



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Nuevas Aplicaciones del Cloral en la Síntesis
de Compuestos Heterocíclicos Nitrogenados

D. Enrique Alarcón Belmonte
2015



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. ANTONIO GUIRADO MOYA, Catedrático de Universidad del Área de Química Orgánica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “NUEVAS APLICACIONES DEL CLORAL EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS”, realizada por D. Enrique Alarcón Belmonte, bajo mi inmediata dirección y supervisión, en el Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de Mayo de 2015

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters, positioned above a horizontal line.

Fdo.: Antonio Guirado Moya

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

A D. Antonio Guirado Moya, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, no sólo por la dirección y asesoramiento en la realización de esta Tesis Doctoral, sino también por la confianza depositada en mí desde el principio y por brindarme la oportunidad de conocer de cerca el apasionante campo de la Química Orgánica.

A D. Jesús Gálvez Morillas, Catedrático de Química Física de la Universidad de Murcia, por su inestimable colaboración en los estudios computacionales de esta Tesis.

A Dña. Aurelia Arcas García, Catedrática de Química Inorgánica de la Universidad de Murcia, por su inestimable colaboración en las estructuras de rayos X.

Al Dr. Bruno Martiz y a la Dra. Raquel Andreu, compañeros del grupo de Electroquímica Orgánica, cuyas aportaciones previas fueron cruciales para el desarrollo de esta Tesis. A la Dra. Yesica Vicente, por su valiosa contribución a este trabajo. Al resto de compañeros del grupo, especialmente a *Loli-Pop*, *Tito-Rubén*, *Liber*, *Henry* y *Ángela*, por tantos momentos extraordinarios vividos en el laboratorio. Pero aún más especialmente a *Sando*, mucho más que compañero, un gran y viejo amigo, por cumplir con creces conmigo su lema "*¡para que mis amigos estén bien!*".

A los miembros del SUIC, por los innumerables análisis proporcionados. Especialmente a la Dra. Delia Bautista, por sus valiosos análisis cristalográficos.

A las entidades colaboradoras: Derivados Químicos S.A.U., Destilaciones Bordas Chinchurreta S.A. y la Fundación Séneca, por su financiación en la realización de diversos proyectos de investigación vinculados al grupo de Electroquímica Orgánica.

A mi familia, especialmente a mi madre y a mi hermana, M^ª Carmen y Gloria, por el enorme cariño, la infinita comprensión y el apoyo que siempre me han profesado, y por haberme instruido en los verdaderos valores de la vida.

A mis amigos, especialmente a *Fran*, *Juanisi*, *Sando*, *Edu*, *Yeclano*, *Isi*, *Pancho*, *Zome*, Félix y José Pedro, por su sincera amistad y por los excelentes momentos vividos durante tantos años. Y a mi amigo Jesús, que verdaderamente ¡nunca me falla!

Por último, y de manera especial, a mi mujer, Yesica, que para expresarle con palabras todo mi afecto y gratitud tendría que duplicar el volumen de esta memoria. Así que, sencillamente, ¡gracias Yesica! por estar siempre ahí, por ser tan extraordinaria, y por compartir tu vida conmigo...

Esta Tesis Doctoral está dedicada a mi madre, a mi hermana y a mi mujer, que son los pilares fundamentales de mi vida. De manera especial, también la dedico a la memoria de mi padre...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS	3
1.2 OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA.....	7
1.3 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA REACTIVIDAD DEL CLORAL.....	13
1.4 ELECTROQUÍMICA Y SÍNTESIS ORGÁNICA	15
1.5 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE HALOGENUROS ORGÁNICOS	17
1.6 BIBLIOGRAFÍA	20
2. SÍNTESIS DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS	29
2.1 INTRODUCCIÓN	31
2.1.1 ESTRUCTURA DE LAS PIRIMIDINAS.....	31
2.1.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS	33
2.1.3 REACTIVIDAD DE PIRIMIDINAS	37
2.1.4 APLICACIONES DE PIRIMIDINAS.....	39
2.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	43
2.2.1 SÍNTESIS DE 6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6- TETRAHIDROPIRIMIDINAS	45
2.2.2 SÍNTESIS DE 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDRO- PIRIMIDINAS.....	46
2.2.3 SÍNTESIS DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS	47
2.3 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS	52
2.3.1 (4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6- TETRAHIDROPIRIMIDINAS	52
2.3.2 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS.....	60
2.3.3 2,4-DIARILPIRIMIDINAS.....	67
2.4 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X.....	73

2.4.1	(4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-6-(4-CLOROFENIL)-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA	73
2.4.2	2-FENIL-4-(4-NITROFENIL)-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINA	76
2.4.3	4-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA.....	79
2.4.4	4-DICLOROMETIL-6-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA	82
2.5	EXPERIMENTAL.....	85
2.5.1	PREPARACIÓN DE 6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINAS	85
2.5.2	PREPARACIÓN DE 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS	85
2.5.3	PREPARACIÓN DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS.....	86
2.5.4	PARÁMETROS CRISTALOGRAFÍCOS	88
2.5.4.1	(4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-6-(4-CLOROFENIL)-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA.....	88
2.5.4.2	2-FENIL-4-(4-NITROFENIL)-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINA.....	95
2.5.4.3	4-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA.....	101
2.5.4.4	4-DICLOROMETIL-6-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA.....	107
2.6	COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS	114
2.6.1	(4 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINAS	114
2.6.2	4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS.....	115
2.6.3	2,4-DIARILPIRIMIDINAS.....	116
2.6.4	2,6-DIARIL-4-DICLOROMETILPIRIMIDINAS	119
2.7	DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	120
2.8	BIBLIOGRAFÍA	129

3. SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA EN HIDROXIDIHIDROIMIDAZO[1,5-<i>b</i>]PIRAZOLONAS.....	135
3.1 INTRODUCCIÓN	137
3.1.1 PIRAZOLIDONAS.....	138
3.1.1.1 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRAZOLIDONAS	138
3.1.1.2 REACTIVIDAD DE PIRAZOLIDONAS	142
3.1.1.3 APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS	144
3.1.2 IMIDAZOPIRAZOLES	145
3.1.2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZOPIRAZOLES	146
3.1.2.2 APLICACIONES DE IMIDAZOPIRAZOLES.....	148
3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	149
3.2.1 SÍNTESIS DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA	151
3.2.2 SÍNTESIS DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3- PIRAZOLIDONAS.....	153
3.2.3 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5- TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO APRÓTICO Y PRÓTICO: SÍNTESIS DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3- PIRAZOLIDONAS.....	155
3.2.4 SÍNTESIS DE 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL- 6-ONAS.....	160
3.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL UTILIZANDO MÉTODOS DE FUNCIONAL DE DENSIDAD (DFT)	167
3.4 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS	181
3.4.1 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA.....	181
3.4.2 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS	186
3.4.3 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	192
3.4.4 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL-6-ONAS.....	198

3.5	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 5-FENIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL-6-ONA	204
3.6	EXPERIMENTAL.....	207
3.6.1	PREPARACIÓN DE CLORAL ANHIDRO.....	207
3.6.2	PREPARACIÓN DE 4,4,4-TRICLOROCROTONATO DE ETILO.....	207
3.6.3	PREPARACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA.....	208
3.6.4	PREPARACIÓN DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	208
3.6.5	REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO PRÓTICO: PREPARACIÓN DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	209
3.6.6	PREPARACIÓN DE 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL-6-ONAS.....	211
3.6.7	PARÁMETROS CRISTALOGRÁFICOS DE 5-FENIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL-6-ONA.....	213
3.7	COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS	218
3.7.1	5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA Y 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	218
3.7.2	1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	220
3.7.3	5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>]PIRAZOL-6-ONAS.....	221
3.8	DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	223
3.9	BIBLIOGRAFÍA	233
4.	SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE 5-DICLOROMETIL-Δ^2-1,2,4-TRIAZOLINAS EN DIHIDROIMIDAZO[1,5-<i>b</i>][1,2,4]TRIAZOLONAS	241
4.1	INTRODUCCIÓN	243
4.1.1	1,2,4-TRIAZOLINAS.....	243
4.1.1.1	MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE 1,2,4-TRIAZOLINAS	244

4.1.1.2	REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIAZOLINAS	247
4.1.1.3	APLICACIONES DE 1,2,4-TRIAZOLINAS	248
4.1.2	IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES.....	250
4.1.2.1	MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES	250
4.1.2.2	APLICACIONES DE IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES	255
4.2	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	257
4.2.1	SÍNTESIS DE CLORUROS DE <i>N</i> -(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO.....	259
4.2.2	SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS.....	262
4.2.3	SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONIL-AMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS.....	264
4.2.4	SÍNTESIS DE 2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHIDRO-IMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]TRIAZOL-5-ONAS.....	265
4.3	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS	270
4.3.1	CLORUROS DE <i>N</i> -(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO	270
4.3.2	3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS	276
4.3.3	3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONILAMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS.....	282
4.3.4	2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]-TRIAZOL-5-ONAS.....	288
4.4	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X	296
4.4.1	2-(4-CLOROFENIL)-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHIDRO-IMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]TRIAZOL-5-ONA.....	296
4.4.2	3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONILAMINOMETIL)-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL.....	299
4.5	EXPERIMENTAL.....	302

4.5.1	REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE <i>N</i> -(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)- BENZAMIDAS EN MEDIO APRÓTICO: PREPARACIÓN DE <i>N</i> -(2,2- DICLOROVINIL)BENZAMIDAS	302
4.5.2	PREPARACIÓN DE CLORUROS DE <i>N</i> -(2,2-DICLOROVINIL)- BENCIMIDOÍLO	303
4.5.3	PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS	304
4.5.4	PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONIL- AMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS.....	305
4.5.5	PREPARACIÓN DE 2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DRO- IMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]TRIAZOL-5-ONAS	305
4.5.6	PREPARACIÓN DE 3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONIL- AMINOMETIL)-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL	306
4.5.7	PARÁMETROS CRISTALOGRAFÍCOS	307
4.5.7.1	2-(4-CLOROFENIL)-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DRO- IMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]TRIAZOL-5-ONA	307
4.5.7.2	3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONILAMINOMETIL)-1 <i>H</i> - 1,2,4-TRIAZOL	314
4.6	COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS	320
4.6.1	CLORUROS DE <i>N</i> -(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO	320
4.6.2	3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS	321
4.6.3	3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONILAMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS	322
4.6.4	2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DROIMIDAZO[1,5- <i>b</i>][1,2,4]- TRIAZOL-5-ONAS	323
4.7	DATOS ESPECTROSCÓPICOS	325
4.8	BIBLIOGRAFÍA	333

5. REACTIVIDAD DE 5-DICLOROMETIL-Δ^2-1,2,4-TRIAZOLINAS FRENTE A BASES FUERTES Y DÉBILES: CONVERSIÓN EN 1,2,4-TRIAZINAS Y 1,2,4-TRIAZOLES.....	341
5.1 INTRODUCCIÓN	343
5.1.1 ESTRUCTURA DE 1,2,4-TRIAZINAS	344
5.1.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE 1,2,4-TRIAZINAS.....	345
5.1.3 REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIAZINAS.....	349
5.1.4 APLICACIONES DE 1,2,4-TRIAZINAS	350
5.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	352
5.2.1 CONVERSIÓN DIRECTA DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS EN 1,2,4-TRIAZINAS: EXPANSIÓN DE ANILLO.....	352
5.2.2 CONVERSIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS EN 5-DICLOROMETIL-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES.....	358
5.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL	364
5.3.1 REACCIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS FRENTE A UNA BASE FUERTE: EXPANSIÓN DE ANILLO PARA DAR 1,2,4-TRIAZINAS.....	364
5.3.2 REACCIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS FRENTE A UNA BASE DÉBIL: CONVERSIÓN EN 5-DICLOROMETIL-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES	375
5.4 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS	381
5.4.1 3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS	381
5.4.2 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES.....	387
5.5 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL.....	395
5.6 EXPERIMENTAL.....	398
5.6.1 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS.....	398
5.6.2 PREPARACIÓN “ <i>ONE-POT</i> ” DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES	398

5.6.3	PREPARACIÓN (PROCESO EN ETAPAS) DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL	399
5.6.4	PARÁMETROS CRISTALOGRÁFICOS DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL	401
5.7	COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS	408
5.7.1	3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS	408
5.7.2	3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES.....	409
5.8	DATOS ESPECTROSCÓPICOS	411
5.9	BIBLIOGRAFÍA	415
6.	RESUMEN Y CONCLUSIONES	421

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS

Los compuestos heterocíclicos constituyen uno de los grupos más poblados e importantes de la química orgánica, prueba de ello es que se ha llegado a estimar que actualmente, y a nivel mundial, la química heterocíclica ocupa, cuando menos, la mitad de la investigación desarrollada en el inmenso campo de la química orgánica. Dentro de la gran familia de los heterociclos, los compuestos nitrogenados, por su amplia difusión en la naturaleza junto con la extraordinaria gama de actividades biológicas y farmacológicas que pueden llegar a desarrollar, son del máximo interés. Por lo tanto, y también por su notable influencia en casi todos los campos de la química, la síntesis de esta clase de compuestos tiene, y seguirá teniéndola durante mucho tiempo, una trascendental utilidad.

Desde hace algunos años nuestro grupo de investigación viene trabajando en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de sustancias heterocíclicas nitrogenadas basados en la química del cloral. Como se ilustrará más adelante, por su peculiar reactividad y por su economía, el cloral es una materia prima altamente atractiva para su explotación en síntesis de sustancias orgánicas en general, tanto a nivel industrial como de laboratorio. Como se infiere de los avances conseguidos en nuestra actividad, el cloral resulta de particular utilidad para la síntesis de sustancias heterocíclicas nitrogenadas y, muy probablemente, también para la generación de heterociclos portando otros heteroátomos.

Las primeras aportaciones en esta línea de investigación, iniciada por nuestro Grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia, se encuentran en la tesis doctoral de la Dra. Andreu Pignatelli,¹ en la que se describieron nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas, así como de otras sustancias relacionadas, con origen común en la reducción electroquímica de derivados del cloral sintetizados a partir de cloralamidas.

En una segunda tesis doctoral,² el Dr. Martiz Liza continuó investigando sobre las posibilidades ofrecidas por esta línea de trabajo. En este caso, la electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas se reveló como un proceso clave para el desarrollo de

nuevos métodos de síntesis de 2-pirazolinas, 2-isoxazolininas, dihidroimidazopirazolonas y dihidropirazolooxazinas.

Asimismo, en dos tesis de máster posteriores^{3,4} se consiguieron nuevos progresos en la preparación de pirimidinas y 1,2,4-triazoles.

En esta tercera tesis doctoral hemos seguido ahondando en la química y electroquímica de derivados del cloral como instrumento de acceso a compuestos heterocíclicos nitrogenados. Como se podrá apreciar a lo largo de la memoria, la dinámica de la investigación aquí realizada se apoya en varias ventajas encontradas en la química del cloral:

1. El cloral, al reaccionar con acetofenonas, β -cetoésteres y amidas, proporciona derivados portando el grupo triclorometilo.
2. La inversión de la polaridad del grupo triclorometilo (efecto "umpolung"), asociado a la ruptura catódica del enlace C-Cl. Este proceso implica la electrogeneración de intermedios cuyo comportamiento químico se presta a ser orientado hacia fenómenos de heterociclación vía sustitución nucleófila interna.
3. El grupo triclorometilo, en virtud de la relativamente elevada estabilidad del anión triclorometiluro, puede comportarse como un buen grupo saliente propiciando aromatizaciones a través de procesos de eliminación íntegra del mismo, o alternativamente asociadas a eliminaciones de cloruro de hidrógeno.

Sobre esta base hemos logrado la síntesis de un importante número de sustancias heterocíclicas nitrogenadas, la mayoría de ellas no descritas previamente, cuyas estructuras han sido establecidas mediante la batería usual de técnicas espectroscópicas complementada con la cristalografía de rayos X.

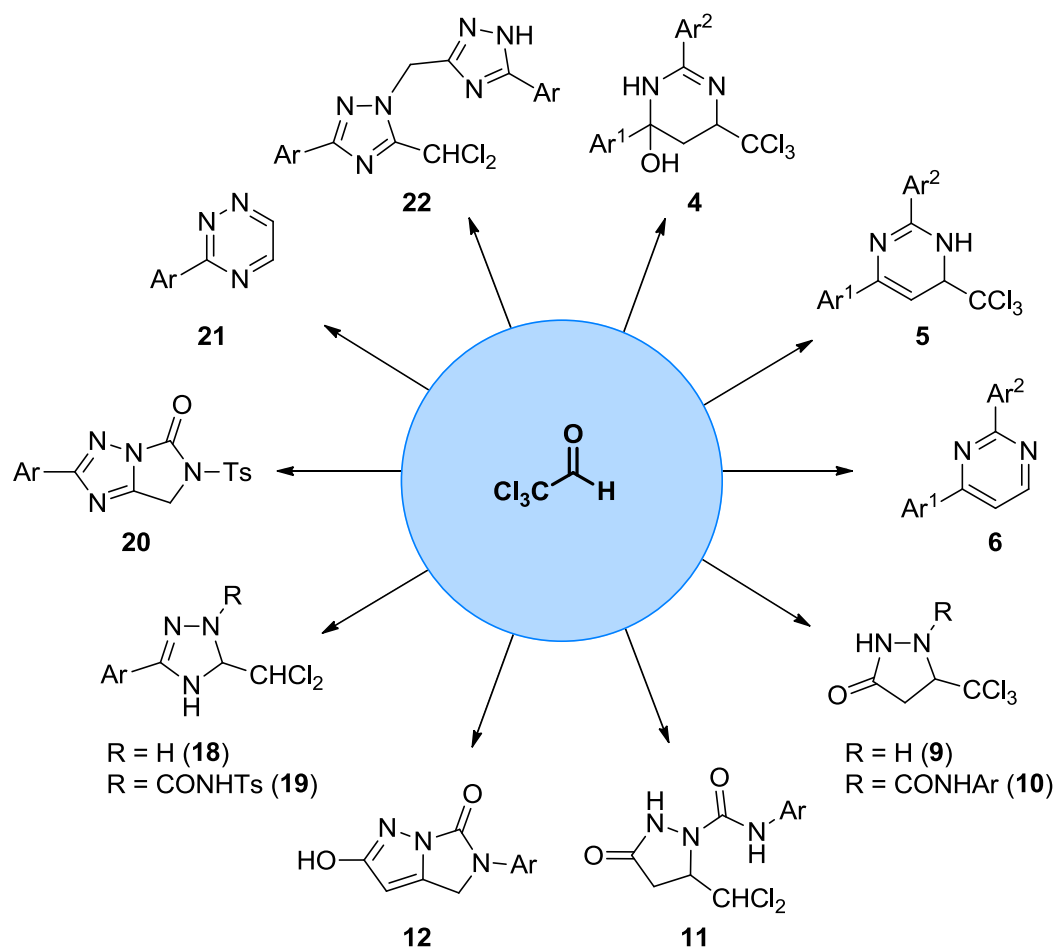
Como se irá exponiendo en el orden y lugares oportunos, durante el desarrollo del trabajo de síntesis han ido surgiendo interrogantes teóricos y mecanísticos a los que se ha dado respuesta con la ayuda de cálculos computacionales a nivel de la teoría del funcional densidad (DFT).

Como ya hemos señalado, este trabajo forma parte de un proyecto más amplio, ya bastante consolidado por nuestro grupo de investigación, que se inició estudiando reducciones electroquímicas directas de derivados halogenados. Posteriormente pasamos a combinar electroquímica y química convencional, de forma que el proceso electroquímico nos sitúa en una posición idónea para acceder a sustancias heterocíclicas de difícil o imposible preparación por otras vías. Aparte de las tesis doctorales y de máster ya mencionadas, gran parte del trabajo del grupo en esta materia se encuentra publicado en diversas revistas internacionales de amplia difusión.⁵⁻¹⁸

El interés de este amplio proyecto de investigación, en el que se enmarca la presente tesis, queda justificado por dos razones fundamentales:

1. El cloral es una materia prima industrial de primer orden que se prepara industrialmente por cloración directa del etanol, por lo que es un compuesto de partida asequible y económico.
2. Las aplicaciones sintéticas del cloral son muy diversas. En síntesis orgánica suele ser utilizado como unidad constructiva que aporta uno o dos átomos de carbono, pero algo particularmente importante en nuestro caso es que proporciona a la nueva molécula un centro polihalogenado con una alta potencialidad electrosintética.

El siguiente esquema proporciona una perspectiva global de los logros del trabajo preparativo efectuado para esta tesis, donde el cloral ocupa una posición central:



Familia heterocíclica	Clave	Compuestos preparados
Pirimidinas	4	2,6-Diaril-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidinas
	5	2,4-Diaril-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidinas
	6	2,4-Diarilpirimidinas
Pirazolidonas	9	5-Triclorometil-3-pirazolidona
	10	1-Arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas
	11	1-Arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas
Imidazopirazoles	12	5-Aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5- <i>b</i>]pirazol-6-onas
1,2,4-Triazolinas	18	3-Aril-5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas
	19	3-Aril-5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas
Imidazo[1,2,4]triazoles	20	2-Aril-6-tosil-6,7-dihidroimidazo[1,5- <i>b</i>][1,2,4]triazol-5-onas
1,2,4-Triazinas	21	3-Aril-1,2,4-triazinas
1,2,4-Triazoles	22	3-Aril-5-diclorometil-1-(5-aril-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles

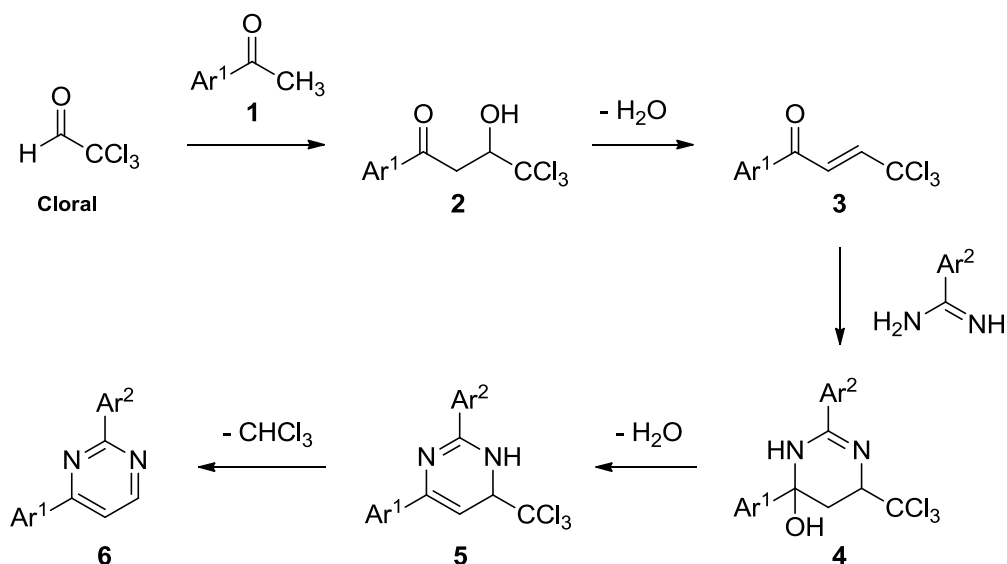
Para concluir, podemos hacer énfasis en las características generales y ventajas de los procesos de síntesis desarrollados en esta Tesis Doctoral según lo siguiente:

- a) El cloral se encuentra en el origen de todas las rutas de síntesis, las cuales dan acceso a distintas clases de sustancias heterocíclicas nitrogenadas de interés intrínseco, algunas de ellas previamente desconocidas y de difícil o inviable preparación mediante otros procedimientos.
- b) Los demás agentes químicos empleados (acetofenonas, benzoilacetato de etilo, benzamidas, benzamidinas, hidracina, isocianatos y pentacloruro de fósforo) son reactivos comerciales y económicos que protagonizan reacciones fáciles y eficaces.

1.2 OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA

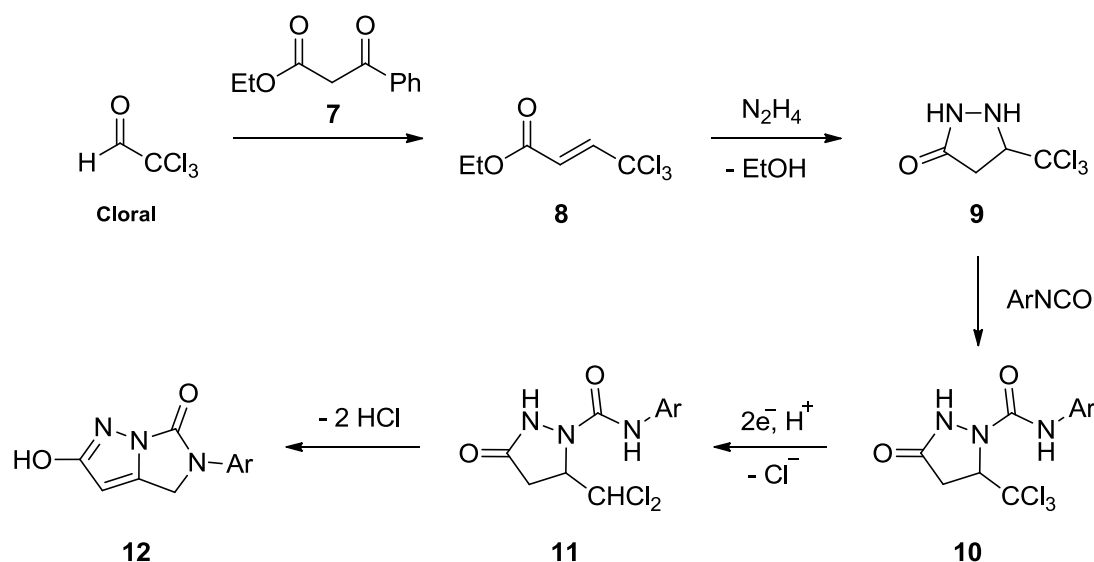
La presente memoria se ha organizado en seis capítulos. En el primero, de introducción, se describen los objetivos del trabajo y los aspectos más generales acerca de la metodología electrosintética y de la reactividad del cloral.

En el segundo capítulo comienza el desarrollo experimental con la síntesis de diarilpirimidinas (esquema 1.1). El cloral posee una elevada reactividad electrófila en virtud de la cual reacciona con acetofenonas **1**, dando lugar a los aductos **2** denominados cloralacetofenonas, desde los que por deshidratación se convierten en las correspondientes 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**. La reacción de estas sustancias con benzamidinas genera las respectivas hidroxitetrahidropirimidinas **4**, cuya deshidratación las transforma en dihidropirimidinas **5**, que finalmente eliminan cloroformo para dar 2,4-diarilpirimidinas **6**. En este punto cabe señalar que las dos primeras etapas de esta ruta de síntesis, conducentes a 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**, han sido desarrolladas con anterioridad por nuestro grupo de investigación,^{12,15-17} por lo que su descripción detallada queda fuera de este trabajo.



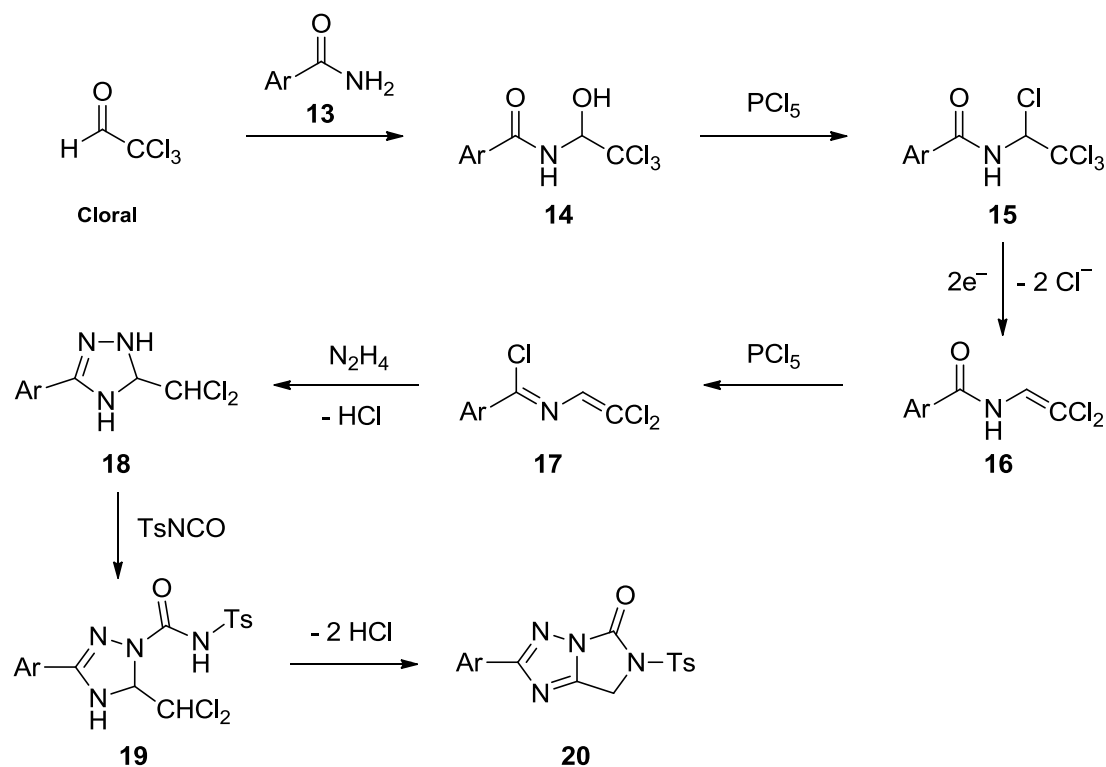
Esquema 1.1 Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

El tercer capítulo se dedica a la síntesis y transformaciones de las 3-pirazolidonas **9-11** hacia hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12** (esquema 1.2), una clase de compuestos heterocíclicos fusionados previamente desconocida. De nuevo, el cloral muestra su elevada electrofilia reaccionando con benzoilacetato de etilo **7** para dar 4,4,4-triclorocrotonato de etilo¹⁹⁻²¹ **8**, el cual reacciona con hidracina proporcionando un producto de ciclación, 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**, que se ha empleado para la preparación de los ureido-derivados **10** por reacción con arilisocianatos. La reducción electroquímica en medio prótico del grupo triclorometilo, presente en los derivados **10**, posibilitó la generación altamente selectiva de 5-diclorometil-3-pirazolidonas **11**, portando grupos diclorometilo con una alta potencialidad sintética y una ubicación estratégicamente adecuada para promover un proceso de ciclación intramolecular, generando en última instancia las hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12** por bisdeshidrohalogenación.

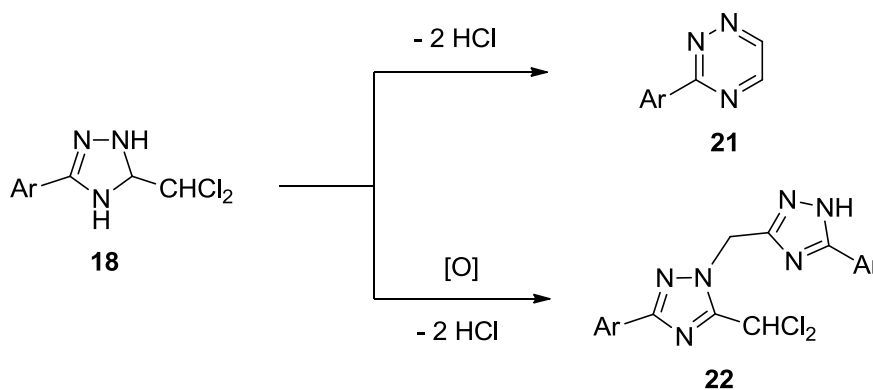


Esquema 1.2 Síntesis de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas

El cuarto capítulo, estrechamente relacionado con el anterior, se centra en la síntesis y transformaciones de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** y **19** en dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20** (esquema 1.3), compuestos heterocíclicos fusionados que incorporan un heteroátomo adicional respecto al caso anterior. La ruta de síntesis comienza con la reacción de cloral con benzamidas **13** para dar cloralamidas **14**, cuya cloración con pentacloruro de fósforo genera los tetracloroetil-derivados **15**. La reducción electroquímica en medio aprótico de estos compuestos produjo 2,2-diclorovinilamidas **16** que, mediante un nuevo proceso de cloración, posibilitaron la obtención de los correspondientes cloruros de 2,2-diclorovinilimidoflo **17**.²² La reacción de éstos con hidracina proporcionó los productos de ciclación, 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**,²³ a partir de los que se prepararon los ureido-derivados **19** por reacción con tosilisocianato. Como en el caso anterior, la presencia del grupo diclorometilo hizo factible un proceso de ciclación para dar dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20** por bisdeshidrohalogenación. Cabe indicar que las tres primeras etapas de esta ruta de síntesis, conducentes a las 2,2-diclorovinilamidas **16**, fueron desarrolladas con anterioridad por nuestro grupo de investigación,^{5,7-9} por lo que su descripción detallada queda fuera de esta memoria.

Esquema 1.3 Síntesis de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas

El quinto capítulo se dedica al estudio de la reactividad de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** en medio básico (esquema 1.4). Dependiendo de la fuerza de la base empleada, la reacción proporciona 1,2,4-triazinas **21** (tratamiento con bases fuertes) a través de un peculiar proceso de expansión del anillo, o bien 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22** (en caso de tratamiento con bases débiles). Ambos procesos alternativos han sido objeto de un profundo estudio experimental y teórico que ha dado explicación a tan rotunda diferencia de comportamiento químico.

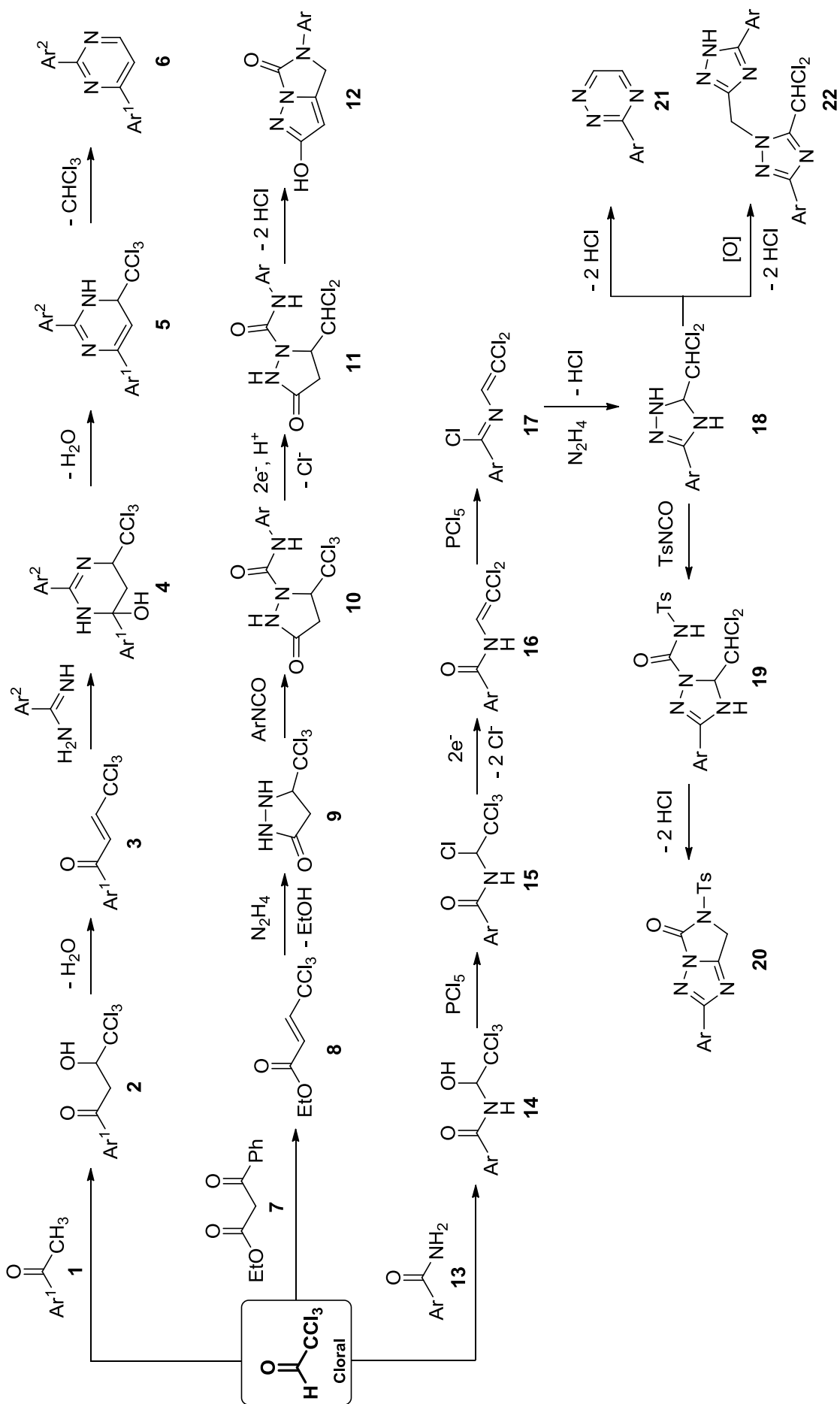
Esquema 1.4 Diferencias de reactividad de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas

Finalmente, el capítulo sexto recoge el resumen y las conclusiones de esta tesis doctoral.

En todos los casos, y al comienzo de cada capítulo, se ha realizado una revisión bibliográfica de los aspectos más importantes de la química de los compuestos sintetizados a fin de facilitar la ubicación y significado de las nuevas aportaciones en un contexto real. Al final de cada capítulo se incluye un apartado «bibliografía» que recoge todas las citas que aparecen a lo largo del mismo. También se ha incluido un apartado «características espectroscópicas», donde se reseñan las principales singularidades de cada serie de compuestos preparados, y un apartado «datos espectroscópicos» de todas las sustancias sintetizadas. A modo ilustrativo, se incluyen espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de un compuesto representativo de cada serie. Además, se incluye al menos un análisis cristalográfico por difracción de rayos X, a fin de determinar y dejar constancia de las características estructurales de los nuevos compuestos sintetizados. También se ha incluido un apartado «compuestos preparados y propiedades físicas», donde se especifican la nomenclatura, la forma de purificación, la apariencia física, el punto de fusión y el rendimiento obtenido para cada una de las sustancias sintetizadas. Por último, en cada capítulo se ha incluido un apartado «experimental» donde se describen detalladamente los distintos protocolos de laboratorio empleados para la preparación de cada serie de compuestos.

A cada compuesto se le ha asignado una clave numérica con el fin de referenciar adecuadamente las sustancias que aparecen a lo largo de la memoria. Dichas claves se han representado en negrita. En muchos casos se hace referencia a una familia general de compuestos mediante su base de nomenclatura sin nombrar sustituyentes, a fin de simplificar la lectura.

El siguiente esquema proporciona una visión global del trabajo sintético realizado:



1.3 CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA REACTIVIDAD DEL CLORAL

El cloral es un compuesto muy económico que es empleado en química orgánica como material de partida para múltiples finalidades sintéticas.²⁴ Se trata de un aldehído muy reactivo debido a la existencia de dos centros electrófilos contiguos en la molécula: los grupos carbonilo y triclorometilo que experimentan reacciones con nucleófilos. No obstante, debido al impedimento estérico en el centro polihalogenado, suele ser atacado con mayor facilidad el centro carbonílico, pero en ciertos casos ambos grupos participan en la reacción. Aquí no se pretende analizar en profundidad la reactividad del cloral, pero parece conveniente reseñar los aspectos más generales de la misma.

El cloral anhidro (líquido incoloro de p. eb. 97°C) se hidrata con gran rapidez debido a su fuerte electrofilia, formando el hidrato de cloral (figura 1.1) que es un sólido estable. Una de las razones principales de esta peculiar estabilidad se atribuye a dos puentes de hidrógeno intramoleculares.

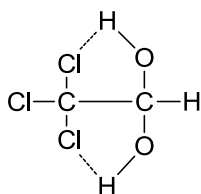


Figura 1.1 Hidrato de cloral

La forma anhidra del cloral reacciona fácilmente con alcoholes formando hemiacetales, mientras que la hidratada experimenta procesos similares, pero en presencia de ácido sulfúrico concentrado que actúa como catalizador. Se han realizado numerosos estudios sobre la formación de hemiacetales y acetales con cortisona, hidrocortisona, prednisolona, estradiol, tetraciclinas, etc., con el fin de sintetizar drogas y compuestos biológicamente activos. Las reacciones con tioles normalmente conducen a los correspondientes hemitioacetales, compuestos que pueden ser preparados fácilmente incluso sin la utilización de catalizadores.

El cloral también reacciona con aminas alifáticas de basicidad relativamente fuerte, proporcionando las correspondientes formamidas a la vez que se genera cloroformo. Esta reacción constituye uno de los mejores métodos de formilación de aminas. Dependiendo de la amina utilizada y de las condiciones de reacción se obtienen productos de adición o condensación de la amina con el grupo carbonilo.

Existen numerosos estudios sobre la interacción de cloral con amidas primarias. Estas reacciones suelen dar lugar a los correspondientes aductos de adición denominados "cloramidas", cuyas aplicaciones electrosintéticas han sido extensamente estudiadas por nuestro grupo de investigación,^{5,7-9,11,14} y que suponen la base de parte del trabajo que se presenta en esta memoria.

El cloral reacciona con benceno y sus derivados alquilados, pero sólo en presencia de catalizadores ácidos muy fuertes (H_2SO_4), dando lugar a derivados de tricloroetano y tricloroetanol. Las condiciones de reacción y los sustituyentes en el anillo aromático condicionan el tipo de producto formado. Estos procesos han sido extensamente estudiados por su relación con la síntesis del DDT. También reacciona con cetonas que posean hidrógenos activos en posición α al grupo carbonilo,^{25,26} tales como isobutilmetilcetona, óxido de mesitilo, acetona, benzalacetona, 3-pentanona, etc. Estas reacciones se llevan a cabo en medio ácido (generalmente acético glacial o propiónico) o sus correspondientes anhídridos. De forma similar reacciona con 1,3-dicetonas tales como 1,3-indanodiona,²⁷ generando en todos los casos los productos de adición correspondientes, genéricamente denominados "triclorocarbinoles".

Conviene señalar que los ariltriclorocarbinoles son intermedios muy versátiles en la síntesis de α -metoxiácidos, α -cloroácidos y α -aminoácidos.²⁶ Pero sin duda, uno de los procesos de más interés para nuestro trabajo se centra en la reacción de cloral con acetofenonas para dar cloralacetofenonas,²⁸ cuyas aplicaciones electrosintéticas han sido ampliamente desarrolladas por nuestro grupo de investigación.^{12,15-17}

Por otro lado, el cloral experimenta reacciones de Wittig y Wittig-Horner con fosfonato-derivados para generar olefinas.^{19,20} Estos tipos de reacciones se ha aplicado de manera similar a compuestos 1,3-dicarbonílicos para dar las correspondientes

olefinas,²¹ proceso que ha resultado ser de gran utilidad sintética para el presente trabajo de investigación.

En cuanto a la actividad biológica del cloral, merece mencionar que durante muchos años el hidrato de cloral se ha empleado como agente hipnótico, sedante y somnífero. No sólo es importante la actividad biológica del cloral, sino también la de muchos de sus derivados, hecho que abre un amplio abanico de posibilidades en la preparación de medicamentos, insecticidas, pesticidas, herbicidas, etc.

En conclusión, el cloral posee un comportamiento químico singular que es atribuible a la presencia de dos grupos electroaceptores influyéndose mutuamente, circunstancia que se traduce en una reactividad electrófila exaltada. Su comportamiento químico se aparta bastante del que le correspondería a sus grupos funcionales considerados aisladamente. Además, hay que destacar las múltiples posibilidades sintéticas que ofrece la química del cloral, que constituye uno de los centros de interés de nuestro proyecto de investigación.

1.4 ELECTROQUÍMICA Y SÍNTESIS ORGÁNICA

La Electroquímica Orgánica es hoy una realidad bien afianzada y extendida a todos los campos de la Química Orgánica. Como se puede ver reflejado en numerosos tratados generales y revisiones especializadas,²⁹⁻¹³³ esta técnica ha llegado a superar con creces muchas de las expectativas iniciales que surgieron durante la primera época de la electrosíntesis orgánica.

Las facetas más importantes de los procesos electrosintéticos radican en la posibilidad de superar ciertas limitaciones de la “química orgánica convencional”, pues ofrecen reacciones altamente selectivas así como ventajas económicas y medioambientales asociadas a la utilización de la electricidad como un “reactivo” de bajo coste y que no produce residuos. No obstante cabe señalar que a escala industrial esta metodología no se encuentra suficientemente desarrollada, y que los mayores problemas por resolver son fundamentalmente de carácter tecnológico.

Una de las líneas de investigación del grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia se dedica al desarrollo de nuevos métodos de síntesis mediante reducción catódica de compuestos halogenados.^{5,7-9,11,12,14-17,134-149}

En la reducción electroquímica de halogenuros orgánicos están implicadas transferencias electrónicas (procesos "E") que promueven la ruptura de enlaces carbono-halógeno y generan diferentes tipos de intermedios reactivos, cuya evolución química (procesos "C") depende especialmente de su naturaleza (aniónica o radicalaria), de su estructura, y de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo el proceso. Las posibilidades de ejercer un control efectivo, tanto de los procesos "E" como de los "C", es siempre un factor fundamental para la aplicabilidad sintética de estas reacciones.

Otro modo de participación de los halogenuros orgánicos en electrosíntesis, es como agentes electrófilos frente a especies nucleófilas electrogeneradas por vía catódica. En este caso el derivado halogenado no es electroactivo, sino que actúa meramente como agente químico frente a las especies reactivas formadas en el cátodo.¹⁵⁰⁻¹⁵⁶

El éxito de una reacción electrosintética depende en gran medida de la buena conjugación de diversos factores:

- Naturaleza del sustrato: la capacidad de las sustancias orgánicas para experimentar procesos de transferencia electrónica viene influida por la presencia o ausencia de grupos electróforos. En general, la presencia de grupos electroaceptores facilita la reducción, mientras que los electrodadores la dificulta.
- Sistema disolvente-electrolito soporte (D.E.S.): debido a que los disolventes habituales son poco conductores es preciso añadirles una sal que se disocie en alto grado y permita el paso de corriente. El disolvente, por tanto, ha de ser capaz de solubilizar al sustrato y al electrolito.
- Temperatura: una elevación de temperatura produce un incremento de la velocidad de electrólisis. En todos los casos donde participen etapas químicas

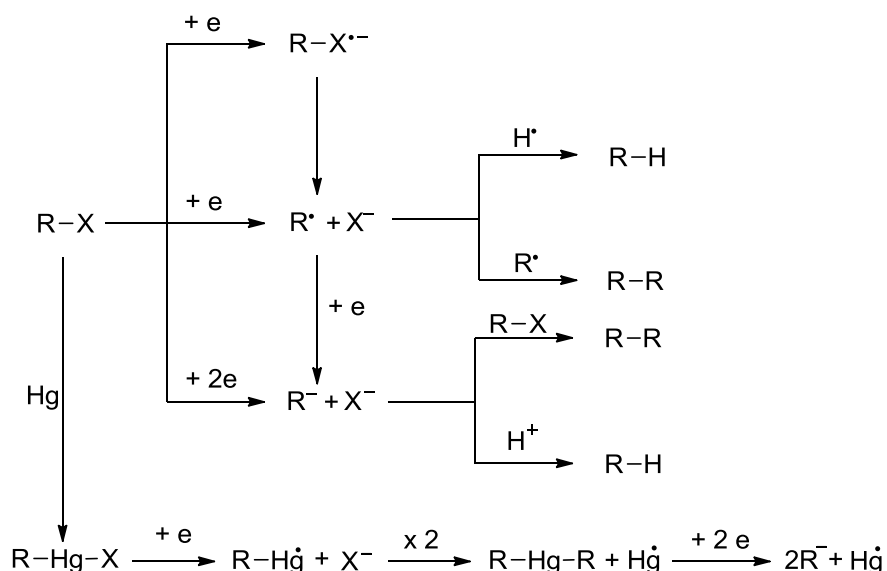
acopladas, la temperatura puede incidir notablemente sobre la naturaleza y distribución de los productos de reacción. A temperaturas relativamente altas se presentan dificultades técnicas para retener componentes volátiles en la célula electroquímica.

- Electrodo: el material del electrodo es un factor muy importante, aunque su papel también suele ser el menos conocido y pronosticable. Los cambios del material electródico pueden provocar drásticas modificaciones en la naturaleza y proporción de los productos de electrólisis. El potencial de electrodo suele influir decisivamente sobre la selectividad de la reacción; un control adecuado del potencial ayuda a facilitar la generación específica de intermedios y/o evitar transformaciones de los primeros productos formados. Dos factores esenciales a la hora de determinar la elección del material electródico son los siguientes:
 1. Sobretensión de hidrógeno: esta variable influye notablemente sobre el límite de potencial catódico que puede alcanzarse sin alteración del D.E.S.
 2. Adsorción: puede afectar notablemente el curso y la estereoquímica de la reacción.

1.5 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE HALOGENUROS ORGÁNICOS

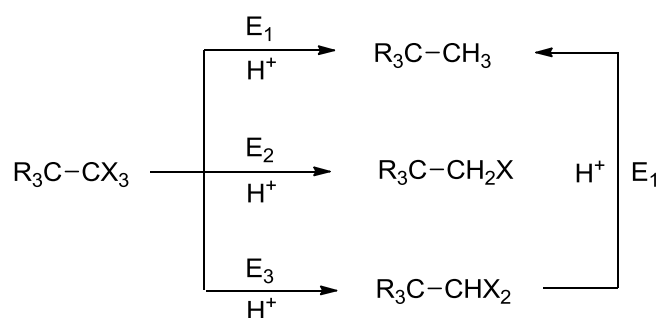
Los enlaces carbono-halógeno proporcionan los ejemplos más importantes de enlaces sigma electroquímicamente activos. Generalmente los compuestos halogenados son reducibles a valores de potencial catódico dentro de los márgenes de utilización de la mayoría de los sistemas disolvente-electrolito soporte. Como resultado del proceso de transferencia electrónica pueden esperarse fundamentalmente tres tipos de productos, los cuales proceden de la sustitución de un enlace carbono-halógeno por otro enlace: carbono-hidrógeno, carbono-carbono, o carbono-metal (esquema 1.5). Los estudios mecanísticos sobre estas reacciones indican que no existe una ruta única que pueda englobar todos los procesos de reducción,¹⁵⁷ no obstante hay coincidencia en que los intermedios electrogenerados

suelen ser radicales libres y/o carbaniones.^{94,158-160} En algunos casos se han encontrado pruebas para la participación de otros intermedios (aniones radicales o especies organometálicas), pero éstos a su vez suelen evolucionar hacia los anteriormente citados.



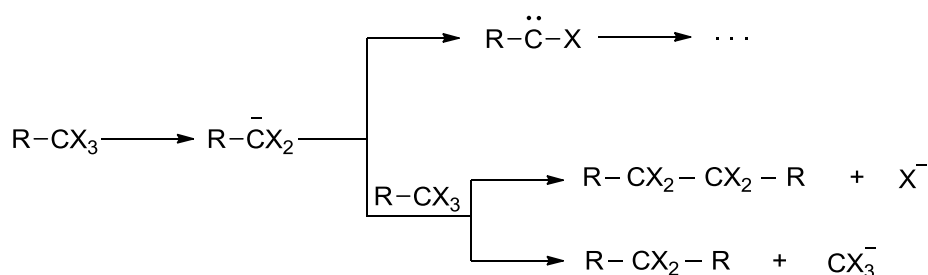
Esquema 1.5 Productos e intermedios generados por transferencia electrónica en halogenuros orgánicos

Las reducciones de compuestos monohalogenados pueden ocurrir por transferencia de uno o dos electrones por molécula de sustrato, mientras que en los derivados polihalogenados vecinales o geminales los intercambios son siempre dielectrónicos. Las reducciones de polihalogenuros geminales en medio prótico conducen a productos parcial o totalmente deshalogenados en los que uno o más átomos de halógeno son sustituidos por otros tantos de hidrógeno.¹⁶¹⁻¹⁶⁵ Dado que los potenciales de reducción son más negativos conforme disminuye el número átomos de halógeno,³⁵ en muchos casos pueden obtenerse productos más o menos reducidos por selección del potencial del electrodo de trabajo. Así, grupos triclorometilo (esquema 1.6) pueden ser reducidos selectivamente para dar derivados con menor grado de halogenación.¹⁶⁶ La formación de los productos de reacción ocurre por generación y ulterior protonación de los correspondientes intermedios carbaniónicos.



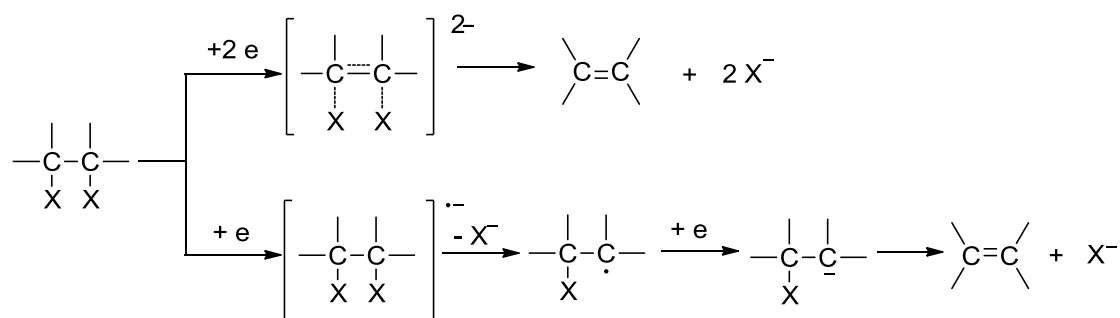
Esquema 1.6 Reducción selectiva de polihalogenuros geminales en medio prótico a diferentes potenciales

Cuando estos compuestos son reducidos en condiciones apróticas (esquema 1.7) pueden obtenerse productos de acoplamiento (formación de enlace C-C), originados por ataque de los carbaniones electrogenerados sobre las moléculas progenitoras.¹⁶⁷ También se ha observado que los intermedios carbaniónicos evolucionan (α -eliminación de aniones haluro) hacia especies carbeneo.^{168,169}



Esquema 1.7 Productos de acoplamiento y carbenos generados por reducción electroquímica en medio aprótico

En el caso de polihaluros vecinales, la reducción implica la formación de una olefina por transferencia de dos electrones y eliminación de dos iones haluro (esquema 1.8). El mecanismo de la reacción es concertado, de forma que dos enlaces carbono-halógeno son fragmentados progresivamente^{170,171} y simultáneamente va generándose un enlace π (C=C). En ciertos casos se ha propuesto que el proceso ocurre en etapas (mecanismos ECEC). Así, mediante una primera transferencia electrónica se generaría un anión radical, el cual eliminaría el primer ion haluro y daría un radical neutro que aceptaría un segundo electrón y originaría un intermedio carbaniónico que sería el precursor del alqueno.¹⁷²



Esquema 1.8 Formación de olefinas por reducción electroquímica de polihalogenuros vecinales en medio aprótico

1.6 BIBLIOGRAFÍA

1. Andreu, R. *Reducción electroquímica de derivados del cloral. Nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2001.
2. Martiz, B. *Electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.
3. Alarcón, E. *Síntesis de pirimidinas a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2010.
4. López, L. *Síntesis de 1,2,4-triazoles a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2011.
5. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
6. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
7. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
8. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
9. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
10. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
11. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
12. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
13. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.

14. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
15. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
16. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
17. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
18. Guirado, A.; Alarcón, E.; Vicente, Y.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5115.
19. Wadsworth, W. S. In *Organic Reactions. Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1977; Vol. 25.
20. Villieras, J.; Rambaud, M.; Kirschleger, B. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1983**, *14*, 385.
21. Nakatsu, S.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2337.
22. Drach, B. S.; Kovalev, V. A. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1597.
23. Sokolyuk, P. A.; Demidchuk, B. A.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 1697.
24. Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 259.
25. Caujolle, F.; Couturier, P.; Dulaurans, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, *17*, 19.
26. Reeve, W.; Kiehlman, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2164.
27. Paulins, J.; Gudriniece, E. *Kim. Ser.* **1971**, 226.
28. Wislicenus, J.; Kircheisen, T.; Sattler, E. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 908.
29. Cauquis, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 459.
30. Weinberg, N. L.; Weinberg, H. R. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 449.
31. Anderson, J. D.; Petrovich, J. P.; Baizer, M. M. *Adv. Org. Chem.* **1969**, *6*, 257.
32. Brown, O. R.; Harrison, J. A. *J. Electroanal. Chem.* **1969**, *21*, 387.
33. Sasaki, K.; Newby, W. J. *J. Electroanal. Chem.* **1969**, *20*, 137.
34. Baizer, M. M.; Petrovich, J. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1970**, *7*, 189.
35. Mann, C. K.; Barnes, K. K. In *Electrochemical reactions in nonaqueous systems*; M. Dekker: New York, 1970.
36. Butin, K. P. *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 525.

37. Chang, J.; Large, R. F.; Popp, G. In *Techniques of chemistry. Electrochemical synthesis*; Weissberger, A.; Rossiter, B.W., Eds.; Wiley: New York, 1971; Vol. I, part II.
38. Ebersson, L.; Schaefer, H. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1971**, *21*, 1.
39. Miller, L. L. *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 168.
40. Wawzonek, S. *Synthesis* **1971**, 285.
41. Beck, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 760.
42. Fry, A. J. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1972**, *34*, 1.
43. Fry, A. J. In *Synthetic organic electrochemistry*; Harper and Row: New York, 1972.
44. Tomilov, A. P.; Mairanovskii, S. G.; Fioshin, M. Y.; Smirnov, V. A. In *Electrochemistry of organic compounds*; Wiley: New York, 1972.
45. Lehmkuhl, H. *Synthesis* **1973**, 377.
46. Beck, F. In *Electroorganic chemistry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1974.
47. Laviron, E. *Actual. Chim.* **1974**, 6.
48. Rifi, M.; Covitz, F. H. In *Introduction to organic electrochemistry*; M. Dekker: New York, 1974.
49. Weinberg, N. L. In *Techniques of chemistry. Technique of electroorganic synthesis*; Wiley: New York, 1974; Vol. 5, part I.
50. Barba, F. In *Introducción a la electroquímica orgánica*; Patronato Ángel García Rogel: Orihuela, 1975.
51. Fleischmann, M.; Pletcher, D. *Chem. Br.* **1975**, *11*, 50.
52. Ross, S. D.; Finkelstein, M.; Rudd, E. In *Anodic oxidation*; Academic Press: New York, 1975.
53. Weinberg, N. L. In *Techniques of chemistry. Techniques of electroorganic synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1975; Vol. 5, part II.
54. Ebersson, L.; Nyberg, K. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2185.
55. Mairanovsky, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 281.
56. Tallec, A. *Actual. Chim.* **1977**, 7.
57. De Montauzon, D.; Poilblanc, R.; Lemoine, P.; Gross, M. *Electrochim. Acta* **1978**, *23*, 1247.

58. Bard, A. J.; Lund, H. In *Encyclopedia of electrochemistry of the elements*; Marcel Dekker Inc.: New York, 1978-1980; Vol. 11-15.
59. Lelandais, D. *Labo-Pharma - Probl. Tech.* **1979**, *283*, 43.
60. Miller, L. L. *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 2125.
61. Baizer, M. M. *J. Appl. Electrochem.* **1980**, *10*, 285.
62. Bard, A. J.; Faulkner, L. R. In *Electrochemical methods*; Wiley: New York, 1980.
63. Saveant, J. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 323.
64. Swann, S.; Alkire, R. In *Bibliography of electro-organic synthesis 1801-1975*; Electrochemical Society, Inc.: Princeton, 1980; Vol. I-IV.
65. Bird, C. L.; Kuhn, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 49.
66. Hammerich, O.; Parker, V. D. *Sulfur Reports* **1981**, *1*, 317.
67. Schafer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 911.
68. Chaussard, J. *Actual. Chim.* **1982**, 29.
69. Perichon, J. *Actual. Chim.* **1982**, 25.
70. Pletcher, D. In *Industrial electrochemistry*; Chapman and Hall: London, 1982.
71. Simonet, J. *Actual. Chim.* **1982**, 19.
72. Weinberg, N. L.; Tilak, B. V. In *Techniques of chemistry. Technique of electroorganic synthesis: scale-up and engineering aspects*; John Wiley and Sons: New York, 1982; Vol. 5, part 3.
73. Wendt, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *94*, 275.
74. Ebersson, L. J. *Mol. Catal.* **1983**, *20*, 27.
75. Parker, V. D. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1983**, *19*, 131.
76. Swenton, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 74.
77. Baizer, M. M. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 935.
78. Jansson, R. *Chem. Eng. News* **1984**, *62*, 43.
79. Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1984**, *B38*, 85.
80. Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.
81. Shono, T. In *Electroorganic chemistry as a new tool in organic synthesis*; Springer-Verlag: Berlín, 1984.
82. Yoshida, K. In *Electrooxidation in organic chemistry. The role of cation radicals as synthetic intermediates*; John Wiley and Sons: New York, 1984.

83. Kyriacou, D. K. In *Basics of electroorganic synthesis*; Baifukan Co., Ltd.: Tokyo, 1985.
84. Tallec, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 743.
85. Tallec, A. In *Electrochimie organique. Synthèses et mécanismes*; Masson: Paris, 1985.
86. Alpatova, N. M.; Zabusova, S. E.; Tomilov, A. P. *Usp. Khim.* **1986**, 55, 251.
87. Kyriacou, D. K.; Jannakoudakis, D. A. In *Electrocatalysis for organic synthesis*; Wiley: New York, 1986.
88. Simonet, J.; Le Guillanton, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 221.
89. Steckhan, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 683.
90. Mlcoch, J.; Steckhan, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1081.
91. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry I*; Springer-Verlag: Berlín, 1987; Vol. 142.
92. Shono, T. *Top. Curr. Chem.* **1988**, 148, 131.
93. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry III*; Springer-Verlag: Berlín, 1988; Vol. 148.
94. Fry, A. J. In *Synthetic organic electrochemistry. 2nd Ed.*; Wiley: New York, 1989.
95. Petrosyan, V. A.; Niyazymbetov, M. E. *Usp. Khim.* **1989**, 58, 1105.
96. Chaussard, J.; Folest, J. C.; Nedelec, J. Y.; Perichon, J.; Sibille, S.; Troupel, M. *Synthesis* **1990**, 369.
97. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry IV*; Springer-Verlag: Berlín, 1990; Vol. 152.
98. Franek, W. *Sulfur Reports* **1991**, 10, 233.
99. Lund, H.; Baizer, M. M. In *Organic electrochemistry. An introduction and a guide (3rd Ed.)*; Marcel Dekker: New York, 1991.
100. Rusling, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 75.
101. Le Guillanton, G. *Sulfur Reports* **1992**, 12, 405.
102. Fry, A. J. *Aldrichimica Acta* **1993**, 26, 3.
103. Niyazymbetov, M. E.; Evans, D. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9627.
104. Kyriacou, D. K. In *Modern electroorganic chemistry*; Springer-Verlag: Berlín, 1994.

105. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry V*; Springer-Verlag: Berlín, 1994; Vol. 170.
106. Utley, J. *Chem. Ind. (London)* **1994**, 215.
107. Volke, J.; Liska, F. In *Electrochemistry in organic synthesis*; Springer-Verlag: Berlín, 1994.
108. van Andel-Scheffer, P. J. M.; Barendrecht, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 259.
109. Noel, M.; Suryanarayanan, V.; Chellammal, S. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 31.
110. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry VI*; Springer-Verlag: Berlín, 1997; Vol. 185.
111. Utley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 157.
112. Zhuiikov, V. V. *Usp. Khim.* **1997**, *66*, 564.
113. Amatore, C.; Jutand, A.; Thouin, L.; Verpeaux, J. N. *Actual. Chim.* **1998**, 43.
114. Osa, T. In *New challenges in organic electrochemistry*; Gordon & Breach: Amsterdam, 1998.
115. Simonet, J. *Actual. Chim.* **1998**, 4.
116. Fuchigami, T. *Adv. Electron Transfer Chem.* **1999**, *6*, 41.
117. Maeda, H.; Ohmori, H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 72.
118. Boere, R. T.; Roemmele, T. L. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *210*, 369.
119. Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9527.
120. Little, R. D.; Mikesell, P. In *Organic electrochemistry (4th Ed.). Electrosynthesis of bioactive materials*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2001.
121. Lund, H.; Hammerich, O. In *Organic electrochemistry, 4th Ed.*; Marcel Dekker: New York, 2001.
122. Matthews, M. A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1305.
123. Nonaka, T.; Schaefer, H. J. *Electroanal. Chem.* **2001**, 507.
124. Rusling, J. F. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1895.
125. Saito, K.; Kawamura, A.; Kanie, T.; Ueda, Y.; Kondo, S. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1071.
126. Wadhawan, J. D.; Marken, F.; Compton, R. G. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1947.
127. Budnikova, Y. H. *Russ. Chem. Rev.* **2002**, *71*, 111.
128. Walton, D. J. *Arkivoc* **2002**, 198.

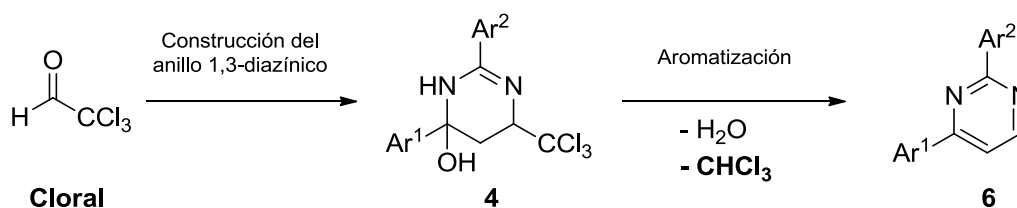
129. Fuchigami, T. In *The chemistry of organic silicon compounds. Electrochemistry of organosilicon compounds*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2003; Vol. 2.
130. Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 605.
131. Torii, S. In *Electroorganic reduction synthesis*; Wiley-VCH Verlag, 2006; Vol. 1.
132. Torii, S. In *Electroorganic reduction synthesis*; Wiley-VCH Verlag, 2006; Vol. 2.
133. Bard, A. J.; Stratmann, M. In *Encyclopedia of electrochemistry. Organic electrochemistry*; Wiley-VCH Verlag, 2007; Vol. 8.
134. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1981**, 625.
135. Barba, F.; Guirado, A.; Zapata, A. *Electrochim. Acta* **1982**, *27*, 1335.
136. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 669.
137. Guirado, A.; Barba, F.; Manzanera, C.; Velasco, M. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 142.
138. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 259.
139. Guirado, A.; Barba, F.; Martín, J. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 327.
140. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1984**, 593.
141. Guirado, A.; Barba, F.; Martín, J. *Electrochim. Acta* **1984**, *29*, 587.
142. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Barba, I.; Aldaz, A. *Electrochim. Acta* **1985**, *30*, 1119.
143. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Moreno, N. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 939.
144. Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Martinez, A.; Arcas, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4063.
145. Barba, F.; Guirado, A.; Lozano, J. I.; Zapata, A.; Escudero, J. *J. Chem. Res., Synop.* **1991**, 290.
146. Guirado, A.; Zapata, A.; Fenor, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4779.
147. Guirado, A.; Zapata, A.; Gómez, J. L.; Trabalón, L.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9631.
148. Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6579.
149. Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R.; López-Sánchez, J. I.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6747.
150. Guirado, A.; Barba, F.; Tévar, A. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 333.

151. Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Arcas, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3205.
152. Guirado, A.; Zapata, A.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2365.
153. Guirado, A.; Zapata, A.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3641.
154. Guirado, A.; Zapata, A.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10375.
155. Guirado, A.; Zapata, A.; Andreu, R.; Martiz, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1405.
156. Guirado, A.; López-Sánchez, E.; Andreu, R.; Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2075.
157. Casanova, J.; Ebersson, L. In *The Chemistry of the carbon-halogen bond. Part 2*; Patai, S. Ed.; Wiley-Interscience: London, 1973. Cap. 15.
158. Rifi, M. R. In *Organic Electrochemistry*; Baizer, M.M. Ed.; Marcell Dekker Inc.: New York, 1973. Cap 6.
159. Rifi, M. R. In *Technique of Electroorganic Synthesis. Part 2*; Weinberg, N.L. Ed.; John Wiley. Inc: New York, 1975. Cap. 8.
160. Bard, A. J.; Merz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *101*, 2959.
161. Wawzonek, S.; Duty, R. C. *J. Electrochem. Soc.* **1961**, *108*, 1135.
162. Fry, A. J.; Reed, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8475.
163. Urabe, Y.; Iwasaki, T.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 997.
164. Meites, T.; Meites, L. *Anal. Chem.* **1955**, *27*, 1531.
165. Elving, P. J.; Rosenthal, I.; Kramer, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1717.
166. Nagao, M.; Sato, N.; Akashi, T.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3447.
167. Triebe, F. M.; Borhani, K. J.; Hawley, M. D. *J. Electroanal. Chem.* **1980**, *107*, 375.
168. Duty, R. C.; Biolchini, G.; Matthews, W. *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 167.
169. March, J. In *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley: New York, 1992. Cap. 5. p. 165.
170. Casanova, J.; Rogers, H. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2408.
171. Brown, O. R.; Middleton, P. H. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1984**, 955.
172. Tokoro, R.; Bilewicz, R.; Osteryoung, J. *Anal. Chem.* **1965**, *58*, 1964.

2. SÍNTESIS DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

2.1 INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior se han examinado las generalidades más importantes del cloral y sus derivados, particularmente las relacionadas con el grupo triclorometilo. En el trabajo que se presenta en presente capítulo hemos tratado de aprovechar la reactividad del cloral y la capacidad del grupo triclorometilo para actuar como grupo saliente en reacciones de eliminación, orientándolas hacia la síntesis de 2,4-diarilpirimidinas. El esquema 2.1 proporciona una visión general de este trabajo, cuyo primer objetivo consiste en la construcción del sistema 1,3-diazínico (intermedio **4**) con la participación del cloral. La existencia de un grupo triclorometilo como sustituyente del anillo posibilita acceder a una serie de 2,4-diarilpirimidinas **6** mediante un inusual proceso de aromatización promovido por la eliminación de cloroformo, siendo una sencilla y eficaz alternativa a una problemática aromatización por vía oxidativa.



Esquema 2.1 Estrategia de síntesis de 2,4-diarilpirimidinas a partir del cloral

A fin de facilitar la ubicación y significado de las nuevas aportaciones de nuestro trabajo, consideramos conveniente presentar una breve revisión sobre los aspectos más generales de la química de las pirimidinas.

2.1.1 ESTRUCTURA DE LAS PIRIMIDINAS

Las 1,3-diazinas, comúnmente conocidas como pirimidinas, son compuestos heterocíclicos aromáticos con un anillo de seis miembros integrando dos átomos de nitrógeno enlazados al mismo átomo de carbono (figura 2.1).¹ El sistema diazínico más importante y esencial encontrado en la naturaleza es el de la pirimidina. Desde su descubrimiento (1818)² ha existido un gran interés en este sistema heterocíclico por ser componente de numerosas sustancias biológicamente activas, agentes

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

terapéuticos y pesticidas. Su estructura y reactividad han sido objeto de numerosas investigaciones.

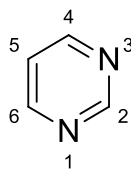


Figura 2.1 Estructura y nomenclatura de pirimidinas

El anillo de pirimidina es aromático y básicamente plano, pero a diferencia del benceno, su estructura cristalina revela que corresponde a un hexágono irregular con longitudes y ángulos de enlace diferentes (figura 2.2).¹

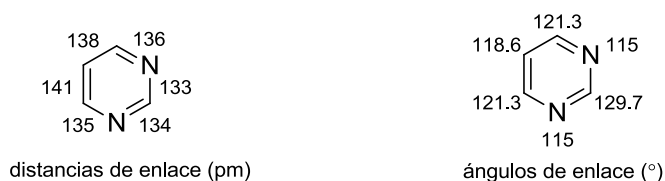
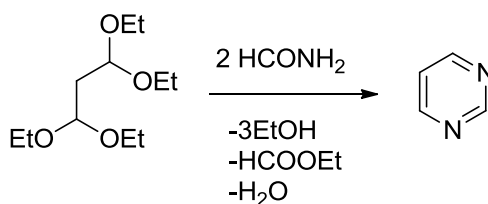


Figura 2.2 Parámetros cristalográficos de la pirimidina

La pirimidina es el compuesto principal de la familia, soluble en agua y débilmente básico. Se prepara por condensación en fase gas de 1,1,3,3-tetraetoxipropano con formamida sobre montmorillonita a 210°C, proceso conocido como síntesis de Brederick (esquema 2.2).³



Esquema 2.2 Síntesis de Brederick de pirimidina

Al igual que en la piridazina, el nitrógeno adicional de la pirimidina provoca un mayor desapantallamiento de los protones y de los carbonos del anillo respecto a la piridina (tabla 2.1).¹

UV (H ₂ O) λ (nm) (ε)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	¹³ C RMN (CDCl ₃) δ (ppm)
238 (3.48)	H2: 9.26	C2: 158.4
243 (3.50)	H4/H6: 8.78	C4/C6: 156.9
272 (2.62)	H5: 7.36	C5: 121.9

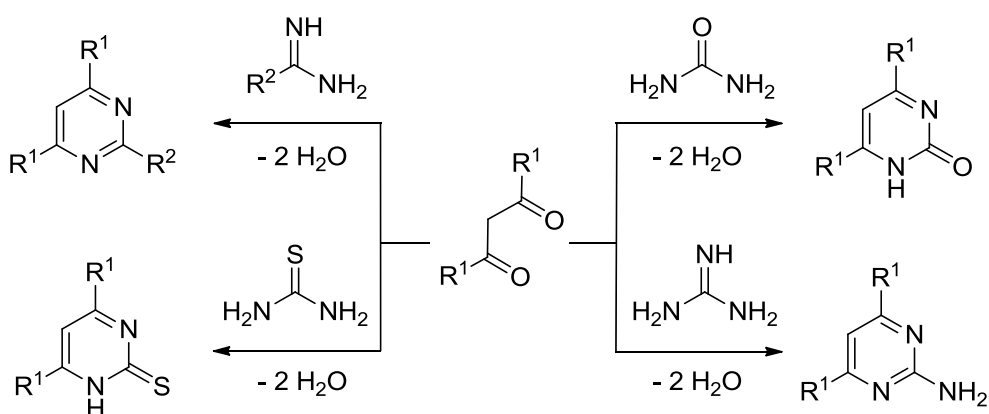
Tabla 2.1 Datos espectroscópicos de la pirimidina

2.1.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS

La química de pirimidinas ha sido extensamente estudiada, como queda reflejado en numerosas revisiones.⁴⁻¹¹ Su amplia gama de funciones biológicas vitales y sus importantes actividades farmacológicas¹²⁻¹⁵ han fomentado enormemente el desarrollo de métodos preparativos.^{4-9,11,16-29} En este apartado se incluye una breve relación de los métodos más frecuentemente empleados para la síntesis de pirimidinas.³⁰

CICLOCONDENSACIÓN CON COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS

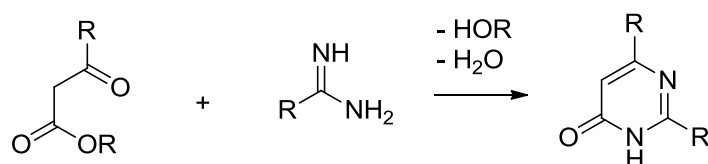
Uno de los métodos más populares de preparación de pirimidinas consiste en la reacción entre moléculas 1,3-dielectrófilas (C–C–C) y reactivos 1,3-dinucleófilos (N–C–N).¹⁰ Así, la ciclocondensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos con amidinas, ureas, tioureas y guanidinas proporciona una forma sencilla y efectiva de síntesis de pirimidinas (esquema 2.3).^{1,5,31-34}



Esquema 2.3 Síntesis de pirimidinas mediante ciclocondensación con compuestos 1,3-dicarbonílicos

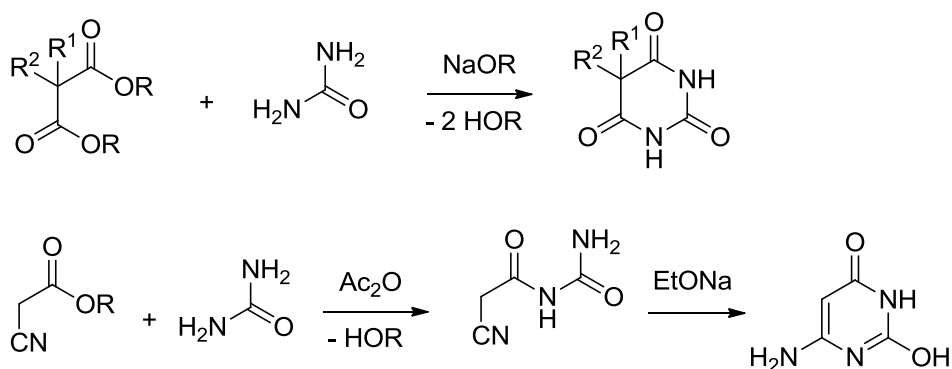
Los β-cetoésteres reaccionan con amidinas de forma similar, dando pirimidin-4(3H)-onas (esquema 2.4).³¹

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas



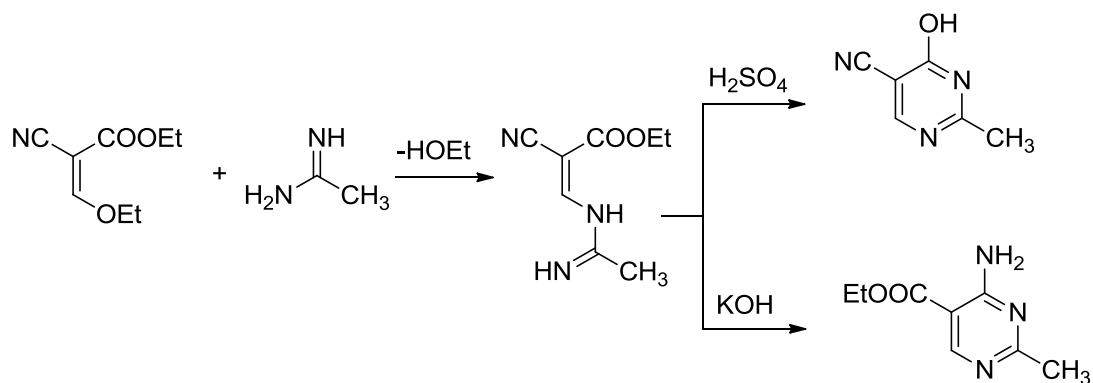
Esquema 2.4 Síntesis de pirimidin-4(3*H*)-onas por reacción de β -cetoésteres con amidinas

También merecen ser mencionadas las condensaciones de urea con ésteres malónicos y cianoacéticos (esquema 2.5).^{31,33}



Esquema 2.5 Síntesis de pirimidinas mediante condensaciones con urea

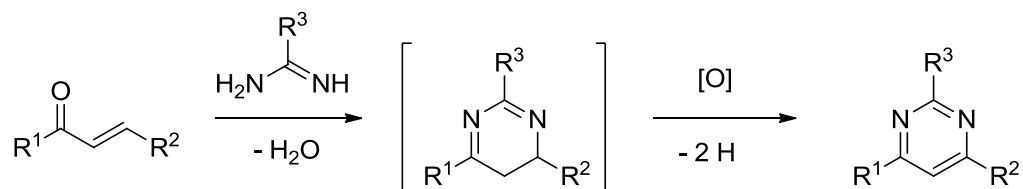
Otro ejemplo interesante es la ciclocondensación de Pinner de 2-ciano-3-etoxipropenoato de etilo con acetamida (esquema 2.6), donde la ciclación del intermedio generado puede controlarse por el medio de reacción, ácido o básico.³⁴



Esquema 2.6 Síntesis de pirimidinas por ciclocondensación de Pinner: control ácido/básico de la ciclación

CICLOCONDENSACIÓN CON COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS

Otro método de preparación de pirimidinas consiste en la ciclocondensación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (C-C-C) con amidinas (N-C-N) (esquema 2.7).³⁵⁻⁴⁰



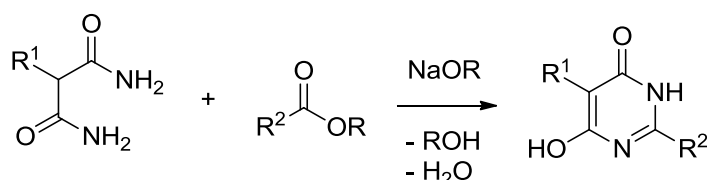
Esquema 2.7 Síntesis de pirimidinas por ciclocondensación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados

Sin embargo, este procedimiento resulta problemático y presenta ciertas limitaciones prácticas debido a que la aromatización del anillo 1,3-diazínico normalmente precisa una deshidrogenación oxidativa de las dihidropirimidinas intermedias en vez de una simple eliminación de agua. Por ejemplo, la reacción entre cantidades equimoleculares de benzamidina ($R^3 = \text{Ph}$) y benzalacetofenona (chalcona; $R^1 = R^2 = \text{Ph}$) conduce a 2,4,6-trifenilpirimidina¹⁶ con bajo rendimiento (33%), el cual aumenta (61%) si se pasa una corriente de aire a través de la mezcla de reacción durante largo tiempo, bajo condiciones básicas y de alta temperatura. En cambio, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de oxígeno, pero con el doble de cantidad de chalcona, el rendimiento en la formación de 2,4,6-trifenilpirimidina alcanza el 85%, pero acompañada de bencilacetofenona (dihidrochalcona, 87%), lo que evidencia la capacidad de la chalcona para oxidar a la dihidropirimidina intermedia. Las principales desventajas de este procedimiento alternativo son su coste (doble consumo de chalcona), su dificultad práctica (separación de 2,4,6-trifenilpirimidina de dihidrochalcona) y una prolongada duración de la reacción.

También merecen ser citadas las reacciones de tres componentes de Biginelli conducentes a dihidropirimidinas, cuya deshidrogenación oxidativa ha recibido mucha atención.⁴¹ Por otro lado, a fin de evitar la etapa oxidativa, se han empleado otros compuestos de partida como alquinonas,^{25,42} y enonas con grupos halógeno y dimetilamino en posición beta.⁴³⁻⁴⁵

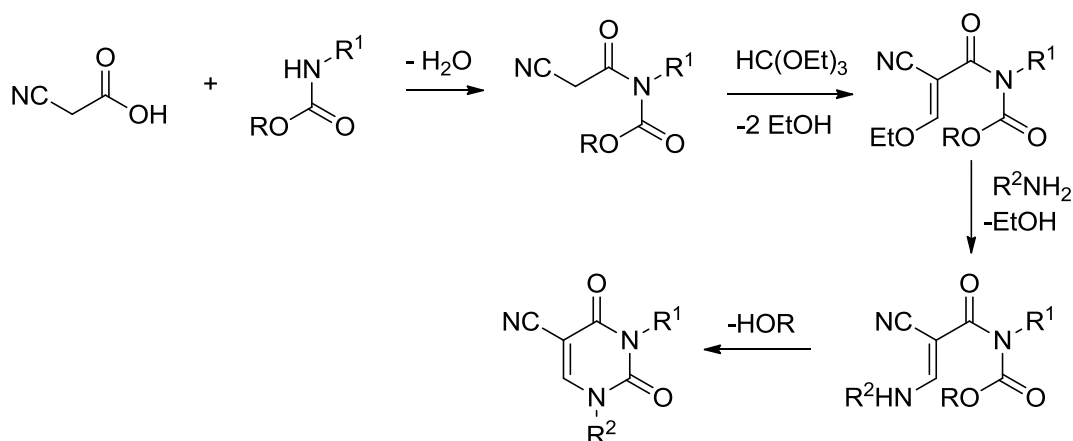
OTROS MÉTODOS

Otros métodos de síntesis de pirimidinas menos importantes son los basados en reacciones de agentes 1,5-dinucleófilos (N-C-C-C-N) con compuestos monocarbonílicos (C).¹ Un ejemplo es la síntesis de Remfry-Hull (esquema 2.8), consistente en la ciclocondensación entre malonamidas y ésteres carboxílicos.⁴⁶⁻⁴⁹



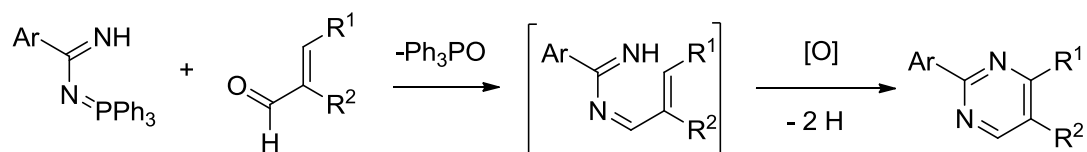
Esquema 2.8 Síntesis de Remfry-Hull de pirimidinas

Algunos derivados de uracilo y de timina se obtienen a partir de ácido cianoacético y *N*-alquiluretanos, como puede verse reflejado en la síntesis de Shaw (esquema 2.9).⁵⁰



Esquema 2.9 Síntesis de Shaw de pirimidinas

Un método preparativo más reciente consiste en la reacción aza-Wittig entre fosfacenos amidínicos y aldehídos α,β -insaturados, seguida del cierre de anillo mediante electrociclación oxidativa (esquema 2.10).⁵¹



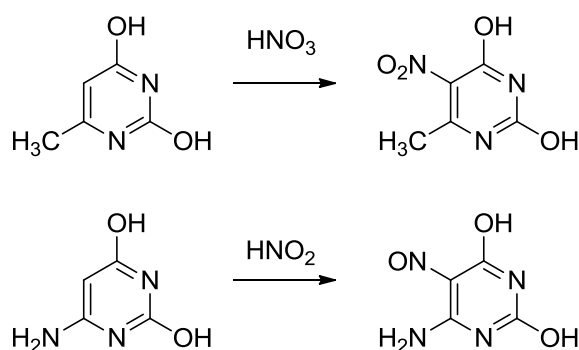
Esquema 2.10 Síntesis de pirimidinas basada en reacciones aza-Wittig

2.1.3 REACTIVIDAD DE PIRIMIDINAS

La pirimidina, el miembro base de la familia, se comporta como un heteroareno desactivado.¹ Su reactividad es comparable a la de 1,3-dinitrobenzeno o 3-nitropiridina, por lo que las reacciones de sustitución electrófila sobre carbono están poco favorecidas.

SUSTITUCIÓN ELECTRÓFILA AROMÁTICA

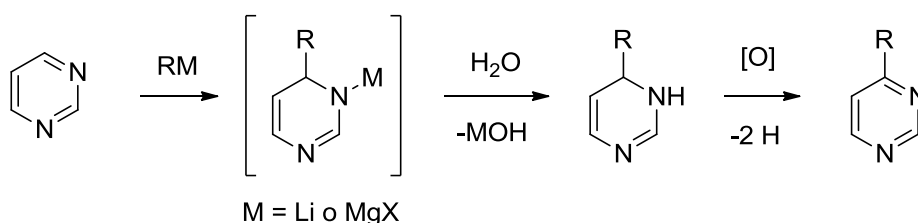
Los sustituyentes electrodonadores (OH, NH₂) incrementan notablemente la reactividad S_EAr del anillo pirimidínico, activando las reacciones de nitración, nitrosación, aminometilación y azoacoplamiento sobre C-5 (esquema 2.11).^{33,52-57}



Esquema 2.11 Reacciones S_EAr de hidroxipirimidinas

SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

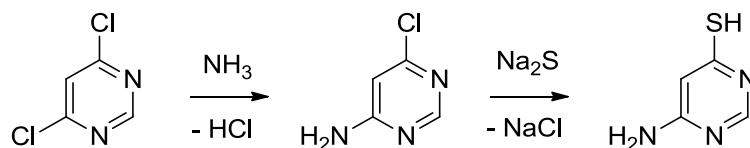
La sustitución nucleófila en pirimidinas tiene lugar sobre posiciones C-2, C-4 y C-6 del anillo. Solamente se conocen unos pocos ejemplos de ataque nucleófilo sobre la pirimidina, como por ejemplo la adición de compuestos organometálicos (esquema 2.12).⁵⁸



Esquema 2.12 Adición de compuestos organometálicos sobre la pirimidina

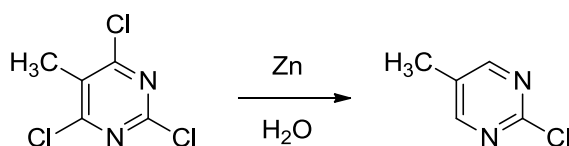
2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

Las sustituciones nucleófilas en halopirimidinas (con aminas, amidas, alcoholatos, sulfuros, etc.) son ampliamente utilizadas para la preparación de pirimidinas funcionalizadas (esquema 2.13).⁵⁹⁻⁶²



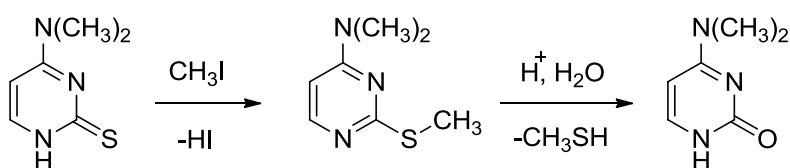
Esquema 2.13 Reacciones S_NAr de halopirimidinas

Estas reacciones S_NAr ocurren más rápidamente en C-4/C-6 que sobre C-2. La deshalogenación total es factible con H₂/Pd en presencia de bases relativamente débiles, como CaCO₃ o MgO. La deshalogenación selectiva sobre C-4 y C-6 puede llevarse a cabo con polvo de Zn en H₂O o en medio débilmente alcalino (esquema 2.14).⁶³



Esquema 2.14 Deshalogenación selectiva de halopirimidinas

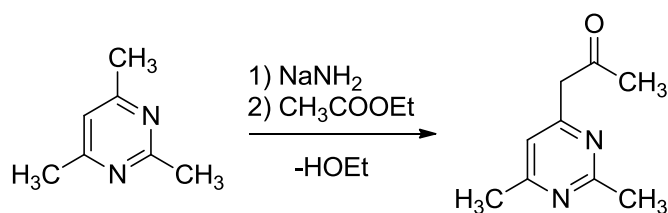
La S-alquilación de tiopirimidinonas permite la introducción de grupos alquilsulfanílicos sobre C-2, C-4 y C-6 (esquema 2.15),^{64,65} que posteriormente pueden dar reacciones de sustitución nucleófila con aminas y H₂O.



Esquema 2.15 S-alquilación e hidrólisis de sulfanilpirimidinas

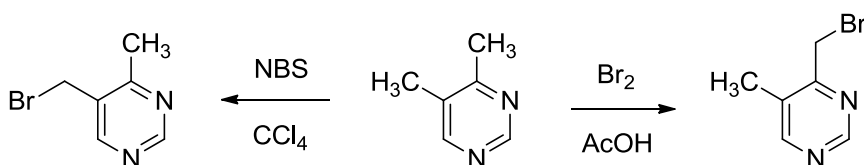
OTRAS REACCIONES

Los grupos metilo en C-2/C-4/C-6 experimentan condensaciones aldólicas (con aldehídos en presencia de ácidos de Lewis) o de Claisen (con ésteres en presencia de bases fuertes) preferentemente sobre C-4 (esquema 2.16).^{66,67}



Esquema 2.16 Condensación de Claisen de metilpirimidinas

La regioselectividad varía según el tipo de reacción. Por ejemplo, la bromación de 4,5-dimetilpirimidina con Br_2 en AcOH favorece la sustitución sobre el grupo 4-metilo, mientras que en la bromación con NBS en CCl_4 se favorece la sustitución del grupo 5-metilo (esquema 2.17).⁶⁸



Esquema 2.17 Bromación regioselectiva de 4,5-dimetilpirimidina

2.1.4 APLICACIONES DE PIRIMIDINAS

Como se ha señalado anteriormente, las pirimidinas poseen una amplia gama de funciones biológicas vitales e importantes actividades farmacológicas.¹²⁻¹⁵ En la figura 2.3 se muestran algunos de los más importantes derivados de pirimidina presentes en la naturaleza.

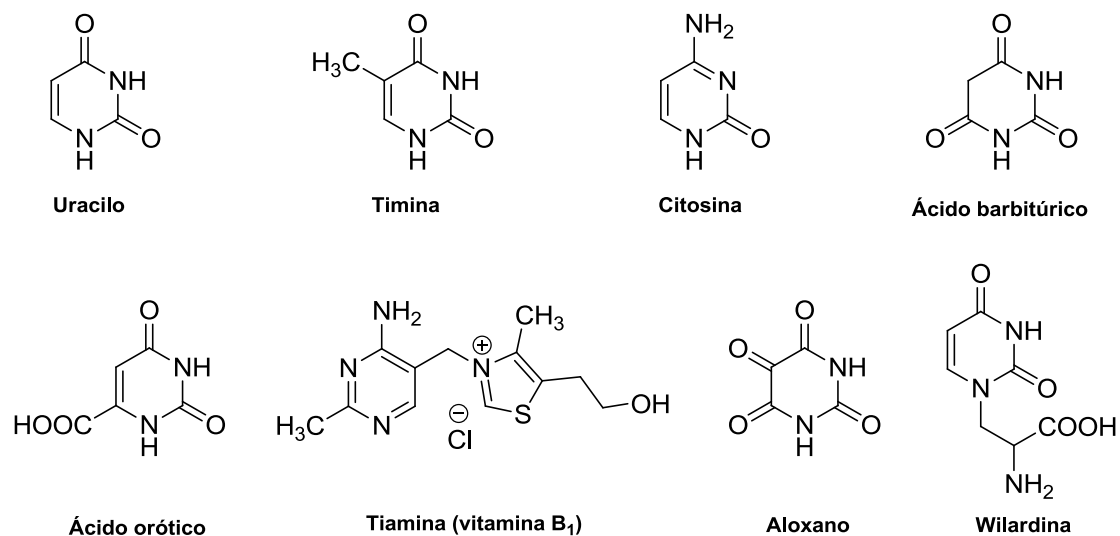
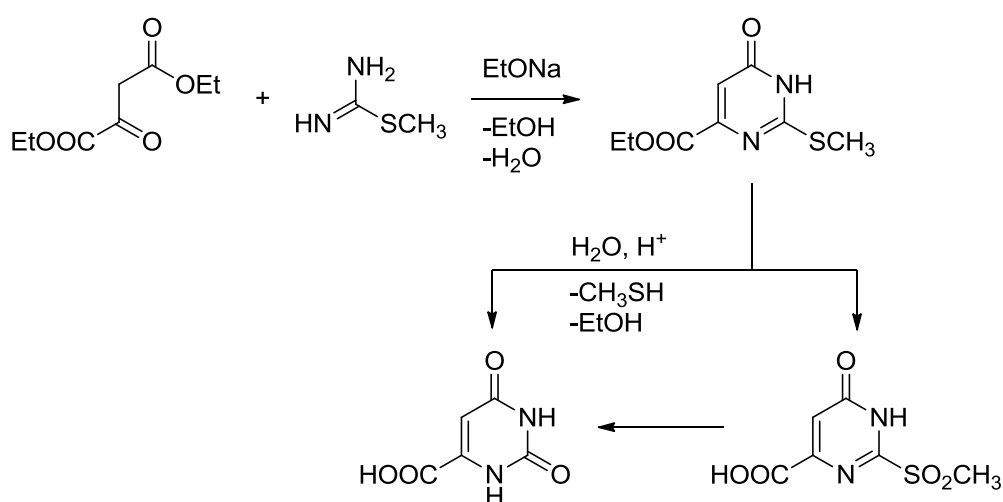


Figura 2.3 Algunos de los derivados pirimidínicos naturales más importantes

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

Las hidroxipirimidinas adoptan preferentemente la forma lactámica, mientras que las aminopirimidinas se encuentran como enamina. El ácido barbitúrico se prepara a partir de urea mediante condensación con ácido malónico / POCl_3 o con ésteres malónicos y etóxido de sodio.^{69,70} El ácido orótico es el compuesto clave en la biosíntesis de casi todos los derivados naturales de pirimidina. Su síntesis se lleva a cabo por ciclocondensación de 2-oxobutanodioato de dietilo con S-metilisotiurea, seguida de hidrólisis directa u oxidativa del intermedio generado (esquema 2.18).⁷¹



Esquema 2.18 Síntesis de ácido orótico

Las bases pirimidínicas timina, citosina y uracilo son importantes unidades constructivas de ácidos nucleicos. La aneurina, más conocida como tiamina o vitamina B₁, aparece en levaduras, en el arroz blanco y en varios cereales. Se prepara comercialmente mediante varios métodos.⁷² El aloxano se forma en organismos mediante oxidación degradativa de ácido úrico. La wilardina es un α -aminoácido no proteínogénico con estructura tipo uracilo, presente en las semillas de algunos tipos de acacia.

Algunos antibióticos pirimidínicos, especialmente los aislados de streptomyces, poseen una potente actividad antitumoral,⁷³ como por ejemplo las bleomicinas (figura 2.4). El producto comercial es una mezcla de varias bleomicinas, siendo las bleomicinas A₂ (55-70%) y B₂ (25-32%) los componentes principales.

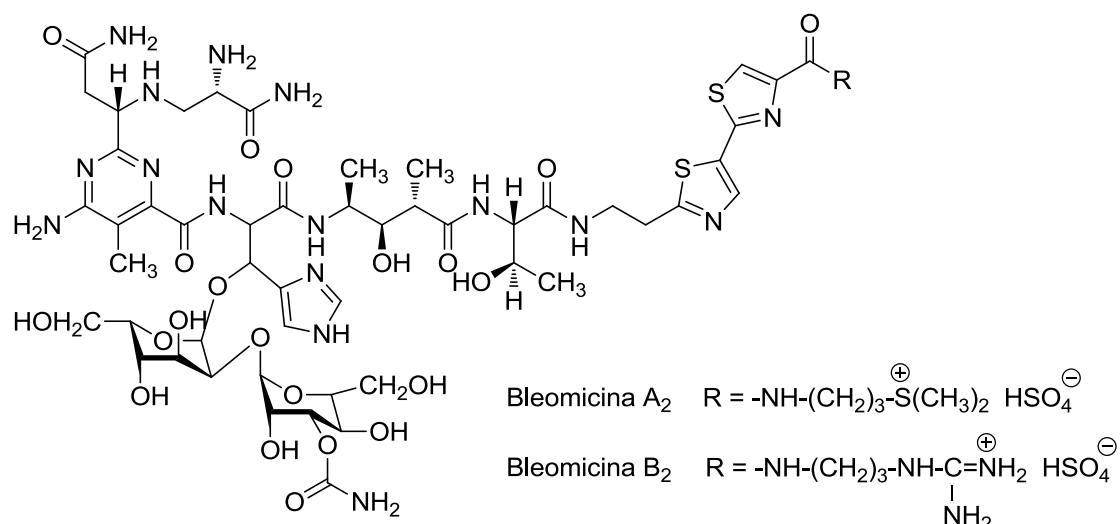


Figura 2.4 Estructura de bleomicinas

El anillo de pirimidina es constituyente de numerosos fármacos (figura 2.5).⁷⁴⁻⁷⁷ Trimetoprima y sulfadiazina son sustancias quimioterapéuticas, la pirimetamina es inhibidora de la dihidrofolato reductasa, y la hexetidina se utiliza como antiséptico oral. 5-Fluorouracilo es un agente antineoplásico, y la zidovudina, también conocida como AZT, es una importante droga empleada en el tratamiento del VIH. El ácido orótico se emplea en el tratamiento de desórdenes metabólicos. Por otro lado, las sulfonilureas derivadas de pirimidina, como por ejemplo bensulfuron metil, tienen una considerable importancia como herbicidas.^{78,79}

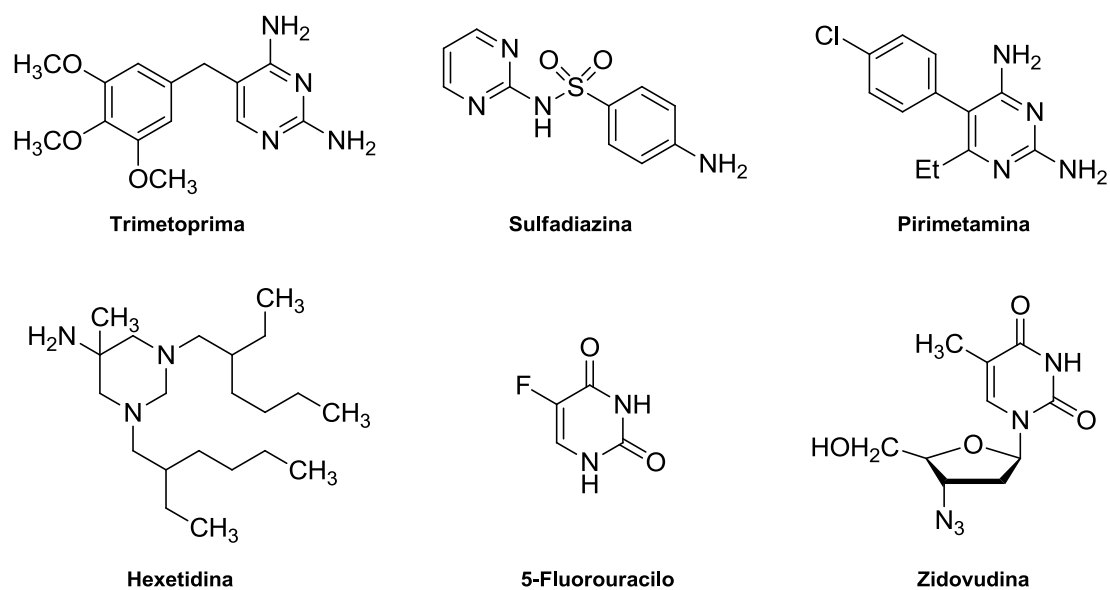


Figura 2.5 Algunos fármacos pirimidínicos

Ciertos derivados del ácido barbitúrico se emplean terapéuticamente (figura 2.6). El ácido 5,5-dietilbarbitúrico, sintetizado por E. Fischer,⁸⁰ fue el primer barbiturato empleado clínicamente por sus propiedades sedantes. El fenobarbital y el hexobarbital son también sedantes, pero más potentes que el ácido 5,5-dietilbarbitúrico. El metilfenobarbital es un antiepiléptico y el tiobarbiturato tiopental es un anestésico local. Los barbituratos van siendo reemplazados por otros fármacos debido a problemas de toxicidad y dependencia.

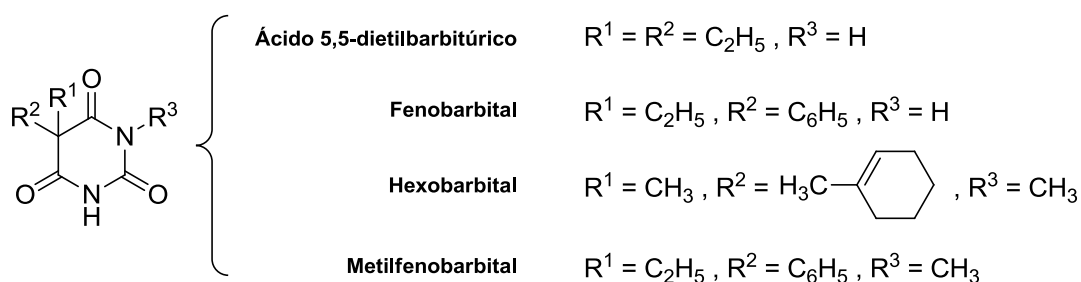


Figura 2.6 Importantes derivados del ácido barbitúrico empleados terapéuticamente

2.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

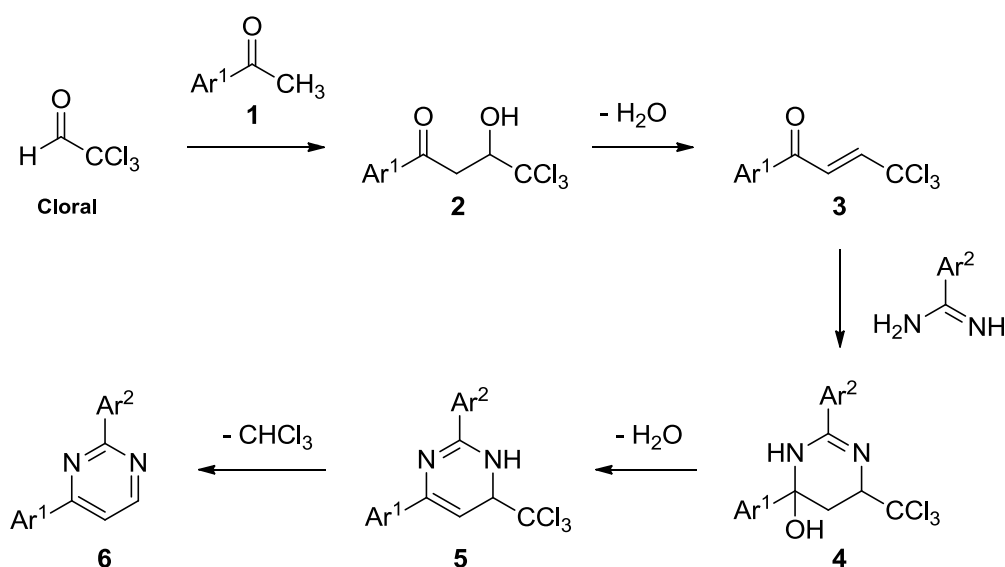
Como figura en la introducción de esta tesis, su móvil principal consiste en aprovechar las diferentes oportunidades sintéticas ofrecidas por la reactividad, tanto química como electroquímica, de derivados del cloral, particularmente del grupo triclorometilo, con vistas al desarrollo de nuevos métodos preparativos de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Uno de los logros de una tesis doctoral anterior, realizada por un miembro de nuestro grupo de investigación, fue la electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas por reducción catódica de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas procedentes de la deshidratación de cloralacetofenonas.^{81,82} Cabe decir que, por la eficacia y originalidad de las numerosas aplicaciones sintéticas desarrolladas a partir del producto electroquímico,^{81,83-85} las aportaciones de aquella tesis vienen recibiendo una importante repercusión en el campo de la química heterocíclica. Retrocediendo a sus orígenes (2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas), y reflexionando sobre nuevos planteamientos de investigación, nos percatamos de que esta misma sustancia podría jugar un papel clave en el intento de desarrollar un nuevo procedimiento de síntesis de pirimidinas.

En la discusión sobre métodos generales de síntesis de pirimidinas (apartado 2.1.2, pág. 33), y tal como se ilustra en el esquema 2.7 (pág. 35), veíamos que las cetonas α,β -insaturadas, por ser aceptores Michael y por la capacidad de experimentar procesos de condensación en el grupo carbonilo, pueden reaccionar con amidinas dando lugar a dihidropirimidinas, en cuya aromatización por deshidrogenación oxidativa reside el mayor problema y limitación para considerar ambos procesos encadenados como una buena opción para la síntesis de pirimidinas. Análogamente, era esperable que las 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas se comportasen como la chalcona y, por consiguiente, que sus reacciones con amidinas proporcionasen las correspondientes 2,4-diaril-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5** (esquema 2.19). Llegados a este punto, intuíamos que estos compuestos podrían evolucionar hacia 2,4-diarilpirimidinas **6** a través de una hipotética β -eliminación de cloroformo, que estaría favorecida por la estabilidad relativa del grupo saliente (anión triclorometiluro) junto con el fenómeno de aromatización asociado a tal eliminación. En definitiva, podría

promoverse una aromatización que sería mucho más problemática mediante deshidrogenación oxidativa.

Al revisar la bibliografía encontramos tres ejemplos de reacción que venían a proporcionar indicios a favor de nuestra propuesta, ya que en ellos se describía una “atípica” β -eliminación de cloroformo en compuestos que, aunque sin proceder del cloral, se habían utilizado con éxito en la síntesis de sulfinas, isocianatos y pirimidinonas, a partir de triclorometilsulfóxidos,⁸⁶ tricloroacetamidas⁸⁷ y ésteres etílicos del ácido 4,4,4-tricloro-2-butenoico,⁸⁸ respectivamente.

En el esquema 2.19 se muestra una panorámica general de la ruta de síntesis objeto de este capítulo. Partiendo de cloral se han preparado varias series de derivados pirimidínicos (**4-6**), dándose la circunstancia de que todos los intermedios son perfectamente aislables e identificables, aunque también hemos podido comprobar que es posible abreviar el trabajo de síntesis por medio de un protocolo “one-pot”.



Esquema 2.19 Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas a partir de cloral

El cloral posee una elevada reactividad electrófila en virtud de la cual reacciona con las acetofenonas **1**, dando lugar a los aductos **2**, denominados cloralacetofenonas, desde los que por deshidratación se forman las correspondientes 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**. La reacción de éstas con benzamidina genera las

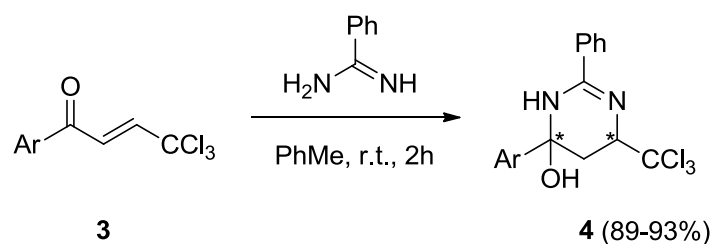
respectivas hidroxitetrahidropirimidinas **4**, cuya deshidratación las transforma en triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5**, que finalmente eliminan cloroformo para dar las 2,4-diarilpirimidinas **6**.

Como se infiere de lo señalado anteriormente, la principal aportación de este método de síntesis de pirimidinas, en relación a los procedimientos preexistentes, radica en la incorporación de un atractivo y efectivo proceso de aromatización del anillo 1,3-diazínico a través de una β -eliminación de cloroformo. Como se verá más adelante, esta metodología sintética cumplió notablemente con nuestras expectativas iniciales, no sólo por ofrecer una sencilla y eficaz alternativa a la problemática aromatización oxidativa, sino también por la ventaja adicional que supone la posibilidad de adaptar el procedimiento en etapas a un protocolo “one-pot”.

Antes de entrar a exponer detalladamente los resultados de este trabajo, conviene señalar que se han excluido los detalles relativos a la síntesis de las 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**, remitiéndose éstos a los trabajos de nuestro grupo de investigación anteriormente citados.

2.2.1 SÍNTESIS DE 6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINAS

El primer objetivo de la ruta sintética propuesta era la construcción del anillo 1,3-diazínico de modo que se incorporase el grupo triclorometilo como sustituyente. Teniendo en cuenta que uno de los métodos de preparación de pirimidinas consiste en la ciclocondensación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados con amidinas (apartado 2.1.2, pág. 33),³⁵⁻⁴⁰ consideramos que las 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**, cuya síntesis a partir de cloral había sido previamente descrita y optimizada por nuestro grupo de investigación, podrían ser precursores adecuados para nuestro propósito. Bajo esa perspectiva ensayamos reacciones de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3a-d** con benzamidina, reactivo de uso común y disponible comercialmente. Estas reacciones tuvieron lugar según lo esperado, dando las nuevas 6-aril-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidinas **4a-d/4a'-d'** (esquema 2.20) con rendimientos prácticamente cuantitativos (89-93%, Rdto. promedio = 91%).



(4RS,6RS)	(4RS,6SR)	Ratio	Ar	Rdto. (%)
4a	4a'	3:1	4-Me-C ₆ H ₄	89
4b	4b'	3:1	4-Cl-C ₆ H ₄	93
4c	4c'	3:1	4-Br-C ₆ H ₄	90
4d	4d'	3:1	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	93

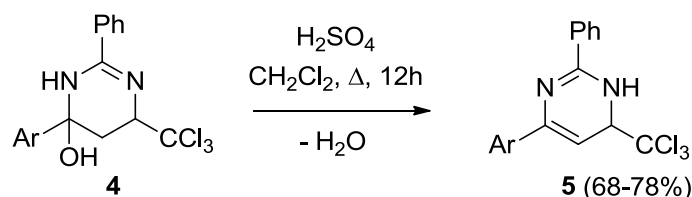
Esquema 2.20 Síntesis de las hidroxitetrahidropirimidinas **4a-d/4a'-d'** y rendimientos obtenidos

El análisis y caracterización por HPLC/MS y RMN de los productos de reacción confirmó la formación de las hidroxitetrahidropirimidinas **4** como pares diastereoméricos (4RS,6RS) **4a-d** y (4RS,6SR) **4a'-d'**, con una ratio aproximada de 3:1 en todos los casos. Mediante cristalización, conseguimos aislar los correspondientes diastereómeros mayoritarios (4RS,6RS) **4a-d** con elevada pureza, cuya estructura fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 2.3.1, pág. 52), y corroborada, junto con su estereoquímica y forma tautomérica, mediante análisis cristalográfico, por difracción de rayos X, del compuesto **4b** (apartado 2.4.1, pág. 73).

2.2.2 SÍNTESIS DE 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHI-DRO-PIRIMIDINAS

Una vez lograda la construcción del anillo 1,3-diazínico portando el grupo triclorometilo en coexistencia el grupo hidroxilo como sustituyentes (intermedio **4**), el siguiente objetivo fue intentar llevar a cabo su aromatización a través de dos procesos de eliminación, de agua y cloroformo, procurando efectuarlas controladamente, es decir discretamente, para estudiar individualmente cada una de las eliminaciones implicadas. Bajo esa perspectiva ensayamos la deshidratación de las hidroxitetrahidropirimidinas **4a-d/4a'-d'** (partiendo de los correspondientes pares diastereoméricos) mediante tratamiento ácido (H₂SO₄). Estas reacciones tuvieron lugar según lo esperado, proporcionando las nuevas 4-aril-2-fenil-6-triclorometil-1,6-

dihidropirimidinas **5a-d** (esquema 2.21) con buenos rendimientos (68-78%, Rdto. promedio = 74%).



Clave	Ar	Rdto. (%)
5a	4-Me-C ₆ H ₄	78
5b	4-Cl-C ₆ H ₄	78
5c	4-Br-C ₆ H ₄	73
5d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	68

Esquema 2.21 Síntesis de las triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5a-d** y rendimientos obtenidos

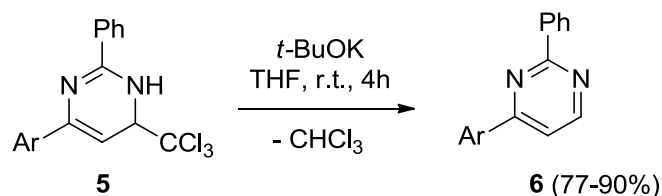
La estructura de los compuestos **5a-d** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 2.3.2, pág. 60), y corroborada junto con su forma tautomérica, mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X del compuesto **5d** (apartado 2.4.2, pág. 76).

Complementariamente se efectuaron otros ensayos alternativos para la deshidratación de las hidroxitetrahidropirimidinas **4**, tales como eliminación de agua con destilación azeotrópica (tolueno a ebullición), o en presencia de tamiz molecular. Sin embargo, bajo estas condiciones los compuestos de partida revertían a las correspondientes 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**.

2.2.3 SÍNTESIS DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

Una vez lograda la deshidratación de las hidroxitetrahidropirimidinas **4**, el siguiente paso era completar la aromatización del anillo 1,3-diazínico mediante la eliminación de cloroformo desde los intermedios **5**. En la bibliografía existen numerosos trabajos describiendo la generación de pirimidinas a través de aromatizaciones a base de la expulsión de un buen grupo saliente,^{15,35-37,40,89-96} pero nunca del grupo triclorometilo ni implicando derivados del cloral. No obstante, los factores estructurales y termodinámicos ya comentados invitaban a intentar promover una β -eliminación de cloroformo sobre las triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5**. Bajo

esa perspectiva constatamos que el tratamiento de los compuestos **5a-d** con *t*-BuOK dieron lugar, según lo esperado, a las correspondientes 4-aryl-2-fenilpirimidinas **6a-d** (esquema 2.22) con elevados rendimientos (77-90%, Rdto. promedio = 82%), viéndose por lo tanto confirmadas nuestras expectativas iniciales respecto a este nuevo proceso de síntesis a incorporar a la química de las pirimidinas.



Clave	Ar	Rdto. (%)
6a	4-Me-C ₆ H ₄	79
6b	4-Cl-C ₆ H ₄	82
6c	4-Br-C ₆ H ₄	90
6d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	77

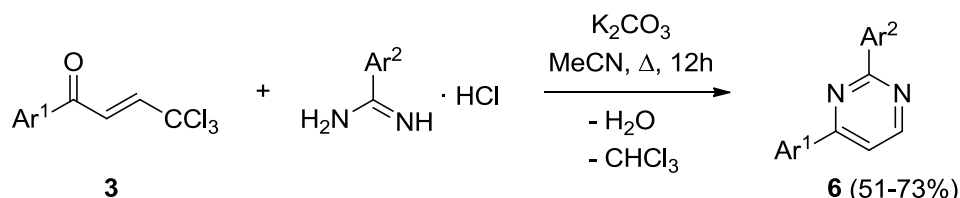
Esquema 2.22 Síntesis de las 4-aryl-2-fenilpirimidinas **6a-d** y rendimientos obtenidos

Puesto que este proceso conlleva la eliminación de cloroformo en medio básico, decidimos averiguar si bajo nuestras condiciones de reacción podría surgir alguna problemática asociada a la generación de diclorocarbeno (:CCl₂),⁹⁷⁻⁹⁹ intermedio reactivo y electrófilo, cuya liberación podría derivar en la formación de impurezas. Afortunadamente, los análisis por GC y HPLC de las mezclas de reacción nos permitieron descartar esta posibilidad, ya que por un lado detectamos la generación de cloroformo en las correspondientes cantidades estequiométricas, y por otro confirmamos la formación de las 4-aryl-2-fenilpirimidinas **6a-d** como únicos productos de reacción.

SÍNTESIS “ONE-POT” DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

Una vez confirmada la viabilidad de esta ruta sintética, nuestro siguiente objetivo fue optimizar la practicabilidad y eficiencia en la preparación de 2,4-diarilpirimidinas **6** intentando la adaptación del procedimiento en etapas a un protocolo “one-pot”. Con esta finalidad decidimos explorar el comportamiento de mezclas de distintas 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3** y diferentes benzamidas

calentadas en acetonitrilo-K₂CO₃ a la temperatura de reflujo. Las reacciones tuvieron lugar según lo esperado, proporcionando las correspondientes 2,4-diarilpirimidinas **6e-p** (esquema 2.23), en su mayoría previamente desconocidas, con rendimientos entre moderados y buenos (51-73%, Rdto. promedio = 65%), cumpliéndose así de nuevo nuestras expectativas iniciales.



Clave	Ar ¹	Ar ²	Rdto. (%)
6e	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	67
6f	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	62
6g	Ph	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	70
6h	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	57
6i	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	56
6j	4-MeO-C ₆ H ₄	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	72
6k	2-C ₁₀ H ₇	4-Me-C ₆ H ₄	73
6l	2-C ₁₀ H ₇	4-Cl-C ₆ H ₄	70
6m	2-C ₁₀ H ₇	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	66
6n	4-Ph-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	71
6o	4-Ph-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	67
6p	4-Ph-C ₆ H ₄	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	51

Esquema 2.23 Síntesis “one-pot” de las 2,4-diarilpirimidinas **6e-p** y rendimientos obtenidos

La estructura de los compuestos **6a-p** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 2.3.3, pág. 67) y corroborada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X del compuesto **6m** (apartado 2.4.3, pág. 79).

Las principales ventajas del procedimiento “one-pot” respecto al de síntesis en etapas pueden cifrarse en lo siguiente:

- a) Posibilidad de acceso a una amplia gama de 2,4-diarilpirimidinas **6** de forma rápida y eficaz, sin necesidad de aislar las

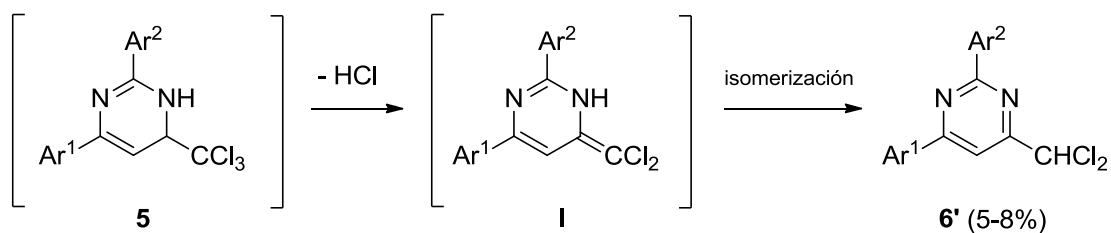
hidroxitetrahidropirimidinas **4** ni las triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5** intermedias.

- b) Rendimientos generalmente superiores.
- c) Empleo directo de los hidrocloruros de las correspondientes benzamidas (reactivos económicos así comercializados) más seguros y fáciles de manipular que las bases libres.

Como se ha señalado en otras ocasiones, la principal ventaja que ofrece este procedimiento de aromatización, tanto en etapas como “*one-pot*”, radica en que ambas versiones ofrecen una sencilla y eficaz alternativa a la mucho más dificultosa aromatización por deshidrogenación oxidativa.

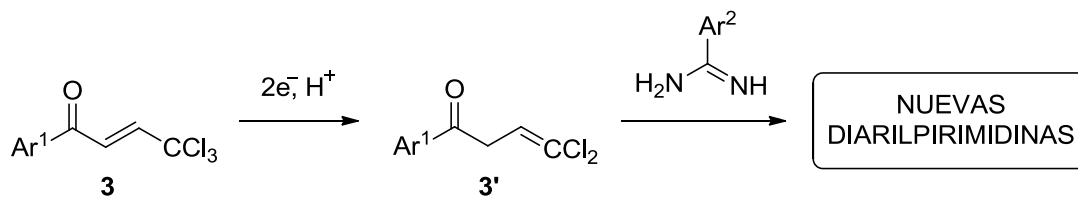
No obstante, también hemos de señalar que en la metodología “*one-pot*” se observó una ligera disminución en la selectividad frente al proceso en etapas, ello como consecuencia de la formación de las diclorometilpirimidinas **6'** (esquema 2.24) como subproductos minoritarios. Estos compuestos fueron detectados por HPLC y aislados en las reacciones de obtención de los productos **6k-m** (Rdto. = 5-8%), cuyas características estructurales fueron determinadas mediante análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 4-diclorometil-6-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m'** (apartado 2.4.4, pág. 82).

Una vez descartada la participación de diclorocarbano, la formación de dichos productos minoritarios podría atribuirse a una eliminación de cloruro de hidrógeno en las triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5** intermedias (esquema 2.24), proceso que estaría en ligera competencia con la β -eliminación de cloroformo, dando así los intermedios **I** que finalmente aromatizarían por isomerización para dar los subproductos **6'**, que nunca fueron detectados con las reacciones en etapas.



Esquema 2.24 Formación de diclorometilpirimidinas **6'** durante procesos "one-pot"

Para concluir, es preciso señalar que el trabajo desarrollado en este capítulo ha sido publicado de forma preliminar.¹⁰⁰ También merece la pena adelantar que nuestro grupo de investigación ya ha iniciado el estudio de la síntesis de nuevas diarilpirimidinas a partir de 2,2-diclorovinilacetofenonas **3'** obtenidas por reducción electroquímica en medio prótico de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**,^{81,82} siguiendo una metodología similar a la desarrollada en este capítulo (esquema 2.25). Debido a que dicho estudio aún se encuentra en fase de desarrollo, los resultados derivados del mismo se posponen hasta su terminación.

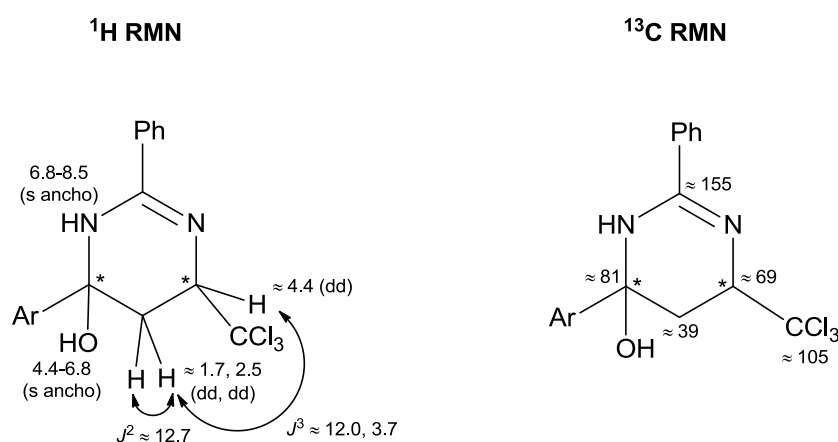


Esquema 2.25 Síntesis propuesta de nuevas diarilpirimidinas a partir de 2,2-diclorovinilacetofenonas **3'**

2.3 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS

2.3.1 (4*RS*,6*RS*)-6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPYRIMIDINAS

En la figura 2.7 se indican los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de hidroxitetrahidropirimidinas **4a-d**.



Ar = 4-Me-C₆H₄ (**4a**), 4-Cl-C₆H₄ (**4b**), 4-Br-C₆H₄ (**4c**), 4-NO₂-C₆H₄ (**4d**)

Figura 2.7 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de **4a-d**

En los espectros de masas (ESI) se observa el (M+H)⁺ en todos los casos, cuyo perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos polihalogenados.

En los espectros de IR se observan las bandas características de O-H y N-H en el intervalo 3200-3650 cm⁻¹. Aparece también la banda de absorción del grupo triclorometilo en el intervalo 700-830 cm⁻¹. También se observa la banda característica de C=N entre 1580 y 1685 cm⁻¹.

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **4a-d** se incluye en el apartado 2.7 (pág. 120).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, HMQC, HMBC, masas e IR de (4*RS*,6*RS*)-2-fenil-6-hidroxi-6-(4-nitrofenil)-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina **4d**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 2.8.

