SeO <sub>2</sub> / CB *	O	O	84	“
Me-H	SeO <sub>2</sub> / X *	O	O	53	“
H-4-Me	Br <sub>2</sub> / CCl <sub>4</sub>	Br	Br	58	“
H-5-Me	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	30	“
H-5-Me	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	80	“
H-7-Me	AcOH	H	OAc	98	“
H-7-Me	SeO <sub>2</sub> / D *	O	O	<10	“
H-7-Me	SeO <sub>2</sub> / X *	O	O	100	“
CONEt <sub>2</sub> - H	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	70	“
CONEt <sub>2</sub> -	AcOH	H	OAc	73	“

H					
CONEt <sub>2</sub> -H	SeO <sub>2</sub> / X *	O	O	80	“
H-7-CH <sub>2</sub> OH	SeO <sub>2</sub> / X *	O	O	50	“
H-7-OMe	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O	H	OH	80	<86TL3543>
H-7-OMe	SeO <sub>2</sub> / CB *	O	O	60	“
Me-7-(p-anisol)	SeO <sub>2</sub> / CB *	O	O	70	“
Me-7-piperidinil	AcOH	H	OAc	75	“
Me-7-Br	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	6	<87JCS(P1)1865
Me-7-SiMe <sub>3</sub>	Br <sub>2</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Br	Br	6	“

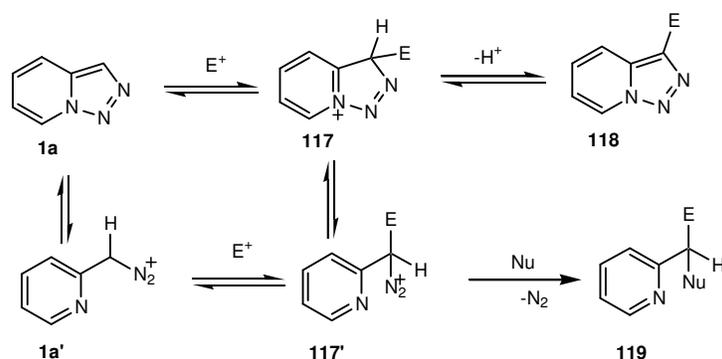
\* X : Xileno ; D : dioxano ; CB : clorobenzeno.

En un trabajo posterior <2002ARK146> se estudiaron las aperturas de los dienos **105** con los electrófilos, ácido sulfúrico diluido, ácido acético y dióxido de selenio en dioxano. Los resultados se resumen en el esquema siguiente.



Con el ácido sulfúrico diluido y el ácido glacial se obtienen los productos **113a,b** y **114a,b** resultantes de la apertura del anillo del triazol y pérdida de nitrógeno, con rendimientos aceptables. El dióxido de selenio en dioxano como disolvente, produce la cetona **115** con muy bajo rendimiento (21%) a partir de la triazolopiridina **105b**. En el caso de la triazolopiridina **105a** con dióxido de selenio, en el mismo disolvente solo se obtiene una mezcla polimérica que no pudo ser purificada.

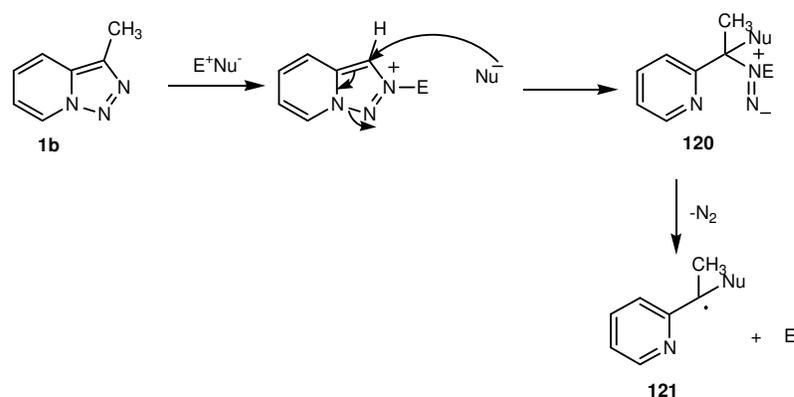
Para la reacción con electrófilos Jones *et al.*, <81JCS(P1)78> propusieron un mecanismo que se basa en un proceso iónico, que permite explicar la sustitución electrófila en la posición 3 así como la apertura del anillo triazólico y liberación de nitrógeno por otros electrófilos para formar piridinas sustituidas.



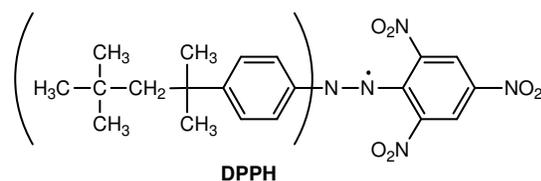
Estos resultados se pueden atribuir al equilibrio tautomérico entre **1a**  $\rightleftharpoons$  **1a'** o más bien al equilibrio **117**  $\rightleftharpoons$  **117'** del intermedio formado por el ataque electrófilico. Sí el electrófilo  $E^+$  es un grupo electrón atrayente (como es el caso del grupo formilo y el nitro) el intermedio **117'** tendrá una vida más larga y la deprotonación de la forma cíclica **117** compite satisfactoriamente con la pérdida de nitrógeno produciendo la triazolopiridina-3-sustituida **118**. Sí el electrófilo solo estabiliza débilmente al intermedio diazónico **117'**, un ataque nucleofílico acompañado de pérdida de nitrógeno es el proceso favorecido formándose la piridina monosustituida **119**.

Posteriormente en 1998 se llevó a cabo un estudio mecanístico de la reacción de apertura del anillo de triazolo con la 3-metiltriazolopiridina <98T9785> en presencia de agentes alquilantes y en diferentes disolventes. En todos los casos estudiados se obtienen mezclas de numerosos productos cuya formación, según los autores, solo puede explicarse por la formación de especies radicalarias intermedias,

por lo que postulan un mecanismo mixto, en primer lugar un proceso iónico que implica la cuaternización del N2, seguido de la descomposición de la correspondiente sal por un ataque nucleofílico al carbono 3, que provoca la ruptura del enlace (N8-N1) y la formación de un intermedio 1,1 diazénico **120**, el cual pierde nitrógeno dando un radical **121**, este radical se puede estabilizar de diferentes formas por abstracción de un radical hidrógeno de distintas fuentes, desproporción, etc... lo que explica la formación de los compuestos encontrados.



Para evidenciar la presencia de los radicales libres en el medio de reacción se recurrió al uso de DDPH (2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-privirilhidrazilo) un radical estable cuya estructura se muestra a continuación. Cuando la descomposición de la sal se realiza en acetonitrilo como disolvente y en presencia de DPPH se observa un cambio de color de violeta (color característico del DPPH en disolución) a amarillo. El cambio de color indica la interacción entre el DPPH y los radicales libres en el medio de reacción.

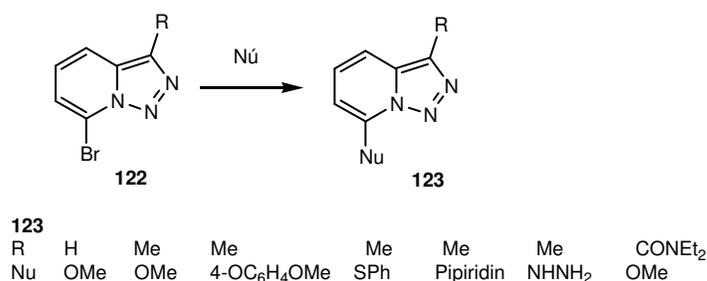


### II.2.3.3- REACCIÓN CON NUCLEÓFILOS

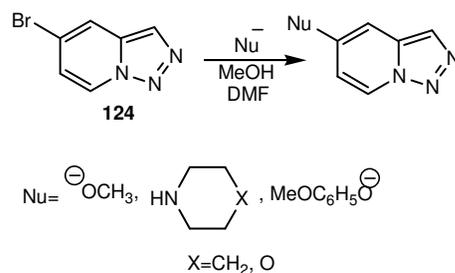
Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas no reaccionan con nucleófilos <83AHC(34)79> salvo en el caso de la reacción de dimerización vía litiación si se confirmase el mecanismo propuesto <97T8257>.

Los bromo triazolopiridinas si que dan reacciones de sustitución nucleofílica. Los 7-bromo derivados pueden obtenerse fácilmente vía litiación y posterior tratamiento con dibromotetracloroetileno <86TL3543, 87JCS(P1)1865, 88T3005>.

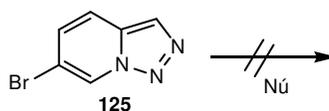
Las 7-bromotriazolopiridinas **122** reaccionan con metóxido sódico, 4-metoxifenóxido sódico, o tiofenóxido sódico en DMF a 90°C dando los correspondientes productos de S<sub>N</sub>Ar con altos rendimientos. En solución etanólica a 80°C reaccionan con hidracina, o piperazina dando los derivados nitrogenados correspondientes con un rendimiento menor (~60%) mientras que no reaccionan con azida sódica ni con isocianato potásico <97T8257>.



La posición del halógeno es muy importante así, las 5-bromotriazolopiridinas **124** también reaccionan con nucleofilos oxigenados o nitrogenados <97T8257>.



Cuando el Br se encuentra en posición C6 las 6-bromotriazolopiridinas **125** sin embargo no reaccionan con nucleófilos en ninguna de las condiciones estudiadas <97T8257>.

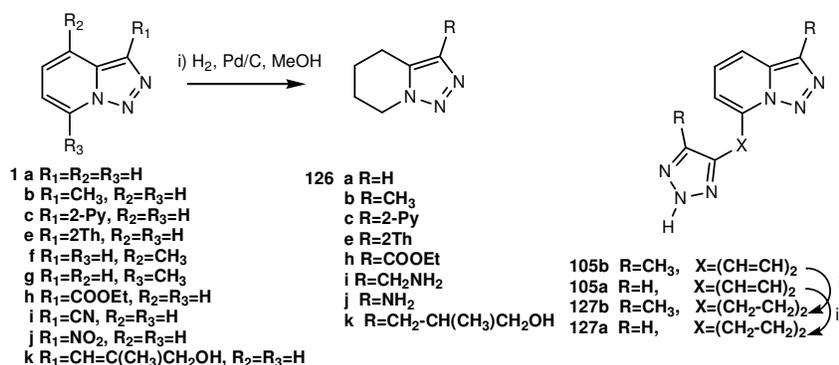


También influye en la reactividad el halógeno empleado, y así la 5-clorotriazolopiridina es inerte a las reacciones con los nucleófilos utilizados en las reacciones con el 5-bromoderivado.

### II.2.3.4- REACCIONES DE HIDROGENACIÓN

Hay descrito un estudio interesante de hidrogenación catalítica de triazolopiridinas en el que se observa <99T12881> la influencia de los distintos grupos sustituyentes y de la posición de sustitución en el anillo de triazolopiridina.

Para llevar a cabo este estudio se escogieron las condiciones estándar de una reacción de hidrogenación catalítica: Pd/C como catalizador, metanol como disolvente, temperatura ambiente y presión atmosférica, obteniéndose los resultados que se esquematizan en la figura.



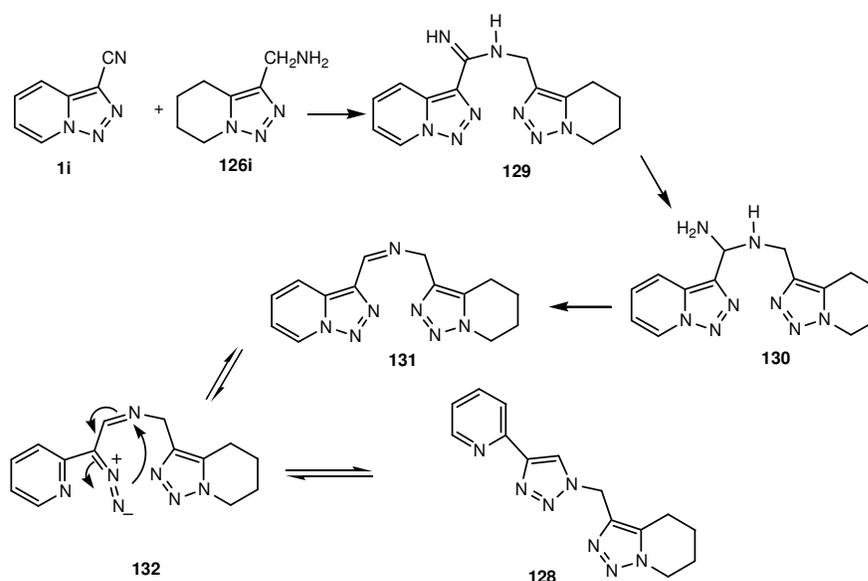
El sustrato patrón [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** en las condiciones antes mencionadas, da lugar a la 4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **126a** con excelente rendimiento.

Cuando la triazolopiridina posee un grupo metilo como sustituyente, la reacción de reducción depende fuertemente de la posición de sustitución. Con el metilo en el anillo de triazol, la 3-metiltriazolopiridina **1b**, se hidrogena también en el anillo de piridina para dar lugar al tetrahydroderivado **126b**. En cambio, cuando el metilo está en el anillo de piridina, 7-metil-**1g**, o 4-metil triazolopiridina **1f** no se observó la formación de los productos hidrogenados y en ambos casos se recuperaron los sustratos de partida. Lo mismo se observó con los dienos **105b** y **105a** donde la 3-metiltriazolopiridina está sustituida en la posición 7, en este caso la reacción da lugar a la reducción del doble enlace obteniéndose los compuestos **127b** y **127a** respectivamente. Es decir, la sustitución por grupos alquilo o alqueno en el anillo de piridina inhibe su reducción.

En el caso de la 3-(2-tienil)triazolopiridina **1e** no se observó ninguna reducción en las condiciones estándar a pesar de aumentar el tiempo de reacción a 72 horas. Cuando se utilizó el doble de la cantidad de Pd/C y prolongando el tiempo de la reacción a 96 horas, se obtuvo el tetrahidro compuesto **126e** con bajo rendimiento.

Con grupos electrón atrayentes tales como el 2-piridil **1c**, carboxilato de etilo **1h**, o nitrilo **1j**, como sustituyentes se observa una muy baja reactividad frente a la hidrogenación.

En el caso de la hidrogenación de la 3-cianotriazolopiridina **1i** junto con el producto 3-tetrahidrotiazolopiridilmetilamina **126i**, se aisló otro producto que se identificó como el compuesto **128**, cuya formación se justifica mediante el mecanismo siguiente.



El proceso se inicia por la reducción de la 3-cianotriazolopiridina **1i** para generar la tetrahidrotiazolopiridilmetilamina **126i**. La amina **126i** ataca al grupo ciano de una molécula del sustrato de partida sin reducir **1i** para dar el derivado imínico **129** que, bajo las condiciones de hidrogenación sufre una reducción del enlace imínico produciendo el intermedio **130**. Por pérdida de amoníaco se origina el intermedio **131**, que puede estar en equilibrio con la forma abierta de la triazolopiridina **132**. Por reestructuración electrónica de la forma abierta se obtiene finalmente el compuesto **128**.

### II.2.3.5- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ILUROS DE [1,2,3]-TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINIO.

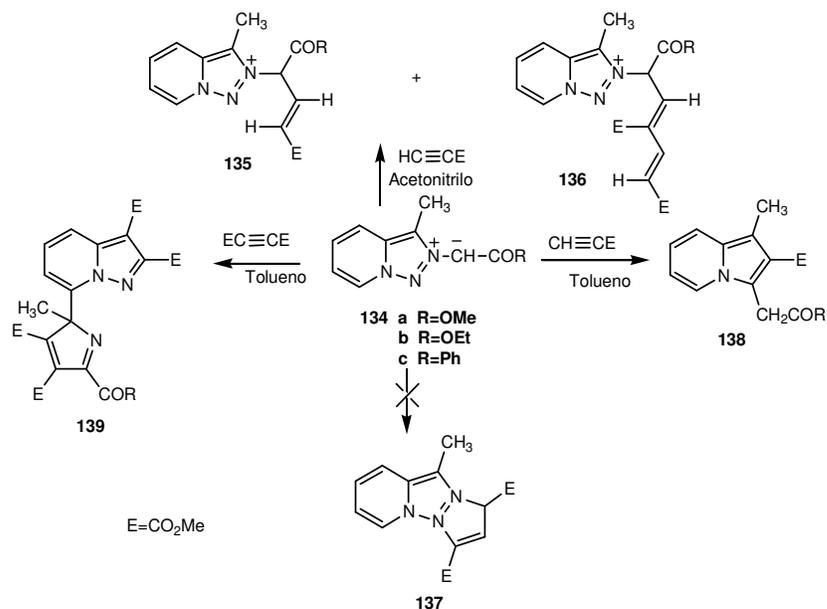
Como se indicó anteriormente al hablar de las reacciones de las triazolopiridinas con electrófilos, se ha estudiado la alquilación de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **1** <90JCR(M)347, 91T5277>, utilizando diferentes agentes alquilantes. En todos los casos la posición de alquilación fue establecida por DIFNOE, siendo el N2 el nitrógeno que sufre la alquilación. Por tratamiento de estas sales con bases (carbonato potásico en acetonitrilo o la mezcla de carbonato potásico, trietilamina en tolueno) se generan *in situ* los correspondientes iluros de triazolopiridinio de intenso color amarillo.



#### II.2.3.5.1- Reactividad frente a dipolarófilos

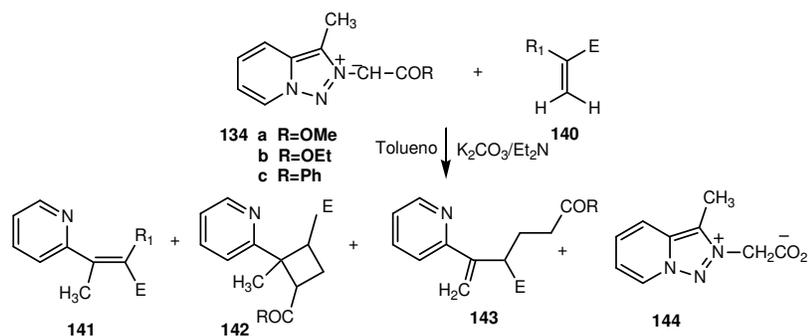
Inicialmente se llevó a cabo un estudio de la reactividad de iluros de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio **134** con ésteres acetilénicos y se observó que los resultados obtenidos dependían de las condiciones de reacción, fundamentalmente de la polaridad del disolvente y del éster acetilénico utilizado.

Así, cuando se utiliza acetonitrilo como disolvente la reacción de los iluros **134a,b** con propiolato de metilo da lugar, en cada caso, a dos productos diferentes identificados como los aductos 1:1 **135** y 1:2 **136** <91T5277>. Ambos aductos poseen una estructura de iluros, presentando intensa coloración roja o anaranjada según su estructura y un marcado solvatochromismo <2000TH-04>. No se ha observado en ningún caso una adición 1,3-dipolar para dar un cicloaducto del tipo **137**.

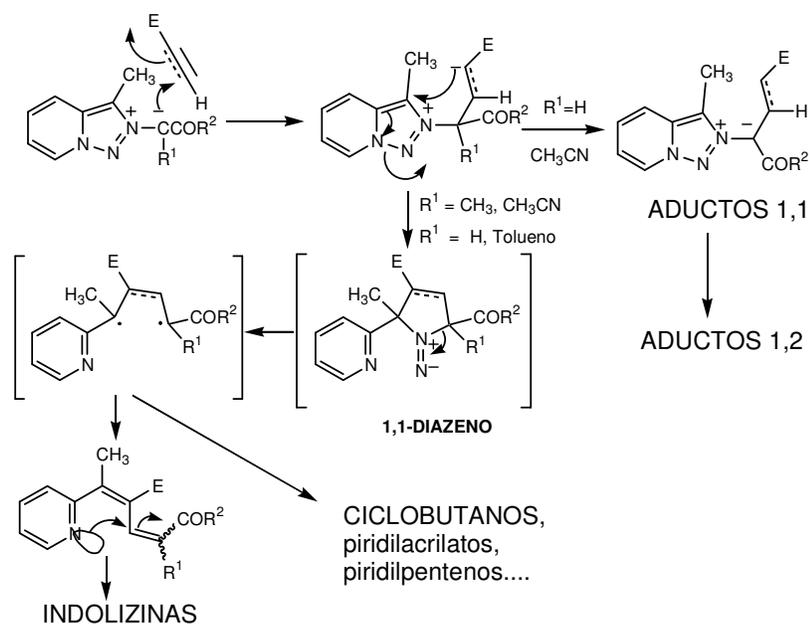


Quando se utiliza tolueno como disolvente, el curso de la reacción de los iluros **134a,b** con propiolato de metilo es diferente, obteniéndose las indolizinas **138a,b**, constituyendo un nuevo método de síntesis de este tipo de heterocícl. Sin embargo, con el dipolarófilo dimetilacetilendicarboxilato (DMAD) y tolueno como disolvente, los iluros **134a,b** dan lugar a pirazolo[1,5-*a*]piridinas **139** 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>. En este trabajo se han propuesto dos mecanismos alternativos que explican la formación de estos compuestos.

La reacción de los iluros **134a,b** con diversos acrilatos **140** y tolueno como disolvente da lugar como productos más interesantes a los 3-(2-piridil)acrilatos **141a,b**, 2-piridilciclobutanos **142a,b**, piridilpent-1-eno **143** y el zwitterión **144**.



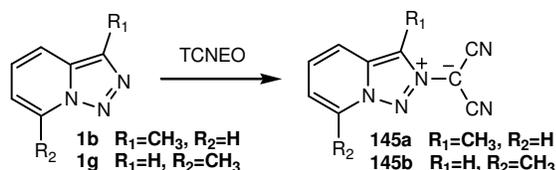
La formación de todos los compuestos descritos se puede explicar por un mecanismo común. Una reacción inicial de adición de tipo Michael del iluro al dipolarófilo. Cuando el disolvente es polar se produce una migración de protón generando los aductos 1:1, que por adición de una segunda molécula de dipolarófilo genera los aductos 1:2.



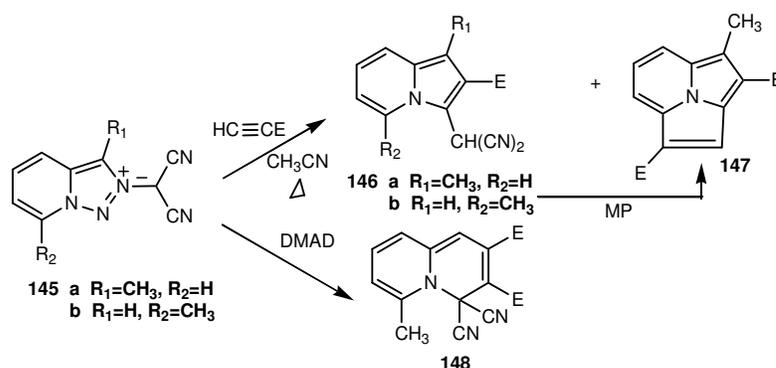
El cambio de disolvente de acetonitrilo a tolueno dificulta la migración de protón y en este caso se forma un intermedio con estructura de 1,1-diazeno que evoluciona perdiendo nitrógeno y generando un

dirradical. La estabilización posterior de este, explica los diferentes resultados, como la formación de indolizinas, los ciclobutanos, etc.

Son conocidos también los iluros de 2-dicianometil-3-metil-**145a** y 2-dicianometil-7-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio **145b** <96T-10519>, compuestos fáciles de obtener por reacción de las triazolopiridinas **1b,g** correspondientes con óxido de tetracianoetileno según el método de Linn *et al.*, <63JA2032, 65JA3651, 69JOC2146>.



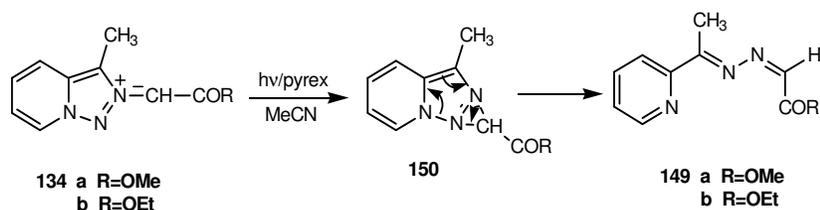
La reactividad de estos iluros frente a ésteres acetilénicos <96T10519> es diferente según el dipolarofilo elegido. Así, el iluro **145a** reacciona con propiolato de metilo en acetonitrilo como disolvente para dar una mezcla de dos productos que fueron identificados como la indolizina **146a** y la (2,2,3)ciclazina **147**. Este último compuesto, procede de una interesante reacción de cicloadición [8+2] entre la indolizina **146a** y el propiolato de metilo, este tipo de reacciones había sido descrito con anterioridad <92H203>. La reacción del iluro **145b** con el propiolato de metilo en acetonitrilo como disolvente da lugar a un único producto identificado como la indolizina **146b** <92H203>.



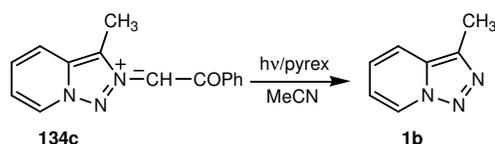
En cambio, la reacción del iluro de 2-dicianometil-7-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinio **145b** con DMAD dio lugar a un producto identificado como 4H-4,4-dician-2,3-dimetoxicarbonil-6-metilquinolizina **148** comportamiento completamente novedoso <96T10519>.

### II.2.3.5.2- Fotoquímica de los iluros de triazolopiridinio

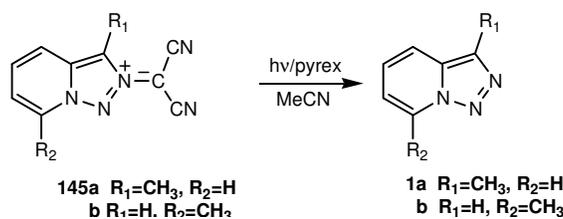
Está descrito un estudio de la fotoquímica de los iluros **134a,b** <2000ARK282>, en el que las irradiaciones se llevan a cabo en atmósfera de argón, mediante una lámpara de Hg de presión media y en tubos de pirex, formándose los compuestos **149a,b**. La formación de estas azinas solo puede explicarse si se postula un cierre electrocíclico del iluro para dar lugar a una diaziridina fusionada **150** que se reordena espontáneamente para dar lugar a estas azinas **149**.



Cuando se irradia el iluro de 2-benzoilmetil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinio **134c** en las mismas condiciones los resultados son totalmente distintos a lo descrito anteriormente, obteniéndose la 3-metiltriazolopiridina **1b** como producto principal.

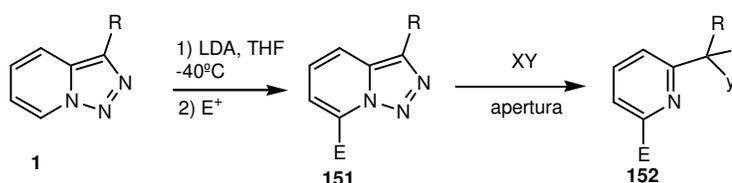


El comportamiento fotoquímico de los iluros de 2-dicianometil-3-metil **145a** y 2-dicianometil-7-metiltriazolopiridinio **145b** cuando fueron irradiados en tubos de pyrex a temperatura ambiente y en acetonitrilo destilado y seco fue similar al caso anterior.



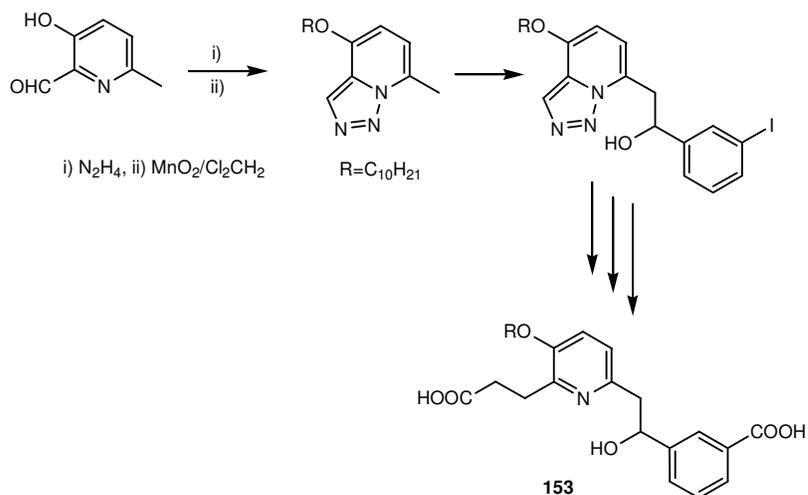
### II.2.3.6- OBTENCIÓN DE PIRIDINAS-2,6 Y 2,2'-BIPIRIDINAS-6,6'-DISUSTITUIDAS ASIMÉTRICAMENTE.

La litiación en las triazolopiridinas es regioselectiva en C7 y la reacción del litio derivado con electrófilos proporciona triazolopiridinas 7-sustituidas (ver pagina 34), si posteriormente se hace reaccionar a estos últimos compuestos con electrófilos ( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ , AcOH,  $\text{SeO}_2/\text{dioxano}$ ) que producen apertura de las triazolopiridinas rompiendo el anillo triazólico (ver pagina 42), se obtienen piridinas 2,6-disustituidas asimétricamente <80TL4529, 82JCS(P1)967, 84JCR(S)144(M)1341>.

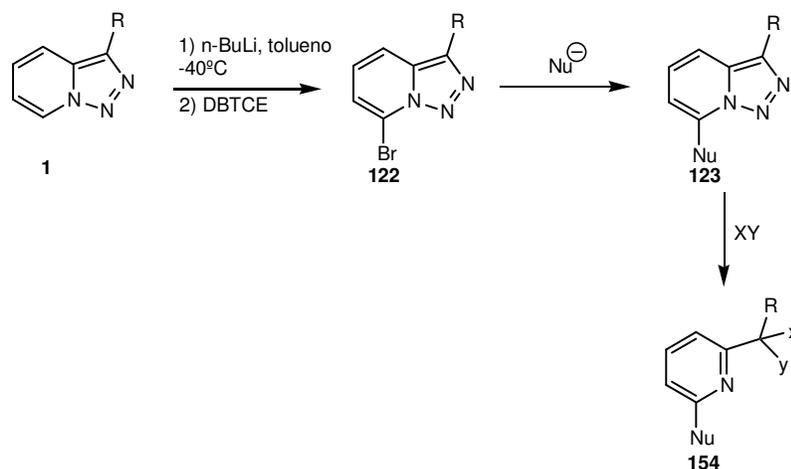


De este forma pueden obtenerse alcoholes ( $\text{X}=\text{OH}$ ,  $\text{Y}=\text{H}$ ), acetatos ( $\text{X}=\text{OAc}$ ,  $\text{Y}=\text{H}$ ) o aldehidos o cetonas ( $\text{X}=\text{Y}=\text{O}$ ) dependiendo del electrófilo utilizado en la segunda etapa.

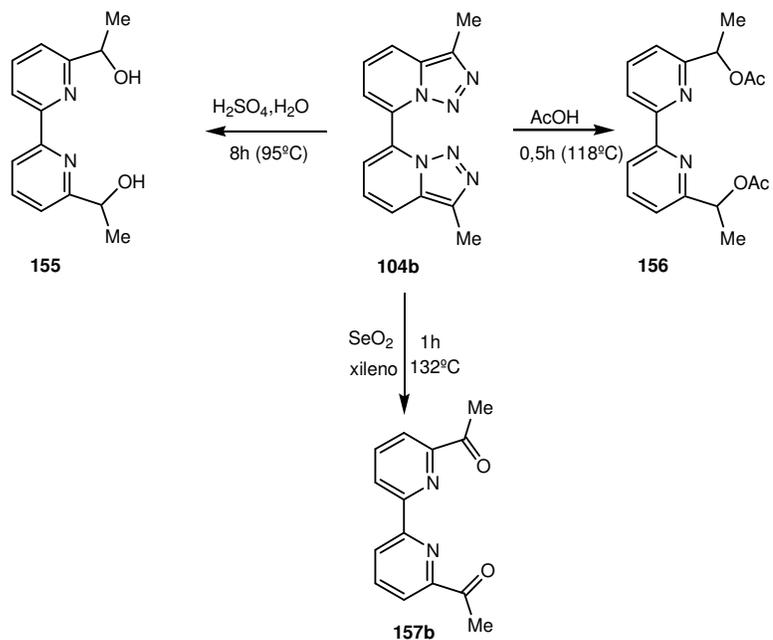
Una reciente aplicación de esta metodología se puede encontrar en la síntesis de un antagonista del receptor leucotrieno B **153** <93JMC3321>.



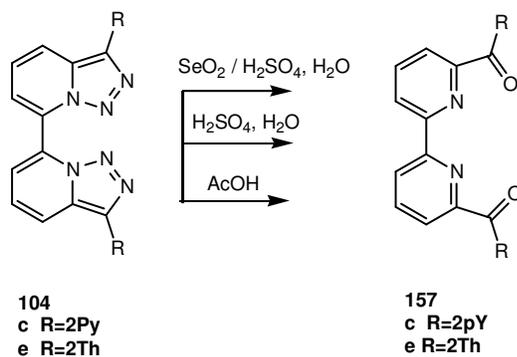
Las 7-bromotriazolopiridinas **122** dan reacciones de  $S_NAr$  dando triazolopiridinas sustituidas en posición 7 **123** por un grupo nucleófilo (ver página 47), por apertura del anillo de triazol en estos compuestos se obtienen también piridinas 2,6-disustituidas asimétricamente con un radical nucleófilo **154** <86TL3543, 88T3005>.



Tras el descubrimiento de las reacciones de dimerización se estudiaron las aperturas de los dímeros de triazolopiridinas **104** utilizando los reactivos electrófilicos: ácido sulfúrico, ácido acético y dióxido de selenio que han permitido el acceso con excelentes rendimientos a 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas asimétricamente <98T15287>, compuestos de gran importancia en química supramolecular. Esta síntesis nueva de bipiridinas ha sido recogida en la reciente revisión de Newkome y colaboradores <2004EJO235>. Los resultados obtenidos con el compuesto **104b** se muestran en el esquema siguiente.

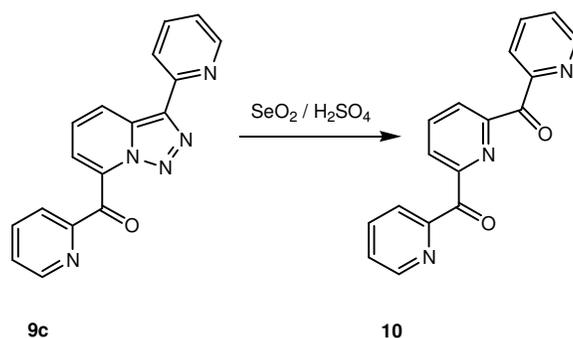


Un estudio análogo con los dimeros **104c** y **104e** da lugar a las dicetonas **157c** y **157e** como se indica en el esquema siguiente.



### II.2.3.7- LIGANDOS HELICATOS POTENCIALES A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS

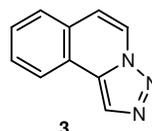
El compuesto 2-piridil(3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)metanona **9c** ha sido sintetizado a partir de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1c** por reacción de litiación y posterior tratamiento con 2-piridilcarbaldehído <98T15287>. Este compuesto reacciona con el dióxido de selenio utilizando ácido sulfúrico diluido como disolvente dando lugar al compuesto **10c** con excelente rendimiento. El compuesto **10c** es formalmente una tercarbonilpiridina, un ligando polinitrogenado, de gran interés en química supramolecular, ya que puede formar helicanos por coordinación con distintos metales de transición <87PNA2565, 95CRV2725, 92T10013>, y también en la ciencia de nuevos materiales con potenciales propiedades magnéticas y fotoquímicas < 2002MI-18, 99AG(E)983, 2003JCS(D)3411>.



## II.3- LA QUÍMICA DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]QUINOLINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-*a*]ISOQUINOLINAS

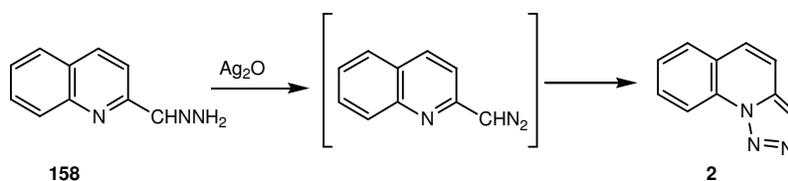
### II.3.1- INTRODUCCIÓN

Los benzo derivados descritos de la triazolopiridina son la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina **2** y la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **3**. Estos compuestos, son muy poco conocidos y prácticamente solo nuestro grupo de investigación ha estudiado su química. Muy recientemente se han patentado algunas triazoloquinolinas como agentes antitumorales <2000MI-16>

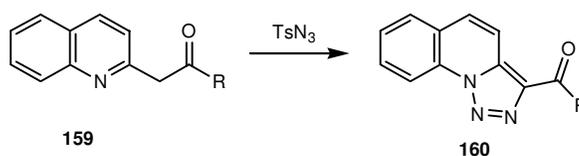


### II.3.2- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]QUINOLINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-*a*]ISOQUINOLINAS

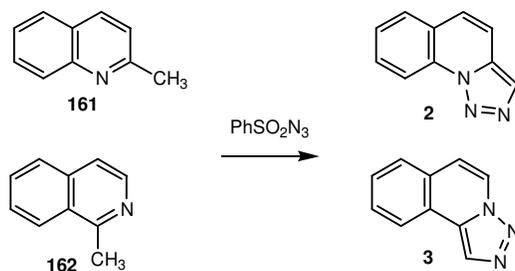
El primer trabajo sobre la síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina **2** fue descrito por Boyer, Borgers y Wolford <57JA678> por oxidación con  $\text{Ag}_2\text{O}$  de la correspondiente hidrazona de 2-quinolincarbaldhído **158**.



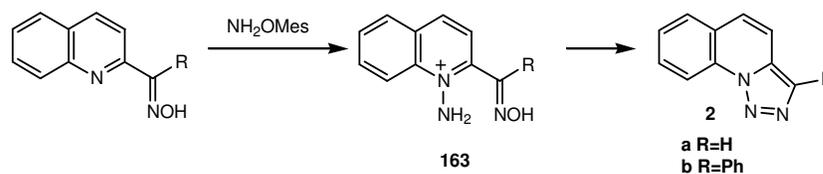
Paralelamente a estos estudios, Regitz <65AG428, 66CB2918> obtuvo por reacción de 2-acilquinolilmetano **159** con tosilazidas ( $\text{TsN}_3$ ) como fuentes de grupo diazo, en medio fuertemente básico y en solo paso, 3-acil[1,2,3]triazoloquinolinas **160**.



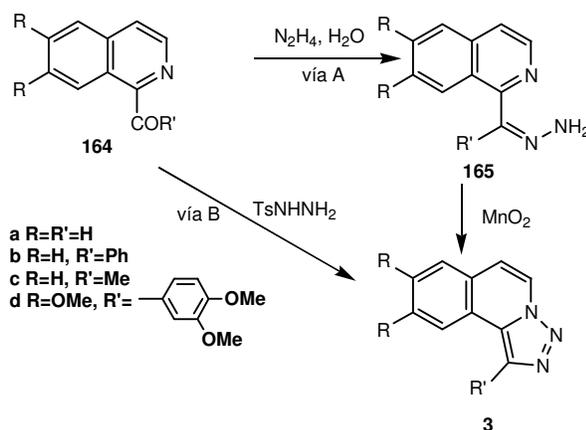
Abramovitch y Takaya <72JOC2022> aplicaron un procedimiento similar a los anteriores y más simple para la síntesis de la triazoloquinolina **2** y la triazoloisoquinolina **3** por reacción de 2-metilquinolina (quinaldina) **161** y 1-metilisoquinolina **162** respectivamente con fenilsulfonilazida ( $\text{PhSO}_2\text{N}_3$ ).



Tamura *et al.*, <75JHC681> han descrito una nueva ruta sintética basada en una ciclación intramolecular de las sales **163** por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA), obteniéndose las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolinas **2**.



Reimlinger *et al.*, <75CB3794> aplicando los métodos ya conocidos, prepararon las [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolinas (**3a-b**) por oxidación de las hidrazonas **165** respectivamente con  $\text{MnO}_2$  (via A) y triazoloisoquinolinas (**3c-d**) por tratamiento de 1-acilisoquinolinas **164** con tosilhidrazonas (via B).

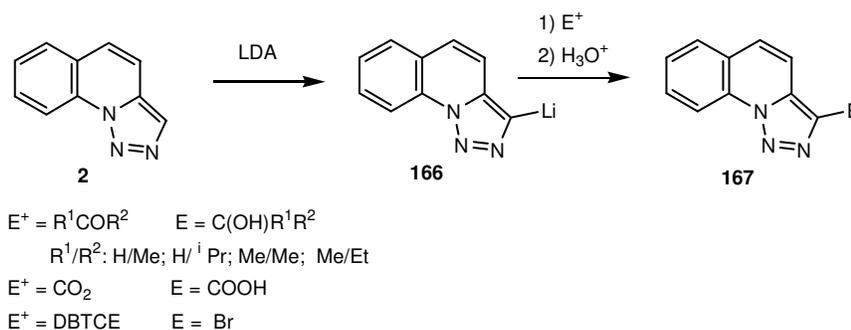


### II.3.3- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]QUINOLINAS Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-*a*]ISOQUINOLINAS

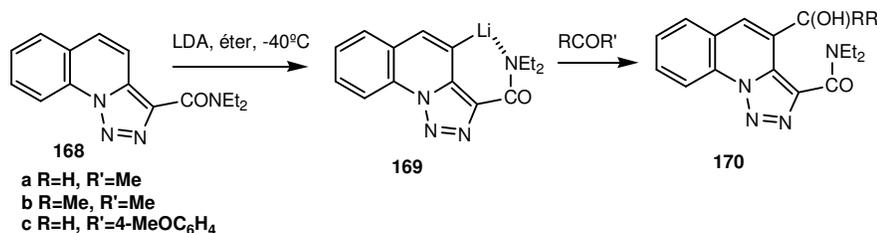
#### II.3.3.1- REACCIÓN DE LÍTIACIÓN

Es conocido el comportamiento de las triazoloquinolinas e isoquinolinas frente a reactivos litiantes <84JCR(S)140, 85JCS(P1)1897>.

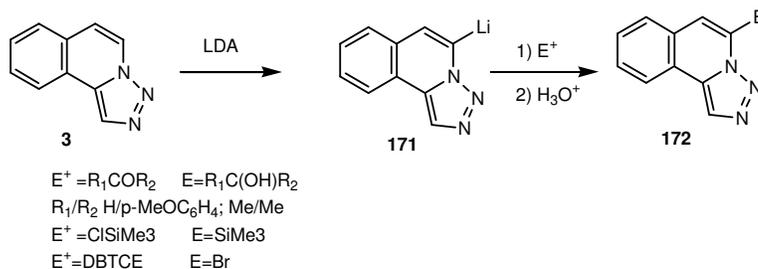
La triazoloquinolina reacciona con LDA/ THF a  $-40^{\circ}\text{C}$ , produciendo el 3-litio derivado **166** por una reacción ácido-base <84JCR(S)140>, mostrando una gran diferencia respecto a las triazolopiridinas que se litian regioselectivamente en posición C7. Utilizando como intermedio este litio derivado **166** se pueden obtener una serie de carbinoles por reacción con compuestos carbonílicos, siendo éste un método eficaz para la obtención de triazoloquinolinas-3-sustituidas **167**.



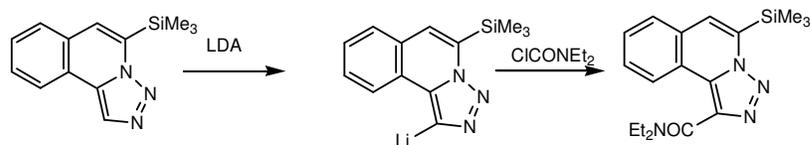
La presencia de un grupo orto director como la carboxamida en la posición 3 de la triazoloquinolina **168** (obtenido por tratamiento del litio derivado **166** y  $\text{ClCONEt}_2$ ) ha permitido dirigir la litiación a la posición 4 **169**, el nuevo litio derivado por tratamiento con electrófilos carbonílicos rinde las triazoloquinolinas-3,4-disustituidas **170**.



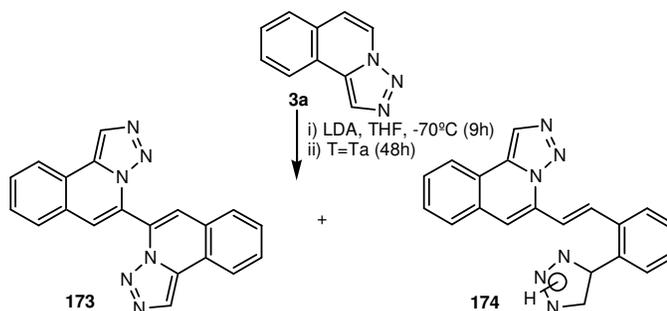
La litiación de la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **3** <85JCS(P1)1897> conduce a un producto metalado en posición 5 (posición “peri” respecto al N3) de forma análoga a la triazolopiridina. La 5-litiotriazoloisoquinolina **171** reacciona con electrófilos para dar compuestos 5-sustituídos **172**.



Cuando la posición C5 está sustituida por un grupo protector, la litiación se produce en C1, permitiendo la funcionalización de esta posición.

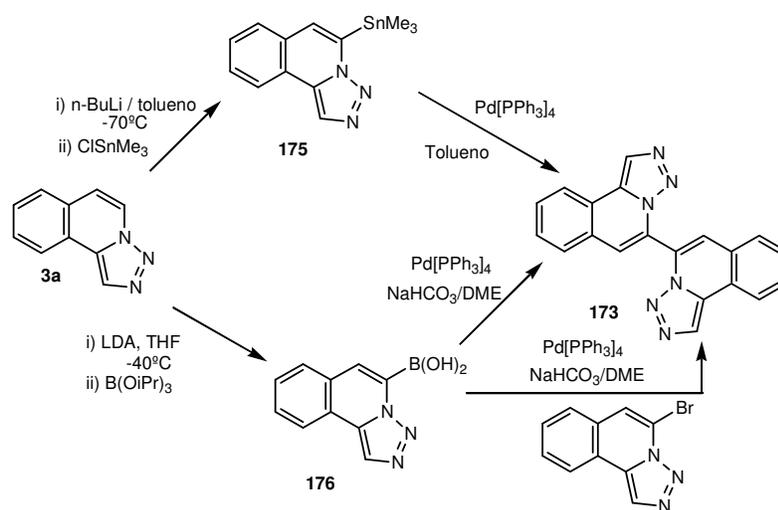


Se ha estudiado la dimerización de la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina, <99TH-03> usando las condiciones descritas para las triazolopiridinas (LDA/ THF, -70°C) dando lugar a la 5,5'-bi-([1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina) **173** junto con otro compuesto el (E)-1-[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolin-5-il-2-[2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-fenil]-1-etenol **174**, producto de la apertura del intermedio inicialmente formado.



Recientemente este dímero se ha obtenido por otras vías sintéticas usando reacciones de cross coupling de Stille o Suzuki <2004ARK42>. A partir de la 5-trimetilestanil-[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **175** preparada por litiación de la triazoloisoquinolina **3a** a  $-40^{\circ}\text{C}$  con *n*-BuLi en tolueno y posteriormente reacción con cloruro de trimetilestaño, o a partir del ácido [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolil-5-borónico **176** que se preparó por litiación de triazoloisoquinolina **3a** con LDA en THF a  $-40^{\circ}\text{C}$  y posteriormente reacción con triisopropilborato y cuidadosa hidrólisis.

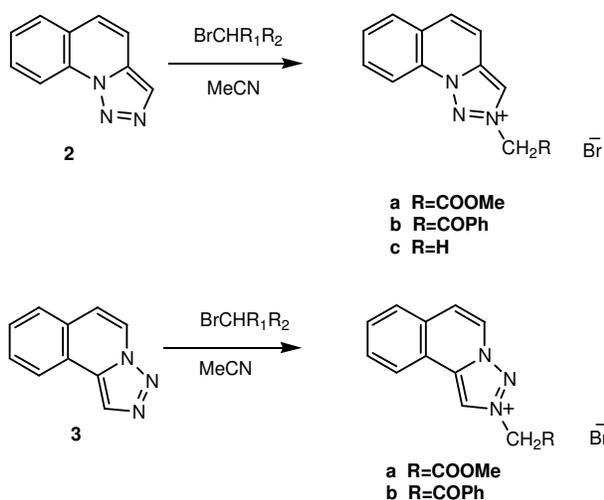
Las reacciones de homoacoplamiento entre el compuesto **175** o el ácido borónico **176** con tetrakis(trifenilfosfina)paladium (0) como catalizador, dan lugar al dímero **173** con rendimiento moderado, mientras que la reacción del ácido triazoloisoquinolina borónico **176** (reacción de Suzuki) con la 5-bromotriazoloisoquinolina dio el dímero **173** con 89% de rendimiento.



### II.3.3.2- REACCIÓN CON ELECTRÓFILOS

En el año 1984, se llevó a cabo por primera vez un estudio sobre la reactividad de la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]quinolina **2** y de la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **3** frente a distintos electrófilos <84JCR(S)140, 84JCR(M)1430, 85JCS(P1)1897>, obteniéndose diferentes resultados en función del tipo de electrófilo utilizado. Tanto la triazoloquinolina **2** como la triazoloisoquinolina **3** se comportan de forma análoga a las triazolopiridinas **1** en sus reacción frente a electrófilos dando bien productos derivados de la cuaternización del nitrógeno N2, derivados de la sustitución electrofílica en la posición 3, o bien productos derivados de apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno.

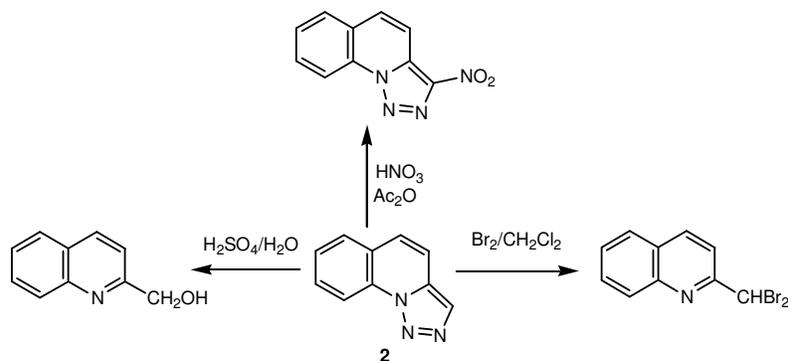
La alquilación de la triazoloquinolina **2** y triazoloisoquinolina **3** usando como agente alquilantes el bromo acetato de metilo y el bromuro de fenacilo en acetonitrilo como disolvente da lugar a las sales correspondientes siendo el N2 el nitrógeno que se ha cuaternizado (Determinación basada en espectros DIFNOE) <97T12765>.



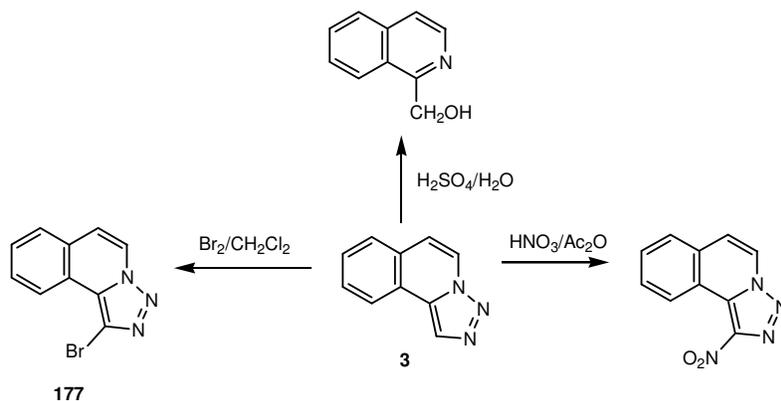
La triazoloquinolina, reacciona con sales de Cu (II) dando lugar a un complejo de coordinación donde también el átomo implicado como dador es el N2.

Por otra parte, la triazoloquinolina **2** se nitra en posición C3, mientras que con otros electrófilos como bromo o ácido sulfúrico acuoso,

da reacción de apertura del anillo triazólico, como se resume seguidamente.

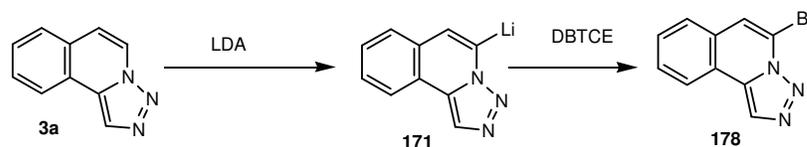


De la misma manera resumimos el trabajo llevado a cabo con la [1,2,3]triazolo[5,1-*a*] isoquinolina **3** <85JCS(P1)1897>. Estos resultados implican una mayor estabilidad del anillo de [1,2,3]triazol en el caso de la triazoloisoquinolina **3** que en el de la triazoloquinolina **2**, ya que este sistema resiste el ataque del bromo, obteniéndose la 3-bromotriazoloisoquinolina **177**. El mismo comportamiento se ha observado en las triazolopiridinas solo en muy bajo rendimiento predominando los productos de apertura <83JCR(S)144, 85JCS(P1)2719, 2004T4887>.

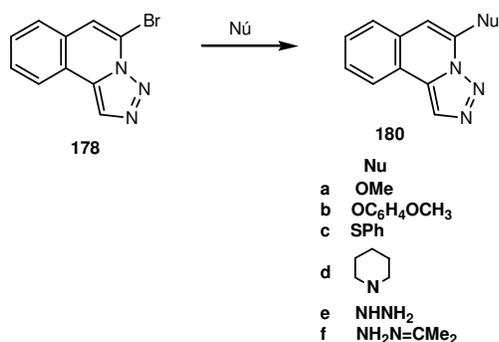


### II.3.3.3- REACCIÓN CON NUCLEÓFILOS

Se conocen reacciones de sustitución nucleófila del bromo en la 5-bromo[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina <87JCS(P1)1865>. Se obtiene el bromo derivado **178** en la posición 5 por adición de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (DBTCE) a una solución del litio derivado de la triazoloisoquinolina **171**.

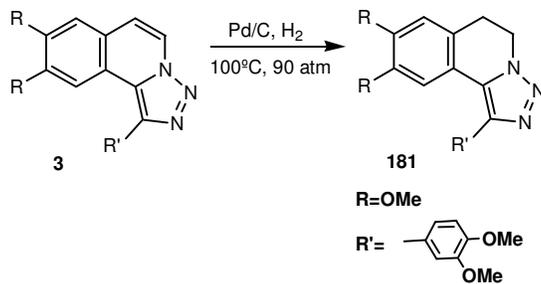


El bromo derivado **178** reacciona con distintos nucleófilos para dar los compuestos **180**. Cabe señalar que los mejores rendimientos se obtienen con nucleófilos nitrogenados cuando se utilizan temperaturas altas.

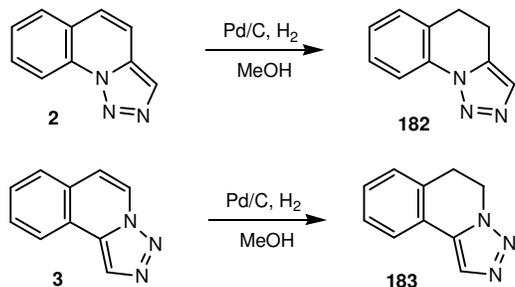


**II.3.3.4- REACCIÓN DE HIDRÓGENACIÓN**

El primer ejemplo que hemos encontrado en la bibliografía sobre la hidrógenación catalítica en [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **3** es el aportado por Reimlinger *et al.*, <75CB3794>, la reducción del derivado de **3** se llevó a cabo a 100°C y 90 atm y se produjo en el enlace C5-C6 del anillo piridínico **181**.



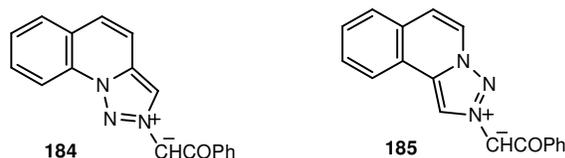
Posteriormente <99T12881> se estudiará la hidrógenación catalítica en [1,2,3]triazolo[1,5-*a*] quinolina **2** y [1,2,3]triazolo[5,1-*a*] isoquinolina **3** a temperatura ambiente y a una presión positiva pequeña, mantenida con un globo, observándose una vez más, la reducción en el anillo de la piridina, en ambos casos, para dar los correspondientes dihidro derivados **182** y **183** respectivamente con buenos rendimientos.



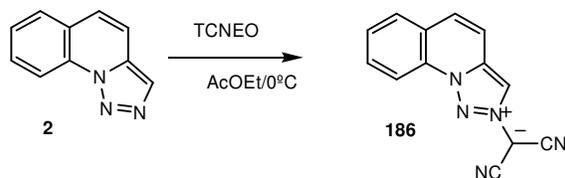
### II.3.3.5- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ILUROS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]QUINOLINIO Y [1,2,3]TRIAZOLO[5,1-*a*]ISOQUINOLINIO

#### II.3.3.5.1- Síntesis

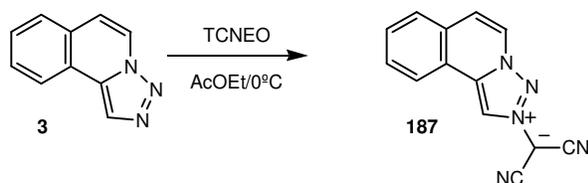
A partir de las sales formadas por reacción de la triazoloquinolina o triazoloisoquinolina con agentes alquilantes y posterior reacción con carbonato potásico anhidro en acetonitrilo seco a temperatura ambiente, se obtuvieron los iluros correspondientes **184** y **185** de intenso color amarillo <97T12765>.



También se sintetizó el iluro de 2-dicianometil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolinio por el método de Linn *et al.*, <63JA2032>, por tratamiento de la triazoloquinolina **2** con TCNEO. La reacción se realizó con acetato de etilo como disolvente a baja temperatura (0°C), obteniéndose el compuesto **186**.



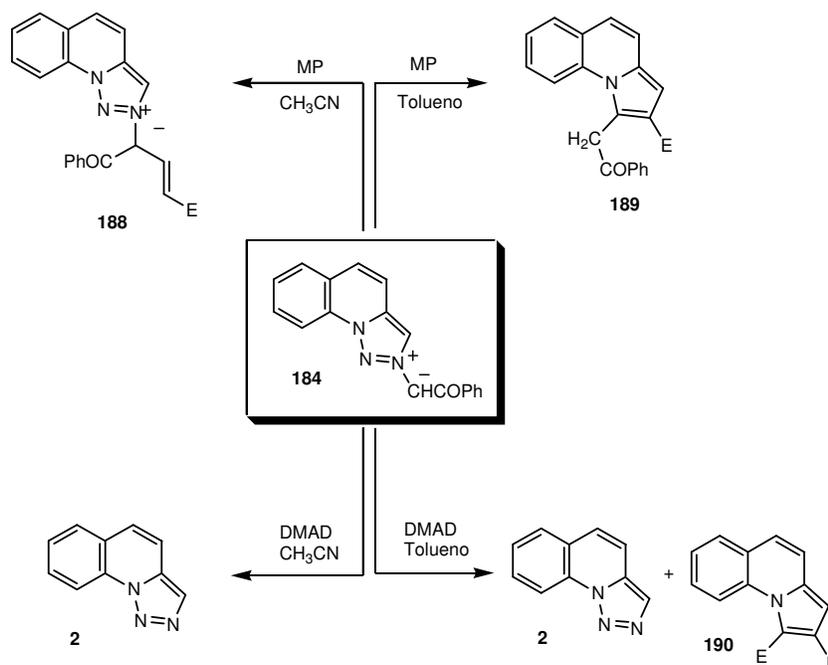
Con el mismo procedimiento se sintetizó el iluro de 2-dicianometil[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolinio **3**.



### II.3.3.5.2- Reactividad frente a dipolarófilos

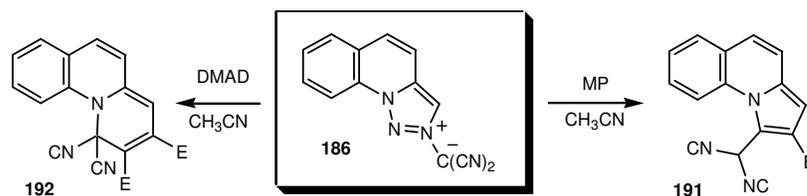
Se ha llevado a cabo un estudio de la reactividad de iluros monosustituídos y disustituídos de triazoloquinolinio y triazoloisoquinolinio frente a dipolarófilos.

Cuando el iluro **184** se hace reaccionar con el propiolato de metilo en acetonitrilo se obtiene un nuevo iluro **188**. Sin embargo cuando se realizara la misma reacción con tolueno como disolvente, se obtiene un resultado diferente, la reacción da lugar al compuesto **189** <97T12765>.

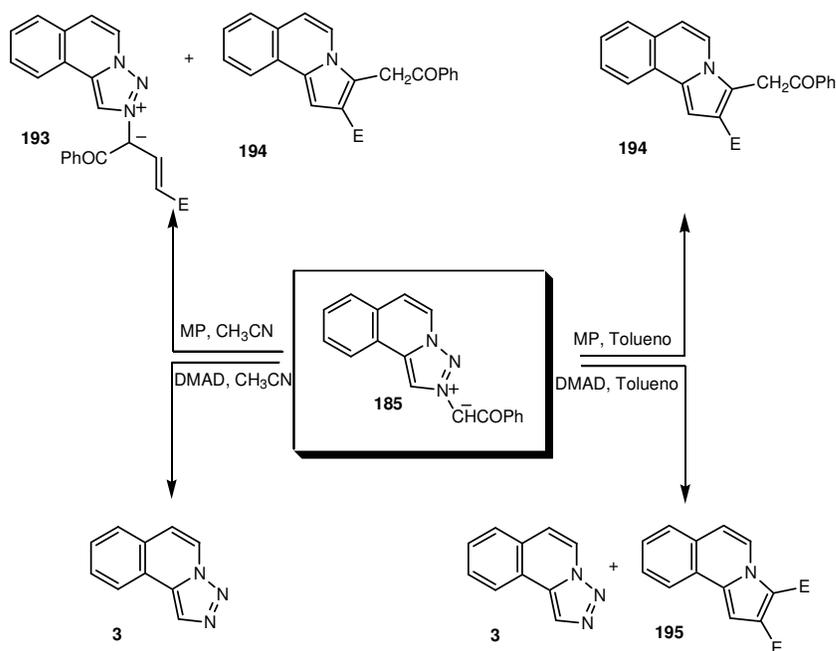


Por otra parte cuando se llevó a cabo la reacción utilizando como dipolarófilo el dicarboxilato de dimetilo (DMAD) en acetonitrilo como disolvente <98T3913>, se obtuvo la triazoloquinolina **2**, mientras que cuando se utiliza tolueno como disolvente se obtuvo junto con la triazoloquinolina **2** (producto mayoritario), el compuesto **190**.

El iluro de 2-dicianometil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina **186** reacciona con el propiolato de metilo en acetonitrilo a reflujo dando lugar al compuesto **191**, mientras que cuando se utiliza DMAD como dipolarófilo se obtiene el compuesto **192**.

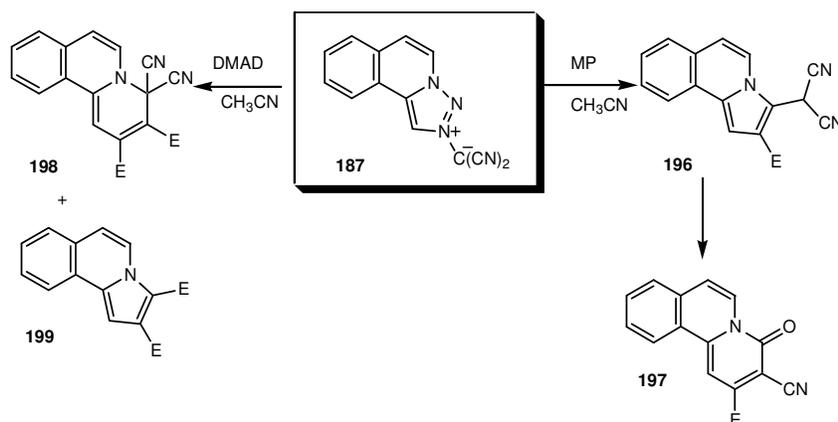


En el caso de la reacción del iluro de 2-benzoilmetil-[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **185** frente al propiolato de metilo (MP) en acetonitrilo como disolvente, se obtuvieron dos productos **193** y **194** como se indica en el siguiente esquema.

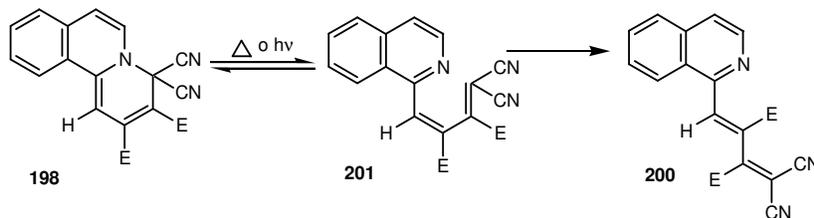


Cuando se utiliza tolueno como disolvente solo se obtiene el compuesto **194**. Si el co-reactivo es DMAD de nuevo los resultados son diferentes dependiendo del disolvente, si la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo se obtiene el **3** y si el disolvente es tolueno el resultado es una mezcla de **3** y **195**.

También se ha estudiado el comportamiento del iluro **187** frente a MP y DMAD. En la reacción con MP se obtiene **196**, compuesto inestable que se descompone en la purificación cromatográfica dando **197**. Cuando el dipolarófilo es DMAD se obtiene una mezcla de **198** y **199**, siendo este el mayoritario.



El compuesto **198** es muy inestable y se transforma en su isómero **200** bajo la influencia de la luz o de la temperatura probablemente a través del dieno con configuración **201**.

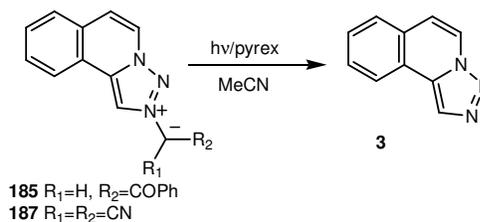
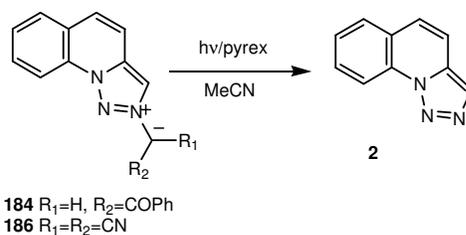


### II.3.3.5.3- Fotoquímica de los iluros de triazoloquinolinio y triazoloisoquinolinio

Hay un estudio de las reacciones fotoquímicas de los iluros de 2-benzoilmetiltriazoloquinolinio **184** y 2-benzoilmetiltriazoloisoquinolinio **185** <2000ARK282> en el que se utilizan las mismas condiciones de irradiación, de temperatura y de disolvente que en el caso de los iluros de triazolopiridinio (ver pagina 55).

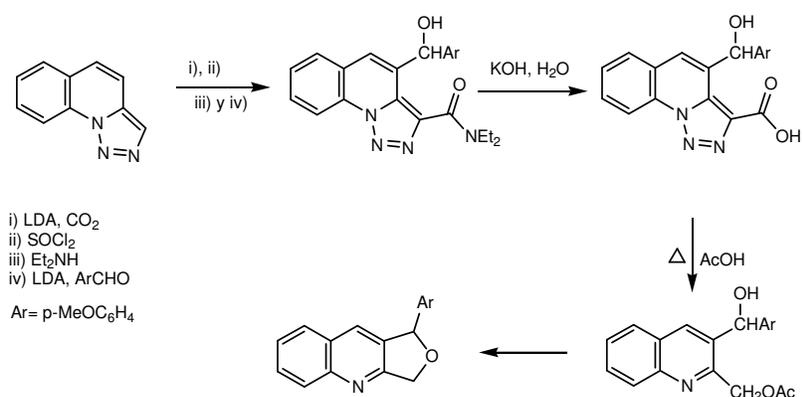
Cuando se irradia el iluro **184** tras 2 horas y media se observa la formación de la triazoloquinolina **2**. Con el iluro **185** se observan resultados semejantes obteniéndose la triazoloisoquinolina **3**.

También los iluros **186** y **187** dan un resultado similar.

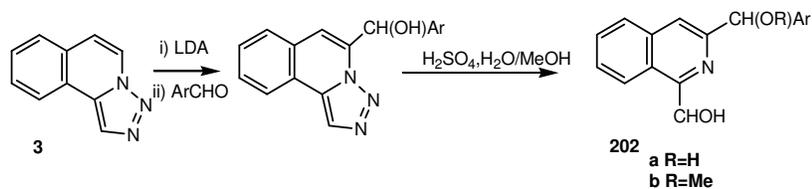


### II.3.3.6- OBTENCIÓN DE QUINOLINAS 2,3-, ISOQUINOLINAS 1,3- Y 3,3-BISISOQUINOLINAS 1,1-DISUSTITUIDAS SIMÉTRICAMENTE

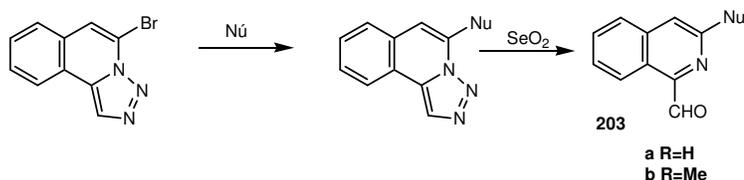
La aplicación secuencial de las reacciones de litiación de la triazoloquinolina en posición C3 seguida de reacción con dióxido de carbono e hidrólisis posterior da lugar al ácido correspondiente <82JOC34>. Este ácido, se transforma en una dietilamida y este grupo orienta la litiación posterior a la posición C5. El litio derivado obtenido reacciona con *p*-anisaldehído obteniéndose el alcohol correspondiente. Un tratamiento hidrolítico seguido de una reacción de apertura del anillo de triazol con ácido acético da lugar a una dihidrofuroquinolina que puede ser considerada como una 2,3-quinolina disustituida.



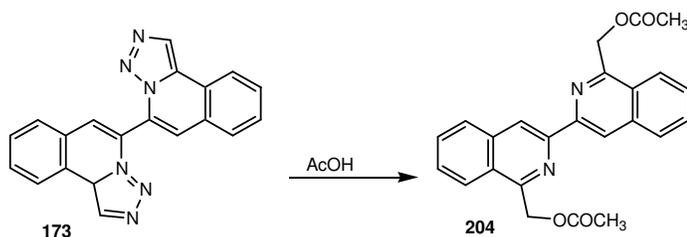
La triazoloisoquinolina por reacción de litiación en C5 y posterior tratamiento con compuestos carbonílicos da triazoloisoquinolinas 5-sustituidas y por reacción posterior con electrófilos se rompe el anillo de triazol generando de este modo isoquinolinas 1,3-disustituidas asimétricamente <85JCS(P1)1897>.



Las reacciones de apertura del anillo de triazol en las triazoloquinolinas 5-sustituidas se dan también con buen rendimiento cuando el sustituyente es un grupo nucleófilo (ver síntesis de estos compuestos en la página 65) de manera que la obtención de isoquinolinas 1,3-disustituidas a partir de [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina es un procedimiento general <85JCS(P1)1897>.



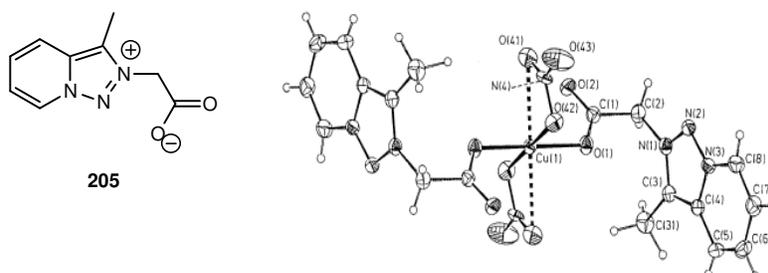
Recientemente se ha publicado un estudio sobre la reacción de apertura del dmero 5,5'-bi[1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina **173** con ácido acético que da lugar al compuesto 1,1'-bi(acetoximetil)-3,3'-biisoquinolina **204** con buen rendimiento <2004ARK42>.



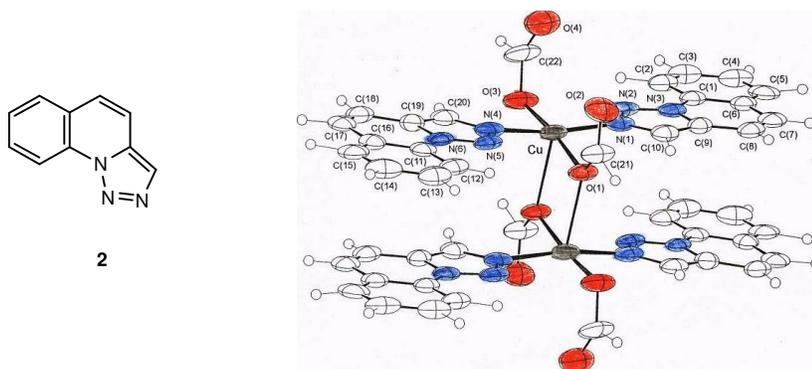
## II.4- QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE LAS [1,2,3]TRIAZOLO [1,5-*a*]PIRIDINAS Y SISTEMAS RELACIONADOS

La utilización de las triazolopiridinas como ligandos polinitrogenados ha sido escasamente estudiada.

En 1996 se estudió un complejo formado entre el 2-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridinio)acetato **205** y Cu(II), con una fórmula molecular de  $[\text{Cu}(\text{mtpa})_2(\text{NO}_3)_2]$ , cuya estructura fue resuelta por difracción de Rayos X, mostrando un cromoforo  $\text{CuO}_2\text{O}'_2\text{O}''_2$  como un octaedro rómbico alargado sin la participación de los nitrógenos N1 en la formación del complejo <96POL3481>.

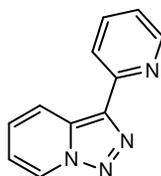
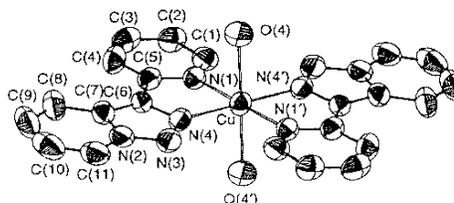


Un sistema benzo análogo, la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina **2** se estudió como ligando frente al formiato cuprico. Se formó un complejo  $[(\text{Cu}(\text{tzq})_2(\text{HCO}_2))_2(\mu\text{-HCO}_2)_2]4\text{H}_2\text{O}$  que fue resuelto cristalográficamente, mostrando un sistema cromofórico  $\text{CuN}_2\text{O}_2\text{O}'$  con una geometría tetrahédrica distorsionada. Los formiatos actúan de puente entre dos especies que forman una unidad dimérica cuadrada plana donde los átomos de Cu se encuentran en posiciones apicales. Medidas magnéticas del complejo dieron un comportamiento antiferromagnético débil <97JCS(D)2033>.



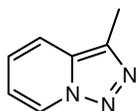
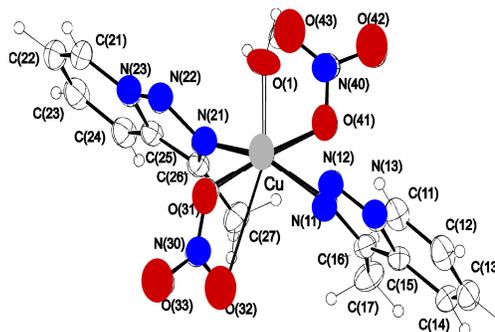
Bataglia y colaboradores <94JCS(D)2651>, obtuvieron unos complejos de Cu(II) y Co(II) con la 3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** como ligando, de estructura  $[ML_2(OH_2)_2][NO_3]_2$  y describieron la estructura cristalina del complejo de Cu(II).

Esta estructura del complejo de Cu responde a un cromóforo  $CuN_4O_2$  donde la triazolopiridina actúa de manera semejante a la bipyridina.

**1c**

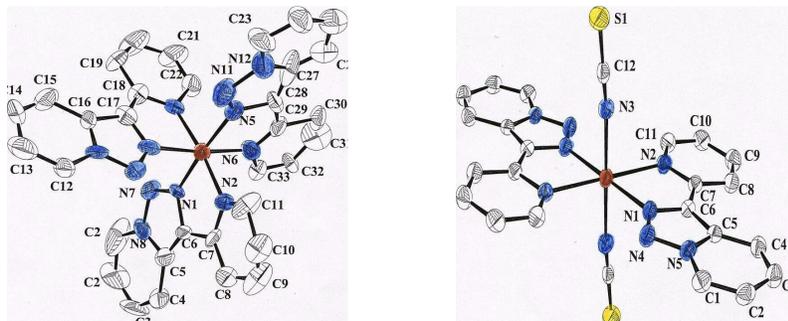
Un complejo de este ligando con Ni(II) ha sido utilizado como indicador fluorescente de “screening” en trabajos de electroquímica combinatoria <98SCI1735>.

En 1999 Abarca y colaboradores <99POL3129> describieron la formación de un complejo de Cu(II) con la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b**. Es un complejo verde esmeralda de fórmula  $[Cu(tp)_2(ONO_2)_2(OH_2)]$  cuya estructura cristalina mostró un octaedro distorsionado con un cromóforo  $CuN_2O_2O'$  actuando los nitratos como grupos bidentados, e interaccionando el átomo de Cu con los N2 de la triazolopiridina.

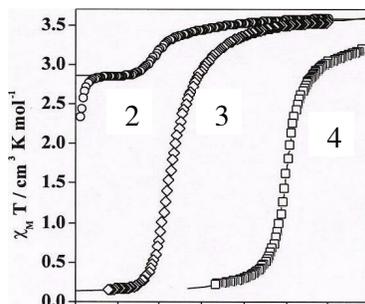
**1b**

Los mismos autores estudiaron la formación de complejos de Fe(II) con la 3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** obteniendo diversos complejos  $[Fe(tzpy)_3(BF_4)_2]$ ,  $[Fe(tzpy)_2(NCS)_2] \cdot S$  siendo

$S=(2CHCl_3, H_2O)$  y  $[Fe(tzpy)_2(NCSe)_2]$ , cuyas estructuras se han resuelto por Rayos X.



Se han estudiado sus propiedades magnéticas y fotomagnéticas encontrando una nueva familia de compuestos con propiedades de “spin-crossover”, es decir capaces de poseer transiciones del Fe(II) desde la configuración de alto spin (paramagnética) a la de bajo spin (diamagnética) <2003IC4782>.



Estos pocos ejemplos muestran las amplias posibilidades del sistema de triazolopiridina y derivados como ligandos polinitrogenados, capaces de formar compuestos con metales que puedan actuar como sensores fluorescentes, sensores electroquímicos o bien que tengan aplicaciones en el campo de los materiales magnéticos.

## **II.5- INTERÉS DE LOS LIGANDOS POLINITROGENADOS**

Durante las últimas décadas se han dedicado grandes esfuerzos a la síntesis y al estudio de moléculas orgánicas que sean capaces de interactuar con otras especies inorgánicas de una manera bien definida, dando lugar a una nueva rama de la química conocida como química supramolecular.