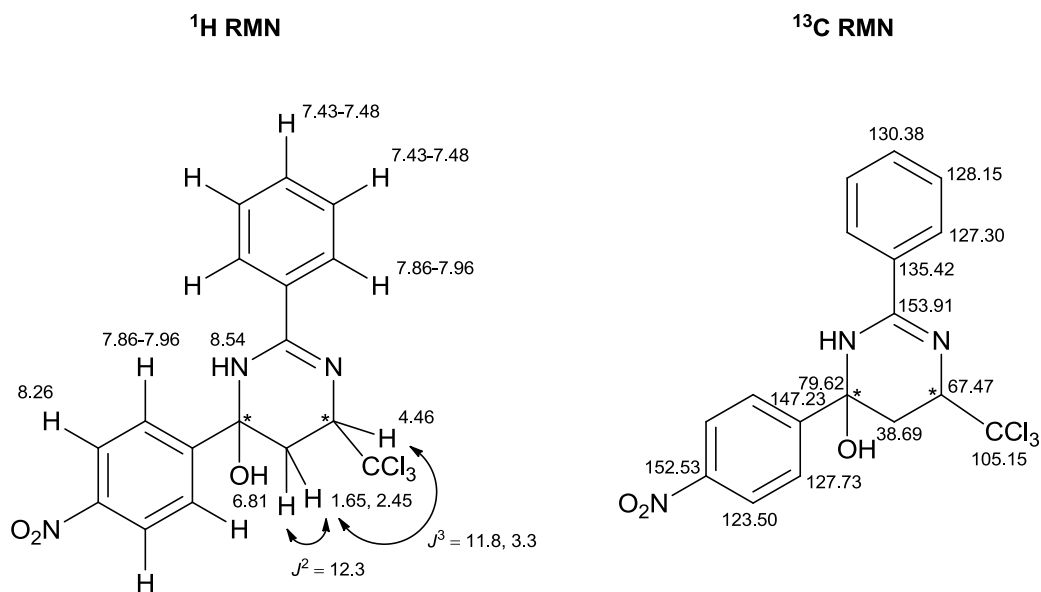
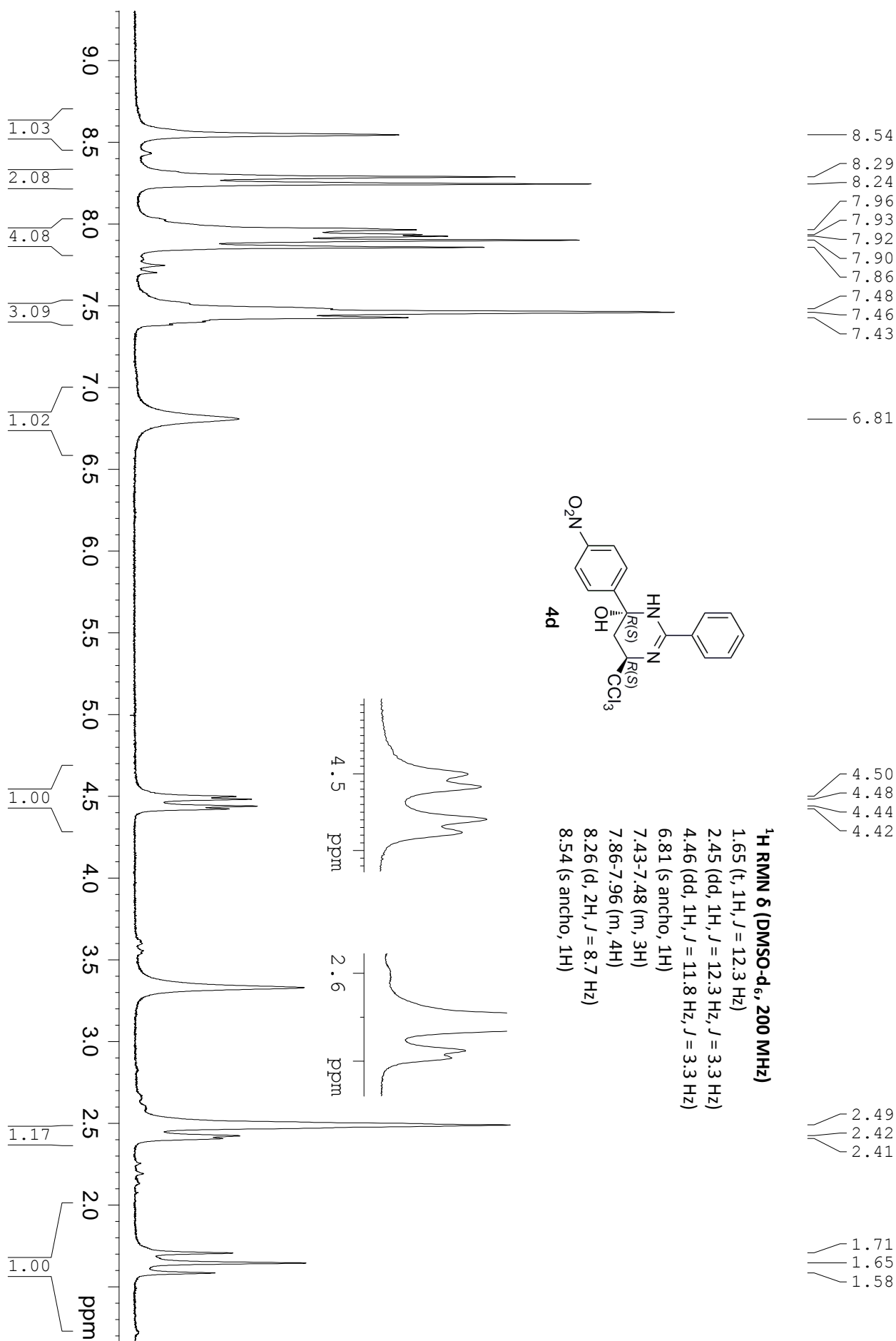
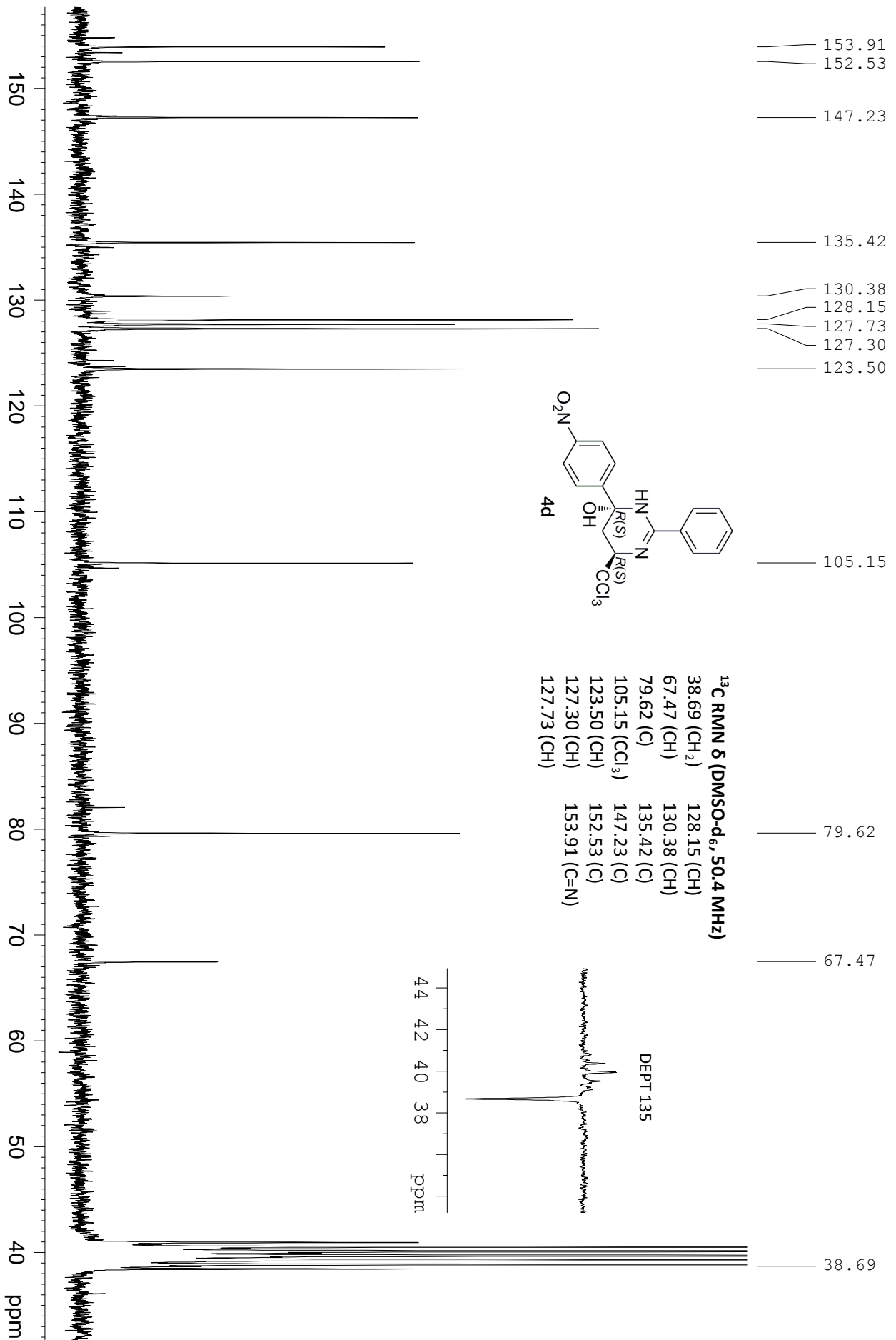


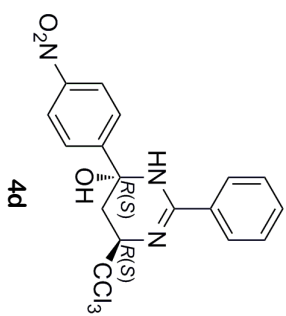
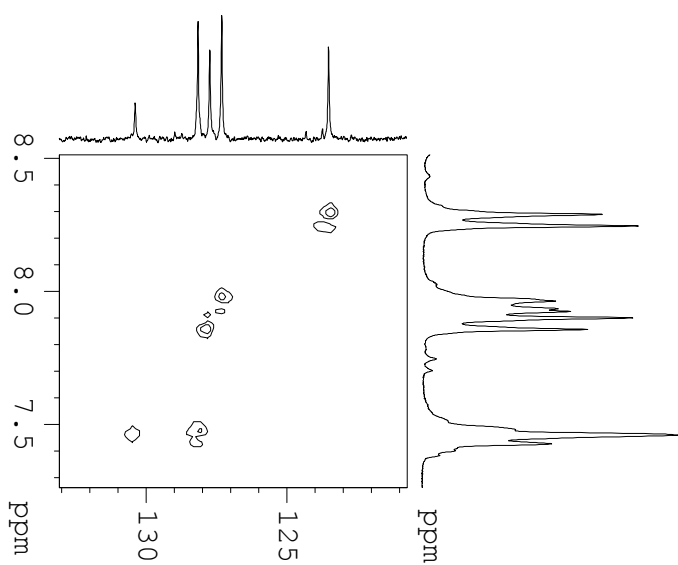
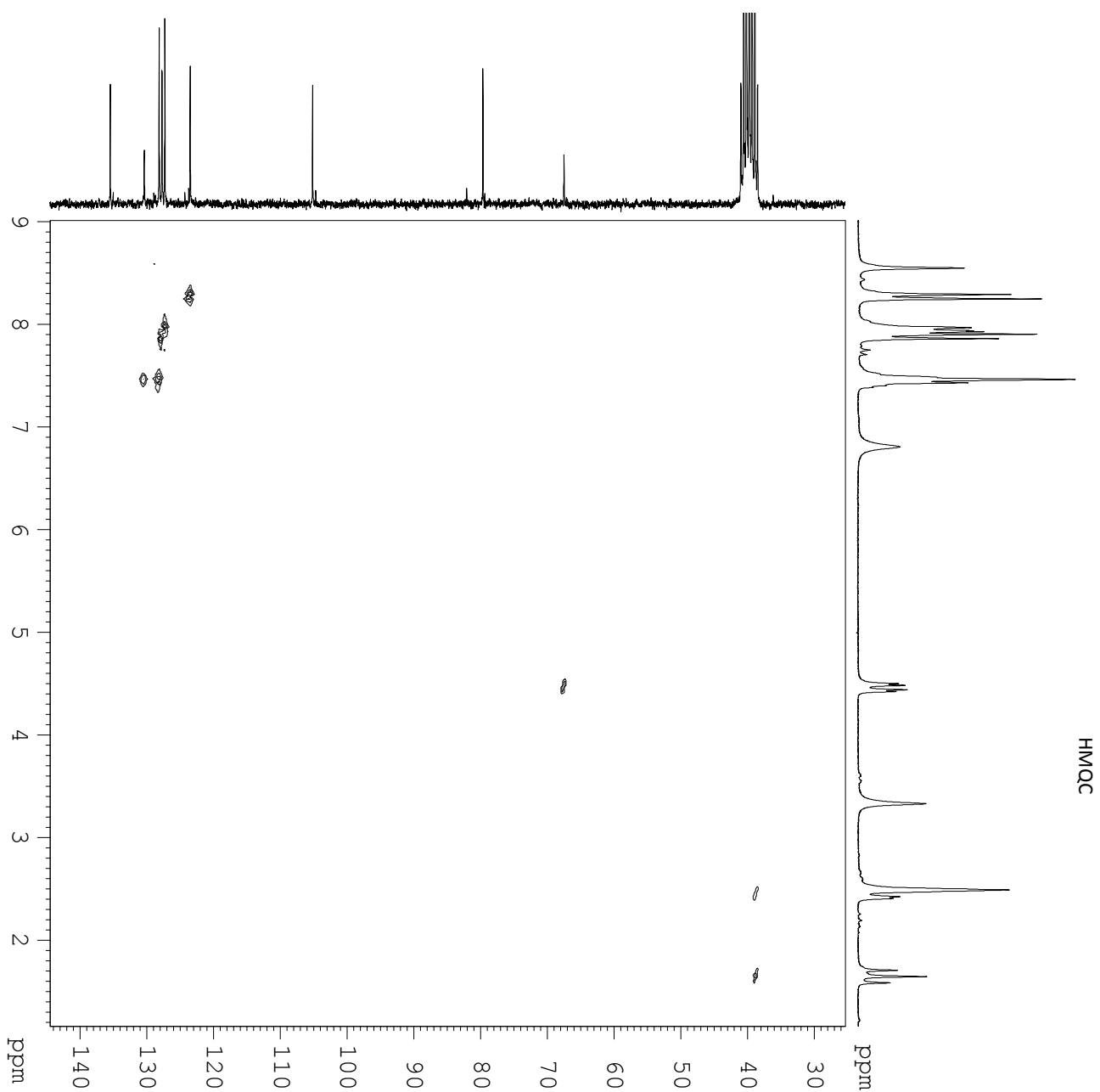
Figura 2.8 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **4d** [δ (ppm), J (Hz)]

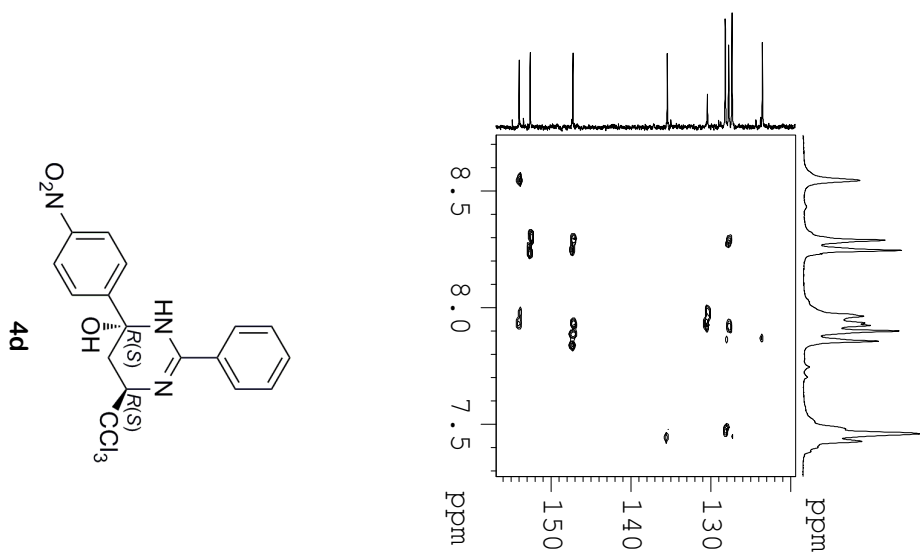
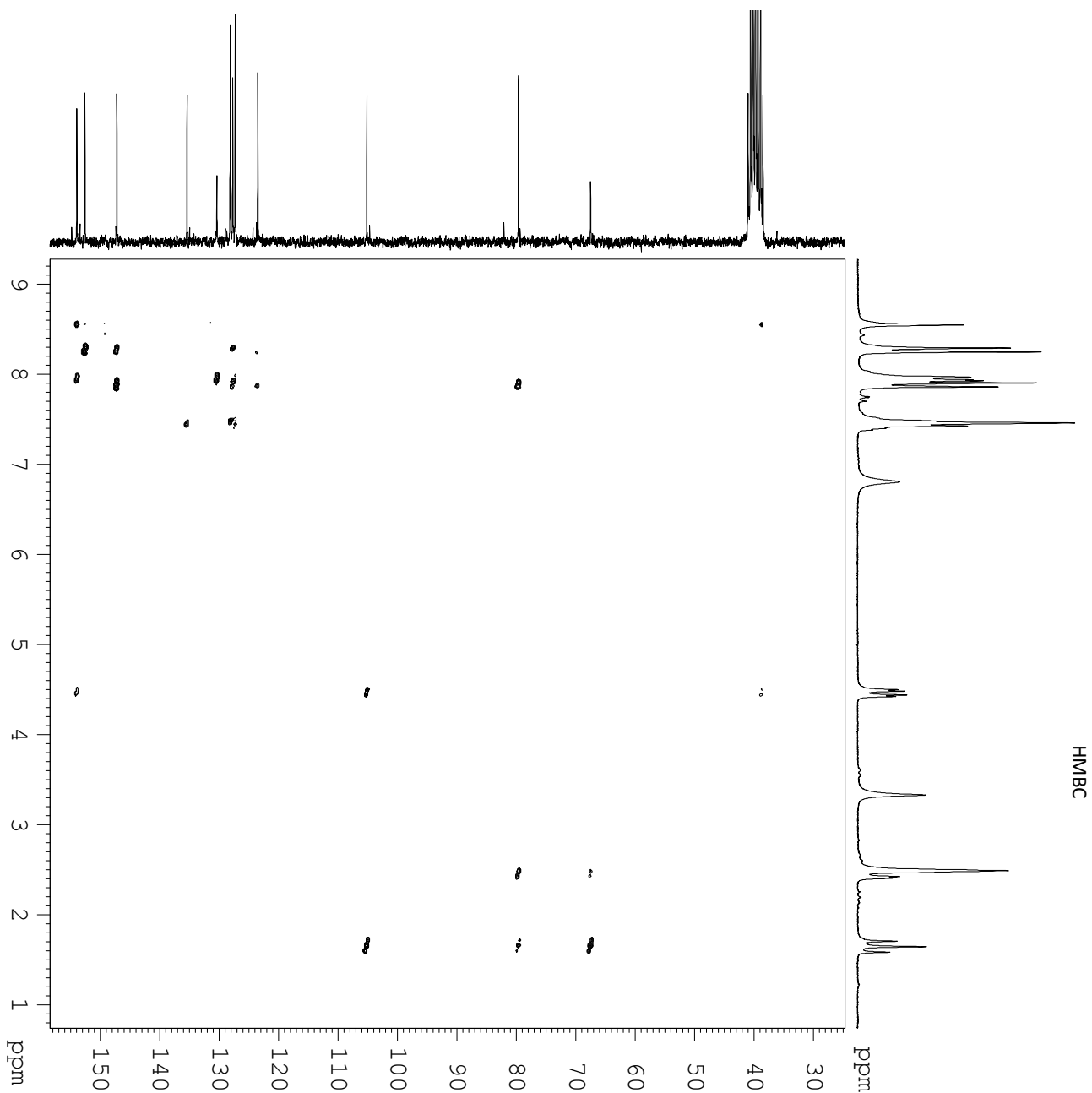


2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

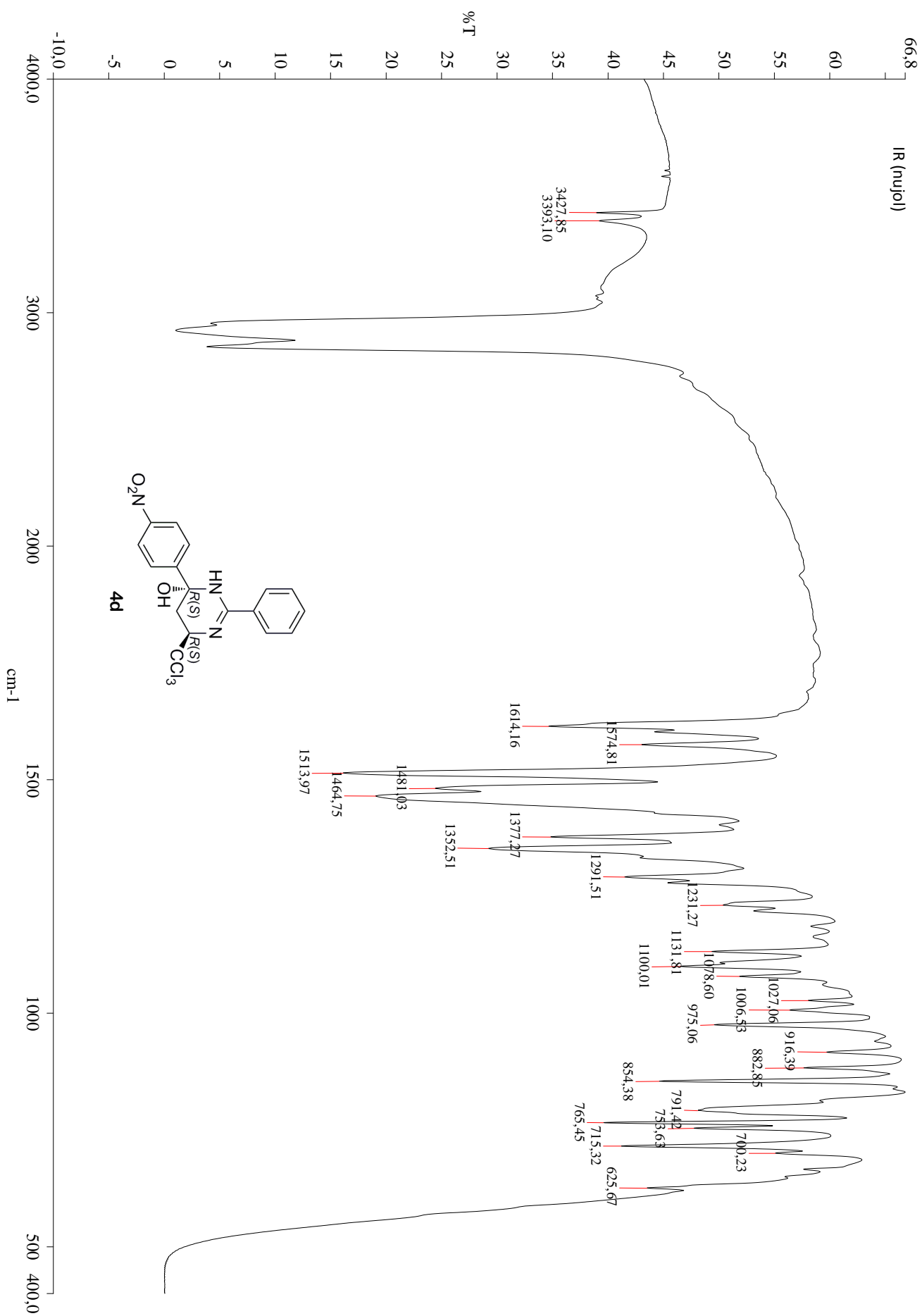


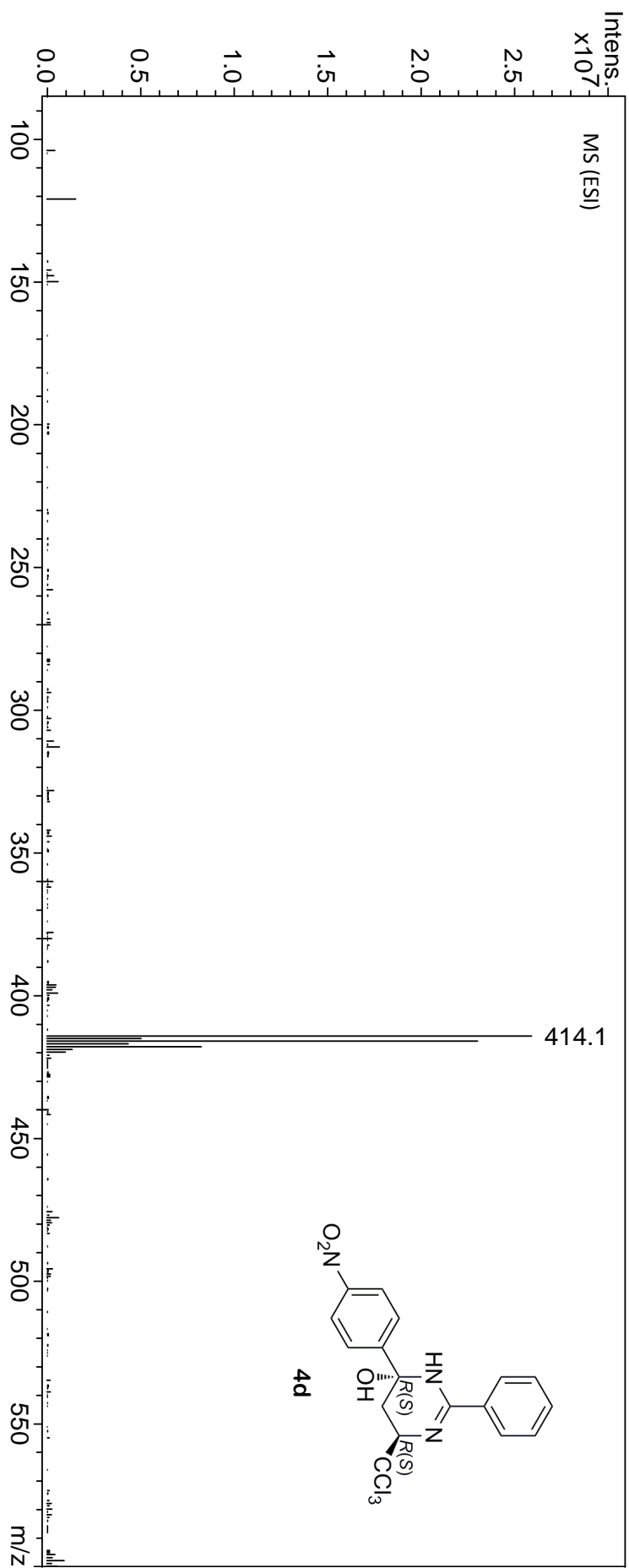
2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas





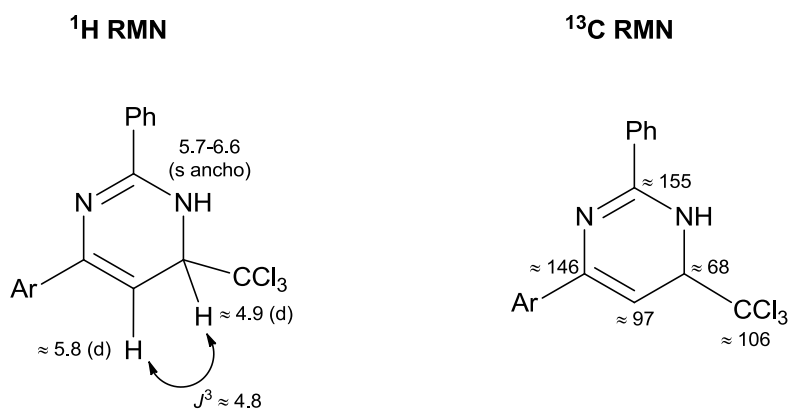
2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas





2.3.2 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS

En la figura 2.9 se indican los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5a-d**.



Ar = 4-Me-C₆H₄ (**5a**), 4-Cl-C₆H₄ (**5b**), 4-Br-C₆H₄ (**5c**), 4-NO₂-C₆H₄ (**5d**)

Figura 2.9 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de **5a-d**

En los espectros de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos, y el perfil isotópico concuerda con lo esperado para estos compuestos polihalogenados.

En los espectros de IR se observa la banda característica de N-H entre 3200-3650 cm^{-1} . Aparece también la banda de absorción del grupo triclorometilo sobre 700-830 cm^{-1} . También se observa la banda característica de C=N entre 1580 y 1685 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **5a-d** se incluye en el apartado 2.7 (pág. 121).

Como ilustración de las características espectroscópicas indicadas se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, HSQC, masas e IR de 2-fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina **5d**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 2.10.

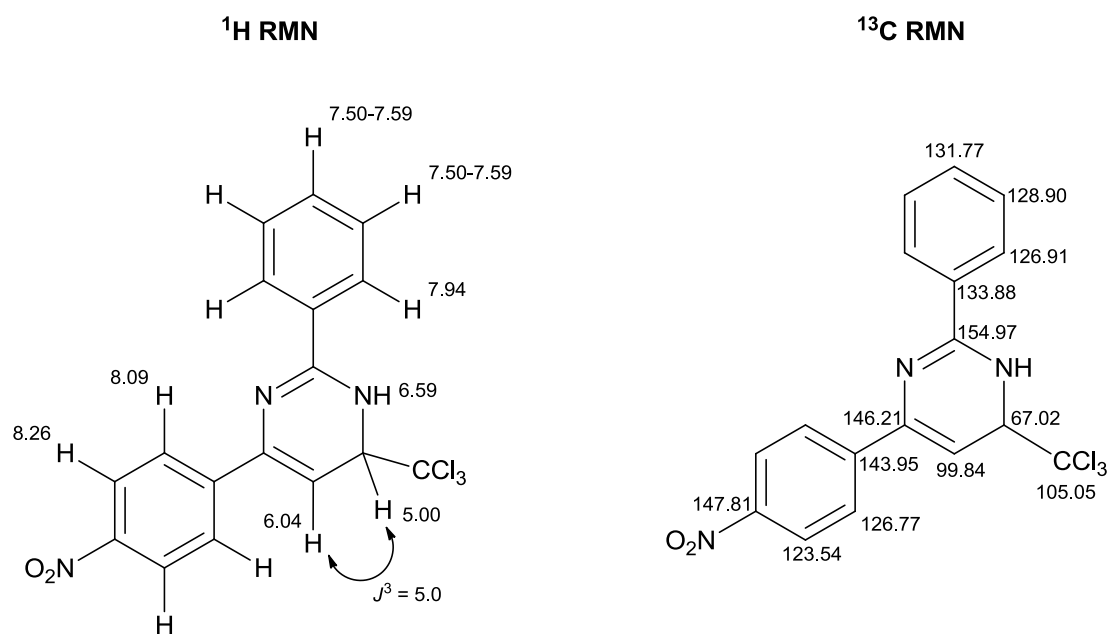
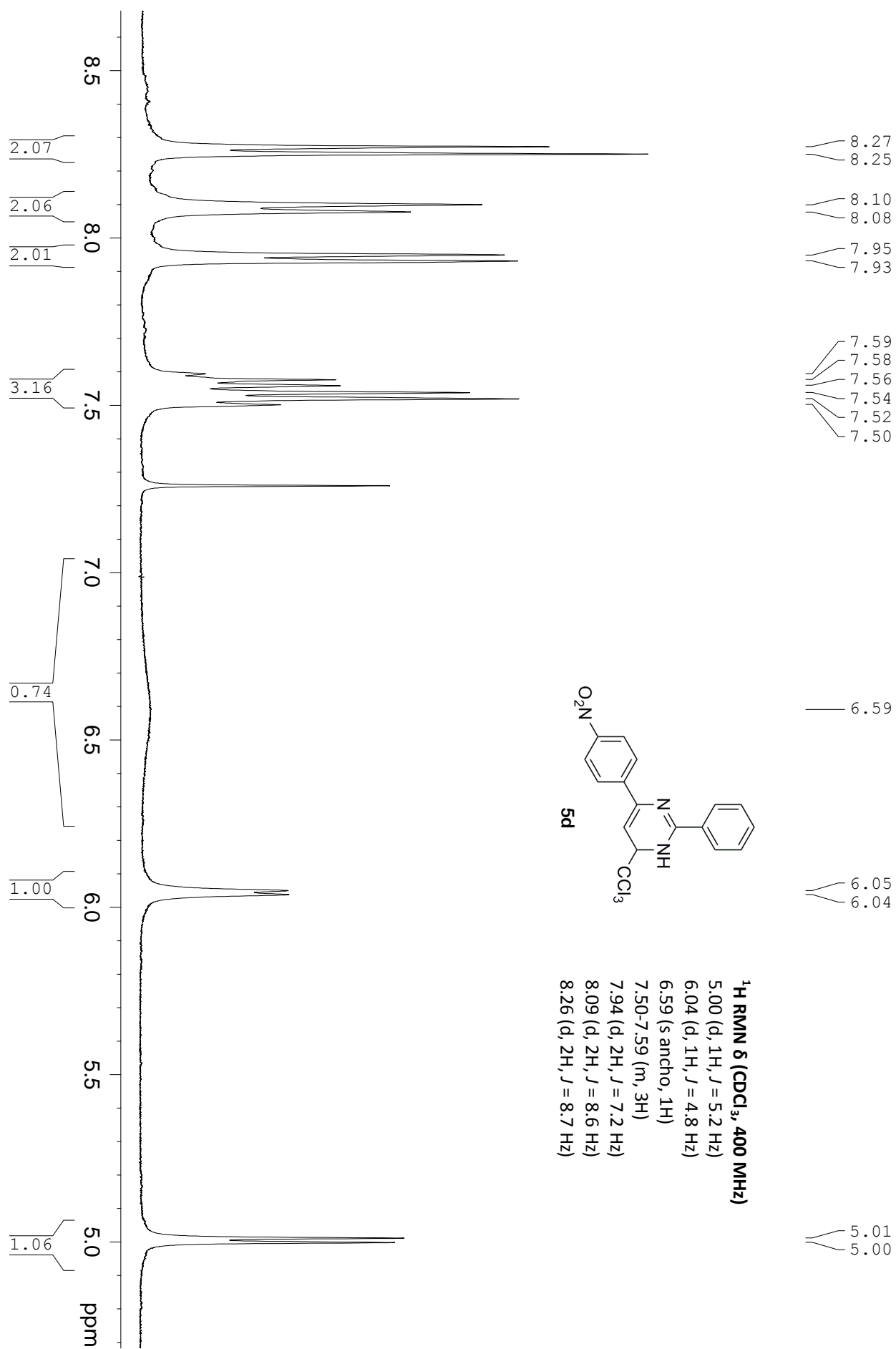
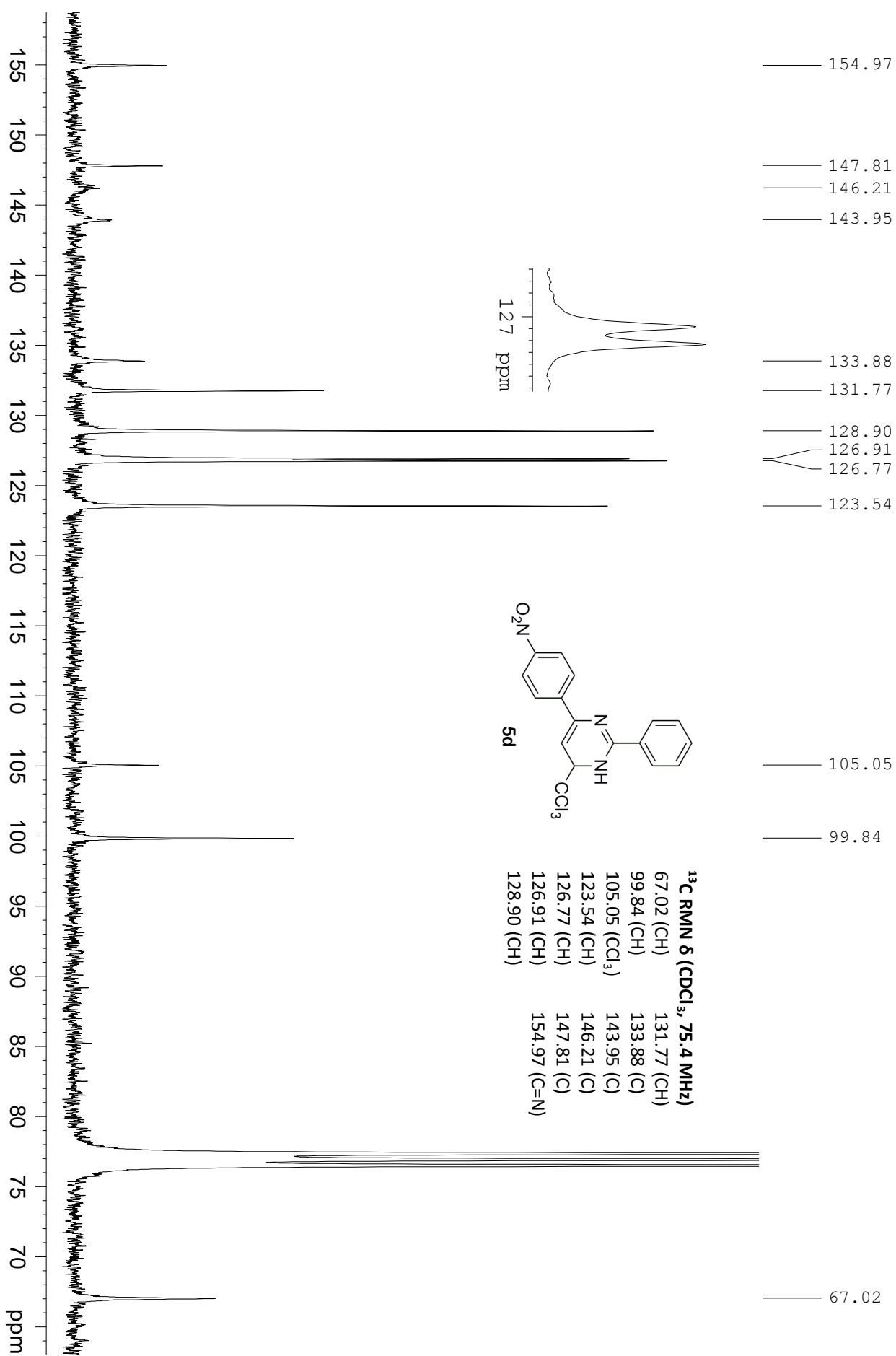
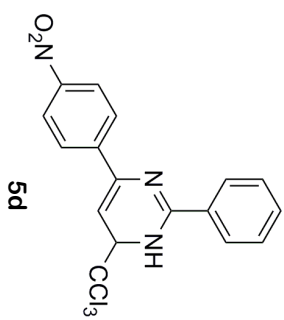
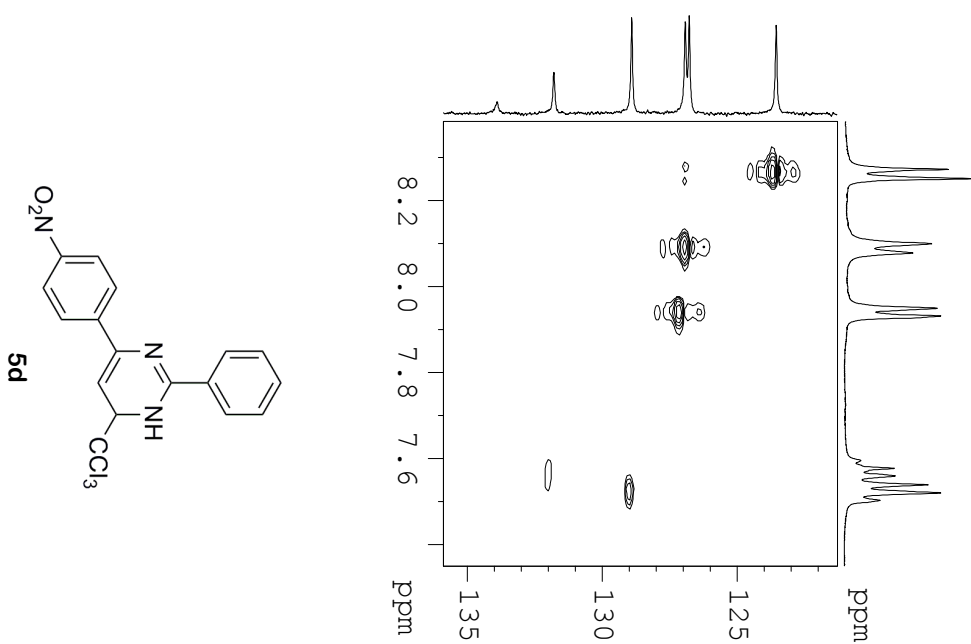
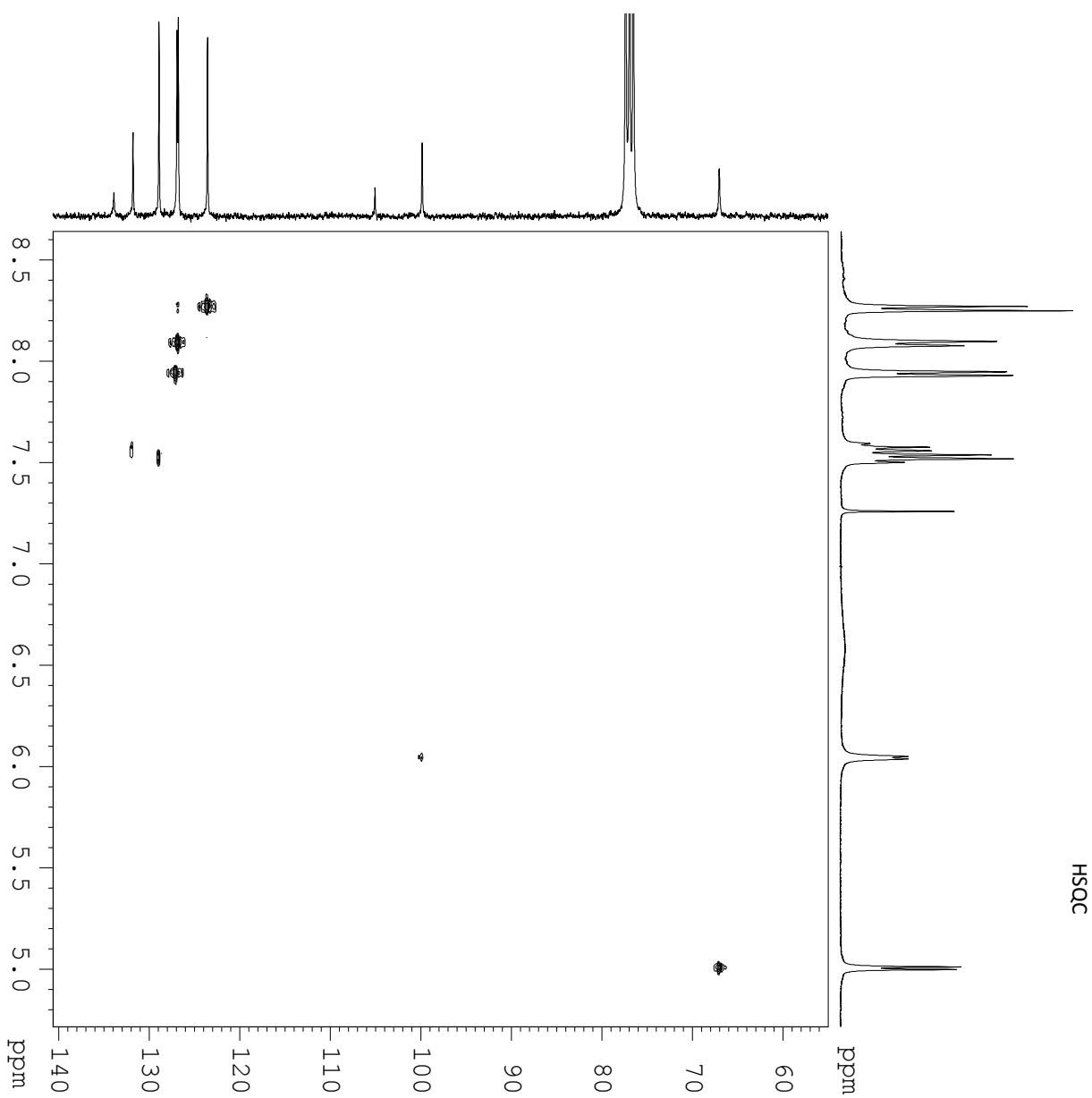
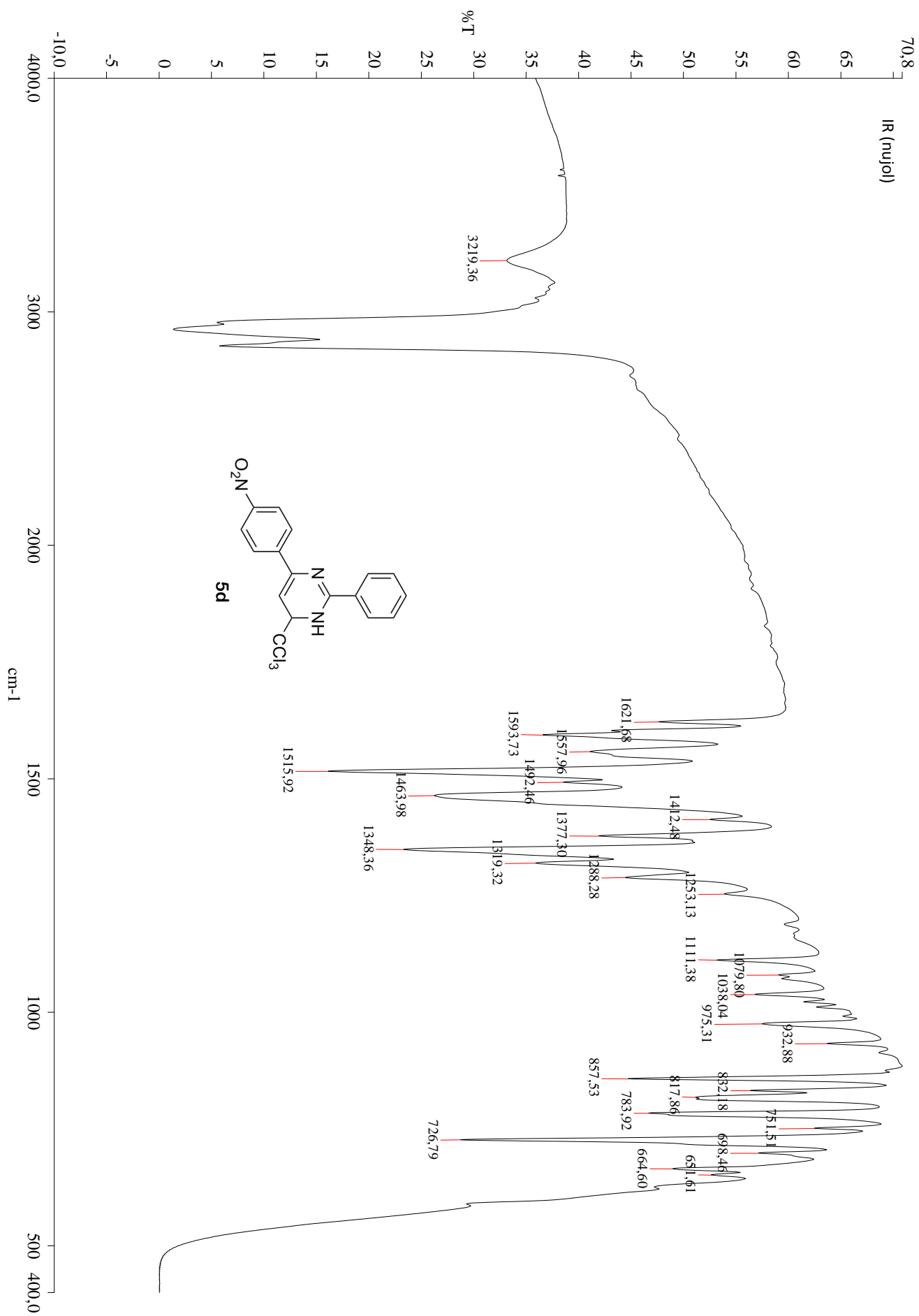


Figura 2.10 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **5d** [δ (ppm), J (Hz)]

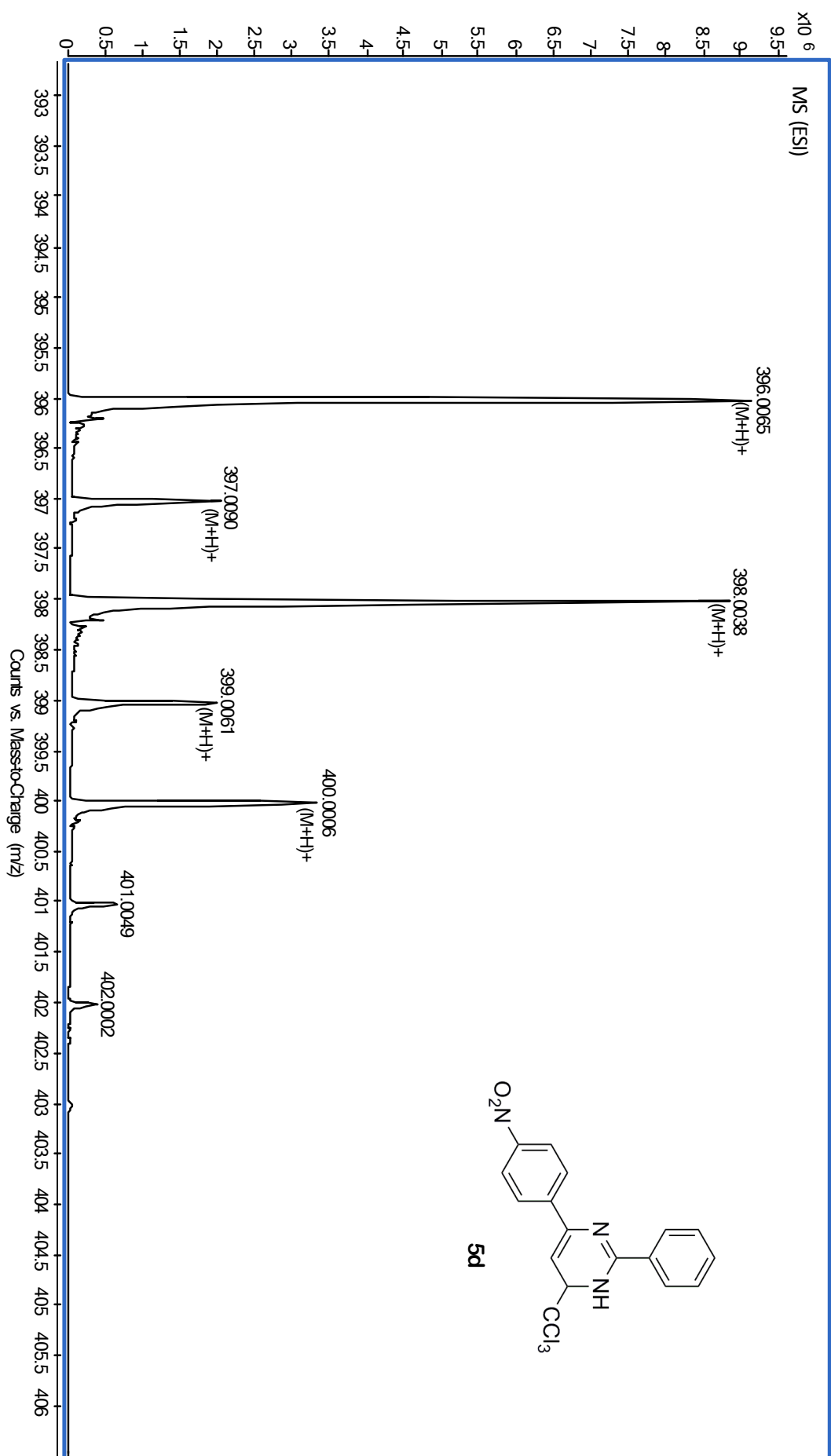








2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas



2.3.3 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

En la figura 2.11 se reflejan los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento característicos de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 2,4-diarilpirimidinas **6a-p**.



Ar¹ / Ar² = 4-Me-C₆H₄ / Ph (**6a**); 4-Cl-C₆H₄ / Ph (**6b**); 4-Br-C₆H₄ / Ph (**6c**); 4-NO₂-C₆H₄ / Ph (**6d**); Ph / 4-Me-C₆H₄ (**6e**); Ph / 4-Cl-C₆H₄ (**6f**); Ph / 3-NO₂-C₆H₄ (**6g**); 4-MeO-C₆H₄ / 4-Me-C₆H₄ (**6h**); 4-MeO-C₆H₄ / 4-Cl-C₆H₄ (**6i**); 4-MeO-C₆H₄ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6j**); 2-C₁₀H₇ / 4-Me-C₆H₄ (**6k**); 2-C₁₀H₇ / 4-Cl-C₆H₄ (**6l**); 2-C₁₀H₇ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6m**); 4-Ph-C₆H₄ / 4-Me-C₆H₄ (**6n**); 4-Ph-C₆H₄ / 4-Cl-C₆H₄ (**6o**); 4-Ph-C₆H₄ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6p**)

Figura 2.11 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) de **6a-p**

En los espectros de masas (ESI, EI) se observa, en todos los casos, el (M+H)⁺ o el M⁺, según la fuente de ionización utilizada.

En los espectros de IR se observan las bandas características de los dos grupos C=N en el rango 1525-1587 cm⁻¹.

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **6a-p** se incluye en el apartado 2.7 (pág. 122).

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 2-fenil-4-(4-metilfenil)pirimidina **6a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 2.12.

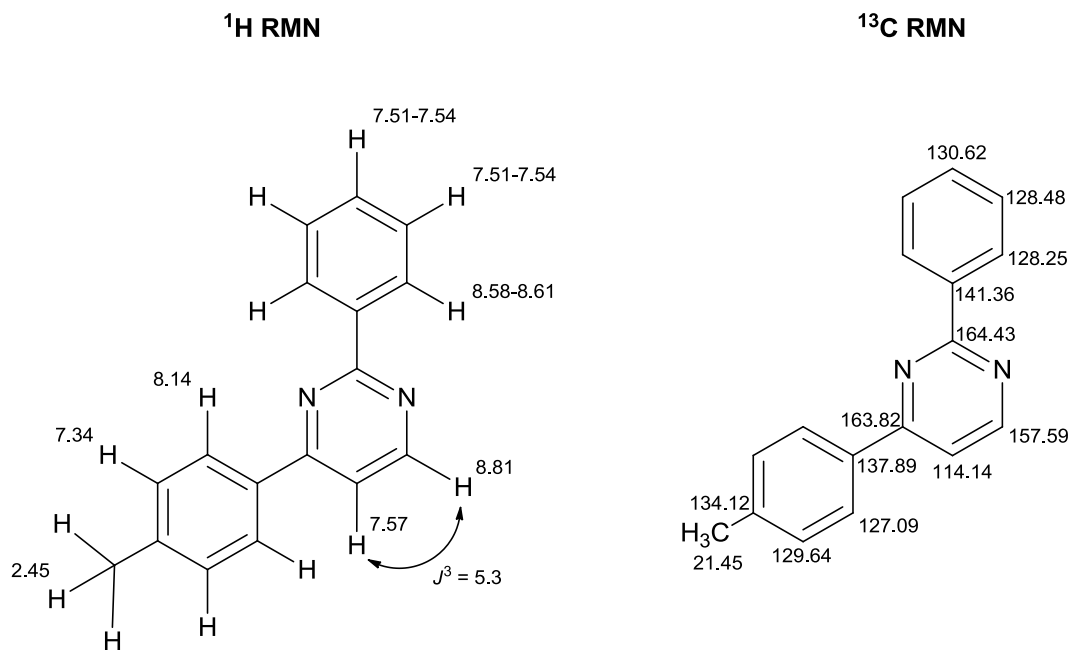
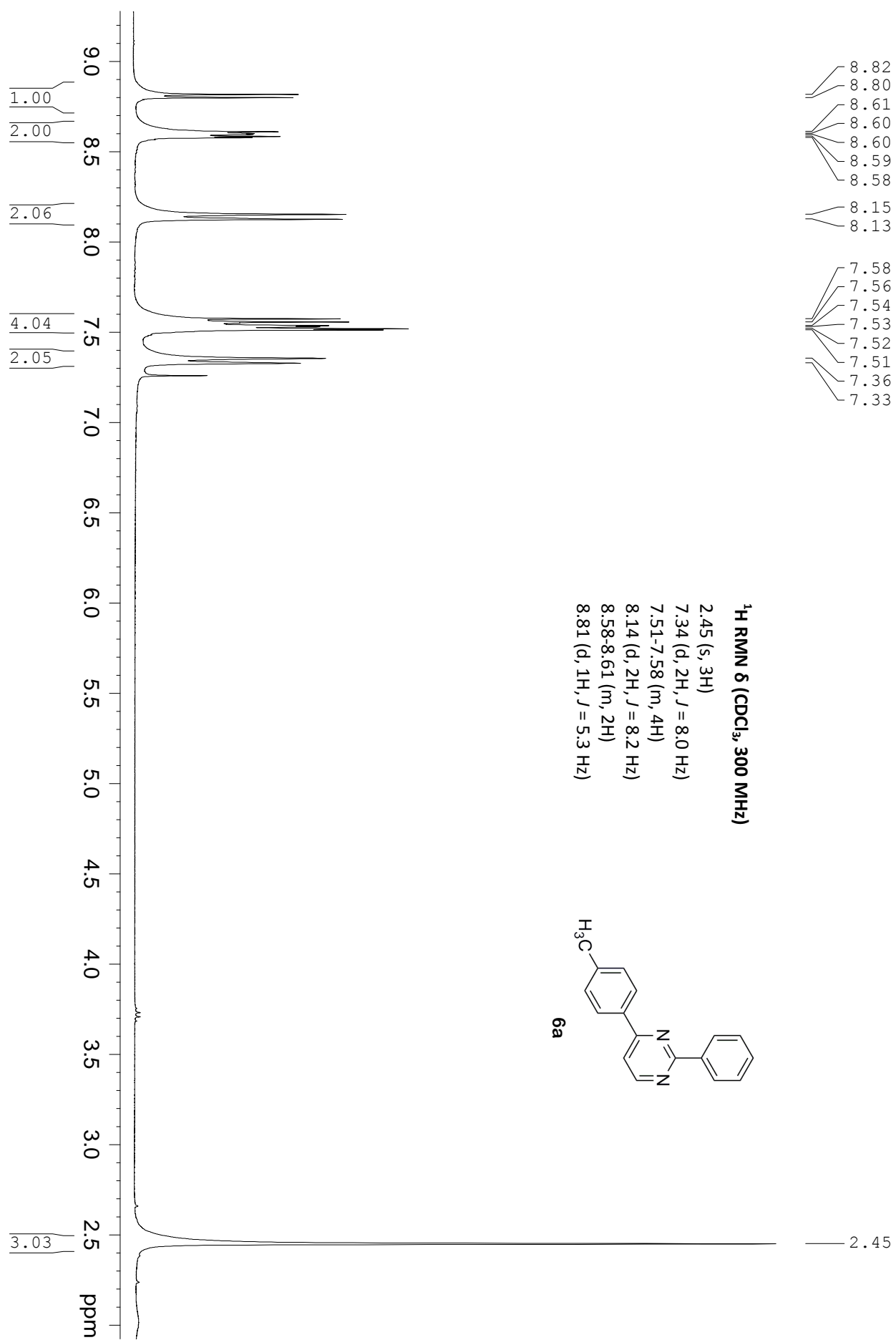
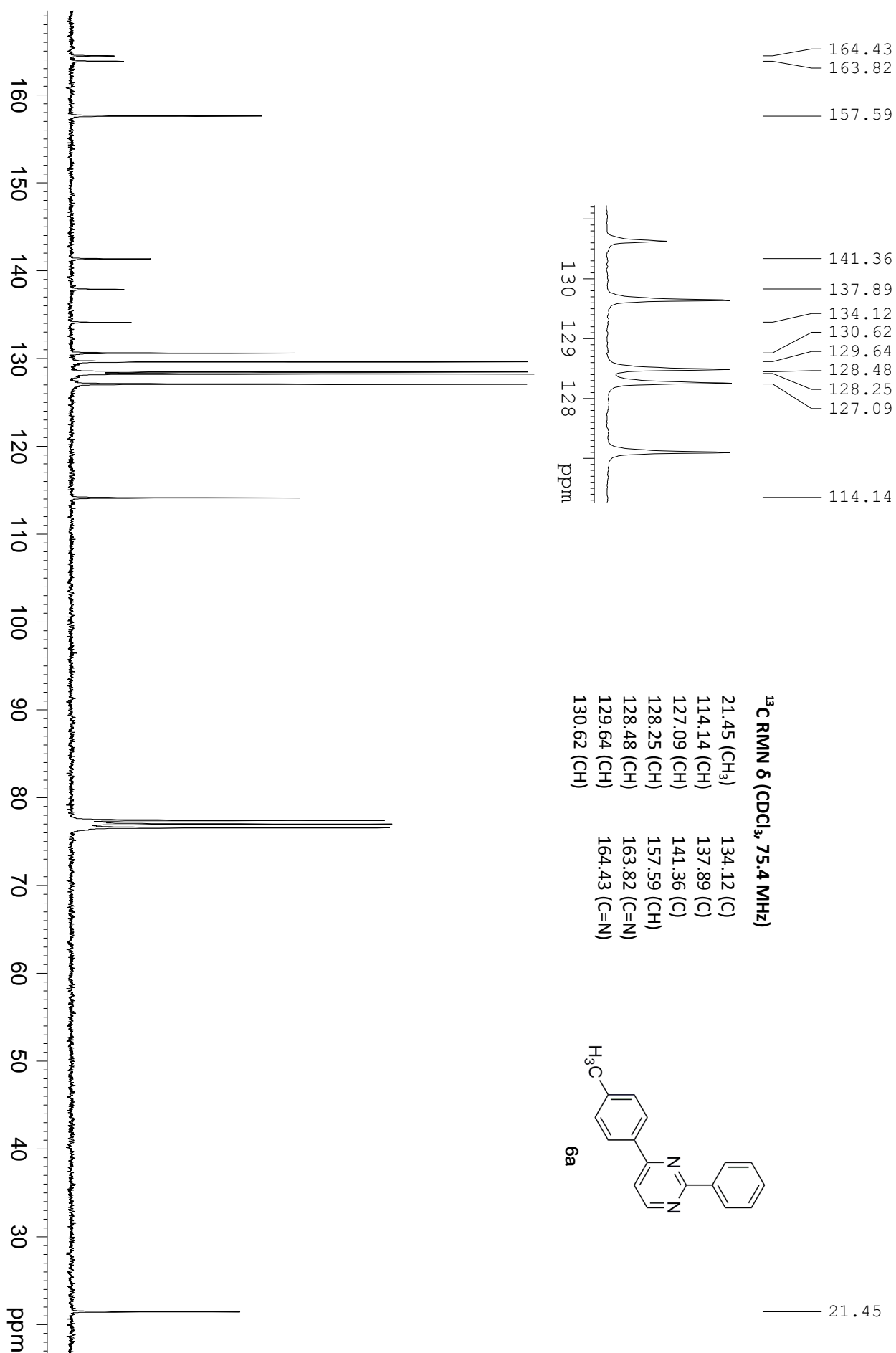


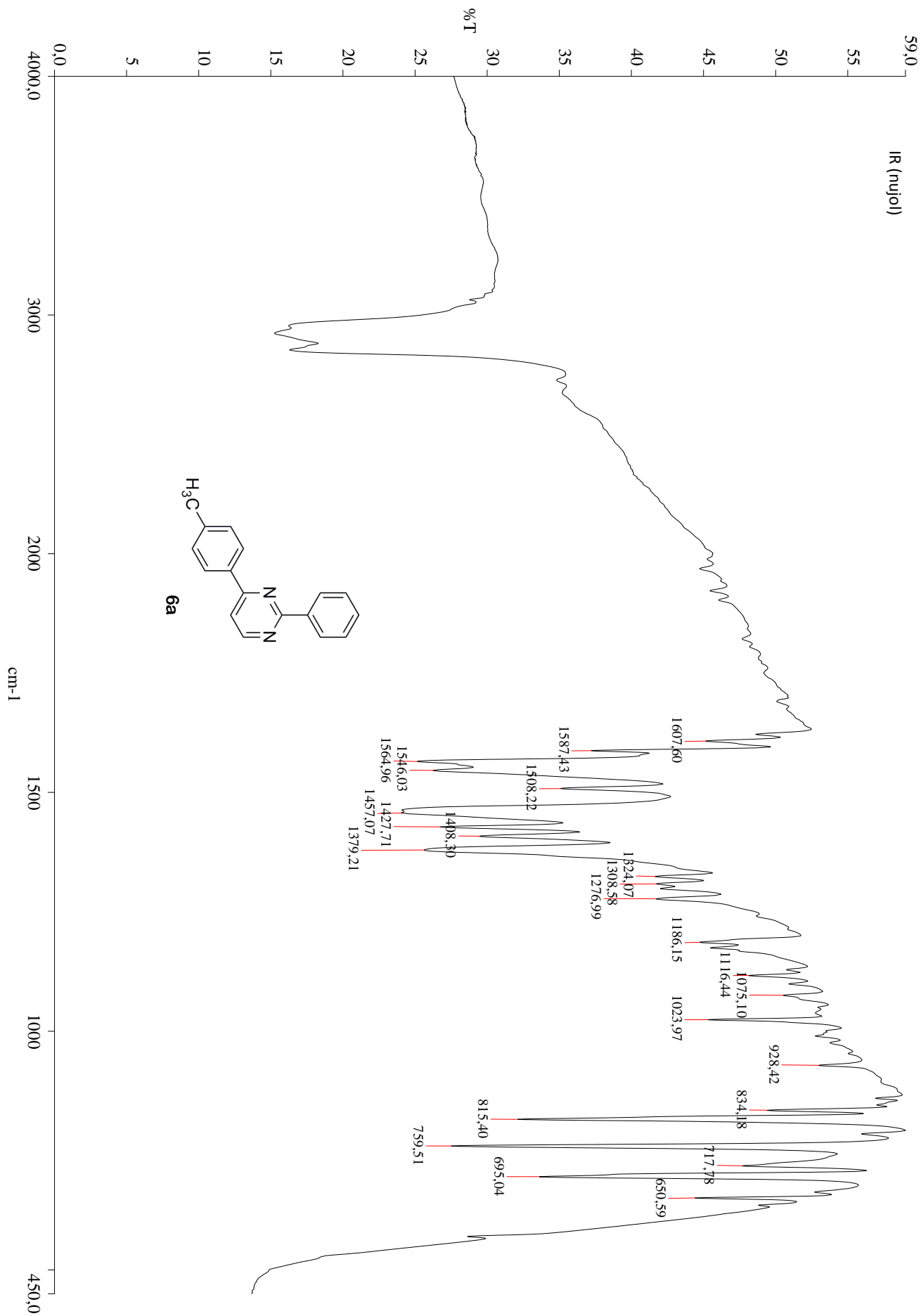
Figura 2.12 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **6a** [δ (ppm), J (Hz)]

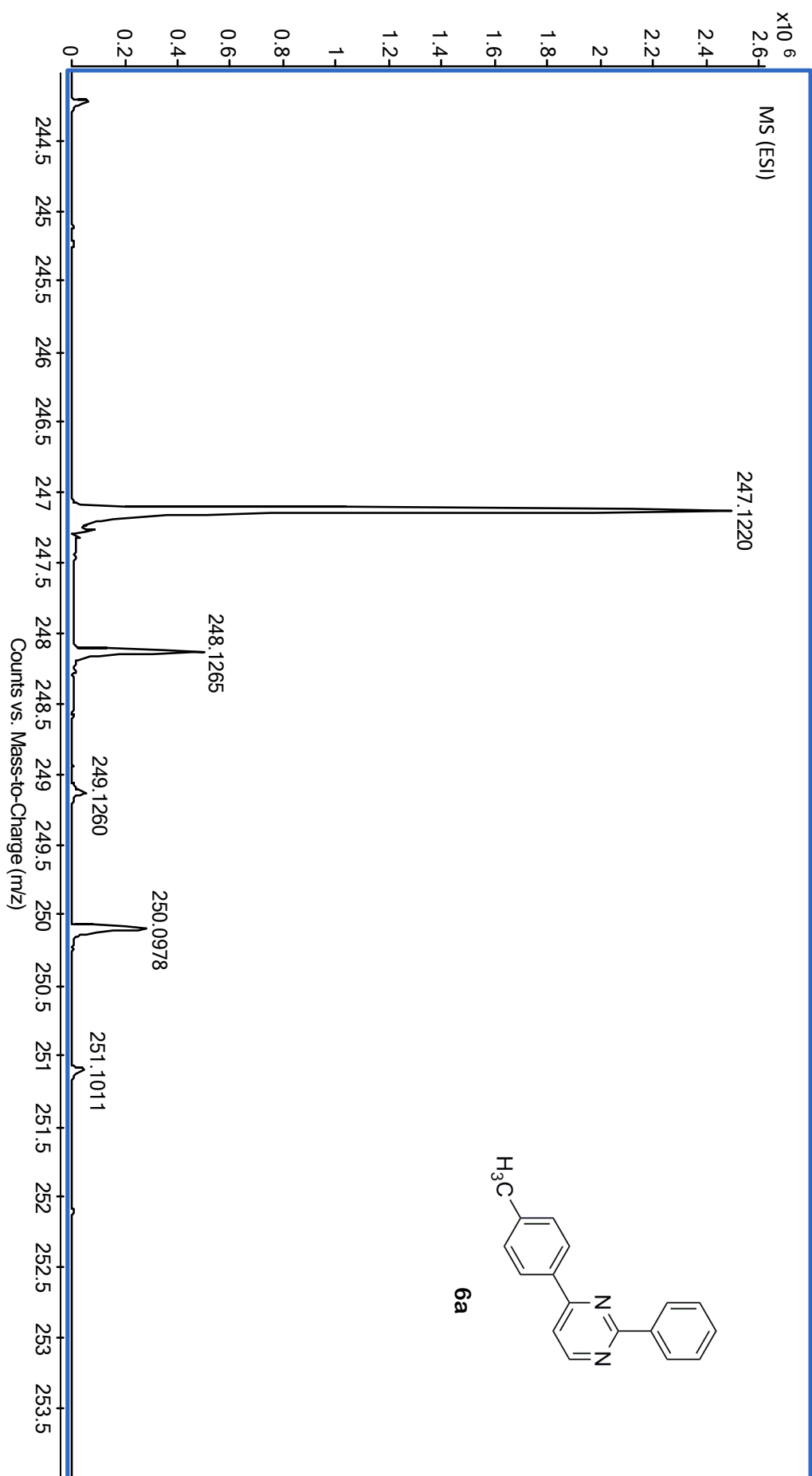


2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas



2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas





2.4 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X

2.4.1 (4*RS*,6*RS*)-6-(4-CLOROFENIL)-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA

La estructura, estereoquímica y forma tautomérica en estado sólido de hidroxitetrahidropirimidinas **4a-d** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de (4*RS*,6*RS*)-6-(4-clorofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina **4b** (figura 2.13).*

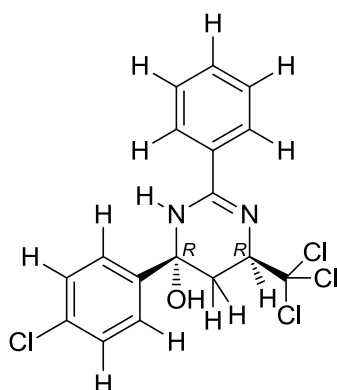
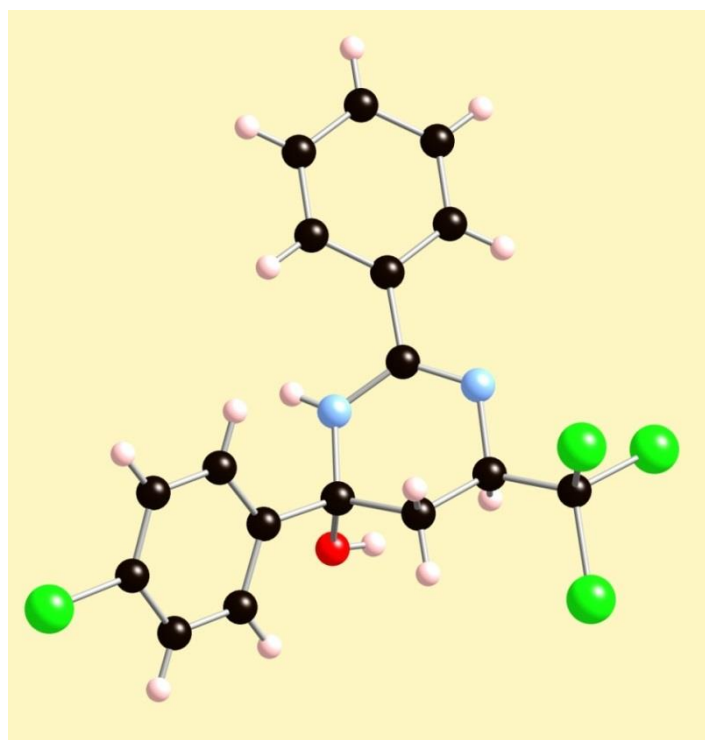


Figura 2.13 Estructura de rayos X de **4b**

* Aunque en la figura aparece representado únicamente el enantiómero (4*R*,6*R*), se entiende que los compuestos **4a-d** son en realidad mezclas racémicas (4*RS*,6*RS*)

La figura 2.14 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **4b**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

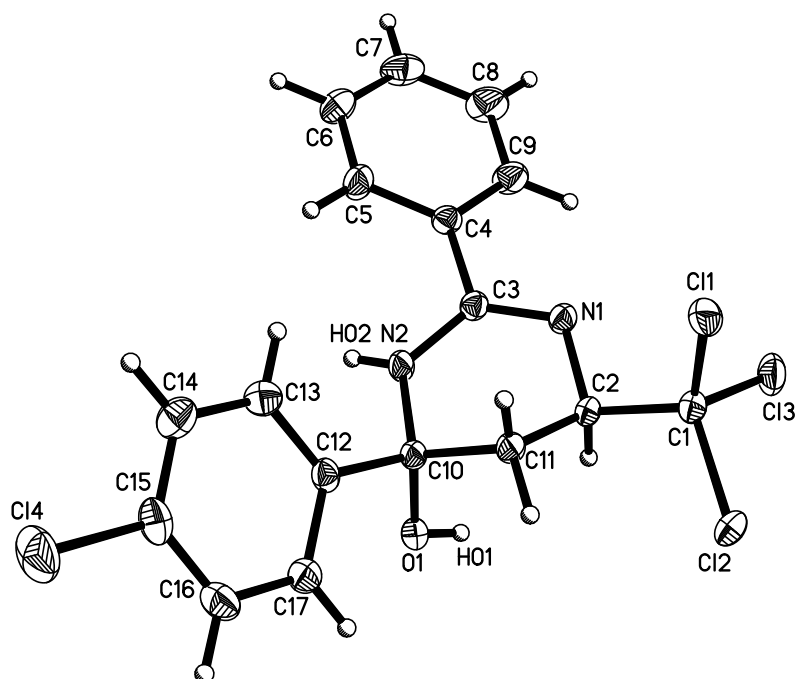


Figura 2.14 Sistema de numeración cristalográfico de **4b**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

Cl(1)-C(1)	1.777	Cl(1)-C(1)-Cl(3)	108.92
Cl(2)-C(1)	1.780	Cl(2)-C(1)-Cl(3)	107.25
Cl(3)-C(1)	1.780	C(3)-N(1)-C(2)	115.14
C(1)-C(2)	1.534	C(3)-N(2)-C(10)	123.04
N(1)-C(3)	1.287	N(1)-C(2)-C(11)	111.59
N(1)-C(2)	1.457	N(1)-C(2)-C(1)	109.03
N(2)-C(3)	1.369	C(11)-C(2)-C(1)	112.59
N(2)-C(10)	1.445	N(1)-C(3)-N(2)	126.17
C(2)-C(11)	1.529	N(1)-C(3)-C(4)	118.23
C(3)-C(4)	1.493	N(2)-C(3)-C(4)	115.60
C(10)-O(1)	1.430	O(1)-C(10)-N(2)	111.70
C(10)-C(12)	1.527	O(1)-C(10)-C(12)	105.11
C(10)-C(11)	1.535	N(2)-C(10)-C(12)	111.25
C(15)-Cl(4)	1.748	O(1)-C(10)-C(11)	111.44
C(2)-C(1)-Cl(1)	111.90	N(2)-C(10)-C(11)	107.38
C(2)-C(1)-Cl(2)	109.57	C(12)-C(10)-C(11)	110.01
Cl(1)-C(1)-Cl(2)	109.11	C(2)-C(11)-C(10)	108.58
C(2)-C(1)-Cl(3)	109.98		

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **4b**, las moléculas se encuentran enlazadas mediante puentes de hidrógeno intermoleculares N(2)-H(O2)...O(1).

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(O2)...O(1)	0.80	2.19	2.967	164

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **4b** se incluye en el apartado 2.5.4.1 (pág. 88).

2.4.2 2-FENIL-4-(4-NITROFENIL)-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINA

La estructura y forma tautomérica en estado sólido de triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5a-d** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 2-fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina **5d** (figura 2.15).

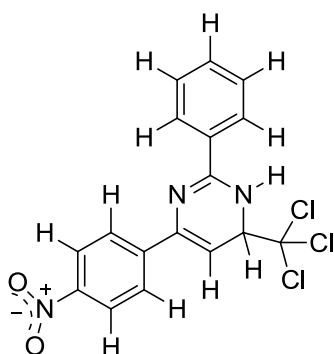
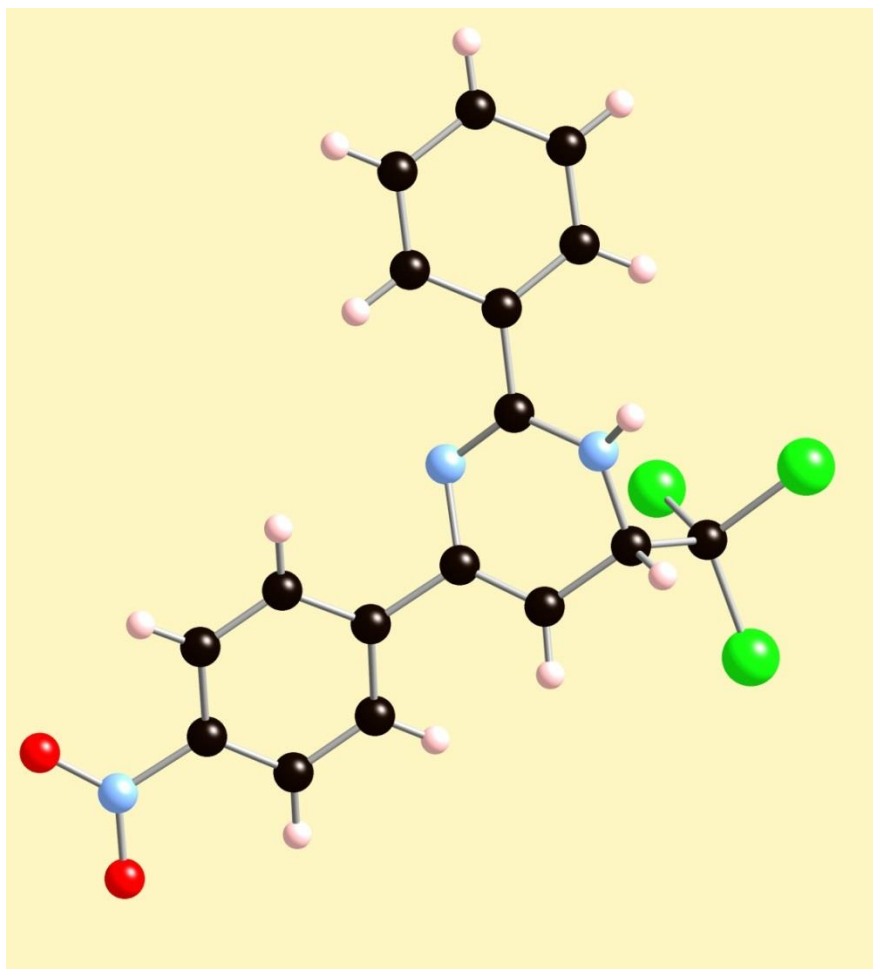


Figura 2.15 Estructura de rayos X de **5d**

La figura 2.16 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **5d**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

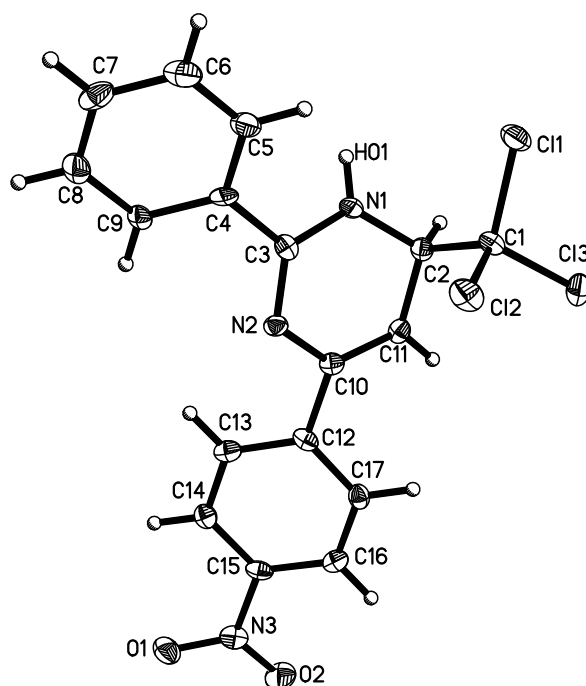


Figura 2.16 Sistema de numeración cristalográfico de **5d**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

N(1)-C(3)	1.362	C(11)-C(10)-N(2)	123.4
N(1)-C(2)	1.442	C(11)-C(10)-C(12)	121.3
N(2)-C(3)	1.312	N(2)-C(10)-C(12)	115.2
N(2)-C(10)	1.410	C(10)-C(11)-C(2)	120.6
N(3)-O(1)	1.228	C(3)-N(1)-C(2)	122.1
N(3)-O(2)	1.229	C(3)-N(2)-C(10)	115.5
N(3)-C(15)	1.465	O(1)-N(3)-O(2)	123.0
C(1)-C(2)	1.538	O(1)-N(3)-C(15)	118.4
C(1)-Cl(3)	1.773	O(2)-N(3)-C(15)	118.6
C(1)-Cl(1)	1.777	C(2)-C(1)-Cl(3)	109.3
C(1)-Cl(2)	1.784	C(2)-C(1)-Cl(1)	110.3
C(2)-C(11)	1.495	Cl(3)-C(1)-Cl(1)	108.81
C(3)-C(4)	1.470	C(2)-C(1)-Cl(2)	111.0
C(10)-C(11)	1.335	Cl(3)-C(1)-Cl(2)	108.9
C(10)-C(12)	1.490	Cl(1)-C(1)-Cl(2)	108.5
N(2)-C(3)-N(1)	123.5	N(1)-C(2)-C(11)	108.8
N(2)-C(3)-C(4)	119.7	N(1)-C(2)-C(1)	110.8
N(1)-C(3)-C(4)	116.8	C(11)-C(2)-C(1)	114.4

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **5d**, las moléculas se encuentran enlazadas mediante puentes de hidrógeno intermoleculares C(9)-H(9)...O(1) y C(16)-H(16)...O(2).

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(9)-H(9)...O(1)	0.95	2.52	3.417	157.0
C(16)-H(16)...O(2)	0.95	2.50	3.349	149.4

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **5d** se incluye en el apartado 2.5.4.2 (pág. 95).

2.4.3 4-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA

La estructura de 2,4-diarilpirimidinas **6a-p** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 4-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m** (figura 2.17).

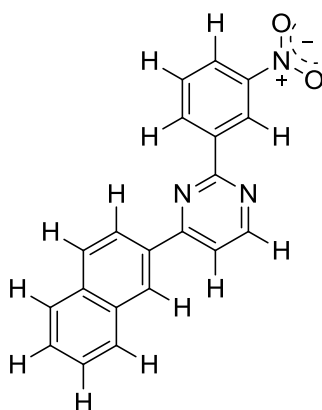
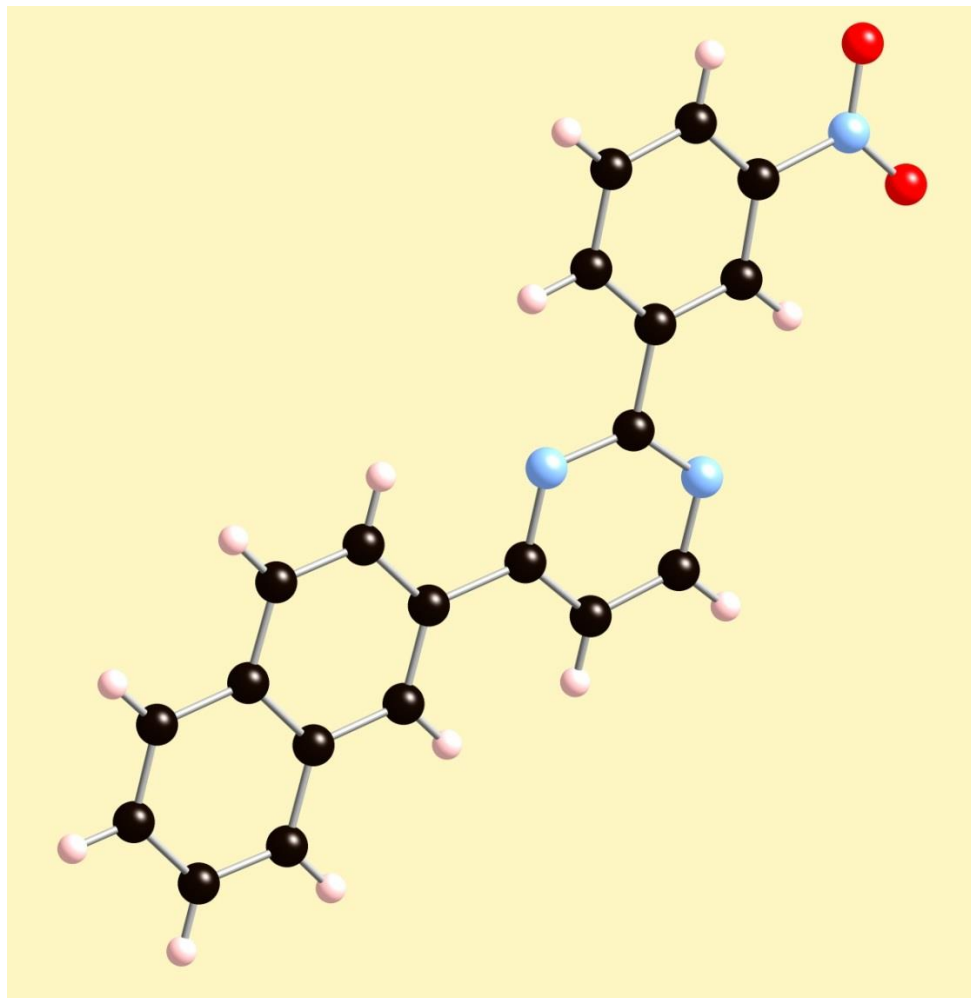


Figura 2.17 Estructura de rayos X de **6m**

La figura 2.18 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **6m**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

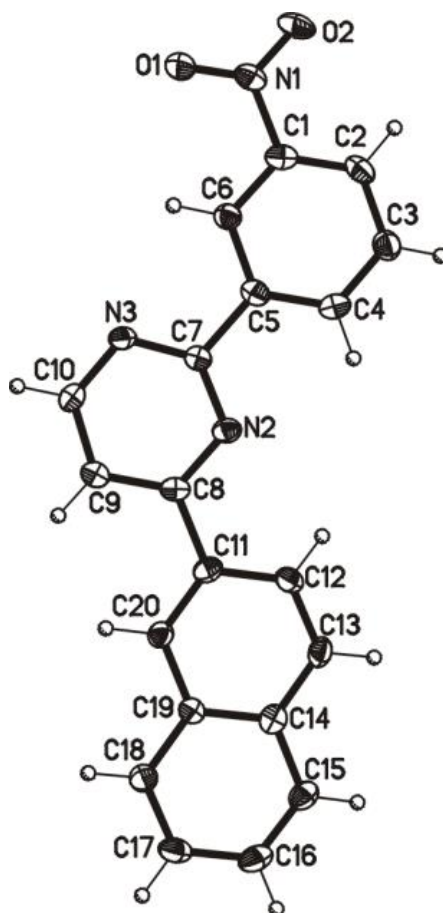


Figura 2.18 Sistema de numeración cristalográfico de **6m**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

O(1)-N(1)	1.223	O(2)-N(1)-C(1)	117.7
O(2)-N(1)	1.221	O(1)-N(1)-C(1)	118.6
N(1)-C(1)	1.479	N(3)-C(7)-N(2)	126.6
C(5)-C(7)	1.492	N(3)-C(7)-C(5)	116.6
C(7)-N(3)	1.334	N(2)-C(7)-C(5)	116.8
C(7)-N(2)	1.338	C(7)-N(2)-C(8)	116.7
N(2)-C(8)	1.343	N(2)-C(8)-C(9)	120.9
C(8)-C(9)	1.391	N(2)-C(8)-C(11)	116.5
C(8)-C(11)	1.499	C(9)-C(8)-C(11)	122.6
C(9)-C(10)	1.377	C(10)-C(9)-C(8)	117.1
C(10)-N(3)	1.330	N(3)-C(10)-C(9)	123.1
O(2)-N(1)-O(1)	123.7	C(10)-N(3)-C(7)	115.6

En cuanto al empaquetamiento cristalino del compuesto **6m** (figura 2.19), se observa cómo las moléculas forman cadenas a lo largo del eje *a* mediante interacciones por puente de hidrógeno C(16)-H(16)...O(2).

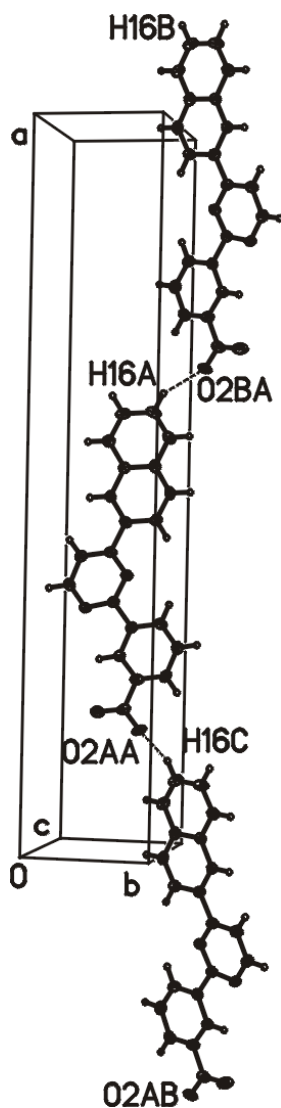


Figura 2.19 Empaquetamiento cristalino de **6m**

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(16)-H(16)...O(2)	0.95	2.50	3.282	140.1

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **6m** se incluye en el apartado 2.5.4.3 (pág. 101).

2.4.4 4-DICLOROMETIL-6-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA

La estructura de 2,6-diaril-4-diclorometilpirimidinas **6k'-m'** fue determinada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 4-diclorometil-6-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m'** (figura 2.20).

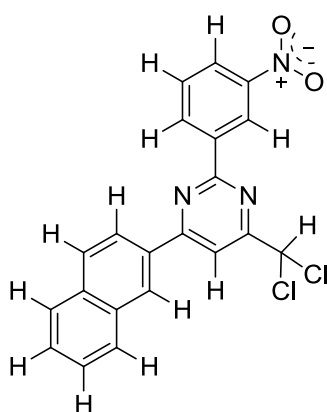
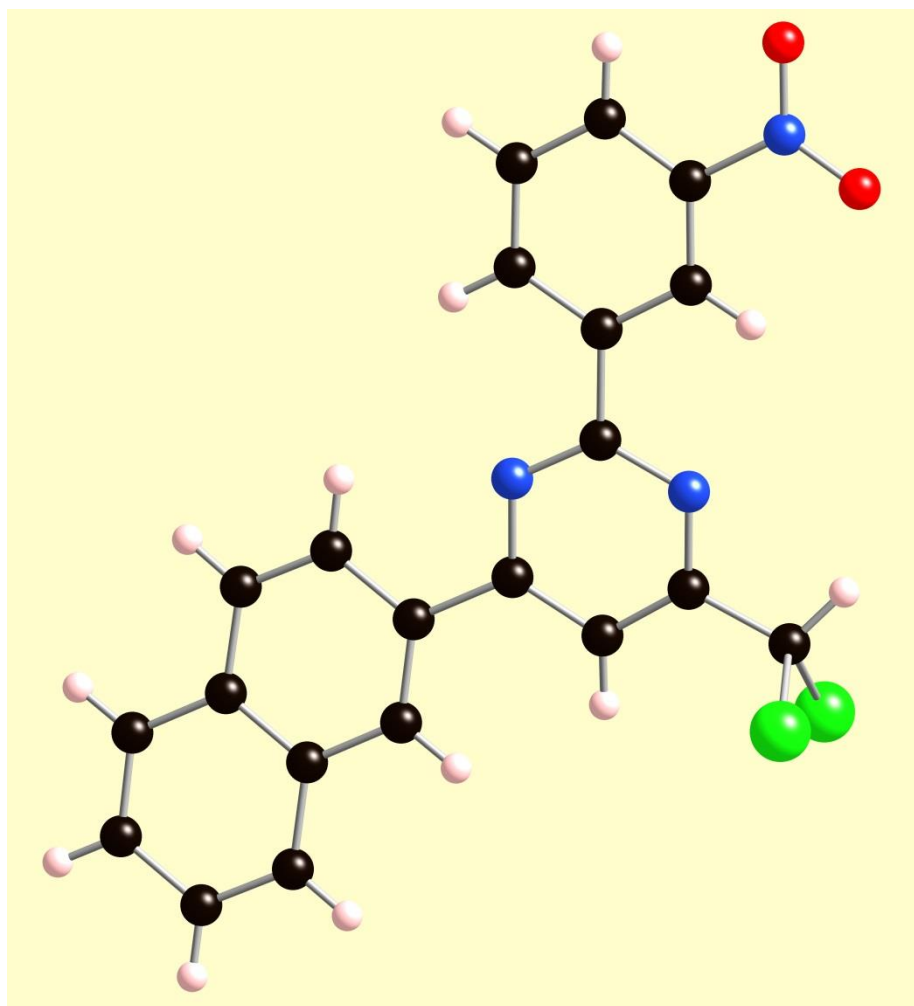


Figura 2.20 Estructura de rayos X de **6m'**

La figura 2.21 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **6m'**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

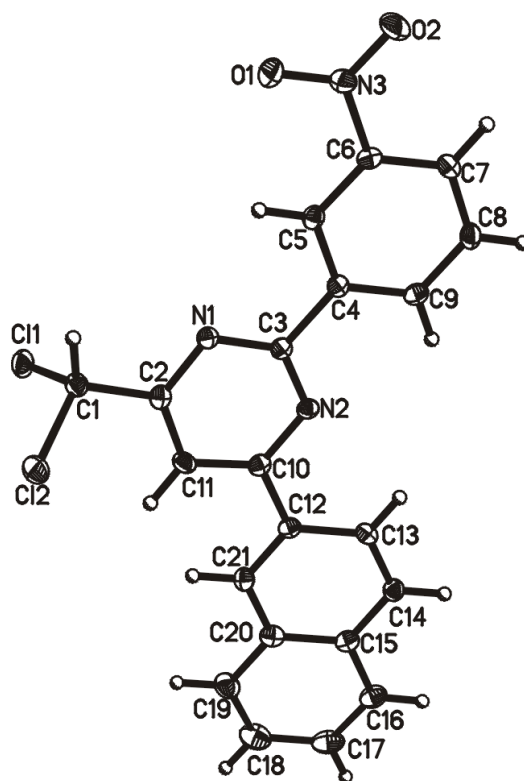


Figura 2.21 Sistema de numeración cristalográfico de **6m'**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

Cl(1)-C(1)	1.792	Cl(2)-C(1)-Cl(1)	109.97
Cl(2)-C(1)	1.772	N(1)-C(2)-C(11)	123.27
C(1)-C(2)	1.508	N(1)-C(2)-C(1)	114.18
C(2)-N(1)	1.335	C(11)-C(2)-C(1)	122.55
C(2)-C(11)	1.382	C(2)-N(1)-C(3)	115.35
N(1)-C(3)	1.344	N(2)-C(3)-N(1)	126.14
C(3)-N(2)	1.336	N(2)-C(3)-C(4)	117.36
C(3)-C(4)	1.488	N(1)-C(3)-C(4)	116.48
N(2)-C(10)	1.341	C(3)-N(2)-C(10)	117.54
C(6)-N(3)	1.472	O(1)-N(3)-O(2)	123.37
N(3)-O(1)	1.221	O(1)-N(3)-C(6)	118.74
N(3)-O(2)	1.224	O(2)-N(3)-C(6)	117.89
C(10)-C(11)	1.396	N(2)-C(10)-C(11)	120.58
C(10)-C(12)	1.488	N(2)-C(10)-C(12)	116.92
C(2)-C(1)-Cl(2)	111.73	C(11)-C(10)-C(12)	122.50
C(2)-C(1)-Cl(1)	109.15	C(2)-C(11)-C(10)	117.00

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **6m'**, las moléculas se encuentran enlazadas mediante puentes de hidrógeno intermoleculares C(19)-H(19)...O(2), C(16)-H(16)...O(1) y C(1)-H(1)...O(2).

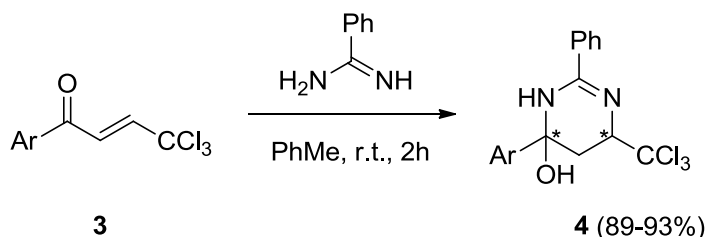
Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(19)-H(19)...O(2)	0.95	2.49	3.328	147.4
C(16)-H(16)...O(1)	0.95	2.60	3.369	138.7
C(1)-H(1)...O(2)	1.00	2.49	3.298	137.8

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **6m'** se incluye en el apartado 2.5.4.4 (pág. 107).

2.5 EXPERIMENTAL

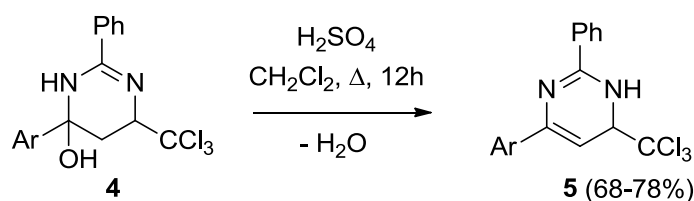
2.5.1 PREPARACIÓN DE 6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINAS



Ar = 4-Me-C₆H₄ (**4a/4a'**), 4-Cl-C₆H₄ (**4b/4b'**), 4-Br-C₆H₄ (**4c/4c'**), 4-NO₂-C₆H₄ (**4d/4d'**)

A una disolución de la correspondiente 2,2,2-tricloroetilidenacetofenona **3** (1.0 mmol) en tolueno seco (3 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución de benzamidina (1.2 mmol) en tolueno seco (3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con hexano frío (5 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. El análisis y caracterización por HPLC/MS y RMN de los productos obtenidos confirmó la formación de hidroxitetrahidropirimidinas **4** como pares diastereoméricos (*4RS,6RS*) **4a-d** y (*4RS,6SR*) **4a'-d'** con una ratio aproximada de 3:1 en todos los casos. Los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos (89-93%, Rdto. promedio = 91%). Los correspondientes diastereómeros mayoritarios (*4RS,6RS*) **4a-d** se aislaron con elevada pureza (tabla 2.2, pág. 114) mediante cristalización.

2.5.2 PREPARACIÓN DE 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS

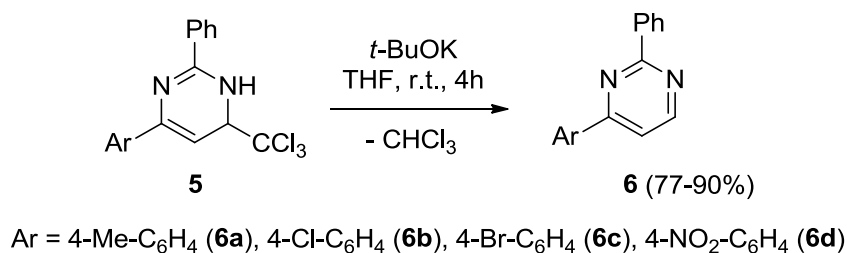


Ar = 4-Me-C₆H₄ (**5a**), 4-Cl-C₆H₄ (**5b**), 4-Br-C₆H₄ (**5c**), 4-NO₂-C₆H₄ (**5d**)

A una disolución de la correspondiente hidroxitetrahidropirimidina **4** (par diastereomérico) (1.0 mmol) en diclorometano (15 mL) se adicionó ácido sulfúrico concentrado (0.3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 12 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico (15 mL), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se lavó con éter de petróleo (5 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. La cristalización de los correspondientes productos posibilitó aislar triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5a-d** con buenos rendimientos (68-78%, Rdto. promedio = 74%) y elevada pureza (tabla 2.3, pág. 115).

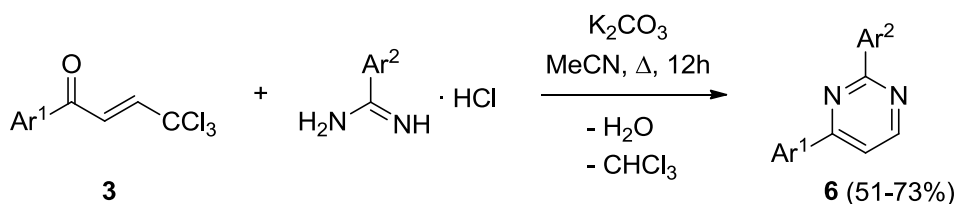
2.5.3 PREPARACIÓN DE 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

Preparación de 4-aril-2-fenilpirimidinas **6a-d** (versión en etapas)



A una disolución de la correspondiente triclorometil-1,6-dihidropirimidina **5** (1.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución 1.0 M de *tert*-butóxido potásico (1.0 mmol) en tetrahidrofurano seco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1). Una vez finalizada, la mezcla se filtró, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se lavó con etanol frío (3 mL), formándose un precipitado sólido que se filtró y secó. La cristalización de los productos obtenidos permitió aislar 4-aril-2-fenilpirimidinas **6a-d** con rendimientos altos (77-90%, Rdto. promedio = 82%) y elevada pureza (tabla 2.4, pág. 118).

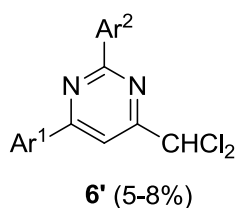
Preparación "one-pot" de 2,4-diarilpirimidinas 6e-p



Ar¹ / Ar² = Ph / 4-Me-C₆H₄ (**6e**); Ph / 4-Cl-C₆H₄ (**6f**); Ph / 3-NO₂-C₆H₄ (**6g**); 4-MeO-C₆H₄ / 4-Me-C₆H₄ (**6h**);
4-MeO-C₆H₄ / 4-Cl-C₆H₄ (**6i**); 4-MeO-C₆H₄ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6j**); 2-C₁₀H₇ / 4-Me-C₆H₄ (**6k**);
2-C₁₀H₇ / 4-Cl-C₆H₄ (**6l**); 2-C₁₀H₇ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6m**); 4-Ph-C₆H₄ / 4-Me-C₆H₄ (**6n**);
4-Ph-C₆H₄ / 4-Cl-C₆H₄ (**6o**); 4-Ph-C₆H₄ / 3-NO₂-C₆H₄ (**6p**)

A una disolución de la correspondiente 2,2,2-tricloroetilidenacetofenona **3** (1.0 mmol) en acetonitrilo seco (6 mL) se adicionó el hidrocloreuro de la correspondiente benzamidina (1.2 mmol) y carbonato potásico (1.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 5:1). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en cloroformo (25 mL) que se lavó con agua (25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío, dando lugar a un residuo. La cristalización de los productos permitió aislar 2,4-diarilpirimidinas **6e-p** con rendimientos entre moderados y buenos (51-73%, Rdto. promedio = 65%) y elevada pureza (tabla 2.4, pág. 118).

Aislamiento de 2,6-diaril-4-diclorometilpirimidinas 6k'-m'



Ar¹ = 2-C₁₀H₇; Ar² = 4-Me-C₆H₄ (**6k'**), 4-Cl-C₆H₄ (**6l'**), 3-NO₂-C₆H₄ (**6m'**)

A cada una de las aguas madre de cristalización de **6k-m** se eliminó el disolvente a vacío y el sólido resultante se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 4:1), de donde se aislaron las correspondientes 2,6-diaril-4-diclorometilpirimidinas **6k'-m'** (5-8%) con elevada pureza mediante cristalización (tabla 2.5, pág. 119).

2.5.4 PARÁMETROS CRISTALGRÁFICOS

2.5.4.1 (4*RS*,6*RS*)-6-(4-CLOROFENIL)-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPIRIMIDINA

En la figura 2.22 se muestra la estructura de rayos X de (4*RS*,6*RS*)-6-(4-clorofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina **4b**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en hexano/cloroformo.

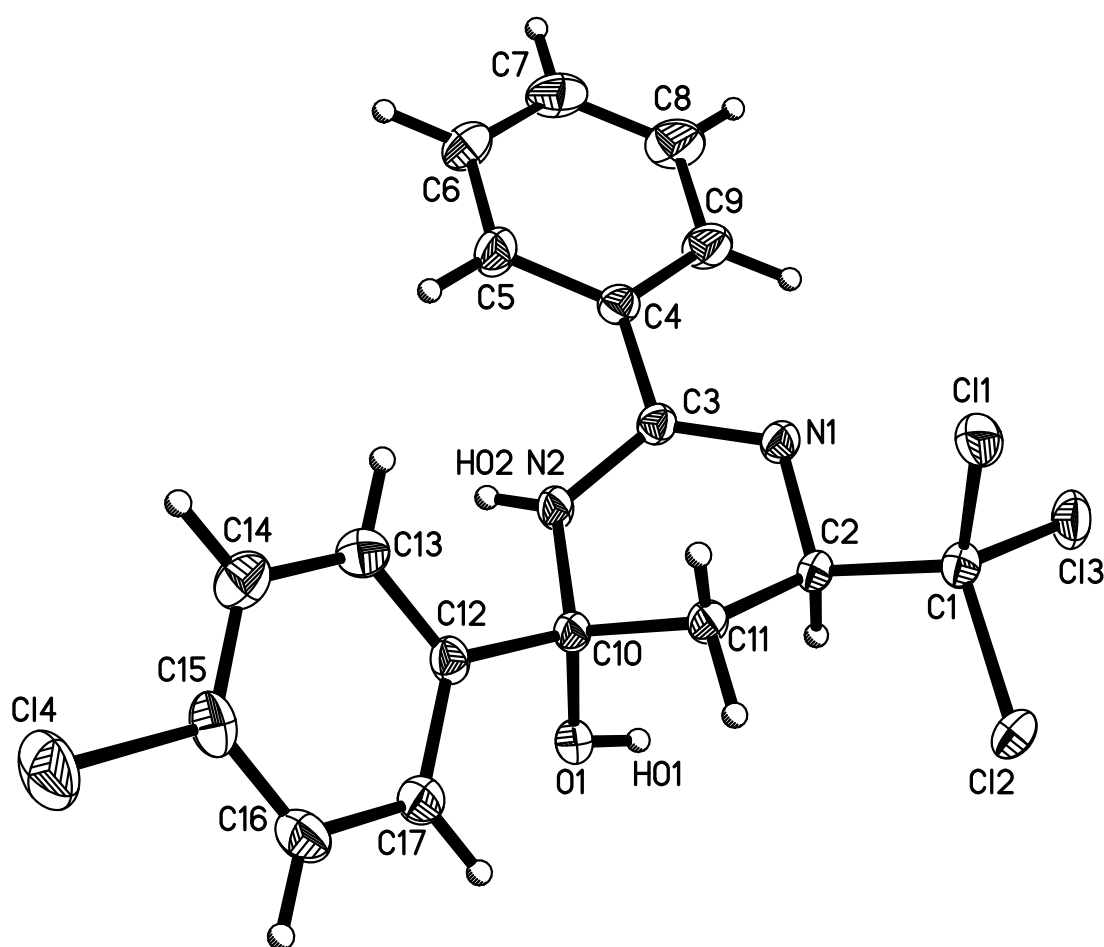


Figura 2.22 Estructura de rayos X y sistema de numeración cristalográfico de **4b**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	tclrpcls	
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₄ N ₃ O ₂	
Formula weight	477.20	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 9.7103(9) Å	$\alpha = 85.318(2)^\circ$
	b = 10.0995(9) Å	$\beta = 88.816(2)^\circ$
	c = 11.6856(11) Å	$\gamma = 70.722(2)^\circ$
Volume	1078.11(17) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.470 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.571 mm ⁻¹	
F(000)	492	
Crystal size	0.34 x 0.22 x 0.12 mm ³	
Theta range for data collection	1.75 to 28.15°	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	12351	
Independent reflections	4799 [R(int) = 0.0190]	
Completeness to theta = 26.00°	99.2 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9346 and 0.7793	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4799 / 1 / 272	
Goodness-of-fit on F ²	1.101	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0461, wR2 = 0.1143	
R indices (all data)	R1 = 0.0506, wR2 = 0.1170	
Largest diff. peak and hole	0.565 and -0.250 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4099.1(6)	-343.4(5)	3130.2(4)	25.8(1)
Cl(2)	4412.6(6)	2134.6(6)	4026.1(5)	31.7(2)
Cl(3)	2139.3(6)	1097.0(6)	4871.9(4)	29.8(1)
C(1)	3136(2)	1332(2)	3620.5(17)	22.3(4)
N(1)	1015.1(18)	1659.9(18)	2414.4(14)	19.1(3)
N(2)	595.5(19)	3119.1(19)	677.2(15)	20.3(4)
C(2)	2096(2)	2297(2)	2698.8(16)	18.7(4)
C(3)	329(2)	2149(2)	1459.7(16)	17.8(4)
C(4)	-876(2)	1628(2)	1153.3(17)	19.2(4)
C(5)	-1303(2)	1647(2)	20.6(19)	27.4(5)
C(6)	-2439(3)	1161(3)	-232(2)	33.5(5)
C(7)	-3155(3)	663(3)	639(2)	33.7(5)
C(8)	-2727(3)	620(3)	1769(2)	36.6(6)
C(9)	-1594(3)	1097(3)	2022(2)	28.7(5)
C(10)	1780(2)	3667(2)	797.7(16)	17.9(4)
O(1)	1279.2(16)	5047.2(15)	1194.7(12)	20.9(3)
C(11)	2899(2)	2625(2)	1630.9(17)	19.9(4)
C(12)	2495(2)	3829(2)	-357.4(17)	19.0(4)
C(13)	2407(2)	3065(2)	-1272.7(18)	24.5(4)
C(14)	3080(3)	3222(2)	-2310(2)	29.1(5)
C(15)	3858(2)	4149(2)	-2413.7(19)	27.3(5)
Cl(4)	4727.5(8)	4356.8(7)	-3708.1(5)	42.5(2)
C(16)	3962(3)	4930(2)	-1523(2)	28.6(5)
C(17)	3281(2)	4769(2)	-493.6(18)	24.1(4)
C(91)	9064(3)	4090(3)	5727(2)	30.7(5)
C(92)	8714(4)	2211(3)	6943(3)	50.3(8)
C(93)	8209(3)	2417(3)	4844(2)	38.9(6)
N(3)	8664(2)	2968(2)	5816.4(16)	27.3(4)
O(2)	9515.4(19)	4578.5(17)	6525.5(14)	33.0(4)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

Cl(1)-C(1)	1.777(2)	C(3)-N(2)-C(10)	123.04(17)
Cl(2)-C(1)	1.780(2)	N(1)-C(2)-C(11)	111.59(15)
Cl(3)-C(1)	1.780(2)	N(1)-C(2)-C(1)	109.03(16)
C(1)-C(2)	1.534(3)	C(11)-C(2)-C(1)	112.59(16)
N(1)-C(3)	1.287(3)	N(1)-C(3)-N(2)	126.17(18)
N(1)-C(2)	1.457(2)	N(1)-C(3)-C(4)	118.23(17)
N(2)-C(3)	1.369(2)	N(2)-C(3)-C(4)	115.60(17)
N(2)-C(10)	1.445(2)	C(9)-C(4)-C(5)	118.56(19)
C(2)-C(11)	1.529(3)	C(9)-C(4)-C(3)	119.31(18)
C(3)-C(4)	1.493(3)	C(5)-C(4)-C(3)	122.13(18)
C(4)-C(9)	1.390(3)	C(6)-C(5)-C(4)	120.5(2)
C(4)-C(5)	1.392(3)	C(7)-C(6)-C(5)	120.2(2)
C(5)-C(6)	1.392(3)	C(6)-C(7)-C(8)	119.9(2)
C(6)-C(7)	1.375(4)	C(9)-C(8)-C(7)	120.0(2)
C(7)-C(8)	1.385(4)	C(8)-C(9)-C(4)	120.8(2)
C(8)-C(9)	1.384(3)	O(1)-C(10)-N(2)	111.70(16)
C(10)-O(1)	1.430(2)	O(1)-C(10)-C(12)	105.11(15)
C(10)-C(12)	1.527(3)	N(2)-C(10)-C(12)	111.25(16)
C(10)-C(11)	1.535(3)	O(1)-C(10)-C(11)	111.44(16)
C(12)-C(13)	1.389(3)	N(2)-C(10)-C(11)	107.38(15)
C(12)-C(17)	1.398(3)	C(12)-C(10)-C(11)	110.01(16)
C(13)-C(14)	1.388(3)	C(2)-C(11)-C(10)	108.58(16)
C(14)-C(15)	1.380(3)	C(13)-C(12)-C(17)	118.89(19)
C(15)-C(16)	1.381(3)	C(13)-C(12)-C(10)	122.30(18)
C(15)-Cl(4)	1.748(2)	C(17)-C(12)-C(10)	118.81(18)
C(16)-C(17)	1.385(3)	C(14)-C(13)-C(12)	121.1(2)
C(91)-O(2)	1.241(3)	C(15)-C(14)-C(13)	118.6(2)
C(91)-N(3)	1.310(3)	C(14)-C(15)-C(16)	121.8(2)
C(92)-N(3)	1.461(3)	C(14)-C(15)-Cl(4)	119.49(18)
C(93)-N(3)	1.443(3)	C(16)-C(15)-Cl(4)	118.75(17)
C(2)-C(1)-Cl(1)	111.90(14)	C(15)-C(16)-C(17)	119.2(2)
C(2)-C(1)-Cl(2)	109.57(14)	C(16)-C(17)-C(12)	120.5(2)
Cl(1)-C(1)-Cl(2)	109.11(11)	O(2)-C(91)-N(3)	125.7(2)
C(2)-C(1)-Cl(3)	109.98(14)	C(91)-N(3)-C(93)	123.0(2)
Cl(1)-C(1)-Cl(3)	108.92(11)	C(91)-N(3)-C(92)	119.0(2)
Cl(2)-C(1)-Cl(3)	107.25(11)	C(93)-N(3)-C(92)	118.0(2)
C(3)-N(1)-C(2)	115.14(16)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	25.3(3)	22.6(3)	27.6(3)	4.1(2)	-6.6(2)	-6.5(2)
Cl(2)	35.9(3)	35.6(3)	28.9(3)	5.2(2)	-17.8(2)	-19.9(2)
Cl(3)	34.8(3)	37.3(3)	17.1(2)	5.2(2)	-4.2(2)	-12.9(2)
C(1)	24.8(10)	24.6(10)	19.0(10)	3.1(8)	-6.7(8)	-11.0(8)
N(1)	18.9(8)	23.2(8)	17.0(8)	0.3(6)	-2.2(6)	-9.8(7)
N(2)	18.7(8)	25.0(9)	18.9(8)	6.5(7)	-7.7(7)	-11.1(7)
C(2)	20.2(9)	20.6(9)	16.3(9)	2.0(7)	-6.1(7)	-8.5(7)
C(3)	18.1(9)	21.0(9)	15.6(9)	-1.6(7)	0.4(7)	-8.1(7)
C(4)	17.4(9)	19.2(9)	21.7(10)	-1.0(7)	-2.0(7)	-6.7(7)
C(5)	28.4(11)	36.6(12)	21.7(10)	2.0(9)	-6.9(9)	-17.4(9)
C(6)	34.9(13)	39.6(13)	31.8(12)	-1.0(10)	-13.0(10)	-19.9(11)
C(7)	25.6(11)	34.5(12)	47.3(14)	-6.9(11)	-3.3(10)	-17.2(10)
C(8)	37.7(13)	47.1(15)	36.6(13)	-7.2(11)	9.4(11)	-29.2(12)
C(9)	32.8(12)	36.8(12)	24.1(11)	-5.4(9)	4.1(9)	-21.2(10)
C(10)	17.9(9)	21.6(9)	16.1(9)	2.8(7)	-3.6(7)	-9.8(7)
O(1)	26.0(7)	21.5(7)	15.9(7)	1.2(5)	-1.5(6)	-9.1(6)
C(11)	17.2(9)	23.8(10)	20.4(9)	3.9(8)	-6.1(7)	-10.3(8)
C(12)	16.5(9)	22.1(10)	17.5(9)	3.6(7)	-3.0(7)	-6.4(7)
C(13)	23.6(10)	24.7(10)	26.4(11)	-3.2(8)	0.5(8)	-9.4(8)
C(14)	30.0(11)	33.3(12)	24.8(11)	-8.2(9)	1.7(9)	-10.2(9)
C(15)	26.8(11)	32.0(12)	20.2(10)	3.3(8)	4.5(8)	-7.4(9)
Cl(4)	53.0(4)	46.9(4)	28.2(3)	-1.4(3)	17.7(3)	-18.7(3)
C(16)	30.7(11)	29.8(11)	28.9(11)	3.0(9)	3.1(9)	-16.1(9)
C(17)	25.5(11)	28.9(11)	21.0(10)	0.5(8)	-0.6(8)	-13.6(9)
C(91)	39.6(13)	33.5(12)	22.4(11)	-1.7(9)	4.2(9)	-16.8(10)
C(92)	74(2)	46.9(16)	41.1(16)	14.8(13)	-16.4(14)	-38.5(16)
C(93)	39.5(14)	44.0(15)	37.8(14)	-14.2(11)	-3.1(11)	-17.5(11)
N(3)	31.2(10)	29.2(10)	24.9(9)	-3.4(7)	0.0(8)	-14.4(8)
O(2)	44.7(10)	33.1(9)	27.2(8)	-8.4(7)	4.4(7)	-20.0(8)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(02)	-10(30)	3510(30)	190(20)	21(6)
H(2)	1571	3206	3036	22
H(5)	-816	1994	-585	33
H(6)	-2720	1174	-1007	40
H(7)	-3942	349	466	40
H(8)	-3212	264	2371	44
H(9)	-1303	1060	2798	34
H(01)	980(30)	5050(30)	1849(18)	50(9)
H(11A)	3405	1750	1258	24
H(11B)	3638	3041	1849	24
H(13)	1877	2423	-1187	29
H(14)	3007	2704	-2935	35
H(16)	4495	5569	-1615	34
H(17)	3347	5301	125	29
H(91)	9005	4571	4987	37
H(92A)	9563	2224	7374	75
H(92B)	8789	1235	6845	75
H(92C)	7822	2665	7365	75
H(93A)	8201	3036	4152	58
H(93B)	7227	2367	4979	58
H(93C)	8891	1472	4742	58

Ángulos de torsión [°]

C(3)-N(1)-C(2)-C(11)	-37.3(2)	C(3)-N(2)-C(10)-C(12)	140.48(19)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-162.29(17)	C(3)-N(2)-C(10)-C(11)	20.1(3)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(1)	61.55(19)	N(1)-C(2)-C(11)-C(10)	60.6(2)
Cl(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-177.29(13)	C(1)-C(2)-C(11)-C(10)	-176.41(16)
Cl(3)-C(1)-C(2)-N(1)	-59.64(19)	O(1)-C(10)-C(11)-C(2)	73.32(19)
Cl(1)-C(1)-C(2)-C(11)	-62.86(19)	N(2)-C(10)-C(11)-C(2)	-49.3(2)
Cl(2)-C(1)-C(2)-C(11)	58.3(2)	C(12)-C(10)-C(11)-C(2)	-170.52(16)
Cl(3)-C(1)-C(2)-C(11)	175.95(13)	O(1)-C(10)-C(12)-C(13)	-143.97(18)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	4.7(3)	N(2)-C(10)-C(12)-C(13)	-22.9(3)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	-175.35(17)	C(11)-C(10)-C(12)-C(13)	96.0(2)
C(10)-N(2)-C(3)-N(1)	4.1(3)	O(1)-C(10)-C(12)-C(17)	36.8(2)
C(10)-N(2)-C(3)-C(4)	-175.84(17)	N(2)-C(10)-C(12)-C(17)	157.83(18)
N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	24.5(3)	C(11)-C(10)-C(12)-C(17)	-83.3(2)
N(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-155.6(2)	C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.1(3)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-155.1(2)	C(10)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.32(19)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	24.8(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.6(3)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.5(2)	C(13)-C(14)-C(15)-Cl(4)	179.54(17)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.3(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0.7(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.2(4)	Cl(4)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.81(17)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.9(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	-0.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	0.3(4)	C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-0.2(3)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-1.2(3)	C(10)-C(12)-C(17)-C(16)	179.06(19)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	179.2(2)	O(2)-C(91)-N(3)-C(93)	-177.2(2)
C(3)-N(2)-C(10)-O(1)	-102.4(2)	O(2)-C(91)-N(3)-C(92)	1.1(4)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(02)...O(1)#1	0.80(3)	2.19(3)	2.967(2)	164(2)
O(1)-H(01)...O(2)#2	0.811(18)	1.986(19)	2.779(2)	166(3)
C(2)-H(2)...O(2)#2	1.00	2.23	3.222(3)	169.2
C(91)-H(91)...O(2)#3	0.95	2.53	3.337(3)	143.2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+1,-z #2 -x+1,-y+1,-z+1 #3 -x+2,-y+1,-z+1

2.5.4.2 2-FENIL-4-(4-NITROFENIL)-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINA

En la figura 2.23 se muestra la estructura de rayos X de 2-fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina **5d**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron desde una disolución en tolueno.

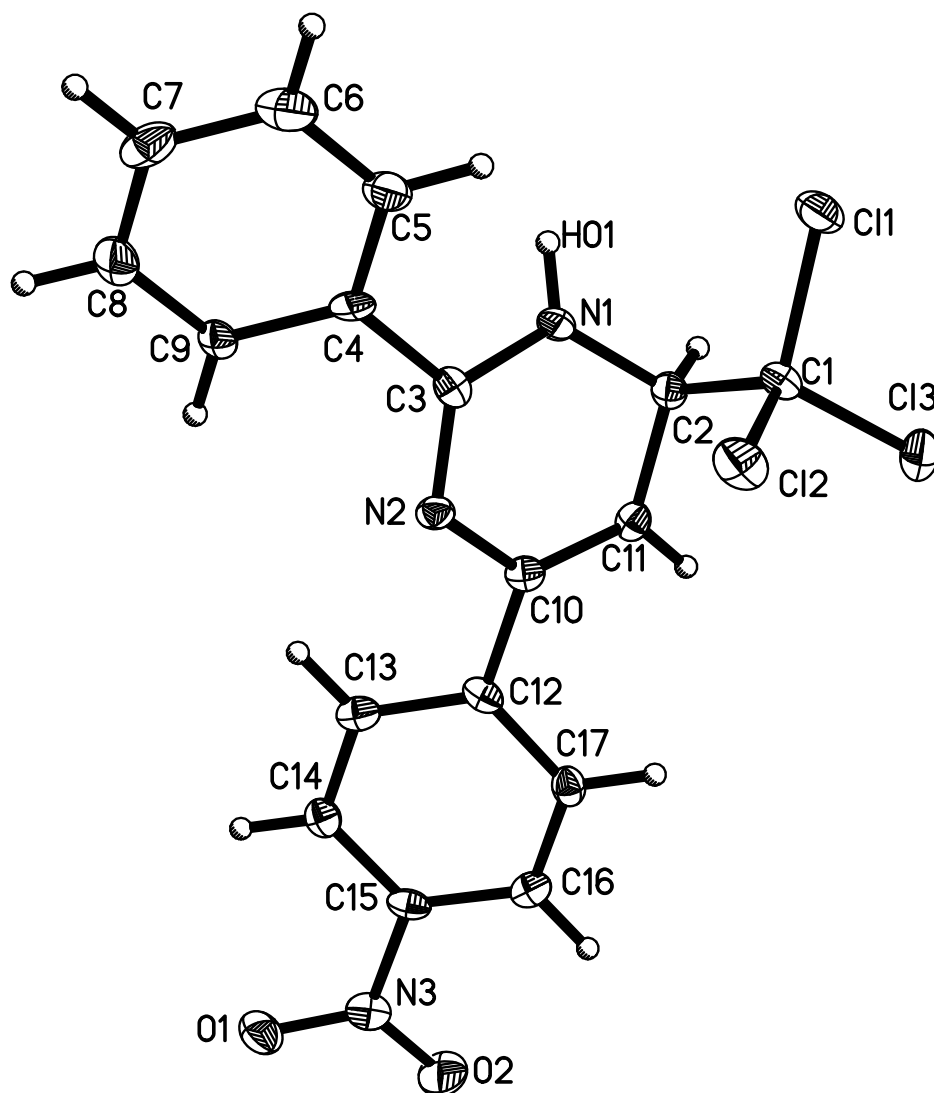


Figura 2.23 Estructura de rayos X y sistema de numeración cristalográfico de **5d**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	2s	
Empirical formula	C17 H12 Cl3 N3 O2	
Formula weight	396.65	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 10.0289(8) Å	$\alpha = 101.153(2)^\circ$
	b = 11.1558(8) Å	$\beta = 92.528(2)^\circ$
	c = 15.6453(12) Å	$\gamma = 100.639(2)^\circ$
Volume	1682.0(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.566 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.561 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	0.19 x 0.17 x 0.04 mm ³	
Theta range for data collection	1.90 to 28.23°	
Index ranges	-13<=h<=13, -14<=k<=14, -19<=l<=20	
Reflections collected	19506	
Independent reflections	7533 [R(int) = 0.0656]	
Completeness to theta = 26.00°	99.3 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9779 and 0.8670	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7533 / 0 / 459	
Goodness-of-fit on F ²	1.067	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0685, wR2 = 0.1147	
R indices (all data)	R1 = 0.1093, wR2 = 0.1277	
Largest diff. peak and hole	0.450 and -0.376 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	5313(3)	5339(3)	7295(2)	16.6(7)
N(2)	3071(3)	5096(3)	7722.1(19)	14.8(7)
N(3)	-137(3)	8008(3)	10673(2)	19.6(7)
O(1)	-851(3)	7206(3)	10981.1(18)	26.6(7)
O(2)	-160(3)	9124(3)	10885.2(19)	31.4(7)
C(1)	5494(4)	7034(3)	6489(2)	17.6(8)
Cl(1)	6741.7(10)	6422.4(9)	5863.2(6)	24.4(2)
Cl(2)	3867.3(9)	6444.2(10)	5898.8(6)	25.8(2)
Cl(3)	5856.0(10)	8680.8(9)	6632.7(7)	28.2(2)
C(2)	5518(4)	6673(3)	7389(2)	15.1(8)
C(3)	4077(3)	4633(3)	7368(2)	15.2(8)
C(4)	3896(3)	3284(3)	7028(2)	14.9(8)
C(5)	4499(4)	2808(4)	6286(3)	21.5(9)
C(6)	4300(4)	1541(4)	5966(3)	28.3(10)
C(7)	3518(4)	728(4)	6389(3)	26.0(10)
C(8)	2922(4)	1180(4)	7137(3)	24.3(9)
C(9)	3094(3)	2449(3)	7449(2)	15.3(8)
C(10)	3386(3)	6376(3)	8111(2)	14.6(8)
C(11)	4501(3)	7148(3)	7969(2)	15.3(8)
C(12)	2439(3)	6802(3)	8759(2)	14.1(8)
C(13)	1828(3)	6003(3)	9273(2)	17.3(8)
C(14)	1016(4)	6411(3)	9912(2)	16.4(8)
C(15)	786(3)	7616(3)	10021(2)	15.5(8)
C(16)	1389(3)	8435(3)	9529(2)	16.4(8)
C(17)	2210(4)	8025(3)	8902(2)	16.4(8)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

N(1)-C(3)	1.362(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.9(4)
N(1)-C(2)	1.442(4)	C(7)-C(6)-C(5)	120.0(4)
N(2)-C(3)	1.312(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.2(4)
N(2)-C(10)	1.410(4)	C(9)-C(8)-C(7)	119.9(4)
N(3)-O(1)	1.228(4)	C(8)-C(9)-C(4)	120.4(4)
N(3)-O(2)	1.229(4)	C(11)-C(10)-N(2)	123.4(3)
N(3)-C(15)	1.465(4)	C(11)-C(10)-C(12)	121.3(3)
C(1)-C(2)	1.538(5)	N(2)-C(10)-C(12)	115.2(3)
C(1)-Cl(3)	1.773(4)	C(10)-C(11)-C(2)	120.6(3)
C(1)-Cl(1)	1.777(4)	C(13)-C(12)-C(17)	118.7(3)
C(1)-Cl(2)	1.784(4)	C(13)-C(12)-C(10)	119.9(3)
C(2)-C(11)	1.495(5)	C(17)-C(12)-C(10)	121.3(3)
C(3)-C(4)	1.470(5)	C(14)-C(13)-C(12)	120.4(4)
C(4)-C(5)	1.392(5)	C(13)-C(14)-C(15)	119.2(3)
C(4)-C(9)	1.398(5)	C(16)-C(15)-C(14)	121.7(3)
C(5)-C(6)	1.379(5)	C(16)-C(15)-N(3)	120.0(3)
C(6)-C(7)	1.375(6)	C(14)-C(15)-N(3)	118.3(3)
C(7)-C(8)	1.388(6)	C(17)-C(16)-C(15)	118.6(3)
C(8)-C(9)	1.382(5)	C(16)-C(17)-C(12)	121.2(3)
C(10)-C(11)	1.335(5)	C(3)-N(1)-C(2)	122.1(3)
C(10)-C(12)	1.490(5)	C(3)-N(2)-C(10)	115.5(3)
C(12)-C(13)	1.392(5)	O(1)-N(3)-O(2)	123.0(3)
C(12)-C(17)	1.403(5)	O(1)-N(3)-C(15)	118.4(3)
C(13)-C(14)	1.380(5)	O(2)-N(3)-C(15)	118.6(3)
C(14)-C(15)	1.384(5)	C(2)-C(1)-Cl(3)	109.3(2)
C(15)-C(16)	1.380(5)	C(2)-C(1)-Cl(1)	110.3(2)
C(16)-C(17)	1.372(5)	Cl(3)-C(1)-Cl(1)	108.81(19)
N(2)-C(3)-N(1)	123.5(3)	C(2)-C(1)-Cl(2)	111.0(2)
N(2)-C(3)-C(4)	119.7(3)	Cl(3)-C(1)-Cl(2)	108.9(2)
N(1)-C(3)-C(4)	116.8(3)	Cl(1)-C(1)-Cl(2)	108.5(2)
C(5)-C(4)-C(9)	118.6(3)	N(1)-C(2)-C(11)	108.8(3)
C(5)-C(4)-C(3)	121.5(3)	N(1)-C(2)-C(1)	110.8(3)
C(9)-C(4)-C(3)	119.9(3)	C(11)-C(2)-C(1)	114.4(3)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	9.1(16)	17.4(17)	23.9(18)	5.4(14)	2.5(14)	2.9(13)
N(2)	11.5(15)	14.5(16)	18.0(17)	2.1(13)	-0.1(13)	3.2(12)
N(3)	19.2(17)	24.8(19)	13.9(17)	0.5(15)	0.0(14)	6.2(14)
O(1)	24.2(15)	32.0(17)	25.6(16)	9.2(13)	9.0(13)	5.7(13)
O(2)	40.6(18)	22.6(17)	32.7(18)	0.2(14)	13.5(14)	13.8(14)
C(1)	13.1(18)	21(2)	19(2)	4.2(17)	3.6(16)	2.9(15)
Cl(1)	20.2(5)	32.6(6)	23.6(5)	8.7(4)	8.8(4)	8.3(4)
Cl(2)	15.7(5)	39.8(6)	22.3(5)	10.1(5)	-4.2(4)	4.0(4)
Cl(3)	33.7(6)	21.0(5)	32.7(6)	11.9(5)	8.5(5)	4.5(4)
C(2)	10.6(17)	16.9(19)	17.9(19)	5.7(16)	-1.3(15)	1.3(14)
C(3)	14.2(18)	19(2)	11.7(18)	3.4(15)	0.0(15)	0.8(15)
C(4)	6.9(17)	20(2)	19(2)	2.6(16)	-3.7(15)	6.8(14)
C(5)	18(2)	25(2)	24(2)	4.4(18)	5.3(17)	6.8(17)
C(6)	22(2)	32(3)	30(2)	0(2)	5.8(19)	9.2(19)
C(7)	17(2)	18(2)	39(3)	-1.2(19)	-8.3(19)	6.1(16)
C(8)	10.4(19)	28(2)	36(3)	13(2)	-2.5(18)	1.3(16)
C(9)	8.6(17)	18(2)	18(2)	4.0(16)	-2.2(15)	0.3(14)
C(10)	12.7(18)	16.5(19)	13.7(19)	1.6(15)	-2.1(15)	2.9(14)
C(11)	13.8(18)	12.5(19)	18(2)	2.1(16)	-3.4(15)	-0.3(14)
C(12)	6.6(17)	18(2)	13.3(18)	-1.4(15)	-4.3(14)	-2.5(14)
C(13)	15.0(19)	17(2)	18(2)	-1.6(16)	-2.7(16)	4.5(15)
C(14)	14.7(19)	17(2)	15.3(19)	2.2(16)	-1.3(15)	-0.1(15)
C(15)	10.1(17)	21(2)	13.2(19)	-1.9(16)	-2.2(15)	3.6(15)
C(16)	15.5(19)	14.0(19)	17(2)	-1.3(16)	-4.7(16)	2.8(15)
C(17)	14.6(18)	18(2)	16(2)	6.2(16)	-0.8(15)	0.0(15)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(01)	5990(40)	4960(40)	7220(30)	27(12)
H(2)	6443	7036	7693	18
H(5)	5055	3363	5997	26
H(6)	4704	1229	5452	34
H(7)	3386	-144	6169	31
H(8)	2396	616	7435	29
H(9)	2665	2757	7952	18
H(11)	4651	8006	8238	18
H(13)	1971	5171	9183	21

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

H(14)	619	5872	10274	20
H(16)	1240	9265	9622	20
H(17)	2630	8581	8559	20

Ángulos de torsión [°]

C(3)-N(1)-C(2)-C(11)	27.4(5)	O(1)-N(3)-C(15)-C(16)	166.5(3)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-99.2(4)	O(2)-N(3)-C(15)-C(16)	-13.6(5)
Cl(3)-C(1)-C(2)-N(1)	-176.3(2)	O(1)-N(3)-C(15)-C(14)	-12.8(5)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-56.7(3)	O(2)-N(3)-C(15)-C(14)	167.2(3)
Cl(2)-C(1)-C(2)-N(1)	63.6(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1.6(5)
Cl(3)-C(1)-C(2)-C(11)	60.3(3)	N(3)-C(15)-C(16)-C(17)	-177.7(3)
Cl(1)-C(1)-C(2)-C(11)	179.9(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	0.0(5)
Cl(2)-C(1)-C(2)-C(11)	-59.8(4)	C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-0.7(5)
C(10)-N(2)-C(3)-N(1)	-6.1(5)	C(10)-C(12)-C(17)-C(16)	-176.8(3)
C(10)-N(2)-C(3)-C(4)	173.6(3)	N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	145.0(3)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	-16.6(5)	C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.7(5)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	163.7(3)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.8(3)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	144.8(4)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.2(6)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-35.5(5)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.3(6)
N(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-34.7(5)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.2(6)
C(11)-C(10)-C(12)-C(13)	-142.2(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-1.7(5)
N(2)-C(10)-C(12)-C(13)	33.0(5)	C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.8(5)
C(11)-C(10)-C(12)-C(17)	33.9(5)	C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-179.7(3)
N(2)-C(10)-C(12)-C(17)	-151.0(3)	C(3)-N(2)-C(10)-C(11)	14.9(5)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.2(5)	C(3)-N(2)-C(10)-C(12)	-160.1(3)
C(10)-C(12)-C(13)-C(14)	176.0(3)	N(2)-C(10)-C(11)-C(2)	-1.4(5)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.7(5)	C(12)-C(10)-C(11)-C(2)	173.4(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-2.5(5)	N(1)-C(2)-C(11)-C(10)	-18.4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-N(3)	176.8(3)	C(1)-C(2)-C(11)-C(10)	106.0(4)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(9)-H(9)...O(1)#1	0.95	2.52	3.417(4)	157.0
C(16)-H(16)...O(2)#2	0.95	2.50	3.349(5)	149.4

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y+1,-z+2 #2 -x,-y+2,-z+2

2.5.4.3 4-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA

En la figura 2.24 se muestra la estructura de rayos X y el empaquetamiento cristalino de 4-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en acetato de etilo.

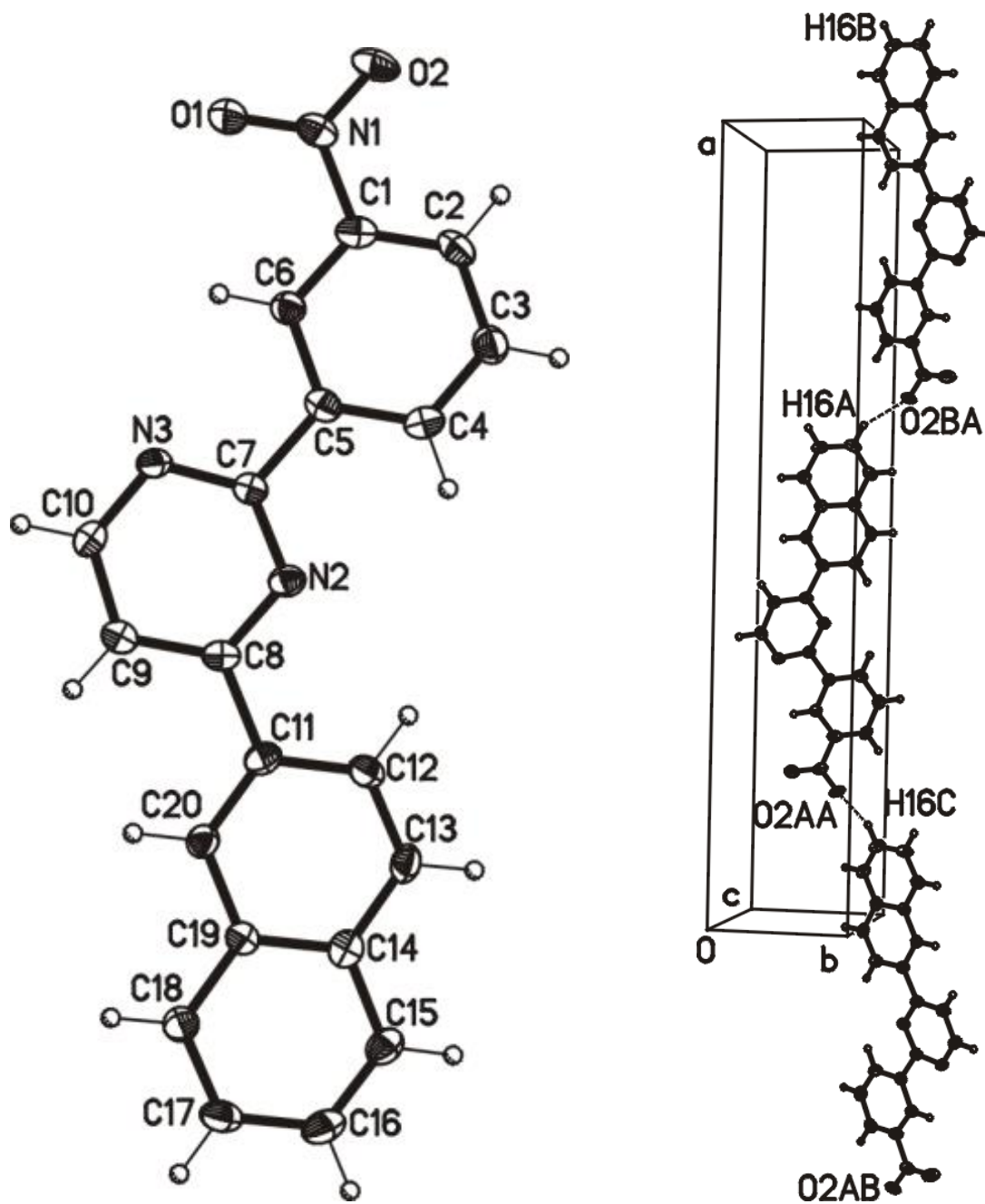


Figura 2.24 Estructura de rayos X, empaquetamiento cristalino y sistema de numeración cristalográfico de **6m**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	npbno2si	
Empirical formula	C20 H13 N3 O2	
Formula weight	327.33	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P ca2(1)	
Unit cell dimensions	a = 32.730(5) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 5.8020(8) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 7.9291(11) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1505.7(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.444 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.096 mm ⁻¹	
F(000)	680	
Crystal size	0.20 x 0.09 x 0.07 mm ³	
Theta range for data collection	2.49 to 28.74°	
Index ranges	-23<=h<=43, -7<=k<=7, -10<=l<=10	
Reflections collected	9407	
Independent reflections	1960 [R(int) = 0.0363]	
Completeness to theta = 26.00°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9933 and 0.7591	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1960 / 1 / 226	
Goodness-of-fit on F ²	1.224	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0617, wR2 = 0.1336	
R indices (all data)	R1 = 0.0662, wR2 = 0.1356	
Largest diff. peak and hole	0.429 and -0.261 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1933.0(7)	4673(5)	3933(4)	37.8(7)
O(2)	1678.6(7)	7677(4)	5136(3)	30.8(6)
N(1)	1967.8(8)	6543(5)	4630(4)	26.0(6)
C(1)	2382.5(9)	7488(6)	4893(4)	22.3(7)
C(2)	2428.8(10)	9538(5)	5729(4)	24.8(7)
C(3)	2821.8(10)	10384(6)	5933(5)	26.3(7)
C(4)	3153.3(10)	9179(6)	5274(4)	24.5(7)
C(5)	3099.7(10)	7111(5)	4429(4)	20.7(6)
C(6)	2707.9(9)	6225(5)	4245(4)	21.0(6)
C(7)	3450.8(9)	5835(5)	3673(4)	19.3(6)
N(2)	3818.4(8)	6834(4)	3783(3)	21.0(6)
C(8)	4131.3(9)	5722(5)	3050(4)	20.9(6)
C(9)	4069.3(10)	3655(6)	2198(5)	25.7(7)
C(10)	3678.8(10)	2773(6)	2198(5)	25.5(7)
N(3)	3364.6(8)	3832(4)	2927(4)	22.4(6)
C(11)	4544.5(9)	6814(5)	3218(4)	20.8(6)
C(12)	4582.8(9)	8980(5)	4043(4)	24.0(7)
C(13)	4955.2(10)	9991(6)	4230(4)	24.2(7)
C(14)	5314.7(10)	8924(5)	3627(4)	22.0(7)
C(15)	5709.9(10)	9943(6)	3793(5)	25.2(7)
C(16)	6045.7(10)	8841(6)	3183(4)	28.7(8)
C(17)	6012.5(10)	6680(7)	2403(4)	27.6(8)
C(18)	5640.4(10)	5644(6)	2227(4)	24.3(7)
C(19)	5282.8(9)	6743(5)	2828(4)	18.6(6)
C(20)	4891.2(9)	5739(5)	2631(4)	20.7(7)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

O(1)-N(1)	1.223(4)	C(1)-C(2)-C(3)	117.8(3)
O(2)-N(1)	1.221(3)	C(2)-C(3)-C(4)	120.1(3)
N(1)-C(1)	1.479(4)	C(5)-C(4)-C(3)	121.2(3)
C(1)-C(2)	1.370(5)	C(4)-C(5)-C(6)	119.2(3)
C(1)-C(6)	1.391(4)	C(4)-C(5)-C(7)	121.8(3)
C(2)-C(3)	1.386(5)	C(6)-C(5)-C(7)	119.0(3)
C(3)-C(4)	1.393(5)	C(5)-C(6)-C(1)	118.2(3)
C(4)-C(5)	1.386(4)	N(3)-C(7)-N(2)	126.6(3)
C(5)-C(6)	1.389(4)	N(3)-C(7)-C(5)	116.6(3)
C(5)-C(7)	1.492(4)	N(2)-C(7)-C(5)	116.8(3)
C(7)-N(3)	1.334(4)	C(7)-N(2)-C(8)	116.7(3)
C(7)-N(2)	1.338(4)	N(2)-C(8)-C(9)	120.9(3)
N(2)-C(8)	1.343(4)	N(2)-C(8)-C(11)	116.5(3)
C(8)-C(9)	1.391(5)	C(9)-C(8)-C(11)	122.6(3)
C(8)-C(11)	1.499(4)	C(10)-C(9)-C(8)	117.1(3)
C(9)-C(10)	1.377(5)	N(3)-C(10)-C(9)	123.1(3)
C(10)-N(3)	1.330(4)	C(10)-N(3)-C(7)	115.6(3)
C(11)-C(20)	1.376(4)	C(20)-C(11)-C(12)	118.9(3)
C(11)-C(12)	1.423(4)	C(20)-C(11)-C(8)	121.5(3)
C(12)-C(13)	1.361(4)	C(12)-C(11)-C(8)	119.6(3)
C(13)-C(14)	1.413(5)	C(13)-C(12)-C(11)	120.7(3)
C(14)-C(19)	1.419(4)	C(12)-C(13)-C(14)	121.3(3)
C(14)-C(15)	1.428(4)	C(13)-C(14)-C(19)	118.7(3)
C(15)-C(16)	1.361(5)	C(13)-C(14)-C(15)	122.8(3)
C(16)-C(17)	1.402(5)	C(19)-C(14)-C(15)	118.5(3)
C(17)-C(18)	1.365(5)	C(16)-C(15)-C(14)	120.3(3)
C(18)-C(19)	1.415(4)	C(15)-C(16)-C(17)	121.0(3)
C(19)-C(20)	1.417(4)	C(18)-C(17)-C(16)	120.5(3)
O(2)-N(1)-O(1)	123.7(3)	C(17)-C(18)-C(19)	120.3(3)
O(2)-N(1)-C(1)	117.7(3)	C(18)-C(19)-C(20)	121.7(3)
O(1)-N(1)-C(1)	118.6(3)	C(18)-C(19)-C(14)	119.4(3)
C(2)-C(1)-C(6)	123.5(3)	C(20)-C(19)-C(14)	118.8(3)
C(2)-C(1)-N(1)	119.5(3)	C(11)-C(20)-C(19)	121.5(3)
C(6)-C(1)-N(1)	117.1(3)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	20.0(11)	42.1(15)	51.3(17)	-18.9(14)	3.2(12)	-1.0(11)
O(2)	16.4(10)	37.0(14)	39.1(14)	5.5(12)	4.0(10)	9.5(10)
N(1)	19.3(13)	31.5(15)	27.2(15)	0.9(13)	1.7(12)	5.5(11)
C(1)	17.7(14)	31.3(16)	18.0(14)	5.9(12)	-1.0(12)	-0.2(12)
C(2)	24.3(17)	22.5(15)	27.7(17)	2.1(14)	8.5(15)	6.5(13)
C(3)	28.8(17)	22.4(15)	27.7(17)	-1.4(14)	4.9(15)	0.1(14)
C(4)	18.9(14)	27.1(16)	27.6(17)	2.6(14)	-1.3(14)	-3.4(13)
C(5)	20.3(14)	20.4(14)	21.5(15)	3.9(13)	2.8(13)	2.9(12)
C(6)	18.7(14)	21.7(14)	22.6(16)	0.4(13)	0.1(13)	1.1(12)
C(7)	17.5(14)	20.7(14)	19.8(14)	1.0(12)	0.8(12)	1.0(11)
N(2)	17.1(12)	22.7(13)	23.1(13)	2.3(12)	-3.2(11)	0.5(10)
C(8)	16.2(14)	25.1(15)	21.5(15)	3.0(13)	0.2(13)	-0.4(12)
C(9)	19.8(15)	26.2(17)	31.1(17)	-3.8(14)	1.9(14)	2.0(13)
C(10)	23.1(16)	22.2(15)	31.3(18)	-5.6(14)	-1.3(15)	-4.1(13)
N(3)	15.5(12)	20.7(12)	31.1(14)	-0.7(12)	2.3(12)	-1.7(10)
C(11)	19.7(14)	22.6(14)	20.1(15)	3.5(13)	-2.8(12)	-2.7(12)
C(12)	19.4(15)	24.2(15)	28.5(18)	-1.7(13)	4.6(13)	2.0(12)
C(13)	28.8(16)	16.2(13)	27.7(17)	-3.9(13)	-2.7(14)	-2.1(12)
C(14)	26.3(15)	21.1(15)	18.8(14)	2.8(13)	-1.6(13)	-1.5(12)
C(15)	25.1(15)	27.2(16)	23.2(15)	0.5(14)	0.2(14)	-7.6(13)
C(16)	21.6(15)	38.4(19)	26.2(18)	0.9(15)	-0.3(15)	-9.5(14)
C(17)	17.7(15)	41(2)	24.2(17)	-1.6(15)	1.5(14)	3.1(14)
C(18)	22.9(16)	25.8(16)	24.1(16)	-2.2(13)	-3.4(14)	1.8(13)
C(19)	19.6(15)	21.1(15)	15.1(13)	1.4(12)	0.2(12)	1.7(11)
C(20)	20.0(15)	17.1(14)	25.1(16)	-0.2(12)	-2.1(13)	-0.5(11)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2199	10353	6155	30
H(3)	2865	11789	6523	32
H(4)	3421	9785	5407	29
H(6)	2663	4795	3691	25
H(9)	4287	2886	1641	31
H(10)	3631	1341	1650	31
H(12)	4346	9729	4467	29
H(13)	4974	11443	4778	29
H(15)	5738	11397	4331	30

2. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas

H(16)	6307	9546	3287	34
H(17)	6251	5931	1994	33
H(18)	5621	4179	1698	29
H(20)	4867	4290	2082	25

Ángulos de torsión [°]

O(2)-N(1)-C(1)-C(2)	2.0(4)	N(2)-C(7)-N(3)-C(10)	-1.5(5)
O(1)-N(1)-C(1)-C(2)	-177.5(3)	C(5)-C(7)-N(3)-C(10)	177.2(3)
O(2)-N(1)-C(1)-C(6)	-177.3(3)	N(2)-C(8)-C(11)-C(20)	174.9(3)
O(1)-N(1)-C(1)-C(6)	3.2(4)	C(9)-C(8)-C(11)-C(20)	-4.5(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.0(5)	N(2)-C(8)-C(11)-C(12)	-3.3(4)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.2(3)	C(9)-C(8)-C(11)-C(12)	177.3(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.0(5)	C(20)-C(11)-C(12)-C(13)	0.9(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.9(5)	C(8)-C(11)-C(12)-C(13)	179.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.3(5)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(7)	178.2(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(19)	-0.7(5)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.3(5)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	179.6(3)
C(7)-C(5)-C(6)-C(1)	-177.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-179.8(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1.2(5)	C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	0.5(5)
N(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178.0(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.8(5)
C(4)-C(5)-C(7)-N(3)	178.3(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.5(5)
C(6)-C(5)-C(7)-N(3)	-3.2(4)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.1(5)
C(4)-C(5)-C(7)-N(2)	-2.9(4)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	178.6(3)
C(6)-C(5)-C(7)-N(2)	175.6(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	-0.5(5)
N(3)-C(7)-N(2)-C(8)	0.9(5)	C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	-179.6(3)
C(5)-C(7)-N(2)-C(8)	-177.7(3)	C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	0.2(4)
C(7)-N(2)-C(8)-C(9)	1.1(5)	C(13)-C(14)-C(19)-C(20)	1.3(4)
C(7)-N(2)-C(8)-C(11)	-178.4(3)	C(15)-C(14)-C(19)-C(20)	-178.9(3)
N(2)-C(8)-C(9)-C(10)	-2.3(5)	C(12)-C(11)-C(20)-C(19)	-0.2(5)
C(11)-C(8)-C(9)-C(10)	177.1(3)	C(8)-C(11)-C(20)-C(19)	-178.4(3)
C(8)-C(9)-C(10)-N(3)	1.8(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(11)	-180.0(3)
C(9)-C(10)-N(3)-C(7)	0.0(5)	C(14)-C(19)-C(20)-C(11)	-0.9(5)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(16)-H(16)...O(2)#1	0.95	2.50	3.282(4)	140.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x+1/2,-y+2,z

2.5.4.4 4-DICLOROMETIL-6-(2-NAFTIL)-2-(3-NITROFENIL)PIRIMIDINA

En la figura 2.25 se muestra la estructura de rayos X de 4-diclorometil-6-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m'**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron desde una disolución en éter etílico.

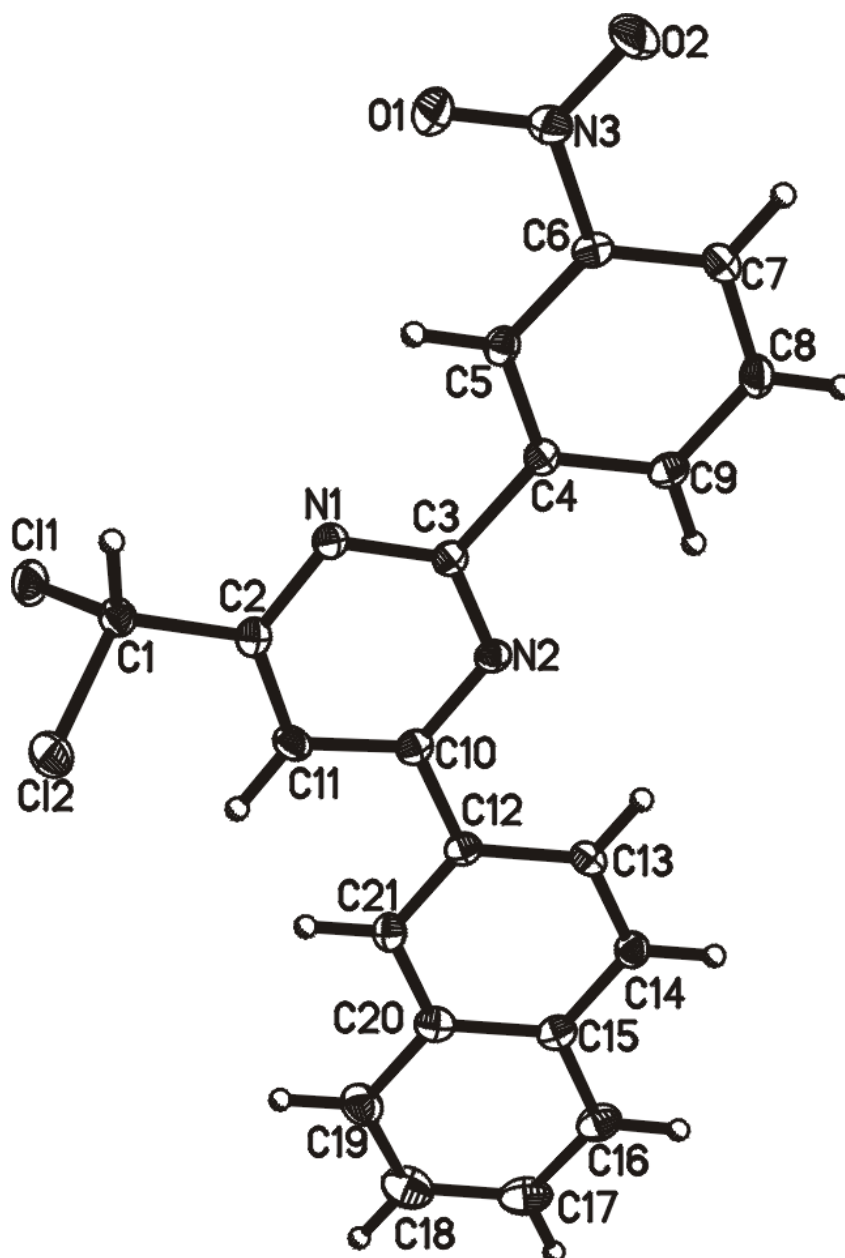


Figura 2.25 Estructura de rayos X y sistema de numeración cristalográfico de **6m'**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	npdbno2si	
Empirical formula	C21 H13 Cl2 N3 O2	
Formula weight	410.24	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2(1)/n	
Unit cell dimensions	a = 9.0311(11) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 9.2142(11) Å	$\beta = 97.162(2)^\circ$
	c = 21.760(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1796.7(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.517 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.385 mm ⁻¹	
F(000)	840	
Crystal size	0.28 x 0.07 x 0.06 mm ³	
Theta range for data collection	1.89 to 28.78°	
Index ranges	-11<=h<=11, -12<=k<=12, -27<=l<=28	
Reflections collected	20964	
Independent reflections	4394 [R(int) = 0.0392]	
Completeness to theta = 27.00°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9773 and 0.8628	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4394 / 0 / 253	
Goodness-of-fit on F ²	1.168	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0535, wR2 = 0.1131	
R indices (all data)	R1 = 0.0626, wR2 = 0.1174	
Largest diff. peak and hole	0.465 and -0.273 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	12956.8(6)	8205.6(6)	2304.3(2)	21.5(1)
Cl(2)	14285.3(6)	5550.0(6)	1887.6(2)	22.1(1)
C(1)	13452(2)	7231(2)	1647.2(9)	15.9(4)
C(2)	12079(2)	7025(2)	1185.8(9)	14.2(4)
N(1)	12016.8(18)	7890.5(17)	691.4(7)	13.3(3)
C(3)	10817(2)	7708(2)	266.9(9)	12.9(4)
N(2)	9674.2(18)	6810.6(17)	313.3(7)	13.4(3)
C(4)	10784(2)	8567(2)	-314.0(9)	13.3(4)
C(5)	11935(2)	9533(2)	-384.7(9)	14.5(4)
C(6)	11880(2)	10300(2)	-933.8(9)	14.7(4)
N(3)	13099(2)	11322.0(19)	-1007.6(8)	18.6(4)
O(1)	14102.4(18)	11466.5(18)	-581.1(7)	27.9(4)
O(2)	13047.9(19)	11987.9(19)	-1496.6(8)	31.7(4)
C(7)	10746(2)	10139(2)	-1419.7(9)	16.1(4)
C(8)	9609(2)	9170(2)	-1344.8(9)	17.4(4)
C(9)	9620(2)	8392(2)	-798.2(9)	15.5(4)
C(10)	9742(2)	5971(2)	819.7(9)	14.2(4)
C(11)	10981(2)	6027(2)	1272.2(9)	16.3(4)
C(12)	8459(2)	4982(2)	865.9(9)	13.9(4)
C(13)	7382(2)	4767(2)	338.6(9)	15.2(4)
C(14)	6223(2)	3827(2)	360.6(9)	16.2(4)
C(15)	6032(2)	3075(2)	913.3(9)	15.8(4)
C(16)	4829(2)	2099(2)	951.8(11)	20.8(4)
C(17)	4680(3)	1405(2)	1497.0(11)	26.2(5)
C(18)	5722(3)	1635(3)	2026.0(11)	28.0(5)
C(19)	6907(3)	2553(2)	2002.2(10)	23.2(5)
C(20)	7088(2)	3292(2)	1445.4(9)	16.8(4)
C(21)	8303(2)	4250(2)	1404.0(9)	16.1(4)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

Cl(1)-C(1)	1.792(2)	N(2)-C(3)-N(1)	126.14(17)
Cl(2)-C(1)	1.772(2)	N(2)-C(3)-C(4)	117.36(17)
C(1)-C(2)	1.508(3)	N(1)-C(3)-C(4)	116.48(17)
C(2)-N(1)	1.335(2)	C(3)-N(2)-C(10)	117.54(17)
C(2)-C(11)	1.382(3)	C(5)-C(4)-C(9)	119.37(18)
N(1)-C(3)	1.344(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119.88(17)
C(3)-N(2)	1.336(2)	C(9)-C(4)-C(3)	120.74(17)
C(3)-C(4)	1.488(3)	C(6)-C(5)-C(4)	118.39(18)
N(2)-C(10)	1.341(2)	C(5)-C(6)-C(7)	123.22(18)
C(4)-C(5)	1.392(3)	C(5)-C(6)-N(3)	118.29(17)
C(4)-C(9)	1.402(3)	C(7)-C(6)-N(3)	118.48(17)
C(5)-C(6)	1.384(3)	O(1)-N(3)-O(2)	123.37(18)
C(6)-C(7)	1.386(3)	O(1)-N(3)-C(6)	118.74(16)
C(6)-N(3)	1.472(3)	O(2)-N(3)-C(6)	117.89(17)
N(3)-O(1)	1.221(2)	C(8)-C(7)-C(6)	117.87(18)
N(3)-O(2)	1.224(2)	C(7)-C(8)-C(9)	120.50(18)
C(7)-C(8)	1.385(3)	C(8)-C(9)-C(4)	120.65(18)
C(8)-C(9)	1.388(3)	N(2)-C(10)-C(11)	120.58(18)
C(10)-C(11)	1.396(3)	N(2)-C(10)-C(12)	116.92(17)
C(10)-C(12)	1.488(3)	C(11)-C(10)-C(12)	122.50(17)
C(12)-C(21)	1.374(3)	C(2)-C(11)-C(10)	117.00(18)
C(12)-C(13)	1.422(3)	C(21)-C(12)-C(13)	119.13(18)
C(13)-C(14)	1.365(3)	C(21)-C(12)-C(10)	121.48(17)
C(14)-C(15)	1.417(3)	C(13)-C(12)-C(10)	119.38(17)
C(15)-C(20)	1.419(3)	C(14)-C(13)-C(12)	120.69(18)
C(15)-C(16)	1.421(3)	C(13)-C(14)-C(15)	121.02(18)
C(16)-C(17)	1.369(3)	C(14)-C(15)-C(20)	118.88(18)
C(17)-C(18)	1.409(3)	C(14)-C(15)-C(16)	122.30(19)
C(18)-C(19)	1.370(3)	C(20)-C(15)-C(16)	118.82(19)
C(19)-C(20)	1.417(3)	C(17)-C(16)-C(15)	120.3(2)
C(20)-C(21)	1.420(3)	C(16)-C(17)-C(18)	120.7(2)
C(2)-C(1)-Cl(2)	111.73(14)	C(19)-C(18)-C(17)	120.5(2)
C(2)-C(1)-Cl(1)	109.15(14)	C(18)-C(19)-C(20)	120.2(2)
Cl(2)-C(1)-Cl(1)	109.97(11)	C(19)-C(20)-C(15)	119.51(19)
N(1)-C(2)-C(11)	123.27(18)	C(19)-C(20)-C(21)	121.68(19)
N(1)-C(2)-C(1)	114.18(17)	C(15)-C(20)-C(21)	118.81(18)
C(11)-C(2)-C(1)	122.55(18)	C(12)-C(21)-C(20)	121.44(18)
C(2)-N(1)-C(3)	115.35(17)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Cl(1)	26.3(3)	21.6(3)	15.6(2)	-4.4(2)	-2.1(2)	1.3(2)
Cl(2)	19.7(3)	21.0(3)	24.5(3)	1.7(2)	-1.2(2)	4.9(2)
C(1)	15.4(9)	17.7(10)	14.7(9)	1.2(7)	1.8(7)	-0.3(8)
C(2)	13.8(9)	15.8(9)	13.3(9)	-2.4(7)	2.4(7)	1.8(7)
N(1)	14.7(8)	13.5(8)	12.2(8)	-1.0(6)	3.3(6)	-0.2(6)
C(3)	14.5(9)	12.0(9)	12.4(9)	-2.1(7)	2.9(7)	1.7(7)
N(2)	15.4(8)	11.3(8)	13.9(8)	-1.6(6)	3.5(6)	0.3(6)
C(4)	14.8(9)	12.7(9)	12.6(9)	-2.0(7)	2.9(7)	1.7(7)
C(5)	14.2(9)	14.4(9)	14.6(9)	-2.6(7)	1.0(7)	1.0(7)
C(6)	14.9(9)	12.5(9)	17.1(9)	-0.9(7)	4.3(7)	-0.8(7)
N(3)	20.0(9)	18.0(9)	18.2(9)	2.1(7)	4.1(7)	-2.5(7)
O(1)	25.8(8)	33.1(9)	22.8(8)	3.2(7)	-5.0(7)	-12.9(7)
O(2)	32.1(9)	38.7(10)	23.5(8)	14.3(7)	0.2(7)	-14.2(8)
C(7)	18.0(10)	16.3(10)	13.8(9)	2.4(7)	1.8(8)	2.1(8)
C(8)	16.4(10)	19.8(10)	15.0(9)	-0.4(8)	-2.3(8)	0.6(8)
C(9)	13.7(9)	14.5(9)	18.7(10)	-0.7(7)	3.2(8)	-1.6(7)
C(10)	15.3(9)	13.8(9)	14.1(9)	-2.3(7)	4.0(7)	0.4(7)
C(11)	19.8(10)	15.8(10)	13.7(9)	3.3(7)	3.6(8)	-0.5(8)
C(12)	13.9(9)	12.1(9)	16.0(9)	-1.5(7)	3.2(7)	1.5(7)
C(13)	16.6(9)	14.8(9)	14.4(9)	2.5(7)	2.5(8)	2.4(7)
C(14)	14.8(9)	16.2(10)	16.9(9)	-0.9(8)	-0.3(8)	1.1(7)
C(15)	13.3(9)	14.4(9)	20.3(10)	-1.8(8)	4.4(8)	1.7(7)
C(16)	16.4(10)	18.5(10)	28.0(11)	-2.0(8)	4.7(9)	-2.0(8)
C(17)	22.6(11)	21.5(11)	36.9(13)	2.9(9)	13.1(10)	-5.2(9)
C(18)	28.5(12)	29.2(12)	28.7(12)	8.0(10)	13.2(10)	-2.7(10)
C(19)	26.9(12)	25.5(11)	18.1(10)	3.8(9)	5.9(9)	-1.0(9)
C(20)	17.9(10)	15.3(9)	18.3(10)	-0.6(8)	6.5(8)	1.9(8)
C(21)	16.3(9)	18.0(10)	13.8(9)	-1.1(7)	1.2(7)	0.5(8)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(1)	14193	7820	1449	19
H(5)	12739	9664	-64	17
H(7)	10747	10676	-1792	19
H(8)	8817	9036	-1670	21
H(9)	8831	7735	-752	19
H(11)	11065	5407	1624	20
H(13)	7471	5284	-33	18
H(14)	5533	3674	0	19
H(16)	4125	1926	597	25
H(17)	3865	763	1519	31
H(18)	5602	1150	2402	34
H(19)	7610	2694	2360	28
H(21)	9023	4388	1756	19

Ángulos de torsión [°]

Cl(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-133.39(15)	C(3)-N(2)-C(10)-C(12)	179.79(16)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(1)	104.77(17)	N(1)-C(2)-C(11)-C(10)	-1.6(3)
Cl(2)-C(1)-C(2)-C(11)	46.9(2)	C(1)-C(2)-C(11)-C(10)	178.12(18)
Cl(1)-C(1)-C(2)-C(11)	-75.0(2)	N(2)-C(10)-C(11)-C(2)	3.0(3)
C(11)-C(2)-N(1)-C(3)	-1.5(3)	C(12)-C(10)-C(11)-C(2)	-178.00(18)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	178.73(16)	N(2)-C(10)-C(12)-C(21)	-169.57(18)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	3.7(3)	C(11)-C(10)-C(12)-C(21)	11.4(3)
C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	-174.84(16)	N(2)-C(10)-C(12)-C(13)	11.5(3)
N(1)-C(3)-N(2)-C(10)	-2.4(3)	C(11)-C(10)-C(12)-C(13)	-167.55(18)
C(4)-C(3)-N(2)-C(10)	176.12(16)	C(21)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.3(3)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	179.16(17)	C(10)-C(12)-C(13)-C(14)	177.66(18)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-2.2(3)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	2.1(3)
N(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-2.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(20)	-1.2(3)
N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	176.50(17)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	179.46(19)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.5(3)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-179.4(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	179.14(17)	C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	1.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.8(3)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-0.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-N(3)	180.00(17)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-0.3(4)
C(5)-C(6)-N(3)-O(1)	-0.7(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	0.6(4)
C(7)-C(6)-N(3)-O(1)	-179.92(19)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	0.0(3)
C(5)-C(6)-N(3)-O(2)	179.46(19)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-179.9(2)
C(7)-C(6)-N(3)-O(2)	0.3(3)	C(14)-C(15)-C(20)-C(19)	179.72(19)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.6(3)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	-1.0(3)
N(3)-C(6)-C(7)-C(8)	179.75(18)	C(14)-C(15)-C(20)-C(21)	-0.3(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.0(3)	C(16)-C(15)-C(20)-C(21)	178.99(18)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-0.4(3)	C(13)-C(12)-C(21)-C(20)	-0.3(3)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.1(3)	C(10)-C(12)-C(21)-C(20)	-179.24(18)
C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-178.53(18)	C(19)-C(20)-C(21)-C(12)	-178.95(19)
C(3)-N(2)-C(10)-C(11)	-1.1(3)	C(15)-C(20)-C(21)-C(12)	1.1(3)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(19)-H(19)...O(2)#1	0.95	2.49	3.328(3)	147.4
C(16)-H(16)...O(1)#2	0.95	2.60	3.369(3)	138.7
C(1)-H(1)...O(2)#3	1.00	2.49	3.298(3)	137.8

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+3/2, z+1/2$ #2 $x-1, y-1, z$ #3 $-x+3, -y+2, -z$

2.6 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS

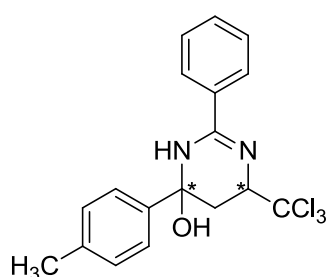
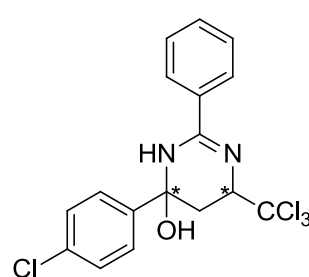
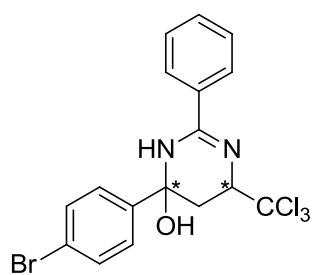
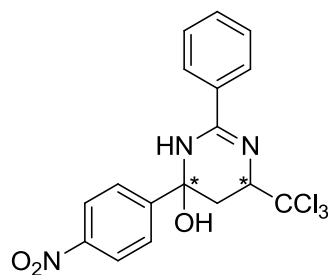
2.6.1 (4*RS*,6*RS*)-6-ARIL-2-FENIL-6-HIDROXI-4-TRICLOROMETIL-1,4,5,6-TETRAHIDROPYRIMIDINAS

(4*RS*,6*RS*)-2-Fenil-6-hidroxi-6-(4-metilfenil)-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (**4a**)

(4*RS*,6*RS*)-6-(4-Clorofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (**4b**)

(4*RS*,6*RS*)-6-(4-Bromofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (**4c**)

(4*RS*,6*RS*)-2-Fenil-6-hidroxi-6-(4-nitrofenil)-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (**4d**)

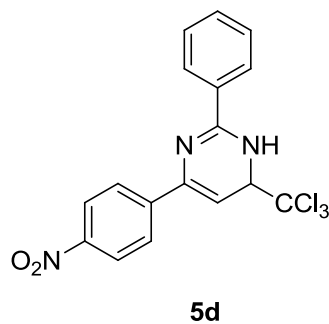
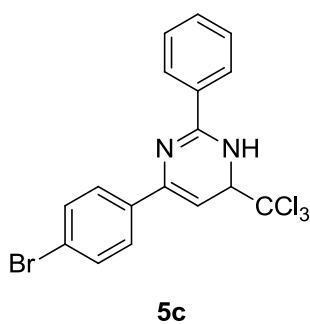
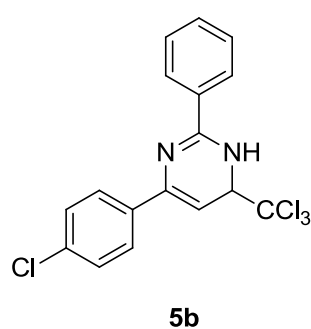
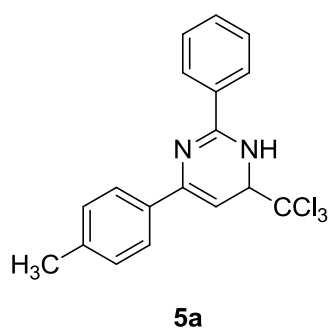
**4a****4b****4c****4d**

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%) [*]
4a	Cristalización	Hexano	Polvo amarillo pálido	110-112	89
4b	Cristalización	Hexano/cloroformo	Agujas blancas	136-137	93
4c	Cristalización	Hexano/cloroformo	Polvo blanco	131-132	90
4d	Cristalización	Hexano/cloroformo	Agujas blancas	185-187	93

Tabla 2.2 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de hidroxitetrahidropirimidinas **4a-d**

* Rendimientos correspondientes a los pares diastereoméricos

2.6.2 4-ARIL-2-FENIL-6-TRICLOROMETIL-1,6-DIHIDROPIRIMIDINAS

2-Fenil-4-(4-metilfenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (**5a**)4-(4-Clorofenil)-2-fenil-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (**5b**)4-(4-Bromofenil)-2-fenil-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (**5c**)2-Fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (**5d**)

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
5a	Cristalización	Éter petróleo/diclorometano	Agujas blancas	150-153	78
5b	Cristalización	Éter petróleo/diclorometano	Agujas blancas	228-230	78
5c	Cristalización	Éter petróleo	Polvo naranja	231-234	73
5d	Cristalización	Tolueno	Agujas amarillas	200-203	68

Tabla 2.3 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5a-d**

2.6.3 2,4-DIARILPIRIMIDINAS

2-Fenil-4-(4-metilfenil)pirimidina (**6a**)

4-(4-Clorofenil)-2-fenilpirimidina (**6b**)

4-(4-Bromofenil)-2-fenilpirimidina (**6c**)

2-Fenil-4-(4-nitrofenil)pirimidina (**6d**)

4-Fenil-2-(4-metilfenil)pirimidina (**6e**)

2-(4-Clorofenil)-4-fenilpirimidina (**6f**)

4-Fenil-2-(3-nitrofenil)pirimidina (**6g**)

2-(4-Metilfenil)-4-(4-metoxifenil)pirimidina (**6h**)

2-(4-Clorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirimidina (**6i**)

4-(4-Metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (**6j**)

2-(4-Metilfenil)-4-(2-naftil)pirimidina (**6k**)

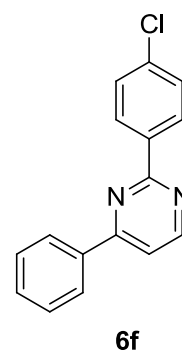
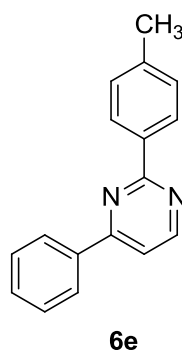
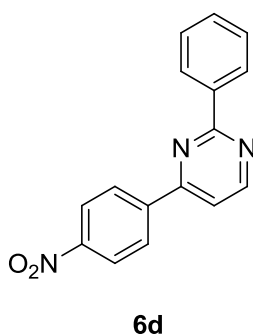
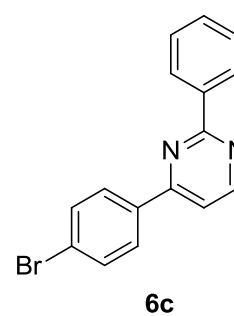
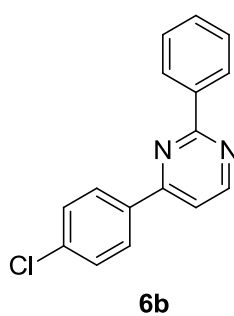
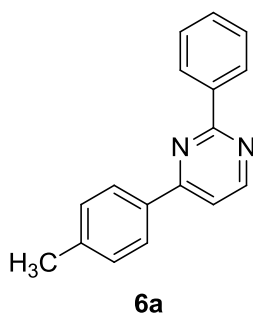
2-(4-Clorofenil)-4-(2-naftil)pirimidina (**6l**)

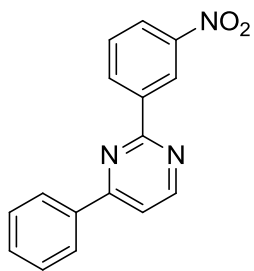
4-(2-Naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (**6m**)

4-(4-Bifenilil)-2-(4-metilfenil)pirimidina (**6n**)

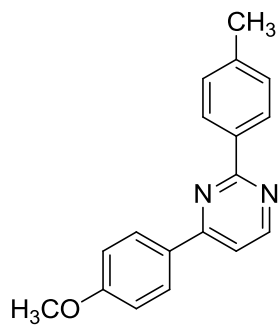
4-(4-Bifenilil)-2-(4-clorofenil)pirimidina (**6o**)

4-(4-Bifenilil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (**6p**)

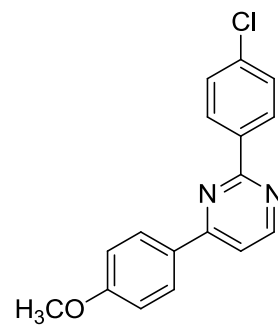




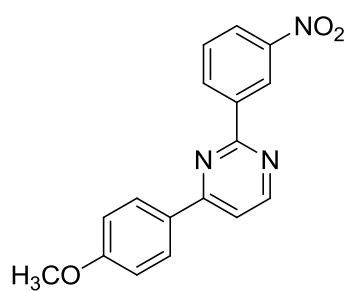
6g



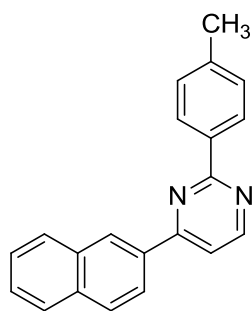
6h



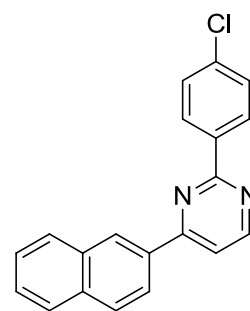
6i



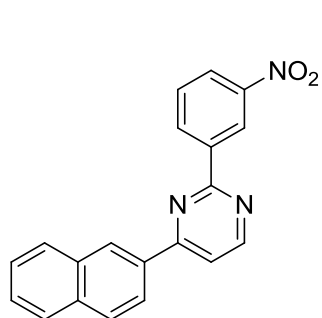
6j



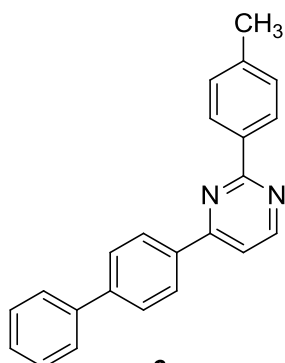
6k



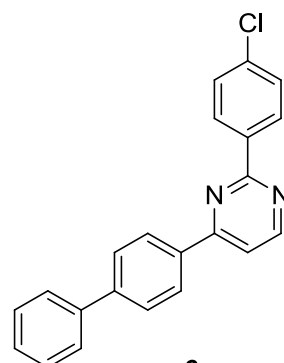
6l



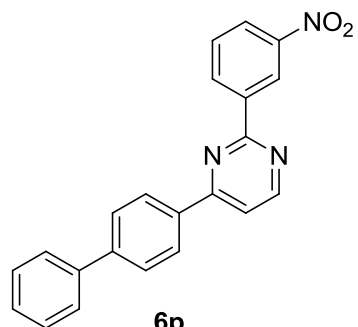
6m



6n



6o

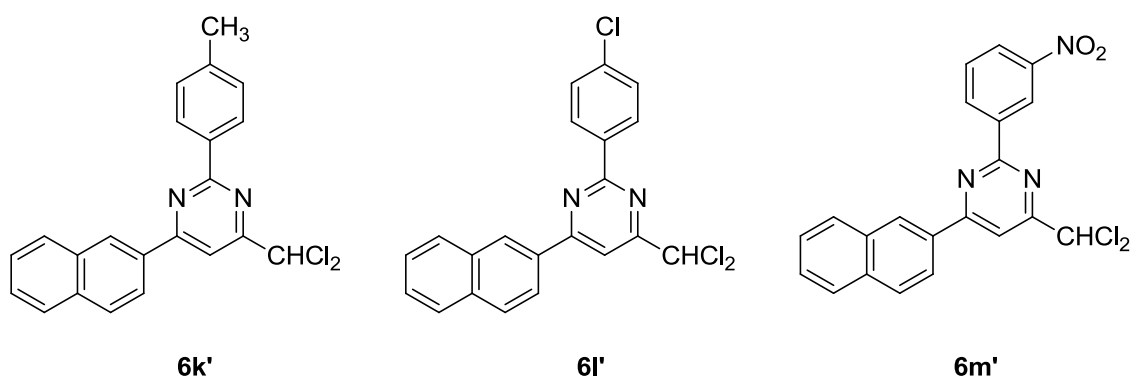


6p

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C) (Lit.)	Rdto. (%)
6a	Cristalización	Etanol	Prismas marrones	108-110 (109-110) ¹⁰¹	79
6b	Cristalización	Etanol	Placas marrones	88-90 (69-72) ⁴⁵	82
6c	Cristalización	Etanol	Agujas amarillas	106-108 (107-108) ⁹²	90
6d	Cristalización	Etanol	Prismas naranjas	158-159	77
6e	Cristalización	Hexano	Agujas amarillas	91-92 (91-94) ¹⁰¹	67
6f	Cristalización	Hexano	Agujas amarillas	114-116 (115-117) ²⁰	62
6g	Cristalización	Ciclohexano	Placas blancas	131-132	70
6h	Cristalización	Hexano	Agujas amarillas	122-123	57
6i	Cristalización	Hexano	Agujas amarillas	122-124	56
6j	Cristalización	Acetato de etilo	Agujas amarillas	170-171	72
6k	Cristalización	Ciclohexano	Agujas amarillas	137-138	73
6l	Cristalización	Ciclohexano	Prismas amarillos	148-149	70
6m	Cristalización	Acetato de etilo	Agujas amarillas	182-183	66
6n	Cristalización	Acetato de etilo	Agujas amarillas	185-187	71
6o	Cristalización	Acetato de etilo	Agujas amarillas	205-206	67
6p	Cristalización	Diclorometano	Agujas amarillas	221-225	51

Tabla 2.4 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 2,4-diarilpirimidinas **6a-p**

2.6.4 2,6-DIARIL-4-DICLOROMETILPIRIMIDINAS

4-Diclorometil-2-(4-metilfenil)-6-(2-naftil)pirimidina (**6k'**)2-(4-Clorofenil)-4-diclorometil-6-(2-naftil)pirimidina (**6l'**)4-Diclorometil-6-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (**6m'**)

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	(%)*
6k'	Cristalización	Ciclohexano	Agujas amarillas	120-122	7
6l'	Cristalización	Ciclohexano	Prismas amarillos	141-142	8
6m'	Cristalización	Éter etílico	Polvo blanco	174-175	5

Tabla 2.5 Forma de purificación y propiedades físicas de 4-diclorometilpirimidinas **6k'-m'**

* Estos compuestos se aislaron como subproductos en las reacciones "one-pot" conducentes a **6k-m**

2.7 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

(4*RS*,6*RS*)-2-Fenil-6-hidroxi-6-(4-metilfenil)-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (4a)

C₁₈H₁₇Cl₃N₂O (383.70): Calculado C, 56.34; H, 4.47; N, 7.30; Encontrado C, 56.26; H, 4.54; N, 7.38; **¹H RMN δ (CD₃CN, 200 MHz):** 1.76 (dd, 1H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 12.0 Hz), 2.38 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.7 Hz), 4.42 (s ancho, 1H), 4.46 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.7 Hz), 6.83 (s ancho, 1H), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.84-7.89 (m, 2H); **¹³C RMN δ (CD₃CN, 50.4 MHz):** 21.10, 38.94, 69.25, 81.28, 105.60, 126.68, 127.77, 129.26, 129.95, 131.33, 136.70, 138.97, 142.60, 155.01; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺, 383.0479; Encontrado 383.0480; **IR (nujol):** 3420, 3280, 1613, 1575, 1505, 1470, 1377, 1310, 1230, 1133, 1105, 992, 900, 800, 789, 759, 701 cm⁻¹.

(4*RS*,6*RS*)-6-(4-Clorofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (4b)

C₁₇H₁₄Cl₄N₂O (404.12): Calculado C, 50.53; H, 3.49; N, 6.93; Encontrado C, 50.22; H, 3.65; N, 6.99; **¹H RMN δ (CD₃CN, 400 MHz):** 1.77 (dd, 1H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 12.0 Hz), 2.54 (dd, 1H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.7 Hz), 4.44 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.7 Hz), 4.52 (s ancho, 1H), 6.91 (s ancho, 1H), 7.42-7.51 (m, 5H), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.83-7.85 (m, 2H); **¹³C RMN δ (CD₃CN, 100.8 MHz):** 38.71, 69.06, 81.09, 105.40, 127.78, 128.79, 129.24, 129.26, 131.39, 134.44, 136.57, 144.43, 154.98; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺, 402.9933; Encontrado 402.9927; **IR (nujol):** 3448, 1635, 1620, 1570, 1508, 1482, 1465, 1377, 1288, 1091, 975, 803, 757, 701 cm⁻¹.

(4*RS*,6*RS*)-6-(4-Bromofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (4c)

C₁₇H₁₄BrCl₃N₂O (448.57): Calculado C, 45.52; H, 3.15; N, 6.25; Encontrado C, 45.68; H, 3.19; N, 6.33; **¹H RMN δ (CD₃CN, 400 MHz):** 1.77 (dd, 1H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 12.0 Hz), 2.55 (dd, 1H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 3.7 Hz), 4.44 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.7 Hz), 5.06 (s ancho, 1H), 6.91 (s ancho, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.59 (s, 4H), 7.83-7.85 (m, 2H); **¹³C RMN δ (CD₃CN, 100.8 MHz):** 38.38, 68.85, 80.87, 105.15, 122.37, 127.50, 128.85, 128.99, 131.11, 131.97, 136.30, 144.61, 154.66; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺,

446.9428; Encontrado 446.9424; **IR (nujol)**: 3449, 1619, 1570, 1510, 1481, 1464, 1377, 1288, 1099, 1075, 1003, 976, 804, 784, 755, 700 cm^{-1} .

(4RS,6RS)-2-Fenil-6-hidroxi-6-(4-nitrofenil)-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (4d)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (414.67): Calculado C, 49.24; H, 3.40; N, 10.13; Encontrado C, 49.36; H, 3.33; N, 10.00; **$^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 200 MHz)**: 1.65 (t, 1H, $J = 12.3$ Hz), 2.45 (dd, 1H, $J = 12.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz), 4.46 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz), 6.81 (s ancho, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.86-7.96 (m, 4H), 8.26 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.54 (s ancho, 1H); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 50.4 MHz)**: 38.69, 67.47, 79.62, 105.15, 123.50, 127.30, 127.73, 128.15, 130.38, 135.42, 147.23, 152.53, 153.91; **MS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 414.0; Encontrado 414.1; **IR (nujol)**: 3427, 3393, 1614, 1574, 1513, 1481, 1464, 1377, 1352, 1291, 1100, 975, 854, 765, 715 cm^{-1} .

2-Fenil-4-(4-metilfenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (5a)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2$ (365.68): Calculado C, 59.12; H, 4.13; N, 7.66; Encontrado C, 59.01; H, 4.15; N, 7.58; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz)**: 2.30 (s, 3H), 4.88 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.60 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 5.70 (s ancho, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz)**: 21.27, 68.41, 95.53, 105.82, 125.70, 126.95, 128.77, 129.17, 131.33, 134.08, 134.43, 138.89, 145.08, 154.27; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 365.0374; Encontrado 365.0368; **IR (nujol)**: 3420, 1621, 1592, 1565, 1514, 1484, 1463, 1377, 1356, 1316, 1250, 1113, 1016, 958, 808, 780, 766, 732, 714 cm^{-1} .

4-(4-Clorofenil)-2-fenil-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (5b)

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_2$ (386.10): Calculado C, 52.88; H, 3.13; N, 7.26; Encontrado C, 52.95; H, 3.07; N, 7.33; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 400 MHz)**: 4.86 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 6.38 (s ancho, 1H), 7.29 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.79-7.85 (m, 4H); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 100.8 MHz)**: 67.08, 97.07, 105.60, 126.93, 127.37, 128.40, 128.86, 131.52, 134.38, 134.47, 136.47, 147.11, 154.58; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 384.9827; Encontrado 384.9828; **IR (nujol)**: 3425, 1621, 1565, 1512, 1488, 1463, 1377, 1351, 1091, 1012, 846, 827, 808, 770, 734 cm^{-1} .

4-(4-Bromofenil)-2-fenil-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (5c)

C₁₇H₁₂BrCl₃N₂ (430.55): Calculado C, 47.42; H, 2.81; N, 6.51; Encontrado C, 47.39; H, 2.86; N, 6.62; ¹H RMN δ (CDCl₃, 200 MHz): 4.95 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 5.83 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 5.95 (s ancho, 1H), 7.49-7.55 (m, 5H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.89-7.94 (m, 2H); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 50.4 MHz): 67.52, 96.91, 105.51, 122.89, 126.92, 127.60, 128.84, 131.44, 131.52, 134.27, 136.50, 146.31, 154.53; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 428.9322; Encontrado 428.9314; IR (nujol): 3420, 1624, 1591, 1560, 1510, 1487, 1464, 1396, 1350, 1312, 1069, 1007, 806, 773, 732, 647 cm⁻¹.

2-Fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina (5d)

C₁₇H₁₂Cl₃N₃O₂ (396.66): Calculado C, 51.48; H, 3.05; N, 10.59; Encontrado C, 51.57; H, 3.13; N, 10.67; ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 5.00 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 6.59 (s ancho, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.94 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 67.02, 99.84, 105.05, 123.54, 126.77, 126.91, 128.90, 131.77, 133.88, 143.95, 146.21, 147.81, 154.97; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 396.0068; Encontrado 396.0065; IR (nujol): 3219, 1621, 1593, 1557, 1515, 1492, 1463, 1377, 1348, 1319, 1288, 1111, 975, 857, 817, 783, 726 cm⁻¹.

2-Fenil-4-(4-metilfenil)pirimidina (6a)

C₁₇H₁₄N₂ (246.31): Calculado C, 82.90; H, 5.73; N, 11.37; Encontrado C, 82.99; H, 5.85; N, 11.42; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 2.45 (s, 3H), 7.34 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.51-7.58 (m, 4H), 8.14 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.58-8.61 (m, 2H), 8.81 (d, 1H, J = 5.3 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 21.45, 114.14, 127.09, 128.25, 128.48, 129.64, 130.62, 134.12, 137.89, 141.36, 157.59, 163.82, 164.43; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 247.1230; Encontrado 247.1220; IR (nujol): 1607, 1587, 1564, 1546, 1508, 1457, 1427, 1408, 1379, 1324, 1308, 1276, 1186, 1023, 834, 815, 759, 695, 650 cm⁻¹.

4-(4-Clorofenil)-2-fenilpirimidina (6b)

C₁₆H₁₁ClN₂ (266.72): Calculado C, 72.05; H, 4.16; N, 10.50; Encontrado C, 72.01; H, 4.20; N, 10.58; ¹H RMN δ (CDCl₃, 200 MHz): 7.49-7.58 (m, 6H), 8.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.85 (d, 1H, J = 5.3 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 50.4 MHz): 114.21,

128.27, 128.48, 128.56, 129.18, 130.85, 135.35, 137.22, 137.58, 157.96, 162.70, 164.62; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 267.0684; Encontrado 267.0681; **IR (nujol)**: 1587, 1563, 1543, 1491, 1462, 1430, 1403, 1377, 1090, 823, 752, 692 cm^{-1} .

4-(4-Bromofenil)-2-fenilpirimidina (6c)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ (311.18): Calculado C, 61.76; H, 3.56; N, 9.00; Encontrado C, 61.81; H, 3.66; N, 9.01; **^1H RMN δ (CDCl_3 , 200 MHz)**: 7.51-7.57 (m, 4H), 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.54-8.60 (m, 2H), 8.84 (d, 1H, $J = 5.3$ Hz); **^{13}C RMN δ (CDCl_3 , 50.4 MHz)**: 114.16, 125.62, 128.25, 128.54, 128.67, 130.82, 132.13, 135.81, 137.61, 158.04, 162.70, 164.67; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 311.0178; Encontrado 311.0171; **IR (nujol)**: 1587, 1562, 1540, 1487, 1456, 1428, 1399, 1376, 1069, 1008, 825, 816, 751, 691 cm^{-1} .

2-Fenil-4-(4-nitrofenil)pirimidina (6d)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (277.28): Calculado C, 69.31; H, 4.00; N, 15.15; Encontrado C, 69.20; H, 4.04; N, 15.00; **^1H RMN δ (CDCl_3 , 200 MHz)**: 7.53-7.56 (m, 3H), 7.66 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.40 (s, 4H), 8.56-8.60 (m, 2H), 8.94 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz); **^{13}C RMN δ (CDCl_3 , 100.8 MHz)**: 115.05, 124.10, 128.14, 128.38, 128.65, 131.13, 137.33, 142.87, 149.42, 158.56, 161.51, 165.08; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 278.0924; Encontrado 278.0916; **IR (nujol)**: 1607, 1586, 1560, 1549, 1524, 1457, 1428, 1408, 1376, 1347, 1108, 858, 831, 820, 744, 688 cm^{-1} .

4-Fenil-2-(4-metilfenil)pirimidina (6e)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (246.31): Calculado C, 82.90; H, 5.73; N, 11.37; Encontrado C, 82.55; H, 5.98; N, 11.42; **^1H RMN δ (CDCl_3 , 300 MHz)**: 2.45 (s, 3H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.53-7.56 (m, 4H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.81 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz); **^{13}C RMN δ (CDCl_3 , 75.4 MHz)**: 21.47, 114.17, 127.13, 128.19, 128.85, 129.25, 130.83, 135.11, 136.98, 140.89, 157.71, 163.70, 164.56; **MS (EI) m/z (%)**: 246 (M^+ , 100), 247 (38), 231 ($M^+ - \text{CH}_3$, 4), 169 (6), 129 (30), 117 (32), 102 (59); **IR (KBr)**: 1583, 1547, 1492, 1452, 1426, 1406, 1382, 1277, 1175, 830, 765, 688 cm^{-1} .

2-(4-Clorofenil)-4-fenilpirimidina (6f)

$C_{16}H_{11}ClN_2$ (266.72): Calculado C, 72.05; H, 4.16; N, 10.50; Encontrado C, 72.01; H, 4.28; N, 10.41; 1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.48 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.57 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.17-8.22 (m, 2H), 8.53 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.79 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz); ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 100.8 MHz): 114.61, 127.13, 128.68, 128.92, 129.59, 131.03, 136.30, 136.70, 136.86, 157.79, 163.54, 163.87; MS (EI) m/z (%): 266 (M^+ , 100), 268 (M^++2 , 55), 267 (44), 269 (13), 231 (M^+-Cl , 8), 189 (6), 137 (68), 129 (96), 103 (55), 102 (98), 76 (33); IR (KBr): 1582, 1546, 1492, 1450, 1428, 1401, 1377, 1321, 1275, 1188, 1168, 1089, 1012, 828, 768, 690 cm^{-1} .

4-Fenil-2-(3-nitrofenil)pirimidina (6g)

$C_{16}H_{11}N_3O_2$ (277.28): Calculado C, 69.31; H, 4.00; N, 15.15; Encontrado C, 69.05; H, 4.32; N, 15.25; 1H RMN δ ($CDCl_3$, 300 MHz): 7.54-7.56 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 2H), 8.19-8.22 (m, 2H), 8.32 (ddd, 1H, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 8.84 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.89 (ddd, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 9.39 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz); ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 75.4 MHz): 115.38, 123.19, 125.07, 127.15, 129.01, 129.39, 131.30, 133.91, 136.21, 139.57, 148.66, 157.97, 162.21, 164.11; MS (EI) m/z (%): 277 (M^+ , 76), 278 (47), 231 (M^+-NO_2 , 95), 232 (51), 129 (82), 115 (44), 102 (100), 77 (43); IR (KBr): 1615, 1586, 1566, 1547, 1526, 1494, 1481, 1420, 1373, 1349, 1085, 773, 734, 694, 685, 623 cm^{-1} .

2-(4-Metilfenil)-4-(4-metoxifenil)pirimidina (6h)

$C_{18}H_{16}N_2O$ (276.33): Calculado C, 78.24; H, 5.84; N, 10.14; Encontrado C, 78.20; H, 5.99; N, 10.16; 1H RMN δ ($CDCl_3$, 300 MHz): 2.44 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.02 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.19 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.47 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.74 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz); ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 75.4 MHz): 21.45, 55.34, 113.31, 114.17, 128.13, 128.65, 129.20, 129.37, 135.24, 140.75, 157.40, 161.92, 163.17, 164.37; MS (EI) m/z (%): 276 (M^+ , 100), 277 (41), 261 (M^+-CH_3 , 22), 245 (M^+-OCH_3 , 3), 233 (9), 159 (27), 138 (22), 132 (65), 117 (51), 116 (52), 89 (39); IR (KBr): 1608, 1582, 1560, 1544, 1510, 1435, 1413, 1379, 1329, 1307, 1283, 1250, 1173, 1116, 1028, 825, 790 cm^{-1} .

2-(4-Clorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirimidina (6i)

C₁₇H₁₃ClN₂O (296.75): Calculado C, 68.81; H, 4.42; N, 9.44; Encontrado C, 68.99; H, 4.77; N, 9.54; ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 3.88 (s, 3H), 7.02 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.46-7.49 (m, 3H), 8.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 5.6 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 100.8 MHz): 55.38, 113.73, 114.27, 128.63, 128.68, 129.11, 129.55, 136.48, 136.73, 157.47, 162.13, 163.36, 163.38; MS (EI) m/z (%): 296 (M⁺, 100), 298 (M⁺+2, 63), 297 (50), 299 (15), 281 (M⁺-CH₃, 21), 253 (11), 218 (6), 189 (7), 159 (38), 137 (45), 132 (83), 117 (46), 102 (37), 89 (53); IR (KBr): 1607, 1581, 1560, 1543, 1513, 1439, 1253, 1173, 822, 789 cm⁻¹.

4-(4-Metoxifenil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (6j)

C₁₇H₁₃N₃O₃ (307.30): Calculado C, 66.44; H, 4.26; N, 13.67; Encontrado C, 66.86; H, 4.42; N, 13.72; ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 3.90 (s, 3H), 7.04 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 8.17 (d, 2H, J = 9.6 Hz), 8.30 (ddd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, J = 0.8 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.87 (dt, 1H, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz), 9.38 (t, 1H, J = 2.0 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 100.8 MHz): 55.43, 114.50, 114.54, 123.28, 124.90, 128.82, 128.92, 129.29, 133.87, 140.03, 149.00, 157.67, 162.32, 162.55, 163.85; MS (EI) m/z (%): 307 (M⁺, 100), 308 (44), 261 (M⁺-NO₂, 96), 262 (23), 246 (36), 218 (57), 217 (35), 190 (8), 129 (30), 117 (23), 102 (52), 89 (46); IR (KBr): 1607, 1583, 1567, 1530, 1514, 1447, 1428, 1374, 1347, 1313, 1285, 1250, 1185, 1084, 1028, 828, 806, 789, 742, 727, 716, 688, 580 cm⁻¹.

2-(4-Metilfenil)-4-(2-naftil)pirimidina (6k)

C₂₁H₁₆N₂ (296.37): Calculado C, 85.11; H, 5.44; N, 9.45; Encontrado C, 85.06; H, 5.63; N, 9.41; ¹H RMN δ (CDCl₃, 200 MHz): 2.47 (s, 3H), 7.36 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.88-8.03 (m, 3H), 8.32 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 1.8 Hz), 8.54 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 1.0 Hz), 8.83 (d, 1H, J = 5.2 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 50.4 MHz): 21.53, 114.42, 124.03, 126.56, 127.36, 127.40, 127.76, 128.27, 128.65, 129.03, 129.32, 133.22, 134.31, 134.62, 135.19, 140.97, 157.74, 163.66, 164.67; MS (EI) m/z (%): 296 (M⁺, 100), 281 (M⁺-CH₃, 3), 179 (32), 153 (33), 151 (82), 148 (18), 126

(19), 116 (21), 117 (16); **IR (KBr):** 1600, 1580, 1550, 1471, 1427, 1403, 1390, 1375, 1174, 1016, 870, 818, 784, 754, 720, 685 cm^{-1} .

2-(4-Clorofenil)-4-(2-naftil)pirimidina (6l)

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (316.78): Calculado C, 75.83; H, 4.14; N, 8.84; Encontrado C, 75.61; H, 4.28; N, 8.82; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 400 MHz):** 7.50 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.98 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.28 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 8.56 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 8.81 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 100.8 MHz):** 114.80, 123.87, 126.62, 127.43, 127.47, 127.75, 128.71, 129.01, 129.63, 133.16, 133.94, 134.65, 136.32, 136.89, 157.77, 163.58, 163.76; **MS (EI) m/z (%):** 316 (M^+ , 71), 318 ($\text{M}^+ + 2$, 39), 317 (32), 319 (9), 281 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 3), 179 (35), 153 (36), 151 (100), 137 (36), 126 (27), 102 (20); **IR (KBr):** 1594, 1581, 1551, 1428, 1403, 1390, 1376, 1088, 1011, 871, 820, 786, 758, 679 cm^{-1} .

4-(2-Naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (6m)

$\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (327.34): Calculado C, 73.38; H, 4.00; N, 12.84; Encontrado C, 73.02; H, 4.15; N, 12.93; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz):** 7.54-7.61 (m, 2H), 7.69 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.90-8.03 (m, 3H), 8.33 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.70 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 8.95 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 9.45 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz):** 115.66, 123.39, 123.88, 125.11, 126.78, 127.66, 127.67, 127.83, 128.92, 129.11, 129.42, 133.32, 133.77, 133.99, 134.91, 139.86, 148.99, 158.04, 162.57, 164.32; **MS (EI) m/z (%):** 327 (M^+ , 83), 328 (48), 281 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 100), 282 (33), 279 (30), 152 (67), 153 (40), 151 (43), 140 (59), 129 (40), 126 (28), 102 (59); **IR (KBr):** 1615, 1586, 1564, 1550, 1526, 1480, 1423, 1389, 1375, 1346, 826, 815, 793, 756, 710, 699, 475, 467 cm^{-1} .

4-(4-Bifenilil)-2-(4-metilfenil)pirimidina (6n)

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (322.40): Calculado C, 85.68; H, 5.63; N, 8.69; Encontrado C, 85.70; H, 5.99; N, 8.76; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz):** 2.46 (s, 3H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.50 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.76 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.30 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.51 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.82 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz):** 21.50, 114.05, 127.11, 127.53, 127.59, 127.84, 128.22, 128.88, 129.28, 135.14, 135.82, 140.20, 140.92, 143.60, 157.72, 163.29, 164.61; **MS**

(EI) m/z (%): 322 (M^+ , 100), 307 (M^+-CH_3 , 3), 245 (4), 205 (21), 178 (65), 179 (26), 176 (33), 160 (16), 151 (29), 152 (26), 117 (34), 116 (28), 89 (12); **IR (KBr):** 1605, 1567, 1555, 1541, 1518, 1485, 1431, 1404, 1375, 1174, 820, 783, 767, 730, 690, 503, 428 cm^{-1} .

4-(4-Bifenilil)-2-(4-clorofenil)pirimidina (6o)

$C_{22}H_{15}ClN_2$ (342.82): Calculado C, 77.08; H, 4.41; N, 8.17; Encontrado C, 77.01; H, 4.33; N, 8.04; **1H RMN δ ($CDCl_3$, 300 MHz):** 7.41 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.47-7.51 (m, 4H), 7.61 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.76 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.56 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.81 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz); **^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 75.4 MHz):** 114.50, 127.16, 127.64, 127.65, 127.94, 128.74, 128.93, 129.72, 135.72, 136.52, 136.99, 140.27, 143.95, 157.83, 163.63, 163.78; **MS (EI) m/z (%):** 342 (M^+ , 100), 344 (M^++2 , 58), 343 (41), 345 (13), 307 (M^+-Cl , 3), 205 (39), 178 (88), 176 (32), 152 (28), 137 (41), 102 (18); **IR (KBr):** 1596, 1582, 1568, 1556, 1541, 1486, 1433, 1404, 1376, 1089, 1012, 1003, 822, 786, 769, 732, 710, 690, 684, 504, 494, 427 cm^{-1} .

4-(4-Bifenilil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (6p)

$C_{22}H_{15}N_3O_2$ (353.37): Calculado C, 74.78; H, 4.28; N, 11.89; Encontrado C, 74.13; H, 4.43; N, 11.74; **1H RMN δ ($CDCl_3$, 300 MHz):** 7.40 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.66-7.72 (m, 4H), 7.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.29-8.36 (m, 3H), 8.88 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.94 (dt, 1H, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 9.45 (t, 1H, $J = 1.8$ Hz); **^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 75.4 MHz):** 115.34, 123.45, 125.11, 127.22, 127.77, 127.80, 128.05, 128.99, 129.42, 133.98, 135.42, 139.99, 140.27, 144.36, 149.16, 158.08, 162.69, 164.13; **MS (EI) m/z (%):** 353 (M^+ , 93), 354 (51), 307 (M^+-NO_2 , 100), 308 (37), 305 (16), 229 (6), 178 (70), 179 (24), 176 (32), 154 (50), 152 (39), 129 (50), 102 (65); **IR (KBr):** 1614, 1604, 1585, 1565, 1542, 1525, 1481, 1449, 1423, 1371, 1350, 924, 893, 832, 816, 794, 770, 739, 708, 686 cm^{-1} .

4-Diclorometil-2-(4-metilfenil)-6-(2-naftil)pirimidina (6k')

$C_{22}H_{16}Cl_2N_2$ (379.28): Calculado C, 69.67; H, 4.25; N, 7.39; Encontrado C, 69.46; H, 4.73; N, 7.79; **1H RMN δ ($CDCl_3$, 200 MHz):** 2.46 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.90-8.07 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 8.53 (d, 2H, J

= 8.0 Hz), 8.77 (s, 1H); **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 379.0763; Encontrado 379.0766.

2-(4-Clorofenil)-4-diclorometil-6-(2-naftil)pirimidina (6l')

C₂₁H₁₃Cl₃N₂ (399.70): Calculado C, 63.10; H, 3.28; N, 7.01; Encontrado C, 63.41; H, 3.49; N, 6.89; **¹H RMN δ (CDCl₃, 200 MHz)**: 6.75 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 1.8 Hz), 8.57 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.73 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 50.4 MHz)**: 70.54, 110.94, 123.88, 126.79, 127.77, 127.80, 127.86, 128.81, 128.88, 129.13, 129.93, 133.14, 133.51, 134.87, 135.44, 137.44, 163.29, 166.15, 166.59; **MS (EI) m/z (%)**: 398 (M⁺, 72), 400 (68), 402 (31), 399 (20), 401 (20), 403 (6), 364 (M⁺-Cl, 8), 315 (M⁺-CHCl₂, 4), 247 (6), 226 (13), 199 (35), 190 (53), 178 (100), 151 (65), 137 (42), 126 (27), 102 (25), 73 (32); **IR (KBr)**: 1584, 1566, 1538, 1501, 1492, 1420, 1377, 1337, 1195, 1171, 1090, 1014, 860, 848, 821, 791, 774, 754, 745, 567, 500, 469 cm⁻¹.

4-Diclorometil-6-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina (6m')

C₂₁H₁₃Cl₂N₃O₂ (410.25): Calculado C, 61.48; H, 3.19; N, 10.24; Encontrado C, 61.25; H, 3.01; N, 10.20; **¹H RMN δ (CDCl₃, 200 MHz)**: 6.79 (s, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.71 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.89-7.94 (m, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H), 8.73 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 8.96 (dt, 1H, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz), 9.42 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 50.4 MHz)**: 70.31, 111.81, 123.50, 123.77, 125.60, 126.91, 127.82, 127.96, 128.01, 129.03, 129.18, 129.57, 133.06, 133.10, 134.27, 134.98, 138.73, 148.74, 161.99, 166.50, 166.88; **MS (EI) m/z (%)**: 409 (M⁺, 100), 411 (66), 410 (21), 412 (14), 413 (12), 375 (M⁺-Cl, 14), 363 (M⁺-NO₂, 20), 328 (M⁺-CHCl₂, 36), 292 (14), 199 (22), 190 (42), 178 (37), 164 (39), 152 (48), 151 (43), 146 (32), 126 (26), 102 (26), 75 (27); **IR (KBr)**: 1615, 1588, 1571, 1545, 1524, 1403, 1390, 1368, 1344, 1198, 1084, 862, 771, 755, 733, 703, 696, 574, 471 cm⁻¹.

2.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Suschitzky, H. In *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*; John Wiley & Sons: Chichester (UK), 2003; Vol. 6, p. 398.
2. Brugnatelli, G.; Fiz, G. *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 201.
3. Brederick, H.; Gompper, R.; Herlinger, H. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2832.
4. Brown, D. J.; Evans, R. F.; Cowden, W. B. In *The Pyrimidines*; Taylor, E. C.; Weissberger, A. Eds.; John Wiley: New York, 1994; Vol. 52.
5. Undheim, K.; Benneche, T. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E. Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol. 6, Chapter 2.
6. Kidwai, M.; Saxena, S.; Rastogi, S.; Venkataramanan, R. *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **2003**, *2*, 269.
7. von Angerer, S. *Sci. Synth.* **2004**, *16*, 379.
8. Lagoja Irene, M. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 1.
9. Hill, M. D.; Movassaghi, M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 6836.
10. Vdovina, S. V.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 1017.
11. Koroleva, E. V.; Gusak, K. N.; Ignatovich, Z. V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 655.
12. Kawamura, S.; Sato, J.; Hamada, T.; Sakaki, M.; Sanemitsu, Y. *J. Agric. Food Chem.* **1993**, *41*, 288.
13. Ludovici, D. W.; De Corte, B. L.; Kukla, M. J.; Ye, H.; Ho, C. Y.; Lichtenstein, M. A.; Kavash, R. W.; Andries, K.; de Bethune, M. P.; Azijn, H.; Pauwels, R.; Lewi, P. J.; Heeres, J.; Koymans, L. M.; de Jonge, M. R.; Van Aken, K. J.; Daeyaert, F. F.; Das, K.; Arnold, E.; Janssen, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2235.
14. Mordant, C.; Schmitt, B.; Pasquier, E.; Demestre, C.; Queguiner, L.; Masungi, C.; Peeters, A.; Smeulders, L.; Bettens, E.; Hertogs, K.; Heeres, J.; Lewi, P.; Guillemont, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 567.
15. Ramajayam, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Djaballah, H.; Shum, D.; Radu, C. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 716.
16. Dodson, R. M.; Seyler, J. K. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 461.

17. Forrester, A. R.; Gill, M.; Thomson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 616.
18. Gupta, K. C.; Manglum, P. *Curr. Sci.* **1989**, *58*, 1196.
19. Garcia Martinez, A.; Herrera Fernandez, A.; Martinez Alvarez, R.; Silva Losada, M. C.; Molero Vilchez, D.; Subramanian, L. R.; Hanack, M. *Synthesis* **1990**, 881.
20. Seki, M.; Kubota, H.; Matsumoto, K.; Kinumaki, A.; Date, T.; Okamura, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6354.
21. Marzinzik, A. L.; Felder, E. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 723.
22. Muller, T. J.; Braun, R.; Ansorge, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1967.
23. Jones, P. D.; Glass, T. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2265.
24. Kakiya, H.; Yagi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9032.
25. Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Taylor, P. H. *Synlett* **2003**, 259.
26. Tsuritani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 122.
27. Kiselyov, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1663.
28. Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254.
29. Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 662.
30. Gilchrist, T. L. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 337.
31. Katritzky, A. R.; Yousaf, T. I. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2087.
32. Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Suto, M. J.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Bennett, B. L.; Manning, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3995.
33. Sariri, R.; Khalili, G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1053.
34. Nishigaki, S.; Aida, K.; Senga, K.; Yoneda, F. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 247.
35. Vais, A. L.; Shyrina, V. M.; Mamaev, V. P. *Ser. Khim. Nauk* **1975**, 144.
36. Vais, A. L.; Mamaev, V. P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1977**, 674.
37. Al-Hajjar, F. H.; Sabri, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1087.
38. Weis, A. L.; Frolow, F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3635.
39. Weis, A. L. *Synthesis* **1985**, 528.
40. Prisbylla, M. P.: US 5022915, 1991.
41. Yamamoto, K.; Chen, Y. G.; Buono, F. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4673.

42. Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Lubinu, M. C.; Merritt, E. A.; Taylor, P. H.; Tomkinson, N. C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 859.
43. Schenone, P.; Sansebastiano, L.; Mosti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 295.
44. Spivey, A. C.; Srikanan, R.; Diaper, C. M.; Turner, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1638.
45. Yan, S.; Tang, Y.; Yu, F.; Lin, J. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 487.
46. Remfry, F. G. P. *J. Chem. Soc.* **1911**, *99*, 610.
47. Hull, R. *J. Chem. Soc.* **1951**, 2214.
48. Brown, D. J. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2312.
49. Brown, D. J.; Teitel, T. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3204.
50. Ralph, R. K.; Shaw, G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 1877.
51. Rossi, E.; Abbiati, G.; Pini, E. *Synlett* **1999**, 1265.
52. Hodgetts, K. J.; Yoon, T.; Huang, J.; Gulianello, M.; Kieltyka, A.; Primus, R.; Brodbeck, R.; De Lombaert, S.; Doller, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2497.
53. Wang, X.; Chen, Y.; Guo, Y.; Li, A.; Ma, X.; Liu, J. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2421.
54. Talukdar, A.; Breen, M.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.-Z.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5123.
55. Zeng, S.; Xie, H.; Zeng, L.-l.; Lu, X.; Zhao, X.; Zhang, G.-c.; Tu, Z.-c.; Xu, H.-j.; Yang, L.; Zhang, X.-q.; Hu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1749.
56. Bogert, M. T.; Davidson, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1667.
57. Marchal, A.; Melguizo, M.; Noguerras, M.; Sanchez, A.; Low, J. N. *Synlett* **2002**, 255.
58. Kauffmann, T.; Mackowiak, H. P. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2343.
59. Sisko, J. T.; Tucker, T. J.; Bilodeau, M. T.; Buser, C. A.; Cieccko, P. A.; Coll, K. E.; Fernandes, C.; Gibbs, J. B.; Koester, T. J.; Kohl, N.; Lynch, J. J.; Mao, X.; McLoughlin, D.; Miller-Stein, C. M.; Rodman, L. D.; Rickert, K. W.; Sepp-Lorenzino, L.; Shipman, J. M.; Thomas, K. A.; Wong, B. K.; Hartman, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1146.
60. van der Westhuyzen, C. W.; Rousseau, A. L.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5394.

61. Guagnano, V.; Furet, P.; Spanka, C.; Bordas, V.; Le Douget, M.; Stamm, C.; Brueggen, J.; Jensen, M. R.; Schnell, C.; Schmid, H.; Wartmann, M.; Berghausen, J.; Drueckes, P.; Zimmerlin, A.; Bussiere, D.; Murray, J.; Graus Porta, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7066.
62. Zhan, W.; Li, D.; Che, J.; Zhang, L.; Yang, B.; Hu, Y.; Liu, T.; Dong, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 11.
63. Ogawa, N.; Yoshida, T.; Makino, E.; Koshinaka, E.; Kato, H.; Ito, Y. *Yakugaku Zasshi* **1987**, *107*, 111.
64. Gomha, S. M. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 213.
65. Bakulina, O. Y.; Igumnova, E. M.; Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 466.
66. Sullivan, H. R.; Caldwell, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1559.
67. Yamanaka, H.; Abe, H.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 3334.
68. Strekowski, L.; Wydra, R. L.; Janda, L.; Harden, D. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5610.
69. Bojarski, J. T.; Mokrosz, J. L.; Barton, H. J.; Paluchowska, M. H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 229.
70. Wamhoff, H.; Dzenis, J.; Hirota, K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *55*, 129.
71. Vanderhaege, H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1953**, *62*, 611.
72. Kleemann, A. *Arzheistoffgewinnung* **1983**, 172.
73. Chen, J.; Stubbe, J. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 102.
74. Capasso, C.; Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2014**, *29*, 379.
75. Ermis, D.; Agabeyoglu, I. *Farm. Bilimler Derg.* **1986**, *11*, 278.
76. Loutfy, M. A.; Aboul-Enein, H. Y. *Anal. Profiles Drug Subst.* **1983**, *12*, 463.
77. Richman, D. D. *Immunodef. Rev.* **1991**, *2*, 315.
78. Sauers, R. F.; EP51466, 1982.
79. Sauers, R. F.; US4420325, 1983.
80. Fischer, E.; von Mering, J. *Therap. Gegenw.* **1903**, *44*, 97.
81. Martiz, B. *Electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.

82. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
83. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
84. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
85. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
86. Braverman, S.; Grinstein, D.; Gottlieb, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 953.
87. Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reisman, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3235.
88. Abdel-Razik, H. H.; Said, S. B. *Chem. Pap.* **2004**, *58*, 209.
89. Cherkasov, V. M.; Kapran, N. A.; Zavatskii, V. N. *Ukr. Khim. Zh.* **1969**, *35*, 1057.
90. Matsumoto, K.: EP 130046, 1985.
91. Borovik, V. P.; Mamaev, V. P. *Ser. Khim. Nauk* **1990**, *40*.
92. Kumar, A.; Boykin, D. W.; Wilson, W. D.; Jones, S. K.; Bender, B. K.; Dykstra, C. C.; Hall, J. E.; Tidwell, R. R. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 767.
93. Bellur, E.; Langer, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5426.
94. Mathews, A.; Asokan, C. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7845.
95. Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3639.
96. Borovik, V. P.; Shkurko, O. P. *Russ. J. Appl. Chem.* **2008**, *81*, 254.
97. Fedorynski, M. *Wiad. Chem.* **1976**, *30*, 575.
98. Takebayashi, M. *Kagakushi Kenkyu* **1991**, *18*, 4.
99. Vali, S. J.; Garg, L. K.; Sait, S. S. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**, *4*, 4212.
100. Guirado, A.; Alarcón, E.; Vicente, Y.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5115.
101. Burdeska, K.; Fuhrer, H.; Kabas, G.; Siegrist, A. E. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 113.

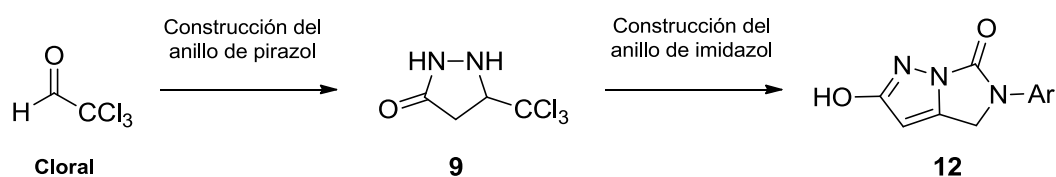
3. SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA EN HIDROXIDIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOLONAS

3.1 INTRODUCCIÓN

La investigación sobre nuevas metodologías de síntesis de compuestos policíclicos es un objetivo permanente e inherente al progreso de la química orgánica. Dentro de esta línea de trabajo, la síntesis de compuestos heterocíclicos fusionados presenta un particular interés debido a su repercusión en múltiples campos de la química: compuestos de coordinación, plásticos, aditivos, nuevos materiales, sustancias con actividad biológica y farmacológica, etc.

Como se ha expuesto en capítulos anteriores, en el seno de nuestro grupo se han desarrollado valiosos procedimientos preparativos para diferentes tipos de sistemas heterocíclicos a partir de derivados del cloral, tales como oxazolinas, pirazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas, imidazolidinonas, pirimidinas, etc. Basándonos en estos sólidos antecedentes, y con el convencimiento de que todavía podríamos seguir aportando valiosas modalidades de síntesis a la química heterocíclica, decidimos seguir profundizando en esta línea de investigación, orientándola hacia la formación de sistemas heterocíclicos fusionados. Las nuevas vías de acceso a derivados de imidazo[1,5-*b*]pirazol e imidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol que se presentan en el presente y en el siguiente capítulo de esta tesis, respectivamente, obedecen a esta iniciativa. Como se verá más adelante, un factor clave para el éxito de nuestros planteamientos ha sido una sinérgica combinación entre la metodología química “convencional” y la técnica electroquímica en torno a grupos triclorometilo aportados por el cloral.

Este capítulo se dedica a la síntesis de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12**, sustancias previamente desconocidas, donde la fusión entre el anillo de imidazol y de pirazol se ha conseguido a partir de un intermedio clave: 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**, sintetizado por primera vez y utilizado para la preparación de los compuestos **12** (esquema 3.1).



Esquema 3.1 Estrategia general de síntesis de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12** a partir de cloral

A fin de facilitar la ubicación y significado de nuestra aportación en un contexto real, se ha incorporado una breve revisión bibliográfica de aspectos significativos de la química de pirazolidonas e imidazopirazoles.

3.1.1 PIRAZOLIDONAS

Las pirazolidinonas, comúnmente conocidas como pirazolidonas,^{*} son compuestos heterocíclicos pentagonales monoinsaturados[†] no aromáticos, con un anillo integrando dos átomos de nitrógeno contiguos y un carbono carbonílico. Dependiendo de la ubicación del grupo carbonilo estas sustancias se clasifican en dos familias: 3-pirazolidonas y 4-pirazolidonas (figura 3.1).¹ La mayor parte de la química de pirazolidonas se centra en las 3-pirazolidonas.

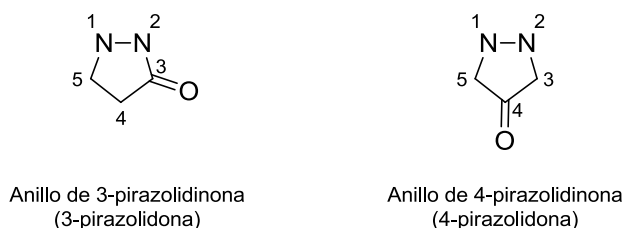


Figura 3.1 Anillos y nomenclatura de pirazolidonas

De la aplicación de diversos métodos de estudio, tanto teóricos como experimentales, se infiere que las 3-pirazolidonas (hidracidas cíclicas) y las 4-pirazolidonas (cetonas cíclicas) existen principalmente en la forma oxo.¹

3.1.1.1 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRAZOLIDONAS

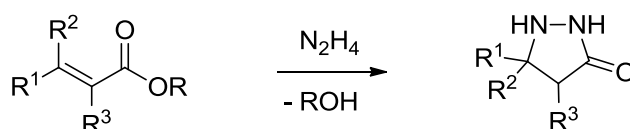
A continuación se incluye una breve revisión de los métodos más frecuentemente utilizados para sintetizar pirazolidonas.¹ Entre ellos, los más importantes se basan en reacciones de derivados de ácidos α,β -insaturados y haluros de β -haloacilo con hidracinas.

^{*} Se acepta la contracción del sufijo “inona” a “ona” siempre que no genere ambigüedad

[†] Aunque el tautómero oxo es saturado en relación al anillo, la forma hidroxí es una pirazolina

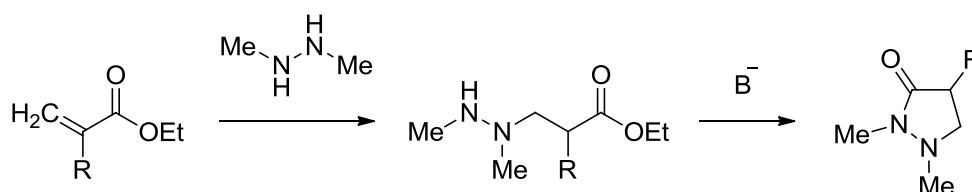
A PARTIR DE DERIVADOS DE ÁCIDOS α,β -INSATURADOS E HIDRACINAS

La reacción de hidracinas (N–N) con compuestos 1,3-difuncionales (C–C–C) es el procedimiento más común de preparación de pirazoles y sus derivados.² La simplicidad de esta metodología y la estabilidad de los productos obtenidos explican la gran profusión de este tipo de compuestos. Los intermedios 1,3-difuncionales más empleados son derivados de ácidos α,β -insaturados, principalmente ésteres, aunque también se utilizan cloruros, anhídridos o incluso amidas. Así, la reacción de ésteres α,β -insaturados sustituidos con hidracina (esquema 3.2) constituye un método sencillo y eficaz de preparación de 3-pirazolidonas sustituidas.³⁻⁷



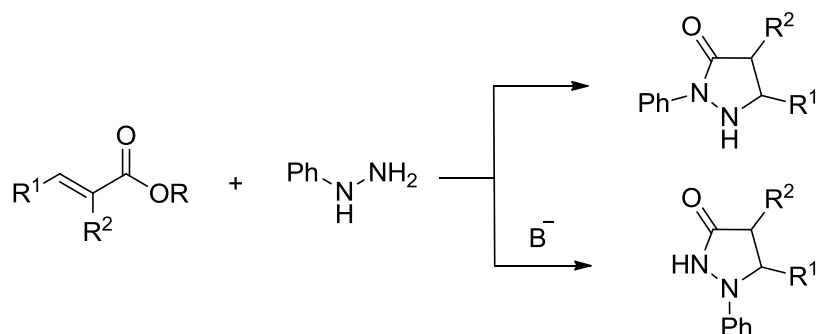
Esquema 3.2 Síntesis de 3-pirazolidonas sustituidas por reacción entre ésteres α,β -insaturados e hidracina

La reacción de 1,2-dimetilhidracina con ésteres acrilato conduce a 1,2-dimetil-3-pirazolidonas (esquema 3.3). En este caso la hidracina intermedia es estable,^{8,9} precisándose una base para promover la ciclación.



Esquema 3.3 Ciclación del aducto 1,4 por acción de una base

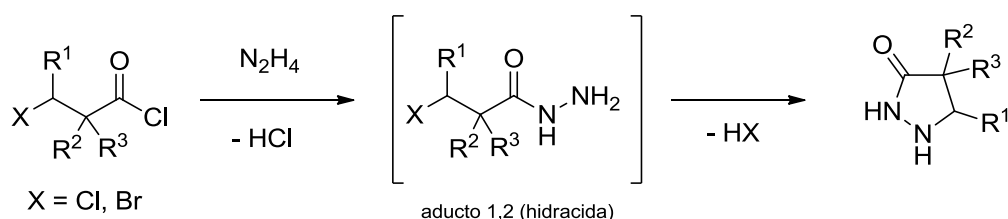
La utilización de fenilhidracina para sintetizar 3-pirazolidonas ha sido extensamente estudiada.^{10,11} En medio neutro, el grupo NH_2 terminal es más nucleófilo, y las reacciones con ésteres α,β -insaturados conducen a 2-fenil-3-pirazolidonas (esquema 3.4). Sin embargo, en medio básico, el grupo NH exhibe una mayor acidez y forma el anión correspondiente (más nucleófilo), obteniéndose 1-fenil-3-pirazolidonas.^{10,12,13} En ambos casos, la ciclación ocurre a través del aducto 1,4. Este comportamiento es general para aril- y heteroarilhidracinas.



Esquema 3.4 Síntesis de 1-fenil/2-fenil-3-pirazolidonas por reacción con fenilhidracina en medio básico y neutro

A PARTIR DE HALUROS DE β -HALOACILO E HIDRACINAS

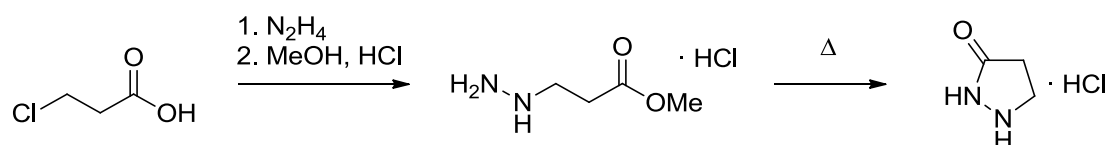
El segundo método más utilizado para la preparación de 3-pirazolidonas se basa en la reacción de haluros de β -haloacilo (en algunos casos ésteres o ácidos β -halopropiónicos) (C-C-C) con hidracinas (N-N) (esquema 3.5).¹⁴⁻¹⁹ A diferencia del método anterior, en este caso es posible obtener 3-pirazolidonas 4,4-disustituidas. Esta reacción tiene lugar a través del aducto 1,2 (hidracida), aislable en algunos casos, que posteriormente cicla para dar la 3-pirazolidona final.



Esquema 3.5 Síntesis de 3-pirazolidonas a partir de haluros de β -haloacilo e hidracinas

Fenilhidracina, acilhidracinas, 1,2-difenilhidracina, hidracinas heterocíclicas, e incluso pirazolidonas, han sido utilizadas con éxito en la preparación de 3-pirazolidonas monocíclicas y bicíclicas.^{14-17,19-21}

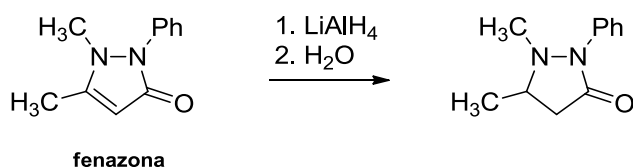
Por otro lado, la reacción con ácidos β -halopropiónicos transcurre a través de hidracinas intermedias (esquema 3.6),²² aislables en algunos casos, que posteriormente ciclan dando 3-pirazolidonas.



Esquema 3.6 Síntesis de 3-pirazolidonas a partir de ácidos β -halopropiónicos a través de hidracinas intermedias

A PARTIR DE OTROS DERIVADOS DE PIRAZOL

La reducción de pirazolinonas, aunque generalmente conduce a mezclas de productos, ha recibido mucha atención. El agente reductor más frecuentemente utilizado es hidruro de aluminio y litio, el cual reduce solamente a Δ^3 -pirazolin-5-onas 1,2-disustituidas.²³⁻²⁶ Así, la reducción de fenazona (o antipirina, un analgésico) por medio de LiAlH_4 conduce a 2-fenil-1,5-dimetil-3-pirazolidona junto a subproductos de sobrerreducción (esquema 3.7).²³

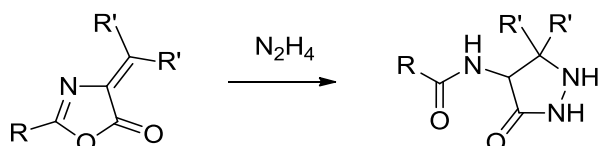


Esquema 3.7 Preparación 3-pirazolidonas por reducción de Δ^3 -pirazolin-5-onas 1,2-disustituidas con LiAlH_4

Otros ejemplos de reducción, aplicados con éxito a Δ^2 - como a Δ^3 -pirazolinonas, consisten en hidrogenaciones catalíticas.^{14,27}

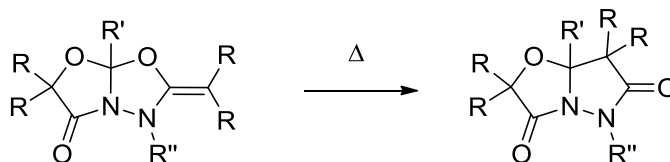
A PARTIR DE OTROS HETEROCICLOS

Ciertos reagrupamientos de compuestos heterocíclicos a pirazolidonas requieren la participación de hidracinas. Uno de los ejemplos más interesantes es el reagrupamiento de azlactonas insaturadas en presencia de hidracina, conducente a 4-amino-3-pirazolidonas (esquema 3.8).²⁸⁻³⁰



Esquema 3.8 Síntesis de 4-amino-3-pirazolidonas por reacción de azlactonas insaturadas con hidracina

Otros reagrupamientos que proporcionan pirazolidonas pueden ser inducidos fotoquímicamente, como en el caso de diacepinonas,^{31,32} o por calentamiento, como en algunas oxazolidinas bicíclicas (esquema 3.9).³³

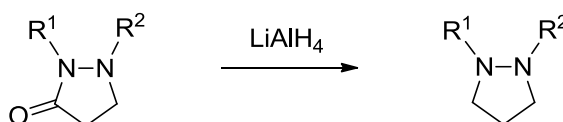


Esquema 3.9 Reagrupamiento térmico de oxazolidinas bicíclicas

3.1.1.2 REACTIVIDAD DE PIRAZOLIDONAS

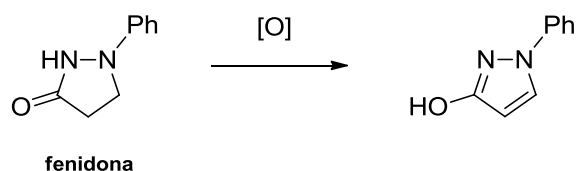
TRANSFORMACIÓN EN OTROS DERIVADOS DE PIRAZOL

Generalmente, la reducción de 3-pirazolidonas conduce a pirazolidinas. Las 3-pirazolidonas no sustituidas, *N*-monosustituidas, y *N,N'*-disustituidas, proporcionan las correspondientes pirazolidinas por tratamiento con hidruro de aluminio y litio (esquema 3.10).^{5,16,18,25,34-37} En algunos casos, la reducción se detiene en 3-hidroxipirazolidinas,^{38,39} mientras que en otros deshidratan para dar Δ^2 - o Δ^3 -pirazolinas.^{23,25} Los reactivos de Grignard convierten 3-pirazolidonas *N,N'*-disustituidas en Δ^3 -pirazolinas 3-sustituidas.⁴⁰



Esquema 3.10 Reducción de 3-pirazolidonas a pirazolidinas con LiAlH₄

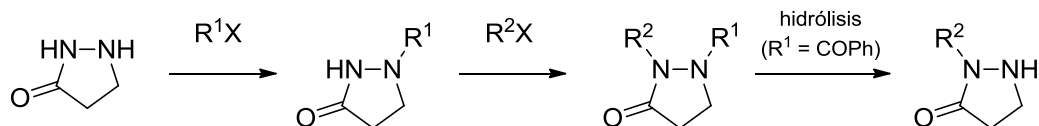
La oxidación de 3-pirazolidonas 1-sustituidas a 3-hidroxipirazoles 1-sustituidos ha sido muy estudiada. La oxidación electroquímica de fenidona (esquema 3.11) y sus derivados ha sido descrita en numerosas ocasiones.⁴¹⁻⁵⁰ Los oxidantes químicos más utilizados son CuSO₄,⁴ MnO₂,¹³ K₃Fe(CN)₆,⁵¹⁻⁵³ HgO,⁵⁴ FeCl₃,⁵⁵ Br₂,^{56,57} y I₂.^{56,58}



Esquema 3.11 Oxidación electroquímica de fenidona a 1-fenil-3-hidroxipirazol

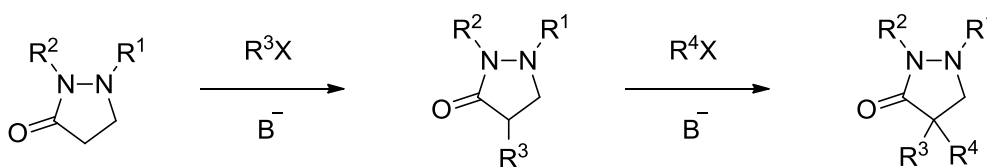
REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

En 3-pirazolidonas *N,N'* no sustituidas, el N-1 posee mayor carácter nucleófilo que el N-2 amídico.¹ Las 3-pirazolidonas reaccionan regioespecíficamente con una amplia variedad de electrófilos para dar 3-pirazolidonas 1-sustituidas (esquema 3.12), donde R^1 = alquil, NO,⁴ tosil,⁵⁹ acetil,⁶⁰ benzoil,⁶⁰⁻⁶² CONHPh,⁶² C(NH)OR,⁶² CSNH₂,⁶³ 2-tiazolil,⁶⁴ CH₂CO₂R,⁶⁵ etc. A su vez, éstas pueden seguir reaccionando con otros electrófilos sobre N-2 para dar 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas (R^2 = alquil, CH₂NR₂, tosil, CHR₂, etc.).^{56,59-61,66-69} Así pues, un método sencillo y eficaz para la preparación de 3-pirazolidonas 2-sustituidas consiste en la acilación de N-1 (R^1 = C(=O)Ph), seguido de alquilación en N-2 y posterior hidrólisis (esquema 3.12).⁵⁹



Esquema 3.12 Reacciones de *N*-alquilación de 3-pirazolidonas

Por otro lado, las 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas experimentan reacciones con electrófilos en el anillo sobre C-4, (esquema 3.13).^{8,36,40} De esta manera se han obtenido 4-alquil y 4,4-diaquil derivados, 4-etiliden derivados vía condensación aldólica, y 4-acil derivados por reacción con ésteres.



Esquema 3.13 Reacciones de C-alkilación de 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas en medio básico

3.1.1.3 APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS

La 1-fenil-3-pirazolidona, conocida como fenidona (figura 3.2), es el miembro más importante de la familia de las pirazolidonas. Este compuesto y sus derivados presentan importantes aplicaciones por sus propiedades biológicas (potentes inhibidores de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico).^{13,70-75} También tuvo mucha importancia en la industria fotográfica^{45,76-85} como “súper-agente revelador” por sus fuertes propiedades reductoras.^{81,82}

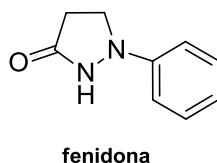
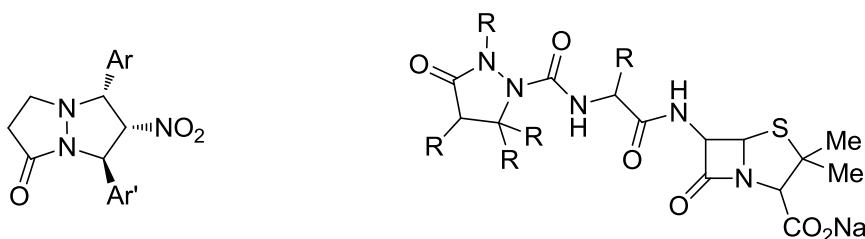


Figura 3.2 Estructura de fenidona: el derivado más importante de la familia de las pirazolidonas

Ciertas 3-pirazolidonas bicíclicas (figura 3.3) se emplean como agentes antibacterianos.⁸⁶⁻⁸⁸



En la figura 3.4 se presenta la estructura de otras 3-pirazolidonas con actividad biológica. La 1-(*n*-decil)-3-pirazolidona (BW357U) es un potente y selectivo inhibidor de la γ -aminobutirato aminotransferasa (GABA-T).⁸⁹ Otros compuestos análogos a BW357U poseen actividad antimicrobiana.⁹⁰ Además, la fenazona es metabolizada a 2-fenil-4,5-dihidroxi-1,5-dimetil-3-pirazolidona a través de la ruta epóxido-diol en seres humanos.^{91,92}

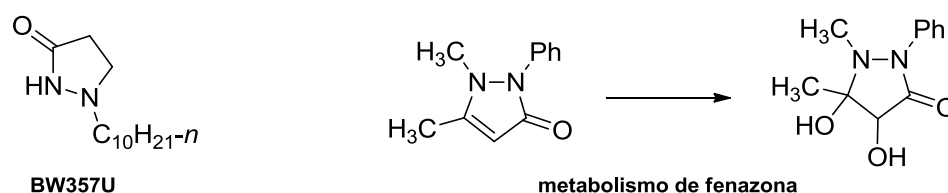


Figura 3.4 Estructura de otras 3-pirazolidonas con actividad biológica

3.1.2 IMIDAZOPIRAZOLES

Los imidazopirazoles son sustancias heterocíclicas bicíclicas con anillos de pirazol e imidazol fusionados (figura 3.5). Para denominar este tipo de compuestos⁹³ se toma uno de los anillos como base y el otro se añade como prefijo al nombre del componente base. El anillo base es el de pirazol, ya que ambos poseen el mismo número de nitrógenos y en este caso se elige el que posea los heteroátomos en posiciones más bajas (1,2 frente a 1,3). Los enlaces que forman el sistema anular del componente base se designan con las letras a, b, c, etc., y la forma de unión entre los dos ciclos se indica con la letra del componente base y con los números del otro anillo. En la figura 3.5 se puede observar la construcción y nomenclatura de los tres sistemas de imidazopirazol, así como su numeración.⁹⁴ La mayor parte de la química de imidazopirazoles se centra en imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.

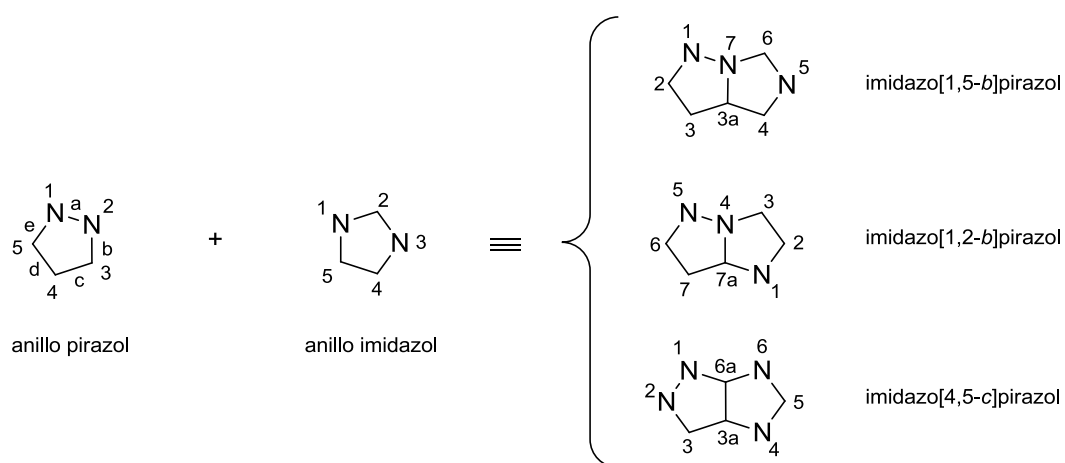


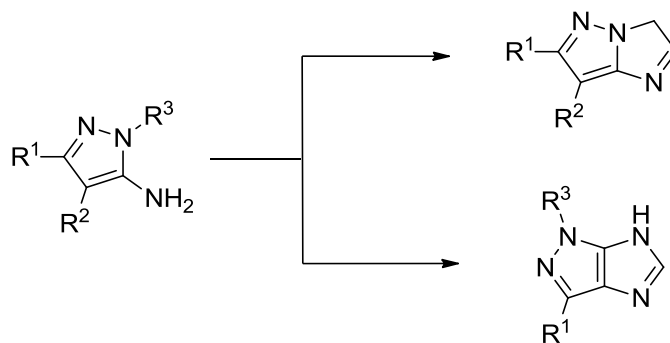
Figura 3.5 Estructura y nomenclatura de imidazopirazoles

3.1.2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZOPIRAZOLES

En la bibliografía sobre imidazopirazoles se constata que la clase de fusión que aquí hemos generado, es decir, imidazo[1,5-*b*]pirazoles, es escasamente conocida. Por el contrario, existen numerosos ejemplos de imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.

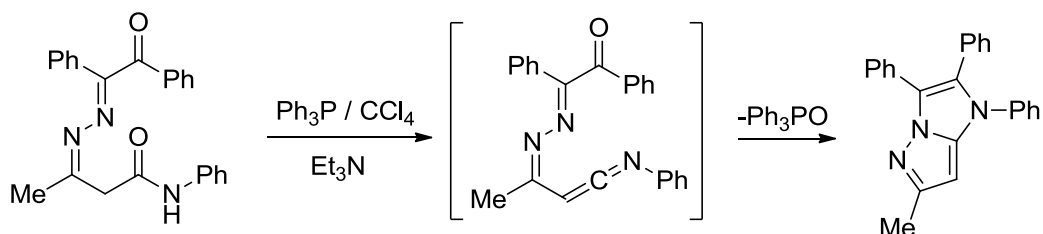
IMIDAZO[1,2-*b*]PIRAZOLES E IMIDAZO[4,5-*c*]PIRAZOLES

Se han descrito diversos métodos de síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles⁹⁵⁻¹¹⁴ e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.¹¹⁵⁻¹²⁵ El más común se basa en la construcción del anillo de imidazol a partir de aminopirazoles sustituidos (esquema 3.14).^{95,97-100,102,103,108-115,117,119,120,122-124}



Esquema 3.14 Síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles a partir de aminopirazoles

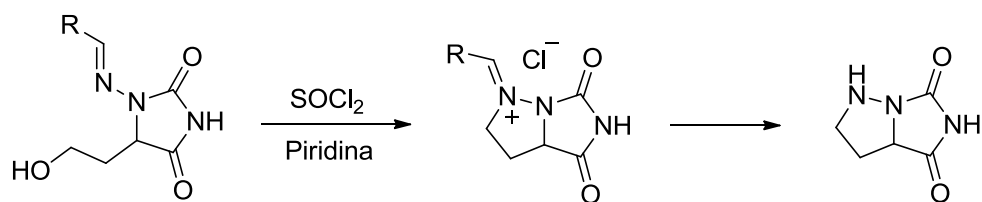
Otro modo de formación del sistema de imidazo[1,2-*b*]pirazol implica la acción de Ph₃P/CCl₄/Et₃N (procedimiento de Appel), generando acinocetiminas intermedias que experimentan reacciones electrocíclicas llevando al producto final (esquema 3.15).^{96,101}



Esquema 3.15 Síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles mediante el procedimiento de Appel

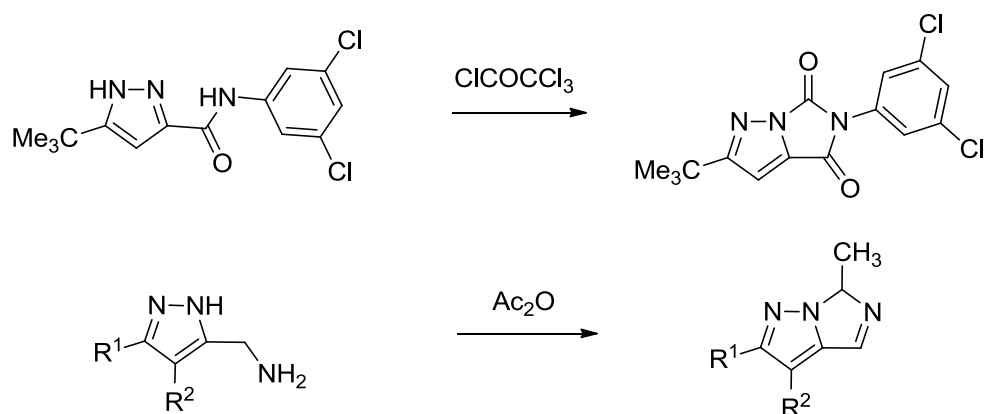
IMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOLES

Como se ha señalado anteriormente, existen escasas referencias sobre la preparación de miembros de la familia de los imidazo[1,5-*b*]pirazoles.^{94,126-130} En una de ellas se parte de un derivado de la hidantoína, que es tratado con cloruro de tionilo/piridina proporcionando una sal intermedia que hidroliza generando perhidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas (esquema 3.16).¹²⁸



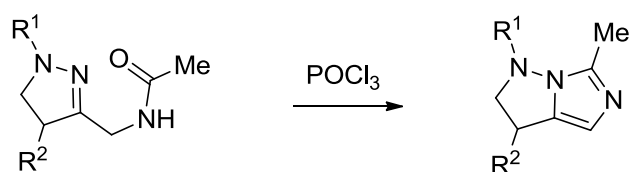
Esquema 3.16 Síntesis de perhidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas a partir de hidantoínas

Otras modalidades de síntesis implican la carbonilación o acilación de pirazoles (esquema 3.17).^{126,129}



Esquema 3.17 Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles mediante carbonilación o acilación de pirazoles

Utilizando agentes deshidratantes, como oxiclورو de fósforo,¹³⁰ se han obtenido imidazo[1,5-*b*]pirazoles partiendo de amidopirazolinas (esquema 3.18).



Esquema 3.18 Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles a partir de amidopirazolinas

3.1.2.2 APLICACIONES DE IMIDAZOPIRAZOLES

Los imidazopirazoles poseen potencial aplicación para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.^{123,131} También es significativo señalar que el 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol (IMPY, NSC 51143) (figura 3.6) es un potente y selectivo inhibidor de la síntesis de ADN que posee una importante actividad antitumoral¹³²⁻¹³⁵ ya que ésta depende, al menos en parte, de su capacidad para inhibir dicha síntesis.

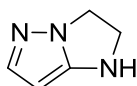


Figura 3.6 IMPY, NSC 51143

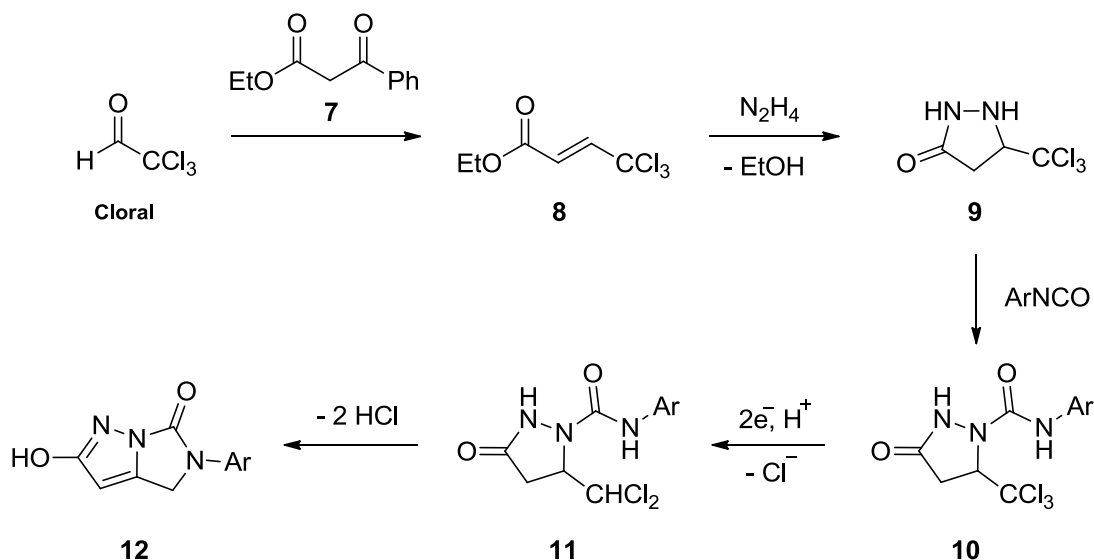
Algunos imidazo[1,5-*b*]pirazoles han sido utilizados como agentes antifúngicos.¹²⁹ Ciertos imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles poseen actividad antiinflamatoria, analgésica o antialérgica, e incluso se han utilizado para el tratamiento de úlceras.^{136,137} Varios de estos compuestos se utilizan contra trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas.¹³⁸ Los imidazopirazoles también han sido empleados como herbicidas^{139,140} y en la industria fotográfica.^{141,142}

3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el capítulo anterior, en el que presentamos una nueva síntesis de pirimidinas, nos basábamos en la capacidad del grupo triclorometilo para actuar como buen grupo saliente en procesos de eliminación. Sin embargo, para el desarrollo del trabajo presentado en este capítulo hemos aprovechado su excelente comportamiento como electróforo, es decir como receptor selectivo de transferencia electrónica (esquema 1.6, pág. 19).¹⁴³

Como se ha señalado con anterioridad, las aplicaciones electrosintéticas del grupo triclorometilo han sido objeto de numerosos estudios por parte de nuestro grupo de investigación, que se han traducido en la preparación de una amplia variedad de nuevas sustancias heterocíclicas.¹⁴⁴⁻¹⁵⁶ Basándonos en los buenos resultados conseguidos en los procesos de ciclación ligados al carácter electrófilo del grupo diclorometilo electrogenerado por reducción catódica del grupo triclorometilo,^{150,152,157} consideramos la oportunidad de investigar la viabilidad de una nueva metodología de acceso a sistemas heterocíclicos fusionados, en este caso proyectándola hacia la síntesis de nuevos derivados de imidazo[1,5-*b*]pirazol, de interés por sí mismos así como por sus amplias posibilidades de aplicación.