Los inicios de la química supramolecular se deben, precisamente, a la química de coordinación en su sentido amplio, gracias a la síntesis de complejos de metales alcalinos con éteres corona y criptandos, que dio lugar a lo que desde entonces se ha llamado reconocimiento molecular. El concepto de química supramolecular fue introducido por L. M. Lehn en 1978 “Así como la química molecular esta basada en el enlace covalente, la química supramolecular estudia la unión entre moléculas a través de enlaces intermoleculares no covalentes”. También se ha definido como “la química más allá de la molécula, que estudia las entidades organizadas de alta complejidad que resultan de la asociación de dos o más moléculas mediante enlace intermoleculares no covalentes”.

La química supramolecular **<B-95MI-05>** estudia pues, las supramoléculas o entidades supramoleculares, con características tan definidas como las propias moléculas. Siguiendo la terminología de Lehn, la generalización de la química de coordinación para llegar a la química supramolecular se basa en los conceptos de receptor y sustrato. Los receptores moleculares son moléculas orgánicas, formadas por enlaces covalentes, que son capaces de complejar selectivamente iones o moléculas. El sustrato (catiónico, aniónico, o molecular) se unirá a esta molécula receptora utilizando interacciones moleculares no-covalentes, conduciendo a la formación de una nueva entidad o supramolécula. Se puede establecer un paralelismo entre la terminología utilizada en ambas áreas. En química de coordinación se utilizan los conceptos de ión metálico, ligando y complejo, en química supramolecular se utilizarán los conceptos equivalentes de sustrato, receptor y supramolécula.

El concepto de reconocimiento molecular es el principio básico de la química supramolecular de coordinación. Cuando el sustrato es un ión metálico, el reconocimiento molecular expresa la selectividad del receptor frente a este ión y la estabilidad del compuesto formado. Este reconocimiento molecular depende de la geometría del receptor, de sus grupos coordinantes, así como de las tendencias geométricas y coordinantes del sustrato.

Por ello las estructuras ideales de los receptores deben contar con átomos dadores de electrones, con grupos capaces de formar puente de hidrógenos, con anillos aromáticos  $\pi$ -deficientes o  $\pi$ -excedentes necesarios para dar interacciones  $\pi$ -stacking etc.

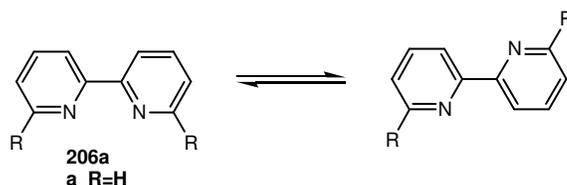
Los compuestos heterocíclicos polinitrogenados reúnen estas características y por ello son sistemas ampliamente utilizados en química de coordinación y en química supramolecular.

Sistemas poliamínicos, piridínicos, bipyridínicos y oligopiridínicos entre otros, han sido ampliamente utilizados en diversas áreas de la química supramolecular buscando nuevas aplicaciones interesantes. Sin embargo, compuestos relacionados estructuralmente y cuyas propiedades y aplicaciones en este campo de la química supramolecular, deben presentar un interés análogo, como los oligocarbonil- y oligometileno piridinas no son conocidos.

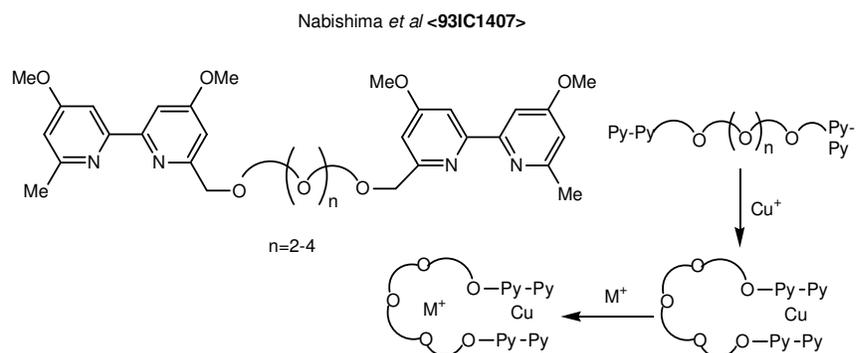
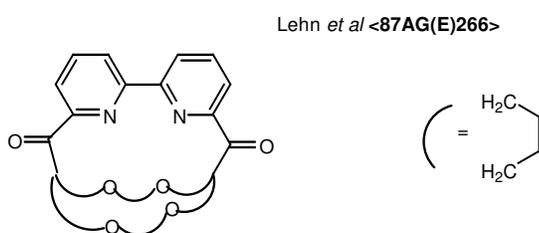
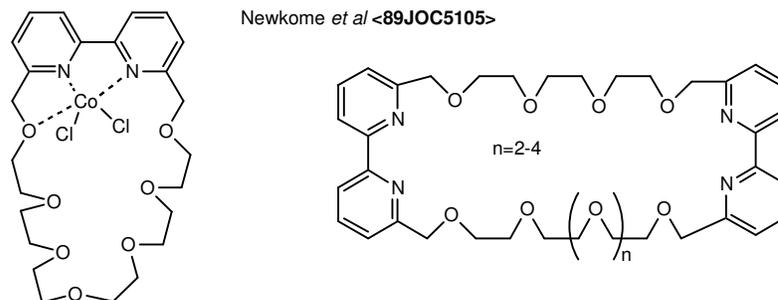
Prescindiendo de las poliaminas que constituyen un área concreta “*per se*” nos centraremos en la revisión de los trabajos llevados a cabo con sistemas bipyridínicos y oligopiridínicos.

### 2,2'-BIPIRIDINAS Y OLIGOPIRIDINAS

Son más de 20000 las referencias sobre las 2,2'-bipyridinas que se pueden encontrar en el SCIFINDER SCHOLAR, siendo de resaltar el indudable interés de estas moléculas para formar complejos metálicos desde que Blau la sintetizó en 1888 <1888CB1077>.



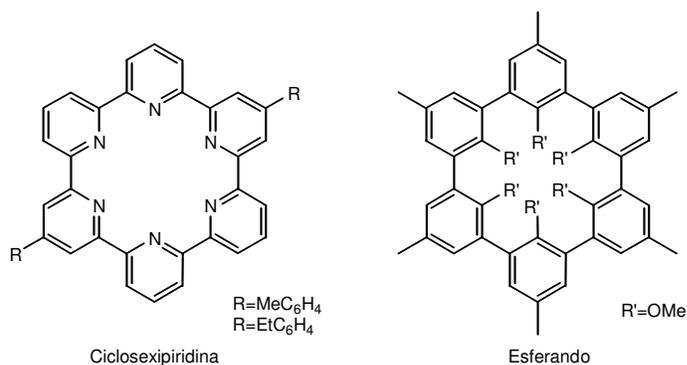
Las 2,2'-bipyridinas-6,6'-disustituidas han sido ampliamente utilizadas como precursores en química supramolecular para la obtención de receptores moleculares. Ejemplos interesantes son los éteres corona obtenidos por Newkome *et al.* <89JOC5105>, Lehn *et al.* <87AG(E)266> o los de Nabishima *et al.* <93IC1407>.



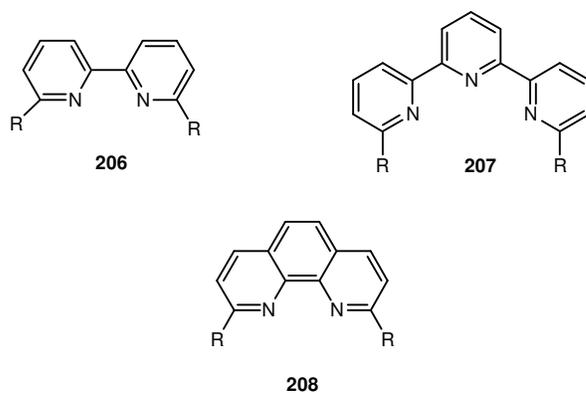
Estos compuestos macrocíclicos poseen una gran capacidad de reconocimiento molecular como consecuencia de la auto-organización y las características cooperativas de las unidades de bipyridina.

El diseño de oligopiridinas y compuestos relacionados ha sido objeto de intensa investigación. Los estudios en síntesis de bipyridinas han permitido el acceso a numerosas oligo-piridinas como por ejemplo,

la ciclosexipiridina, cuya estructura es análoga a los esferanos, y contrariamente a estos últimos, la movilidad conformacional en la ciclosexipiridina le permite una reorganización para alojar en su cavidad metales alcalinos de distintos tamaño **<83TL2707>**.



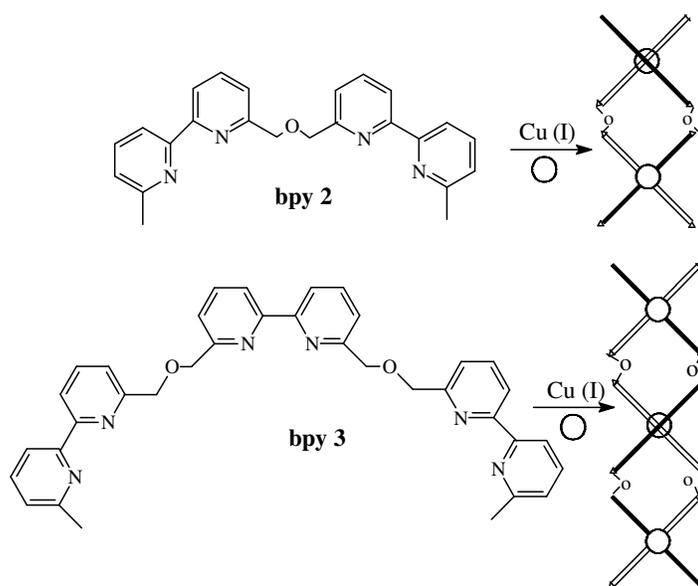
Las subunidades 2,2'-bipiridina-6,6'-disustituidas **206**, las [2,2';6',2'']-terpiridina-6,6''-disustituidas **207**, o 1,10-fenantrolina **208**, y otras oligo-piridinas, son sistemas estudiados particularmente atractivos para la preparación de estructuras supramoleculares **<B-95MI-05>**.



De las muchas y variadas aplicaciones de estos sistemas comentaremos solamente algunas que pueden tener importancia en el contexto de los sistemas polinitrogenados preparados en la presente tesis doctoral.

## HELICATOS

Es bien conocido, que las bipyridinas, terpiridinas y oligopiridinas interaccionan con algunos metales de transición de forma bien definida adoptando espontáneamente una disposición de doble hélice imitando a los ácidos nucleicos <97CRV2005>. Lehn *et al.*, <87PNA2565, 88AG(E)1095> estudiaron la complejación de una serie de oligo-piridinas contiendo de dos hasta cinco unidades de bipyridinas con Cu(I) encontrándose dobles hélices con arquitecturas fascinantes. Estos complejos se conocen con el nombre de helicatos.



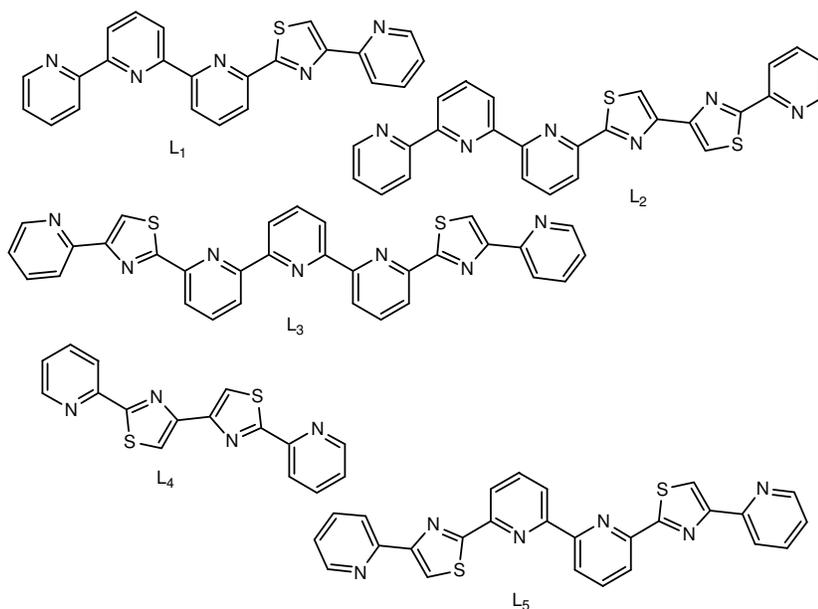
El término helicato fue introducido en la literatura de la química supramolecular por J. M. Lehn en 1987, para designar un nuevo tipo de complejos que formaban doble-hélice gracias a la coordinación de los iones metálicos con determinados ligandos polipiridínicos.

Un helicato es un complejo helicoidal discreto constituido por una o más cadenas covalentes, rodeando y coordinadas a una serie de iones metálicos, que definen el eje de la hélice.

Los helicatos se pueden dividir según el número de cadenas que contiene la hélice. Se conocen con una, dos, tres y cuatro cadenas. Las cadenas pueden ser iguales o diferentes, si cada cadena sólo contiene un

tipo de grupos enlazantes se llama **homotópica** y si contiene más de uno se llama **heterotópica**.

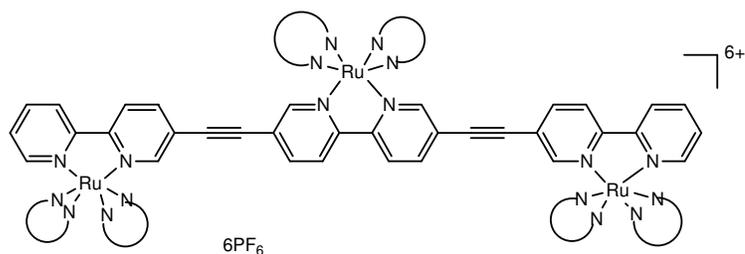
Recientemente Rice y colaboradores <2003ICA207, 2001-JCS(D)550> han publicado la síntesis y la química de coordinación de una serie de ligandos heterotópicos polidentados N-dadores, basados en una mezcla de anillos dadores de piridina y tiazol, sintetizados a partir de 2,2':6',2''-terpiridina, obteniendo diferentes estructuras de complejos dinucleares y trinucleares de doble helicatos con iones de metales de transición.



Además del indudable interés estructural de las oligopiridinas en el campo de la formación de helicatos, los ligandos polinitrógenados son de gran interés tecnológico.

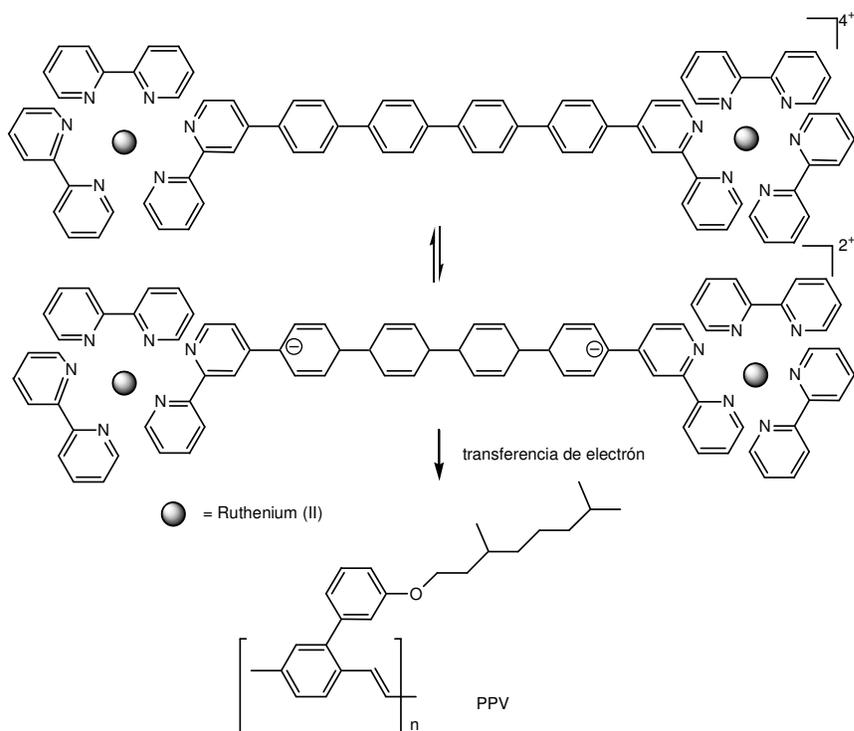
## INTERÉS TECNOLÓGICO

Ziessel y colaboradores han estudiado las oligopiridinas buscando complejos capaces de presentar procesos de transferencia electrónica que pudieran tener aplicaciones en la ciencia de los materiales moleculares.



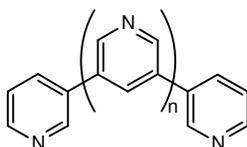
Así el complejo trinuclear de rutenio ha mostrado importantes propiedades fotofísicas <94TL9203, 96TL2011>.

Recientemente, De Cola <2003NAT54> ha descrito un ingenio electroluminiscente, basado en un complejo dinuclear de rutenio usando bipyridinas como ligandos y soportando en un polímero de PPV que permite el cambio de color de rojo a verde en función del voltaje aplicado.



Este mismo grupo ya había descrito un sistema basado en un complejo de cobre y una 4,4'-dimetil-6,6'-difeníl-2,2'-bipiridina que presentaba interesantes propiedades fotofísicas, electroquímicas y electrocrómicas (rojo-verde) <2002CCR253>.

En el campo de la recientemente llamada nanociencia, ciertas oligopiridinas como las descritas por Fojita <2002CC2038, 2002CC2036> son capaces de autoorganizarse en presencia de Pd (II) generando estructuras que pueden considerarse como nanotubos. Estructuras de gran importancia para la creación de canales moleculares presuntamente útiles en el transporte selectivo de iones y moléculas.



Otra aplicación de bipyridinas, terpiridinas y en general oligopiridinas es la capacidad de formar cristales líquidos <2000AG(E)2454> por interacción con metales (Pd, Ru, Re, Cu(I), Ag(I) y con enlaces puentes de hidrogeno, generando estructuras con importantes aplicaciones tecnológicas.

Entre las aplicaciones más interesantes de los ligandos nitrogenados de naturaleza piridínica se encuentran los sensores químicos.

Se entiende por sensor químico molecular a la unión de una molécula (receptor) con otra agrupación química de tal forma que se traduzca en una señal macroscópica medible.

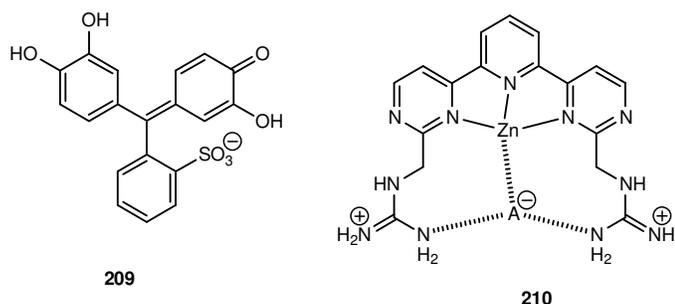
Habitualmente las propiedades químicas medibles son: un cambio de color (sensores cromogénicos), un cambio en la fluorescencia (sensores fluorogénicos) o un cambio electroquímico (sensores electroquímicos).



En los últimos años se ha dedicado mucho esfuerzo experimental al desarrollo de sensores ópticos capaces de supervisar rastro de cantidades de analito.

La capacidad coordinante de los ligandos polinitrogenados (bipiridina, terpiridinas, oligopiridinas) ha hecho que estos sistemas sean excelentes sensores de cationes debido a los cambios cromáticos que se producen al coordinar con unos metales u otros.

Incluso en la determinación de aniones se han empleado ingeniosos sistemas como el descrito por Anslyn y colaboradores <2001JA11296> donde un compuesto formado por violeta de pirocatecol **209** y una terpiridina compleja **210** interaccionan con Zn para dar lugar a un complejo coloreado. La interacción de esta especie con diferentes aniones genera cambios cromáticos que permiten su identificación.



Todos estos antecedentes hacen pensar que los ligandos relacionados con las oligopiridinas, pero con grupos espaciadores son interesantes como helicatos potenciales como sensores.

## SENSORES FLUORESCENTES

Una propiedad observable y medible en tiempo real utilizando una instrumentación que no es demasiado cara y capaz de detectar a menudo niveles muy bajos de concentraciones del analito ( $<10^{-7}\text{M}$ ) es la fluorescencia <2003TH-05>.

El interés es cada vez mayor en los últimos años en la investigación de los sistemas fluorescentes capaces de cambiar sus características fotofísicas bajo ciertas condiciones.

Existen en la actualidad gran cantidad de sistemas moleculares capaces de actuar como sensores. Los sensores fluorescentes son una herramienta imprescindible para visualizar o supervisar los iones de metales en tiempo real en un nivel molecular sin ninguna instrumentación especial, y son aplicables en muchos campos tales como diagnóstico médico, control del medio ambiente, células vivas y electrónicas. Numerosos analitos químicos y bioquímicos pueden detectarse mediante métodos de fluorescencia: cationes ( $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Al^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ , etc), aniones (iones haluro, citratos, carboxilatos, fosfatos, ATP, etc), moléculas neutras (azúcares, por ejemplo la glucosa, etc) y gases ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ , etc). El éxito de los sensores fluorescentes se debe a las ventajas que ofrecen la detección por fluorescencia <89MI-06, 92CSR187> en términos de alta sensibilidad, <96ACR598, 96ACR607, 90MI-08, 94MI-11, 93AG(E)457, 96ACR563, 94ACR409>, selectividad, tiempo de respuesta y observación local (espectroscopia de imagen por fluorescencia) <88MI-05, 92SCI778, 93ACR377>.

Se utilizan muchos términos en el campo de la detección mediante fluorescencia: sensores fluorescentes, quimiosensores fluorescentes, sensores moleculares fluorescentes, moléculas sensoras luminiscentes, sensores luminiscentes, biosensores fluorescentes, sensores ópticos fluorescentes, etc <B-2001MI-17>. Es importante distinguir entre un fluoróforo que señala la presencia del analito mediante cambios en su fluorescencia y el sensor óptico. En principio, un sensor fluorescente es el dispositivo completo, aunque muchas veces se asigne el término de sensor fluorescente también al fluoróforo que cambia su comportamiento como respuesta al analito. En este último caso, para evitar confusiones se recomienda el uso del término sensor molecular fluorescente <B-94MI-04>. Otra distinción que debe tener en cuenta es entre sensores químicos (también llamados quimiosensores) y biosensores. En los primeros la respuesta al analito es de origen abiótico, mientras que los segundos, surgen como una respuesta a una macromolécula biológica. En los sensores moleculares fluorescentes, el fluoróforo es la especie señalizadora, que actúa como transductor de la señal, convirtiendo la información (presencia del analito) en señal óptica expresada en los cambios de las características fotofísicas del fluoróforo. Por el contrario, en un sensor electroquímico, la información se convierte en señal eléctrica.

La síntesis de nuevos sensores es importante como reto para alcanzar cada vez dispositivos más eficientes, pero también por la constante búsqueda de mayor sensibilidad en la detección de metales

pesados y/o tóxicos, cuyos límites de detección estabilizados por las legislaciones medio ambientales son siempre muy estrictos.

Los cationes divalentes de la serie 3d se encuentran en la línea fronteriza de clasificación entre centros metálicos duros y blandos <63JA3533> y muestran una gran afinidad hacia los átomos dadores de nitrógeno, tanto con hibridación  $sp^3$  (aminas) como  $sp^2$  (piridinas).

### **INTERACCIÓN CON METALES:**

La detección de cationes ha sido siempre uno de los grandes retos de químicos, biólogos, bioquímicos clínicos y científicos en general <B-96MI-10>. Iones metálicos como el sodio, potasio, magnesio y calcio están implicados en procesos biológicos tales como la transmisión de impulsos nerviosos, contracción de los músculos, regulación de la actividad celular, etc <85JBC3440>.

El ión de zinc es un catión bivalente importante en sistemas biológicos y juega un papel importante en el cuerpo humano, es un componente esencial de muchas enzimas que desempeñan importantes funciones en la regulación enzimática, expresión génica, neurotransmisión, etc. Por otra parte el ión del zinc es también un factor contributivo en desórdenes neurológicos tales como la epilepsia y la enfermedad de Alzheimer.

En medicina, la simple detección de cationes, como  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  y  $Li^+$ , en sangre y orina, permite diagnosticar rápidamente algunas enfermedades importantes <2000CCR201>. Por ello una pronta detección de estos metales evitaría problemas mayores.

Como ya se ha indicado anteriormente en el diseño de un sensor fluorescente se deben tener en cuenta tanto las características del receptor como las de la unidad fluorescente <2000CCR85>. Cuando el sustrato es un ión metálico, la estabilidad del complejo catión-ligando, depende de muchos factores: naturaleza del catión y del disolvente, temperatura, fuerza iónica, pH, competitividad con otros cationes presentes, etc. Es por ello que las características del receptor (topología del ligando, número y naturaleza de los heteroátomos o grupos complejantes deben adecuarse a las del sustrato (diámetro iónico, densidad de carga, número de coordinación, naturaleza intrínseca) de acuerdo con los principios generales de la química de coordinación. Además, la energía de la interacción metal-ligando es un factor determinante en la selectividad, sobre todo cuando los sustratos son iones metálicos de transición <B-99MI-15>.

## INTERACCIÓN CON ANIONES:

El interés por la complejación selectiva de aniones reside en el importante papel que éstos desempeñan en los sistemas biológicos <**B-97MI-11**>. Así por ejemplo, el 70-75% de sustratos y cofactores implicados en la química de la vida son especies cargadas negativamente. En los sistemas naturales, los aniones tienen relación directa no sólo con la actividad de los enzimas <**74MI-02**>, sino también con el transporte hormonal, la síntesis de proteínas y la regulación de ADN entre otros ejemplos clásicos de reconocimiento de sustratos aniónicos son las enzimas carboxipeptidasa y la súper óxido dismutasa <**89ACR62, 91MI-09, 92CCR309, 82MI-03, 86JBC13000, 89MI-07, 86MI-04, 83NAT284**>. Es por ello que la comprensión de la interacción que se produce con sustratos aniónicos prima a la hora de diseñar nuevos receptores abióticos.

Los aniones se presentan en gran variedad de geometrías y debido a la estructura poliatómica de la mayoría de ellos, su tamaño es mucho mayor comparando con los cationes metálicos <**88CRV1475**>.

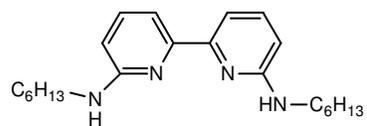
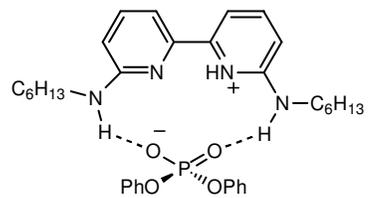
La presencia de pares de electrones solitarios en los aniones permite que éstos actúen como aceptores de enlace de hidrógeno. Esta basicidad de Lewis es una característica intrínseca y puede aprovecharse como tipo de interacción fundamental en la construcción de receptores para estos sustratos.

Los aniones presentan esferas de coordinación saturadas y sólo se les puede reconocer a través de interacciones electrostáticas y fuerzas intermoleculares débiles. Además, como dificultad añadida, algunos aniones sólo existen en un intervalo de pH restringido, tienen un campo de existencia limitado, lo cual es un problema para su reconocimiento especialmente en el caso de receptores con grupos funcionales de tipo amino, cuya carga positiva viene condicionada por la acidez del medio.

Entre los aniones de interés biológico, merecen especial atención las entidades fosforiladas pues intervienen en procesos fundamentales que van desde la replicación génica a la transducción de energía <**B-86MI-02**>. De entre ellos cabe destacar los nucleótidos polifosfatados y en particular las mono-, di-, y trifosfato de adenosina, ya que son los componentes básicos en la bioenergética de todos los organismos vivos, y en sus cadenas polifosfato se encuentra el centro de almacenamiento y transferencia de energía química.

Aunque la biperidina, terpiridina etc, no son generalmente compuestos fluorescentes algunos derivados muestran fluorescencia con

altos rendimientos cuánticos. Así, la biperidina **211** ha sido empleada por Araki <97JCS(P2)1805> para detectar difenil fosfato **212**.

**211****212**

# *III.- RESULTADOS Y DISCUSION*

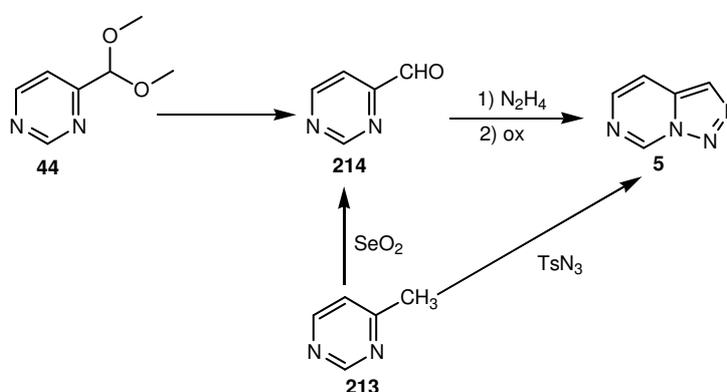
*III.1- SÍNTESIS Y REACTIVIDAD  
DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA*

### III.1.1- SÍNTESIS Y ESTUDIOS ESPECTROSCÓPICOS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*c*]PIRIMIDINA.

Una vez estudiada la bibliografía, nos planteamos la síntesis de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** por tres rutas alternativas la comparación de los rendimientos y el estudio detallado de sus propiedades espectroscópicas.

- El método descrito en la literatura de Maury *et al.*, <78JHC1041> incorporando pequeñas modificaciones en las últimas etapas (ver pg 15).
- Preparación del 4-pirimidilcarboxaldehido a partir de la 4-metilpirimidina por oxidación con  $\text{SeO}_2$  y seguir como en el método (a).
- Aplicar a la 4-metilpirimidina las reacciones de Regitz *et al.*, <66CB2918, 69CB2216> y Takaya *et al.*, <72JOC2022>, descritas para la síntesis de las triazolopiridinas **1** y que consisten en la reacción de la correspondiente alquilpiridina con *p*-tosilazida. El éxito de esta metodología permitiría sintetizar en un único paso la triazolopirimidina **5**.

Las tres alternativas se esquematizan seguidamente:



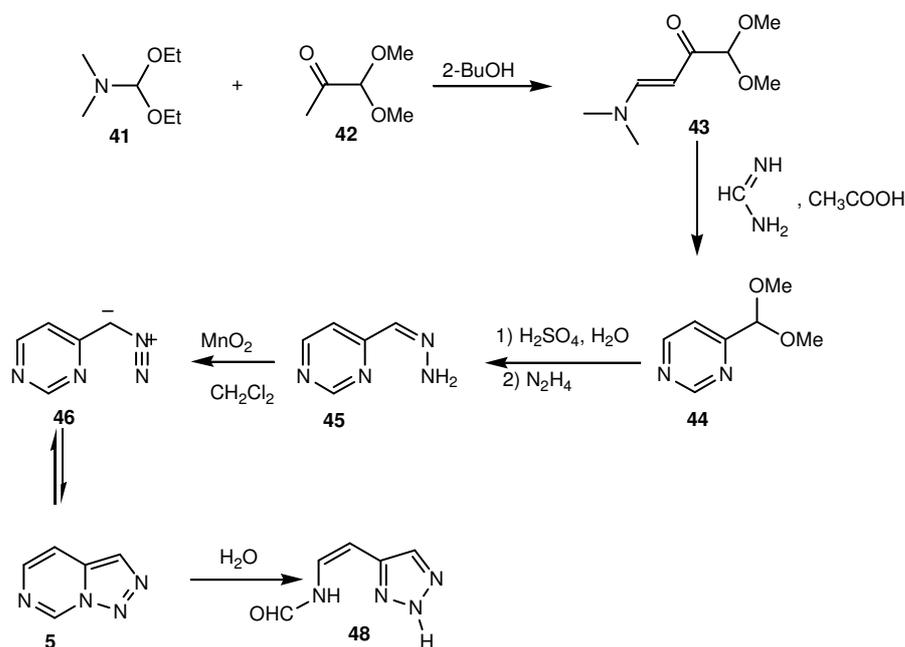
### **III.1.1.1- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA**

El primer método utilizado para su preparación, fue el de Maury *et al.* <78JHC1041>, que consta de cuatro etapas, la primera consiste en la síntesis de 1,1-dimetoxi-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **43** por condensación del dietilacetal de la dimetilformamida **41** y el dimetilacetal del metilglioxal **42**, dando un crudo que se purificó por destilación a vacío, obteniéndose un aceite rojo-oscuro identificado como 1,1-dimetoxi-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **43**, con un 69% de rendimiento.

La segunda etapa es la condensación de 1,1-dimetoxi-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **43** y acetato de formamidina, dando lugar a un aceite rojo-oscuro identificado como el dimetilacetal del 4-pirimidin carboxaldehído **44**, con un 71% de rendimiento. Posteriormente el compuesto **44** se hizo reaccionar con ácido sulfúrico en agua e hidrazina hidratada para dar la hidrazona del 4-pirimidin carboxaldehído **45**, que es un sólido amarillo, obtenido con un 82% de rendimiento. En esta etapa hemos hecho un cambio respecto al método de Maury, hemos utilizado la misma cantidad de agua que de hidracina hidratada en lugar del doble, mejorando el rendimiento.

La última etapa es la oxidación de la hidrazona **45**. Hemos hecho también una variación al método de Maury oxidando con dióxido de manganeso en diclorometano como disolvente, en vez de tetraacetato de plomo en benceno ya que ambos compuestos son cancerígenos, dando lugar a la formación de [1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidina **5**. Este compuesto se purificó por cristalización en ciclohexano o en acetato de etilo-hexano. La triazolopirimidina **5** es inestable en estado sólido y en disolución, y se transforma poco a poco en la forma hidratada **48**, (posteriormente comentaremos esta reacción).

Por este método es posible obtener cantidades superiores a los 5g de triazolopirimidina con un rendimiento global del 30%.



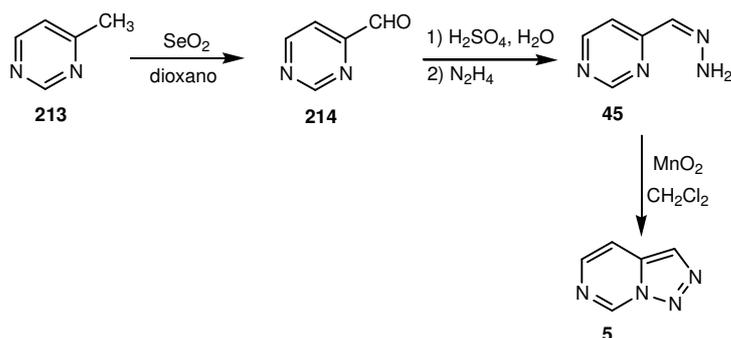
El segundo método de síntesis de triazolopirimidina se basa en la preparación del 4-pirimidilcarboxaldehido **214** directamente a partir de la 4- metilpirimidina **213**.

La síntesis de 4-pirimidilcarbaldehido **214** se ha llevado a cabo por reacción de 4-metilpirimidina y dióxido de selenio en dioxano como disolvente, obteniéndose el 4-pirimidilcarbaldehido **214** con 68% de rendimiento. J. L. Wong y colaboradores <65JOC2398> no pudieron obtener este aldehído por oxidación con dióxido de selenio y solo llegaron a él a través de una reducción del 4-pirimidil carboxilato de etilo, describiendo este aldehído como muy inestable. Sin embargo la experiencia del grupo de investigación en el que me integro en oxidaciones similares, con dióxido de selenio en dioxano como disolvente y a 110°C, hizo que se intentara la aplicación de esta metodología a la oxidación de la 4-metilpirimidina, controlando el curso de la reacción por c.c.f., para evitar la sobre oxidación que da lugar a la obtención del ácido 4-pirimidilcarboxílico.

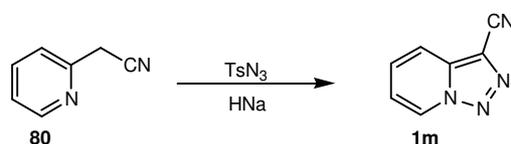
Aunque esta vía es más corta, la preparación del aldehído conlleva algunos problemas, como la oxidación ya comentada, que puede

darse incluso con el aire, obligando a una purificación difícil, por lo que por este camino no puede obtenerse cantidades muy grandes. (1-5g)

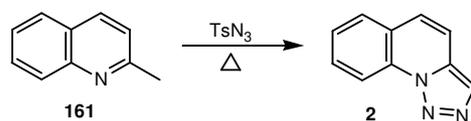
La segunda etapa es la condensación del 4-pirimidilcarbaldehído **214** e hidracina hidratada, en ácido sulfúrico diluído, dando un sólido que se identificó como la hidrazona del 4-pirimidilcarbaldehído **45**, con un 60% de rendimiento. La última etapa fue análoga a la descrita anteriormente. Rendimiento global 23%.



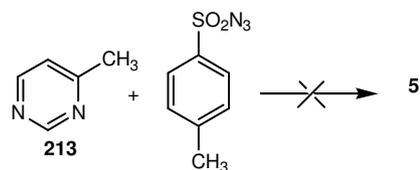
La tercera ruta intentada se basa en la aplicación del procedimiento descrito por Regitz *et al.*, <66CB2918, 69CB2216> para la síntesis de triazolopiridinas y que se basa en la reacción de una alquilpiridina **80** con tosilazida.



Abramovich y Takaya <72JOC2022> también llevaron a cabo la síntesis de triazoloquinolinas **2** calentando la quinaldina **161** con tosilazida en ausencia de base.



En nuestro caso usando la 4-metilpirimidina **213** y el procedimiento experimental de Abramovich y Takaya, se podía en principio obtener la triazolopirimidina **5**, sin embargo todos los intentos llevados a cabo fueron infructuosos aislando únicamente la *p*-metilbencenosulfonamida.



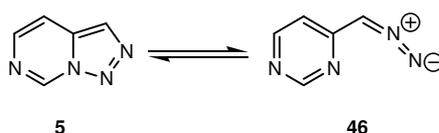
Debido a los riesgos inherentes al uso de azidas no proseguimos estudiando esta vía sintética.

### III.1.1.2- PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS

En el trabajo de Maury y colaboradores <78JHC1041> en el que se sintetizó este sistema por primera vez se describen sus espectros de UV, IR y RMN  $^1\text{H}$  de 60MHz, aunque con poca profundidad.

La [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** muestra en UV (heptano) absorciones a 266, 273, 294, 301, 309, 323 y 340 nm con coeficientes de extinción  $\log \epsilon = 3.75, 3.66, 3.20, 3.21, 3.21, 3.08, 2.65$ , las últimas bandas a 294-340 nm muestran claramente la estructura fina de la banda de absorción asociada al sistema aromático ( $n-\pi^*/\pi-\pi^*$ ). Aumentando la polaridad del disolvente y registrando el espectro con cloroformo solo se observan tres bandas a 267 ( $\log \epsilon = 3.87$ ), 276 ( $\log \epsilon = 3.79$ ) y 296nm ( $\log \epsilon = 3.38$ ) observándose la desaparición de las bandas correspondientes a la estructura fina.

Por espectroscopia de IR lo más destacable es que no se observan absorciones en la zona de 2000 a 2200  $\text{cm}^{-1}$  descartando la presencia en estado sólido del posible tautómero de cadena abierta **46**.

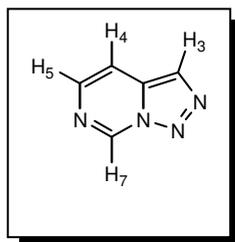


El espectro muestra dos bandas a 3117 y 3059  $\text{cm}^{-1}$  de intensidad pequeña atribuibles a vibraciones de tensión C-H y presenta un fuerte absorción a 1614  $\text{cm}^{-1}$  que puede asignarse a vibraciones de tensión C=N, o bien C=C, el resto de las absorciones no presentan mucho interés desde un punto de vista estructural.

Nosotros hemos revisado los datos de RMN  $^1\text{H}$  con aparatos de 300 y 250 MHz encontrando ligeras variaciones con los desplazamientos químicos descritos.

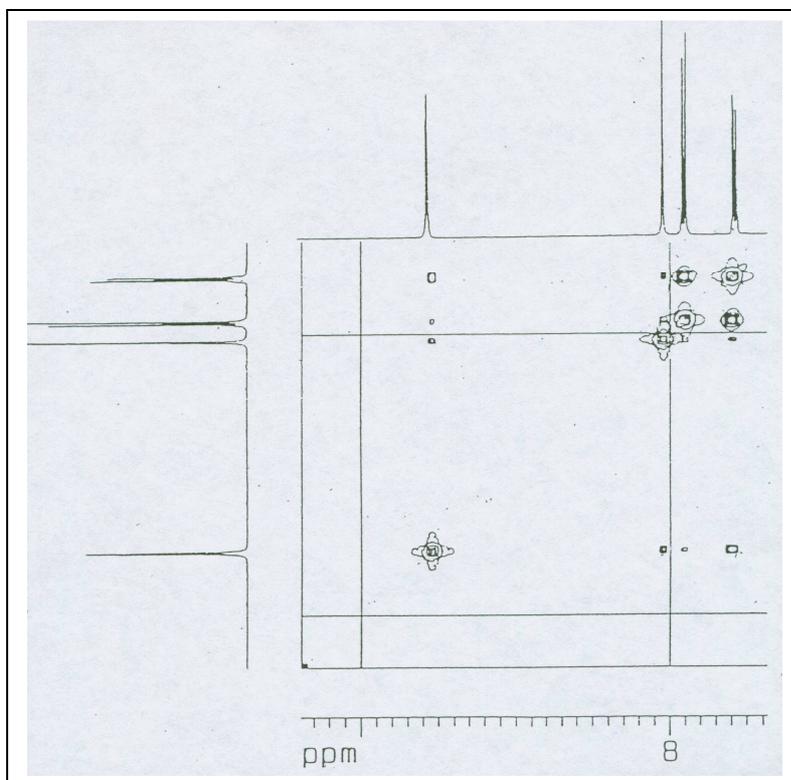
**Tabla III.1:** Desplazamientos químicos y constantes de acoplamientos en RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO-d}_6$ .

	$\delta\text{H3}$	$\delta\text{H4}$	$\delta\text{H5}$	$\delta\text{H7}$	$\text{J}_{3,7}$ (Hz)	$\text{J}_{4,5}$ (Hz)	$\text{J}_{4,7}$ (Hz)	$\text{J}_{5,7}$ (Hz)
<b>60MHz</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	8.18	7.72	8.05	9.68	0.6	6.7	1.6	-
<b>60MHz</b> ( $\text{DMSO-d}_6$ )	8.39	7.97	8.00	10.0	-	7.5	-	-
<b>300MHz</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	8.04	7.59	7.91	9.54	0.75	6.3	1.68	-
<b>250MHz</b> ( $\text{DMSO-d}_6$ )	8.30	7.97	8.02	10.0	-	7.9	-	1.3



Se observa en la tabla III.1, que los desplazamientos en  $\text{DMSO-d}_6$  cambian menos al aumentar la sensibilidad del aparato que los realizados en  $\text{CDCl}_3$ .

En cuanto a los acoplamientos, se recogen las constantes que se pueden medir en los espectros. Para confirmar estas interacciones se ha hecho un espectro de correlación COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) (ver figura), que efectivamente corrobora los acoplamientos indicados, incluido entre los hidrógenos H5 y H7, observándose además acoplamiento entre el protón H3 y el protón H4 cuya constante no se puede medir en el espectro.

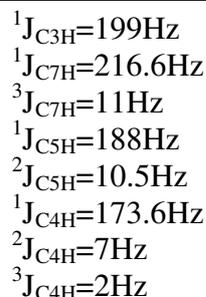
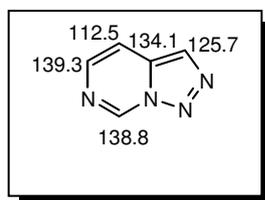
Espectro de correlación COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ 

Una experiencia con  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  mostró que los protones que más se desplazaron son H5 y H7, indicando una coordinación por el N6 pirimidínico.

**Tabla III.2:** RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 5

	H3	H4	H5	H7
<b>5</b>	8.05	7.6	7.9	9.5
<b>5+Eu(FOD)<sub>3</sub></b>	8.2	7.7	8.3	10.0

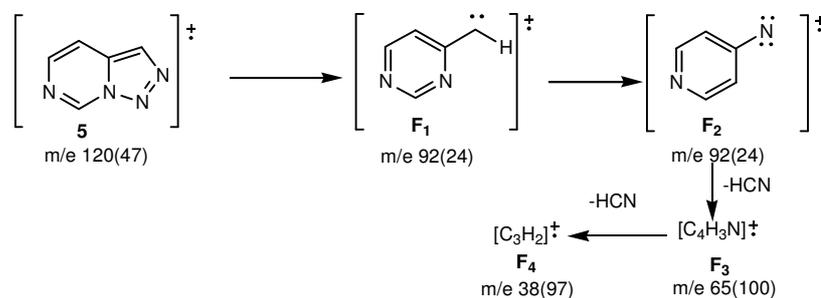
En 1982 Maury *et al.*, <82BSB153> describieron el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Bruker 80) estudiando el espectro completamente desacoplado y el completamente acoplado haciendo las siguientes asignaciones.



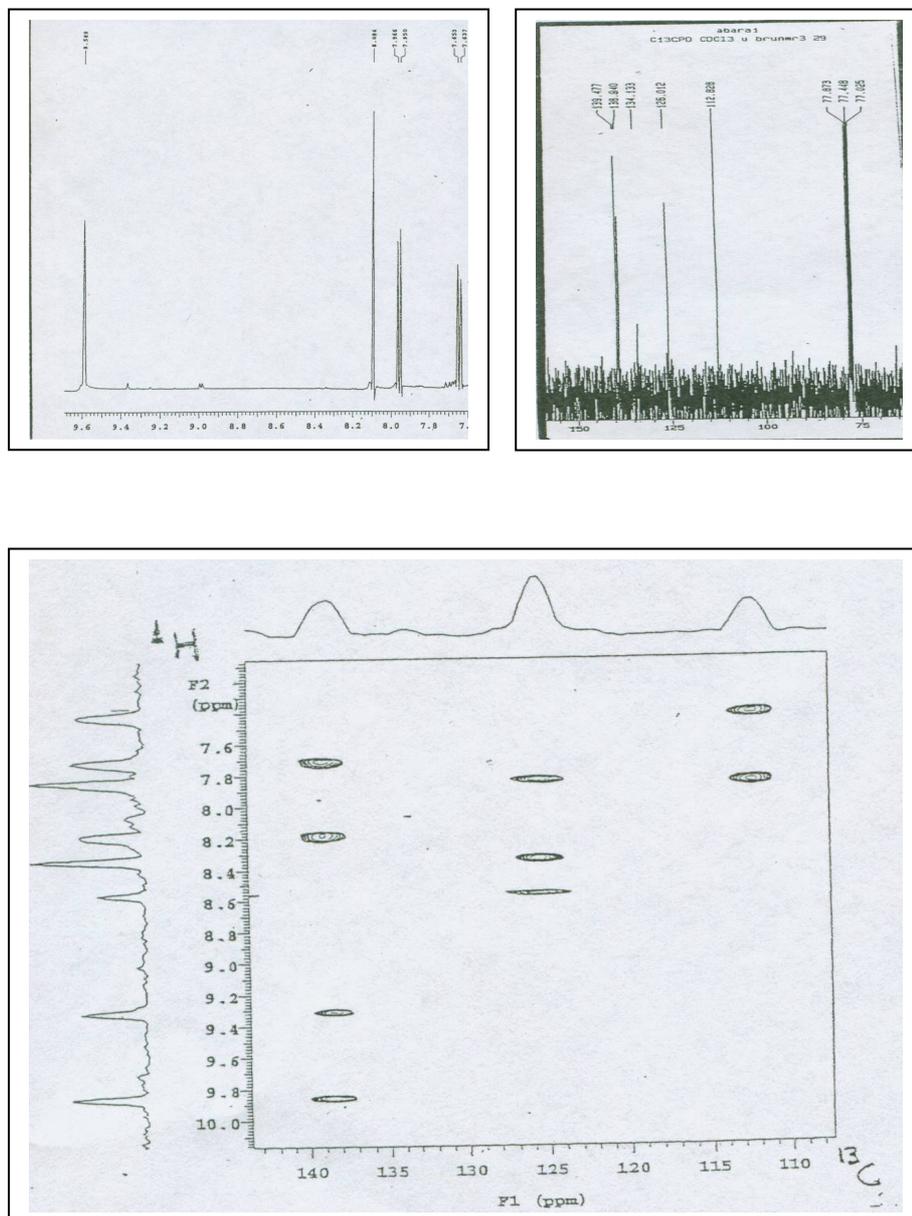
*no se dan los acoplamientos de  $\text{C}_{3a}$ .*

Con el fin de corroborar estas asignaciones se ha llevado a cabo un espectro bidimensional HMQC que mostró los acoplamientos a  $^1J_{\text{CH}}$  estando de acuerdo con la asignación de Maury.

El espectro de masas de impacto electrónico del compuesto **5** que se encuentra descrito, aunque no analizado en el trabajo de Maury y colaboradores, presenta los siguiente fragmentos:  $m/e$  121( $\text{M}^+$ , 15), 120( $\text{M}^+$ , 47), 92(24), 66(12), 65(100), 64(27), 38(97). Se han interpretado las fragmentaciones de la siguiente manera: En la primera fragmentación se observa la pérdida de nitrógeno generado el 4-pirimidilcarbeno  $\text{F}_1$  que se interconvierte en piridilnitreno  $\text{F}_2$  como es conocido que ocurre en el caso de las triazolopiridinas <68TL6149>.  $\text{F}_2$  por pérdida de HCN genera el ion  $\text{F}_3$  a  $m/e$  65(100) que es el fragmento más importante del espectro. Otra pérdida de HCN genera el ion  $\text{F}_4$  a  $m/e$  38(97) como se muestra en el siguiente esquema:



*Análisis espectroscópico de la triazolopirimidina  
RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y HMQC*

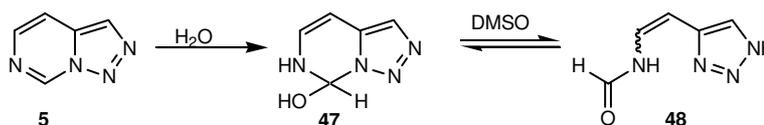


### III.1.2- REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*c*]PIRIMIDINA

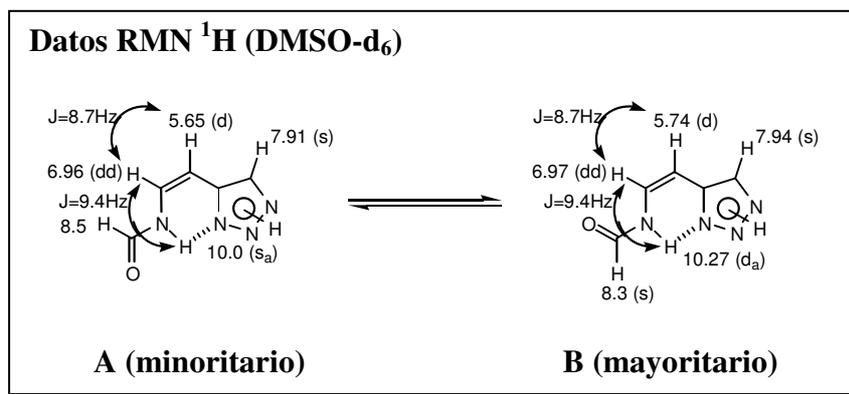
El siguiente objetivo cubierto en este trabajo ha sido el estudio de la reactividad de la triazolopirimidina **5** frente a diferentes electrófilos y nucleófilos. El estudio resultó difícil debido a la poca estabilidad de la triazolopirimidina **5** en presencia de trazas de agua, este problema se tratará en primer lugar, ya que ayuda a la comprensión de las demás reacciones. Posteriormente se estudian las reacciones con electrófilos y en último lugar las reacciones con nucleófilos.

#### III.1.2.1- ESTABILIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*c*]PIRIMIDINA -REACCIÓN CON AGUA-

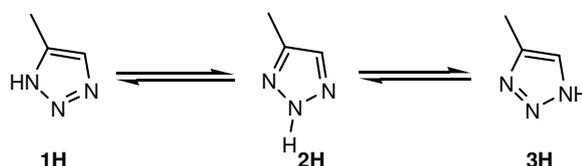
Ya en la publicación en la que se sintetizó por primera vez este compuesto <78JHC1041> se indica que la triazolopirimidina **5** no es un producto muy estable, y que en solución de DMSO o CHCl<sub>3</sub> con trazas de ácido se obtiene un hidrato covalente **47** que está en equilibrio con el tautómero abierto **48**.



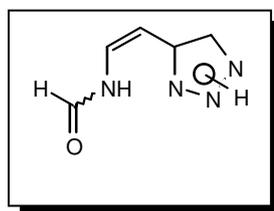
El mismo hidrato **48** se obtiene en la purificación de **5** por cromatografía de columna de alúmina usando benceno como eluyente. La asignación tentativa de la estructura como el tautómero **48** la hacen los autores apoyados en la información del espectro de IR, sobre todo por la presencia de una banda de absorción de amida a 1651cm<sup>-1</sup>. Indicando también que el espectro de RMN <sup>1</sup>H de 60MHz presenta demasiadas señales y algunas de ellas demasiado anchas o débiles para permitir una asignación no ambigua. Para resolver esta ambigüedad hemos estudiado detenidamente el espectro de RMN <sup>1</sup>H de 250MHz observando que aparecen dos especies con señales de desplazamientos muy similares. Tanto la mayoritaria como la minoritaria, presentan un acoplamiento de los protones olefínicos de 8.7Hz lo que indica claramente una configuración cis del doble enlace.



La presencia de rotámeros debidos al grupo formamida justifican las señales observadas. Resulta muy difícil asignar una estructura a cada rotámero debido a las pequeñas variaciones que presentan entre ellos, por lo que la asignación **A**(menor) **B**(mayor) se hace admitiendo que en las formamidinas monosustituidas el conformero más estable es el que el sustituyente se encuentra en posición *s-cis* respecto al átomo de oxígeno del carbonilo <**B-2000MI-16**>. De los tres tautómeros que puede presentar el anillo de triazol, se asume que el 2H es el predominante de acuerdo con los datos de la bibliografía <**84CHEC-I(5)691**, **96CHEC-II(4)28**>.



En conclusión, el compuesto denominado “hidrato covalente” por Maury es una formamida en la que se observan los dos rotámeros del grupo formilo con una estereoquímica *cis* en el doble enlace.

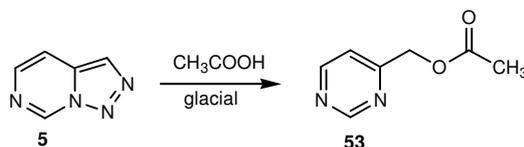


En nuestro grupo, se ha comprobado que la triazolopirimidina **5** no es estable en presencia de humedad, ni en estado sólido, ni en solución. La inestabilidad se manifiesta rápidamente cuando se disuelve la triazolopirimidina **5** en un disolvente que contiene agua, apareciendo inmediatamente el compuesto hidratado. Este hecho ha dificultado mucho el trabajo con la triazolopirimidina **5** ya que durante las reacciones y en la purificaciones, si los disolventes no están completamente secos se forma inmediatamente el hidrato covalente.

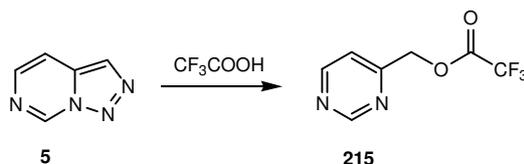
### III.1.2.2- REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

#### III.1.2.2.1-Reacción con ácido acético glacial

En primer lugar se repitió la reacción entre el sustrato [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** y el ácido acético glacial ya descrita, la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas obteniéndose la acetoximetil pirimidina **53** formada por apertura del anillo triazólico y pérdida de nitrógeno, como un aceite prácticamente puro con un 94% de rendimiento, estando de acuerdo con lo descrito por Maury y colaboradores <82BSB153>



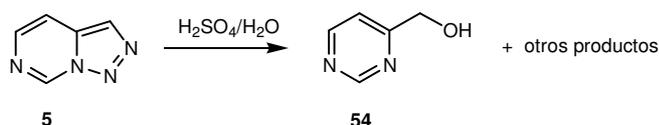
Un resultado similar se obtuvo por reacción, en un tubo de resonancia, de la triazolopirimidina **5** y ácido trifluoroacético. El compuesto formado presenta en RMN <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> un doblete a δ9.2 y un doblete a δ8.82 ppm correspondientes a los protones H2 y H6 respectivamente, mientras que el H5 se observa a δ7.43 como un doblete J<sub>1</sub>=5.1Hz, J<sub>2</sub>=0.6Hz. El metileno se presenta a δ5.43, 0,2 ppm más desapantallado que en el caso del acetato (ver parte experimental).



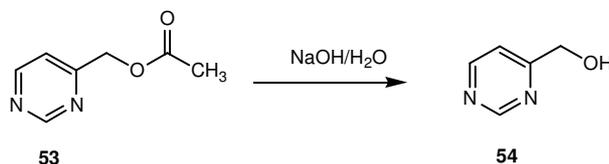
Este resultado no está de acuerdo con lo descrito por Mauri *et al.*, <78JHC1041>, ya que ellos obtuvieron el hidrato **48** en estas condiciones.

### III.1.2.2.2- Reacción con ácido sulfúrico diluído

En segundo lugar se utilizó el ácido sulfúrico diluído ( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ). El tratamiento de **5** con ácido sulfúrico diluído dio una mezcla compleja de difícil manipulación, que no pudo purificarse. Estudios de RMN  $^1\text{H}$  muestran que la 4-hidroximetilpirimidina **54**, está como producto principal en la mezcla. Este producto ya había sido descrito <74AJC2251> y los datos de RMN coinciden.

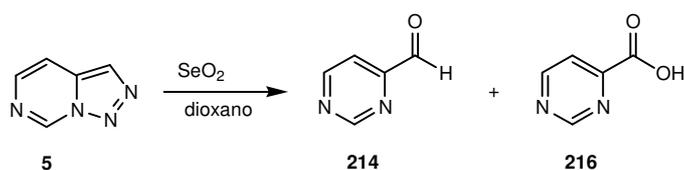


Para confirmar la estructura, obtuvimos la 4-hidroximetilpirimidina **54** por hidrólisis de la 4-acetoximetilpirimidina **53** con una solución acuosa de hidróxido sódico a temperatura ambiente durante 30 min con un 42% de rendimiento. Por comparación con la 4-hidroximetilpirimidina **54** sintetizada, tanto por c.c.f. como por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se determinó que este producto era el mayoritario en la mezcla.



### III.1.2.2.3- Reacción con dióxido de selenio en dioxano

Cuando se llevó a cabo la reacción de la triazolopirimidina **5** con dióxido de selenio en dioxano como disolvente, en el espectro del crudo de reacción se detectó la presencia de dos productos diferentes que se aislaron posteriormente por cromatografía en columna y se identificaron como el 4-pirimidilcarbaldehído **214** (77% de rendimiento) y el ácido 4-pirimidilcarboxílico **216** (18% de rendimiento).



La aparición del ácido 4-pirimidilcarboxílico **216** se debe a la oxidación del aldehído **214** formado en el curso de la reacción. La formación de aldehídos por oxidación de otras triazoloazinas con óxido de selenio es un hecho conocido <85JCS(P1)2719>.

#### III.1.2.2.4- Reacción de nitración

En las reacciones comentadas anteriormente los compuestos obtenidos proceden de la apertura del anillo triazolico con pérdida de una molécula de nitrógeno, de forma análoga a los resultados observados en la química de las triazolopiridinas **1** (a excepción de la reacción de apertura con agua).

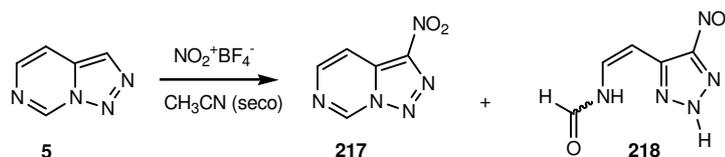
Nos planteamos estudiar la reacción de nitración y ver si se mantiene la analogía con la química de las triazolopiridinas **1a** que da lugar a un producto nitrado en C3 y no se abre el anillo triazolico <81JCS(P1)78>. Se intentó la nitración con distintos agentes nitrantes.

Cuando se llevó a cabo la reacción de la triazolopirimidina **5** con ácido nítrico en anhídrido acético, se obtuvieron mezclas complejas, en las que se observaba por RMN del crudo de reacción, la presencia de 4-pirimidilcarboxaldehído **214** y otros productos no identificados. Tras varios intentos y a la vista de que los resultados no eran reproducibles se intentó llevar la reacción de tal forma que no hubiese contraindicaciones en el medio que posibilitasen la apertura del anillo triazolico.

Está descrito <B-95MI-06> que el tetrafluoroborato de nitronio es un reactivo indicado para llevar a cabo nitraciones en las condiciones citadas, ya que el anión  $\text{BF}_4^-$  es muy poco nucleófilo. La reacción puede llevarse a cabo en acetonitrilo o sulfoleno.

Dado que la triazolopirimidina es soluble en acetonitrilo seco (para evitar la apertura del anillo por agua) elegimos este disolvente para llevar a cabo la reacción. Así, cuando se hizo la reacción en atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ) y a temperatura ambiente, se observó por c.c.f. la formación

de un único producto. Sin embargo tras purificación por cromatografía en columna Flash 40, se aisló una pequeña cantidad de un producto que se identificó como la 3-nitrotriazolopirimidina **217** por masas de alta resolución y RMN  $^1\text{H}$ . Y un producto mayoritario **218**, que no estaba en el crudo de la reacción, que fue identificado como el producto de apertura de la 3-nitrotriazolopirimidina **217** con agua. Este producto se había formado durante la purificación cromatográfica a causa de la presencia de agua en los disolventes.

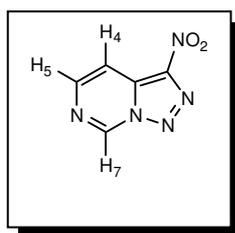


Es fácil de explicar que si la triazolopirimidina **5** reacciona fácilmente con agua por la posición C7, posición deficiente de electrones por la presencia de los nitrógenos N6 y N8, en el caso de existir un sustituyente electrón atractor en C3 como el grupo nitro, la posición C7 es todavía más reactiva frente a un nucleófilo como el agua. **217** es la primera triazolopirimidina funcionalizada en C3 que se describe.

La identificación de estos productos fue relativamente fácil.

La 3-nitro[1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **217** dió en HRMS un ión molecular a 165.0288 correspondiente a una fórmula  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_5\text{O}_2$ .

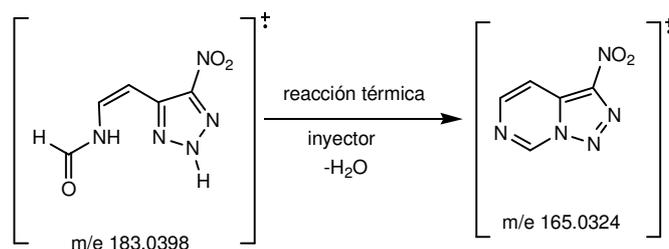
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró, tres señales muy desapantalladas a  $\delta$ 9.73 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , H7), 8.50 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , H5) y 8.33 (dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ , H4) más desapantallado como consecuencia del efecto anisotrópico del grupo nitro.



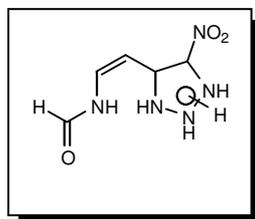
En IR (KBr) aparecen las bandas del  $\text{NO}_2$  a  $1510$  y  $1392\text{ cm}^{-1}$  junto a absorciones  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$   $1610\text{ cm}^{-1}$  y vibraciones de tensión CH aromáticas  $3076\text{ cm}^{-1}$ .

El producto de reacción de la 3-nitrotriazolopirimidina **217** con agua se identificó como la N-[(Z)-2-(5-nitro-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]metanamida **218**. Este compuesto presenta en MS de alta resolución un ión molecular a 183.0398 correspondiendo a una fórmula molecular de  $C_5H_5N_5O_3$ , es decir con una molécula de agua más que el compuesto **217**.

Este ión molecular a m/e 183.0398(11) sufre una pérdida de agua, probablemente por una reacción térmica en el inyector, para dar lugar al ión a m/e 165.0324(37)



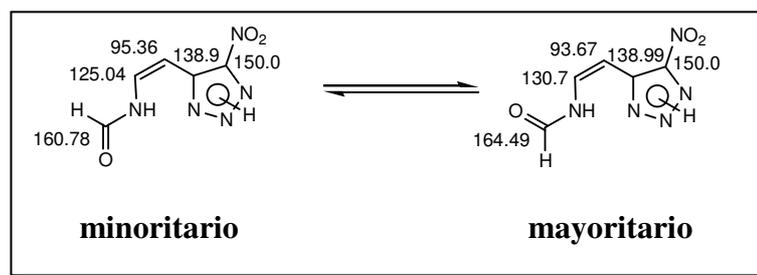
En IR aparecen además de las bandas del grupo  $NO_2$  ( $1505\text{ cm}^{-1}$ ) la de NH ancha a  $3360$  y  $3145\text{ cm}^{-1}$  aguda además de la banda de carbonilo de formamida a  $1654\text{ cm}^{-1}$ .



La interpretación del espectro de RMN  $^1H$  (en  $DMSO-d_6$ ) presenta una cierta dificultad, al observarse dos rotámeros (de la formamida).

El rotámero mayoritario presenta un doblete a  $10.55\delta$  ( $J=12.7\text{ Hz}$ ) asignable a la señal del NH, a  $8.3\delta$  aparece la señal del  $-CHO$  como un singulete. El sistema olefínico muestra una señal a  $7.17\delta$  como un doblete con  $J_1=12.7\text{ Hz}$ , y  $J_2=10.7\text{ Hz}$  mientras que el protón  $\beta$  al NH aparece apantallado a  $6.10\delta$  como un doblete  $J=10.7\text{ Hz}$  que determina la configuración cis del alqueno. El isómero minoritario presenta una señal

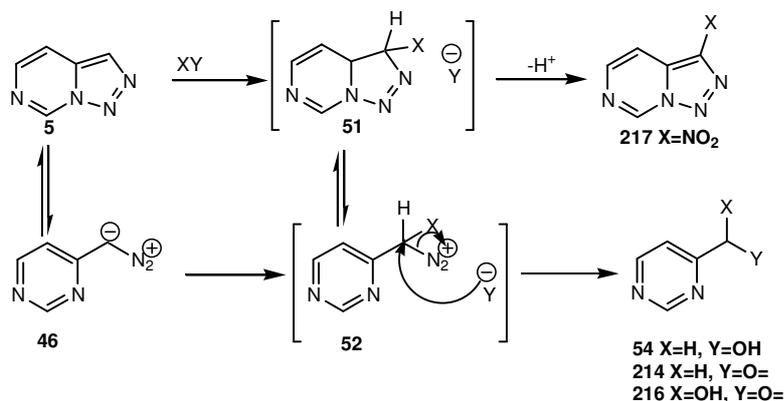
ancha a 10.25 $\delta$  para el NH y la señal del grupo -CHO aparece como un doblete 8.41 $\delta$  ( $J=10\text{Hz}$ ), el sistema olefínico aparece con dos señales a 7.13 $\delta$  (dd,  $J_1=10\text{Hz}$ ,  $J_2=9.2\text{Hz}$ ) y a 5.97 $\delta$  un doblete con  $J=9.2\text{Hz}$ . Los acoplamientos y las asignaciones han sido confirmadas por una correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY. En cuanto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  muestra las señales que se indican en la siguiente figura.



### III.1.2.2.5- Propuesta mecanística para las reacciones descritas

En base a los resultados encontrados se propone un mecanismo iónico que explica el diferente comportamiento con los distintos electrófilos. El mecanismo implica la formación de un intermedio que está en equilibrio entre dos formas isómeras, en forma triazólica **51** o como sal de diazónio **52**. Así, dependiendo del carácter más o menos electrón-aceptor del electrófilo X, se estabilizará más una forma u otra lo que justifica que se obtenga un tipo de producto u otro. La formación de derivados de pirimidina se puede atribuir al equilibrio **5**  $\rightleftharpoons$  **46** <74CC671> o más probablemente al equilibrio **51**  $\rightleftharpoons$  **52** del intermedio de la sustitución electrofílica. Si el electrófilo X está estabilizando sólo débilmente el intermedio diazónico, un ataque nucleofílico con pérdida de nitrógeno es el proceso favorecido. Sin embargo, el producto de sustitución se puede explicar porque el electrófilo X es un grupo aceptor de electrones ( $\text{NO}_2$ ) y el intermedio **51** tendrá una vida más larga y la deprotonación de la forma cíclica compete satisfactoriamente con la pérdida de nitrógeno. Un mecanismo similar ha sido propuesto para explicar la apertura de triazolopiridinas <81JCS(P1)78>.

El proceso se esquematiza a continuación.



### III.1.2.2.6- Reacción con haluros de alquilo

La triazolopirimidina **5**, posee cuatro átomos de nitrógeno, tres de los cuales poseen su par electrónico en un orbital no enlazante, lo que los convierte en nitrógenos de carácter básico y buenos nucleófilos, capaces de reaccionar con haluros de alquilo más o menos activados o con el protón, cuaternizándose. Estos átomos son el N1, N2 y N6 ya que el par electrónico del N8 participa en la aromaticidad del sistema ( $10e^- \pi$ ). Para predecir la posición de cuaternización, se llevó a cabo un estudio teórico de la molécula de triazolopirimidina **5**. Para ello, hemos realizado cálculos de orbitales moleculares "ab initio" usando el programa GAUSSIAN 94. <95MI-12>. La geometría fue optimizada al nivel RHF/6-31G\*. En estas condiciones se calculó la distribución de carga usando el método de análisis de la población natural (NBO population), los resultados se muestran en la tabla III y en ellos se observan que es el N6 el átomo de nitrógeno que posee una mayor carga.

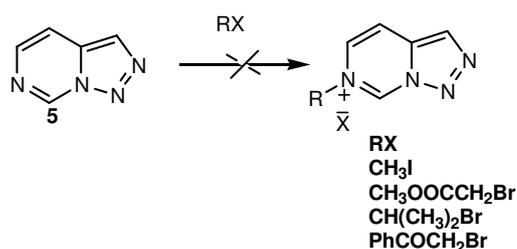
**Tabla III.3:** Análisis natural de la población

Atomos	N1	N2	N6	N8
NC <sup>a</sup>	-0.079	-0.213	-0.549	-0.273

**a** NC = carga natural

Así pues, en base a estos resultados cabe esperar que la protonación o la formación de sales cuaternarias se lleve a cabo en la posición N6. Estos cálculos están de acuerdo con los resultados del estudio por RMN  $^1\text{H}$  /Eu(FOD) $_3$  que mostraban la coordinación del N6 con el europio como ya comentamos en la página 98.

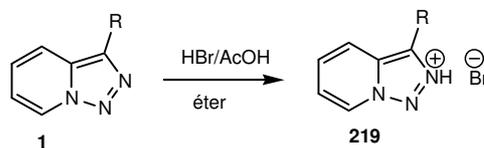
Cuando se intentaron las reacciones con triazolopirimidina **5** y yoduro de metilo, bromuro de isopropilo, bromo acetato de metilo y bromuro de fenacilo, no se obtuvieron en ningún caso las sales esperadas.



En unos casos no se observó reacción (ICH $_3$ , BrCH(CH $_3$ ) $_2$ ), mientras que en otros (CH $_3$ OOCCH $_2$ Br, PhCOCH $_2$ Br) se obtuvieron mezclas poliméricas intratables. Estas experiencias se realizaron usando diferentes disolventes, acetona, acetonitrilo, etanol, sin que por ello se mejorasen los resultados.

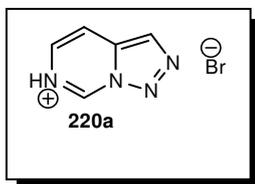
### III.1.2.2.7- Reacción con ácido bromhídrico.

En estudios anteriores sobre triazolopirimidinas se había descrito un método para la protonación en N2 usando una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético en éter **<98T9785>**.



En el caso de la triazolopirimidina **5** los estudios teóricos ‘‘*ab initio*’’ descritos en el apartado anterior, indicaban el nitrógeno N6 como el de mayor densidad electrónica y esto también era corroborado por las experiencias con  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Sin embargo, no se había podido obtener sales cuaternarias con haluros de alquilo y con ácidos como acético o trifluoroacético había una rápida apertura del anillo de triazol.

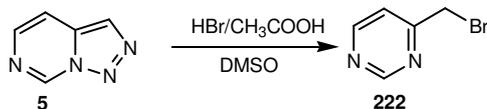
Cuando llevamos a cabo la reacción de la triazolopirimidina **5** con ácido bromhídrico en acético y en éter, precipitó rápidamente un sólido blanco de punto de fusión 123-125°C, en IR este sólido mostró bandas a 3380  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración  $\text{NH}^+$  y 1624, 1608, 1589  $\text{cm}^{-1}$ . Este sólido se pensó que corresponderá al hidrobromuro de la triazolopirimidina **220a**.



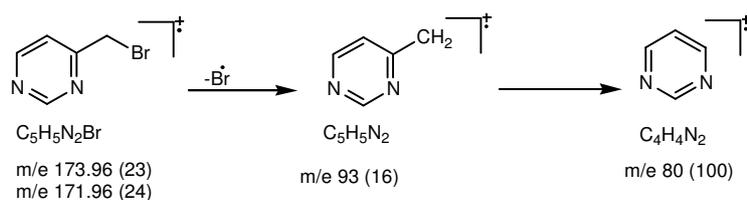
Sin embargo, cuando se disolvió en DMSO el masas de alta resolución mostró un doble pico del ión molecular a 173.9607 y 171.9629 correspondiente a una fórmula molecular de  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrN}_2$  con un bromo y solo dos nitrógenos.

Por estudios espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de protón en DMSO este compuesto presenta las características de una pirimidina sustituida en la posición 4. El espectro presenta un singulete desapantallado a  $\delta$  9.17 asignable al protón H2, un doblete de una constante de acoplamiento de  $J_o=5.5\text{Hz}$  a  $\delta$  8.83 correspondiente al protón H6, otro doblete a  $\delta$  7.68 con la misma constante de acoplamiento  $J_o=5.5\text{Hz}$  correspondiente al protón H5 y por último un singulete a  $\delta$  4.64 que integra 2H asignable a un grupo  $\text{CH}_2$ .

Por otro lado el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presenta cuatro carbonos en la zona aromática, tres CH que salen a  $\delta$  158.90, 158.62, 121.42 asignables a los carbonos C-2, C-6, C-5 respectivamente, presenta también un grupo  $\text{CH}_2$  a  $\delta$  33.07 que claramente muestra el desapantallamiento típico producido por un Br. El compuesto es la 4-bromometilpirimidina **222**.



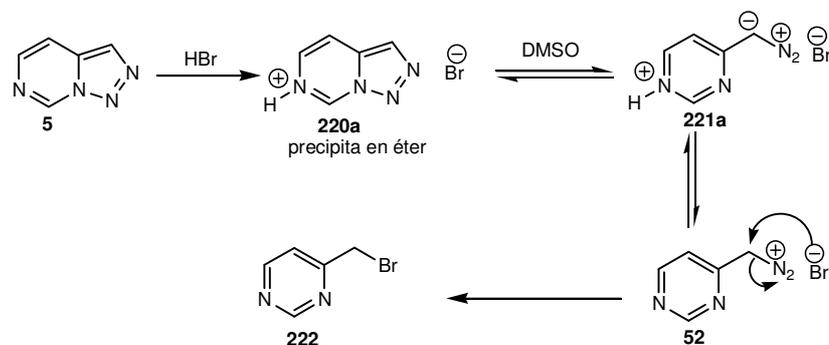
Resulta especialmente significativo el esquema de fragmentación de masas.



Este producto ya había sido descrito por Brown y Waring <74AJC2251> como un líquido inestable.

Los resultados obtenidos nos llevaron a pensar que el sólido formado en primer lugar fuese efectivamente el hidrobromuro de la triazolopirimidina **220a**, que en disolución de DMSO se transforma en **222**.

Para explicar este resultado proponemos el siguiente mecanismo:



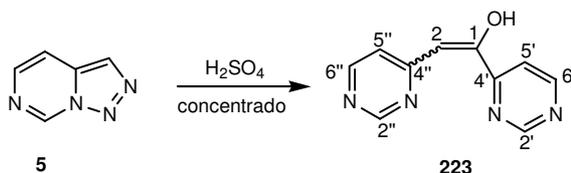
Así la sal **220a** es insoluble en éter y precipita, pero en DMSO la sal está en equilibrio con la forma abierta **221a** y puede sufrir una transferencia de protón y un desplazamiento de nitrógeno por el bromuro dando la 4-bromometilpirimidina **222**.

### III.1.2.2.8- Reacción con ácido sulfúrico concentrado

La reacción de la triazolopirimidina **5** con ácido sulfúrico concentrado dio un resultado interesante. La reacción se realizó con ácido sulfúrico concentrado en tan solo 2-3 minutos y por neutralización y extracción se aisló un único producto sólido de color amarillo. Este producto ha sido identificado analítica y espectroscópicamente como el 1,2-di(4-pirimidinil)-1-eten-1-ol **223** con un 53% de rendimiento.

El sólido amarillo cristaliza en acetato de etilo y presenta un punto de fusión de 221-223°C. El espectro de UV presenta una absorción en solución de etanol a 423nm responsable del color amarillo observado.

El estudio de HRMS muestra un ión molecular a 200.0698 correspondiente a una fórmula  $C_{10}H_8N_4O$ , esta fórmula indica el doble de átomos de carbono del producto de partida y el mismo número de átomos de nitrógeno, esto sugiere la presencia de dos anillos de pirimidina unidos por dos carbonos. Quedaba la incógnita de la presencia de oxígeno.



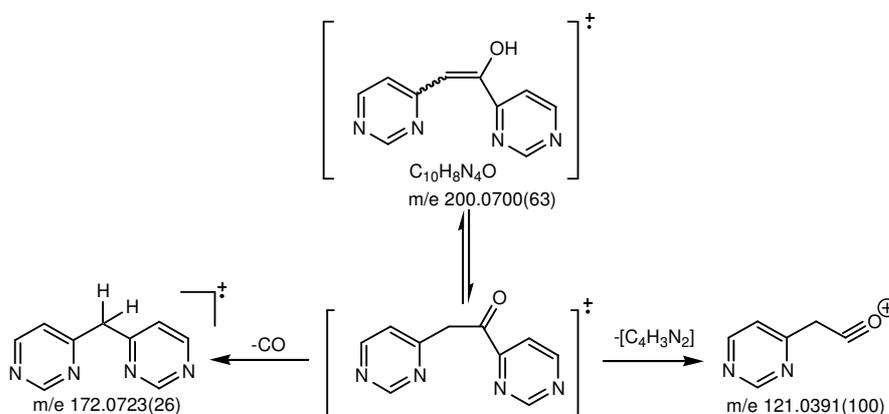
El espectro de IR en KBr mostró la presencia de una banda ancha a  $3450\text{ cm}^{-1}$  característica de la vibración de tensión del enlace hidrógeno-oxígeno que confirma la existencia del grupo hidroxilo OH. Otras bandas de importancia son las que salen a 1634,  $1599\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración de tensión de C=C y C=N, no observándose la presencia de carbonilo.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta dos dobletes a campo bajo con constantes de acoplamiento de 1.5Hz, uno a  $\delta 9.18$  correspondiente al protón H2' de un anillo de pirimidina y otro a  $\delta 8.95$  correspondiente al protón H2'' de otro anillo de pirimidina, dos dobletes centrados a  $\delta 8.83$  y 8.55 con constantes de acoplamiento de 5.4 y 5.6Hz de los protones H6' y H6'' respectivamente, mientras los protones H5' y H5'' aparecen a  $\delta 7.85$  y 7.09 como doble dobletes con dos constantes de acoplamiento  $J_1=1.5\text{ Hz}$  y  $J_2=5.4$  ó  $5.6\text{ Hz}$  respectivamente y por último un singulete a  $\delta 6.87$  asignable al protón H2 y un singulete ancho a campo muy bajo 14.5ppm correspondiente al enol -OH. Los acoplamientos han sido confirmados por  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY.