En el esquema 3.19 se muestra una panorámica general del trabajo desarrollado, donde puede apreciarse cómo, sobre la base del cloral, se ha conseguido la síntesis de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12**, una clase de sustancias no descrita hasta el momento. En este esquema puede apreciarse que la fusión de anillos se ha conseguido a través de una nueva vía implicando un intermedio clave, 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** (sustancia previamente desconocida), y donde la electrogeneración selectiva del grupo diclorometilo, por reducción catódica del grupo triclorometilo, juega un papel fundamental.



Esquema 3.19 Síntesis y transformación de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** en hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12**

Por la elevada electrofilia del cloral, éste reacciona fácilmente con benzoilacetato de etilo **7** dando 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8**, el cual reacciona con hidracina para dar un producto de ciclación (5-triclorometil-3-pirazolidona **9**), que hemos empleado para la preparación de los ureido-derivados **10** mediante tratamiento con arilisocianatos. La reducción electroquímica en medio prótico del grupo triclorometilo, presente en los derivados **10**, posibilitó la generación, altamente selectiva y eficaz, de 5-diclorometil-3-pirazolidonas **11**, portando un grupo diclorometilo con una ubicación idónea para promover un proceso de ciclación por interacción de centros de polaridad opuesta (nucleófila-electrófila). En última instancia, la transformación de los intermedios **11** en las hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12** obedece globalmente a un proceso de bisdeshidrohalogenación promovido por tratamiento básico.

Aparte de la utilización del cloral como materia prima, comparativamente puede decirse que la principal aportación de esta metodología preparativa, en relación a los métodos de formación de sistemas de imidazopirazol, radica en que con nuestro proceso de construcción, como se ha señalado anteriormente, se consigue fácilmente una óptima disposición geométrica de los dos centros de reactividad contraria presentes en las 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11**. Por un lado, la reacción regioespecífica de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** con arilisocianatos en N-1

proporciona a la molécula formada un nuevo centro potencialmente nucleófilo (grupo $-\text{CONHAr}$), y por otro, la reducción electroquímica en medio prótico del grupo triclorometilo, presente en los ureido-derivados **10**, aporta un centro electrófilo (grupo CHCl_2) menos impedido estéricamente frente a procesos de sustitución nucleófila que el grupo triclorometilo, de modo que así es factible una ciclación con cierre a un anillo de cinco miembros. La extensión de esta estrategia a la preparación de otros compuestos heterocíclicos fusionados, como por ejemplo derivados de imidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol, objeto del siguiente capítulo de esta tesis, pone de manifiesto las importantes prestaciones que ofrece esta metodología preparativa.

3.2.1 SÍNTESIS DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA

El primer objetivo de la ruta sintética propuesta era la construcción del anillo base de pirazol portando el grupo triclorometilo como sustituyente, particularmente la preparación de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** (figura 3.7).

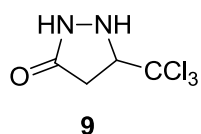
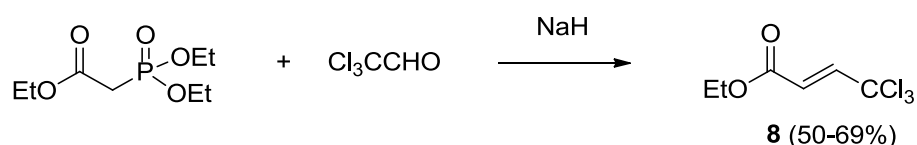


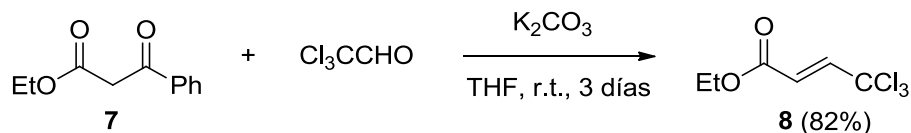
Figura 3.7 Anillo base de pirazol: 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**

Como se vio anteriormente, los precursores más habituales de 3-pirazolidonas son los derivados (principalmente ésteres) de ácidos α,β -insaturados (apartado 3.1.1.1, pág. 138). Bajo esa perspectiva, los intermediarios más adecuados para nuestros fines serían ésteres del ácido 4,4,4-triclorocrotónico. Un hecho a nuestro favor fue la constatación de que la síntesis de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** a partir de cloral había sido previamente descrita¹⁵⁸⁻¹⁶¹ basándose en la generación de olefinas mediante la reacción de Wittig-Horner entre iluros de fósforo (fosfonato-derivados) y compuestos carbonílicos (esquema 3.20).¹⁵⁸⁻¹⁶⁰



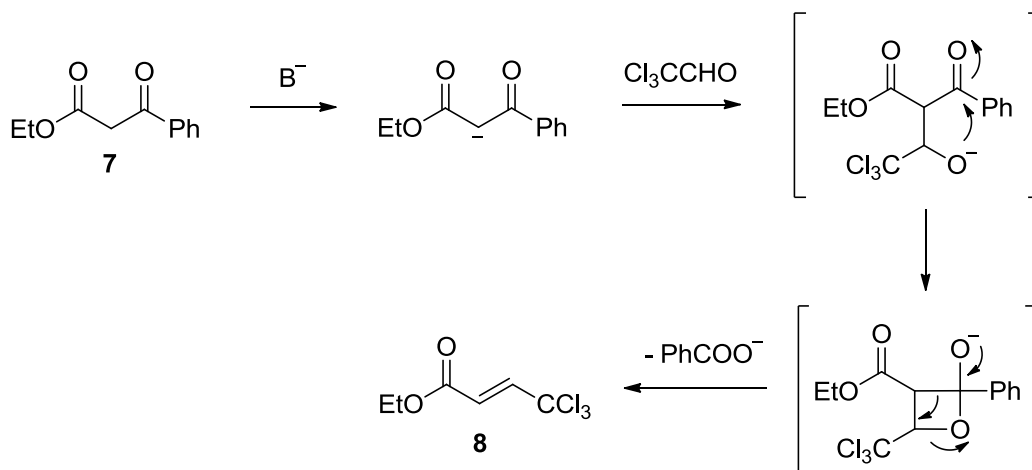
Esquema 3.20 Reacción de Wittig-Horner dirigida a la síntesis de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8**

Una variante más atractiva y reciente para la preparación de **8**, íntimamente relacionada con la anterior, consiste en el procedimiento descrito por S. Nakatsu¹⁶¹ en el que se parte de compuestos 1,3-dicarbonílicos en lugar de iluros de fósforo. Dada su mayor simplicidad, la fácil disponibilidad de los compuestos necesarios y los buenos resultados reportados, decidimos llevar a cabo la síntesis del precursor **8** siguiendo este procedimiento (esquema 3.21).



Esquema 3.21 Síntesis de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** (procedimiento de S. Nakatsu)

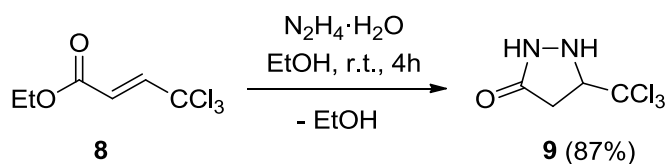
En el esquema 3.22 se detalla el mecanismo propuesto para esta reacción,¹⁶¹ en el que se postula la participación de un intermedio cíclico de cuatro miembros (anión oxetan-2-olato), por cuya inestabilidad evoluciona relajando su tensión angular por apertura del anillo con la eliminación de un anión benzoato para dar el producto final con formación estereoselectiva del isómero *trans*.¹⁶¹



Esquema 3.22 Mecanismo propuesto de formación de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8**

Una vez lograda la preparación de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** pasamos a abordar la síntesis de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**, un compuesto no descrito previamente, que desempeñaría un papel clave en nuestra ruta de síntesis. A la vista de los numerosos ejemplos de síntesis de 3-pirazolidonas a partir de derivados de ácidos α,β -insaturados e hidracinas (apartado 3.1.1.1, pág. 138),^{3-13,20,34,69,162-172}

ensayamos la reacción entre **8** e hidrato de hidracina, la cual proporcionó el producto **9** esperado en elevado rendimiento (87%) (esquema 3.23).



Esquema 3.23 Síntesis de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**

La estructura de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 3.4.1, pág. 181), cuyos resultados fueron consistentes con el tautómero oxo.¹

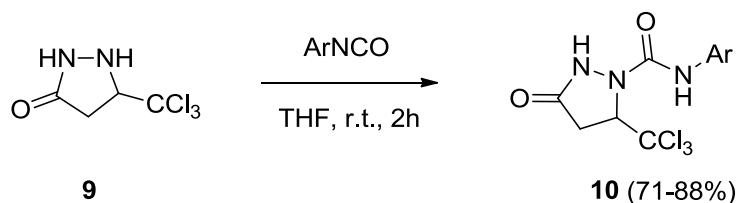
3.2.2 SÍNTESIS DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

Una vez conseguida la generación del anillo base de pirazol portando el grupo triclorometilo, iniciamos el estudio de la segunda fase de este trabajo, es decir la generación del anillo de imidazol fusionado con el de pirazol.

Anteriormente vimos que en las 3-pirazolidonas *N,N'* no sustituidas, aunque ambos átomos de nitrógeno son susceptibles de ataque electrófilo, el nitrógeno N-1 posee mucho mayor carácter nucleófilo que el N-2 amídico, por lo que las reacciones con electrófilos (alquilación, acilación, etc.) son regioespecíficas en esa posición dando lugar a 3-pirazolidonas 1-sustituidas (apartado 3.1.1.2, pág. 143).^{4,59-65}

La 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** posee un centro nucleófilo (N-1) y otro electrófilo (CCl₃), pero este compuesto es aislable e indefinidamente estable. Sin embargo, la coexistencia de un centro nucleófilo con otro electrófilo, en ausencia de tensión angular, propiciaría un proceso de ciclación que en nuestro caso supondría una fusión de anillos. En consecuencia, la estrategia que adoptamos consistió en hacer reaccionar al compuesto **9** con isocianatos (R-N=C=O), ya que así obtendríamos los derivados ureido correspondientes que, manteniéndose una polaridad opuesta similar a su precursor, podrían ser susceptibles de protagonizar las ciclaciones con fusión de anillo deseadas.

Bajo dicha perspectiva decidimos ensayar las reacciones entre el intermedio **9** y distintos arilisocianatos disponibles comercialmente. Estas reacciones ocurrieron de acuerdo a lo esperado, proporcionando las correspondientes 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10a-i**, sustancias previamente desconocidas, con rendimientos que oscilaron entre buenos y altos (71-88%, Rdto. promedio = 80%) (esquema 3.24).



Clave	Ar	Rdto. (%)
10a	Ph	82
10b	4-Me-C ₆ H ₄	80
10c	3-Me-C ₆ H ₄	80
10d	1-C ₁₀ H ₇	72
10e	4-MeO-C ₆ H ₄	71
10f	4-F-C ₆ H ₄	79
10g	4-Cl-C ₆ H ₄	85
10h	4-Br-C ₆ H ₄	88
10i	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	78

Esquema 3.24 Síntesis de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10a-i** y rendimientos obtenidos

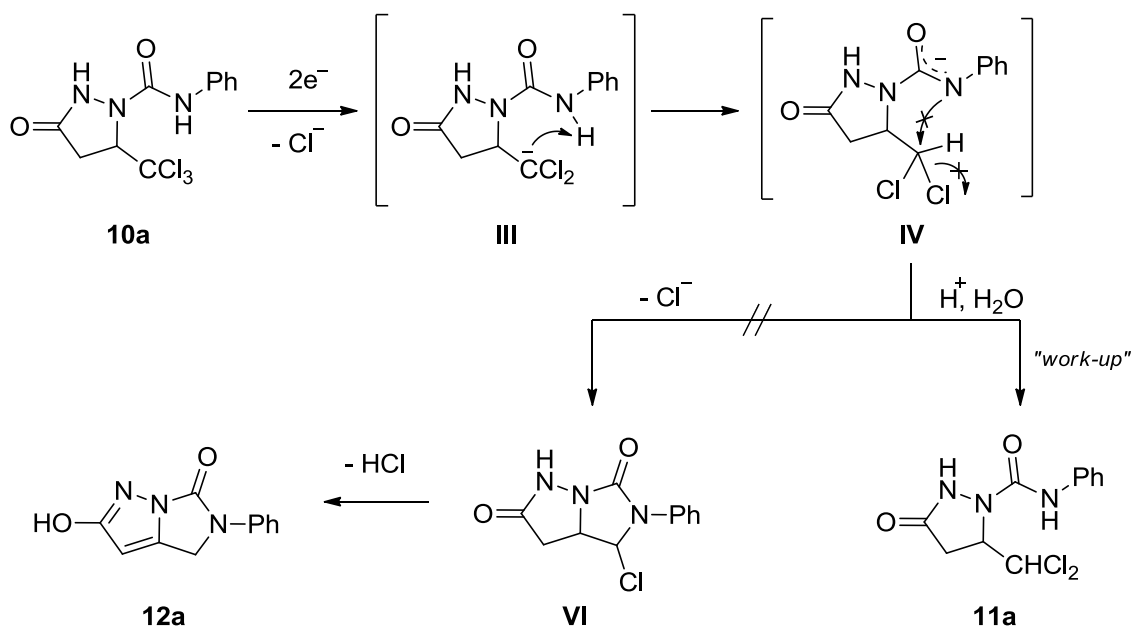
Las estructuras de estos compuestos fueron establecidas mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 3.4.2, pág. 186), que fueron consistentes en todos los casos con el tautómero oxo.¹ Una clara evidencia sobre el resultado positivo de estas reacciones se encuentra en los espectros de ¹H RMN de los ureido-derivados **10a-i**, en los que desaparece el acoplamiento característico a tres enlaces entre NH-1 y CH-5 ($J^3 = 7.8$ Hz) observado en el espectro de ¹H RMN de su precursor **9** (apartado 3.4.1, pág. 181). Como se verá más adelante, esta determinación estructural se vio plenamente confirmada a posteriori mediante cristalografía de rayos X de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona **12a** (apartado 3.5, pág. 204).

3.2.3 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO APRÓTICO Y PRÓTICO: SÍNTESIS DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

Una vez conseguida la preparación de las 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10**, continuamos trabajando sobre la última meta de nuestra ruta de síntesis, es decir su transformación en las correspondientes hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12**.

REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA EN MEDIO APRÓTICO

En primer lugar nos propusimos explorar la posibilidad de un proceso de ciclación directa mediante reducción electroquímica de 1-fenilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **10a** en un disolvente aprótico rigurosamente anhidro. La intención era que, siendo el grupo triclorometilo un centro probásico susceptible de activación catódica, tras la electrogeneración de un intermedio diclorocarbaniónico (una base fuerte), la carga negativa, inicialmente ubicada sobre un átomo de carbono, fuese transferida hacia el nitrógeno a través de una reacción ácido-base interna. Se generaría así otro intermedio aniónico con dos centros de actividad opuesta (nucleófila en el nitrógeno y electrófila en el carbono), que se encontrarían geoméricamente bien ubicados para que se diese la heterociclación, a imidazol fusionado con pirazol, mediante un proceso de sustitución nucleófila intramolecular de acuerdo con el esquema 3.25. A continuación sólo bastaría una eliminación de cloruro de hidrógeno para llegar el producto final **12a**.

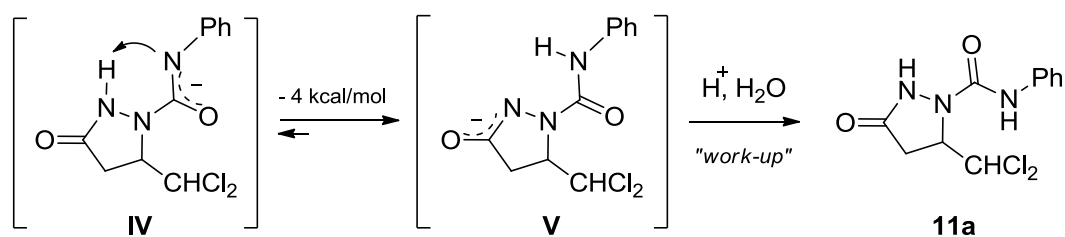


Esquema 3.25 Reducción electroquímica de **10a** en medio aprótico: aislamiento del diclorometil-derivado **11a**

Al realizar la electrólisis reductiva de **10a**, la carga consumida correspondió a una transferencia neta de dos electrones por molécula de sustrato (2 F/mol) acorde con la electrogeneración del intermedio diclorocarbaniónico correspondiente **III**, tal como se esperaba. Como la única fuente de protones disponible tendría que provenir de la propia molécula, cabría esperar una subsiguiente desprotonación del grupo NH amídico para dar el anión intermedio **IV**, un nucleófilo que podría atacar al grupo diclorometilo para, como se ha indicado en el párrafo anterior, dar lugar a un primer intermedio ciclado **VI** mediante sustitución nucleófila interna con desplazamiento de cloruro. A continuación, el compuesto **12a** podría originarse mediante deshidrohalogenación de **VI**. Sin embargo, y a pesar de la lógica de este planteamiento, la esperada ciclación no tuvo lugar, siendo el único producto aislado e identificado el diclorometil-derivado **11a**.

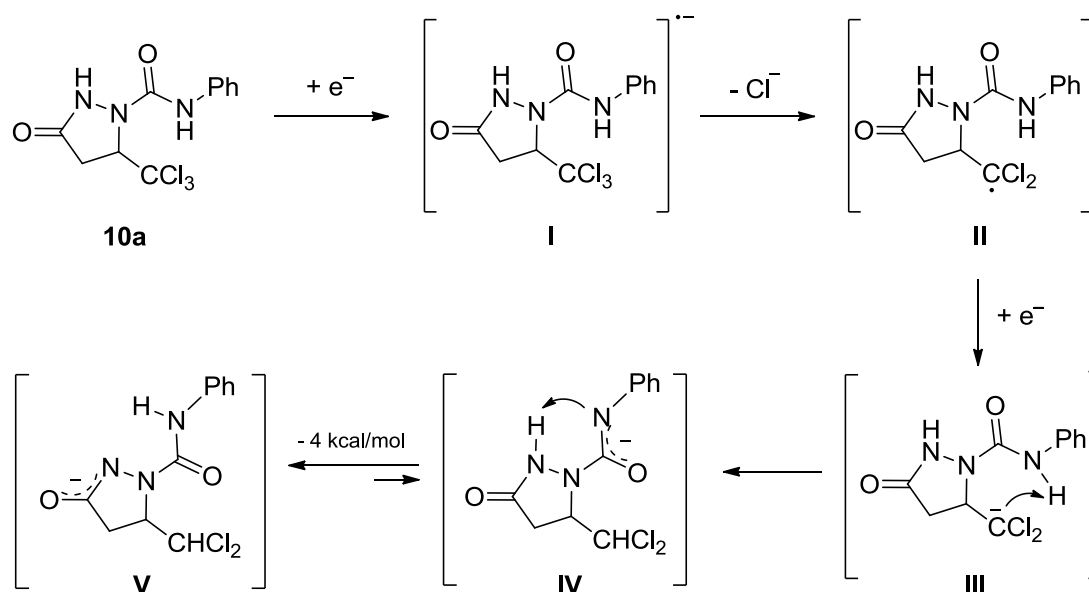
Puesto que el consumo electrónico era claramente indicativo de la generación del anión diclorometiluro **III**, una primera opción para tratar de explicar la formación de **11a** sería la protonación de **IV** por parte del donador protónico (agua acidificada) que se añadía al catolito tras la electrólisis. Sin embargo, esta suposición era difícilmente asumible al tener en cuenta que implicaba que los aniones **IV** habrían de permanecer inalterados en el medio de reacción, sin atacar al grupo diclorometilo,

hasta que finalmente se produjese la adición del agua. Descartada esta hipótesis, otra alternativa que parecía más razonable consistiría en que los primeros aniones **IV** evolucionasen rápidamente hacia a otros aniones **V**, que por ser más estables (por lo tanto menos reactivos) y también porque no tendrían posibilidad de provocar la ciclación, permanecerían inalterados hasta la adición del donador protónico. Por lo tanto debería ser el anión **V**, y no el **IV**, el inmediato precursor del producto final **11a**, tal como se ilustra en el esquema 3.26.



Esquema 3.26 Formación del diclorometil-derivado **11a** a través del anión intermedio **V**

Esta suposición, como se expondrá detalladamente más adelante, se vio sustentada mediante cálculos computacionales (DFT) de las estabilidades relativas de los aniones **IV** y **V**, ya que la estabilidad de **V** resultó ser considerablemente más alta (en más de 4 Kcal/mol) que la de **IV**. Por lo tanto, en una situación de equilibrio éste estaría totalmente desplazado hacia **V**, incapaz de evolucionar hacia el producto ciclado. Asimismo se realizó un estudio teórico pormenorizado del mecanismo de reacción partiendo de la reducción electroquímica de **10a**, incluso incluyendo la electrogeneración del diclorocarbanión inicial y analizando su posterior evolución química más favorable, llegándose a la conclusión de que ésta sería la de su rápida transformación en **V**, según se contempla en el esquema 3.27.



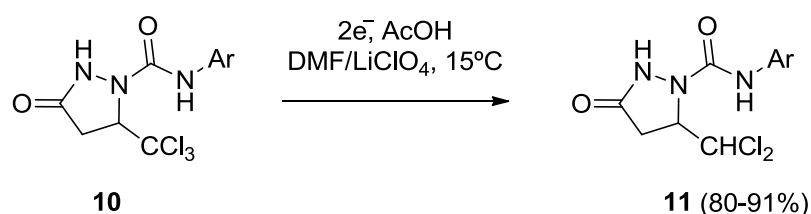
Esquema 3.27 Mecanismo propuesto para la reducción electroquímica de **10a** en medio aprótico

REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA EN MEDIO PRÓTICO

Una vez constatada la no viabilidad de la ciclación directa por reducción electroquímica de **10a**, atribuible a la migración de la carga negativa inicial hacia una posición remota respecto al centro electrófilo (grupo diclorometilo), consideramos que todavía podría conseguirse nuestro último objetivo (es decir la ciclación), ya que en la especie **V** seguía existiendo un grupo ácido capaz de generar otro ion nucleófilo, mediante tratamiento básico, capaz de atacar al grupo diclorometilo. Por lo tanto, parecía factible que del tratamiento de **11a** con un equivalente de una base suficientemente fuerte surgiera el anión más estable **V**, pero que un segundo equivalente sería capaz de dar un intermedio dianiónico cuya estructura sería ya la apropiada para promover la ciclación. Finalmente, un tercer equivalente de la base conduciría al producto final **12a**, totalmente deshalogenado, mediante eliminación de cloruro de hidrógeno. Por lo tanto, decidimos seguir trabajando en el desarrollo de esta idea, comenzando por establecer un buen método de preparación de los intermedios **11**.

Sobre la base de la dilatada experiencia de nuestro grupo en la electrorreducción de derivados halogenados para dar compuestos con menor grado de halogenación,^{144,146-148,150,152-156} nos propusimos llevar a cabo la preparación de los

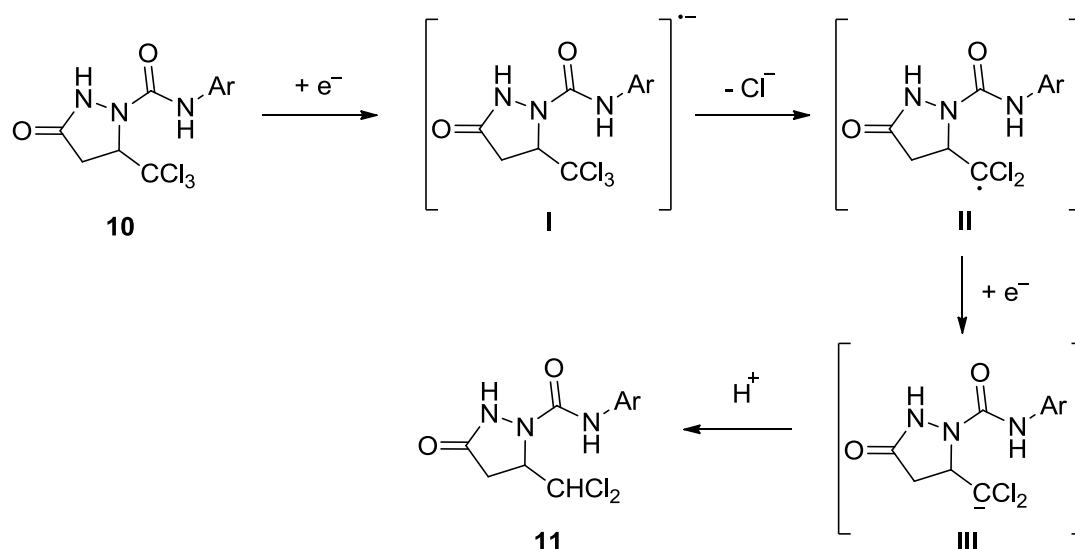
compuestos **11** mediante reducción catódica de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10** en un medio prótico. En estos sustratos coexisten diferentes centros electróforos, pero por la elevada proclividad del grupo triclorometilo para actuar como receptor de transferencia electrónica (esquema 1.6, pág. 19),¹⁴³ las reducciones catódicas de los compuestos **10a-i**, bajo potenciales de electrodo comprendidos entre -1.4 y -1.6 V vs E.C.S, dieron lugar, según lo esperado, a las correspondientes 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11a-i** (esquema 3.28) con rendimientos elevados (80-91%, Rdto. promedio = 87%). En todos los casos el consumo electrónico se ajustó a 2 F/mol (tabla 3.1, pág. 211), lo cual concuerda con la electrogeneración de carbaniones diclorometiluro **III** mediante transferencia de 2 electrones y subsiguientes protonaciones a expensas del donador protónico (AcOH) presente en el medio de reacción.



Clave	Ar	Rdto. (%)
11a	Ph	82
11b	4-Me-C ₆ H ₄	88
11c	3-Me-C ₆ H ₄	89
11d	1-C ₁₀ H ₇	88
11e	4-MeO-C ₆ H ₄	91
11f	4-F-C ₆ H ₄	80
11g	4-Cl-C ₆ H ₄	86
11h	4-Br-C ₆ H ₄	90
11i	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	87

Esquema 3.28 Preparación de 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11a-i** y rendimientos obtenidos

Los productos y los intermedios involucrados en estos procesos de transferencia electrónica (esquema 1.5, pág. 18) podrían ajustarse a lo reseñado en el esquema 3.29 (proceso ECEC).

Esquema 3.29 Electrogeneración de 5-diclorometil-3-pirazolidonas **11** en medio prótico

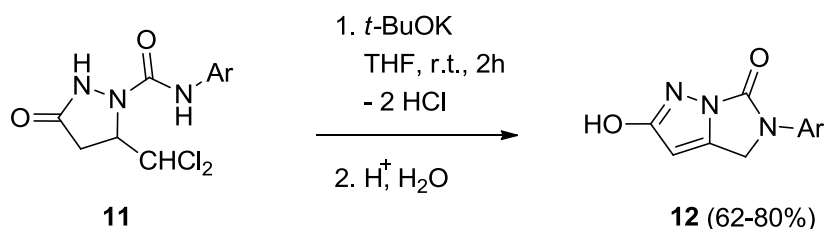
Las estructuras de los compuestos **11a-i** fueron determinadas mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 3.4.3, pág. 192). En todos los casos estos análisis dieron resultados consistentes con el tautómero oxo.¹ La electrogeneración del grupo diclorometilo quedó claramente evidenciada mediante el acoplamiento característico a tres enlaces entre \underline{CH} -5 y \underline{CHCl}_2 ($J^3 = 3.0$ Hz) observado en los espectros de 1H RMN.

3.2.4 SÍNTESIS DE 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-b]PIRAZOL-6-ONAS

Ante la no viabilidad de la ciclación electroquímica directa, y de acuerdo con el supuesto del apartado anterior, nos centramos en promover la ciclación de los intermedios **11** por una alternativa netamente química. Dada la óptima disposición espacial de sus dos centros reactivos de polaridad opuesta (\underline{CHCl}_2 y \underline{CONHAr}), es claro que la ciclación buscada debería ser factible mediante tratamiento básico, ya que tras la segunda desprotonación se incrementaría notablemente la actividad nucleófila en el nitrógeno. Este recurso ha sido aprovechado en anteriores trabajos de nuestro grupo de investigación,^{150,152,157} en los que la ciclación está ligada a la electrofilia de un grupo diclorometilo electrogenerado.

Los primeros ensayos se realizaron con trietilamina, incluso a elevada temperatura, sin éxito. Sin embargo, el tratamiento con *terc*-butóxido potásico

condujo a productos que fueron caracterizados como 5-*aryl*-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **12a-i** (esquema 3.30), sustancias previamente desconocidas, que en general se obtuvieron con buenos rendimientos (62-80%, Rdto. promedio = 73%). Al probar con otras bases fuertes, como hidróxido sódico, éstas también resultaron eficaces.

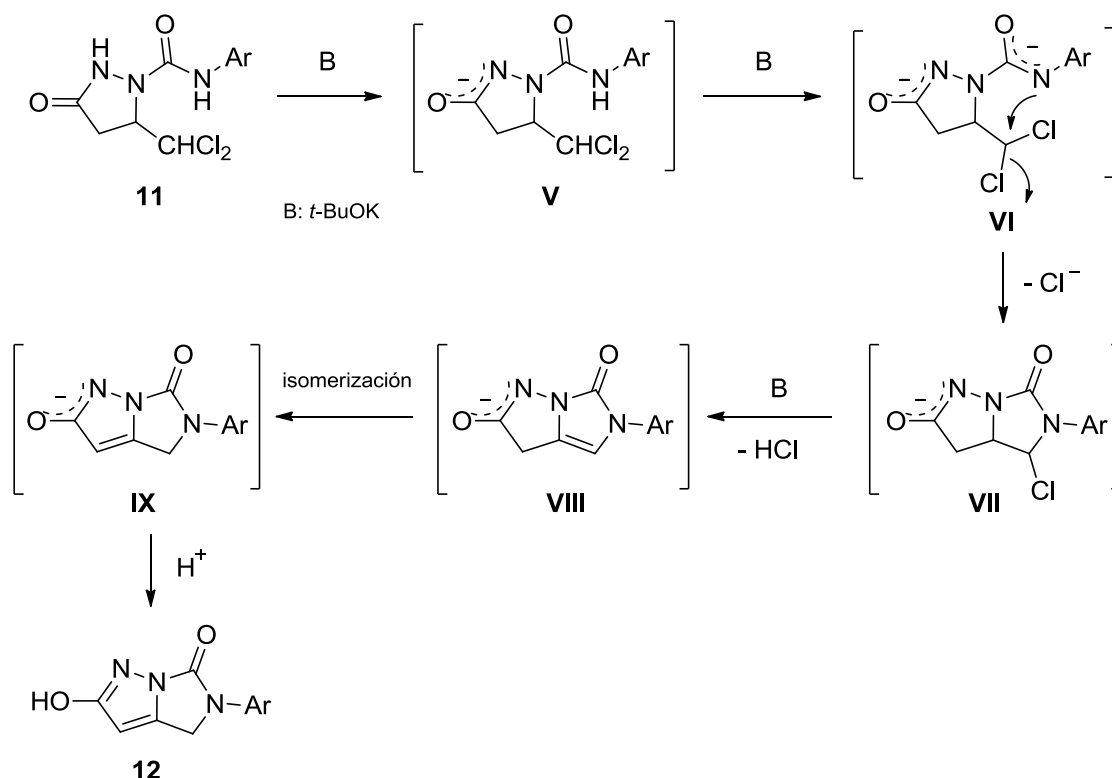


Clave	Ar	Rdto. (%)
12a	Ph	65
12b	4-Me-C ₆ H ₄	77
12c	3-Me-C ₆ H ₄	71
12d	1-C ₁₀ H ₇	70
12e	4-MeO-C ₆ H ₄	62
12f	4-F-C ₆ H ₄	76
12g	4-Cl-C ₆ H ₄	78
12h	4-Br-C ₆ H ₄	80
12i	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	75

Esquema 3.30 Síntesis de 5-*aryl*-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **12a-i** y rendimientos obtenidos

Teniendo en cuenta las discusiones anteriores, en el esquema 3.31 se muestra el mecanismo que consideramos más lógico para la conversión de los productos de partida **11** en los productos finales **12**. En el mismo participarían los intermedios dianiónicos **VI**, especies que se generarían a expensas de dos equivalentes de base, que atacarían a los grupos diclorometilo para dar los intermedios bicíclicos monoclorados **VII**. A continuación estos intermedios experimentarían una deshidrohalogenación seguida de isomerización del doble enlace primeramente generado hasta ubicarse en la situación de mayor estabilidad de **IX** (bases conjugadas de **12**). Finalmente, por la adición de ácido se obtendría los productos **12**. En todos los casos, estas reacciones requirieron de al menos tres equivalentes de base para

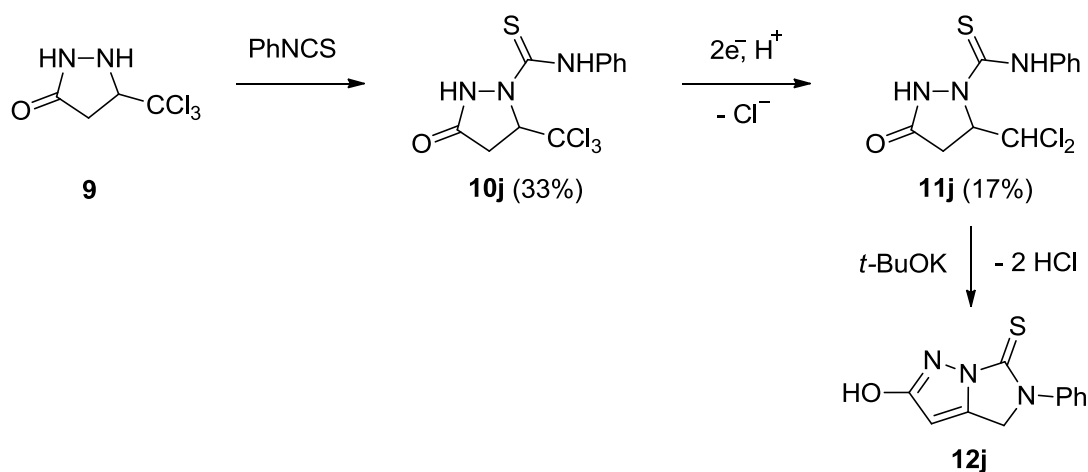
consumir la totalidad de los productos de partida **11**, en consistencia con el mecanismo propuesto.



Esquema 3.31 Mecanismo propuesto de formación de las hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas **12**

La estructura de las 5-aryl-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **12a-i** fue determinada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 3.4.4, pág. 198) y corroborada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona **12a** (apartado 3.5, pág. 204), correspondiendo claramente al tautómero hidroxilado.

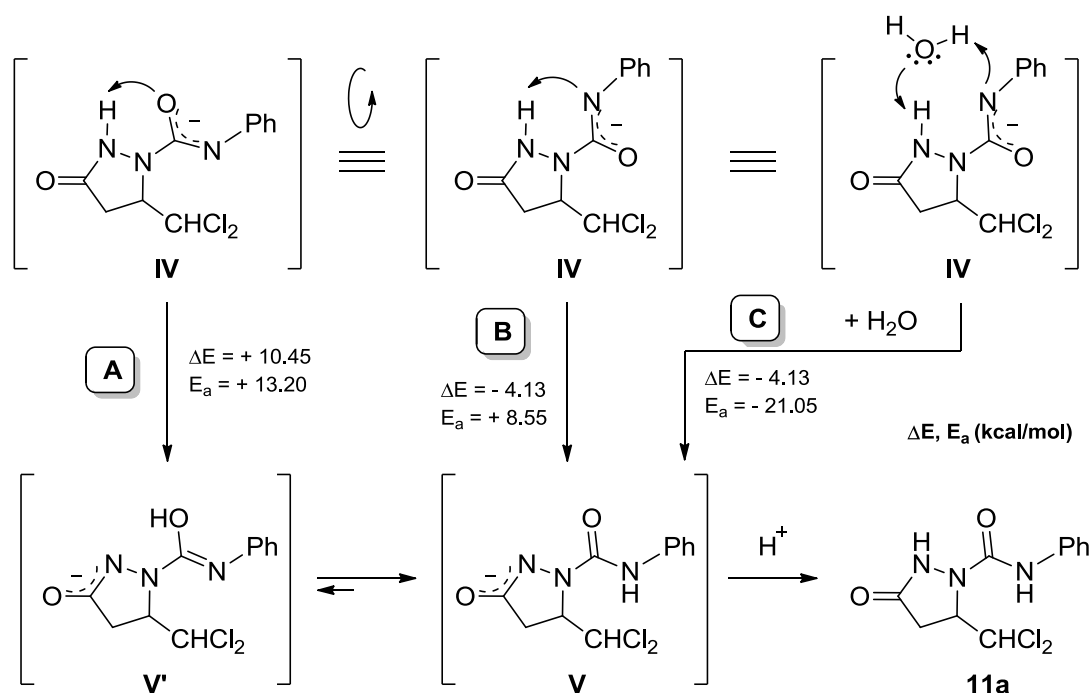
A la vista de estos buenos resultados, nos propusimos explorar la extensión de esta metodología intentando la preparación del tioderivado 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-tiona **12j** (esquema 3.32), utilizando en este caso fenilisotiocianato en vez de fenilisocianato. Sin embargo, los rendimientos conseguidos en las dos primeras etapas fueron muy bajos (33% y 17%, respectivamente). Además, los tioderivados intermedios correspondientes, **10j** y **11j**, presentaron una acentuada inestabilidad en disolución, por lo que la preparación de los productos **12j** resultó inviable.

Esquema 3.32 Propuesta de síntesis de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-tiona **12j**

CONCLUSIONES

Dos hechos experimentales nos han movido a realizar el estudio mecanístico recogido en este apartado. Por un lado, de la reducción electroquímica de los compuestos **10** no resultó la ciclación esperada, sino que dio lugar a los productos **11** a pesar de ser evidente la electrogeneración de diclorocarbonios asociada a la ruptura catódica de uno de los enlaces C–Cl del grupo triclorometilo, según un proceso global de dos electrones por molécula. Recordemos también que a continuación de la electrogeneración de dicho carbonión, y en contra de lo observado, lo lógico era que ocurriese una transferencia neta de su carga hacia el nitrógeno a través de un simple proceso ácido-base, llegándose así a un intermedio con dos centros de actividad opuesta (nucleófila en el N y electrófila en el grupo –CHCl₂), sobreviniendo por ello la ciclación mediante sustitución nucleófila interna. El otro hecho fundamental a considerar es que del tratamiento de los compuestos **11** con exceso de una base fuerte resultan directamente los productos ciclados **12** esperados, evidenciándose, esta vez sí, el tránsito por un intermedio de doble polaridad (nucleófila en el N y electrófila en el grupo –CHCl₂), en este caso proclive hacia la ciclación y en aparente contradicción con lo ocurrido en el proceso electroquímico. Afortunadamente, un estudio computacional pormenorizado de estos procesos, abarcando tanto la electrogeneración de intermedios como su evolución química ulterior, ha posibilitado llegar a firmes y coherentes conclusiones al respecto.

En primer lugar, tomando la 1-fenilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **10a** como compuesto modelo (esquema 3.27, pág. 158), estudiamos la electrogeneración del intermedio diclorocarbaniónico **III** y la subsiguiente transferencia de carga desde el carbono por desprotonación del nitrógeno ureídico. Así, una primera transferencia electrónica conduce al anión radical **I**, que rápidamente elimina un ion cloruro para dar una especie radical **II** que acepta otro electrón para dar el diclorocarbanión **III**. Este carbanión ataca de inmediato desprotonando al nitrógeno para dar un anión bidentado **IV** deslocalizado por resonancia. Llegados a este punto, tres rutas para la evolución química de **IV** han sido consideradas (esquema 3.33).



Esquema 3.33 Estudio computacional de tres rutas posibles para la evolución química del anión **IV**

Ruta A: En esta ruta se contempla un ataque intramolecular con participación del oxígeno, desprotonando al nitrógeno hidracídico para dar el intermedio **V'** que posteriormente tautomerizaría a amido dando la especie **V**. Finalmente, la protonación de **V** conduciría al producto **11a**. El estudio teórico es concluyente en que la conversión del anión **IV** en el **V'** es endotérmica en 10.45 kcal/mol con una energía de activación del orden 13.20 kcal/mol (figura 3.8, ruta A, pág. 166).

Ruta B: Esta ruta implica un planteamiento paralelo a lo señalado en la ruta A, pero siendo el nitrógeno el que actúa como centro básico y receptor protónico en vez del

oxígeno. En este caso la conversión del anión **IV** en el **V**, precursor del producto **11a**, es netamente exotérmica en 4.13 kcal/mol, con una energía de activación de sólo 8.55 kcal/mol (figura 3.8, ruta B, pág. 166).

Ruta C: Puesto que en el medio de reacción podrían existir trazas de agua, también se ha considerado el papel que desempeñaría una molécula de agua aproximándose al anión **IV**, encontrándose que la misma, más que interferir en su tránsito hacia **V**, actuaría de forma muy favorable y convergente con la ruta B. Así, la modelización de la interacción de **IV** con H₂O indica que ésta actuaría de una forma muy peculiar: sincrónicamente, el nitrógeno captaría un protón del agua a la vez que el oxígeno capturaría el protón hidracídico relativamente ácido. Por lo tanto, la conversión de **IV** en **V** sería facilitada por cualquier traza de agua que actuaría como catalizador y, por llegarse a la misma especie final, sería igualmente exotérmica en 4.13 kcal/mol, pero con la diferencia de que este proceso (participación del agua) estaría libre de energía de activación, presentando un profundo valle con un mínimo a -21.05 kcal/mol (figura 3.8, ruta C, pág. 166).

Este estudio viene a explicar por completo los resultados de la reducción electroquímica de **10a**, produciendo **11a** en vez de un producto de ciclación, ya que el carbanión electrogenerado **III** llevaría a otro anión intermedio **IV** que de inmediato se convertiría en el anión **V**, mucho más estable y sin ninguna posibilidad de provocar la ciclación. Dadas las condiciones electrolíticas (disolvente seco y electrolito anhidro), esta conversión ocurriría prioritariamente por la ruta **B**, aunque la ruta **C** también podría participar en cierto grado. Por otra parte, por sus connotaciones termodinámicas y cinéticas, mucho más desfavorables, hemos de excluir la cooperación de la ruta **A**.

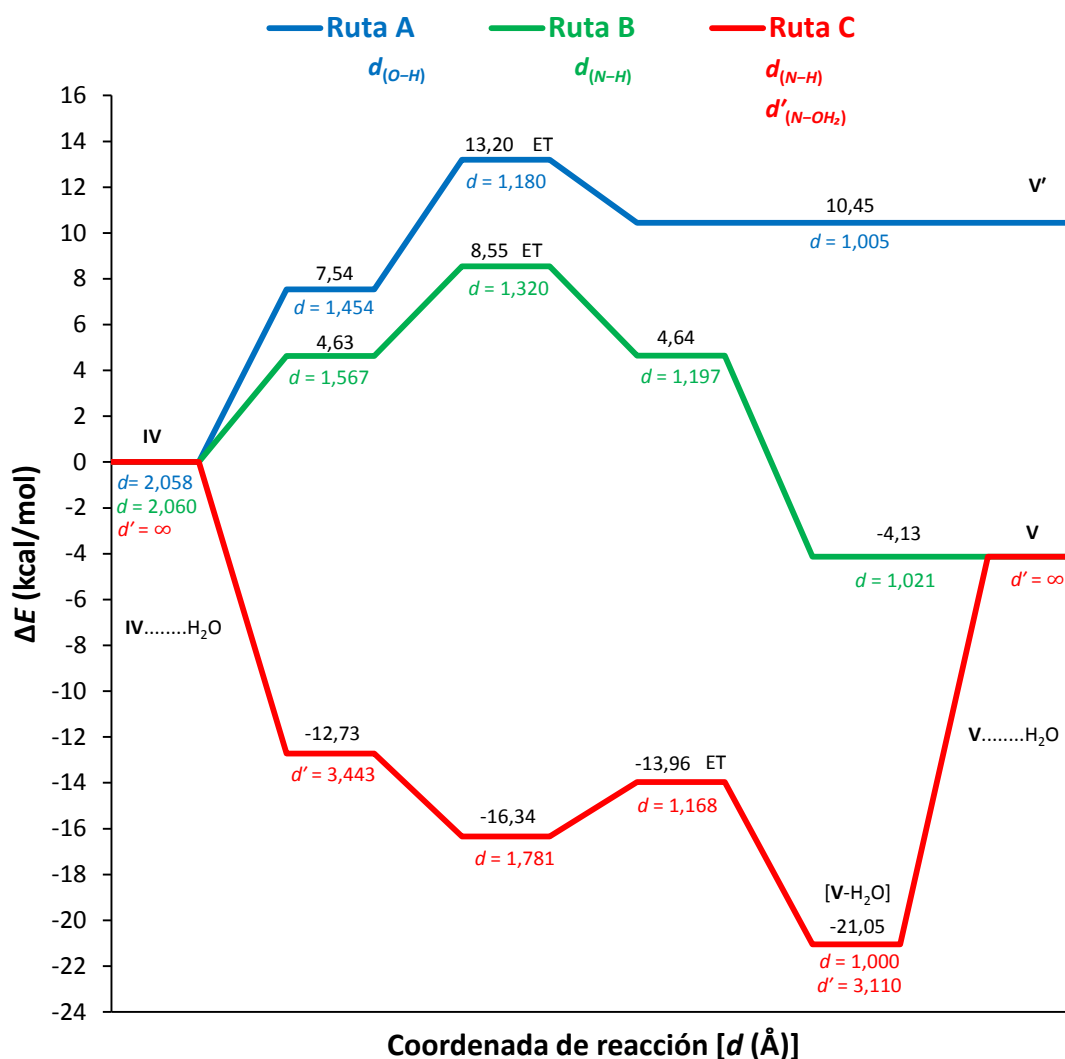


Figura 3.8 Perfiles de energía de la transformación de la especie **IV** en **V** y **V'**. ΔE = energías relativas (kcal/mol) respecto a los productos de partida en función de la coordenada de reacción (distancias interatómicas (Å))

Asimismo, queda totalmente aclarada la consecución, sólo por vía química, de los productos **12** (esquema 3.31, pág. 162), ya que la reacción de **11** con un primer equivalente de base llevaría a **V** por las mismas razones de estabilidad. Sin embargo, un segundo equivalente de base volvería a ionizar a **V** para dar **VI**, que ahora sí sería capaz de provocar la ciclación para llegar a **VII**, que por acción de un tercer equivalente de base experimentaría una β -eliminación de cloruro de hidrógeno para formar **VIII**, que a su vez reagruparía hacia **IX** para lograr una disposición electrónica mucho más estable (aromaticidad). Finalmente, tras la adición del donador protónico se originarían los productos finales **12**.

3.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL UTILIZANDO MÉTODOS DE FUNCIONAL DE DENSIDAD (DFT)

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Todos los cálculos se han llevado a cabo con Spartan'10 y 14 al nivel B3LYP/6-31G(d) de teoría.* Las estructuras de reactivos, intermedios, estados de transición, y productos fueron completamente optimizadas a dicho nivel de teoría. Los perfiles de energía en función de la distancia de aproximación de los correspondientes centros reactivos fueron obtenidos calculando las energías de todas las estructuras totalmente optimizadas (excepto por la restricción impuesta a la distancia de aproximación) que se generan a lo largo del perfil. En este proceso la optimización de cada nueva geometría tomaba como punto de partida la geometría previamente optimizada de la estructura anterior.

Cálculos de frecuencias fueron también llevados a cabo al mismo nivel de teoría que las optimizaciones de geometría con el fin de caracterizar los puntos estacionarios como mínimos locales (estructuras de equilibrio con todas las frecuencias reales), puntos de silla (estructuras de estados de transición (ET) con una frecuencia imaginaria), así como para obtener las correcciones de energía de orden cero (valores de ZPE) de las energías de activación. Las frecuencias obtenidas fueron también utilizadas para determinar los valores de las magnitudes termodinámicas de los distintos procesos. Finalmente, también se estudiaron trayectorias de reacción aplicando la metodología de coordenada de reacción intrínseca (IRC) a partir de las estructuras previamente determinadas de los estados de transición.

ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE LA FAMILIA DE COMPUESTOS 10

La estructura optimizada de **10a** (esquema 3.27, pág. 158) y su mapa de potencial electrostático (zonas de mayor densidad de carga negativa en rojo, y zonas

* En casos seleccionados hemos utilizado también la base de mayor tamaño 6-311++G(d,p) que incluye funciones de polarización y difusas. Puesto que los resultados fueron similares (aunque con un coste computacional mucho mayor) a los obtenidos con la base de menor tamaño, la mayoría de los cálculos fueron llevados a cabo al nivel B3LYP/6-31G(d).

deficitarias en azul) se muestra en la figura 3.9. Este compuesto presenta una afinidad electrónica moderada (0.96 eV), por lo que su potencial de reducción es relativamente elevado (intervalo de -1.4 a -1.6 V vs E.C.S).

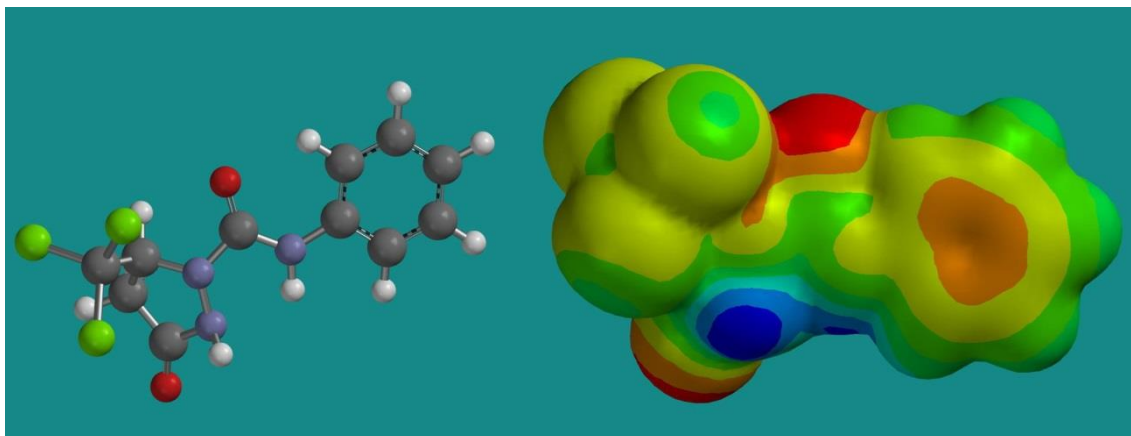


Figura 3.9 Estructuras optimizadas del precursor **10a** y su mapa de potencial electrostático

A su vez, la estructura del intermedio **I** y su correspondiente mapa de potencial se presentan en la figura 3.10. En esta figura se observa claramente que la toma de un electrón por la molécula de precursor provoca la salida de un átomo de Cl en forma de anión Cl^- lo que lleva a la formación del radical **II**.

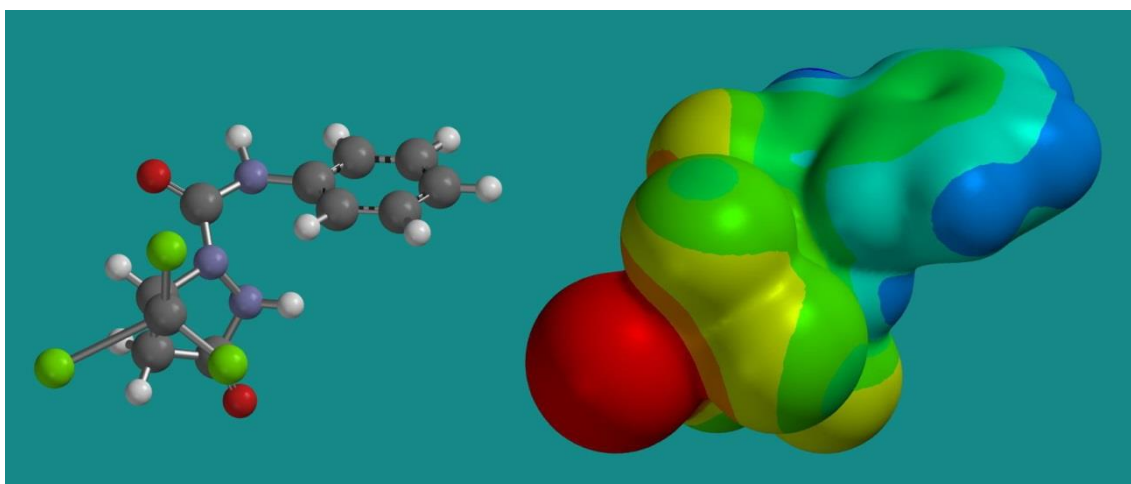


Figura 3.10 Estructuras optimizadas del intermedio **I** y su mapa de potencial electrostático

La estructura del radical **II** y su mapa de densidad de Spin se muestran en la figura 3.11, que indica la completa localización del electrón sobre el átomo de C del grupo $-\text{CCl}_2$. Este radical tiene una mayor afinidad electrónica que su precursor (2.40

eV), por lo que la toma del segundo electrón en el proceso de reducción resulta facilitada.

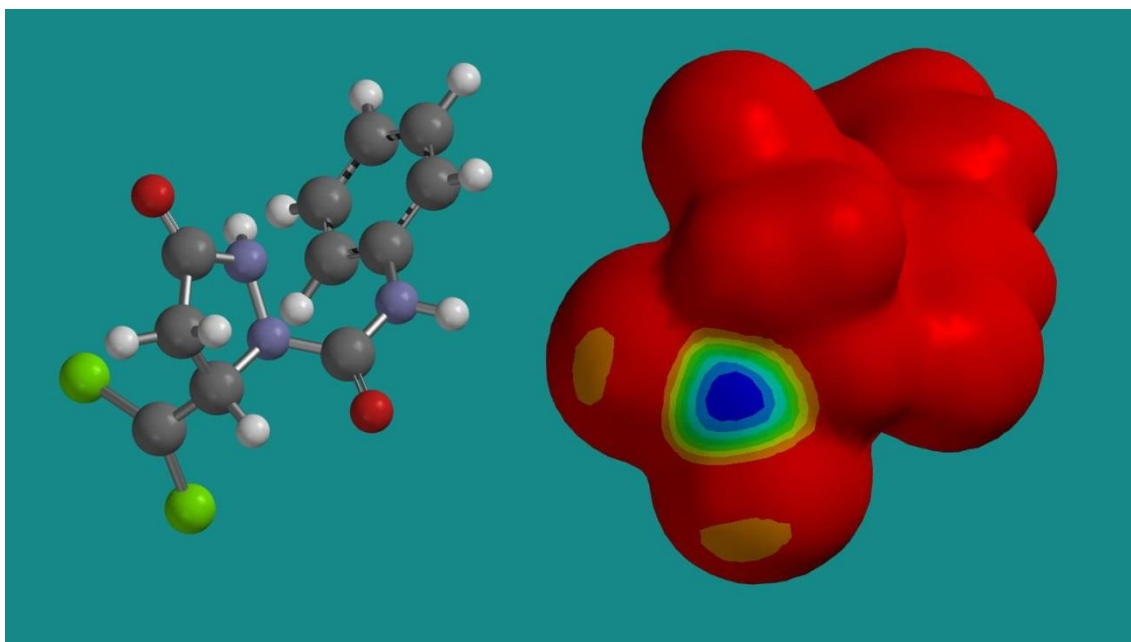


Figura 3.11 Estructuras optimizadas del radical intermedio **II** y su mapa de densidad de Spin

Tal proceso conduce a la formación del intermedio carbanión **III**, cuya estructura y mapa de potencial se muestran en la figura 3.12. En esta figura se observa que la densidad de carga electrónica negativa del carbanión **III** queda claramente localizada en torno al C del grupo $-CCl_2$. Además, la estructura optimizada de este carbanión revela que el C del grupo $-CCl_2$ se encuentra enfrentado al H del grupo $-NH$ (átomos C y H unidos por la línea amarilla en la figura 3.12), y a una distancia relativamente próxima (1.766 Å). Esto sugiere que la migración de dicho H al átomo de C podría tener lugar fácilmente mediante un proceso intramolecular con una baja (o nula) energía de activación que llevaría a la formación de una estructura aniónica más estable.

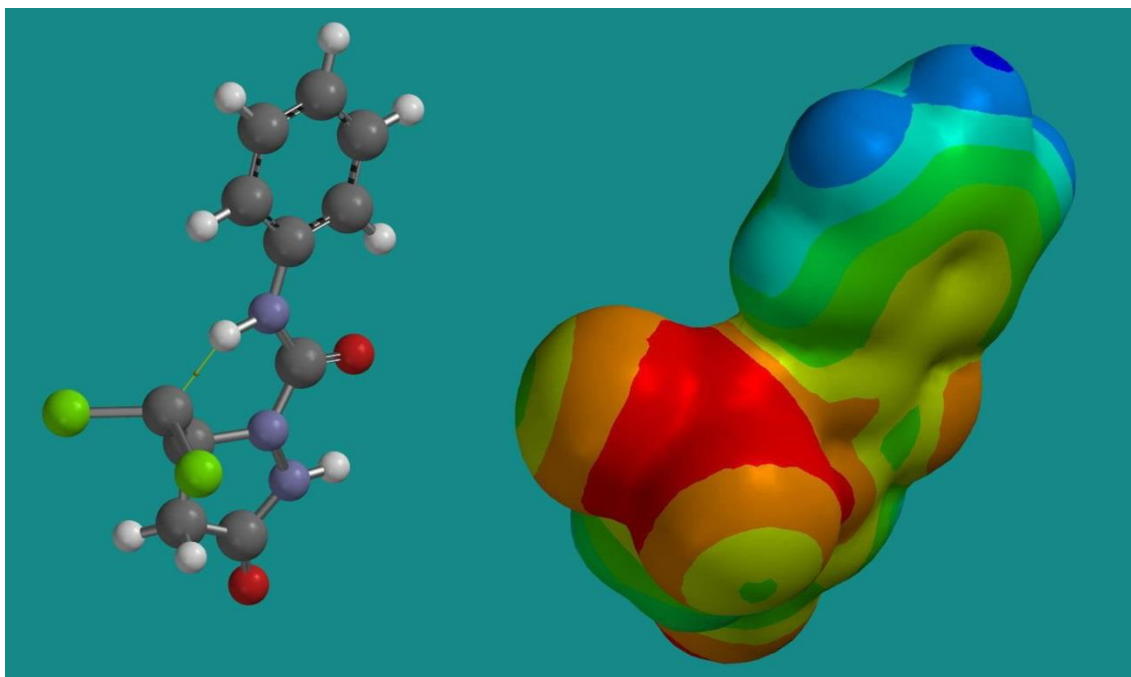


Figura 3.12 Estructuras optimizadas del carbanión **III** y su mapa de densidad de potencial electrostático

Para comprobar esta hipótesis hemos determinado el estado de transición de la transformación del carbanión **III** a la forma aniónica **IV**. Ambas estructuras se muestran en la figura 3.13. En esta figura se observa que la estructura del ET (caracterizada sin ambigüedad por presentar una frecuencia imaginaria) es muy parecida a la del carbanión **III** de partida (ver figura 3.12), si bien la distancia C–H como era de esperar ha disminuido (1.553 Å). Pero además de tener estructuras muy parecidas ambas especies están también muy próximas en energía ($\Delta E = 0.23$ kcal/mol), indicando que el carbanión **III** debe ser una estructura altamente reactiva, con las características de un estado de transición, y que la transformación de **III** en **IV** debe ser exotérmica (postulado de Hammond). Por su parte, el anión **IV** es claramente una estructura de equilibrio pues no presenta frecuencias imaginarias. También, si consideramos los valores de los parámetros termodinámicos del proceso **III** \rightarrow ET \rightarrow **IV**, estos confirman lo expuesto anteriormente puesto que, efectivamente, la transformación tiene lugar sin energía de activación ($E_a = -3.6$ kcal/mol incluyendo correcciones ZPE), que es exotérmica ($\Delta H = -18.8$ kcal/mol), y espontánea ($\Delta G = -19.3$ kcal/mol). Además, las estabilidades relativas de **III** y **IV** están abiertamente a favor de la forma **IV** pues $\Delta E = -20.8$ kcal/mol. La dinámica de la transformación anterior ha sido ilustrada en una película incluida como material suplementario.

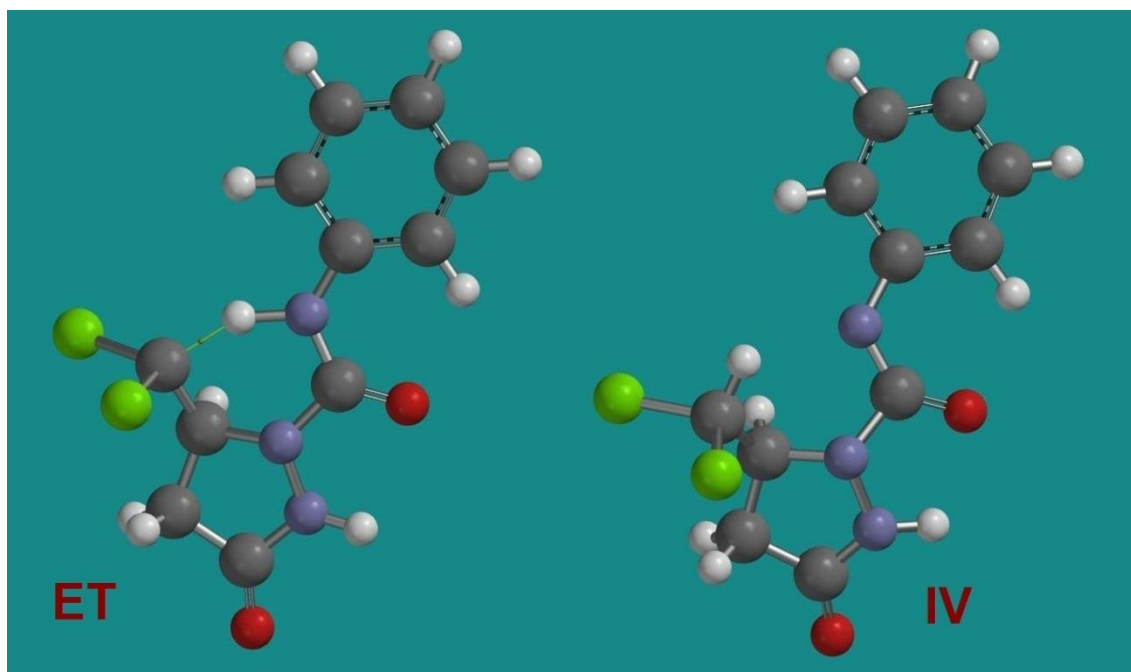


Figura 3.13 Estructuras optimizadas de ET (estado de transición) y del anión IV

Finalmente, es interesante resaltar que el anión **IV** tiene tres ángulos de torsión por lo que esta especie puede existir en distintas formas conformacionales que se obtienen por rotación de los enlaces de sus ángulos de torsión. En la figura 3.14 se muestra la estructura de **IVa**, sus ángulos de torsión, y el conformero **IVb** que resulta por rotación en torno al enlace C–N del ángulo de torsión **2**. Las estabilidades relativas de estos dos conformeros son muy parecidas ($\Delta E = 0.3$ kcal/mol) por lo que pueden existir en equilibrio. Como veremos, estos conformeros juegan un papel importante para explicar los mecanismos que se exponen en la sección siguiente.

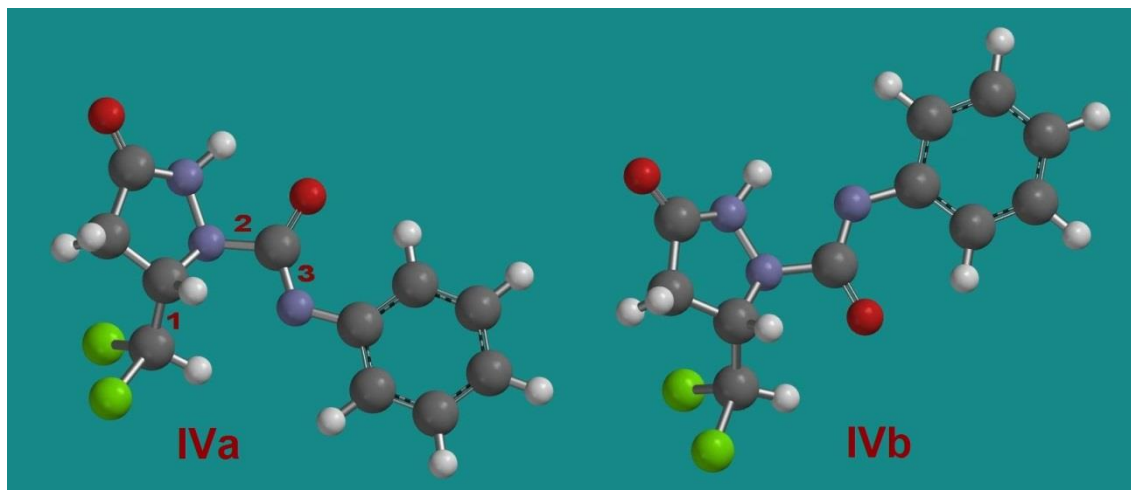


Figura 3.14 Estructuras optimizadas del anión **IVa** con sus tres ángulos de torsión y del conformero (**IVb**) obtenido por rotación en torno al enlace C–N del ángulo de torsión **2**

MECANISMOS Y TRAYECTORIAS DE REACCIÓN DE LA TRANSFORMACIÓN DE LA ESPECIE ANIÓNICA **IV** EN LA ESPECIE ANIÓNICA **V**, PRECURSOR DE **11a**

Según el esquema 3.33 (pág. 164) la especie aniónica **IV** se transforma en la correspondiente especie **V** que por protonación conduciría al compuesto **11a**. En esta sección estudiaremos desde un punto de vista computacional los posibles mecanismos y rutas de reacción de dicha transformación.

Ruta A: transformación intramolecular de **IV** en **V** a través del intermedio **V'**

Esta ruta tiene lugar por vía intramolecular de forma que **IV**, por desprotonación del nitrógeno hidracídico, lleva a la especie **V'** que posteriormente tautomeriza a amido dando la especie **V** (esquema 3.33, pág. 164). Esta transformación debe estar gobernada por la etapa previa a la tautomerización de **V'**, es decir, por la reacción intramolecular **IV** → **V'**.

Para confirmar este hecho hemos seguido dos procedimientos. En el primero hemos procedido a calcular el perfil de distancia entre el H que emigra desde el átomo de N hacia el átomo de O para formar el enlace O–H del anión **V'**. Para ello se calculan las energías de las estructuras completamente optimizadas (salvo por la restricción impuesta a la distancia O–H) a lo largo del perfil de energía. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 3.15. En esta figura se observa que partiendo de la estructura de equilibrio **IVa** ($d_{O-H} = 2.058 \text{ \AA}$), la transformación progresa por la migración del

átomo de H hacia el O, lo que acorta la distancia entre ellos. Este proceso lleva asociado un incremento de energía del sistema hasta llegar al estado de transición ($d_{O-H} = 1.180 \text{ \AA}$). A partir de este punto el perfil disminuye en energía hasta llegar a la estructura de equilibrio de **V'** ($d_{O-H} = 1.005 \text{ \AA}$). El aumento de energía que aparece a la distancia de $d_{O-H} = 0.970 \text{ \AA}$ refleja simplemente la repulsión internuclear entre dichos núcleos una vez superada la distancia de equilibrio. A efectos ilustrativos, las estructuras de las tres entidades representativas del proceso, **IVa**, ET, y **V'** se muestran en dicha gráfica. Es interesante resaltar que los perfiles de este tipo, con un solo grado de libertad (en este caso la distancia O-H), son relativamente fáciles de calcular y permiten obtener directamente conclusiones útiles. Por ejemplo, la estructura del máximo de energía debe corresponder al estado de transición, y el hecho de que la energía del producto final sea mayor que la del reactivo de partida indica que las estabildades relativas están a favor del reactivo y no del producto. También apunta (aunque para ello se precisa la determinación de ΔH como se hace más adelante) a que la correspondiente transformación es endotérmica.

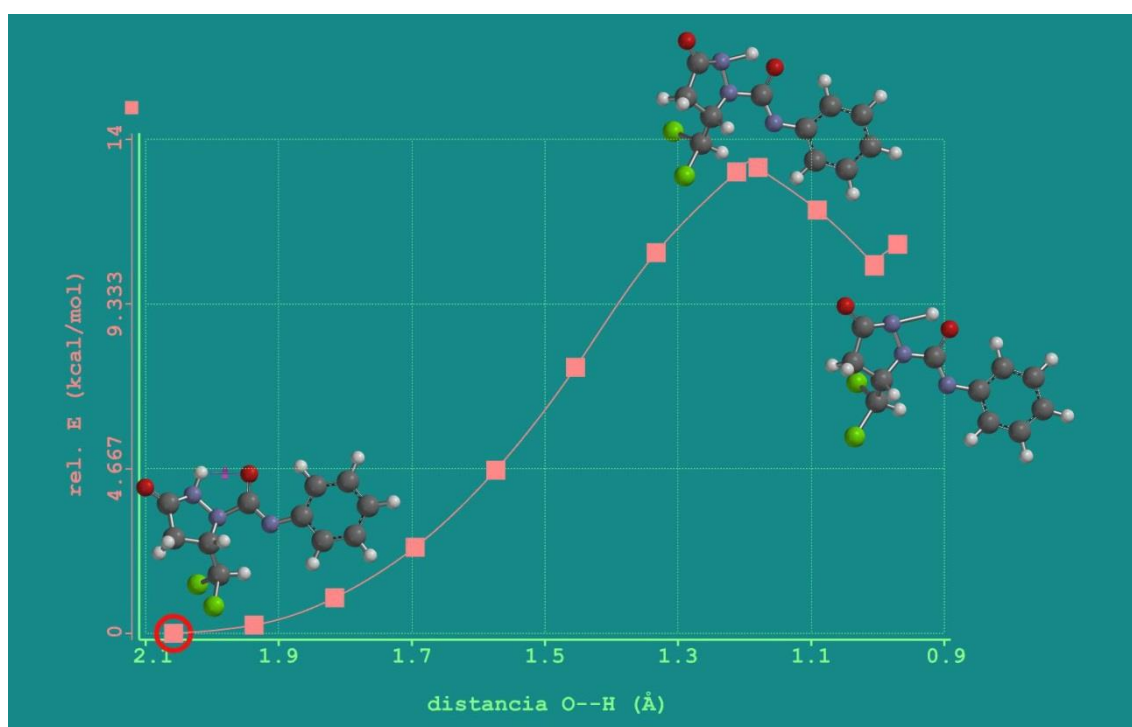


Figura 3.15 Perfil de distancia-energía de la transformación de **IVa** en el anión **V'**. Las estructuras que aparecen (izquierda a derecha) son **IVa**, ET y **V'**

El segundo procedimiento que hemos adoptado ha sido la determinación precisa de la estructura del estado de transición. Como se ha discutido anteriormente el máximo del perfil de energía correspondería a dicha estructura. El problema, es que el perfil se construye incrementando la distancia (o aquella variable geométrica con la que se trabaje), y si el incremento no es lo suficientemente pequeño podemos pasar por alto dicha estructura. En cualquier caso, la estructura más próxima al máximo será una buena estimación del ET y podremos utilizarla como geometría de entrada en algoritmos específicos para la determinación de ETs. Nosotros hemos seguido este procedimiento que nos ha permitido encontrar el ET y confirmar que dicha estructura presenta una única frecuencia imaginaria. Una vez determinado el ET, la determinación de la energía de activación es inmediata y, además, también podemos llevar a cabo un cálculo IRC del progreso de la reacción en función de su coordenada de reacción que en este caso, según hemos visto anteriormente, es la distancia O–H. Para este cálculo fueron optimizadas 40 estructuras, 20 en la zona ascendente de la curva de energía (**IVa** → ET), y 20 en la zona descendente (ET → **V'**). Los resultados obtenidos se muestran en la figura 3.16. En esta figura se observa que partiendo de la estructura de equilibrio de **IVa** ($d_{O-H} = 2.058 \text{ \AA}$), la transformación progresa por la migración del átomo de H hacia el O, lo que lleva asociado un incremento de la energía del sistema hasta llegar al estado de transición ($d_{O-H} = 1.180 \text{ \AA}$) para finalmente disminuir hasta alcanzar **V'**. Obsérvese, sin embargo, el diferente comportamiento de la curva IRC al principio y al final del proceso. En las primeras etapas la distancia O–H se incrementa significativamente, mientras que por el contrario la distancia del H al átomo de N con el que formaba enlace apenas se modifica. En otras palabras, el átomo de N ofrece una gran resistencia a perder el H. Por ello, a medida que la distancia O–H se incrementa, la estructura molecular reacciona minimizando dicho cambio pero sin poder evitar que se produzca un aumento de energía. En las últimas etapas, por el contrario, la distancia O–H apenas se modifica mientras que la distancia N–H se incrementa de forma notable. Esta conducta viene determinada porque en este caso la estructura del ET está próxima a la del producto final y, por tanto, la variación de energía es pequeña y se corresponde con el incremento de la distancia N–H y la relajación del sistema para alcanzar su mínimo local (la estructura **V'**). Las principales estructuras **IVa**, ET, y **V'** se muestran en la gráfica. Finalmente, cabe indicar que un

análisis de las figuras 3.15 y 3.16 revela la correspondencia de los resultados obtenidos con ambos procedimientos, perfil de energía y curva IRC.

Por lo que respecta a los valores calculados de los parámetros termodinámicos de la transformación, los valores obtenidos son: $E_a = 10.6$ kcal/mol (incluyendo correcciones ZPE), $\Delta H = 10.1$ kcal/mol, $\Delta G = 10.1$ kcal/mol, mientras que sus estabildades relativas están a favor de la forma **IVa** pues $\Delta E = 10.4$ kcal/mol. Además, y puesto que la reacción es endotérmica, la estructura del estado de transición, de acuerdo con el postulado de Hammond, debe ser más parecida a la del producto final del proceso como se evidencia en las figuras 3.15 y 3.16. Como material suplementario se incluye una película para ilustrar la dinámica de los cambios estructurales que tienen lugar durante esta transformación.

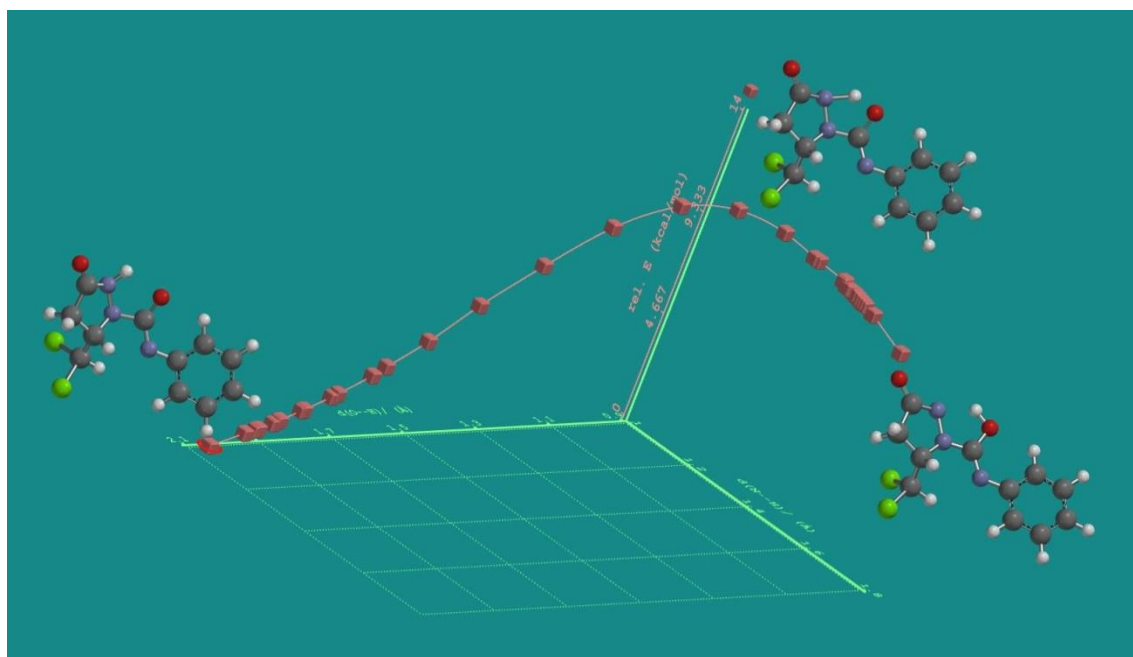


Figura 3.16 IRC de la transformación de **IVa** en el anión **V'**. Las estructuras que aparecen (izquierda a derecha) son **IVa**, ET y **V'**

Ruta B: transformación intramolecular directa de IV en V

En esta ruta la desprotonación del nitrógeno hidracídico tiene como receptor del átomo de H el nitrógeno básico en vez del oxígeno. Por esta razón, y si tenemos en cuenta la disposición estructural de los conformeros **IVa** y **IVb** (ver figura 3.14), resulta claro que la especie participante debe ser **IVb** en vez de **IVa**.

Para confirmar este hecho hemos procedido de forma similar al caso anterior, calculando en primer lugar el perfil de energía resultante de la migración del H desde el nitrógeno hidracídico hacia el átomo de N básico. Las energías de las estructuras completamente optimizadas (salvo por la restricción impuesta a la distancia N(básico)-H) se muestran en la figura 3.17. En esta figura se parte de la estructura de equilibrio de **IVb** ($d_{N-H} = 2.058 \text{ \AA}$), y la transformación progresa por la migración del átomo de H hacia el N básico. Este proceso lleva asociado un incremento de la energía del sistema hasta llegar al estado de transición ($d_{N-H} = 1.320 \text{ \AA}$). A partir de este punto el perfil disminuye en energía hasta llegar a la estructura de equilibrio de la forma aniónica **V** ($d_{N-H} = 1.021 \text{ \AA}$). El aumento de energía que aparece a $d_{N-H} < 1.021 \text{ \AA}$ corresponde a la repulsión internuclear entre ambos núcleos una vez superada la distancia de equilibrio. Las estructuras de las tres especies representativas del proceso, **IVb**, ET, y **V** están insertadas en la gráfica.

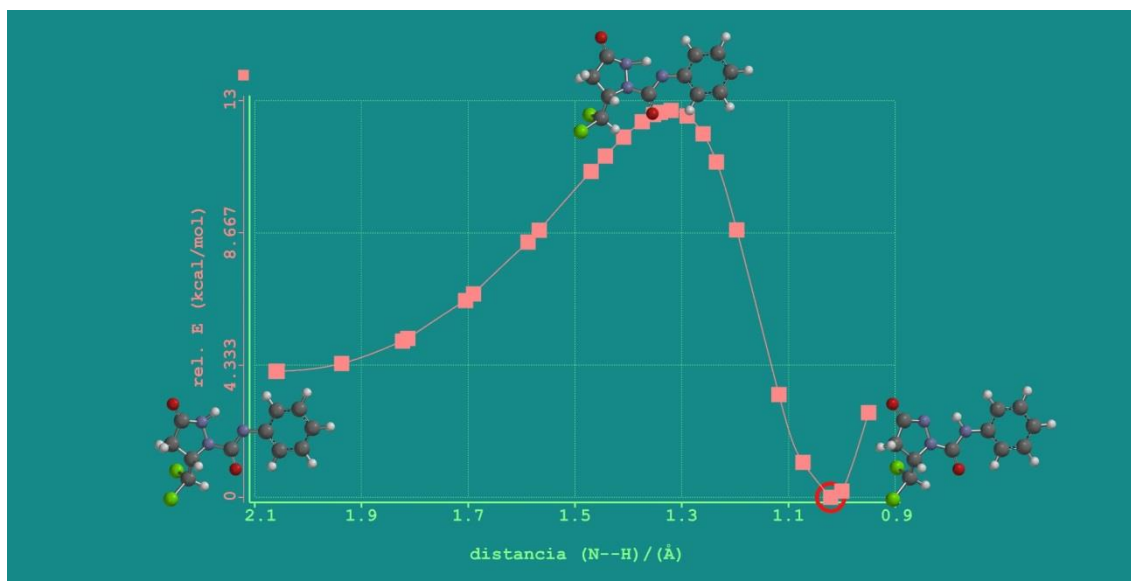


Figura 3.17 Perfil energía vs distancia N(básico)-H de la transformación intramolecular de **IVb** en **V**. Las estructuras que aparecen (izquierda a derecha) son **IVb**, ET y **V**

También, y tomando como punto de partida la estructura del máximo del perfil de energía en la figura 3.17, hemos determinado la estructura del estado de transición del proceso **IVb** → ET → **V**. Una vez determinado el ET hemos llevado a cabo un cálculo IRC del progreso de la reacción en función de su coordenada de reacción, que en este caso es la distancia entre el H que emigra desde el átomo de N hidracídico hacia el átomo de N básico para formar el nuevo enlace N-H. Los resultados obtenidos y las

tres estructuras representativas de la transformación se muestran en la figura 3.18, donde aparece representada la energía del sistema frente a la distancia del H a ambos átomos de N, el ácido y el básico. Por lo que respecta a los valores de los parámetros termodinámicos de la transformación éstos son: $E_a = 5.8$ kcal/mol (incluyendo correcciones ZPE), $\Delta H = -3.7$ kcal/mol, $\Delta G = -3.9$ kcal/mol, mientras que sus estabilidades relativas están a favor de la forma aniónica **V** pues $\Delta E = -4.1$ kcal/mol. En resumen, esta ruta es mucho más favorable que la anterior puesto que su energía de activación es menor y, además, la reacción es exotérmica y espontánea. Como material suplementario se incluye una película para ilustrar la dinámica de los cambios estructurales que tienen lugar durante esta transformación.

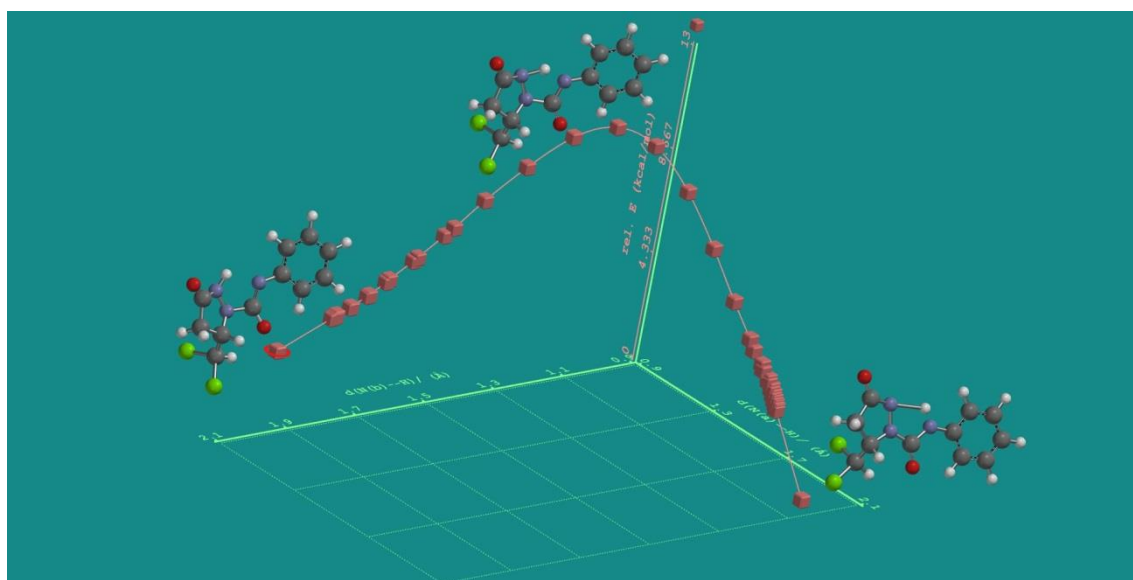


Figura 3.18 IRC de la transformación intramolecular de **IVb** en **V**. Las estructuras que aparecen (izquierda a derecha) son **IVb**, ET y **V**

Ruta C: transformación intermolecular de **IV en **V** catalizada por H_2O**

Si tenemos en cuenta en el medio de reacción pueden existir trazas de agua, hemos considerado conveniente llevar a cabo un estudio de la influencia que tendría la presencia de H_2O actuando como posible catalizador para facilitar la transferencia protónica desde el N hidracídico al N básico. Desde un punto de vista computacional este problema es mucho más complejo que el planteado en las dos rutas anteriores, ya que éstas transcurrían por vía intramolecular y la elección de la coordenada de reacción no presentaba dificultades. Sin embargo, ahora la ruta es intermolecular y debemos considerar la interacción de dos especies distintas en función de la distancia

que las separa. Y el primer problema que se plantea es escoger la zona de aproximación, pues la energía del sistema no va a ser la misma si, dada una cierta orientación de **IVb**, la aproximación del H₂O tiene lugar frontalmente, lateralmente, por arriba o por abajo. En nuestro caso, y teniendo en cuenta el papel que va a jugar la molécula de H₂O, podemos suponer que este reactivo se va a aproximar por la zona situada entre ambos átomos de N, el hidracídico y el básico. Una vez seleccionada la región de aproximación el siguiente punto a considerar es escoger una distancia de partida a partir de la cual se aproximan ambas especies. Lo ideal sería que esta separación inicial fuese infinita, pues a esta distancia no hay interacción entre ambas moléculas, y obtener el perfil de energía a medida que se aproximan. Como en la práctica esto no es posible, hemos procedido de la forma siguiente: a) la suma de las energías de **IVb** y del H₂O, calculadas por separado, se ha considerado la energía del sistema cuando no hay interacción entre ellas. Este valor se ha tomado como referencia para calcular la energía relativa del sistema a medida que ambos reactivos se aproximan y se ha situado arbitrariamente a una distancia de 4.0 Å; b) la distancia de partida a partir de la cual hemos calculado el perfil de energía ha sido 3.5 Å que es una distancia razonable puesto que la actuación del H₂O en la transferencia protónica tendrá lugar cuando **IVb** y el H₂O se encuentren a una distancia bastante menor.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 3.19. La interacción del H₂O con **IVb** se traduce en una disminución gradual de la energía del sistema, pues incluso cuando la separación entre **IVb** y el H₂O es relativamente grande, $d_{N(b)-H} = 3.5 \text{ \AA}$, encontramos que $\Delta E = -12.5 \text{ kcal/mol}$ respecto al valor obtenido cuando no hay interacción. Si la separación entre ambas especies se hace todavía menor, la energía continúa disminuyendo de forma gradual hasta valores de $d_{N(b)-H} \approx 2 \text{ \AA}$. A partir de esta distancia la disminución de energía es más acusada y se alcanza un mínimo ($\Delta E = -16.4 \text{ kcal/mol}$) a $d_{N(b)-H} = 1.730 \text{ \AA}$ debido a la estabilización del sistema por la formación de un puente de hidrógeno entre el N básico y uno de los átomos de H del H₂O. A partir de este punto, y conforme disminuye la distancia $d_{N(b)-H}$, la energía aumenta hasta alcanzar un estado de transición a $d_{N(b)-H} = 1.168 \text{ \AA}$ ($\Delta E = -6.4 \text{ kcal/mol}$), y una energía de activación respecto a la especie estabilizada con puente de hidrógeno de 3.0 kcal/mol (incluyendo correcciones ZPE). La estructura del ET revela que la

transferencia protónica tiene lugar no por migración de H hidracídico al N básico, sino de una manera concertada por migración del H unido por puente de H al N básico al mismo tiempo que el H hidracídico migra hacia el átomo de O del H₂O. Una vez pasado el ET la transferencia protónica se acelera y se completa la formación del producto final **V**. Este último proceso va acompañado por una gran disminución de energía, lo que se traduce en la presencia de un profundo mínimo ($\Delta E = -21.4$ kcal/mol) al que contribuye sin duda la presencia del H₂O que estabiliza la especie **V** resultante. En la película incluida como material suplementario se ilustra mucho más claramente este mecanismo de actuación, y en ella se pone de manifiesto que durante la transferencia protónica el H₂O mantiene su estructura prácticamente inalterada, por lo que su mecanismo de actuación se asemeja a un proceso de bombeo que trasvasa átomos de H de un átomo de nitrógeno a otro. Finalmente, el proceso se completaría con el alejamiento de la molécula de H₂O de **V**, lo que haría aumentar la energía del sistema hasta que se alcanzase el valor $\Delta E = -4.1$ kcal/mol, situación que se produciría cuando la separación entre ambas especies fuese muy grande y la energía del sistema fuese simplemente equivalente a la diferencia de energía entre las especies **V** y **IVb**. En todo caso, uno de los aspectos más destacables de la figura 3.19 es que todo el perfil se mantiene energéticamente por debajo del punto de partida (energía de **IVb** y del H₂O en ausencia de interacción), por lo que la transformación **IVb** \rightarrow **V** catalizada por H₂O resulta más eficiente que en las rutas anteriores.

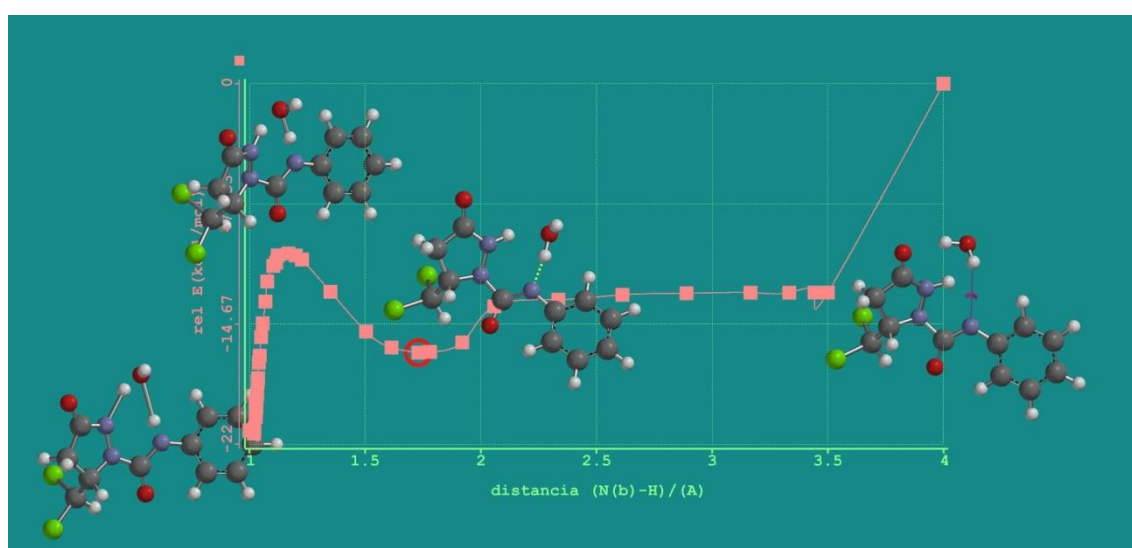


Figura 3.19 Perfil de la transformación intermolecular de **IVb** en **V** catalizado por H₂O. Las estructuras (izquierda a derecha) son **V**, ET, **IVb** estabilizado por puente H, y **IVb**

Para confirmar las conclusiones anteriores se ha llevado un cálculo IRC teniendo en cuenta la presencia de H₂O desde la estructura de **IVb** (a partir de la distancia donde se produce la formación de enlace por puente de hidrógeno) hasta la estructura final **V**, pasando por el estado de transición. Los resultados se muestran en la figura 3.20 en la que se ha representado la variación de energía en función de la distancia de los átomos de H que migran hacia el átomo de O (en la molécula de H₂O) y hacia el N básico en **V**. La comparación y acuerdo entre los resultados de las figuras 3.19 y 3.20 avalan el procedimiento de actuación del H₂O en el mecanismo propuesto. Por último, y aunque no es el objeto de esta memoria, cabe especular si el eficiente mecanismo de bombeo propuesto para la actuación del H₂O resultaría también aplicable a otros procesos en los que hubiese transferencia protónica catalizados por este reactivo.

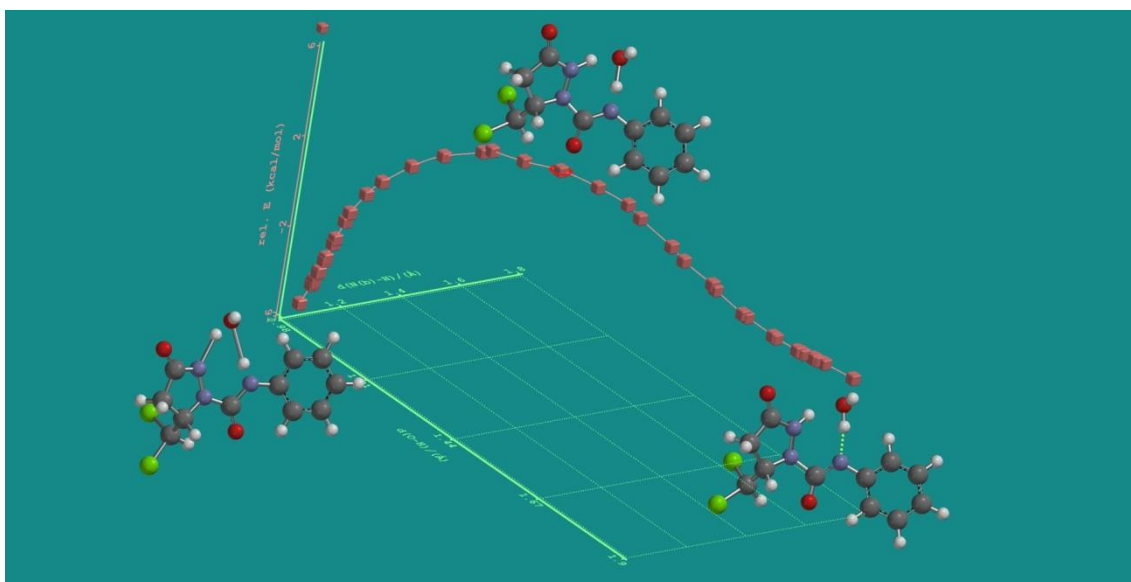


Figura 3.20 IRC de la transformación intermolecular de **IVb** en **V** catalizado por H₂O. Las estructuras (izquierda a derecha) son **V**, ET, y **IVb** estabilizado por puente H

Un esquema que ilustra de forma resumida las principales conclusiones discutidas previamente para las tres rutas de reacción propuestas se muestra en la figura 3.8 (pág. 166) donde se ha representado el balance energético de las especies más representativas de cada ruta frente a las respectivas coordenadas de reacción. Por simplicidad, el balance de energía se presenta como ΔE y se refiere siempre a los reactivos de partida. Por su parte, la coordenada de reacción representa simplemente el progreso de la transformación de los reactivos en productos.

3.4 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS

3.4.1 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA

En la figura 3.21 se indican los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento características de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**.

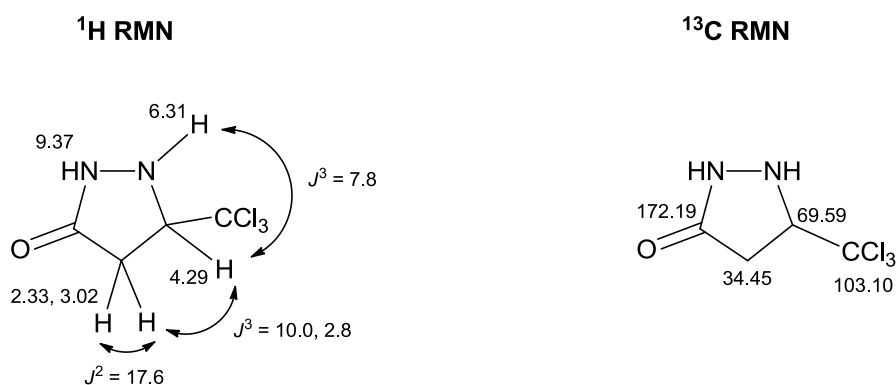
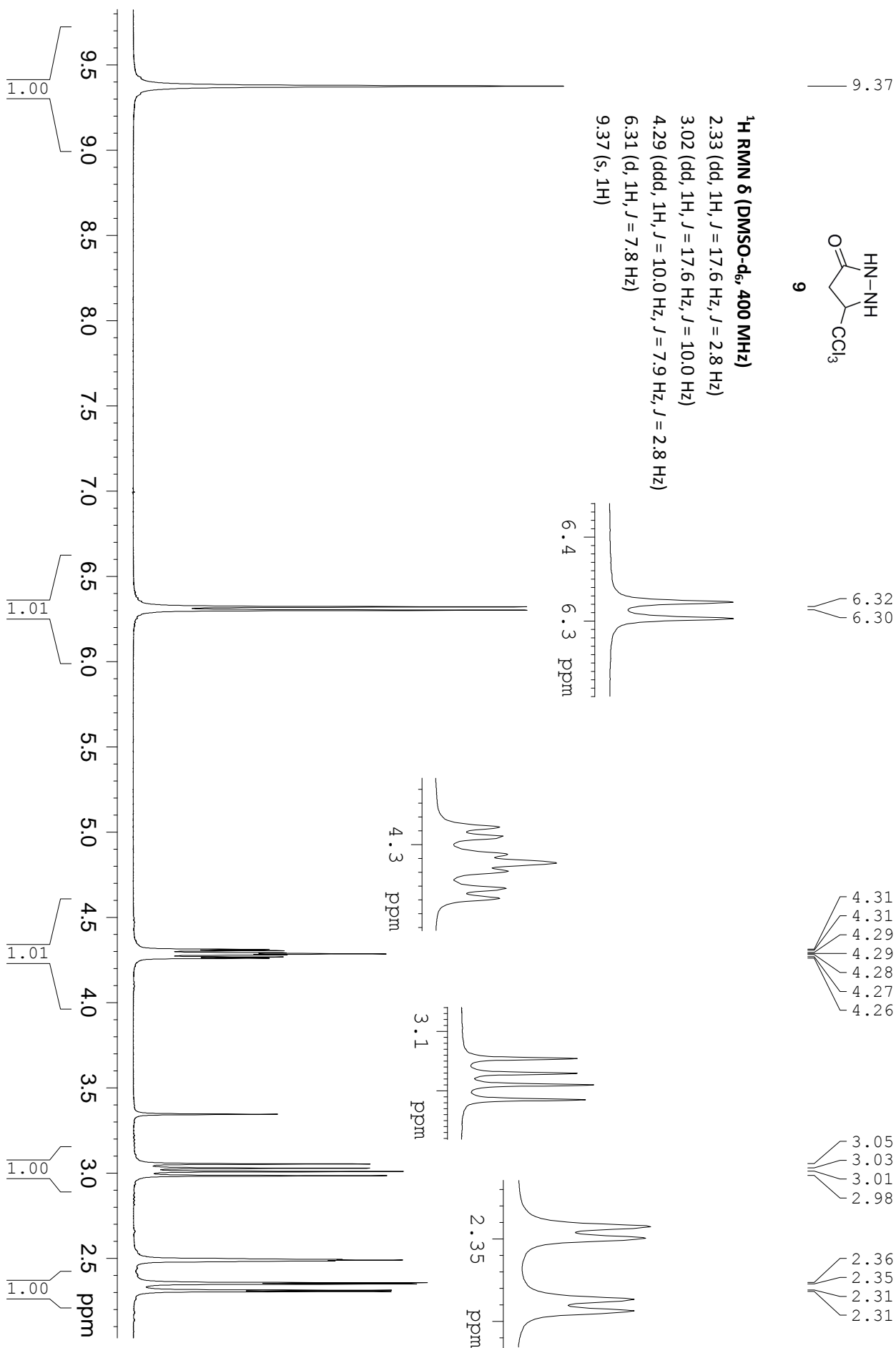


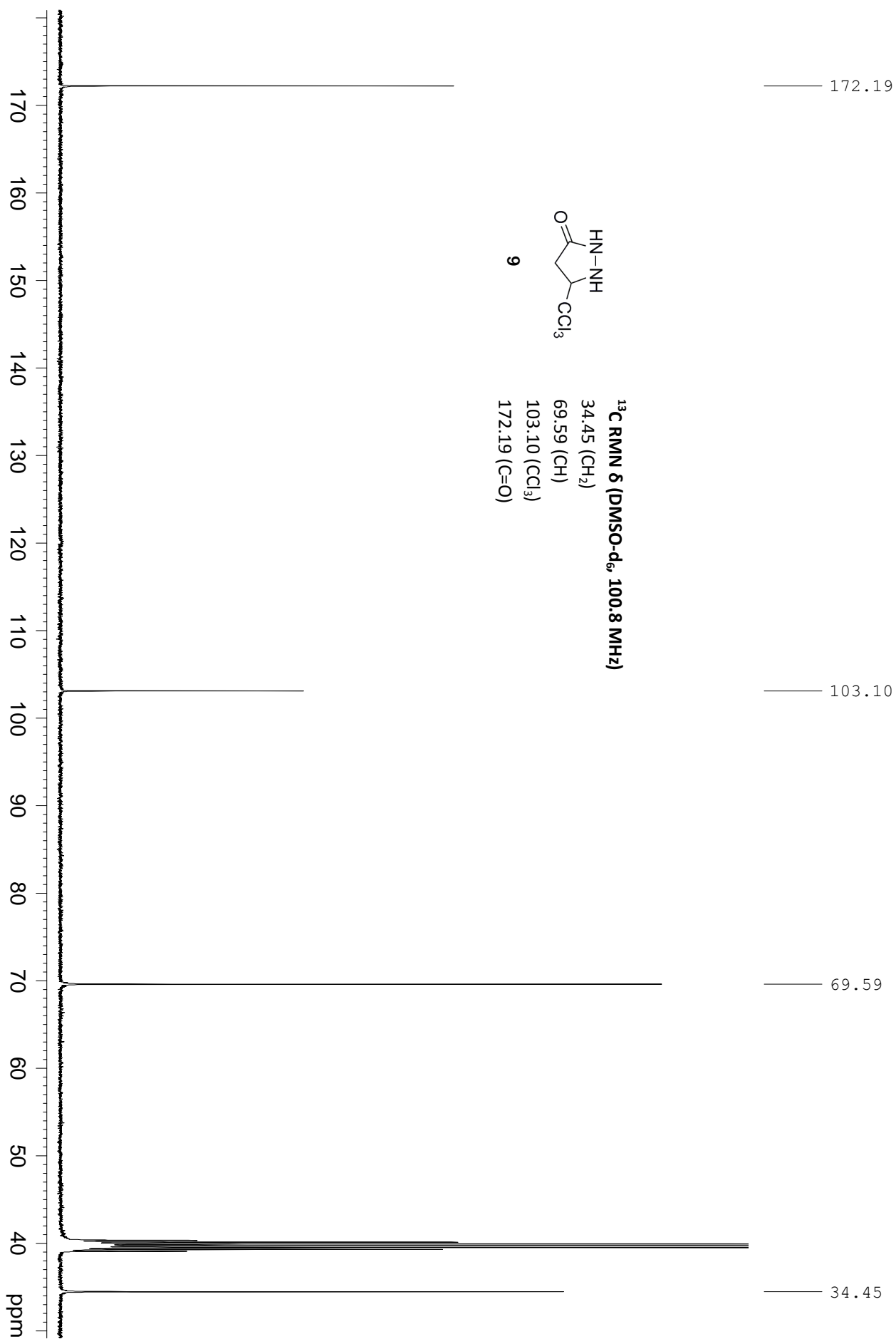
Figura 3.21 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **9** [δ (ppm), J (Hz)]

En el espectro de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$. Su perfil isotópico concuerda con lo esperado para este grado de polihalogenación.

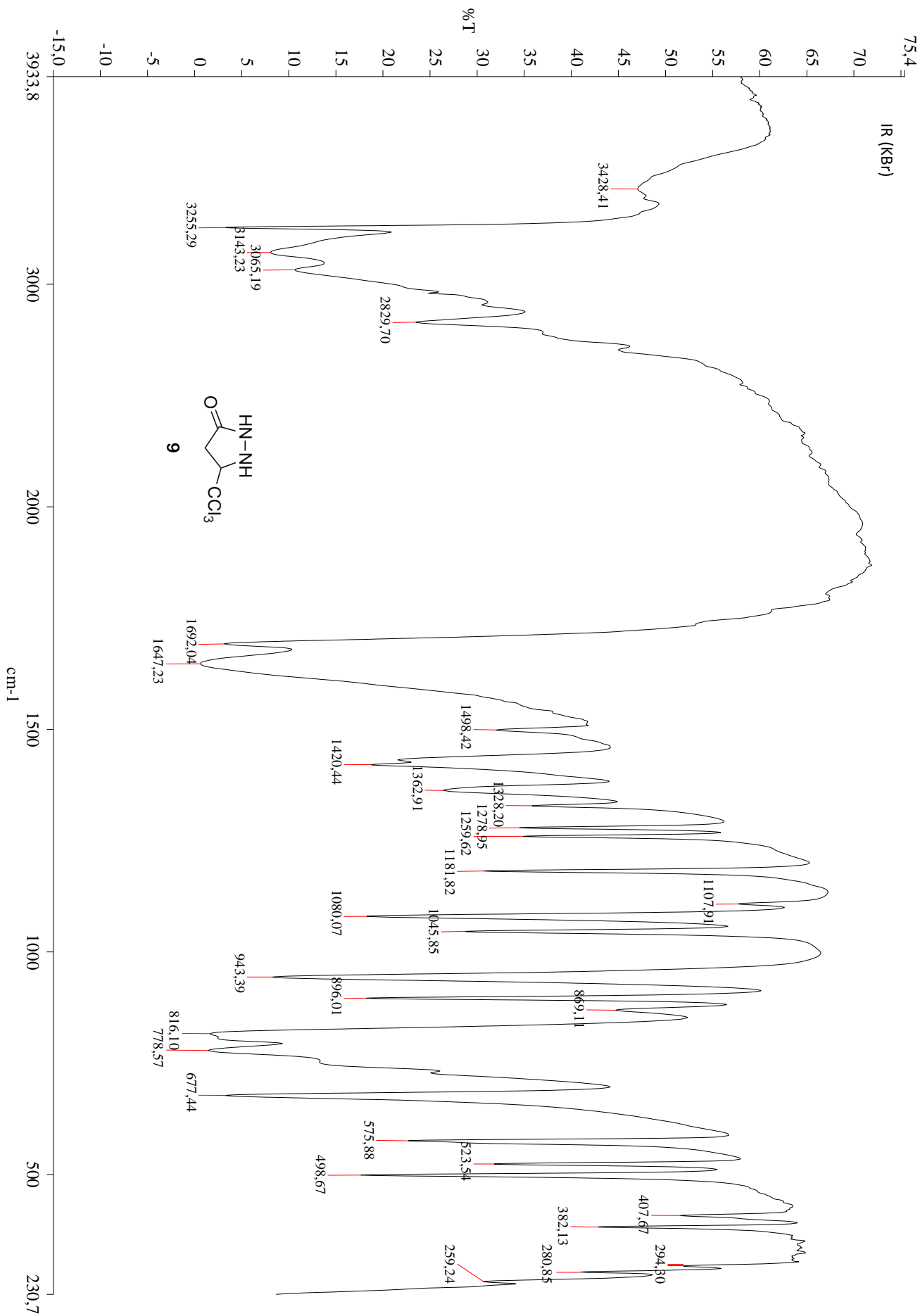
En el espectro de IR se observan las bandas características de los dos grupos N-H en el rango $3065\text{-}3255\text{ cm}^{-1}$. Aparece también la banda de absorción del grupo triclorometilo en el intervalo $778\text{-}816\text{ cm}^{-1}$. Asimismo se aprecia la banda característica de C=O en el rango $1647\text{-}1692\text{ cm}^{-1}$.

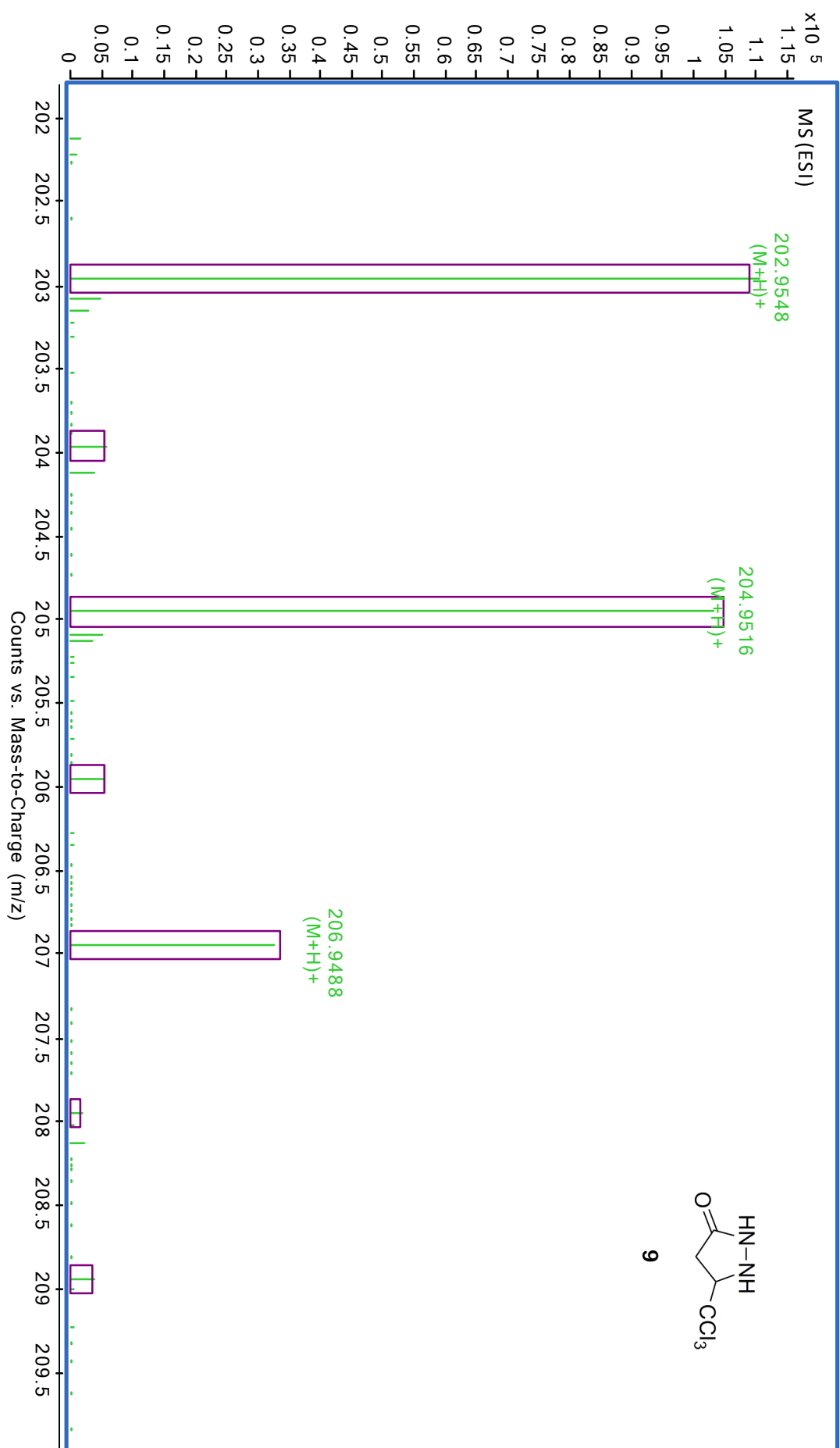
Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de **9**.





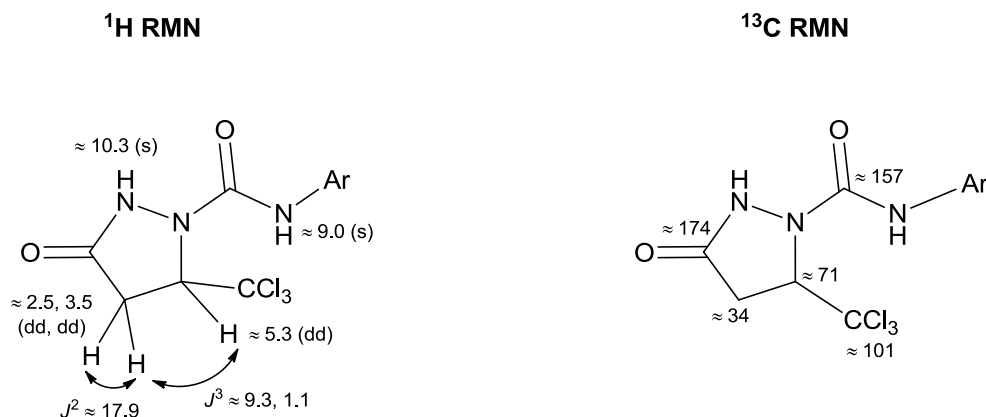
3. Síntesis y transformación de 5-triclorometil-3-pirazolidona en hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas





3.4.2 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

En la figura 3.22 se indican los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento características de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10a-i**.



Ar = Ph (**10a**), 4-Me-C₆H₄ (**10b**), 3-Me-C₆H₄ (**10c**), 1-C₁₀H₇ (**10d**), 4-MeO-C₆H₄ (**10e**), 4-F-C₆H₄ (**10f**), 4-Cl-C₆H₄ (**10g**), 4-Br-C₆H₄ (**10h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**10i**)

Figura 3.22 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) característicos de **10a-i**

En los espectros de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos, donde el perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos polihalogenados.

En los espectros de IR se observan las bandas características de los dos grupos N-H en el rango 3121-3425 cm^{-1} . Aparece también la banda de absorción del grupo triclorometilo en el rango 712-828 cm^{-1} . También se observan las bandas características de los dos grupos C=O en el rango 1663-1742 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **10a-i** se incluye en el apartado 3.8 (pág. 223).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 1-fenilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **10a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 3.23.

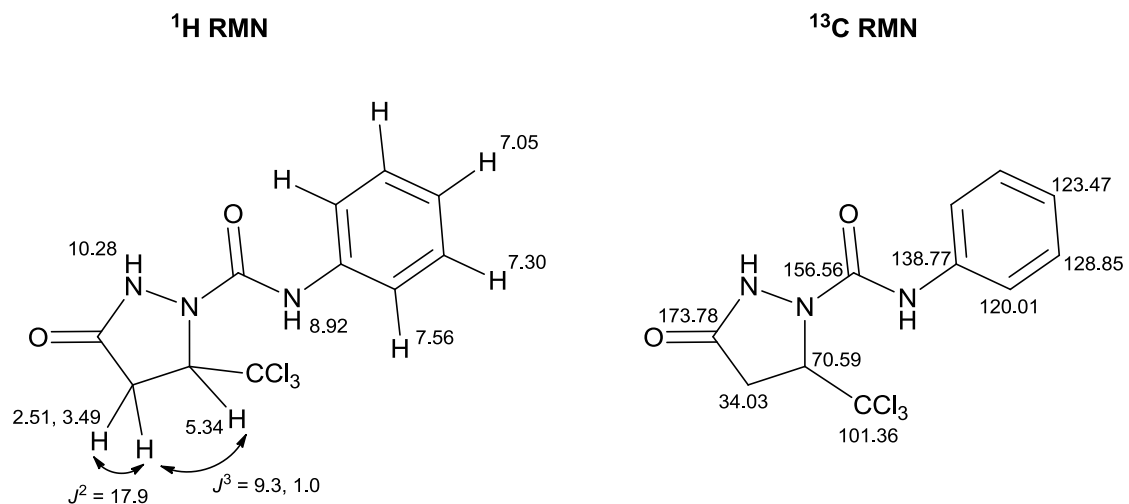
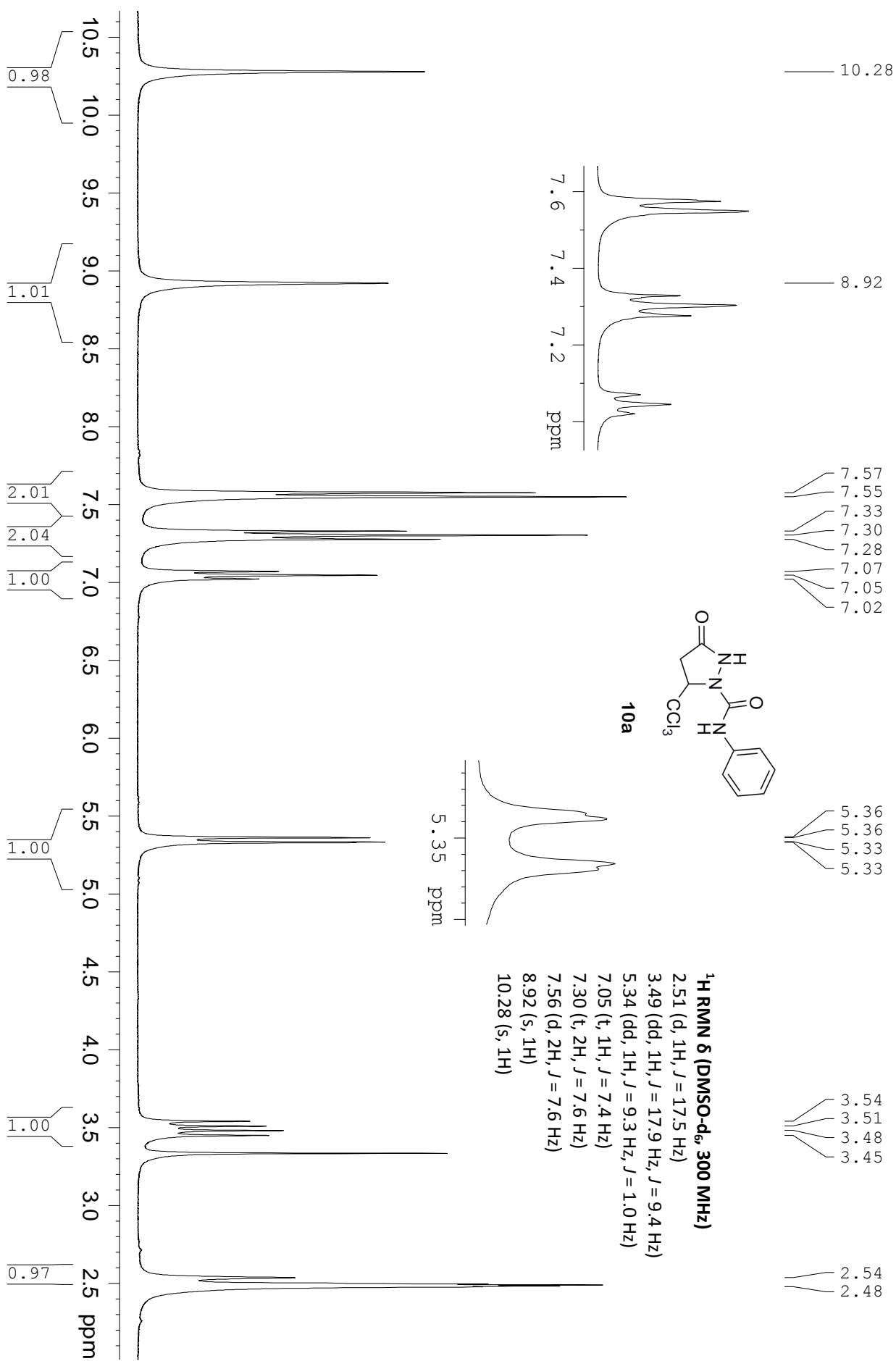
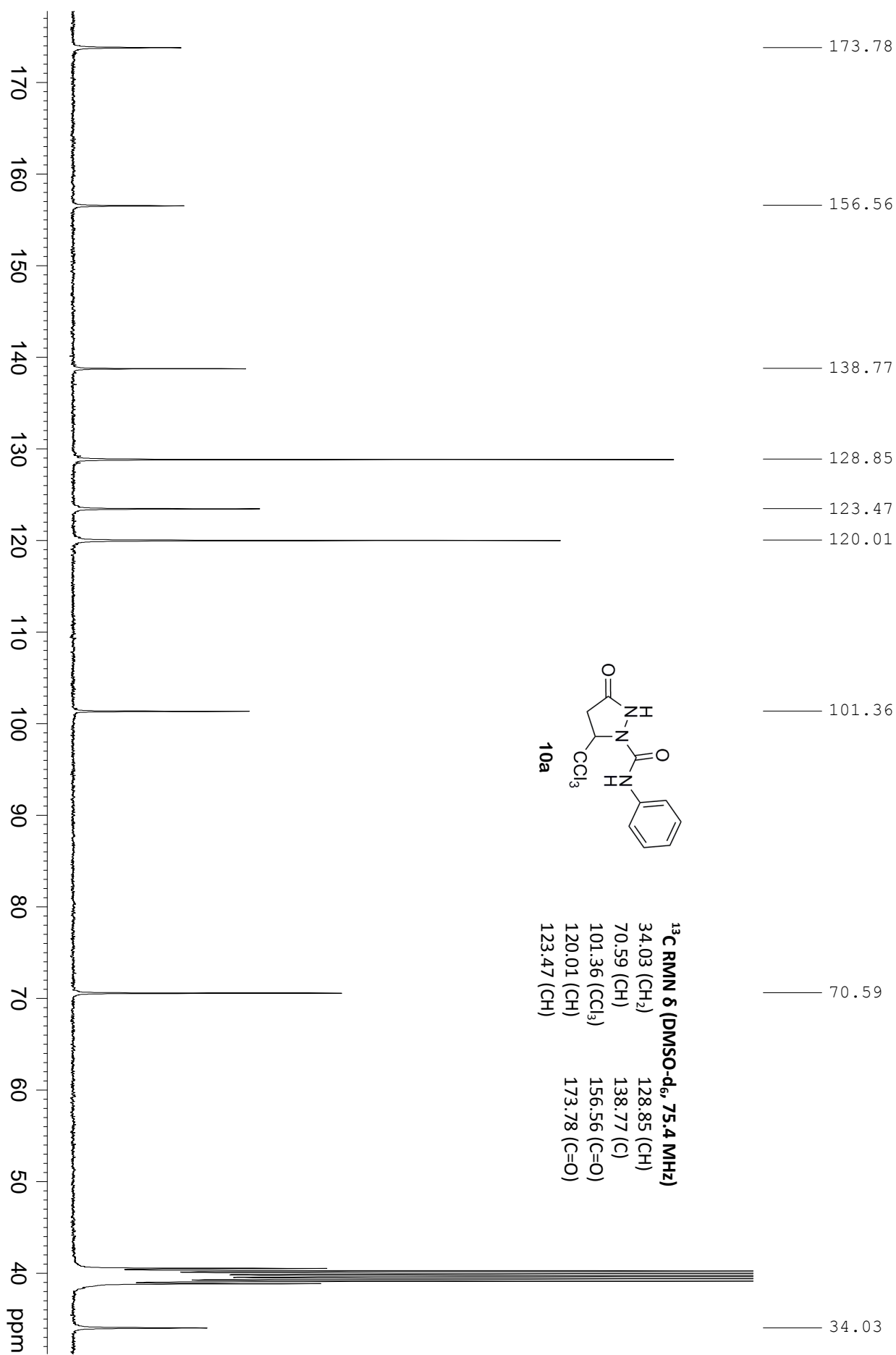
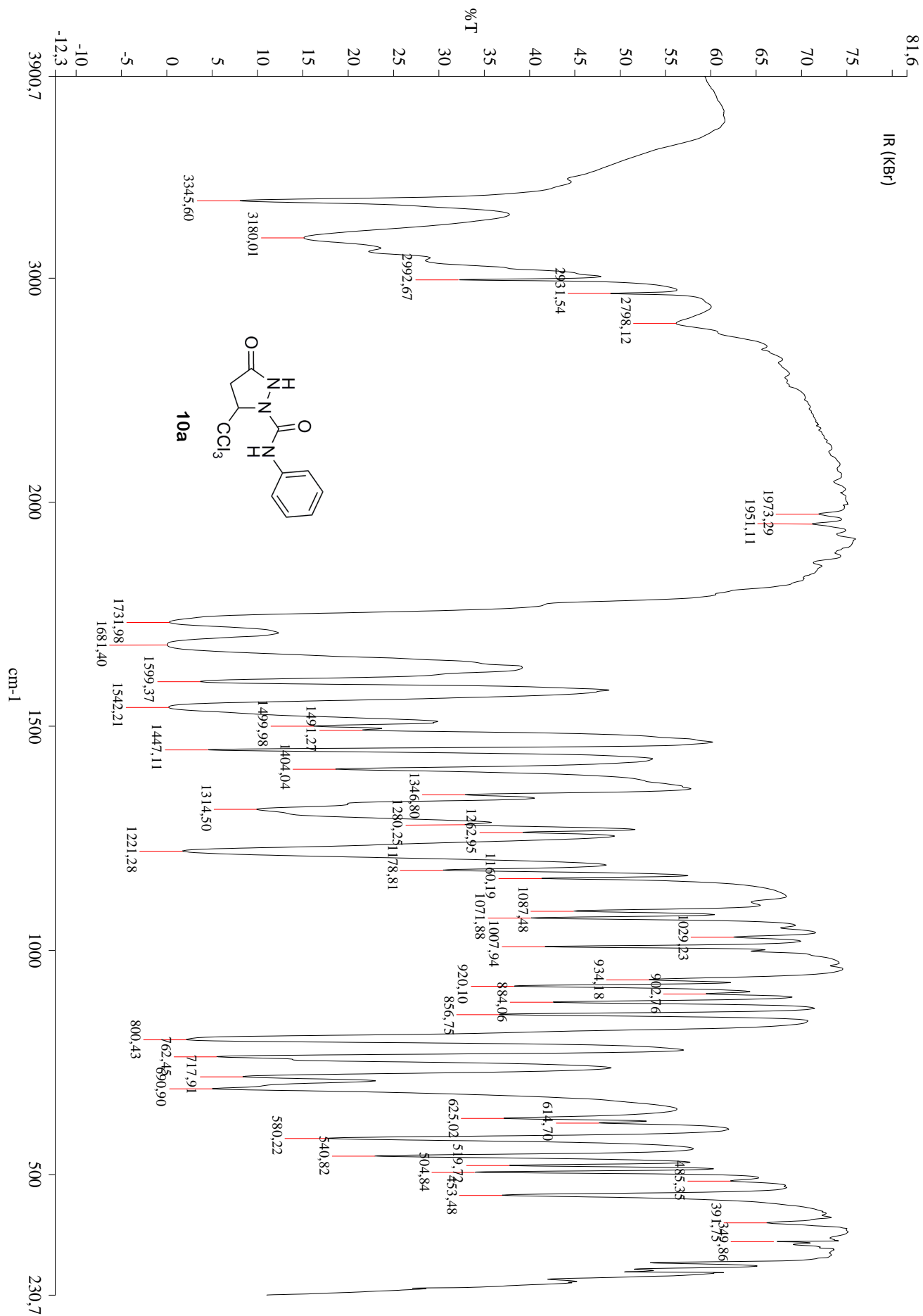


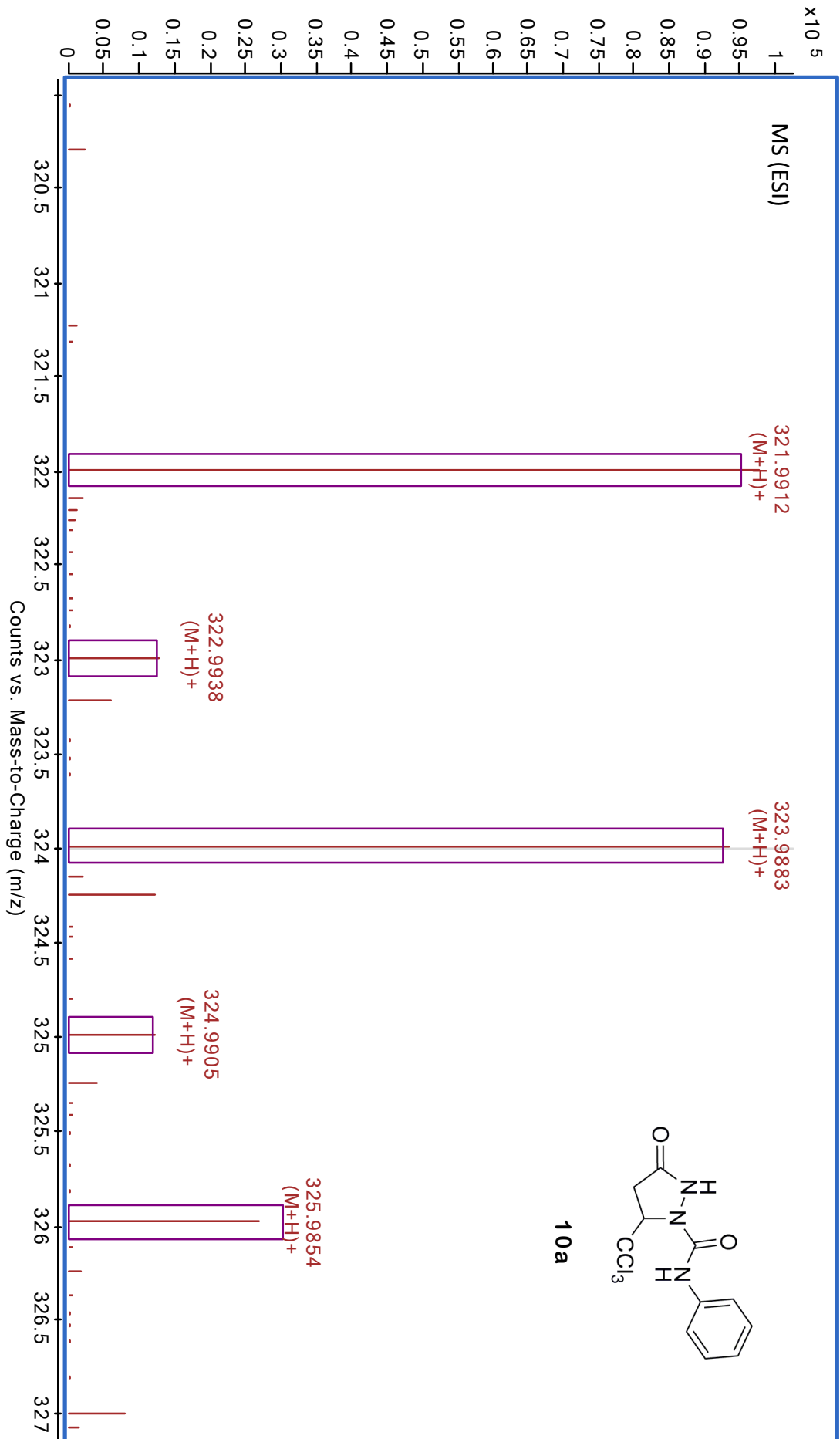
Figura 3.23 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **10a** [δ (ppm), J (Hz)]



3. Síntesis y transformación de 5-triclorometil-3-pirazolidona en hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas

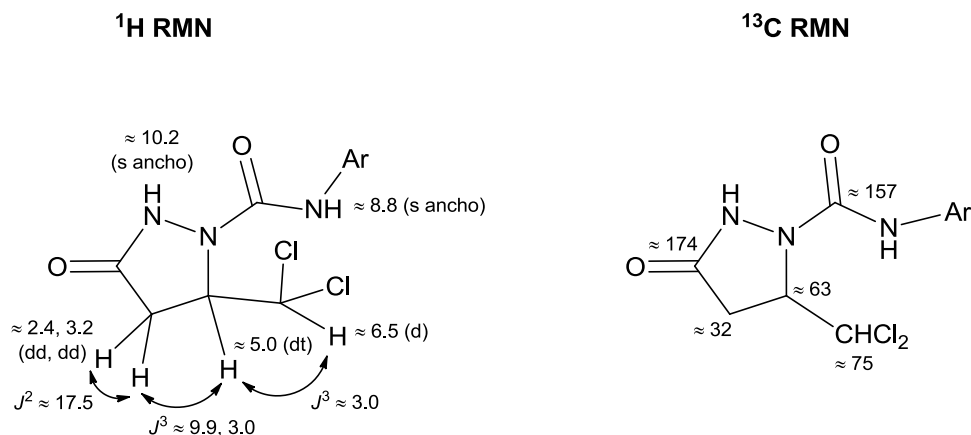






3.4.3 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

En la figura 3.24 se indican los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento características observados en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11a-i**.