Los señales de los protones H2', H5' y H6' están más desapantalladas que las señales de los protones H2'', H5'' y H6'' debido al efecto inductivo del carbono enólico.

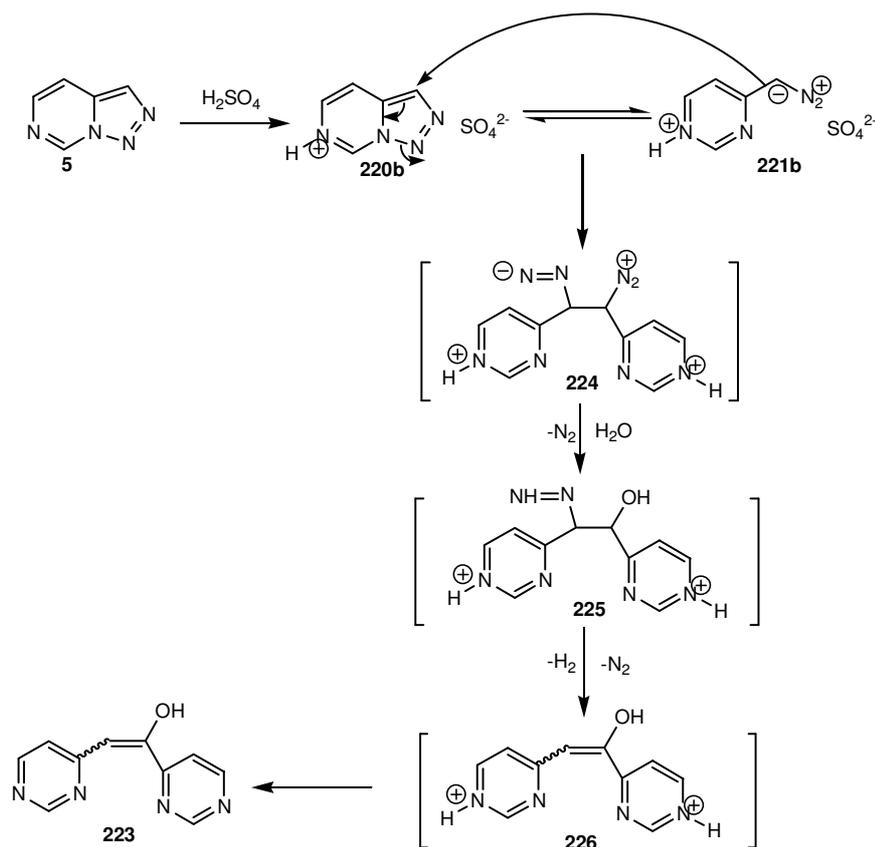
El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presenta diez señales, tres señales cuaternarias, dos de ellas que salen a  $\delta 164.16$  y  $163.27$  correspondientes a los carbonos C4' y C4'' y uno a  $\delta 159.67$  asignable al carbono C1. Los carbonos C2', C2'' pueden asignarse a las señales a  $\delta 159.06$ ,  $158.69$ . Las señales que salen a  $\delta 157.25$ ,  $155.43$  son correspondientes a los carbonos C6' y C6'' respectivamente, mientras que los carbonos C5' y C5'' están a  $\delta 119.22$  y  $117.54$  respectivamente, y el carbono enólico C2 aparece a  $\delta 97.00$ , apantallado por el efecto electrón donante del OH enólico.

La espectrometría de masas permite así mismo corroborar esta estructura analizando las fragmentaciones. El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico mostró el ión molecular a  $m/e$  200.0700(63). Las fragmentaciones observadas en el espectro explican que el compuesto está en equilibrio con la forma cetona bajo impacto electrónico, y se hacen a partir de esta forma, la primera de ellas es la pérdida de monóxido de carbono CO para dar el ión-radical a  $m/e$  172.0723(26). La fragmentación más importante del espectro es la pérdida de una agrupación pirimidínio desde el ión molecular dando lugar al pico base a  $m/e$  121.0391(100).

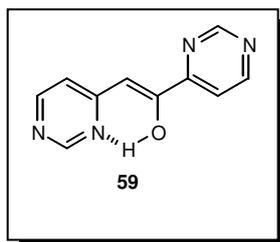


Para explicar la formación del compuesto **223**, proponemos el siguiente mecanismo: Asumiendo que el compuesto **5** se protona en el N6, tal como se discutió en el apartado anterior, la sal **220b** está en

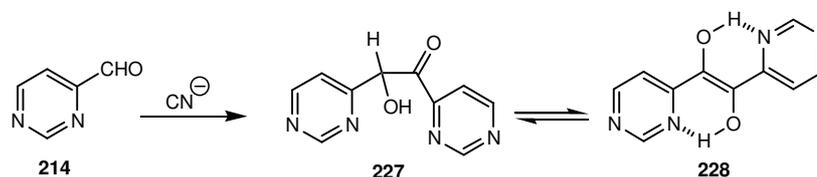
equilibrio con la forma abierta **221b**. Un ataque de la especie **221b** al C3 de la especie **220b** genera el intermedio **224** que pierde nitrógeno por ataque del agua para dar un nuevo intermedio **225**, este sufre una descomposición radicalaria del grupo azo con abstracción de H, tal como describieron Dervan *et al.*, <82JA766>, para dar lugar a la sal **226** que tras basificación genera el compuesto **223**.



El hecho de que predomine la forma enólica frente a la cetónica debe entenderse como consecuencia de un incremento de la conjugación y probablemente a la participación de un puente de H intramolecular que favorece esta forma tautomérica y que explicaría la posición a campo tan bajo ( $\delta 14.5$ ) de la señal correspondiente al OH en RMN de  $^1\text{H}$ .



Este tipo de equilibrio donde predomina la forma enólica es frecuente en la química de las pirimidinas, Brederck *et al.*,<sup><64CB3407></sup> han informado del predominio de la forma enólica en el producto procedente de la condensación benzoínica con el 4-pirimidilcarbaldehído.



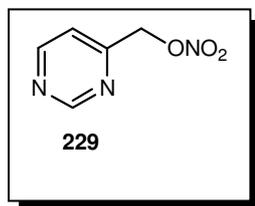
### III.2.2.9- Reacción con ácido nítrico fumante

Se consideró interesante intentar llevar a cabo la reacción con ácido nítrico fumante. Los resultados iniciales fueron confusos e irreproducibles, e incluso tuvimos una pequeña explosión con incendio en el curso de una de las reacciones.

En una primera experiencia con ácido nítrico fumante, se aisló un sólido amarillo inestable, que mostró por RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) un singlete a 9.16ppm, un doblete a 8.74ppm (J=5Hz) y otro doblete a 7.31ppm, indicando la presencia de una pirimidina mono sustituida en posición C4. Un singlete desapantallado a 5.47ppm que integra 2H sugirió la presencia de un metileno con un grupo electrón atractor, diferente del OH, pues el desplazamiento no coincide con el de este compuesto que ya habíamos identificado anteriormente (ver pg 105).

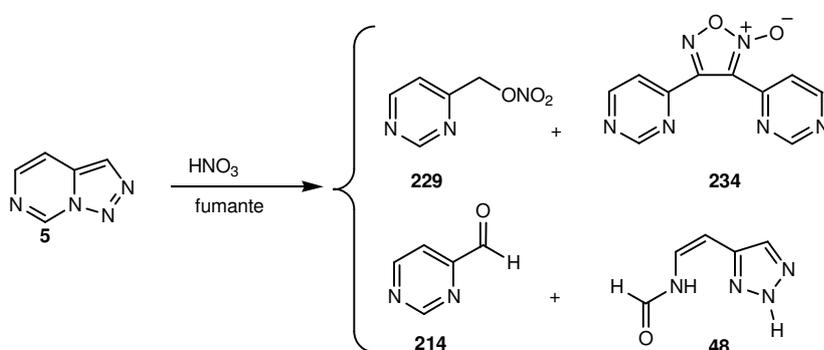
El espectro de <sup>13</sup>C mostró un carbono cuaternario a 162.25ppm junto con tres CH de la pirimidina monosustituida 159.34 (C2), 158.33 (C6) y 118.35 (C5), el metileno se encuentra a 72.49 (en la 4-hidróxi-metilpirimidina se presenta a 63ppm).

En base a estos datos y dada la inestabilidad del producto se le asignó tentativamente una estructura de nitrato **229**.



Como es sobradamente conocido, los nitratos orgánicos son sustancias inestables que pueden explotar con facilidad si se calientan o golpean.

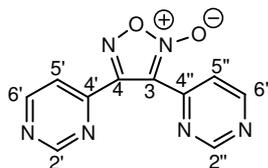
En otra experiencia, en frío (baño de hielo) y en atmósfera de nitrógeno, pudimos controlar la reacción, pero obtuvimos una mezcla de reacción más compleja. El análisis del crudo, mostró fundamentalmente, la presencia del nitrato **229**, del 4-pirimidilcarbaldehído **214** y del hidrato de la triazolopirimidina **48**. Por cromatografía de flash 40 se aisló además, un producto nuevo con un rendimiento muy pequeño que se ha identificado como el furoxano **234**.



La identificación del furoxano **234** fue laboriosa e interesante. Este compuesto es un aceite denso que mostró en HRMS un ión molecular de 242.0552 correspondiente a una fórmula  $C_{10}H_6N_6O_2$ . La

presencia de 10 átomos de carbono y 6 de hidrógeno nos sugirió la existencia en la molécula de dos unidades de pirimidina mono sustituidas probablemente en C4. Este particular fue confirmado por RMN de  $^1\text{H}$  tanto como de  $^{13}\text{C}$ . Así en RMN  $^1\text{H}$  aparecen dos dobletes a campo bajo, uno a  $\delta$  9.19 correspondiente al protón H2'' y otro a  $\delta$  9.06 correspondiente al protón H2', con una constante de acoplamiento de  $J=1.3\text{Hz}$ , dos dobletes centrados a  $\delta$  8.95 y 8.91 con una constante de acoplamiento de  $J=5.3\text{Hz}$  asignables a los protones H6'' y H6' respectivamente. Los protones H5'' y H5' están a  $\delta$  8.02 y 7.84 como doble dobletes con dos constantes de acoplamiento  $J_1=1.3\text{Hz}$ ,  $J_2=5.3\text{Hz}$  respectivamente.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  aparecen diez señales de carbonos que son de difícil interpretación, cuatros de ellas son de carbonos cuaternarios asignados con la técnica DEPT, las que salen a  $\delta$ 153.23 y 152.81 pueden asignarse a los carbonos C4' y C4'', los señales de C4 y C3 están a  $\delta$ 149.72 y 111.78 respectivamente. Las señales a  $\delta$ 157.72 y 157.56 se asignan a los carbonos C2' y C2'', las señales que salen a  $\delta$ 157.49 y 157.38 a los carbonos C6' y C6'' y por último las señales que aparecen a  $\delta$ 119.23 y 118.55 son asignables a los carbonos C5' y C5''.

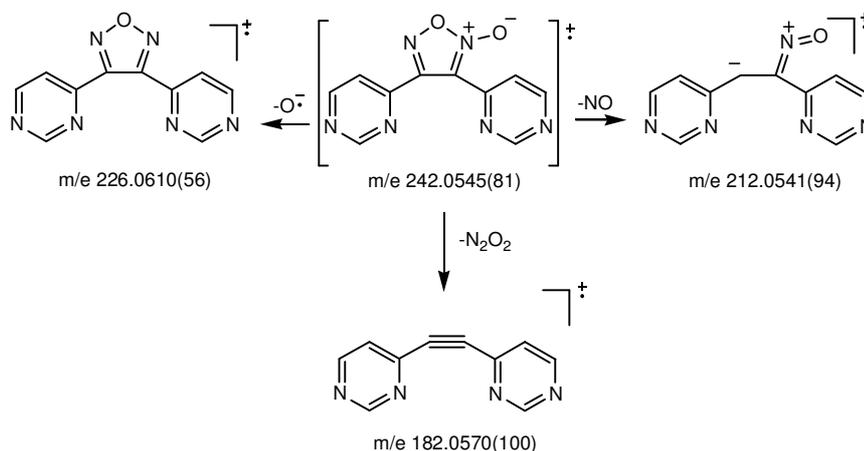


La existencia de los dos carbonos cuaternarios tan diferentes a 149.72ppm y 111.78ppm era intrigante. Nos quedaban además para completar la estructura, dos átomos de nitrógeno y dos átomos de oxígeno. La única estructura en la que las dos pirimidinas fuesen diferentes y que tuviese carbonos a 149.72 y 111.78 era la del furoxano. Estos datos de  $^{13}\text{C}$  están de acuerdo con los descritos para estos sistemas en la literatura **<96CHEC-I(4)259>**

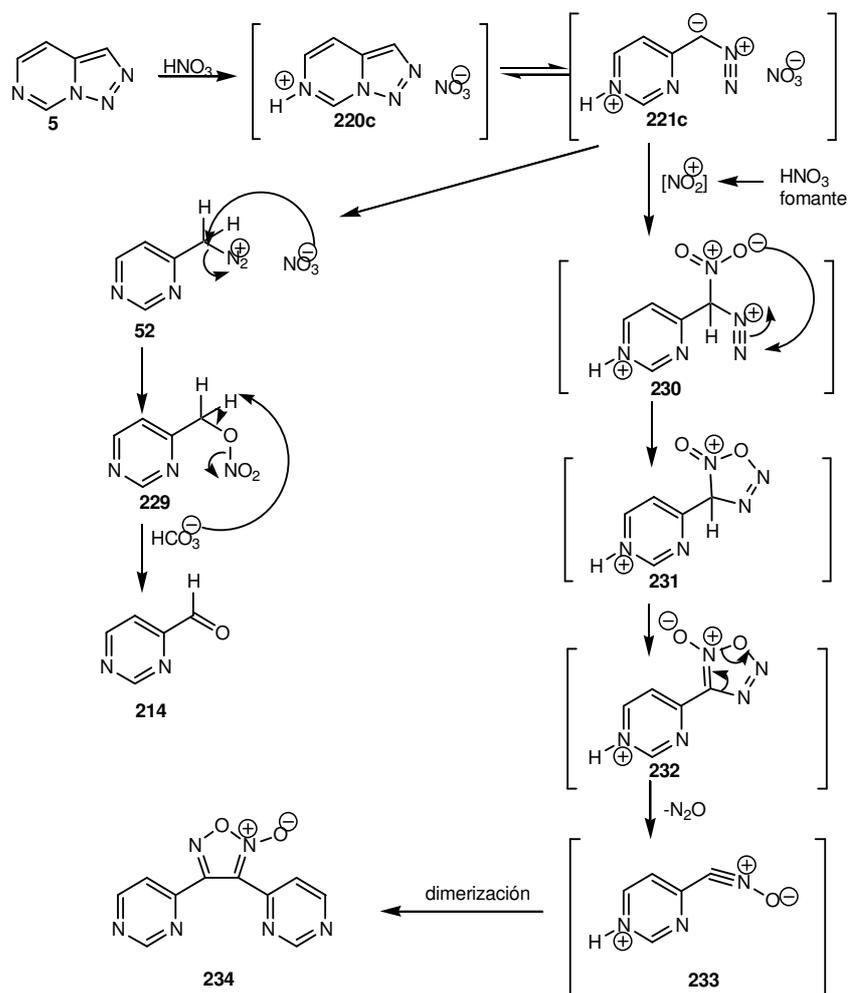
Así mismo, en IR se podían apreciar la presencia de una banda intensa a  $1684\text{ cm}^{-1}$  característica a la vibración de tensión del grupo  $\text{C}=\text{N}-\text{O}$ , otras bandas a  $1575\text{ cm}^{-1}$ ,  $1384\text{ cm}^{-1}$  características de los grupos  $\text{C}=\text{NO}_2$ ,  $\text{N}-\text{O}$  respectivamente, tal como se recoge en la literatura **<96CHEC-I(4)259>**.

Un estudio detallado del espectro de fragmentaciones de masas dio confirmación a esta propuesta estructural. El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico mostró una masa de 242.0545 (masa calculada 242.0552) que presenta una fórmula molecular de  $C_{10}H_6N_6O_2$ .

La complejidad estructural de este compuesto y la presencia de distintos grupos funcionales complica extremadamente la interpretación de su espectro de masas que presenta numerosas fragmentaciones. La primera de ellas es la pérdida de oxígeno anión radical para dar el ión radical a  $m/e$  226.0610 (56). Las otras fragmentaciones importantes del espectro son la pérdida de NO desde el ión molecular generando el ión a  $m/e$  212.0541 (94) y la pérdida de  $N_2O_2$  dando lugar al pico base a  $m/e$  182.0570 (100) tal y como se refleja en el esquema siguiente.

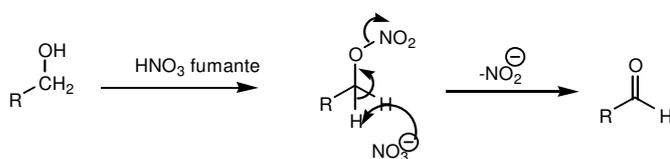


El mecanismo de reacción que proponemos para explicar esta curiosa mezcla de productos, se esquematiza seguidamente.

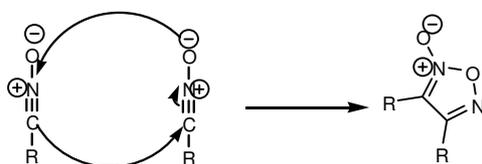


La triazolopirimidina **5** es protonada por el ácido nítrico fumante en N6 y la sal formada **220c** está en equilibrio con la forma abierta **221c**. Una transferencia protónica genera una sal de diazonio **52** y, aunque el ión nítrato no es muy buen nucleófilo, puede desplazar el  $\text{N}_2$  (muy buen grupo saliente) generando el nítrato **229** que por hidrólisis produce el aldehído **214**.

Gran parte de las oxidaciones de alcoholes a aldehídos con ácido nítrico, se llevan a cabo a través de nítratos <99MI-13>.



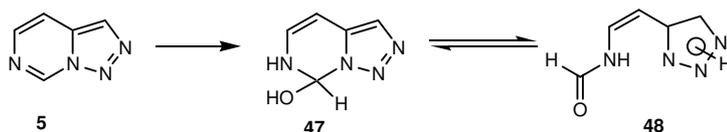
Para poder explicar la formación del furoxano **234**, hay que hacer varias consideraciones. En la literatura está descrito que los furoxanos se forman fácilmente por dimerización de óxidos de nitrilo (una reacción 1,3-dipolar). Así, la dimerización del óxido de nitrilo **233** puede formar el furoxano **234**.



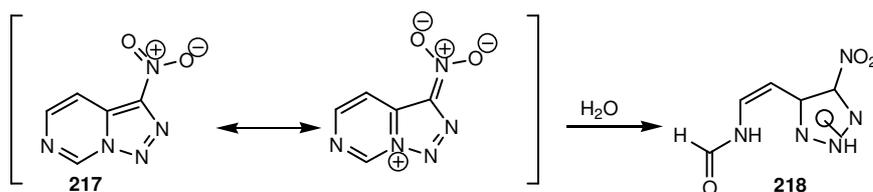
La formación del óxido de nitrilo **233**, se puede explicar por adición de un ión nitronio a la forma abierta de la sal **221c** (el ácido nítrico fumante se disocia espontáneamente dando iones nitronio) formándose la especie intermedia **230**, especie que puede dar un cierre electrocíclico intramolecular para dar un intermedio **231**, que evolucionaría perdiendo un protón para dar **232**. Este intermedio puede sufrir una pérdida de óxido de dinitrógeno ( $\text{N}_2\text{O}$ ) para dar lugar al óxido de nitrilo protonado **233** que generaría el furoxano **234** como ya se ha comentado anteriormente.

### III.1.2.3- REACCIONES CON NUCLEOFILOS

La única referencia bibliográfica sobre la reactividad de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** con nucleófilos es la reacción con agua que habían observado Maury y colaboradores y que hemos comentado anteriormente. (apartado III.1.2.1).



En esta tesis hemos comprobado que este tipo de reacción se da con mayor facilidad cuando en posición C3 hay un grupo electrón atractor como el grupo NO<sub>2</sub>.(ver pg 113).



La facilidad con que se llevaban a cabo estas reacciones nos hizo pensar que la posición 7 del núcleo de la triazolopirimidina debería estar activada frente a nucleófilos.

Para confirmar esta posibilidad comenzamos a estudiar las reacciones con los siguientes nucleófilos:

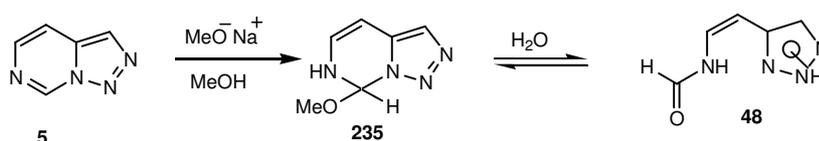
- con alcoholes
- con fenol y tiofenol
- con metóxido sódico
- con aminas
  - primarias
  - secundarias
  - aromáticas
- con cianuro potásico.

### III.1.2.3.1- Reacciones con alcoholes, fenol y tiofenol

A pesar de la rápida reacción de la triazolopirimidina con agua, con alcoholes anhidros no hay reacción, tanto con etanol, metanol como con alcohol isoamílico a reflujo. Tampoco se observó reacción con fenol ni con tiofenol en acetonitrilo seco en reacciones a reflujo. En todos los casos se recuperó el producto de partida inalterado.

### III.1.2.3.2- Reacción con metóxido sódico

La reacción con metóxido sódico en metanol dio un crudo de reacción que no era soluble en las disolventes orgánicos habituales, cuando se disolvió en D<sub>2</sub>O se observó que el producto era la N-[2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]metanamida **48**. Este resultado puede interpretarse como un ataque nucleofílico del metóxido sódico para dar el intermedio **235** en equilibrio con el hidrato **48**.

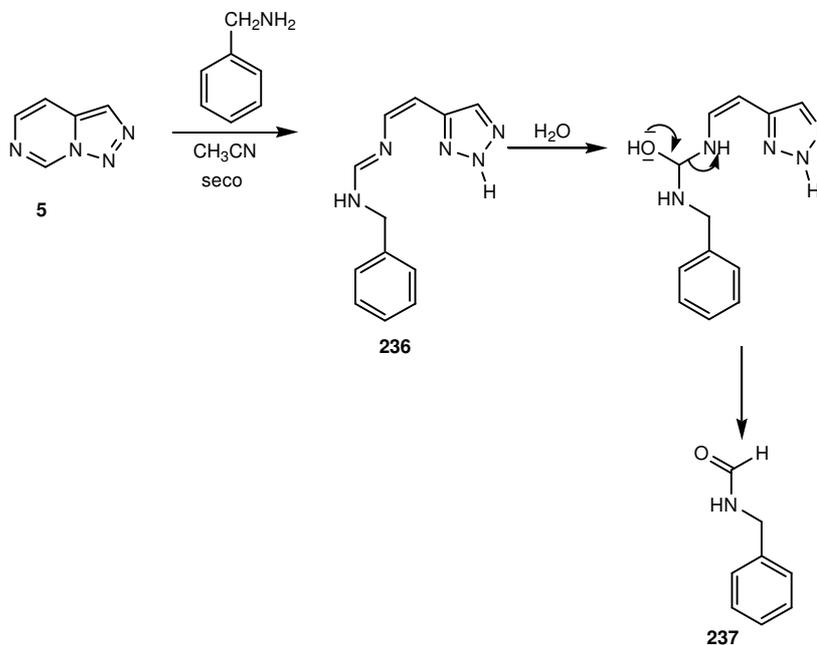


### III.1.2.3.3- Reacciones con aminas

#### III.1.2.3.3.1- Reacción con aminas primarias

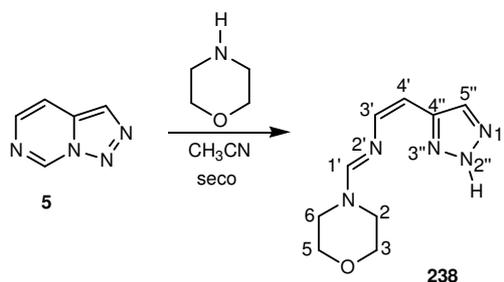
Aunque se realizaron experiencias con otras aminas primarias, los resultados complejos y las mezclas de difícil manipulación encontradas hacen que describamos únicamente la reacción con bencilamina. Así, la reacción de la triazolopirimidina con bencilamina en cantidades equimoleculares y en acetonitrilo seco se llevó a cabo en tubo de acero cerrado a 120°C durante dos días. El crudo de reacción se purificó por cromatografía y se aislaron dos productos, el primero era producto de partida sin reaccionar y la segunda fracción se identificó como la N-bencilformamida **237**, con un 50% de rendimiento. Este resultado puede interpretarse en función del mecanismo que implica la formación del compuesto **236** por ataque nucleofílico sobre la posición C7 de la triazolopirimidina con apertura posterior del anillo de pirimidina de forma similar a la planteada para la reacción con agua. Luego, (y

probablemente en el curso de la purificación) se hidroliza dando lugar a la N-bencilformamida **237**. Sus espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  indican la presencia de rotámeros en disolución.



### III.1.2.3.3.2- Reacción con aminas secundarias

La reacción de la triazolopirimidina con morfolina en acetonitrilo seco en cantidades equimoleculares y a reflujo (24h) dió un sólido que se identificó, por sus propiedades analíticas y espectroscópicas, como N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]morfolinometanimina **238** con un 41% de rendimiento, aislándose también producto de partida sin reaccionar (9%) y el hidrato de la triazolopirimidina **48** (10%).



La N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]morfolinometanimina **238** se presentó como un sólido que cristalizó en una mezcla de cloroformo y hexano y dio un punto de fusión de 105°C. El espectro de masas de alta resolución mostró una masa de 207.1118 que indica una fórmula molecular  $C_9H_{13}N_5O$  (masa calculada 207.1120).

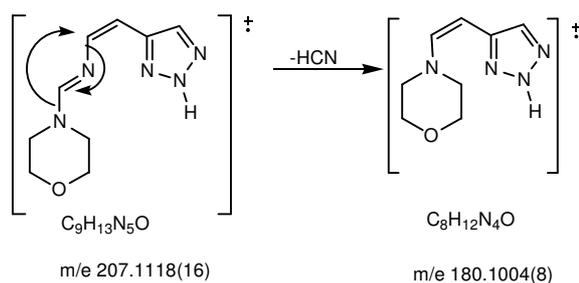
En el espectro de IR se ven claramente dos bandas anchas de NH a  $3312\text{cm}^{-1}$  y  $3184\text{cm}^{-1}$  y en  $1666\text{cm}^{-1}$  la banda de la vibración de tensión de C=N.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta un singulete ancho a  $\delta$  8.55 correspondiente al protón NH, dos singuletes a  $\delta$  7.55 y 7.52 que pueden asignarse a los protones H1' y H5''. A  $\delta$  6.70 y 5.56 salen dos dobletes con una constante de acoplamiento  $J_{\text{cis}}=7.6\text{Hz}$  correspondiente a los dos protones H3' y H4' respectivamente.

Los protones de la morfolina aparecen en la zona alifática como multipletes, uno entre  $\delta$  3.80-3.68 que integra 4 protones asignables a los protones H2 y H6, otro a  $\delta$  3.3 y otro a 2.8 que integran dos protones cada uno, asignables uno a los protones axiales H3 y H5 y el otro a los ecuatoriales H3 y H5.

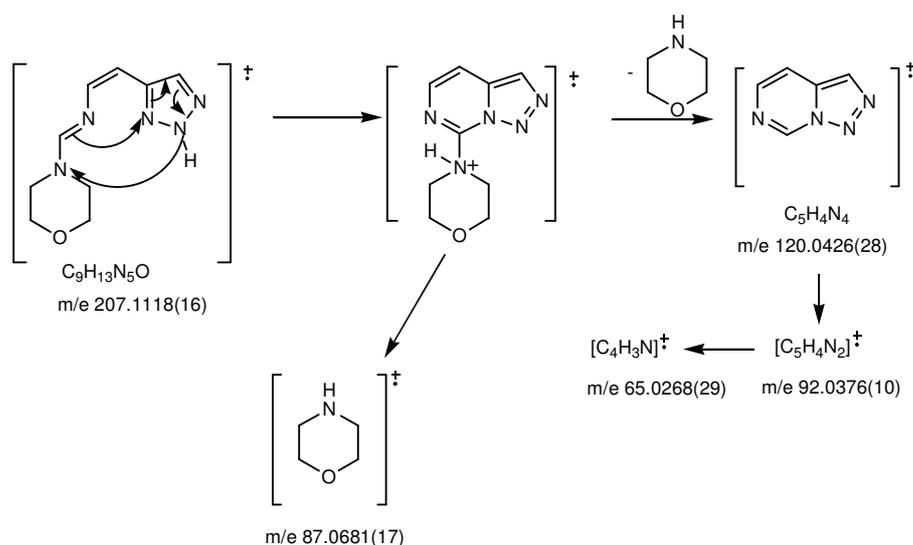
El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presenta siete carbonos, un carbono cuaternario sale a  $\delta$  137.00 asignable al carbono C4'', cuatro carbonos CH salen a  $\delta$  157.00, 141.89, 129.79 y 99.23 correspondientes a los carbonos C1', C5'', C3', y C4' respectivamente y por último los carbonos de la morfolina C2, C6 son equivalentes y salen a  $\delta$  67.64 lo mismo por los carbonos C3 y C5 que salen a  $\delta$  45.98.

El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico confirman esta estructura ya que en base a ello se puede explicar sus fragmentaciones más importantes. El ión molecular a  $m/e$  207.1118(16) sufre una curiosa pérdida de HCN para dar lugar al ión a  $m/e$  180.1004(8).

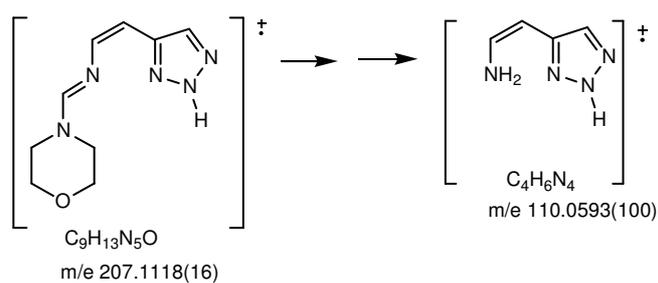


Por otra parte una transposición del ión molecular produce un nuevo catión radical cuya fragmentación puede dar el catión radical de la triazolopirimidina a  $m/e$  120.0426(28) y el de la morfolina a  $m/e$  87.0681(17).

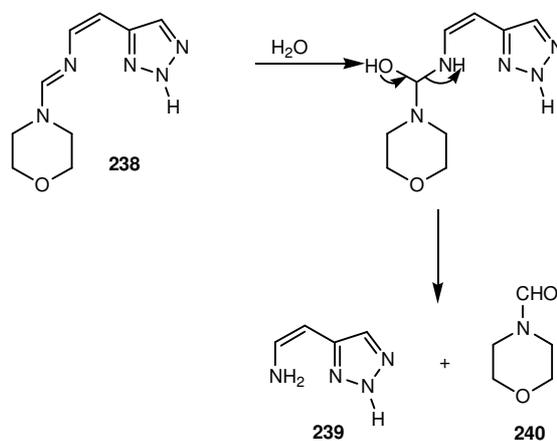
A su vez la triazolopirimidina puede evolucionar generando los fragmentos a  $m/e$  92.0376(10) y a  $m/e$  65.0268(29) como esta descrito anteriormente (ver pagina 99).



Además, sucesivos cambios del ión molecular generan el pico base a  $m/e$  110.0593(100).

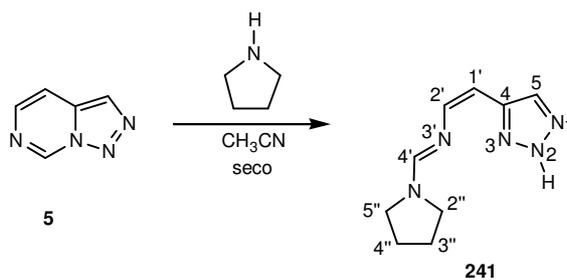


En otra experiencia en la que se sustituyó el disolvente (acetonitrilo) por morfolina, se aisló un único producto, la N-formilmorfolina **240**.



Curiosamente el producto **239** no se aisló ni se observó como producto en RMN del crudo de reacción por lo que presumiblemente se descompone.

Cuando se hizo reaccionar la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** con pirrolidina en cantidades equimoleculares y en acetonitrilo seco, se obtuvo un crudo de reacción que con éter dió un sólido amarillo de punto de fusión 75-77°C que fue identificado mediante métodos analíticos y espectroscópicos como la N[(*Z*)-2-(2H-1,2,3triazol-4-il)-1-etenil]pirrolidinmetanimina **241**.



El espectro de masas de alta resolución mostró una masa de 191.1174 (masa calculada 191.1170) que indica una fórmula molecular

$C_9H_{13}N_5$ , lo que implica la incorporación de la pirrolidina a la estructura de triazolopirimidina.

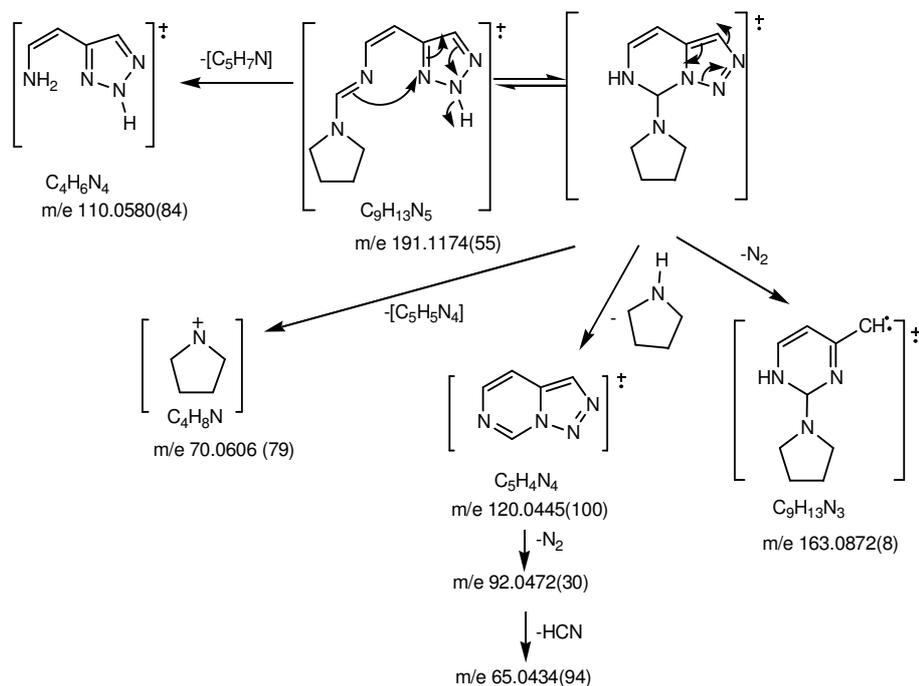
El espectro de IR presenta la banda ancha de NH a  $3191\text{ cm}^{-1}$  y la banda de la vibración de tensión de C=N a  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presenta un singulete a  $\delta$  7.71 asignable al protón H5 otro singulete a  $\delta$  7.45 asignable al protón H4', dos dobletes que salen a  $\delta$  6.74 y 5.49 con una constante de acoplamiento  $J_{\text{cis}}=7.3\text{Hz}$  correspondiente a los protones H2' y H1' respectivamente. Por otra parte los protones de la pirrolidina aparecen en la zona alifática como un multiplete entre  $\delta$  3.52-3.43 que integra 5H correspondiente a los cuatro protones H2'' y H5'' y el protón NH del anillo triazólico que no se ve en la zona aromática, otro multiplete entre  $\delta$  1.98-1.86 que integra 4H asignables al H3'' y H4''.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presenta nueve carbonos, uno cuaternario C4 que sale a  $\delta$  136.23, cuatro CH a  $\delta$  154.52, 142.63, 129.27 y 97.70 asignables a los carbonos C4', C5, C2' y C1' respectivamente. Por ultimo en la zona alifática se presentan los carbonos de la pirrolidina a  $\delta$  49.02 y 45.97 que pueden asignarse a los carbonos C2'' y C5'' y a  $\delta$  25.08 y 24.41 se asignan a los carbonos C3'' y C4''.

El espectro de masas e impacto electrónico presenta el ión molecular a  $m/e$  191.1174(55). La ruptura del enlace triazólico con pérdida de nitrógeno genera un fragmento a  $m/e$  163.0872(8).

El fragmento más importante del espectro aparece a  $m/e$  120.0445(100) como pico base con una fórmula molecular  $C_5H_4N_4$ . La formación de este fragmento se puede explicar por una pérdida de pirrolidina nos da la triazolopirimidina a  $m/e$  120.0445(100), este fragmento puede evolucionar como está descrito anteriormente (pagina 104) en las fragmentaciones de la triazolopirimidina para dar lugar al ión a  $m/e$  92.0472(30) y el ión a  $m/e$  65.0434(94). Otras pérdidas a partir del ión molecular de una agrupación de  $[C_5H_7N]$  formando el ión a  $m/e$  110.0580(84) y la pérdida de una agrupación  $[C_5H_5N_4]$  da lugar al ión a  $m/e$  70.0606(79).



### III.1.2.3.3.3- Reacciones con aminas aromáticas

Cuando se llevo a cabo la reacción con aminas aromáticas como la anilina, p-toluidina y ortofenilendiamina en acetonitrilo seco y a reflujo durante varios días, no hubo reacción, recuperándose en todos los casos el producto de partida.

Este resultado se puede entender ya que las aminas aromáticas son menos nucleófilas que las alifáticas.

### III.1.2.3.4- Reacción con cianuro potásico

Para completar el estudio con nucleófilos se realizó la reacción de la [1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidina **5** con cianuro potásico en acetonitrilo seco, calentando la mezcla a 120°C en un tubo de acero cerrado herméticamente durante tres días. Posteriormente se evaporó el disolvente, y el crudo se purificó por cromatografía de columna

aislándose un producto sólido, que se recrystalizó de acetato de etilo, dando un punto de fusión de 234-235°C.

Un análisis elemental y un masas de alta resolución dieron una fórmula  $C_{10}H_8N_8$ .

Teniendo en cuenta que la triazolopirimidina tiene una fórmula  $C_5H_4N_4$  nuestro compuesto poseía dos unidades de triazolopirimidina.

El espectro de UV (EtOH) mostró absorciones a 220, 224, 234, 240 y 281 nm con coeficientes de extinción similares ( $\log \epsilon = 4.00$ ).

El espectro de IR (KBr) presenta una banda ancha a  $3438\text{cm}^{-1}$  atribuible solo a vibraciones de tensión NH no apareciendo vibraciones en la zona de  $2000\text{-}2500\text{cm}^{-1}$  correspondientes a la agrupación CN. Una banda intensa a  $1600\text{cm}^{-1}$  podía deberse a vibraciones de tensión C=C o C=N. El resto de las bandas de IR era poco significativo.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 y 500MHz) y el espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY mostraban un protón de NH a 15.4ppm y dos agrupaciones muy claras (ver paginas 134 y 135):

-un anillo de pirimidina 4-sustituida con señales a  $\delta 9.2$  (doblete,  $J=1.3\text{Hz}$ );  $\delta 8.9$  (doblete con  $J=5.2\text{Hz}$ ) y  $\delta 8.12$  (doble doblete  $J_1=5.2\text{Hz}$  y  $J_2=1.3\text{Hz}$ ).

-un sistema de 2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil, formado por un sistema AB a 7.49 y 6.78ppm con una  $J=5.2\text{Hz}$  (configuración cis) correspondiente a un doble enlace y un singulete a 7.8ppm asignable a un protón de anillo de triazol. Cabe destacar que en este caso hay un mayor desapantallamiento de los protones del sistema AB en relación con sistemas similares observados anteriormente (reacción con morfolina, agua y pirrolidina). Además, la constante de acoplamiento es visiblemente menor 5.2Hz frente a 7.6Hz en estos sistemas.

Y además un singulete muy desapantallado a 9.6ppm (este último era desconcertante, dado su desplazamiento químico inusual).

El espectro de  $^{13}\text{C}$  mostró diez señales de las cuales solo tres eran cuaternarias a 156.46, 145.35, 139.71ppm mientras que los otros siete señales correspondían a CH: 159.32, 158.64, 130.58, 125.77, 122.62, 116.91, 113.16ppm. Especialmente curiosa era la señal a 130.58ppm que para ser un CH era una señal muy débil y ancha.

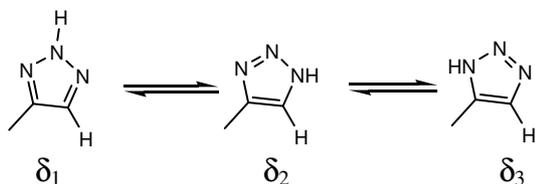
El espectro de correlación HSQC (pagina 134) permitió asignar los carbonos de las unidades estructurales antes descritas tal como se puede ver en la figura.



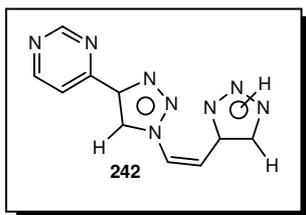
Quedaban por asignar únicamente dos carbonos 145,35(C) y un CH a 125.77ppm que estaba unido al H que está tan desapantallado (9.6ppm). Por otra parte había que tener en cuenta que faltaban tres nitrógenos por asignar.

Únicamente el carbono a 130.58ppm que aparecía en DEPT como un CH y que en el espectro completamente desacoplado era una señal ancha y débil, en HSQC no correlacionaba con ningún protón.

Este efecto pudiera estar relacionado con la existencia de un prototautomerismo en el anillo de triazol que haría que ese carbono apareciese como un promedio y por tanto como una señal ancha. La proximidad del nitrógeno también afectaría al tiempo de relajación de esta señal y por tanto a que apareciese como una señal pequeña y ancha, (efectos similares a este están descritos que en espectros 2D suelen no correlacionar <B-89MI-03>).

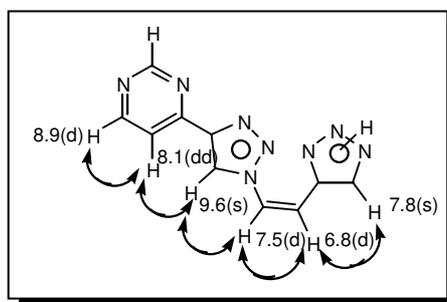


En base a estos resultados, se propuso la estructura de (Z)-1-[4-(4-pirimidil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-eteno **242**, donde el H a 9.6ppm sería un protón del anillo triazólico, desapantallado por efecto anisotrópico del anillo pirimidinico.

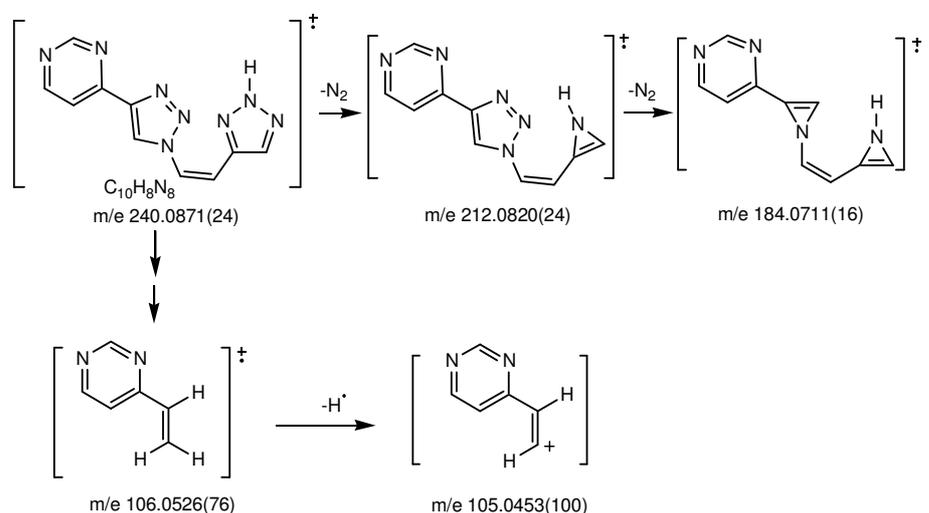


Para confirmar esta estructura, se procedió a realizar un espectro NOESY en un aparato de 500MHz (pagina 135).

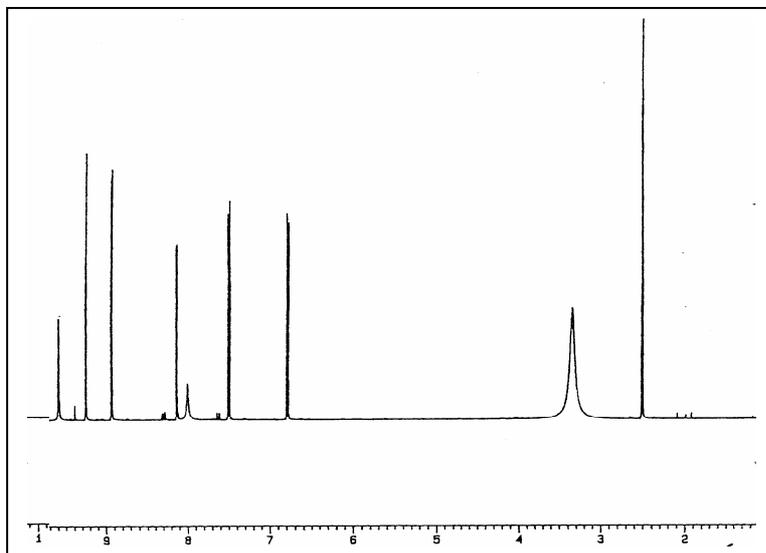
Así, se observaron los siguientes NOE positivos que están de acuerdo con la estructura propuesta.



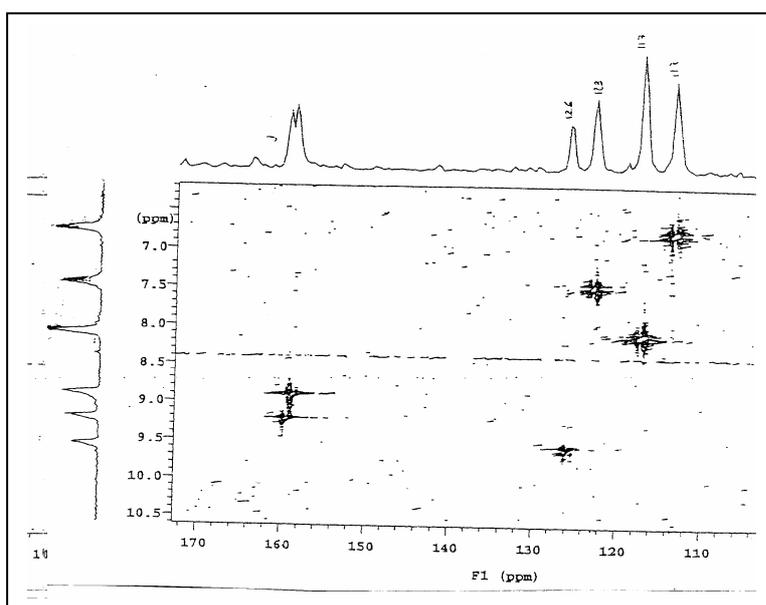
Una vez dilucidada la estructura se estudió el espectro de fragmentaciones del espectro de masas. El espectro de masa de alta resolución e impacto electrónico indicó el ión molecular a  $m/e$  240.0871(24) que sufre una pérdida de nitrógeno para dar lugar al ión a  $m/e$  212.0820(24), siguiendo otra pérdida de nitrógeno para dar el fragmento a  $m/e$  184.0711(16). Por otro lado fragmentaciones y protonaciones sucesivas desde el ión molecular pueden conducir al ión a  $m/e$  106.0526(76) que posteriormente pierde un hidrógeno radical para dar lugar al pico base a  $m/e$  105.0453(100).



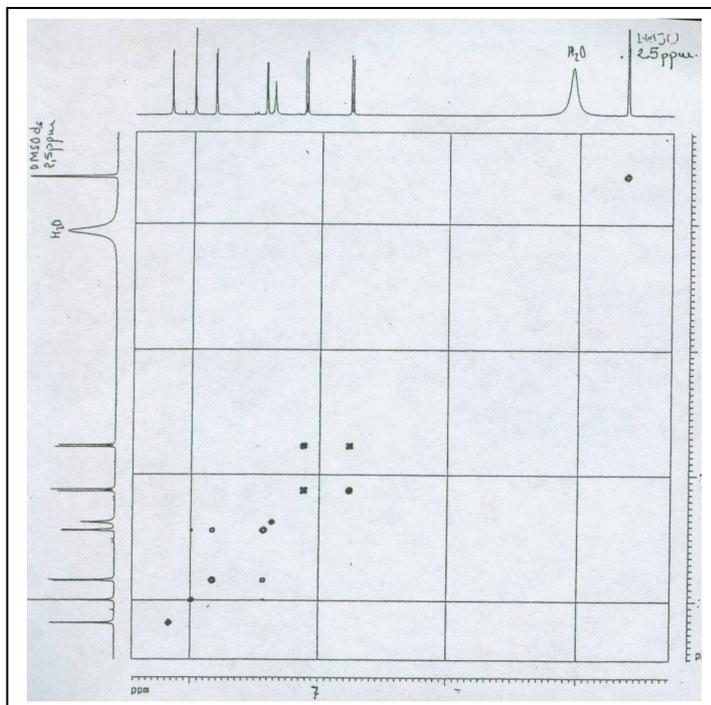
*Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 242  
(DMSO- $d_6$ )*



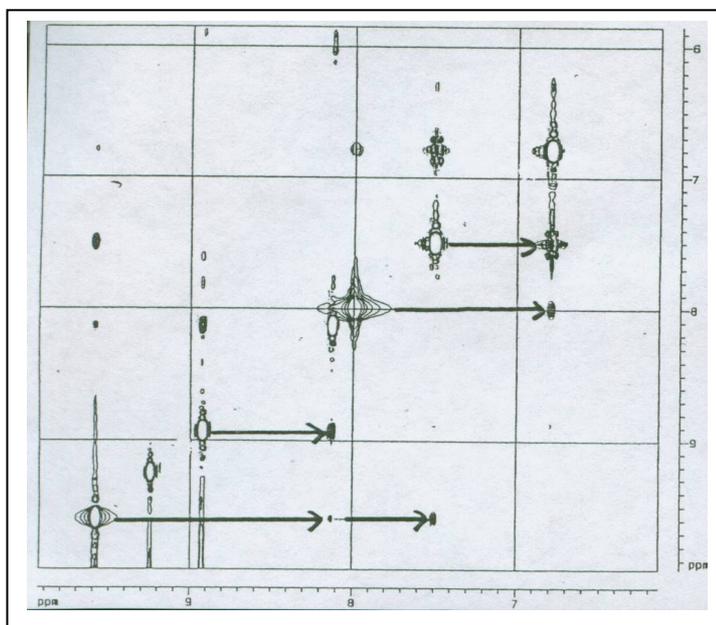
*Espectro de HSQC del compuesto 242*



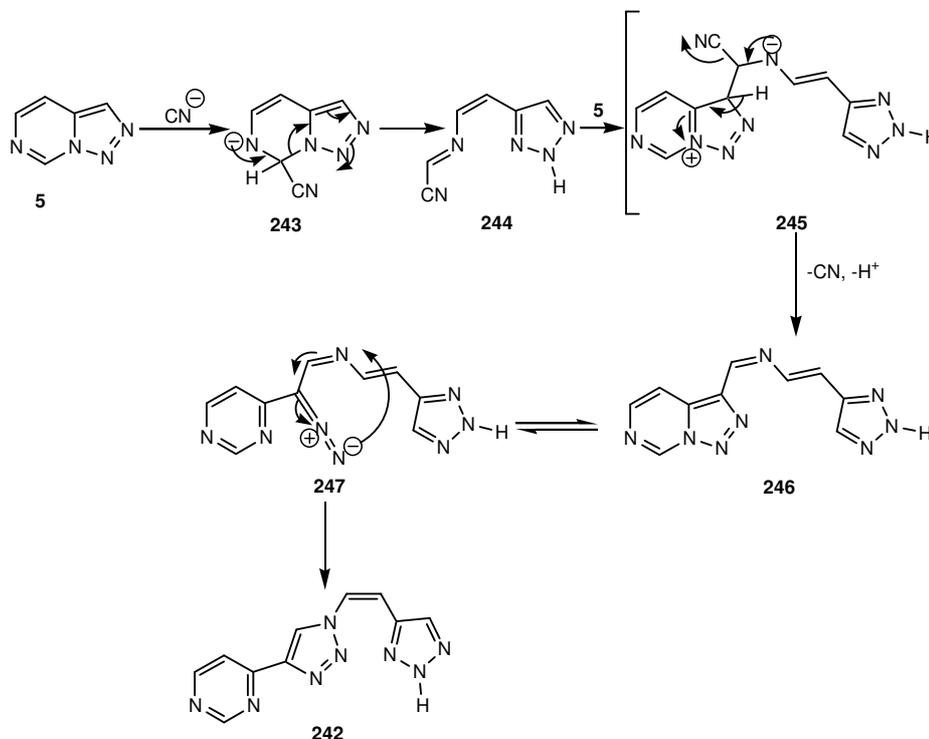
*Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del compuesto 242*



*Espectro NOESY del compuesto 242*



La formación del compuesto **242** se puede explicar de la siguiente manera.



El ión cianuro ataca a la posición C7 deficiente de electrones generando el intermedio **243** que sufre una apertura del anillo de pirimidina para dar el compuesto **244**. Este intermedio es un electrófilo que puede reaccionar con la triazolopirimidina por la posición C3 (posición rica en  $e^-$ ) para dar el intermedio **245** que puede perder el ión CN y un protón generando **246**. Este intermedio, se encuentra en equilibrio con la forma abierta **247** del anillo de triazolopirimidina, equilibrio que ha sido propuesto en varias ocasiones, <57JA678>. El cierre generando un nuevo anillo de triazol en un nuevo tautomerismo de cadena-anillo da lugar finalmente al compuesto **242**.

Este tipo de reagrupamiento tiene un precedente en la química de las triazolopiridinas <99T12881>. Así, podemos concluir que la reacción de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** con cianuro potásico en acetonitrilo genera el compuesto **242** con esta curiosa y compleja estructura.

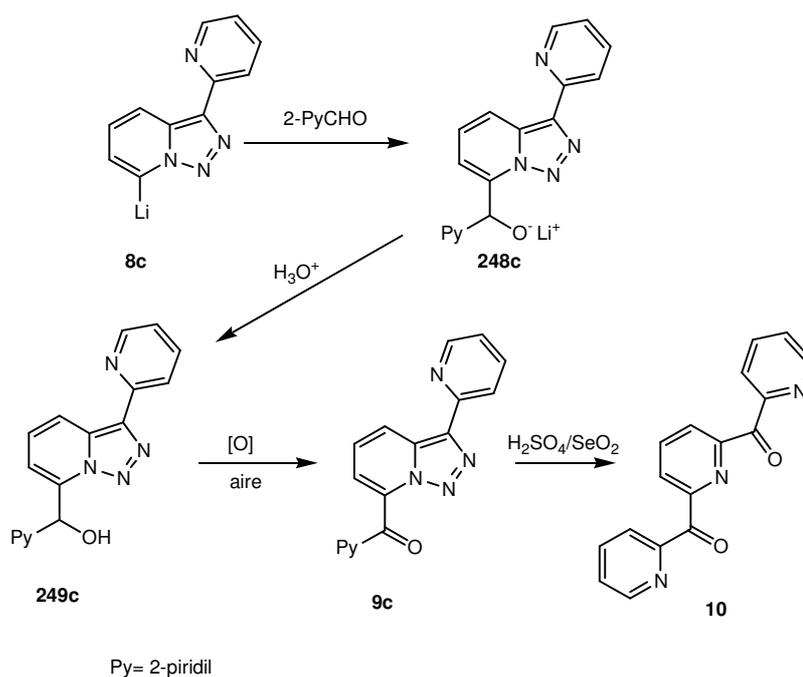
*III.2- SÍNTESIS DE LIGANDOS  
POLINITROGENADOS A PARTIR DE  
TRIAZOLOPIRIDINAS*

### III.2.1- PLANTEAMIENTO DEL TEMA

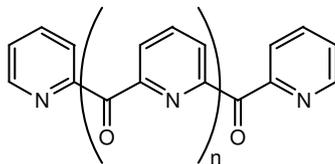
El descubrimiento de una nueva síntesis de 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas <98T15287, 97T8257> basada en la química de las triazolopiridinas, supuso un nuevo interés en el estudio de este tipo de compuestos al poderse utilizar como “building blocks” para la construcción de ligandos polínitrogenados interesantes en la química supramolecular, macromolecular así como en la nanociencia ya que las bipiridinas y polipiridinas presentan estas propiedades.

En el contexto de estos trabajos se observó que cuando se litia la 3-(2-piridil)-[1,2,3]traizolo[1,5-*a*]piridina **1c** y se hace reaccionar con 2-piridilcarbaldehido se obtiene directamente la 7-piridilcarbonyl triazolopiridina **9c** (con un 35% de rendimiento), a través de un intermedio alcóxido de diarilmtilo **248c** que se hidroliza a **249c** y por oxidación espontánea con oxígeno del aire da **9c**.

La reacción de **9c** con  $H_2SO_4/SeO_2$  produce la apertura del anillo de triazol para dar la dicetona **10** con un 90% de rendimiento.



La dicetona **10** es el primer término ( $n=1$ ) de compuestos de la serie con estructura genérica de 2-oligocarbonilpiridinas.



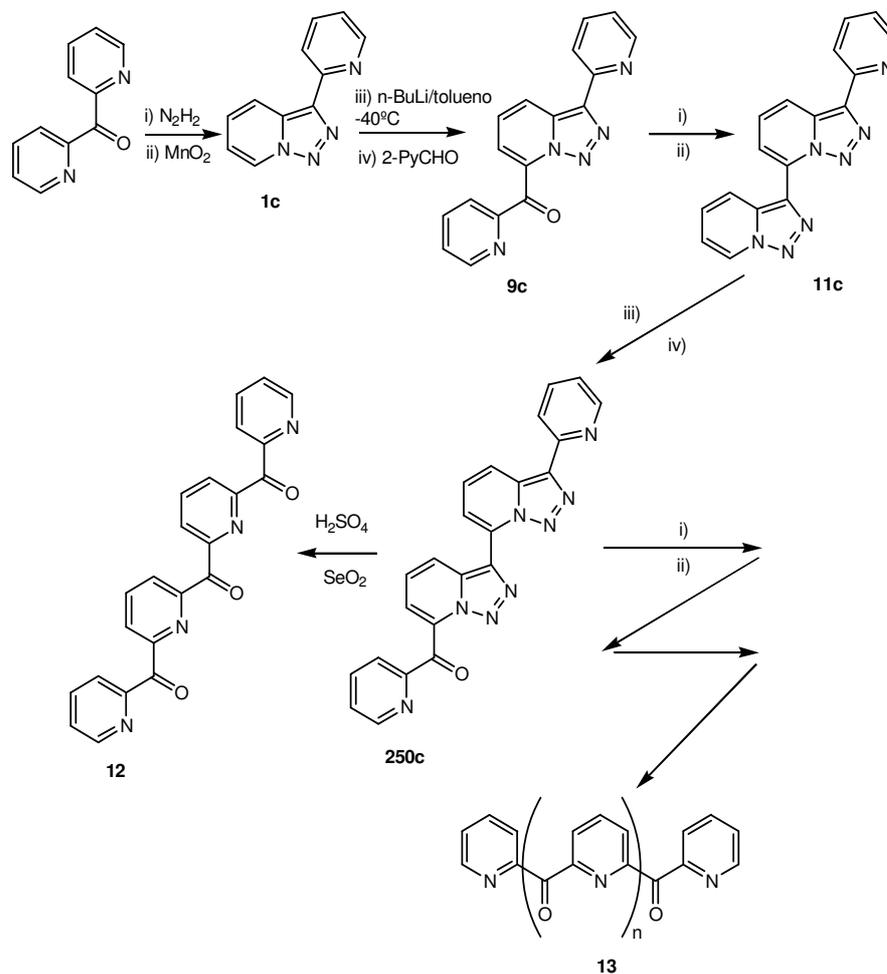
Las 2-oligocarbonilpiridinas son ligandos homotópicos, con repetición de unidades estructurales iguales de gran interés ya que pueden formar un sistema helicoidal múltiple al poder coordinar con metales sólo con alguno de los átomos potencialmente dadores por poderse formar una distribución no planar de enlaces C-C entre anillos coordinados y no coordinados.

Teniendo en cuenta la facilidad de la síntesis de **10** a partir de 3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina se pensó en la posibilidad de sintetizar otras 2-oligocarbonil piridinas de grado superior  $n=2,3...$  usando una metodología análoga. Estos nuevos compuestos pueden ser muy interesantes como helicanos potenciales y sus productos de coordinación pueden además presentar propiedades magnéticas y/o fotoquímicas singulares.

Así, se diseñó una estrategia de construcción “tipo LEGO”, según el término acuñado por Sauer <98TL6691>, basada en la química de las triazolopiridinas, tal como se esquematiza seguidamente

Partiendo de la dipiridilcetona, producto comercial, sintetizar el compuesto **1c** que ya sabemos es el precursor de **9c**. Después a partir de la 7-piridilcarboniltriazolopiridina **9c**, generar un nuevo anillo de triazol que llevaría a la formación de **11c**. La síntesis de este nuevo anillo se plantea llevar a cabo, en principio, por el método tradicional de obtención de triazolopiridinas, reacción con hidracina y oxidación posterior con dióxido de manganeso.

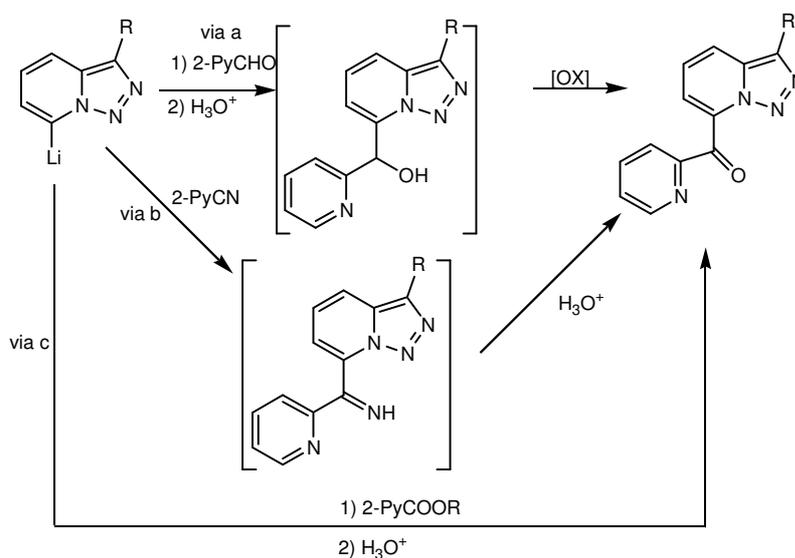
Por litiación regioselectivamente en C7 del anillo nuevo y tratamiento posterior similar al de los primeros pasos se podría generar la bitriazolopiridina **250c**, esta por reacción de apertura ( $H_2SO_4/SeO_2$ ) debería generar la oligocarbonil piridina ( $n=2$ ) **12**. La repetición de esta secuencia sobre **250c** podría generar oligocarbonilpiridinas superiores **13**  $n=3,4...$



Cierto es que esta estrategia es lineal y eso hace pensar que los rendimientos totales serán más pequeños que si fuera convergente, máxime cuando ya el primer paso importante, la síntesis de la triazolopiridina **9c** tiene un rendimiento bajo (35%), pero implica la síntesis de compuestos muy interesantes desde un punto de vista estructural como las 3,7-bitriazolopiridinas, productos no conocidos. Además, todos los productos intermedios que se obtengan con el desarrollo de esta estrategia poseen un indudable interés como ligandos polinitrogenados con potenciales aplicaciones interesantes como se indicó anteriormente.

Otro problema inicialmente previsto era la posible disminución de la solubilidad en los disolventes habituales para las reacciones de litiación, de los nuevos productos conforme se incrementa el tamaño de las moléculas y en consecuencia un aumento de la dificultad de manipulación.

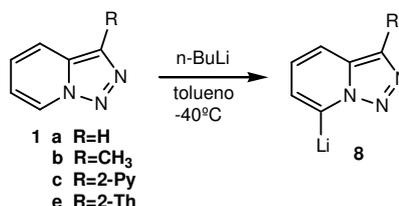
No obstante la idea era sugerente y comenzamos estudiando la mejora del rendimiento del primer paso, con el fin de evaluar la viabilidad de la estrategia “LEGO” planteada. Para ello se han estudiado dos alternativas a la síntesis de **9c** descrita <98T15287> que solo proporciona un 35% de rendimiento (vía “a”). Las vías “b” y “c” que utilizan, como agentes electrófilicos para la introducción del radical piridilacil, la 2-cianopiridina y el picolinato de etilo respectivamente, tal como se esquematiza a continuación.



### III.2.2- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS Y REACCIÓN CON 2-CIANOPIRIDINA

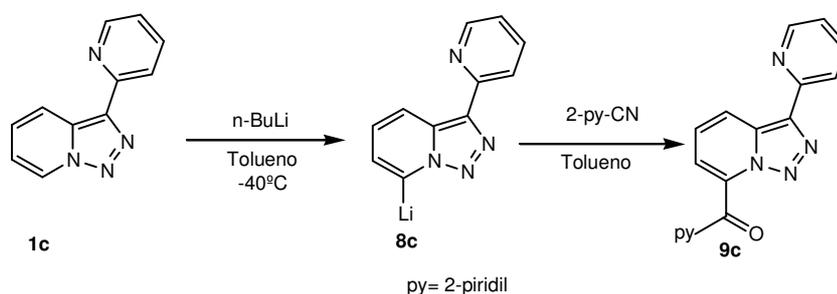
Los mejores resultados descritos para la reacción de litiación de triazolopiridinas <98T15287> se obtienen con LDA/eter o LDA/THF a  $-40^{\circ}\text{C}$  y es muy importante el control de la temperatura, aunque en muchas reacciones los rendimientos de litiación no superan el 70% <82JCS(P1)967, 82TH-01, 2002ARK9>. Por ello se han reestudiado las distintas reacciones descritas y se ha llevado a cabo un extenso trabajo experimental buscando mejorar los resultados, cambiando disolventes, temperatura, tiempos de reacción y reactivos litiantes. El grado de litiación obtenido en cada caso se ha determinado por análisis cuantitativo de RMN de  $^1\text{H}$  sobre muestras hidrolizadas con  $\text{D}_2\text{O}$ , observando la disminución o desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno H7 en todos los casos.

Finalmente los mejores resultados se han obtenido utilizando tolueno seco como disolvente, n-BuLi como agente de litiación, una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$  y tiempos de reacción de 4 horas, con un grado de litiación superior al 90% en todas las triazolopiridinas estudiadas.



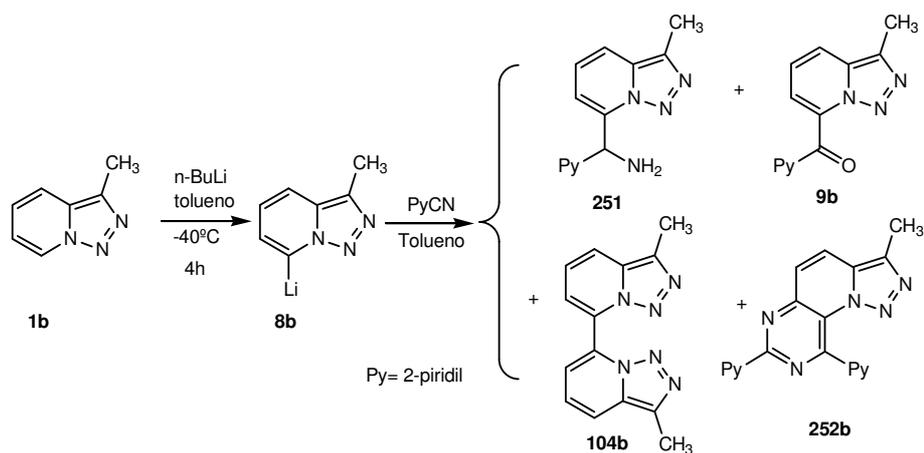
A.- Con estas condiciones y utilizando el litio derivado **8c** como intermedio sintético, se pensó que con la 2-cianopiridina como correactivo electrofílico, podríamos obtener un mejor rendimiento del compuesto **9c**. Sin embargo, la nueva reacción da, como único compuesto identificado, el **9c** con un rendimiento similar al descrito (38%).

Según los datos de la literatura el compuesto **9c** funde a  $194-195^{\circ}\text{C}$ , en nuestro caso al determinar el punto de fusión se observó que se forman dos fases cristalinas. A  $194-195^{\circ}\text{C}$  hay una transición de fase y se forman agujas que funden a  $220-221^{\circ}\text{C}$ . Se trata pues de un proceso de polimorfismo.



Con el fin de estudiar la generalidad de la reacción de un litio derivado de triazolopiridina con 2-cianopiridina, se ha llevado a cabo con las tres triazolopiridinas (**1a,b,e**) como productos de partida. En las condiciones antes indicadas, se obtuvieron los 7-litio derivados **8**. La reacción con 2-cianopiridina da lugar a los derivados 7-piridilcarbonilos correspondientes (**9a,b,e**) pero se obtienen junto a otros compuestos secundarios de gran interés y que pasamos a describir detalladamente.

**B.-** La reacción de **8b** con 2-cianopiridina, seguida de hidrólisis con HCl dió un crudo que se purificó por cromatotron. Se aisló en primer lugar un 15% del producto de partida **1b**, seguidamente se aisló un aceite que se identificó como la amina **251** con 6% de rendimiento. Aumentando la polaridad se aisló un sólido amarillo que se identificó como el producto **9b** con 40% de rendimiento, se aisló también el dimero **104b** con 6% de rendimiento y finalmente se aisló un producto con un sistema nuevo de triazolopiridopirimidina **252b** con 28% de rendimiento.



El compuesto **251** es un aceite que en su espectro de masas de alta resolución reveló el ión molecular a 239.1171 que concuerda con una fórmula de  $C_{13}H_{13}N_5$ .

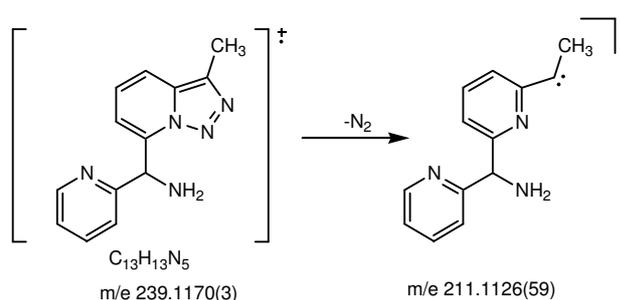
El espectro de I.R. mostró una banda ancha a  $3367\text{ cm}^{-1}$  como absorción más característica sugiriendo la existencia de una amina.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó 3 señales características de una triazolopiridina-3,7-disustituida junto con otras señales características de un sistema piridínico 2-sustituido. En la zona alifática hay tres señales, una a  $\delta 5.95$  como un singlete que integra 1 protón, otra a  $\delta 4.75$  como un singlete ancho que integra 2 protones que puede corresponder a un grupo  $\text{NH}_2$  y una señal de metilo a  $\delta 2.53$ .

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  presenta 13 carbonos 4 de ellos son cuaternarios, la señal más significativa es un CH a  $\delta 56.10$  asignable a un grupo  $-\text{CHNH}_2$ .

Estos datos espectroscópicos hicieron que se propusiera tentativamente la estructura de 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il(2-piridil)metilamina **251**.

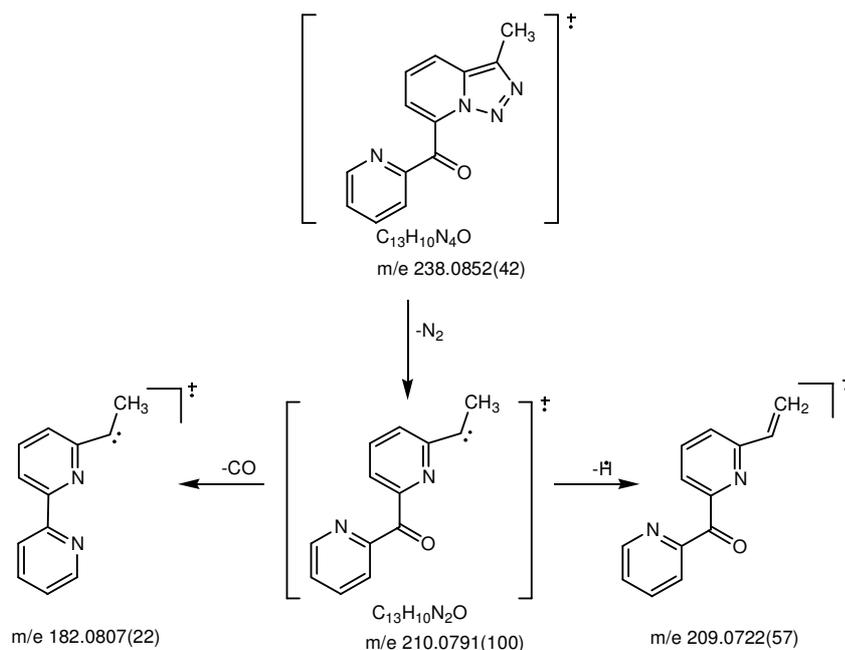
EL espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico presenta el ión molecular a  $m/e$  239.1170(3) que sufre una pérdida de nitrógeno característica de triazolopiridina **<99TH-03>** para dar lugar al ión a  $m/e$  211.1126(59).



El compuesto **9b** es un sólido amarillo de punto de fusión  $165-167^\circ\text{C}$  que presenta un ión molecular a 238.0853 correspondiente a una fórmula  $C_{13}H_{10}N_4O$ . Su espectro de I.R. mostró una banda a  $1692\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a un carbonilo de cetona conjugado.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  confirmó la presencia de un sistema de triazolopiridina 3,7-disustituida y un sistema piridínico 2-sustituido. El espectro de  $^{13}\text{C}$  presentó 13 señales 5 de ellas corresponden a carbonos cuaternarios, la señal más característica es la del carbonilo a  $\delta 188.71$ .

El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico presenta numerosas fragmentaciones. La primera de ellas y más característica es la pérdida de nitrógeno desde el ión molecular a  $m/e$  238.0852(42) para dar lugar el pico base a  $m/e$  210.0791(100), posteriormente este mismo ión sufre por un lado la pérdida de un H dando lugar al ión a  $m/e$  209.0722(57) y por otro lado la pérdida de monóxido de carbono dando lugar al ión a  $m/e$  182.0807(22).



Una fracción posterior en el cromatotron dió el dímero 7,7-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridina) **104b** como un sólido amarillo fluorescente de punto de fusión 238-240°C Lit. 238-240°C <97T8257>.

El siguiente producto obtenido **252b** es de color amarillo fluorescente de punto de fusión 255-257°C (AcOEt), presentó un ión molecular a 339.1233 correspondiente a una fórmula  $C_{19}H_{13}N_7$ .

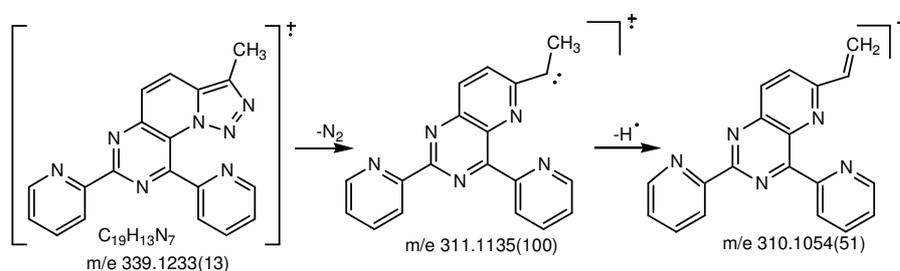
El espectro de RMN  $^{13}C$  registrado en  $CDCl_3$  confirma la presencia de 19 señales, 8 de ellas corresponden a carbonos cuaternarios, y presenta un  $CH_3$  a  $\delta$ 10.36.

En los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  se observa la presencia de dos piridinas 2-sustituídas diferentes, en el espectro de RMN  $^1H$  destaca un sistema AB formado por dos dobletes a  $\delta$ 8.65 y  $\delta$ 7.51 con una constante de acoplamiento de 9.6Hz correspondiente a los protones H4 y H5 de un anillo de triazolo[1,5-*a*]piridina. Todos los acoplamientos fueron

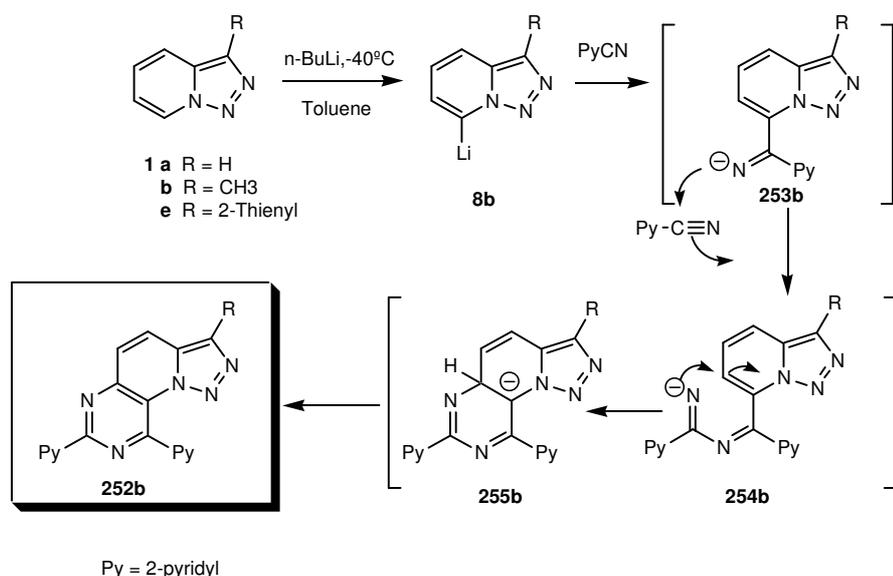
establecidos por HH-COSY y para este producto también se hicieron espectros de correlación GHMQC y NOESY como se comentará en la página 203-204 de esta memoria.

Estos datos espectroscópicos permitieron postular la estructura de 3-metil-7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252b**, un sistema heterocíclico nuevo no descrito en la literatura.

El espectro de masas de alta resolución y de impacto electrónico está de acuerdo con esta estructura ya que se pueden explicar sus fragmentaciones más importantes. El ión molecular a  $m/e$  339.1233(13) sufre la pérdida de nitrógeno para originar el fragmento más importante como pico base a 311.1135(100), este último puede evolucionar perdiendo un H para dar lugar al fragmento a  $m/e$  310.1054(51) tal y como se refleja en el esquema siguiente.



Para explicar la formación de este producto proponemos el mecanismo siguiente. La reacción del derivado lítico **8b** con un mol de 2-cianopiridina da el intermedio **253b**, este intermedio reacciona con otra mol de 2-cianopiridina formando un nuevo intermedio **254b**, que puede atacar nucleofílicamente la posición C6 de la triazolopiridina para producir el intermedio **255b** que está estabilizado por resonancia. Una pérdida de hidruro genera el nuevo sistema heterocíclico **252b**.

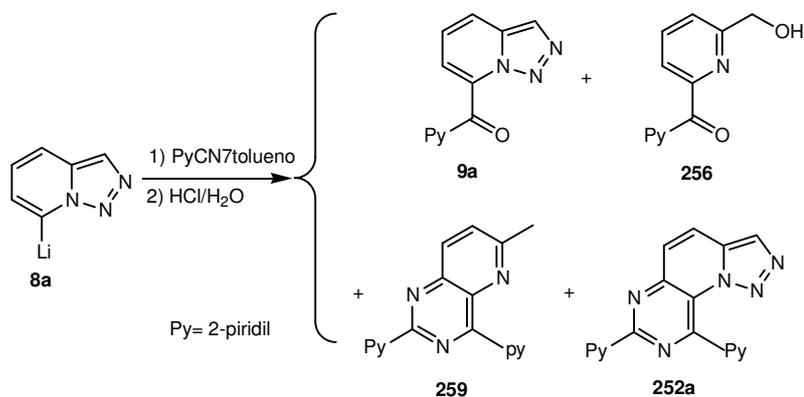


Una alternativa mecanística podría formularse por protonación del intermedio **254b** seguido de un cierre electrocíclico ( $6\pi$ ) y posterior oxidación.

El subproducto **251**, la amina se puede explicar a partir del intermedio inicial **253b** por medio de una reducción por hidruro, mientras que el mismo intermedio **253b** tras protonación genera la imina que por hidrólisis da lugar a la cetona **9b**.

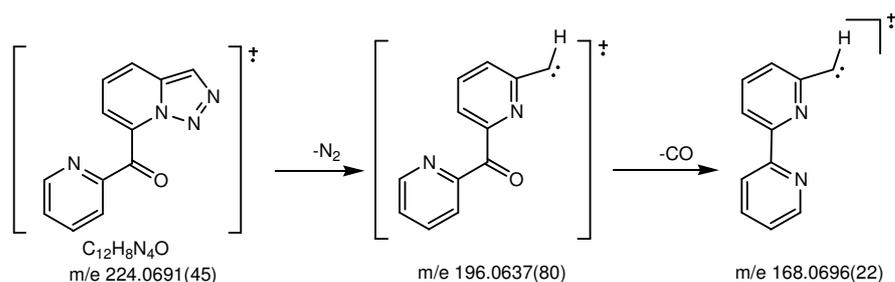
La formación en esta reacción del dimero de la 3-metiltriazolopiridina, puede explicarse por una reacción como la descrita con anterioridad en LDA/THF a  $-70^{\circ}\text{C}$  <98T15287> y su formación puede deberse a un error en el control de la temperatura.

C.- La aplicación de las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente a [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** dió lugar a la correspondiente 7,9-di(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252a** con un rendimiento menor 8% junto con otros compuestos.



La purificación del crudo de la reacción por cromatografía en columna de alúmina de actividad IV permitió en primer lugar recuperar el producto de partida **1a** con 15% de rendimiento, posteriormente se aisló un sólido amarillo con 18% de rendimiento de punto de fusión 158-160°C (AcOEt), su espectro de masas de alta resolución dio el ión molecular a 224.0691 correspondiente a una fórmula C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O. La presencia de un carbonilo de cetona se observó por IR 1688 cm<sup>-1</sup> y por RMN <sup>13</sup>C δ188.60. Todas las señales en RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se ajustan a la estructura **9a**.

El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico indicó el ión molecular a m/e 224.0691(45), que sufre una pérdida de nitrógeno para dar lugar el ión a m/e 196.0637(80), como se refleja en el esquema, lo que corresponde a una triazolopiridina, posteriormente la pérdida del monóxido de carbono da lugar al ión a m/e 168.0696(22).



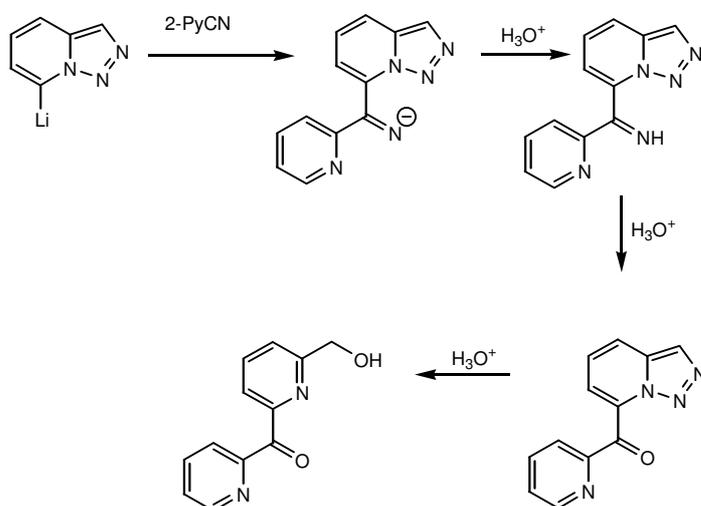
En la tercera fracción se aisló un sólido amarillo con un 6% de rendimiento de punto de fusión 211-212°C (DMSO), el espectro de

masas de alta resolución dió el ión molecular a 214.0744 para una fórmula molecular  $C_{12}H_{10}N_2O_2$ .

En el espectro de I.R se ven dos bandas, a  $3434\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha característica de un enlace del grupo OH y a  $1669\text{ cm}^{-1}$  una banda intensa característica del grupo carbonilo.

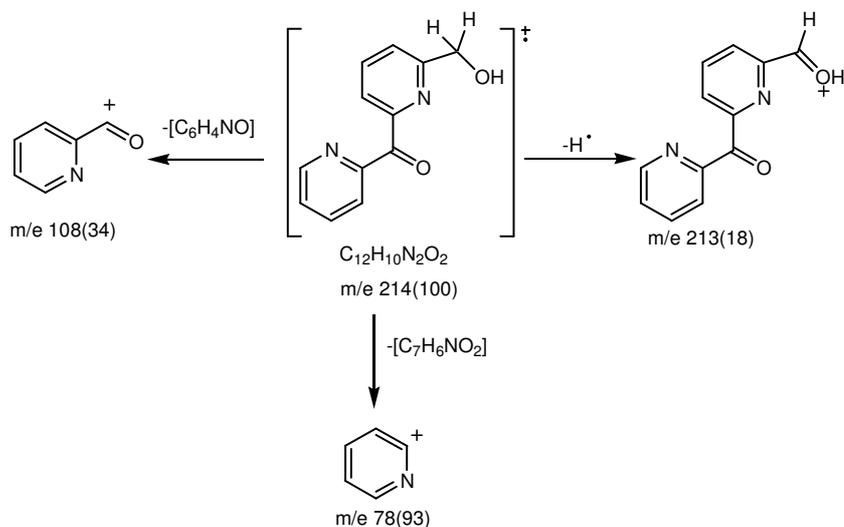
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  los señales más significativas son del OH que sale a  $\delta 7.06$  como un singlete ancho y un  $\text{CH}_2$  a  $\delta 6.64$  como un singlete.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  tiene dos señales destacables, una de carbonilo a  $\delta 193.64$  y otra de  $\text{CH}_2\text{OH}$  a  $\delta 60.52$ . Todos los datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  están de acuerdo con la estructura **256**, un alcohol derivado de la cetona **9a** por apertura del anillo triazólico.

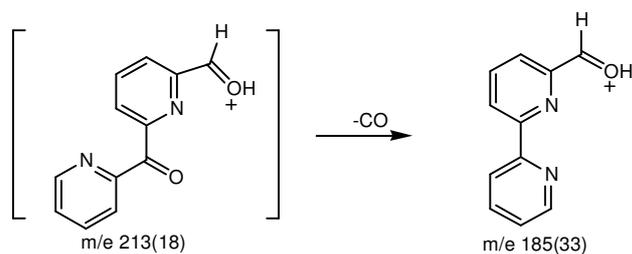


Es conocido (ver paginas 39-40) que las triazolopiridinas sufren ruptura del anillo triazólico en condiciones ácidas generando alcoholes **<85JCS(P1)2719, 86TL3543, 98T15287>**.

El espectro de masas e impacto electrónico presenta el ión molecular como pico base a  $m/e$  214(100), este ión puede evolucionar perdiendo un hidrógeno radical para generar el ión a  $m/e$  213(18), también puede perder una agrupación  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}]$  para dar lugar al ión a  $m/e$  108(34), fragmentación característica de las cetonas, o una agrupación  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2]$  dando lugar al ión a  $m/e$  78(93).



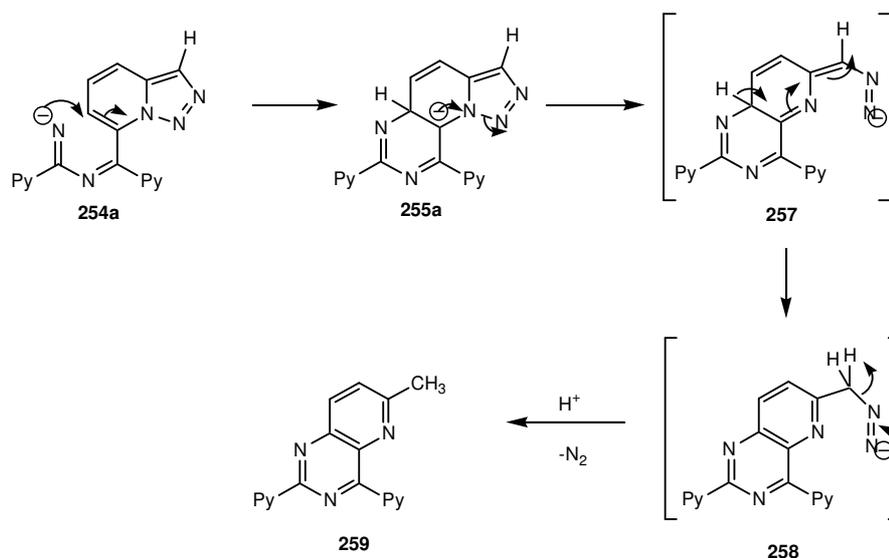
Por otro lado el ión a  $m/e$  213(18) pierde monóxido de carbono para dar lugar al ión a  $m/e$  185(33).



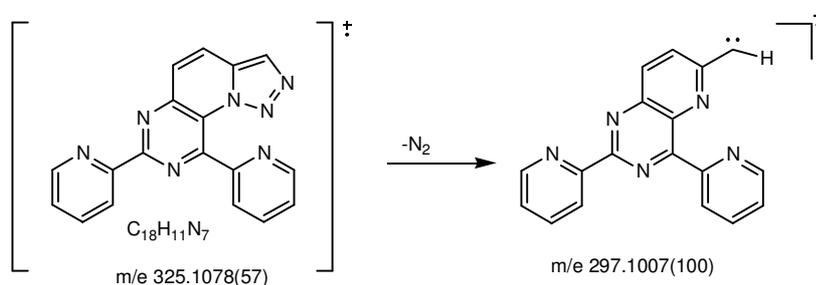
Aumentando la polaridad se aisló un aceite amarillento con un 2% de rendimiento. El espectro de masas de alta resolución dio el ión molecular a 299.1177 correspondiente a una fórmula molecular  $C_{18}H_{13}N_5$ .

Los estudios de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  mostraron la presencia de dos piridinas 2-sustituadas y una piridina 2,3,6-trisustituada que presenta en RMN  $^1H$  un sistema AB de dos dobletes a  $\delta$ 9.25 y  $\delta$ 7.42 con una constante de acoplamiento de 8.5Hz, además un grupo metilo (RMN  $^1H$   $\delta$ 2.8, RMN  $^{13}C$   $\delta$ 26.41). Con estos datos espectroscópicos proponemos la estructura **259** par este compuesto.

La formación de este compuesto se puede explicar a partir de un intermedio del tipo **254a** propuesto en el mecanismo de la formación del compuesto **252b**. Este anión sufre un proceso de cierre del anillo pirimidínico y apertura del anillo triazolico dando lugar al diazo anión **257**, la transferencia 1,5 de hidrógeno en este anión da el intermedio **258** que por eliminación de nitrógeno y protonación da lugar al compuesto **259**.



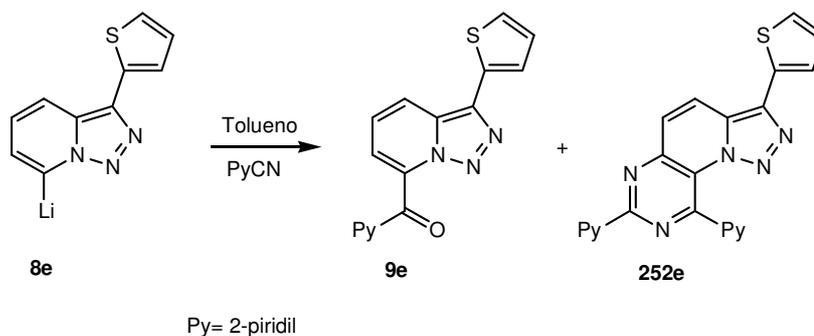
Finalmente se aisló un producto al que se ha asignado la estructura **252a**, es un sólido amarillo fluorescente de punto de fusión 256-258°C (EtOH). El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico mostró una masa de 325.1078 para una fórmula molecular de  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_7$ . Una fragmentación observada en el espectro es la pérdida de nitrógeno para dar lugar al pico base a  $m/e$  297.1007(100). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  este compuesto presenta un sistema AB formado por dos dobletes a  $\delta$ 7.64 y  $\delta$ 8.77 con una constante de acoplamiento de 9.60Hz. El color amarillo del producto está de acuerdo con una absorción en UV a 359nm y con la conjugación del nuevo sistema heterocíclico propuesto.



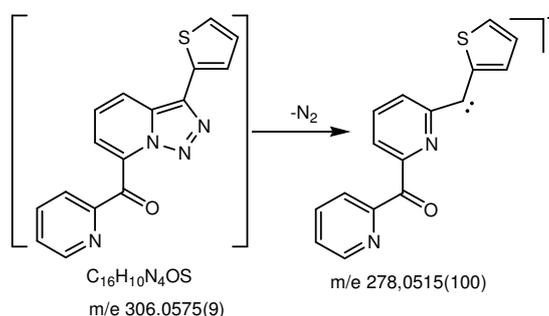
**D.-** En el caso de la reacción de la 3-(2-tienil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1e** con 2-cianopiridina y tras hidrólisis ácida se obtuvo una mezcla de productos más sencilla. En las primeras fracciones de la purificación con cromatotron se recuperó el producto de partida **1e** con 15% de rendimiento, posteriormente se aisló un sólido amarillo fluorescente con 18% de rendimiento, de punto de fusión 172-174°C (AcOEt), que fue identificado como la correspondiente cetona 2-piridil-3-(2-tienil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9e**, fácil de caracterizar por la presencia del CO en IR a 1679cm<sup>-1</sup> y en RMN <sup>13</sup>C a δ188.24.

La presencia del grupo 2-tienilo en C3 de la triazolopiridina provoca un desplazamiento batocrómico en el espectro de UV en relación con los productos **9a,b,c** apareciendo la banda más significativa a 401nm.

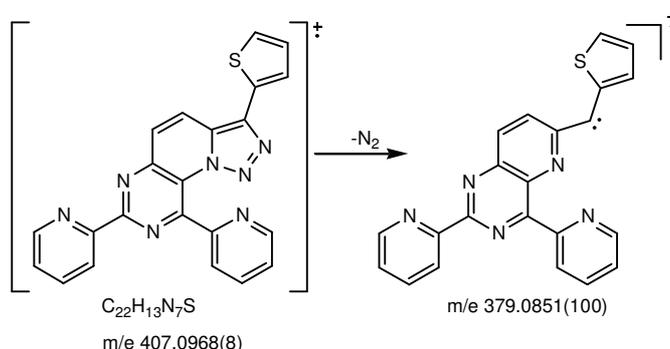
El espectro de RMN <sup>1</sup>H y H-H COSY permiten la asignación de las señales. El espectro de RMN <sup>13</sup>C presenta 16 señales siendo solo 10 CH.



El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico presenta el ión molecular a m/e 306.0575(9). La ruptura del enlace triazólico con pérdida de nitrógeno genera el pico base a m/e 278.0515(100) entre otras fragmentaciones más complejas.



Finalmente se aisló el compuesto 7,9-di(2-piridil)-3-(2-tienil)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252e** que fue identificado por estudios analíticos y espectroscópicos. Es un sólido amarillo fluorescente y se obtuvo con 18% de rendimiento, tiene un punto de fusión 248-250°C (ciclohexano). Su espectro de UV presenta una absorción a 408nm que justifica su color amarillo. Su espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico confirman esta estructura presentando el ión molecular a 407.0968 correspondiente a una fórmula de C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>S. El ión molecular a m/e 407.0968(8) sufre una pérdida de nitrógeno generando el pico más importante como pico base a m/e 379.0851(100).

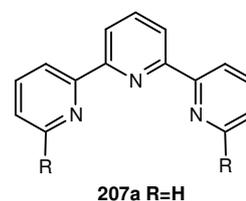
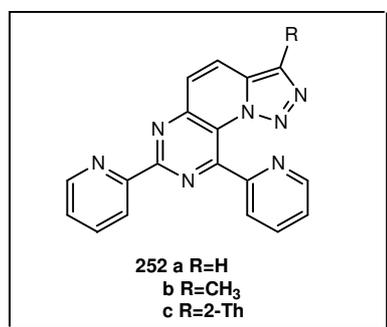


Nuevamente, se observa en RMN <sup>1</sup>H un sistema AB formado por dos dobletes, uno a δ8.53 y el otro a δ7.86 con una constante de acoplamiento grande 9.60Hz. El resto de las señales de RMN <sup>1</sup>H son semejantes a las de los productos **252a,b** descritos con anterioridad y la asignación pudo realizarse con ayuda de H-H COSY.

El espectro de RMN <sup>13</sup>C muestra 22 señales siendo 8 carbonos cuaternarios.

El nuevo sistema de triazolopiridopirimidina **252** da lugar a compuestos fluorescentes que tienen una clara relación estructural con las terpiridinas **207a**, compuestos de extraordinario interés en la química de coordinación por sus aplicaciones en el campo de los nuevos materiales ópticos y magnéticos y como sensores luminiscentes <**95CRV2725**, **92T10013**>, también un compuesto análogo ha sido descrito recientemente como un sensor molecular con selectividad por el aspartato <**2001JA11296**>.

Nuestro compuesto presenta otros átomos dadores adicionales que pueden cambiar la estequiometría de la coordinación y amplían las potencialidades. Por ello consideramos interesante hacer un estudio de la química de coordinación de estos sustratos. En una primera etapa hemos estudiado las propiedades fotoquímicas de un complejo con Zn, lo que nos ha permitido descubrir un nuevo sensor multifuncional para iones metálicos y aniones, ya que presenta propiedades ópticas muy interesantes desde el punto de vista de la interacción con sustratos de diferente naturaleza. Este estudio se discutirá más adelante (ver pagina 197).



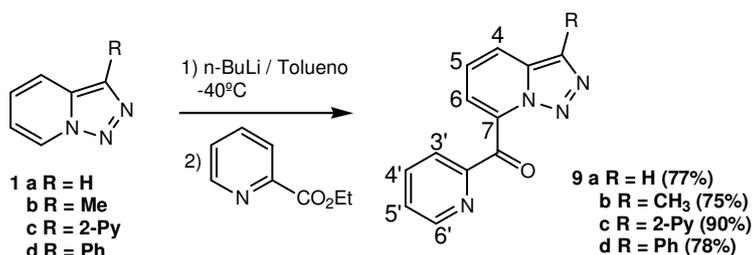
### III.2.3- REACCIÓN DE 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS CON PICOLINATO DE ETILO.

En vista de que la reacción de los 7-litio triazolopiridinas con cianopiridina no mejora los rendimientos en la obtención de la piridilacilpiridina **9** se pensó en utilizar el picolinato de etilo como reactivo electrofílico.

En primer lugar se llevó a cabo la reacción de metalación de 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** utilizando *n*-BuLi como agente litiante, tolueno como disolvente a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$  tal como se ha descrito en el apartado anterior. La litiación dura 4 horas observándose el desarrollo de un color rojo intenso característico del derivado lítico.

Utilizando éste litio derivado como intermedio sintético y el picolinato de etilo como correactivo electrofílico, se obtuvo la triazolopiridina-3,7-disustituida **9b** con rendimiento del 75%. Cabe destacar que el producto se obtiene puro tras la adición de acetato de etilo al crudo de reacción, precipitando y aislándose por filtración, lo que mejora indudablemente el procedimiento sintético.

A la vista de que los resultados eran interesantes, se aplicó ésta síntesis sobre las otras triazolopiridinas **1a,c,d**, obteniéndose los productos esperados con rendimiento del orden de 77-90%.



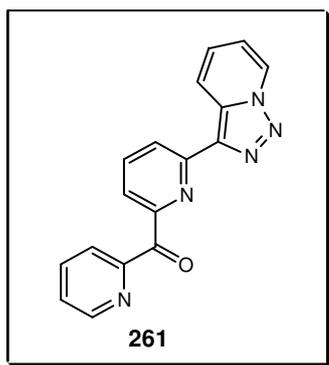
Un estudio detallado de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de 300MHz, registrados en  $\text{CDCl}_3$ , de estos compuestos puso de manifiesto que el compuesto **9c** presenta diferencias significativas en los valores de los desplazamientos en comparación con los de los otros compuestos análogos **9a,b,d** (ver tabla III.4).

Tabla III.4: RMN  $^1H$  para los compuestos 9a-d.

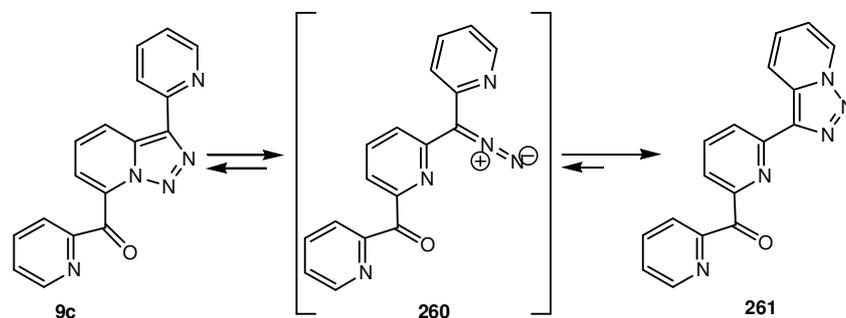
	H4	H5	H6	H7	H3'
<b>9a</b>	7.84 dd $J_1=8,85$ $J_2=1.50$	7.29 dd $J_1=8.85J_2=6.78$	7.37 dd $J_1=6.78$ $J_2=1.50$	—	8.15 ddd $J_1=7.71$ $J_2=1.10$ $J_3=0.93$
<b>9b</b>	7.73 dd $J_1=8,85$ $J_2=1.50$	7.23 dd $J_1=8.85$ $J_2=6.78$	7.34 dd $J_1=6.78$ $J_2=1.50$	—	8.15 ddd $J_1=7.71$ $J_2=1.10$ $J_3=0.93$
<b>9c</b>	8.01 ddd $J_1=9.0$ $J_2=1.1$ $J_3=0.9$	7.10 ddd $J_1=6.0$ $J_2=9.0$ $J_3=0.9$	6.95 ddd $J_1=6.9$ $J_2=6.0$ $J_3=1.1$	8.65 ddd, $J_1=6.9$ $J_2=$ $J_3=0.9$	8.01 ddd $J_1=7.5$ $J_2=1.3$ $J_3=0.9$
<b>9d</b>	7.90-7.87 m, 3H*	7.37-7.35 m, 3H**	7.90-7.87 m, 3H*	—	8.17 ddd $J=7.92$
	H4'	H5'	H6'	Otros	
<b>9a</b>	7.88 ddd $J_1=J_2=7.71$ $J_3=1.68$	7.43 ddd, $J_1=7.71$ $J_2=4.71$ $J_3=1.10$	8.44 ddd, $J_1=4.71$ $J_2=1.68$ $J_3=0.93$	8.37, s, H3	
<b>9b</b>	7.88 ddd, $J_1=J_2=7.71$ $J_3=1.68$	7.43 ddd, $J_1=7.71$ $J_2=4.71$ $J_3=1.10$	8.45 ddd, $J_1=4.71$ $J_2=1.68$ $J_3=0.93$	2.57, s, CH <sub>3</sub>	
<b>9c</b>	7.85 ddd, $J_1=7.3$ $J_2=7.5$ $J_3=1.6$	7.47 ddd, $J_1=7.3$ $J_2=4.8$ $J_3=1.3$	8.73 ddd, $J_1=4.8$ $J_2=1.6$ $J_3=0.9$	8.40 dd $J_1=7.6, J_2=1.3, H3''$ 7.92 dd $J_1=7.6, J_2=7.7, H4''$ 7.98 dd $J_1=7.7, J_2=1.3, H5''$	
<b>9d</b>	7.90-7.87 m, 3H*	7.44-7.41 m, 3H***	8.46 d $J=4.71$	8.11-8.08, m, 1H, (H <sub>p</sub> ) 7.44-7.41, m, 3H, (2H <sub>o</sub> ***) 7.37-7.35, m, 3H, (2H <sub>m</sub> **)	

\*, \*\*, \*\*\* asignados por HH-COSY.

Los valores de los desplazamientos y de las constantes de acoplamiento de los protones en el fragmento de acylpiridina (H3', H4', H5', H6') y de triazolopiridina (H4, H5, H6) de los compuestos **9a,b,d** presentan la esperada semejanza. Sin embargo para el compuesto **9c** los protones correspondientes al radical acylpiridil son similares pero hay diferencias interesantes en el resto de los datos. Los señales a  $\delta$ 8.65 (ddd,  $J_1=6.9$ ,  $J_2=J_3=0.9$ Hz, 1H, H7), 6.95 (ddd,  $J_1=6.9$ ,  $J_2=6.0$ ,  $J_3=1.1$ Hz, 1H, H6), 7.10(ddd,  $J_1=9.0$ ,  $J_2=6.0$ ,  $J_3=0.9$ Hz, 1H, H5), 8.01 (ddd,  $J_1=9.0$ ,  $J_2=0.9$ ,  $J_3=1.1$ Hz, 1H, H4) corresponden a un sistema triazolopiridina-3-sustituida (no 3,7 disustituida) y las señales a  $\delta$ 8.40 (dd,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=1.3$ Hz, 1H, H3''), 7.92 (dd,  $J_1=7.6$ ,  $J_2=7.7$ Hz, 1H, H4''), 7.98 (dd,  $J_1=7.7$ ,  $J_2=1.3$ Hz, 1H, H5'') corresponden a una piridina 2,6-disustituida (no 2 sustituida). Todos estos datos están más de acuerdo con la estructura **261**. También, revisando los datos de RMN  $^{13}\text{C}$  podemos observar que solo se presenta una señal (CH) a  $\delta$ 148.98 correspondiente al C6 de un grupo 2-piridil.



La formación de **261** puede explicarse si el compuesto **9c** formado en primer lugar, está en equilibrio con la forma diazo **260**, este intermedio sufre una nueva isomerización cadena-anillo para dar **261**. Ya hemos visto que este tipo de equilibrio entre la forma cíclica y la forma abierta está descrito por Boyer y colaboradores <57JACS678> en otras triazolopiridinas. También nuestro grupo ha descrito algunas “tautomerías” de este tipo o transposiciones, como se vio en las páginas 47 y 96.



Para confirmar la estructura propuesta se está haciendo un estudio por Rayos X. Dado que no se han conseguido monocristales del compuesto **9c**, su estructura está siendo estudiada a partir del diagrama de polvo por el grupo del Dr. Luis Ochando de la Universidad de Valencia.

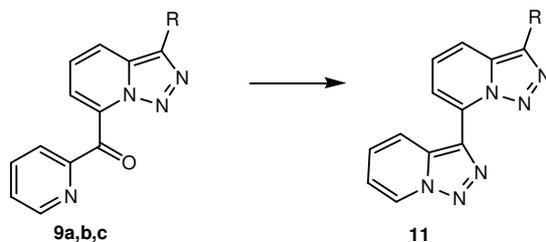
Por otro lado, se ha formado un complejo de coordinación entre este ligando y Cu(II) que presenta cristales verde esmeralda y cuya estructura ha podido ser resuelta por difracción de Rayos X. En estado sólido, en el complejo, el ligando tiene la estructura propuesta. En la página 233 describiremos detalladamente la estructura cristalina.

Así como conclusión podemos establecer que el mejor método de los estudiados para la síntesis de las cetonas **9** es sin duda la reacción entre el correspondiente 7-litio derivado de las triazolopiridinas y el picolinato de etilo, obteniendo de esta forma rendimientos que oscilan entre 75 y el 90%. Es un procedimiento experimental rápido y que únicamente requiere para la purificación de los productos la precipitación de las cetonas con acetato de etilo y la posterior filtración.

Por otra parte, la reacción con 2-cianopiridina nos ha proporcionado un procedimiento sintético para la obtención de un nuevo sistema heterocíclico con interesantes propiedades, como la fluorescencia y su capacidad de formación de complejos como describiremos más adelante.

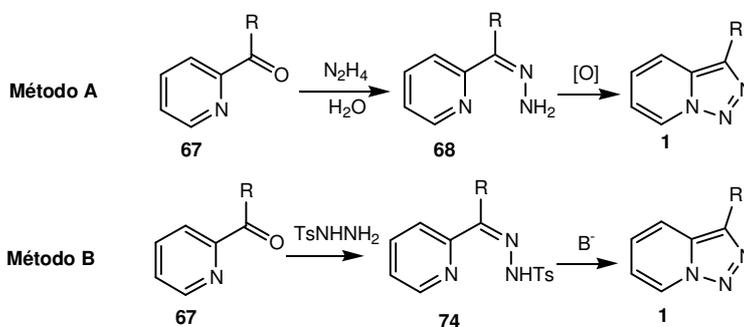
### III.2.4- SÍNTESIS DE 3,7'-BI-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS.

La siguiente etapa planteada es la síntesis de 3,7'-bi-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas **11** a partir de las piridilcarbonil-triazolopiridinas **9**.



Las rutas sintéticas para la obtención de triazolopiridinas más utilizadas en nuestro grupo de investigación y que dan mejores resultados se pueden agrupar de forma resumida en dos procedimientos distintos.

- A) Condensación de arilcarbaldos o cetonas con hidracina y posterior oxidación de las hidrazonas resultantes con  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,  $\text{MnO}_2$ , ó  $\text{NiO}_2$  **<57JA678, 57JCS4506, 70LA(734)56, 76SC69>**
- B) Condensación de arilcarbaldos o cetonas con tosilhidrazina seguida de tratamiento con una base **<64CB339>**.

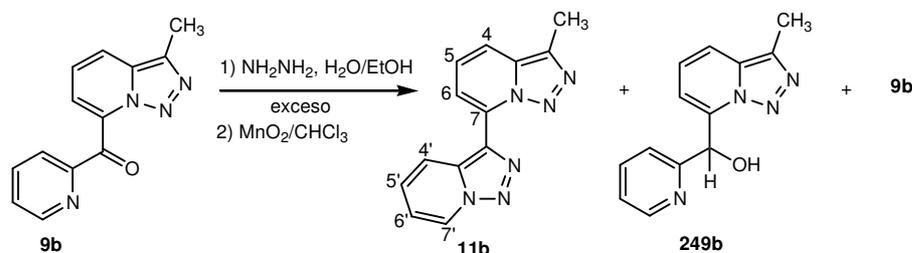


Y estos son los dos métodos que se han intentado para la síntesis de **11**.

### III.2.4.1- MÉTODO A: REACCIÓN CON HIDRAZINA HIDRATADA

En primer lugar se estudió la reacción con hidrazina hidratada siguiendo el método clásico utilizado en la síntesis de las triazolopiridinas, reacción de una arilpiridina con  $N_2H_4 \cdot 2H_2O$  y posterior oxidación.

La primera reacción se hizo con la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-2-piridilmetanona **9b** como producto de partida. En un primer ensayo se hizo la condensación con hidrazina hidratada en EtOH a  $80^\circ C$  dando un crudo de reacción, que sin aislar la correspondiente hidrazona, se oxidó con dióxido de manganeso <70LA(734)56>. La reacción dió lugar a una mezcla compleja, tras purificación por cromatografía eluyendo con AcOEt/hexano, se obtuvo el producto buscado **11b** con un 20% de rendimiento, el inesperado alcohol **249b** con un 20% de rendimiento y el producto de partida **9b** con un 25% de rendimiento.



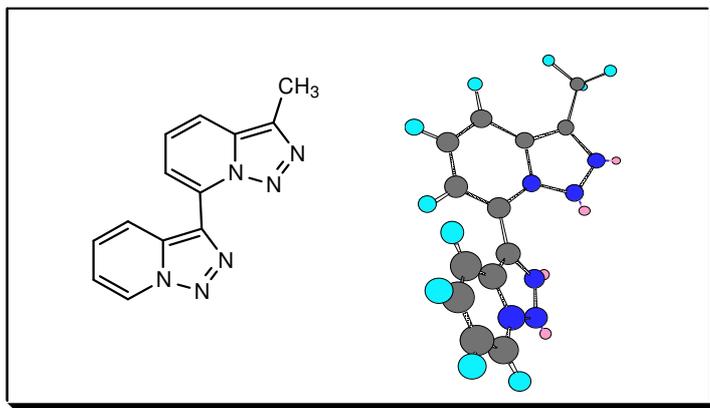
El primer compuesto aislado es un sólido amarillo de punto de fusión  $218-220^\circ C$  (AcOEt), su espectro de masas de alta resolución mostró el ión molecular a 250.0971 para una fórmula molecular  $C_{13}H_{10}N_6$ .

El espectro de RMN  $^1H$  y la correlación H-H COSY presentó dos sistemas triazolopiridinicos, uno 3,7-disustituido y otro 3-sustituido. Se observa un doblete a  $\delta 8.41$  con una constante de acoplamiento grande 9.24Hz que corresponde al H4, un multiplete a  $\delta 7.31$  que integra por 2H (H5, H5') y un doblete a  $\delta 7.68$  con  $J_1=7.75Hz$  y  $J_2=1.14Hz$  (H6). El espectro COSY correlaciona estas tres señales. Las señales a  $\delta 8.74$  (H7')  $\delta 7.62$  (H4')  $\delta 7.31$  (H5') y  $\delta 7.04$  (H6') corresponderían a la triazolopiridina 3-sustituida.

El apantallamiento observado para la señal del proton H4'  $\delta 7.62$  parece indicar el efecto anisotrópico diamagnético del anillo de

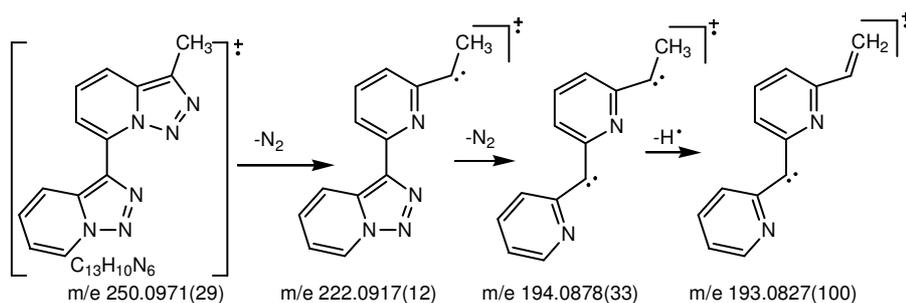
triazolopiridina 3,7-disustituida sobre ese protón. El metilo se presenta a  $\delta$ 2.63.

Cálculos MM2 muestran que la conformación más estable no es plana, tal como se representa a continuación.



El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  confirma la estructura al presentar 13 señales, 12 aromáticos (7CH y 5C) junto al metilo a  $\delta$ 10.51.

El espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico corrobora esta propuesta. El ión molecular aparece a  $m/e$  250.0971(29), sufre una pérdida de nitrógeno para generar el ión a  $m/e$  222.0917(12), este último pierde otra vez nitrógeno para dar lugar al ión a  $m/e$  194.0878(33), este fragmento puede evolucionar perdiendo un H $^+$  para dar el fragmento más importante como pico base a  $m/e$  193.0827(100).



El alcohol **249b** es un producto conocido, había sido descrito a partir de la 3-metiltriaazolpiridina tras litiación (LDA/THF,  $-40^{\circ}\text{C}$ ) y reacción con 2-piridilcarbaldehído <2002ARK9>.

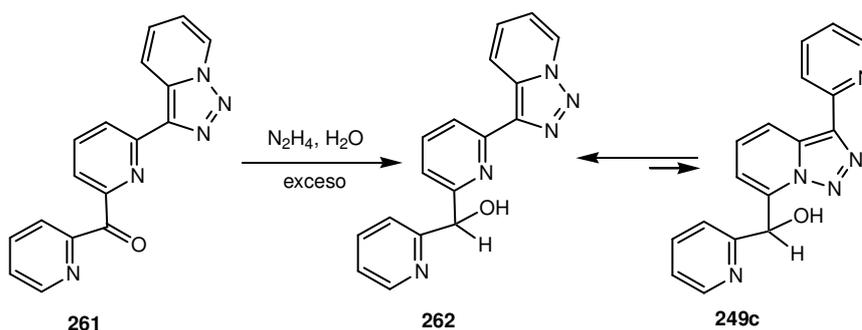
La formación del alcohol **249b** no es fácil de explicar en nuestra reacción teniendo en cuenta que proviene de una oxidación. Así para comprobar si el alcohol se formó en la primera etapa en la formación de la hidrazona o en la segunda etapa en la reacción con  $\text{MnO}_2$ , se hizo un segundo ensayo de la reacción de **9b** con hidrazina hidratada y se intentó captar la hidrazona correspondiente, observándose solo la formación del alcohol **249b** como producto único y con rendimiento cuantitativo.

La formación de un alcohol en condiciones de formación de una hidrazona no es una reacción usual y menos con rendimiento cuantitativo. Se ha repetido la reacción cambiando condiciones de reacción, temperatura, tiempo, disolventes (n-butanol, etanol, sin disolvente, e incluso tolueno) y siempre se ha observado la formación del alcohol **249b** junto a trazas de la bitriazolpiridina **11b**.

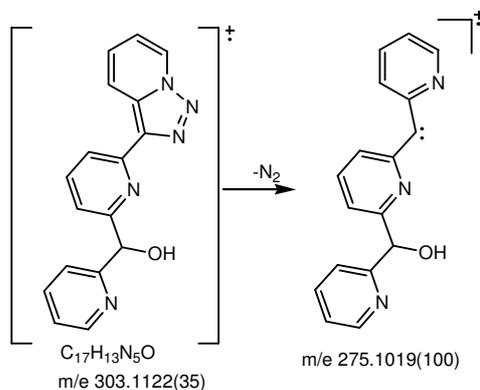
Hemos estudiado también esta reacción con otros productos de partida. Cuando se hizo la reacción con el compuesto **261**, se obtuvo el correspondiente alcohol, en la forma isomérica **262**, con rendimiento cuantitativo, como un sólido amarillo de punto de fusión  $124\text{-}126^{\circ}\text{C}$  (ciclohexano). El espectro de masas de alta resolución mostró una masa de 303.1122 que corresponde a una fórmula molecular de  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}$ .

Tanto el RMN  $^1\text{H}$ , H-H-COSY como el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , están de acuerdo con la estructura **262** frente al “tautomero” **249c** destacando la presencia en RMN  $^1\text{H}$  del  $\text{CHOH}$  a  $\delta 5.98$  y un singulete ancho a  $\delta 2.1$  (OH), en RMN  $^{13}\text{C}$  el  $\text{CHOH}$  se presenta desapantallado por el OH a  $\delta 75.63$ .

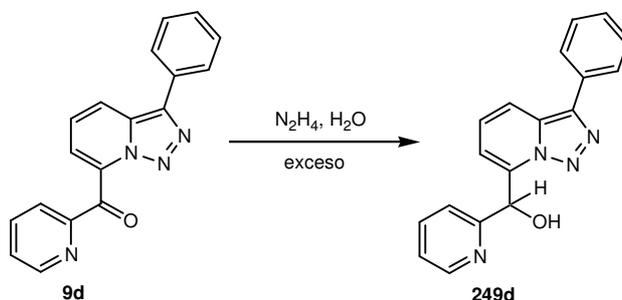
En IR aparece una banda ancha a  $3324\text{cm}^{-1}$ .



El estudio de fragmentaciones del espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico indicó que el ión molecular a  $m/e$  303.1122(35) sufre una pérdida de nitrógeno, dando lugar al pico base a  $m/e$  275.1019(100) entre otras fragmentaciones.

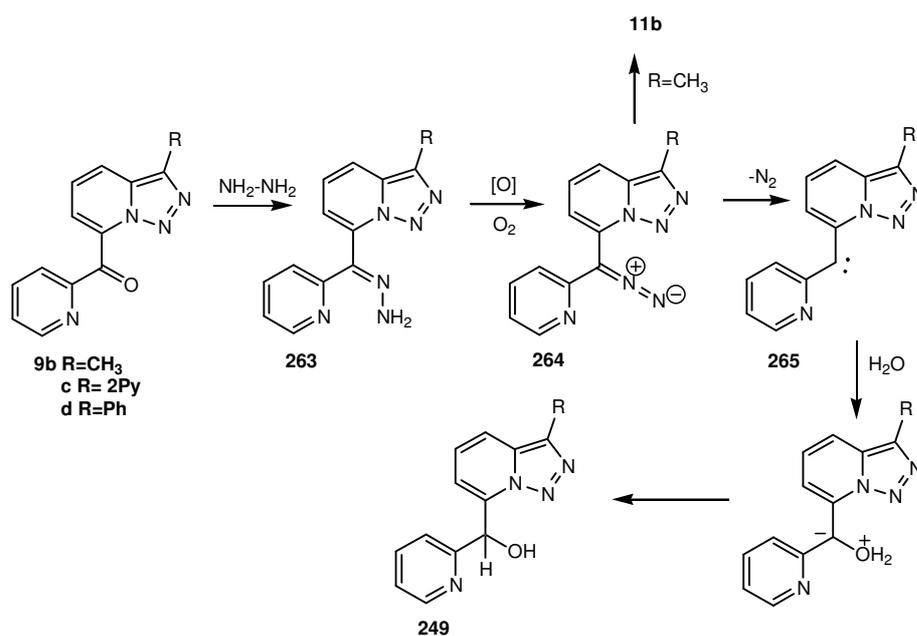


De forma análoga se obtiene el alcohol **249d** en la reacción de la cetona **9d** en las condiciones descritas para la formación de la hidrazona.



Este alcohol es un sólido amarillo de punto de fusión 157-158°C (hexano), su espectro de masas de alta resolución mostró una masa de 302.1163 para una fórmula molecular de  $C_{18}H_{14}N_4O$ . Tanto los datos analíticos como espectroscópicos confirman plenamente esta estructura. Se observa pues una generalidad de esta reacción inusual.

Para explicar este resultado, creemos que se forma la hidrazona correspondiente, está puede oxidarse en presencia de aire para generar el diazo compuesto **264**, reacción descrita por Battaglia y colaboradores <94JCS(D)2651>, que pierde nitrógeno para dar un carbeno <68TL6149>, que puede hidratarse, tal como han descrito para otros carbenos Batlell y colaboradores <69JCS(B)749>, generando un iluro que se reordena al alcohol **249**, como se presenta en el esquema.



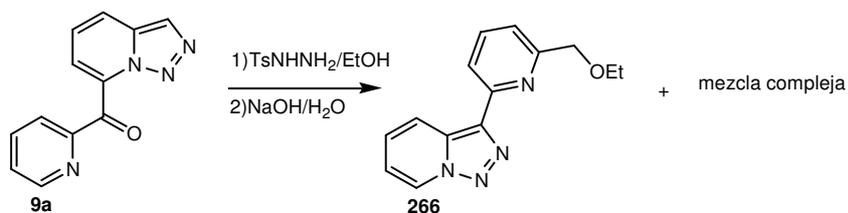
La presencia de agua se debe al empleo de hidrazina hidratada y no nos ha sido posible emplear hidrazina pura. Este agua junto con la que se forma en la condensación son la clave para entender la formación del alcohol.

### III.2.4.2- MÉTODO B: REACCIÓN CON TOSILHIDRAZINA

A la vista que los resultados eran diferentes a los esperados y que las 3,7'-bi-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas **11** se obtienen con muy bajos rendimientos en la reacción con hidrazina hidratada, se intentó otra vía sintética utilizando el proceso (B) descrito anteriormente en la síntesis de las triazolopiridinas (**1a-d**) <64CB3493, 58CB1411>, utilizando en este caso la tosilhidrazina como co-reactivo.

Al aplicar este procedimiento sobre los sustratos de partida (**9a,b,d**) y **261** se obtuvieron los compuestos esperados (**11b,d**) y **270** con bajo o excelente rendimiento, junto con diferentes compuestos secundarios, dependiendo del producto de partida, que pasamos a describir seguidamente.

Con el compuesto **9a** se formó una mezcla compleja de la que se pudo identificar solo el compuesto **266**.



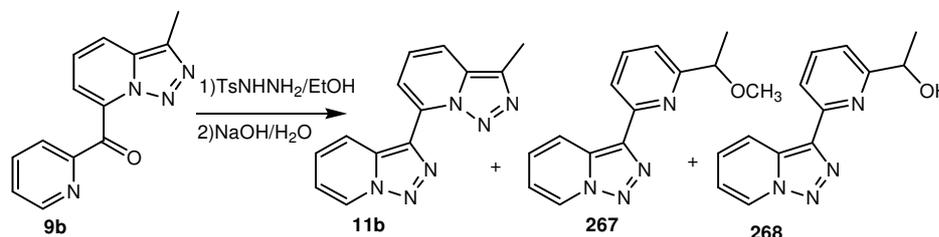
El espectro de masas de alta resolución del compuesto mostró el ión molecular a 254.1127 correspondiente a una fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ , fórmula que nos sorprendió por el incremento del número de carbonos.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  presentó en la zona aromática un sistema triazolopiridínico-3-sustituido, una piridina-2,6-disustituida y en la zona alifática un sistema formado por un singulete a  $\delta 4.65$  de  $\text{CH}_2\text{-OEt}$ , un cuadruplete a  $\delta 3.60$  de  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  y un triplete a  $\delta 1.35$  de  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , indicando claramente la presencia de un grupo etoxilo. En RMN  $^{13}\text{C}$  se constató la presencia de  $2\text{CH}_2$  a  $\delta 73.82$  y  $\delta 66.44$  junto a un  $\text{CH}_3$  a  $\delta 15.32$ .

Con estos datos espectroscópicos se propuso la estructura del compuesto como 3-(6-(1-etoxietil)-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **266**.

Usando como producto de partida el compuesto **9b** la reacción dió el producto esperado **11b** con tan solo con 15% de rendimiento (descrito anteriormente) junto a otros compuesto que han sido aislados e

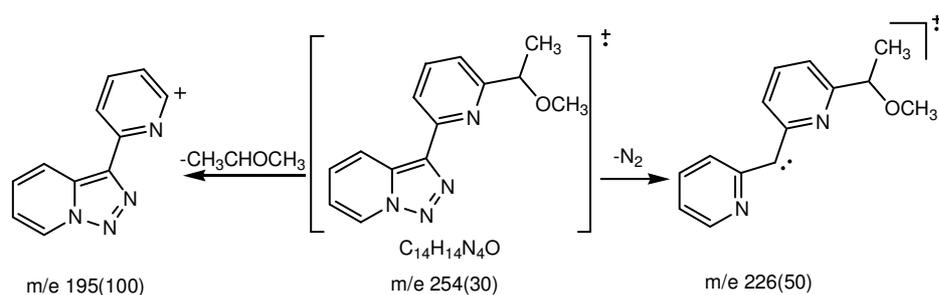
identificados como el compuesto **267** con 15% de rendimiento y **268** con 15% de rendimiento.



El compuesto aislado **267** es un aceite amarillo cuyo espectro de masas de alta resolución mostró el ión molecular a 254.1130 correspondiente a una fórmula molecular  $C_{14}H_{14}N_4O$ .

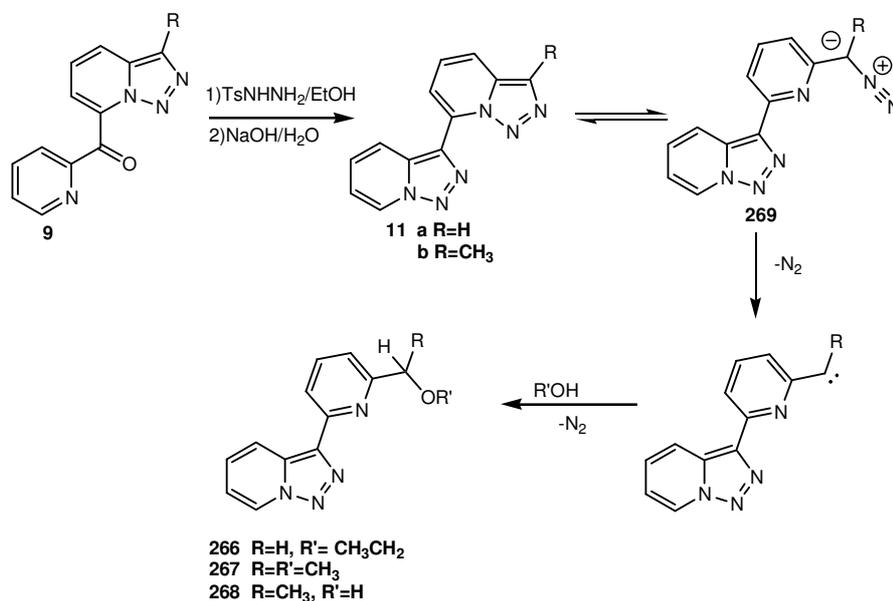
El espectro de RMN  $^1H$  de este compuestos mostró en la zona aromática un sistema triazolopiridinico 3-sustituido, un sistema piridinico 2,6-disustituido de la misma manera que el compuesto **266**, en la zona alifática se observó un cuadruplete correspondiente al  $CH_3CHOCH_3$  a  $\delta$ 4.46, un singulete a  $\delta$ 3.31 correspondiente al metoxilo y un doblete a  $\delta$ 2.5 correspondiente al  $CH_3$ . El estudio detenido de estos datos nos llevó a postular la estructura que corresponde al compuesto 3-[6-(1-metoxietil)-2-piridil]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **267**.

Con esta propuesta estructural se estudió el esquema de fragmentaciones en el espectro de masas. Así el ión molecular se presenta a  $m/e$  254(24) que sufre por un lado la pérdida de nitrógeno característica de triazolopiridinas como primera fragmentación para dar lugar al ión a  $m/e$  226(50) y por otro lado pierde el grupo  $CH_3CHOCH_3$  originando el pico más importante a  $m/e$  195(100) como pico base.



El tercer compuesto aislado **268** es un aceite amarillo, su espectro de masas de alta resolución mostró el ión molecular a 240.1022 para una fórmula molecular  $C_{13}H_{12}N_4O$  y se identificó con la estructura de 3-[6-(1-hidroxietil)-2-piridil]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **268**, observándose en RMN  $^1H$  un grupo OH a  $\delta$ 3.6 como un singulete ancho, un CH a  $\delta$ 4.94 como un cuadruplete acoplado a un doblete que integra 3 protones a  $\delta$ 1.54.

La formación de los compuestos **266**, **267** y **268** se puede explicar a partir de las bitriazolopiridinas **11a** o **11b** formadas inicialmente por el equilibrio con la forma abierta **269** de diazo alcano que puede perder nitrógeno para formar un carbeno que sería atrapado por los disolventes (etanol, metanol, agua).

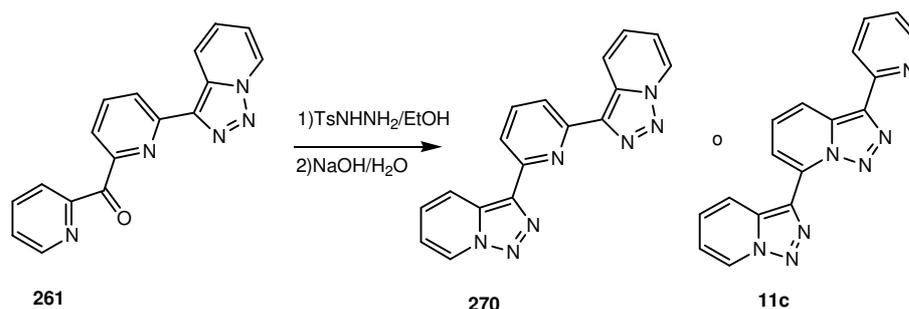


La razón por la que se abre el anillo de triazolopiridina superior y no el inferior debe estar asociada a la mayor estabilidad del intermedio **269**, aunque este extremo está todavía en estudio.

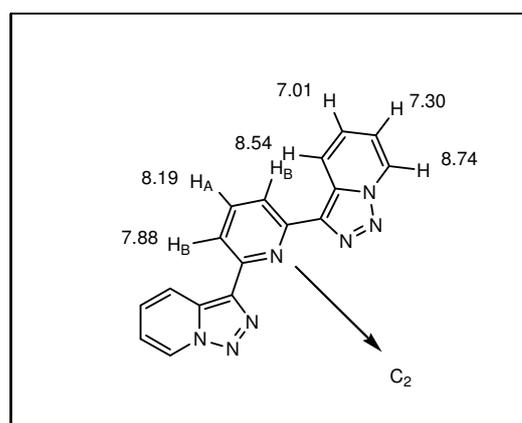
El mejor resultado se obtuvo con el compuesto **261** como producto de partida. La reacción con tosilhidrazina dio un único compuesto con excelente rendimiento (96%).

Hay que destacar que este compuesto presenta aspectos interesantes en su estructura, el estudio de masas de alta resolución

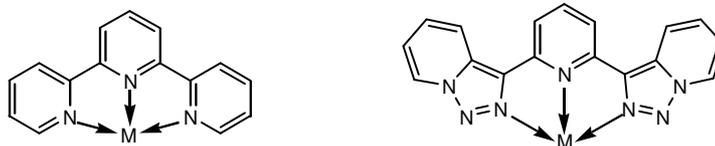
mostró el ión molecular a 313.1039 con una fórmula molecular de  $C_{17}H_{11}N_7$ . El estudio de RMN  $^1H$ , H-H-COSY y  $^{13}C$  sugiere una estructura muy simétrica con dos triazolopiridinas 3-sustituidas y una piridina-2,6-disustituida. Estos datos están más de acuerdo con la estructura que corresponde a la forma isómera 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** que con la del isomero **11c**.



La molécula presenta un eje de simétrica  $C_2$  y por tanto un sistema  $AB_2$  en RMN  $^1H$  apareciendo un doblete de  $H_A$  a  $\delta 8.19$  y los dos protones  $H_B$  como un triplete a  $\delta 7.88$ . Es de destacar el desapantallamiento producido por el par electrónico de la piridina sobre el  $H_{4'}$  desplazándolo a 8.54. En RMN  $^{13}C$  solo se observaron 9 señales aromáticas (3 C y 6 CH) como corresponde a la simétrica  $C_2$  propuesta. El espectro de masas es coherente presentando las pérdidas secuenciales de dos moléculas de nitrógeno.



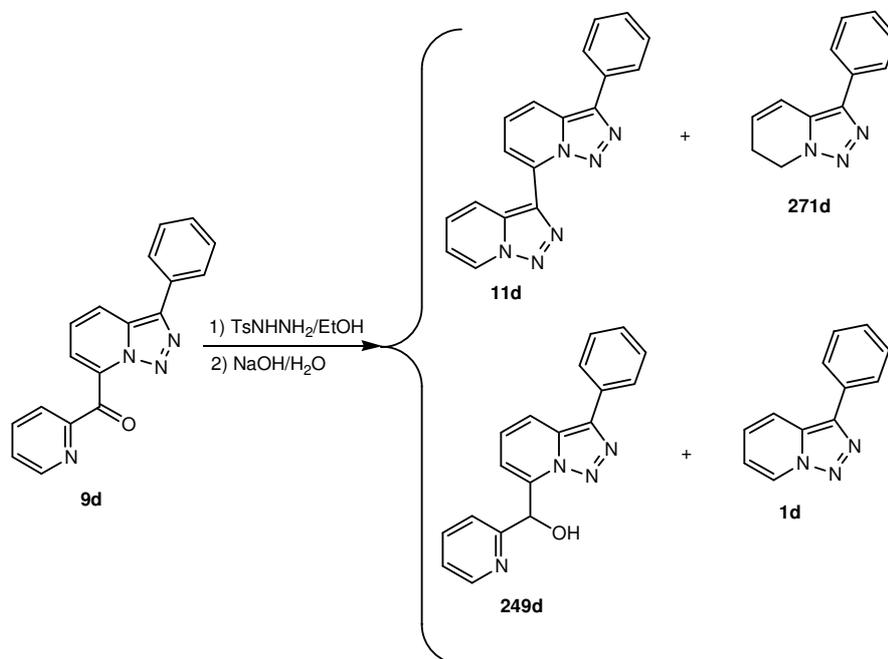
Esta estructura es semejante a la estructura de las terpiridinas y las propiedades quelantes podrían ser similares **<92T10013>**.



Posteriormente comentaremos los estudios preliminares llevados a cabo sobre esta capacidad coordinante (ver pagina 219).

Cabe destacar una vez más el alto rendimiento, 96%, obtenido para este compuesto, lo cual permitirá la obtención de cantidades altas (escala gramos) para estudios de complejación.

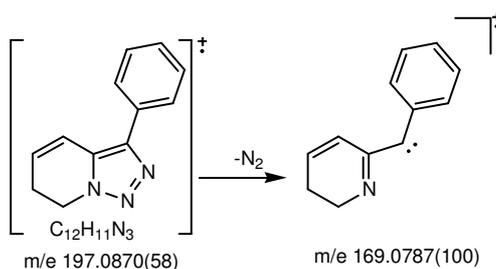
Finalmente hemos estudiado la reacción con tosilhidrazina del compuesto **9d**. De la mezcla de reacción precipitó un sólido amarillo fluorescente, de punto de fusión 218-220°C (EtOH/H<sub>2</sub>O). Su espectro de masas de alta resolución mostró el ión molecular a 312.1077 para una fórmula molecular de C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>. Estudios de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C permitieron postular para este compuesto la estructura **11d**.



El filtrado se purificó por cromatotron aislando en la primera fracción el producto **1d** con 15% de rendimiento. Posteriormente se aisló un sólido amarillo de punto de fusión 100-102°C (hexano), cuyo espectro de masas de alta resolución presentó el ión molecular a 197.0870 para una fórmula molecular de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>. El espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró en la zona alifática un sistema formado por un triplete a δ4.45 y un multiplete a δ2.67 integrado cada uno dos hidrógenos, un sistema olefínico formado por un doble doble doblete a δ6.78 otro doble doble doblete a δ6.19 con una constante de acoplamiento de 9.99Hz y finalmente en la zona aromática un grupo fenilo. En el espectro de RMN <sup>13</sup>C se ven claramente dos carbonos secundarios 2(CH<sub>2</sub>) en la zona alifática a δ44.09 y 23.92 (puestos en evidencia por una experiencia DEPT).

Estos datos junto con la fórmula molecular nos llevaron a proponer la estructura **271d**.

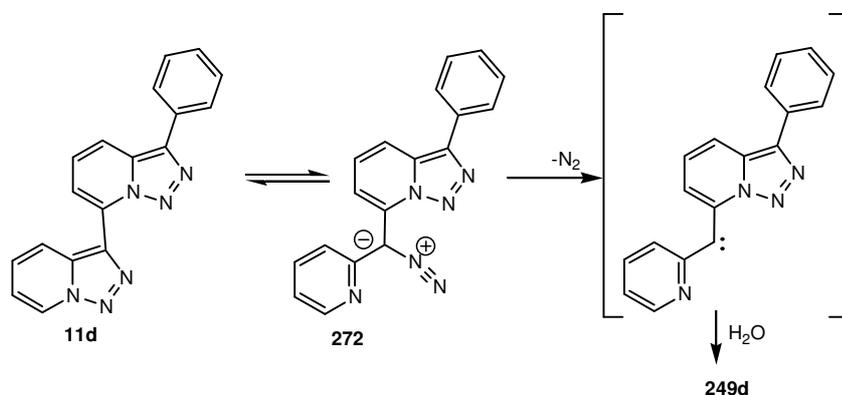
El espectro de fragmentaciones del espectro de masas de alta resolución e impacto electrónico indicó que el ión molecular a m/e 197.0870(58) sufre la habitual pérdida de nitrógeno para dar lugar al pico más importante a m/e 169.0787(100) como pico base, tal y como se refleja a continuación.



La formación de este compuesto supuso una sorpresa ya que las 6,7-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas no son conocidas.

Finalmente se aisló un sólido amarillo con un rendimiento de 45% y de punto de fusión 157-158°C (hexano), que fue identificado por sus datos analíticos y espectroscópicos como el alcohol **249d** producto obtenido ya anteriormente en la reacción de la triazolopiridina **9d** con hidrato de hidracina (ver pagina162).

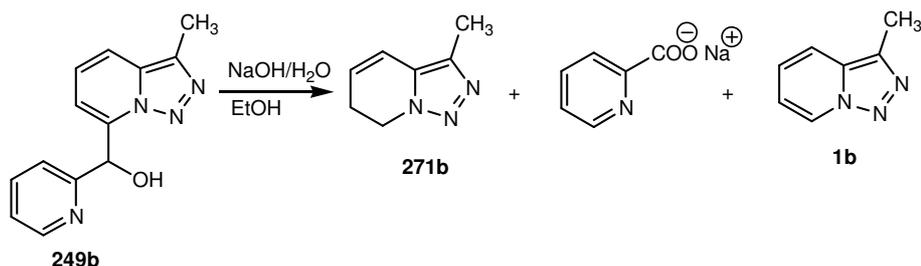
La formación de este producto **249d** se debe a que probablemente el producto **11d** esta en equilibrio con la forma abierta **272** que por la pérdida de N<sub>2</sub> generaría un carbeno que podría ser captado por el H<sub>2</sub>O presente en el medio generando el alcohol **249d** de forma análoga al mecanismo propuesto en la pagina 163.



La formación de la 3-fenil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **271d** merece un comentario especial. Se ha comprobado que se forma por reacción con hidróxido sódico del correspondiente alcohol **249d** formado en la misma reacción. Este resultado nos planteó el reto de investigar esta conducta en la química de las triazolopiridinas y elucidar el mecanismo de la reacción.

Para estudiar la generalidad de la reacción, nos planteamos realizarla con alcoholes similares sintetizados por otros procedimientos.

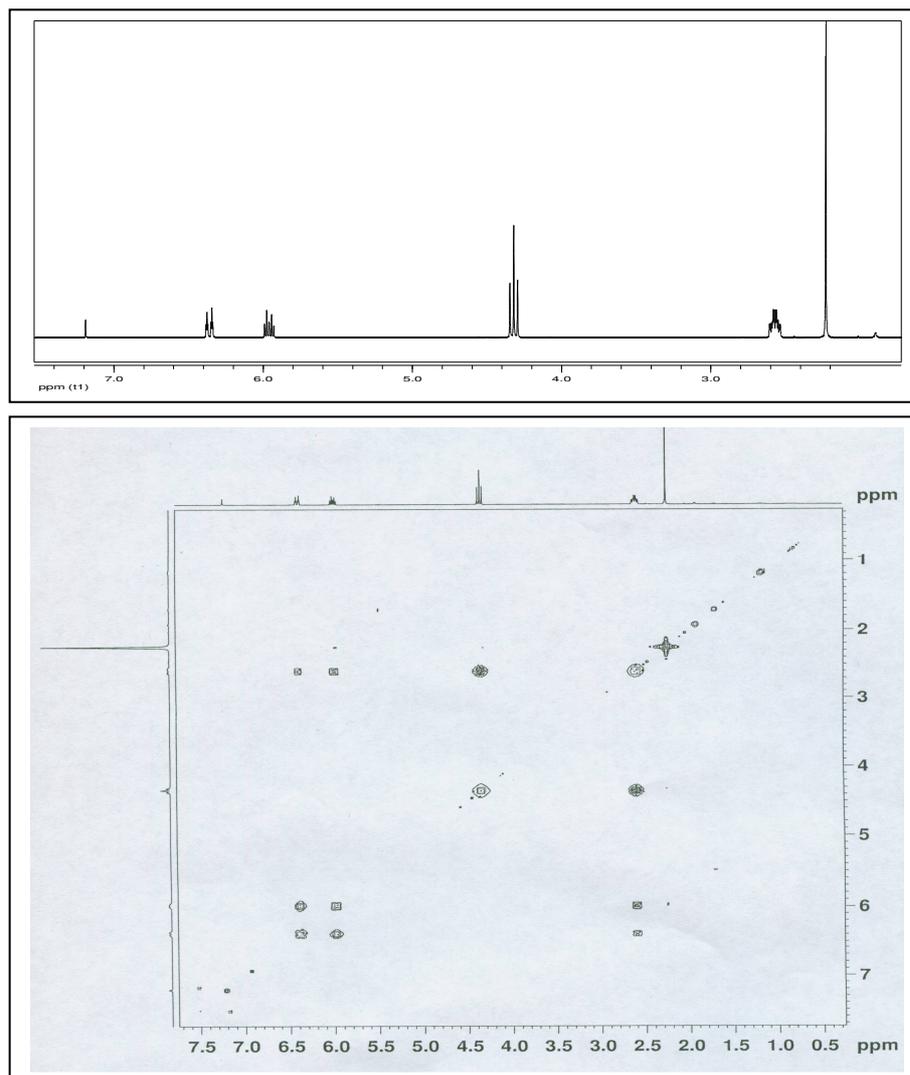
Así la primera reacción llevada a cabo fue con el alcohol 2-piridil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanol **249b** con hidróxido sódico en EtOH, a reflujo que dió lugar a la formación del compuesto esperado 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **271b** con 48% de rendimiento junto con la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** y la sal sódica del ácido picolínico.



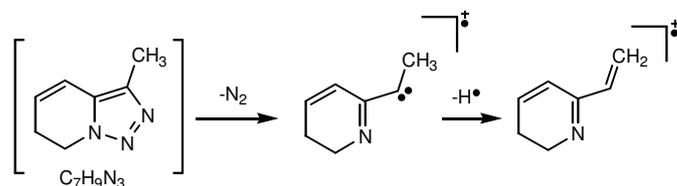
La 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **271b** se aisló en forma de aceite, su espectro de masas de alta resolución indicó una masa de 135.0769 correspondiente a una fórmula molecular de  $C_7H_9N_3$ .

Los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  muestran claramente este estructura presentando una gran similitud con las señales alifáticas del producto **271d**, tanto en RMN  $^1H$  como RMN  $^{13}C$ , siendo obviamente más sencillo el espectro al no presentarse señales aromáticas.

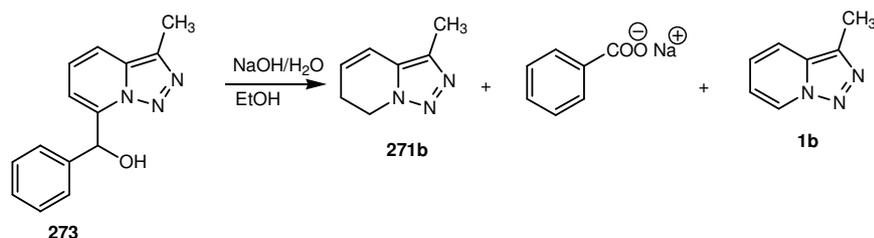
*Espectros de RMN  $^1H$ , H,H-COSY del compuesto 271b*



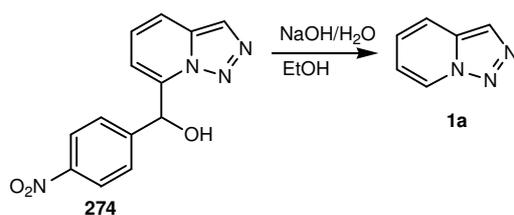
El análisis de las fragmentaciones del espectro de masas indicó que el ión molecular que se presenta como pico base a  $m/e$  135(100), sufre la pérdida de nitrógeno dando lugar al ión a  $m/e$  107(70) que posteriormente pierde un H<sup>+</sup> generando el ión a  $m/e$  106(81) como fragmentaciones más importantes.



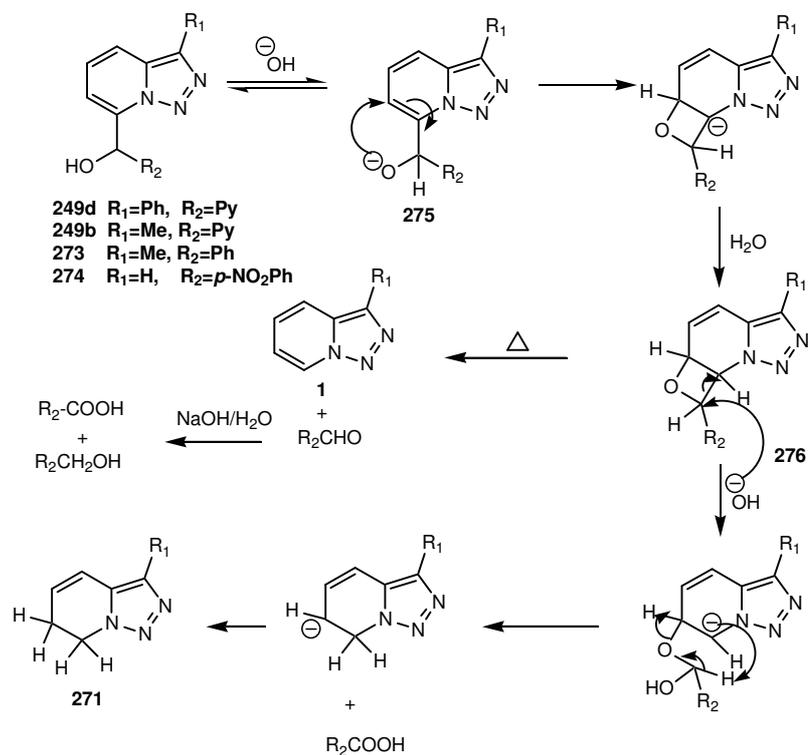
La segunda reacción llevada a cabo fue con el fenil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanol **273**, obteniéndose el mismo compuesto esperado **271b** con 86% de rendimiento junto con la triazolopiridin **1b**, obteniéndose en la fase acuosa de la reacción la sal sódica del ácido benzoico



Finalmente se estudió la reacción con el 4-nitrofenil[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanol **274**, sin embargo en este caso solo se aisló la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a** con rendimiento cuantitativo.



El curso de estas reacciones puede explicarse en base a la siguiente propuesta mecanística:



El correspondiente alcohol en presencia de NaOH/H<sub>2</sub>O puede desprotonarse en una reacción de equilibrio generando el alcóxido **275** y este puede dar un ataque sobre la posición C6. Esta posición es susceptible de ataque nucleofílico intramolecular como hemos descrito en la formación de las triazolopiridopirimidinas (ver pagina 146).

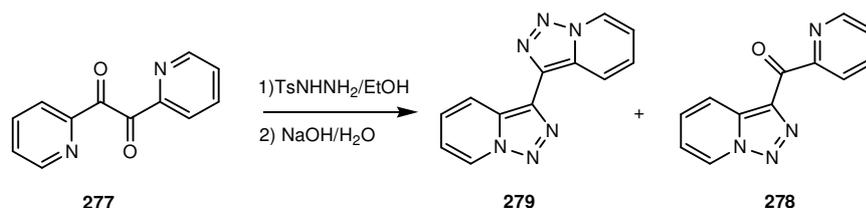
Este ataque intramolecular, genera un anión  $\alpha$  nitrogenado que capta un proton (el disolvente es H<sub>2</sub>O) dando lugar a un oxetano **276**.

La ruptura térmica de los oxetanos a través de una retro [2+2] es una reacción conocida <96CHEC-II(1B)728> que generaría las triazolopiridinas encontradas **1**. El aldehído formado daría mediante la reacción de Cannizaro los correspondientes alcohol y ácido este último aislado también.

Los oxetanos reaccionan con nucleofilos rápidamente (OH del medio) abriéndose el anillo debido a la tensión de este, generando un intermedio iónico que evolucionaría hasta la 6,7-dihidrotriazolopiridina **271**.

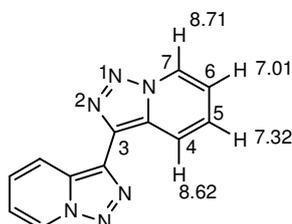
### III.2.5- SÍNTESIS DE 3,3'-BI[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA

En el contexto en el que estamos trabajando de obtención de ligandos polinitrogenados basados en las triazolopiridinas, se consideró interesante la síntesis de la 3,3'-bitriazolopiridina, compuesto que había sido sintetizado previamente <57JA678, 60JOC304> a partir de 1,2-di(2-piridil)-1,2-etanodiona **277** por reacción con tosilhidrazina. No se han encontrado más referencias bibliográficas sobre este compuesto y no están descritas sus propiedades espectroscópicas. Para ello se llevó a cabo en primer lugar la reacción de la 1,2-di(2-piridil)-1,2-etanodiona **277** con dos moles de tosilhidrazina en EtOH, calentando a reflujo durante 8 horas. Posteriormente se diluyó con una solución acuosa de NaOH y se agitó durante 1 hora, se redujo el volumen de la solución concentrando a vacío, precipitando unos cristales que se filtraron y se identificaron como **279**, el filtrado se extrajo con diclorometano el extracto se concentró dando lugar a una mezcla que se purificó por cromatografía obteniéndose una cantidad adicional de **279** (rendimiento total de 48%) y **278** con 8%.



Es interesante comparar los datos espectroscópicos del dímero de la triazolopiridina el (3,3') **279** con los de los otros dímeros la 7,7'-bitriazolopiridina **104** <97T8257> y las 3,7'-bitriazolopiridinas **11**.

Así, en RMN <sup>1</sup>H cabe destacar el desapantallamiento del proton H4 a  $\delta$ 8.62 ( $J_1=9.03\text{Hz}$ ,  $J_2=J_3=1.11\text{Hz}$ ) que puede ser explicado por el efecto anisotrópico del par electrónico del nitrógeno 2, lo que nos hace proponer la conformación representada en la figura.

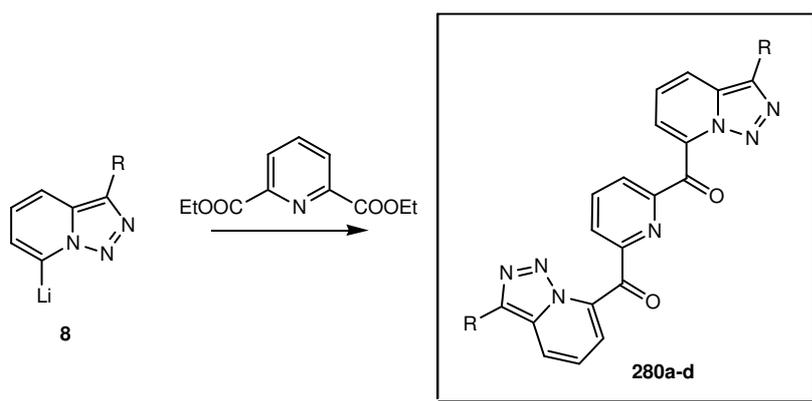


En RMN  $^{13}\text{C}$  presenta los desplazamientos análogos a las señales correspondientes en triazolopiridinas 3-sustituidas por grupos aromáticos (Ph, Th, Py).

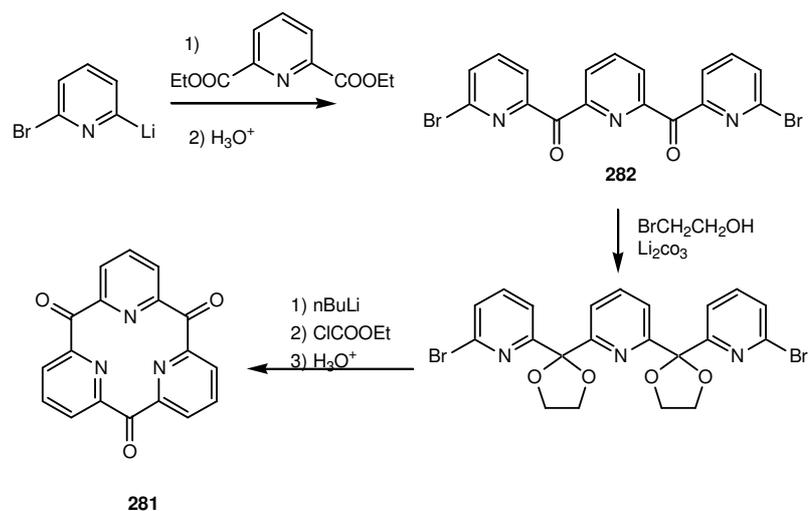
En cuanto al espectro de masas igual que en los dímeros (7,7') y (3,7') las fragmentaciones más importantes son la pérdida secuencial de dos moléculas de  $\text{N}_2$  para dar el pico base a  $m/e$  180(100).

### III.2.6- REACCIÓN DE 7-LITIO-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]-PIRIDINAS CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO

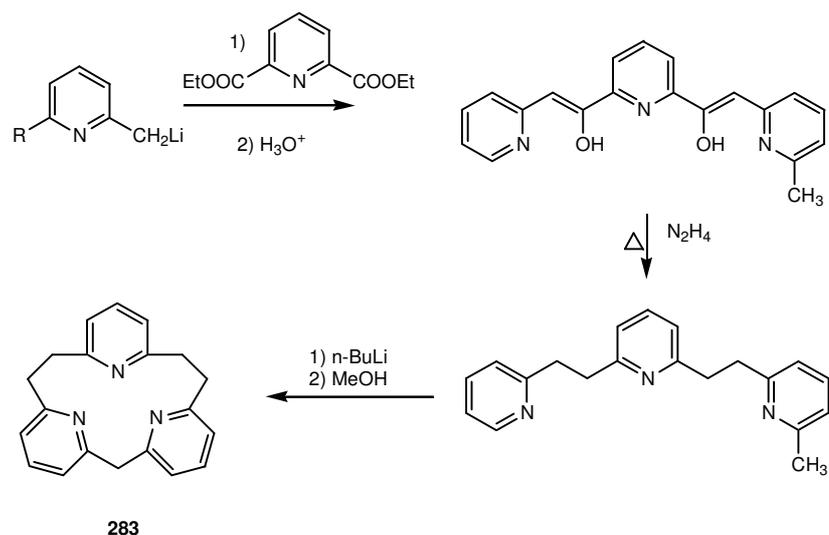
Los buenos resultados obtenidos en la reacción de las 7-litio-triazolopiridinas con picolinato de etilo nos alentaron a estudiar la reacción con 2,6-piridindicarboxilato de dietilo y así poder obtener los ligandos (**280a-d**) en una etapa, simplificando de este modo el planteamiento inicial del tema para la obtención de oligocarbonilpiridinas



Existen antecedentes en la literatura de la utilización de 2,6-piridindicarboxilato de dietilo en la obtención de poli-2-piridilcetonas a partir de litio piridinas, como la síntesis de 1,3,5-tri[2,6]pirido-ciclohexafano-2,6,6-triona **281** desarrollada por Newkome en el año 1978. Sin embargo aunque la triona **281** se obtuvo con éxito el rendimiento fue bastante bajo 3.5%, obteniéndose la dicetona **282** con un 49% de rendimiento <78H1555>.