Ar = Ph (**11a**), 4-Me-C₆H₄ (**11b**), 3-Me-C₆H₄ (**11c**), 1-C₁₀H₇ (**11d**), 4-MeO-C₆H₄ (**11e**), 4-F-C₆H₄ (**11f**), 4-Cl-C₆H₄ (**11g**), 4-Br-C₆H₄ (**11h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**11i**)

Figura 3.24 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) característicos de **11a-i**

En los espectros de masas (ESI) siempre aparece el $(\text{M}+\text{H})^+$, y el perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos dihalogenados.

En los espectros de IR se observan las bandas características de los dos grupos N-H en el intervalo 3065-3401 cm^{-1} . También se observan las bandas características de los dos grupos C=O entre 1643-1744 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **11a-i** se incluye en el apartado 3.8 (pág. 227).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 5-diclorometil-1-fenilaminocarbonil-3-pirazolidona **11a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 3.25.

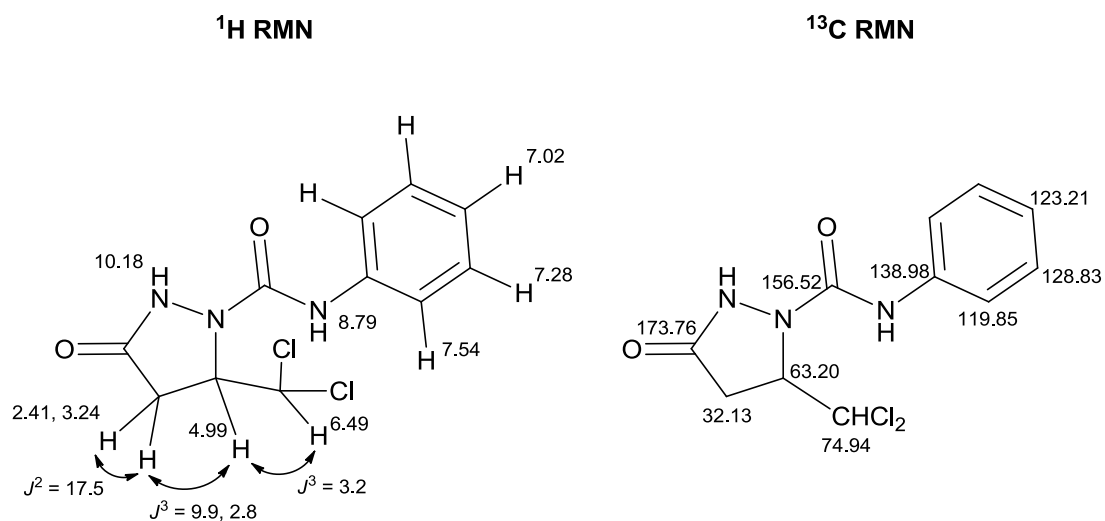
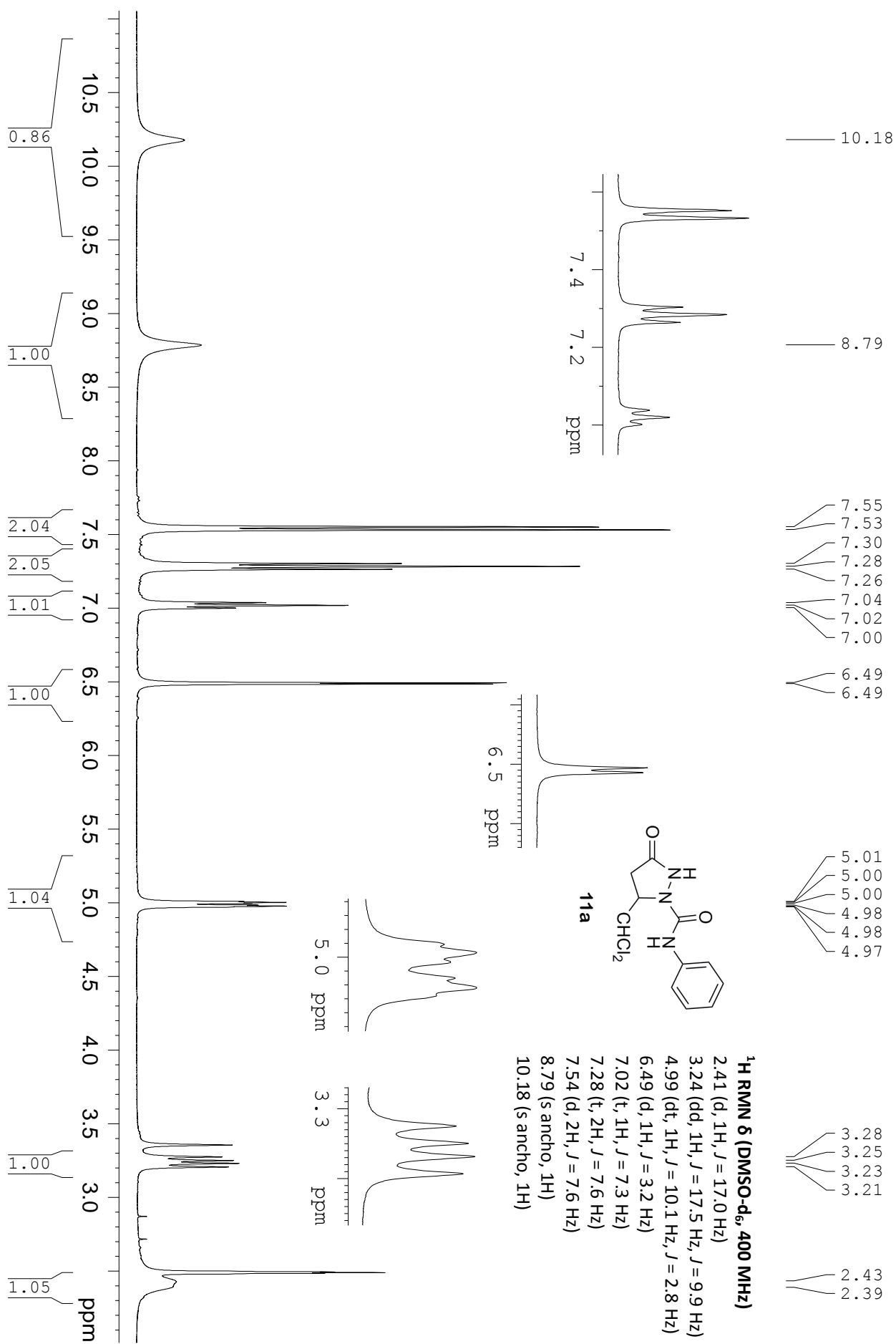
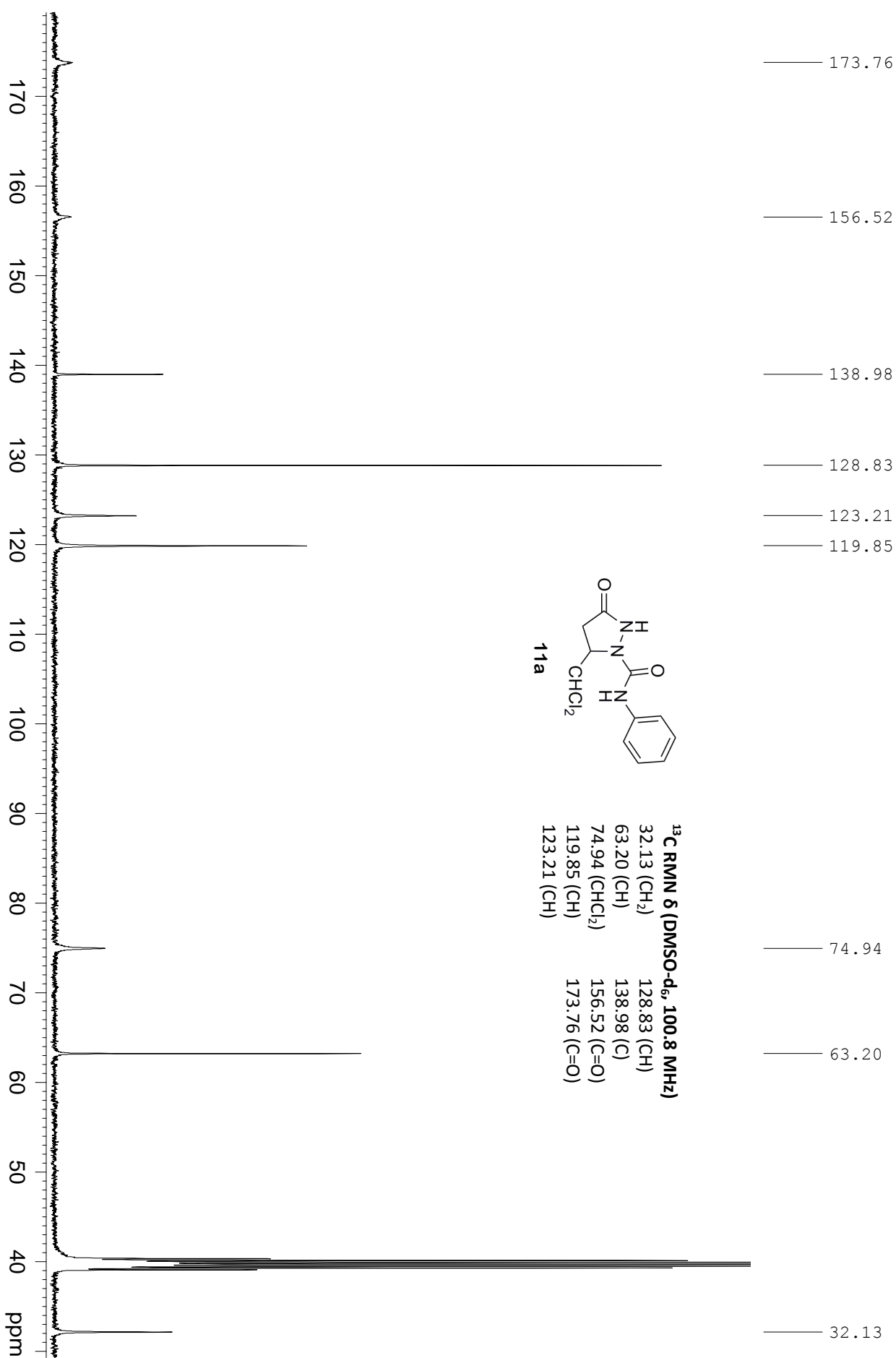
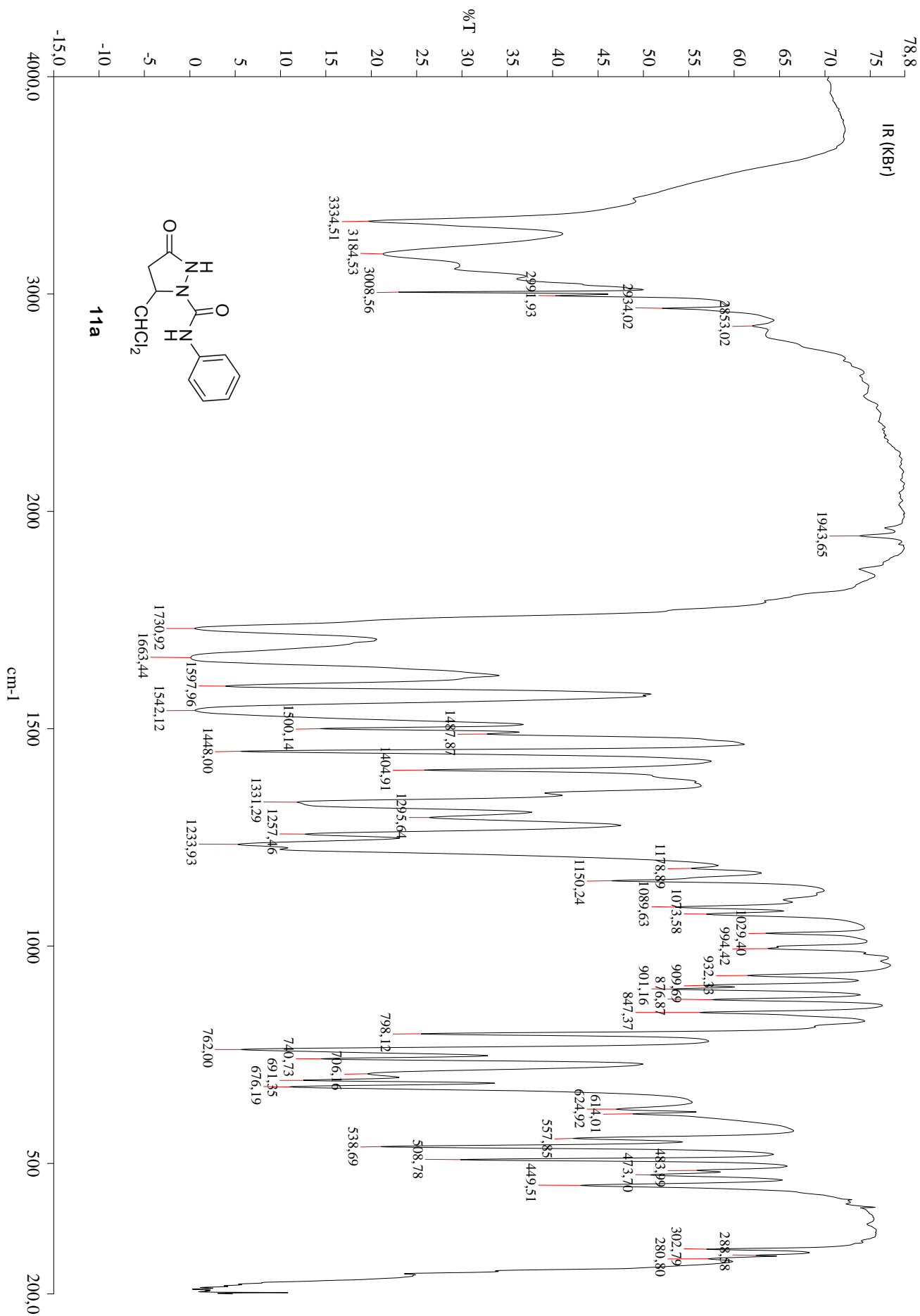
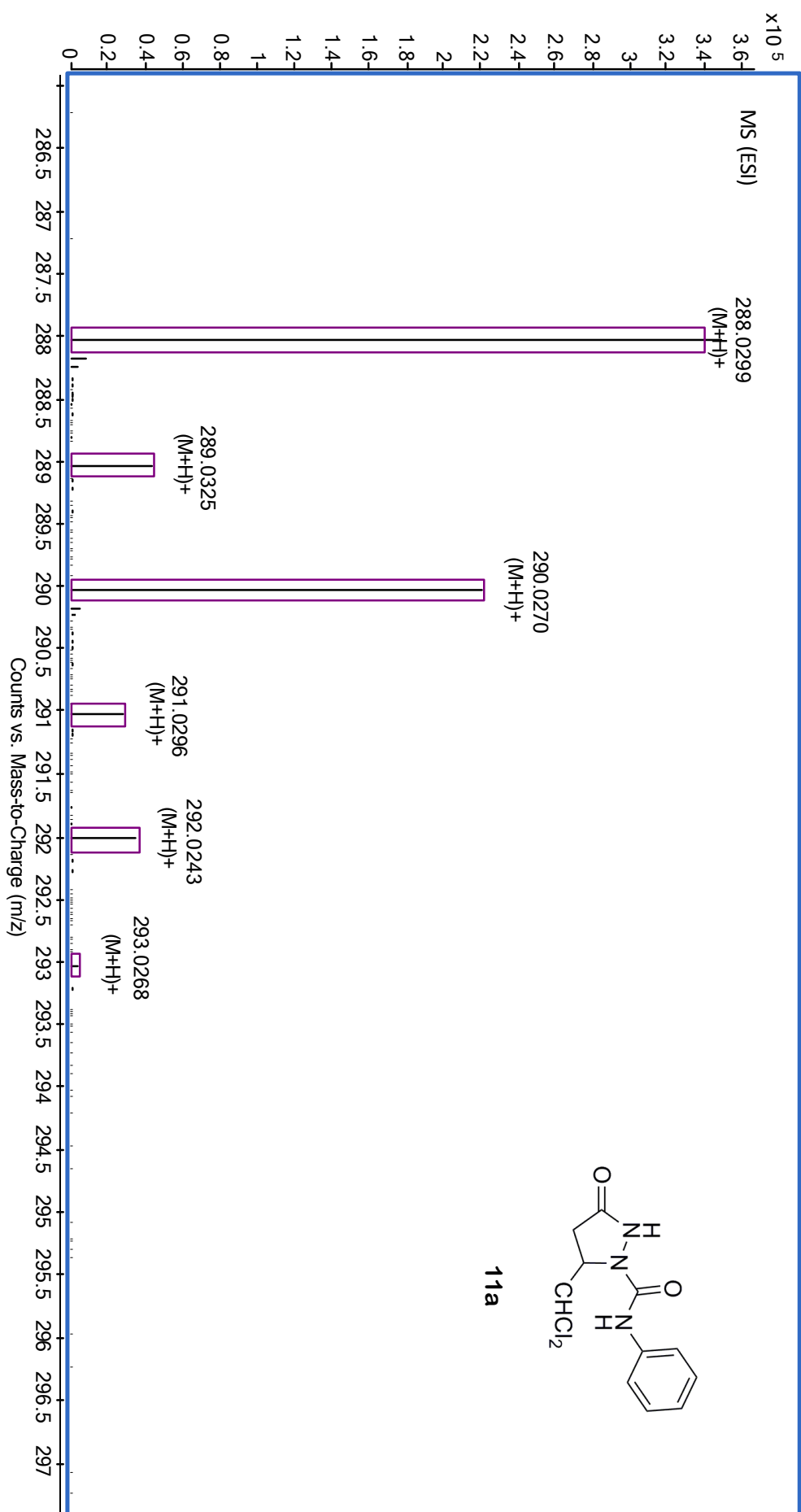


Figura 3.25 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **11a** [δ (ppm), J (Hz)]



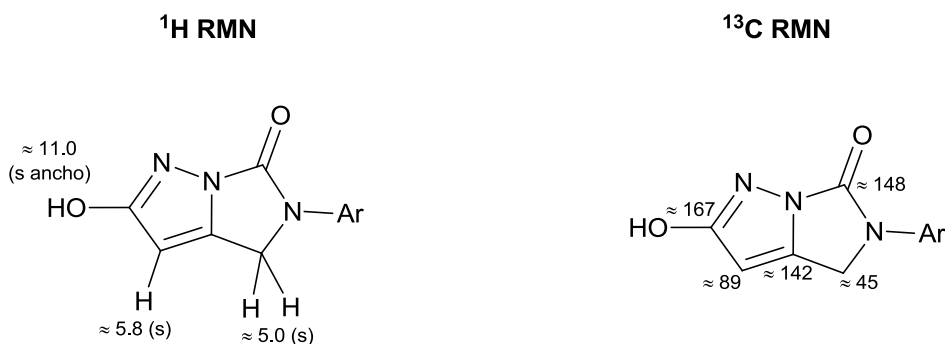






3.4.4 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-b]PIRAZOL-6-ONAS

En la figura 3.26 se indican los desplazamientos químicos de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas **12a-i**.



Ar = Ph (**12a**), 4-Me-C₆H₄ (**12b**), 3-Me-C₆H₄ (**12c**), 1-C₁₀H₇ (**12d**), 4-MeO-C₆H₄ (**12e**), 4-F-C₆H₄ (**12f**), 4-Cl-C₆H₄ (**12g**), 4-Br-C₆H₄ (**12h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**12i**)

Figura 3.26 Desplazamientos químicos (ppm) característicos de **12a-i**

En los espectros de masas (ESI) siempre se observa el pico (M+H)⁺.

En los espectros de IR se aprecia la banda característica del grupo O-H entre 2549-3155 cm⁻¹. También se observa la banda característica del grupo C=O en el rango 1744-1772 cm⁻¹. Igualmente se observa la banda característica del grupo C=N en el rango 1596-1660 cm⁻¹.

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **12a-i** se incluye en el apartado 3.8 (pág. 230).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **12a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 3.27.

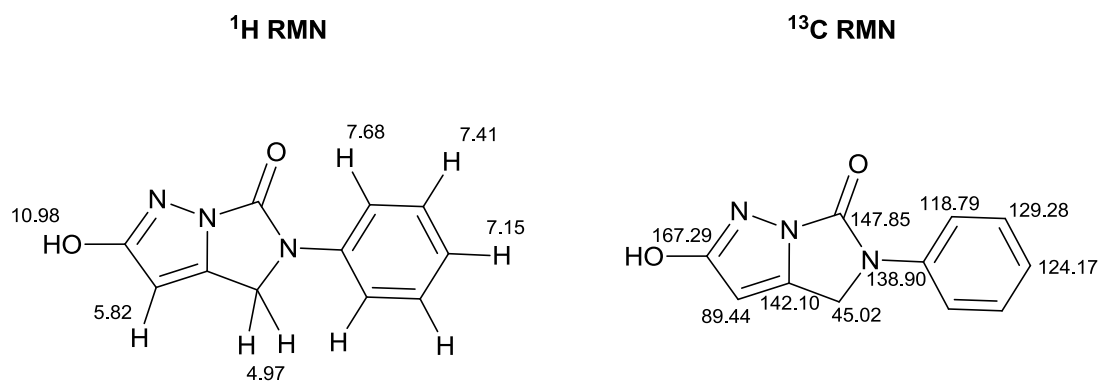
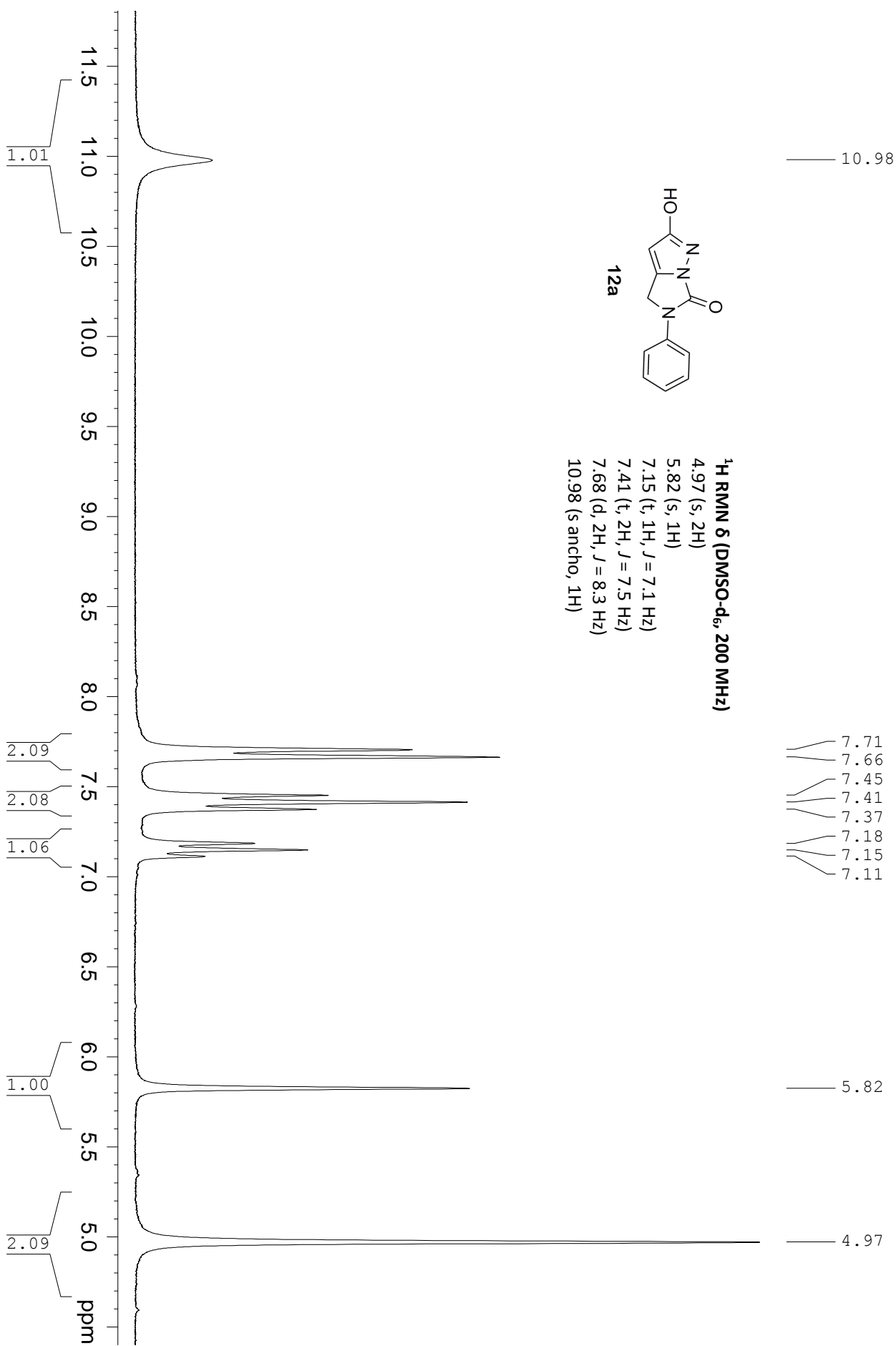
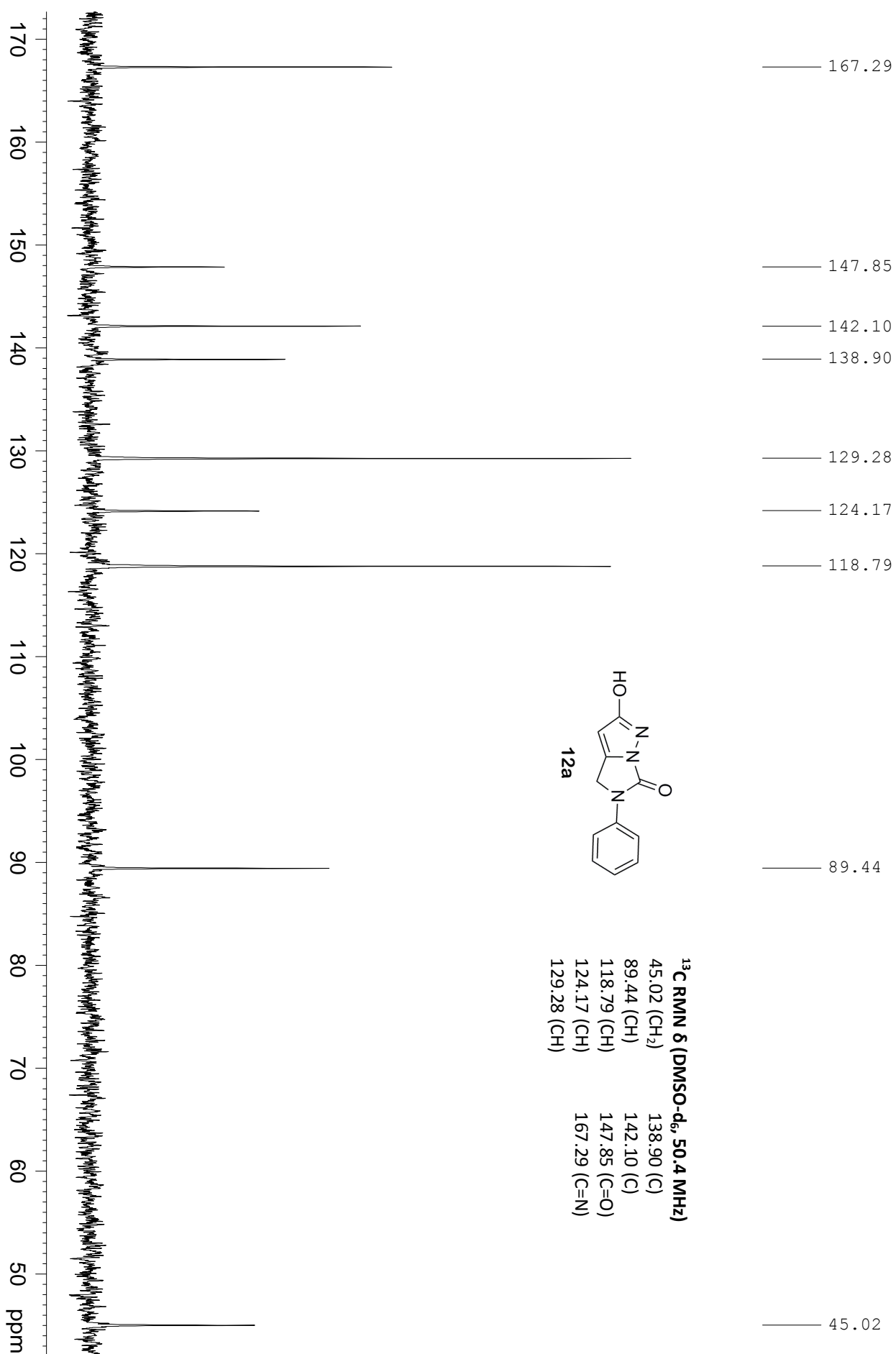


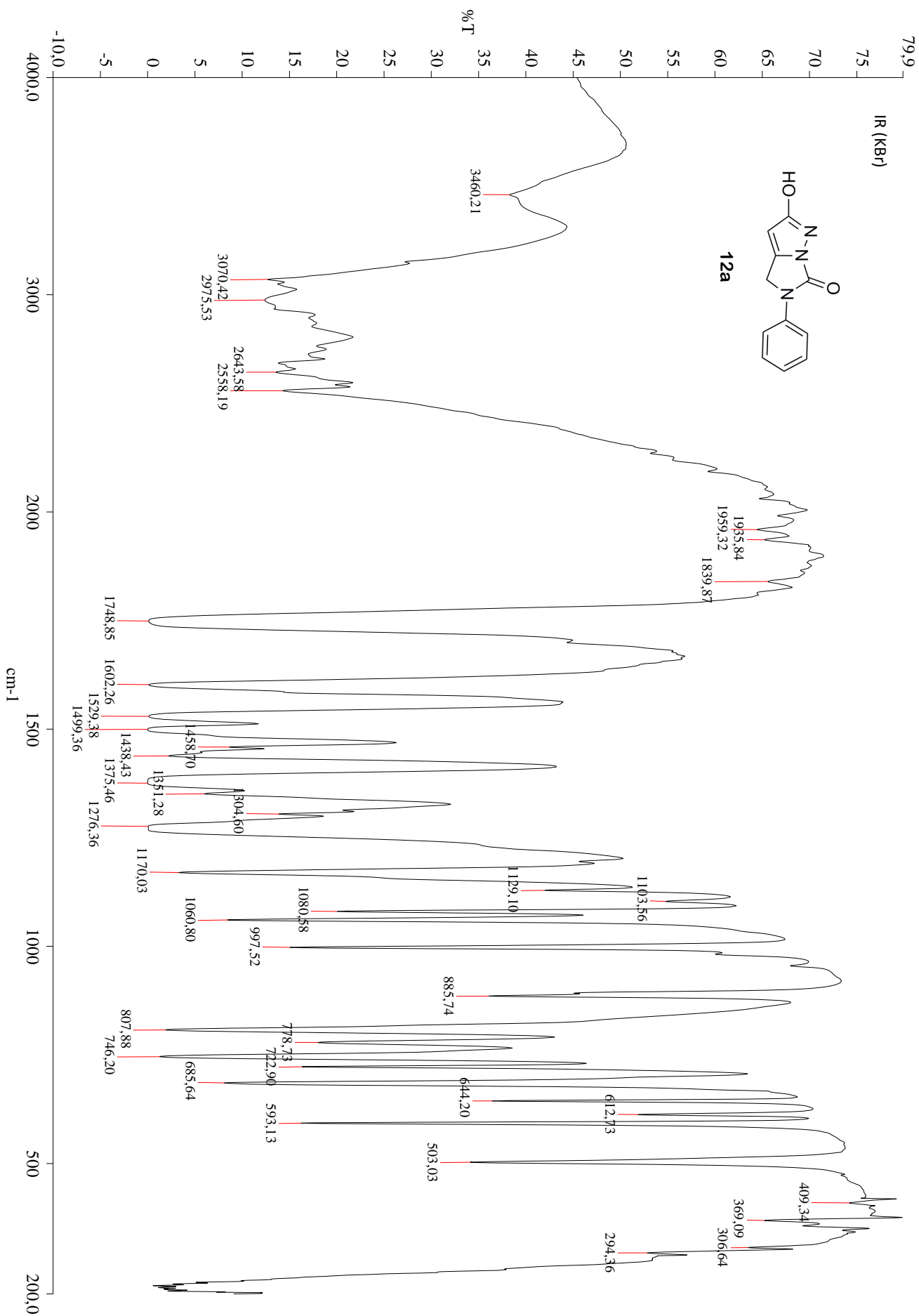
Figura 3.27 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **12a** [δ (ppm), *J* (Hz)]

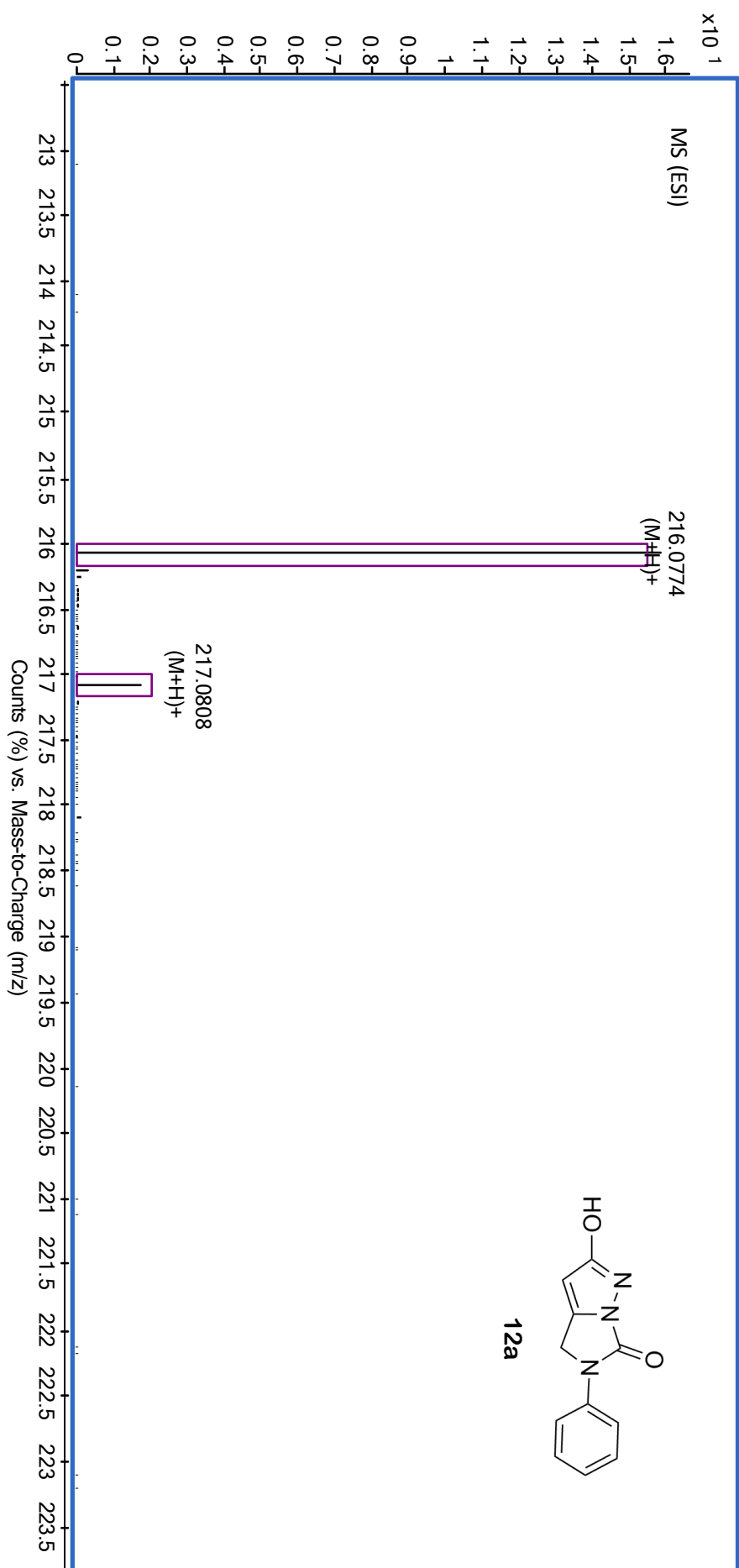


3. Síntesis y transformación de 5-triclorometil-3-pirazolidona en hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas



3. Síntesis y transformación de 5-triclorometil-3-pirazolidona en hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas





3.5 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 5-FENIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOL-6-ONA

La estructura molecular de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **12a-i** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **12a** (figura 3.28).

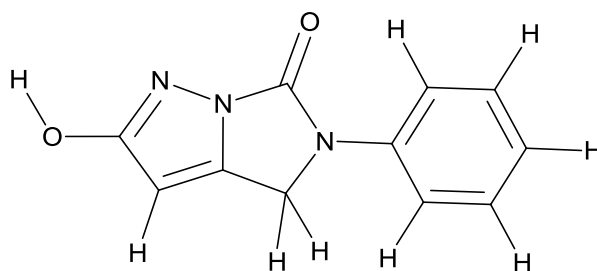
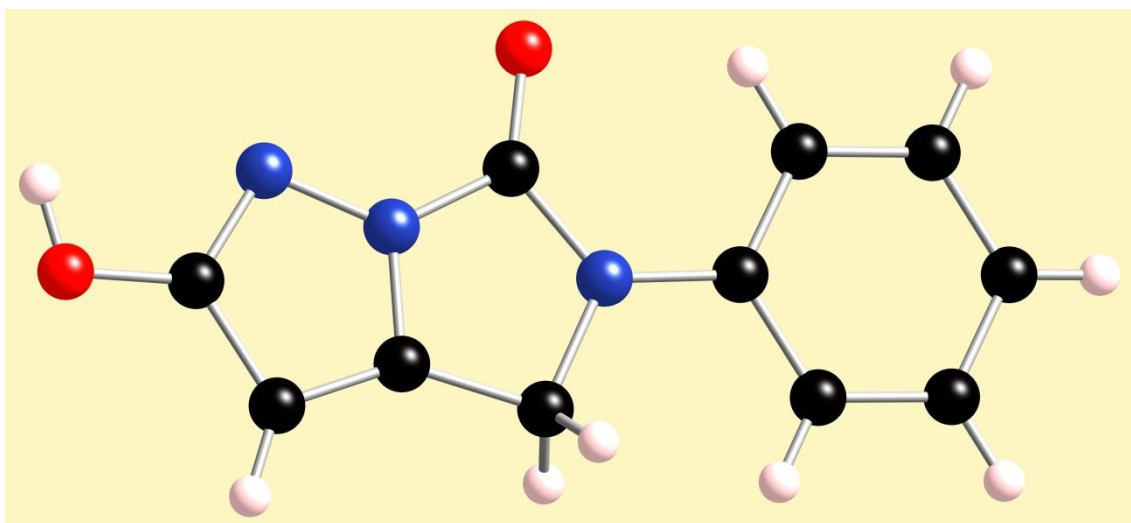


Figura 3.28 Estructura de rayos X de **12a**

La figura 3.29 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **12a**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

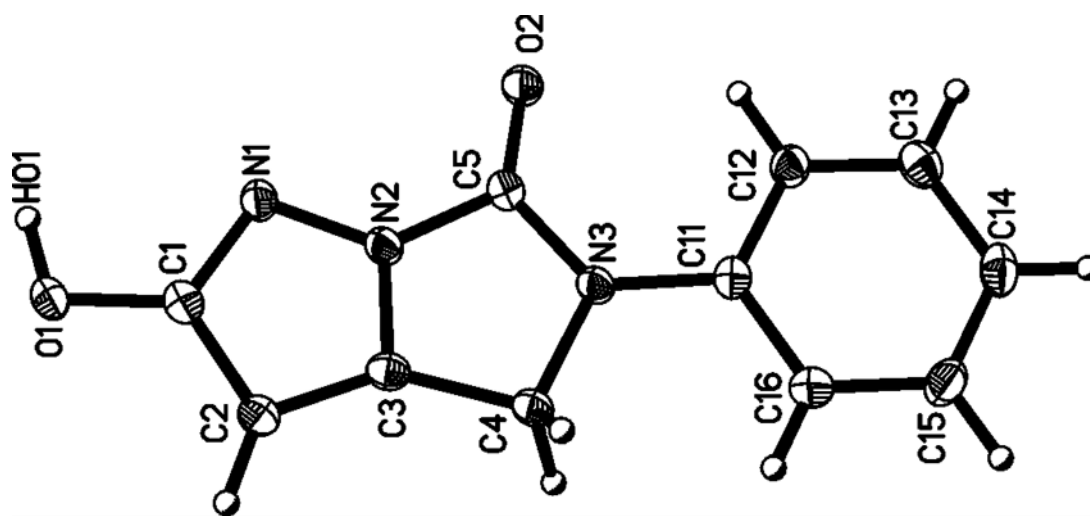


Figura 3.29 Sistema de numeración cristalográfico de **12a**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

N(1)-C(1)	1.337	N(1)-N(2)-C(5)	131.60
N(1)-N(2)	1.3658	C(5)-N(3)-C(4)	112.80
N(2)-C(3)	1.351	O(1)-C(1)-N(1)	122.29
N(2)-C(5)	1.399	O(1)-C(1)-C(2)	124.21
N(3)-C(5)	1.381	N(1)-C(1)-C(2)	113.50
N(3)-C(4)	1.4751	C(3)-C(2)-C(1)	103.25
O(1)-C(1)	1.333	N(2)-C(3)-C(2)	107.61
O(2)-C(5)	1.2093	N(2)-C(3)-C(4)	107.11
C(1)-C(2)	1.427	C(2)-C(3)-C(4)	145.29
C(2)-C(3)	1.362	N(3)-C(4)-C(3)	101.52
C(3)-C(4)	1.491	O(2)-C(5)-N(3)	130.37
C(1)-N(1)-N(2)	101.95	O(2)-C(5)-N(2)	125.78
C(3)-N(2)-N(1)	113.67	N(3)-C(5)-N(2)	103.86
C(3)-N(2)-C(5)	114.69		

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **12a** (figura 3.30), se aprecia cómo las moléculas se encuentran enlazadas formando dímeros mediante puentes de hidrógeno intermoleculares O(1)-H(01)...N(1). Los dímeros, a su vez, se encuentran enlazados mediante puentes de hidrógeno C(13)-H(13)...O(1), formando cadenas paralelas.

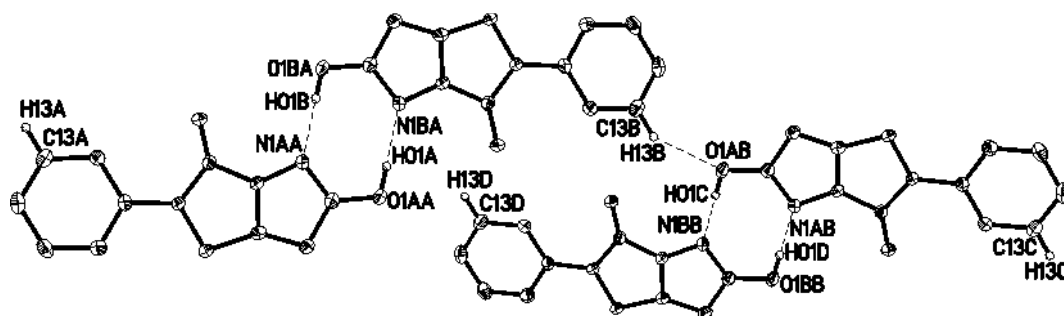


Figura 3.30 Empaquetamiento cristalino de **12a**

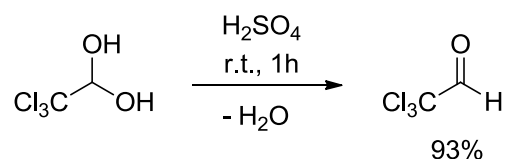
Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(01)...N(1)	0.875	1.856	2.7272	174
C(13)-H(13)...O(1)	0.95	2.57	3.340	138.6

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **12a** se incluye en el apartado 3.6.7 (pág. 213).

3.6 EXPERIMENTAL

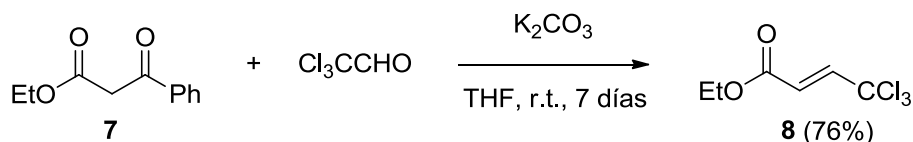
3.6.1 PREPARACIÓN DE CLORAL ANHIDRO



El cloral anhidro es un líquido incoloro de olor muy picante, lacrimógeno e higroscópico, que ha de ser utilizado en condiciones totalmente anhidras y con las precauciones requeridas por sus efectos fisiológicos. Se prepara por deshidratación del hidrato de cloral.¹⁷³

Sobre hidrato de cloral (1.0 mol) se adicionó, gota a gota, ácido sulfúrico concentrado (1.2 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez separadas las fases, la fase orgánica se destiló a 97°C bajo atmósfera de nitrógeno, colectándose cloral anhidro con rendimiento prácticamente cuantitativo (93%).

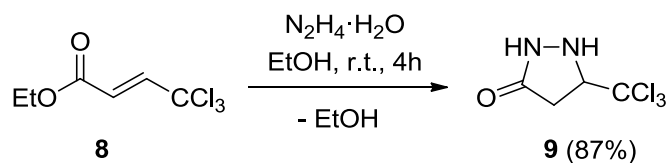
3.6.2 PREPARACIÓN DE 4,4,4-TRICLOROCROTONATO DE ETILO



La preparación de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Nakatsu.¹⁶¹ A una disolución de benzoilacetato de etilo **7** (0.52 mol) en tetrahidrofurano seco (420 mL) se agregó carbonato potásico anhidro (0.78 mol). A la suspensión resultante se adicionó, gota a gota, cloral anhidro (0.62 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 7 días. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de gases. Una vez finalizada la misma, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1250 mL) y se extrajo con éter etílico (2 x 1670 mL). El disolvente orgánico se eliminó a vacío dando lugar a un aceite. El producto **8** se destiló a 94°C bajo presión reducida (11 mbar),

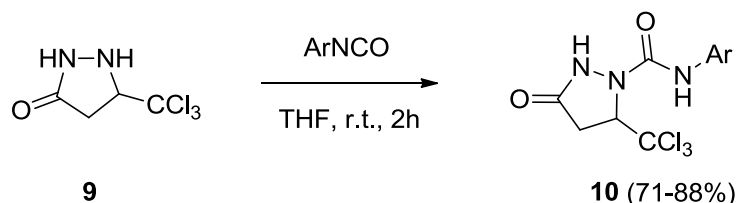
colectándose 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** con buen rendimiento (76%) y elevada pureza. Apariencia física: aceite incoloro (p. eb. 93°C / 16 mbar).¹⁶⁰

3.6.3 PREPARACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA



A una disolución de hidrato de hidracina (55%) (0.47 mol) en etanol (640 mL) se adicionó, gota a gota, 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** (0.37 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de gases. La suspensión resultante se enfrió a -18°C; el precipitado se filtró, se lavó con etanol frío (75 mL) y se secó, obteniéndose 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** con rendimiento alto (87%) y elevada pureza (tabla 3.2, pág. 219).

3.6.4 PREPARACIÓN DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

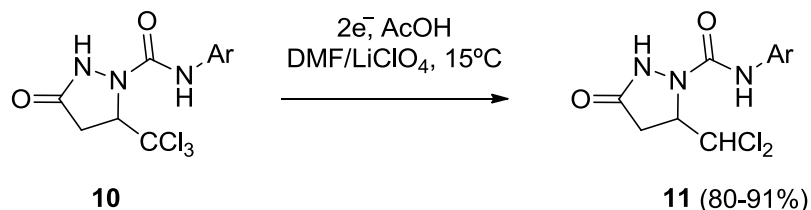


Ar = Ph (**10a**), 4-Me-C₆H₄ (**10b**), 3-Me-C₆H₄ (**10c**), 1-C₁₀H₇ (**10d**), 4-MeO-C₆H₄ (**10e**), 4-F-C₆H₄ (**10f**), 4-Cl-C₆H₄ (**10g**), 4-Br-C₆H₄ (**10h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**10i**)

A una disolución de 5-triclorometil-3-pirazolidona **9** (25 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución del correspondiente arilisocianato (25 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5). Finalmente, se eliminó el disolvente a vacío, dando lugar a un residuo sólido en todos los casos, cuya cristalización proporcionó las correspondientes 1-arilaminocarbonyl-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10a-i** con

rendimientos entre buenos y altos (71-88%, Rdto. promedio = 80%) y elevada pureza (tabla 3.2, pág. 219).

3.6.5 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO PRÓTICO: PREPARACIÓN DE 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS



Ar = Ph (**11a**), 4-Me-C₆H₄ (**11b**), 3-Me-C₆H₄ (**11c**), 1-C₁₀H₇ (**11d**), 4-MeO-C₆H₄ (**11e**), 4-F-C₆H₄ (**11f**), 4-Cl-C₆H₄ (**11g**), 4-Br-C₆H₄ (**11h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**11i**)

Las reducciones electroquímicas de las 1-amilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10a-i** a escala preparativa se realizaron en una célula termostataada con separación de compartimentos mediante un diafragma de vidrio poroso y provista de agitación magnética. Como fuente de corriente se utilizó un potencióstato (200V x 1A) al que se le acopló un culombímetro integrador con el fin de determinar con exactitud la cantidad de carga consumida. Esta medida es importante, puesto que debe ser concordante con la teóricamente calculada para el mecanismo propuesto. Como electrodo de trabajo (cátodo) se utilizó un pozo de mercurio (diámetro 5.5 cm), como contraelectrodo (ánodo) una lámina de platino, y como electrodo de referencia el de calomelanos saturado (E.C.S.). En la figura 3.31 se muestra un esquema del montaje experimental utilizado.

Célula Compartimentos separados
 Temperatura 15°C
 Electrodo de trabajo Pozo de mercurio
 Contraelectrodo..... Platino
 Electrodo de referencia Calomelanos saturado
 Disolvente Dimetilformamida/ácido acético glacial (10:1)
 Electrolito..... Perclorato de litio

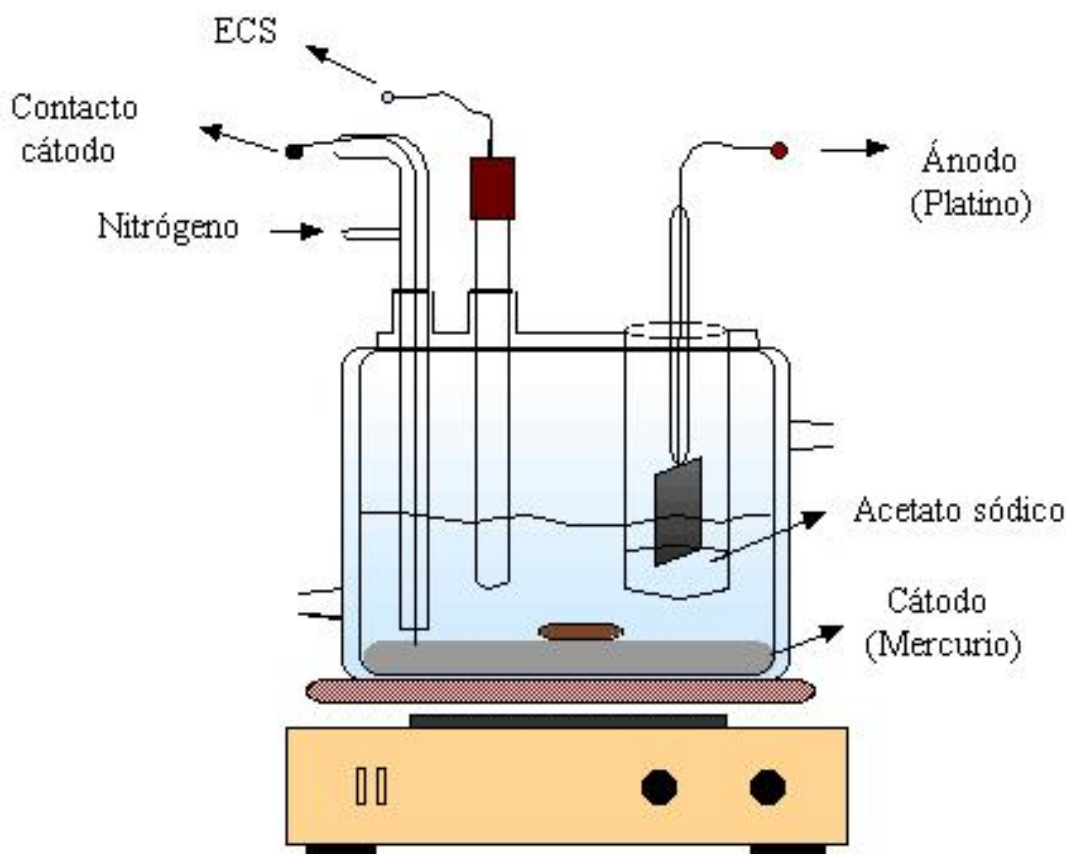


Figura 3.31 Montaje experimental utilizado para la reducción electroquímica de **10a-i**

La división de compartimentos conlleva que durante la electrólisis el anolito vaya adquiriendo una acidez creciente. Dada la naturaleza del electrolito (LiClO_4) se procuró evitar cualquier acumulación de ácido perclórico en el compartimento anódico, ya que éste podría reaccionar violentamente con la materia orgánica; para ello se dispuso un lecho de acetato sódico anhidro en el separador.

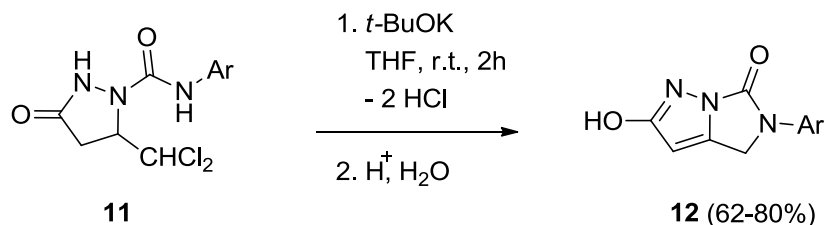
Las reducciones electroquímicas se efectuaron en una disolución de perclorato de litio (0.4 M) en dimetilformamida/ácido acético glacial (10:1). Aproximadamente 40 y 15 mL de esta disolución se adicionaron a los compartimentos catódico y anódico, respectivamente. Se agregó acetato sódico anhidro al compartimento anódico (1-2 g) y se desgaseó la disolución del catolito con una corriente de nitrógeno seco. Se adicionó la correspondiente 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **10** (7-10 mmol) al compartimento catódico y se ajustó el potencial entre -1.4 y -1.6 V vs E.C.S., iniciándose el paso de corriente eléctrica con una intensidad inicial de 200-300 mA (tabla 3.1). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel

de sílice (diclorometano/metanol 95:5), y se dio por concluida cuando la intensidad residual fue de 10-15 mA. En todos los casos las disoluciones fueron inicialmente transparentes, enturbiándose gradualmente debido a la precipitación de cloruro de litio. La carga consumida siempre correspondió a 2 F/mol. Una vez finalizada la electrólisis, se recogió el correspondiente catolito y se adicionó sobre agua fría (250 mL), formándose un precipitado que se filtró, se lavó con agua (10 mL) y se secó. La cristalización de los correspondientes productos proporcionó 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11a-i** con rendimientos altos (80-91%, Rdto. promedio = 87%) y elevada pureza (tabla 3.3, pág. 221).

Clave	mmol	E (V) [*]	I ₀ (mA)	I _{res.} (mA)	Q _{exp.} (C)	Q _{teó.} (C) [†]
10a	7.0	-1.6	220	10	1440	1351
10b	7.5	-1.5	200	15	1450	1448
10c	7.0	-1.5	260	15	1443	1351
10d	7.3	-1.5	300	15	1470	1409
10e	7.1	-1.5	300	10	1471	1371
10f	9.5	-1.4	300	15	1937	1834
10g	10.0	-1.5	300	10	2000	1930
10h	10.0	-1.5	300	10	2064	1930
10i	7.8	-1.4	300	15	1588	1505

Tabla 3.1 Potenciales catódicos aplicados, intensidades de corriente obtenidas y carga consumida en las reducciones electroquímicas de **10a-i**

3.6.6 PREPARACIÓN DE 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-b]-PIRAZOL-6-ONAS



Ar = Ph (**12a**), 4-Me-C₆H₄ (**12b**), 3-Me-C₆H₄ (**12c**), 1-C₁₀H₇ (**12d**), 4-MeO-C₆H₄ (**12e**), 4-F-C₆H₄ (**12f**), 4-Cl-C₆H₄ (**12g**), 4-Br-C₆H₄ (**12h**), 3-CF₃-C₆H₄ (**12i**)

^{*} Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad entre 150-300 mA.

[†] Cantidad de carga teórica calculada para una transferencia neta de dos electrones (2F/mol)

A una disolución de la correspondiente 5-diclorometil-3-pirazolidona **11** (6.1 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución 1.0 M de *tert*-butóxido potásico (18.8 mmol) en tetrahidrofurano seco; la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5). Una vez finalizada la reacción, se eliminó el disolvente a vacío y el sólido resultante se disolvió en agua (20 mL), dando un pH 11-12. La disolución se enfrió a 0-5°C y se adicionó, gota a gota, una disolución acuosa de ácido clorhídrico (10%) hasta pH 4-5, formándose un precipitado que se filtró, se lavó con agua (5 mL) y se secó. La cristalización de los correspondientes productos proporcionó 5-aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **12a-i** con buenos rendimientos (62-80%, Rdto. promedio = 73%) y elevada pureza (tabla 3.4, pág. 222).

3.6.7 PARÁMETROS CRISTALGRÁFICOS DE 5-FENIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOL-6-ONA

En la figura 3.32 se muestra la estructura de rayos X y el empaquetamiento cristalino de 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **12a**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en etanol.

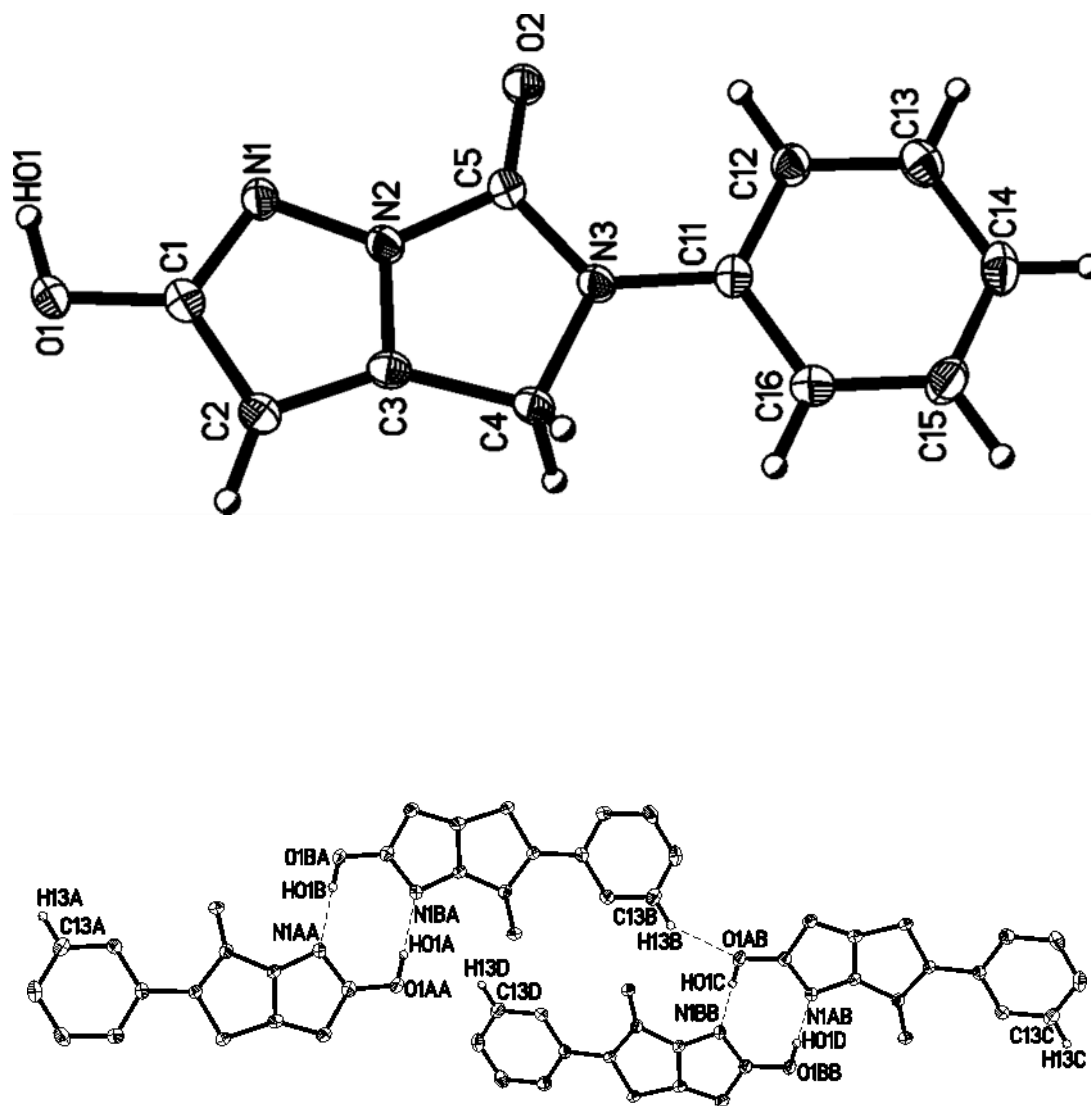


Figura 3.32 Estructura de rayos X, empaquetamiento cristalino y sistema de numeración cristalográfico de **12a**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	IMID1 T2233	
Empirical formula	C11 H9 N3 O2	
Formula weight	215.21	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 10.3965(12) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 7.1690(8) Å	$\beta = 93.392(2)^\circ$
	c = 12.5554(14) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	934.15(18) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.530 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.110 mm ⁻¹	
F(000)	448	
Crystal size	0.17 x 0.13 x 0.04 mm ³	
Theta range for data collection	1.96 to 28.66°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 9, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	10686	
Independent reflections	2292 [R(int) = 0.0290]	
Completeness to theta = 26.00°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9956 and 0.8935	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2292 / 1 / 149	
Goodness-of-fit on F ²	1.189	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0566, wR2 = 0.1265	
R indices (all data)	R1 = 0.0609, wR2 = 0.1287	
Largest diff. peak and hole	0.369 and -0.300 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1355.5(13)	957(2)	4731.7(11)	17.5(3)
N(2)	2593.8(13)	1499(2)	4592.6(10)	16.0(3)
N(3)	4626.8(13)	2312.0(19)	4691.0(10)	15.9(3)
O(1)	-408.6(11)	629.2(19)	3502.1(10)	22.8(3)
O(2)	3674.0(11)	1419.9(18)	6266.1(9)	20.7(3)
C(1)	817.6(16)	1084(2)	3740.4(13)	18.0(3)
C(2)	1682.5(16)	1733(2)	2981.3(13)	18.4(3)
C(3)	2810.8(16)	1957(2)	3575.2(12)	16.5(3)
C(4)	4191.8(15)	2513(2)	3557.1(12)	16.8(3)
C(5)	3659.1(15)	1714(2)	5317.0(12)	15.8(3)
C(11)	5895.1(15)	2806(2)	5057.6(13)	15.6(3)
C(12)	6336.2(16)	2595(2)	6125.7(13)	18.6(3)
C(13)	7584.4(17)	3112(3)	6452.3(14)	22.4(4)
C(14)	8411.9(17)	3823(2)	5731.5(15)	24.0(4)
C(15)	7984.2(17)	4011(3)	4669.3(15)	24.3(4)
C(16)	6733.6(17)	3518(2)	4331.0(14)	20.9(4)

Distancias de enlace [\AA] y ángulos [$^\circ$]

N(1)-C(1)	1.337(2)	C(5)-N(3)-C(11)	126.05(13)
N(1)-N(2)	1.3658(19)	C(5)-N(3)-C(4)	112.80(13)
N(2)-C(3)	1.351(2)	C(11)-N(3)-C(4)	121.06(13)
N(2)-C(5)	1.399(2)	O(1)-C(1)-N(1)	122.29(15)
N(3)-C(5)	1.381(2)	O(1)-C(1)-C(2)	124.21(15)
N(3)-C(11)	1.416(2)	N(1)-C(1)-C(2)	113.50(14)
N(3)-C(4)	1.4751(19)	C(3)-C(2)-C(1)	103.25(14)
O(1)-C(1)	1.333(2)	N(2)-C(3)-C(2)	107.61(14)
O(2)-C(5)	1.2093(19)	N(2)-C(3)-C(4)	107.11(13)
C(1)-C(2)	1.427(2)	C(2)-C(3)-C(4)	145.29(15)
C(2)-C(3)	1.362(2)	N(3)-C(4)-C(3)	101.52(12)
C(3)-C(4)	1.491(2)	O(2)-C(5)-N(3)	130.37(15)
C(11)-C(16)	1.395(2)	O(2)-C(5)-N(2)	125.78(15)
C(11)-C(12)	1.400(2)	N(3)-C(5)-N(2)	103.86(13)
C(12)-C(13)	1.388(2)	C(16)-C(11)-C(12)	118.95(15)
C(13)-C(14)	1.383(3)	C(16)-C(11)-N(3)	119.00(14)
C(14)-C(15)	1.387(3)	C(12)-C(11)-N(3)	122.05(14)
C(15)-C(16)	1.389(2)	C(13)-C(12)-C(11)	120.12(16)
C(1)-N(1)-N(2)	101.95(13)	C(14)-C(13)-C(12)	120.81(16)

C(3)-N(2)-N(1)	113.67(13)	C(13)-C(14)-C(15)	119.25(16)
C(3)-N(2)-C(5)	114.69(14)	C(14)-C(15)-C(16)	120.67(16)
N(1)-N(2)-C(5)	131.60(13)	C(15)-C(16)-C(11)	120.18(16)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	13.9(6)	21.6(7)	16.7(7)	0.1(5)	0.2(5)	-0.8(5)
N(2)	15.6(7)	19.4(7)	13.0(6)	0.0(5)	-0.3(5)	0.3(5)
N(3)	15.3(7)	20.4(7)	12.0(6)	-0.1(5)	0.1(5)	0.1(5)
O(1)	16.7(6)	34.0(7)	17.4(6)	3.8(5)	-3.4(5)	-4.0(5)
O(2)	19.0(6)	30.3(7)	12.9(5)	0.7(5)	1.2(4)	-2.1(5)
C(1)	17.3(8)	17.9(8)	18.5(8)	-0.9(6)	-1.2(6)	0.9(6)
C(2)	19.4(8)	21.0(8)	14.7(7)	-0.2(6)	-0.6(6)	-1.5(6)
C(3)	19.9(8)	15.4(7)	14.1(7)	-0.1(6)	1.2(6)	1.3(6)
C(4)	18.0(8)	20.9(8)	11.3(7)	-0.3(6)	-0.4(6)	-0.6(6)
C(5)	15.0(7)	16.5(7)	15.9(7)	-1.3(6)	0.0(6)	0.9(6)
C(11)	14.9(7)	13.2(7)	18.7(8)	-2.7(6)	0.8(6)	0.3(6)
C(12)	16.4(7)	22.0(8)	17.5(8)	-1.0(6)	2.2(6)	0.3(6)
C(13)	22.0(9)	23.2(9)	21.4(8)	-2.2(7)	-3.5(7)	0.0(7)
C(14)	15.6(8)	21.4(8)	34.5(10)	-1.5(7)	-2.3(7)	-1.8(6)
C(15)	18.7(8)	24.1(9)	30.6(9)	4.1(7)	5.1(7)	-3.4(7)
C(16)	21.1(8)	23.2(8)	18.3(8)	2.4(6)	1.5(6)	-0.1(7)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(01)	-730(20)	200(40)	4081(16)	47(7)
H(2)	1512	1955	2240	22
H(4A)	4673	1672	3098	20
H(4B)	4282	3815	3309	20
H(12)	5780	2096	6628	22
H(13)	7874	2975	7180	27
H(14)	9264	4179	5961	29
H(15)	8552	4482	4168	29
H(16)	6448	3667	3603	25

Ángulos de torsión [°]

C(1)-N(1)-N(2)-C(3)	0.67(18)	C(11)-N(3)-C(5)-N(2)	177.20(14)
C(1)-N(1)-N(2)-C(5)	178.51(16)	C(4)-N(3)-C(5)-N(2)	0.76(17)
N(2)-N(1)-C(1)-O(1)	178.36(15)	C(3)-N(2)-C(5)-O(2)	178.55(16)
N(2)-N(1)-C(1)-C(2)	-1.26(18)	N(1)-N(2)-C(5)-O(2)	0.7(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.21(16)	C(3)-N(2)-C(5)-N(3)	-1.58(18)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	1.4(2)	N(1)-N(2)-C(5)-N(3)	-179.40(15)
N(1)-N(2)-C(3)-C(2)	0.18(19)	C(5)-N(3)-C(11)-C(16)	-175.23(15)
C(5)-N(2)-C(3)-C(2)	-178.04(14)	C(4)-N(3)-C(11)-C(16)	0.9(2)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	179.96(13)	C(5)-N(3)-C(11)-C(12)	5.0(2)
C(5)-N(2)-C(3)-C(4)	1.74(19)	C(4)-N(3)-C(11)-C(12)	-178.79(15)
C(1)-C(2)-C(3)-N(2)	-0.89(18)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.8(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	179.5(2)	N(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-179.46(15)
C(5)-N(3)-C(4)-C(3)	0.18(17)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.6(3)
C(11)-N(3)-C(4)-C(3)	-176.46(14)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.3(3)
N(2)-C(3)-C(4)-N(3)	-1.09(16)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-N(3)	178.5(2)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.7(3)
C(11)-N(3)-C(5)-O(2)	-2.9(3)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.2(3)
C(4)-N(3)-C(5)-O(2)	-179.38(17)	N(3)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.89(16)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(01)...N(1)#1	0.875(17)	1.856(17)	2.7272(19)	174(3)
C(13)-H(13)...O(1)#2	0.95	2.57	3.340(2)	138.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,-y,-z+1 #2 x+1,-y+1/2,z+1/2

3.7 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS

3.7.1 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA Y 1-ARILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

5-Triclorometil-3-pirazolidona (**9**)

1-Fenilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10a**)

1-(4-Metilfenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10b**)

1-(3-Metilfenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10c**)

1-(1-Naftilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10d**)

1-(4-Metoxifenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10e**)

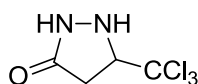
1-(4-Fluorofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10f**)

1-(4-Clorofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10g**)

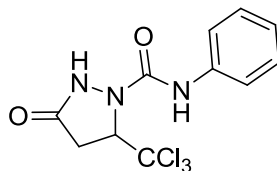
1-(4-Bromofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10h**)

5-Triclorometil-1-(3-trifluorometilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**10i**)

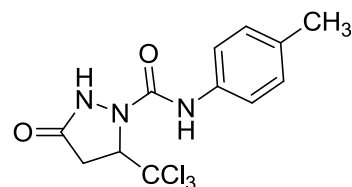
1-Fenilaminotiocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (**10j**)



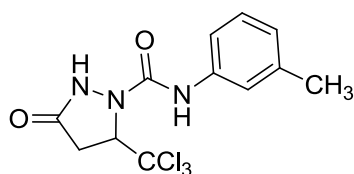
9



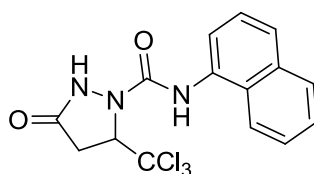
10a



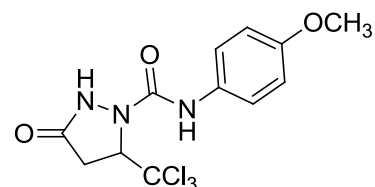
10b



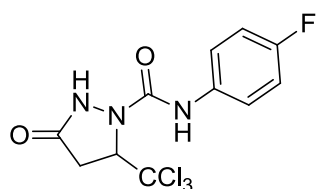
10c



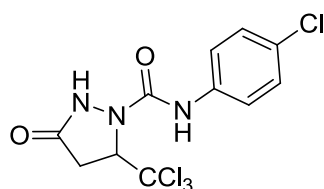
10d



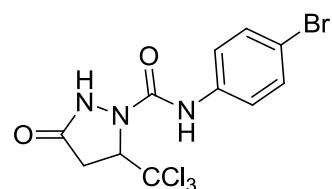
10e



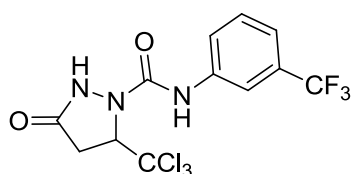
10f



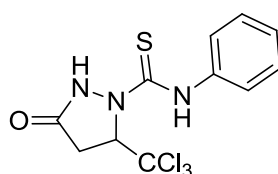
10g



10h



10i



10j

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
9	Cristalización*	Etanol	Prismas blancos	182-183	87
10a	Cristalización	Etanol	Agujas blancas	226-228	82
10b	Cristalización	Etanol	Agujas blancas	227-228	80
10c	Cristalización	Etanol	Placas blancas	212-213	80
10d	Cristalización	Etanol	Agujas blancas	223-225	72
10e	Cristalización	Acetona	Agujas blancas	207-209	71
10f	Cristalización	Etanol	Placas blancas	221-223	79
10g	Cristalización	Etanol	Placas blancas	233-234	85
10h	Cristalización	Etanol	Agujas blancas	236-238	88
10i	Cristalización	Etanol	Placas blancas	204-205	78
10j	Cristalización	Etanol	Placas blancas	165-170	33

Tabla 3.2 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-triclorometil-3-pirazolidonas **9** y **10a-j**

* El producto cristalizó directamente de la mezcla de reacción, sin necesidad de una posterior purificación.

3.7.2 1-ARILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS

5-Diclorometil-1-fenilaminocarbonil-3-pirazolidona (**11a**)

5-Diclorometil-1-(4-metilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11b**)

5-Diclorometil-1-(3-metilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11c**)

5-Diclorometil-1-(1-naftilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11d**)

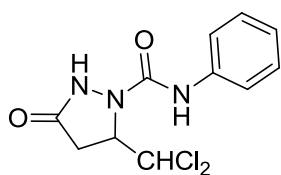
5-Diclorometil-1-(4-metoxifenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11e**)

5-Diclorometil-1-(4-fluorofenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11f**)

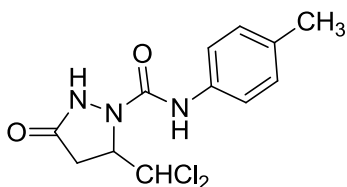
5-Diclorometil-1-(4-clorofenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11g**)

1-(4-Bromofenilaminocarbonil)-5-diclorometil-3-pirazolidona (**11h**)

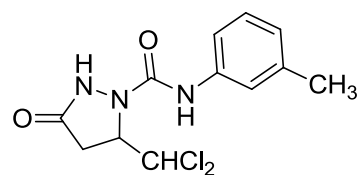
5-Diclorometil-1-(3-trifluorometilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**11i**)



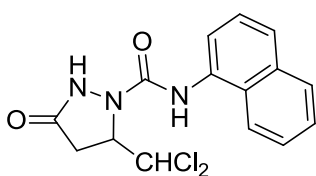
11a



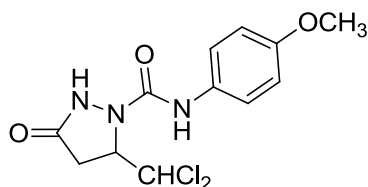
11b



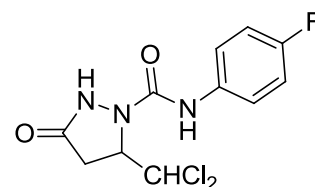
11c



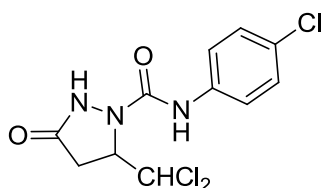
11d



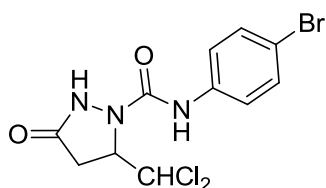
11e



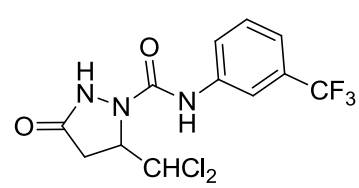
11f



11g



11h



11i

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
11a	Cristalización	Etanol	Placas blancas	195-196	82
11b	Cristalización	Etanol	Placas blancas	199-200	88
11c	Cristalización	Etanol	Placas blancas	204-206	89
11d	Cristalización	Etanol	Placas blancas	190-192	88
11e	Cristalización	Etanol	Placas blancas	187-188	91
11f	Cristalización	Etanol	Placas blancas	184-185	80
11g	Cristalización	Etanol	Placas blancas	189-191	86
11h	Cristalización	Etanol	Placas blancas	203-204	90
11i	Cristalización	Etanol	Placas blancas	175-177	87

Tabla 3.3 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-diclorometil-3-pirazolidonas **11a-i**

3.7.3 5-ARIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOL-6-ONAS

5-Fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12a**)

2-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12b**)

2-Hidroxi-5-(3-metilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12c**)

2-Hidroxi-5-(1-naftil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12d**)

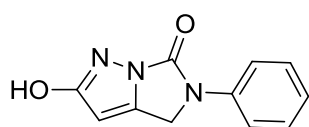
2-Hidroxi-5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12e**)

5-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12f**)

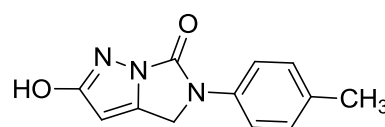
5-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12g**)

5-(4-Bromofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12h**)

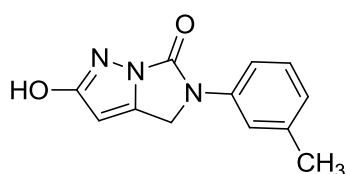
2-Hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**12i**)



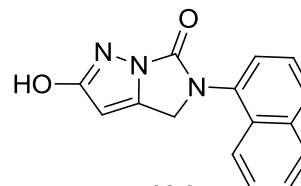
12a



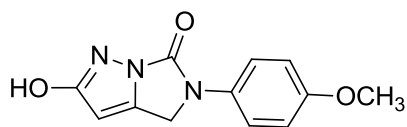
12b



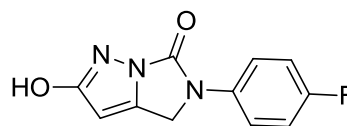
12c



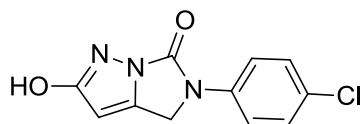
12d



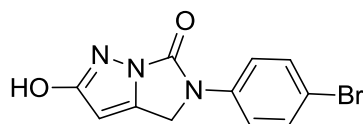
12e



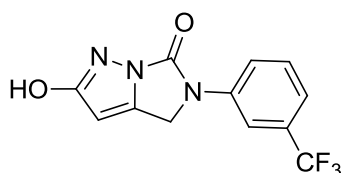
12f



12g



12h



12i

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
12a	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	296-298 (descomp.)	65
12b	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	324-326 (descomp.)	77
12c	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	287-289 (descomp.)	71
12d	Cristalización	DMF/H ₂ O	Polvo amarillo	276-277 (descomp.)	70
12e	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	270-273 (descomp.)	62
12f	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	302-304 (descomp.)	76
12g	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	306-308 (descomp.)	78
12h	Cristalización	Etanol	Polvo marrón pálido	285-286 (descomp.)	80
12i	Cristalización	Etanol	Polvo amarillo pálido	280-282 (descomp.)	75

Tabla 3.4 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de hidroxidihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas 12a-i

3.8 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

4,4,4-Triclorocrotonato de etilo (8)

$C_6H_7Cl_3O_2$ (217.48): Calculado C, 33.14; H, 3.24; Encontrado C, 33.01; H, 3.09; 1H RMN δ ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.34 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 4.28 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz); ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 75.4 MHz): 14.11, 61.51, 92.14, 121.68, 145.98, 164.65; MS (EI) m/z (%): 181 ($M^+ - Cl$, 98), 183 (63), 171 ($M^+ - OCH_2CH_3$, 53), 173 (52), 153 (73), 155 (50), 143 ($M^+ - COOCH_2CH_3$, 100), 145 (99), 136 (37), 125 (33), 117 (40), 109 (27), 89 (28), 73 (75); IR (neto): 2984, 1729, 1653, 1368, 1308, 1273, 1182, 1094, 1030, 964, 815, 772 cm^{-1} .

5-Triclorometil-3-pirazolidona (9)

$C_4H_5Cl_3N_2O$ (203.45): Calculado C, 23.61; H, 2.48; N, 13.77; Encontrado C, 23.62; H, 2.32; N, 13.56; 1H RMN δ ($DMSO-d_6$, 400 MHz): 2.33 (dd, 1H, $J = 17.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 3.02 (dd, 1H, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.0$ Hz), 4.29 (ddd, 1H, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 9.37 (s, 1H); ^{13}C RMN δ ($DMSO-d_6$, 100.8 MHz): 34.45, 69.59, 103.10, 172.19; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 202.9540; Encontrado 202.9548; IR (KBr): 3255, 3143, 3065, 1692, 1647, 1498, 1420, 1362, 1328, 1278, 1259, 1181, 1080, 1045, 943, 896, 816, 778, 677, 575, 523, 498 cm^{-1} .

1-Fenilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (10a)

$C_{11}H_{10}Cl_3N_3O_2$ (322.58): Calculado C, 40.96; H, 3.12; N, 13.03; Encontrado C, 40.86; H, 3.00; N, 13.02; 1H RMN δ ($DMSO-d_6$, 300 MHz): 2.51 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.34 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.05 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.30 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.92 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); ^{13}C RMN δ ($DMSO-d_6$, 75.4 MHz): 34.03, 70.59, 101.36, 120.01, 123.47, 128.85, 138.77, 156.56, 173.78; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 321.9911; Encontrado 321.9912; IR (KBr): 3345, 3180, 1731, 1681, 1599, 1542, 1499, 1491, 1447, 1404, 1314, 1221, 800, 762, 717, 690, 580, 540 cm^{-1} .

1-(4-Metilfenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10b)

$C_{12}H_{12}Cl_3N_3O_2$ (336.60): Calculado C, 42.82; H, 3.59; N, 12.48; Encontrado C, 42.74; H, 3.35; N, 12.34; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.24 (s, 3H), 2.50 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 3.48 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.33 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.84 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 20.59, 34.00, 70.56, 101.40, 120.06, 129.26, 132.39, 136.20, 156.57, 173.74; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 336.0068; Encontrado 336.0068; IR (KBr): 3345, 3182, 1733, 1686, 1596, 1541, 1405, 1316, 1297, 1222, 817, 801, 762, 711, 696, 577, 508 cm^{-1} .

1-(3-Metilfenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10c)

$C_{12}H_{12}Cl_3N_3O_2$ (336.60): Calculado C, 42.82; H, 3.59; N, 12.48; Encontrado C, 42.52; H, 3.54; N, 12.33; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.28 (s, 3H), 2.51 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 3.48 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.35 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.18 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.25 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 21.40, 34.01, 70.57, 101.38, 117.14, 120.52, 124.20, 128.73, 138.06, 138.69, 156.55, 173.73; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 336.0068; Encontrado 336.0070; IR (KBr): 3389, 3174, 1724, 1678, 1592, 1533, 1440, 1299, 1226, 831, 807, 777, 756, 715, 691, 556 cm^{-1} .

1-(1-Naftilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10d)

$C_{15}H_{12}Cl_3N_3O_2$ (372.63): Calculado C, 48.35; H, 3.25; N, 11.28; Encontrado C, 48.11; H, 3.25; N, 11.01; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.56 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.40 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.49-7.67 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.94-8.03 (m, 2H), 9.04 (s, 1H), 10.57 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 34.11, 70.83, 101.45, 122.30, 122.83, 125.78, 125.83, 126.21, 126.32, 128.39, 128.49, 133.59, 133.91, 157.66, 174.06; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 372.0068; Encontrado 372.0068; IR (KBr): 3373, 3121, 1729, 1668, 1596, 1493, 1409, 1344, 1286, 1259, 1219, 1067, 916, 869, 833, 807, 769, 738, 710, 685, 588, 558, 542, 500 cm^{-1} .

1-(4-Metoxifenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10e)

$C_{12}H_{12}Cl_3N_3O_3$ (352.60): Calculado C, 40.88; H, 3.43; N, 11.92; Encontrado C, 40.99; H, 3.38; N, 11.87; **1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz)**: 2.49 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz), 3.48 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 3.71 (s, 3H), 5.32 (dd, 1H, $J = 9.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.83 (s, 1H), 10.24 (s, 1H); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz)**: 34.02, 55.35, 70.68, 101.45, 113.98, 121.89, 131.74, 155.57, 156.80, 173.88; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 352.0017; Encontrado 352.0015; **IR (KBr)**: 3425, 3178, 1742, 1662, 1598, 1532, 1416, 1343, 1302, 1290, 1246, 1222, 1180, 1093, 1028, 1017, 858, 827, 805, 760, 743, 711, 688, 535 cm^{-1} .

1-(4-Fluorofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10f)

$C_{11}H_9Cl_3FN_3O_2$ (340.57): Calculado C, 38.79; H, 2.66; N, 12.34; Encontrado C, 38.59; H, 2.34; N, 12.17; **1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz)**: 2.51 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.32 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz), 7.14 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (dd, 2H, $J = 9.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz), 9.04 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz)**: 34.09, 70.80, 101.33, 115.36 (d, $J = 22.2$ Hz), 122.02 (d, $J = 7.9$ Hz), 135.14 (d, $J = 2.3$ Hz), 156.74, 158.33 (d, $J = 239.3$ Hz), 174.02; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 339.9817; Encontrado 339.9817; **IR (KBr)**: 3348, 3177, 1734, 1680, 1610, 1541, 1509, 1412, 1346, 1307, 1213, 1160, 861, 841, 825, 804, 772, 761, 713, 696, 590, 576, 528, 515, 505 cm^{-1} .

1-(4-Clorofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10g)

$C_{11}H_9Cl_4N_3O_2$ (357.02): Calculado C, 37.01; H, 2.54; N, 11.77; Encontrado C, 37.00; H, 2.27; N, 11.65; **1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz)**: 2.51 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 3.50 (dd, 1H, $J = 17.8$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.32 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 9.12 (s, 1H), 10.27 (s, 1H); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz)**: 34.12, 70.82, 101.27, 121.62, 127.10, 128.69, 137.88, 156.56, 174.05; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 355.9522; Encontrado 355.9523; **IR (KBr)**: 3372, 3196, 1729, 1683, 1593, 1531, 1492, 1401, 1348, 1300, 1260, 1218, 1177, 1093, 1010, 857, 836, 808, 762, 723, 691, 580, 568, 507, 464 cm^{-1} .

1-(4-Bromofenilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (10h)

$C_{11}H_9BrCl_3N_3O_2$ (401.47): Calculado C, 32.91; H, 2.26; N, 10.47; Encontrado C, 32.99; H, 2.07; N, 10.40; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2.51 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz), 3.50 (dd, 1H, $J = 18.0$ Hz, $J = 9.4$ Hz), 5.32 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.45-7.60 (m, 4H), 9.13 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 50.4 MHz): 34.14, 70.84, 101.27, 115.14, 122.01, 131.62, 138.34, 156.53, 174.08; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 399.9016; Encontrado 399.9024; IR (KBr): 3370, 3199, 1729, 1685, 1591, 1530, 1489, 1397, 1302, 1218, 1080, 1007, 856, 835, 807, 762, 720, 688, 580, 558, 505, 457 cm^{-1} .

5-Triclorometil-1-(3-trifluorometilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (10i)

$C_{12}H_9Cl_3F_3N_3O_2$ (390.57): Calculado C, 36.90; H, 2.32; N, 10.76; Encontrado C, 36.85; H, 2.05; N, 10.70; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2.52 (d, 1H, $J = 17.5$ Hz), 3.52 (dd, 1H, $J = 17.8$ Hz, $J = 9.3$ Hz), 5.33 (dd, 1H, $J = 9.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.54 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.08 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 50.4 MHz): 34.22, 71.12, 101.20, 116.21 (c, $J = 3.9$ Hz), 119.67 (c, $J = 3.5$ Hz), 123.64, 124.37 (c, $J = 272.7$ Hz), 129.54 (c, $J = 31.6$ Hz), 130.01, 139.84, 156.78, 174.33; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 389.9785; Encontrado 389.9789; IR (KBr): 3377, 3194, 1730, 1682, 1617, 1547, 1494, 1451, 1335, 1225, 1171, 1130, 1101, 1068, 1013, 874, 841, 807, 762, 720, 697, 657, 575, 541, 449 cm^{-1} .

1-Fenilaminotiocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (10j)

$C_{11}H_{10}Cl_3N_3OS$ (338.64): Calculado C, 39.01; H, 2.98; N, 12.41; S, 9.47; Encontrado C, 39.00; H, 2.69; N, 12.24; S, 9.04; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.59 (d, 1H, $J = 17.9$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J = 17.9$ Hz, $J = 8.6$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.34-7.47 (m, 4H), 10.01 (s, 1H), 10.72 (s, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 34.21, 73.54, 100.84, 125.69, 126.01, 128.53, 139.57, 173.60, 184.30; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 337.9683; Encontrado 337.9690; IR (KBr): 3287, 3188, 1737, 1707, 1593, 1522, 1496, 1449, 1372, 1327, 1282, 1260, 1187, 1007, 912, 856, 801, 763, 697, 554 cm^{-1} .

5-Diclorometil-1-fenilaminocarbonil-3-pirazolidona (11a)

$C_{11}H_{11}Cl_2N_3O_2$ (288.13): Calculado C, 45.85; H, 3.85; N, 14.58; Encontrado C, 45.80; H, 3.81; N, 14.57; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.41 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 3.24 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.99 (dt, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.49 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.28 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.79 (s ancho, 1H), 10.18 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 32.13, 63.20, 74.94, 119.85, 123.21, 128.83, 138.98, 156.52, 173.76; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H) $^+$, 288.0301; Encontrado 288.0299; IR (KBr): 3334, 3184, 1730, 1663, 1597, 1542, 1500, 1448, 1404, 1331, 1295, 1257, 1233, 798, 762, 740, 706, 691, 676, 538, 508 cm^{-1} .

5-Diclorometil-1-(4-metilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11b)

$C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (302.16): Calculado C, 47.70; H, 4.34; N, 13.91; Encontrado C, 47.78; H, 4.19; N, 13.90; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.23 (s, 3H), 2.39 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 3.23 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.97 (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.71 (s ancho, 1H), 10.14 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 20.60, 32.09, 63.17, 75.02, 119.93, 129.24, 132.15, 136.40, 156.56, 173.73; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H) $^+$, 302.0458; Encontrado 302.0462; IR (KBr): 3331, 3188, 1731, 1671, 1597, 1540, 1404, 1348, 1322, 1295, 1256, 1228, 1211, 818, 757, 741, 703, 672, 520, 509 cm^{-1} .

5-Diclorometil-1-(3-metilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11c)

$C_{12}H_{13}Cl_2N_3O_2$ (302.16): Calculado C, 47.70; H, 4.34; N, 13.91; Encontrado C, 47.64; H, 4.29; N, 13.87; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.26 (s, 3H), 2.40 (d, 1H, $J = 16.9$ Hz), 3.23 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.98 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.16 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.31-7.37 (m, 2H), 8.68 (s ancho, 1H), 10.15 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 21.37, 32.11, 63.16, 74.95, 116.95, 120.36, 123.92, 128.66, 137.98, 138.85, 156.47, 173.58; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H) $^+$, 302.0458; Encontrado 302.0461; IR (KBr): 3341, 3170, 1732, 1658, 1595, 1546, 1447, 1326, 1294, 1274, 1265, 1234, 819, 784, 761, 750, 737, 707, 690, 672, 554, 541 cm^{-1} .

5-Diclorometil-1-(1-naftilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11d)

C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂ (338.19): Calculado C, 53.27; H, 3.87; N, 12.43; Encontrado C, 53.02; H, 3.99; N, 12.17; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.51 (d, 1H, J = 17.9 Hz), 3.32 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, J = 9.8 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.51 (s, 1H), 7.48-8.02 (m, 7H), 8.76 (s ancho, 1H), 10.37 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz): 32.24, 63.42, 75.08, 122.19, 122.85, 125.62, 125.79, 126.13, 126.28, 128.36, 133.68, 133.90, 157.64, 173.89; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 338.0458; Encontrado 338.0465; IR (KBr): 3374, 3108, 1732, 1648, 1546, 1500, 1348, 1323, 1260, 1231, 792, 769, 740, 699, 668, 559 cm⁻¹.

5-Diclorometil-1-(4-metoxifenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11e)

C₁₂H₁₃Cl₂N₃O₃ (318.16): Calculado C, 45.30; H, 4.12; N, 13.21; Encontrado C, 45.37; H, 4.07; N, 13.16; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 2.40 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, J = 17.4 Hz, J = 9.9 Hz), 3.71 (s, 3H), 4.96 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.46 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.67 (s ancho, 1H), 10.12 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz): 32.06, 55.34, 63.23, 75.01, 113.95, 121.71, 131.90, 155.40, 156.74, 173.73; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 318.0407; Encontrado 318.0418; IR (KBr): 3401, 3116, 1744, 1642, 1598, 1537, 1418, 1348, 1318, 1301, 1249, 1224, 1183, 1029, 1000, 827, 815, 758, 740, 704, 668, 546, 523 cm⁻¹.

5-Diclorometil-1-(4-fluorofenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11f)

C₁₁H₁₀Cl₂FN₃O₂ (306.12): Calculado C, 43.16; H, 3.29; N, 13.73; Encontrado C, 43.06; H, 3.36; N, 13.68; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.42 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 17.5 Hz, J = 9.9 Hz), 4.97 (dt, 1H, J = 9.9 Hz, J = 2.7 Hz), 6.47 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.12 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 7.55 (dd, 2H, J = 8.9 Hz, J = 5.0 Hz), 8.89 (s ancho, 1H), 10.17 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz): 32.16, 63.35, 74.88, 115.33 (d, J = 22.3 Hz), 121.80 (d, J = 7.5 Hz), 135.36 (d, J = 1.7 Hz), 156.67, 158.20 (d, J = 239.4 Hz), 173.91; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 306.0207; Encontrado 306.0213; IR (KBr): 3299, 3188, 1725, 1650, 1615, 1555, 1511, 1410, 1324, 1262, 1228, 1158, 1080, 855, 836, 818, 768, 743, 717, 674, 643, 519, 504 cm⁻¹.

5-Diclorometil-1-(4-clorofenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11g)

$C_{11}H_{10}Cl_3N_3O_2$ (322.58): Calculado C, 40.96; H, 3.12; N, 13.03; Encontrado C, 40.81; H, 3.00; N, 13.02; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.41 (d, 1H, $J = 17.8$ Hz), 3.25 (dd, 1H, $J = 17.5$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.97 (dt, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 2.9$ Hz), 6.48 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.97 (s ancho, 1H), 10.17 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 32.20, 63.34, 74.83, 121.41, 126.80, 128.66, 138.10, 156.38, 174.00; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 321.9911; Encontrado 321.9918; IR (KBr): 3377, 3184, 1729, 1665, 1594, 1534, 1493, 1402, 1325, 1257, 1228, 1095, 1010, 826, 818, 800, 759, 742, 707, 668, 510 cm^{-1} .

1-(4-Bromofenilaminocarbonil)-5-diclorometil-3-pirazolidona (11h)

$C_{11}H_{10}BrCl_2N_3O_2$ (367.03): Calculado C, 36.00; H, 2.75; N, 11.45; Encontrado C, 36.33; H, 2.45; N, 11.63; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.42 (d, 1H, $J = 18.4$ Hz), 3.24 (dd, 1H, $J = 17.6$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 4.97 (dt, 1H, $J = 10.1$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.45 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.96 (s ancho, 1H), 10.16 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 32.19, 63.31, 74.81, 114.80, 121.77, 131.54, 138.51, 156.34, 173.97; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 365.9406; Encontrado 365.9411; IR (KBr): 3330, 3184, 1731, 1662, 1593, 1536, 1489, 1398, 1324, 1229, 1080, 1007, 825, 817, 759, 742, 706, 676, 556, 508 cm^{-1} .

5-Diclorometil-1-(3-trifluorometilfenilaminocarbonil)-3-pirazolidona (11i)

$C_{12}H_{10}Cl_2F_3N_3O_2$ (356.13): Calculado C, 40.47; H, 2.83; N, 11.80; Encontrado C, 40.54; H, 2.77; N, 11.75; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.46 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 3.26 (dd, 1H, $J = 17.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz), 4.99 (dt, 1H, $J = 9.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.06 (s, 1H), 9.21 (s ancho, 1H), 10.22 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 32.26, 63.49, 74.69, 115.93, 119.30, 123.36, 124.37 (c, $J = 272.0$ Hz), 129.51 (c, $J = 31.5$ Hz), 129.92, 140.04, 156.32, 174.10; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 356.0175; Encontrado 356.0185; IR (KBr): 3341, 3178, 1731, 1660, 1605, 1552, 1457, 1338, 1257, 1234, 1185, 1170, 1128, 1070, 815, 802, 758, 740, 700, 673 cm^{-1} .

5-Fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12a)

C₁₁H₉N₃O₂ (215.21): Calculado C, 61.39; H, 4.22; N, 19.53; Encontrado C, 61.04; H, 4.11; N, 19.13; ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 200 MHz): 4.97 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.15 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.41 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 10.98 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-*d*₆, 50.4 MHz): 45.02, 89.44, 118.79, 124.17, 129.28, 138.90, 142.10, 147.85, 167.29; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 216.0768; Encontrado 216.0774; IR (KBr): 3070, 1748, 1602, 1529, 1499, 1438, 1375, 1276, 1170, 1080, 1060, 997, 885, 807, 778, 746, 722, 685, 644, 593, 503 cm⁻¹.

2-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12b)

C₁₂H₁₁N₃O₂ (229.23): Calculado C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33; Encontrado C, 62.01; H, 4.98; N, 18.21; ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 2.28 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 10.94 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-*d*₆, 100.8 MHz): 20.56, 45.08, 89.32, 118.98, 129.63, 133.38, 136.37, 142.06, 147.83, 167.18; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 230.0924; Encontrado 230.0932; IR (KBr): 2957, 1745, 1599, 1535, 1515, 1448, 1374, 1345, 1317, 1295, 1274, 1173, 1066, 1001, 810, 773, 722, 547, 507 cm⁻¹.

2-Hidroxi-5-(3-metilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12c)

C₁₂H₁₁N₃O₂ (229.23): Calculado C, 62.87; H, 4.84; N, 18.33; Encontrado C, 62.09; H, 4.38; N, 18.02; ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 2.32 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.47-7.51 (m, 2H), 10.94 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-*d*₆, 100.8 MHz): 21.45, 45.04, 89.34, 115.98, 119.30, 124.87, 129.09, 138.62, 138.85, 142.10, 147.80, 167.24; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 230.0924; Encontrado 230.0932; IR (KBr): 2978, 1756, 1595, 1516, 1493, 1448, 1375, 1316, 1301, 1276, 1206, 1167, 1093, 1062, 1004, 844, 773, 724, 690, 672, 594 cm⁻¹.

2-Hidroxi-5-(1-naftil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12d)

C₁₅H₁₁N₃O₂ (265.27): Calculado C, 67.92; H, 4.18; N, 15.84; Encontrado C, 67.78; H, 4.23; N, 15.77; ¹H RMN δ (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 4.96 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 8.00-8.05 (m, 2H), 10.90 (s ancho,

1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 48.61, 89.59, 123.36, 126.14, 126.55, 126.94, 127.35, 128.70, 129.01, 130.45, 134.20, 134.32, 143.83, 149.57, 167.22; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 266.0924; Encontrado 266.0932; IR (KBr): 3048, 1755, 1597, 1577, 1511, 1466, 1441, 1407, 1378, 1348, 1270, 1188, 1001, 835, 799, 773, 625, 587 cm^{-1} .

2-Hidroxi-5-(4-metoxifenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12e)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (245.23): Calculado C, 58.77; H, 4.52; N, 17.13; Encontrado C, 58.17; H, 4.33; N, 17.01; ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 3.75 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 10.90 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 45.50, 55.51, 89.21, 114.42, 121.40, 131.76, 142.14, 147.99, 156.33, 167.06; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 246.0873; Encontrado 246.0883; IR (KBr): 2940, 1752, 1603, 1589, 1516, 1451, 1382, 1354, 1298, 1271, 1247, 1174, 1065, 1030, 1000, 822, 773, 723, 561, 521 cm^{-1} .

5-(4-Fluorofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12f)

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_2$ (233.20): Calculado C, 56.65; H, 3.46; N, 18.02; Encontrado C, 56.04; H, 3.06; N, 18.10; ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 4.96 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.27 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (dd, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 10.98 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 45.38, 89.47, 115.91 (d, $J = 22.5$ Hz), 121.17 (d, $J = 8.1$ Hz), 135.23 (d, $J = 2.3$ Hz), 142.09, 147.95, 158.85 (d, $J = 240.9$ Hz), 167.28; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 234.0673; Encontrado 234.0679; IR (KBr): 3080, 1743, 1601, 1531, 1512, 1451, 1378, 1353, 1297, 1275, 1232, 1172, 1060, 1000, 827, 783, 723, 544, 514 cm^{-1} .

5-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (12g)

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ (249.65): Calculado C, 52.92; H, 3.23; N, 16.83; Encontrado C, 52.13; H, 3.07; N, 16.21; ^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 4.96 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 11.02 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 45.08, 89.62, 120.24, 127.95, 129.11, 137.89, 142.01, 147.77, 167.39; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 250.0378; Encontrado 250.0382; IR (KBr): 3066, 1754, 1596, 1517, 1494, 1449, 1416, 1377, 1293, 1274, 1169, 1096, 1059, 998, 846, 808, 779, 724, 508, 467 cm^{-1} .

5-(4-Bromofenil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (12h)

C₁₁H₈BrN₃O₂ (294.10): Calculado C, 44.92; H, 2.74; N, 14.29; Encontrado C, 44.31; H, 2.70; N, 14.01; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 4.95 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 4H), 11.00 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz): 45.00, 89.62, 115.98, 120.53, 132.00, 138.31, 142.00, 147.72, 167.39; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 293.9873; Encontrado 293.9881; IR (KBr): 2967, 1764, 1596, 1520, 1496, 1441, 1412, 1376, 1316, 1281, 1170, 1061, 1006, 806, 784, 722, 502, 404 cm⁻¹.

2-Hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (12i)

C₁₂H₈F₃N₃O₂ (283.21): Calculado C, 50.89; H, 2.85; N, 14.84; Encontrado C, 50.64; H, 2.73; N, 14.29; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 5.04 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.14 (s, 1H), 11.07 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz): 45.11, 89.77, 114.77 (c, J = 3.8 Hz), 120.27 (c, J = 3.5 Hz), 122.09, 124.22 (c, J = 272.2 Hz), 129.96 (c, J = 31.7 Hz), 130.51, 139.73, 142.08, 147.91, 167.57; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 284.0641; Encontrado 284.0648; IR (KBr): 3133, 1771, 1612, 1596, 1521, 1498, 1462, 1445, 1383, 1325, 1281, 1168, 1113, 1067, 1001, 899, 848, 831, 817, 797, 768, 723, 692, 664, 593 cm⁻¹.

3.9 BIBLIOGRAFÍA

1. Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 273.
2. Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R. and Rees, C. W.: Oxford, 1984; Vol. 5.
3. Dorn, H.; Zubek, A. *Z. Chem.* **1967**, *7*, 150.
4. Godtfredsen, W. O.; Vangedal, S. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1498.
5. Stetter, H.; Findeisen, K. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3228.
6. Harada, R.; Kondo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2521.
7. Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736.
8. Kornet, M. J.; Tan, S. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 397.
9. Kornet, M. J.; Tan, H. S. I. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 188.
10. Bouchet, P.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3502.
11. Coispeau, G.; Elguero, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717.
12. Bennett, G. B.; Houlihan, W. J.; Mason, R. B.; Roach, J. B., Jr. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 715.
13. Frigola, J.; Colombo, A.; Pares, J.; Martinez, L.; Sagarra, R.; Roser, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 435.
14. Testa, E.; Fontanella, L. *Farmaco, Ed. Sci.* **1971**, *26*, 1017.
15. Nicolaus, B. J. R.; Mariani, L.; Bellasio, E.; Testa, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 652.
16. Bellasio, E.; Pagani, G.; Ripamonti, A.; Testa, E. *Farmaco, Ed. Sci.* **1965**, *20*, 428.
17. Bellasio, E.; Ripamonti, A.; Testa, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1968**, *98*, 3.
18. Bellasio, E.; Gallo, G. G. *Farmaco, Ed. Sci.* **1970**, *25*, 295.
19. Etienne, A.; Arditti, G.; Abbuehl, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1475.
20. Kemp, D. S.; Sidell, M. D.; Shortridge, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4473.
21. Okawara, T.; Kato, R.; Yasuda, N.; Yamasaki, T.; Furukawa, M. *J. Chem. Res., Synop.* **1987**, 254.
22. Howard, J. C.; Gever, G.; Wei, P. H. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 868.
23. Bouchet, P.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2461.
24. Dittli, C.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4466.

25. Dittli, C.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4469.
26. Dittli, C.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4474.
27. Toja, E.; Omodei-Sale, A.; Nathansohn, G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 111.
28. Nalepa, K. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 1230.
29. Nalepa, K. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1984**, *79*, 47.
30. Nalepa, K. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1987**, *88*, 223.
31. Derocque, J. L.; Theuer, W. J.; Moore, J. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4381.
32. Pleiss, M. G.; Moore, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1369.
33. Markert, J.; Fahr, E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 769.
34. Kornet, M. J. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 1471.
35. Kornet, M. J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 493.
36. Kornet, M. J.; Tan, H. S. I. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 235.
37. Eberle, M. K.; Kahle, G. G.; Talati, S. M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4045.
38. Elguero, J.; Jacquier, R.; Tizane, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1936.
39. Aubagnac, J. L.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3758.
40. Kornet, M. J.; Tan, S. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 325.
41. Adam, H. H.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1975**, *58*, 393.
42. Adam, H. H.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1976**, *72*, 197.
43. Adam, H. H.; Baigrie, B. D.; Joslin, T. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1287.
44. Baigrie, B. D.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1978**, *87*, 405.
45. Levenson, G. I. P.; Twist, P. J. *J. Photogr. Sci.* **1978**, *26*, 44.
46. Raithel, H.; Jaenicke, W. *Z. Phys. Chem.* **1978**, *111*, 193.
47. Adam, H. H.; Joslin, T. A.; Thomas, B. *J. Photogr. Sci.* **1979**, *27*, 66.
48. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1599.
49. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 175.
50. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 179.
51. Lee, W. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2571.
52. Vogel, D.; Jaenicke, W. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 1297.
53. Vogel, D.; Jaenicke, W. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 1302.

54. Dorn, H.; Otto, A. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6809.
55. Dorn, H.; Zubek, A. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 1118.
56. Dorn, H.; Otto, A.; Dilcher, H. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 236.
57. Zolin, V. M.; Zhurin, R. B. *Chem. Heterocycl. Comp. USSR* **1969**, 711.
58. Dorn, H.; Graubaum, H. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 886.
59. Zubeck, A.; Dorn, H.; Hilgetag, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 665.
60. Dorn, H.; Arndt, D. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 1173.
61. Dorn, H.; Zubek, A. *Z. Chem.* **1968**, *8*, 218.
62. Neitzel, M.; Zinner, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1907.
63. Richter, A. M.; Mojzoukhine, V. *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 873.
64. Peet, N. P.; Sunder, S.; Barbuch, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 747.
65. Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6569.
66. Dorn, H.; Otto, A. *Z. Chem.* **1972**, *12*, 175.
67. Dorn, H.; Dilcher, H. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 229.
68. Mikhailova, V. N.; Yurevich, V. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 879.
69. Tamura, N.; Matsushita, Y.; Yoshioka, K.; Ochiai, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3231.
70. Blackwell, G. J.; Flower, R. *Br. J. Pharmacol.* **1978**, *63*, 360.
71. Bonta, I. L.; Parnham, M. J.; Vincent, J. E.; Bragt, P. C. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 185.
72. DiMartino, M. J.; Wolff, C. E.; Campbell, G. K.; Hanna, N. *Agents Actions* **1989**, *27*, 325.
73. Marshall, L. A.; Chang, J. Y.; Calhoun, W.; Yu, J.; Carlson, R. P. *J. Cell. Biochem.* **1989**, *40*, 147.
74. Riendeau, D.; Falgueyret, J. P.; Nathaniel, D. J.; Rokach, J.; Ueda, N.; Yamamoto, S. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 2313.
75. Van der Zee, J.; Eling, T. E.; Mason, R. P. *Biochemistry* **1989**, *28*, 8363.
76. Kendall, J. D.; GB650911, 1951.
77. Levenson, G. I. P.; Rumens, M. G. *J. Photogr. Sci.* **1972**, *19*, 135.
78. Reeman, M. J. *J. Photogr. Sci.* **1973**, *21*, 227.
79. Abritalin, V. L.; Zhurin, R. B.; Andreyanova, T. G.; Ivina, V. N.; Zolin, V. M. *Zh. Nauchn. Prikl. Fotogr. Kinematogr.* **1975**, *20*, 89.

80. Jaenicke, W.; Kobayashi, H. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 245.
81. Maslowska, J.; Guzek, M. E. *Chromatographia* **1983**, *17*, 426.
82. Guzek, M. E.; Maslowska, J. *J. Therm. Anal.* **1984**, *29*, 933.
83. Eubanks, R. J. I.; Johnson, L. K.; US4835285, 1989.
84. Kamitakahara, A.; Ogi, K.; US4840879, 1989.
85. Washizu, S.; Yamaguchi, J.; Shinozaki, F.; Shimomura, A.; Usami, T.; Endo, T.; Saeki, K.; DE3835062, 1989.
86. Schroeck, W.; Metzger, K. G.; Koenig, H. B.; DE2320039, 1974.
87. Dorn, H.; Ozegowski, R.; DD143617, 1980.
88. Jungheim, L. N.; Ternansky, R. J.; Holmes, R. E. *Drugs of the Future* **1990**, *15*, 149.
89. White, H. L.; Howard, J. L.; Cooper, B. R.; Soroko, F. E.; McDermed, J. D.; Ingold, K. J.; Maxwell, R. A. *J. Neurochem.* **1982**, *39*, 271.
90. Abe, Y.; Osanai, S.; Tenmyo, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1978**, *27*, 230.
91. Stafford, M.; Kellermann, G.; Stillwell, R. N.; Horning, M. G. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1974**, *8*, 593.
92. Horning, M. G.; Butler, C. M.; Stafford, M.; Stillwell, R. N.; Hill, R. M.; Zion, T. E.; Harvey, D. J.; Stillwell, W. G. *Adv. Mass Spectrom. Biochem. Med.* **1976**, *1*, 91.
93. Gilchrist, T. L. In *Química Heterocíclica*, 2ª ed.; Addison-Wesley Iberoamericana: Argentina, 1995.
94. Preston, P. N. In *The Chemistry of heterocyclic compounds: Condensed imidazoles*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1986.
95. Shawali, A. S.; Abdelkader, M. H.; Eltalbawy, F. M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2875.
96. Lee, K. J.; Kwon, H. T.; Kim, B. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1795.
97. Langer, P.; Wuckelt, J.; Döring, M.; Schreiner, P. R.; Görls, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2257.
98. Blass, B. E.; Srivastava, A.; Coburn, K. R.; Faulkner, A. L.; Janusz, J. J.; Ridgeway, J. M.; Seibel, W. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 619.
99. Elguero, J.; Jacquier, R.; Mignonac-Mondon, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1973**, *10*, 411.

100. Elnagdi, M. H.; Hafez, E. A. A.; El-Fahham, H. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 73.
101. Lee, K. J.; Kim, D. W.; Kim, B. G. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 363.
102. Elguero, J.; Knutsson, L.; Mignonac-Mondon, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 255.
103. Abdelhamid, A. O.; Hassaneen, H. M.; Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 639.
104. Pilgram, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1413.
105. Schweizer, E. E.; Lee, K. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4848.
106. Schweizer, E. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1964.
107. Gerlach, M.; Maul, C.: US Patent 6657064, 2003. CA: 134:295829.
108. Farag, A. M.; Dawood, K. M. *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 129.
109. Sherif, S. M.; Sussein, A. H. M.; El-Kholy, Y. M. *Arch. Pharm. Res.* **1994**, *17*, 298.
110. Ghozlan, S. A. S. *Pharmazie* **1991**, *46*, 352.
111. El-Fahham, H. A.; Sadek, K. U.; Elgemeie, G. E. H.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 2663.
112. Wood, S. G.; Dalley, N. K.; George, R. D.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3534.
113. Hammouda, H. A.; El-Barbary, A. A.; Sharaf, M. A. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 945.
114. Párkányi, C.; Abdelhamid, A. O.; Cheng, J. C. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1029.
115. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Guarneri, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6171.
116. Sudarsanam, V.; Nagarajan, K.; Rama Rao, K.; Shenoy, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4757.
117. Atta, S. M. S. *Bulletin of the National Research Centre (Egypt)* **1994**, *19*, 91.
118. Butler, R. N.; Colleran, D. M.; O'shea, D. F.; Cunningham, D.; McArdle, P.; Gillan, A. M. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1993**, 2757.
119. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Manfrini, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 629.
120. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Manfrini, M.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7179.

121. Vicentini, C. B.; Ferreti, V.; Veronese, A. C.; Guarneri, M.; Manfrini, M.; Giori, P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 497.
122. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Lumachi, B.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5777.
123. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Guarneri, M.: EP 0190457, 1985. CA: 105:226578.
124. Popil'nichenko, S. V.; Brovarets, B. S.; Drach, B. S. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 219. CA: 141:314287.
125. Nagarajan, K.; Sudarsanam, V.; Shenoy, S. J.; Rao, K. *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 997.
126. Elnagdi, M. H.; Elmoghayer, M. R. H.; Sadek, K. U. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. Chemistry of Pyrazoles condensed to heteroaromatic five- and six-membered rings.*; Katritzky, A.R., Ed.; Academic Press.: San Diego, 1990; Vol. 48; p.268.
127. Kuzmenko, V. V.; Pozharskii, A. F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. N-Aminoazoles*; Academic Press.: San Diego, 1992; Vol. 53; p.100.
128. Michels, J. G.; Wright, G. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3213.
129. Showa, D. K. K.: Jpn Pat. JP60006688, 1985. CA: 102:166753.
130. Lantos, I.; Oh, H.; Razgaitis, C.; Loev, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4841.
131. Vanotti, E.; Fiorentini, F.; Villa, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 737.
132. Boswell, G. W.; Cohen, J. L. *J. Chromatogr.* **1982**, *231*, 485.
133. Cory, J. G.; Fleischer, A. E. *Cancer Res.* **1980**, *40*, 3891.
134. Cutbush, S. D.; Neidle, S. *Acta Cryst.* **1983**, *C39*, 353.
135. Ennis, H. L.; Möller, L.; Wang, J. J.; Selawry, O. S. *Biochem. Pharm.* **1971**, *20*, 2639.
136. Terada, A.; Wachi, K.; Myazawa, H.; Iizuka, Y.; Hasegawa, K.; Tabata, K.: EP 0353047, 1990. CA: 114:55777.
137. Terada, A.; Wachi, K.; Myazawa, H.; Iizuka, Y.; Hasegawa, K.; Tabata, K.: Jpn Patent 07278148, 1995. CA: 124:87009.
138. Beck, P.; Gilligan, P. J.: WO 9910350, 1999. CA: 130:223271.
139. Fusaka, T.; Ujikawa, O.; Kajiwara, T.; Tanaka, Y.: WO 9711075, 1997. CA: 126:296654.

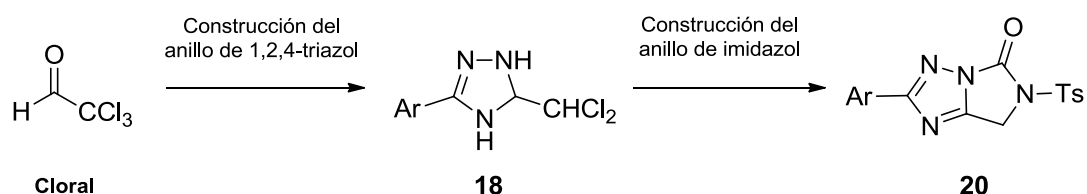
140. Vicentini, C. B.; Manfrini, M.; Mazzanti, M.; Scatturin, A.; Romagnoli, C.; Mares, D. *Archiv. der Pharmazie* **1999**, *332*, 337.
141. Sato, K.; Kawagishi, T.; Furutachi, N.: EP 0119741, 1984. CA: 102:14999.
142. Bailey, J.; Rogers, D.: WO 8602467, 1986. CA: 105:143476.
143. Nagao, M.; Sato, N.; Akashi, T.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3447.
144. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
145. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
146. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
147. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
148. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
149. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
150. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
151. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
152. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
153. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
154. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
155. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
156. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
157. Martiz, B. *Electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.
158. Wadsworth, W. S. In *Organic Reactions. Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1977; Vol. 25.
159. Villieras, J.; Rambaud, M.; Kirschleger, B. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1983**, *14*, 385.
160. Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1983**, 300.
161. Nakatsu, S.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2337.

162. Sokolova, T. A.; Zapevalova, N. P. *Usp. Khim.* **1969**, *38*, 2239.
163. Ovsyannikova, L. A.; Sokolova, T. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Ser.* **1970**, 917.
164. Sokolova, T. A.; Kol'tsov, A. I.; Zapevalova, N. P.; Ovsyannikova, L. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Ser.* **1964**, 1727.
165. Zapevalova, N. P.; Sokolova, T. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Ser.* **1966**, 865.
166. Zapevalova, N. P.; Ovsyannikova, L. A.; Sokolova, T. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Chem. Ser.* **1967**, 162.
167. Sokolova, T. A.; Osipova, I. N.; Ovsyannikova, L. A. *Zh. Org. Khim.* **1967**, *3*, 2252.
168. Elguero, J.; Marzin, C.; Tizane, D. *Org. Magn. Reson.* **1969**, *1*, 249.
169. Wadsworth, W. S., Jr. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1704.
170. Sokolova, T. A.; Osipova, I. N. *Proc. Acad. Sci. USSR* **1970**, *193*, 359.
171. Dalton, L. K.; Demerac, S.; Elmes, B. C. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1365.
172. Anselme, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3615.
173. Giral, F. In *Preparación de productos químicos y químico-farmacéuticos*; Ed. Atlante: México, 1942.

4. SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4- TRIAZOLINAS EN DIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*][1,2,4]TRIAZOLONAS

4.1 INTRODUCCIÓN

Una vez comprobada la utilidad de la ruta de síntesis para imidazo[1,5-*b*]pirazoles, presentada en el capítulo anterior, decidimos ampliar el trabajo hacia la construcción del sistema de los imidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazoles aplicando una estrategia similar. Concretamente, el presente capítulo lo dedicamos a la síntesis de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20**, una clase de sustancias previamente desconocida, en cuya formación han participado las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** como intermedios clave derivados del cloral, tal como de forma abreviada se presenta en el esquema 4.1. Aparte del interés intrínseco de los compuestos **20**, con este nuevo trabajo se viene a corroborar las amplias posibilidades de proyección de esta metodología a la hora de acceder a otros sistemas poliheterocíclicos fusionados.



Esquema 4.1 Estrategia de síntesis de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20** a partir de cloral

Siguiendo las pautas marcadas para el desarrollo de esta tesis, se ha incluido una breve revisión bibliográfica de los aspectos más importantes de la química de 1,2,4-triazolinas e imidazo[1,2,4]triazoles, a fin de facilitar la ubicación y significado de las nuevas aportaciones en un contexto real.

4.1.1 1,2,4-TRIAZOLINAS

Las 1,2,4-triazolinas son compuestos heterocíclicos monoinsaturados con anillo de cinco miembros integrando tres átomos de nitrógeno, siendo dos de ellos contiguos. Dependiendo de la ubicación del doble enlace, indicado mediante el símbolo Δ , estas sustancias se clasifican en tres familias (figura 4.1).¹ La mayor parte de la química de 1,2,4-triazolinas se centra en Δ^2/Δ^3 -1,2,4-triazolinas.

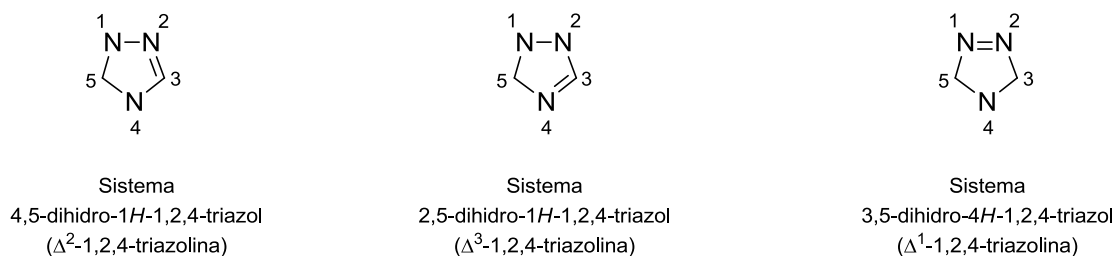


Figura 4.1 Clases y nomenclatura de 1,2,4-triazolinas

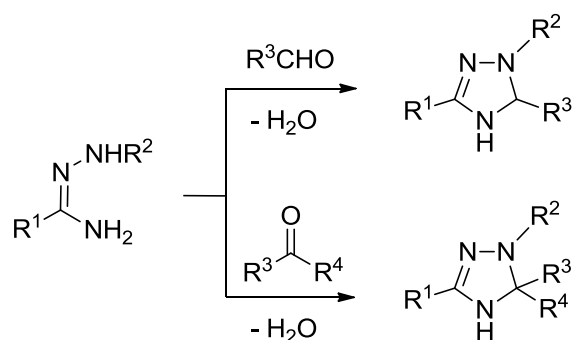
Respecto a su estructura, numerosas sales de 1,2,4-triazolinio experimentan interconversiones entre las formas cíclica y lineal,²⁻⁶ mientras que en las bases libres no suele observarse este fenómeno.

4.1.1.1 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE 1,2,4-TRIAZOLINAS

A continuación se incluye una breve revisión sobre los métodos más frecuentemente utilizados para la síntesis de Δ^2/Δ^3 -1,2,4-triazolinas.¹ A diferencia con estas dos clases de sustancias, las Δ^1 -1,2,4-triazolinas han sido clasificadas como una rara familia de compuestos, existiendo muy pocos ejemplos de su síntesis.

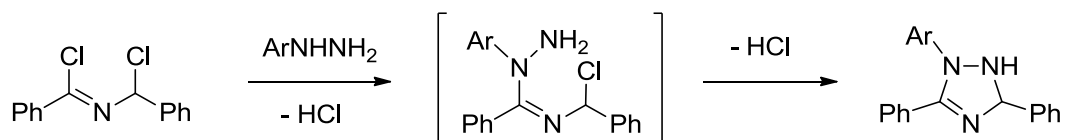
CICLOCONDENSACIÓN ENTRE AMIDRAZONAS Y COMPUESTOS MONOCARBÓNÍLICOS O EQUIVALENTES

Uno de los métodos más populares y extensamente utilizados para la síntesis de 1,2,4-triazolinas se basa en reacciones con hidrazonas. Entre éstas, el método clásico de construcción del anillo de 1,2,4-triazol implica la ciclocondensación de amidrazonas (N-C-N-N), y otros derivados de hidrazona, con compuestos monocarbonílicos y equivalentes (-C-) (esquema 4.2).⁷⁻²⁴ Así, partiendo de alquil-, aril- o heteroarilamidrazonas sustituidas y aldehídos se han sintetizado gran variedad de Δ^2 -1,2,4-triazolinas con buenos rendimientos.⁷⁻¹⁰ De manera similar, se han obtenido diversas 1,3,5,5-tetraalquil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas mediante ciclocondensación de N^1 -monoalquilamidrazonas con dialquilcetonas.¹¹



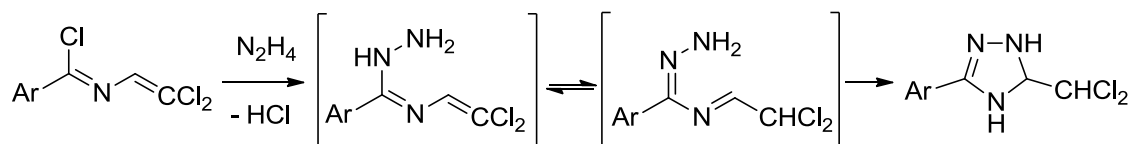
Esquema 4.2 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas basada en ciclocondensación de amidrazonas con compuestos monocarbonílicos

La reacción de cloruro de *N*-(1-clorobencil)encimidoílo con arilhidracinas (esquema 4.3) da lugar a Δ^3 -1,2,4-triazolinas, con rendimientos moderados, a través de amidrazonas intermedias.¹²



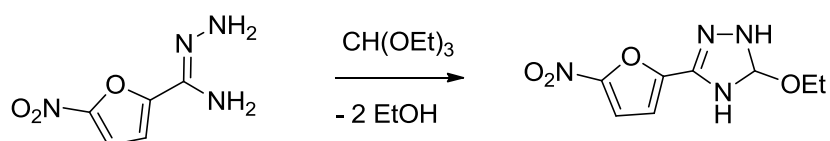
Esquema 4.3 Síntesis de Δ^3 -1,2,4-triazolinas a partir de cloruro de *N*-(1-clorobencil)encimidoílo y arilhidracinas

Una variante reciente de síntesis, de especial interés para nuestro trabajo, consiste en la reacción de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)imidoílo con hidracina (esquema 4.4).²⁴



Esquema 4.4 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas a partir de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)imidoílo

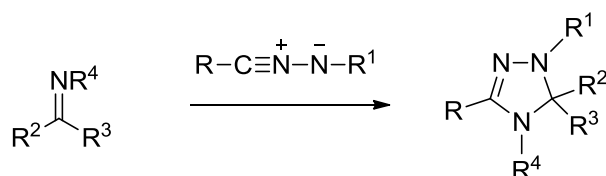
Los ortoésteres reaccionan con amidrazonas de forma similar (esquema 4.5). Aunque estas reacciones conducen normalmente a 1,2,4-triazoles, ocasionalmente se han aislado Δ^2 -1,2,4-triazolinas intermedias.¹³



Esquema 4.5 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas a partir de amidrazonas y ortoésteres

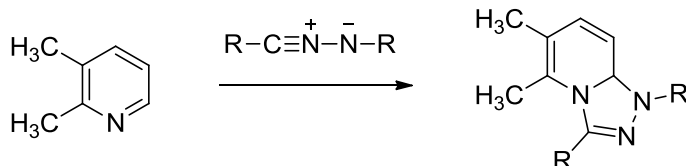
CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES

Otro de los métodos frecuentes de síntesis de Δ^2/Δ^3 -1,2,4-triazolinas se basa en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Así, la cicloadición de nitrilimas sobre el doble enlace C=N de bases de Schiff (esquema 4.6) proporciona una vía de formación de Δ^2 -1,2,4-triazolinas.²⁵⁻³⁶



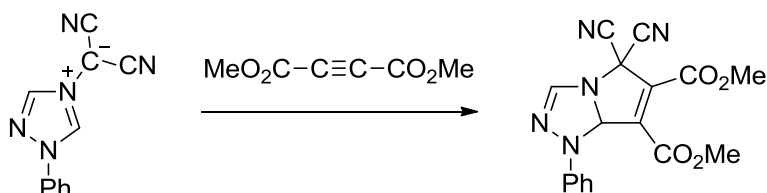
Esquema 4.6 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas mediante cicloadición 1,3-dipolar de nitrilimas sobre bases de Schiff

Los grupos C=N integrados en heterociclos, tales como piridinas, quinolinas, isoquinolinas, pirroles, imidazoles, benzoxacinas y benzodiacepinas, experimentan cicloadiciones similares (esquema 4.7), dando lugar a Δ^2 -1,2,4-triazolinas 4,5-fusionadas.³⁷⁻⁴⁵



Esquema 4.7 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas 4,5-fusionadas por cicloadición de nitrilimas sobre N-heterociclos

Otras reacciones de cicloadición 1,3-dipolar conducentes a Δ^2/Δ^3 -1,2,4-triazolinas consisten en: iluros de nitrilo sobre azocompuestos,⁴⁶⁻⁴⁸ azometinimas sobre nitrilos,^{25,49,50} iluros de azometino sobre alquenos y alquinos (esquema 4.8),⁵¹⁻⁵⁴ y diazoalcanos sobre iminas.⁵⁵



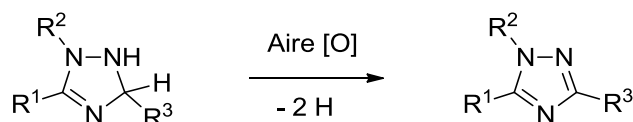
Esquema 4.8 Síntesis de Δ^2 -1,2,4-triazolinas fusionadas por cicloadición de iluros de azometino con alquinos

4.1.1.2 REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIAZOLINAS

AROMATIZACIÓN A 1,2,4-TRIAZOLES

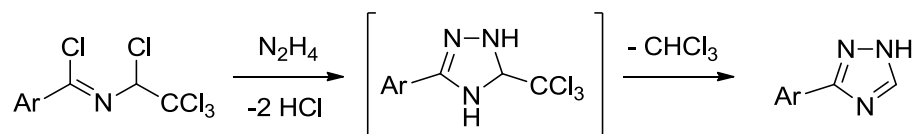
Las 1,2,4-triazolinas son relativamente inestables, y aromatizan fácilmente para generar 1,2,4-triazoles mediante oxidación, isomerización, o eliminación de fragmentos moleculares estables.¹

Se conocen numerosos agentes oxidantes, incluyendo el aire, capaces de transformar 1,2,4-triazolinas en 1,2,4-triazoles.^{7,24,28,51,56-59} Excelentes agentes oxidantes, como dimetilsulfóxido,⁵⁷ cloruro de hierro (III),^{57,58} iodo,⁵⁸ permanganato potásico,⁷ quinonas (*p*-benzoquinona, DDQ)⁵⁹ o dióxido de manganeso,²⁴ promueven procesos de aromatización mediante deshidrogenación oxidativa. Asimismo, ciertas 1,2,4-triazolinas se oxidan lentamente por acción del aire (esquema 4.9).^{28,51,56}



Esquema 4.9 Aromatización de 1,2,4-triazolinas a 1,2,4-triazoles mediante deshidrogenación oxidativa

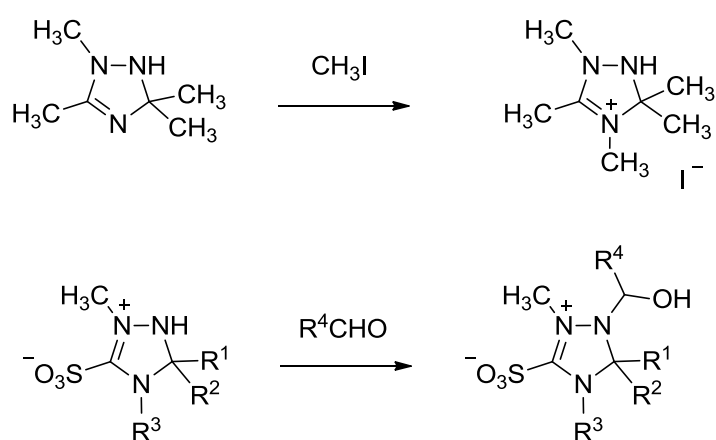
La aromatización de 1,2,4-triazolinas mediante eliminación de moléculas estables (H_2O , RNH_2 , ROH , etc.) es otro proceso para la generación de 1,2,4-triazoles.^{6,13,16,17,19,31,60-68} Esta eliminación puede ocurrir espontáneamente^{19,60,63-66,68} o bajo la influencia del calor,^{13,67} ácidos^{17,61,62} o bases.¹⁶ Debido a que la síntesis de 1,2,4-triazolinas suele tener lugar bajo alguna de estas condiciones de reacción, en muchos casos los únicos productos de reacción aislables son 1,2,4-triazoles. Así por ejemplo, en un trabajo anterior desarrollado por nuestro grupo de investigación,⁶³ la reacción de cloruros de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidoílo con hidracina conduce directamente a 1,2,4-triazoles por aromatización de 5-triclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas intermedias mediante eliminación espontánea de cloroformo (esquema 4.10).



Esquema 4.10 Aromatización de Δ^2 -1,2,4-triazolinas a 1,2,4-triazoles mediante eliminación de cloroformo

REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

Las 1,2,4-triazolinas experimentan reacciones *N*-regioselectivas con diversos electrófilos (*N*-alquilación, *N*-acilación, etc.) dando lugar a 1,2,4-triazolinas *N*-sustituidas (esquema 4.11). Así por ejemplo, la alquilación de 2,3,5,5-tetrametil- Δ^3 -1,2,4-triazolina con yoduro de metilo ocurre regioselectivamente en posición N-4 para dar la sal de pentametiltriazolinio correspondiente.⁶ Por otro lado, los aldehídos reaccionan regioselectivamente con triazolinio-3-sulfonatos en la posición N-1 para dar 1-hidroxi-*N*-alquiltriazolinio-3-sulfonatos.⁵⁹



Esquema 4.11 Reacciones *N*-regioselectivas de 1,2,4-triazolinas con electrófilos

4.1.1.3 APLICACIONES DE 1,2,4-TRIAZOLINAS

Ciertas 1,2,4-triazolinas son bioactivas, presentando efectos antiviral, anticancerígeno, antiinflamatorio y anticonvulsionante.⁶⁹⁻⁷⁵ En la bibliografía se encuentran algunos ejemplos de 3-alcoxi y 3-aminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas con propiedades herbicidas⁷⁶ y de Δ^3 -1,2,4-triazolinas fusionadas con una considerable actividad antifúngica.^{77,78} En la figura 4.2 se muestra la estructura de algunas 1,2,4-triazolinas fusionadas de interés por sus efectos biológicos.

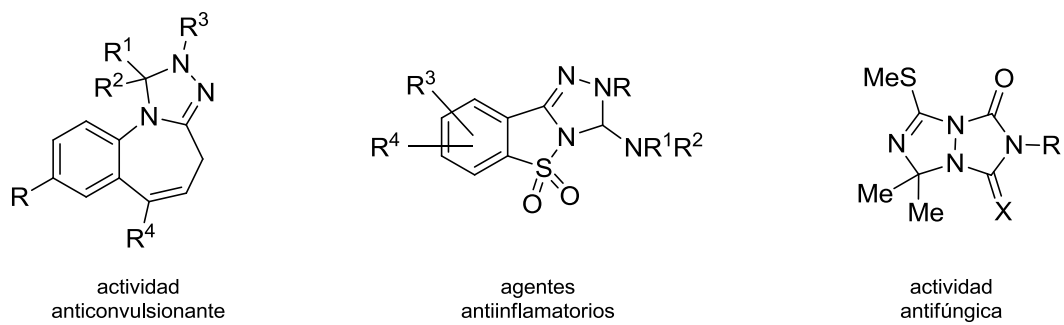


Figura 4.2 Estructura de algunas 1,2,4-triazolinas fusionadas de interés por su actividad biológica

4.1.2 IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES

Los imidazo[1,2,4]triazoles son sustancias heterocíclicas bicíclicas con anillos de 1,2,4-triazol e imidazol fusionados (figura 4.3). Para la denominación de este tipo de compuestos se siguen las reglas anteriormente descritas para imidazopirazoles (apartado 3.1.2, pág. 145). En este caso, el anillo base es el de 1,2,4-triazol, ya que posee mayor número de heteroátomos. En la figura 4.3 se puede observar la estructura y nomenclatura de cada sistema de imidazo[1,2,4]triazol, así como su sistema de numeración.⁷⁹ La mayor parte de la química de estas sustancias se centra en imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazoles e imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazoles.

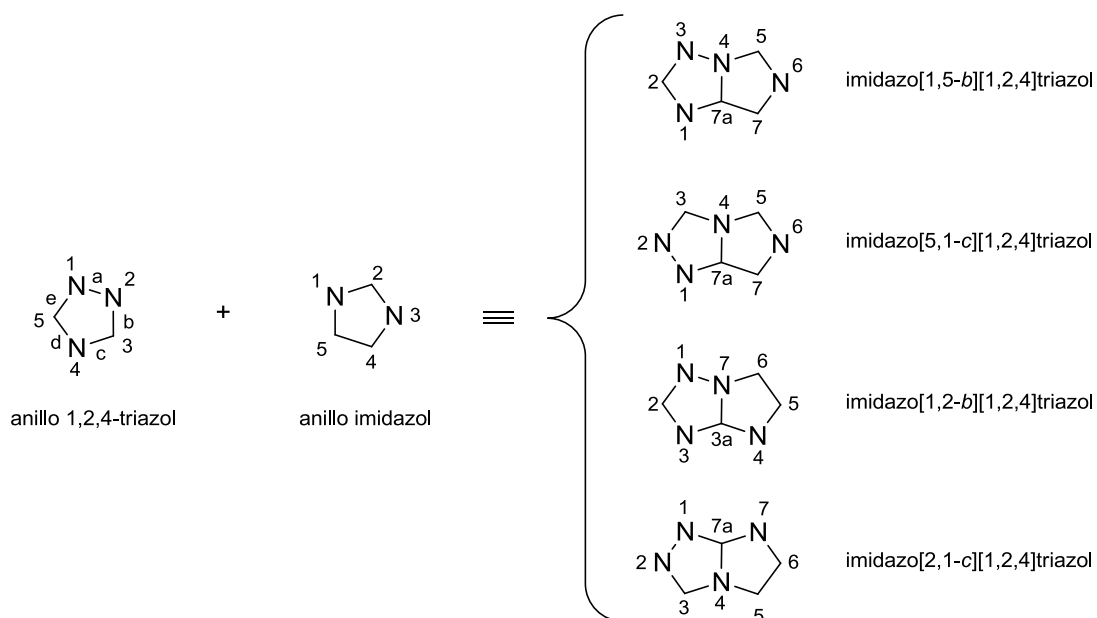
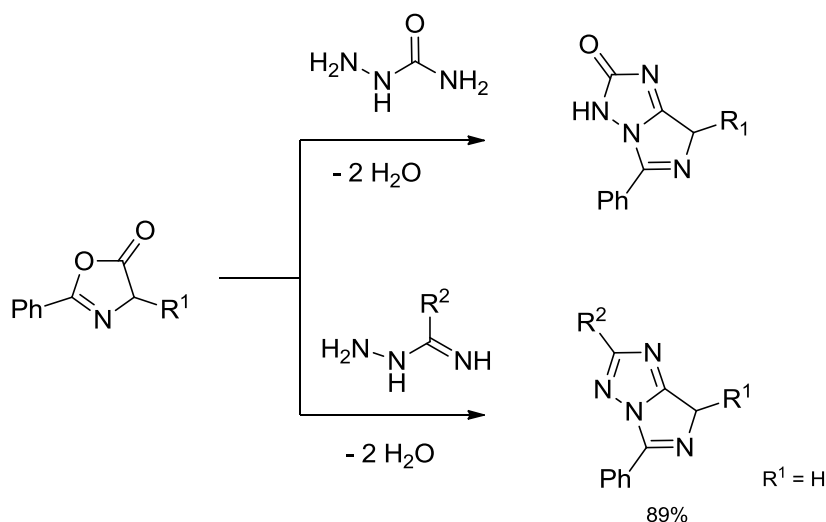


Figura 4.3 Estructura y nomenclatura de imidazo[1,2,4]triazoles

4.1.2.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES

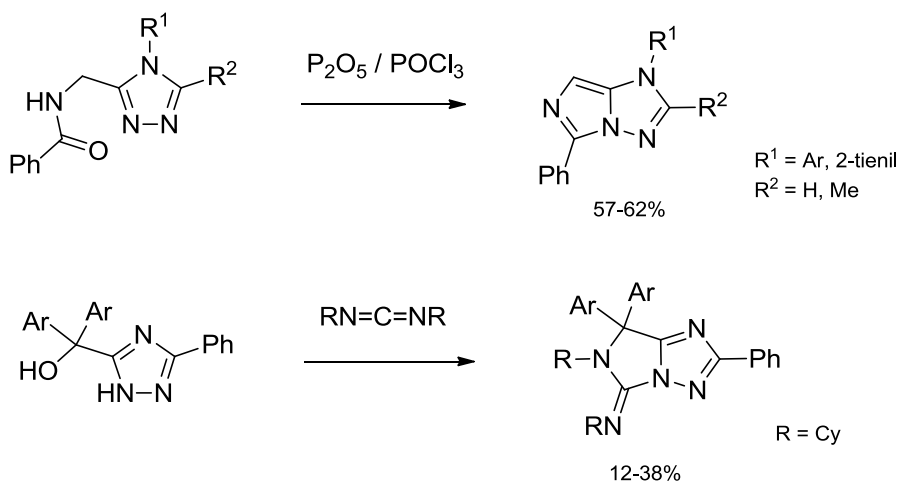
IMIDAZO[1,5-*b*][1,2,4]TRIAZOLES

El método más frecuentemente de preparación de imidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazoles se basa en la apertura de anillo de oxazolinonas (azlactonas) (esquema 4.12) inducida por semicarbada,⁸⁰ tiosemicarbada⁸¹⁻⁸³ y amidrazonas.⁸⁴



Esquema 4.12 Síntesis de imidazo[1,5-b][1,2,4]triazoles mediante apertura de anillo de oxazolinonas

Otro método comúnmente utilizado consiste en la construcción del anillo de imidazol a partir de 1,2,4-triazoles sustituidos (esquema 4.13), empleando agentes deshidratantes, como pentóxido de fósforo / oxicloruro de fósforo,⁸⁵⁻⁸⁷ o por reacción con carbodiimidas a través de triazafulvenos intermedios.⁸⁸

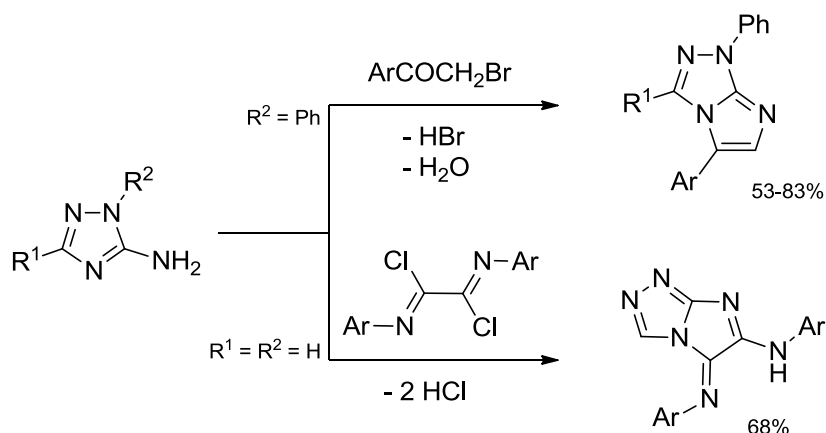


Esquema 4.13 Síntesis de imidazo[1,5-b][1,2,4]triazoles a partir de 1,2,4-triazoles

IMIDAZO[2,1-c][1,2,4]TRIAZOLES

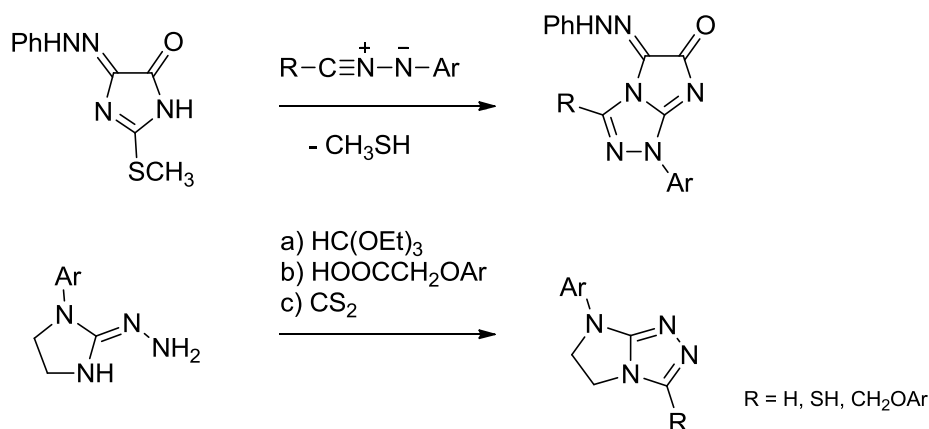
El método más general de preparación de imidazo[2,1-c][1,2,4]triazoles consiste en la construcción del anillo de imidazol a partir de 5-amino-1,2,4-triazoles (esquema 4.14) mediante reacciones de ciclocondensación con α -bromocetonas⁸⁹⁻⁹⁴ o

dicloruros de oxalbis(imidoílo).^{95,96} En otros casos, la ciclación tiene lugar por acilación de aminoácidos derivados de 3-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolinas con anhídrido acético.⁹⁷



Esquema 4.14 Síntesis de imidazo[2,1-c][1,2,4]triazoles a partir de 5-amino-1,2,4-triazoles

Otro método frecuente implica la construcción del anillo de 1,2,4-triazol a partir de imidazoles (esquema 4.15). Algunos ejemplos son: cicloadición 1,3-dipolar entre imidazolinas y nitrilimas,^{98,99} reacciones de ciclocondensación de hidrazonoimidazolidinas con ortoformiato de etilo, sulfuro de carbono, etc.,¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ y ciclación de tioimidazolinas con tiosemicarbada.¹⁰⁵

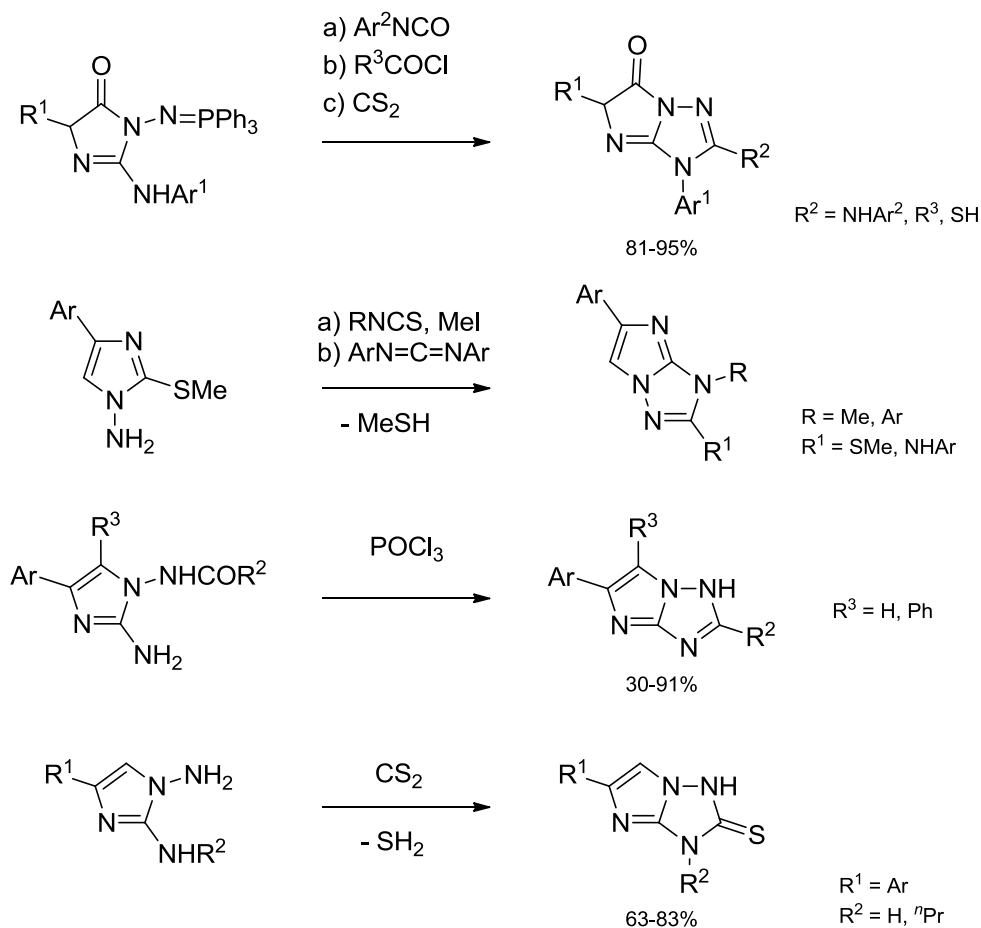


Esquema 4.15 Síntesis de imidazo[2,1-c][1,2,4]triazoles a partir de imidazoles

IMIDAZO[1,2-*b*][1,2,4]TRIAZOLES

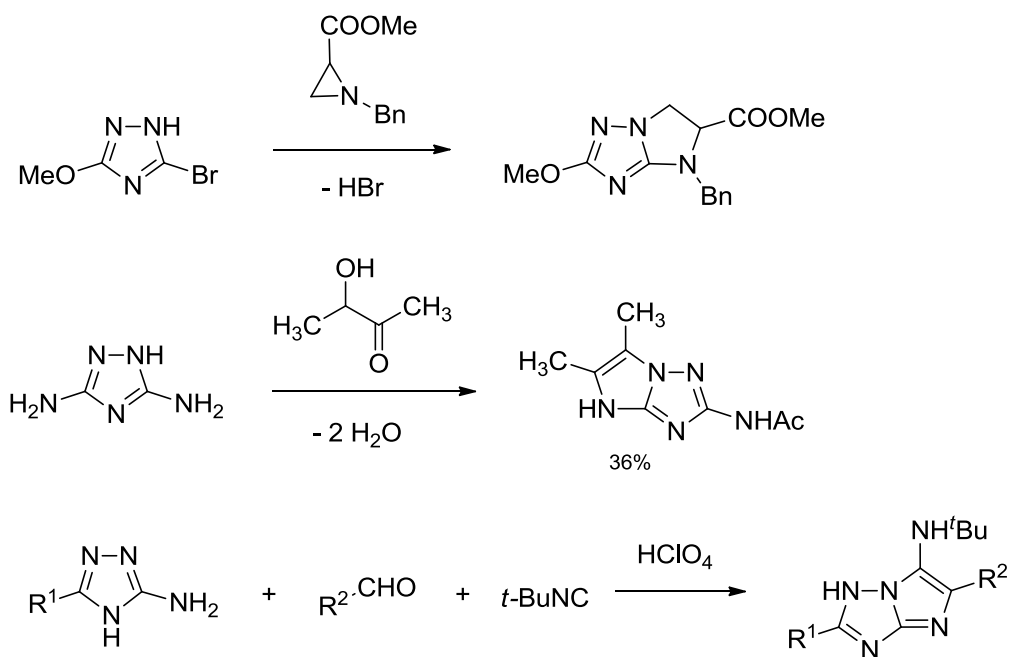
Un método común de preparación de imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazoles se basa en la construcción del anillo de 1,2,4-triazol a partir de imidazoles (esquema 4.16). Algunos ejemplos los tenemos en las reacciones aza-Wittig de iminofosforanos

derivados de 1,2-diaminoimidazolinas con isocianatos, cloruros de acilo o disulfuro de carbono,^{106,107} ciclación de 1-amino-2-metiltioimidazoles con isotiocianatos o diarilcarbodiimidas,^{108,109} ciclación de 1-acilamino-2-aminoimidazoles utilizando agentes deshidratantes como oxiclورو de fósforo^{110,111} y la ciclocondensación de 1,2-diaminoimidazoles con disulfuro de carbono.¹¹⁰



Esquema 4.16 Síntesis de imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazoles a partir de imidazoles

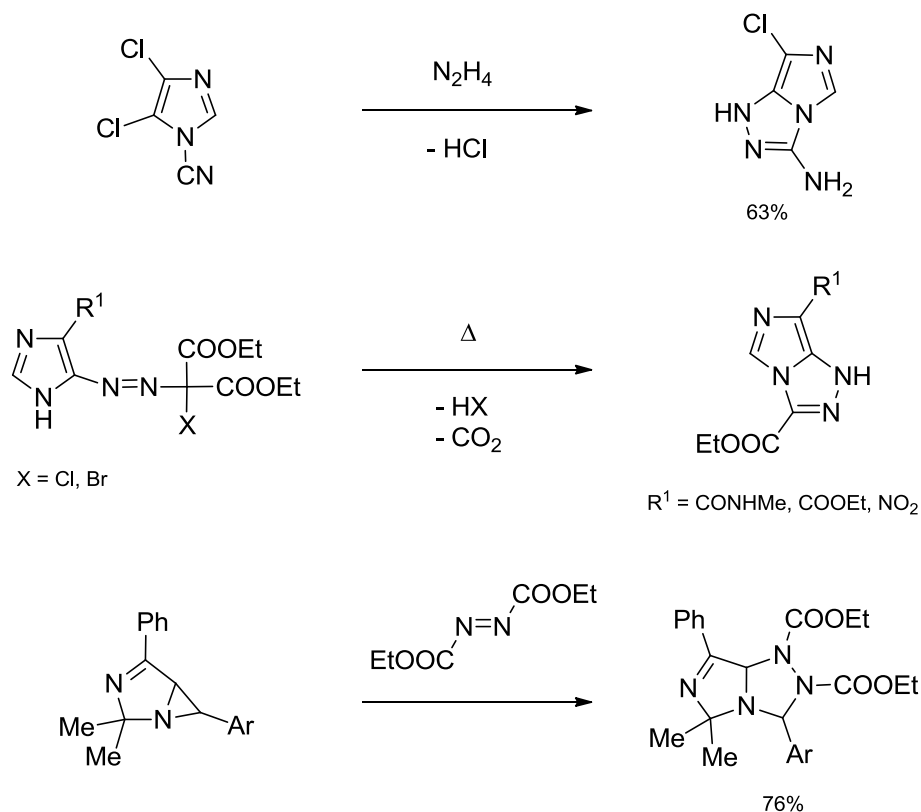
Otro método preparativo frecuente implica la construcción del anillo de imidazol a partir de 1,2,4-triazoles (esquema 4.17). Algunos ejemplos son: ciclación de 5-bromo-1,2,4-triazoles con aziridinas,¹¹² ciclación de 1-acilaminoetil-5-nitro-1,2,4-triazoles en medio ácido,¹¹³ ciclocondensación de 3-amino-1,2,4-triazoles con acetoína u oxalato de dietilo,^{114,115} ciclocondensación de 1-acilmetil-5-amino-1,2,4-triazoles en medio ácido,^{94,116,117} y reacciones multicomponente entre 3-amino-1,2,4-triazoles, aldehídos e isocianuros en medio ácido.¹¹⁸



Esquema 4.17 Síntesis de imidazo[1,2-b][1,2,4]triazoles a partir de 1,2,4-triazoles

IMIDAZO[5,1-c][1,2,4]TRIAZOLES

Existen escasas referencias bibliográficas sobre imidazo[5,1-c][1,2,4]triazoles. Los métodos preparativos existentes se basan, en todos los casos, en la construcción del anillo de 1,2,4-triazol a partir de imidazoles (esquema 4.18). Algunos ejemplos son: ciclación de 1-ciano-4,5-dicloroimidazol con hidracina,¹¹⁹ ciclación térmica de 5-azoimidazoles,¹²⁰ y apertura de anillo de aziridinoimidazoles inducida por azodicarboxilatos.¹²¹



Esquema 4.18 Síntesis de imidazo[5,1-c][1,2,4]triazoles a partir de imidazoles

4.1.2.2 APLICACIONES DE IMIDAZO[1,2,4]TRIAZOLES

Los imidazo[1,2,4]triazoles son sustancias que presentan una amplia gama de funciones biológicas, principalmente por sus actividades antibacterianas^{84,89,100,118,122} y antifúngicas.^{89,100,104,123,124} Existen estudios que evidencian su potencial como agentes anticancerígenos,^{100,118} antiinflamatorios¹⁰² y diuréticos.¹²⁵ También son componentes de una gran variedad de moléculas bioactivas.¹⁰¹ El metabolito principal del insecticida isazofos en el grano de maíz es un imidazo[1,2-b][1,2,4]triazol (figura 4.4).¹¹² Por otro lado, los imidazo[1,2,4]triazoles poseen importantes aplicaciones industriales, principalmente como acopladores de tintes para el cabello¹²⁶⁻¹²⁸ y en materiales fotográficos.^{111,129} En la figura 4.4 se muestra la estructura de algunos imidazo[1,2,4]triazoles de interés por sus aplicaciones biológicas e industriales.

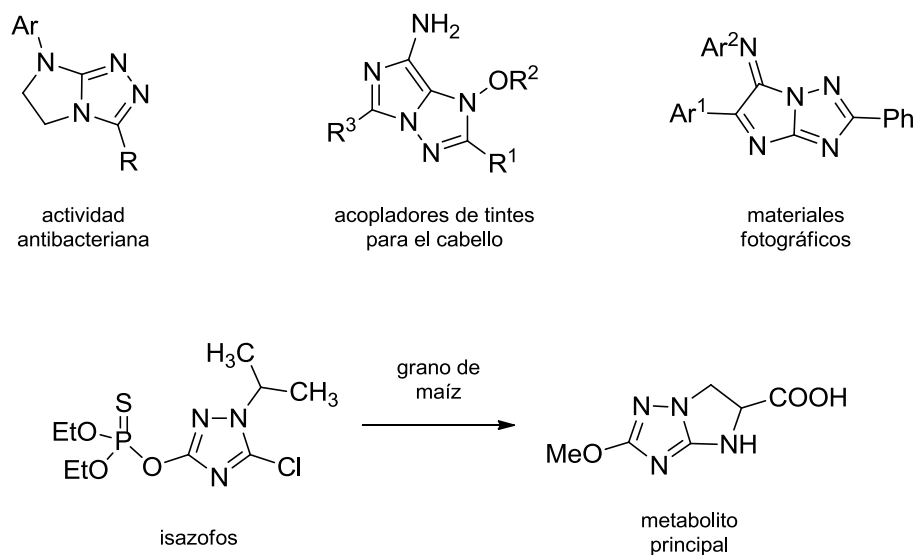


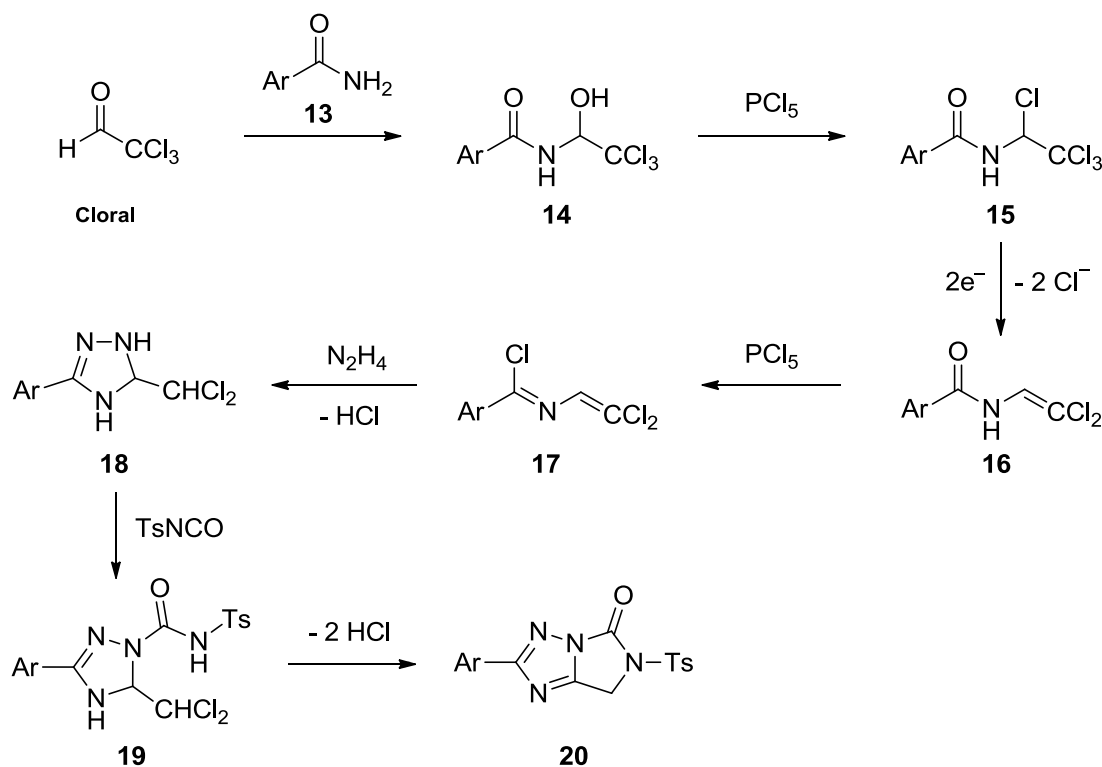
Figura 4.4 Estructura de algunos imidazo[1,2,4]triazoles con aplicaciones biológicas e industriales

4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como comentábamos anteriormente, las aplicaciones electroquímicas del grupo triclorometilo han sido objeto de numerosos trabajos por parte de nuestro grupo de investigación, que hasta el momento lleva publicados numerosos procedimientos de síntesis para nuevas familias de sustancias heterocíclicas a partir del cloral.¹³⁰⁻¹⁴³ En el capítulo anterior, dedicado a una nueva síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles, una etapa clave de este proceso consistía en la reducción electroquímica de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas a las correspondientes 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas, donde el grupo triclorometilo era eficientemente transformado en diclorometilo en virtud de la alta selectividad del proceso catódico.

En el presente capítulo veremos cómo la técnica electroquímica ha posibilitado preparar otro intermedio clave para abrir una nueva ruta de síntesis de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas. En este caso, a diferencia del capítulo anterior, la reducción electroquímica del grupo triclorometilo se promueve existiendo un átomo de halógeno sobre el carbono vecino, circunstancia que lleva a la generación, totalmente selectiva, de un grupo diclorovinilo (esquema 1.8, pág. 20).¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Tales hechos, junto con la reconsideración de los resultados de otros trabajos de nuestro grupo de investigación,^{137,139,147} nos llevó a diseñar la nueva vía de acceso a sistemas heterocíclicos fusionados aquí desarrollada.

En el esquema 4.19 se muestra una panorámica general del trabajo realizado, en el que puede observarse cómo se han sintetizado las nuevas dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20**. La fusión entre anillos se ha conseguido a través de un proceso esencialmente análogo al del capítulo anterior, donde la actividad electrófila del grupo diclorometilo vuelve a jugar un papel fundamental.



Esquema 4.19 Síntesis y transformación de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** en dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20** a partir de cloral

La ruta de síntesis comienza con la reacción de cloral con benzamidas **13** para dar los correspondientes productos de adición, trivialmente denominados cloralamidas **14**, cuyo tratamiento con pentacloruro de fósforo genera los correspondientes tetracloroetil-derivados **15**. La reducción electroquímica en un medio aprótico de estos compuestos condujo a 2,2-diclorovinilamidas **16**, desde las que mediante otro tratamiento con pentacloruro de fósforo se obtuvieron los correspondientes cloruros de imidoílo **17**. La reacción de éstos con hidracina proporcionó 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**, a partir de las cuales se prepararon los ureido-derivados **19** por reacción con tosilisocianato. Finalmente, y en virtud de la presencia y electrofilia del grupo diclorometilo, el tratamiento básico de los intermedios **19** condujo a las dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20** por ataque nucleófilo interno seguido de eliminación (un proceso global de bisdeshidrohalogenación).

Paralelamente a lo señalado en el capítulo anterior, la principal aportación de esta metodología, en relación a otros métodos de formación de sistemas de imidazo[1,2,4]triazol, radica en una nueva estrategia en la construcción del anillo de

imidazol fusionado: creación de un intermedio con dos centros reactivos de polaridad opuesta, presentes en las 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19**. Las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** aportan el centro electrófilo (grupo diclorometilo $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Cl}_2$), mientras que la reacción de éstas con tosilisocianato en N-1 proporciona un centro nucleófilo (grupo -CONHTs), activable por la acción de una base.

Aunque el enfoque sintético sea esencialmente análogo al de imidazo[1,5-*b*]pirazoles del capítulo anterior, hay una importante diferencia entre los dos, concretamente en la forma en que se genera el grupo diclorometilo. En el caso anterior conseguíamos construir el anillo base de pirazol portando el grupo triclorometilo como sustituyente, de tal forma que la etapa de reducción electroquímica podía realizarse a posteriori. Sin embargo, en este caso no era posible mantener el grupo triclorometilo en el anillo base de 1,2,4-triazol, por lo que la etapa electroquímica debía realizarse en una fase anterior. Evidentemente esta adaptación del método era ineludible debido a que las 5-triclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas, es decir los análogos triclorometilados de **18**, son altamente inestables y aromatizan de inmediato por eliminación de cloroformo para dar los correspondientes 1,2,4-triazoles (esquema 4.10, pág. 247),⁶³ en una reacción análoga a la discutida en el segundo capítulo de esta tesis dedicado a la síntesis de pirimidinas. Sin embargo, este obstáculo pudo superarse satisfactoriamente con la modificación señalada, posibilitando llegar a las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** y cumplir con nuestro objetivo.

Antes de pasar a exponer detalladamente los resultados derivados de este trabajo, conviene señalar que hemos excluido los detalles relativos a la preparación de las *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **16**, dado que ya fue descrita en trabajos previos de nuestro grupo de investigación, por lo que remitimos a tales trabajos.^{132,133}

4.2.1 SÍNTESIS DE CLORUROS DE *N*-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO

La primera meta dentro de la ruta sintética propuesta era la construcción del anillo base de 1,2,4-triazol portando el grupo diclorometilo, es decir la preparación de 3-aryl-5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**, intermedios clave del proceso de síntesis (figura 4.5).

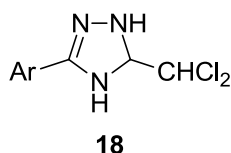
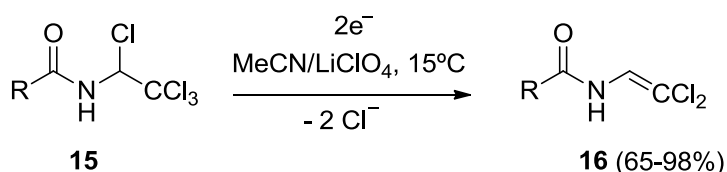


Figura 4.5 Anillo base de 1,2,4-triazol: 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**

Para abordar la preparación de los compuestos **18** retomamos uno de los trabajos desarrollados anteriormente por nuestro grupo de investigación, consistente en la electrosíntesis de *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **16** a partir de derivados del cloral,^{132,133} cuya etapa más relevante consiste en la reducción electroquímica en un medio aprótico de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)amidas **15** (esquema 4.20). Estas reducciones mostraron una elevada selectividad, dando lugar a *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **16** con rendimientos entre buenos y cuantitativos (65-98%, Rdto. promedio = 82%). Estas reacciones fueron efectivas para grupos R alquilo y arilo (con una gran variedad de sustituyentes), con la ventaja de ser compatibles incluso con la presencia de grupos nitro.

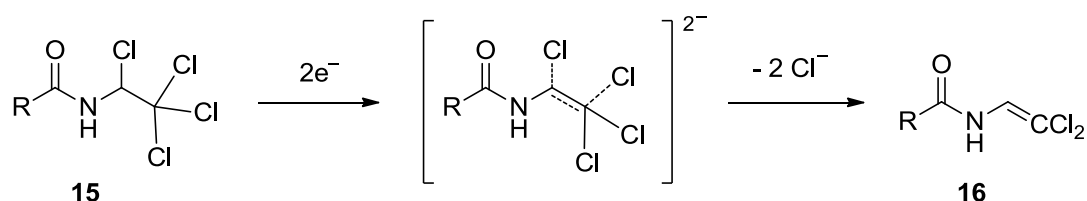


R (Arilo) = Ph, 2-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂, 2-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄
 R (Alquilo) = Et, *i*-Pr, *t*-Bu

Esquema 4.20 Reducción electroquímica de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)amidas **15** en medio aprótico: electrogeneración de *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **16**

Una clara evidencia experimental de la alta selectividad de estas reducciones se deduce de la cantidad de carga consumida, ajustándose a 2 F/mol en todos los casos (tabla 4.1, pág. 303), y por lo tanto consistente con un proceso de transferencia neta de dos electrones. Anteriormente tratamos sobre los mecanismos involucrados en los procesos de transferencia electrónica sobre polihalogenuros vecinales¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ (esquema 1.8, pág. 20). Considerando un mecanismo concertado, frecuentemente propuesto para 1,2-dihaluros (esquema 4.21), la transferencia electrónica sobre los derivados **15** provocaría una fragmentación progresiva de dos enlaces C-Cl vecinales y la generación

simultánea de un enlace π C=C, originándose los compuestos **16** junto con dos iones cloruro.



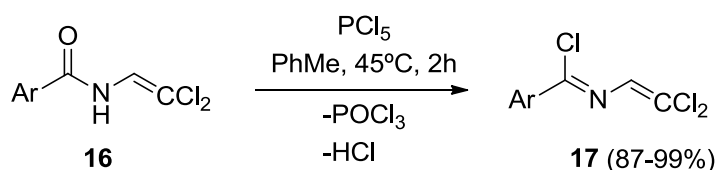
Esquema 4.21 Reducción electroquímica en medio aprótico de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)amidas **15**: mecanismo concertado

Parece conveniente reseñar que en diferentes trabajos desarrollados por nuestro grupo de investigación se constató que las sustancias **16** son de gran utilidad en la preparación de diversas clases de compuestos heterocíclicos. Así por ejemplo, se llevó a cabo la electrosíntesis de 2-oxazolinas,^{130,134} a partir de las cuales se prepararon 2-imidazolidinonas,^{131,138} 1,3-oxazolidinas^{136,138} y 1,3-tiazolidinas.^{136,138} Sobre estos antecedentes ahora nos propusimos extender el campo de aplicación sintética de estas mismas sustancias **16**, utilizándolas como precursores del anillo base de 1,2,4-triazol, dado que cumplen con dos requisitos fundamentales para ello:

- Por un lado, la función amida es fácilmente transformable en haluro de imidoílo por tratamiento con agentes halogenantes comerciales de uso común, como pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo.^{148,149} A diferencia de las amidas, los haluros de imidoílo reaccionan fácilmente con hidracinas dando amidrazonas,¹⁵⁰ cuya ciclación constituye uno de los métodos más populares para la preparación de 1,2,4-triazolinas (apartado 4.1.1.1, pág. 244).^{7-15,20-24}
- Por otro lado, el grupo 2,2-diclorovinilo es susceptible de isomerización para proporcionar un grupo diclorometilo,^{24,140-143} requerido en nuestra idea de construcción del anillo de imidazol.

Teniendo en cuenta estos factores favorables, decidimos acometer la halogenación de las *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidias **16a-g** por tratamiento con pentacloruro de fósforo (esquema 4.22).^{148,149} Estas reacciones ocurrieron bajo condiciones suaves de temperatura según lo esperado, dando los respectivos cloruros

de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoílo **17a-g** con rendimientos entre altos y cuantitativos (87-99%, Rdto. promedio = 94%).



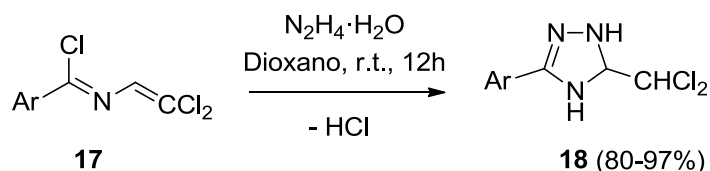
Clave	Ar	Rdto. (%)
17a	Ph	94
17b	4-Me-C ₆ H ₄	94
17c	2-Me-C ₆ H ₄	99
17d	4-MeO-C ₆ H ₄	97
17e	4-Cl-C ₆ H ₄	92
17f	4-F-C ₆ H ₄	93
17g	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	87

Esquema 4.22 Síntesis de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoílo **17a-g** y rendimientos obtenidos

La estructura de los compuestos **17a-g** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 4.3.1, pág. 270).

4.2.2 SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

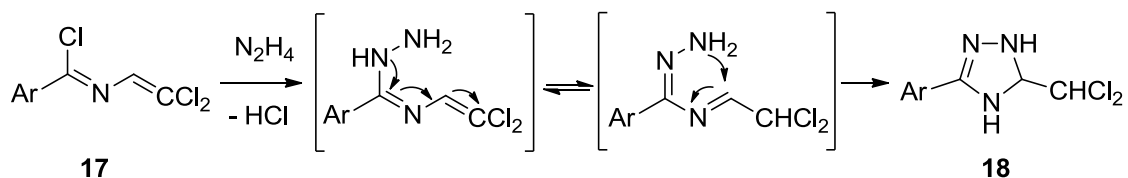
Anteriormente señalamos que uno de los mejores métodos de síntesis de 1,2,4-triazolinas se basa en las reacciones de ciclación de amidrazonas (apartado 4.1.1.1, pág. 244),^{7-15,20-24} que a su vez se preparan habitualmente a partir de cloruros de imidoílo e hidracinas.¹⁵⁰ Circunstantialmente, las amidrazonas son intermedios muy reactivos que evolucionan hacia los correspondientes productos de ciclación debido a la presencia un centro electrófilo ubicado en la propia molécula.^{12,24,63} Bajo esa perspectiva, nos propusimos ensayar la ciclación de los cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)imidoílo **17a-g** haciéndolos reaccionar con hidrato de hidracina (esquema 4.23).²⁴ Estas reacciones tuvieron lugar según lo esperado, dando lugar, bajo condiciones suaves, a las correspondientes 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f** con elevados rendimientos (80-97%, Rdto. promedio = 88%).



Clave	Ar	Rdto. (%)
18a	Ph	85
18b	4-Me-C ₆ H ₄	90
18c	2-Me-C ₆ H ₄	80
18d	4-MeO-C ₆ H ₄	97
18e	4-Cl-C ₆ H ₄	94
18f	4-F-C ₆ H ₄	80

Esquema 4.23 Síntesis de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f** y rendimientos obtenidos

En el esquema 4.24 se ilustra la formación inicial de amidrazonas intermedias que tendrían la posibilidad de isomerizar convirtiendo el grupo 2,2-diclorovinilo en diclorometilo. Al mismo tiempo se exalta el carácter electrófilo del carbono adyacente, favoreciéndose la adición con cierre de anillo.



Esquema 4.24 Mecanismo propuesto de formación de las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**

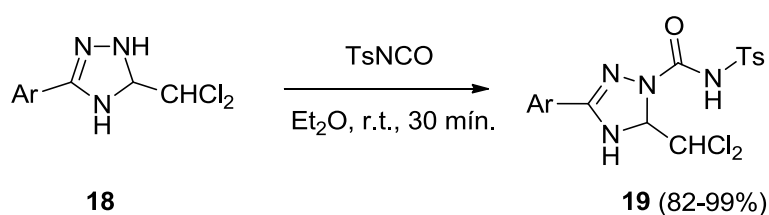
A diferencia de lo observado en la síntesis de las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f**, la reacción con el nitroderivado **17g** no dio el resultado esperado, sino que produjo una compleja mezcla de productos inidentificables. Esta limitación puntual podría deberse al carácter reductor de la hidracina¹⁵¹ junto con la capacidad potencial del grupo nitro para experimentar procesos de condensación.¹⁵²

La estructura de los compuestos **18a-f** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 4.3.2, pág. 276), cuyos resultados fueron consistentes en todos los casos con el tautómero *4H*.²⁴

Anteriormente indicábamos que las 5-triclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas (los análogos triclorometilados de **18**) son intermedios altamente inestables que aromatizan espontáneamente por eliminación de cloroformo (esquema 4.10, pág. 247).⁶³ En cambio, los diclorometil-derivados **18** son mucho más estables, ya que el grupo diclorometilo no es tan buen grupo saliente como el triclorometilo. No obstante, se ha observado que las sustancias **18** presentan una acentuada sensibilidad frente al oxígeno, dada su tendencia a aromatizar mediante deshidrogenación oxidativa (apartado 4.1.1.2, pág. 247),^{24,28,51,56} por lo tanto todos los experimentos realizados sobre estos compuestos los hemos efectuado con muestras recién preparadas.

4.2.3 SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONIL-AMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

Una vez resuelta la formación del anillo base de 1,2,4-triazol portando un sustituyente diclorometilo, el siguiente paso era la construcción del anillo de imidazol fusionado por medio de un método análogo al aplicado en el caso de los imidazo[1,5-*b*]pirazoles del capítulo anterior. En consecuencia, procedimos a ensayar reacciones entre 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f** y tosilisocianato (esquema 4.25). Éstas tuvieron lugar según lo esperado, dando lugar a las correspondientes 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19a-f**, sustancias previamente desconocidas, con altos rendimientos e incluso cuantitativos (82-99%, Rdto. promedio = 91%).



Clave	Ar	Rdto. (%)
19a	Ph	94
19b	4-Me-C ₆ H ₄	93
19c	2-Me-C ₆ H ₄	82
19d	4-MeO-C ₆ H ₄	95
19e	4-Cl-C ₆ H ₄	99
19f	4-F-C ₆ H ₄	83

Esquema 4.25 Síntesis de 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19a-f** y rendimientos obtenidos

La estructura de los compuestos **19a-f** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 4.3.3, pág. 282), cuyos resultados fueron consistentes en todos los casos con el tautómero 4*H*. La regioquímica de estas reacciones se vio corroborada a posteriori mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 2-(4-clorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona **20e** (apartado 4.4.1, pág. 296).

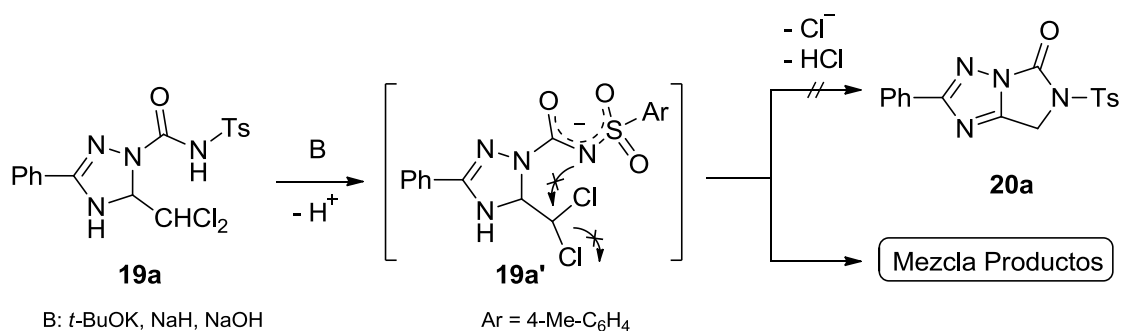
Cabe destacar que los derivados **19**, al igual que sus precursores **18**, por su fuerte tendencia a aromatizar mediante deshidrogenación oxidativa, presentan una acentuada sensibilidad frente al oxígeno (apartado 4.1.1.2, pág. 247),^{24,28,51,56} por lo que todos los experimentos realizados con estos compuestos también los efectuamos con muestras recién preparadas.

4.2.4 SÍNTESIS DE 2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHIDRO-IMIDAZO[1,5-*b*][1,2,4]TRIAZOL-5-ONAS

Parecía claro que la óptima disposición de los dos centros reactivos de polaridad opuesta ($\underline{\text{C}}\text{HCl}_2$ y CONHTs) en los compuestos **19**, debería propiciar la formación del anillo de imidazol fusionado de manera similar a lo descrito en el capítulo anterior y en otros trabajos relacionados previamente desarrollados por nuestro grupo de investigación.^{137,139,147}

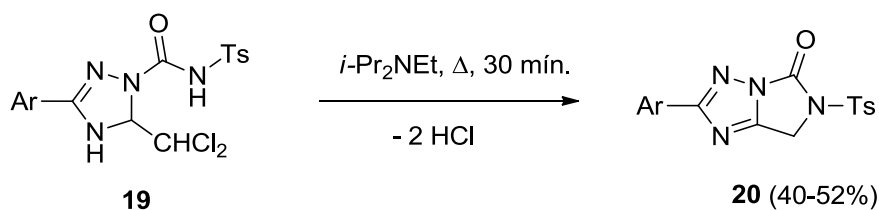
Los primeros ensayos a este fin se realizaron por tratamiento con bases fuertes, tales como *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o hidróxido sódico, reactivos que fueron utilizados con éxito en la formación de imidazo[1,5-*b*]pirazoles (capítulo anterior). Sin embargo, cuando se aplicaron sobre compuesto **19a**, ninguna de ellas proporcionó un resultado positivo en cuanto a la formación del producto de ciclación **20a** (esquema 4.26). Por el contrario, la acción de estos reactivos, fuertemente básicos, provocó una mezcla compleja de productos inidentificables. En principio, este diferente comportamiento podría atribuirse al hecho de que el *N*-tosilamidato intermedio **19a'**, por ser la base conjugada de un ácido relativamente más fuerte, tendría menor carácter nucleófilo que el *N*-fenilamidato, de forma que de no operar una rápida ciclación sobrevendrían una serie de reacciones competitivas y no selectivas. En definitiva, una posibilidad era que una mayor estabilidad del anión

primeramente formado, conferida por el grupo sulfonilo, se revelaba como un factor no a favor sino en contra de la ciclación.



Esquema 4.26 Ciclación fallida de **19a** con bases fuertes

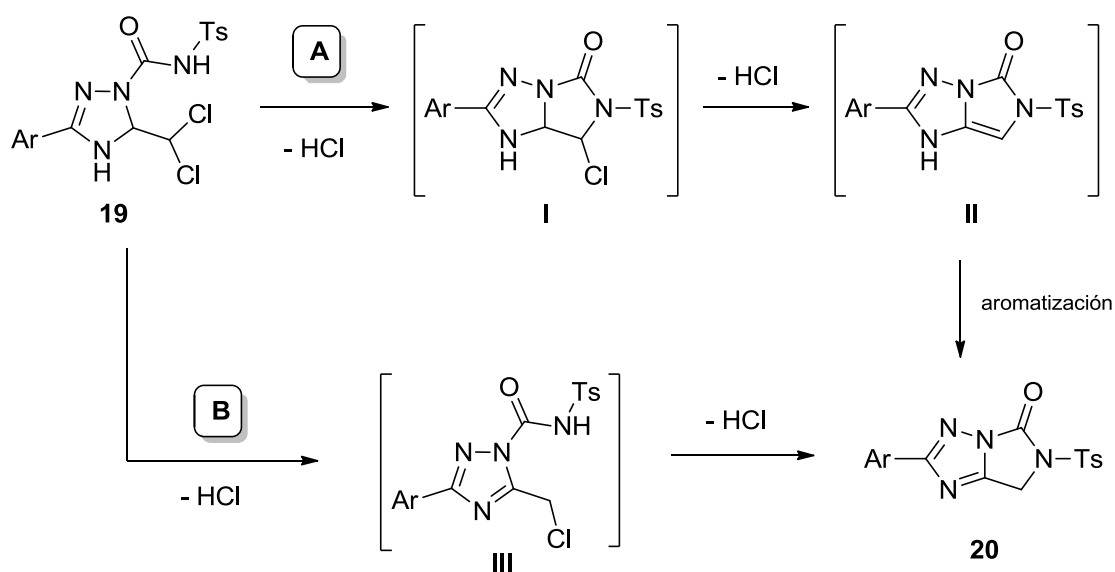
Puesto que la vía netamente aniónica no abocó en el resultado esperado, una alternativa que parecía razonable era intentar promover la ciclación dándole mayor protagonismo a la activación térmica de **19a** respecto a la activación por medio de bases fuertes. En el desarrollo de esta idea pasamos a realizar la reacción en presencia de una base relativamente débil, cuyo papel primordial sería la de neutralizar el cloruro de hidrógeno asociado al hipotético proceso de ciclación. En una primera prueba, el calentamiento de **19a** a temperaturas inferiores a 90 °C, utilizando trietilamina a la vez como base y disolvente, no dio resultado positivo, recuperándose el compuesto de partida inalterado. Sin embargo, con diisopropiletilamina (base de Hünig, DIPEA), e incrementando la temperatura hasta 130 °C, se observó la conversión total de **19a** en un producto mayoritario que se identificó como **20a**, comprobándose además que bajo estas condiciones la formación de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20a-f** (esquema 4.27), compuestos no descritos previamente, era general aunque con rendimientos moderados (40-52%, Rdto. promedio = 47%).



Clave	Ar	Rdto. (%)
20a	Ph	52
20b	4-Me-C ₆ H ₄	50
20c	2-Me-C ₆ H ₄	40
20d	4-MeO-C ₆ H ₄	45
20e	4-Cl-C ₆ H ₄	48
20f	4-F-C ₆ H ₄	47

Esquema 4.27 Síntesis de dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazolonas **20a-f** y rendimientos obtenidos

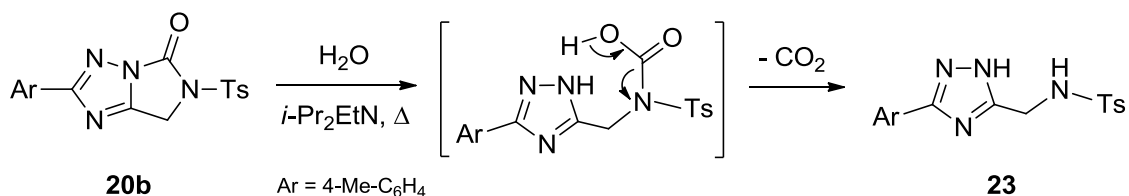
Tal como se muestra en el esquema 4.28 (ruta **A**), parece probable que la ciclación ocurra vía sustitución nucleófila interna para dar un halogenuro intermedio bicíclico **I** que evolucionaría, mediante eliminación de cloruro de hidrógeno (formando el intermedio **II**) y reagrupamiento con aromatización, hasta el producto final **20**. Otro camino posible (ruta **B**) comenzaría con una eliminación de cloruro de hidrógeno y reagrupamiento con aromatización para dar el intermedio **III**, portando un grupo clorometilo sobre el que sobrevendría un ataque nucleófilo interno para dar el producto final **20**.



Esquema 4.28 Alternativas para la formación de dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazolonas **20**

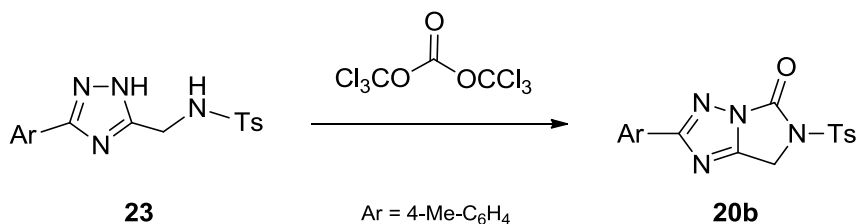
La estructura de los compuestos **20a-f** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 4.3.4, pág. 288), y corroborada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 2-(4-clorofenil)-6-tosil-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona **20e** (apartado 4.4.1, pág. 296).

Un factor crítico para el éxito de estas ciclaciones, incluso que puede llegar a cambiar la naturaleza del producto final, radica en que los experimentos requieren condiciones rigurosamente anhidras, ya que la presencia de agua, cuando menos, influye drásticamente en el rendimiento de la reacción. De hecho, comprobamos que al realizar la reacción de **19b** (que debería dar **20b**) en presencia de agua (añadida deliberadamente) se daba la formación mayoritaria de 5-tosilaminometil-1*H*-1,2,4-triazol **23** (esquema 4.29). La explicación de este resultado implica la participación de **20b** sólo como intermedio de reacción y no como producto final, cuya hidrólisis originaría un derivado carbámico que descarboxilaría para dar el producto **23**. Esta hipótesis quedó firmemente corroborada al someter al compuesto **20b** a la acción del mismo medio de reacción (enriquecido en agua) y observar su conversión en **23** (esquema 4.29). A fin de determinar sus características estructurales, éste se sometió a un análisis cristalográfico por difracción de rayos X (apartado 4.4.2, pág. 299).



Esquema 4.29 Hidrólisis básica de **20b**: ruptura del anillo de imidazol

Por otra parte, también se comprobó que el tratamiento de **23** con trifosgeno provocaba su transformación cuantitativa en **20b** (esquema 4.30).

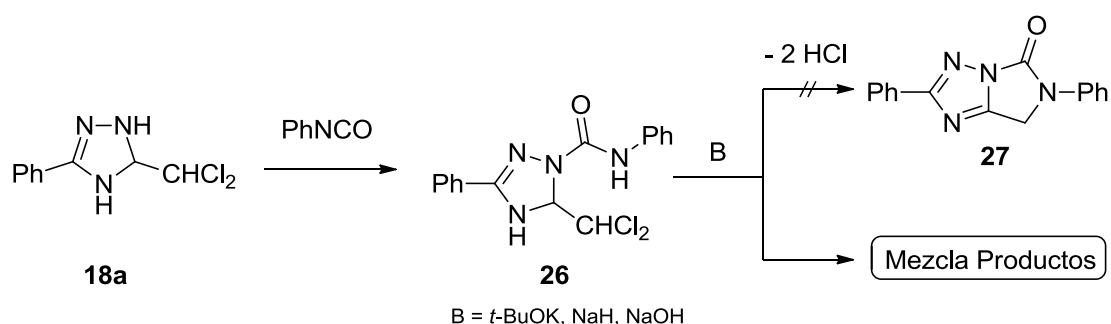


Esquema 4.30 Ciclación del compuesto **23** con trifosgeno: regeneración del compuesto de partida **20b**

Obviamente, a fin de minimizar los efectos perturbadores de la hidrólisis básica y optimizar los rendimientos en la conversión de los compuestos **19** en los productos **20**, es recomendable trabajar con diisopropiletilamina conteniendo el menor grado de humedad posible.

Otro factor a tener en cuenta, y que también puede afectar considerablemente a los rendimientos de estas ciclaciones, estriba en el hecho de que las sustancias **19** denotan cierta inestabilidad debido a su tendencia a aromatizar por deshidrogenación oxidativa, tal y como se indicó anteriormente, por lo que durante el transcurso de las reacciones se mantuvo constante una corriente de nitrógeno seco a través de la disolución.

Sobre la base de los anteriores resultados, nos propusimos extender esta metodología de síntesis investigando la posibilidad de preparación de 2,6-difenil-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona **27**. En este caso empleamos fenilisocianato para hacerlo reaccionar con Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** y disponer de 5-diclorometil-1-fenilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **26** (esquema 4.31). Sin embargo, y al igual que con el comportamiento observado con **19a**, los intentos de ciclación por la acción de bases fuertes, tales como *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico o hidróxido sódico, no dieron resultado positivo, sino que se observó la formación de una mezcla compleja de productos inidentificables. Tampoco encontramos viable el tratamiento con diisopropiletilamina en un rango de temperaturas comprendido entre 130 y 200 °C, ya que en ningún caso se alteró el compuesto de partida **26**.



Esquema 4.31 Síntesis fallida de 2,6-difenil-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona **27**

4.3 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS

4.3.1 CLORUROS DE *N*-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO

En la figura 4.6 se indican los desplazamientos químicos característicos observados en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)-bencimidoílo **17a-g**.

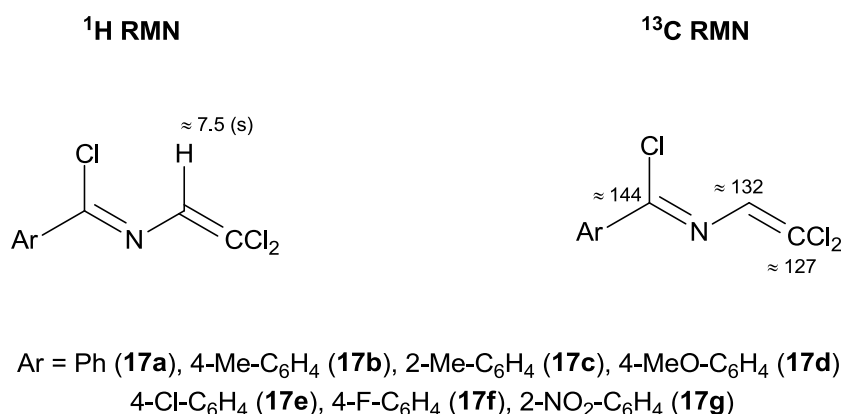


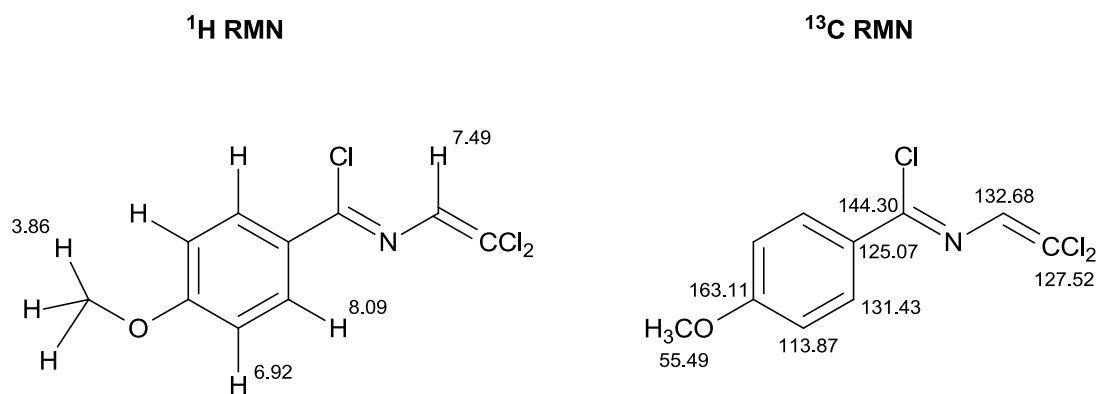
Figura 4.6 Desplazamientos químicos (ppm) característicos de **17a-g**

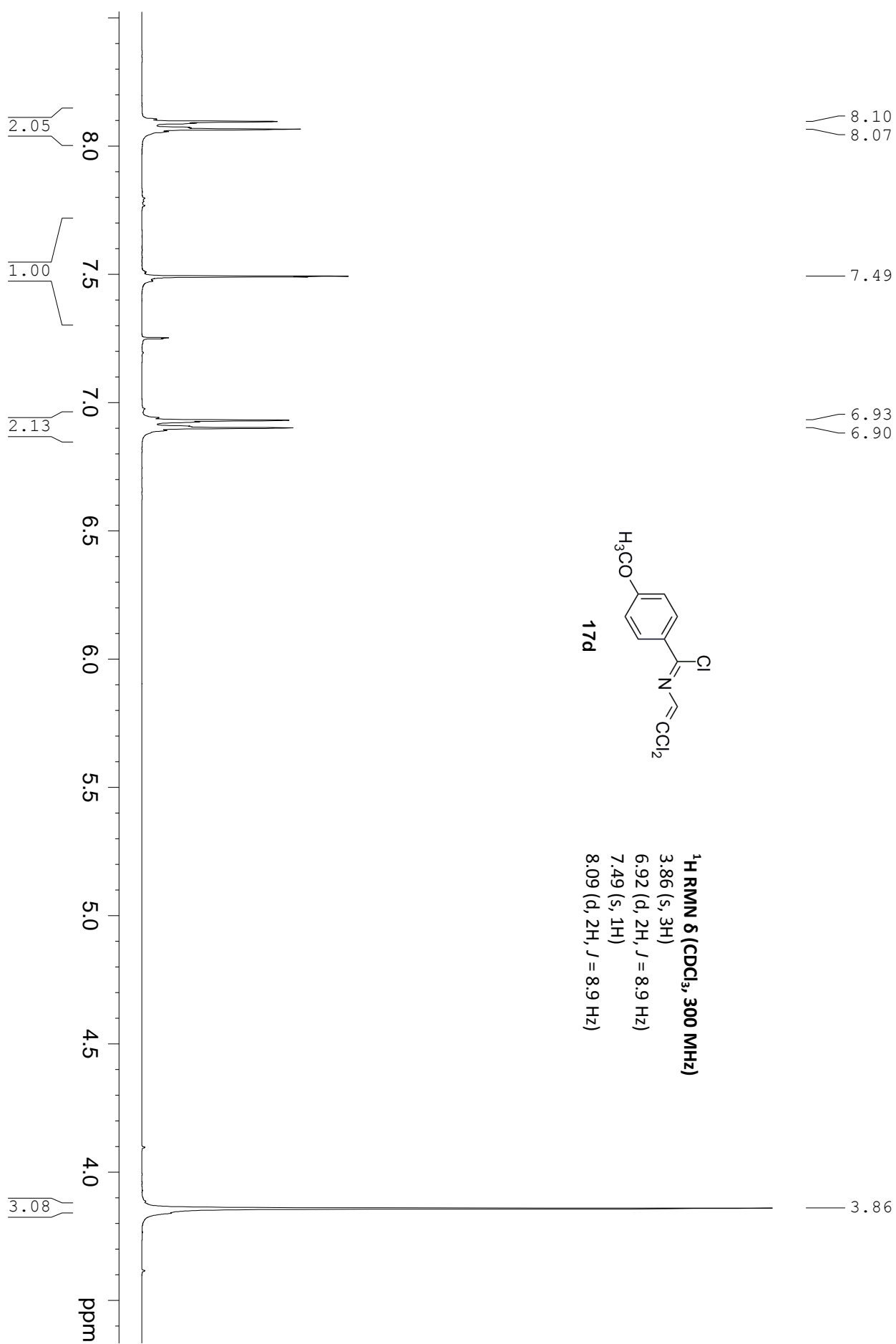
En los espectros de masas (EI) se observa el ion molecular M^+ en todos los casos. También aparece el fragmento M^+-Cl , como pico base en la mayoría de los casos. Además, el perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos diclorados.

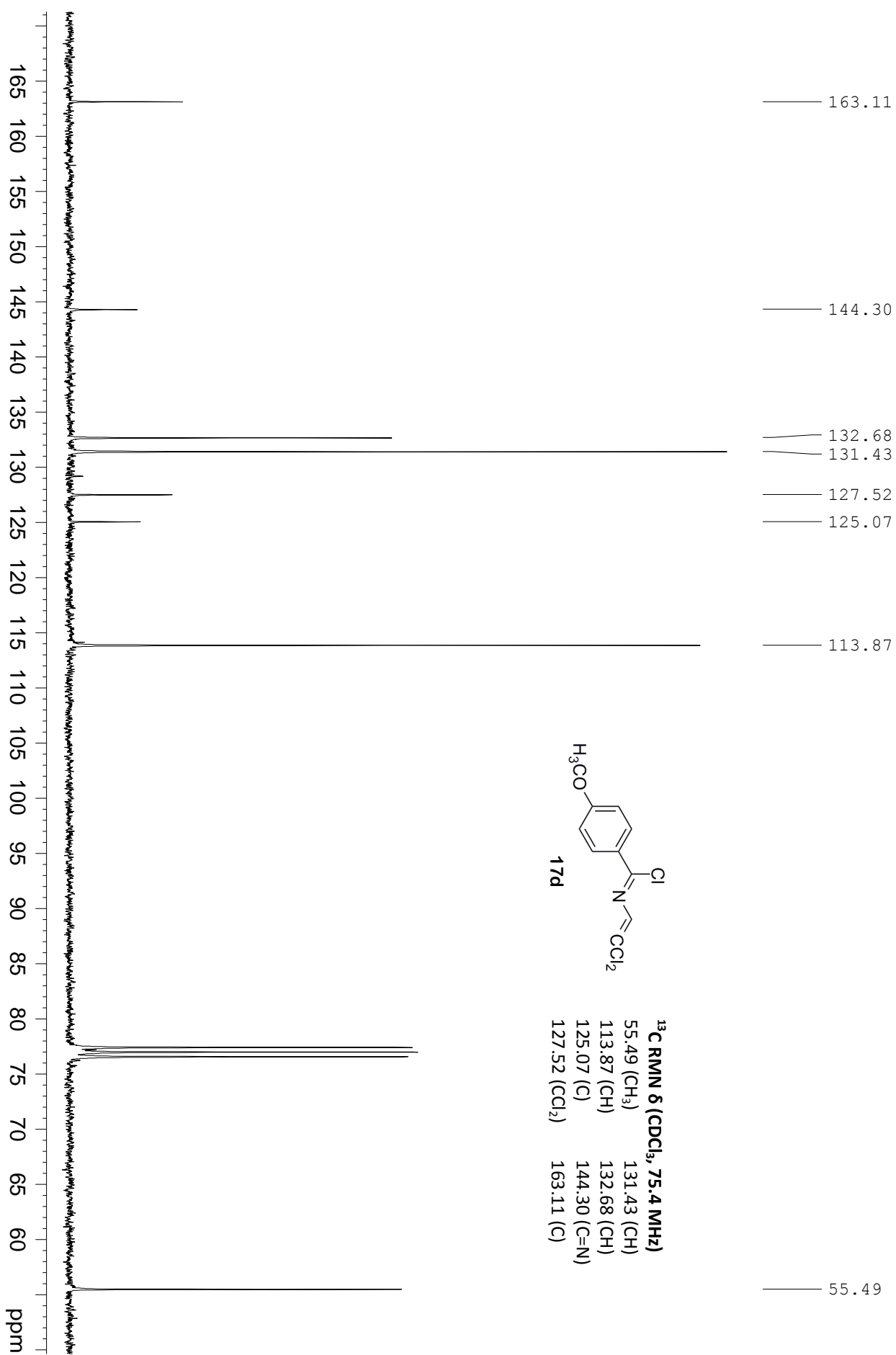
En los espectros de IR se observa la banda característica del grupo C=N en el intervalo 1615-1634 cm^{-1} .

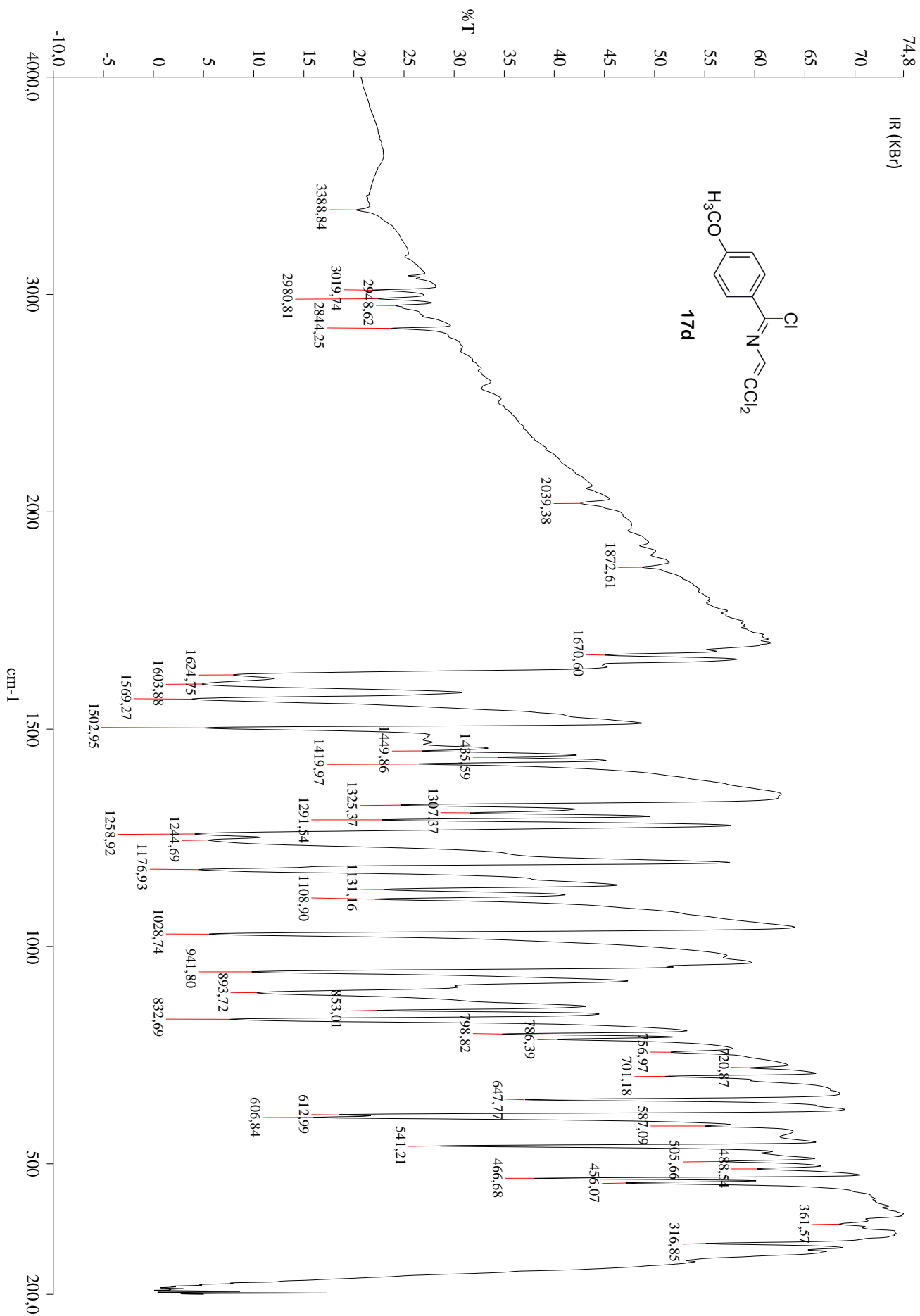
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **17a-g** se incluye en el apartado 4.7 (pág. 325).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR del cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metoxibencimidoílo **17d**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 4.7.











4.3.2 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

En la figura 4.8 se indican los desplazamientos químicos y acoplamientos característicos observados en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f**.

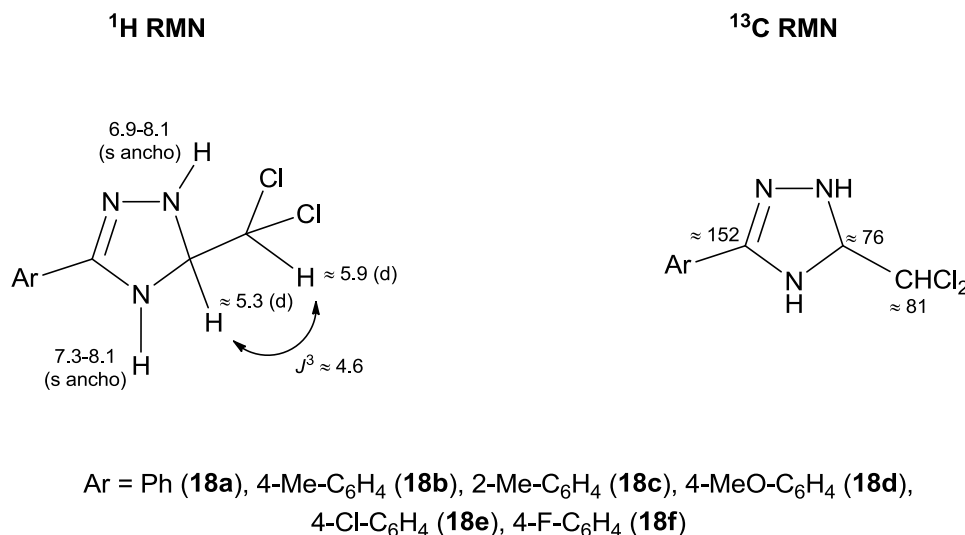


Figura 4.8 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) característicos de **18a-f**

En los espectros de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos, y el perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos diclorados.

En los espectros de IR se observan las bandas características de los dos grupos N-H en el rango 2940-3294 cm^{-1} . También se observa la banda característica del grupo C=N en el rango 1607-1619 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **18a-f** se incluye en el apartado 4.7 (pág. 327).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 5-diclorometil-3-fenil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 4.9.

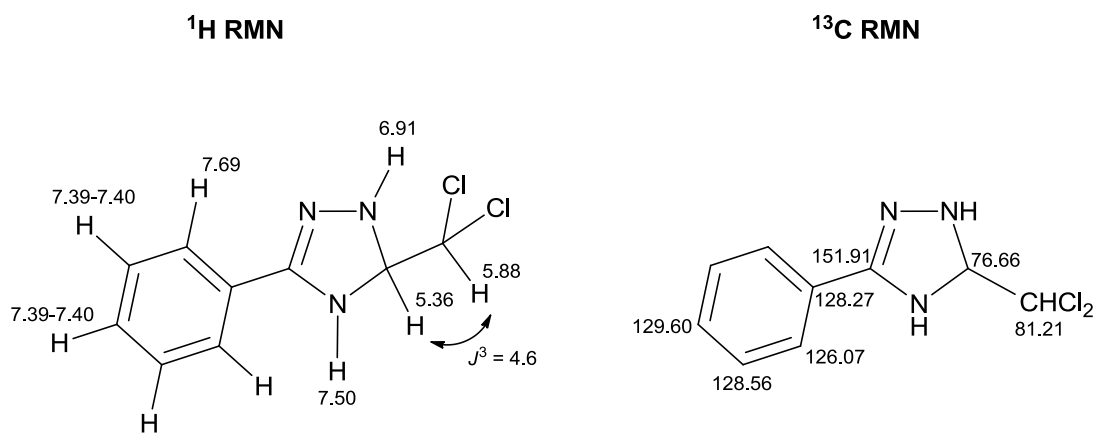
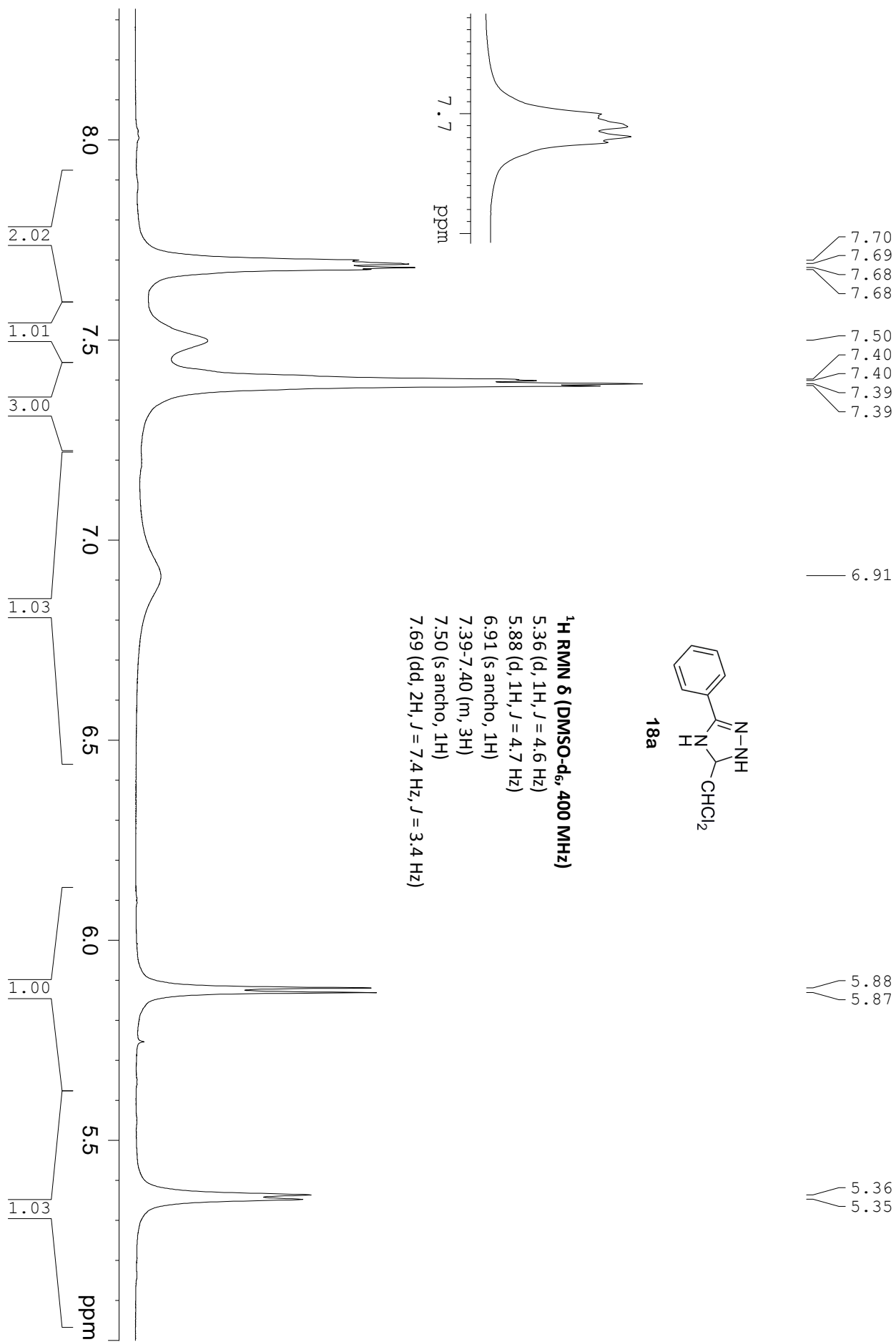
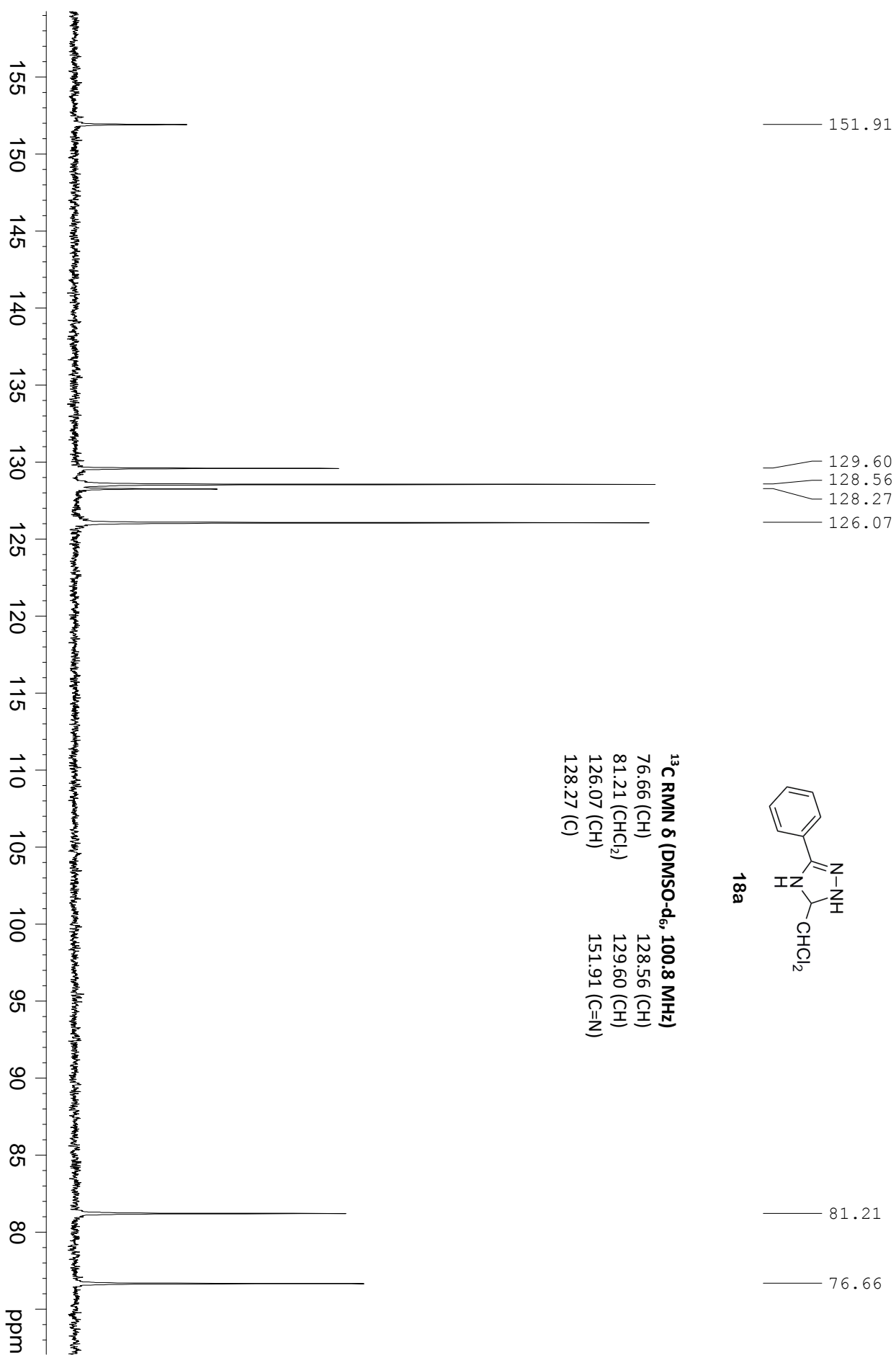
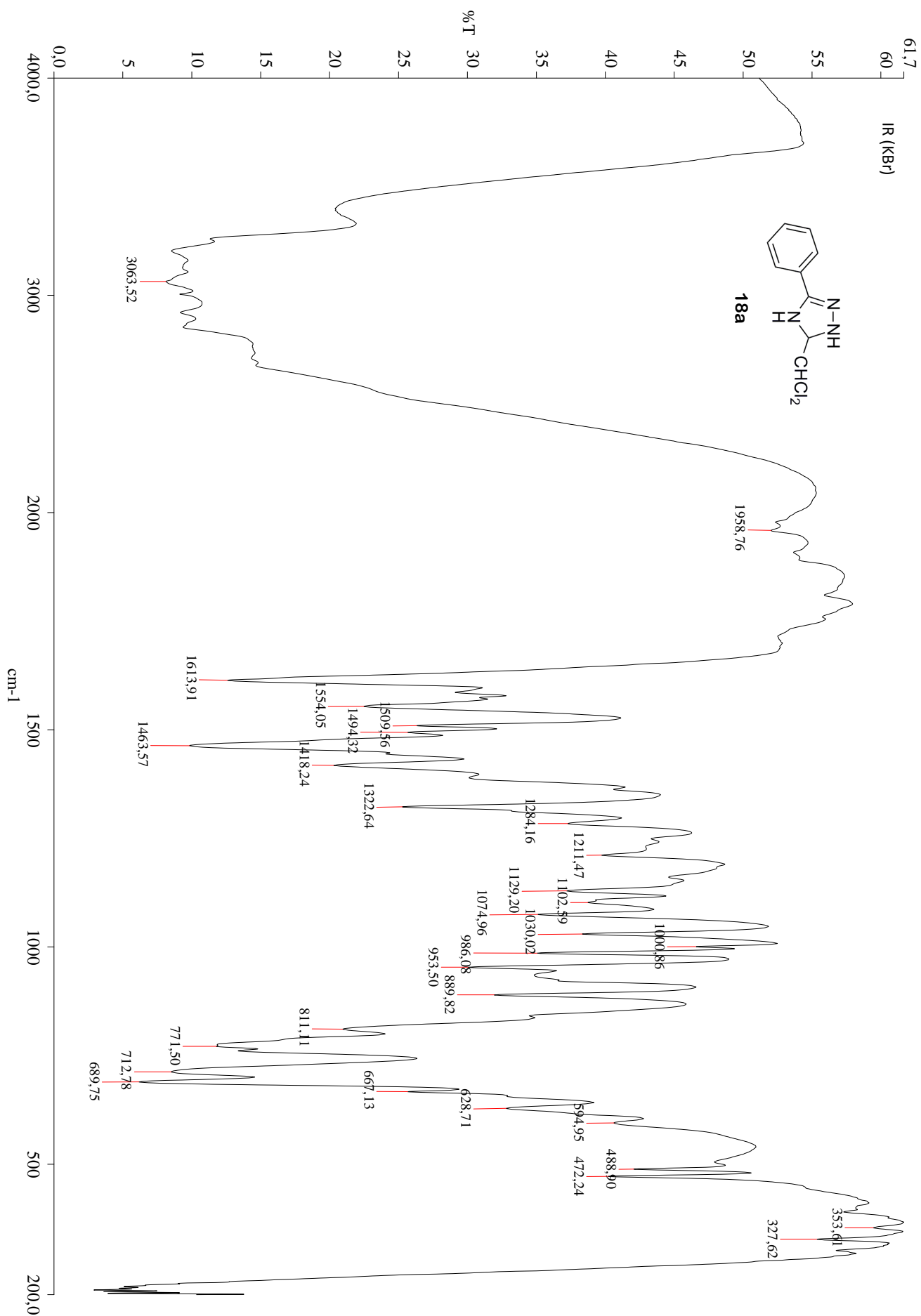
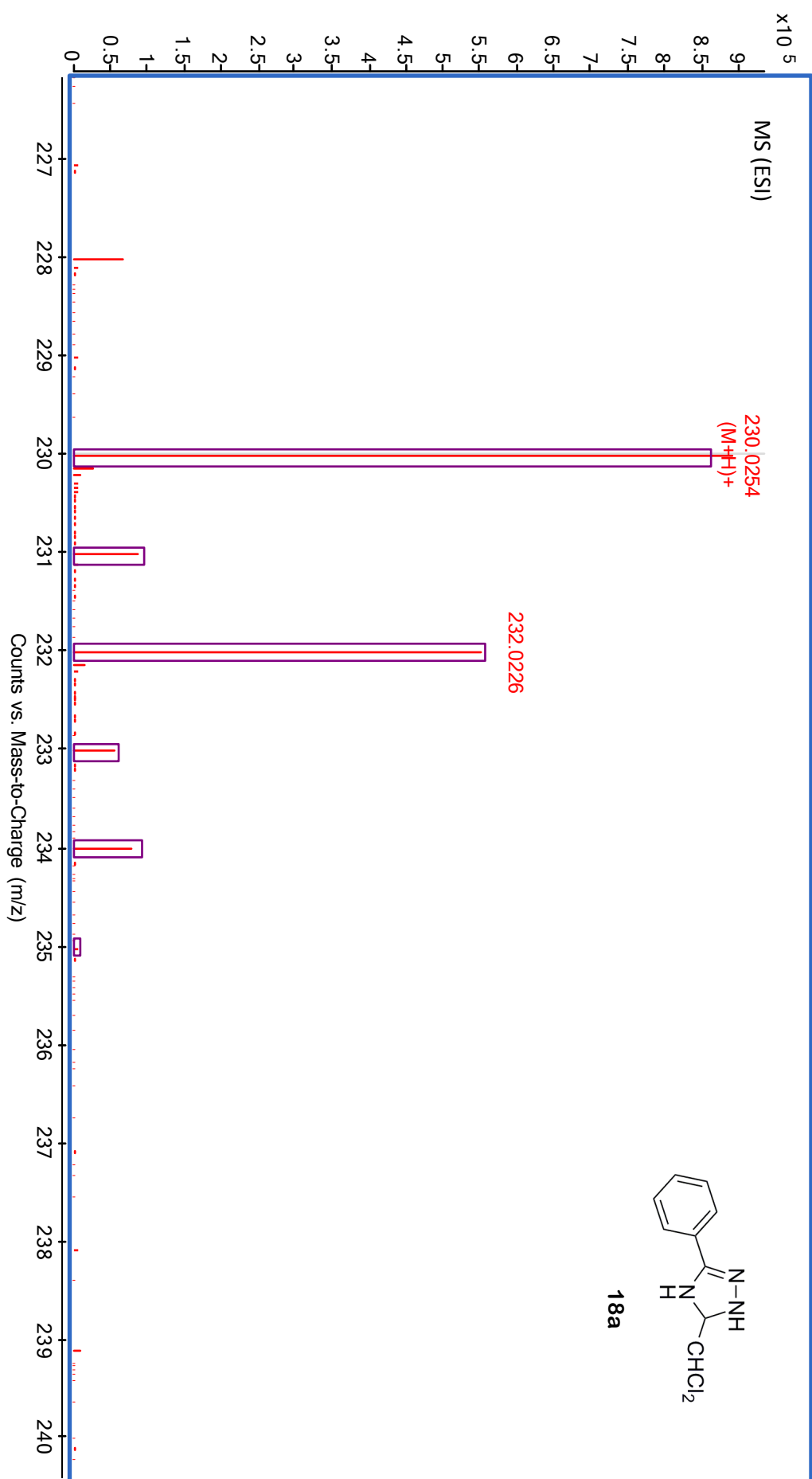


Figura 4.9 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **18a** [δ (ppm), J (Hz)]



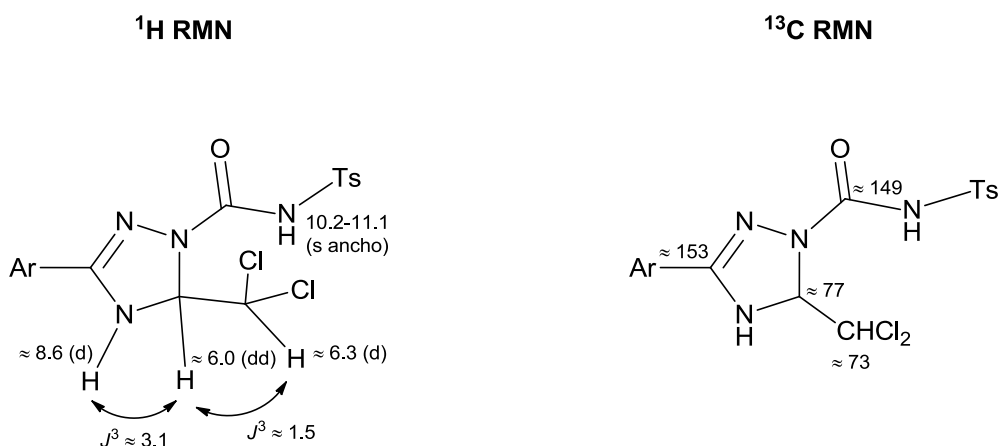






4.3.3 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONILAMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

En la figura 4.10 se indican los desplazamientos químicos y acoplamientos característicos observados en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19a-f**.



Ar = Ph (**19a**), 4-Me-C₆H₄ (**19b**), 2-Me-C₆H₄ (**19c**), 4-MeO-C₆H₄ (**19d**),
4-Cl-C₆H₄ (**19e**), 4-F-C₆H₄ (**19f**)

Figura 4.10 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) característicos de **19a-f**

En los espectros de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos y el perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos diclorados.

En los espectros de IR se observan las bandas características de los dos grupos N-H en el rango 3130-3372 cm^{-1} . También se observa la banda característica del grupo C=O en el rango 1675-1696 cm^{-1} y la banda correspondiente al grupo C=N en el rango 1613-1616 cm^{-1} . Aparece también la banda característica del grupo sulfonilo en el rango 1166-1171 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **19a-f** se incluye en el apartado 4.7 (pág. 328).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 5-diclorometil-3-fenil-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina **19a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 4.11.

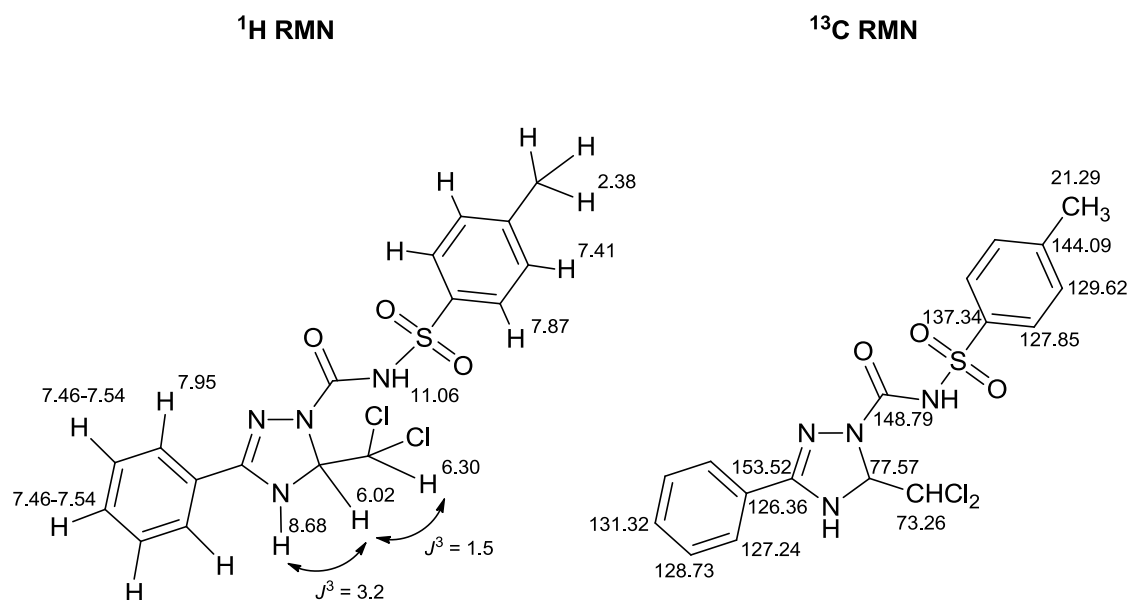
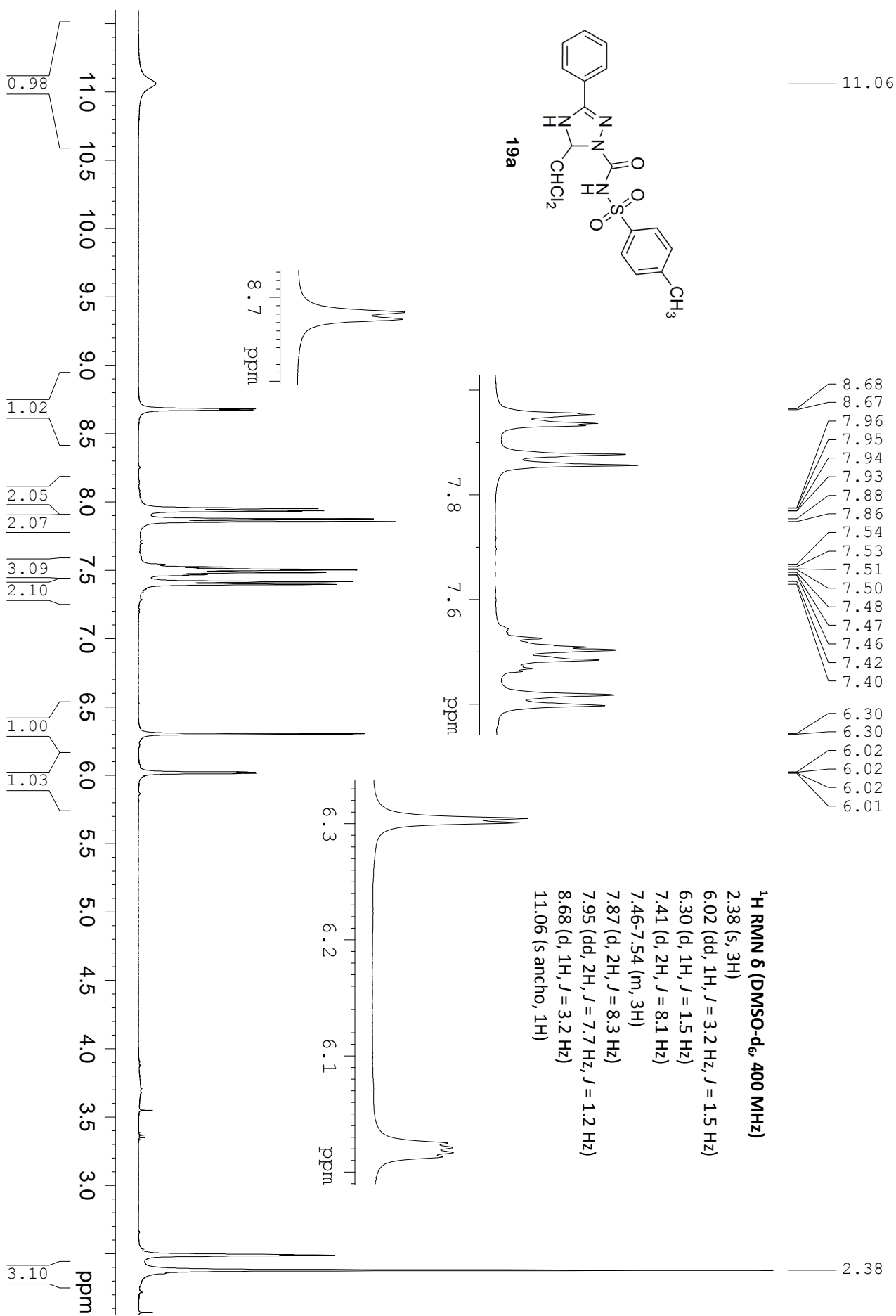
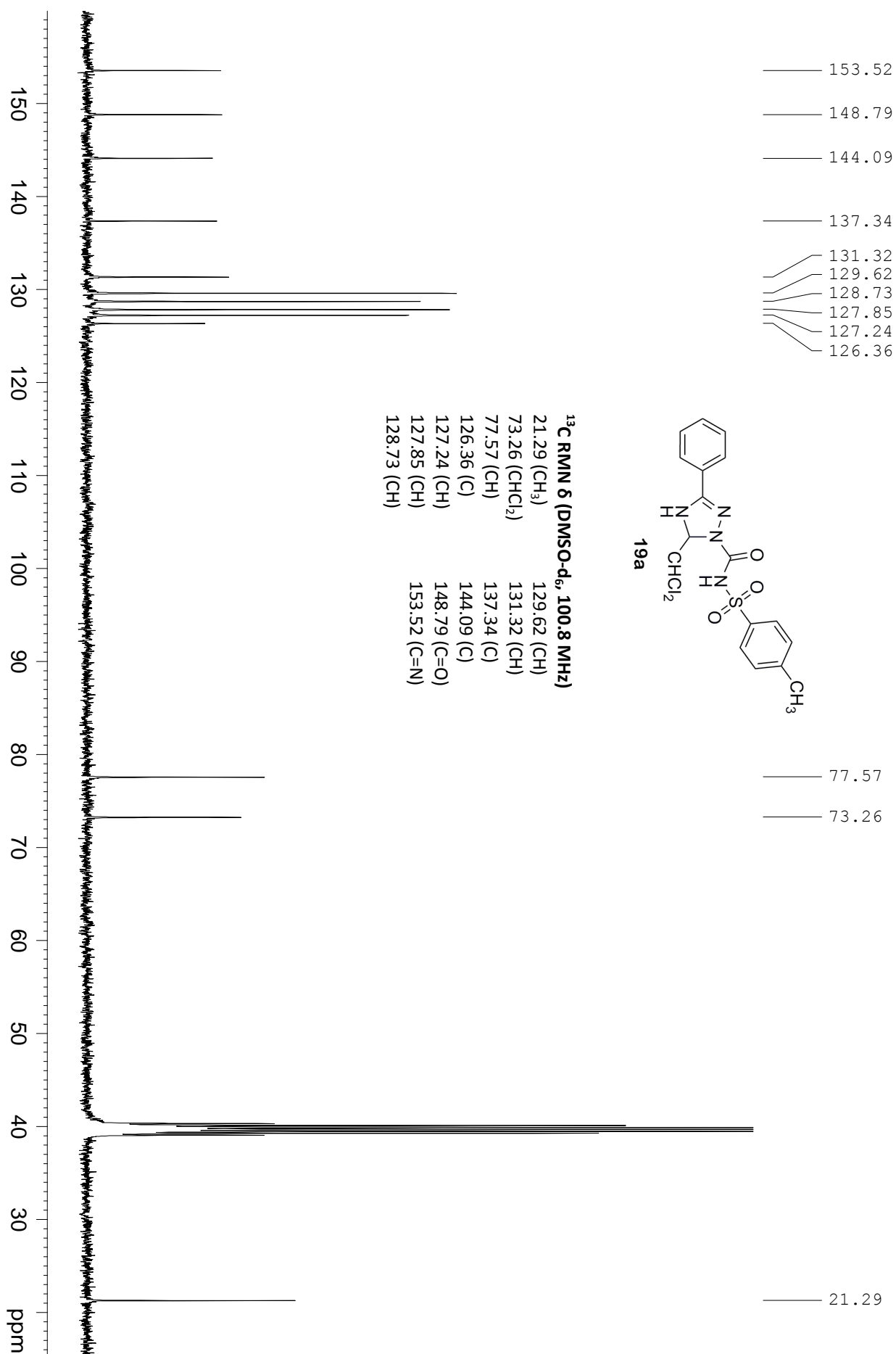
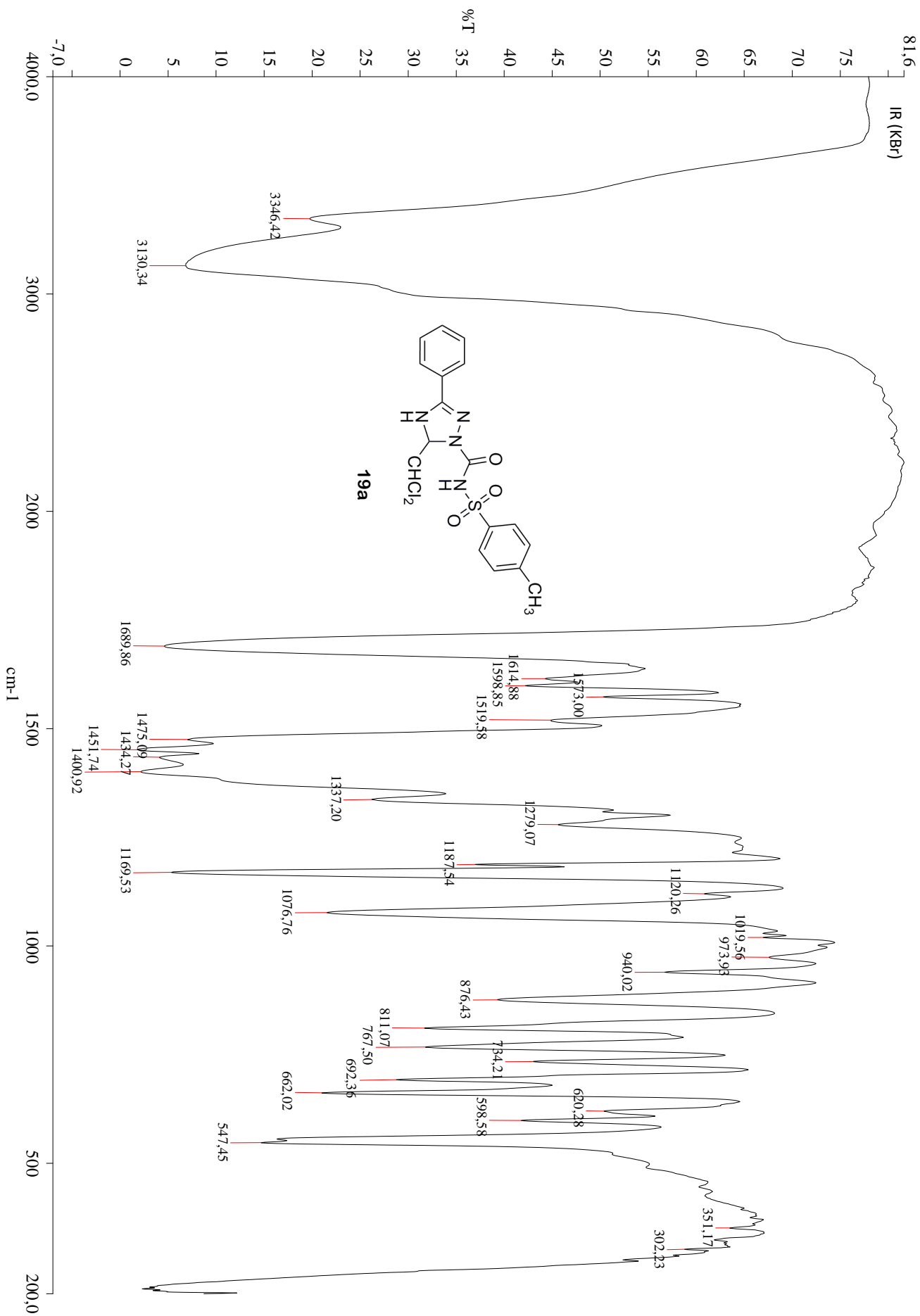
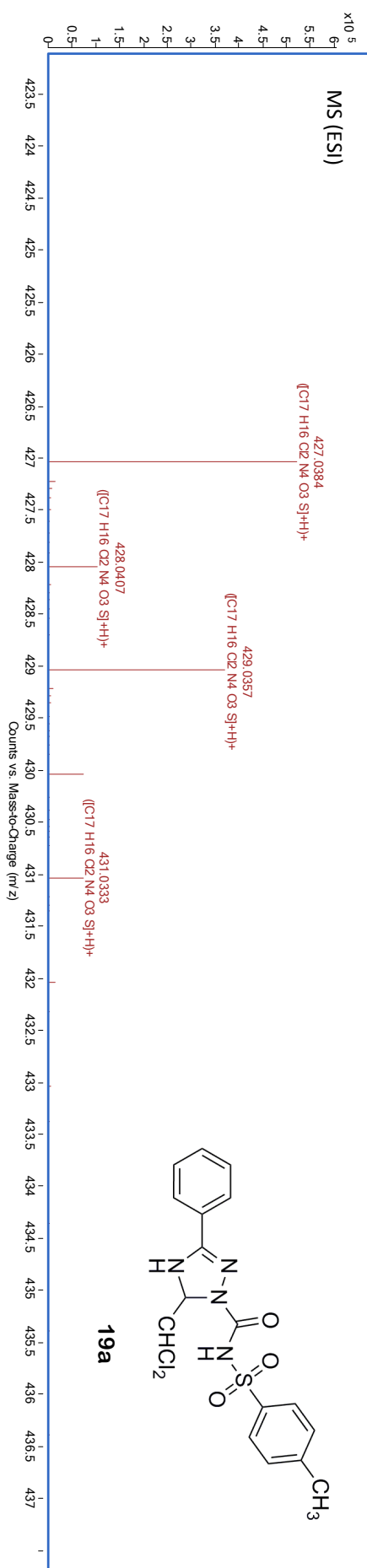


Figura 4.11 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **19a** [δ (ppm), J (Hz)]









Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, HMQC, HMBC, masas e IR de 2-(4-metilfenil)-6-(4-toluenosulfonyl)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona **20b**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 4.13.