Muy recientemente Cavlton y colaboradores [<2003JOC4806>](#) han desarrollado una síntesis de [2.n.1]-(2,6)-piridinofanos **283** usando el mismo reactivo.



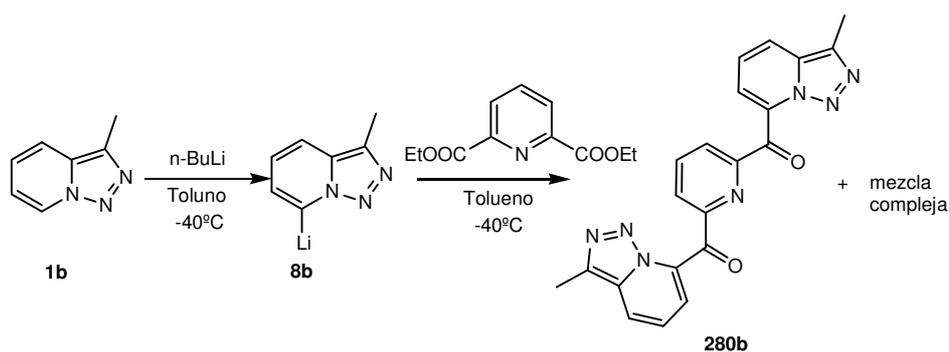
Así pues y en base a estos precedentes se ha llevado a cabo un estudio de esta reacción con diferentes litiotriazolopiridinas. En primer lugar se hizo la litiación de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas (**1a-d**) en las mismas condiciones mencionadas anteriormente. Utilizando éstos litio

derivados **8** como intermedios sintéticos y 2,6-piridilcarboxilato de dietilo como correactivo electrofilico, se obtuvieron los ligandos (**280a-d**) con rendimientos del orden del 37-75%, compuestos que han sido aislados químicamente puros por precipitación al tratar el crudo de reacción con AcOEt.

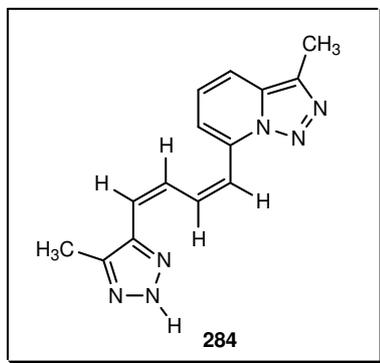
A.- En un primer ensayo se hizo la reacción con la 3-metil[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** como producto de partida dando un crudo de reacción que se trató con AcOEt, precipitándose el compuesto **280b** con un 40% de rendimiento como un sólido amarillo fluorescente de alto punto de fusión  $>300^{\circ}\text{C}$ . Este producto, soluble en  $\text{CHCl}_3$  mostró en su estudio por RMN  $^1\text{H}$  una estructura muy simétrica con dos triazolopiridinas 3,7-disustituidas y una piridina 2,6-disustituida como un sistema  $\text{AB}_2$  simple. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  tan solo mostró 11 señales, 5 CH aromáticos 4C cuaternarios aromáticos, un CO y un  $\text{CH}_3$ . El espectro de I.R. presentó una banda intensa del carbonilo a  $1691\text{cm}^{-1}$ .

Con estos datos se ha identificado como la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridilmetanona **280b**. Su espectro de masas de alta resolución no mostró el ión molecular pero si dos iones significativos a  $m/e$  369.1178 y 341.1149 que corresponden a fragmentos  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$  y  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  lo que implica la pérdida secuencial de  $\text{N}_2$  desde el ión molecular correspondiente a la fórmula  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$ . Esta pérdida de  $\text{N}_2$  es la característica más importante en los espectros de triazolopiridinas tal como se ha comentado con antelación.

El filtrado obtenido al separar el compuesto **280b** se purificó por cromatografía de Flash 40 eluyendo con AcOEt/hexano, recuperando en la primera fracción producto de partida, posteriormente una mezcla compleja que no pudo purificarse y finalmente una cantidad adicional de la cetona **280b**.



En otro ensayo se aisló además un compuesto que ha sido identificado como el dieno **284**.

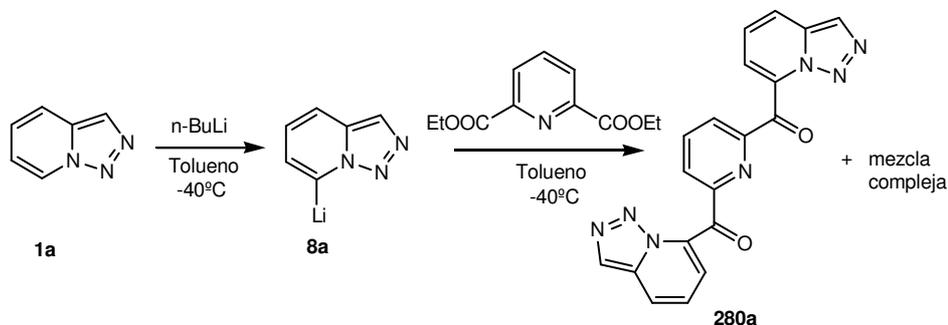


Un detenido estudio del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **284** reveló la presencia entre otras de cuatro señales de un dieno a  $\delta$ 7.84 (dd,  $J_1=11.87$ ,  $J_2=11.68\text{Hz}$ ),  $\delta$ 7.28 (d,  $J=11.87\text{Hz}$ ), 6.75 (ddd,  $J_1=11.5$ ,  $J_2=11.5$ ,  $J_3=1.14\text{Hz}$ ), 6.37(ddd,  $J_1=11.49$ ,  $J_2=1.32$ ,  $J_3=1.14\text{Hz}$ ). De acuerdo con las constantes de acoplamiento estas señales corresponden a una configuración (Z,Z) de los dobles enlaces del dieno. Por otra parte aparecen las señales correspondientes a la 3-metiltriazolopiridina 7-sustituida y el metilo del triazol. La RMN  $^{13}\text{C}$ , I.R y masas de alta resolución confirman la estructura del (1Z, 3Z)-1-(3-metil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)-4-(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **284**.

La formación de dienos como subproductos en las reacciones de litación de las triazolopiridinas es conocida como una reacción secundaria en la litación, cuando la reacción se lleva a cabo a una temperatura inferior a la habitual. En esta ocasión el dieno se ha formado probablemente por un error en el control de la temperatura (con  $\text{CO}_2$  sólido en acetona) <97T8257, 2002ARK146>. En estos trabajos se informa de la obtención de dienos con una configuración E,E, sin embargo en este caso el dieno que ha podido aislarse e identificarse presenta una configuración Z,Z, tal vez debido a un mayor control cinético de la reacción.

**B.-** En la reacción con la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1a** solo se pudo aislar un compuesto, que fue identificado por sus estudios analíticos y espectroscópicos como [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-6-[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridin-7-il-carbonil)-2-piridilmetanona **280a**, que precipitó

al tratar el crudo de reacción con AcOEt como un sólido amarillo de alto punto de fusión  $>300^{\circ}\text{C}$  con un 37% de rendimiento.



Este compuesto presentó en el espectro de masas de alta resolución un pico correspondiente al ión  $(M-N_2)^+$  a 341.0847 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ ) lo que nos da una fórmula molecular de  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$ .

Los estudios de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  revelan una gran simetría (eje  $\text{C}_2$ ) mostrando una triazolopiridina 7-sustituida (sistema AMX) y un sistema  $\text{AB}_2$  simple para una piridina 2,6-disustituida. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  muestra solo 10 señales de acuerdo con un eje  $\text{C}_2$  de simetría. El espectro de IR mostró la banda de CO a  $1690\text{cm}^{-1}$ .

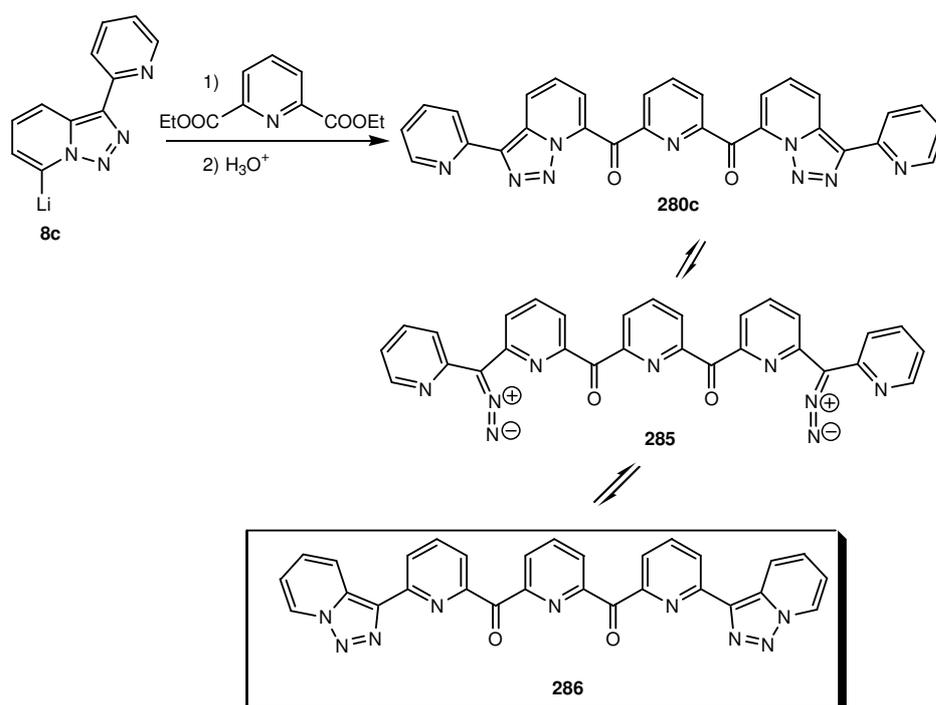
**C.-** Cuando la reacción se llevó a cabo con la (2-piridil)[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridina **1c**, en un primer ensayo se obtuvo un producto puro con 27% de rendimiento, al tratar el crudo con AcOEt donde precipitó como un sólido amarillo fluorescente de alto punto de fusión  $>300^{\circ}\text{C}$  y poco soluble en los disolventes habituales.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y H-H-COSY en  $\text{CDCl}_3$ , mostraron la presencia de una estructura muy simétrica con dos triazolopiridinas 3-sustituidas y tres piridinas 2,6-disustituidas, (lo que fue corroborado por el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ ), en lugar de dos triazolopiridinas 3,7-disustituidas, dos piridinas 2-sustituidas y una piridina 2,6-disustituida como cabía esperar, si la reacción hubiera dado un compuesto análogo a los obtenidos en los dos casos anteriores (**A** y **B**). En base a estos datos se postuló la estructura correspondiente al compuesto 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil)-2-piridilmetanona **286**.

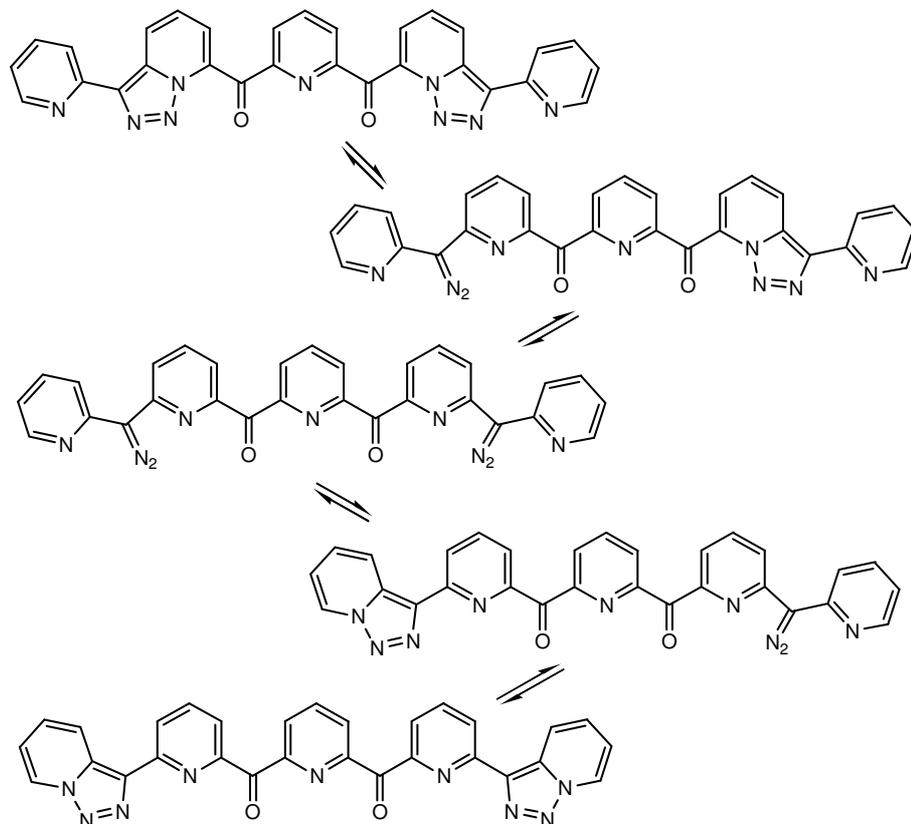
El espectro de masas de alta resolución mostró el ión molecular a 523.1489 correspondiente a una fórmula molecular  $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}_2$ .

Se estudiaron las fragmentaciones, se observa que el ión molecular a  $m/e$  523.1489(10) sufre la pérdida de dos moléculas de nitrógeno seguidas para dar lugar a los iones a  $m/e$  495.1478(26) y a  $m/e$  467.1431(50), tal como cabía esperar.

La formación de **286** se puede explicar por la existencia de un equilibrio entre la forma cerrada **280c** y abierta **285** de los triazoles, este intermedio didiazoico puede sufrir una nueva isomerización anillo-cadena para dar la forma **286**, de manera análoga a lo ocurrido en la formación de los compuestos **261** y **270**.

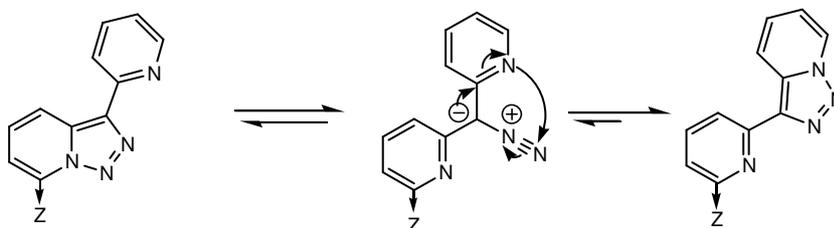


El equilibrio puede ser más complejo y podría representarse como un proceso en cuatro etapas, a través de intermedios abiertos como se representa en el esquema siguiente.



Esta transposición aparentemente se da siempre que la 3-piridiltriazolopiridina tiene un grupo electrón atractor en la posición C7, mientras que con grupos electrón donores  $\text{SiMe}_3$  **<98T15287>**,  $\text{B(OMe)}_3$  **<2004T4887>** no sucede. De este hecho podría deducirse que la presencia de un grupo electrón atractor en C7 hace que la formación del nuevo anillo de triazol (favorecida por cuestiones de aromaticidad) se de sobre la piridina con una mayor riqueza electrónica.

Si bien esta explicación es razonable se están realizando cálculos MMX y ab-initio para corroborar esta hipótesis.



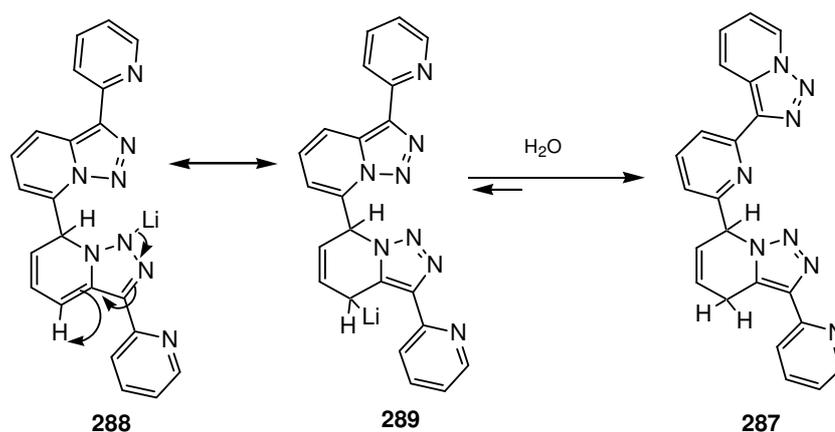
El filtrado de esta reacción se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano recuperando en la primera fracción el producto de partida **1c**, aislando posteriormente un sólido blanco de punto de fusión 252-254°C. El espectro de masas de alta resolución presentó el ión molecular a 392.1526 correspondiente a una fórmula molecular de  $C_{22}H_{16}N_8$ . Este producto, con 22 carbonos, 8 nitrógenos y sin oxígeno podía deberse a un dímero de **1c**, pero el número de hidrógenos no es el correcto, ni el color (blanco) ni el punto de fusión coinciden con el del dímero (amarillo) que ya había sido descrito con anterioridad <98T15287>.

El espectro de RMN  $^1H$  y H-H-COSY, en la zona aromática presentó un sistema triazolopiridina-3-sustituida y dos sistemas piridinicos, una piridina 2,6-disustituida y la otra 2-sustituida, el espectro presentó también otras señales a  $\delta 7.43$  (m, 1H),  $\delta 6.07$  (m, 2H) y en la zona alifática un multiplete que integra dos protones que están acoplados entre ellos.

En el espectro de RMN  $^{13}C$  entre muchas señales aromáticas destacan las señales que salen a  $\delta 59.01$  como CH y a  $\delta 30.79$  como  $CH_2$  (puesto en evidencia por una experiencia DEPT).

Con estos datos se postuló para este compuesto la estructura de 3-(2-piridil)-7-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-4,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **287**.

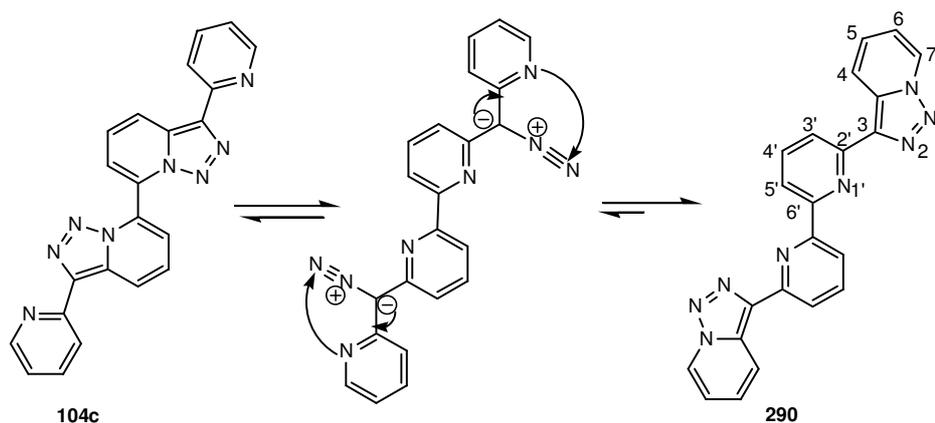
La formación del **287** puede explicarse si admitimos que en la reacción de litación se ha producido como reacción secundaria la formación del intermedio **288**, análogo al intermedio descrito en la reacción de dimerización de la triazolopiridina **1b** <98T15287> (ver pagina 36). Este anión **288** puede tener la carga deslocalizada hacia la posición 7 (**289**). Este intermedio **289** puede sufrir una isomerización por transformación del anillo de triazol e hidrólisis para dar el compuesto **287**.



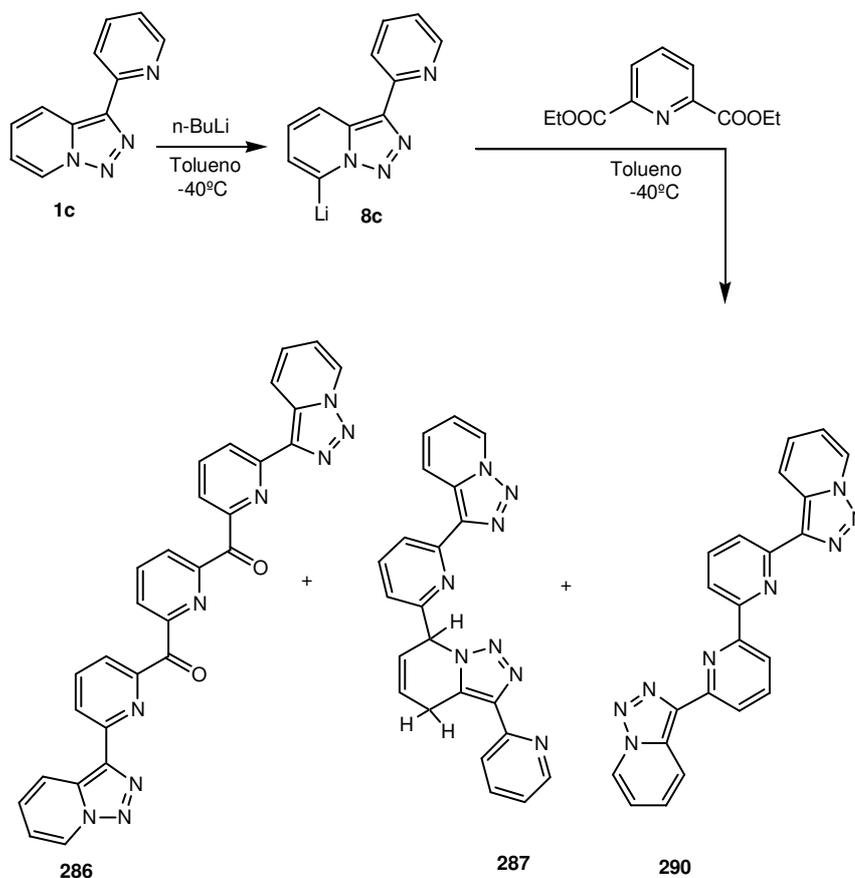
El hecho de que el compuesto **287** no presente la coloración típica de los dienos y dímeros puede interpretarse por la interrupción de la conjugación por 2 carbonos  $sp^3$  en su estructura.

A pesar de lo interesante de este compuesto, su formación es debida a una reacción secundaria y en consecuencia dependiente de factores aleatorios que hace que su formación sea poco reproducible.

Continuando con la purificación cromatografía, subiendo la polaridad del eluyente se aisló un sólido amarillo cuyo punto de fusión y datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto **104c** descrito por nuestro grupo <98T15287> formado por dimerización de la triazolopiridina **1c**. Sin embargo, un estudio más riguroso de los datos espectroscópicos nos han hecho cuestionar ahora la corrección de esta estructura, ya que los desplazamientos encontrados y las constantes de acoplamiento {8.81(d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H, H4), 8.75(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H, H7), 8.39(d,  $J=7.8$ , 2H, H3'), 8.38(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H, H5'), 7.97(dd,  $J_1=J_2=7.8\text{Hz}$ , 2H, H4'), 7.42(dd,  $J_1=9\text{Hz}$ ,  $J_2=6.6\text{Hz}$ , 2H, H5), 7.05(dd,  $J_1=6.9\text{Hz}$ ,  $J_2=6.6\text{Hz}$ , 2H, H6)} están más de acuerdo con la presencia de dos triazolopiridinas 3-sustituidas y una 2,2'-bipiridina-6,6'-disustituida como en la estructura **290**.



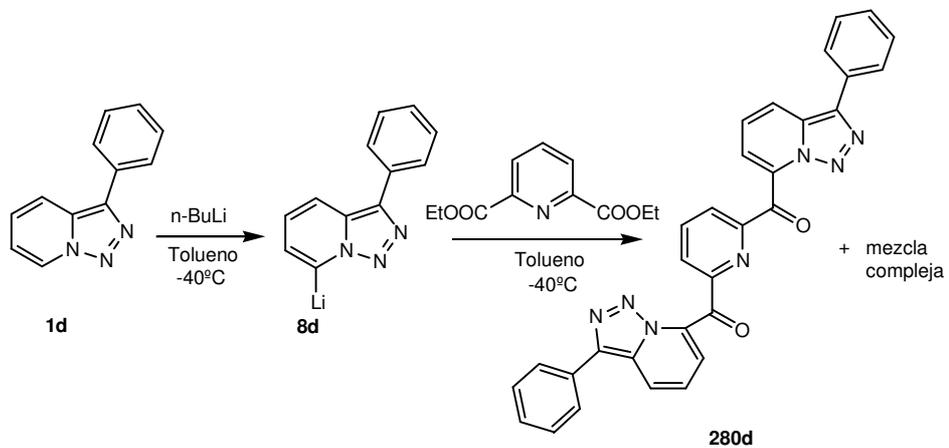
En resumen la reacción de **8c** con 2,6-piridildicarboxilato de dietilo da lugar a una mezcla de **286** (27%), **287** (10%), **290** (4%).



En otra experiencia similar, controlando la reacción por ccf y cuidando escrupulosamente la temperatura de lítiación se obtuvo el producto **286** con un 58% de rendimiento.

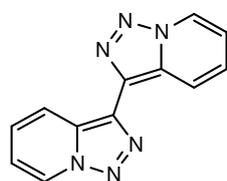
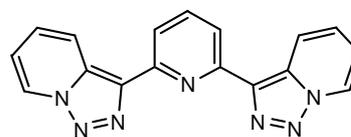
**D.-** En el caso de la reacción del derivado lítico de la 3-(fenil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d**, con el 2,6-piridildicarboxilato de dietilo se obtuvo un compuesto identificado por sus datos espectroscopicos como la 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil-2-piridilmetanona **280d** con un buen rendimiento 75%, junto a una mezcla compleja de la que no pudo aislarse ningún otro producto. Este compuesto es un sólido amarillo fluorescente de punto de fusión 235-237°C poco soluble en los disolventes habituales. Su espectro de masas de alta resolución no

presenta el ión molecular pero si un ión a 493.1542 ( $C_{31}H_{19}N_5O_2$ ) correspondiente a la pérdida de nitrógeno.

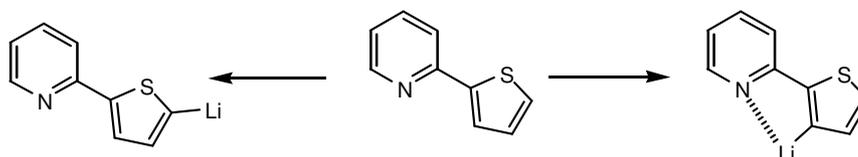


### III.2.7- ESTUDIO DE LITIACIÓN DE 3,3'-BI-[1,2,3]TRIAZOLO [1,5-*a*]PIRIDINA **279** Y DE 3-(6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA **270**. REACCIÓN DE LOS LITIO DERIVADOS CON ELECTRÓFILOS.

El objetivo de esta parte del trabajo ha sido estudiar la reacción de litiación en los nuevos compuestos sintetizados **279** y **270** para ver si se comportan de manera análoga a las triazolopiridinas simples y se litian en la posición C7, o bien si la presencia de un nitrógeno dador adicional pudiera orientar la litiación a la posición C4.

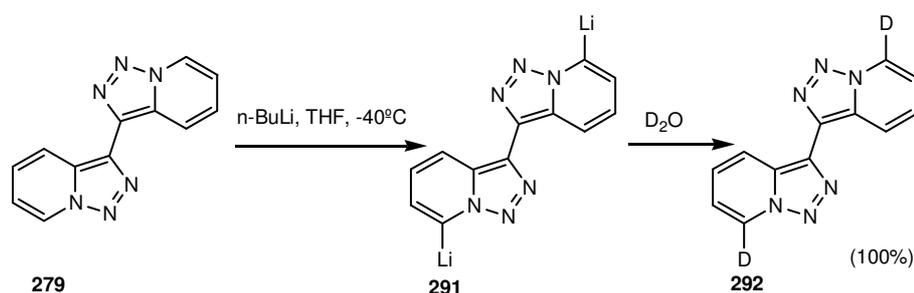
**279****270**

En la literatura hay ejemplos de este tipo de comportamiento (orto-litiación) del nitrógeno piridínico <73TL4039>.



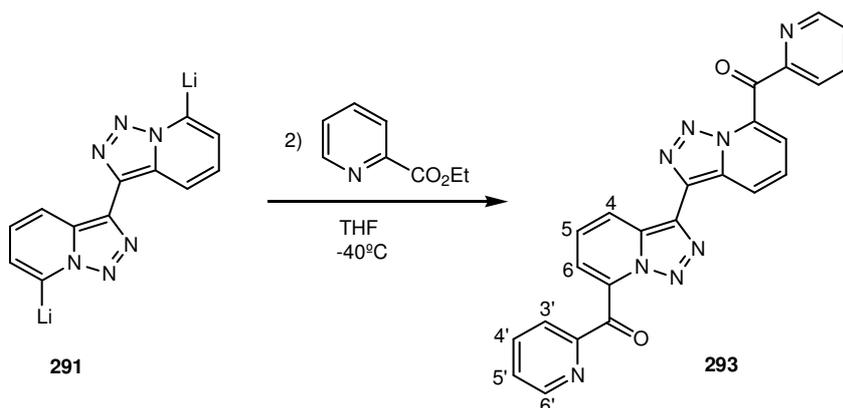
En primer lugar se intentó el estudio con el compuesto **279** en las condiciones utilizadas para la litiación de las triazolopiridinas **1**, en las que se encuentran los mejores resultados, con *n*-BuLi en tolueno a  $-40^{\circ}\text{C}$ , pero el compuesto no es soluble en este disolvente. En segundo lugar se estudió la litiación con LDA en THF a  $-40^{\circ}\text{C}$  <98T15287>, controlando la reacción con óxido de deuterio ( $\text{D}_2\text{O}$ ), no se observó deuteración en ninguna posición recuperándose el producto de partida inalterado.

Finalmente se llevo a cabo la reacción con *n*-BuLi y THF a  $-40^{\circ}\text{C}$ , observándose un color rojo intenso característico de un derivado lítico. Después de 2 horas a  $-40^{\circ}\text{C}$  el color cambia al amarillo-naranja, se añadió más *n*-BuLi dejándolo a  $-40^{\circ}\text{C}$ , controlado la litiación añadiendo  $\text{D}_2\text{O}$  a porciones alícuotas y estudiando los espectros de RMN de protón, observándose que las señales correspondientes a los protones en las posiciones 7 y 7' del producto de partida desminuyen al 50% después de 2 horas. Al añadir más *n*-BuLi y dejando la reacción más tiempo, la formación de la especie deuterada es prácticamente completa después de 4 horas. La litiación pues, se produce en las posiciones 7 y 7' del compuesto **279** con un rendimiento del 100%.



Una vez que habíamos constatado que la 3,3' bi-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **279** se dilítia regioselectivamente en las posiciones 7 y 7', se procedió a estudiar la reacción del dilitio derivado con los electrófilos, picolinato de etilo y 2,6-piridinidicarboxilato de dietilo.

La primera reacción llevada a cabo fue con el picolinato de etilo utilizando dos moles obteniéndose el compuesto **293** con un 66% de rendimiento.



Este compuesto precipitó al tratar el crudo de la reacción con AcOEt como un sólido amarillo de punto de fusión 190-192°C, su espectro de masas de alta resolución presentó un ión correspondiente a la pérdida de dos moléculas de nitrógeno ( $M-2N_2$ )<sup>+</sup> a 390.1137 correspondiente a un fragmento de C<sub>24</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

El estudio de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C sugiere una estructura muy simétrica con dos triazolopiridinas 3,7-disustituidas y dos piridinas 2-sustituidas. Así por RMN <sup>1</sup>H se observa la piridina 2-sustituida a δ8.43 (H6'), δ7.48-7.39 (H5'), δ7.91 (H4'), δ8.18 (H3'). La señal a δ8.43 presenta una constante de acoplamiento de 4.71Hz y el doblete a δ8.18 (J=7.71Hz) asignable a H3' se encuentra desapantallado por el carbonilo.

El sistema ABC de la triazolopiridina 3,7-disustituida presenta una señal a δ8.75 (H4), desapantallado por el nitrógeno triazolopiridinico del sustituyente en C3, y otra señal multiplete a δ7.48-7.39 (H5, H6 que incluye también el H5').

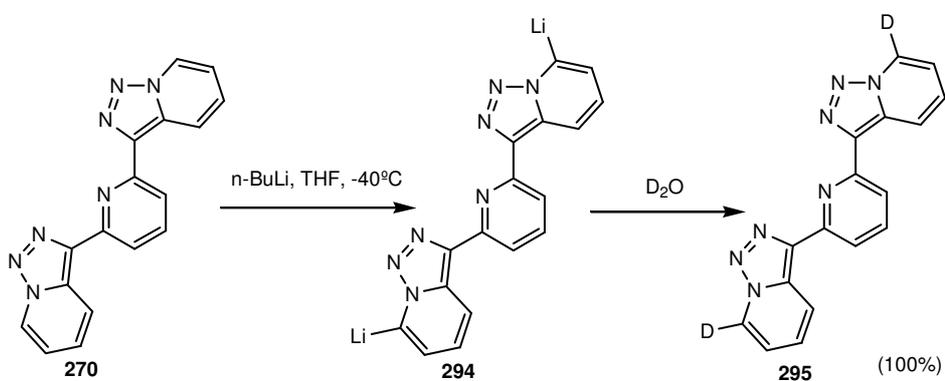
En el espectro de RMN <sup>13</sup>C aparecen tan solo 12 señales como corresponde al ser una molécula simétrica. Destacando la señal del CO a δ186.46 que en I.R. mostró una banda intensa a 1684 cm<sup>-1</sup> indicando su conjugación.

Estos datos espectroscópicos indican la formación directa del compuesto 2-piridil-3-(7-(2-piridilcarbonil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **293** por ataque electrofílico del picolinato de etilo a las dos posiciones litiadas en **291**.

El filtrado se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/hexano recuperando en la primera fracción el producto de partida **279** (5mg), posteriormente se aisló una pequeña cantidad del compuesto **293** (17mg) y finalmente se aisló el picolinato de etilo (78mg).

Cuando se intentó la reacción con el 2,6-piridindicarboxilato de dietilo como co-reactivo solo se obtuvieron polímeros.

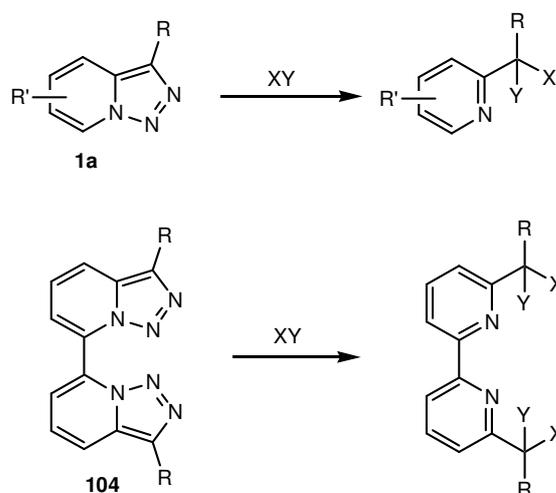
Se ha llevado a cabo un segundo estudio con el compuesto **270**. Este compuesto tampoco es soluble en tolueno y a la vista de que la litiación del compuesto **279** con n-BuLi en THF a -40°C daba buenos resultados se llevo a cabo la reacción de litiación de **270** en las mismas condiciones. Así la litiación se produce con un gran exceso de n-BuLi, observándose el color rojo intenso característico del derivado lítico, observándose por RMN <sup>1</sup>H que las señales correspondientes a los protones en las posiciones 7 y 7' prácticamente desaparecen al tratar con D<sub>2</sub>O después de 4 horas con un rendimiento del 100%.



Una vez estudiada la litiación se intentó la reacción del dilitió derivado con el picolinato de etilo. Todos los intentos llevados a cabo fueron infructuosos, en todos los casos se obtuvieron mezclas intratables.

### III.2.8- REACCIONES DE APERTURA DE LOS ANILLOS DE TRIAZOL EN LOS LIGANDOS **280a,b,d** Y **286**: OBTENCIÓN DE 2-OLIGOCARBONILPIRIDINAS.

Como hemos visto en la revisión bibliográfica, las triazolopiridinas **1** y las bi-triazolopiridinas **104** sufren una reacción de apertura en el anillo de triazol con liberación de nitrógeno molecular cuando se trata con algunos reactivos de carácter electrófilo, dando lugar a piridinas y bi-piridinas mono y disustituidas con buenos rendimientos, sustratos por lo general, de difícil acceso por otros procedimientos.



En este apartado se discuten los resultados obtenidos en la aplicación de este tipo de reacción de apertura a los compuestos: **280a**, **280b**, **286** y **280d**, productos obtenidos por reacción de litación de las respectivas triazolopiridinas **1a-d** seguida de reacción con 2,6-piridindicarboxilato de dietilo.

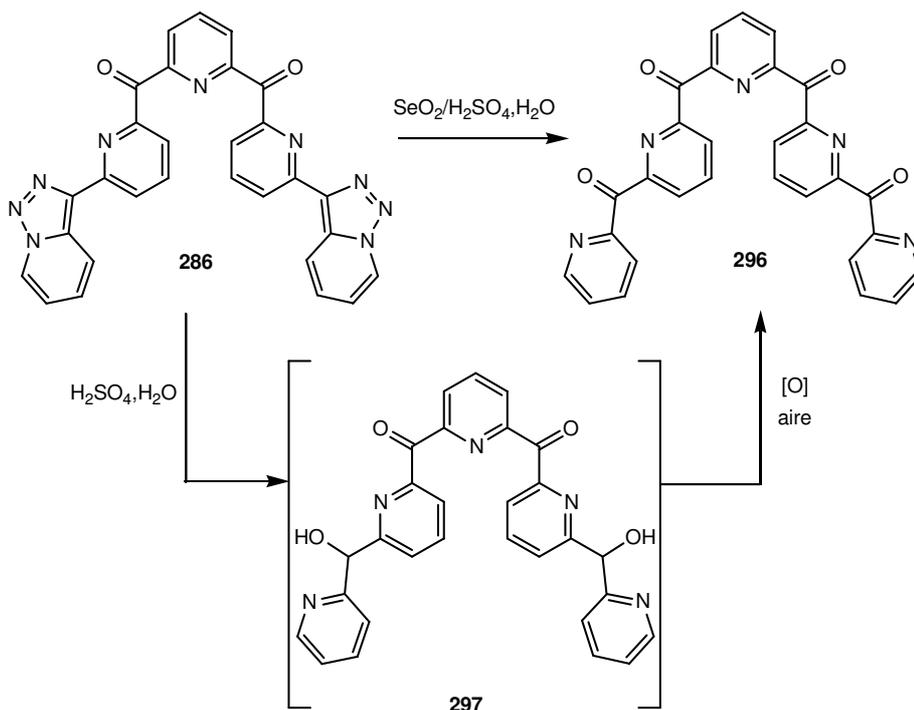
Las triazolopiridinas se abren fácilmente con soluciones de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O a reflujo generando alcoholes con altos rendimientos, el procedimiento es sencillo y todas las triazolopiridinas son solubles en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O al poseer nitrógenos básicos.

La apertura con dióxido de selenio genera cetonas o aldehidos en alto rendimiento pero necesita usar xileno o dioxano como disolvente.

En la tesis de Mostafa Elmasnaouy <99TH-03> se combinaron ambos métodos alcanzándose excelentes rendimientos de las cetonas, ya que se solventaban los problemas de disolución y los alcoholes formados se oxidaban con el SeO<sub>2</sub> presente.

Así para llevar a cabo este trabajo hemos escogido como reactivos electrófilos el ácido sulfúrico diluido, el dióxido de selenio y una mezcla de ambos.

La primera reacción llevada a cabo fue con el ligando **286**, tanto con el dióxido de selenio en ácido sulfúrico como con ácido sulfúrico diluido, se obtiene la cetona **296** con un rendimiento cuantitativo tal como se indica en el esquema siguiente.



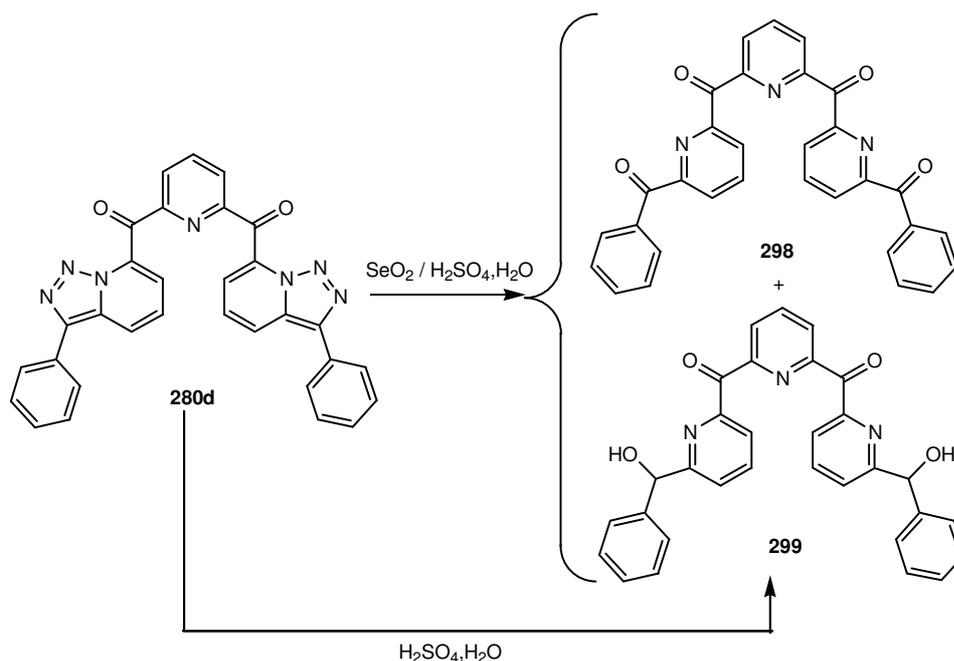
El hecho de obtener el mismo resultado, la cetona **296**, por ambos procedimientos, indica la predisposición del dialcohol **297** a oxidarse.

La oligocarbonilpiridina **296** presento por HMRS el ión molecular a 499.1359 correspondiente a una fórmula  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ . En RMN  $^{13}\text{C}$  solo aparecen 15 señales (6C/ 9CH) como corresponde a un compuesto simétrico con un eje  $\text{C}_2$ . Dos carbonilos diferentes a  $\delta 191.72$  y  $\delta 191.22$  que en IR aparecen en una única banda a  $1687\text{cm}^{-1}$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra un sistema de cuatro protones piridínicos y dos sistemas  $\text{AB}_2$  correspondiente a los anillos piridínicos internos, la correlación H,H-COSY permite una fácil asignación.

Cuando se sustituye un grupo piridilo por un grupo fenilo, como en el caso del ligando **280d**, éste, reacciona con dióxido de selenio en

ácido sulfúrico diluido lentamente por no disolverse rápidamente, se obtiene una mezcla, que tras purificación por cromatotron se aislaron y se identificaron dos productos con bajo rendimiento, la cetona **298** con 17% de rendimiento y el alcohol **299** con 14% de rendimiento junto con gran cantidad de producto polimérico. Cuando se llevo la reacción con ácido sulfúrico diluido solo se obtiene el alcohol **299** con rendimiento cuantitativo.

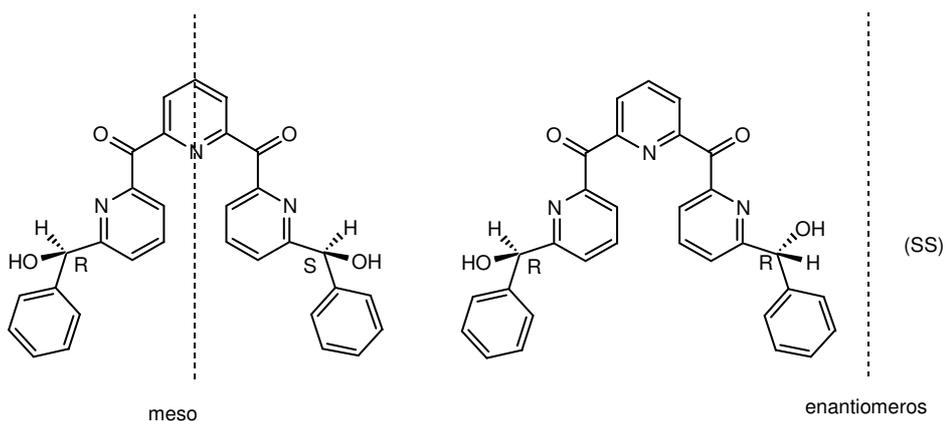


La identificación de la cetona **298** fue fácil ya que muestra una similitud espectroscópica con **296**: en RMN  $^{13}\text{C}$  dos carbonilos a  $\delta 191.72$  y  $\delta 191.22$  y en IR una banda intensa a  $1687\text{cm}^{-1}$ . El espectro de RMN  $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$  es un poco más complejo debido a las señales del grupo fenilo. El espectro de masas de alta resolución nos proporciona la fórmula molecular.

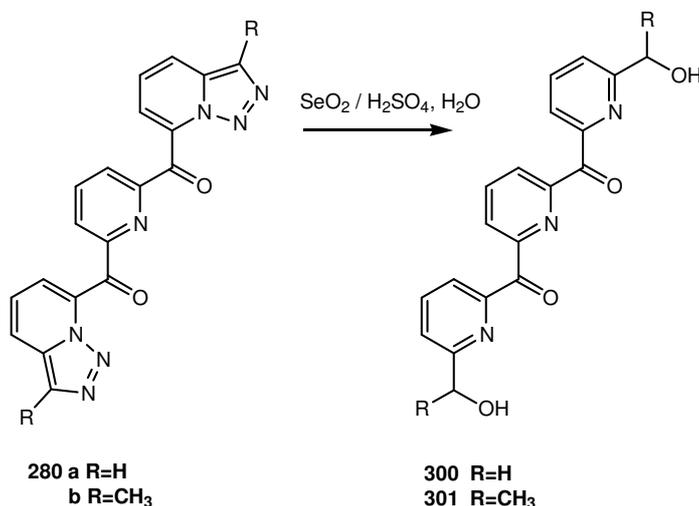
La identificación del compuesto **299** se basa en la fórmula  $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$  deducida por masas de alta resolución basada en el ión molecular a  $m/e$  501.1670. En RMN  $^1\text{H}$  destaca la presencia de un doblete a  $\delta 5.65$  ( $J=4.2\text{Hz}$ ) y un singulete ancho a 4.93 (OH). Estas señales pueden atribuirse a una agrupación CH-OH y el acoplamiento  $J=4.2\text{Hz}$  a un acoplamiento con el hidrógeno del grupo alcohol. En RMN

$^{13}\text{C}$  se observan todas las señales desdobladas, incluso el CHOH que aparece a  $\delta 75.06$  y  $\delta 75.02$ .

Dado que el compuesto **299** tiene simetría (eje  $\text{C}_2$ ) este desdoblamiento puede interpretarse debido a la presencia de diastereoisómeros ya que existen dos carbonos asimétricos, así, tendríamos la forma meso (RS/SR) y una mezcla racémica (RR/SS) y por ello probablemente se presente como un aceite en lugar de un sólido de punto de fusión definido.



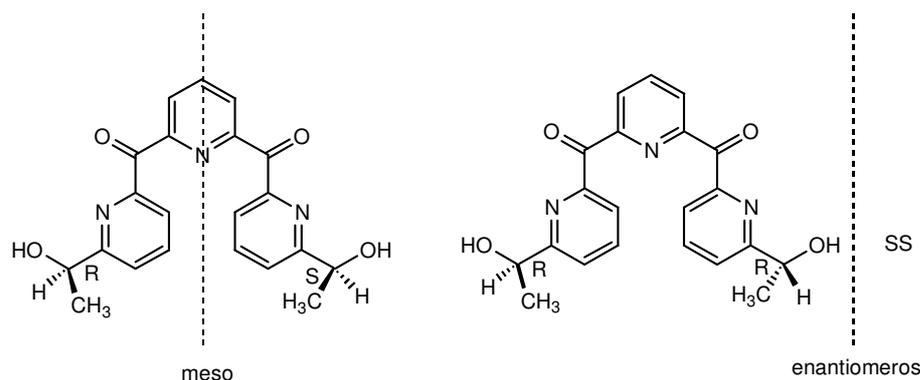
Cuando la reacción se ha llevado a cabo con los ligandos **280a** y **280b** y con dióxido de selenio en ácido sulfúrico diluido se obtienen sorprendentemente los alcoholes **300** y **301** con rendimiento cuantitativo en vez de la cetona/aldehído esperados.



La identificación de estos compuestos se realizó analítica (masas de alta resolución) y espectroscópicamente.

En el caso del compuesto **300**, cabe destacar en IR la presencia de la banda de OH a  $3426\text{cm}^{-1}$  y la de carbonilo a  $1681\text{cm}^{-1}$  apareciendo el carbonilo en  $^{13}\text{C}$  a  $\delta 191.73$ . Es característica de este compuesto la presencia en RMN  $^1\text{H}$  de un singulete a  $\delta 4.66$  ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) y un OH como un singulete ancho a  $\delta 3.89$ . En RMN  $^{13}\text{C}$  hay un  $\text{CH}_2$  a  $\delta 64.21$ .

En el caso del compuesto **301** la presencia de dos centros quirales genera diastereoisómeros como en el caso descrito anteriormente.



En este caso en RMN  $^{13}\text{C}$  no se observa alguna diferencia entre los diastereoisómeros pero en RMN  $^1\text{H}$  se observa la señal del  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  como dos cuadrupletes  $J=6.6\text{Hz}$  a  $\delta 4.81$  y  $\delta 4.80$  así como dos dobletes para las  $\text{CH}_3$  a  $\delta 1.37$  y  $\delta 1.35$  señal inequívoca de la presencia de los diastereoisómeros antes mencionados.

La formación de los alcoholes con rendimiento cuantitativo y no de los compuestos carbonílicos correspondientes, solo se puede explicar asumiendo que en estos casos el dióxido de selenio no sea capaz de oxidar a los alcoholes.

Como conclusión podemos decir que mediante esta estrategia, hemos conseguido preparar de forma rápida una gran cantidad de ligandos polinitrogenados tanto con el núcleo de triazolopiridina **280a,b,d** y **286**, como las oligocarbonil-piridinas **296-301**, destacando la piridiltetracarbonilpiridina **296**.

Por otra parte cabe destacar la preparación de los compuestos **300**, **301** y **299** donde hay doble funcionalización, grupos alcoholes primarios **300** o secundarios **299**, **301** y grupos cetonas. En consecuencia pueden ser ligandos más versátiles.

*III.3- ESTUDIOS EN QUÍMICA DE COORDINACIÓN  
DE ALGUNOS LIGANDOS POLINITROGENADOS  
SINTETIZADOS A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS*

### **III.3.1- DESCUBRIMIENTO DE UN SENSOR DE CATIONES Y ANIONES BASADO EN EL ANILLO DE TRIAZOLOPIRIDINA**

#### **INTRODUCCIÓN:**

En los últimos años, se ha llevado a cabo un gran esfuerzo en el desarrollo de los llamados sensores ópticos <B-97MI-12> capaces de detectar pequeñísimas cantidades de analito.

Si bien el desarrollo de sensores de cationes ha sido tradicionalmente un intenso campo de estudio <2003OBC4113, 2004EJO76, 2004AG(E)1962, 2001JCS(P2)2108, 99MI-14, 2001JCS(P2)315, B-2002MI-19>, el desarrollo de sensores de aniones es todavía un desafío tanto en química analítica como en química supramolecular <2002AG(E)3811>.

Los sensores fluorescentes son una herramienta imprescindible para visualizar iones de un metal en tiempo real a nivel molecular sin ninguna instrumentación especial, y son utilizables en muchos campos tales como diagnóstico médico, control del medio ambiente, células vivas y electrónica.

Se pueden distinguir tres clases de sensores moleculares fluorescentes <2000CCR201>:

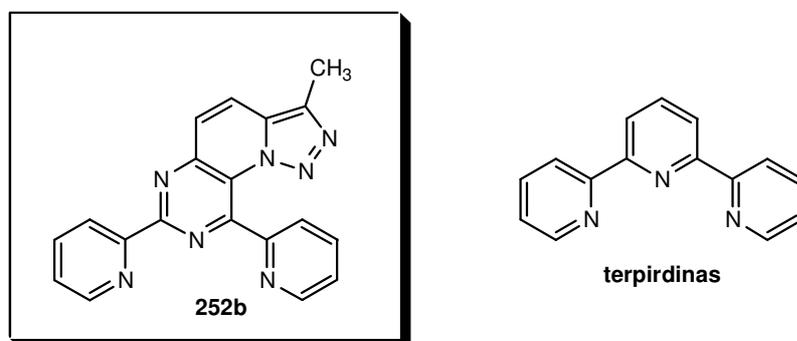
- Fluoróforos que anulan su fluorescencia tras la colisión con el analito (por ejemplo O<sub>2</sub>, Cl<sup>-</sup>).
- Fluoróforos que pueden unirse reversiblemente al analito. Si el analito es un protón, se usa el término indicador fluorescente de pH. Si el analito es un ión, se les denomina agente quelante fluorescente. La fluorescencia puede verse disminuida por la unión del analito (quenching) o bien aumentada (enhancement). Así pues, habría dos tipos de agentes quelantes fluorescentes: CHEQ (Chelation Enhancement of Quenching) y CHEF (Chelation Enhancement of Fluorescence). En el último caso, al compuesto se le denomina fluorogénico.
- Fluoróforos unidos mediante un espaciador o no, a un receptor. El diseño de estos sensores, que están basados en el reconocimiento molecular por un receptor, requiere tener en cuenta los criterios de afinidad y selectividad. Los cambios en las propiedades fotofísicas del fluoróforo tras la interacción con el analito se deben a una perturbación por procesos fotoinducidos como la transferencia electrónica, transferencia de carga, transferencia de energía, formación o

desaparición de excímero, etc. En el caso de reconocimiento de un ión, al receptor se le denomina inóforo y al sensor molecular completo fluoroionóforo. De nuevo la fluorescencia puede ser disminuida (CHEQ) o aumentada (CHEF).

En este apartado estudiaremos la capacidad de la 3-metil-7,9-di(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252b**, compuesto sintetizado por primera vez en esta tesis doctoral, de comportarse como un sensor químico colorimétrico y fluorescente intrínseco para iones metálicos y para detección de aniones. Se muestran los resultados referentes a la coordinación del ligando con los metales Cu(II) y Zn(II). Se ha elegido el Cu<sup>2+</sup> (configuración d<sup>9</sup>) como representante típico de los elementos de transición y el Zn<sup>2+</sup> con su configuración de capa cerrada d<sup>10</sup> como elemento de post-transición y su utilidad como detector de aniones con nitratos, nitritos, fosfatos, sulfatos, cloruro y aminoácidos como el glutamina, aspártico y fenilalanina.

El compuesto **252b** tiene una clara relación estructural con las terpiridinas, compuestos de extraordinario interés en la química de coordinación por sus aplicaciones en el campo de nuevos materiales ópticos y magnéticos y como sensores luminiscentes <2000CRV853, 98CCR331, 97TL1107, 96AG(E)1154>.

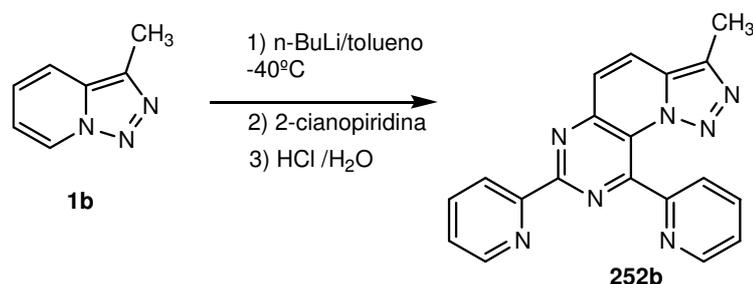
Como es conocido, la terpiridina coordina fuertemente con metales de transición <77JPC948, 98CC2659> actuando la mayor parte de las veces, según Constable, como ligando tridentado.



Nuestro compuesto presenta otros átomos dadores adicionales que pueden cambiar la estequiometría de la coordinación y por lo tanto amplia su potencialidad. Además, a diferencia de la terpiridina, el compuesto **252b** es fluorescente, propiedad que incrementa el interés

intrínseco de este ligando. Por ello se consideró interesante hacer un estudio de la química de coordinación de este compuesto, y en una primera etapa, hemos estudiado sus propiedades fotoquímicas, lo que nos ha permitido descubrir un nuevo sensor multifuncional para iones metálicos y aniones, ya que presenta propiedades ópticas muy interesantes en su interacción con sustratos de diferente naturaleza.

El compuesto estudiado ha sido sintetizado como está descrito anteriormente (ver página 146) por litiación de 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** y reacción con 2-cianopiridina.



Se ha estudiado la coordinación de este compuesto con los metales de Cu<sup>2+</sup> y Zn<sup>2+</sup> observándose cambios de color y por lo tanto cambios en el espectro de absorción.

El espectro de UV-Vis del ligando **252b** en etanol, consiste en dos bandas centradas a 290nm ( $\epsilon=16500 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) y 375nm ( $\epsilon=12430 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) (figura 3). La interacción con cantidades crecientes de Cu<sup>2+</sup> produce un cambio en el espectro de UV-Vis que se desplaza hacia el rojo unos 50nm, se observa como va desapareciendo la banda a 375nm y aparece una nueva a 422nm, originando una coloración amarilla, sugiriendo que el ligando **252b** es un sensor óptico positivo. El análisis de la estequiometría por el método de Job indica la formación de complejos 1:1. Por otra parte, la molécula es fluorescente por lo que se puede utilizar para detectar metales si su coordinación provoca variaciones significativas en la emisión de fluorescencia.

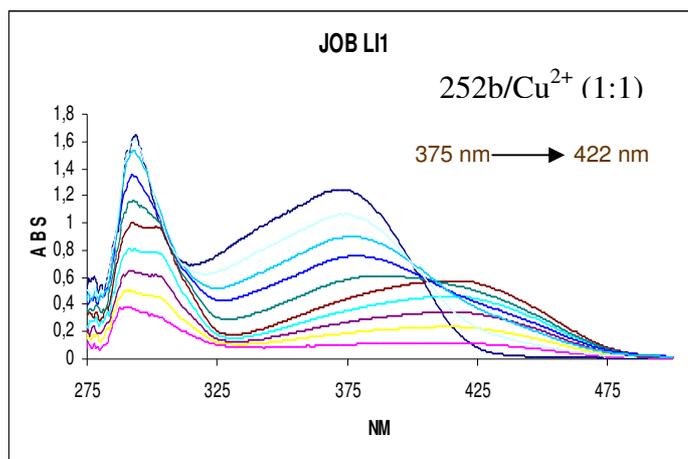


Figura 3

El ligando **252b** presenta una emisión muy intensa de la fluorescencia a 464nm ( $\lambda_{exc}=398nm$ ). Se estudió la fluorescencia en presencia de cantidades crecientes de Cu<sup>2+</sup> y como puede verse en el gráfico (figura 4) se produce desactivación de la emisión por coordinación (CHEQ) (sensor negativo), la adición de 1 equivalente de Cu<sup>2+</sup> provoca una disminución de la fluorescencia del 70% y la inhibición completa se produce cuando se le adicionan 2 equivalentes, esto puede ser debido a que el Cu<sup>2+</sup> puede participar en procesos de transferencia electrónica, lo que puede producir una desactivación de la fluorescencia por procesos no radiactivos.

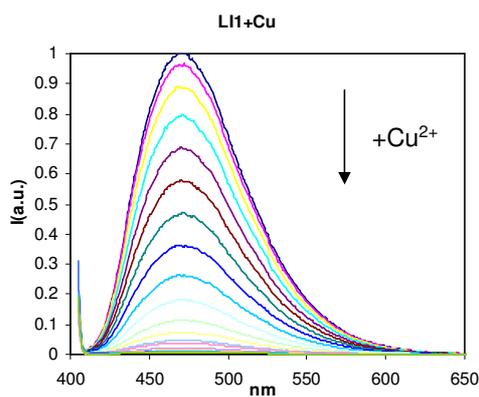
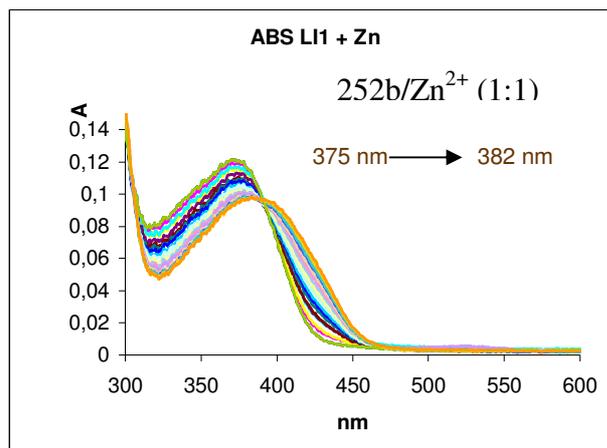


Figura 4

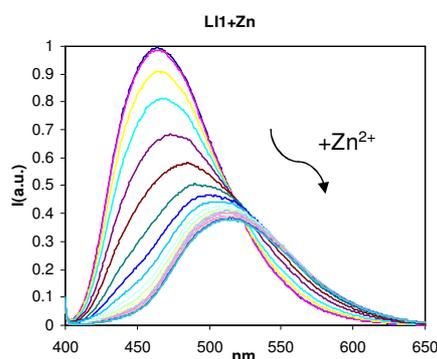
En la coordinación con  $Zn^{2+}$ , estudiado por UV-Vis, se observa también un cambio significativo en la absorción al ir añadiendo cantidades crecientes del metal, este cambio es menos pronunciado (7nm) que en el caso de  $Cu^{2+}$ , pasando la banda a 375nm del ligando libre a 382nm cuando está coordinado (figura 5).

Este diferente comportamiento en UV-Vis entre el ligando coordinado con el Cu(II) o con el Zn(II), permite clasificar al ligando **252b** como un sensor colorimétrico de estos iones.



**Figura 5**

Se realizó un estudio de la fluorescencia, esperando un efecto CHEF (aumento de la emisión por coordinación) característico del Zn, sin embargo se obtuvo un efecto diferente ya que al añadir el catión se produjo una inhibición de la fluorescencia y un desplazamiento de la banda de 468nm a 510nm (figura 6), de nuevo los diferentes valores de la fluorescencia ( $\Delta=42$ nm) del ligando coordinante con Cu(II) y Zn(II) nos indican que tenemos un sensor fluorométrico.



**Figura 6**

Se ha intentado establecer la estructura de los complejos del ligando **252b** con Cu(II) y Zn(II).

Aunque se han obtenido cristales verde oscuro del complejo de Cu(II) estos han resultado ser maclas y no han podido ser resueltos todavía por difracción de Rayos X.

La naturaleza paramagnética del Cu(II) no permite estudiar el complejo por RMN. En el caso del complejo 1:1 ligando/Zn(II) tampoco se han obtenido monocristales, pero este compuesto si es susceptible de ser estudiado por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Para ello, se preparó una disolución del compuesto **252b** en eter y se añadió en atmósfera de nitrógeno y con agitación una cantidad estequiometrica de  $\text{ZnCl}_2$  en THF anhidro, posteriormente precipitó un sólido blanco que se filtró y se seco a vacio.

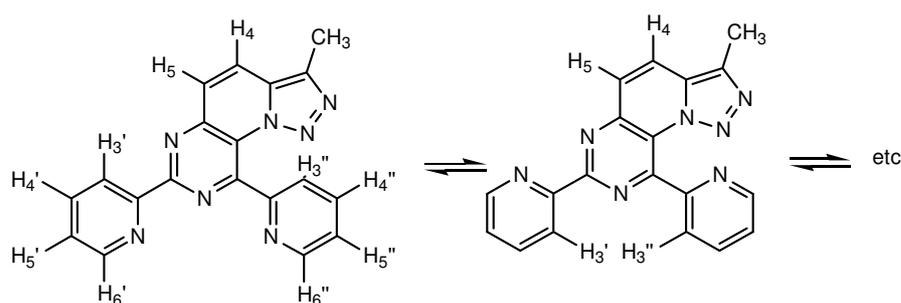
A una muestra disuelta en EtOH se le hizo un espectro de masas (electrospray) con detección de iones positivos y se observaron picos a 438, 439, 440, 441, 442, 443, 445 asignables a una estructura  $[\text{LZnCl}]^+$  donde la serie de picos isotópicos correspondería a las diferentes isótopos del Zn y el Cl  $[\text{}^{64}\text{Zn}^{35}\text{Cl}]$  438,  $[\text{}^{64}\text{Zn}^{37}\text{Cl}]$  440,  $[\text{}^{66}\text{Zn}^{35}\text{Cl}]$  440,  $[\text{}^{66}\text{Zn}^{37}\text{Cl}]$  442 etc, teniendo en cuenta que el Zn presenta los isótopos  $^{64}\text{Zn}$ (100),  $^{66}\text{Zn}$ (56),  $^{67}\text{Zn}$ (8),  $^{68}\text{Zn}$ (37),  $^{70}\text{Zn}$ (1.2) y el Cl los isótopos  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$ .

También se observaron picos a 497 minoritarios y a 523. La formación de agregados en ESI es normal, así como especies de carga múltiple y asociaciones con disolventes por cuanto este tipo de espectros de masa, deben analizarse con suma precaución.

Se han estudiado los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del ligando y del complejo de Zn en DMSO- $d_6$ , disolvente en el que ambos productos son solubles, y se han comparado los resultados.

Para poder hacer las asignaciones inequívocas de los protones, se hicieron espectros COSY y TOCSY y se analizaron las constantes de acoplamiento. Los espectros de carbono se analizaron posteriormente usando correlaciones GHSQC permitiendo asignar todos los carbonos CH.

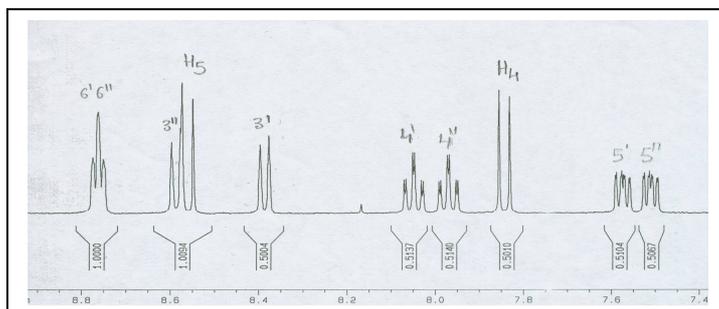
Los protones H4 y H5 del ligando forman un sistema AB con una constante de acoplamiento grande de 9.8Hz y valores de desplazamiento a  $\delta 7.98$  y  $8.70$  (figura 7). Para la asignación de los protones piridínicos se ha admitido que los protones H3' y H3'' están influenciados por el efecto desapantallante de los pares electrónicos no enlazantes de los nitrógenos vecinos, de tal forma que el H3'' estará más desapantallado al encontrarse más próximo al N1 triazólico que el H3' al N3 pirimidínico. Con este premisa un análisis de la correlación entre los H-H COSY (figura 8) han permitido la asignación completa de todos ellos (ver tabla III.5)



El espectro NOESY (figura 10) mostró interacción entre el  $\text{CH}_3$  y H4 y también se observó un efecto NOE débil entre los protones H3' y H3'', mostrando que el conformero con los H3' y H3'' enfrentados se encuentra presente. Cálculos  $\text{MM}^+$  y AM1 (Hyperchem) indican que estos hidrógenos se encuentran a una distancia de  $2.4\text{\AA}$  aproximadamente.

Se hizo la asignación de los CH por GHMQC (figura 9) una vez realizada la asignación de los protones.

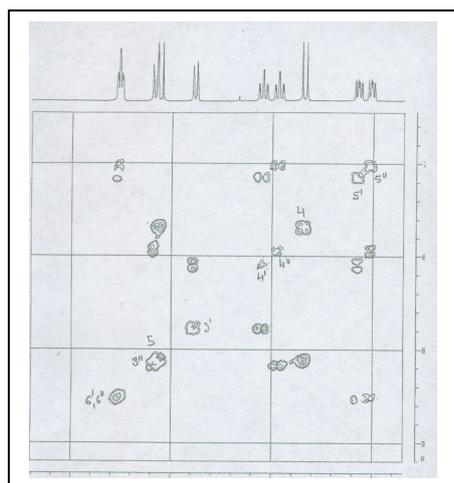
*Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del ligando 252b (DMSO- $d_6$ )*



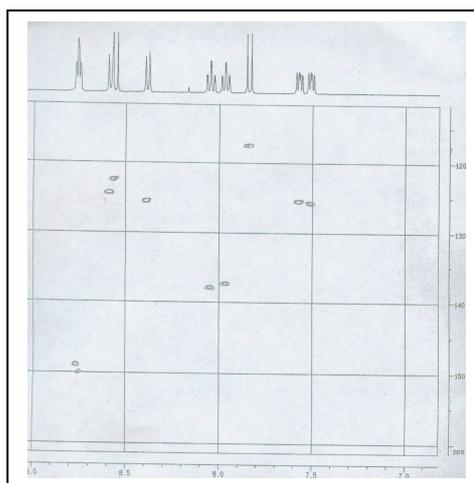
**Figura 7**

*Espectro de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del ligando 252b*

*Espectro GHSQC del ligando 252b*

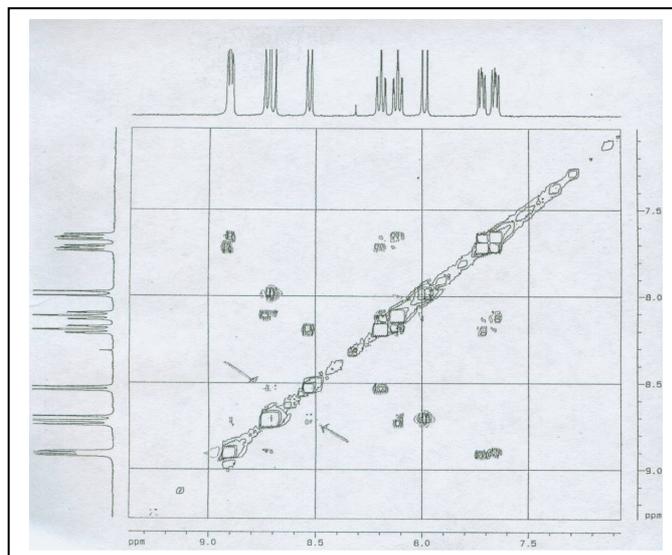


**Figura 8**



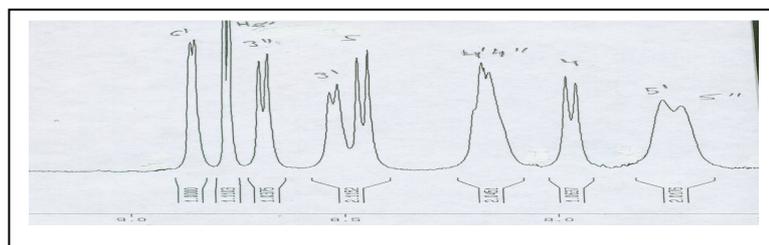
**Figura 9**

*Espectro NOESY 500ms del ligando 252b*

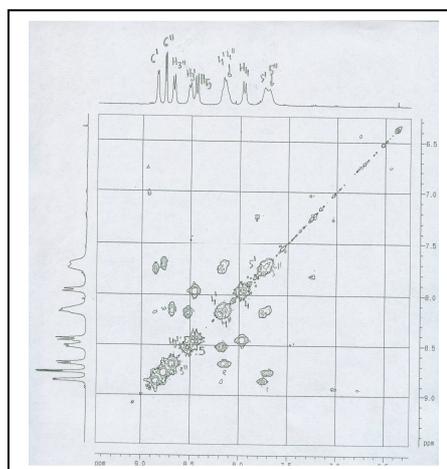
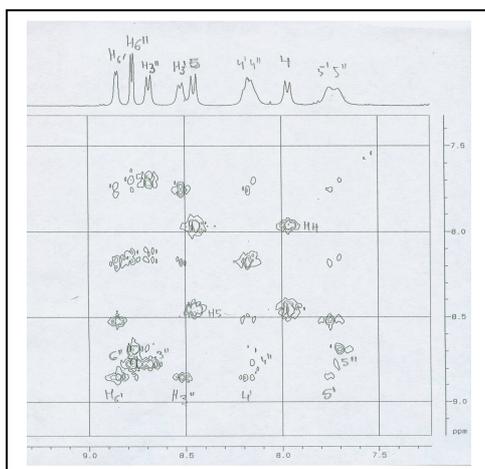
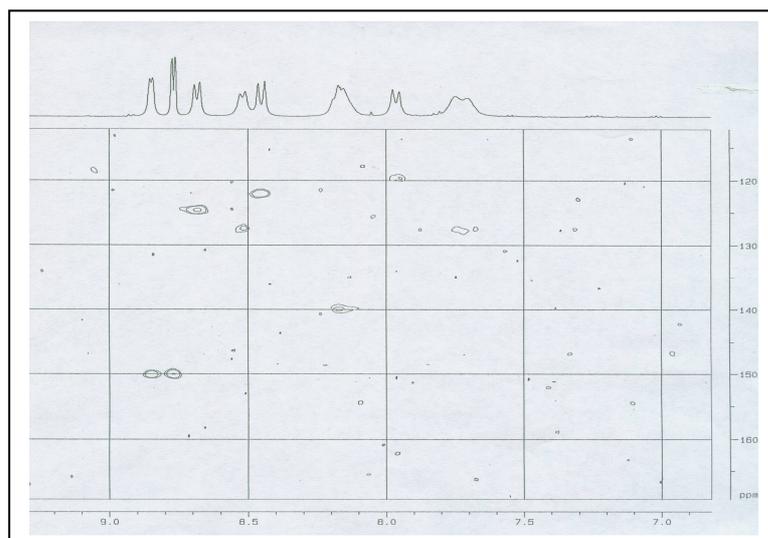


**Figura 10**

*Espectro de RMN <sup>1</sup>H del complejo 302 (DMSO-d<sub>6</sub>)*



**Figura 11**

*Espectro de TOCSY del complejo 302**Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY del complejo 302***Figura 12****Figura 13***Espectro GHSQC del complejo 302***Figura 14**

## Espectro de NOESY del complejo 302

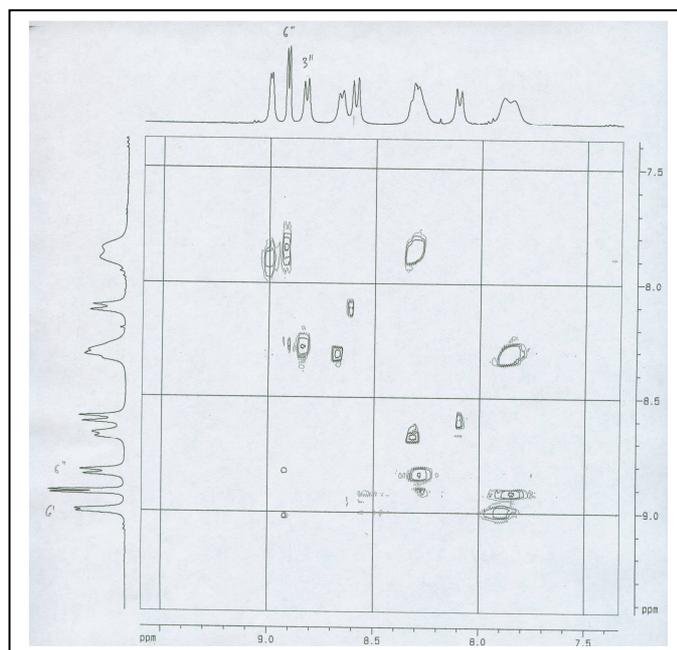
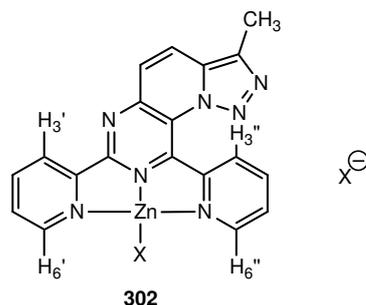


Figura 15

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 11) y de  $^{13}\text{C}$  del complejo **302** de Zn, presentan pequeñas diferencias con los del ligando como puede verse en las tablas III.5 y III.6.

La asignación de todas las señales se pudo realizar por COSY (figura 13) y espectros TOCSY (figura 12) donde se muestran las señales de cada una de las piridinas. Así mismo se asignaron los CH en el espectro de GHSQC (figura 14).

El espectro NOESY del complejo presentó efecto NOE entre el  $\text{CH}_3$  y el H4 pero, a diferencia del ligando, no aparece NOE entre los protones H3' y H3'' (figura 15) lo que sugiere una coordinación tipo terpiridina semejante a las descritas por Anslyn <2001JA11296>, por lo que se propone para el complejo la estructura **302**.



Un análisis comparado de las señales tanto en RMN de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  del ligando y del complejo (tablas III.5 y III.6) muestra que hay un mayor desapantallamiento de los protones del complejo lo que está de acuerdo con esta estructura al participar los nitrógenos en la coordinación quedando los anillos más deficientes de carga.

En RMN  $^{13}\text{C}$  se observa un mayor desapantallamiento en el C4 ( $\Delta$  3ppm) coherente con la participación en el enlace de coordinación del N pirimidinico conjugado con esta posición.

Es de destacar la disminución, en RMN  $^1\text{H}$ , de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones H6', H6'', H3' y H3'' en el complejo, fácilmente explicable por el hecho de que los nitrógenos de los dos piridinas son ahora más electronegativos y es conocido que elementos electronegativos presentes disminuyen las constantes de acoplamiento entre protones unidos a carbonos próximos a ellos. <B-95MI-08>

Todas estas observaciones, apoyan la estructura propuesta para el complejo de Zn.

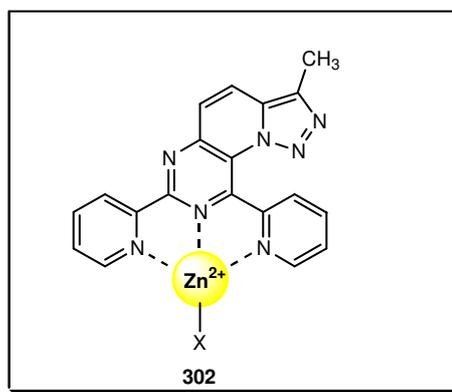
**Tabla III.5:** valores de  $\delta$  de RMN  $^1\text{H}$  del ligando 252b y el complejo 302

	H5	H4	H6'	H5'	H4'	
<b>252b</b>	8.70 d J=9.6Hz	7.98 d J=9.60Hz	8.91 dd J <sub>1</sub> =5.20Hz J <sub>2</sub> =1.74Hz	7.71 ddd J <sub>1</sub> =5.20Hz J <sub>2</sub> =7.78Hz J <sub>3</sub> =1.02Hz	8.19 ddd J <sub>1</sub> =7.92Hz J <sub>2</sub> =7.78Hz J <sub>3</sub> =1.74Hz	
<b>302</b>	8.65 d J=9.60Hz	8.16 d J=9.60Hz	9.05 d J=4.00Hz	7.87-8.00 m 2H	8.31-8.42 m 2H	
<b><math>\Delta\delta</math></b>	+0.05	-0.18	-0.14	---	---	

	<b>H3'</b>	<b>H6''</b>	<b>H5''</b>	<b>H4''</b>	<b>H3''</b>	<b>CH<sub>3</sub></b>
<b>252b</b>	8.52 dd J <sub>1</sub> =7.92Hz J <sub>2</sub> =1.02Hz	8.90 dd J <sub>1</sub> =4.58Hz J <sub>2</sub> =1.77Hz	7.64 ddd J <sub>1</sub> =4.58Hz J <sub>2</sub> =7.74Hz J <sub>3</sub> =1.00Hz	8.11 ddd J <sub>1</sub> =7.97Hz J <sub>2</sub> =7.74Hz J <sub>3</sub> =1.77Hz	8.72 dd J <sub>1</sub> =7.97Hz J <sub>2</sub> =1.00Hz	2.65 s
<b>302</b>	8.72 d J=7.24Hz	8.97 d J=4.26Hz	7.87-8.00 m 2H	8.31-8.42 m 2H	8.88 dd J=7.74Hz	2.72 s
<b>Δδ</b>	-0.2	-0.07	---	---	-0.16	-0.07

**Tabla III.6:** valores de  $\delta$  de RMN  $^{13}\text{C}$  del ligando 252b y el complejo 302

	<b>C5</b>	<b>C4</b>	<b>C6'</b>	<b>C5'</b>	<b>C4'</b>	
<b>252b</b>	122.0	117.0	149.0	126.0	139.0	
<b>302</b>	122.0	120.0	150.0	127.0	140.0	
<b>Δδ</b>	0	-3.0	-1	-1	-1	
	<b>C3'</b>	<b>C6''</b>	<b>C5''</b>	<b>C4''</b>	<b>C3''</b>	<b>CH<sub>3</sub></b>
<b>252b</b>	126.0	150.0	126.5	138.0	124.0	10.5
<b>302</b>	127.0	150.0	127.0	140.0	125.0	11.0
<b>Δδ</b>	-1	0	-0.5	-1	-1	-0.5



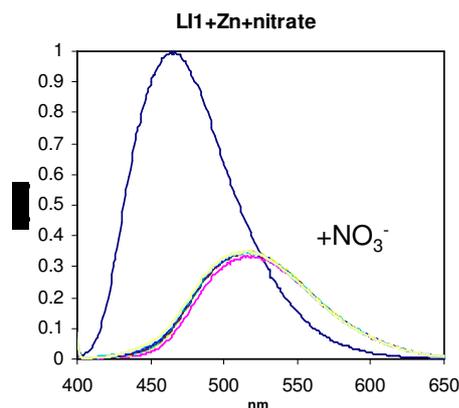
Hemos estudiado también este sistema para saber si podría utilizarse en la detección de aniones.