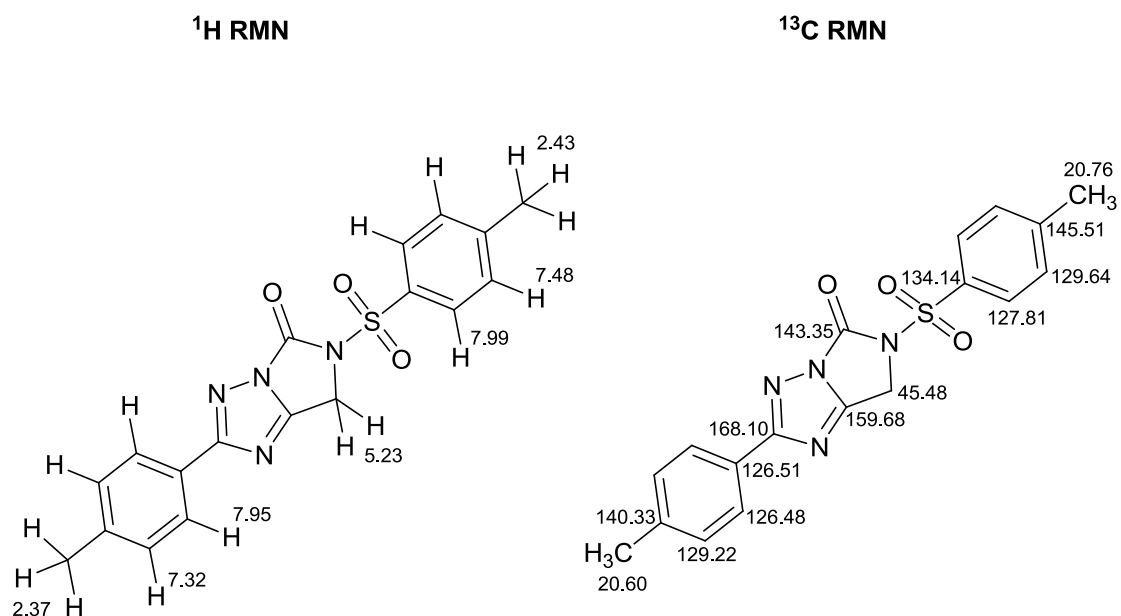
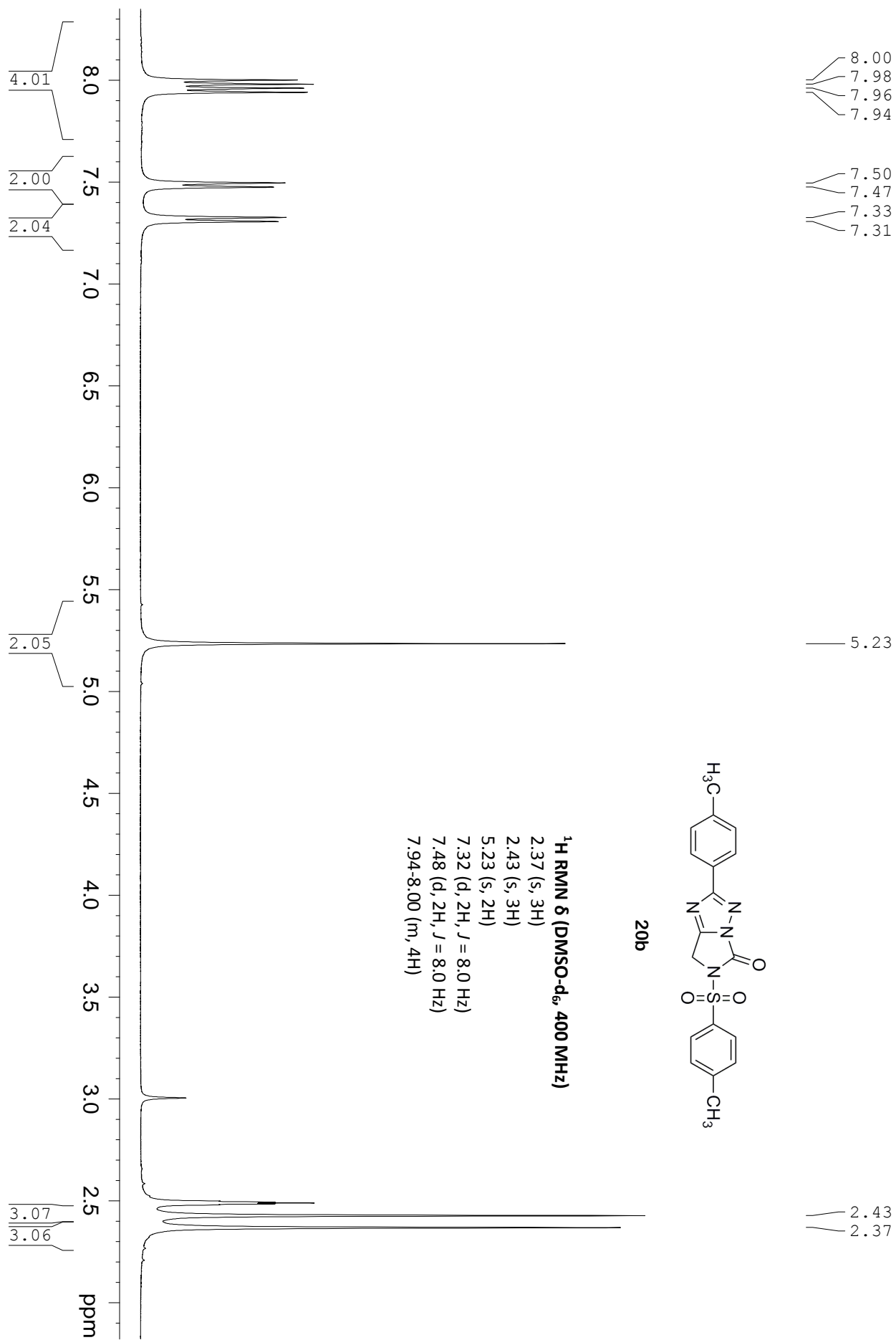
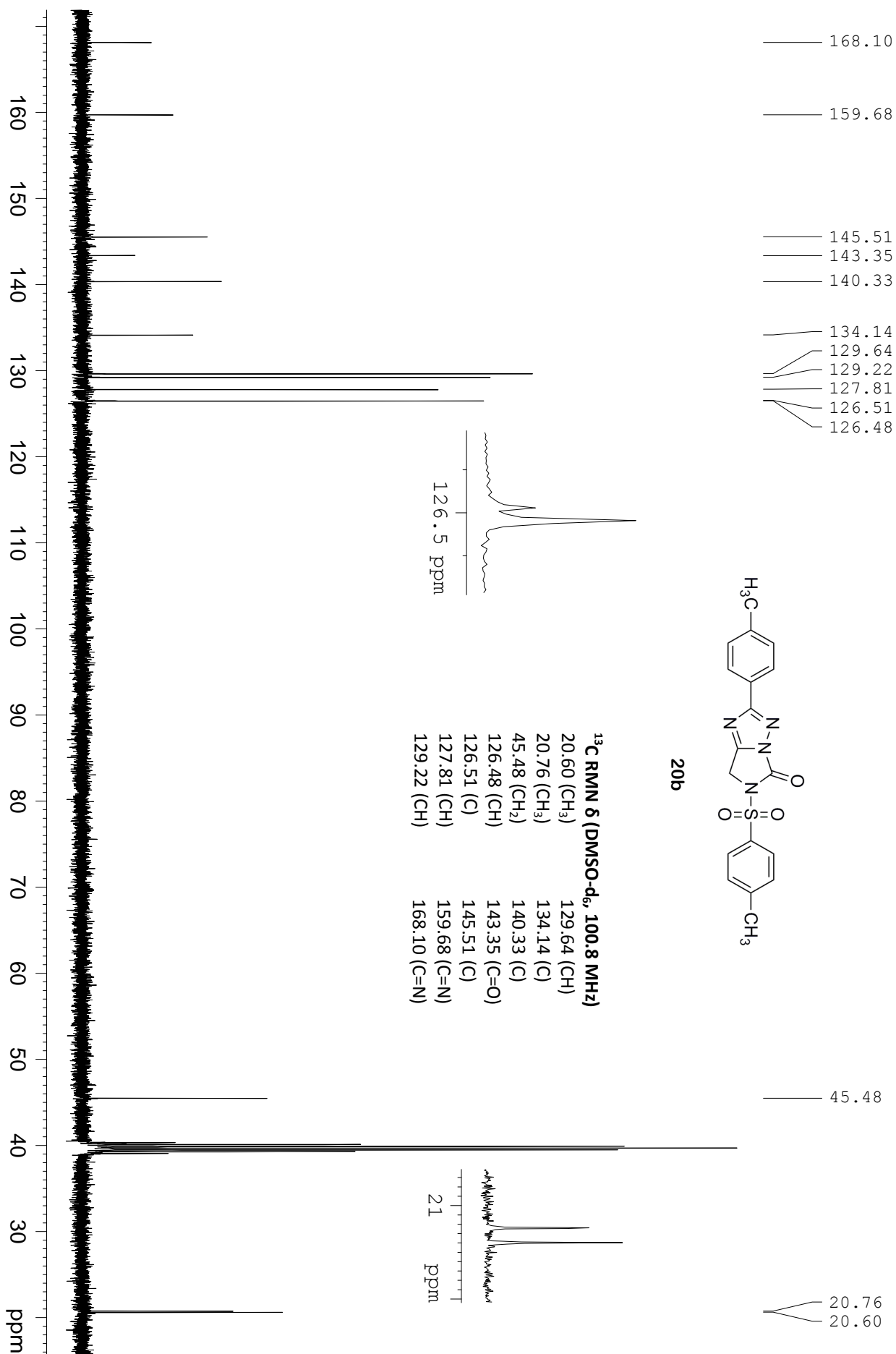
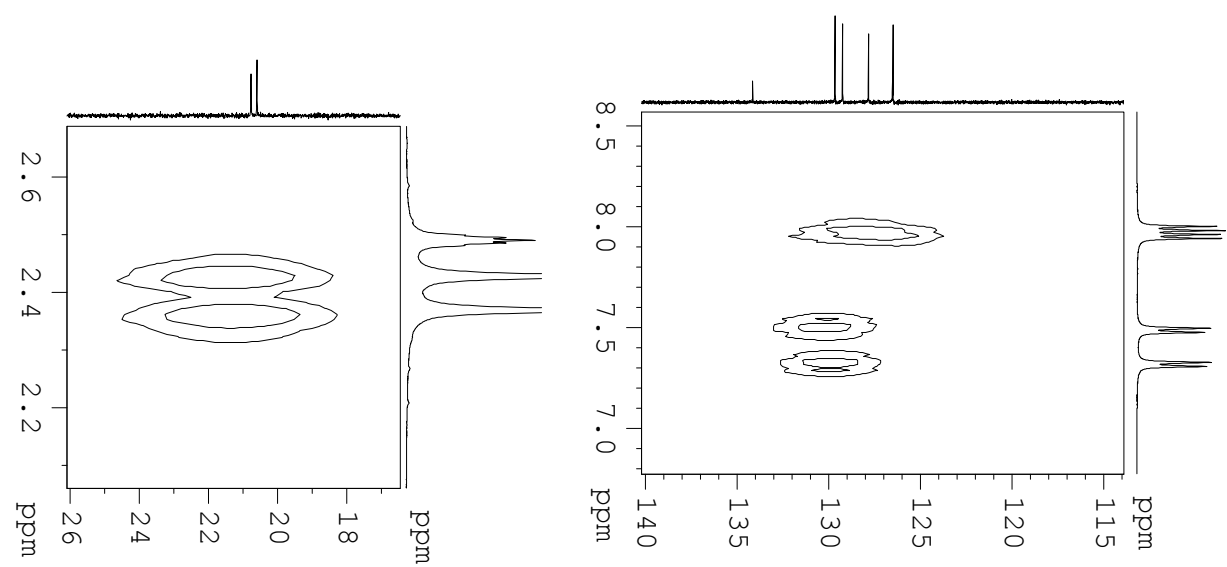
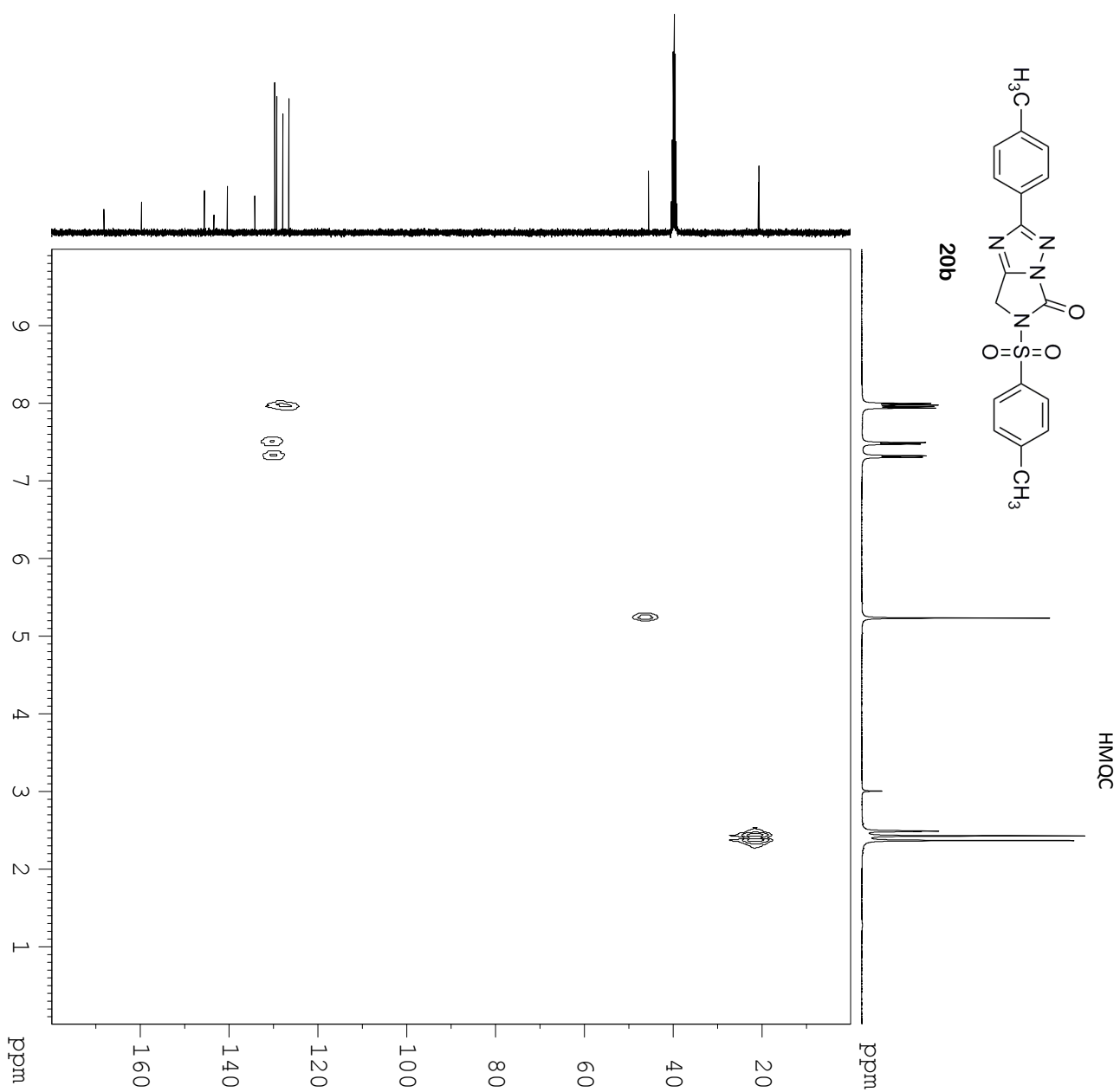
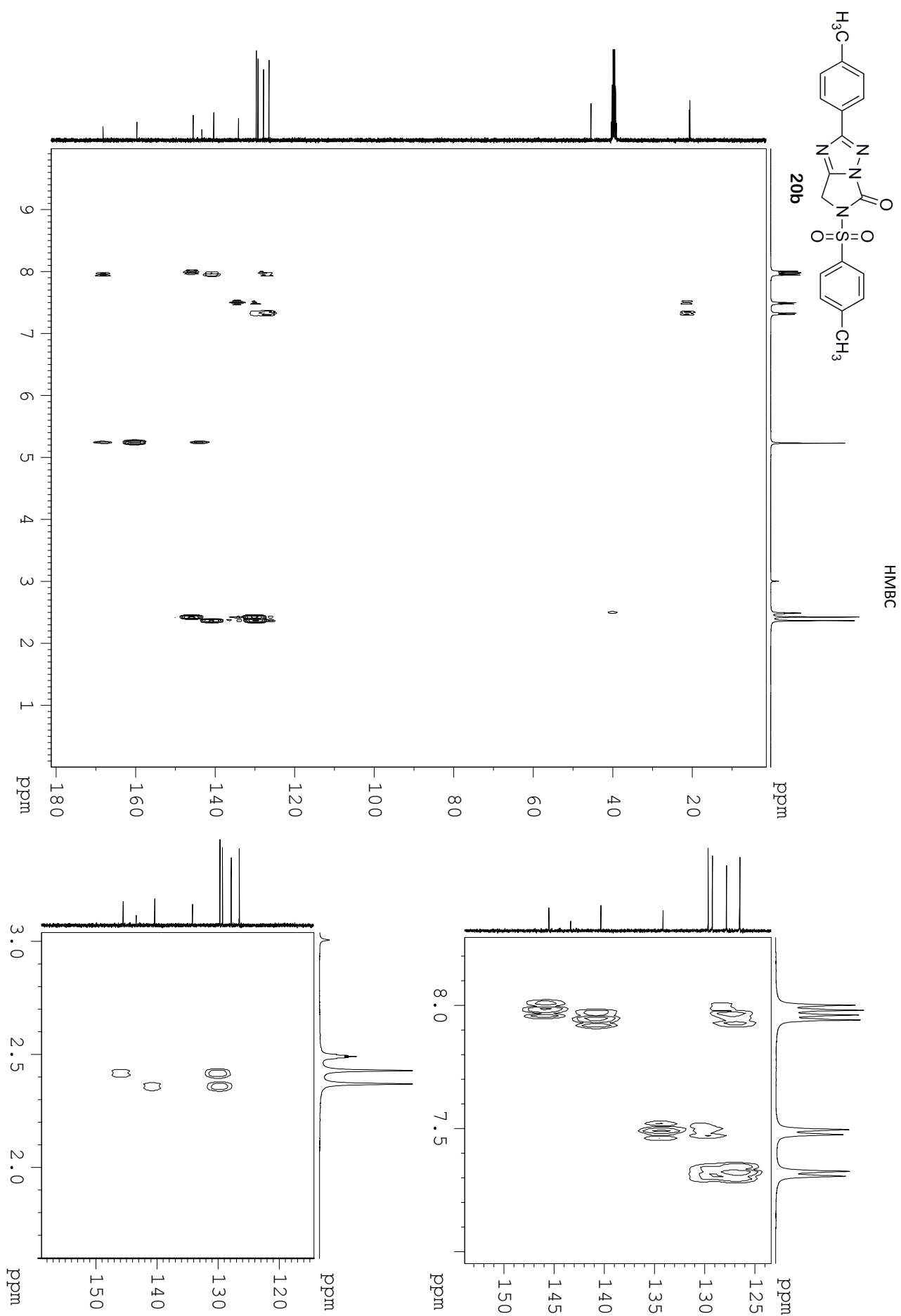


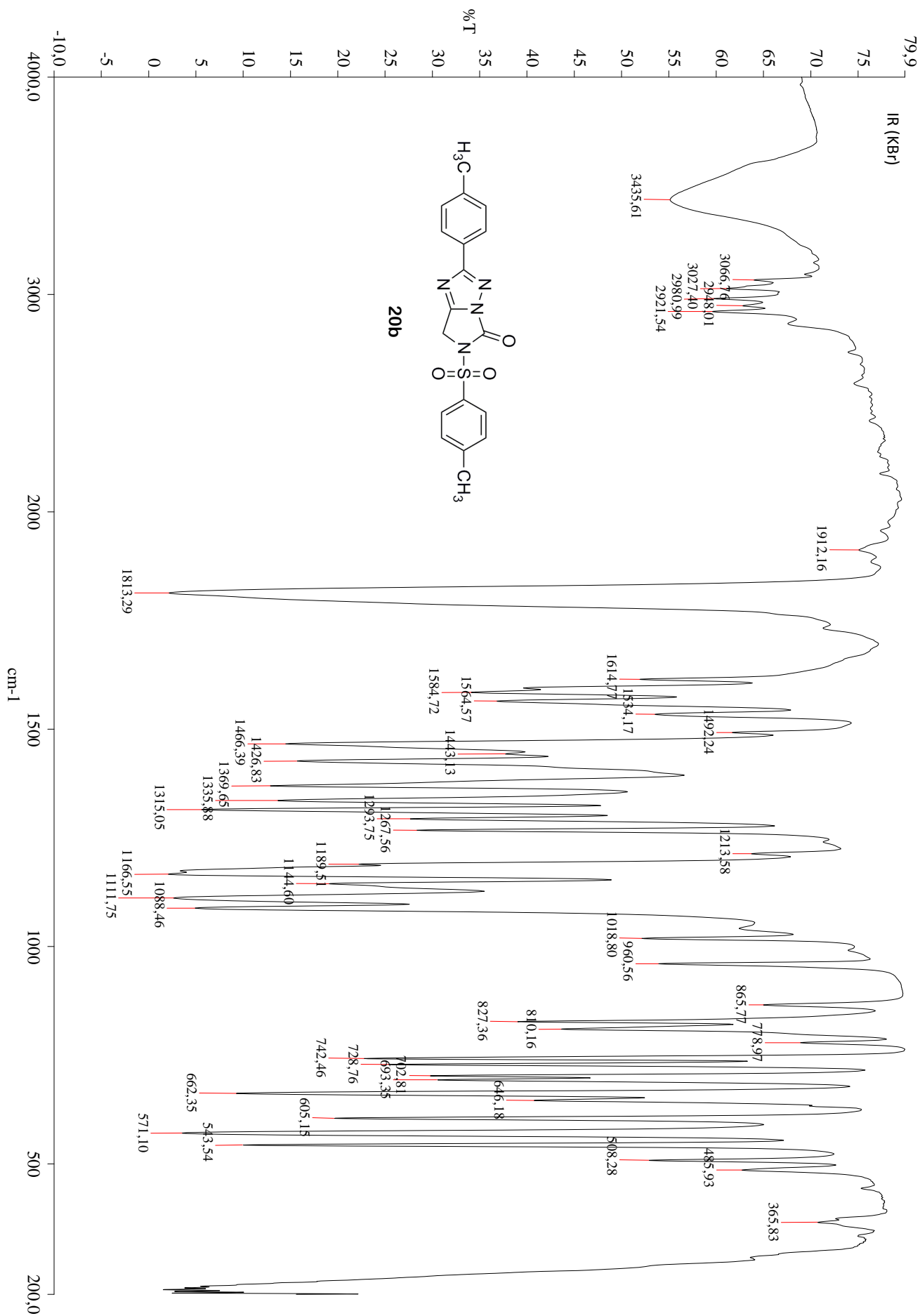
Figura 4.13 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **20b** [δ (ppm)]

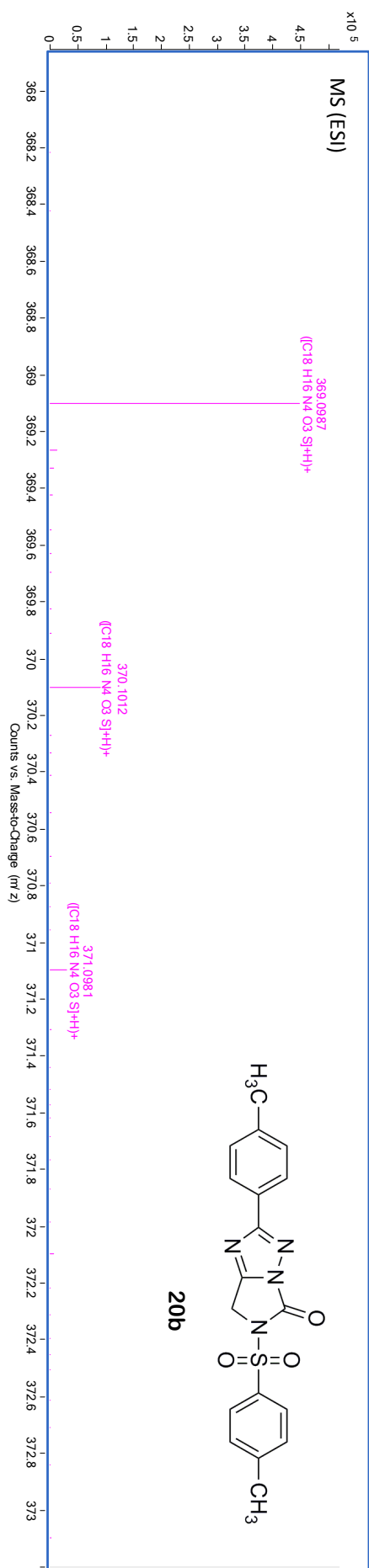












4.4 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X

4.4.1 2-(4-CLOROFENIL)-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DRO-IMIDAZO[1,5-b][1,2,4]TRIAZOL-5-ONA

La estructura de dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazolonas **20a-f** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 2-(4-clorofenil)-6-(4-toluenosulfonyl)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona **20e** (figura 4.14).

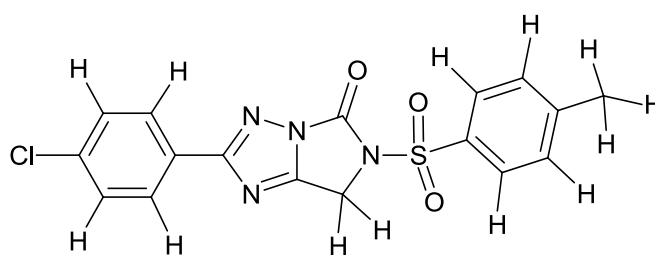
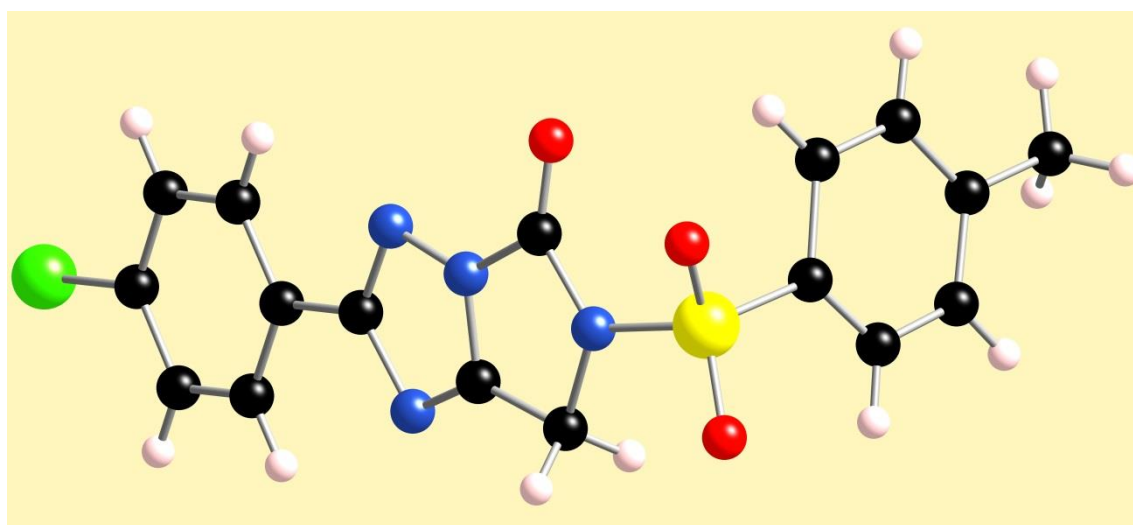


Figura 4.14 Estructura de rayos X de **20e**

La figura 4.15 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **20e**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

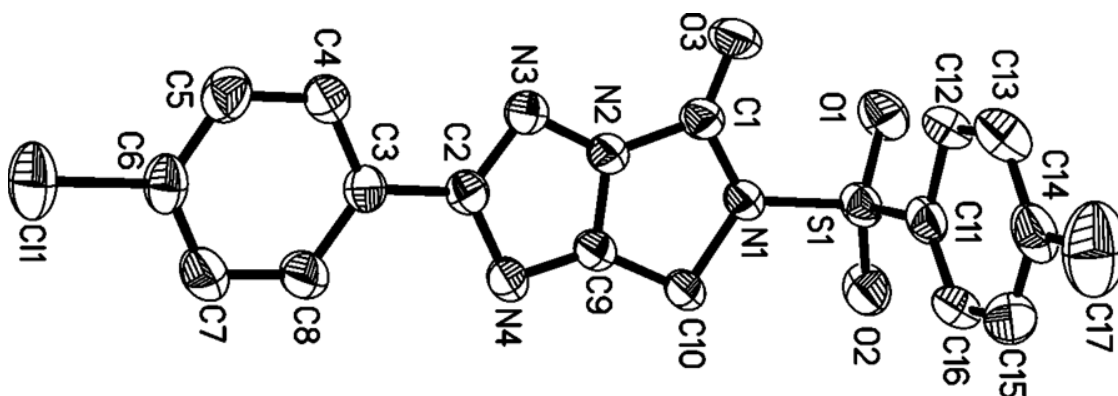


Figura 4.15 Sistema de numeración cristalográfico de **20e**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

N(4)-C(9)	1.306	N(2)-C(9)-C(10)	109.30
N(4)-C(2)	1.390	C(9)-C(10)-N(1)	99.65
N(1)-C(1)	1.394	O(2)-S(1)-O(1)	121.61
N(1)-C(10)	1.490	O(2)-S(1)-N(1)	103.80
N(2)-N(3)	1.3641	O(1)-S(1)-N(1)	106.69
N(2)-C(1)	1.408	N(1)-S(1)-C(11)	104.10
N(2)-C(9)	1.341	C(1)-N(1)-C(10)	113.58
N(3)-C(2)	1.325	C(1)-N(1)-S(1)	122.71
C(9)-C(10)	1.489	C(10)-N(1)-S(1)	121.07
C(1)-O(3)	1.188	C(9)-N(2)-N(3)	111.17
S(1)-O(2)	1.4189	C(9)-N(2)-C(1)	114.17
S(1)-O(1)	1.4202	N(3)-N(2)-C(1)	134.34
S(1)-N(1)	1.6753	N(3)-C(2)-N(4)	115.45
C(6)-Cl(1)	1.7451	C(2)-N(3)-N(2)	100.72
N(1)-C(1)-N(2)	102.88	C(9)-N(4)-C(2)	101.97
N(4)-C(9)-N(2)	110.68	O(3)-C(1)-N(1)	129.60
N(4)-C(9)-C(10)	139.99	O(3)-C(1)-N(2)	127.52

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **20e** (figura 4.16), se observa cómo las moléculas se encuentran enlazadas formando dímeros mediante puentes de hidrógeno C(5)-H(5)...O(3).

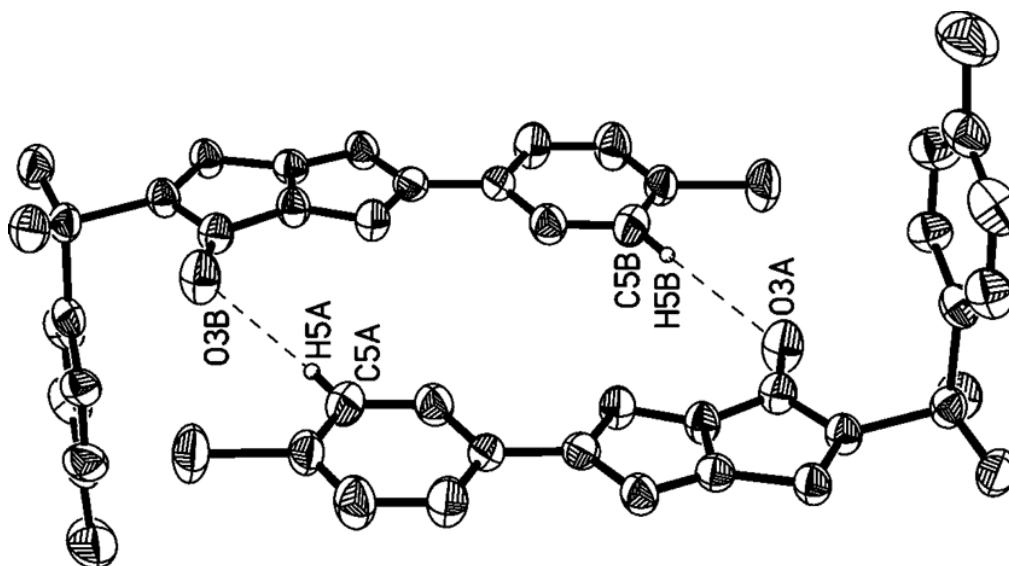


Figura 4.16 Empaquetamiento cristalino de **20e**

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5)-H(5)...O(3)	0.95	2.44	3.328	156.6

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **20e** se incluye en el apartado 4.5.7.1 (pág. 307).

4.4.2 3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONILAMINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL

La estructura de 3-(4-metilfenil)-5-(4-toluenosulfonilaminometil)-1H-1,2,4-triazol **23** fue determinada mediante análisis cristalográfico por difracción de rayos X (Figura 4.17).

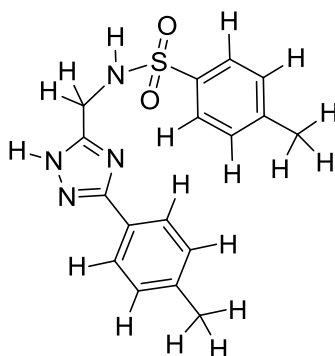
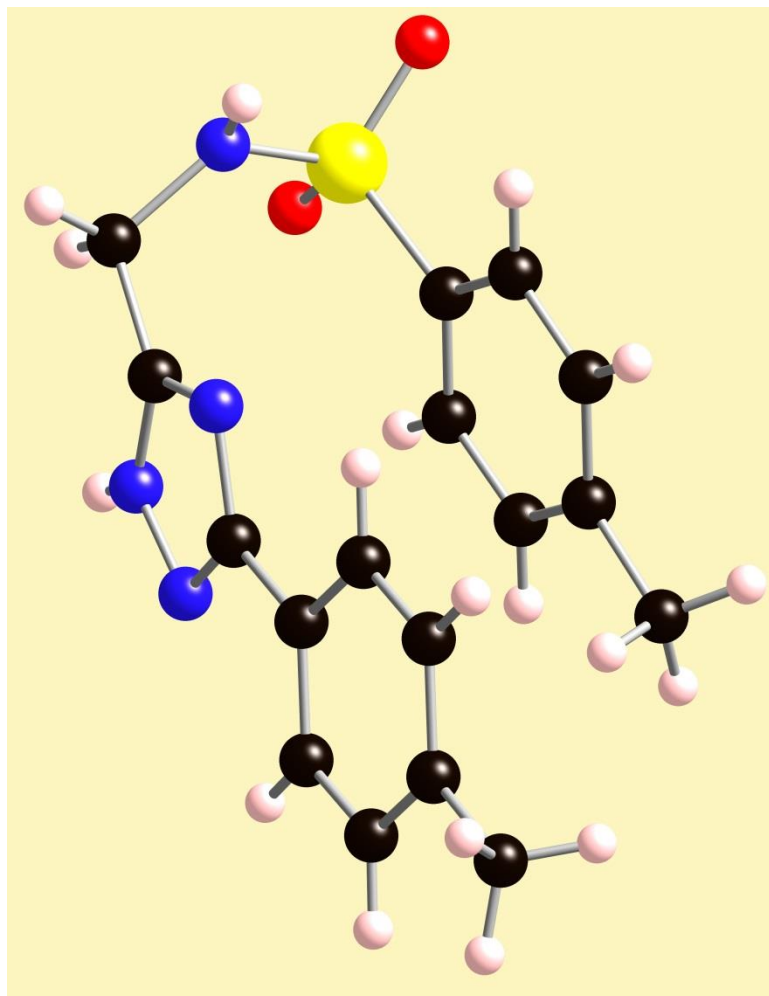


Figura 4.17 Estructura de rayos X de **23**

La figura 4.18 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **23**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

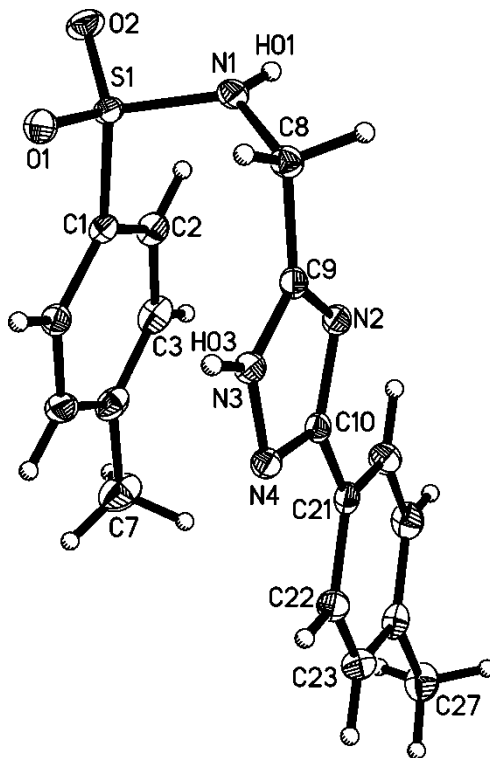


Figura 4.18 Sistema de numeración cristalográfico de **23**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

S(1)-O(2)	1.4322	O(2)-S(1)-C(1)	108.21
S(1)-O(1)	1.4408	O(1)-S(1)-C(1)	106.82
S(1)-N(1)	1.6081	N(1)-S(1)-C(1)	107.54
S(1)-C(1)	1.7622	C(8)-N(1)-S(1)	122.11
N(1)-C(8)	1.4604	C(9)-N(2)-C(10)	102.92
N(2)-C(9)	1.3284	C(9)-N(3)-N(4)	110.23
N(2)-C(10)	1.3660	C(10)-N(4)-N(3)	102.65
N(3)-C(9)	1.3372	N(1)-C(8)-C(9)	113.88
N(3)-N(4)	1.3534	N(2)-C(9)-N(3)	110.13
N(4)-C(10)	1.3305	N(2)-C(9)-C(8)	127.06
C(8)-C(9)	1.4995	N(3)-C(9)-C(8)	122.79
C(10)-C(21)	1.4697	N(4)-C(10)-N(2)	114.06
O(2)-S(1)-O(1)	119.89	N(4)-C(10)-C(21)	121.81
O(2)-S(1)-N(1)	106.35	N(2)-C(10)-C(21)	124.12
O(1)-S(1)-N(1)	107.50		

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **23** (figura 4.19), se observa cómo las moléculas se encuentran enlazadas formando capas mediante puentes de hidrógeno intermoleculares C(6)-H(6)...O(1), N(3)-H(03)...O(1), C(8)-H(8B)...N(2) y N(1)-H(01)...N(4).

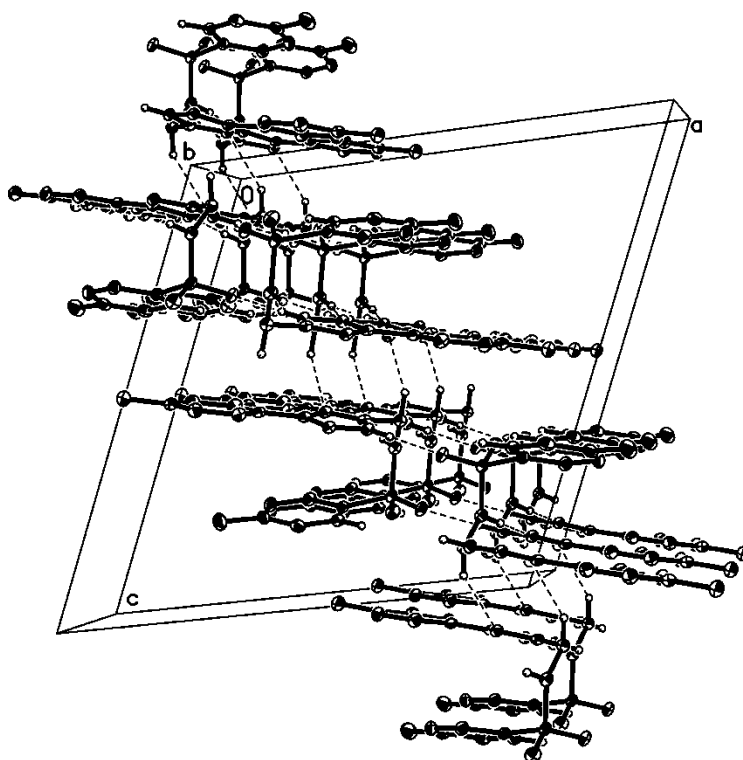


Figura 4.19 Empaquetamiento cristalino de **23**

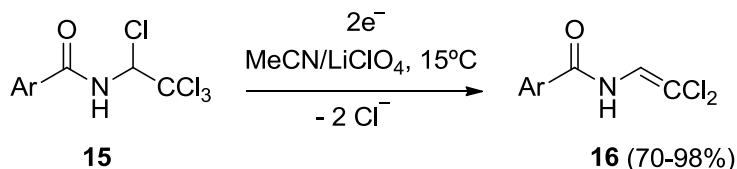
Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(6)-H(6)...O(1)	0.95	2.52	2.8978	103.8
N(3)-H(03)...O(1)	0.85	1.99	2.8370	179.4
C(8)-H(8B)...N(2)	0.99	2.53	3.4383	152.5
N(1)-H(01)...N(4)	0.83	2.04	2.8461	161.4

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **23** se incluye en el apartado 4.5.7.2 (pág. 314).

4.5 EXPERIMENTAL

4.5.1 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE *N*-(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)-BENZAMIDAS EN MEDIO APRÓTICO: PREPARACIÓN DE *N*-(2,2-DICLOROVINIL)BENZAMIDAS



Ar = Ph (**16a**), 4-Me-C₆H₄ (**16b**), 2-Me-C₆H₄ (**16c**), 4-MeO-C₆H₄ (**16d**),
4-Cl-C₆H₄ (**16e**), 4-F-C₆H₄ (**16f**), 2-NO₂-C₆H₄ (**16g**)

Las reducciones electroquímicas a escala preparativa de las *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidas **15a-g** se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación.^{132,133} El montaje experimental utilizado fue similar al dado en el capítulo anterior (figura 3.31, pág. 210). En este caso, para evitar la acumulación de ácido perclórico en el compartimento anódico se dispuso de un lecho de carbonato de sodio anhidro en el compartimento anódico.

Célula Compartimentos separados

Temperatura 15°C

Electrodo de trabajo Pozo de mercurio

Contraelectrodo Platino

Electrodo de referencia Calomelanos saturado

Disolvente Acetonitrilo seco

Electrolito Perclorato de litio anhidro

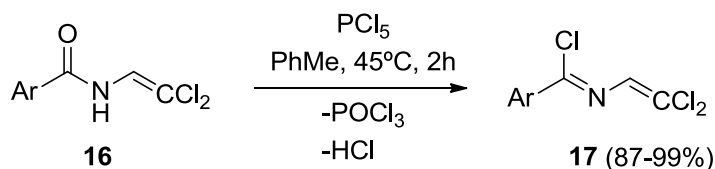
Las reducciones catódicas se efectuaron en una disolución de perclorato de litio anhidro (0.5 M) en acetonitrilo seco. Aproximadamente 40 y 15 mL de esta disolución se adicionaron a los compartimentos catódico y anódico, respectivamente. Se agregó carbonato de sodio anhidro al compartimento anódico (3 g) y se desgaseó la disolución del catolito con una corriente de nitrógeno seco, manteniendo la atmósfera inerte durante todo el experimento. Se adicionó la correspondiente *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamida **15** (10 mmol) al compartimento catódico y se ajustó el

potencial a valores comprendidos entre -0.4 y -1.1 V vs E.C.S., iniciándose el paso de corriente eléctrica con una intensidad inicial de 200-300 mA (tabla 4.1). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) y se dio por concluida cuando la intensidad residual fue de 10-15 mA. En todos los casos las disoluciones fueron inicialmente transparentes, enturbiándose gradualmente debido a la precipitación del cloruro de litio formado. La carga consumida correspondió a 2 F/mol en todos los casos. Una vez finalizada la electrólisis, se recogió el correspondiente catolito, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con agua (200 mL), formándose un precipitado que se filtró, secó, y del que se cristalizaron las correspondientes *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidas **16a-g** con elevada pureza y rendimientos entre buenos y cuantitativos (70-98%, Rdto. promedio = 84%).

Clave	mmol	E (V)*	I ₀ (mA)	I _{res.} (mA)	Q _{exp.} (C)	Q _{teó.} (C) [†]
15a	10	-0.9	300	10	1900	1930
15b	10	-1.1	200	15	1895	1930
15c	10	-1.1	200	15	1915	1930
15d	10	-0.6	300	15	1963	1930
15e	10	-0.4	300	10	1980	1930
15f	10	-0.4	300	15	1937	1930
15g	10	-0.7	300	10	1885	1930

Tabla 4.1 Potenciales catódicos aplicados, intensidades de corriente obtenidas y carga consumida en las reducciones electroquímicas de las *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidas **15a-g**

4.5.2 PREPARACIÓN DE CLORUROS DE *N*-(2,2-DICLOROVINIL)-BENCIMIDOÍLO



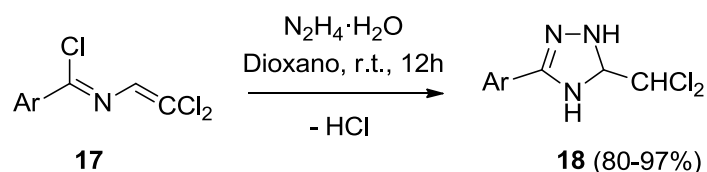
Ar = Ph (**17a**), 4-Me-C₆H₄ (**17b**), 2-Me-C₆H₄ (**17c**), 4-MeO-C₆H₄ (**17d**),
4-Cl-C₆H₄ (**17e**), 4-F-C₆H₄ (**17f**), 2-NO₂-C₆H₄ (**17g**)

* Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad entre 150-300 mA.

[†] Cantidad de carga teórica calculada para una transferencia neta de dos electrones (2 F/mol).

A una suspensión de la correspondiente *N*-(2,2-diclorovinil)benzamida **16** (50.9 mmol) en tolueno seco (55 mL) se adicionó, en pequeñas porciones, pentacloruro de fósforo (53.4 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas, observándose el desprendimiento de cloruro de hidrógeno y tornando la suspensión inicial a total disolución. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de gases. Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío, dando lugar a un sólido (aceite en los casos **17c** y **17g**). La cristalización (extracción en los casos **17c** y **17g**) de los correspondientes productos posibilitó el aislamiento de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoílo **17a-g** con rendimientos entre altos y cuantitativos (87-99%, Rdto. promedio = 94%) y elevada pureza (tabla 4.2, pág. 321).

4.5.3 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS



Ar = Ph (**18a**), 4-Me-C₆H₄ (**18b**), 2-Me-C₆H₄ (**18c**), 4-MeO-C₆H₄ (**18d**),
4-Cl-C₆H₄ (**18e**), 4-F-C₆H₄ (**18f**)

A una disolución de hidrato de hidracina (55%) (93.9 mmol) en dioxano seco (15 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución del correspondiente cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoílo **17** (15.4 mmol) en dioxano seco (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 12 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se lavó con agua (50 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. La cristalización de los productos permitió aislar 3-aryl-5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f** con rendimientos altos (80-97%, Rdto. promedio = 88%) y elevada pureza (tabla 4.3, pág. 322).

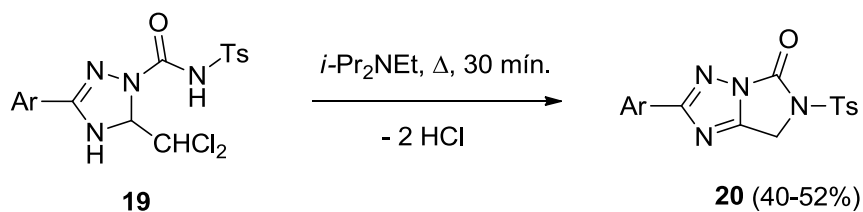
4.5.4 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONIL-AMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS



Ar = Ph (**19a**), 4-Me-C₆H₄ (**19b**), 2-Me-C₆H₄ (**19c**), 4-MeO-C₆H₄ (**19d**),
4-Cl-C₆H₄ (**19e**), 4-F-C₆H₄ (**19f**)

A una suspensión de la correspondiente 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18** (9.4 mmol) en éter etílico seco (25 mL) se adicionó, gota a gota, tosilisocianato (9.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano/metanol 95:5). Al finalizar se enfrió a -18°C, y el cristalizado se filtró, se lavó con éter etílico frío (5 mL), y se secó (en el caso del ureido-derivado **19e** se eliminó el disolvente a vacío), obteniéndose 3-aryl-5-diclorometil-1-tosilaminocarbonyl- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19a-f** con rendimientos entre altos y cuantitativos (82-99%, Rdto. promedio = 91%) y elevada pureza (tabla 4.4, pág. 323).

4.5.5 PREPARACIÓN DE 2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DRO-IMIDAZO[1,5-b][1,2,4]TRIAZOL-5-ONAS

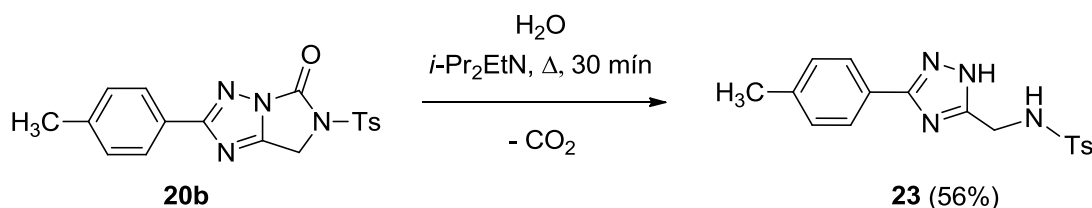


Ar = Ph (**20a**), 4-Me-C₆H₄ (**20b**), 2-Me-C₆H₄ (**20c**), 4-MeO-C₆H₄ (**20d**),
4-Cl-C₆H₄ (**20e**), 4-F-C₆H₄ (**20f**)

Una suspensión de la correspondiente 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonyl- Δ^2 -1,2,4-triazolina **19** (2.3 mmol) en diisopropiletilamina seca (5 mL) se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5). Se eliminó el

disolvente a vacío y el residuo se lavó con agua fría (10 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. Las dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20a-f** se purificaron por cristalización, obteniéndose con rendimientos moderados (40-52%, Rdto. promedio = 47%) y elevada pureza (tabla 4.5, pág. 324).

4.5.6 PREPARACIÓN DE 3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONIL-AMINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL



A una suspensión de dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolona **20b** (0.4 mmol) en diisopropiletilamina (2 mL) se adicionó agua (0.2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (gel de sílice, diclorometano/metanol 95:5). Se eliminó el disolvente a vacío y al residuo se adicionó una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% (2 mL). Después de filtrarla, se ajustó el pH (6-7) con ácido clorhídrico al 10%, formándose un precipitado que se filtró, se lavó con agua (3 mL) y se secó. Mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1), se consiguió el aislamiento de 3-(4-metilfenil)-5-(4-toluenosulfonilaminometil)-1H-1,2,4-triazol **23** con rendimiento moderado (56%) y elevada pureza. Apariencia física: polvo beige (p.f. = 212-217 °C descomp.).

4.5.7 PARÁMETROS CRISTALOGRAFICOS

4.5.7.1 2-(4-CLOROFENIL)-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHI-DRO-IMIDAZO[1,5-b][1,2,4]TRIAZOL-5-ONA

En la figura 4.20 se muestra la estructura de rayos X y el empaquetamiento cristalino de 2-(4-clorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]-triazol-5-ona **20e**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en dimetilsulfóxido.

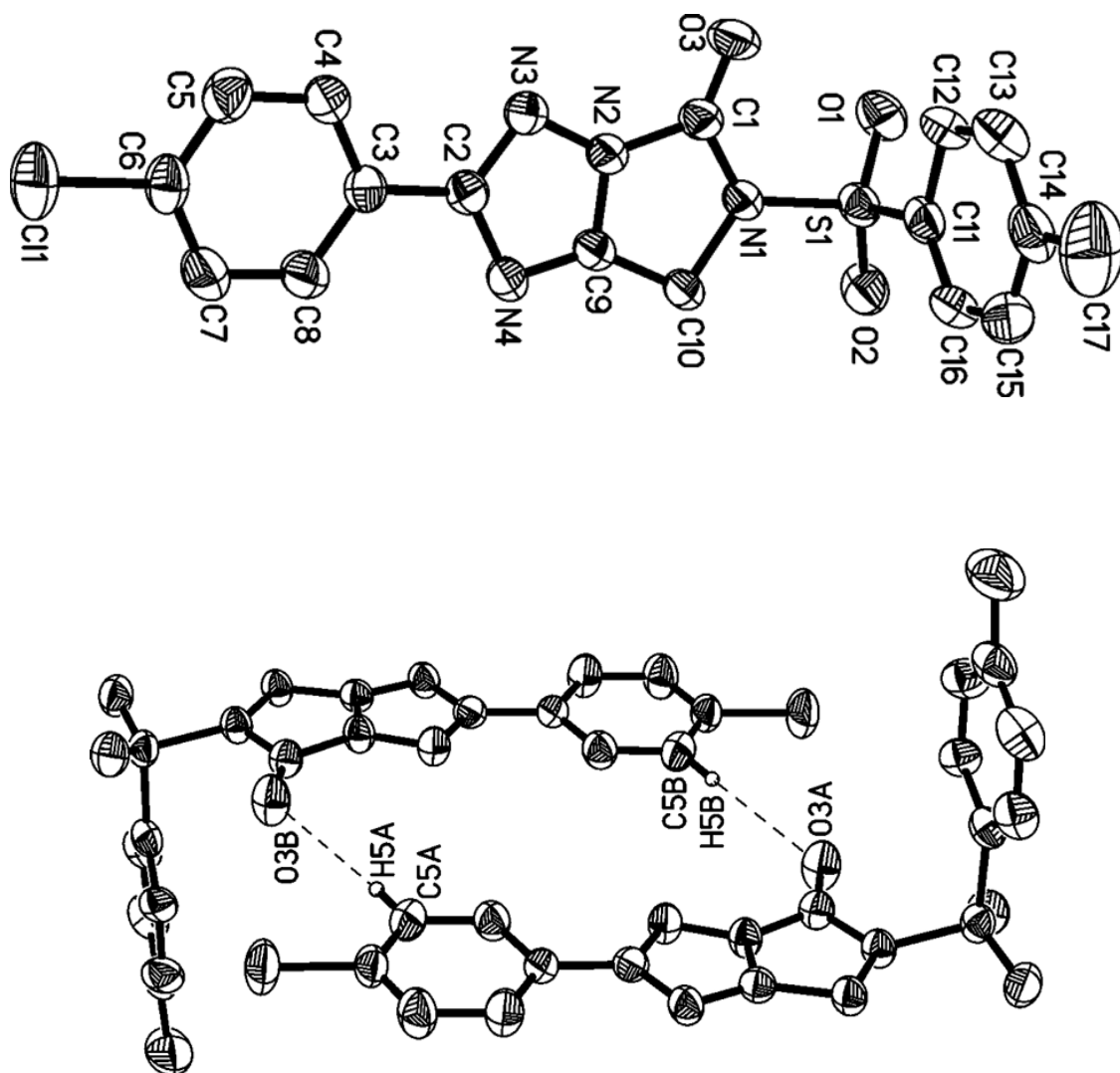


Figura 4.20 Estructura de rayos X, empaquetamiento cristalino y sistema de numeración cristalográfico de **20e**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	t406_0msp	
Empirical formula	C17 H13 Cl N4 O3 S	
Formula weight	388.82	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P -1	
Unit cell dimensions	a = 5.9511(3) Å	$\alpha = 79.2489(17)^\circ$
	b = 10.5211(5) Å	$\beta = 85.1943(18)^\circ$
	c = 14.0716(8) Å	$\gamma = 80.9542(17)^\circ$
Volume	853.48(8) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.513 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.372 mm ⁻¹	
F(000)	400	
Crystal size	0.150 x 0.130 x 0.050 mm ³	
Theta range for data collection	2.260 to 28.278°	
Index ranges	-7<=h<=7, -14<=k<=13, -18<=l<=18	
Reflections collected	36820	
Independent reflections	4214 [R(int) = 0.0466]	
Completeness to theta = 27.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8621 and 0.7922	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4214 / 400 / 292	
Goodness-of-fit on F ²	1.008	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0405, wR2 = 0.0971	
R indices (all data)	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1083	
Largest diff. peak and hole	0.302 and -0.320 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4105.4(7)	10459.4(4)	2686.4(3)	38.6(1)
O(1)	1687(2)	10629.3(13)	2713.3(10)	51.5(3)
O(2)	5320(2)	11539.9(13)	2577.1(10)	53.9(4)
N(1)	5036(2)	9760.7(14)	1722.1(10)	36.3(3)
N(2)	5649(2)	8298.5(14)	770.6(10)	36.8(3)
N(3)	5799(2)	7320.3(14)	244.0(10)	39.5(3)
N(4)	8967(2)	8360.3(14)	-2.6(10)	39.5(3)
C(1)	4080(3)	8739.9(17)	1486.7(12)	37.3(4)
O(3)	2375(2)	8323.9(14)	1803.2(11)	54.3(4)
C(2)	7828(3)	7397.3(16)	-210.6(11)	35.0(3)
C(3)	8841(3)	6497.5(16)	-860.7(11)	34.8(3)
C(4)	7741(3)	5485.0(18)	-994.7(13)	43.4(4)
C(5)	8724(4)	4611.4(18)	-1586.3(14)	49.3(5)
C(6)	10807(3)	4777.0(17)	-2049.8(13)	44.2(4)
Cl(1)	12054.4(11)	3696.8(6)	-2810.9(4)	69.3(2)
C(7)	11937(3)	5765(2)	-1930.0(15)	54.5(5)
C(8)	10946(3)	6627(2)	-1331.1(15)	50.5(5)
C(9)	7531(3)	8878.4(16)	621.9(12)	35.5(4)
C(10)	7346(3)	9887.2(17)	1249.9(12)	38.5(4)
C(11)	5068(3)	9288.8(18)	3671.8(12)	40.3(4)
C(12)	3660(20)	8245(14)	4012(11)	41.5(17)
C(13)	4410(20)	7279(14)	4786(10)	52.7(18)
C(14)	6420(20)	7284(13)	5200(9)	51(2)
C(15)	7660(20)	8285(14)	4851(11)	57(2)
C(16)	6940(30)	9269(15)	4093(11)	50(2)
C(17)	7370(30)	6190(16)	5995(12)	91(4)
C(12B)	4100(40)	8340(20)	4050(18)	50(3)
C(13B)	5000(40)	7400(20)	4809(15)	52(3)
C(14B)	6980(30)	7538(19)	5197(14)	50(3)
C(15B)	8040(30)	8580(20)	4830(15)	49(3)
C(16B)	7250(30)	9510(20)	4044(15)	41(2)
C(17B)	7790(50)	6510(20)	6061(16)	90(6)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

S(1)-O(2)	1.4189(14)	O(1)-S(1)-C(11)	109.45(8)
S(1)-O(1)	1.4202(13)	N(1)-S(1)-C(11)	104.10(8)
S(1)-N(1)	1.6753(14)	C(1)-N(1)-C(10)	113.58(13)
S(1)-C(11)	1.7440(18)	C(1)-N(1)-S(1)	122.71(11)
N(1)-C(1)	1.394(2)	C(10)-N(1)-S(1)	121.07(11)
N(1)-C(10)	1.490(2)	C(9)-N(2)-N(3)	111.17(13)
N(2)-C(9)	1.341(2)	C(9)-N(2)-C(1)	114.17(14)
C(3)-C(8)	1.381(2)	N(1)-C(1)-N(2)	102.88(13)
C(3)-C(4)	1.383(2)	N(3)-C(2)-N(4)	115.45(14)
C(4)-C(5)	1.384(2)	N(3)-C(2)-C(3)	122.35(15)
C(5)-C(6)	1.372(3)	N(4)-C(2)-C(3)	122.16(14)
C(6)-C(7)	1.366(3)	C(8)-C(3)-C(4)	118.84(16)
C(6)-Cl(1)	1.7451(17)	C(8)-C(3)-C(2)	120.34(15)
C(7)-C(8)	1.384(3)	C(4)-C(3)-C(2)	120.81(15)
C(9)-C(10)	1.489(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.95(17)
C(11)-C(12B)	1.242(19)	C(6)-C(5)-C(4)	118.67(17)
C(11)-C(16)	1.303(13)	C(7)-C(6)-C(5)	121.74(16)
C(11)-C(12)	1.470(11)	C(7)-C(6)-Cl(1)	118.97(15)
C(11)-C(16B)	1.504(16)	C(5)-C(6)-Cl(1)	119.29(15)
C(12)-C(13)	1.393(8)	C(6)-C(7)-C(8)	119.08(18)
C(13)-C(14)	1.379(7)	C(3)-C(8)-C(7)	120.72(18)
C(14)-C(15)	1.373(8)	N(4)-C(9)-N(2)	110.68(15)
C(14)-C(17)	1.522(8)	N(4)-C(9)-C(10)	139.99(15)
C(15)-C(16)	1.386(8)	N(2)-C(9)-C(10)	109.30(14)
C(12B)-C(13B)	1.390(12)	C(9)-C(10)-N(1)	99.65(12)
C(13B)-C(14B)	1.379(11)	C(16)-C(11)-C(12)	119.3(6)
C(14B)-C(15B)	1.352(11)	C(12B)-C(11)-C(16B)	121.0(10)
C(14B)-C(17B)	1.523(11)	C(12B)-C(11)-S(1)	124.9(8)
C(15B)-C(16B)	1.389(12)	C(16)-C(11)-S(1)	124.5(5)
N(2)-N(3)	1.3641(19)	C(15)-C(14)-C(13)	118.6(7)
N(2)-C(1)	1.408(2)	C(15)-C(14)-C(17)	119.0(8)
N(3)-C(2)	1.325(2)	C(13)-C(14)-C(17)	122.3(8)
N(4)-C(9)	1.306(2)	C(14)-C(15)-C(16)	121.5(8)
N(4)-C(2)	1.390(2)	C(11)-C(16)-C(15)	121.9(8)
C(1)-O(3)	1.188(2)	C(11)-C(12B)-C(13B)	122.5(12)
C(2)-C(3)	1.466(2)	C(14B)-C(13B)-C(12B)	120.1(11)
O(2)-S(1)-O(1)	121.61(8)	C(12)-C(11)-S(1)	116.2(4)
O(2)-S(1)-N(1)	103.80(7)	C(16B)-C(11)-S(1)	114.1(7)
O(1)-S(1)-N(1)	106.69(8)	C(13)-C(12)-C(11)	117.7(7)
O(2)-S(1)-C(11)	109.62(9)	C(14)-C(13)-C(12)	121.0(7)

N(3)-N(2)-C(1)	134.34(14)	C(15B)-C(14B)-C(13B)	119.3(10)
C(2)-N(3)-N(2)	100.72(13)	C(15B)-C(14B)-C(17B)	123.7(12)
C(9)-N(4)-C(2)	101.97(13)	C(13B)-C(14B)-C(17B)	117.0(12)
O(3)-C(1)-N(1)	129.60(16)	C(14B)-C(15B)-C(16B)	122.1(12)
O(3)-C(1)-N(2)	127.52(16)	C(15B)-C(16B)-C(11)	114.9(11)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	34.8(2)	38.1(2)	42.6(2)	-12.6(2)	6.6(2)	-2.5(2)
O(1)	34.6(7)	55.8(8)	59.9(8)	-12.7(6)	4.6(6)	5.8(6)
O(2)	62.3(9)	44.2(7)	59.4(8)	-20.6(6)	13.6(7)	-15.7(6)
N(1)	30.3(7)	41.5(7)	38.7(7)	-12.5(6)	5.1(5)	-7.1(6)
N(2)	31.1(7)	41.1(8)	41.1(8)	-15.0(6)	3.5(6)	-7.5(6)
N(3)	36.3(7)	41.1(8)	44.4(8)	-15.8(6)	2.6(6)	-8.0(6)
N(4)	38.7(8)	42.9(8)	39.1(8)	-13.1(6)	8.3(6)	-11.1(6)
C(1)	29.6(8)	40.4(9)	43.0(9)	-11.6(7)	0.2(7)	-3.9(7)
O(3)	33.9(7)	63.1(9)	73.6(9)	-31.0(7)	14.4(6)	-17.3(6)
C(2)	35.0(8)	35.2(8)	33.7(8)	-4.8(6)	-0.8(6)	-4.2(7)
C(3)	37.6(9)	32.5(8)	33.3(8)	-5.9(6)	-1.2(6)	-2.4(7)
C(4)	43.0(10)	45.7(10)	43.3(10)	-13.0(8)	6.5(8)	-10.7(8)
C(5)	60.9(12)	39.7(10)	51.0(11)	-15.8(8)	2.4(9)	-12.3(9)
C(6)	49.9(10)	40.0(10)	40.2(9)	-13.0(7)	-2.4(8)	8.0(8)
Cl(1)	81.5(4)	59.2(3)	65.8(4)	-31.0(3)	5.6(3)	12.7(3)
C(7)	44.7(11)	59.9(12)	61.3(12)	-24.3(10)	13.4(9)	-7.1(9)
C(8)	45.2(10)	51.1(11)	61.2(12)	-23.9(9)	11.5(9)	-15.9(9)
C(9)	32.9(8)	37.7(9)	36.3(8)	-7.0(7)	2.7(6)	-8.3(7)
C(10)	35.1(9)	43.2(9)	40.5(9)	-14.3(7)	9.3(7)	-13.1(7)
C(11)	33.7(9)	49.2(10)	37.2(9)	-12.7(8)	6.4(7)	-1.4(8)
C(12)	31(4)	47(3)	46(3)	-5(2)	6(2)	-11(2)
C(13)	45(5)	54(4)	54(3)	0(2)	10(3)	-11(3)
C(14)	43(5)	64(4)	41(3)	-10(3)	10(3)	3(3)
C(15)	39(5)	84(6)	49(3)	-17(3)	-5(3)	-6(3)
C(16)	38(4)	67(4)	51(3)	-16(3)	12(3)	-22(3)
C(17)	111(7)	90(8)	55(4)	-1(5)	-12(4)	23(5)
C(12B)	33(7)	67(6)	55(5)	-18(4)	-5(5)	-11(4)
C(13B)	48(8)	48(4)	57(5)	-2(3)	16(5)	-13(5)
C(14B)	37(7)	64(8)	43(4)	-10(4)	3(5)	7(5)
C(15B)	28(5)	79(7)	44(4)	-21(5)	-3(3)	-2(4)
C(16B)	23(4)	66(7)	37(4)	-15(4)	1(3)	-13(4)
C(17B)	113(12)	75(9)	60(6)	-7(6)	-4(7)	47(8)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(4)	6291	5388	-676	52
H(5)	7971	3911	-1670	59
H(7)	13384	5859	-2253	65
H(8)	11722	7316	-1243	61
H(10A)	7415	10771	865	46
H(10B)	8539	9678	1728	46
H(12)	2292	8230	3715	50
H(13)	3510	6605	5032	63
H(15)	9048	8303	5137	68
H(16)	7842	9948	3874	60
H(17A)	6391	5503	6113	136
H(17B)	7412	6539	6591	136
H(17C)	8915	5824	5794	136
H(12B)	2696	8251	3813	60
H(13B)	4241	6671	5060	63
H(15B)	9371	8689	5117	59
H(16B)	8024	10221	3764	49
H(17D)	7985	5640	5883	135
H(17E)	6654	6547	6605	135
H(17F)	9245	6681	6249	135

Ángulos de torsión [°]

O(2)-S(1)-N(1)-C(1)	-172.50(14)	C(9)-N(4)-C(2)-C(3)	-177.19(15)
O(1)-S(1)-N(1)-C(1)	-42.92(16)	N(3)-C(2)-C(3)-C(8)	178.98(17)
C(11)-S(1)-N(1)-C(1)	72.78(15)	N(4)-C(2)-C(3)-C(8)	-3.4(3)
O(2)-S(1)-N(1)-C(10)	27.09(15)	N(3)-C(2)-C(3)-C(4)	-2.7(3)
O(1)-S(1)-N(1)-C(10)	156.66(13)	N(4)-C(2)-C(3)-C(4)	174.91(16)
C(11)-S(1)-N(1)-C(10)	-87.63(14)	C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	0.2(3)
C(9)-N(2)-N(3)-C(2)	-0.81(18)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-178.14(16)
C(1)-N(2)-N(3)-C(2)	-173.78(18)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.8(3)
C(10)-N(1)-C(1)-O(3)	172.98(19)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.0(3)
S(1)-N(1)-C(1)-O(3)	11.2(3)	C(4)-C(5)-C(6)-Cl(1)	-179.19(14)
C(10)-N(1)-C(1)-N(2)	-6.75(19)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.5(3)
S(1)-N(1)-C(1)-N(2)	-168.49(11)	Cl(1)-C(6)-C(7)-C(8)	179.64(16)
C(9)-N(2)-C(1)-O(3)	-174.12(18)	C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	0.3(3)
N(3)-N(2)-C(1)-O(3)	-1.3(3)	C(2)-C(3)-C(8)-C(7)	178.62(18)
C(9)-N(2)-C(1)-N(1)	5.62(19)	C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	-0.1(3)

N(3)-N(2)-C(1)-N(1)	178.44(16)	C(2)-N(4)-C(9)-N(2)	-1.10(19)
N(2)-N(3)-C(2)-N(4)	0.11(18)	C(2)-N(4)-C(9)-C(10)	176.3(2)
N(2)-N(3)-C(2)-C(3)	177.91(14)	N(3)-N(2)-C(9)-N(4)	1.3(2)
C(9)-N(4)-C(2)-N(3)	0.6(2)	C(1)-N(2)-C(9)-N(4)	175.79(14)
N(3)-N(2)-C(9)-C(10)	-176.94(14)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	2(3)
C(1)-N(2)-C(9)-C(10)	-2.4(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	-175.4(17)
N(4)-C(9)-C(10)-N(1)	-179.1(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-1(3)
N(2)-C(9)-C(10)-N(1)	-1.66(18)	C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	176.5(17)
C(1)-N(1)-C(10)-C(9)	5.36(18)	C(12B)-C(11)-C(16)-C(15)	1(3)
S(1)-N(1)-C(10)-C(9)	167.44(11)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	0(2)
O(2)-S(1)-C(11)-C(12B)	167.5(18)	C(16B)-C(11)-C(16)-C(15)	174(12)
O(1)-S(1)-C(11)-C(12B)	31.8(18)	S(1)-C(11)-C(16)-C(15)	-177.5(12)
N(1)-S(1)-C(11)-C(12B)	-82.0(18)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	0(3)
O(2)-S(1)-C(11)-C(16)	-14.7(11)	C(16)-C(11)-C(12B)-C(13B)	-1(3)
O(1)-S(1)-C(11)-C(16)	-150.5(11)	C(12)-C(11)-C(12B)-C(13B)	179(18)
N(1)-S(1)-C(11)-C(16)	95.8(11)	C(16B)-C(11)-C(12B)-C(13B)	-2(4)
O(2)-S(1)-C(11)-C(12)	167.2(9)	S(1)-C(11)-C(12B)-C(13B)	177.1(19)
O(1)-S(1)-C(11)-C(12)	31.5(9)	C(11)-C(12B)-C(13B)-C(14B)	3(4)
N(1)-S(1)-C(11)-C(12)	-82.2(9)	C(12B)-C(13B)-C(14B)-C(15B)	0(4)
O(2)-S(1)-C(11)-C(16B)	-13.0(11)	C(12B)-C(13B)-C(14B)-C(17B)	177(2)
O(1)-S(1)-C(11)-C(16B)	-148.7(11)	C(13B)-C(14B)-C(15B)-C(16B)	-3(4)
N(1)-S(1)-C(11)-C(16B)	97.5(11)	C(17B)-C(14B)-C(15B)-C(16B)	-180(2)
C(12B)-C(11)-C(12)-C(13)	0(14)	C(14B)-C(15B)-C(16B)-C(11)	3(3)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	1(2)	C(12B)-C(11)-C(16B)-C(15B)	0(3)
C(16B)-C(11)-C(12)-C(13)	-1(2)	C(16)-C(11)-C(16B)-C(15B)	-8(9)
S(1)-C(11)-C(12)-C(13)	178.7(12)	C(12)-C(11)-C(16B)-C(15B)	0(3)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2(3)	S(1)-C(11)-C(16B)-C(15B)	-180.0(16)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(5)-H(5)...O(3)#1	0.95	2.44	3.328(2)	156.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y+1,-z

4.5.7.2 3-(4-METILFENIL)-5-(4-TOLUENOSULFONILAMINOMETIL)-1H-1,2,4-TRIAZOL

En la figura 4.21 se muestra la estructura de rayos X y el empaquetamiento cristalino de 3-(4-metilfenil)-5-(4-toluenosulfonilaminometil)-1H-1,2,4-triazol **23**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en acetonitrilo.

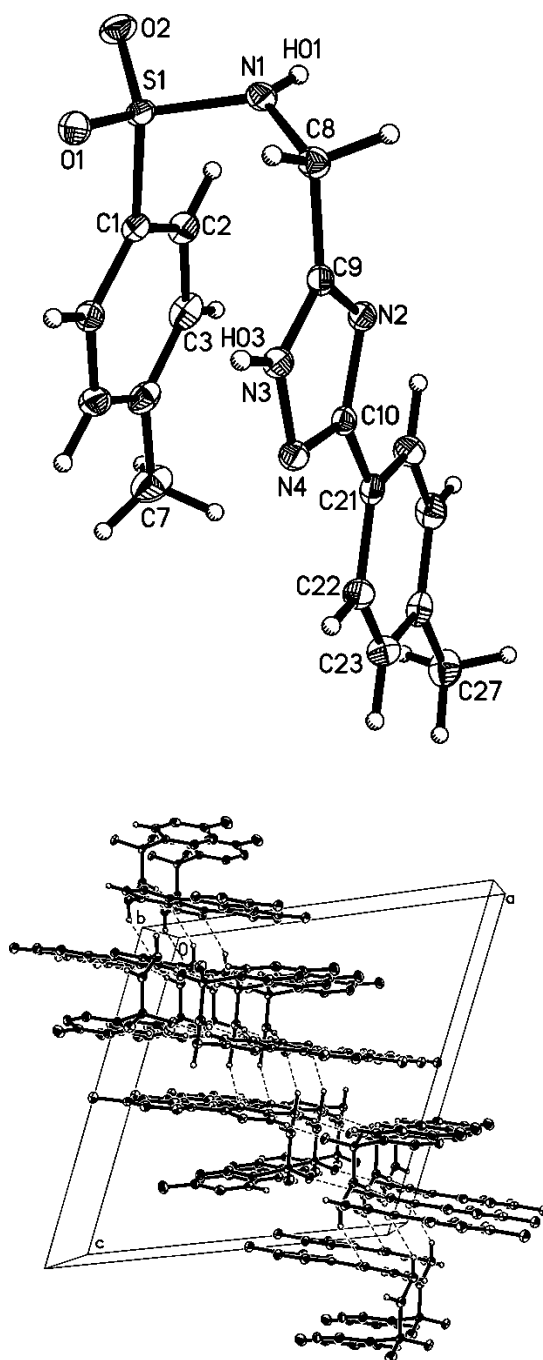


Figura 4.21 Estructura de rayos X, empaquetamiento cristalino y sistema de numeración cristalográfico de **23**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	t3562_omsp	
Empirical formula	C17 H18 N4 O2 S	
Formula weight	342.41	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 16.1733(16) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 6.6984(7) Å	$\beta = 113.216(3)^\circ$
	c = 16.4619(17) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1639.0(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.388 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.215 mm ⁻¹	
F(000)	720	
Crystal size	0.242 x 0.064 x 0.030 mm ³	
Theta range for data collection	2.268 to 28.280°	
Index ranges	-21 ≤ h ≤ 21, -8 ≤ k ≤ 8, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	36064	
Independent reflections	4061 [R(int) = 0.0406]	
Completeness to theta = 27.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9281 and 0.8736	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4061 / 0 / 227	
Goodness-of-fit on F ²	1.062	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0362, wR2 = 0.0874	
R indices (all data)	R1 = 0.0461, wR2 = 0.0922	
Largest diff. peak and hole	0.438 and -0.437 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
S(1)	3539.8(2)	10627.0(5)	2250.7(2)	14.3(1)
O(1)	2731.1(6)	9441.9(15)	1921.7(7)	18.1(2)
O(2)	3554.3(7)	12543.5(15)	1870.8(7)	21.1(2)
N(1)	3795.8(8)	11001.6(17)	3286.6(8)	15.2(2)
N(2)	5246.3(8)	7793.1(17)	4239.1(7)	15.1(2)
N(3)	4072.2(8)	5829.9(17)	3775.7(8)	14.7(2)
N(4)	4777.8(8)	4600.7(17)	3908.2(7)	14.9(2)
C(1)	4399.3(9)	9155(2)	2153.2(9)	14.8(3)
C(2)	5249.8(9)	9996(2)	2384.5(9)	18.8(3)
C(3)	5949.5(10)	8826(2)	2376.8(10)	21.8(3)
C(4)	5817.6(10)	6813(2)	2141.9(9)	20.8(3)
C(5)	4960.9(10)	6011(2)	1903.1(9)	19.6(3)
C(6)	4249.9(9)	7164(2)	1910.7(9)	16.4(3)
C(7)	6593.8(11)	5532(3)	2170.7(12)	30.7(4)
C(8)	3729.2(9)	9427(2)	3871.6(9)	16.0(3)
C(9)	4357.6(9)	7711(2)	3973.9(9)	14.5(3)
C(10)	5474.0(9)	5849(2)	4183.6(8)	14.0(3)
C(21)	6397.2(9)	5158(2)	4388.7(8)	15.1(3)
C(22)	6586.7(10)	3129(2)	4381.7(9)	17.7(3)
C(23)	7457.8(10)	2498(2)	4571.1(10)	20.2(3)
C(24)	8164.0(9)	3846(2)	4765.5(9)	19.4(3)
C(25)	7968.4(10)	5867(2)	4765.4(10)	21.7(3)
C(26)	7099.5(10)	6524(2)	4583.1(9)	19.6(3)
C(27)	9113.1(10)	3130(3)	4991.8(10)	25.3(3)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

S(1)-O(2)	1.4322(10)	C(8)-N(1)-S(1)	122.11(10)
S(1)-O(1)	1.4408(10)	C(9)-N(2)-C(10)	102.92(11)
S(1)-N(1)	1.6081(12)	C(9)-N(3)-N(4)	110.23(11)
S(1)-C(1)	1.7622(14)	C(10)-N(4)-N(3)	102.65(11)
N(1)-C(8)	1.4604(17)	C(6)-C(1)-C(2)	120.59(13)
N(2)-C(9)	1.3284(18)	C(6)-C(1)-S(1)	120.68(10)
N(2)-C(10)	1.3660(17)	C(2)-C(1)-S(1)	118.58(11)
N(3)-C(9)	1.3372(17)	C(3)-C(2)-C(1)	119.51(14)
N(3)-N(4)	1.3534(16)	C(2)-C(3)-C(4)	120.97(14)
N(4)-C(10)	1.3305(17)	C(5)-C(4)-C(3)	118.55(13)
C(1)-C(6)	1.386(2)	C(5)-C(4)-C(7)	120.95(15)
C(1)-C(2)	1.3933(19)	C(3)-C(4)-C(7)	120.48(14)
C(2)-C(3)	1.381(2)	C(6)-C(5)-C(4)	121.24(14)
C(3)-C(4)	1.396(2)	C(1)-C(6)-C(5)	119.12(13)
C(4)-C(5)	1.391(2)	N(1)-C(8)-C(9)	113.88(11)
C(4)-C(7)	1.506(2)	N(2)-C(9)-N(3)	110.13(12)
C(5)-C(6)	1.3894(19)	N(2)-C(9)-C(8)	127.06(12)
C(8)-C(9)	1.4995(19)	N(3)-C(9)-C(8)	122.79(12)
C(10)-C(21)	1.4697(19)	N(4)-C(10)-N(2)	114.06(12)
C(21)-C(26)	1.3939(19)	N(4)-C(10)-C(21)	121.81(12)
C(21)-C(22)	1.394(2)	N(2)-C(10)-C(21)	124.12(12)
C(22)-C(23)	1.384(2)	C(26)-C(21)-C(22)	118.67(13)
C(23)-C(24)	1.391(2)	C(26)-C(21)-C(10)	120.55(13)
C(24)-C(25)	1.390(2)	C(22)-C(21)-C(10)	120.78(12)
C(24)-C(27)	1.508(2)	C(23)-C(22)-C(21)	120.23(13)
C(25)-C(26)	1.388(2)	C(22)-C(23)-C(24)	121.63(14)
O(2)-S(1)-O(1)	119.89(6)	C(25)-C(24)-C(23)	117.78(13)
O(2)-S(1)-N(1)	106.35(6)	C(25)-C(24)-C(27)	121.27(14)
O(1)-S(1)-N(1)	107.50(6)	C(23)-C(24)-C(27)	120.93(14)
O(2)-S(1)-C(1)	108.21(6)	C(26)-C(25)-C(24)	121.31(14)
O(1)-S(1)-C(1)	106.82(6)	C(25)-C(26)-C(21)	120.37(14)
N(1)-S(1)-C(1)	107.54(6)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	12.4(2)	11.5(2)	16.2(2)	0.9(1)	2.6(1)	0.7(1)
O(1)	11.9(4)	17.9(5)	20.6(5)	-2.9(4)	2.1(4)	-1.3(4)
O(2)	23.1(5)	14.3(5)	23.5(5)	5.5(4)	6.5(4)	3.0(4)
N(1)	15.8(6)	10.5(5)	17.3(6)	-1.7(4)	4.2(5)	-2.3(4)
N(2)	16.0(5)	13.0(5)	14.0(5)	0.1(4)	3.7(4)	-2.1(4)
N(3)	13.7(5)	13.0(5)	15.5(5)	0.0(4)	3.6(4)	-2.0(4)
N(4)	15.2(5)	12.9(6)	14.9(5)	0.3(4)	4.3(4)	-1.3(4)
C(1)	13.8(6)	15.1(6)	14.1(6)	2.1(5)	4.0(5)	1.5(5)
C(2)	17.1(7)	18.2(7)	19.3(7)	1.8(5)	5.1(5)	-2.4(5)
C(3)	14.6(6)	28.5(8)	22.1(7)	5.5(6)	7.2(6)	-0.7(6)
C(4)	21.4(7)	26.7(8)	16.9(7)	6.8(6)	10.2(6)	7.2(6)
C(5)	25.0(7)	17.0(7)	17.5(7)	2.5(5)	9.3(6)	4.0(6)
C(6)	17.0(6)	16.2(7)	14.9(6)	0.6(5)	5.0(5)	-0.8(5)
C(7)	27.0(8)	38.0(10)	31.8(9)	8.6(7)	16.4(7)	13.1(7)
C(8)	17.3(6)	13.9(6)	16.7(6)	-0.7(5)	6.7(5)	-1.3(5)
C(9)	17.8(6)	12.9(6)	11.6(6)	0.0(5)	4.4(5)	-2.3(5)
C(10)	17.4(6)	12.6(6)	10.7(6)	0.4(5)	4.0(5)	-2.3(5)
C(21)	16.5(6)	16.8(7)	10.6(6)	0.7(5)	3.7(5)	-2.1(5)
C(22)	19.2(7)	15.3(7)	18.0(7)	0.7(5)	6.7(5)	-3.2(5)
C(23)	21.6(7)	17.9(7)	21.2(7)	2.1(6)	8.5(6)	0.8(6)
C(24)	17.6(7)	26.4(8)	13.5(6)	1.2(6)	5.2(5)	0.1(6)
C(25)	17.2(7)	24.1(8)	21.2(7)	-1.6(6)	4.9(6)	-6.5(6)
C(26)	20.3(7)	15.6(7)	20.6(7)	-1.4(6)	5.5(6)	-3.5(6)
C(27)	17.7(7)	33.4(9)	23.8(8)	-0.4(7)	6.8(6)	1.3(6)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(01)	4186(13)	11880(30)	3504(12)	26(5)
H(03)	3533(13)	5410(30)	3571(12)	31(5)
H(2)	5348	11364	2546	23
H(3)	6529	9399	2534	26
H(5)	4860	4649	1731	23
H(6)	3669	6595	1752	20
H(7A)	6958	5157	2784	46
H(7B)	6966	6281	1929	46
H(7C)	6363	4325	1817	46
H(8A)	3104	8917	3637	19
H(8B)	3857	10009	4462	19
H(22)	6116	2177	4247	21
H(23)	7576	1110	4568	24
H(25)	8439	6818	4893	26
H(26)	6983	7912	4591	24
H(27A)	9316	3562	4532	38
H(27B)	9130	1670	5029	38
H(27C)	9510	3694	5562	38

Enlaces de hidrógeno [\AA y $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
C(6)-H(6)...O(1)	0.95	2.52	2.8978(17)	103.8
N(3)-H(03)...O(1)#1	0.85(2)	1.99(2)	2.8370(15)	179.4(18)
C(8)-H(8B)...N(2)#2	0.99	2.53	3.4383(18)	152.5
N(1)-H(01)...N(4)#3	0.83(2)	2.04(2)	2.8461(17)	161.4(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1/2, y-1/2, -z+1/2$

#2 $-x+1, -y+2, -z+1$

#3 $x, y+1, z$

4.6 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS

4.6.1 CLORUROS DE *N*-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoílo (**17a**)

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metilbencimidoílo (**17b**)

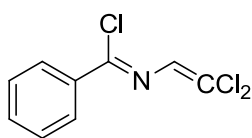
Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-2-metilbencimidoílo (**17c**)

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metoxibencimidoílo (**17d**)

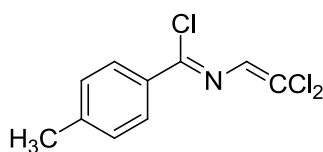
Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-clorobencimidoílo (**17e**)

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-fluorobencimidoílo (**17f**)

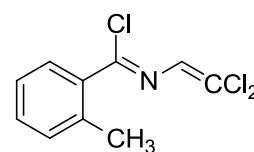
Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-2-nitrobencimidoílo (**17g**)



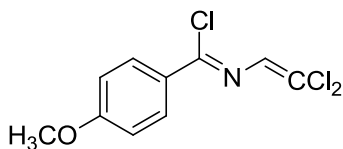
17a



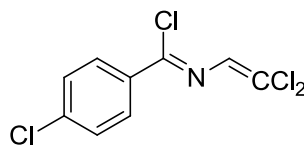
17b



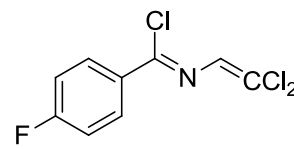
17c



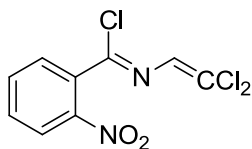
17d



17e



17f



17g

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C) (Lit.)	Rdto. (%)
17a	Cristalización	Éter de petróleo	Agujas blancas	41-43 (41-43) ¹⁴⁹	94
17b	Cristalización	Éter de petróleo	Agujas amarillo pálido	72-73	94
17c	Extracción	Éter de petróleo	Aceite amarillo pálido	-	99
17d	Cristalización	Éter de petróleo	Agujas amarillo pálido	71-72	97
17e	Cristalización	Éter de petróleo	Agujas amarillo pálido	91-93	92
17f	Cristalización	Éter de petróleo	Agujas blancas	40-42	93
17g	Extracción	Hexano	Aceite amarillo	-	87

Tabla 4.2 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidóilo **17a-g**

4.6.2 3-ARIL-5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

5-Diclorometil-3-fenil- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18a**)

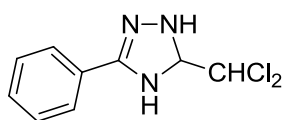
5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18b**)

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18c**)

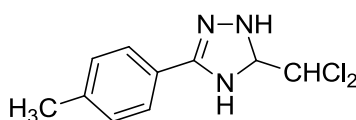
5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18d**)

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18e**)

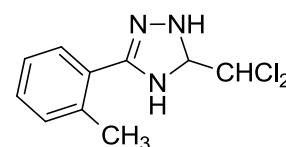
5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**18f**)



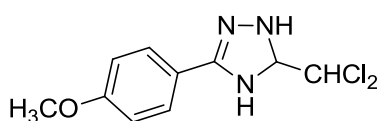
18a



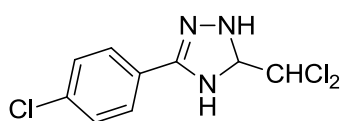
18b



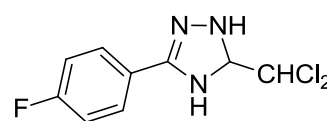
18c



18d



18e



18f

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C) (Lit.)	Rdto. (%)
18a	Cristalización	CH ₂ Cl ₂ / EP	Polvo amarillo pálido	94-97 (descomp.) (107-113 descomp.) ²⁴	85
18b	Cristalización	CH ₂ Cl ₂ / EP	Polvo amarillo pálido	99-102 (descomp.) (99-102 descomp.) ²⁴	90
18c	Cristalización	Etanol	Agujas amarillo pálido	88-92 (descomp.)	80
18d	Cristalización	Etanol	Agujas amarillas	95-98 (descomp.)	97
18e	Cristalización	Etanol	Agujas amarillo pálido	147-150 (descomp.)	94
18f	Cristalización	Etanol	Polvo blanco	90-97 (descomp.)	80

Tabla 4.3 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f**

4.6.3 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(4-TOLUENOSULFONILAMINOCARBONIL)- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS

5-Diclorometil-3-fenil-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19a**)

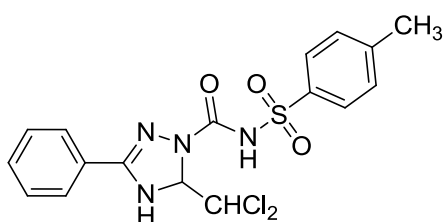
5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19b**)

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19c**)

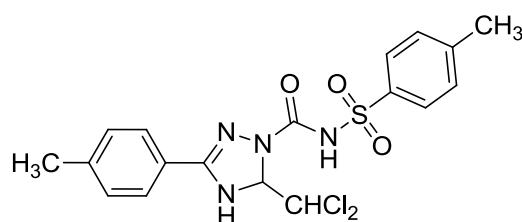
5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19d**)

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19e**)

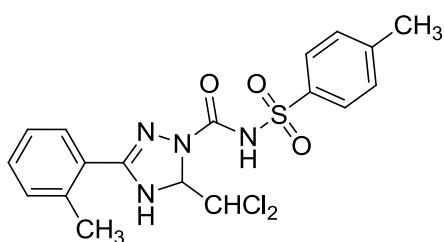
5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (**19f**)



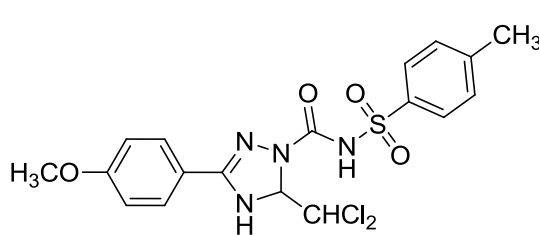
19a



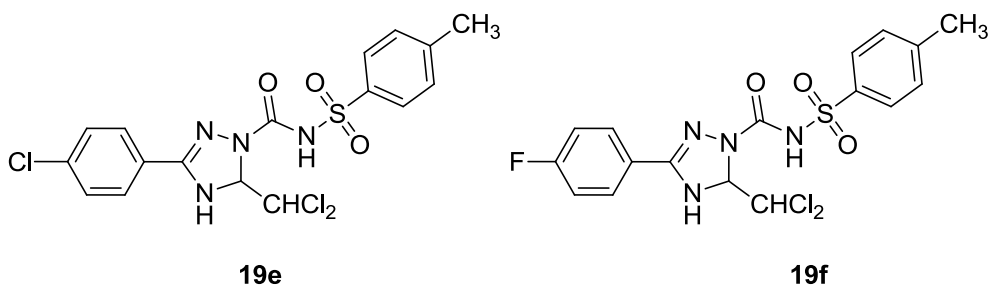
19b



19c



19d



Clave	Purificación *	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
19a	Cristalización	Éter etílico	Polvo blanco	136-140 (descomp.)	94
19b	Cristalización	Éter etílico	Polvo blanco	115-120 (descomp.)	93
19c	Cristalización	Éter etílico	Polvo amarillo	102-107 (descomp.)	82
19d	Cristalización	Éter etílico	Polvo blanco	115-119 (descomp.)	95
19e	Cristalización	Éter etílico	Placas amarillo pálido	75-80 (descomp.)	99
19f	Cristalización	Éter etílico	Polvo blanco	93-99 (descomp.)	83

Tabla 4.4 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-diclorometil-1-tosilaminocarbonil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **19a-f**

4.6.4 2-ARIL-6-(4-TOLUENOSULFONIL)-6,7-DIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*][1,2,4]-TRIAZOL-5-ONAS

2-Fenil-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20a**)

2-(4-Metilfenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20b**)

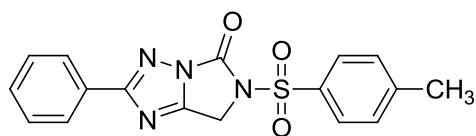
2-(2-Metilfenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20c**)

2-(4-Metoxifenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20d**)

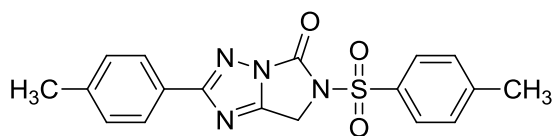
2-(4-Clorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20e**)

2-(4-Fluorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona (**20f**)

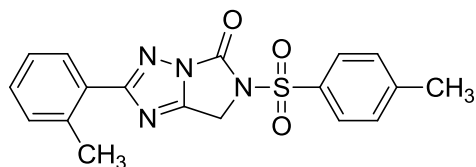
* En todos los casos el producto cristalizó directamente de la mezcla de reacción sin necesidad de una posterior purificación.



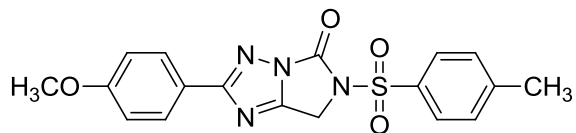
20a



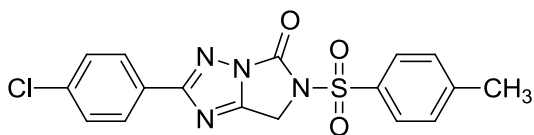
20b



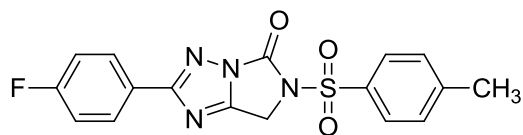
20c



20d



20e



20f

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
20a	Cristalización	Metanol	Polvo blanco	257-259 (descomp.)	52
20b	Cristalización	Metanol	Polvo blanco	270-272 (descomp.)	50
20c	Cristalización	Acetonitrilo	Polvo blanco	251-253 (descomp.)	40
20d	Cristalización	Metanol	Polvo blanco	262-264 (descomp.)	45
20e	Cristalización	Acetonitrilo	Polvo blanco	271-272 (descomp.)	48
20f	Cristalización	Metanol	Polvo blanco	272-274 (descomp.)	47

Tabla 4.5 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazolonas **20a-f**

4.7 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidofilo (17a)

C₉H₆Cl₃N (234.51): Calculado C, 46.09; H, 2.58; N, 5.97; Encontrado C, 46.04; H, 2.40; N, 6.06; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 7.41-7.53 (m, 4H), 8.13 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 126.60, 128.53, 129.47, 132.37, 132.58, 135.01, 144.74; MS (EI) *m/z* (%): 233 (M⁺, 24), 235 (M⁺+2, 24), 198 (M⁺-Cl, 100), 200 (71), 104 (33), 77 (14); IR (KBr): 1620, 1446, 1288, 1233, 1127, 943, 890, 852, 763, 682, 665, 610, 559 cm⁻¹.

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metilbencimidofilo (17b)

C₁₀H₈Cl₃N (248.54): Calculado C, 48.33; H, 3.24; N, 5.64; Encontrado C, 48.24; H, 3.06; N, 5.77; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 2.40 (s, 3H), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.51 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 21.55, 125.88, 129.27, 129.49, 132.36, 132.65, 143.22, 144.83; MS (EI) *m/z* (%): 247 (M⁺, 22), 249 (M⁺+2, 22), 212 (M⁺-Cl, 100), 214 (69), 118 (21), 91 (11); IR (KBr): 1618, 1568, 1287, 1247, 1232, 1182, 1133, 1120, 945, 902, 855, 820, 786, 617, 609, 457 cm⁻¹.

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-2-metilbencimidofilo (17c)

C₁₀H₈Cl₃N (248.54): Calculado C, 48.33; H, 3.24; N, 5.64; Encontrado C, 48.01; H, 3.18; N, 5.64; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 2.59 (s, 3H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 22.25, 125.88, 126.74, 130.81, 130.93, 131.57, 132.64, 135.16, 138.52, 144.06; MS (EI) *m/z* (%): 247 (M⁺, 17), 249 (M⁺+2, 17), 212 (M⁺-Cl, 100), 214 (71), 177 (21), 116 (24), 89 (16); IR (neto): 1626, 1456, 1282, 1228, 1128, 1113, 943, 890, 780, 762, 716, 657, 620, 582 cm⁻¹.

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metoxibencimidofilo (17d)

C₁₀H₈Cl₃NO (264.54): Calculado C, 45.40; H, 3.05; N, 5.29; Encontrado C, 45.31; H, 3.01; N, 5.41; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 3.86 (s, 3H), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.49 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 55.49, 113.87, 125.07, 127.52, 131.43, 132.68, 144.30, 163.11; MS (EI) *m/z* (%): 263 (M⁺, 16), 265 (M⁺+2, 16), 228 (M⁺-Cl, 100), 230 (69), 134 (10); IR (KBr): 1624, 1603, 1569, 1502, 1419, 1325, 1307,

1291, 1258, 1244, 1176, 1131, 1108, 1028, 941, 893, 853, 832, 647, 612, 606, 541, 466 cm^{-1} .

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-clorobencimidoílo (17e)

$\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_4\text{N}$ (268.95): Calculado C, 40.19; H, 1.87; N, 5.21; Encontrado C, 40.28; H, 1.81; N, 5.32; $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz): 7.41 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz): 127.19, 128.82, 130.61, 132.43, 133.44, 138.82, 143.40; **MS (EI) m/z (%)**: 267 (M^+ , 24), 269 ($\text{M}^+ + 2$, 31), 271 ($\text{M}^+ + 4$, 14), 232 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 98), 234 (100), 236 (38), 138 (33); **IR (KBr)**: 1687, 1614, 1592, 1561, 1484, 1458, 1400, 1297, 1236, 1131, 1089, 1013, 938, 899, 854, 833, 724, 604, 584, 461, 442 cm^{-1} .

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-fluorobencimidoílo (17f)

$\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{FN}$ (252.50): Calculado C, 42.81; H, 2.00; N, 5.55; Encontrado C, 42.98; H, 2.30; N, 5.68; $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.12 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (s, 1H), 8.14 (dd, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 100.8 MHz): 115.72 (d, $J = 22.1$ Hz), 126.71, 131.23 (d, $J = 3.2$ Hz), 131.74 (d, $J = 9.1$ Hz), 132.45, 143.36, 165.45 (d, $J = 254.7$); **MS (EI) m/z (%)**: 251 (M^+ , 17), 253 ($\text{M}^+ + 2$, 17), 216 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 100), 218 (66), 122 (63), 95 (37); **IR (KBr)**: 1621, 1598, 1570, 1503, 1401, 1294, 1237, 1158, 1132, 1098, 945, 905, 853, 836, 615, 604, 539, 466 cm^{-1} .

Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-2-nitrobencimidoílo (17g)

$\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (279.51): Calculado C, 38.67; H, 1.80; N, 10.02; Encontrado: Calculado C, 38.43; H, 1.76; N, 10.00; $^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 200 MHz): 7.46 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J = 7.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 50.4 MHz): 124.39, 129.28, 130.77, 131.17, 131.60, 131.83, 132.64, 139.69, 148.08; **MS (EI) m/z (%)**: 278 (M^+ , 56), 280 ($\text{M}^+ + 2$, 56), 243 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$, 28), 245 (20), 180 (27), 145 (38), 134 (55), 118 (68), 104 (100), 90 (50), 76 (45); **IR (neto)**: 1634, 1609, 1575, 1533, 1480, 1443, 1348, 1293, 1272, 1232, 1123, 945, 906, 850, 782, 752, 703, 647, 612 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-fenil- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18a)

C₉H₉Cl₂N₃ (230.09): Calculado C, 46.98; H, 3.94; N, 18.26; Encontrado C, 46.70; H, 3.89; N, 18.11; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 5.36 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz), 5.88 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 6.91 (s ancho, 1H), 7.39-7.40 (m, 3H), 7.50 (s ancho, 1H), 7.69 (dd, 2H, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.4 Hz); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz): 76.66, 81.21, 126.07, 128.27, 128.56, 129.60, 151.91; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 230.0246; Encontrado 230.0254; IR (KBr): 3450, 3063, 1613, 1554, 1463, 1418, 1322, 811, 771, 712, 689 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18b)

C₁₀H₁₁Cl₂N₃ (244.12): Calculado C, 49.20; H, 4.54; N, 17.21; Encontrado C, 49.04; H, 4.36; N, 17.11; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.31 (s, 3H), 5.35 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 5.87 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.36 (s ancho, 2H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz): 21.16, 76.59, 81.02, 125.18, 126.19, 129.15, 139.47, 152.30; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 244.0403; Encontrado 244.0388; IR (KBr): 3286, 3055, 1614, 1586, 1506, 1447, 1396, 822, 768, 718, 701 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18c)

C₁₀H₁₁Cl₂N₃ (244.12): Calculado C, 49.20; H, 4.54; N, 17.21; Encontrado C, 49.11; H, 4.46; N, 17.08; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz): 2.45 (s, 3H), 5.32 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 5.88 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 6.97 (s ancho, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.38 (s ancho, 1H), 7.49 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz): 21.61, 76.66, 80.17, 125.77, 127.66, 128.54, 129.19, 131.09, 137.02, 152.66; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 244.0403; Encontrado 244.0397; IR (KBr): 3293, 3065, 1607, 1587, 1480, 1457, 1096, 817, 768, 732, 696 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18d)

C₁₀H₁₁Cl₂N₃O (260.12): Calculado C, 46.17; H, 4.26; N, 16.15; Encontrado C, 46.01; H, 4.13; N, 16.23; ¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.79 (s, 3H), 5.40 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 5.92 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.09 (s ancho, 2H); ¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz): 55.56, 76.20, 80.39, 114.19, 119.03, 128.42, 153.37, 161.19; HRMS (ESI) *m/z*: calculado para (M+H)⁺, 260.0352; Encontrado

260.0219; **IR (KBr)**: 3291, 2939, 1611, 1584, 1506, 1455, 1440, 1406, 1312, 1258, 1184, 1026, 837, 811, 763, 699 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18e)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_3$ (264.54): Calculado C, 40.86; H, 3.05; N, 15.88; Encontrado C, 40.58; H, 3.02; N, 15.73; **^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz)**: 5.38 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 5.89 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 7.05 (s ancho, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.63 (s ancho, 1H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz)**: 76.45, 81.22, 126.83, 127.87, 128.73, 134.30, 151.25; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 263.9857; Encontrado 263.9839; **IR (KBr)**: 3287, 2870, 1611, 1500, 1490, 1440, 1401, 1313, 1094, 1014, 882, 833, 768, 737, 718, 701, 654, 628, 499, 469 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (18f)

$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{FN}_3$ (248.08): Calculado C, 43.57; H, 3.25; N, 16.94; Encontrado C, 43.88; H, 3.52; N, 16.63; **^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz)**: 5.34 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 5.87 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 6.88 (s ancho, 1H), 7.24 (t, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.52 (s ancho, 1H), 7.72 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz)**: 76.61, 81.26, 115.59 (d, $J = 21.8$ Hz), 124.88 (d, $J = 2.9$ Hz), 128.31 (d, $J = 8.5$ Hz), 151.07, 162.86 (d, $J = 246.6$ Hz); **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 248.0152; Encontrado 248.0158; **IR (KBr)**: 3284, 3112, 1644, 1619, 1607, 1518, 1477, 1446, 1400, 1316, 1241, 1209, 1158, 1099, 952, 926, 883, 840, 814, 761, 722, 701, 658, 639, 598, 513, 480 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-fenil-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19a)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (427.30): Calculado C, 47.78; H, 3.77; N, 13.11; S, 7.50; Encontrado C, 47.87; H, 3.74; N, 13.12; S, 7.52; **^1H RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz)**: 2.38 (s, 3H), 6.02 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.87 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (dd, 2H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 11.06 (s ancho, 1H); **^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz)**: 21.29, 73.26, 77.57, 126.36, 127.24, 127.85, 128.73, 129.62, 131.32, 137.34, 144.09, 148.79, 153.52; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 427.0393; Encontrado 427.0384; **IR (KBr)**: 3346, 3130, 1689, 1475, 1451, 1434, 1337, 1187, 1169, 1076, 876, 811, 767, 734, 692, 662, 598, 547 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19b)

$C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ (441.33): Calculado C, 48.99; H, 4.11; N, 12.69; S, 7.27; Encontrado C, 48.96; H, 4.15; N, 12.62; S, 7.28; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.35-2.38 (m, 6H), 5.99 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 6.29 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.82-7.88 (m, 4H), 8.60 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 10.90 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 21.43, 73.40, 77.62, 123.72, 127.38, 128.00, 129.42, 129.75, 137.53, 141.39, 144.21, 148.91, 153.71; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 441.0549; Encontrado 441.0583; IR (KBr): 3362, 3137, 1696, 1616, 1480, 1436, 1334, 1277, 1187, 1166, 1072, 881, 812, 771, 733, 663, 571, 547 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19c)

$C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_3S$ (441.33): Calculado C, 48.99; H, 4.11; N, 12.69; S, 7.27; Encontrado C, 48.78; H, 4.71; N, 12.89; S, 7.02; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.39 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 5.98 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.63 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 10.24 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 20.96, 21.27, 73.30, 76.96, 125.88, 126.30, 127.85, 129.53, 129.57, 130.68, 131.13, 137.39, 137.80, 144.02, 148.84, 154.62; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(M+H)^+$, 441.0549; Encontrado 441.0543; IR (KBr): 3340, 3137, 1674, 1614, 1597, 1477, 1438, 1271, 1170, 1086, 878, 807, 761, 663, 561, 547 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19d)

$C_{18}H_{18}Cl_2N_4O_4S$ (457.33): Calculado C, 47.27; H, 3.97; N, 12.25; S, 7.01; Encontrado C, 47.47; H, 4.02; N, 12.10; S, 6.93; 1H RMN δ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.97 (dd, 1H, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 6.28 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.04 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.85-7.90 (m, 4H), 8.56 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz), 10.96 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6 , 75.4 MHz): 21.26, 55.60, 73.25, 77.38, 114.11, 118.60, 127.83, 128.98, 129.58, 137.37, 144.03, 148.72, 153.37, 161.64; HRMS (ESI) m/z : calculado

para (M+H)⁺, 457.0499; Encontrado 457.0517; **IR (KBr)**: 3372, 3220, 1691, 1616, 1481, 1440, 1255, 1167, 1073, 1023, 885, 840, 814, 772, 732, 665, 577, 547 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19e)

C₁₇H₁₅Cl₃N₄O₃S (461.75): Calculado C, 44.22; H, 3.27; N, 12.13; S, 6.94; Encontrado C, 44.45; H, 3.54; N, 12.01; S, 6.70; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz)**: 2.38 (s, 3H), 6.03 (dd, 1H, *J* = 3.3 Hz, *J* = 1.5 Hz), 6.30 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.73 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz), 11.12 (s ancho, 1H); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 100.8 MHz)**: 21.29, 73.22, 77.76, 125.26, 127.85, 128.92, 129.03, 129.64, 135.99, 137.31, 144.12, 148.78, 152.57; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 461.0003; Encontrado 460.9980; **IR (KBr)**: 3360, 3337, 1692, 1613, 1598, 1476, 1444, 1373, 1337, 1168, 1079, 1015, 875, 837, 811, 663, 547 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina (19f)

C₁₇H₁₅Cl₂FN₄O₃S (445.30): Calculado C, 45.85; H, 3.40; N, 12.58; S, 7.20; Encontrado C, 45.30; H, 3.42; N, 12.63; S, 7.19; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz)**: 2.38 (s, 3H), 6.02 (dd, 1H, *J* = 3.2 Hz, *J* = 1.5 Hz), 6.29 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.01 (dd, 2H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.5 Hz), 8.70 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 11.01 (s ancho, 1H); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz)**: 21.26, 73.20, 77.65, 115.87 (d, *J* = 22.0 Hz), 122.91 (d, *J* = 2.8 Hz), 127.82, 129.60, 129.74 (d, *J* = 8.9 Hz), 137.31, 144.08, 148.77, 152.64, 163.89 (d, *J* = 248.7 Hz); **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 445.0299; Encontrado 445.0303; **IR (KBr)**: 3355, 3332, 1695, 1607, 1481, 1440, 1372, 1336, 1236, 1168, 1076, 877, 844, 813, 771, 733, 664, 571, 547 cm⁻¹.

2-Fenil-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20a)

C₁₇H₁₄N₄O₃S (354.38): Calculado C, 57.62; H, 3.98; N, 15.81; S, 9.05; Encontrado C, 57.45; H, 3.96; N, 15.50; S, 8.93; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz)**: 2.43 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.48-7.52 (m, 5H), 7.98-8.08 (m, 4H); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz)**: 20.70, 45.44, 126.48, 127.77, 128.57, 129.23, 129.60, 130.31, 134.12, 143.27, 145.49, 159.71, 167.99; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 355.0859; Encontrado 355.0858; **IR**

(KBr): 1811, 1593, 1559, 1519, 1464, 1443, 1426, 1369, 1343, 1318, 1295, 1270, 1188, 1168, 1146, 1113, 1087, 811, 730, 714, 703, 680, 660, 577, 543 cm^{-1} .

2-(4-Metilfenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (368.41): Calculado C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21; S, 8.70; Encontrado C, 58.10; H, 4.37; N, 15.02; S, 8.64; $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.94-8.00 (m, 4H); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 20.60, 20.76, 45.48, 126.48, 126.51, 127.81, 129.22, 129.64, 134.14, 140.33, 143.35, 145.51, 159.68, 168.10; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 369.1016; Encontrado 369.0987; IR (KBr): 1813, 1584, 1564, 1466, 1426, 1369, 1335, 1315, 1293, 1267, 1166, 1144, 1111, 1088, 827, 810, 742, 728, 702, 693, 662, 646, 605, 571, 543 cm^{-1} .

2-(2-Metilfenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20c)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (368.41): Calculado C, 58.68; H, 4.38; N, 15.21; S, 8.70; Encontrado C, 58.15; H, 4.30; N, 15.03; S, 8.43; $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.43 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.92-8.01 (m, 3H); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 20.97, 21.25, 45.71, 125.87, 128.06, 128.50, 129.55, 129.82, 129.92, 131.25, 134.15, 137.05, 143.61, 145.70, 159.05, 168.68; HRMS (ESI) m/z : calculado para $(\text{M}+\text{H})^+$, 369.1016; Encontrado 369.1016; IR (KBr): 1816, 1594, 1582, 1565, 1504, 1474, 1452, 1427, 1413, 1373, 1332, 1303, 1255, 1190, 1170, 1143, 1110, 1088, 1064, 957, 812, 731, 703, 669, 581, 543 cm^{-1} .

2-(4-Metoxifenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20d)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (384.41): Calculado C, 56.24; H, 4.20; N, 14.57; S, 8.34; Encontrado C, 56.01; H, 4.13; N, 14.25; S, 8.08; $^1\text{H RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.06 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.98-8.01 (m, 4H); $^{13}\text{C RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 100.8 MHz): 20.75, 45.43, 55.14, 114.31, 121.72, 127.79, 128.16, 129.63, 134.16, 143.36, 145.49, 159.64, 161.23, 167.98; HRMS (ESI) m/z : calculado

para (M+H)⁺, 385.0965; Encontrado 385.0953; **IR (KBr)**: 1813, 1612, 1587, 1568, 1463, 1438, 1417, 1380, 1335, 1314, 1255, 1178, 1131, 1101, 1089, 1016, 956, 837, 817, 754, 725, 704, 688, 666, 605, 572, 544 cm⁻¹.

2-(4-Clorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20e)

C₁₇H₁₃ClN₄O₃S (388.83): Calculado C, 52.51; H, 3.37; N, 14.41; S, 8.25; Encontrado C, 52.04; H, 3.21; N, 14.38; S, 8.01; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz)**: 2.43 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.97-8.07 (m, 4H); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz)**: 20.93, 45.70, 128.01, 128.15, 128.31, 129.03, 129.79, 134.08, 135.45, 143.43, 145.70, 160.15, 166.95; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 389.0470; Encontrado 389.0465; **IR (KBr)**: 1820, 1583, 1560, 1460, 1424, 1406, 1374, 1333, 1308, 1283, 1265, 1171, 1138, 1091, 1014, 837, 812, 746, 727, 703, 690, 661, 580, 544 cm⁻¹.

2-(4-Fluorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-b][1,2,4]triazol-5-ona (20f)

C₁₇H₁₃FN₄O₃S (372.37): Calculado C, 54.83; H, 3.52; N, 15.05; S, 8.61; Encontrado C, 54.15; H, 3.38; N, 14.93; S, 8.14; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 300 MHz)**: 2.42 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.33 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.10 (dd, 2H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 5.7 Hz); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 75.4 MHz)**: 20.92, 45.68, 115.93 (d, *J* = 22.1 Hz), 125.85 (d, *J* = 2.7 Hz), 128.00, 128.99 (d, *J* = 8.8 Hz), 129.78, 134.11, 143.47, 145.68, 160.09, 163.52 (d, *J* = 248.4 Hz), 167.10; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 373.0765; Encontrado 373.0768; **IR (KBr)**: 1813, 1608, 1571, 1554, 1466, 1425, 1372, 1335, 1308, 1270, 1227, 1189, 1168, 1143, 1110, 1086, 845, 814, 750, 729, 703, 692, 663, 648, 603, 571, 543 cm⁻¹.

3-(4-Metilfenil)-5-(4-toluenosulfonilaminometil)-1*H*-1,2,4-triazol (23)

C₁₇H₁₈N₄O₂S (342.42): Calculado C, 59.63; H, 5.30; N, 16.36; S, 9.36; Encontrado C, 59.60; H, 5.53; N, 16.40; S, 9.14; **¹H RMN δ (DMSO-d₆, 600 MHz)**: 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.27 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.16 (s ancho, 1H), 14.00 (s ancho, 1H); **¹³C RMN δ (DMSO-d₆, 150.9 MHz)**: 21.05, 21.10, 39.68, 125.99, 126.04, 126.84, 129.55, 137.60, 139.29,

142.75, 157.59; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para (M+H)⁺, 343.1223; Encontrado 343.1467; **IR (KBr)**: 3232, 3110, 1619, 1598, 1551, 1447, 1324, 1179, 1156, 1097, 1047, 986, 829, 811, 765, 658, 557, 517, 482 cm⁻¹.

4.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kadaba, P. K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *46*, 169.
2. Khrustalev, V. A.; Zelenin, K. N.; Sergutina, V. P.; Pinson, V. V. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1980**, 1138.
3. Zelenin, K. N.; Khrustalev, V. A.; Sergutina, V. P.; Pinson, V. V. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 1825.
4. Khrustalev, V. A.; Sergutina, V. P.; Zelenin, K. N.; Pinson, V. V. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1982**, 1264.
5. Zelenin, K. N.; Pinson, V. V.; Khrustalev, V. A. *Zh. Org. Khim.* **1982**, *18*, 1613.
6. Pinson, V. V.; Khrustalev, V. A.; Zelenin, K. N.; Matveeva, Z. M. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1984**, 1415.
7. Baccar, B. G.; Mathis, F. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1964**, *258*, 6470.
8. Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1001.
9. Neilson, D. G.; Roger, R.; Heatlie, J. W. M.; Newlands, L. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 151.
10. Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 173.
11. Zelenin, K. N.; Khrustalev, V. A.; Sergutina, V. P. *Zh. Org. Khim.* **1980**, *16*, 942.
12. Drach, B. S.; Popovich, T. P. *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 1181.
13. Hirao, I.; Kato, Y.; Hayakawa, T.; Tateishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 780.
14. Case, F. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 1043.
15. Cooper, M. J.; Hull, R.; Wardleworth, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1433.
16. Gupta, C. M.; Bhaduri, A. P.; Khanna, N. M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3069.
17. Shawali, A. S.; Fahmi, A. G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1089.
18. Metra, P.; Hamelin, J. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 285.
19. Vanek, T.; Farkas, J.; Gut, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 1334.
20. Yamazaki, T.; Matoba, K.; Imoto, S.; Terashima, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 3011.

21. Campaigne, E.; Selby, T. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 401.
22. Abdulla, R. F.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 5009.
23. Markert, J.; Fahr, E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4337.
24. Sokolyuk, P. A.; Demidchuk, B. A.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 1697.
25. Padwa, A. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1*; John Wiley and Sons: New York, 1984.
26. Huisgen, R.; Grashey, R.; Knupfer, H.; Kunz, R.; Seidel, M. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 1085.
27. Alcaide, B.; Escobar, G.; Perez-Ossorio, R.; Plumet, J. *An. Quim., Ser. C* **1985**, *81*, 85.
28. Vasil'eva, L. P.; Akimova, G. S.; Chistokletov, V. N. *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 659.
29. Singh, N.; Mohan, S.; Sandhu, J. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 387.
30. Prajapati, D.; Sandhu, J. S.; Baruah, J. N. *Indian J. Chem., Sect. B* **1983**, *22B*, 1244.
31. Ohshiro, Y.; Komatsu, M.; Uesaka, M.; Agawa, T. *Heterocycles* **1984**, *22*, 549.
32. Prajapati, D.; Sandhu, J. S.; Baruah, J. N. *J. Chem. Res., Synop.* **1984**, 56.
33. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M. *Indian J. Chem., Sect. B* **1976**, *14B*, 425.
34. Tewari, R. S.; Dixit, P. D.; Parihar, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1573.
35. Tewari, R. S.; Parihar, P. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 961.
36. Huisgen, R.; Grashey, R.; Kunz, R.; Wallbillich, G.; Aufderhaar, E. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2174.
37. Fusco, R.; Dalla Croce, P.; Salvi, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3071.
38. Ruccia, M.; Vivona, N.; Cusmano, G.; Macaluso, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1485.
39. Dannhardt, G.; Sommer, I. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, *318*, 556.
40. Sayanna, E.; Venkataratnam, V.; Thyagarajan, G. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2183.
41. Capozzi, G.; Ottana, R.; Romeo, G.; Valle, G. *J. Chem. Res., Synop.* **1986**, 200.
42. Fodor, L.; El-Gharib, M. S.; Szabo, J.; Bernath, G.; Sohar, P. *Heterocycles* **1984**, *22*, 537.
43. Capozzi, G.; Chimirri, A.; Grasso, S.; Romeo, G.; Zappia, G. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2051.

44. Aversa, M. C.; Ferlazzo, A.; Giannetto, P.; Kohnke, F. H. *Synthesis* **1986**, 230.
45. Grundmann, C.; Flory, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 721, 91.
46. Gilgen, P.; Heimgartner, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 1382.
47. Dietliker, K.; Stegmann, W.; Heimgartner, H. *Heterocycles* **1980**, 14, 929.
48. Burger, K.; Tremmel, S.; Roth, W. D.; Goth, H. J. *Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 247.
49. Barta-Szalai, G.; Fetter, J.; Lempert, K.; Moeller, J.; Parkanyi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2003.
50. Eckell, A.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 571.
51. Bronberger, F.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 65.
52. Diez-Barra, E.; Pardo, M. C.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4409.
53. Petrovanu, M.; Luchian, C.; Surpateanu, G.; Barboiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **1979**, 24, 1053.
54. Petrovanu, M.; Luchian, C.; Surpateanu, G.; Barboiu, V. *Rev. Roum. Chim.* **1979**, 24, 733.
55. Burger, K.; Fehn, J.; Gieren, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 757, 9.
56. Hester, J. B.; Chidester, C. G.; Szmuszkovicz, J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2688.
57. Yamazaki, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1767.
58. Miyamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2678.
59. Walter, W.; Rohloff, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 463.
60. Huisgen, R.; Grashey, R.; Aufderhaar, E.; Kunz, R. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 642.
61. Doleschall, G.; Toth, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 1649.
62. Zalupsky, P.; Martvon, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, 49, 1713.
63. López, L. *Síntesis de 1,2,4-triazoles a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2011.
64. Lovelette, C. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 555.
65. Anzani, F.; Dalla Croce, P.; Stradi, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, 17, 311.
66. Kakehi, A.; Ito, S.; Uchiyama, K.; Konno, Y.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 443.
67. Ito, S.; Kakehi, A.; Matsuno, T.; Yoshida, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 2007.
68. Yamazaki, C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3956.

69. Todoulou, O. G.; Papadaki-Valiraki, A. E.; Ikeda, S.; De Clercq, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 611.
70. Barchechath, S. D.; Tawatao, R. I.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409.
71. Sharma, K.; Lal, B. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *107*, 270.
72. Moulin, A.; Bibian, M.; Blayo, A.-L.; El Habnoui, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1809.
73. Yet, L. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *23*, 231.
74. Borer, R.; Gerecke, M.; Kyburz, E.: EP72029, 1983.
75. Wade, P. C.; Vogt, B. R.; Kissick, T. P.: US4140693, 1979.
76. Shida, T.; Watanabe, T.; Yamazaki, S.; Shinkawa, H.; Satake, K.: EP189300, 1986.
77. Sanemitsu, Y.; Nakayama, Y.; Inoue, S. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2913.
78. Nakayama, Y.; Sanemitsu, M.; Maeda, K.; Inoue, S.: JP60172983, 1985.
79. Preston, P. N. In *The Chemistry of heterocyclic compounds: Condensed imidazoles*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1986.
80. El-Saghier, A. M.; Alwedi, E. F.; Fawzy, N. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 664.
81. Habib, O. M. O.; Hassan, H. M.; Moawad, E. B.; El-Mekabaty, A. *Int. J. Mod. Org. Chem.* **2013**, *2*, 11.
82. El-Mekabaty, A.; Habib, O. M. O.; Hassan, H. M.; Moawad, E. B. *Pet. Sci.* **2012**, *9*, 389.
83. Ali Harb, A. E.; Mostafa, F. H.; Metwally, S. A. *Arch. Pharmacol Res.* **1990**, *13*, 187.
84. Pavlov, P. A.; Basova, N. Y.; Pavlov, P. P. *Khim. Farm. Zh.* **1998**, *32*, 33.
85. Meguro, K.; Kuwada, Y. *Heterocycles* **1974**, *2*, 335.
86. Kuwada, Y.; Meguro, K.; JP50129586, 1975.
87. Weber, K. H.; Daniel, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 328.
88. Behringer, H.; Ramert, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 1272.
89. Aouali, M.; Allouche, F.; Zouari, I.; Mhalla, D.; Trigui, M.; Chabchoub, F. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 748.
90. Babichev, F. S.; Al Yusofi, L.; Bubnovskaya, V. N. *Ukr. Khim. Zh.* **1978**, *44*, 725.
91. Al Yusofi, L.; Bubnovskaya, V. N.; Babichev, F. S. *Ukr. Khim. Zh.* **1973**, *39*, 1289.

92. Taylor, P. J.; Rose, F. L.; Stacey, G. J.; Thompson, T. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1524.
93. Nicholson, S.; Stacey, G. J.; Taylor, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 4.
94. Faure, R.; Vincent, E. J.; Claramunt, R. M.; Fabrega, J. M.; Elguero, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 341.
95. Langer, P.; Wuckelt, J.; Doring, M.; Schreiner, P. R.; Gorls, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2257.
96. Wuckelt, J.; Doering, M.; Langer, P.; Beckert, R. *Synlett* **1999**, 468.
97. Dobosz, M.; Pitucha, M.; Wujec, M. *Acta Pol. Pharm.* **1998**, 55, 57.
98. Shawali, A. S.; Abdallah, M. A.; Mosselhi, M. A. N.; Elewa, M. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 285.
99. Scott, F. L.; O'Halloran, J. K.; O'Driscoll, J.; Hegarty, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2224.
100. Sztanke, K.; Tuzimski, T.; Rzymowska, J.; Pasternak, K.; Kandefer-Szerszen, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 404.
101. Tkaczynski, T.; Janocha, R.; Szacon, E.; Sztanke, K. *Acta Pol. Pharm.* **1995**, 52, 39.
102. Wu, J.-P.; Kelly, T. A.; Lemieux, R. M.; Goldberg, D. R.; Emeigh, J. E.; Sorcek, R. J.; WO2001007440, 2001.
103. Krezel, I. *Acta Pol. Pharm.* **1998**, 55, 63.
104. Singh, H.; Shukla, K. N.; Dwivedi, R.; Yadav, L. D. S. *Indian J. Pharm. Sci.* **1990**, 52, 9.
105. Sharaf, M. A. F.; Ezat, E.-E. H. M.; Hammouda, H. A. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1994**, 92, 19.
106. Yuan, J.-Z.; Fu, B.-Q.; Dding, M.-W.; Yang, G.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4170.
107. Molina, P.; Aller, E.; Lorenzo, A. *Heterocycles* **1994**, 37, 997.
108. Molina, P.; Alajarin, M.; Ferao, A.; Lorenzo, A.; Vilaplana, M. J.; Aller, E.; Planes, J. *Heterocycles* **1988**, 27, 161.
109. Molina, P.; Lorenzo, A.; Aller, E. *Synthesis* **1989**, 843.
110. Hetzheim, A.; Pusch, H.; Beyer, H. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 3533.
111. Bogie, J. A.; Norris, T. *Res. Discl.* **1977**, 162, 73.
112. Farooq, S.; Swain, W. E., Jr.; Daepfen, R.; Rihs, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 51.

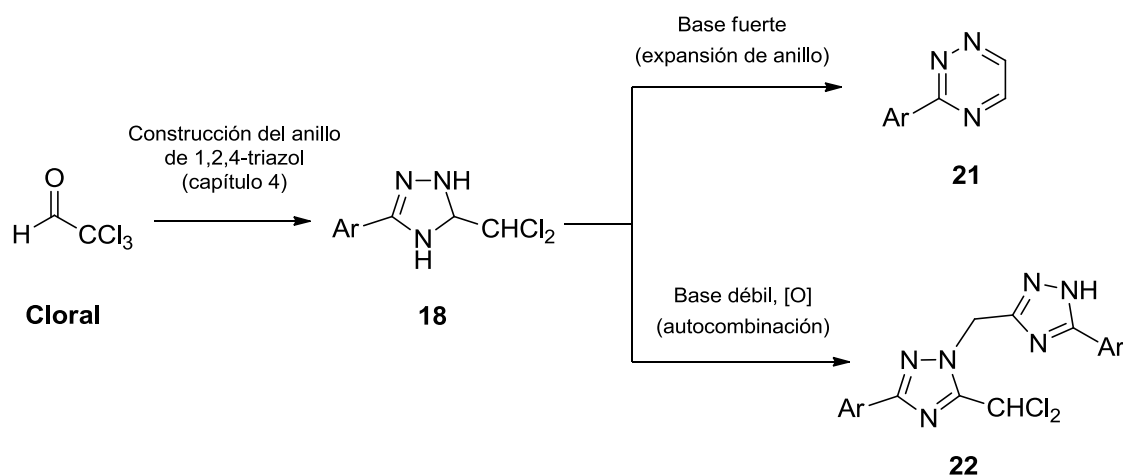
113. Kofman, T. P.; Medvedeva, N. Y.; Uspenskaya, T. L.; Pevzner, M. S. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1977**, 1271.
114. Kreuzberger, A.; Meyer, B. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 3974.
115. Kreuzberger, A.; Meyer, B. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1810.
116. Sitte, A.; Wessel, R.; Paul, H. *Monatsh. Chem.* **1975**, 106, 1291.
117. Almirante, L.; Polo, L.; Mugnaini, A.; Provinciali, E.; Rugarli, P.; Gamba, A.; Olivi, A.; Murmann, W. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 29.
118. Huang, Y.; Hu, X.-Q.; Shen, D.-P.; Chen, Y.-F.; Xu, P.-F. *Mol. Diversity* **2007**, 11, 73.
119. Bunev, A. S.; Naumov, S. V.; Statsyuk, V. E.; Purygin, P. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1415.
120. Bezmaternykh, M. A.; Mokrushin, V. S.; Pospelova, T. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1349.
121. Heine, H. W.; Smith, A. B., III; Bower, J. D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1097.
122. Sztanke, K.; Pasternak, K.; Sidor-Wojtowicz, A.; Truchlinska, J.; Jozwiak, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3635.
123. Sztanke, K.; Sidor-Wojtowicz, A.; Truchlinska, J.; Pasternak, K.; Sztanke, M. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med.* **2004**, 59, 100.
124. Camaggi, G.; Filippini, L.; Gusmeroli, M.; Mormile, S.; Venturini, I.; Garavaglia, C.; Signorini, E.; EP662477, 1995.
125. Meyer, H.; Horstmann, H.; Moeller, E.; Garthoff, B.; DE3020421, 1981.
126. Vidal, L.; Malle, G.; WO9735552, 1997.
127. Glenn, R. W.; Lim, M.; US20060042024, 2006.
128. Glenn, R. W.; Lim, M.; US20070050923, 2007.
129. Ikesu, S.; Kaneko, Y.; JP06236011, 1994.
130. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1071.
131. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8163.
132. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4925.
133. Andreu, R. *Reducción electroquímica de derivados del cloral. Nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2001.
134. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9853.

135. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
136. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
137. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
138. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
139. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
140. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
141. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
142. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
143. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
144. Casanova, J.; Rogers, H. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2408.
145. Brown, O. R.; Middleton, P. H. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1984**, 955.
146. Tokoro, R.; Bilewicz, R.; Osteryoung, J. *Anal. Chem.* **1965**, *58*, 1964.
147. Martiz, B. *Electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.
148. Drach, B. S.; Kovalev, V. A. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1597.
149. Drach, B. S.; Kovalev, V. A. *Zh. Org. Khim.* **1976**, *12*, 2319.
150. Aly, A. A.; Nour-El-Din, A. M. *ARKIVOC* **2008**, 153.
151. Houben-Weyl, 9/1, pp. 452-457.
152. Bigiavi, D.; Franceschi, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1927**, *57*, 362.