La detección de aniones se puede realizar mediante la formación de complejos ternarios anión-metal-ligando. La complejación del metal con estos ligandos provoca la generación de cargas positivas que permiten la interacción con aniones lo que tiene una aplicación interesante como sensores de aniones de interés biológico como el aspartato, glutamato, aminoácidos etc.

La formación de estos complejos ternarios puede provocar desplazamientos en la banda de absorción, lo que permite una fácil detección aniónica.

Se ha realizado un estudio de la fluorescencia del ligando en presencia de perclorato de Zn y se le han ido añadiendo los aniones nitrato, nitrito, fosfato, sulfato y cloruro.

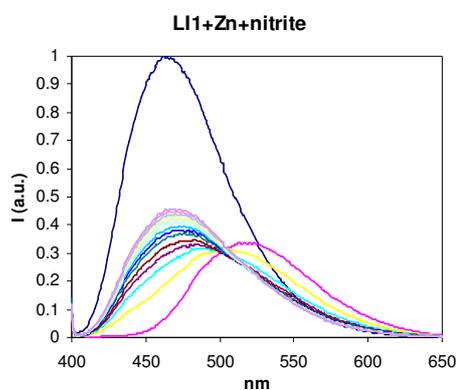
Se ha realizado la fluorescencia del ligando en presencia de Zn y añadiendo nitrato, obteniéndose los siguientes valores (figura 16)



**Figura 16**

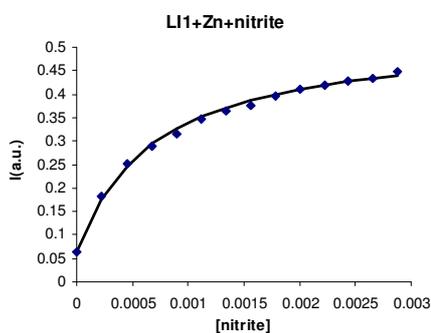
Como se puede ver al ir añadiendo cantidades sucesivas de anión la banda de emisión permanece prácticamente inalterada, lo que indica una baja interacción entre el anión y el complejo.

Se repitió este mismo estudio con nitritos, obteniéndose los siguientes resultados (figura 17).

**Figura 17**

Como podemos ver la banda aumenta su intensidad y se desplaza hacia su posición original conforme va aumentando la concentración de nitrito en la disolución.

Los valores de intensidad de fluorescencia y la concentración de analito se relacionan mediante una ecuación (ver parte experimental) que nos proporciona la constante de interacción (gráfica 1).

**Gráfica 1**

Para el caso del nitrito se obtiene  $K = 1.45 \cdot 10^3$  lo que supone que este sensor es capaz de medir selectivamente nitrito en una muestra en presencia de nitratos.

Los valores obtenidos para el fosfato fueron (figura 18, gráfica2)

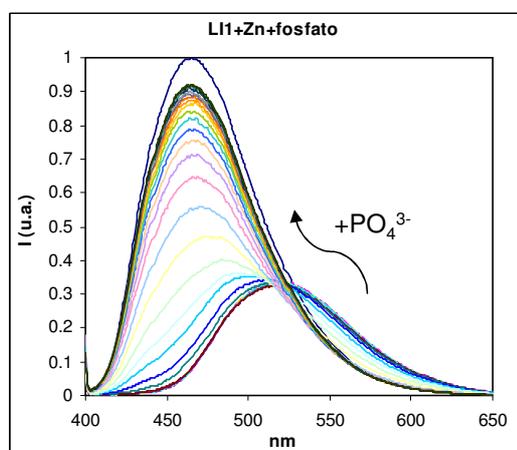
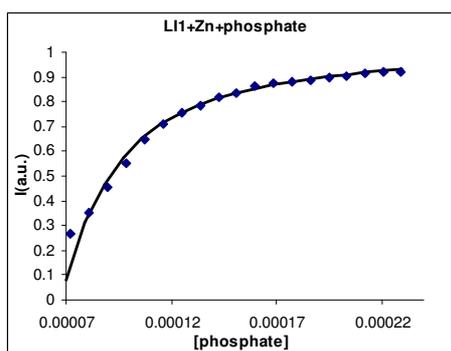


Figura 18



Gráfica 2

Para el caso del fosfato se obtiene  $K=4.8 \cdot 10^4$ . Es un valor muy elevado producido probablemente por la elevada carga de este anión.

Como podemos ver los efectos que producen la adición de los aniones es el mismo, se recupera la fluorescencia y se recupera la posición de la banda.

Se realizó una experiencia similar añadiendo sulfato (figura 19 y gráfica 3).

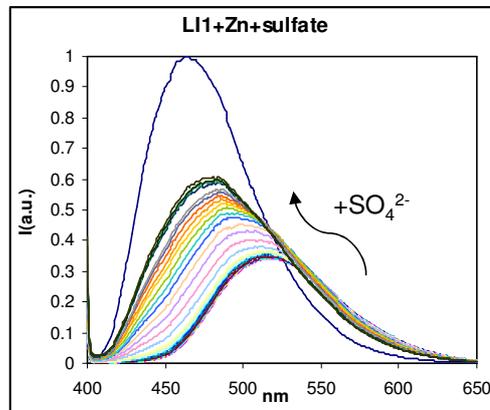
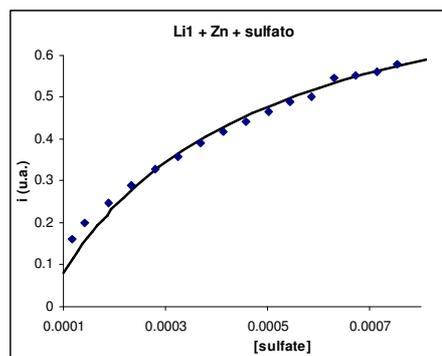


Figura 19



Gráfica 3

Para el caso del sulfato se obtiene  $K=2.5 \cdot 10^3$ . Es un valor inferior al del fosfato ya que posee una carga menos.

Se realizó una experiencia similar añadiendo cloruro (figura 20 y gráfica 4).

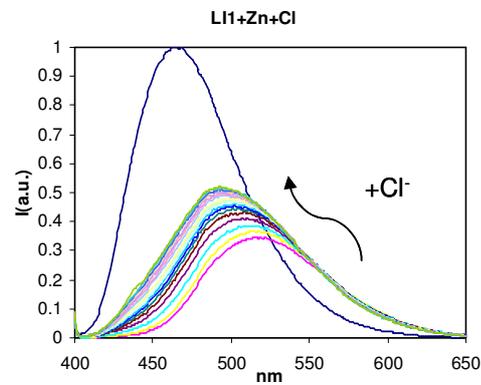
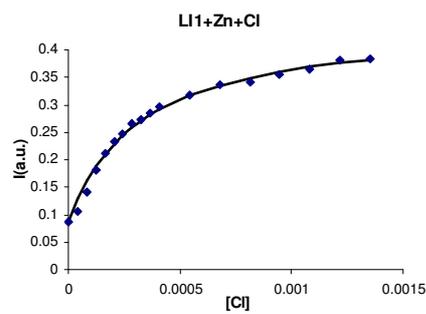


Figura 20



Grafica 4

Para el caso del Cl se obtiene  $K=3.2 \cdot 10^3$ . Este anión posee una constante mayor que la del sulfato a pesar de que tiene una carga menos. Este efecto se podría explicar en función del tamaño y la forma del cloruro que hace que se pueda acercar mejor y por lo tanto que pueda interactuar mejor con el  $Zn^{2+}$ .

También se realizó el mismo tipo de estudios con diferentes aminoácidos (figura 21, 22 y 23).

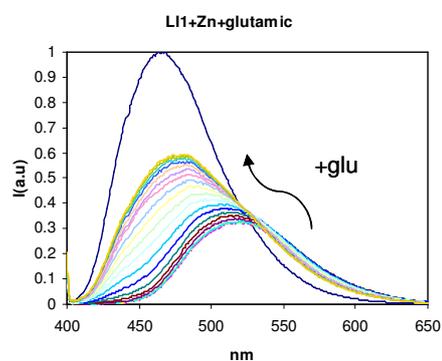


Figura 21

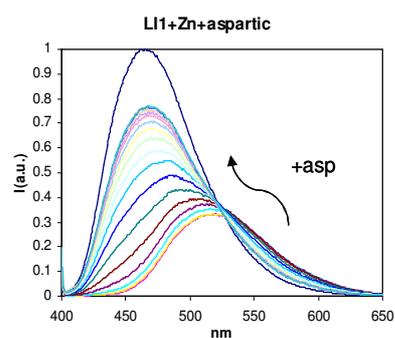


Figura 22

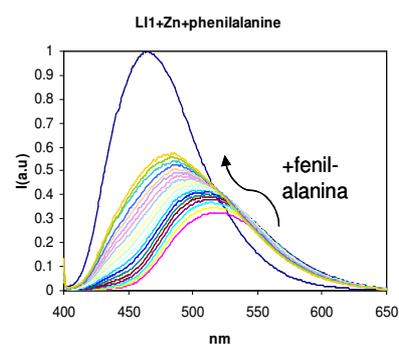
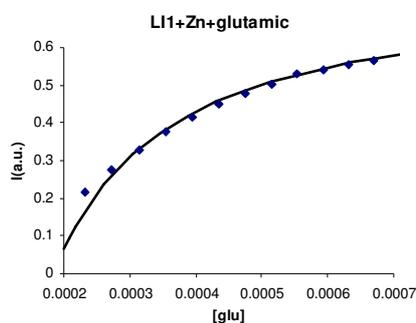


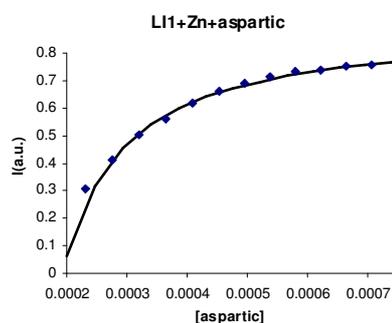
Figura 23

Se determinó primero la constante de interacción con el glutámico y el aspártico, que se diferencian solo en un átomo de carbono.

Los resultados obtenidos para el glutámico se pueden ver en la gráfica 5 y para el aspártico en la gráfica 6.



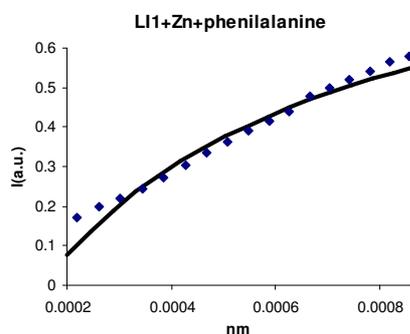
Gráfica 5



Gráfica 6

Como se puede deducir de las gráficas la interacción del aspártico (gráfica 6) es mayor que la del glutámico debido a que la disposición de las cargas es más adecuada para interactuar con el  $Zn^{2+}$ . Concretamente los valores obtenidos de las constantes han sido  $K_{glu}=5.5 \cdot 10^3$ ,  $K_{asp}=10^4$ . La diferencia entre ambas supone casi medio orden de magnitud.

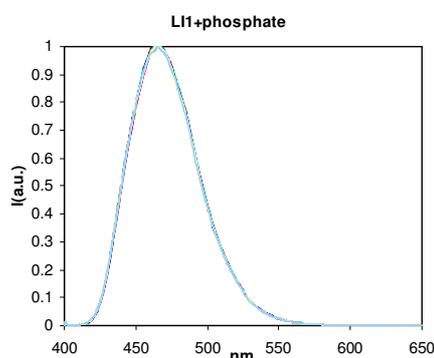
También se realizó la fluorescencia con un último aminoácido, la fenilalanina (figura 24 y gráfica 7)



Gráfica 7

La constante para este caso es  $K=1,6 \cdot 10^3$ . Sin embargo este no sería un dato fiable ya que el ajuste obtenido no es muy bueno.

Además se realizó un estudio de interacción del ligando con fosfato en ausencia de  $Zn^{2+}$  (figura 25)



**Figura 24**

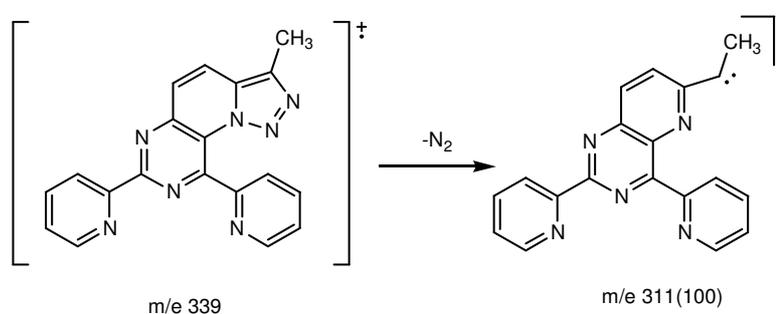
La concentración de fosfato en esta experiencia llegó hasta  $3 \cdot 10^4$  y la banda no se altera. Esta misma concentración de fosfato en presencia de  $\text{Zn}^{2+}$  satura la recuperación de la banda, lo que demuestra que el  $\text{Zn}^{2+}$  es imprescindible en la detección de aniones.

También hemos analizado por espectrometría de masas (ESI) el desplazamiento de aniones.

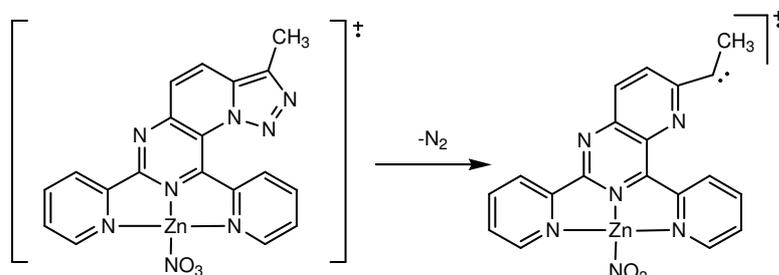
Así, en el espectro de masas ESI del  $[\text{L}^{64}\text{Zn}^{35}\text{ClO}_4]^+$  aparece picos a 502 junto al resto de picos isotópicos. Cuando se añade nitrato, la disolución etanólica presenta un espectro ESI donde el nitrato ha desplazado al perclorato apareciendo el pico molecular a 465, 466, 467, etc. como corresponde al ión molecular de  $[\text{L}^{64}\text{ZnNO}_3]^+$  y los picos isotópicos correspondientes.

Resulta especialmente relevante que cuando este ión  $[\text{L}^{64}\text{ZnNO}_3]^+$  a 465 se lleva a otro masas (en tandem), presenta una única fragmentación, la pérdida de nitrógeno dando un fragmento a  $m/e$  437.

Este comportamiento es idéntico al del ligando libre y representa la fragmentación más importante dando el pico base.



El hecho de que suceda así en el complejo indica que son más estables los enlaces no covalentes ligando-metal-anión que el anillo de triazol frente a la ionización en ESI.



Este complejo ternario formado con nitrato por reacción con exceso de cloruro sufre el desplazamiento del nitrato y en ESI en lugar de aparecer la serie de picos que comienza a  $m/e$  465 para  $[LZnNO_3]^+$  aparece la serie 438,439,... para  $[LZnCl]^+$ .

Se están llevando a cabo intentos para estudiar por masas (ESI) la complejación con  $PO_3^{3-}$  y  $SO_4^{2-}$  mediante el uso de detección de iones negativos pero todavía no se dispone de los resultados.

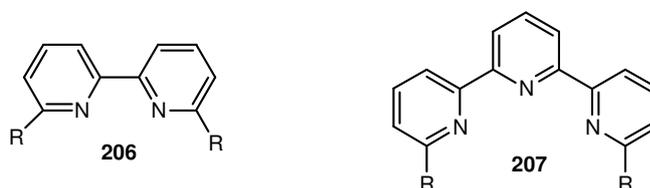
El estudio del espectro de RMN  $^1H$  de la solución que contiene el  $Zn^{2+}$ , el ligando **252b** y un exceso del fosfato demuestra claramente que el complejo se preserva y que no hay demetalación.

Así pues hemos demostrado que el compuesto **252b**, también es un sensor fluorométrico de aniones que actúa sin necesidad de usar reacciones competitivas, (tintes), como hacen en los trabajos de Anslyn y colaboradores <2001JA11296> y que es reversible al cambio de anión ya que se produce una recuperación de la fluorescencia con distintas cantidades de anión dependiendo del que se utilice.

### III.3.2- PRIMEROS ENSAYOS SOBRE LA CAPACIDAD QUELANTE DE LA 3-(6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINA 270. INICIO DE UNA BUSQUEDA DE HELICATOS BASADOS EN TRIAZOLO-PIRIDINAS

Los ligandos bidentados y tridentados con estructuras análogas a la piridina han sido objeto de numerosos estudios debido a la capacidad de formación de complejos con metales de transición, que en ocasiones pueden modelizar importantes ligandos nitrógenados naturales como las porfirinas y las purinas.

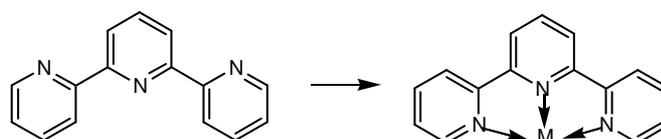
Entre los más estudiados podemos citar las 2,2'-bipiridinas y las 2,2':6', 2''-terpiridinas.



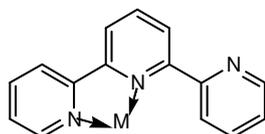
En general las oligopiridinas, de las cuales, las 2,2'-bipiridinas **206** y 2,2':6'2''-terpiridinas **207** son las cabezas de serie pueden ser consideradas como ligandos helicatos según Constable <92T10013>.

En particular, la 2,2':6',2''-terpiridina **207** presenta mucho interés debido a que forma complejos muy estables con metales de transición <66IC622, 69IC1622, 54JA3082, 98CCR331, 97TL1107, 96AG(E)1154>.

La terpiridina, existe en estado sólido como una conformación planar trans-trans pero la mayoría de sus complejos presentan el ligando planar con conformación cis-cis.

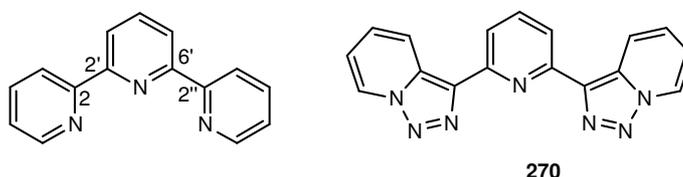


Aunque los complejos de la terpiridina suelen actuar como ligando tridentado, en ocasiones actúa como bidentado (existen complejos de rutenio que así lo demuestran) **<92T10013>**.

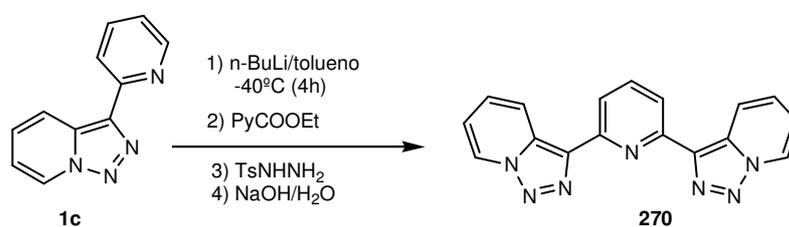


Constable y colaboradores han mostrado que las 2,2':6',2''-terpiridinas forman complejos de Cu(I) con estructura de doble-helicatos **<93IC4450, 94CC1991, 97CC489>** y más recientemente **<98CC2654>** también han encontrado que algunas 2,2':6',2''-terpiridinas quirales forman complejos con Ag(I), mononucleares o tetranucleares dependiendo del disolvente, destacando que los complejos tetranucleares de Ag(I) tienen estructura de doble-hélice.

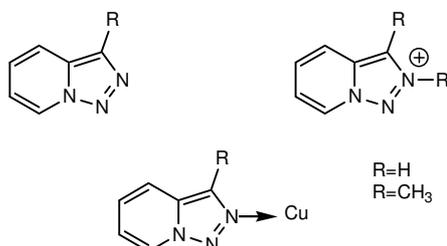
Uno de los ligandos descritos en esta tesis, presenta una serie de características estructurales semejantes a la 2,2':6',2''-terpiridina, concretamente la 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** que abreviadamente llamaremos [TPPyTP] donde dos anillos de piridina han sido sustituidos por dos de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina.



Este compuesto, tal como hemos descrito, se preparó con altos rendimientos a partir de la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1c**.



Recordemos (ver pagina 39) que el N2 es el más básico de los tres nitrógenos de la triazolopiridina, es el que se protona y el que forma sales cuaternarias con haluros de alquilo, así mismo es el que coordina con Cu(II) formando complejos como hemos comentado anteriormente.



Una propiedad que hace más interesante a nuestro ligando [TPPyTP] es que es fluorescente, ya que presenta una  $\lambda_{\text{emi}}=414\text{nm}$  cuando se irradia a  $\lambda_{\text{exc}}=350\text{nm}$ . Sin embargo la terpiridina no es fluorescente.

Esta propiedad podría ser de gran utilidad para poder obtener sensores fluorescentes de cationes y/o aniones basados en el ligando TPPyTP.

Para iniciar estos estudios, procedimos a estudiar en primer lugar, la protonación del ligando y posteriormente los estudios preliminares en la química de coordinación.

### Protonación del ligando [TPPyTP]

A una solución del ligando TPPyTP en  $\text{CHCl}_3$  se le añadió ácido bromhídrico en ácido acético precipitando un sólido de intenso color amarillo que se lavo con éter y se deseco a vacío.

Mientras que el ligando [TPPyTP] **270** presenta un punto de fusión elevado  $279\text{-}281^\circ\text{C}$  (EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ), el sólido formado presentó un punto de fusión mucho más bajo  $114\text{-}116^\circ\text{C}$ .

En el espectro de IR cabe destacar la presencia de una banda ancha centrada a  $3500\text{cm}^{-1}$  asignable a una vibración  $\text{NH}_{\text{st}}$  así como pequeñas variaciones en la posición de las bandas de la zona dactilar, en relación al ligando.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  mostró sorprendentemente una total analogía con el del ligando, desplazándose únicamente la señal del agua presente en el DMSO.

En la tabla III.7 se muestran los desplazamientos para ambos compuestos.

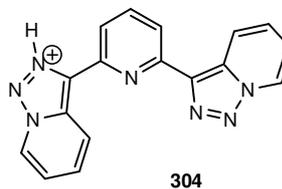
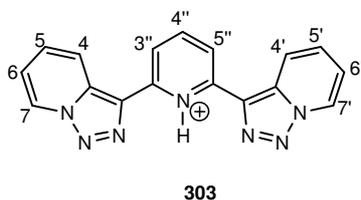
**Tabla III.7:** valores de  $\delta$  de RMN  $^1\text{H}$  del ligando 270 y el compuesto

	<b>H7, H7'</b>	<b>H4, H4'</b>	<b>H3'', H5''</b>	<b>H4''</b>	<b>H5, H5'</b>	<b>H6, H6'</b>
<b>[TPPyTP]</b>	9.21 d J=6.9	8.56 dd J=9	8.18 d J=6.9	8.09 dd J <sub>1</sub> =9 J <sub>2</sub> =6.6	7.65ddd J <sub>1</sub> =9 J <sub>2</sub> =6.6	7.33 ddd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =6.9
<b>[TPPyTP]<sup>+</sup> H</b>	9.23 d J=6.9	8.56 d J=8.7	8.18 d J=6.9	8.09 dd J <sub>1</sub> =9 J <sub>2</sub> =6.3	7.66 ddd J <sub>1</sub> =8.7 J <sub>2</sub> =6.6	7.34 ddd J <sub>1</sub> =J <sub>2</sub> =6.6
<b><math>\Delta\delta</math></b>	-0.02	0	0	0	-0.01	-0.01

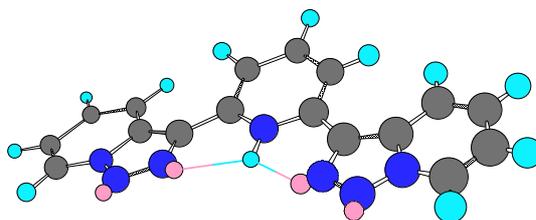
protonado 303 en DMSO- $d_6$

J en Hz

El espectro no varió ni siquiera al añadir ácido trifluoroacético al tubo de RMN. Estos datos de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO nos indican que la especie protonada es simétrica como la del ligando, con un eje  $\text{C}_2$  de simetría. Por lo que se le asigna la estructura **303**, descartado la posibilidad de protonación en un anillo triazolopiridínico **304**.

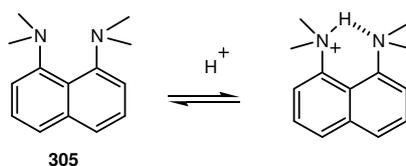


El nulo efecto de la carga (+) sobre los anillos de piridina y triazolopiridinas en RMN  $^1\text{H}$  podría interpretarse asumiendo una protonación en el N piridinico con la participación por puentes de hidrógeno de los dos N triazolopiridínicos.

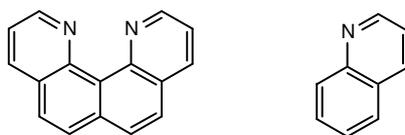


De esta forma la carga positiva se redistribuiría por los tres anillos sin que se observe un incremento de los valores de desplazamiento de los protones.

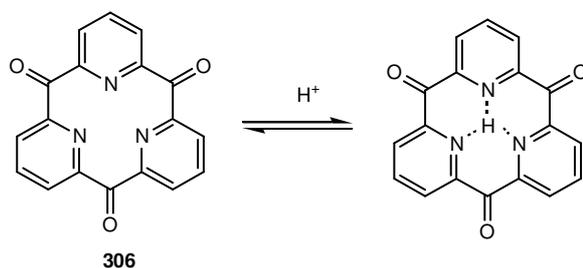
Un modelo (MM2) nos muestra que, asumiendo esta protonación en el N piridinico, dejaría unas distancias N triazolopiridinico-H de 2.43 y 2.34Å, un poco mayor de las usuales para puentes de hidrógeno 1.79 Å, pudiendo actuar a modo de una “esponja protónica”, (termino acuñado por Alder <68CC723> para explicar la alta basicidad del 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno **305**).



Aunque menos espectaculares, se han descrito otras esponjas protónicas como la quino[7,8-*h*]quinolina mucho más básica que la quinolina <B-2001MI-18>.



También Newkome ha propuesto la cetona **306** como un candidato ideal para esponja protónica <78H1555>.



Con el fin de aclarar si el TPPTP puede actuar como una esponja protónica se realizarán en breve estudios potenciométricos destinados a determinar si solo se monoprotona el ligando y las constantes de protonación.

### Estudios de coordinación de TPPyTP

Para iniciar los estudios de complejación del ligando [TPPyTP] procedimos en una primera fase, a estudiar la variación de los espectros de UV del ligando tras la adición de cantidades estequiométricas de diversas soluciones de metales de transición

Así, en el rango de las 300 a 400nm se observan cambios dependiendo de los metales adicionados como puede verse en la figura 25.

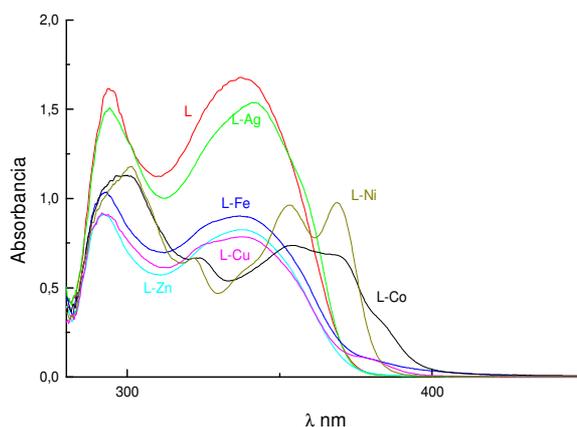


Figura 25

Mientras que los compuestos resultantes de la coordinación con Ag(I), Fe(III), Zn(II) y Cu(II) presentan espectros semejantes al del ligando aunque varía la posición de alguna de las bandas, la coordinación con Co(II) y Ni(II) da lugar a compuestos que en los espectros de absorción UV presenta diferencias notables.

También se considero interesante preparar los complejos de Ag(I) y de Zn(II) ya que al ser metales diamagnéticos podían estudiarse por RMN.

El complejo de plata (I) se preparó disolviendo el ligando TPPyTP en cloroformo desgasificado y añadiendo una disolución de triflato de plata (I) en solución clorofórmica desgasificada, precipitando un sólido amarillo que no pudo recristalizarse.

El sólido no funde a temperatura inferior a los 300°C

El espectro de masas (FAB) mostró el ión molecular a 419.9847 correspondiente a  $C_{17}H_{11}N_7^{107}Ag$  (masa calculada 420.01259) y el ión M+2 a 422.0101 para  $C_{17}H_{11}N_7^{109}Ag$  (masa calculada 422.0122), que confirma plenamente la formación del complejo  $[Ag^+]$  con una estequiometría 1:1.

En el espectro FAB no conviene analizar fragmentaciones ya que estas pueden deberse a impurezas presentes. En nuestro espectro aparece el pico a 314  $(L+H)^+$  (ligando protonado) con una intensidad (2%) y L-56 característico de la pérdida de dos moléculas de N<sub>2</sub> desde el ligando M<sup>+</sup> a 313. En el espectro de IR podemos observar, como diferencia más notable frente al espectro del ligando solo, la presencia de una banda intensa a  $1256\text{cm}^{-1}$  atribuible a la vibración  $\nu_a$  del SO<sub>2</sub> del grupo triflato, banda que se observa como más importante en el triflato de plata(I) <**B-95MI-09**>.

El estudio por RMN <sup>1</sup>H en CD<sub>3</sub>CN del ligando **270** y del complejo **307**, revelo muy pocas variaciones, como puede verse en la tabla III.8, los datos indican que el complejo es también una molécula simétrica.

**Tabla III.8:** valores de  $\delta$  de RMN  $^1\text{H}$  del ligando 270 y el complejo con  $\text{Ag}^+$  307 en  $\text{CD}_3\text{CN}$

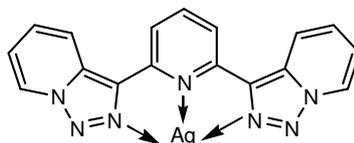
	H7, H7'	H4, H4'	H3'', H5''	H4''	H5, H5'	H6, H6'
<b>TPPyTP</b>	8.89 ddd $J_1=7.14$	8.63 ddd $J_1=9.03$	8.22 d $J=8.1$	8.01 dd $J_1=8.67$ $J_2=7.35$	7.53 ddd $J_1=9.03$ $J_2=6.6$	7.20 ddd $J_1=J_2=6.9$
<b>TPPyTP AgX</b>	8.91 d $J=6.9$	8.53 d $J=9$	8.15 d $J=6.9$	8.05 dd $J_1=9$ $J_2=6.6$	7.57 dd $J_1=9$ $J_2=6.3$	7.24 ddd $J_1=J_2=6.9$
<b><math>\Delta\delta</math></b>	-0.24	+0.1	+0.07	-0.04	-0.04	-0.04

$\text{X}=\text{CF}_3\text{SO}_3^-$

J en Hz

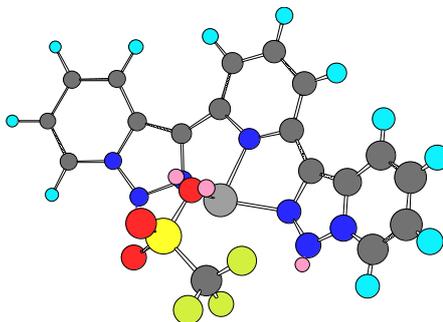
Los protones H7, H7', H4, H4', H3'', H5'' sufren un pequeño desapantallamiento, sin embargo los protones H4'', H5, H5', H6, H6' sufren un pequeñísimo apantallamiento.

Otra diferencia significativa en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  es la reducción de los valores de las constantes de acoplamiento en el complejo 307. Estos datos nos hacen proponer para el complejo la estructura 307, con una coordinación semejante a la de la terpiridina <98CC2659>.



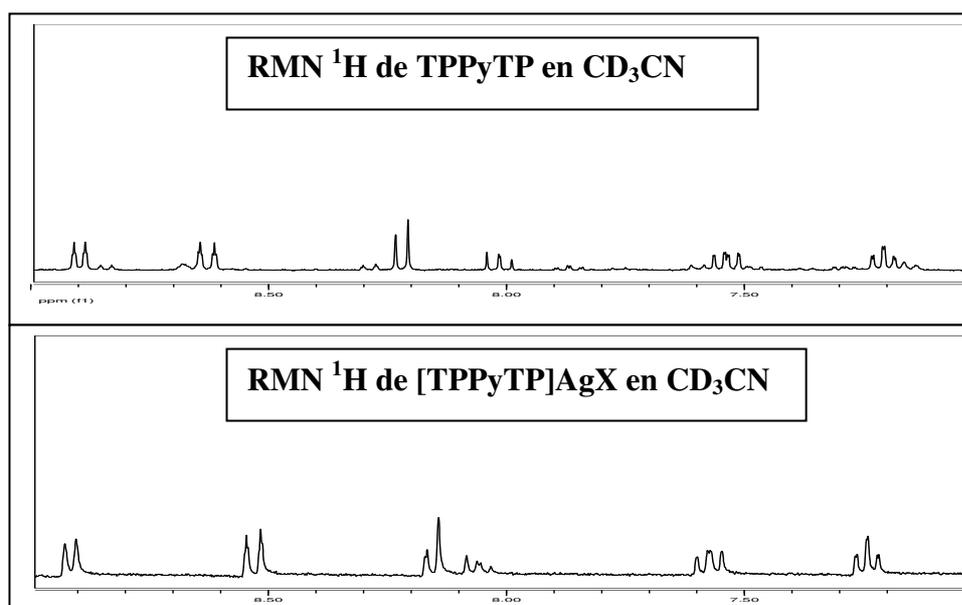
307

Una modelización molecular MM2 nos muestra la estructura.



La simetría del complejo se observa en el modelo con distancias (calculadas) de 2.065Å para el enlace de correlación  $N_{\text{pir}}-\text{Ag}$  2.025Å y 2.027Å para los enlaces  $N_{\text{triazol}}-\text{Ag}$ .

Esta propuesta estructural habría que validarla con la resolución de una estructura cristalina, que hasta ahora no ha sido posible.



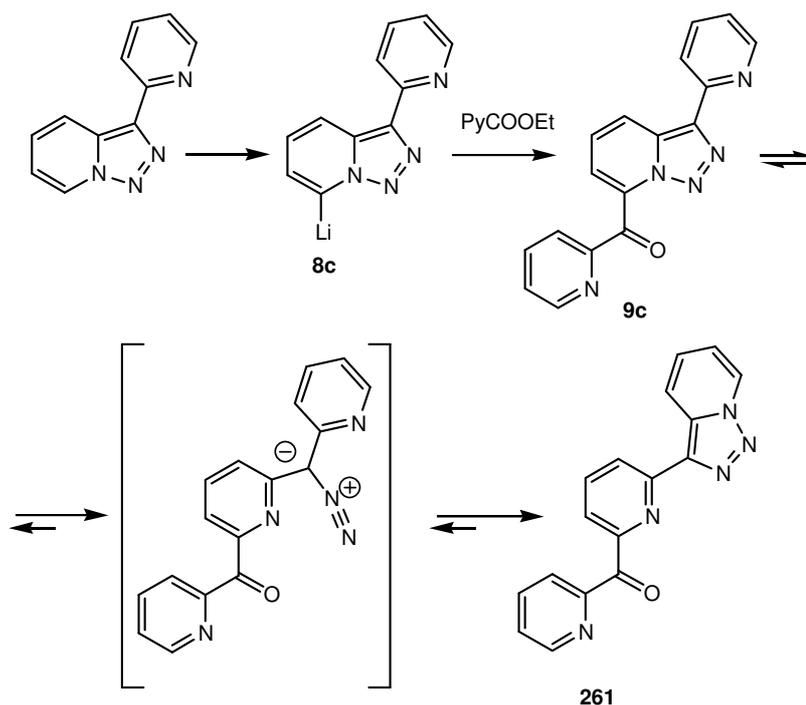
De forma análoga hemos estudiado el complejo de Zn formado por adición de una disolución de  $ZnCl_2$  en éter a una disolución desgasificada del ligando en cloroformo, precipitándose un sólido que presumiblemente es el complejo ya que no funde por debajo de una temperatura de  $300^\circ C$ .

El espectro de RMN  $^1H$  muestra una gran similitud al del ligando en  $DMSO-d_6$ , por lo que no ha sido posible obtener mucha información, deduciendo que el Zn coordina de manera similar a la de la plata.

Con estos primeros ensayos tan solo se pretende mostrar las amplias posibilidades de este ligando, que siendo fluorescente podría usarse como un sensor fluorescente de cationes en especial los que no conducen a desactivación de la fluorescencia. Esto será objeto de futuras investigaciones.

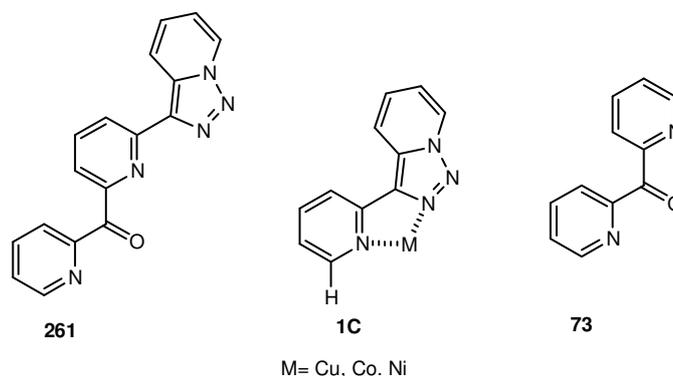
### III.3.3- FORMACIÓN DE UN COMPLEJO POLINUCLEAR DE Cu(II) CON LA 2-PIRIDIL-6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDILMETANONA 261. APLICACIÓN EN EL CAMPO DE LOS MATERIALES MAGNETICOS

Uno de los compuestos más interesantes que se han preparado en esta tesis es la 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanona **261** (ver pagina 156) sintetizado a partir del 7-litio derivado de la 3-(2-piridil)triazolpiridina **8c** con picolinato de etilo.



Un análisis de este compuesto muestra dos aspectos estructurales interesantes desde el punto de vista de la química de la coordinación.

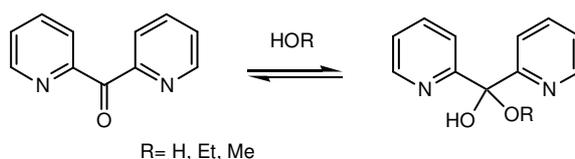
Por una parte, mantiene una analogía estructural con la 3-(2-piridil)triazolopiridina **1c** sustrato que actúa como ligando bidentado y que forma complejos con Cu y Co como se ha descrito <94JCS(D)2651, 2003IC4782>, comportándose de forma similar a la bipyridina.



Por otra parte, presenta un sistema de 2,2'-dipiridilcetona **73** sistema que ha sido muy estudiado por Perlepes y colaboradores obteniendo complejos polinucleares (también denominados “Clusters”) de manganeso, cobalto, níquel y cobre <2002MI-18, 99AG(E)983, 2001AG(E)884, 2001AG(E)3211> y que poseen importantes propiedades en el campo del magnetismo, llegando a ser denominados en algunos casos “single-molecule magnets” (SMMs) <2004AG(E)2266>.

El estudio de estos compuestos está abriendo nuevas vías de acceso a materiales nanomagnéticos, que podrían utilizarse en los denominados computadores cuánticos <2004AG(E)2266, 2001NAT 789>.

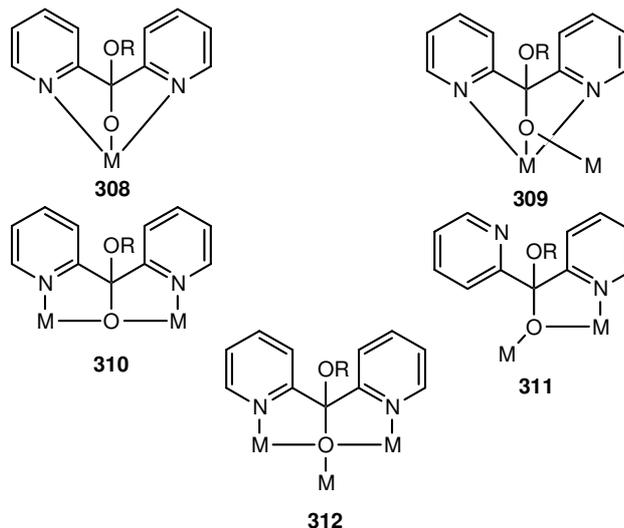
El grupo carbonilo de la 2,2'-dipiridilcetona **73** reacciona con agua o alcoholes muy fácilmente dando hidratos o hemiacetales que incorporan nuevos átomos dadores a la posible coordinación con metales.



Mucho más interesante (para la química de los cluster) son la forma de coordinación de estos hidratos o hemiacetales cuando están desprotonados, ya que los monoaniones o los dianiones formados, interaccionan fuertemente con metales generando especie polinucleares donde los metales (Mn, Co, Fe, Cu) coordinan con átomos de oxígeno y nitrógeno.



Así, los monoaniones exhiben distintos tipos de coordinación

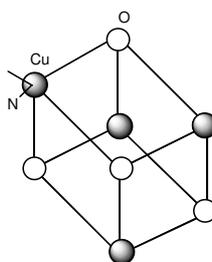


Cuando los ligandos actúan como tridentados **308** y **309** los complejos formados son mononucleares, mientras que cuando forman puentes con dos metales ( $M_2$ ) **310**, **311** y **312** los complejos son dinucleares, tetranucleares o poliméricos dependiendo de los coligandos presentes.

Son muchos y variados los complejos obtenidos por Perlepes y otros grupos de investigación con estructuras de fórmulas generales:  $Me_x(AcO)_y(Py(COR)O)_z(ClO_4)_w$  donde los metales estudiados son Cu, Co, Ni y Mg y  $x$  es generalmente de 4 a 8, siendo  $y=2,3,4$ ,  $z$  siempre es 4 y  $w$  depende del número de coligandos (acetatos, azidas, etc) presentes  $w=0,1,2$  ya que se necesitan para neutralizar la carga. En algunos casos, se incorpora el agua a la coordinación en lugar de un acetato.

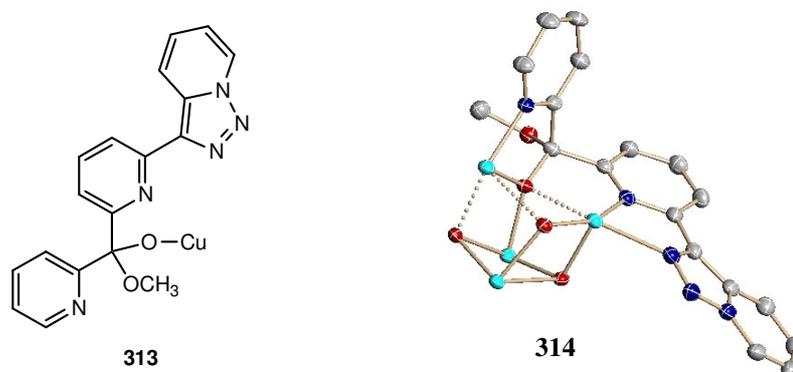
Según Perlepes, el anión acetato tiene un doble papel, por una parte desprotonar el hidrato de la 2-piridilcetona y por otra actuar de coligando (en otros complejos el acetato es sustituido por el ión azida).

Las estructuras dilucidadas de algunos complejos muestran una subestructura central de cubo (llamada cubano) donde los vértices están ocupados por átomos de Cu o Co y átomos de oxígeno, estando los metales coordinados a los nitrógenos de los ligandos por fuera de la estructura cúbica. Todos estos compuestos presentan interesantes propiedades magnéticas.



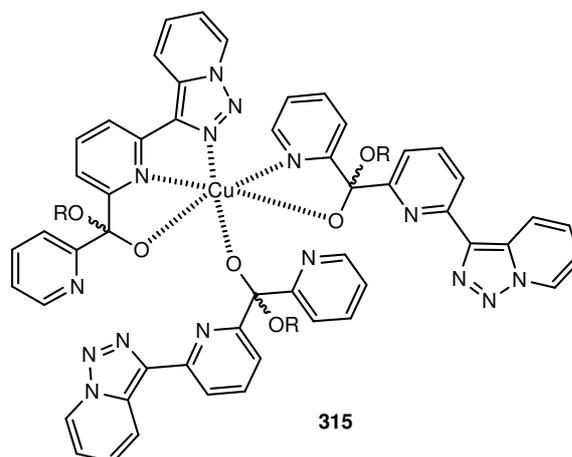
En todos los casos se estudian las distancias metal-metal y las metal-oxígeno metal ya que son importantes para las propiedades magnéticas.

A la vista de estos antecedentes se consideró que el compuesto **261** podía ser un ligando (al que en adelante llamaremos TPPyCOPy) interesante con una gran potencialidad como material magnético. Se ha iniciado su estudio con la síntesis de un complejo de Cu(II), para ello se disolvió nitrato de cobre (II) en agua-etanol y se adicionó una disolución estequiometría de la TPPyCOPy en etanol obteniéndose una disolución verde que se dejó en reposo varias semanas depositándose unos cristales verde esmeralda. Estos cristales fueron recristalizados en metanol obteniéndose un mono-cristal, que ha permitido su determinación estructural por difracción de Rayos X mostrando una fórmula  $C_{72}H_{72}Cu_4N_{24}O_{28}$  con un peso molecular de 1975.70. Los cristales son tetragonales, pudiendo resolverse con un  $RI=0.044$ . La estructura es un compuesto tetranuclear de cobre y cuatro moléculas del ligando en forma de hemiacetal metílico **313** tal y como muestra la figura 26. Cabe destacar la subestructura de un cubano donde hay cuatro átomos de cobre en los vértices de un cubo, dos en cada cara en posición diagonal, ocupando el resto de los vértices átomos de oxígeno. El cubano presenta distancias Cu-Cu de 3.238Å, Cu-N2 2.250Å, Cu-N1' 2.024Å, Cu-N1'' 1.992Å y las distancias Cu-O1 1.952Å y 2.578Å respectivamente **314**.

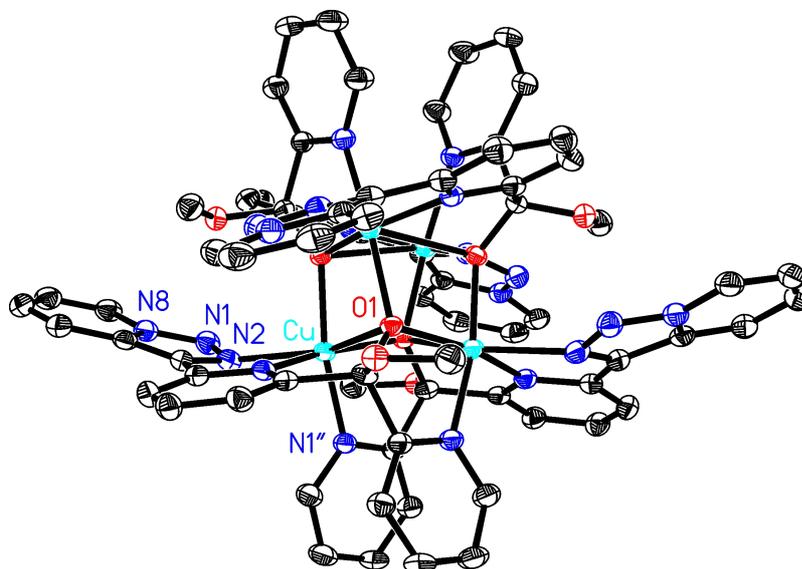


**Figura 26**

Es una molécula con un alto grado de simetría, cada átomo de cobre esta coordinado con tres átomos de nitrógeno y tres de oxígeno, generando una coordinación hexavalente formando un octaedro distorsionado típico del Cu(II). El entorno de cada átomo de cobre son dos nitrógenos de la subestructura de 3-(2-piridil)triazolopiridina (N2 y N') y un oxígeno hemiacetalico de una molécula del ligando, el tercer nitrógeno y un segundo oxígeno correspondientes a la piridina y al hemiacetal de otra molécula de ligando y el tercer oxígeno corresponde a una tercera molécula de ligando tal como puede verse en el dibujo en el plano de una parte del complejo **315**.

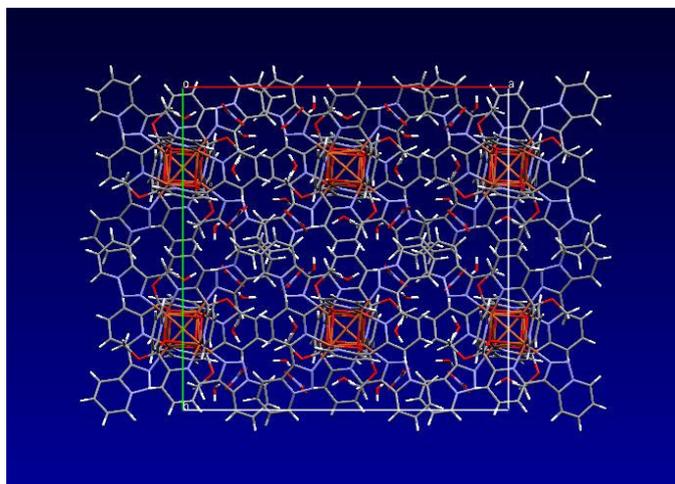


La estructura cristalina se presente en la figura 27.



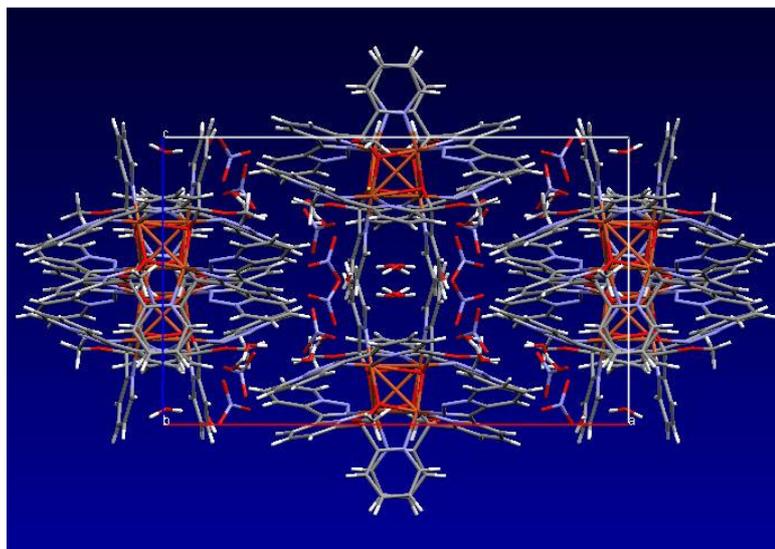
**Figura 27**

Estructuralmente, la celda unidad es tetragonal y esta formada por 6 moléculas del complejo, como muestra la figura del empaquetamiento vista desde el eje *c*, donde se observan las unidades de cubano (en rojo figura 28).



**Figura 28**

Mientras que una visión sobre el eje b, nos indica que hay grupos nitratos (necesarios para neutralizar las cargas) y moléculas de agua que se sitúan entre las moléculas del complejo de forma absolutamente ordenada (figura 29).



**Figura 29**

La estructura de complejo polinuclear (cluster) con interacciones Cu-O-Cu hace pensar que tendrá propiedades magnéticas. El estudio de las mismas se está llevando a cabo por el grupo dirigido por el profesor J. A. Real del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Valencia.

Resumiendo, hemos aislado y caracterizado un complejo polínuclear de Cu  $[\text{Cu}_4(\text{TPPyCOPy})_4(\text{NO}_3)_4\text{XH}_2\text{O}]$  con estructura de cubano, con gran interés para ser estudiado como material magnético y en el que se pone de manifiesto el carácter polidentado del ligando que ha coordinado simultáneamente, aunque con distintos átomos de Cu, por todos los sitios de coordinación previsible, es decir las subestructuras de 3(2-piridil)triazolopiridina y 2,2'-dipiridilcetona, siendo el primer ejemplo conocido que presenta esta forma de coordinación.

***IV.- PARTE  
EXPERIMENTAL***

## IV.1- MATERIALES Y MÉTODOS

Los puntos de fusión se han determinado con un aparato Kofler de la casa Reichert, y no están corregidos.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se han realizado con un espectrómetro Bruker-300 MHz, los valores de desplazamientos químicos están dados en ppm usando los disolventes deuterados como referencia interna. Las constantes de acoplamiento se dan en Hz, indicando en cada caso el disolvente utilizado. La asignación de los protones se ha realizado por experiencias H-H COSY.

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  fueron registrados en un espectrómetro Bruker Ac-300 (75,4MHz). La multiplicidad de las señales se ha determinado por experiencias DEPT.

Los espectros de U.V se han registrado con un espectrómetro SHIMAZU modelo UV-2101.

Los espectros de Fluorescencia se han registrado en un Fluorímetro : P.T.I. (Photon Technology Internacional).

Los espectros de infrarrojo se han registrado en espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 843, en pastilla de KBr o en disolución.

Los espectros de masas se han realizado con un espectrómetro V.G. Autospec, TRIO 1000 (Fisons).

La purificación se ha realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0,063-0,200mm), Alúmina neutra (IV), por columna de Flash 40 o por cromatotrón modelo 7924T (cromatografía acelerada centrífuga radial) con placas de sílica gel Merck 60 F<sub>254-366</sub>

Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL de gel de sílice Merck 60 F<sub>244</sub>.

Los disolventes y reactivos fueron purificados de acuerdo con "Purificación of Laboratory Chemical". (2ª Edición) de Perrin, D. D. Armarego, W.L.F.y Perrin,R., así como con el "Textbook of Practical Organic Chemistry" ( 5ª Edición ) de Vogel's.

Los rendimientos de todos los productos obtenidos se han calculado en función del producto de partida recuperado.

En las reacciones de litiación el material de vidrio que se ha utilizado ha sido secado durante una noche en la estufa e enfriado bajo atmósfera de nitrógeno.

El tolueno y el THF se secaron de la siguiente manera:

-Para el tolueno se realizó un secado preliminar con  $\text{CaCl}_2$  seguido de un reflujo con Na y finalmente se destiló.

-Para el THF se realizó un secado preliminar con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguido de un reflujo con Na y benzofenona y finalmente se destiló cuando la solución esta de color azul

## IV.2- SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA

### METODO A:

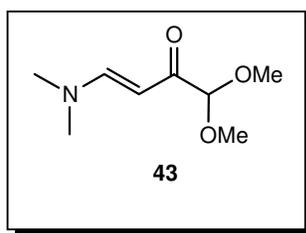
#### a) SÍNTESIS DE 1,1-DIMETOXI-4-DIMETILAMINO BUT-3-EN-2-ONA 43

Una mezcla de dimetilformamidadietilacetal **41** (14.7g, 0.1moles) y metilglioxal dimetilacetal **42** (14.6g, 0.12moles) en 100ml de 2-butanol, se calentó a reflujo durante 20 horas. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente dando lugar a un aceite de color rojo-oscuro (22.9g), que se purificó por destilación a vacío obteniéndose 12.07g de 1,1-dimetoxi-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **43**.

**Rto:** 69%

**P.e:** 125°C/1mmHg

**Lit:** 110-115°C/0,05mmHg <78 JHC 1041>



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

7.66 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.27 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.51 (s, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.33 (s, 6H, 2(OMe)), 3.05 (s, 3H, NMe), 2.80 (s, 3H, NMe).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

190.73 (CO), 154.09 (CH), 104.03 (CH), 90.70 (CH), 53.77 (CH<sub>3</sub>), 44.77 (CH<sub>3</sub>), 36.94 (CH<sub>3</sub>).

#### b) SÍNTESIS DE 4-PIRIMIDINA CARBOXALDEHIDO DIMETILACETAL 44

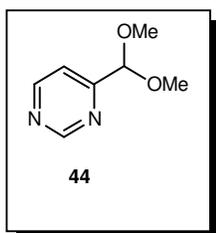
Una mezcla de acetato de formamidina (6.24g, 0.06moles) y 1,1-dimetoxi-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **43** (6.24g, 0.04moles), se calentó a reflujo durante 4 horas. A la solución enfriada se añadió agua (20mL) con agitación y se extrajo con cloroformo, el extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, dando lugar a un aceite (11.1g),

que se purificó por destilación a vacío obteniéndose la 4-pirimidina carboxaldehído dimetilacetal **44** de color rojo-oscuro (4.36g).

**Rto:** 71%

**P.e:** 45-50°C/0,8mmHg

**lit:** 45-50°C/0,2mmHg <78JHC1041>



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)**

9.17 (d,  $J_2=1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (d,  $J_1=5.28\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (dd,  $J_1=5.28\text{Hz}$ ,  $J_2=1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (s, 1H, OCHO), 3.34 (s, 6H, 2(OMe)).

**RMN <sup>13</sup>C (75,4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

164,37(CH), 157,74(CH), 156.93(CH), 117.97(CH), 101.63(O-CH-O), 52.88(2(OMe)).

### c) SÍNTESIS DE LA HIDRAZONA DE 4-PIRIMIDINA CARBOXALDEHIDO 45

Una solución de 4-pirimidina carboxaldehído dimetilacetal **44** (3.08g, 0.02moles) y de ácido sulfúrico concentrado (0.3mL) en agua (30mL), se calentó a reflujo durante 2 horas, la solución fue progresivamente ennegreciendo.

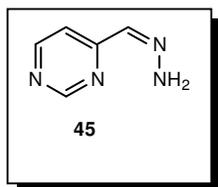
A la solución enfriada se añadió poco a poco una solución de hidrazina hidratada (10mL) en agua (10mL) y se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche, la hidrazona se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y se obtuvo un sólido amarillo (2.1g).

**Rto:** 83%

**P.f:** 117-118°C (Hexano/AcOEt)

**Lit:** 117-118°C (n-heptano/benceno)

<78JHC1042>

**RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

9.12 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.64 (d, J=5.1Hz, 1H),  
7.71 (dd, J<sub>1</sub>=1.1Hz, J<sub>2</sub>=5.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H),  
6.20 (s<sub>a</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>).

En algunos casos, se observaron los dos isómeros syn y anti.

Isómero mayoritario (descrito arriba).

Isómero minoritario

9.23 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.99 (d, J=6.46Hz, 1H), 8.10 (dd, J<sub>1</sub>=6.46Hz, J<sub>2</sub>=1.8Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.20 (s<sub>a</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>).

**d) SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA 5**

A una disolución de la hidrazona de 4-pirimidilcarboxaldehído **45** (1.6g, 0.013mmoles) en diclorometano (50mL), se añadió dióxido de manganeso (4g, 30% exceso) y se calentó a reflujo durante 3 horas.

La solución enfriada se filtró y se concentró dando el crudo de la reacción que se purificó por cristalización obteniéndose [1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidina **5** (1g).

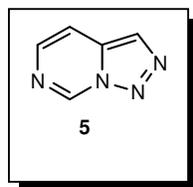
**Rto** : 64%

**P.f** : 132-133°C ( AcOEt/Hexano )

**Lit.**:130-131°C

(benceno/eter de petroleo )

<78JHC1042,82BSCB153>

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

9.54 (s<sub>a</sub>, 1H), 8.04 (d, J=0.75Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.59 (dd, J=6.3Hz, J=1.68Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

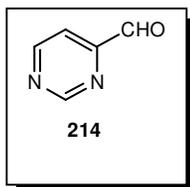
139.48 (CH), 138.94 (CH), 134.13 (C), 126.03 (CH), 112.70 (CH).

**METODO B:****a) OBTENCIÓN DE 4-PIRIMIDINILCARBALDEHIDO 214**

Una suspensión de  $\text{SeO}_2$  (14.5g, 0.13moles), en dioxano (120mL) se calentó a  $50^\circ\text{C}$ , posteriormente se añadió con agitación magnética, una disolución de 4-metilpirimidina **213** (10g, 0.106moles) en dióxano (30mL). La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Se evaporó el disolvente y el crudo resultante se trató con diclorometano (3 x 100mL). El extracto de diclorometano se concentró, obteniéndose un aceite denso de color rojizo que se purificó por percolación en sílice obteniéndose (7.76g) de 4-pirimidinilcarbaldehido **214**.

**Rto:** 68%

**P.e:**  $42-44^\circ\text{C}/0.7\text{mmHg}$  <65 JOC 2398>



**RMN  $^1\text{H}$  (250MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

10.07 (d,  $J=1\text{Hz}$  1H), 9.49 (s, 1H), 9.06 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (dd,  $J_1=1.4\text{Hz}$ ,  $J_2=4.8\text{Hz}$ , 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

192.20 (CHO), 159.25 (CH), 158.75 (CH), 157.00 (C), 116.50 (CH).

**I.R KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

1780 (CO)

**b) OBTENCIÓN DE LA HIDRAZONA DEL 4-PIRIMIDINIL-CARBALDEHIDO 45.**

A una disolución de 4-pirimidinilcarbaldehido **214** (4g, 0.033moles) en agua (35mL) y ácido sulfúrico (1mL) se añadió lentamente hidrato de hidracina (5mL, 0.15moles, 98%) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente, se neutralizó la solución con  $\text{NaHCO}_3$  hasta  $\text{pH}=7$ . Se extrajo con éter etílico (3 x 100 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró obteniéndose un sólido de color naranja (2.4g, 60%) que se identificó como la hidrazona del 4-pirimidinilcarbaldehido **45**.

Los datos físicos están descritos arriba en el método A.

**c) OBTENCIÓN DEL [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-c]PIRIMIDINA 5**

Igual que en el método A.

### IV.3- OBTENCIÓN DE ACETOXIMETILPIRIMIDINA 53.

Una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidina **5** (0.15g, 1.25mmoles) en ácido acético glacial (7mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Posteriormente se evaporó el ácido acético y el crudo resultante se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 25mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente obteniéndose la 4-acetoximetilpirimidina **53** como un aceite (0.18g) prácticamente puro <82 BSCB 153>.

**Rto:** 94%

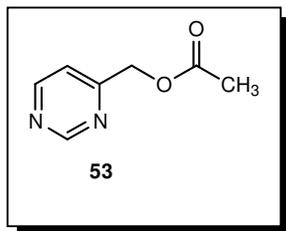
#### Masas de alta resolución:

Masa calculada para C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 152.0585

Masa encontrada : 152.0341

#### EM (I.E) m/z (%):

152 (23), 137 (15), 110 (100), 109 (72), 94 (10), 93 (19), 81 (29), 80 (47), 66 (17).



#### RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):

9.18 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1Hz, 1H),  
7.39 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.21 (s, 2H),  
2.22 (s, 3H).

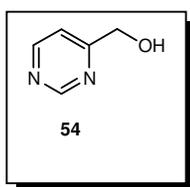
#### RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)

171.81 (C), 166.24 (C), 160.09 (CH), 159.09 (CH), 119.70 (CH), 66.70 (CH<sub>2</sub>), 22.26 (CH<sub>3</sub>)

#### IV.4- OBTENCIÓN DE 4-HIDROXIMETILPIRIMIDINA 54.

##### **METODO A:**

Una solución de triazolpirimidina **5** (0.25g, 2mmoles) en ácido sulfúrico (2.5M, 10mL), se calentó a reflujo durante 1 hora, la solución enfriada se neutralizó con una solución acuosa de NaOH, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró obteniéndose una mezcla compleja que se intentó purificar por cromatografía aunque el alcohol **54** no se pudo obtener puro <74AJC2251>.



##### **RMN <sup>1</sup>H (250MHz):**

9.10 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.20 (s<sub>a</sub>, OH).

##### **RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

168.79 (C), 157.93 (CH), 156.91 (CH), 117.79 (CH), 63.60 (CH<sub>2</sub>).

##### **METODO B:**

#### **HIDROLÍISIS DE LA 4-ACETOXIMETILPIRIMIDINA 53.**

A una suspensión de 4-acetoximetilpirimidina **53** (0.116g, 0.7mmoles) en agua (1mL) se añadió hidróxido sódico (0.11g) disuelto en agua (2mL). La solución se agitó a temperatura ambiente 30min. Posteriormente, se extrajo con éter, se secó la fase etérea, se concentró y se obtuvo un aceite puro que se identificó como la 4-hidroxi-metilpirimidina **54** (0.03g, Rto: 42%).

### V.5- OBTENCIÓN DE 1,2-DI(4-PIRIMIDINIL)-1-ETEN-1-OL 223.

A triazolopirimidina **5** (0.1g, 0.83mmoles), se añadió ácido sulfúrico concentrado (2mL), con agitación 2-3min, y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró dando un sólido rojo, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/Hexano dando lugar a un sólido amarillo que se identificó como 1,2-di(4-pirimidinil)-1-eten-1-ol **223**.

**Rto:** 53%

**P.f:** 221-223°C (AcOEt)

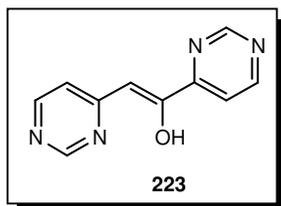
#### Masas de alta resolución:

Masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 200.0698

Masa encontrada : 200.0700

#### EM (I.E) m/z (%):

200 (M<sup>+</sup>, 63), 172 (M<sup>+</sup>-CO, 26), 171 (17), 121 (M<sup>+</sup>-[C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 100), 93 (35), 79 ([C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 10), 66 (13), 52 (10)



#### RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):

14.5 (s<sub>a</sub>, 1H, OH), 9.18 (d, J=1.5Hz, 1H, H2'), 8.95 (d, J=1.5Hz, 1H, H2''), 8.83 (d, J=5.4Hz, 1H, H6'), 8.55 (d, J=5.6Hz, 1H, H6''), 7.85 (dd, J<sub>1</sub>=5.4Hz, J<sub>2</sub>=1.5Hz, 1H, H5'), 7.09 (dd, J<sub>1</sub>=5.6Hz, J<sub>2</sub>=1.5Hz, 1H, H5''), 6.87 (s, 1H, H2).

#### RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):

164.16 (C4' o C4''), 163.27 (C4'' o C4'), 159.67 (C1), 159.06 (CH, C2' o C2''), 158.69 (CH, C2'' o C2'), 157.25 (CH, C6''), 155.43 (CH, C6'), 119.22 (CH, C5''), 117.54 (CH, C5'), 97.00 (CH, C2).

#### IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3450 (ancho, OH), 1639, 1599, 1579, 1468, 1393, 1278, 863.

#### UV λ<sub>máx</sub> (nm) (log ε) (EtOH):

340 (4.17), 397 (3.6), 423 (3.4)

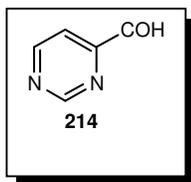
#### IV.6- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON DIÓXIDO DE SELENIO

A una suspensión de dióxido de selenio (0.5g, 4.5mmoles) en dioxano (10mL) a 50°C se añadió lentamente una disolución de triazolopirimidina **5** (0.215g, 1.8mmoles) en dioxano (5mL). Se calentó a reflujo durante 4 horas controlando la reacción por ccf. Finalizada la reacción se filtró sobre celite. El filtrado obtenido se concentró dando lugar a un sólido (0.2g), que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt/Hexano, en primer lugar se aisló el 4-pirimidilcarboxaldehido **214** y aumentando la polaridad se obtuvo el ácido 4-pirimidilcarboxílico **216**.

A continuación los productos aislados se describen por orden de elución.

##### \* 4-pirimidilcarboxaldehido **214**, <64CB3407>

Rto: 77%



RMN <sup>1</sup>H δ(CDCl<sub>3</sub>):

10.07 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.06 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.86 (dd, J<sub>1</sub>=1.4Hz, J<sub>2</sub>=4.8Hz, 1H)

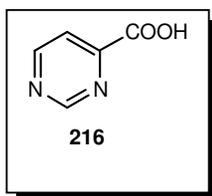
RMN <sup>13</sup>C δ(CDCl<sub>3</sub>):

192.20 (CH), 159.25 (CH), 158.75 (CH), 157.00 (C), 116.50 (CH).

##### \* ácido 4-pirimidilcarboxílico **216**, <53JCS3129>

Rto: 18%

P.f: 236-237°C



RMN <sup>1</sup>H δ(DMSO-d<sub>6</sub>):

9.37 (s, 1H), 9.07 (d, J=5Hz, 1H), 8.0 (dd, J<sub>1</sub>=1.3Hz, J<sub>2</sub>=5Hz, 1H)

RMN <sup>13</sup>C δ(DMSO-d<sub>6</sub>):

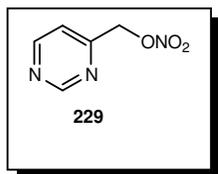
164.95 (C), 159.01 (CH), 158.31 (CH), 155.39 (C), 120.40 (CH).

## IV.7- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON ÁCIDO NÍTRICO FUMANTE.

En el primer experimento, a la triazolopirimidina **5** (0.033g, 0.28mmoles) se añadió 1ml de ácido nítrico fumante agitando 1-2min, se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se secó y se evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido amarillo, que se identificó como 4-pirimidinilmetilnitrato **229**. Con procedimiento similar se obtuvo una mezcla de 4-pirimidinilmetilnitrato **229** y 4-pirimidinilcarboxaldehído **214**. (PRECAUCIÓN: en alguna de estas experiencias se produce una explosión en la adición del ácido nítrico fumante).

En otros experimentos, en frío (baño de hielo), se añadió ácido nítrico fumante (1mL) a la triazolopirimidina **5** (0.033g, 0.28mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación durante 15m, posteriormente se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró dando una mezcla en la que, por análisis de RMN, hemos identificado la presencia del nitrato **229**, el aldehído **214**, la triazolopirimidina hidratada **48** y un compuesto nuevo. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía de Flash 40, aislándose dos compuestos, la triazolopirimidina hidratada **48** y el compuesto nuevo, un aceite que por estudios analíticos y espectroscópicos hemos identificado como un furoxano **234**.

### \* 4-pirimidinilmetil nitrato **229**



RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):

9.16 (s, 1H, H2'), 8.74 (d, J=5Hz, 1H, H6'),

7.31 (d, J=5Hz, 1H, H5'), 5.47 (s, 2H, H1)

RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):

162.25 (C4'), 159.34 (CH, C2'), 158.33 (CH, C6'), 118.35 (CH, C5'),

72.49 (CH<sub>2</sub>, C1).

### \* 3,4-di(4-pirimidinil)furoxano **234**.

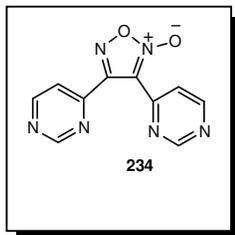
#### Masas de alta resolución :

Masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 242.0552

Masa encontrada : 242.0545

EM (I.E) m/z (%):

242 ( $M^+$ , 81), 226 (56), 212 ( $M^+ - NO$ , 94), 196 (7), 182 ( $M^+ - N_2O_2$ , 100), 121 (8), 105 (37), 91 (9), 79 (32).



**RMN  $^1H$  (300MHz)  $\delta(CDCl_3)$ :**

9.19 (d,  $J=1.3Hz$ , 1H,  $H_{2''}$ ), 9.06 (d,  $J=1.3Hz$ , 1H,  $H_{2'}$ ), 8.95 (d,  $J=5.3Hz$ , 1H,  $H_{6''}$ ), 8.91 (d,  $J=5.3Hz$ , 1H,  $H_{6'}$ ), 8.02 (dd,  $J_1=5.3Hz$ ,  $J_2=1.3Hz$ , 1H,  $H_{5''}$ ), 7.84 (dd,  $J_1=5.3Hz$ ,  $J_2=1.3Hz$ , 1H,  $H_{5'}$ ).

**RMN  $^{13}C$  (75.4MHz)  $\delta(CDCl_3)$ :**

157.72 (CH,  $C_{2'}$  o  $C_{2''}$ ), 157.56 (CH,  $C_{2''}$  o  $C_{2'}$ ), 157.49 (CH,  $C_{6'}$  o  $C_{6''}$ ), 157.38 (CH,  $C_{6''}$  o  $C_{6'}$ ), 153.23 ( $C_{4'}$  o  $C_{4''}$ ), 152.81 ( $C_{4''}$  o  $C_{4'}$ ), 149.72 ( $C_4$ ), 119.23 (CH,  $C_{5'}$  o  $C_{5''}$ ), 118.55 (CH,  $C_{5''}$  o  $C_{5'}$ ), 111.78 ( $C_3$ ).

**IR KBr  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ):**

1684 (C=N-O), 1575 (C=NO<sub>2</sub>), 1384 (N-O).

## IV.8- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON TETRAFLUOROBORATO DE NITRONIO

A una disolución de tetrafluoroborato de nitronio (0.68g, 5.12mmoles) en acetonitrilo seco (5mL) a 0-5°C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió a través de embudo de presión compensada una disolución de triazolopirimidina **5** (0.5g, 4.16mmoles) en acetonitrilo seco (7mL) durante 25min. Después de agitación 1.5h, la solución se puso roja.

La reacción se controló por ccf observándose la formación de un solo compuesto. Se concentró y se purificó por cromatografía de Flash 40 eluyendo con AcOEt/Hexano (3:1) dando lugar a dos compuestos:

El primero con muy poca cantidad se identificó como 3-nitrotriazolopirimidina **217**, después se obtuvo un compuesto amarillo que se identificó por los estudios analíticos y espectroscópicos como N-[(Z)-2-(5-nitro-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]metanamida **218**.

Los productos obtenidos se describen a continuación.

### \* 3-nitro [1,2,3]triazolo[1,5-c]pirimidina **217**

**P.f** : 158-160°C (AcOEt/Hexano)

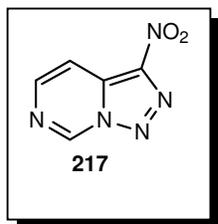
#### Masas de alta resolución :

Masa calculada para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 165.0286

Masa encontrada : 165.0288

#### EM (I.E) m/z (%):

165 (M<sup>+</sup>, 65), 86 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>, 10) 79 (M<sup>+</sup>-CN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 73), 66 (M<sup>+</sup>-[CN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+CH], 100), 52 (M<sup>+</sup>-[CN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+HCN], 45)



#### RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)

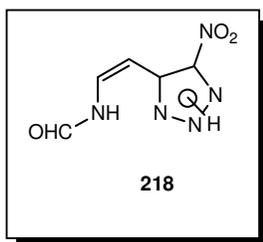
9.73 (d, J=1.8Hz, 1H, H7), 8.50 (d, J=8.2Hz, 1H, H5), 8.33 (dd, J<sub>1</sub>=1.8Hz, J<sub>2</sub>=8.2Hz, 1H, H4).

#### RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ (DMSO-d<sub>6</sub>):

10.33 (s, 1H, H7), 8.58 (d, J=8.2Hz, 1H, H5), 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H, H4)

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**3076, 1626, 1510 ( $\text{NO}_2$ ), 1496, 1409, 1392( $\text{NO}_2$ ), 1244.**\* N-[(Z)-2-(5-nitro-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]metanamida 218****Rto :** 46%**P.f :** 141-142°C ( AcOEt / Hexano )**Masas de alta resolución :**Masa calculada para  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_3$ : 183.0392

Masa encontrada : 183.0398

**EM (I.E) m/z (%) :**183 ( $\text{M}^+$ , 11), 165 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 37), 79 (51), 66 (100)**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$** 

(rotamero mayoritario)

10.55 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H, NH), 8.30 (s, 1H, CHO), 7.17 (dd,  $J_1=12.7\text{Hz}$ ,  $J_2=10.7\text{Hz}$ , 1H, H1), 6.10 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H, H2).**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$** 

(rotamero minoritario)

10.25 (s, 1H, NH), 8.41 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H, CHO), 7.13 (dd,  $J_1=10\text{Hz}$ ,  $J_2=9.2\text{Hz}$ , 1H, H1), 5.97 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H, H2)**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$ : (rotamero mayoritario)**160.78 (CH, CHO), 150.00 ( $\text{C4}'$ ), 138.99 ( $\text{C5}'$ ), 125.64 (CH, C1), 95.36 (CH, C2)**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$  (rotamero minoritario)**164.49 (CH, CHO), 150.0 ( $\text{C4}'$ ), 138.99 ( $\text{C5}'$ ), 130.77 (CH, C1), 93.67 (CH, C2)**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**3360 (aguda, NH), 3145 (ancha, NH), 1709 (CO), 1654, 1543, 1505 ( $\text{NO}_2$ ), 1408.

## IV.9- OBTENCIÓN DE 4-BROMOMETILPIRIMIDINA 222

A una disolución de triazolopirimidina **5** (0.1g, 0.83mmoles) en éter (2mL), se añadió poco a poco una solución de ácido bromhídrico en ácido acético (1mL) con agitación y a temperatura ambiente, se formó un precipitado blanco, se filtró, se secó y se analizó:

**P.f:** 123-125°C

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

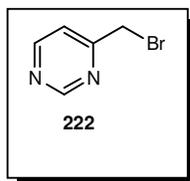
3380 (ancho  $\text{NH}^+$ ), 1624, 1608, 1589, 1473, 1396, 624

El sólido obtenido se disolvió en  $\text{DMSO-d}_6$  mostró por HRMS que tiene una fórmula de  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrN}_2$ . Por estudios espectroscópicos se identificó como 4-bromometilpirimidina **222**. <74AJC2251>

**Masas de alta resolución :**

Masa calculada para  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrN}_2$ : 173.9615; 171.9636

Masa encontrada : 173.9607; 171.9629



**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$ :**

9.17 (s, 1H, H2'), 8.83 (d, J=5.5Hz, 1H, H6'),

7.68 (d, J=5.5Hz, 1H, H5'), 4.64 (s, 2H, H1).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{DMSO-d}_6)$ :**

158.9 (CH, C2'), 158.62 (CH, C6'), 121.42 (CH, C5'), 33.07 (CH<sub>2</sub>, C1).

#### IV.10- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON METOXIDO SÓDICO

A una disolución de triazolopirimidina **5** (0.5g, 4.2mmoles) en metanol seco (6mL) se añadió una solución de metóxido sódico (0.27g, 5mmoles) en metanol seco (2mL), la solución se puso roja, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y posteriormente se calentó a reflujo durante 24 horas, después se concentró obteniéndose un único compuesto puro que se identificó como N-[2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil]metanamida **48** <78JHC1041>.

**Pf:** 160-161°C

**Lit:** 160-161°C <78JHC1041>

#### IV.11- OBTENCIÓN DE N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-1-ETENIL]MORFOLINOMETANIMINA 238

Una solución de triazolopirimidina **5** (0.2g, 1.66mmoles) y morfolina (0.15g, 1.66mmoles) en acetonitrilo seco (7mL), se calentó a reflujo durante 48h. Finalizada la reacción se evaporó el disolvente, el crudo de la reacción obtenido se trató con éter, precipitando un sólido amarillo que se filtró y se cristalizó con cloroformo/hexano dando lugar a la N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil] morfolinmetanimina **238** (0.14g).

El filtrado se purificó por cromatografía en Flash 40 eluyendo con AcOEt/Hexano (3:1) dando la triazolopirimidina **5** (0.44g, 9%) y el hidrato covalente **48** (0.52g, 10%).

\* N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil] morfolinmetanimina **238**:

**Rto:** 41%

**P.f:** 105°C (CH<sub>3</sub>Cl/hexano)

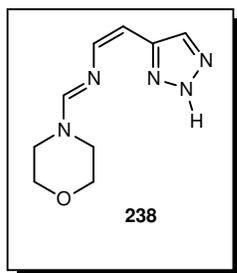
##### Masas de alta resolución:

Masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O: 207.1120

Masa encontrada : 207.1118

##### EM (I.E) m/z (%):

207 (M<sup>+</sup>, 16), 180 (M<sup>+</sup>-HCN, 8), 138 (65), 120 (28), 110 ([C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>], 100), 92 (10), 87 (17), 65 (29).

**RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.55 (s<sub>a</sub>, 1H, NH), 7.55 (s, 1H, H1' o H5'),  
 7.52 (s, 1H, H5' o H1'), 6.70 (d, J=7.6Hz,  
 1H, H3'), 5.56 (d, J=7.6Hz, 1H, H4'), 3.80-  
 3.68 (m, 4H, H2 y H6), 3.3 (m, 2H, H3 o  
 H5), 2.8 (m, 2H, H5 o H3).

**RMN <sup>13</sup>C δ(CDCl<sub>3</sub>):**

157.00 (CH, C1'), 141.89 (CH, C5''), 137.00 (C4''), 129.79 (CH, C3'),  
 99.23 (CH, C4'), 67,64 (CH<sub>2</sub>, C2 y C6), 45.98 (CH<sub>2</sub>, C3 y C5)

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3312 (ancha, NH), 3184 (ancha, NH), 3037, 2973, 1666 (C=N), 1527,  
 1455, 1376, 971

#### IV.12- OBTENCIÓN DE N-[(Z)-2-(2H-1,2,3-TRIAZOL-4-IL)-1-ETENIL]PIRROLIDINMETANIMINA 241

Una solución de triazolopirimidina **5** (0.1g, 0.83mmoles) y pirrolidina (0.059g, 0.83mmoles) en acetonitrilo seco (10mL), se calentó a reflujo 5h, posteriormente se agitó 24h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente dando el crudo de la reacción que se trató con éter obteniéndose un sólido amarillo casi puro que se identificó como N-[(Z)-2(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-etenil] pirrolidin metanimina **241**.

**P.f:** 75-77°C

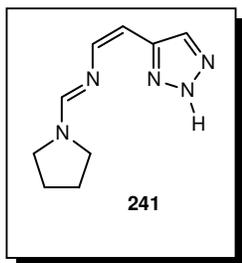
**Masas de alta resolución :**

Masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>: 191.1170

Masa encontrada : 191.1174

**EM (I.E) m/z (%):**

191 (M<sup>+</sup>, 55), 163 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 8), 121 (21), 120 ([C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 100), 110 ([C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 84), 92 (30), 71 (39), 70 (79), 65 (94).

**RMN <sup>1</sup>H (250MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

7.71 (s, 1H, H5), 7.45 (s, 1H, H4'), 6.74 (d, J=7.3Hz, 1H, H2'), 5.49 (d, J=7.3Hz, 1H, H1'), 3.52-3.43 (m, 5H), 1.98-1.86 (m, 4H).

**RMN <sup>13</sup>C δ(CDCl<sub>3</sub>):**

154.52 (CH, C4'), 142.63 (CH, C5), 136.23 (C4), 129.27 (CH, C2'), 97.70 (CH, C1'), 49.02 (CH<sub>2</sub>, C2'' o C5''), 45.97 (CH<sub>2</sub>, C5'' o C2''), 25.08 (CH<sub>2</sub>, C3'' o C4''), 24.41 (CH<sub>2</sub>, C4'' o C3'').

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3306 (aguda, NH), 3191 (ancha, NH), 2935, 1660 (C=N), 1540, 1457, 1380, 964

#### IV.13- REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON BENCILAMINA

Una solución de triazolopirimidina **5** (0.1g, 0.83mmoles) y bencilamina (0.098g, 0.9mmoles) en acetonitrilo seco (10mL) se calentó a 120°C durante dos días en un tubo de acero cerrado. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente, el crudo de la reacción se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/Hexano (2:1) obteniéndose la triazolopirimidina **5** en la primera elución (0.058g) y posteriormente la N-bencilformamida **237** (0.055g, 50%).

#### IV.14-REACCIÓN DE TRIAZOLOPIRIMIDINA 5 CON CIANURO POTÁSICO

A una solución de triazolopirimidina **5** (0.3g, 2.6mmoles) en acetonitrilo seco (10mL), se añadió cianuro potásico (0.195g, 2.9mmoles) y se calentó a 120°C durante tres días en un tubo de acero cerrado. Finalizada la reacción, se evaporó el disolvente, el crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna eluyendo con AcOEt, se aisló un sólido

blanco (0.105g) que se identificó como (Z)-1-[4-(4-pirimidinil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1-eteno **242**.

**Rto:** 35%

**P.f:** 234-235°C (AcOEt)

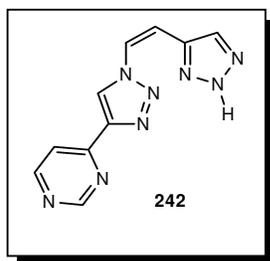
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>8</sub>: 240.0871

Masa encontrada : 240.0871

**EM (I.E) m/z (%):**

240 (M<sup>+</sup>, 24), 213 (M<sup>+</sup>-HCN, 12), 212 (M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>, 24), 184 (M<sup>+</sup>-2N<sub>2</sub>, 17), 183 (72), 171 (35), 158 (29), 157 (69), 156 (81), 149 (13), 147 (34), 131 (23), 129 (43), 119 (32), 106 (76), 105 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (25), 103 (30), 91 (14), 80 (46), 79 (37), 52 (55).



**RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>)**

15.40 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.2 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.9 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.12 (dd, J<sub>1</sub>=5.2Hz, J<sub>2</sub>=1.3Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.49 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=10.1Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C δ (DMSO-d<sub>6</sub>):**

159.33 (CH), 158.64 (CH), 156.46 (C), 145.35 (C), 139.71 (C), 130.58 (CH), 125.77 (CH), 122.62 (CH), 116.91 (CH), 113.16 (CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3438 (ancha), 3137, 2916, 2852, 1600

**UV λ (nm) (log ε) (EtOH):**

281 (4.04), 240 (4.02), 234 (4.00), 224 (4.03), 220 (4.03).

#### **IV.15- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDINAS Y REACCIÓN CON 2-CIANOPIRIDINA.**

##### ***PROCEDIMIENTO GENERAL:***

A una solución de la correspondiente [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-piridina **1a-c, e** (1g) en tolueno anhidro (50mL) a -40°C, se añadió una solución de n-BuLi en hexano (5mL, 2.5M), apareciéndose un color rojo-intenso. La mezcla se dejó a -40°C durante 4 horas.

La adición de una solución de 2-cianopiridina en cantidades equimoleculares a -40°C en tolueno (40mL) produjo un cambio de color al amarillo. La mezcla se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Se trató con una solución acuosa de HCl (5mL, 10%) agitando 1 hora, posteriormente se neutralizó con una solución acuosa de NaOH, se separan las dos fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, se juntaron las dos fases orgánicas, la solución orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción que se purificó.

Las condiciones de purificación de dan para cada compuesto.

**IV.15.1- REACCIÓN CON [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA **1a**.**

El crudo de reacción se purificó por cromatografía de alúmina de actividad IV eluyendo con AcOEt/hexano en cantidades crecientes de acetato de etilo, se aisló en la primera fracción el producto de partida **1a** con 15% de rendimiento, en la segunda fracción se aisló un sólido amarillo que se caracterizó como 2-piridil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9a** con 18% de rendimiento, aumentando la polaridad se aisló 6-hidroximetil-2-piridil-2-piridilmetanona **256** como un sólido amarillo con 6% de rendimiento, posteriormente se aisló un aceite que se identificó como 6-metil-2,4-di(2-piridil)pirido[3,2-*d*]pirimidina **259** con 2% de rendimiento y finalmente se aisló un sólido amarillo fluorescente que se caracterizó como 7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252a** con 8% de rendimiento.

**\* 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9a**:**

**p.f:** 158-160°C (AcOEt)

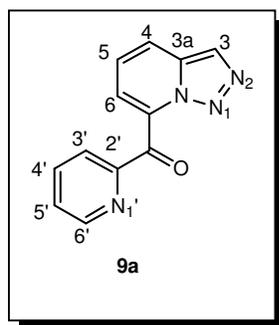
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 224.0698

Masa encontrada : 224.0691

**EM (I.E) m/z (%):**

224 (45), 196 (80), 168 (16), 132 (36), 106 (55), 78 (100), 63 (11).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.44 (ddd, J<sub>1</sub>= 4.71, J<sub>2</sub>= 1.68, J<sub>3</sub>= 0.93Hz, 1H), 8.15 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.71, J<sub>2</sub>= 1.10, J<sub>3</sub>= 0.93Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (ddd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 7.71, J<sub>3</sub>= 1.68Hz, 1H), 7.84 (dd, J<sub>1</sub>= 8.85, J<sub>2</sub>= 1.50Hz, 1H), 7.43 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.71, J<sub>2</sub>= 4.71, J<sub>3</sub>= 1.10Hz, 1H), 7.37 (dd, J<sub>1</sub>= 6.78, J<sub>2</sub>= 1.50Hz, 1H), 7.29 (dd, J<sub>1</sub>= 8.85, J<sub>2</sub>= 6.78Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

188.60 (CO), 153.38 (C), 149.58 (CH), 137.80 (CH), 134.96 (C), 134.41 (C), 128.14 (CH), 126.23 (CH), 125.01 (CH), 124.27 (CH), 121.08 (CH), 118.84 (CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

1688(CO), 1596, 1322, 1287, 814, 741.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) logε (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

235 (4.31), 275.5 (3.99), 356.5 (3.55).

**\* 6-hidroximetil-2-piridil-2-piridilmetanona 256:**

**p.f:** 211-212°C (DMSO)

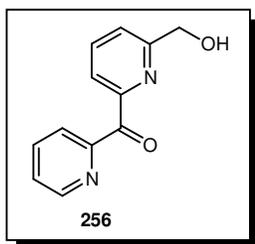
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 214.0742

Masa encontrada : 214.0744

**EM (I.E) m/z (%):**

214 (100), 213 (8), 185 (33), 169 (56), 108 (34), 78 (93).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(DMSO-d<sub>6</sub>):**

8.74 (d, J= 4.5, 1H), 8.19-8.06 (m, 4H), 7.88 (d, J= 8.28Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.06 (s<sub>a</sub>, 1H), 6.64 (s, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ( DMSO-d<sub>6</sub>):**

193.64 (CO), 149.45 (CH), 142.17 (C), 141.05 (CH), 138.12 (CH), 137.49 (CH), 127.29 (CH), 125.08 (CH), 123.63 (CH), 122.37 (CH), 60.52 (CH<sub>2</sub>).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3523, 3434(OH), 1669(CO), 1591, 1322, 989, 952, 826, 748.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (EtOH):**

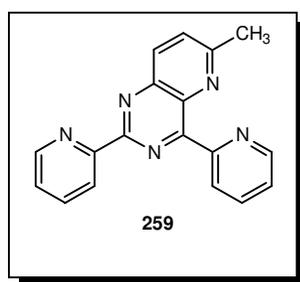
204.5 (4.06), 239.0 (4.13), 280.5 (4.22), 291.5 (4.21).

**\* 6-metil-2,4-di(2-piridil)pirido[3,2-*d*]pirimidina 259:****Masas de alta resolución:**Masa calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_5$ : 299.1171

Masa encontrada : 299.1177

**EM (I.E) m/z (%):**

299 (100)

**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

$\delta$  9.25 (d,  $J= 8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.83-8.82 (m, 2H), 8.75 (ddd,  $J_1= 4.89$ ,  $J_2= 1.70$ ,  $J_3= 0.75\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (dd,  $J_1= 7.92$ ,  $J_2= 0.93\text{Hz}$ , 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.42 (d,  $J= 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 2.80 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

168.65 (C), 166.53 (C), 162.61 (C), 160.26 (C), 156.31 (C), 155.21 (C), 150.39 (CH), 149.12 (CH), 137.98 (CH), 137.94 (CH), 137.32 (CH), 126.35 (CH), 125.42 (CH), 125.35 (CH), 125.11 (CH), 124.84 (CH), 115.83 (C), 26.41 ( $\text{CH}_3$ ).

**I.R KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

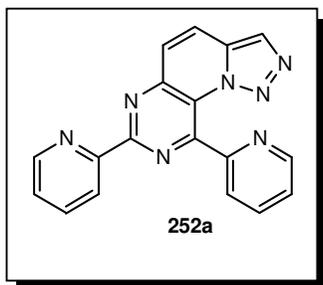
3057, 1600, 1555, 1463, 1371, 1336, 1269, 999, 796, 750.

**\* 7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina 252a:****p.f:** 256-258°C (EtOH)**Masas de alta resolución:**Masa calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_7$ : 325.1076

Masa encontrada : 325.1078

**EM (I.E) m/z (%):**

325 (57), 297 (100), 271 (16), 193 (22), 78 (22).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.87 (ddd,  $J_1 = 4.71$ ,  $J_2 = 1.70$ ,  $J_3 = 0.96$  Hz, 1H), 8.84 (d,  $J = 7.92$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 9.60$  Hz, 1H), 8.77 (dd,  $J_1 = 1.7$ ,  $J_2 = 0.96$  Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 7.92$ , 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 9.61$  Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

164.10 (C), 161.70 (C), 155.55 (C), 153.65 (C), 150.40 (CH), 149.21 (C), 148.91 (CH), 137.66 (CH), 137.22 (CH), 134.13 (C), 128.44 (CH), 126.08 (CH), 125.64 (CH), 125.21 (CH), 125.09 (CH), 124.46 (CH), 117.14 (CH), 113.35 (C).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

1608, 1562, 1532, 1511, 1395, 1373, 776, 719.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

237.0 (4.35), 285.5 (4.40), 359.0 (4.17).

#### IV.15.2- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]-PIRIDINA 1b.

El crudo se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano en cantidades crecientes de acetato de etilo aislando el producto de partida **1b** en la primera fracción con 15% de rendimiento, en la segunda fracción se aisló un aceite que se identificó como 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il(2-piridil)metilamina **251** con 6% de rendimiento, aumentando la polaridad se aisló un sólido amarillo que se caracterizó como 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-2-piridilmetanona **9b** con 40% de rendimiento, posteriormente se aisló el dimero 7,7'-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina) **104b** con un rendimiento del 6% y finalmente se aisló un sólido amarillo fluorescente que se identificó como 3-metil-7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo [5',1':6,1]pirido[3,2-d]pirimidina **252b** con 28% de rendimiento.

\* **3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il(2-piridil)metilamina 251:**

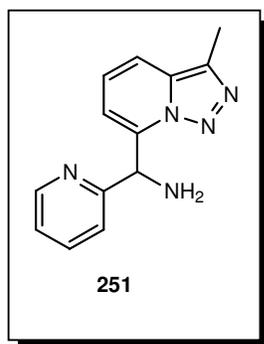
##### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>: 239.1171

Masa encontrada : 239.1171

##### **EM (I.E) m/z (%):**

239 (3), 211 (59), 107 (100).



##### **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.46 (d, J= 4.71Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.46 (dd, J<sub>1</sub>= 8.85, J<sub>2</sub>= 1.14Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.68 (d, J= 6.96Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.75 (s<sub>a</sub>, 2H), 2.53 (s, 3H).

##### **RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

159.25 (C), 143.95 (CH), 141.21 (C), 136.78 (CH), 134.66 (C), 132.05 (C), 124.01 (CH), 123.03 (CH), 122.73 (CH), 115.93 (CH), 112.42 (CH), 56.10 (CH), 10.44 (CH<sub>3</sub>).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

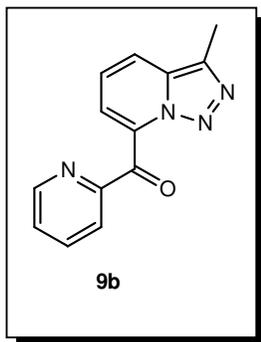
3367 (ancha), 1638, 1591, 1470, 1436.

**\* 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanona 9b:****p.f:** 165-167°C (AcOEt)**Masas de alta resolución:**Masa calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ : 238.0854

Masa encontrada : 238.0853

**EM (I.E) m/z (%):**

238 (42), 210 (100), 209 (57), 182 (22), 181 (98), 156 (15), 155 (9), 106 (8), 104 (23), 78 (57).

**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**8.45 (ddd,  $J_1= 4.71$ ,  $J_2= 1.70$ ,  $J_3= 0.93\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (ddd,  $J_1= 7.71$ ,  $J_2= 1.32$ ,  $J_3= 0.93\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (ddd,  $J_1= J_2= 7.71$ ,  $J_3= 1.70\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J_1= 8.64$ ,  $J_2= 1.11\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (ddd,  $J_1= 7.71$ ,  $J_2= 4.71$ ,  $J_3= 1.32\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J_1= 6.78$ ,  $J_2= 1.11\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (dd,  $J_1= 8.64$ ,  $J_2= 6.78\text{Hz}$ , 1H), 2.57 (s, 3H).**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**188.71 (CO), 153.53 (C), 149.54 (CH), 137.73 (CH), 135.09 (C), 134.79 (C), 132.39 (C), 127.99 (CH), 124.26 (CH), 123.38 (CH), 120.80 (CH), 118.89 (CH), 10.79 ( $\text{CH}_3$ ).**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3048, 1692(CO), 1580, 1544, 1437, 1315, 1285, 1020, 775, 745.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log $\epsilon$  (EtOH):**

211 (4.37), 236 (4.30), 276 (4.02), 374 (3.53).

## \* 7,7'-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina) 104b:

p.f: 238-240°C (AcOEt/hexano). Lit. 238-240°C. &lt;97T8257&gt;

## \*3-metil-7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-d]pirimidina 252b:

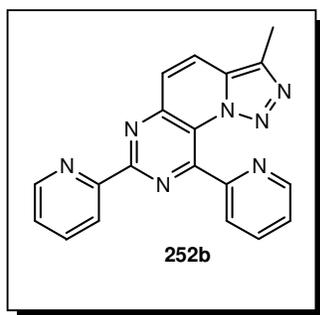
p.f: 255-257°C (AcOEt).

**Masas de alta resolución:**Masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>: 339.1232

Masa encontrada : 339.1233

**EM (I.E) m/z (%):**

339 (13), 311 (100), 206 (10).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.87 (ddd, J<sub>1</sub>= 4.71, J<sub>2</sub>= 1.68, J<sub>3</sub>= 0.93Hz, 1H), 8.81 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.89, J<sub>2</sub>= 1.71, J<sub>3</sub>= 0.93 Hz, 1H), 8.77 (ddd, J<sub>1</sub>= 4.71, J<sub>2</sub>= 1.71, J<sub>3</sub>= 0.75 Hz, 1H), 8.65 (d, J= 9.6Hz, 1H), 8.49 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.89, J<sub>2</sub>= 1.68, J<sub>3</sub>= 0.75Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.51 (d, J= 9.6Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

163.75 (C), 161.40 (C), 155.65 (C), 153.68 (C), 150.33 (CH), 149.38 (C), 148.89 (CH), 137.59 (CH), 137.59 (C), 137.19 (CH), 131.50 (C), 125.87 (CH), 125.59 (CH), 125.12 (CH), 125.00 (CH), 122.80 (CH), 117.00 (CH), 113.51 (C), 10.36 (CH<sub>3</sub>).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

1618, 1561, 1547, 1377, 776.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

232.0 (5.35), 285.5 (5.33), 374.5 (4.12).

**IV.15.3- REACCIÓN CON 3-(2-PIRIDIL)[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDINA 1c.**

El crudo de la reacción se purificó por cromatotron aislando un único producto que se caracterizó como 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-piridin-3-il-2-piridilmetanona **261** con 38% de rendimiento.

\* **2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*] piridin-3-il-2-piridilmetanona 261:**

**p.f:** 194-195°C (AcOEt/hexano). Lit. 194-195°C <**98T15287**>. Por cristalización con AcOEt/hexano se obtiene dos fases cristalinas. A 194-195°C hay una transición de fases formándose agujas que funden a 220-221°C.

#### **IV.15.4- REACCIÓN CON 3-(2-TIENIL)[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA **1e**.**

El crudo se purificó por cromatotron usando AcOEt/hexano como eluyente, con cantidades crecientes de acetato de etilo se aisló el producto de partida **1e** en la primera fracción con 15% de rendimiento, en la segunda fracción se aisló un sólido amarillo que se identificó como 2-piridil-3-(2-tienil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9e** con 18% de rendimiento y finalmente se aisló un sólido amarillo fluorescente con rendimiento de 18% que se caracterizó como 7-9-di(2-piridil)-3-(2-tienil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252e**.

\* **2-piridil-3-(2-tienil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9e**:**

**p.f:** 172-174°C (AcOEt).

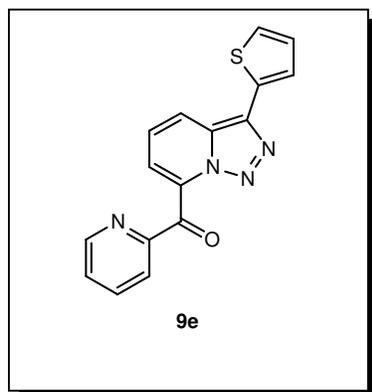
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS: 306.0575

Masa encontrada : 306.0575

#### **EM (I.E) m/z (%):**

306 (9), 278 (100), 249 (15), 200 (8), 172 (26), 78 (24).



#### **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.45 (ddd, J<sub>1</sub>= 4.71, J<sub>2</sub>= 1.68, J<sub>3</sub>= 0.93Hz, 1H), 8.16 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.89, J<sub>2</sub>= 1.11, J<sub>3</sub>= 0.96Hz, 1H), 8.09 (dd, J= 5.1, J<sub>2</sub>= 0.96Hz, 1H), 7.89 (ddd, J<sub>1</sub>= J<sub>2</sub>= 7.74, J<sub>3</sub>= 1.61Hz, 1H), 7.52 (dd, J<sub>1</sub>= 3.75, J<sub>2</sub>= 1.11Hz, 1H), 7.44 (ddd, J<sub>1</sub>= 7.74, J<sub>2</sub>= 4.79, J<sub>3</sub>= 1.11Hz, 1H), 7.38 (d, J= 5.1Hz, 1H), 7.38 (d, J= 4.89Hz, 1H), 7.32 (dd, J<sub>1</sub>= 5.10, J<sub>2</sub>= 1.11Hz, 1H), 7.11 (dd, J<sub>1</sub>= 4.53, J<sub>2</sub>= 3.57Hz, 1H).

#### **RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

188.24 (CO), 152.94 (C), 149.22 (CH), 137.32 (CH), 135.04 (C), 133.60 (C), 132.94 (C), 129.93 (C), 127.78 (CH), 127.72 (CH), 125.28 (CH), 125.13 (CH), 124.20 (CH), 123.67 (CH), 120.86 (CH), 118.33 (CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

1679(CO), 1578, 1438, 1311, 1216, 825, 725.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):**

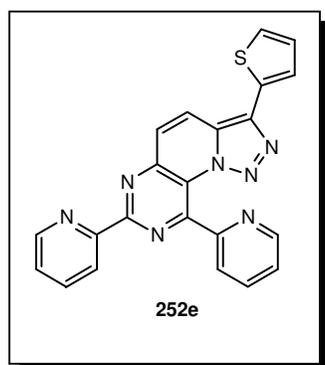
249.5 (4.29), 281.0 (4.30), 401.0 (3.71).

**\*7-9-di(2-piridil)-3-(2-tienil([1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-d] pirimidina 252e:****p.f:** 248-250°C (ciclohexano).**Masas de alta resolución:**Masa calculada para  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{S}$ : 407.0953

Masa encontrada : 407.0968

**EM (I.E) m/z (%):**

407 (8), 379 (100), 378 (25), 334 (6), 284 (6), 78 (6).

**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

8.88 (ddd,  $J_1 = 4.71$ ,  $J_2 = 1.70$ ,  $J_3 = 0.96$  Hz, 1H), 8.84 (d,  $J = 9.60$ Hz, 1H), 8.83 (d,  $J = 7.89$ Hz, 1H), 8.78 (ddd,  $J_1 = 4.89$ ,  $J_2 = 1.68$ ,  $J_3 = 0.93$ Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 7.92$ , 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 9.60$ Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J_1 = 3.57$ ,  $J_2 = 1.11$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J_1 = 5.07$ ,  $J_2 = 1.11$ Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J_1 = 5.07$ ,  $J_2 = 3.57$ Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

163.78 (C), 161.74 (C), 155.47 (C), 153.59 (C), 150.35 (CH), 149.38 (C), 148.90 (CH), 137.60 (CH), 137.22 (CH), 136.33 (C), 132.12 (C), 129.42 (C), 127.96 (CH), 126.00 (2CH), 125.67 (CH), 125.26 (CH), 125.21 (CH), 125.10 (CH), 124.73 (CH), 117.36 (CH), 113.65 (C).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

1609, 1573, 1558, 1507, 1462, 1427, 1378, 777, 723.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):**

247.0 (4.36), 288.0 (4.41), 408.0 (4.05).

#### IV.16- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDINAS **1a-d** Y REACCIÓN CON PICOLINATO DE ETILO.

##### **PROCEDIMIENTO GENERAL:**

A una disolución de la correspondiente [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a-d** (g, mmol) en tolueno anhidro (mL) a -40°C, se le añadió una solución de n-BuLi en hexano (mL, 2.5M) (20% de exceso), observándose la aparición de un color rojo intenso característico del derivado lítico, la mezcla se mantuvo a -40°C durante 4 horas. Se adicionó el picolinato de etilo (20% de exceso) en tolueno (mL). La mezcla cambia al color amarillo. La reacción se mantuvo a -40°C durante 2 horas y se dejó a temperatura ambiente toda la noche.

La mezcla se trató con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se separaron las dos fases, la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos se juntaron, la disolución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción. El crudo se trató con AcOEt precipitando los correspondientes compuestos **9a,b,d** y **261** como sólidos amarillos. En algunos casos el filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatotron utilizando AcOEt/hexano como eluyente obteniéndose una cantidad adicional de **9a,b,d** y **261**.

Las cantidades de los reactivos utilizados en cada reacción se detallan en la tabla IV.1.

Tabla IV.1: *Cantidades de los reactivos de la litiación de triazolopiridina 1 y reacción con picolinato de etilo.*

comp	(g, mmol)	Tol(mL)	Reactivos(g)/ Tol(mL)	Producto <b>9a,b,d</b> y <b>261</b> (g)
<b>1a</b>	(1, 8.4)	40	1.5/10	1.35
<b>1b</b>	(0.5, 3.75)	20	0.67/10	0.68
<b>1c</b>	(0.5, 2.5)	20	0.42/10	0.6
<b>1d</b>	(1.5, 13)	40	0.78/10	1.2

Los rendimientos y condiciones de purificación se dan para cada compuesto:

**IV.16.1- REACCIÓN CON [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1a.**

\* 2-piridil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona 9a:

**Rto:** 78%

Purificación por recristalización con AcOEt  
**p.f:** 158-160°C (ver pagina 256).

**IV.16.2- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1b.**

\* 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanona 9b:

**Rto:** 75%

Purificación por recristalización con AcOEt  
**Rto:** 165-167°C (ver pagina 261).

**VI.16.3- REACCIÓN CON 3-(2-PIRIDIL)[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1c.**

\* 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanona 261:

**Rto:** 90%

Purificación por recristalización con AcOEt/hexano daba dos fases cristalinas a 194-195°C, la fase de transición formada por agujas a 220-221°C. Lit. 194-195°C. <98T15287>.

**VI.16.4- REACCIÓN CON 3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1d.**

\* 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanona 9d:

**Rto:** 78%

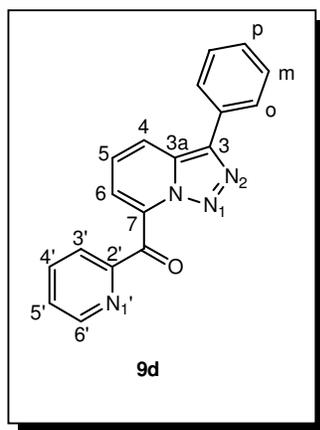
Purificación por recristalización con AcOEt  
**p.f:** 169-171°C

**Masas de alta resolución:**Masa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: 300.1011

Masa encontrada 300.0993

**EM (E.I) m/z (%):**

300(6), 272(100), 271(59), 243(41), 194(25), 166(41), 78(49).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz), δ(CDCl<sub>3</sub>)**

8.46 (d, J=4.71Hz, 1H, H6'), 8.17 (ddd, J=7.92Hz, 1H, H3'), 8.11-8.08 (m, 1H, Hp), 7.90-7.87 (m, 3H, H4', H4, H6), 7.44-7.41 (m, 3H, H5', 2Ho), 7.37-7.35 (m, 3H, H5, 2Hm)

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

188.40(CO), 153.08(C), 149.25(CH), 138.09(C), 137.36(CH), 135.12(C), 131.15(C), 130.74(C), 129.03(2CH), 128.10(CH), 127.72(CH), 126.20(2CH), 125.00(CH), 123.75(CH), 121.10(CH), 118.15(CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

1689(CO), 1584, 1313, 1293, 1063, 758, 693.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (EtOH):**

293.5(4.04), 381.5(3.58).

## **VI.17- REACCIONES DE LAS CETONAS **9b,d** y **261** CON HIDRAZINA HIDRATADA.**

### ***PROCEDIMIENTO GENERAL:***

#### **Procedimiento A:**

A una solución de las correspondientes 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9b,d** y **261** en etanol, se añadió hidrazina hidratada con exceso y se calentó a reflujo durante 2 horas controlando por ccf. Finalizada la reacción se dejó enfriar, se añadió agua (10mL) y se extrajo con diclorometano (3x10mL), la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción.

El crudo se disolvió en cloroformo (5mL), se añadió MnO<sub>2</sub> (50%, exceso), la mezcla se calentó a reflujo, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose el crudo de la reacción que se purificó por cromatotron usando AcOEt/hexano como eluyente.

#### **Procedimiento B:**

Una mezcla de las correspondientes 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanona **9b,d** y **261** e hidrazina hidratada en exceso, en disolvente orgánico, se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se añadió agua (10mL) y se extrajo con diclorometano (3x10mL), la fase orgánica se seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción.

El proceso de la purificación se especifica seguidamente en cada reacción.

### **IV.17.1- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDIN-7-IL-2-PIRIDILMETANONA **9b**.**

#### **Procedimiento A:**

**9b** (100mg, 0.42mmol), N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (1mL), reflujo 24 horas. Y después se añadió el oxidante y se calentó a reflujo 1 hora y media.

El crudo de la reacción se purificó por cromatotron aislando en la primera fracción un sólido amarillo que se caracterizó como la 3-metil-7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **11b** con 20% de rendimiento, posteriormente se aisló el producto de partida **9b**

con 25% de rendimiento y finalmente el 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-piridin-7-il-2-piridilmetanol **249b** con 20% de rendimiento.

**\*3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 11b:**

**Rto:** 20%                      **p.f:** 218-220°C (AcOEt)

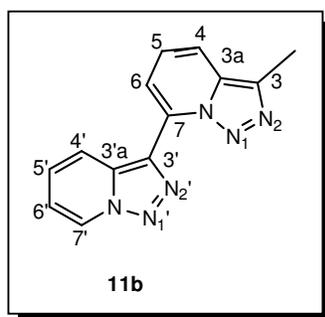
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>: 250.0966

Masa encontrada                      : 250.0971

**EM (I.E) m/z (%):**

250(29), 222(12), 194(33), 193(100), 192(31), 179(16), 166(12)



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>)**

8.74(d, J=6.96Hz, 1H, H7'),  
8.41(d, J=9.24Hz, 1H, H4),  
7.68(dd, J<sub>1</sub>=6.75Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz,  
1H, H6), 7.62(dd, J<sub>1</sub>=8.67Hz,  
J<sub>2</sub>=1.14Hz, 1H, H4'), 7.31(m, 2H,  
H5, H5'), 7.04(ddd, J<sub>1</sub>=6.96Hz,  
J<sub>2</sub>=6.78Hz, J=1.14Hz, 1H, H6'),  
2.63(s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>)**

134.87(C), 132.49(C), 130.39(C), 130.34(C), 130.24(C), 126.10(CH),  
125.35(CH), 124.24(CH), 122.49(CH), 116.26(CH), 115.92(CH),  
115.67(CH), 10.51(CH<sub>3</sub>)

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3110, 1643, 1627, 1536, 1514, 1407, 1218, 1162, 780, 740.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) logε (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

229(4.08), 283(4.08), 349.5(3.96)

**\* 2-piridil-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanol 249b:**

**Rto:** 25%                      **p.f:** 113-115°C Lit. 113-115°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano),  
<2002ARK9>

**Procedimiento B:**

**9b** (10mg, 0.042mmol), n-BuOH, reflujo 30min, se obtiene el compuesto 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanol **249b** prácticamente puro con rendimiento cuantitativo

**IV.17.2- REACCIÓN CON 2-PIRIDIL-6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDILMETANONA 261.****Procedimiento B:**

**261**(10mg, 0.039mmol), n-BuOH, reflujo 30 min, se obtiene el compuesto 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanol **262** prácticamente puro con rendimiento cuantitativo.

\* **2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanol 262:**

**Rto:** 100%                      **p.f:** 124-126°C (ciclohexano)

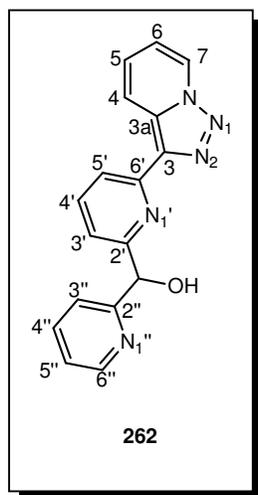
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O: 303.1120

Masa encontrada                      : 303.1122

**EM (I.E) m/z (%):**

303(35), 275(100), 244(52), 197(67), 168(73), 142(30), 78(27).

**RMN <sup>1</sup>H (MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.70(d, J=6.99Hz, 1H, H7), 8.53(m, 2H, H4, H6''), 8.19(dd, J<sub>1</sub>=7.92, J<sub>2</sub>=0.96Hz, 1H, H5'), 7.73(dd, J<sub>1</sub>=7.92, J<sub>2</sub>=7.71Hz, 1H, H4'), 7.63(ddd, J<sub>1</sub>=7.71, J<sub>2</sub>=7.92, J<sub>3</sub>=1.5Hz, 1H, H4''), 7.49(d, J=7.92Hz, 1H, H3''), 7.41(d, J=7.71Hz, 1H, H3'), 7.33(ddd, J<sub>1</sub>=6.78, J<sub>2</sub>=9.06, J<sub>3</sub>=0.96Hz, 1H, H5), 7.19(ddd, J<sub>1</sub>=7.71, J<sub>2</sub>=5.1Hz, J<sub>3</sub>=1.14Hz, 1H, H5''), 7.00(ddd, J<sub>1</sub>=6.99, J<sub>2</sub>=6.78, J<sub>3</sub>=1.32Hz, 1H, H6), 5.98(s, 1H, CH-OH), 2.1(s<sub>a</sub>, 1H, OH)

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ (CDCl<sub>3</sub>):**

160.72(C), 151.19(C), 147.91(CH), 138.18(CH), 137.99(CH), 137.50(C),  
132..36(C), 126.96(CH), 125.78(CH), 123.31(CH), 123.32(C),  
122.11(CH), 121.36(CH), 119.93(CH), 119.89(CH), 116.25(CH),  
75.63(CH-OH)

**IV.17.3- REACCIÓN CON 3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-7-IL-2-PIRIDILMETANONA 9d:****Procedimiento B:**

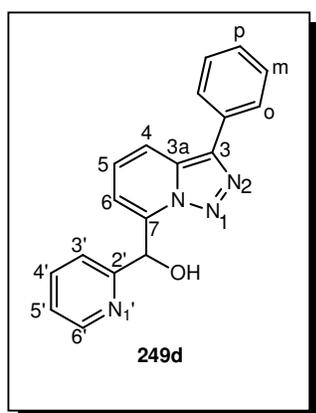
**9d** (50mg, 0.19mmol), EtOH, reflujo 2 horas, se obtiene el compuesto 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-2-piridilmetanol **249d** con 53% de rendimiento.

**\* 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-il-2-piridilmetanol 249d:****Rto:** 53%**p.f:** 157-158°C (hexano)**Masas de alta resolución:**Masa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 302.1167

Masa encontrada : 302.1163

**EM (I.E) m/z (%):**

302(8), 274(48), 257(100), 168(37), 78(19)

**RMN <sup>1</sup>H (MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.46 (d, J=4.71Hz, 1H, H6'), 7.81-7.88 (m, 4H, 2Ho, H4, H3'), 7.58 (ddd, J<sub>1</sub>=7.92, J<sub>2</sub>=7.53, J<sub>3</sub>=1.71Hz, 1H, H4'), 7.38-7.44 (m, 2H, Hm), 7.31 (ddd, J<sub>1</sub>=7.32, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=1.32Hz, 1H, Hp), 7.24 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8.85Hz, 1H, H5), 7.15 (ddd, J<sub>1</sub>=7.53, J<sub>2</sub>=4.71, J<sub>3</sub>=0.93Hz, 1H, H5'), 7.10 (d, J=6.78Hz, 1H, H6), 6.68 (s<sub>a</sub>, 1H, CHOH), 5.75 (s<sub>a</sub>, 1H, CHOH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

157.31 (C), 148.42 (CH), 140.15 (C), 138.12 (C), 137.18 (CH), 131.31 (C), 130.93 (C), 128.95 (2CH), 127.88 (CH), 126.63 (2CH), 126.10 (CH), 123.46 (CH), 122.16 (CH), 117.08 (CH), 112.84 (CH), 70.01 (CHOH)

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3201(OH), 1591, 1549, 1477, 1451, 1263, 1223, 1182, 1080, 995, 790, 705.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm)  $\log \epsilon$  (EtOH):**

301.5(4.01), 322(3.93)

#### IV.18- REACCIONES DE LAS CETONAS **9a,b,d** y **261** CON TOSILHIDRAZINA.

##### **PROCEDIMIENTO GENERAL:**

A una solución de 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilmetanonas **9a,b,d** y **261** (g, mmol) en etanol (mL), se adicionó una solución de tosilhidrazina (g, mmol) en etanol (mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas, controlando la reacción por c.c.f. Finalizada la reacción se diluyó con una solución de NaOH (mL, 2N) durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío hasta 10-15mL y en algunos casos antes de enfriar se formó un precipitado que se filtró y se identificó. El filtrado se extrajo con disolvente orgánico (3x10mL), la fase orgánica se seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró y el crudo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/hexano.

El rendimiento y las condiciones de purificación se dan para cada compuesto.

##### **VI.18.1- REACCIÓN CON 2-PIRIDIL-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDIN-7-IL METANONA **9a**.**

**9a** (0.1g, 0.45mmol), tosilhidrazina (0.11g, 0.62mmol), EtOH (50mL), NaOH (3mL, 2N). No se formó el precipitado. La mezcla se extrajo con diclorometano dando lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía aislando en la primera fracción un aceite amarillo (26mg) que se identificó como la 3-(6-etoximetil-2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **266**, posteriormente se aisló una mezcla compleja que no se pudo separar.

\* **3-(6-etoximetil-2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **266**:**

**Rto:** 23%

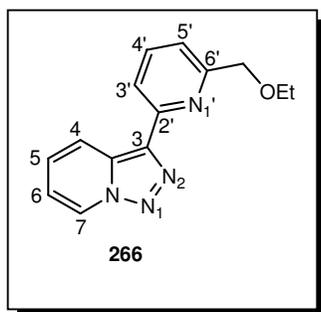
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ : 254.1167

Masa encontrada : 254.1127

**EM (I.E) m/z (%):**

254 (22), 226 (39), 181 (100), 169 (16), 142 (10), 78 (11).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.67 (d, J=6.59Hz, 1H, H7), 8.65 (d, J=8.29Hz, 1H, H4), 8.16 (d, J<sub>1</sub>=7.91Hz, 1H, H5'), 7.73 (dd, J<sub>1</sub>=7.91Hz, J<sub>2</sub>=7.70Hz, 1H, H4'), 7.32-7.27 (m, 2H, H5, H3'), 6.96 (ddd, J<sub>1</sub>=6.97Hz, J<sub>2</sub>=6.59Hz, J<sub>3</sub>=1.32Hz, 1H, H6), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (c, J=6.97Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, J=6.97Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

158.42 (C), 151.25 (C), 137.28 (CH), 136.57 (C), 132.00 (C), 126.23 (CH), 125.20 (CH), 120.53 (CH), 119.44 (CH), 118.92 (CH), 115.83 (CH), 73.82 (CH<sub>2</sub>), 66.44 (CH<sub>2</sub>), 15.32 (CH<sub>3</sub>)

**VI.18.2- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]-PIRIDIN-7-IL-2-PIRIDILMETANONA 9b.**

**9b** (0.1g, 0.44mmol), tosilhidrazina (0.08g, 0.42mmol), metanol (10mL), NaOH (7mL, 2N). Se precipitó el compuesto 3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **11b** (15mg, 14%). El filtrado se extrajo con eter (3x10mL), la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo (66mg) que se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano, aislando en la primera fracción un aceite amarillo que se identificó como la 3-[6-(1-metoxietil)-2-piridil]-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **267** (15mg, 15%), en la segunda fracción se aisló un aceite amarillo que se identificó como la 1-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il-2-piridil)-1-etanol **268** (16mg, 15%).

\* **3-metil-7-([1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 11b** (ver pagina 270)

\* **3-[6-(1-metoxietil)-2-piridil]-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 267:**

**Rto:** 15%

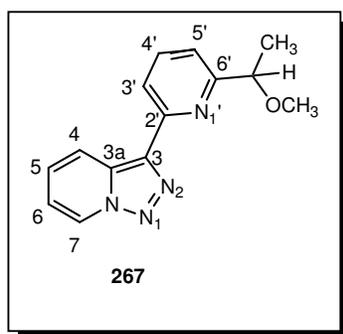
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O: 254.1167

Masa encontrada : 254.1130

**EM (I.E) m/z (%):**

254 (24), 226 (50), 211 (45), 195 (100), 181 (37), 169 (14), 168 (37), 78 (19).



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.68 (m, 2H, H4, H7), 8.17 (dd, J<sub>1</sub>=7.92Hz, J<sub>2</sub>=0.96Hz, 1H, H5'), 7.74 (dd, J<sub>1</sub>=7.92Hz, J<sub>2</sub>=7.74Hz, 1H, H4'), 7.30 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=6.88Hz, J<sub>3</sub>=1.14Hz, 1H, H5), 7.26 (dd, J<sub>1</sub>=7.74Hz, J<sub>2</sub>=0.96Hz, 1H, H3'), 6.97 (ddd, J<sub>1</sub>=6.96Hz, J<sub>2</sub>=6.88Hz, J<sub>3</sub>=1.14Hz, 1H, H6), 4.46 (c, J=6.57Hz, 1H, CH), 3.31 (s, OCH<sub>3</sub>) 2.50 (d, J=6.57Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

162.44 (C), 151.28 (C), 137.40 (CH), 136.56 (C), 132.08 (C), 126.28 (CH), 125.20 (CH), 121.51 (CH), 118.94 (CH), 118.18 (CH), 115.83 (CH), 80.85 (OCH<sub>3</sub>), 56.96 (CH), 22.18 (CH<sub>3</sub>).

\* **1-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-1-etanol 268:**

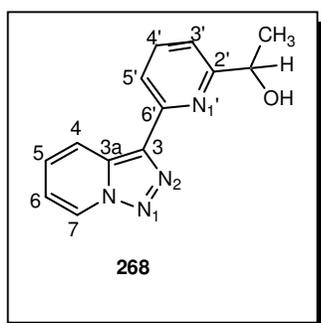
**Rto:** 15%

**Masas de alta resolución:**Masa calculada para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O: 240.1011

Masa encontrada : 240.1022

**EM (I.E) m/z (%):**

240 (46), 212 (73), 197 (100), 169 (89), 78 (20).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz)**

8.71 (d, J=7.17Hz, 1H, H7), 8.52 (d, J<sub>1</sub>=9.03Hz, 1H, H4), 8.21 (d, J=7.74Hz, 1H, H5'), 7.76 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.74Hz, 1H, H4'), 7.34 (ddd, J<sub>1</sub>=9.03Hz, J<sub>2</sub>=6.96Hz, J<sub>3</sub>=0.96 Hz, 1H, H5), 7.17 (d, J=7.74Hz, 1H, H3'), 7.01 (ddd, J<sub>1</sub>=6.96Hz, J<sub>2</sub>=7.17Hz, J<sub>3</sub>=1.14Hz, 1H, H6), 4.94 (c, J=6.42Hz, 1H, CH), 3.6 (s<sub>a</sub>, 1OH), 1.54 (d, J=6.42Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

162.58 (C), 150.59 (C), 137.68 (CH), 137.07 (C), 131.87 (C), 126.66 (CH), 125.43 (CH), 120.74 (CH), 119.23 (CH), 118.17 (CH), 115.89 (CH), 69.22 (CH), 24.34 (CH<sub>3</sub>).

**VI.18.3- REACCIÓN CON 2-PIRIDIL-6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDILMETANONA 261.**

**261** (0.1g, 0.33mmol), EtOH (50mL), tosilhidrazina (0.08g, 0.42mmol), EtOH (50mL), NaOH (3mL, 2N). Se precipitó un sólido amarillo, que se caracterizó como la 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** (90mg), el filtrado se extrajo con diclorometano (50mL), la fase orgánica se secó, se filtró y se concentró dando un crudo de reacción, que se trató con EtOH (10mL) precipitándose el compuesto 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** (10mg).

\* 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 270:

Rto: 96%                      p.f: 279-281°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)

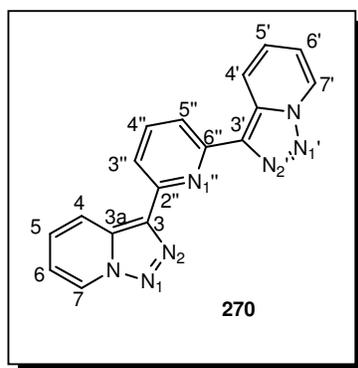
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>: 313.1075

Masa encontrada                      : 313.1039

**EM (I.E) m/z (%):**

313 (32), 285 (10), 257 (95), 256 (100), 229 (23), 179 (78), 78(13).



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.74 (ddd, J<sub>1</sub>=6.99, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=0.93 Hz, 2H, H7, H7'), 8.54 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=1.32 Hz, 2H, H4, H4'), 8.19 (d, J=7.71Hz, 1H, H4''), 7.88 (t, J=7.71Hz, 2H, H3'', H5''), 7.30 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85, J<sub>2</sub>=6.78, J<sub>3</sub>=0.93Hz, 2H, H5, H5'), 7.01 (ddd, J<sub>1</sub>=6.99, J<sub>2</sub>=6.78, J<sub>3</sub>=1.32Hz, 2H, H6, H6').

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

151.39 (2C), 137.90 (2C), 137.58 (CH), 131.89 (2C), 126.34 (2CH), 125.59 (2CH), 120.49 (2CH), 119.62 (2CH), 115.77 (2CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3087, 1631, 1595, 1570, 1529, 1448, 1402, 1162, 821, 740.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (EtOH):**

294 (5.56), 336.5 (5.53).

### VI.18.4- REACCIÓN CON 3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-7-IL-2-PIRIDILMETANONA 9d.

**9d** (0.2g, 0.66mmol), tosilhidrazina (0.36g, 1.98mmol), EtOH (110mL), NaOH (6mL, 2N). Se filtró el sólido amarillo que se precipitó y se caracterizó como la 3-fenil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-[1,2,3]-triazolo[1,5-*a*]piridina **11d** (4mg, 2%), el filtrado se purificó por cromatotron aislando la 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1d** en la primera fracción (19mg, 15%), en la segunda fracción se aisló un sólido amarillo que se identificó como la 3-fenil-6-7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **271d** (50mg, 38%), y por último se aisló el alcohol 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanona **249d** (89mg, 45%).

\* **3-fenil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 11d:**

**Rto:** 2%                      **p.f:** 218-220°C (EtOH/H<sub>2</sub>O)

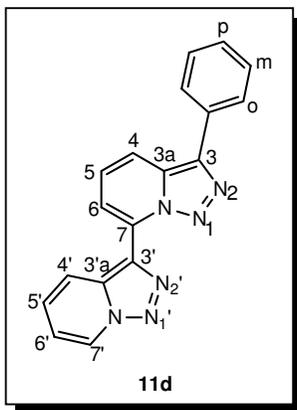
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>: 312.1123

Masa encontrada                      : 312.1077

#### **EM (I.E) m/z (%):**

312 (8), 284 (9), 256 (58), 255 (100), 230 (8), 152 (5), 78 (6).

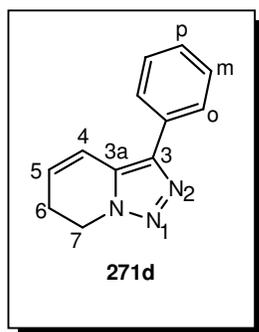


#### **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.77 (ddd, J<sub>1</sub>=6.96Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, J<sub>3</sub>=0.93Hz, 1H, H7'), 8.48 (ddd, J<sub>1</sub>=9.21Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, J<sub>3</sub>=0.93Hz, 1H, H4'), 8.02 (dd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 1H, H4), 7.97-7.94 (m, 2H, H<sub>o</sub>), 7.78 (dd, J<sub>1</sub>=6.96Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 1H, H6), 7.54-7.41 (m, 3H, H5, 2H<sub>m</sub>), 7.39-7.33 (m, 2H, H5', H<sub>p</sub>) 7.07 (ddd, J<sub>1</sub>=6.96Hz, J<sub>2</sub>=6.78Hz, J<sub>3</sub>=1.14Hz, 1H, H6').

**\* 3-fenil-6-7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina 271d:****Rto:** 38%**p.f:** 100-102°C (hexano)**Masas de alta resolución:**Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>: 197.0953

Masa encontrada : 197.0870

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz).δ(CDCl<sub>3</sub>):**

7.75 (dd, J<sub>1</sub>=7.14Hz, J<sub>2</sub>=1.5Hz, 2H, Ho),  
7.45 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.14Hz, 2H, Hm), 7.36  
(dd, J<sub>1</sub>=7.14Hz, J<sub>2</sub>=1.5Hz, 1H, Hp), 6.78  
(ddd, J<sub>1</sub>=9.99Hz, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=1.89Hz, 1H, H4),  
6.19 (ddd, J<sub>1</sub>=9.99Hz, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=4.35Hz, 1H,  
H5), 4.45 (t, J=7.74Hz, 2H, H7, H7'),  
2.67 (m, 2H, H6, H6').

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) .δ(CDCl<sub>3</sub>):**

142.06 (C), 131.23 (C), 128.85 (2CH), 127.97 (CH), 127.58 (CH),  
126.93 (2CH), 126.17 (C), 116.25 (CH), 44.09 (CH<sub>2</sub>), 23.92 (CH<sub>2</sub>).

#### **IV.18.5- REACCIÓN CON 1,2-DI(2-PIRIDIL)-1,2-ETANODIONA 277.**

Una mezcla de 1,2-di(2-piridil)-1,2-etanodiona **277** (1g, 4.7mmol) y tosilhidrazina (1.85g, 9.9mmol) en etanol (50mL), se calentó a reflujo durante 8 horas, se diluyó con una solución de NaOH (7mL, 2N), la reacción se mantuvo a reflujo 2 horas.

El disolvente se concentró a vacío hasta (10-15mL) obteniéndose un precipitado que se filtró y se identificó como la 3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **279** (0.45g).

El filtrado se extrajo con éter (3x25mL), la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo que se purificó por cromatografía eluyendo con AcOEt/hexano, aislando la 3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **279** en la primera fracción (0.08g), en la segunda fracción se aisló la 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilmetanona **278** (0.081g, 8%).

#### **\*3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 279:**

**Rto:** 48%                      **p.f:** 262-264°C (EtOH). Lit. 254-255°C (EtOH),  
<60JOC304>

Los datos espectroscópicos no están descritos en la literatura.

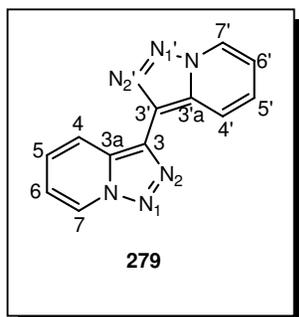
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>: 236.0810

Masa encontrada                      : 236.0806

#### **EM (I.E) m/z (%):**

236 (17), 180 (100).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.71 (ddd,  $J_1=6.99$ ,  $J_2=J_3=0.96$ Hz, 2H, H7, H7'), 8.62 (ddd,  $J_1=9.03$ ,  $J_2=J_3=1.11$ Hz, 2H, H4, H4'), 7.32 (ddd,  $J_1=9.03$ ,  $J_2=6.99$ ,  $J_3=0.96$ Hz, 2H, H5, H5'), 7.01 (ddd,  $J_1=J_2=6.99$ ,  $J_3=1.11$ Hz, 2H, H6, H6').

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

134.22 (2C), 131.02 (2C), 125.65 (2CH), 125.01 (2CH), 120.50 (2CH), 116.11 (2CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

3113, 1630, 1530, 1504, 1152, 1015, 755.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (EtOH):**

294.5 (5.36), 349.5 (5.29).

**\* 2-piridil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-ilmetanona 278:**

**Rto:** 8%                      **p.f:** 150-152°C (MeOH/H<sub>2</sub>O). Lit. 151°C (acetona),  
<57JCS4506>

Los datos espectroscópicos no están descritos en la literatura.

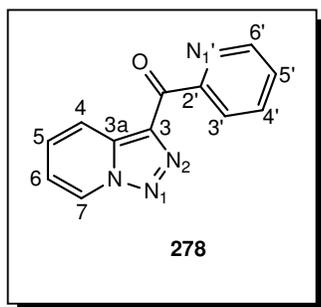
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O: 224.0698

Masa encontrada : 224.0695

**EM (I.E) m/z (%):**

224 (10), 196 (9), 168 (100), 140 (12), 78 (12).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.81 (m, 2H, H6', H7), 8.48 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=1.11Hz, 1H, H4), 8.33 (ddd, J<sub>1</sub>=7.71Hz, J<sub>2</sub>=J<sub>3</sub>=0.93Hz, 1H, H3'), 7.85 (ddd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.71Hz, J<sub>3</sub>=1.68Hz, 1H, H4'), 7.57 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=6.78Hz, J<sub>3</sub>=0.93Hz, 1H, H5), 7.44 (ddd, J<sub>1</sub>=7.71Hz, J<sub>2</sub>=4.68Hz, J<sub>3</sub>=1.11Hz, 1H, H5'), 7.15 (ddd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=6.78Hz, J<sub>3</sub>=1.11Hz, 1H, H6).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

185.40 (CO), 154.41 (C), 149.73 (CH), 136.77 (CH), 136.47 (C), 136.16 (C), 130.40 (CH), 126.36 (CH), 125.86 (CH), 125.42 (CH), 120.48 (CH), 117.04 (CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3077, 3030, 1655 (CO), 1626, 1514, 1418, 1229, 943, 770.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (EtOH):**

327 (4.18).

#### **IV.19- REACCIÓN DE LOS ALCOHOLES 249b, 273 y 274 EN MEDIO BASICO.**

##### ***PROCEDIMIENTO GENERAL:***

Una mezcla del alcohol correspondiente (mg, mmol) e hidróxido sódico (25mL, 2N) en EtOH (15mL), se calentó a reflujo. Finalizada la reacción se enfrió, se extrajo con diclorometano, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción en forma de aceite.

En la fase acuosa se detectó por RMN <sup>1</sup>H la presencia del ácido 2-piridil carboxílico o ácido benzoico correspondiente.

Las condiciones de purificación se dan por cada reacción.

##### **IV.19.1-REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDIN-7-IL-2-PIRIDILMETANOL 249b.**

**249b** (100mg, 0.42mmol). El crudo de la reacción se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano, aislando en la primera fracción la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1b** (16mg, 39%), posteriormente se aisló un compuesto en forma de aceite que se identificó como la 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **271b** (20mg, 48%) y finalmente se recupero el producto de partida **249b** (15mg).

**\* 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina 271b:**

**Rto:** 48%

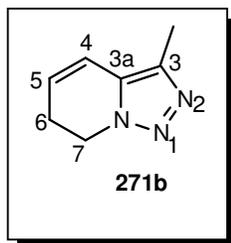
##### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: 135.0796

Masa encontrada : 135.0769

**EM (I.E) m/z (%):**

135 (100), 107 (70), 106 (81), 92 (19), 79 (90), 66 (83).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz).δ(CDCl<sub>3</sub>):**

6.36 (ddd,  $J_1=J_2=9.9$ ,  $J_3=1.8$ Hz, 1H, H4), 5.96 (ddd,  $J_1=J_2=9.9$ ,  $J_3=4.5$ Hz, 1H, H5), 4.32 (t,  $J_1=J_2=7.8$ Hz, 2H, H7), 2.57 (m, 2H, H6), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) .δ(CDCl<sub>3</sub>):**

132.20(C), 128.80(C), 125.59(CH), 115.08(CH), 43.86(CH<sub>2</sub>), 23.90(CH<sub>2</sub>), 9.84(CH<sub>3</sub>).

**IV.19.2- REACCIÓN CON FENIL-3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO-[1,5-a]PIRIDIN-7-ILMETANOL 273.**

**273** (30mg, 0.125mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano, aislando en la primera fracción la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1b** (2mg, 12%), posteriormente se aisló el producto esperado 3-metil-6,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **271b** (15mg, 86%) y finalmente se aisló el producto de partida **273** (9mg).

**IV.19.3- REACCIÓN CON 4-NITROFENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-7-ILMETANOL 274**

**274** (45mg, 0.16mmol). El crudo de la reacción es la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **1a** pura (10mg, 53%).

#### IV.20- LITIACIÓN DE 3,3'-BI[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA **279** Y REACCIÓN CON PICOLINATO DE ETILO

A una solución de 3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **279** (0.1g, 0.42mmol) en THF anhidro (100mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se le añadió n-BuLi en hexano (0.7mL, 2.5M, 4eq) con agitación, apareciendo un color rojo-intenso.

La mezcla se dejó a  $-40^{\circ}\text{C}$  2 horas, seguidamente el color cambia al naranja-amarillo, se añadió más n-BuLi (0,3mL, 2eq) y se dejó con agitación a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas y toda la noche a temperatura ambiente.

Al derivado lítico se añadió una solución de picolinato de etilo (0.2g, 1.32mmol) en THF anhidro (5mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$  en agitación y bajo nitrógeno y se continua la agitación 2 horas.

Se hidrolizó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se separaron las dos fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, se juntaron las dos fases orgánicas, la solución se secó, se filtró y se concentró dando lugar a un crudo de reacción (0.2g). El crudo se trató con AcOEt precipitando un sólido amarillo (0.1g), que se caracterizó como la 7,7'-di(2-piridilcarbonil)-3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **293**.

El filtrado se concentró y se purificó por cromatotron usando AcOEt/hexano, aislando en la primera fracción picolinato de etilo (0.078g), en la segunda fracción se aisló el compuesto 7,7'-di(2-piridilcarbonil)-3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **293** (0.017g) y finalmente el producto de partida **279** (0.005g).

\* 7,7'-di(2-piridilcarbonil)-3,3'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **293**.

**Rto:** 66%

**p.f:** 190-192 $^{\circ}\text{C}$  (AcOEt)

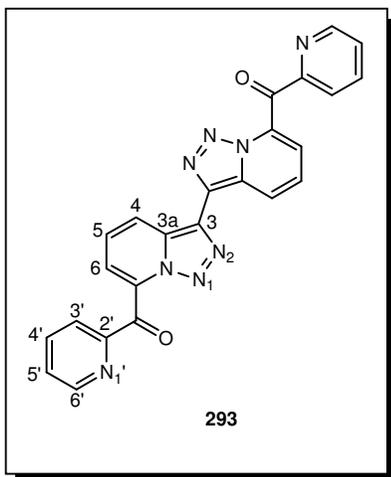
##### Masas de alta resolución:

Masa calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ : 390.1116

Masa encontrada para  $\text{M}^+ - 2\text{N}_2$  : 390.1137

**EM (I.E) m/z (%):**

300 (6), 272 (100), 271 (59), 243 (41), 194 (25), 166 (41), 78 (49).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.75 (dd,  $J_1=8.46\text{Hz}$   $J_2=1.5\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4</sub>), 8.43 (ddd,  $J_1=4.71\text{Hz}$ ,  $J_2=1.68\text{Hz}$ ,  $J_3=0.75\text{Hz}$ , 1H, H<sub>6'</sub>), 8.18 (d,  $J=7.71\text{Hz}$ , 1H, H<sub>3'</sub>), 7.91 (ddd, 3H,  $J_1=J_2=7.71\text{Hz}$ ,  $J_3=1.68\text{Hz}$ , 1H, H<sub>4'</sub>), 7.48-7.39 (m, 3H, H<sub>5'</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

186.46 (CO), 152.18 (C), 149.57 (CH), 138.11 (CH), 134.34 (C), 130.39 (C), 130.26 (C), 128.60 (CH), 126.91 (CH), 123.37(CH), 121.45 (CH), 118.71 (CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

3095, 3060, 2924, 2859, 1684 (CO), 1581, 1313, 1063, 743

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (EtOH):**

291 (3.93), 402 (3.61).

#### IV.21- LITIACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINAS **1a-d** Y REACCIÓN CON 2,6-PIRIDINDICARBOXILATO DE DIETILO.

##### **PROCEDIMIENTO GENERAL:**

A una solución de la correspondiente [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1a-d** (g, mmol) en tolueno seco (mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$  y bajo corriente de nitrógeno, se le añadió n-BuLi (mL, 2,5M en hexano) observándose la aparición de un color rojo intenso, se continuó agitando bajo las mismas condiciones durante 4 horas.

Al derivado lítico se le añadió 2,6-piridindicarboxilato de dietilo (g, mmol) en tolueno (mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se dejó en el baño frío toda la noche.

Después se hidrolizó con una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se separaron las fases orgánica y acuosa, la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se juntaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la solución se filtró y se concentró dando un crudo de reacción.

El crudo se trató con AcOEt precipitándose un sólido amarillo que se filtró y se identificó. El filtrado se concentró y el proceso de purificación se especifica seguidamente en cada reacción. Las cantidades de los reactivos utilizados se dan en la tabla II.

Tabla IV.2: *Cantidades de los reactivos utilizados en las reacciones de litiación de los triazolopiridinas 1a-d.*

Triazolopiridina (g, mmol)	n-BuLi (mL)	Tolueno (mL)	Reactivo/Tolueno (g, mmol/mL)
<b>1a</b> (1.5, 12.6)	6	50	(1.65, 7.4)/10
<b>1b</b> (1.5, 11.3)	5.5	50	(1.26, 5.65)/10
<b>1c</b> (1.5, 7.65)	3.7	50	(0.85, 3.82)/10
<b>1c</b> (1, 5.1)	2.7	40	(0.65, 2.5)/10
<b>1d</b> (0.5, 2.56)	1.4	30	(0.28, 1.28)/10

##### **VI.21.1- REACCIÓN CON [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1a.**

El crudo se trató con AcOEt, se precipitó un sólido amarillo que se filtró (0,7g) y se identificó como la [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil-2-piridilmetanona **280a**.

El filtrado se intentó purificar por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano aislando en las primeras fracciones productos de adición de n-BuLi al diester (207mg), posteriormente una mezcla compleja (600mg) que no pudo ser purificada, subiendo la polaridad se aisló una cantidad adicional de **280a** (300mg) y finalmente polímeros (500mg).

\* [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil-2-piridilmetanona **280a**

Rto: 37%

p.f: >300°C

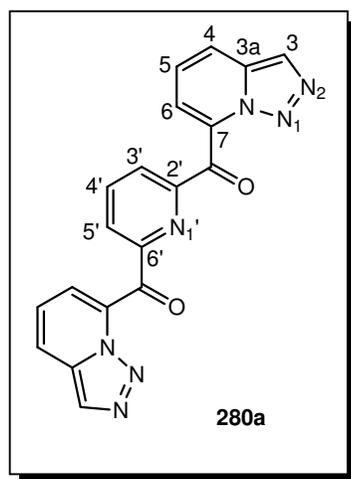
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 341.0786

Masa encontrada para M<sup>+</sup> -N<sub>2</sub> : 341.0847

**EM (I.E) m/z (%):**

341(94), 313(46), 285(51), 257(99,7), 256(100), 231(21), 230(27), 179(25), 140(24), 63(32).



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz)**

**δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.39 (d, J=7.89Hz, 2H, H3', H5'), 8.19 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.89Hz, 1H, H4'), 7.95 (s, 2H, H3), 7.62 (dd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 2H, H4), 6.98 (dd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=6.78Hz, 2H, H5), 6.81 (dd, J<sub>1</sub>=6.78Hz, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 2H, H6)

**δ (DMSO-d<sub>6</sub>):**

8.51 (m, 3H, H3', H4', H5'), 8.18 (s, 2H, H3), 7.98 (dd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=0.93Hz, 2H, H4), 7.18 (dd, J<sub>1</sub>=8.85Hz, J<sub>2</sub>=6.78Hz, 2H, H5), 6.96 (dd, J<sub>1</sub>=6.78Hz, J<sub>2</sub>=0.93Hz, 2H, H6).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ (DMSO-d<sub>6</sub>):**

186.90 (CO), 151.22 (C), 140.35 (CH), 133.17 (C), 132.57 (C), 125.79 (CH), 124.71 (CH), 123.69 (CH), 120.61 (CH), 117.72 (CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ):**  
1694 (CO), 1328, 1058, 843, 808, 748.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm)log  $\epsilon$  (EtOH):**  
290.5(3.87), 358(3.61).

### **VI.21.2- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDINA 1b.**

El crudo se trató con AcOEt, se precipitó un sólido amarillo que se filtró (0,65g) y se identificó como la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]-piridin-7-il-6-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridil metanona **280b**.

El filtrado se purificó por cromatografía de Flash 40 eluyendo con AcOEt/hexano aislando en las primeras fracciones productos de adición de *n*-BuLi al diester (160mg), posteriormente el producto de partida **1b** (150mg), subiendo la polaridad se aisló una mezcla compleja (500mg) que no pudo ser purificada y finalmente una cantidad adicional del compuesto **280b** (150mg).

**\* 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilcarbonil)-2-piridilmetanona 280b:**

**Rto:** 40%                      **p.f.:** >300°C

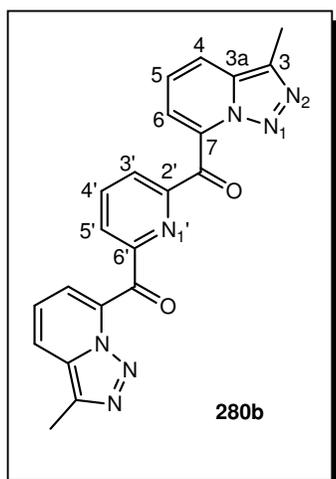
Masas de alta resolución:

Masa calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_2$ : 398,1365

Masa encontrada para  $\text{M}^+ + 1$  : 398,1367

EM (I.E) m/z (%):

398(0.1), 370(11), 369(42), 341(67), 340(100), 301(30), 104(41), 77(22).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.36 (d, J=7.71Hz, 2H, H3', H5'),  
 8.16 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.71Hz, 1H, H4'),  
 7.52 (dd, J<sub>1</sub>=8.64Hz, J<sub>2</sub>=1.32Hz, 2H,  
 H4), 6.88 (dd, J<sub>1</sub>=8.64Hz, J<sub>2</sub>=6.78Hz,  
 2H, H5), 6.81 (dd, J<sub>1</sub>=6.78Hz,  
 J<sub>2</sub>=1.32Hz, 2H, H6), 2.54 (s, 6H,  
 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

187.01 (CO), 152.31 (C), 139.37 (CH), 134.72 (C), 134.01 (C), 131.94 (C), 127.82 (CH), 123.06 (CH), 120.05 (CH), 119.11 (CH), 10.80 (CH<sub>3</sub>).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

1691 2CO), 1320, 745.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (EtOH):**

290(3.95), 377.5(3.74).

En otro ensayo se aisló además un compuesto que se identificó como el (1Z, 3Z)-1-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **284**.

\* (1Z, 3Z)-1-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno **284**:

**Rto:** 14%

**p.f:** 190-192°C (AcOEt/hexano)

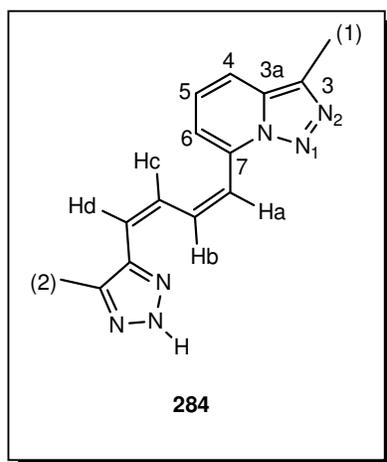
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub> +1: 266.1279

Masa encontrada para M<sup>+</sup> + 1 : 266.1272

**E.M (I.E) m/z (%):**

266(100), 238(42), 237(52), 209(57), 195(35), 168(52), 154(58), 142(44), 77(23).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

7.84 (dd,  $J_1=11.87$ ,  $J_2=11.68$ Hz, 1H, Hb), 7.52 (d,  $J=8.67$ Hz, 1H, H4), 7.28 (d,  $J=11.87$ Hz, 1H, Ha), 7.17 (dd,  $J_1=8.67$ ,  $J_2=6.78$ Hz, 1H, H5), 7.04 (d,  $J=6.78$ Hz, 1H, H6), 6.75 (ddd,  $J_1=11.5$ ,  $J_2=11.5$ ,  $J_3=1.14$ Hz, 1H, Hc), 6.37 (ddd,  $J_1=11.49$ ,  $J_2=1.32$ ,  $J_3=1.14$ Hz, 1H, Hd), 2.6 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(1)), 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(2))

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

135.03 (C), 134.08 (C), 132.88 (CH), 132.13 (C), 129.10, 126.17 (CH), 123.65 (CH), 121.38 (CH), 120.17 (CH), 116.41 (CH), 116.13 (CH), 10.48 (CH<sub>3</sub>(1)), 9.62(CH<sub>3</sub>(2)).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

3478(ancho, NH), 3150, 3042, 2965, 2901, 1623, 1540, 1437, 1145, 962, 796, 769.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (EtOH):**

317(4.14), 360.5(4.22)

#### **IV.21.3- REACCIÓN CON 3-(2-PIRIDIL)[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]-PIRIDINA 1c.**

El crudo se trato con AcOEt precipitándose un sólido amarillo que se filtró (0,3g) y se identificó como la 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil)-2-piridilmetanona **286** con 27% de rendimiento. El filtrado se purificó por cromatotron eluyendo con AcOEt/hexano aislando en la primera fracción productos de adición de n-BuLi al diester (210mg), recuperando en la segunda fracción el producto de partida **1c** (671mg), en la tercera fracción se aisló un sólido blanco (140mg) que se identificó como la 3-(2-piridil)-7-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-4,7-dihidro [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **287**, posteriormente se aisló el dímero **290** (65mg) y finalmente una mezcla compleja (165mg).

En otra experiencia, el crudo se trató con AcOEt precipitándose el compuesto 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil)-2-piridilmetanona **286** (0.6g). El filtrado se purificó por cromatotron aislando en la primera fracción el producto de partida **1c** (100mg), en la segunda fracción una mezcla compleja (149mg) que no pudo ser purificada, posteriormente se aisló una cantidad adicional del compuesto **286** (100mg) y finalmente polímeros.

**\* 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil carbonil)-2-piridilmetanona 286:**

**Rto:** 58%                      **p.f:** >300°C

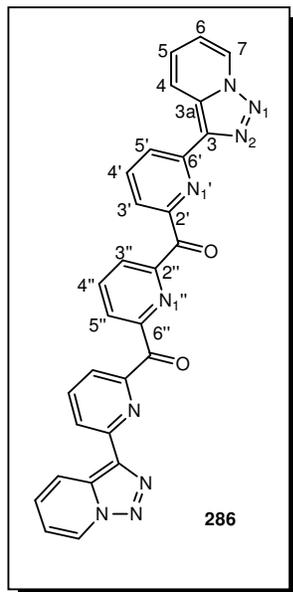
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>29</sub>H<sub>17</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub>: 523.1505

Masa encontrada : 523.1489

#### **EM (I.E) m/z (%):**

523(10), 495 (26), 467(50), 566(100), 438(8), 389(17), 333(8), 243(6), 167(15), 78(3).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.63 (d, J=6.99Hz, 2H, H7), 8.37 (dd, J<sub>1</sub>=7.92, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 2H, H3'), 8.22 (dd, J<sub>1</sub>=8.28, J<sub>2</sub>=1.32Hz, 2H, H3'', H5''), 8.12 (m, 3H, H4 y H4''), 7.97 (dd, J<sub>1</sub>=7.71, J<sub>2</sub>=1.14Hz, 2H, H5'), 7.72 (dd, J<sub>1</sub>=7.92, J<sub>2</sub>=7.71Hz, 2H, H4'), 7.15 (ddd, J<sub>1</sub>=8.85, J<sub>2</sub>=6.78, J<sub>3</sub>=0.75Hz, 2H, H5), 6.89 (dd, J<sub>1</sub>=6.99, J<sub>2</sub>=6.78, J<sub>3</sub>=1.32Hz, 2H, H6).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

192.36 (CO), 154.69 (C), 152.65 (C), 151.43 (C), 137.71 (CH), 137.29 (CH), 132.21 (C), 126.88 (CH), 126.53 (CH), 125.18 (CH), 123.53 (CH), 123.42 (CH), 120.42 (CH), 116.03 (CH).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3125, 1684(CO), 1594, 1528, 1323, 1238, 1158, 1043, 993, 748.

**UV λ<sub>máx</sub> (nm) log ε (EtOH):**

297.5(4.90), 326(4.87).

\* **3-(2-piridil)-7-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-3-il-2-piridil)-4,7-dihidro[1,2,3]triazolo[1,5-a] piridina 290:**

**Rto:** 10%

**p.f:** 252-254°C (AcOEt)

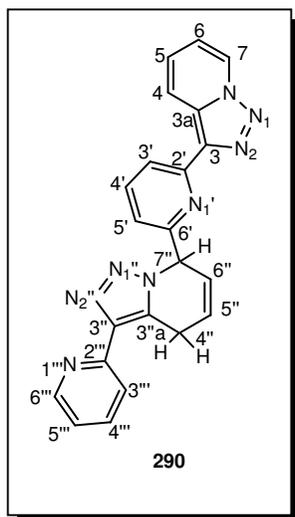
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>: 392.1497

Masa encontrada : 392.1526

**EM (I.E) m/z (%):**

392(96), 364(30), 336(43), 335(100), 308(23), 258(42), 231(50), 229(12), 197(59), 168(25), 142(16), 78(13).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.63 (ddd,  $J_1=6.96$ ,  $J_2=J_3=0.93$ Hz, 1H, H7), 8.57 (ddd,  $J_1=4.92$ ,  $J_2=J_3=0.96$ Hz, 1H, H6'''), 8.31 (ddd,  $J_1=8.85$ ,  $J_2=J_3=0.93$ Hz, 1H, H4), 8.21 (m, 2H, H3''', H3'), 7.73 (dd,  $J_1=7.74$ ,  $J_2=7.71$ Hz, 1H, H4'''), 7.65 (dd,  $J_1=J_2=7.92$ Hz, 1H, H4'), 7.43 (m, 1H, H6''), 7.17 (ddd,  $J_1=7.53$ ,  $J_2=4.92$ ,  $J_3=1.11$ Hz, 1H, H5'''), 7.03 (ddd,  $J_1=8.85$ ,  $J_2=6.6$ ,  $J_3=0.93$ , 1H, H5), 6.89 (ddd,  $J_1=6.96$ ,  $J_2=6.78$ ,  $J_3=1.32$ Hz, 1H, H6), 6.68 (d,  $J=7.71$ Hz, 1H, H5'), 6.07 (m, 2H, H5'', H7''), 3.24 (m, 2H, H4'')

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

157.12 (C), 151.69 (C), 149.44 (CH), 141.60 (C), 137.64 (CH), 136.90 (C), 136.68 (CH), 131.99 (C), 131.04 (C), 126.43 (2CH), 125.15 (CH), 122.39 (CH), 121.13 (CH), 120.85 (CH), 119.58 (CH), 118.62 (CH), 118.03 (CH), 115.86 (CH), 59.01 (CH), 30.79 (CH<sub>2</sub>).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

1624, 1599, 1569, 1533, 1493, 799, 738.

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) log  $\epsilon$  (EtOH):**

298.5(4.35), 329(4.10).

#### IV.21.4-REACCIÓN CON 3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDINA 1d.

El crudo se trato con AcOEt precipitándose un sólido amarillo fluorescente (500mg) que se identificó como 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-carbonil-2-piridil-metanona **280d**.

\* 3-fenil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-6-(3-fenil[1,2,3]triazolo [1,5-*a*]piridin-7-il-carbonil-2-piridil-metanona **280d**:

**Rto:** 75%

**p.f:** 235-237°C (AcOEt).

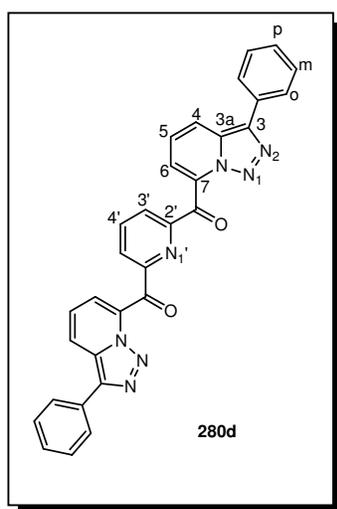
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>31</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: 493.1539

Masa encontrada para M<sup>+</sup>-N<sub>2</sub> : 493.1542

#### **EM (I.E) m/z (%):**

493(100), 465(40), 464(42), 437(12), 271(8), 243(6), 166(8).



#### **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.40 (d, J=7.78Hz, 2H, H3', H5'),  
 8.18 (dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.78, 1H, H4'),  
 7.83-7.80 (m, 4H, H<sub>o</sub>), 7.71-7.67  
 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 7.51-7.45 (m, 4H,  
 H<sub>m</sub>), 7.40-7.36 (m, 2H, H<sub>p</sub>), 6.79-  
 6.77 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

186.77 (CO), 151.71 (CH), 138.99(C), 137.54 (C), 134.43 (C), 131.03 (C), 129.94 (C), 129.22 (CH), 128.27 (CH), 127.32 (CH), 126.56 (CH), 124.87 (CH), 120.09 (CH), 117.66 (CH)

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3065, 1694(CO), 1313, 1058, 698

**UV  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm)  $\log \epsilon$  (EtOH):**

294(4.91), 391(3.74)

## IV.22- REACCIÓN DE APERTURA DEL ANILLO DE TRIAZOL EN LOS LIGANDOS 280a,b,d y 286.

### ***PROCEDIMIENTO GENERAL:***

#### ***Procedimiento A:***

Una suspensión de los compuestos **280a,b,d** y **286** (mg, mmol: ver tabla IV.3) y  $\text{SeO}_2$  (3eq) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (mL, M), se calentó a reflujo ( $\sim 100^\circ\text{C}$ ) durante 24 horas. Después se enfrió la mezcla, se neutralizó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la solución se filtró y se evaporó el disolvente dando un producto prácticamente puro.

**Tabla IV.3:** Condiciones de reacción de apertura de los ligandos **280a,b,d** y **286** con  $\text{SeO}_2$ .

Sustrato (mg, mmol)	$\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ (mg, mmol)/(mL, M)	T(h)/T( $^\circ\text{C}$ )
<b>280a</b> (50, 0.13)	(45, 0.4)/(10, 2.5)	24/100
<b>280b</b> (50, 0.12)	(42, 0.37)/(10, 2.5)	24/100
<b>286</b> (50, 0.095)	(32, 0.29)/(10, 2.5)	24/100
<b>280d</b> (50, 0.096)	(33, 0.29)/(10, 3)	24/100

#### ***Procedimiento B:***

Una suspensión de los compuestos **280a,b,d** y **286** (mg, mmol: ver tabla IV.4) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (mL, M), se calentó a reflujo ( $\sim 100^\circ\text{C}$ ) durante 24 horas. Después se enfrió la mezcla, se neutralizó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , los extractos orgánicos se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), la solución se filtró y se evaporó el disolvente dando un producto prácticamente puro.

**Tabla IV.4:** Condiciones de reacción de apertura de los ligandos **280a,b,d** y **286** con  $H_2SO_4$ .

Sustrato (mg, mmol)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mL, M)	T(h)/T(°C)
<b>286</b> (50, 0.095)	(10, 2.5)	24/100
<b>280d</b> (40, 0.076)	(10, 4)	24/100

**IV.22.1- REACCIÓN CON [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-7-IL-6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-7-ILCARBONIL-2-PIRIDILMETANONA 280a.**

**Procedimiento A:**

El crudo de la reacción es un sólido blanco escamoso que se caracterizó como el compuesto 6-hidroximetil-2-piridil-6-(6-hidroximetil-2-piridilcarbnilo)-2-piridilmetanona **300** con 100% de rendimiento.

\* **6-hidroximetil-2-piridil-6-(6-hidroximetil-2-piridilcarbnilo)-2-piridilmetanona 300.**

**p.f:** 92-94°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano)

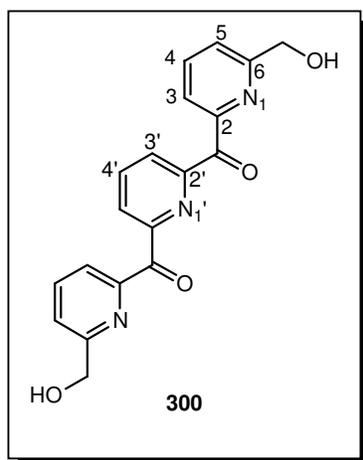
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 349.1062

Masa encontrada : 349.1096

**EM (I.E) m/z (%):**

349(3), 289(51), 271(27), 243(18), 211(10), 182(100), 167(63), 128(11), 105(78), 77(91).

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.14(d, J=8.4Hz, 2H, H3', H5'), 8.00(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8.4Hz, 1H, H4'), 7.89(d, J=7.5Hz, 2H, H3), 7.69(dd, J<sub>1</sub>=7.8, J<sub>2</sub>=7.5Hz, 2H, H4), 7.36(d, J=7.8Hz, 2H, H5), 4.66(s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.89(s<sub>a</sub>, 2H, OH).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

191.73(CO), 159.18(C), 153.47(C), 152.37(C), 137.62(CH), 137.16(CH), 127.09(CH), 124.21(CH), 123.50(CH), 64.21(CH<sub>2</sub>).

**IR KBr ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):**

3426(OH, ancha), 1681(CO), 1587, 1450, 1331, 1070, 992, 754.

**IV.22.2- REACCIÓN CON 3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]-PIRIDIN-7-IL-6-(3-METIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-7-IL CARBONIL)-2-PIRIDILMETANONA 280b.**

**Procedimiento A:**

El crudo de la reacción es un aceite amarillo prácticamente puro que se caracterizó como la 6-(1-hidroxietil)-2-piridil-6-[6-(1-hidroxietil)-2-piridilcarbonilo]-2-piridilmetanona **301** con 100% de rendimiento.

\* **6-(1-hidroxietil)-2-piridil-6-[6-(1-hidroxietil)-2-piridilcarbonilo]-2-piridilmetanona 301.**

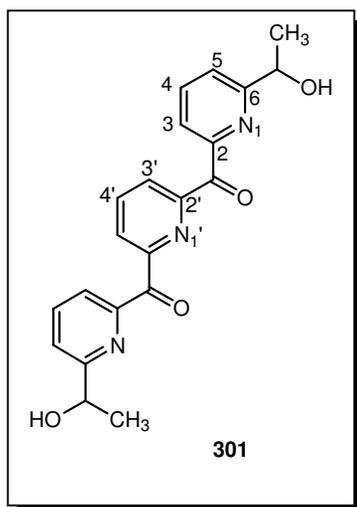
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 377.1375

Masa encontrada : 377.1323

**EM (I.E) m/z (%):**

377(100), 362(43), 344(31), 316(27), 288(7), 227(68), 122(13), 104(38), 78(30)



**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.14(d, J=8.4Hz, 2H, H3', H5'),  
 8.01(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=8.4Hz, 1H, H4'),  
 7.92(d, J=7.5Hz, 2H, H3),  
 7.74(dd, J<sub>1</sub>=7.8, J<sub>2</sub>=7.5Hz, 2H, H4),  
 7.39(d, J=7.8Hz, 2H, H5),  
 4.81(c, J=6.6Hz, 1H, CH), 4.80(c, J=6.6Hz, 1H, CH),  
 4.14(s<sub>a</sub>, 2H, OH), 1.37(d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>),  
 1.35(d, J=6.6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

191.76(CO), 162.91(C), 153.68(C), 152.02(C), 137.40(CH), 137.37(CH), 126.99(CH), 123.85(CH), 122.84(CH), 68.97(CH-OH), 23.92(CH<sub>3</sub>).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3387(OH, ancha), 2974, 1681(CO), 1586, 1448, 1393, 1118, 992, 753.

**IV.22.3- REACCIÓN CON 6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDIL-6-(6-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-*a*]PIRIDIN-3-IL-2-PIRIDILCARBONIL)-2-PIRIDILMETANONA 286.**

Tanto por el procedimiento A como por el procedimiento B se obtiene el mismo compuesto. El crudo de las ambas reacciones es un aceite prácticamente puro que se cristalizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano como un sólido amarillo y se caracterizó como la 2-piridil-6-{6-[6-(2-piridilcarbonil)-2-piridilcarbonil]-2-piridilcarbonil}-2-piridilmetanona **296** con 100% de rendimiento.

**\*6-(2-piridilcarbonil)-2-piridil-6-[6-(2-piridilcarbonil)-2-piridilcarbonil]-2-piridilmetanona 296**

**p.f:** 112-114°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano)

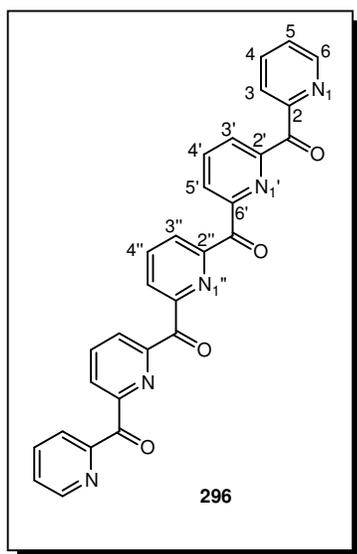
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$ : 499.1280

Masa encontrada : 499.1359

**EM (I.E)  $m/z$  (%):**

499(27), 366(26), 365(30), 337(9), 288(16), 231(8), 155(17), 78(100)

**RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.61 (ddd,  $J_1=4.71$ ,  $J_2=1.68$ ,  $J_3=0.75\text{Hz}$ , 2H, H6), 8.20 (d,  $J=7.92\text{Hz}$ , 4H, H3', H3'', H5''), 8.17 (dd,  $J_1=7.92$ ,  $J_2=1.14\text{Hz}$ , 2H, H5'), 8.03 (ddd,  $J_1=7.71$ ,  $J_2=1.89$ ,  $J_3=0.75\text{Hz}$ , 2H, H3), 7.95 (dd,  $J_1=J_2=7.92\text{Hz}$ , 2H, H4'), 7.86 (dd,  $J_1=J_2=7.91\text{Hz}$ , 1H, H4''), 7.68 (ddd,  $J_1=J_2=7.71$ ,  $J_3=1.68\text{Hz}$ , 2H, H4), 7.33 (ddd,  $J_1=7.71$ ,  $J_2=4.71$ ,  $J_3=1.14\text{Hz}$ , 2H, H5).

**RMN <sup>13</sup>C (75.4MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

191.72 (CO), 191.22 (CO), 153.47 (C), 153.26 (C), 153.07 (C), 152.83 (C), 149.17 (CH), 137.61 (CH), 137.25 (CH), 136.59 (CH), 127.74 (CH), 127.71 (CH), 127.56 (CH), 126.52 (CH), 125.96 (CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):**

1687(CO), 988, 738.

**IV.22.4- REACCIÓN CON 3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-7-IL-6-(3-FENIL[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDIN-7-IL CARBONIL-2-PIRIDILMETANONA 280d.**

**Procedimiento A:**

Se obtiene una mezcla de dos productos que se purifico por cromatotron aislando en la primera fracción un aceite amarillo que se cristalizó en eter/hexano y se identifico como el 6-[6-(6-benzoil-2-

piridilcarbonil)-2-piridilcarbonil]-2-piridilfenilmetanona **298** con 17% de rendimiento, en la segunda fracción se aisló un aceite amarillo que se caracterizó como el 6-hidroxi(fenil)metil-2-piridil-6-[6-hidroxi(fenil)metil-2-piridilcarbonil]-2-piridilmetanona **299** con 14% de rendimiento.

### **Procedimiento B:**

Se obtiene el alcohol 6-hidroxi(fenil)metil-2-piridil-6-[6-hidroxi(fenil)metil-2-piridilcarbonil]-2-piridilmetanona **299** con 100% de rendimiento.

### **\*6-hidroxi(fenil)metil-2-piridil-6-[6-hidroxi(fenil)metil-2-piridilcarbonil]-2-piridilmetanona 299:**

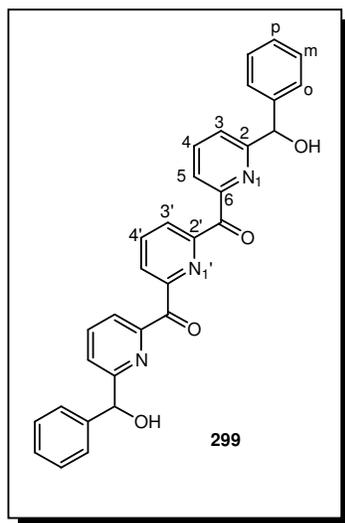
#### **Masas de alta resolución:**

Masa calculada para C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 501.1688

Masa encontrada : 501.1670

#### **EM (I.E) m/z (%):**

501(4), 497(54), 422(5), 316(6), 271(16), 231(4), 182(100), 154(8), 77(46).



#### **RMN <sup>1</sup>H (300MHz) δ(CDCl<sub>3</sub>):**

8.12(dd, J<sub>1</sub>=7.8, J<sub>2</sub>=3.6Hz, 2H, H3', H5'), 8.01(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.8Hz, 1H, H4'), 7.93(dd, J<sub>1</sub>=7.8, J<sub>2</sub>=3.6Hz, 2H, H5), 7.64(dd, J<sub>1</sub>=J<sub>2</sub>=7.8Hz, 2H, H4), 7.23-7.16(m, 12H, H3, Ho, Hm, Hp), 5.65(d, J=4.2Hz, 2H, CH-OH), 4.93(s<sub>a</sub>, 2H, OH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

191.54(CO), 191.50(CO), 160.80(C), 160.75(C), 153.79(C), 153.73(C),  
151.66(C), 142.49(C), 137.57(CH), 137.55(CH), 137.40(CH),  
137.38(CH), 128.55(CH), 127.91(CH), 127.11(CH), 127.07(CH),  
127.02(CH), 126.99(CH), 124.40(CH), 124.36(CH), 123.99(CH),  
75.06(CH), 75.02(CH-OH).

(todas las señales están desdobladas, mezcla diastereoisómeros).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3426(OH, ancha), 2923, 1681(CO), 1584, 1450, 1310, 1056, 992, 753,  
700.

\* **6-[6-(6-benzoil-2-piridilcarbonil)-2-piridilcarbonil]-2-piridilfenil  
metanona 298:**

**p.f:** 42-44°C (eter/hexano)

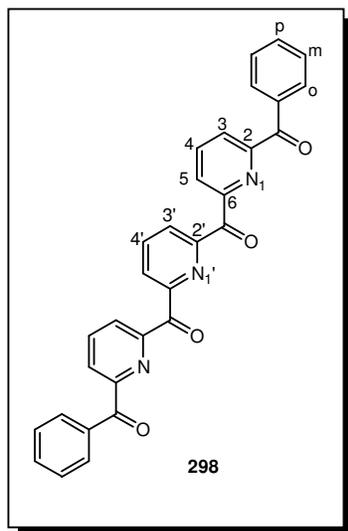
**Masas de alta resolución:**

Masa calculada para  $\text{C}_{31}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ : 497.1375

Masa encontrada : 497.1302

**EM (I.E) m/z (%):**

497(57), 469(3), 364(3), 287(10), 231(3), 182(100), 154(6), 77(49)

**RMN  $^1\text{H}$  (300MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

8.17 (d,  $J=7.89\text{Hz}$ , 2H,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{5'}$ ),  
8.15-8.10 (m, 4H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 7.97-  
7.89 (m, 7H,  $\text{H}_o$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_4'$ ), 7.42-  
7.36 (m, 2H,  $\text{H}_p$ ), 7.24-7.19 (m,  
4H,  $\text{H}_m$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75.4MHz)  $\delta(\text{CDCl}_3)$ :**

192.13 (CO), 191.87 (CO), 153.99 (C), 153.42 (C), 152.56 (C),  
137.95(CH), 137.58 (CH), 135.45 (C), 133.11 (CH), 131.25 (CH),  
127.94 (CH), 127.28 (CH), 127.22 (CH), 127.14 (CH).

**IR KBr  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

2924, 1666(CO), 1325, 1261, 1020, 738, 692, 633.

## IV.23- REACCIONES DE COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO 252b

### IV.23.1- COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO 252b CON Cu(II) Y Zn(II)

A 10mL de una disolución etanólica ( $1.002595 \cdot 10^{-4}$  mol/L) del ligando **252b** se le añaden 100 $\mu$ L de una solución etanólica ( $9.89 \cdot 10^{-4}$  mol/L) de  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  o ( $1.015 \cdot 10^{-3}$  mol/L) de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  y se registran los espectros de UV y de fluorescencia. Sucesivamente se le va añadiendo nuevas porciones 100 $\mu$ L de la solución de la sal metálica y se registran de nuevo los espectros en cada caso hasta que las señales no cambian.

### IV.23.2- INTERACCIÓN DEL COMPLEJO DE $[\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2]$ (1:1) 302 CON ANIONES

*1- Preparación del complejo 302  $[\text{LZn}(\text{ClO}_4)_2]$  (L=3-metil-7,9-di(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-d]pirimidina 252b)*

A una disolución del ligando **252b** ( $1.002595 \cdot 10^{-4}$  mol/L) en 10mL EtOH se añadió 1mL de una solución etanólica de  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$  ( $1.015 \cdot 10^{-3}$  mol/L).

*2- Interacción con diferentes aniones*

A 10mL de la disolución etanólica del complejo **302** recientemente preparado se le añaden 100 $\mu$ L de una solución etanólica de diferentes sales  $\text{NaNO}_3$  ( $1.002094$  mol/L),  $\text{NaNO}_2$  ( $0.100061$  mol/L),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ( $1.051112 \cdot 10^{-2}$  mol/L),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ( $9.933872 \cdot 10^{-3}$  mol/L) y aminoácidos aspártico ( $1.039820 \cdot 10^{-2}$  mol/L), glutámico ( $9.651328 \cdot 10^{-3}$  mol/L), fenilalanina ( $9.825655 \cdot 10^{-3}$  mol/L) y se registra el espectro de fluorescencia. Sucesivamente se le va añadiendo nuevas porciones 100 $\mu$ L de la solución de la sal metálica y se registra el espectro de fluorescencia en cada caso hasta que las señales no cambian. Los resultados obtenidos se recogen en las tablas IV.5-IV.12 del anexo.

Para determinar las constantes de complejación se empleó la ecuación:

$$I = I_0 + (I_{lim} + I_0) / 2 \{ 1 + C_M / C_L + 1 / K_S C_L - [ (1 + C_M / C_L + 1 / K_S C_L)^2 - 4 C_M / C_L ]^{1/2} \}$$

<B-2001MI-17>

(I: Intensidad de fluorescencia,  $I_0$ : Intensidad inicial,  $I_{lim}$ : Intensidad límite,  $C_M$ : Concentración del metal,  $C_L$ : Concentración del ligando,  $K_S$ : Constante de la formación del complejo).

#### **IV.24- COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO 261 CON $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$**

A una solución de 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanona **261** (45mg, 0.15mmol) en (30mL) de EtOH (solución amarilla), se añadió una solución de nitrato de cobre(II) 3-hidrato ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) (40mg, 0.16mmol) en (10mL) de agua.

La solución resultante de color verde se dejó tapada a temperatura ambiente, después de un tiempo aparecieron unos cristales de color verde que se separaron por filtración y se recrystalizaron en MeOH obteniéndose unos nuevos cristales verde esmeralda, de los que se hizo un análisis de difracción de rayos X. Los datos de este análisis están recogidos en el anexo.

#### **IV.25- COMPLEJACIÓN DEL LIGANDO 270 CON LOS METALES Ag(I) Y Zn(II)**

##### *1- Con Ag(I):*

A una solución del ligando **270** (0.1g,  $3.2 \times 10^{-4}$  mol) en (10mL) de  $\text{CHCl}_3$  desgasificado, se añadió una solución de AgOTf (0.08g,  $3.2 \times 10^{-4}$ ) en (10mL)  $\text{CH}_3\text{CN}$  precipitándose un sólido. La mezcla se dejó en agitación a reflujo con más  $\text{CHCl}_3$  (20mL) durante 5 horas, se filtró obteniéndose un sólido amarillo lechoso que se identificó como el complejo **307**.

##### *2- Con Zn(II):*

A una solución del ligando **270** (0.02g,  $6.4 \times 10^{-5}$  mol) en (15mL) de  $\text{CHCl}_3$ , se añadió una solución de  $\text{ZnCl}_2$  en éter (2mL), el color cambia del amarillo pálido al amarillo lechoso, precipitándose un sólido que se identificó como el complejo.

## IV.26- ANEXO

**Tabla IV.5:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de nitrato*

<b>C nitrato</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,07400862
0,000910167	0,08919432
0,001818682	0,09323091
0,00272555	0,09568035
0,003630775	0,09885129
0,004534362	0,10085308
0,005436315	0,10435375
0,006336638	0,106493
0,007235336	0,11062544
0,008132413	0,11517007
0,009027874	0,11681915

**u. a.:** unidades arbitrarias

**Tabla IV.6:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de nitrito*

<b>C nitrito</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,06257077
0,000226895	0,18310783
0,000452764	0,25248856
0,000677613	0,28959012
0,00090145	0,31612645
0,00112428	0,34685053
0,001346111	0,36497498
0,001566949	0,37583618
0,001786802	0,3951311
0,002005675	0,41040183
0,002223576	0,41799191
0,00244051	0,42732453
0,002656484	0,43321202
0,002871505	0,44676962

**Tabla IV.7:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de fosfato*

<b>C fosfato</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,07741258
9,0225E-06	0,07921946
1,8029E-05	0,07874798
2,7018E-05	0,07902511
3,5992E-05	0,08316357
4,4949E-05	0,11326185
5,389E-05	0,14626141
6,2815E-05	0,21317841
7,1724E-05	0,2653638
8,0617E-05	0,3514381
8,9494E-05	0,45271118
9,8354E-05	0,55283801
0,0001072	0,64530779
0,00011603	0,71158247
0,00012484	0,75474371
0,00013364	0,78444001
0,00014242	0,81607414
0,00015119	0,83790047
0,00015994	0,86545676
0,00016867	0,87367988
0,00017739	0,88320213
0,00018609	0,88861744
0,00019478	0,89683065
0,00020345	0,90495934
0,00021211	0,91550534
0,00022075	0,91885767
0,00022938	0,92006102

**Tabla IV.8:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de sulfato*

<b>C sulfato</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,08073871
9,5469E-06	0,08222586
1,9076E-05	0,08538726
2,8589E-05	0,0895975
3,8084E-05	0,0950487
4,7562E-05	0,09810382
5,7022E-05	0,10568923
6,6466E-05	0,10822264
7,5892E-05	0,11389771
8,5302E-05	0,12136284
9,4695E-05	0,12974772
0,0001181	0,16223872
0,0001414	0,20108878
0,0001877	0,24696367
0,00023358	0,29045904
0,00027906	0,32705177
0,00032413	0,35794868
0,00036881	0,39120026
0,0004131	0,4187002
0,000457	0,441977
0,00050053	0,46502311
0,00054368	0,48931464
0,00058646	0,50154937
0,00062887	0,54686571
0,00067092	0,55217482
0,00071262	0,56211979
0,00075396	0,57873272

**Tabla IV.9:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de cloruro*

<b>C cloruro</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,08777198
4,0843E-05	0,10695337
8,1663E-05	0,1412288
0,00012246	0,1820546
0,00016324	0,21226111
0,00020399	0,23200036
0,00024472	0,2479951
0,00028543	0,26566205
0,00032612	0,27390403
0,00036679	0,28437423
0,00040743	0,2975483
0,00054275	0,3178638
0,00067782	0,33593961
0,00081265	0,34160639
0,00094723	0,35589162
0,00108157	0,3650684
0,00121567	0,38040736
0,00134953	0,38397437

**Tabla IV.10:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de glutámico*

<b>C glutámico</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,06462725
8,76597E-06	0,0695945
1,7516E-05	0,06938785
6,10292E-05	0,08020372
0,000104151	0,09656
0,000146887	0,12500752
0,000189242	0,16552635
0,000231221	0,21708242
0,000272829	0,27529104

0,000314071	0,32807548
0,000354953	0,37504606
0,000395477	0,41501413
0,00043565	0,45044468
0,000475476	0,47680738
0,000514959	0,50176899
0,000554104	0,52872551
0,000592914	0,54235653
0,000631395	0,55499722
0,000669551	0,56676167

**Tabla IV.11:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de aspártico*

<b>C aspártico</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,06029768
4,70507E-05	0,06537409
9,36774E-05	0,08904296
0,000139886	0,13078874
0,000185682	0,20665333
0,000231071	0,30714775
0,000276058	0,40978392
0,000320649	0,50124067
0,000364849	0,56063412
0,000408663	0,6181104
0,000452096	0,66216303
0,000495152	0,6877614
0,000537838	0,71514113
0,000580157	0,73523371
0,000622114	0,73940412
0,000663715	0,75333001
0,000704962	0,75488079

**Tabla IV.12:** *Intensidad de fluorescencia del complejo en presencia de concentración creciente de fenilalanina*

<b>C fenilalanina</b>	<b>I(u. a.)</b>
0	0,07641281
4,446E-05	0,08828339
8,85194E-05	0,10889163
0,000132184	0,12960184
0,000175458	0,15038856
0,000218348	0,17010869
0,000260858	0,19824171
0,000302994	0,22122005
0,00034476	0,24383195
0,000386161	0,27220733
0,000427202	0,30337526
0,000467888	0,33387248
0,000508224	0,36357361
0,000548213	0,3908997
0,00058786	0,41375718
0,000627169	0,43889109
0,000666146	0,47762944
0,000704794	0,50032228
0,000743117	0,52110711
0,000781119	0,54100117
0,000818805	0,56644526
0,000856177	0,5797792

**Tabla IV.13-** Crystal data and structure refinement for ptpcopy2.

Identification code	ptpcopy2	
Empirical formula	C72 H72 Cu4 N24 O28	
Formula weight	1975.70	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Tetragonal	
Space group	I4(1)/a	
Unit cell dimensions	a = 23.089(3) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 23.089(3) Å	$\beta = 90^\circ$ .
	c = 14.463(3) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	7710(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.702 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.192 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	4048	
Crystal size	0.42 x 0.12 x 0.10 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	5.29 to 28.29°.	
Index ranges	-29<=h<=30, -24<=k<=30, -19<=l<=18	
Reflections collected	27774	
Independent reflections	4765 [R(int) = 0.0771]	
Completeness to theta = 28.29°	99.3 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	4765 / 267 / 304	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.015	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0441, wR2 = 0.1005	
R indices (all data)	R1 = 0.0737, wR2 = 0.1132	
Largest diff. peak and hole	0.384 and -0.567 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabla IV.14-** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ), for ptpcopy2.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cu	9541(1)	3022(1)	5452(1)	20(1)
N(1)	8980(1)	4339(1)	5684(2)	26(1)
N(2)	8960(1)	3803(1)	5370(2)	25(1)
N(8)	8422(1)	4488(1)	5839(2)	25(1)
N(1')	8775(1)	2653(1)	5108(2)	21(1)
N(1'')	9818(1)	3148(1)	4163(2)	22(1)
O(1)	10370(1)	3080(1)	5702(1)	19(1)
O(2)	10929(1)	3853(1)	5151(1)	23(1)
C(3)	8413(1)	3607(1)	5312(2)	24(1)
C(3A)	8044(1)	4046(1)	5627(2)	25(1)
C(4)	7448(1)	4135(1)	5797(2)	29(1)
C(5)	7275(1)	4653(1)	6143(2)	33(1)
C(6)	7681(2)	5098(1)	6341(2)	34(1)
C(7)	8252(2)	5014(1)	6194(2)	31(1)
C(2')	8304(1)	3006(1)	5037(2)	23(1)
C(3')	7774(1)	2797(1)	4736(2)	27(1)
C(4')	7722(1)	2219(1)	4526(2)	28(1)
C(5')	8194(1)	1854(1)	4624(2)	26(1)
C(6')	8718(1)	2087(1)	4915(2)	22(1)
C(7')	10727(1)	3280(1)	4999(2)	21(1)
C(8')	10484(1)	4295(1)	5122(2)	32(1)
C(2'')	10382(1)	3270(1)	4090(2)	21(1)
C(3'')	10634(1)	3420(1)	3257(2)	27(1)
C(4'')	10284(1)	3455(1)	2475(2)	31(1)

C(5")	9702(1)	3328(2)	2552(2)	34(1)
C(6")	9481(1)	3172(1)	3404(2)	30(1)
N(10)	8317(1)	6041(1)	-1809(2)	32(1)
O(11)	8047(1)	6282(1)	-2463(2)	39(1)
O(12)	8668(1)	5650(1)	-1979(2)	42(1)
O(13)	8221(1)	6194(1)	-996(2)	44(1)
O(21)	8482(2)	7442(2)	-1967(3)	75(1)
O(22)	6845(1)	6532(1)	-2237(2)	46(1)

**Tabla IV.15-** Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for *ptpcopy2*.

---

Cu-O(1)	1.9518(18)
Cu-N(1")	1.992(2)
Cu-O(1)#1	1.9984(19)
Cu-N(1')	2.024(2)
Cu-N(2)	2.250(2)
N(1)-N(2)	1.318(3)
N(1)-N(8)	1.353(3)
N(2)-C(3)	1.344(4)
N(8)-C(7)	1.376(4)
N(8)-C(3A)	1.378(4)
N(1')-C(6')	1.342(4)
N(1')-C(2')	1.365(4)
N(1")-C(2")	1.335(4)
N(1")-C(6")	1.347(4)
O(1)-C(7')	1.388(3)
O(1)-Cu#2	1.9984(19)
O(2)-C(7')	1.420(3)
O(2)-C(8')	1.448(4)
C(3)-C(3A)	1.400(4)

C(3)-C(2')	1.465(4)
C(3A)-C(4)	1.411(4)
C(4)-C(5)	1.357(4)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.421(5)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.349(5)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500
C(2')-C(3')	1.385(4)
C(3')-C(4')	1.374(4)
C(3')-H(3')	0.9500
C(4')-C(5')	1.386(4)
C(4')-H(4')	0.9500
C(5')-C(6')	1.391(4)
C(5')-H(5')	0.9500
C(6')-C(7')#3	1.541(4)
C(7')-C(2'')	1.538(4)
C(7')-C(6')#3	1.541(4)
C(8')-H(8'1)	0.9800
C(8')-H(8'2)	0.9800
C(8')-H(8'3)	0.9800
C(2'')-C(3'')	1.383(4)
C(3'')-C(4'')	1.392(4)
C(3'')-H(3'')	0.9500
C(4'')-C(5'')	1.380(5)
C(4'')-H(4'')	0.9500
C(5'')-C(6'')	1.381(4)
C(5'')-H(5'')	0.9500
C(6'')-H(6'')	0.9500
N(10)-O(12)	1.239(3)

N(10)-O(13)	1.248(3)
N(10)-O(11)	1.263(3)
O(21)-H(1A)	0.896(19)
O(21)-H(1B)	0.904(19)
O(22)-H(2A)	0.843(19)
O(22)-H(2B)	0.840(19)
O(1)-Cu-N(1")	81.26(9)
O(1)-Cu-O(1)#1	88.16(7)
N(1")-Cu-O(1)#1	169.15(9)
O(1)-Cu-N(1')	158.41(8)
N(1")-Cu-N(1')	96.43(9)
O(1)#1-Cu-N(1')	92.51(8)
O(1)-Cu-N(2)	122.68(8)
N(1")-Cu-N(2)	91.48(9)
O(1)#1-Cu-N(2)	96.31(8)
N(1')-Cu-N(2)	78.71(9)
N(2)-N(1)-N(8)	105.2(2)
N(1)-N(2)-C(3)	111.7(2)
N(1)-N(2)-Cu	135.42(19)
C(3)-N(2)-Cu	107.11(18)
N(1)-N(8)-C(7)	123.9(3)
N(1)-N(8)-C(3A)	112.2(2)
C(7)-N(8)-C(3A)	123.8(3)
C(6')-N(1')-C(2')	119.2(2)
C(6')-N(1')-Cu	123.17(19)
C(2')-N(1')-Cu	117.57(18)
C(2")-N(1")-C(6")	119.3(2)
C(2")-N(1")-Cu	114.68(18)
C(6")-N(1")-Cu	125.7(2)
C(7')-O(1)-Cu	118.04(16)
C(7')-O(1)-Cu#2	130.89(17)

Cu-O(1)-Cu#2	110.10(9)
C(7')-O(2)-C(8')	114.8(2)
N(2)-C(3)-C(3A)	108.0(3)
N(2)-C(3)-C(2')	119.8(3)
C(3A)-C(3)-C(2')	131.9(3)
N(8)-C(3A)-C(3)	102.8(2)
N(8)-C(3A)-C(4)	118.1(3)
C(3)-C(3A)-C(4)	139.1(3)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.7(3)
C(5)-C(4)-H(4)	120.7
C(3A)-C(4)-H(4)	120.7
C(4)-C(5)-C(6)	121.2(3)
C(4)-C(5)-H(5)	119.4
C(6)-C(5)-H(5)	119.4
C(7)-C(6)-C(5)	120.6(3)
C(7)-C(6)-H(6)	119.7
C(5)-C(6)-H(6)	119.7
C(6)-C(7)-N(8)	117.6(3)
C(6)-C(7)-H(7)	121.2
N(8)-C(7)-H(7)	121.2
N(1')-C(2')-C(3')	121.3(3)
N(1')-C(2')-C(3)	114.1(2)
C(3')-C(2')-C(3)	124.6(3)
C(4')-C(3')-C(2')	119.1(3)
C(4')-C(3')-H(3')	120.4
C(2')-C(3')-H(3')	120.4
C(3')-C(4')-C(5')	119.9(3)
C(3')-C(4')-H(4')	120.0
C(5')-C(4')-H(4')	120.0
C(4')-C(5')-C(6')	118.7(3)
C(4')-C(5')-H(5')	120.7

C(6')-C(5')-H(5')	120.7
N(1')-C(6')-C(5')	121.8(3)
N(1')-C(6')-C(7')#3	115.9(2)
C(5')-C(6')-C(7')#3	122.3(2)
O(1)-C(7')-O(2)	113.1(2)
O(1)-C(7')-C(2'')	108.2(2)
O(2)-C(7')-C(2'')	108.4(2)
O(1)-C(7')-C(6')#3	111.6(2)
O(2)-C(7')-C(6')#3	104.6(2)
C(2'')-C(7')-C(6')#3	110.8(2)
O(2)-C(8')-H(8'1)	109.5
O(2)-C(8')-H(8'2)	109.5
H(8'1)-C(8')-H(8'2)	109.5
O(2)-C(8')-H(8'3)	109.5
H(8'1)-C(8')-H(8'3)	109.5
H(8'2)-C(8')-H(8'3)	109.5
N(1'')-C(2'')-C(3'')	122.1(3)
N(1'')-C(2'')-C(7')	116.2(2)
C(3'')-C(2'')-C(7')	121.5(2)
C(2'')-C(3'')-C(4'')	118.5(3)
C(2'')-C(3'')-H(3'')	120.7
C(4'')-C(3'')-H(3'')	120.7
C(5'')-C(4'')-C(3'')	119.2(3)
C(5'')-C(4'')-H(4'')	120.4
C(3'')-C(4'')-H(4'')	120.4
C(4'')-C(5'')-C(6'')	119.0(3)
C(4'')-C(5'')-H(5'')	120.5
C(6'')-C(5'')-H(5'')	120.5
N(1'')-C(6'')-C(5'')	121.7(3)
N(1'')-C(6'')-H(6'')	119.1
C(5'')-C(6'')-H(6'')	119.1

O(12)-N(10)-O(13)	120.7(3)
O(12)-N(10)-O(11)	119.8(3)
O(13)-N(10)-O(11)	119.6(3)
H(1A)-O(21)-H(1B)	115(6)
H(2A)-O(22)-H(2B)	105(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-y+5/4, x-3/4, -z+5/4$  #2  $y+3/4, -x+5/4, -z+5/4$

#3  $-x+2, -y+1/2, z+0$

**Tabla IV.16-** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for *ptpcopy2*. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2p^2 [ h^2 a^*2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cu	20(1)	23(1)	15(1)	1(1)	0(1)	-1(1)
N(1)	31(1)	23(1)	26(1)	0(1)	-2(1)	3(1)
N(2)	28(1)	26(1)	21(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
N(8)	31(1)	24(1)	21(1)	0(1)	-1(1)	3(1)
N(1')	24(1)	23(1)	16(1)	2(1)	0(1)	0(1)
N(1'')	25(1)	23(1)	18(1)	1(1)	0(1)	1(1)
O(1)	20(1)	21(1)	16(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
O(2)	25(1)	22(1)	24(1)	0(1)	0(1)	-2(1)
C(3)	24(1)	28(2)	19(1)	2(1)	-1(1)	3(1)
C(3A)	31(2)	26(1)	17(1)	4(1)	-2(1)	3(1)
C(4)	31(2)	32(2)	24(2)	3(1)	2(1)	2(1)
C(5)	33(2)	40(2)	25(2)	4(1)	5(1)	10(1)
C(6)	44(2)	33(2)	24(2)	-2(1)	2(1)	11(1)
C(7)	40(2)	29(2)	23(2)	-2(1)	-2(1)	4(1)

C(2')	26(1)	27(1)	18(1)	1(1)	1(1)	3(1)
C(3')	22(1)	33(2)	27(2)	2(1)	-2(1)	3(1)
C(4')	23(1)	34(2)	28(2)	0(1)	-3(1)	-3(1)
C(5')	27(2)	28(2)	24(1)	-3(1)	-4(1)	0(1)
C(6')	25(1)	24(1)	15(1)	0(1)	1(1)	0(1)
C(7')	26(1)	21(1)	17(1)	0(1)	3(1)	-3(1)
C(8')	38(2)	28(2)	30(2)	2(1)	1(1)	2(1)
C(2'')	26(1)	20(1)	18(1)	0(1)	0(1)	1(1)
C(3'')	29(2)	30(2)	23(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(4'')	40(2)	38(2)	16(1)	4(1)	1(1)	-2(1)
C(5'')	36(2)	47(2)	20(1)	4(1)	-5(1)	-1(2)
C(6'')	27(2)	40(2)	23(1)	4(1)	-3(1)	-2(1)
N(10)	27(1)	39(2)	30(1)	4(1)	2(1)	-6(1)
O(11)	35(1)	48(1)	35(1)	10(1)	-1(1)	-1(1)
O(12)	39(1)	45(1)	41(1)	0(1)	7(1)	9(1)
O(13)	48(2)	54(2)	30(1)	-7(1)	3(1)	7(1)
O(21)	89(3)	61(2)	75(2)	-2(2)	-19(2)	2(2)
O(22)	38(1)	55(2)	45(2)	-13(1)	1(1)	0(1)

**Tabla IV.17-** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$ ) for *ptpcopy2*.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	7174	3838	5672	35
H(5)	6875	4719	6254	39
H(6)	7550	5458	6580	41
H(7)	8527	5308	6330	37
H(3')	7452	3050	4676	33

H(4')	7362	2070	4313	34
H(5')	8160	1451	4496	32
H(8'1)	10348	4343	4484	48
H(8'2)	10643	4662	5346	48
H(8'3)	10158	4178	5516	48
H(3'')	11037	3497	3218	33
H(4'')	10443	3565	1896	38
H(5'')	9456	3348	2026	41
H(6'')	9082	3080	3455	36
H(1A)	8280(20)	7114(16)	-2020(40)	98
H(1B)	8310(20)	7756(17)	-2230(40)	98
H(2A)	6727(19)	6387(19)	-2740(20)	60
H(2B)	7208(8)	6520(20)	-2260(30)	60

**Tabla IV.18-** *Torsion angles [°] for ptpcopy2.*

N(8)-N(1)-N(2)-C(3)	0.5(3)
N(8)-N(1)-N(2)-Cu	-148.3(2)
O(1)-Cu-N(2)-N(1)	-22.3(3)
N(1'')-Cu-N(2)-N(1)	-102.9(3)
O(1)#1-Cu-N(2)-N(1)	69.6(3)
N(1')-Cu-N(2)-N(1)	160.9(3)
O(1)-Cu-N(2)-C(3)	-172.07(16)
N(1'')-Cu-N(2)-C(3)	107.37(19)
O(1)#1-Cu-N(2)-C(3)	-80.20(18)
N(1')-Cu-N(2)-C(3)	11.10(18)
N(2)-N(1)-N(8)-C(7)	178.4(3)
N(2)-N(1)-N(8)-C(3A)	0.3(3)
O(1)-Cu-N(1')-C(6')	1.8(4)
N(1'')-Cu-N(1')-C(6')	84.3(2)

O(1)#1-Cu-N(1')-C(6')	-89.6(2)
N(2)-Cu-N(1')-C(6')	174.5(2)
O(1)-Cu-N(1')-C(2')	-175.6(2)
N(1'')-Cu-N(1')-C(2')	-93.1(2)
O(1)#1-Cu-N(1')-C(2')	93.1(2)
N(2)-Cu-N(1')-C(2')	-2.86(19)
O(1)-Cu-N(1'')-C(2'')	-7.03(19)
O(1)#1-Cu-N(1'')-C(2'')	-20.1(6)
N(1')-Cu-N(1'')-C(2'')	-165.36(19)
N(2)-Cu-N(1'')-C(2'')	115.8(2)
O(1)-Cu-N(1'')-C(6'')	179.6(3)
O(1)#1-Cu-N(1'')-C(6'')	166.6(4)
N(1')-Cu-N(1'')-C(6'')	21.3(3)
N(2)-Cu-N(1'')-C(6'')	-57.5(2)
N(1'')-Cu-O(1)-C(7')	12.17(18)
O(1)#1-Cu-O(1)-C(7')	-170.27(18)
N(1')-Cu-O(1)-C(7')	97.6(3)
N(2)-Cu-O(1)-C(7')	-74.0(2)
N(1'')-Cu-O(1)-Cu#2	-177.90(11)
O(1)#1-Cu-O(1)-Cu#2	-0.34(9)
N(1')-Cu-O(1)-Cu#2	-92.5(2)
N(2)-Cu-O(1)-Cu#2	95.98(11)
N(1)-N(2)-C(3)-C(3A)	-1.0(3)
Cu-N(2)-C(3)-C(3A)	156.63(18)
N(1)-N(2)-C(3)-C(2')	-175.8(2)
Cu-N(2)-C(3)-C(2')	-18.2(3)
N(1)-N(8)-C(3A)-C(3)	-0.8(3)
C(7)-N(8)-C(3A)-C(3)	-179.0(3)
N(1)-N(8)-C(3A)-C(4)	177.2(2)
C(7)-N(8)-C(3A)-C(4)	-1.0(4)
N(2)-C(3)-C(3A)-N(8)	1.1(3)

C(2')-C(3)-C(3A)-N(8)	175.0(3)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	-176.2(3)
C(2')-C(3)-C(3A)-C(4)	-2.3(6)
N(8)-C(3A)-C(4)-C(5)	1.2(4)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	178.2(3)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.6(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.4(5)
C(5)-C(6)-C(7)-N(8)	0.6(4)
N(1)-N(8)-C(7)-C(6)	-177.9(3)
C(3A)-N(8)-C(7)-C(6)	0.0(4)
C(6')-N(1')-C(2')-C(3')	-2.5(4)
Cu-N(1')-C(2')-C(3')	175.0(2)
C(6')-N(1')-C(2')-C(3)	177.0(2)
Cu-N(1')-C(2')-C(3)	-5.6(3)
N(2)-C(3)-C(2')-N(1')	17.2(4)
C(3A)-C(3)-C(2')-N(1')	-156.2(3)
N(2)-C(3)-C(2')-C(3')	-163.3(3)
C(3A)-C(3)-C(2')-C(3')	23.3(5)
N(1')-C(2')-C(3')-C(4')	1.5(4)
C(3)-C(2')-C(3')-C(4')	-177.9(3)
C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	0.6(4)
C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	-1.6(4)
C(2')-N(1')-C(6')-C(5')	1.4(4)
Cu-N(1')-C(6')-C(5')	-175.9(2)
C(2')-N(1')-C(6')-C(7')#3	179.2(2)
Cu-N(1')-C(6')-C(7')#3	1.9(3)
C(4')-C(5')-C(6')-N(1')	0.6(4)
C(4')-C(5')-C(6')-C(7')#3	-177.0(3)
Cu-O(1)-C(7')-O(2)	106.4(2)
Cu#2-O(1)-C(7')-O(2)	-61.1(3)
Cu-O(1)-C(7')-C(2'')	-13.8(3)

Cu#2-O(1)-C(7')-C(2'')	178.78(16)
Cu-O(1)-C(7')-C(6')#3	-135.95(18)
Cu#2-O(1)-C(7')-C(6')#3	56.6(3)
C(8')-O(2)-C(7')-O(1)	-66.7(3)
C(8')-O(2)-C(7')-C(2'')	53.3(3)
C(8')-O(2)-C(7')-C(6')#3	171.6(2)
C(6'')-N(1'')-C(2'')-C(3'')	-0.3(4)
Cu-N(1'')-C(2'')-C(3'')	-174.1(2)
C(6'')-N(1'')-C(2'')-C(7')	175.3(2)
Cu-N(1'')-C(2'')-C(7')	1.5(3)
O(1)-C(7')-C(2'')-N(1'')	7.6(3)
O(2)-C(7')-C(2'')-N(1'')	-115.4(3)
C(6')#3-C(7')-C(2'')-N(1'')	130.3(3)
O(1)-C(7')-C(2'')-C(3'')	-176.7(2)
O(2)-C(7')-C(2'')-C(3'')	60.2(3)
C(6')#3-C(7')-C(2'')-C(3'')	-54.1(3)
N(1'')-C(2'')-C(3'')-C(4'')	1.4(4)
C(7')-C(2'')-C(3'')-C(4'')	-174.0(3)
C(2'')-C(3'')-C(4'')-C(5'')	-1.3(5)
C(3'')-C(4'')-C(5'')-C(6'')	0.3(5)
C(2'')-N(1'')-C(6'')-C(5'')	-0.8(5)
Cu-N(1'')-C(6'')-C(5'')	172.3(2)
C(4'')-C(5'')-C(6'')-N(1'')	0.8(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-y+5/4, x-3/4, -z+5/4$  #2  $y+3/4, -x+5/4, -z+5/4$

#3  $-x+2, -y+1/2, z+0$

**Tabla IV.19-** *Hydrogen bonds for ptpcopy2 [Å and °].*

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(21)-H(1A)...O(11)	0.896(19)	2.10(3)	2.949(4)	159(6)
O(21)-H(1A)...O(13)	0.896(19)	2.59(5)	3.262(5)	132(5)
O(22)-H(2B)...O(11)	0.840(19)	2.03(2)	2.853(4)	166(4)
O(21)-H(1B)...O(22)#4	0.904(19)	1.85(2)	2.740(5)	166(6)
O(22)-H(2A)...O(13)#5	0.843(19)	2.12(3)	2.893(4)	151(4)
O(22)-H(2A)...O(12)#5	0.843(19)	2.58(3)	3.350(4)	152(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-y+5/4, x-3/4, -z+5/4$  #2  $y+3/4, -x+5/4, -z+5/4$

#3  $-x+2, -y+1/2, z+0$  #4  $-x+3/2, -y+3/2, -z-1/2$  #5  $-y+5/4, x-1/4, z-1/4$

# V.- CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. El método más eficaz para la síntesis de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** es la reacción del dimetilacetal del 4-pirimidincarboxaldehído con hidrazina hidratada y posterior oxidación de la correspondiente hidrazona con dióxido de manganeso.
2. La [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** es un compuesto inestable y en estado sólido a temperatura ambiente se transforma lentamente en el hidrato 4-(2-formamidovinil)triazol **48**. La transformación es mucho más rápida en presencia de trazas de agua.
3. En las reacciones de la [1,2,3]triazolo[1,5-*c*]pirimidina **5** con electrófilos y nucleófilos no se obtienen compuestos estables de simple sustitución, produciéndose, sin embargo, distintos tipos de reacciones de apertura y/o transformación de anillo. Una amplia discusión mecanística ha permitido interpretar los resultados obtenidos.
4. Las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridilmetanonas **9** son el producto de partida en el diseño de oligocarbonilpiridinas basado en una estrategia de construcción “tipo LEGO” a partir de triazolopiridinas. De los tres procedimientos utilizados para su síntesis el mejor es el que hace reaccionar las correspondientes 7-litiotriazolopiridinas **8** con picolinato de etilo.
5. La 3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **1c** cuando está sustituida en la posición 7, presenta un interesante equilibrio isomérico entre esta estructura de 3-(2-piridil)triazolopiridina-7-sustituida y una estructura de 2-(3-triazolopiridil) piridina-6-sustituida. Si el sustituyente es un grupo electrón atrayente el equilibrio se desplaza hacia la segunda forma como se ha puesto en evidencia en los compuestos 2-piridil-6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilmetanona **261**, 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** y 6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil-6-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridilcarbonil)-2-piridilmetanona **286**.

6. Se ha descubierto un sensor fluorescente de cationes y aniones al estudiar las propiedades fotoquímicas de la 3-metil-7,9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1':6,1]pirido[3,2-*d*]pirimidina **252b**, producto secundario obtenido en la reacción de la 7-litio-3-metiltriazolopiridina **8b** con 2-cianopiridina.
7. La reacción de las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il-2-piridil-metanonas **9** con tosilhidrazina en medio básico, es un procedimiento más eficaz para la síntesis de 3,7'-bitriazolopiridinas **11** que el método general para la síntesis de triazolopiridinas con hidrazina y posterior oxidación con dióxido de manganeso.
8. La 3-(6-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-3-il-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina **270** es un compuesto fluorescente que coordina con metales como Ag(I), Fe(III), Zn(II) y Cu(II) con una coordinación semejante a la terpiridina por lo que se considera un sensor fluorescente potencial. Los resultados de su protonación han hecho que se haya propuesto como una "esponja protónica".
9. Se ha aislado y caracterizado un complejo polinuclear de Cu(II) [Cu<sub>4</sub>(TPPyCOPy)<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>xH<sub>2</sub>O], con estructura de cubano, con gran interés para ser estudiado como material magnético y en el que se pone de manifiesto el carácter polidentado del compuesto **261** que ha coordinado simultáneamente, aunque con distintos átomos de cobre, por las subestructuras de 3-(2-piridil)-triazolopiridina **1** y 2,2'-dipiridilcetona **73** presentes en el ligando, siendo el primer complejo conocido con este tipo de coordinación.
10. Por reacción de las 7-litiotriazolopiridinas **8** con 2,6-piridin-dicarboxilato de dimetilo se han obtenido las triazolopiridil-carbonilpiridilcarboniltriazolopiridinas **280**. La posterior reacción de apertura de los anillos de triazol ha dado lugar a las oligo-carbonilpiridinas **296**, **298**, **299**, **300** y **301**. Todos ellos compuestos de indudable interés como ligandos polinucleares helicatos potenciales.

## ***VI.- BIBLIOGRAFIA***

- 1888CB1077** F. Blau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1888, **21**, 1077  
**52JCS4735** W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1952, 4735-4740
- 52MI-01** E. J. Birr, *Z. Wiss. Phot.*, 1952, **47**, 2, (Chem. Abs., 1953, **47**, 2617).
- 54JA3082** W. W. Brandt y J. P. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 3082
- 54OR(8)258** H. Gilman y J. W. Morton ; *Org. React.*, 1954, 258-304
- 57JA678** J. H. Boyer, R. Borgers, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 678.
- 57JCS4506** J. D. Bower y G. R. Ramage ; *J. Chem. Soc.*, 1957, 4506.
- 58CB1411** B. Eistert y W. Schade, *Chem. Ber.*, 1958, 1411-1415
- 58JA2741** J. H. Boyer y L. T. Wolford ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 2741-2743
- 60JOC304** J. H. Boyer y N. Goebel, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 304
- 61CHE749** W. L. Mosby, *Chem. Heterocycl. Compd.* (Engl. Transl.), 1961, **15**(2), 749.
- 63JA2032** W. J. Linn, O. W. Webster y R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2032.
- 64CB3407** H. Brederck, R. Sell, F. Effenberger, *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 3407.
- 63JA3533** R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3533-3539
- 64CB339** H. Reimlinger, F. Billian y M. Peiren ; *Chem. Ber.*, 1964, **97**, 339-348
- 65AG428** M. Regitz ; *Angew. Chem.*, 1965, **77**, 428.  
**65JA3651** W. J. Linn, O. W. Webster y R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 3651-3656.
- 65JCS2778** W. L. F. Armarego ; *J. Chem. Soc.*, 1965, 2778  
**65JOC2398** J. L. Wong, M. S. Brown, y H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 2398
- 66CB2918** M. Regitz y A. Liedhegener, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 2918
- 66IC622** R. H. Holyer, C. D. Hubbard, S. F. A. Kettle y R. G. Willkins, *Inorg. Chem.*, 1966, **5**, 622-625

- 68CC723** R, W. Alder, P. S. Bowman, W. R. S. Steele y D. R. Winterman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1968, 723
- 68TL6149** W. D. Crow y C. Wentrup ; *Tetrahedron Lett.*, 1968, 6149
- 69CC1070** D. R. Sutherland y G. Tennant, *Chem. Commun.*, 1969, 1070
- 69CB2216** M. Regitz y W. Anchüetz, *Chem. Ber.*, 1969, **102**, 2216-2229.
- 69IC1622** J. Prasad y N. C. Peterson, *Inorg. Chem.*, 1969, **8**, 1622-1625
- 69JCS(B)749** D. Bethell, R. Newell, G. Stevens, D. Whittaker, *J. Chem. Soc. (B)*, 1969. 749-754
- 69JOC2146** W. J. Linn y E. Ciganek, *J. Org. Chem.*, 1969, **34**, 2146-2152.
- 70LA(734)56** B. Eistert y E. Endres ; *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1970, **734**, 56-69.
- 70JCS(C)688** L. S. Davies y G. Jones ; *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 688
- 71JCS(C)2156** D. R. Sutherland y G. Tennant, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2156
- 72HCA2628** C. Mayor y C. Wentrup, R. Gleiter, *Helv. Chim. Acta*, 1972, **55**, 2628-2632.
- 72JOC2022** R. A. Abramovitch y T. Takaya, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 2022.
- 73AC2088** E. Fahr, J. Markert, N. Pelz y T. Erlenmaier ; *Ann. Chim.*, 1973, 2088.
- 73TL4039** T. Kauffmann y A. Mitschker, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4039-3042
- 74AJC2251** D. J. Brown y P. Waring, *Aust. J. Chem.*, 1974, **27**, 2251
- 74CC671** G. Tennant y R.J.S. Vevers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 671.
- 74MI-02** L. G. Lange, J. F. Riordan, B. L. Valleé, *Bio. Chem.*, 1974, **13**, 4361-4370
- 74TL2373** A. J. Clarke, S. McNamara y O. Meth-Cohn ; *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2373-2376.
- 75CB3794** H. Reimlinger, W. R. F. Lingier y R. Merenyi, *Chem. Ber*, 1975, **108**, 3794-3798
- 75JA7467** C. Mayor y C. Wentrup ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 7467.

- 75JHC681** Y. Tamura, J. H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi y M. Ikeda ; *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, **12**, 481-483
- 76AG459** For a review of vinamidines, see: Lloyed, D.; Mc Nab, H., *Angew. Chem.*, 1976, **15**, 459-468.
- 76JOC(41)385** T. Novinson, P. Dea y T. Okabe, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 2, 385
- 76SC69** S. Mineo, S. Kawamura y K. Nakagawa ; *Synth. Commun.*, 1976, **6**, 69.
- 77JPC948** K-Y. Kim y G. H. Nancollas, *J. Phy. Chem.*, 1977, **81**, 948-952
- 78H1555** G. R. Newkome, J. D. Sauer, P. K. Mattschei y A. Nayak, *Heterocycles*, 1978, **9**(11), 1555-1560
- 78HCA97** H. Balli, R. Loew, V. Mueller, H. Rempfler y A. Sezen-Gezgin ; *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 97-103.
- 78HCA1755** C. Wentrup ; *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 1755-1764
- 78JHC1041** G. Maury, J. P. Paugam y R. Paugam, *J. Heterocycl. Chem.*, 1978, **15**, 1041.
- 79AG(E)1** T. Kauffmann ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, **91**, 1
- 79OR(26)1** H. W. Gschwend y H. R. Rodriguez ; *Org. React.*, 1979, **26**, 1-360.
- 80TL4529** G. Jones, R. Slisckovic, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 4529.
- 81JCS(P1)78** G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. I. Wong y A. C. Yarham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I*, 1981, 78.
- 81LS2449** M. M. Al-Yassiri, S. I. Ankier y P. K. Bridges, *Life Sci.*, 1981, 28, 2449-2458.
- 81T1787** A. Tomazic, M. Tisler y B. Stanovnik, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 1787-1793.
- 81YZ329** H. Ogura, S. Mineo, K. Nakagawa y S. Shiba, *Yakugaku Zasshi.*, 1981,**101**, 329-335 (Chem. Abstr, 1981, 95, 80801)
- 82BSB153** G. Maury, D. Meziane, D. Srairi, J. P. Paugam y R. Paugam, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1982, **91**, 153
- 82JA766** W. D. Hinsberg III, P. G. Schultz y P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 766
- 82JCS(P1)967** G. Jones y D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I*, 1982, 967.

- 82JOC34** P. Beak y R. A. Brown, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 34
- 82JOC599** G. R. Newkome y D. C. Hager ; *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 599-601
- 82MI-03** J. A. Tainer, E. D. Getzoff, K. M. Beem, J. S. Richardson, D. C. Richardson, *J. Mol. Biol.*, 1982, **160**, 181-217
- 82TH-01** D. R. Sliskovic, *Tesis Doctoral*, Universidad de Keele, Staffordshire (G. Bretaña), 1982, 180, ps. 60 y 67.
- 83AHC(34)79** G. Jones y D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1983, **34**, 79
- 83JCR(S)144** B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (S)* 144 (*M*) 1341-1350, 1983.
- 83NAT284** J. A. Tainer, E. D. Getzoff, J. S. Richardson, D. C. Richardson, *Nature*, 1983, **306**, 284-287
- 83TL2707** J. L. Toner, *Tetrahedron lett.*, 1983, **24**, 2707-2710
- 84CHEC-I(5)691** H. Wamhoff, *Comp. Heterocycl. Chem.* 1<sup>st</sup> edn., 1984, **5**, 691.
- 84CHEC-I(5)887** S. W. Schneller, *Comp. Heterocyclic. Chem.* 1<sup>st</sup> edn., 1984, **5**, 887
- 84JCR(S)140 (M)1430** B. Abarca, R. Ballesteros, E. G. Aldaravi y G. Jones, *J. Chem. Res. (S)*, 140-141, (*M*), 1430-1440, 1984.
- 85JBC3440** G. Gryniewicz, M. Poenie, R. Y. Tsien, *J. Biol. Chem.*, 1985, **260**, 3440-3450
- 85JCS(P1)1897** B. Abarca, R. Ballesteros, E. G. Aldaraví y G. Jones., *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1*, 1985, 1897
- 85JCS(P1)2719** G. Jones, D. J. Mouat y D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1985, 2719 y referencias citadas allí.
- B-85MI-01** M. Oki "Applications of dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry." 1985 VCH Publ. pg 44.
- 86ACR356** P. Beak y A. I. Meyers ; *Acc. Chem. Res.*, 1986, **19**, 356-363.
- 86JBC13000** J. A. Fee, C. Bull, *J. Biol. Chem.*, 1986, **261**, 13000-13005

- 86MI-04** I. Klapper, R. Hagstrom, R. Fine, K. Sharp, B. Honig, *Proteins*, 1986, **1**, 47-59
- B-86MI-02** R. L. P. Adams, J. T. Knowler, D. P. Leader, “*The Biochemistry of the Nucleic Acids*”, 1986, and Hall, New York
- 86TL3543** B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones y F. Mojarrad. *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 3543.
- 87AG(E)266** B. Alpha, J. M. Lehn y G. Mathis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, **99**, 259-261
- 87JCS(P1)1865** B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones y D. J. Mouat ; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1987, 1865.
- 87PNA2565** J. M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, **84**, 2565-2569
- 87SC983** H. J. Monteiro, *Synth. Commun.*, 1987, **17**, 983-992
- 88AG(E)1095** J. M. Lehn y A. Rigault, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 1095
- 88CRV1475** Y. Marcus, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 1475-1498
- 88MI-05** A. J. Dixon, G. S. Benham, *Int. Lab*, 1988, **4**, 38
- 88T3005** B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Philips, N. G. Nadine y J. Wastling ; *Tetrahedron*, 1988, **44**, 3005
- 89ACR62** D. W. Christianson, W. N. Lipscomb, *Acc. Chem. Res.*, 1989, **22**, 62-69
- 89JOC5105** G. R. Nwkome, G. E. Keifer, D. K. Kochli, Y. J. Xia, F. R. Fronczek y G. R. Baker, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 5105-5110
- 89MI-06** A. J. Bryan, A. P. de silva, S. A. De selva, R. A. D. D. Rupasinghe, K. R. A. S. Sandanayake, *Biosensors*, 1989, **4**, 169-179
- 89MI-07** E. D. Getzoff, J. A. Tainer, M. M. Stempfen, G. I. Bell, R. A. Hallewell, *Proteins*, 1989, **5**, 322-336
- B-89MI-03** J. K. M. Sanders y B. K. Honter “*Modern NMR Spectroscopy*” 1989, pg 220, Oxford Univ. Press
- 90CRV879** V. Sniekus ; *Chem. Rev.*, 1990, **90**, 879
- 90JA1467** G. A. Suner, P. M. Deyá y J. M. Saá ; *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1467
- 90JCR(S)9(M)347** B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni y C. Richardson ; *J. Chem. Res. (S)*, 9, (M), 347, 1990.

- 90MI-08** M. Orrit, J. Bernard, *Phys. Rev. Lett.*, 1990, **65**, 2716-2719
- 91MI-09** D. W. Christianson, *Adv. Protein. Chem.*, 1991, **42**, 281-355
- 91T2851** G. Jones, H. O. S. Fuller y J. H. Young, *Tetrahedron*, 1991, 2851-2860.
- 91T5277** B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad y M. R. Mentí, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5277
- 91TL4977** B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Mentí, D. J. Ando, M. B. Hurst-house y G. Jones, *Tetrahedron letters*, 1991, **32**, 4977-4980.
- 91TL5277** B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, M. R. Mentí, S. García-Granda, E. Perez-Carreño y G. Jones, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 5277-5286.
- 92CCR309** S. Mangani, P. Carloni, P. Oriol, *Coord. Chem. Rev.*, 1992, **120**, 309-324
- 92CSR187** R. A. Bissell, A. P. De selva, H. Q. H. Gunaratne, P. L. M. Lynch, G. E. M. Maguire, K. R. A. S. Sandanayake, *Chem. Soc. Rev.*, 1992, **21**, 187-195.
- 92H203** B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni y G. Jones, *Heterocycles*, 1992, **33**, 203.
- 92SCI778** W. Tan, Z. Y. Shi, S. Smith, D. Birnbaum, R. Kopelman, *Science*, 1992, **258**, 778-781
- 92T10013** E. C. Constable, *Tetrahedron*, 1992, **46**, 10013-10059
- 93ACR377** S. L. Sharp, R. J. Warmack, J. P. Goudonnet, I. Lee, T. L. Ferrell, *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 377-382
- 93AG(E)457** W. E. Moerner, T. Basche, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 457-476
- 93CPB1944** H. Mori, K. Sakamoto, S. Mashito, Y. Matsuoka, M. Matsubayashi y K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 1944.
- 93H851** B. Abarca, R. Ballesteros y G. Jones, *Heterocycles*, 1993, **35**, 851
- 93IC1407** T. Nabishima, T. Inaba, N. Furukawa, T. Nosoya e Y. Yano, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 1407
- 93IC4450** K. T. Potts, M. Keshavarz-K, F. S. Tham, H. D. Abruna y C. Arana, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 4450
- 93JMC3321** R. A. Daines, P. A. Chambers, I. Pendrak, D. R. Jakas, H. M. Sarun, J. J. Foley, D. B. Schmidt y W.

- D. Kingsburg, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 3321-3332.
- 93JOC1** G. P. Williard y J. M. Salvino, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1-3
- 93MI-10** J. Amigó, L. E. Ochando, B. Abarca, R. Ballesteros y J. Rius, *Materials Science Forum*, 1993, 133-136.
- 93T4307** G. Jones, C. Richrdson, P. C. Yates, G. Hajos y G. Timari, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 4307
- 94ACR409** E. S. Yeung, *Acc. Chem. Res.*, 1994, **27**, 409-414
- 94CC1991** E. C. Constable, A. J. Edwards, M. J. Hannon y P. R. Raithby, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 1991
- 94JCS(D)2651** L. P. Bataglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pilizzi y G. Pilizzi ; *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1994, 2651
- 94JHC1041** S. Bátori and A. Messmer, *J. Heterocycl. Chem.*, 1994, **31**, 1041
- 94JMC2371** E. Nicolai, G. Curé, J. Goyard, M. Kirchner, J. M. Teulo, A. Versigny, M. Cazes, F. Caussade, A. Virone-oddos, A. Cloarec, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 2371-2386.
- 94MI-11** U. Mets, R. Rigler, *J. Fluoresc.*, 1994, **4**, 259-264
- B-94MI-04** B. Valeur, "Principles of Fluorescent Probes Design for ion Recognition", in: J. R. Larowicz (ed), Probe Design and Chemical Sensing, Topics in Fluorescence Spectroscopy, 1994, 4, 21-48 (Plenum, New York)
- 94TH-02** L. E. Ochando, *Tesis Doctoral*, Universidad de Valencia, 1994, 144.
- 94TL9203** F. M. Romero y R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 9203-9206
- 95CRV2725** D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2725-2828.
- 95JHC787** E. J. Latham y S. P. Stanforth ; *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, **32**, 787
- 95MI-12** M. J. Frisch, H. B. Schelegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Peterson, J. A. Montgomery, K.

- Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, B. B. Stefanov, A. Nanaykkara, N. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. S. Andrés Binkley, D. J. DeFrees, J. J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. González, J. A. Pople, GAUSSIAN94, Revision C.3, *Gaussian Inc.:Pittsburgh, PA*, 1995.
- B-95MI-05** J. M. Lehn, “*Supramolecular Chemistry. Concepts and Perspectives*”, VCH, 1995, 262pp.
- B-95MI-06** L. A. Paquette “*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*”, 1995 John Wiley and sous. Vol 6 pg 3747 y referencias allí citadas.
- B-95MI-07** A. W. Czarnic, “*Fluorescent Chemosensors for Ion and Molecular Recognition*”, Ed, American Chemical Society, Washington, Dc, 1995
- B-95MI-08** D. H. Williams, I. Fleming, “*Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*”, 5<sup>th</sup> ed., 1995, 94pp
- B-95MI-09** N. P. G. Roeges, “*Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Structures*”, 1995
- 95T10969** G. Jones, D. J. Mouat y M. Pitman ; *Tetrahedron*, 1995, 51, 10969
- 96ACR563** W. E. Moerner, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 563-571
- 96ACR598** X. S. Xie, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 598-606
- 96ACR607** P. M. Goodwin, W. P. Ambrose, R. A. Keller, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 607-613
- 96AG(E)1154** D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1155-1196
- 96CHEC-II(4)28** A. R. Katritzkiy W. Q. Fan., In 1,2,3-Triazoles A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriver, Eds., *Comp. Heterocycl. Chem. II*, Pergamon, Elsevier Science Ltd : Oxford, New York, Tokyo, 1996, Vol **4**, pp 28.
- 96CHEC-II(4)259** R. M. Paton, In 1,2,5-Ozadiazoles, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriver, Eds., *Comp. Heterocycl. Chem. II*, Pergamon, Elsevier Science Ltd : Oxford, New York, Tokyo, 1996, Vol. **4**, pp 259-262.

- 96CHEC-II(8)383** D. R. Sliskovic ; *Comp. Heterocycl. Chem.*, 2 edn., 1996, **8** , 367.
- 96CHEC-II(1B)728** R. J. Linderman, *Comp. Heterocycl. Chem.*, 2 edn., 1996, **1B** , 728.
- B-96MI-10** R. P. Hangland, M. T. Z. Spence, “*Handbook of Flourescent Probes and Reserrch Chemicals*”, Sixth ed., 1996, Molecular Probes: Eugene, OR.
- 96POL3481** J.Garcia-Lozano, M. Sanaú, J. V. Folgado y E. Escrivà, *Polyhedron*, 1996, **15**, 3481-3486
- 96T10519** B. Abarca, R. Ballesteros y A. Muñoz, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 10519-10524.
- 96TL2011** R. Ziessel y J. Suffert, *Tetrahedron lett.*, 1996, **37**, 2011-2014
- 97CC489** E. C. Constable, T. Kulke, M. Neuburger y M. Zehnder, *Chem. Commun.*, 1997, 489-490
- 97CRV1515** A. P. De Selva, H. Q. N. Gunarratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy. J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem., Rev.*, 1997, **97**, 1515-1566
- 97CRV2005** C. Piguet, G. Bernardinelli y G. Hopfgartner, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 2005-2062.
- 97JCS(D)2033** E. Escivà, J. Server-Carrió, L. Lezarna, J. V. Folgado, J. L. Pizarro, R. Ballesteros y B. Abarca, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1997, 2033-2038
- 97JCS(P2)1805** T. Mutai, Y. Abe. K. Araki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1997, 1805
- B-97MI-11** A. Bianchi, K. J. Bowman, E. Garcia-España, “*Supramolecular Schemistry of Anions*”, 1997, (Wiley-VCH, New York)
- B-97MI-12** R. W. Catrall, “*Chemical Sensors*”, Oxford University Press: Oxford, 1997
- 97T8257** B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 8257-8268.
- 97T12765** B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 12765-12770
- 97TL1107** S. Liu, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1107-1110
- 98CC2659** G. Baum, E. C. Constable, D. Fenske, C. E. Housecroft y T. Kulke, *Chem. Commun.*, 1998, 2659-2660

- 98CCR331** A. Harriman, R. Ziessel, *Coord. Chem. Rev.*, 1998, 331-339
- 98JMC668** L. Betti, G. Biagi, G. Giannaccini, I. Giorgio, O. Livi, A. Lucacchini, C. Manera, V. scartoni, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 668-673
- 98JOC7117** S. T. Howard y I. A. Fallis, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 7117-7119
- B-98MI-13** T. Lave, A. Plagens "Named Organic Reaction" Ed. John Wiley y Sous Chichestes
- B-98MI-14** A. J. Cunningham, "Introduction to Bioanalytical Sensors", Wily: Now York
- 98SCI1735** E. Reddington, A. Sapienza, B. Guran, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science*, 1998, **280**, 1735-1737
- 98T3913** B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari y A. Samadi, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 3913-3918
- 98T9785** B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, G. Rodrigo, J. Veciana y J. V. Gancedo, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 9785
- 98T15287** B. Abarca, R. Ballesteros y M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 15287-15292
- 98TL6687** G. R. Pabst y J. Sauer, *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**, 6687-6690.
- 98TL6691** G. R. Pabst, K. Schmid and J. Sauer, *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**, 6691-6694.
- 99AG(E)983** A. Tsohos, S. Dionyssopoulou, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, E. G. Bakalbassis y S. P. Perlepes, *Angew. Chem. Int. Ed*, 1999, **38**, 983-985
- 99CC1851** P. A. Gale, L. J. Twyman, C. I. Handlin, J. C. Sessler, *Chem. Commun.*, 1999, 1851-1852
- 99CCR193, 1119** J. M. Salas, M. A. Romero, M. P. Sánchez, M. Quirós, *Coord. Chem. Rev.*, 1999, 193-195, 1119-1142
- 99JOC6635** H. E. Zmmerman y A. Ignatchem, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 6635
- 99MI-13** (a) A. R. Thompson, A. M. McReath, C. M. Carson, R. J. Ehr, G. J. de Boer, Brighton Conference Weeds, Dow AgroSci, Letcombe Regis, Wantage, Oxon, England, 1999, Vol. **1-3**, pp 73-80. (b) A. D. Bailey, S. Jackson, C. Lye, W. S. Taylor, V. Jacquet, Brighton Conference Weeds,

- Dow AgroSci, Letcombe Regis, Wantage, Oxon, England, 1999, Vol. **1-3**, pp 205-209.
- 99MI-14** T. S. Snowden, E. V. Anslyn, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, **3**, 740-746
- B-99MI-15** L. Fabbrizzi, M. Lichelli, P. Pallavicini, L. Parodi, A. Taglietti, "Fluorescent Sensors for and with transition Metals" en: J. P. Sauvage (Ed), *Transition Metals in Supramolecular Chemistry*, 1999, 93-134, John Wiley SonsLtd.
- 99POL3129** R. Ballesteros, B. Abarca, A. Samadi, J. Servercarrió y E. Escrivá, *Polyhedron*, 1999, **18**, 3129-3133
- 99T12881** B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 12881-12884
- 99TH-03** M. Elmasnaouy, *Tesis Doctoral*, 1999, Universidad de Valencia
- 2000AG(E) 2454** C. Tschierske, *Angew., Chem., Int., Ed.*, 2000, **39**, 2454
- 2000ARK282** B. Abarca, R. Ballesteros y N. Houari, *Arkivoc*, 2000, Printed Edition, **1**, 282.
- 2000CCR3** B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 3-40
- 2000CCR85** L. Fabbrizzi, M. Lichelli, G. Rabaioli, A. Taglietti, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 85-108
- 2000CCR201** M. H. Keefe, K. D. Benkstein, J. T. Hupp, *Coord. Chem. Rev.*, 2000, **205**, 201-228
- 2000CRV853** S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 853-907
- 2000CRV3553** C. Kaes, A. Katz y M. W. Hosseini, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 3553-3590
- 2000MI-15** K. Huber, R. Andreesen, *DerInternist*, 2000, **41**, S34-S39
- 2000MI-16** P. Rene, V. M. Gaston, B. X. Marc, *PcT Int. Appl.*, 2000, 58
- 2000MI-17** G. P. Madafiglio, R. W. Medd, P. S. Cornish, R. Van-de-ven, *Weed Res*, 2000, **40**, 387-395.
- B-2000MI-16** E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera y R. Martínez, "structure determination of Organic Compounds", Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2000, Ed. En español Springer-Verlag Ibérica, Barcelona 2001, pp 224

- 2000SC417** O. Prakash, H. K. Gujral, N. Rani, S. P. Singh, *Synthetic. Commun.*, 2000, **30**(3), 417-425
- 2000TH-04** N. Houari, *Tesis Doctoral*, 2000, Universidad Valencia
- 2001AG(E)884** G. S. Papaefstathiou, S. P. Perlepes, A. Escues, R. Vicente, M. Font-Bardia y X. Solans, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 884-886
- 2001AG(E)3211** N. Lalioti, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, A. E. Aliev, I. P. Gerothanassis, E. Manessizoupa y S. P. Perlepes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 3211-3214
- 2001JA11296** H. Ait-Haddou, S. L. Wiskur, V. M. Lynchy, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 11296-11297
- 2001JCS(D)550** C. R. Rice, S. Wörl, J. C. Jeffery, R. L. Paul y M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton trans.*, 2001, 550-559
- 2001JCS(P2)315** L. A. Cabell, M. D. Best, J. J. Lavigne, E. Schneider, D. M. Perrault, M-K. Monahan, E. V. Anslyn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, 2001, 315-323
- 2001JCS(P2)2108** L. Fabbrizzi, M. Lichelli, A. Perotti, A. Poggi, G. Rabrioli, D. Sachi, A. Taglietti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 2108-2113
- B-2001MI-17** B. Valeur, "*Molecular Fluorescence: Principles and Applications.*", 2001, 274, (Wiley-VCH Verlag GmbH)
- B-2001MI-18** M. B. Smith y J. March, "*MARCH'S Advanced Organic Chemistry 5<sup>a</sup> Ed*", 2001, 346pp
- 2001NAT789** M. N. Leuenberger, D. Loss, *Nature*, 2001, **410**, 789-793

- 2002AG(E)3811** L. Fabbrizzi, N. Macotte, F. Stomeo, A. Taglietti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 3811-3814
- 2002AHC1** G. Jones, *Adv. Hetericycl. Chem.*, 2002, **83**, 1-70.
- 2002ARK9** B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, P. D'Ocón, M. D. Ivorra, M. Valiente, *Arkivoc*, 2002, **x**, 9-13.
- 2002ARK146** B. Abarca, R. Ballesteros y M. Elmasnaouy, *Arkivoc*, 2002, **v**, 146-152.
- 2002CC578** I. Huc, V. Maurizot, H. Gornitzkay, J. M. Léger, *Chem., Commun.*, 2002, 578-579
- 2002CC2036** M. Aoyagi, S. Tashiro, M. Tominaga, K. Biradha, M. Fujita, *Chem. Commun.*, 2002, 2036-2037
- 2002CC2038** M. Tominaga, S. Tashiro, M. Aoyagi, M. Fujita, *Chem. Commun.*, 2002, 2038-2039
- 2002MI-18** G. S. Papaefstathiou y S. P. Perlepes, *Comments on Inorg. Chem.*, 2002, **23**, 249-274
- B-2002MI-19** B. Valeur, "Molecular fluorescence", Wiley-VCH: Weinheim, 2002
- 2002CCR253** R. M. Williams, L. De Cold, F. Hartl, J. J. Lagref, J. M. Planeix, A. De Cian, M. W. Hosseini, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, **230**, 253-261.
- 2002MI-19** B. Abarca, *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, 2002, **17(6)**, 359-367
- 2003JCS(D)3411** A. K. Boudalis, F. Dahan, A. Bousseksou, J. P. Tuchagues y S. P. Perlepes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2003, **17**, 3411-3418
- 2002JCS(P2)201** M. C. Elliott, E. Williams y S. T. Howard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2002, 201-203
- 2003ICA207** G. R. Rice, C. J. Baylies, H. J. Clayton, J. C. Jeffery, R. L. Paul, M. D. Ward, *Inorg. Chim. Acta*, 2003, **351**, 207-216

- 2003IC4782** V. Niel, A. B. Garpaz, Mc. Muñoz, B. Abarca, R. Ballesteros and J. A. Real, *Inogr. Chem.*, 2003, **42**(15), 4782-4788
- 2003JCS(D)2411** A. K. Boudalis, F. Dahan, A. Bousseksou, J-P. Tuchagues, S. P. Perlepes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 2003, **17**, 3411-3418
- 2003JOC4806** A. N. Vedernikov, M. Pink y K. G. Caulton, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4806-4814
- 2003NAT54** S. Welter, K. Brunner, J. W. Hofstrauf, L. De Cola, *Nature*, 2003, **421**, 54-57
- 2003OBC4113** J. L. Sessler, J. M. Davis, V. Král, T. Kimbrough, V. Lynvh, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 4113-4123
- 2003T4297** S. Bátori, E. Gács-Baitz, S. Bokotey y A. Messmer, *Tetrahedron*, 2003, **59**(24), 4297-4301.
- 2003TH-05** M<sup>a</sup>. T. Albelda, *Tesis Doctoral*, 2003, Universidad de Valencia.
- 2004AG(E)1962** M. Vázquez, L. Fabbrizzi, A. Tagleitti, R. M. Ledrido, A. M. González-Noya, M. R. Bermejo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 1962-1965
- 2004AG(E)2207** M. C. Whisher, S. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2206-2225
- 2004AG(E)2266** A. Boudalis, B. Donnadieu, V. Nastopoulos, J. M. Clemente-Juan, A. Mari, Y. Sanakis, J-P. Tuchagues y S. P. Perlepes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2266-2270
- 2004ARK42** B. Abarca, R. Ballesteros, B. Gay, J. R. Domínguez, *Arkivoc*, 2004, **iv**, 42-47
- 2004CC924** V. Maurizot, G. Cinti e I. Huc, *Chem. Commun.*, 2004, 924-925

- 2004CEJ76** V. Amendola, L. Fabbrizzi y E. Monzani, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 76-82
- 2004EJO235** G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Hopder and U. S. Shubert, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 235-254.
- 2004T4887** B. Abarca, R. Ballesteros, F. Blanco, A. Bouillon, V. Collot, J. R. Domínguez, J. C. Lancelot y S. Rault, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4887