**5. REACTIVIDAD DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS
FRENTE A BASES FUERTES Y DÉBILES: CONVERSIÓN EN 1,2,4-
TRIAZINAS Y 1,2,4-TRIAZOLES**

5.1 INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior aportamos un nuevo método preparativo a la química de imidazo[1,2,4]triazoles a través de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** derivadas del cloral. Primeramente se hacían reaccionar con tosilisocianato para dar los correspondientes ureido-derivados **19**, cuyo calentamiento en medio básico (*i*-Pr₂NEt) provocaba la ciclación. Como se expondrá más adelante, los resultados de un experimento fallido, cuando intentábamos promover el cierre de anillo por tratamiento con *tert*-butóxido potásico, nos indujo a iniciar un estudio sobre el comportamiento de los compuestos **18** frente a bases relativamente fuertes y débiles. Tal como se indica en el esquema 5.1, las reacciones con bases fuertes (*t*-BuOK, NaH, NaOH) proporcionaban 1,2,4-triazinas **21**, mientras que con bases débiles (Et₃N) daban sustancias radicalmente diferentes: 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**.



Esquema 5.1 Comportamiento de las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** frente a bases fuertes y débiles: formación de 1,2,4-triazinas **21** (expansión de anillo) y 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22** (autocombinación)

Conviene reiterar que hasta el momento sólo hay una publicación relacionada con la química de los compuestos **18**, donde únicamente dos de ellos fueron sintetizados y utilizados para acceder a los correspondientes 5-diclorometil-1,2,4-triazoles por oxidación con dióxido de manganeso.¹ A la vista de los resultados y conclusiones del presente capítulo, último de esta tesis, puede afirmarse que los

mismos suponen una importante aportación al conocimiento de la química de esta clase de sustancias.

Tan drástico contraste de comportamiento químico, independientemente de su repercusión sintética, inducía a profundizar en el estudio de los hechos experimentales a fin de proporcionarles, como colofón de este trabajo, una coherente y sólida explicación teórica con la ayuda de cálculos computacionales.

Puesto que en el capítulo anterior ya incluimos una breve revisión sobre química y métodos de preparación de 1,2,4-triazoles, esta introducción se ha centrado en las generalidades más significativas de las 1,2,4-triazinas.

5.1.1 ESTRUCTURA DE 1,2,4-TRIAZINAS

Las 1,2,4-triazinas son compuestos heterocíclicos aromáticos con anillo de seis miembros constituido por tres átomos de carbono y tres de nitrógeno, dos de ellos adyacentes (figura 5.1).² En las últimas décadas estas sustancias han recibido bastante interés por su utilidad como reactivos y como componentes esenciales de moléculas bioactivas.²⁻⁹

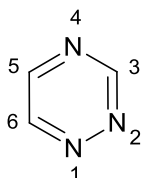


Figura 5.1 Estructura y numeración de 1,2,4-triazinas

Los estudios de rayos X sobre 5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazina (figura 5.2) denotan que el anillo de 1,2,4-triazina es totalmente plano.² Los parámetros estructurales indican que la forma **a**, con un enlace sencillo N(1)-N(2), contribuye en mayor grado al híbrido en resonancia que la forma **b**, con un doble enlace N(1)=N(2).

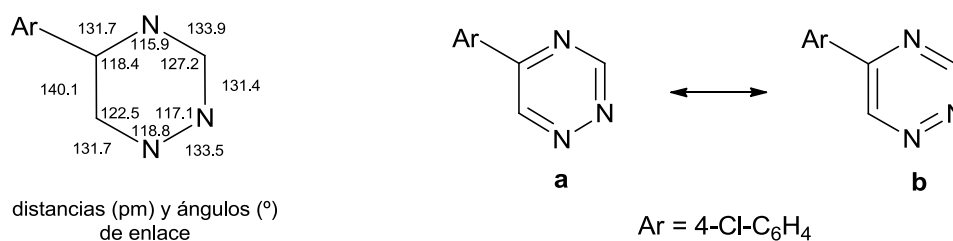


Figura 5.2 Distancias y ángulos de enlace de 5-(4-clorofenil)-1,2,4-triazina

La 1,2,4-triazina, el principal miembro de la familia, es térmicamente inestable. Se prepara a partir de hidrocloreuro de formamidrazona y glicoxal monomérico en presencia de trietilamina.¹⁰ Entre los datos espectroscópicos de este compuesto (tabla 5.1),² destaca el desplazamiento químico a campo bajo correspondiente a la posición 3, debido al desapantallamiento ejercido por los nitrógenos vecinos.

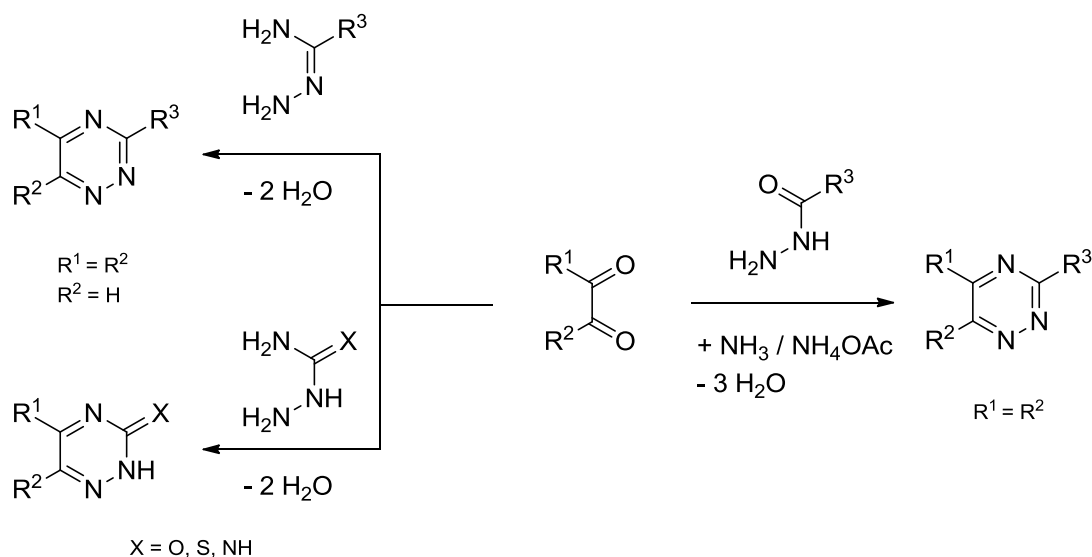
UV (metanol) λ (nm) (ϵ)	¹ H RMN (CDCl ₃) δ (ppm)	¹³ C RMN (CDCl ₃) δ (ppm)
248 (3.48)	H-3: 9.73	C-3: 158.1
374 (2.60)	H-5: 8.70	C-5: 149.6
	H-6: 9.34	C-6: 150.8

Tabla 5.1 Datos espectroscópicos de 1,2,4-triazina

5.1.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE 1,2,4-TRIAZINAS

CICLOCONDENSACIÓN CON COMPUESTOS 1,2-DICARBONÍLICOS Y EQUIVALENTES

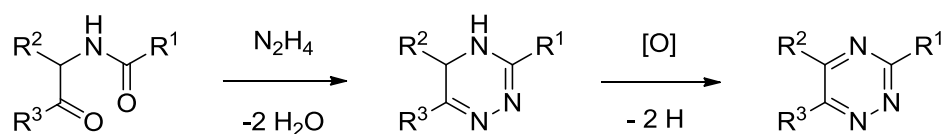
La ciclocondensación de compuestos 1,2-dicarbonílicos (C-C) con amidrazonas (N-N-C-N) es el método de síntesis de 1,2,4-triazinas más usual (esquema 5.2).¹¹⁻²⁶ Las reacciones con semicarbacida o tiosemicarbacida dan lugar a 1,2,4-triazin-3(2H)-onas y 1,2,4-triazin-3(2H)-tionas, respectivamente (esquema 5.2).^{27,28} Los compuestos 1,2-dicarbonílicos también reaccionan con hidracidas (N-N-C) dando α -ceto-N-acilhidrazonas intermedias que, mediante tratamiento con amoníaco o acetato amónico, ciclan para dar las correspondientes 1,2,4-triazinas (esquema 5.2).^{4,8,29-35}



Esquema 5.2 Síntesis de 1,2,4-triazinas basada en la ciclocondensación de compuestos 1,2-dicarbonílicos

CICLOCONDENSACIÓN CON α -ACILAMINO CETONAS

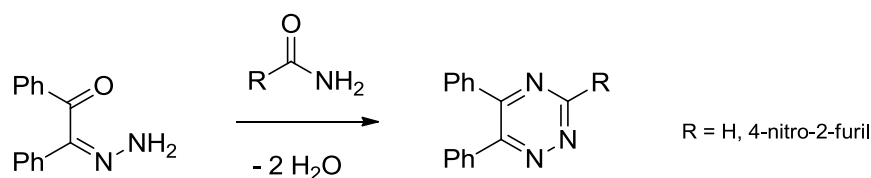
Otro método frecuentemente utilizado para la preparación de 1,2,4-triazinas consiste en la ciclocondensación de α -acilamino cetonas (C–N–C–C) con hidracina (N–N) (esquema 5.3), dando 4,5-dihidro-1,2,4-triazinas intermedias cuya deshidrogenación oxidativa da lugar a las correspondientes 1,2,4-triazinas.³⁶ Existen muchas variantes de esta metodología basadas en la conversión previa del grupo α -acilamino en el correspondiente imidato, amidina o cloruro de imidoílo, y posterior ciclación con hidracinas.³⁷⁻⁴³



Esquema 5.3 Síntesis de 1,2,4-triazinas basada en la ciclocondensación de α -acilamino cetonas

CICLOCONDENSACIÓN CON 2-HIDRAZONOCETONAS

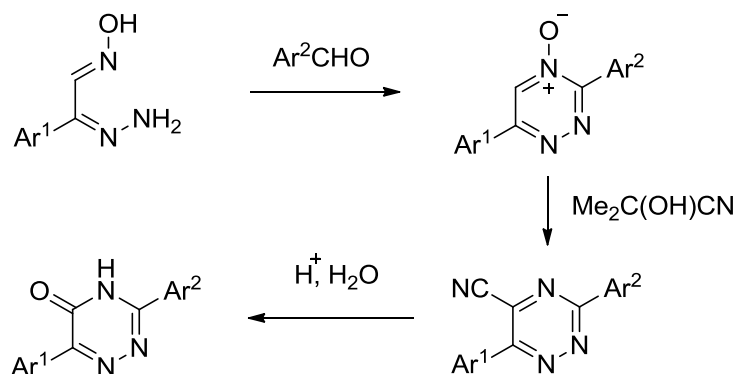
Un método habitual de preparación de 1,2,4-triazinas consiste en la ciclocondensación entre 2-hidrazonocetonas (C–C–N–N) y amidas (C–N) (esquema 5.4).^{4,8,44}



Esquema 5.4 Síntesis de 1,2,4-triazinas basada en la ciclocondensación de 2-hidrazonocetonas

SÍNTESIS Y DERIVATIZACIÓN DE *N*-ÓXIDOS DE 1,2,4-TRIAZINA

Un procedimiento relativamente reciente de síntesis de 1,2,4-triazinas se basa en la preparación de *N*-óxidos de 1,2,4-triazina partiendo de α -hidrazono oximas (N-N-C-C-N) y aldehídos u ortoésteres (C) y su posterior derivatización (esquema 5.5).^{3,4,8,45-53}

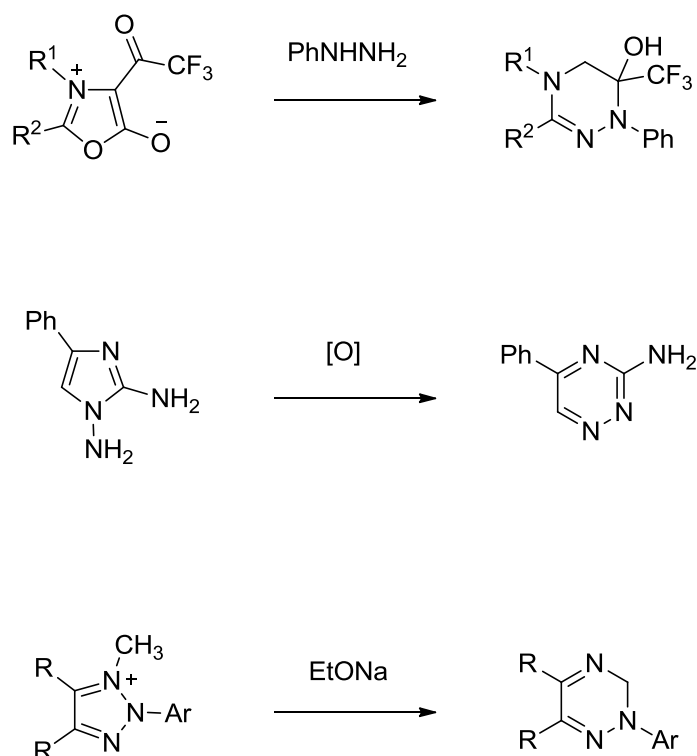


Esquema 5.5 Síntesis y derivatización de *N*-óxidos de 1,2,4-triazina

TRANSFORMACIONES DE ANILLO

Existen numerosos ejemplos de obtención de triazinas a través de transformaciones de anillo de compuestos heterocíclicos. La síntesis de 1,4,5,6-tetrahidro-1,2,4-triazin-6-oles se basa en una atípica transformación de compuestos mesoiónicos de 1,3-oxazolio inducida por fenilhidracina (esquema 5.6).^{54,55} La oxidación de 1,2-diamino-4-fenilimidazol conduce a 3-amino-5-fenil-1,2,4-triazina (esquema 5.6), presumiblemente mediante la generación de un C-nitreno intermedio.^{56,57} Los *N*-alquil-1,2,3-triazoles son apropiados para promover la expansión del anillo a 1,2,4-triazinas a través de la generación de carbenos, *N*-iluros o carbaniones intermedios.^{4,58-61} Por ejemplo, el tratamiento de sales de 1-alquil-1,2,3-

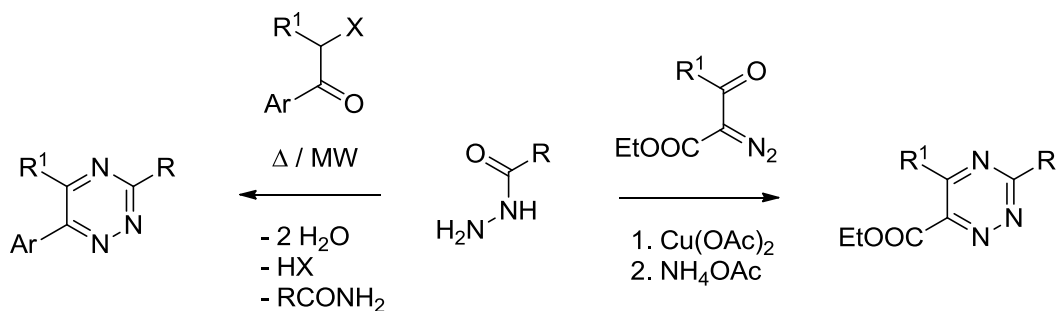
triazolio (esquema 5.6) con etóxido sódico da lugar a 2,3-dihidro-1,2,4-triazinas a través de 1,2,5-triazahexatrienos intermedios.^{58,59}



Esquema 5.6 Síntesis de 1,2,4-triazinas basada en transformaciones de anillo

OTROS MÉTODOS

El esquema 5.7 muestra otros métodos recientes de síntesis de 1,2,4-triazinas que tienen en común el uso de hidracidas. La reacción de dos equivalentes de hidracida (2 x N-N-C) con α -halocetonas (C-C), asistida térmicamente o por irradiación con microondas, conduce a 1,2,4-triazinas 3,5,6-trisustituidas.^{4,8,31,62,63} Otro método se basa en la reacción de hidracidas con carbenos metálicos (Cu) derivados de α -dialzo- β -cetoésteres, dando 1,2,4-triazinas trisustituidas.⁶⁴



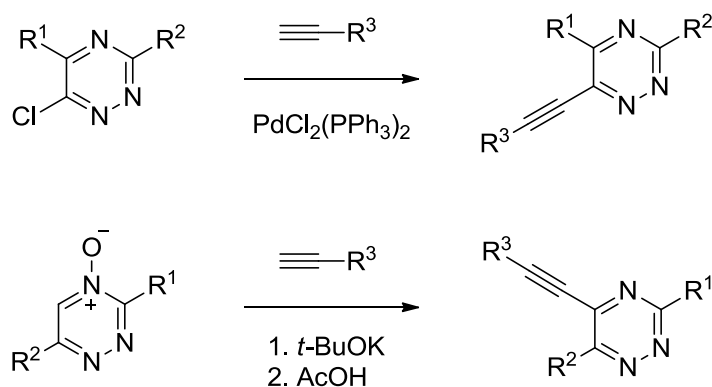
Esquema 5.7 Otros métodos recientes de síntesis de 1,2,4-triazinas

5.1.3 REACTIVIDAD DE 1,2,4-TRIAZINAS

Las 1,2,4-triazinas son electrónicamente π -deficitarias, y en consecuencia cada átomo de carbono del anillo es susceptible de ataque nucleófilo.^{2,8,9} La selectividad de estas reacciones está gobernada por los sustituyentes presentes en el anillo.

REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA AROMÁTICA

Las 6-halo-1,2,4-triazinas son fácilmente funcionalizables a través de reacciones S_NAr con una gran variedad de nucleófilos, como por ejemplo acetilenos (esquema 5.8).⁶⁵ Por otro lado, los *N*-óxidos de 1,2,4-triazina experimentan reacciones de tipo S_NH con diversos nucleófilos (acetilenos, tiofenos, indol, reactivos de Grignard, etc.) (esquema 5.8).^{45,52,66-70}

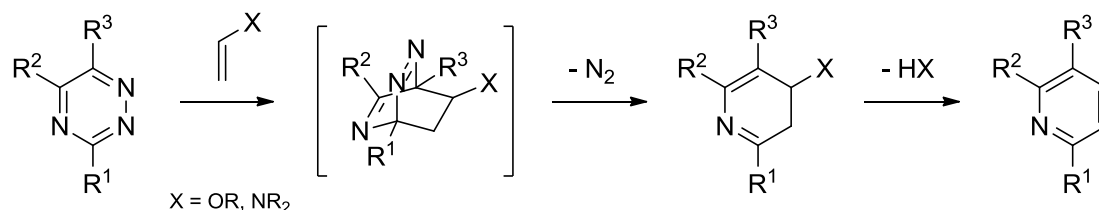


Esquema 5.8 Reacciones de sustitución nucleófila aromática de 1,2,4-triazinas

REACCIONES AZA-DIELS-ALDER

Las reacciones *aza*-Diels-Alder de 1,2,4-triazinas con dienófilos ricos en electrones son de especial importancia en química preparativa.^{2,8,9} Esta reactividad se

explica parcialmente por el menor carácter aromático del anillo de triazina comparado con el de benceno, piridinas y diazinas.⁷¹ Las 1,2,4-triazinas, actuando como 2,3-diazadienos deficitarios en electrones, reaccionan con una gran variedad de dienófilos, como enaminas,^{8,72-83} éteres enólicos,⁸⁴⁻⁸⁶ alquinos,⁸⁷⁻⁹² etc., en las posiciones C-3 y C-6 del anillo, dando lugar a piridinas (esquema 5.9).



Esquema 5.9 Reacciones *aza*-Diels-Alder de 1,2,4-triazinas con alquenos

5.1.4 APLICACIONES DE 1,2,4-TRIAZINAS

A modo representativo, la figura 5.3 muestra las estructuras de algunas 1,2,4-triazinas biológicamente activas. La fervenulina, perteneciente a la familia de las pirimido[5,4-*e*][1,2,4]triazinas de origen natural, se emplea como antibiótico.^{4,93,94} Existen numerosas 3,5-diamino-6-aryl-1,2,4-triazinas con actividad biológica, como la lamotrigina, bloqueadora de los canales de calcio y empleada clínicamente como anticonvulsivo.⁹⁵⁻¹⁰¹ Gran variedad de 4-amino-1,2,4-triazin-5(4*H*)-onas se usan como biocidas para la protección de plantas, como por ejemplo metribuzina y metamitrona, empleados como herbicidas.^{4,102} La tirapazamina, un *N,N*-dióxido de 1,2,4-triazina fusionada, presenta actividad anticancerígena.^{4,93,103} También se han reportado estudios de 1,2,4-triazinas con actividad frente al VIH.⁴ Otra gran variedad de 1,2,4-triazin-5(4*H*)-onas, portando grupos furilo, exhiben actividad antibacteriana comparable a Furacin.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Por otro lado, se han evaluado ciertas 1,2,4-triazinas y sus 4-óxido-derivados como intermedios en la síntesis de nuevos cristales líquidos heterocíclicos.⁴⁵ Algunas piridinil-1,2,4-triazinas sustituidas, como dppt (un ligando comercial), son de gran importancia como ligandos polidentados y se utilizan ampliamente en química analítica y de coordinación.¹⁰⁸⁻¹¹²

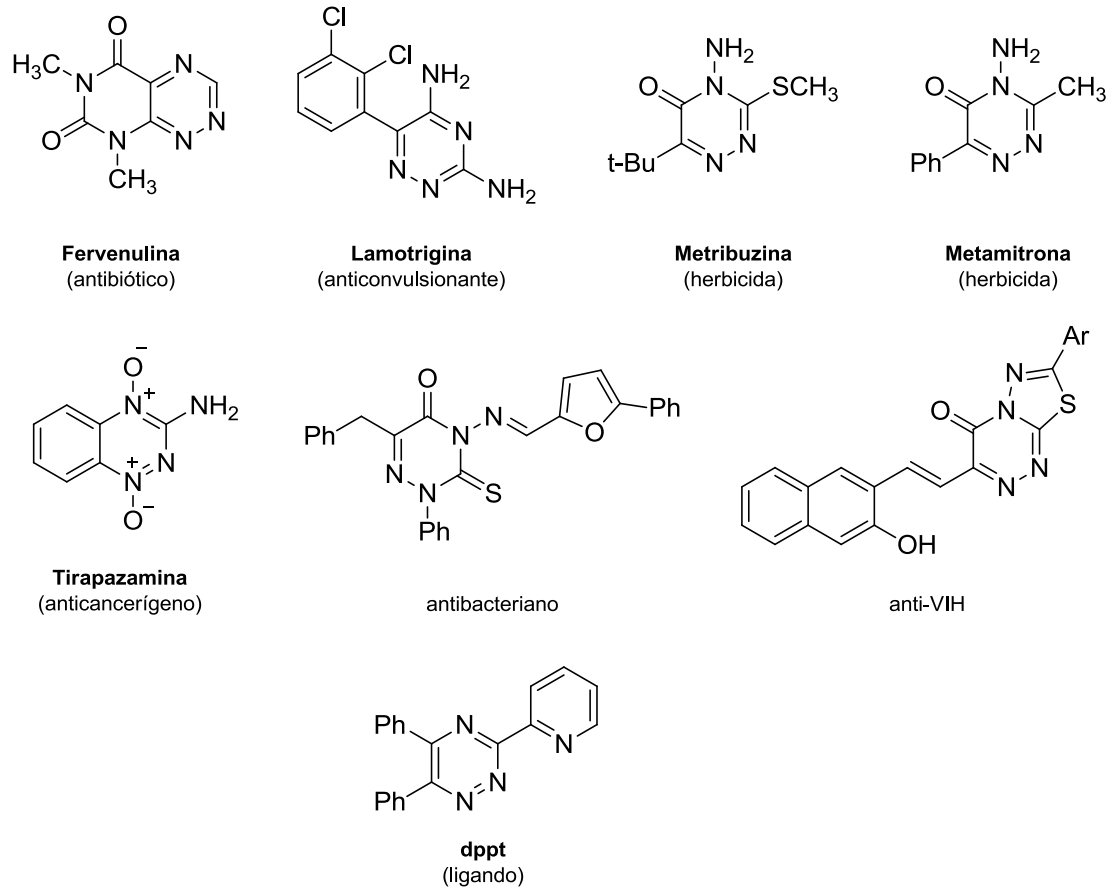
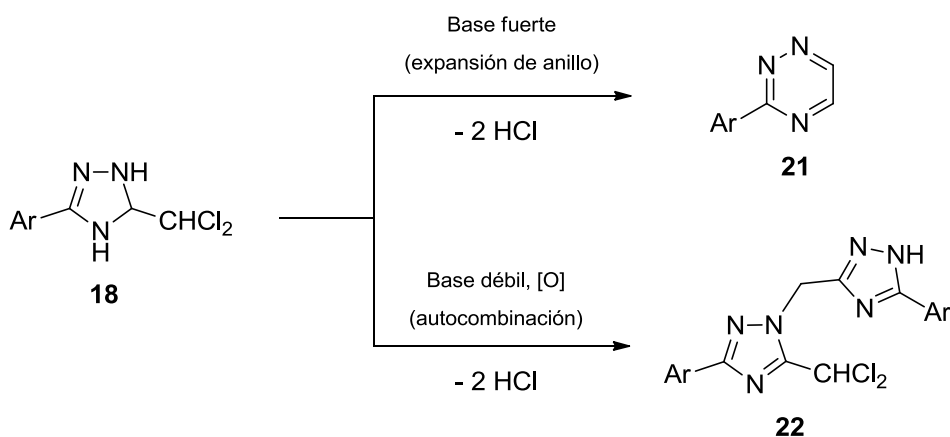


Figura 5.3 Estructuras de algunas 1,2,4-triazinas biológicamente activas

5.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el capítulo anterior vimos que los ureido-derivados de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** eran aprovechables para la construcción del anillo de imidazol, fusionado con el de 1,2,4-triazol, gracias a la óptima disposición estructural de dos centros reactivos en la misma molécula: el $\underline{\text{N}}\text{H}$ ureídico (de carácter nucleófilo) y el grupo $\underline{\text{C}}\text{HCl}_2$ (de actividad electrófila). Sin embargo, y tal como avanzábamos en la introducción de este capítulo, también hemos constatado que las propias triazolinas **18** no derivatizadas pueden experimentar una reacción interna (nucleófilo con electrófilo) al ser tratadas con bases fuertes, conduciendo finalmente a una expansión de anillo directa (1,2,4-triazol \rightarrow 1,2,4-triazina), previamente desconocida, para formar 3-aryl-1,2,4-triazinas **21**. Alternativamente también hemos encontrado que, bajo la acción de una base débil (en concurrencia de un agente de oxidación), los compuestos **18** evolucionan a través de un complejo proceso de autocombinación que culmina en la formación de 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**. Para mayor claridad, en el esquema 5.10 se muestra una perspectiva de estos hechos.

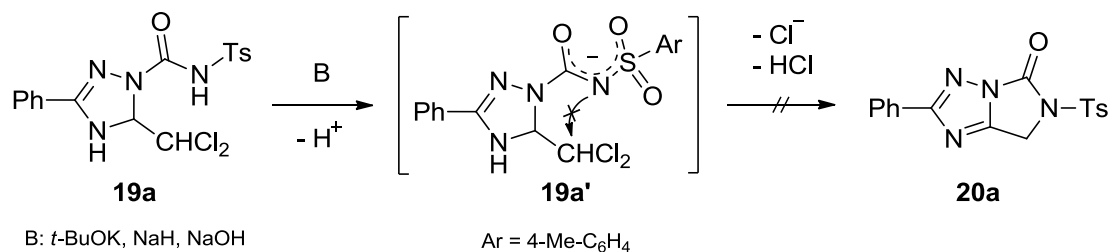


Esquema 5.10 Reactividad de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** en medio básico: conversión en 1,2,4-triazinas **21** y 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**

5.2.1 CONVERSIÓN DIRECTA DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS EN 1,2,4-TRIAZINAS: EXPANSIÓN DE ANILLO

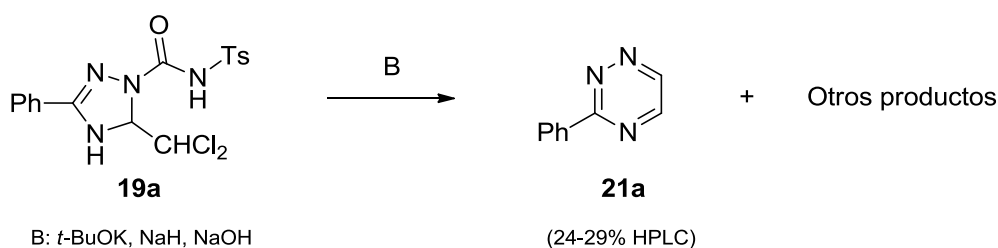
Como se expuso en el capítulo anterior, una opción lógica para conseguir el segundo cierre de anillo para dar la dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolona **20a** a partir

de 5-diclorometil-1-(4-toluenosulfonilaminocarbonil)- Δ^2 -1,2,4-triazolina **19a**, consistiría en la acción de una base fuerte y la consiguiente activación de la nucleofilia en el nitrógeno ureídico para propiciar el ataque sobre grupo diclorometilo, tal como se refleja en el esquema 5.11.



Esquema 5.11 Ciclación fallida del ureido-derivado **19a** por tratamiento con bases fuertes

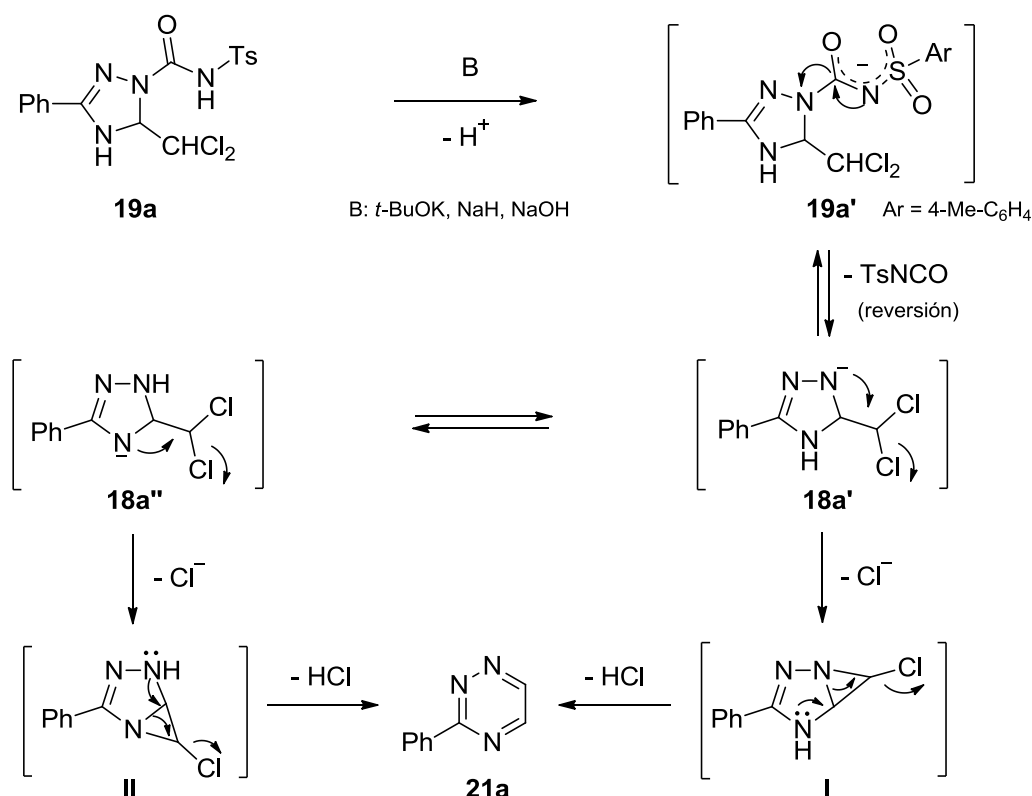
Sin embargo, el tratamiento de **19a** con diversas bases fuertes (*t*-BuOK, NaH, NaOH) no tuvo el efecto previsto, observándose siempre una importante dispersión de productos de reacción. Los análisis por cromatografía líquida de alta presión del crudo de reacción revelaron la existencia de un pico relativamente importante que, aunque en baja intensidad relativa (24-29%), correspondería al componente principal de la mezcla. A fin de obtener algún indicio sobre lo ocurrido y de las posibles causas de la falta de selectividad de estas reacciones, intentamos con éxito aislar (cromatografía en columna) e identificar dicho producto mayoritario como 3-fenil-1,2,4-triazina **21a** (esquema 5.12), una sustancia radicalmente diferente a **20a**.



Esquema 5.12 Formación de 3-fenil-1,2,4-triazina **21a** por tratamiento de **19a** con bases fuertes

En cuanto a la formación de este compuesto, más que asociarla directamente a **19a**, parecería lógico atribuirle al anión **18a'**, generado por un proceso de reversión en **19a** (esquema 5.13). Por lo tanto, era de suponer que la función de la base sería la de promover un primer anión **19a'** en el centro más ácido de la molécula (NH ureídico), que a continuación evolucionaría eliminando tosilisocianato (reversión) dando el anión

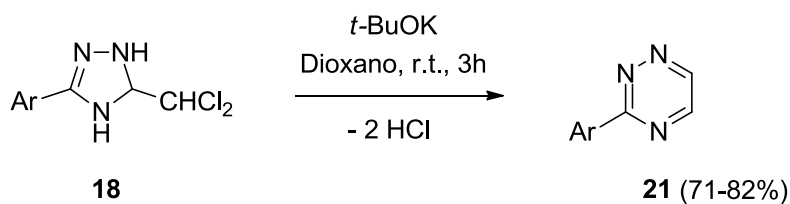
18a', que podría estar en equilibrio con otro anión similar **18a''**. Ambos centros aniónicos, encontrándose flanqueando al grupo diclorometilo, serían susceptibles de atacarlo internamente desplazando un anión cloruro para generar las especies intermedias **I** y **II**, que por su tensión angular serían altamente inestables y proclives a experimentar expansión de anillo a través de la eliminación de cloruro de hidrógeno para dar el producto **21a**.



Esquema 5.13 Mecanismo propuesto de formación de la 1,2,4-triazina **21a** por reversión de **19a** en medio fuertemente básico

Dicha suposición se vio fuertemente sustentada al someter la 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** (no derivatizada) a las mismas condiciones experimentales que su ureido-derivado **19a**, comprobando que en este caso la reacción era mucho más limpia y rentable con la exclusiva formación del producto **21a**.

Llegados a este punto, procedimos a comprobar la generalidad de la reacción mediante tratamiento de las triazolinas **18a-f** con *tert*-butóxido potásico (esquema 5.14), constatando la formación de 1,2,4-triazinas **21a-f** con rendimientos entre buenos y altos (71-82%, Rdto. promedio = 77%).



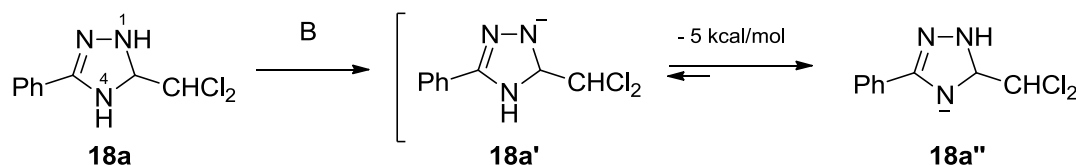
Clave	Ar	Rdto. (%)
21a	Ph	80
21b	4-Me-C ₆ H ₄	82
21c	2-Me-C ₆ H ₄	71
21d	4-MeO-C ₆ H ₄	73
21e	4-Cl-C ₆ H ₄	76
21f	4-F-C ₆ H ₄	78

Esquema 5.14 Conversión de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** en 1,2,4-triazinas **21** y rendimientos obtenidos

La estructura de estos compuestos fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 5.4.1, pág. 381).

Una vez caracterizados de forma fehaciente los productos de reacción, y esclarecidas las causas que los originaban, decidimos profundizar en el estudio de este proceso mediante cálculos computacionales (DFT).

En primer lugar se procedió a evaluar comparativamente los dos posibles modos de desprotonación en **18a** (esquema 5.15), resultando que las estabilidades relativas de los respectivos aniones (**18a'** y **18a''**) diferían aproximadamente en 5 kcal/mol, siendo más ácido el H-4 aunque estéricamente más impedido.



Esquema 5.15 Desprotonación del compuesto **18a**: estabilidades relativas de los aniones **18a'** y **18a''**

Al comparar las estabilidades relativas de los dos posibles intermedios implicados (I y II) (figura 5.4) los resultados fueron muy parecidos, siendo insignificamente más estable la especie I (sobre sólo 0.1 kcal/mol), procedente de la desprotonación de H-1.

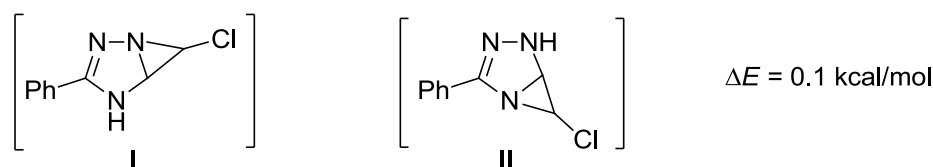
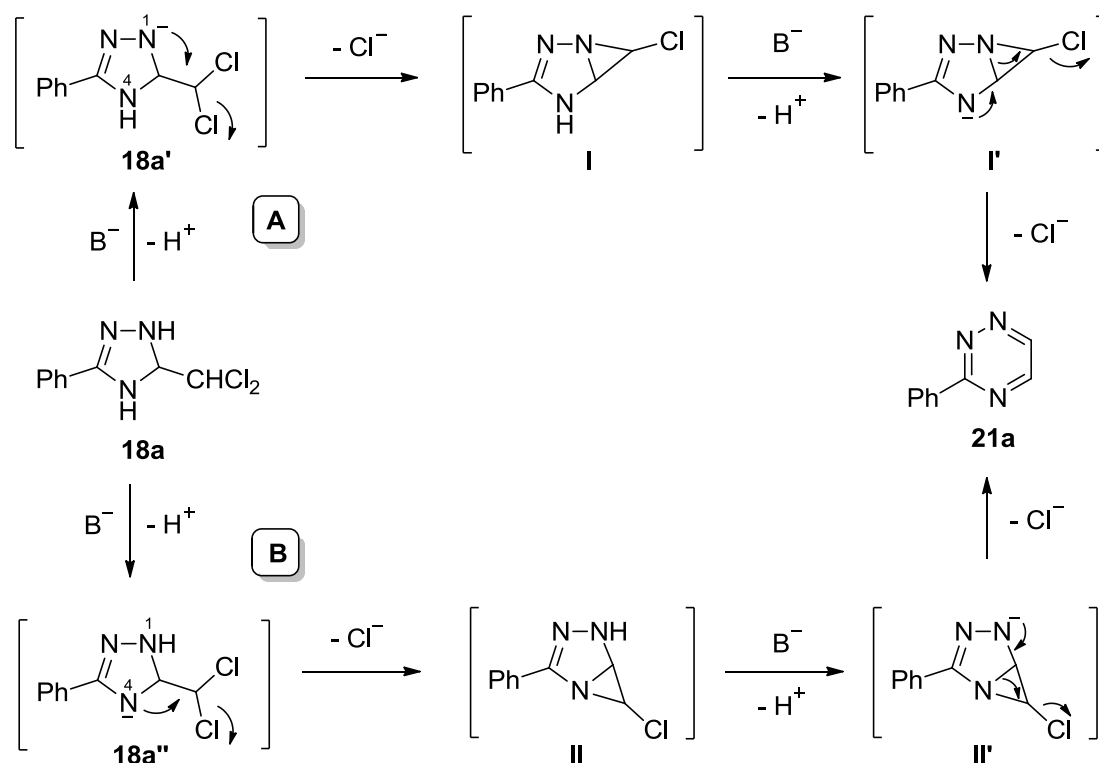


Figura 5.4 Estabilidades relativas de las especies intermedias I y II

El esquema 5.16 muestra las dos vías posibles para la expansión de anillo de los compuestos **18**.

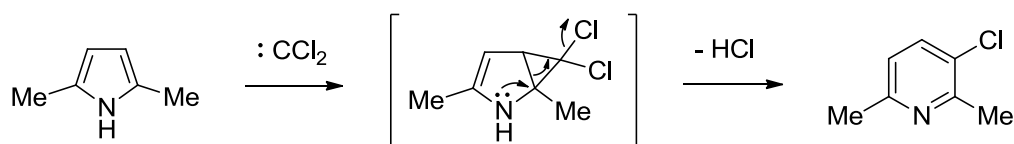


Esquema 5.16 Mecanismos propuestos para la expansión de anillo de las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**

CONNOTACIONES BIBLIOGRÁFICAS

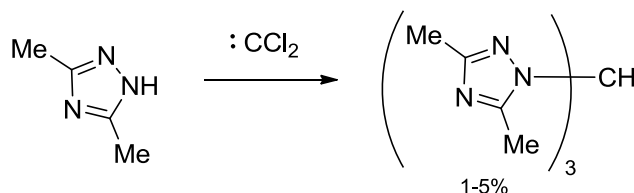
A la hora de ubicar nuestros resultados dentro del contexto general de la química orgánica, en primer lugar hay que señalar que no se han encontrado precedentes bibliográficos de formación de 1,2,4-triazinas a partir de 1,2,4-triazoles (apartado 5.1.2, pág. 347). También viene al caso señalar cierto grado de relación entre la dinámica de nuestra reacción (expansión del anillo heterocíclico), y las reacciones de expansión de anillo que se observaron en determinados compuestos heterocíclicos al ser tratados en disolución clorofórmica con una base fuerte.

Posteriormente los trabajos de C. W. Rees¹¹³⁻¹¹⁷ vinieron a confirmar que dihalocarbenos eran los responsables de tales procesos de expansión de anillo. Rees estudió minuciosamente las reacciones de indoles,^{113,114} pirroles,¹¹⁵ imidazoles,¹¹⁶ pirazoles¹¹⁶ y 1,2,4-triazoles¹¹⁶ con dihalocarbenos, tanto en medio básico como neutro, proponiendo, tal como se ilustra en el esquema 5.17, que las expansiones de anillo implicaban una primera cicloadición con el dihalocarbeneo con formación de un intermedio ciclopropánico (con evidente parecido al que proponemos), que finalmente experimentaría un reagrupamiento con expansión de anillo asociado a una eliminación de cloruro de hidrógeno (también como en nuestro caso). Generalmente, y a excepción de las reacciones de pirroles con diclorocarbeneo, los rendimientos de estos procesos son bastante bajos (10% o incluso inferiores), y con escasa utilidad preparativa.



Esquema 5.17 Cicloadición de diclorocarbeneo: expansión del anillo de pirrol a piridina

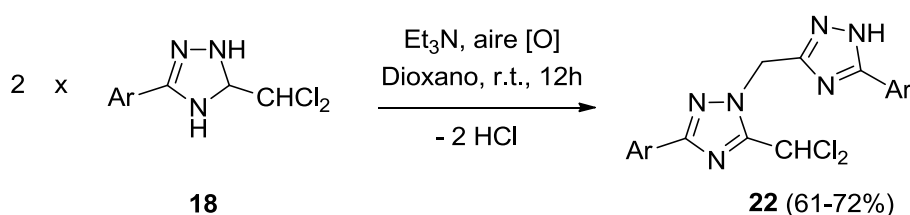
Por otra parte, hay que tener presente que un proceso de expansión de anillo de 1,2,4-triazol a 1,2,4-triazina por reacción con diclorocarbeneo fue ensayada y encontrada fallida por Rees,¹¹⁶ recuperando casi el total del 1,2,4-triazol de partida inalterado y sólo detectando la formación (1-5%) del tris(triazolil)metano correspondiente (esquema 5.18).



Esquema 5.18 Reacción de diclorocarbeneo con 3,5-dimetil-1,2,4-triazol: formación de un tris(triazolil)metano

5.2.2 CONVERSIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS EN 5-DICLOROMETIL-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES

Continuando con el estudio de la reactividad de las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**, observamos que además de *tert*-butóxido potásico, otras bases fuertes (NaH, NaOH) daban el mismo resultado: formación de 1,2,4-triazinas **21** por expansión de anillo. Sin embargo, este comportamiento cambió drásticamente al disminuir la fuerza de la base, constatando la formación de productos completamente diferentes. Así, el tratamiento de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18a-f** con trietilamina proporcionó los respectivos 5-diclorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f**, una clase de compuestos inesperada y sin precedentes bibliográficos, con rendimientos entre moderados y buenos (61-72%, Rdto. promedio = 67%) (esquema 5.19).



Clave	Ar	Rdto. (%)
22a	Ph	72
22b	4-Me-C ₆ H ₄	68
22c	2-Me-C ₆ H ₄	61
22d	4-MeO-C ₆ H ₄	69
22e	4-Cl-C ₆ H ₄	67
22f	4-F-C ₆ H ₄	63

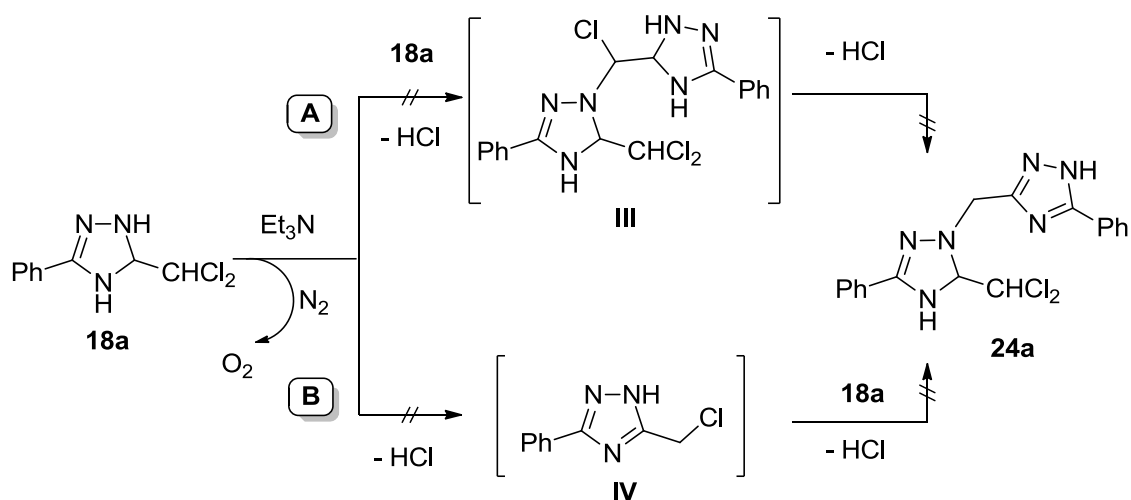
Esquema 5.19 Síntesis de 5-diclorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f** y rendimientos obtenidos

La estructura de los compuestos **22** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 5.4.2, pág. 387) y corroborada mediante análisis cristalográfico de rayos X de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a** (apartado 5.5, pág. 395).

Para abordar una discusión mecanística sobre la transformación de los compuestos **18** en los productos **22** conviene recapitular, y recordar que la formación

de 1,2,4-triazinas **21** desde 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** implicaba una expansión de anillo asociada a una doble eliminación de cloruro de hidrógeno (esquema 5.14, pág. 355). Así por ejemplo, para Ar = Ph, la reacción (**18a** \rightarrow **21a**) globalmente se ajusta a la ecuación: $C_9H_9Cl_2N_3 - 2 HCl = C_9H_7N_3$. Sin embargo, al tratar las mismas sustancias **18** con trietilamina (una base mucho más débil) no se detectaba la formación de los compuestos **21** (ni trazas de ellos), sino que se obtenían los 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**, en cuya formación claramente tendría que darse un proceso de autocombinación entre dos moléculas de **18**. Igualmente este proceso también estaría asociado a una doble eliminación de cloruro de hidrógeno, pero además tendría que estar acoplado a una deshidrogenación (oxidación). Por ejemplo, para Ar = Ph, una autocombinación con doble eliminación de cloruro de hidrógeno se ajustaría a: $(C_9H_9Cl_2N_3 \times 2) - 2 HCl = C_{18}H_{16}Cl_2N_6$, pero la fórmula molecular del producto final **22a** contiene dos átomos de hidrógeno menos: $C_{18}H_{14}Cl_2N_6$, requiriéndose por lo tanto la concurrencia de un proceso de oxidación.

Una prueba mecanística bastante esclarecedora se obtuvo al efectuar la reacción de **18a** con trietilamina bajo atmósfera inerte. Bajo estas condiciones, y puesto que el proceso era intermolecular y promovido por la base, podría esperarse la formación de **24a** (un derivado parcialmente reducido de **22a**) a través de dos posibles vías (esquema 5.20).



Esquema 5.20 Inactividad de **18a** en presencia de trietilamina bajo atmósfera inerte

- A. Ataque nucleófilo del N-1 de una molécula de **18a** sobre el grupo diclorometilo de otra molécula. Así se formaría el intermedio **III** (condensación), que podría aromatizar parcialmente por eliminación de cloruro de hidrógeno para dar el producto **24a** (llamémosle semiaromático).
- B. Previa aromatización de **18a** por eliminación de cloruro de hidrógeno para dar el correspondiente 5-clorometil-1,2,4-triazol **IV**, cuyo grupo clorometilo sufriría el ataque por N-1 de otra molécula de **18a** para dar el mismo producto **24a** (semiaromático).

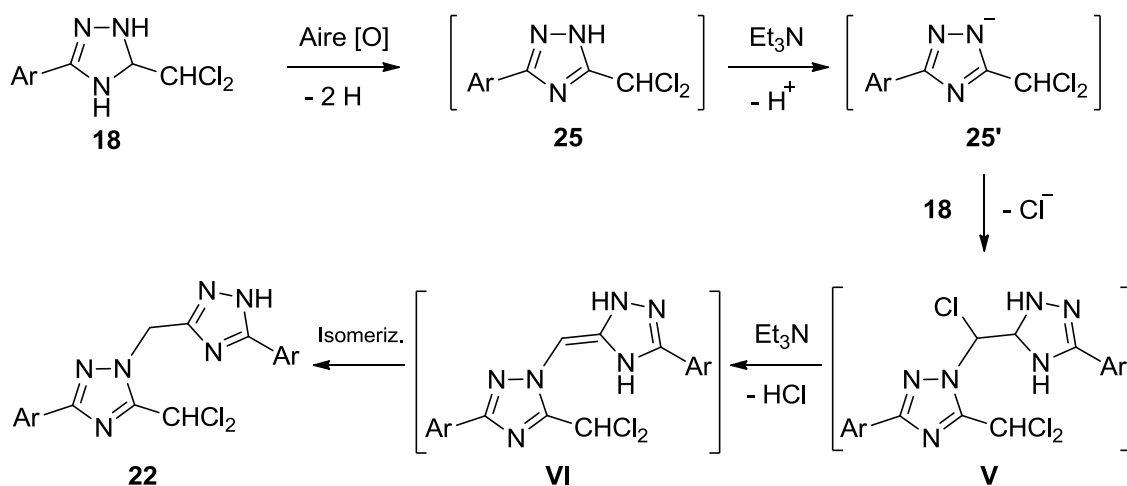
Sin embargo, bajo estas condiciones, el compuesto **18a** se recuperaba por completo inalterado, siendo por lo tanto necesario descartar que la base (triethylamina) estuviese desempeñando un papel crucial en el inicio de la reacción.

Otro factor a tener presente, extraído de la bibliografía, radica en que las 1,2,4-triazolinas son proclives a experimentar procesos de aromatización a 1,2,4-triazoles por la acción de agentes oxidantes, tales como dimetilsulfóxido,¹¹⁸ cloruro de hierro (III),^{118,119} iodo,¹¹⁹ permanganato potásico,¹²⁰ quinonas (*p*-benzoquinona, DDQ)¹²¹ y dióxido de manganeso.¹ Asimismo se ha descrito que el aire (su oxígeno) también es capaz de convertir 1,2,4-triazolinas en 1,2,4-triazoles,¹¹⁸⁻¹²⁴ algo de crucial interés en nuestro caso.

Adicionalmente hay que señalar que los intentos de encontrar intermedios a lo largo del tiempo de reacción fueron infructuosos, ya que en todos los análisis realizados sólo se detectaba el compuesto de partida **18** y el producto final **22**.

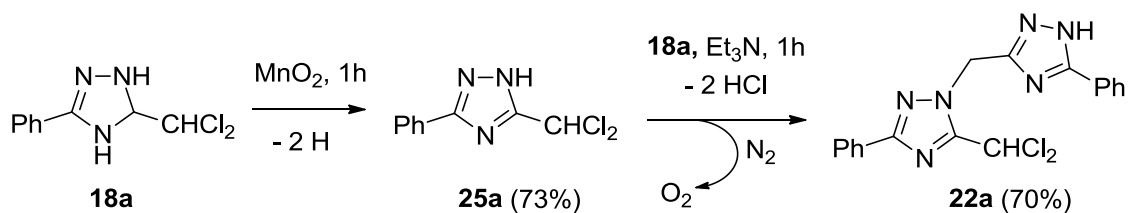
Al considerar conjuntamente todo lo anterior, hechos experimentales y evidencias bibliográficas, hemos de concluir que el inicio de la reacción de formación de los productos **22** dependería, estando totalmente controlado por ello, de una previa oxidación por parte del oxígeno del aire (esquema 5.21). Así, la triazolina **18** sería oxidada para dar el triazol **25**. Al contrario que **18**, sólo atacable por bases fuertes, **25** sería lo suficientemente ácido para ser desprotonado por la triethylamina, dando el anión **25'** que atacaría al grupo diclorometilo de otra molécula de **18** para

formar el intermedio **V**. Finalmente, **V** evolucionaría mediante eliminación de cloruro de hidrógeno a otro intermedio **VI**, cuya isomerización llevaría al producto más estable **22**. Evidentemente la clave de esta reacción estriba en que la oxidación ha de ser una etapa mucho más lenta que todas las demás (etapa limitante), por lo que en cualquier momento sólo son detectables los productos inicial y final.



Esquema 5.21 Mecanismo propuesto para la formación de 5-diclorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**

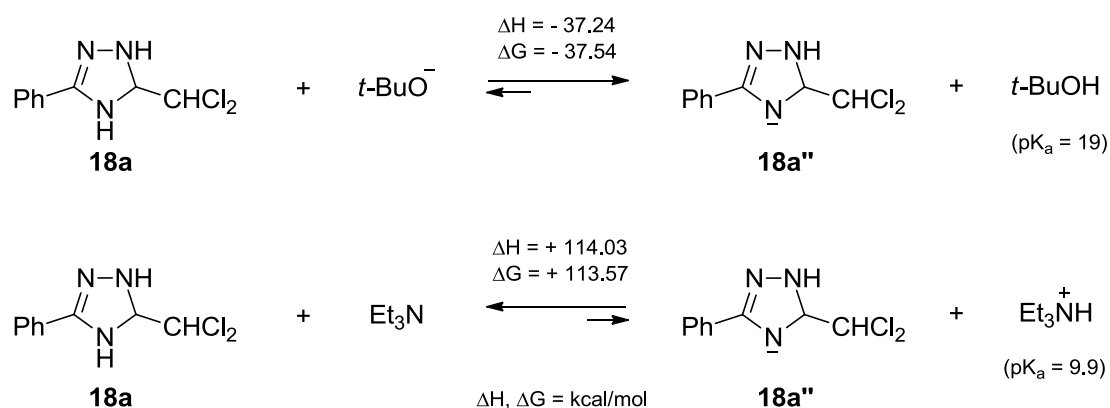
A los resultados y conclusiones de los estudios teóricos, que como se verá más adelante eran plenamente consistentes con esta panorámica de reacción, podemos sumar otra evidencia experimental significativa a favor del mecanismo propuesto con la consecución de la síntesis del producto **22a** a través de un proceso en etapas. Primero se llevó a cabo la oxidación (aromatización) de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** con dióxido de manganeso (esquema 5.22),¹ aislándose 5-diclorometil-1,2,4-triazol **25a** (Rdto. 73%). A continuación se ensayó la reacción de **25a** con una cantidad estequiométrica de su precursor **18a** en presencia de trietilamina bajo atmósfera inerte, constatándose la formación del producto esperado **22a** (Rdto. 70%). Por lo tanto, este experimento vino a corroborar nuestro planteamiento contemplado en el esquema 5.21.

Esquema 5.22 Preparación por etapas del 1,2,4-triazol-3-ilmetil-1,2,4-triazol **22a**

Los rendimientos conseguidos en ambas versiones, por etapas y “one-pot”, fueron similares. No obstante, con el proceso en etapas puede ahorrarse bastante tiempo (2 h vs 12 h) debido a que la oxidación con dióxido de manganeso es mucho más rápida que con aire.

Tal como se ha adelantado anteriormente, los cálculos computacionales realizados en torno al mecanismo especificado en el esquema 5.21 han venido a corroborarlo a la vez que a aportar profundos detalles sobre el mismo.

En primer lugar, se ha estimado que la 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** sólo sería ionizable por bases fuertes (como *tert*-butóxido) y no por bases tan débiles como la trietilamina. Dicho de otra manera, de plantearse los equilibrios del esquema 5.23, el primero de ellos estaría totalmente desplazado hacia la derecha, mientras que el segundo lo estaría, también totalmente desplazado, hacia la izquierda.

Esquema 5.23 Equilibrios ácido-base implicados en la ionización del compuesto **18a** con bases fuertes y débiles

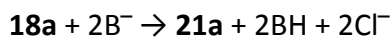
Estos resultados son consistentes con la formación de productos radicalmente diferentes en función de que se utilice una base fuerte o débil, ya que al ser la etapa de oxidación por aire lenta, la reacción con la base fuerte desencadenaría rápidamente

una desprotonación y el consiguiente ataque interno sobre el grupo diclorometilo para dar finalmente la correspondiente 1,2,4-triazina **21**. Sin embargo, en caso de no producirse la ionización inicial (por falta de fuerza en la base), la reacción de oxidación por aire, aunque notoriamente lenta, no encontraría ninguna competencia en la formación de 1,2,4-triazina, formándose por lo tanto el correspondiente 1,2,4-triazol **22** exclusivamente.

5.3 ESTUDIO COMPUTACIONAL

5.3.1 REACCIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS FRENTE A UNA BASE FUERTE: EXPANSIÓN DE ANILLO PARA DAR 1,2,4-TRIAZINAS

La estequiometría de la reacción global viene dada por:



donde B^- representa la base fuerte. Los dos mecanismos propuestos para esta transformación tienen lugar en cuatro etapas (dos desprotonaciones, la presencia de un intermedio, y la conversión a producto final) y se indican en el esquema 5.16 (pág. 356). En ambos casos la primera etapa es una desprotonación de **18a** como resultado de la interacción de una molécula de **18a** con una de B^- . En la figura 5.5 se muestra la estructura optimizada de **18a** y su mapa de potencial electrostático, mientras que en la figura 5.6 se expone la correspondiente estructura y mapa de potencial de B^- tomando como ejemplo el anión $t\text{-BuO}^-$. La figura 5.5 muestra claramente que el H-4 es más ácido que el H-1 aunque el primero está más impedido estéricamente. Por su parte, la figura 5.6 ilustra la fuerte acumulación de carga negativa en el átomo de O de la molécula de $t\text{-BuO}^-$.

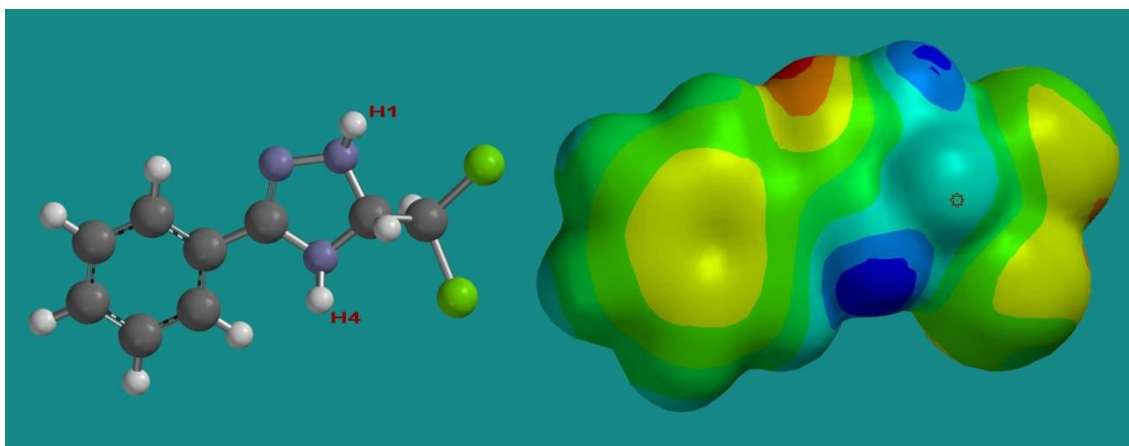


Figura 5.5 Estructuras optimizadas de **18a** y su mapa de potencial electrostático

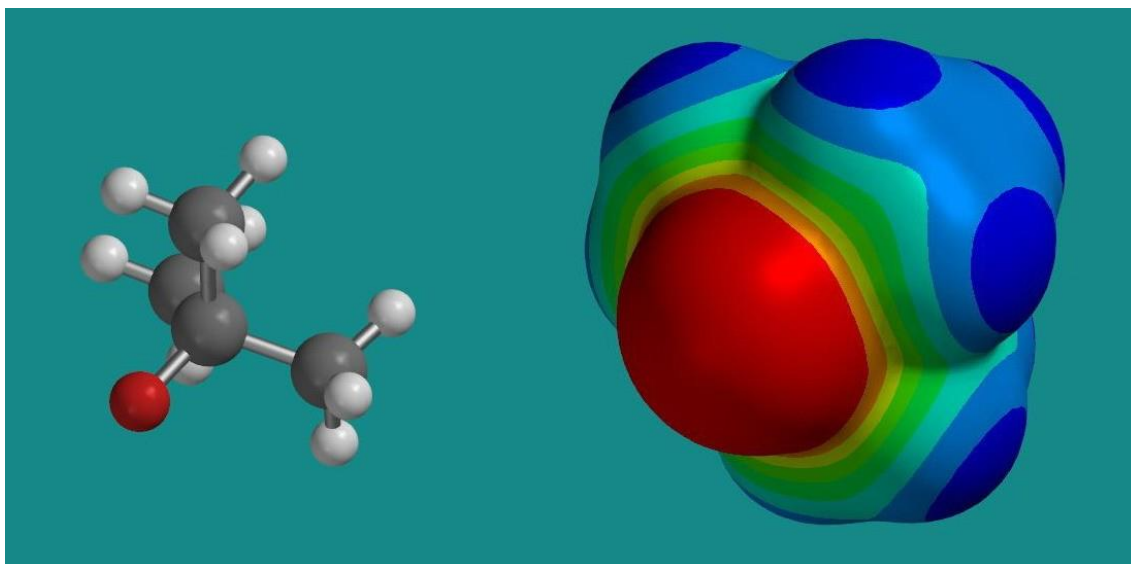


Figura 5.6 Estructuras optimizadas de $t\text{-BuO}^-$ y su mapa de potencial electrostático

A la vista de estas figuras se desprende que la interacción de B^- con **18a** para provocar la primera desprotonación puede seguir dos mecanismos diferentes: por interacción del O con H-1 (ruta A) y por interacción con H-4 (ruta B). Por lo tanto, deberemos calcular el perfil energético de la aproximación del $t\text{-BuO}^-$ a **18a** siguiendo dos rutas de aproximación diferentes que llevarán a las especies aniónicas **18a'** y **18a''**, respectivamente (esquema 5.16, pág. 356).

La distancia de aproximación utilizada para calcular estos perfiles ha sido la separación entre el átomo de O del ion $t\text{-BuO}^-$ y los átomos H-1 y H-4 en la molécula de **18a** ($d_{\text{O-H}}$). Para minimizar en lo posible el coste computacional hemos tomado como punto de partida para la aproximación del $t\text{-BuO}^-$ a **18a** un valor $d_{\text{O-H}} = 2.8 \text{ \AA}$, puesto que cuando las moléculas están separadas por esta distancia la desprotonación está aún lejos de haberse producido. A partir de esta distancia ambas especies se han ido aproximando y se han calculado las estructuras totalmente optimizadas (excepto por la restricción impuesta al valor de $d_{\text{O-H}}$) que resultan de la interacción entre **18a** y $t\text{-BuO}^-$, y las correspondientes energías.

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 5.7 (ruta A) y en la figura 5.8 (ruta B). Ambos perfiles son similares y revelan que se produce una disminución de la energía del sistema a medida que la desprotonación progresa. En la ruta A, sin embargo, aparece un pequeño estado de transición a $d_{\text{O-H}1} = 1.379 \text{ \AA}$, mientras que en

la ruta B no se observa ET y la disminución de energía tiene lugar de forma continua hasta la desprotonación total. Este comportamiento está de acuerdo con el mayor carácter ácido de H-4 que H-1. En todo caso, es de destacar la gran disminución de energía que se produce por ambas rutas que llevan a la formación de las especies aniónicas **18a'** y **18a''** (-32.0 y -37.3 kcal/mol respectivamente tomando como referencia la energía de los reactivos **18a** y $t\text{-BuO}^-$ en ausencia total de interacción).

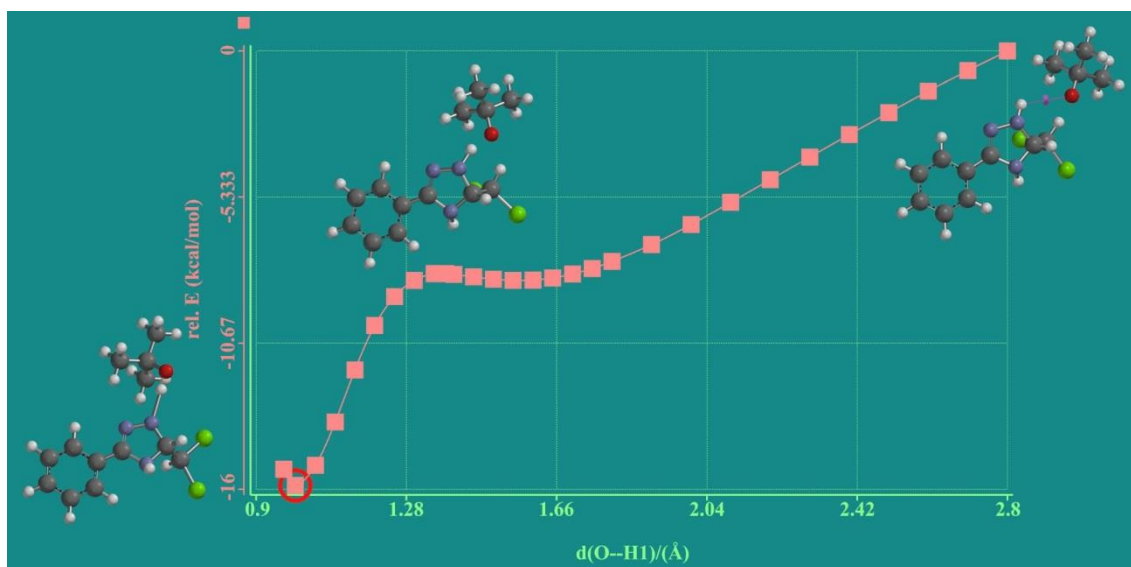


Figura 5.7 Perfil distancia-energía de la desprotonación del H-1 en **18a** por la acción del $t\text{-BuO}^-$ (ruta A) incluyendo tres estructuras representativas. En la estructura situada más a la izquierda la transferencia protónica es completa

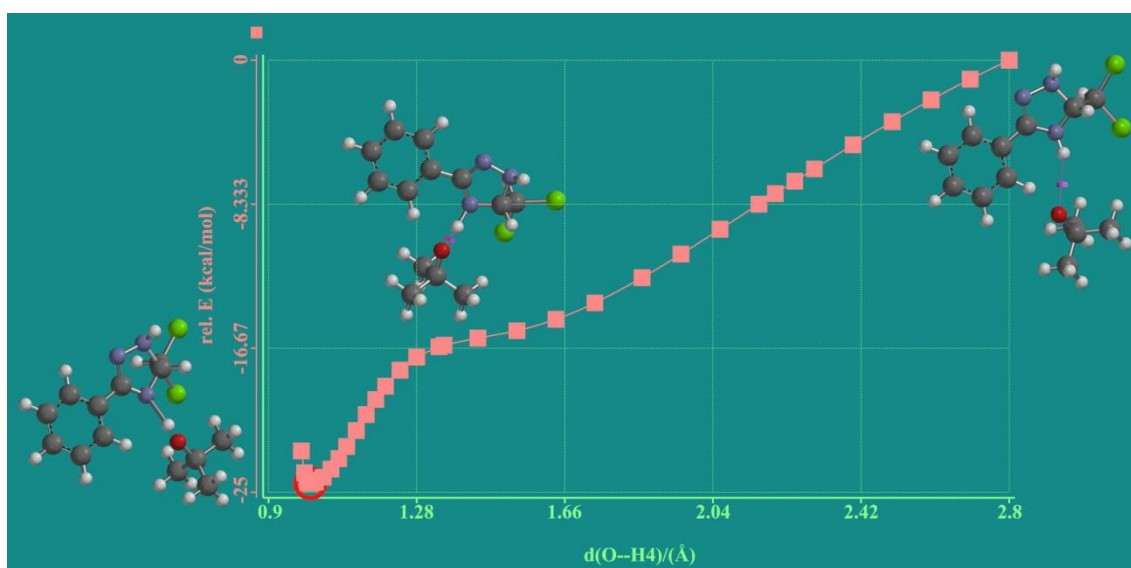


Figura 5.8 Perfil distancia-energía de la desprotonación del H-4 en **18a** por la acción del $t\text{-BuO}^-$ (ruta B) incluyendo tres estructuras representativas. En la estructura situada más a la izquierda la transferencia protónica es completa

La siguiente etapa según el esquema 5.16 (pág. 356) es la transformación de las especies aniónicas **18a'** y **18a''** en los intermedios **I** y **II** por la pérdida de un anión Cl^- . Ambas transformaciones pasan por un estado de transición de baja energía de activación (4.4 y 7.5 kcal/mol incluyendo correcciones ZPE). En las figuras 5.9 y 5.10 se muestran las estructuras optimizadas de las tres especies representativas que intervienen en ambas rutas. Obsérvese cómo en la especie **18a'** la densidad de carga negativa está localizada en el átomo N-1 (figura 5.9), en **18a''** está localizada en el átomo N-4 (figura 5.10), mientras que en los correspondientes estados de transición la densidad de carga ha sido ya prácticamente transferida hacia el átomo de Cl que se separa de la molécula en forma de anión Cl^- . Finalmente, cuando se completa la separación se obtienen los intermedios **I** y **II**, cuya principal característica es la presencia en cada uno de ellos de un átomo de H con fuerte carácter ácido (zonas azules en **I** y **II**) que forman enlace con los átomos N-4 y N-1 respectivamente.

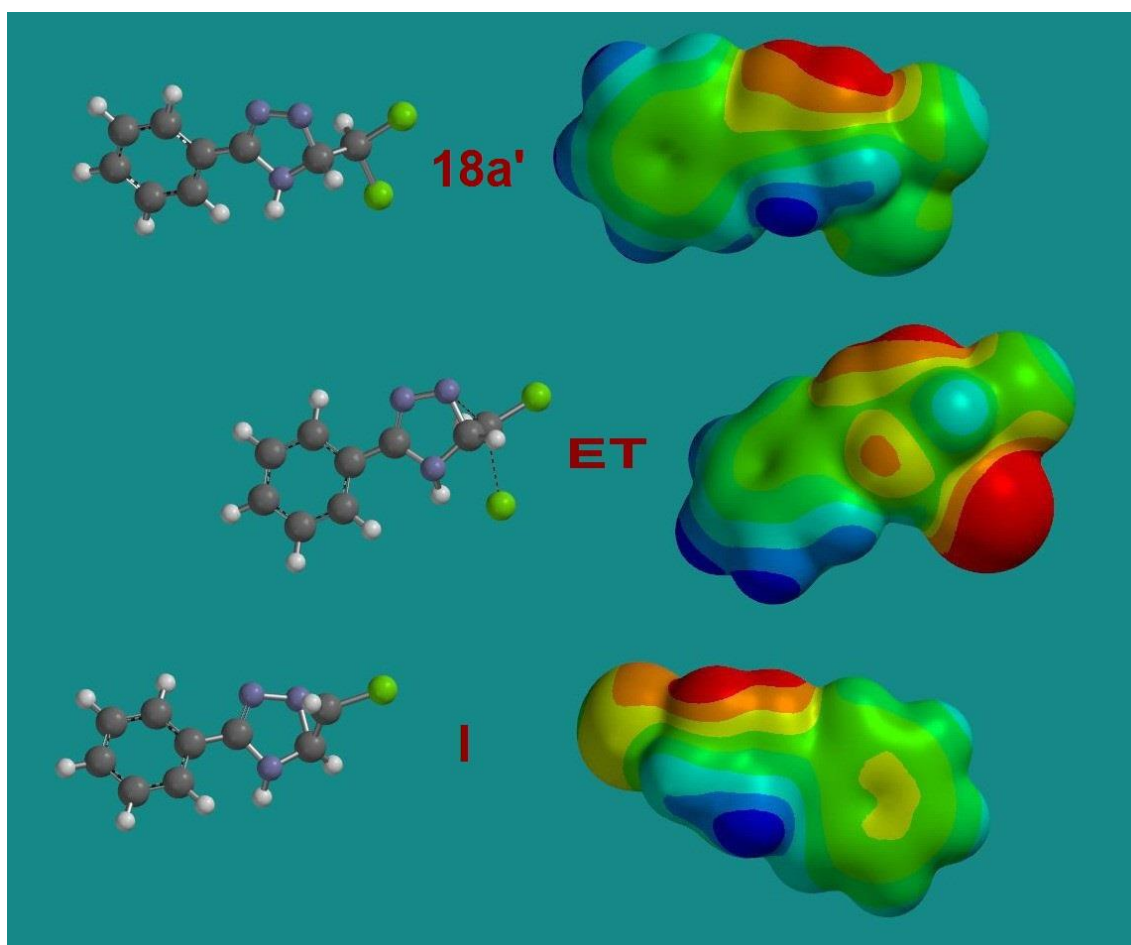


Figura 5.9 Estructuras optimizadas de la etapa **18a'** \rightarrow ET \rightarrow **I** y sus mapas de potencial electrostático

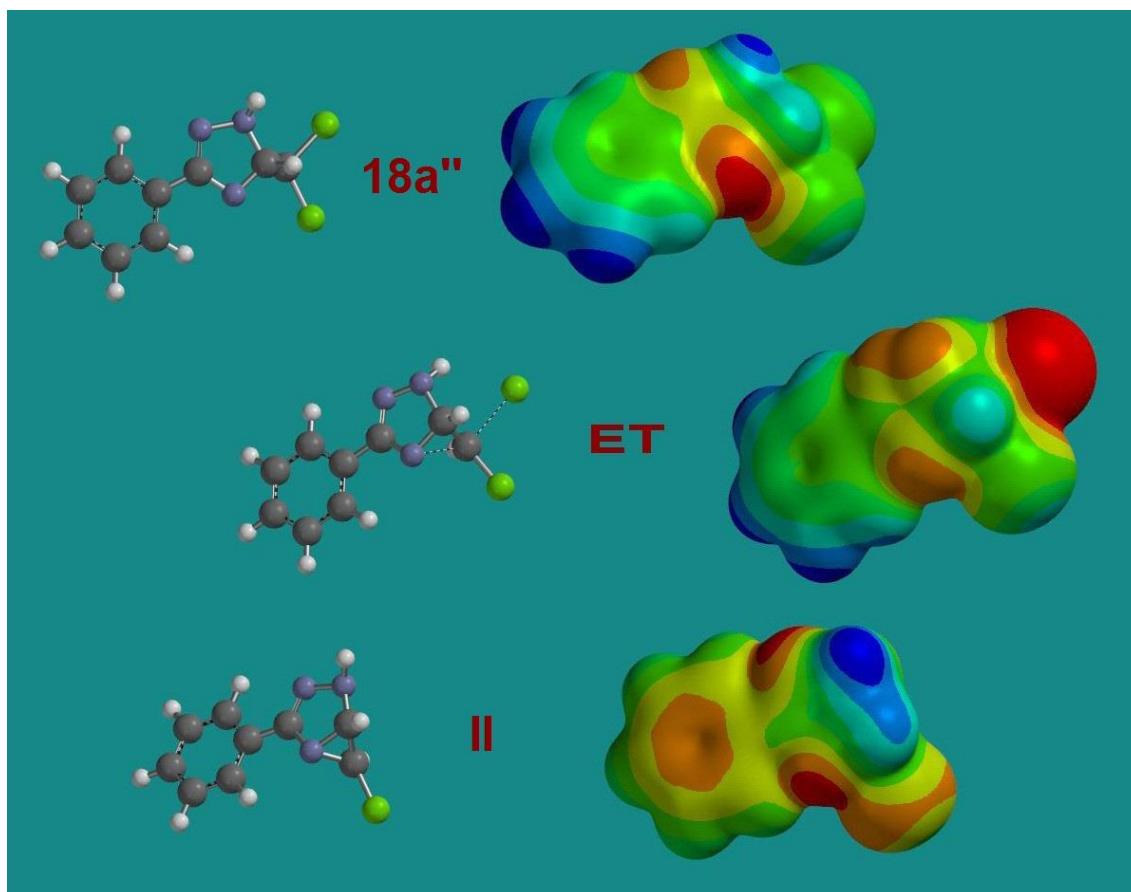


Figura 5.10 Estructuras optimizadas de la etapa $18a'' \rightarrow ET \rightarrow II$ y sus mapas de potencial electrostático

Estos dos H ácidos en **I** y **II** son susceptibles de una segunda desprotonación por el $t\text{-BuO}^-$, lo que lleva a la formación de las especies aniónicas **I'** y **II'** (esquema 5.16, pág. 356). El perfil distancia-energía de la interacción del $t\text{-BuO}^-$ con **I** y **II** se ilustra en las figuras 5.11 y 5.12. En ambos perfiles la disminución de energía es siempre continua sin mostrar la presencia de estados de transición, lo que evidencia el fuerte carácter ácido-base de las dos transformaciones. En esta segunda desprotonación, y al igual que ocurría durante la primera, cabe resaltar la gran disminución de energía que se produce por ambas rutas y que llevan a la formación de las especies aniónicas **I'** y **II'** (-43.4 y -38.8 kcal/mol respectivamente tomando como referencia la energía de los reactivos **I** y $t\text{-BuO}^-$ y **II** y $t\text{-BuO}^-$ en ausencia de interacción).

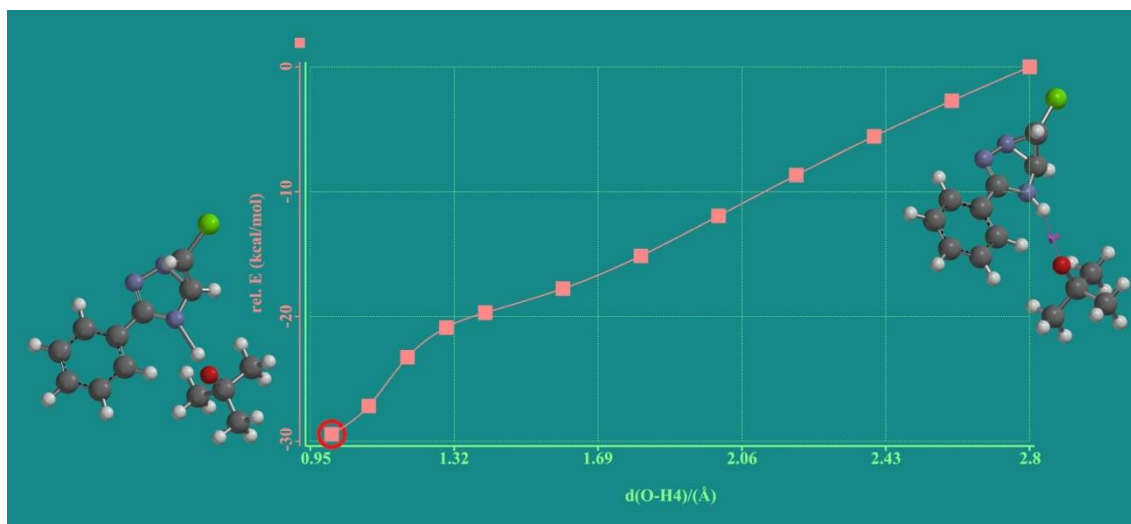


Figura 5.11 Perfil distancia-energía de la desprotonación del H-4 en I por la acción del $t\text{-BuO}^-$. En la estructura situada más a la izquierda la transferencia protónica es completa

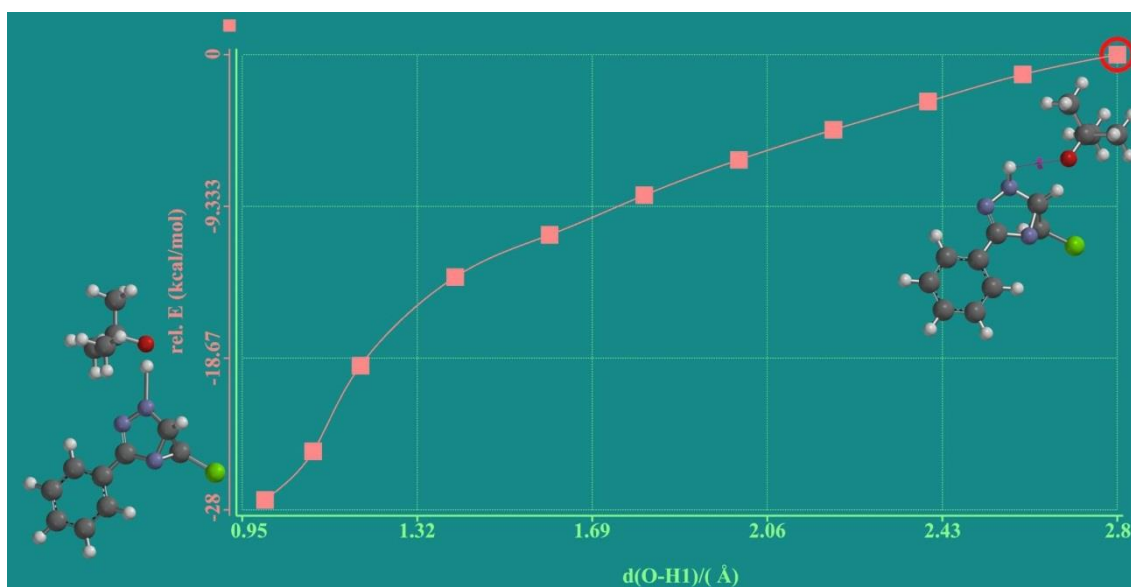


Figura 5.12 Perfil distancia-energía de la desprotonación del H-1 en II por la acción del $t\text{-BuO}^-$. En la estructura situada más a la izquierda la transferencia protónica es completa

En cualquier caso, las especies I' y II' soportan una gran tensión angular por la presencia de un anillo de tres miembros (al igual que ocurre con los intermedios I y II) por lo que cabe esperar que toda transformación que tenga por resultado la relajación de dicha tensión esté altamente favorecida. Esta disminución de tensión puede alcanzarse por la ruptura del enlace C-N que comparten el anillo trigonal y el anillo pentagonal. Este proceso causaría la salida de un átomo de Cl como anión Cl^- y llevaría a la expansión del anillo de cinco miembros convirtiéndolo en un anillo hexagonal

aromático lo que, sin duda, contribuye a un gran incremento de la estabilidad del sistema.

El estudio computacional lo hemos llevado a cabo determinando en primer lugar las estructuras de las especies que participan en los procesos de expansión $I' \rightarrow 21a + Cl^-$ y $II' \rightarrow 21a + Cl^-$ juntamente con los correspondientes estados de transición. Las estructuras optimizadas se muestran en la figura 5.13.

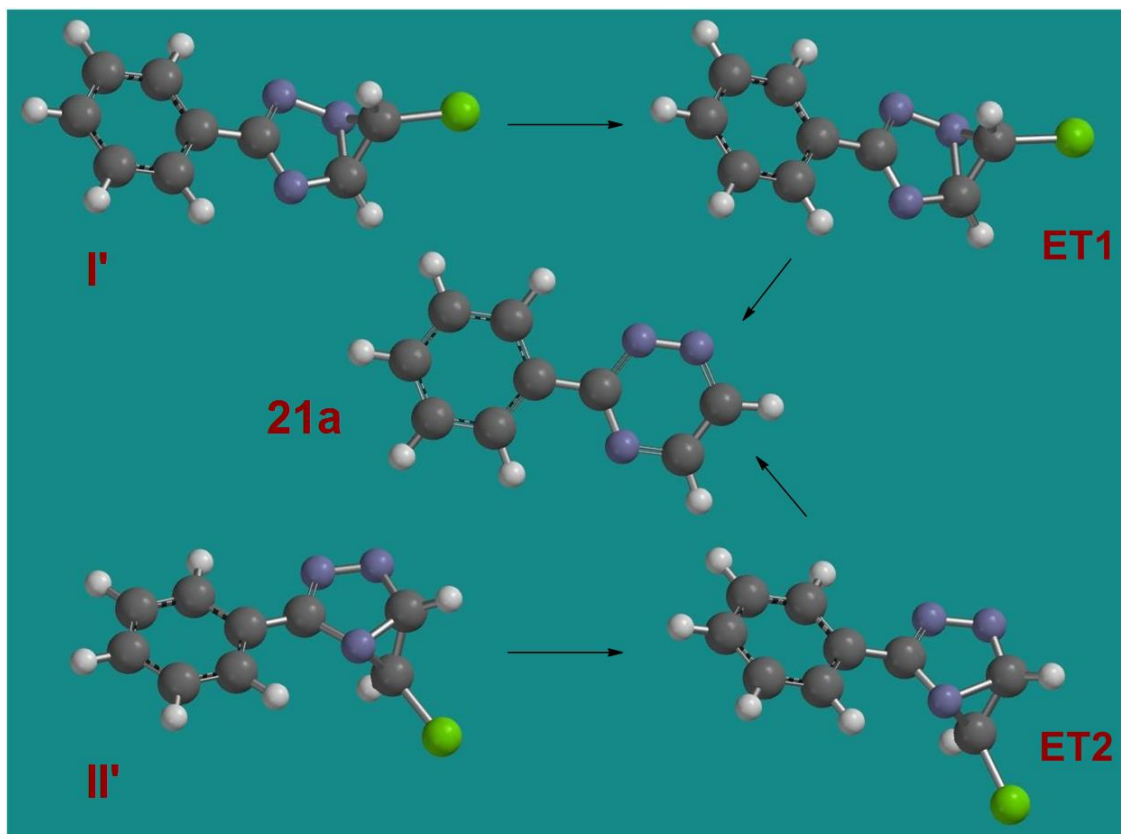


Figura 5.13 Estructuras optimizadas de las etapas que llevan a la expansión de anillo

Se observa que ambos ETs tienen estructuras parecidas a la de las especies de partida I' y II' , si bien resulta claro que el proceso de expansión ya ha comenzado pues en ET1 la distancia del enlace C-N común a ambos anillos se ha incrementado desde 1.554 Å hasta 1.705 Å, la variación del ángulo que forman los planos de ambos anillos ha sido $57.12^\circ \rightarrow 48.68^\circ$ (en busca de la planaridad que presenta el anillo hexagonal final), y la distancia del enlace C-Cl 1.836 Å \rightarrow 1.840 Å. Por su parte, en ET2 las variaciones de estos parámetros han sido también similares: 1.521 Å \rightarrow 1.696 Å, $59.74^\circ \rightarrow 48.74^\circ$, y 1.833 Å \rightarrow 1.847 Å. Obsérvese que en ambos procesos la separación del

átomo de Cl tiene lugar de forma más retardada que la progresión de la ruptura del enlace C–N y el avance del ángulo entre planos hacia la planaridad. Finalmente, las correspondientes energías de activación son muy bajas, 0.05 y 0.68 kcal/mol incluyendo correcciones ZPE. Como material suplementario se incluyen películas que muestran el movimiento de los átomos en torno a las estructuras de los estados de transición y que ilustran cómo tiene lugar el proceso de expansión del anillo.

Para alcanzar una mejor comprensión del proceso de expansión también hemos calculado los perfiles de energía de las correspondientes transformaciones utilizando dos coordenadas de reacción distintas: a) la distancia C–N del enlace común a los ciclos trigonal y pentagonal, que se incrementa conforme progresa la expansión; y b) el ángulo entre los planos de ambos ciclos, el cual disminuye al avanzar la transformación hacia el ciclo aromático hexagonal. Las gráficas obtenidas se muestran en las figuras 5.14 y 5.15 para el proceso de expansión que tiene lugar en la especie **I'**. Ambas gráficas son similares, y de hecho podríamos haber utilizado una sola gráfica 3D en la que apareciesen ambas coordenadas de reacción, pero por mayor claridad hemos presentado dos gráficas 2D. En todo caso, las figuras 5.14 y 5.15 revelan cómo el sistema aumenta su estabilidad al progresar la transformación, lo que se manifiesta en la gran caída en los valores de energía. Obsérvese también que, como se ha comentado anteriormente, la energía de activación es muy pequeña y apenas se aprecia su presencia en las figuras. En las gráficas también se incluyen las estructuras de **I'**, ET1, y la de una especie ya muy cercana al producto final. Si esta última especie se optimiza totalmente (eliminando las restricciones), evoluciona espontáneamente hacia el producto final **21a** al mismo tiempo que se produce la expulsión del Cl como anión Cl⁻.

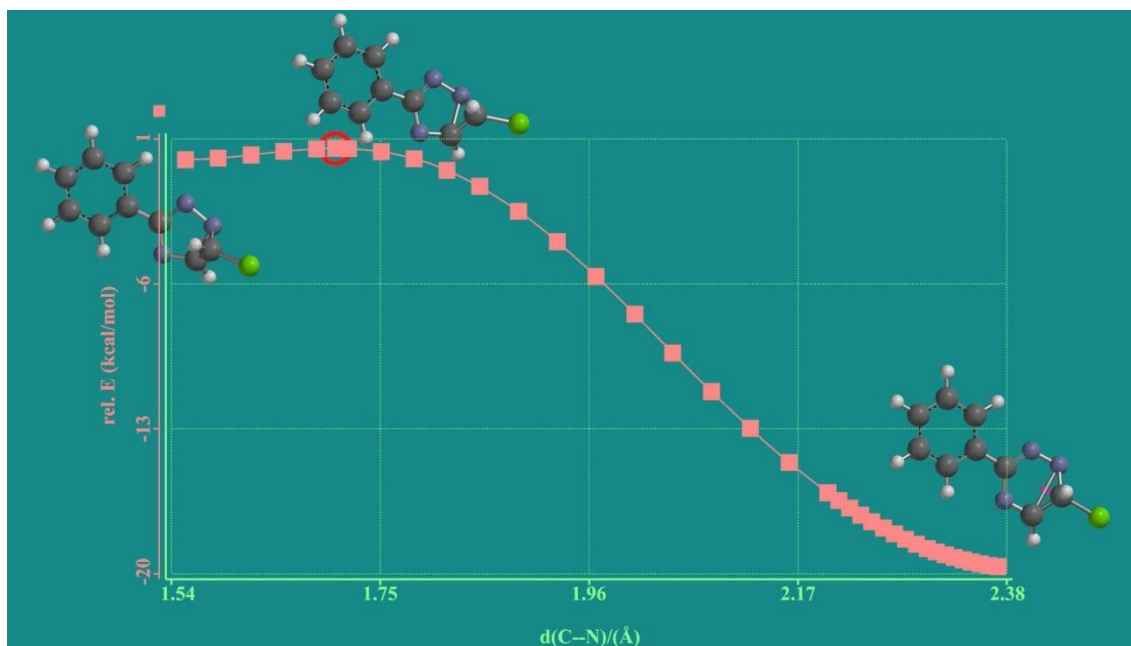


Figura 5.14 Perfil de energía del proceso de expansión del anillo pentagonal en **I'**. La coordenada de reacción es la distancia C-N común a los anillos trigonal y pentagonal

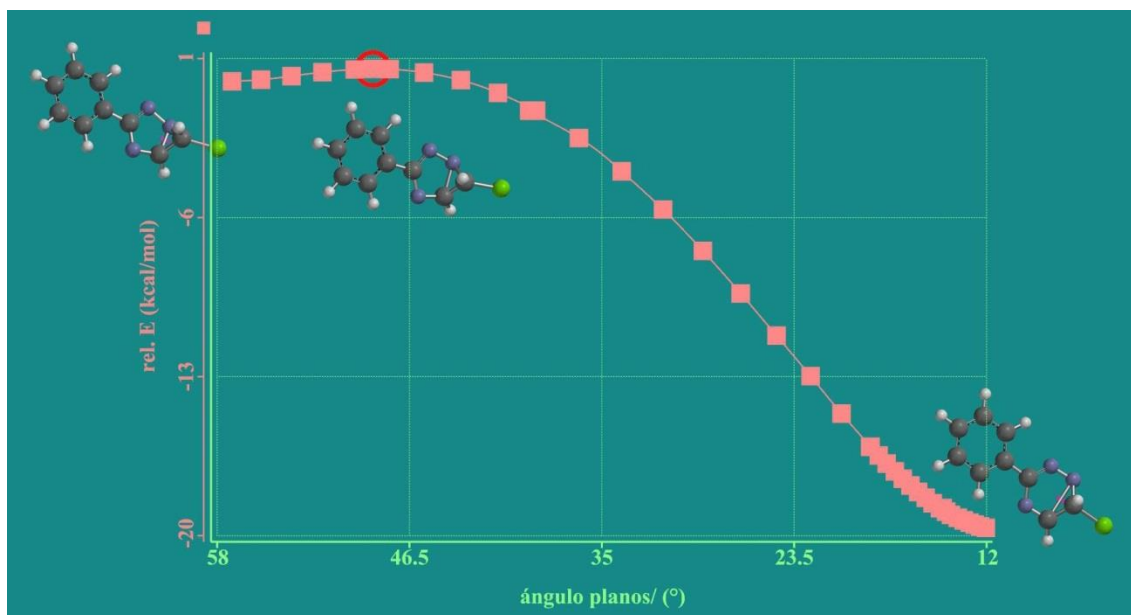


Figura 5.15 Perfil de energía del proceso de expansión del anillo pentagonal en **I'**. La coordenada de reacción es el ángulo entre los planos de los anillos trigonal y pentagonal

Los resultados correspondientes al proceso de expansión de la especie **II'** se muestran en las figuras 5.16 y 5.17 y son similares a los de la especie **I'**, aunque en este caso la presencia del ET con su energía de activación es más perceptible.

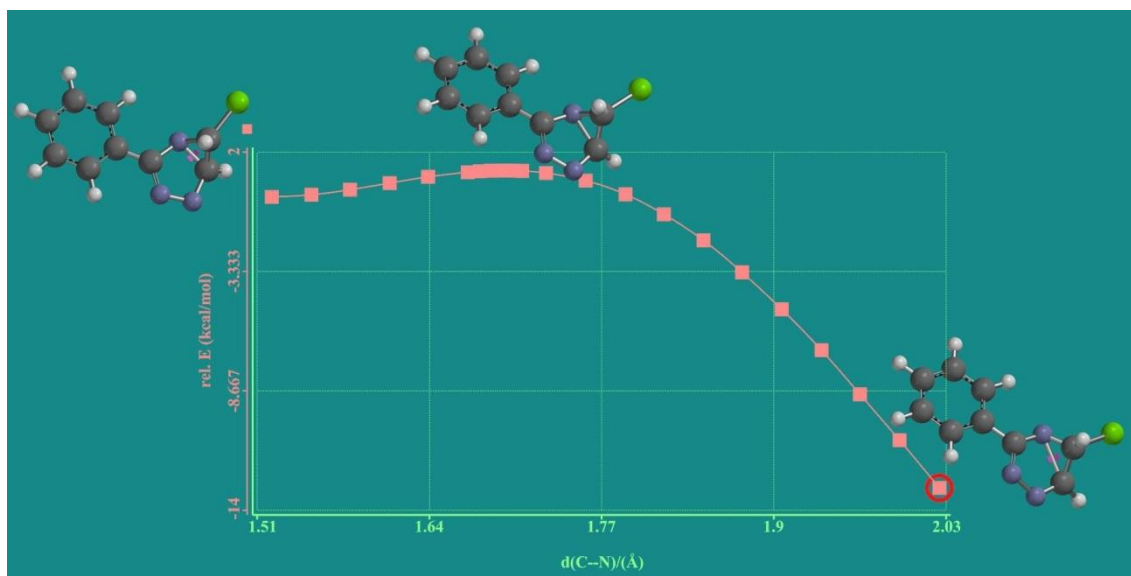


Figura 5.16 Perfil de energía del proceso de expansión del anillo pentagonal en II'. La coordenada de reacción es la distancia C–N común a los anillos trigonal y pentagonal

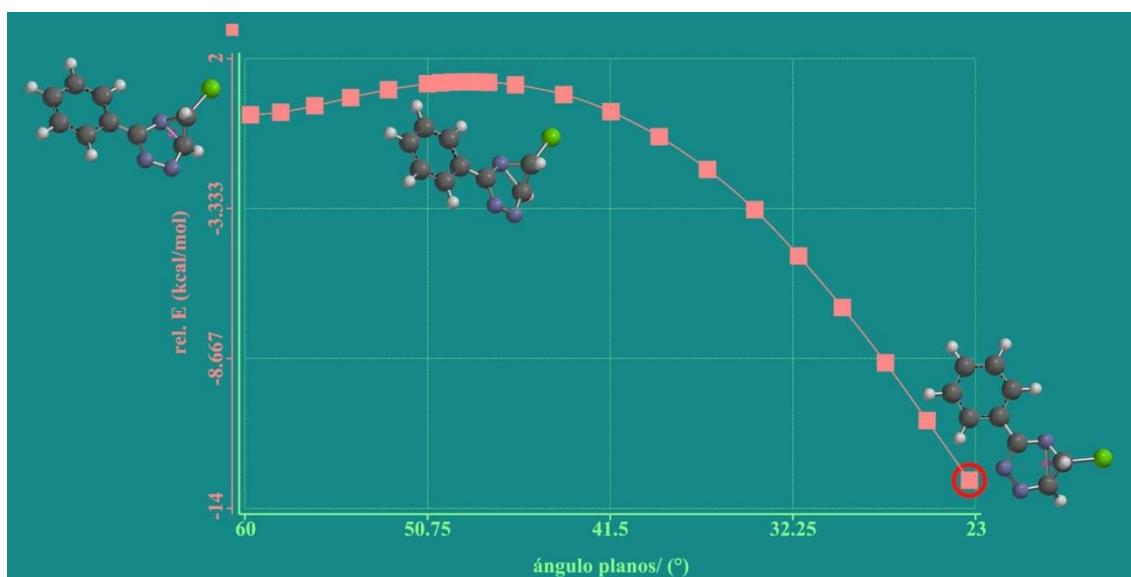


Figura 5.17 Perfil de energía del proceso de expansión del anillo pentagonal en II'. La coordenada de reacción es el ángulo entre los planos de los anillos trigonal y pentagonal

En la figura 5.18 se muestra un esquema que ilustra de forma resumida las principales conclusiones discutidas previamente para los dos mecanismos propuestos para la desprotonación de **18a**, para dar 3-fenil-1,2,4-triazina **21a** en presencia de una base fuerte. Esta transformación tiene lugar según la reacción global $\mathbf{18a} + 2\text{B}^- \rightarrow \mathbf{21a} + 2\text{BH} + 2\text{Cl}^-$, y se ha representado el balance energético de las especies más representativas de cada ruta frente a las respectivas coordenadas de reacción. Por simplicidad, el balance de energía se presenta como ΔE , y se refiere siempre a los

reactivos de partida. Por su parte, la coordenada de reacción representa simplemente el progreso de la transformación de los reactivos en productos. El valor calculado de ΔE para la anterior transformación es -105.4 kcal/mol. Si no tenemos en cuenta pequeñas contribuciones, este balance puede considerarse aproximadamente como el resultado de tres contribuciones principales: las dos desprotonaciones y el proceso de expansión del anillo pentagonal hasta su forma aromática hexagonal, cada una de ellas contribuyendo con un valor de ≈ 35 kcal/mol.

A la vista de este esquema resumen se desprende que las dos rutas propuestas son muy favorables energéticamente. Además, sus etapas individuales son también similares por lo que no es posible afirmar la preferencia de una ruta sobre la otra siendo lo más probable que ambos mecanismos contribuyan a la reacción global.

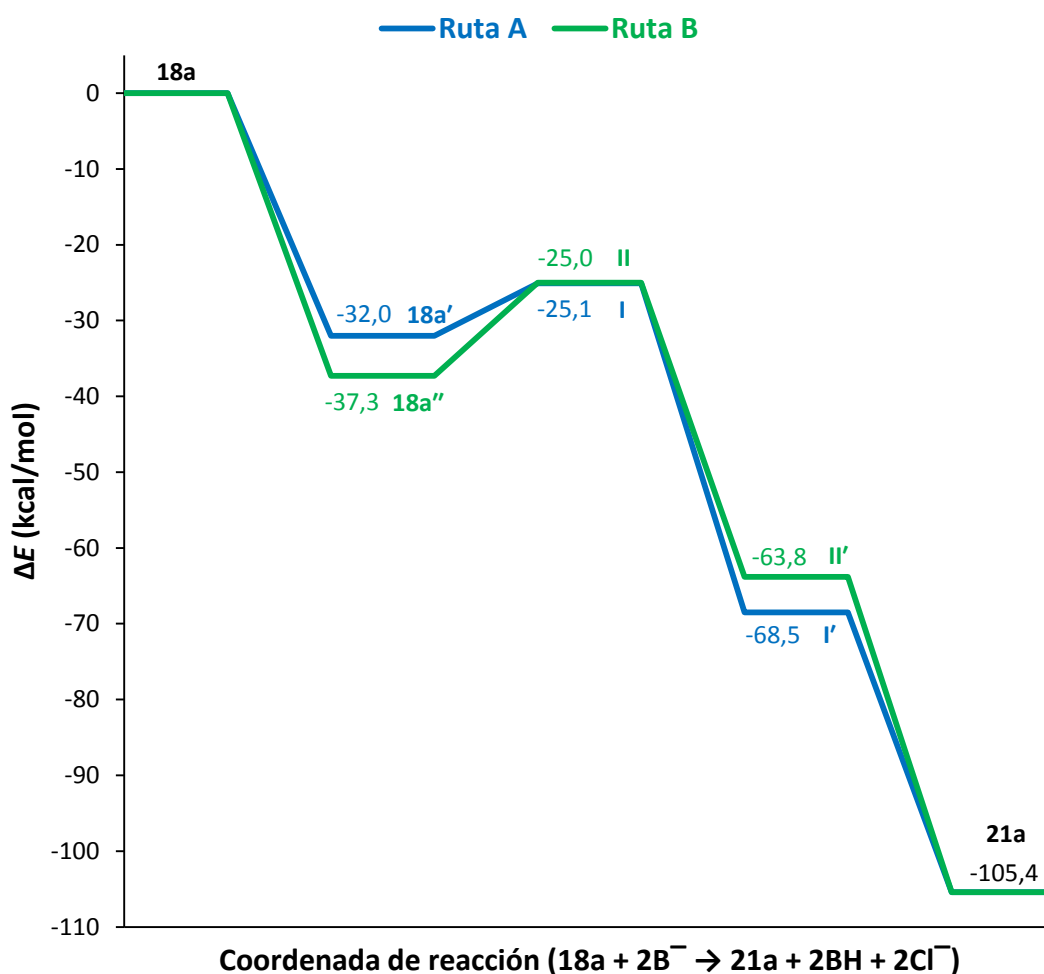
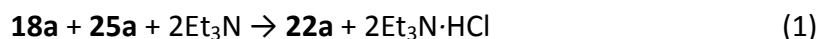


Figura 5.18 Perfiles de energía de la transformación $18a + 2B^- \rightarrow 21a + 2BH + 2Cl^-$ en función de sus coordenadas de reacción. ΔE = energías relativas (kcal/mol) respecto a los productos de partida. Las coordenadas de reacción son las distintas especies intermedias entre reactivos y productos. Sólo se muestran las especies más representativas.

5.3.2 REACCIÓN DE 5-DICLOROMETIL- Δ^2 -1,2,4-TRIAZOLINAS FRENTE A UNA BASE DÉBIL: CONVERSIÓN EN 5-DICLOROMETIL-1-(1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES

La estequiometría de la reacción global viene dada por:



Si comparamos esta reacción con la discutida previamente para la reacción de **18** en presencia de una base fuerte para dar los productos **21** por expansión de anillo (esquema 5.16, pág. 356), cabe preguntarse por qué en presencia de Et_3N no se produce también la conversión:



En la sección anterior vimos que en la primera etapa ocurriría una desprotonación de **18a** en la que intervendría la base implicada, bien $t\text{-BuO}^-$ o Et_3N . Sin embargo, mientras **18a** sí es ionizable por una base fuerte, como el anión $t\text{-BuO}^-$, no lo es por la base débil Et_3N , lo que se explica si consideramos los equilibrios ácido-base y los valores de las magnitudes termodinámicas que gobiernan estos equilibrios (ver esquema 5.23, pág. 362).

Una visión más completa del diferente comportamiento de **18a** frente a bases fuertes y débiles es proporcionada por los perfiles de energía en función de la distancia de interacción de **18a** con la base correspondiente. Las figuras 5.19 y 5.20 muestran un ejemplo de dichos perfiles y así, en el caso del $t\text{-BuO}^-$, el proceso de transferencia protónica va siempre acompañado por una disminución de energía hasta alcanzar un mínimo a $d_{\text{O-H}} = 1.007 \text{ \AA}$, que se corresponde con la formación de una nueva especie estable (transferencia protónica completa). Sin embargo, en el caso de la Et_3N (figura 5.20) el perfil es siempre creciente y no se observa la existencia de un mínimo local a un valor de $d_{\text{N-H}} \approx 1 \text{ \AA}$, que sería indicativo de haberse completado la transferencia protónica.

En este contexto, cabe aclarar que si bien en la figura 5.20 la estructura situada más a la izquierda sí parece indicar que ha tenido lugar la transferencia protónica a la

Et₃N, sin embargo el hecho de que dicha estructura esté situada en un máximo en vez de en un mínimo significa que tal especie revertiría el proceso de transferencia al eliminar la restricción impuesta a la distancia N-H (en la figura 5.20 se llegaría hasta la estructura localizada a $d_{N-H} = 2.193 \text{ \AA}$, que es una especie estabilizada por puente de hidrógeno pero sin transferencia protónica).

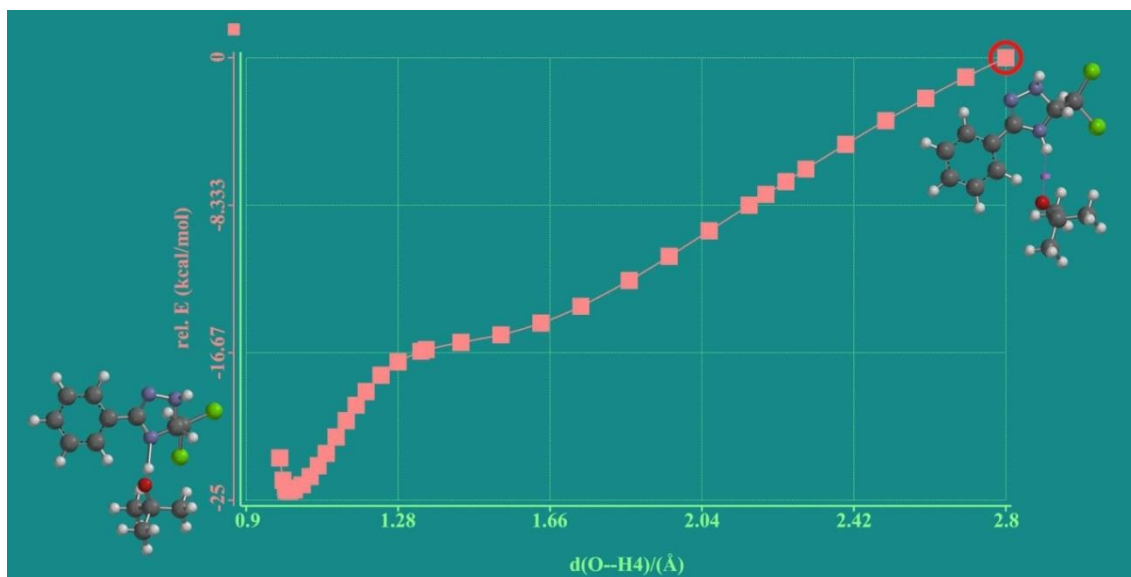


Figura 5.19 Perfil distancia-energía de la desprotonación del H-4 en **18a** por la acción del *t*-BuO⁻. En la estructura situada más a la izquierda la transferencia protónica es completa

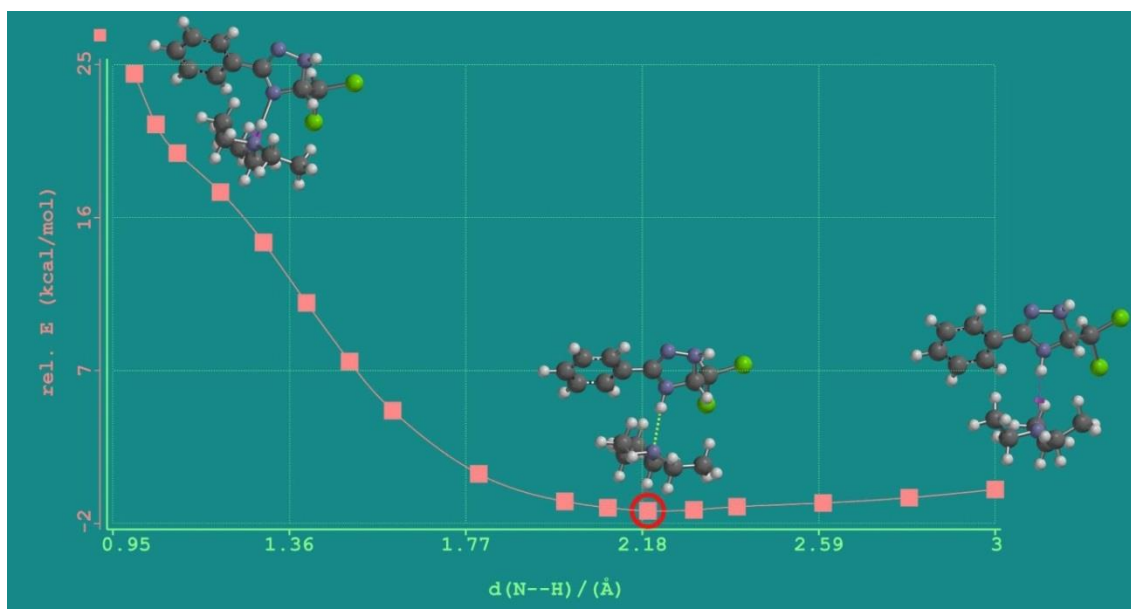


Figura 5.20 Perfil distancia-energía de la interacción del H-4 en **18a** con la Et₃N. Sin la restricción en la distancia N-H la estructura en el máximo revertiría a la estructura localizada en $d_{N-H} = 2.193 \text{ \AA}$ sin transferencia protónica

Estos resultados son consistentes con la formación de productos diferentes en función de que se utilice una base fuerte (esquema 5.16, pág. 356), o débil (esquema 5.21, pág. 361). En otras palabras, al ser la etapa de oxidación por aire lenta, la reacción de **18a** con una base fuerte desencadenaría rápidamente la desprotonación y pondría en marcha el proceso que llevaría a la formación de **21a**. Por el contrario, en el caso de no producirse la ionización inicial (por falta de fuerza de la base), la reacción de oxidación de **18a** por aire, aunque extremadamente lenta, llevaría a la formación de su forma oxidada **25a**.

La segunda etapa tras la oxidación sería la desprotonación de la especie oxidada **25a** por Et_3N para dar su forma aniónica **25a'**. Evidentemente, que esta ionización sea en realidad factible resulta crucial para que el proceso tenga lugar según el mecanismo propuesto, y más teniendo en cuenta el diferente comportamiento que frente a Et_3N presenta su forma no oxidada (ver figura 5.20). Para clarificar este punto hemos procedido a estudiar el perfil de energía de la interacción de **25a** con Et_3N , y los resultados obtenidos se muestran en la figura 5.21.

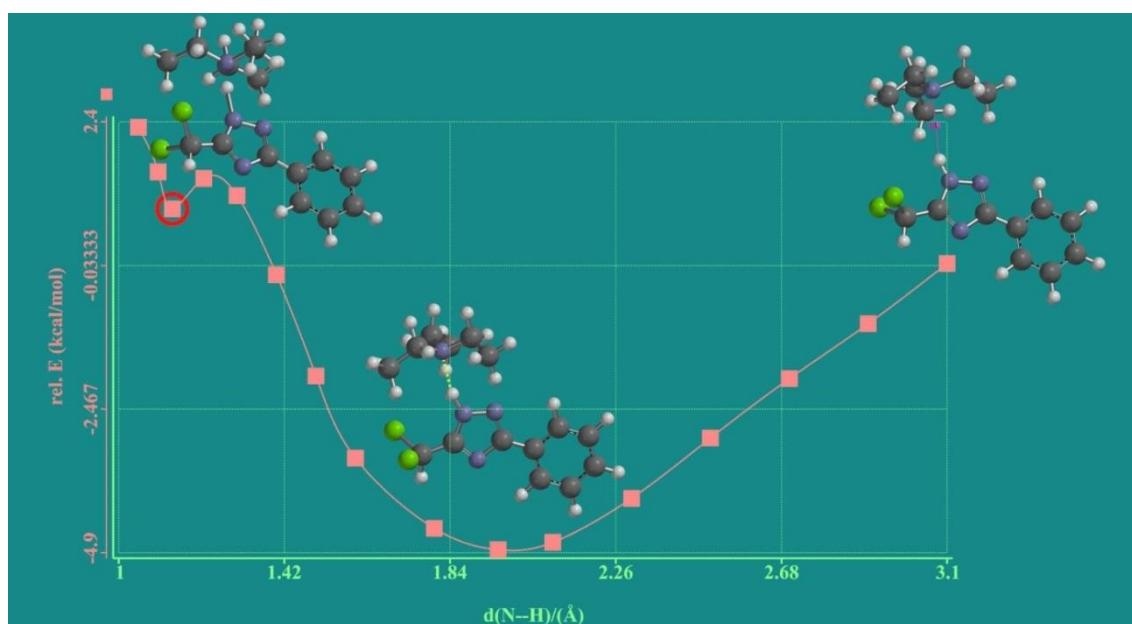


Figura 5.21 Perfil distancia-energía de la desprotonación de **25a** por Et_3N . La estructura situada más a la izquierda ($d_{\text{N-H}} = 1.136 \text{ \AA}$) corresponde al mínimo del perfil

El perfil de energía calculado confirma que, efectivamente, en este caso la desprotonación sí se ha producido pues dicho perfil es decreciente al aproximarse ambos reactivos, pasa por un mínimo a la distancia $d_{\text{N-H}} = 1.962 \text{ \AA}$ (corresponde a una

estructura estabilizada por formación de puente de hidrógeno). A continuación la energía se incrementa hasta llegar a un ET ($E_a = 5.4$ kcal/mol), para finalmente llegar a una estructura estable localizada en el mínimo que sigue al ET y donde la transferencia protónica ha tenido lugar (formación de las especies iónicas **25a'** y Et_3NH^+).

En la siguiente etapa del mecanismo se produciría el ataque por el anión **25a'** al grupo diclorometilo de otra molécula de **18a** para formar el intermedio **V**, proceso que va acompañado de la salida de un átomo de Cl como anión Cl^- (esquema 5.21, pág. 361). En la figura 5.22 se muestra el perfil de energía para esta reacción en función de la distancia de aproximación del correspondiente átomo de C en **18a** y del átomo de N en **25a'**. Partiendo de una distancia inicial $d_{\text{C-N}} = 4$ Å el perfil incrementa su energía hasta llegar al estado de transición ($E_a = 32.1$ kcal/mol). La estructura del ET revela que la separación de uno de los átomos de Cl del grupo diclorometilo ya ha comenzado ($d_{\text{C-Cl}(1)} = 1.732$ Å, $d_{\text{C-Cl}(2)} = 2.464$ Å). A partir de este estado se produce una disminución de la energía del sistema conforme la reacción progresa hacia la formación del intermedio **V**, al mismo tiempo que se hace cada vez mayor la separación del átomo de Cl(2) como anión $\text{Cl}(2)^-$.

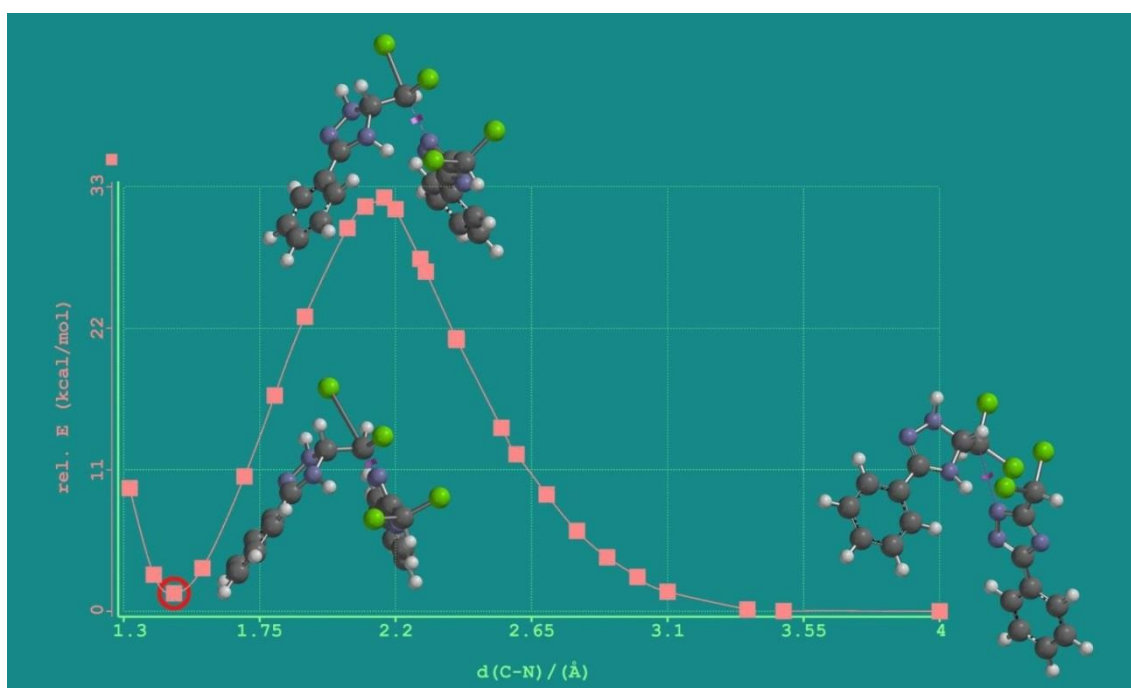


Figura 5.22 Perfil distancia-energía de la reacción de **25a'** y **18a**. En la estructura situada más a la izquierda se ha producido la formación de **V** y la salida del anión Cl^-

La figura 5.23 ilustra con más detalle estas características mostrando las estructuras representativas del progreso de la reacción con sus mapas de potencial electrostático.

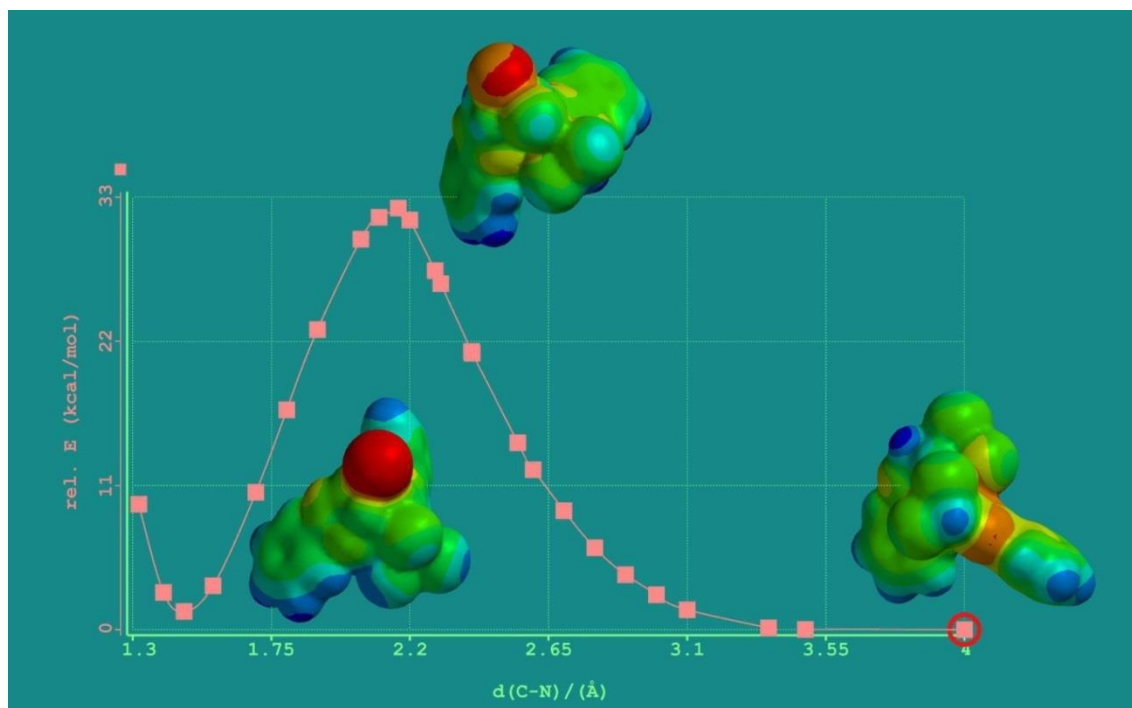


Figura 5.23 Perfil distancia-energía de la reacción de **25a'** y **18a**. Las estructuras están mostradas con su mapa de potencial electrostático

Las últimas etapas del mecanismo en el esquema 5.21 (pág. 361) consisten en una β -eliminación, en la que se separa HCl (que en presencia de Et_3N lo hace en forma de $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) dando lugar a un nuevo intermedio (**VI**) cuya aromatización por tautomería llevaría al producto final más estable **22a**.

Un esquema que ilustra de forma resumida las principales conclusiones que acabamos de discutir sobre el mecanismo propuesto para la conversión de **18a** en presencia de Et_3N para dar **22a** se muestra en la figura 5.24, donde se ha representado el balance energético de las especies más representativas frente a la coordenada de reacción. La reacción global de la transformación viene dada por $\mathbf{18a} + \mathbf{25a} + 2\text{Et}_3\text{N} \rightarrow \mathbf{22a} + 2\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$, y el balance de energía se presenta como ΔE y siempre se refiere a los reactivos de partida. Por su parte, la coordenada de reacción representa simplemente el progreso de la transformación de los reactivos en productos. El valor global de ΔE para la anterior transformación es -57.6 kcal/mol. A la vista de este esquema resumen

se observa que todas las etapas son energéticamente favorables, si bien alguna de ellas (la transformación de **25a'** + **18a** para dar el intermedio **V**, $E_a = 32.1$ kcal/mol), y posiblemente también la etapa de β -eliminación pasan por ETs con energías de activación relativamente elevadas.

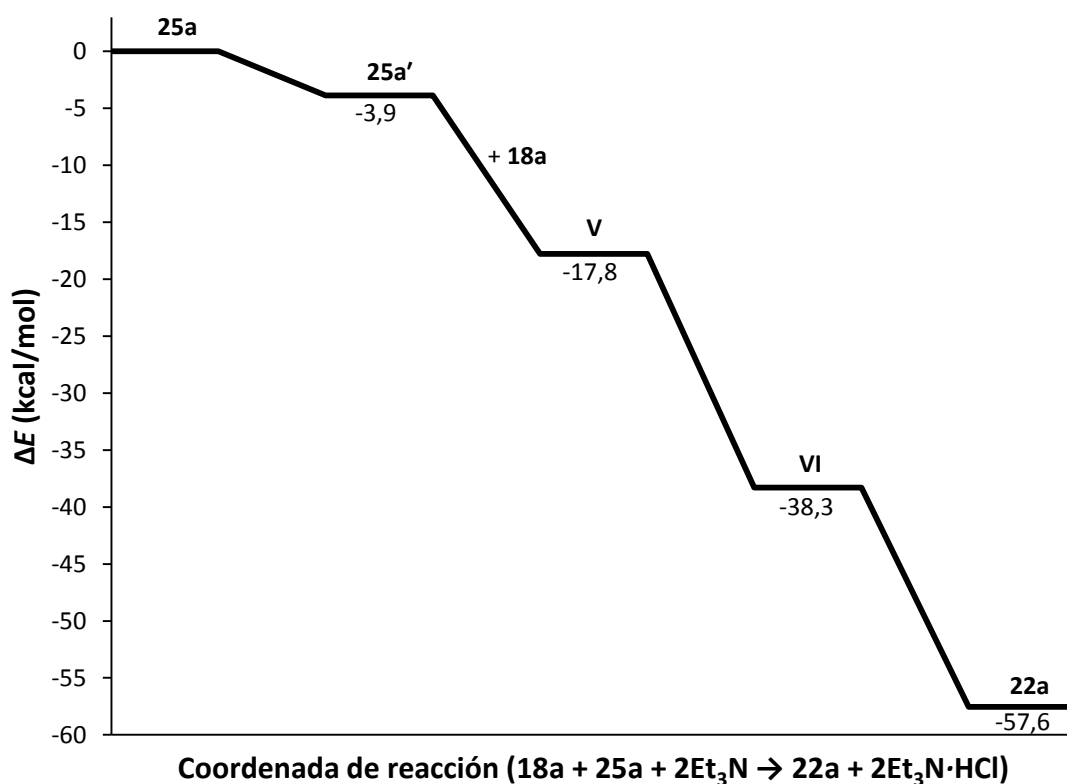


Figura 5.24 Perfil de energía de la transformación $18a + 25a + 2Et_3N \rightarrow 22a + 2Et_3N \cdot HCl$ en función de sus coordenadas de reacción. ΔE = energías relativas (kcal/mol) respecto a los productos de partida. Las coordenadas de reacción son las distintas especies intermedias entre reactantes y productos. Sólo se muestran las especies más representativas.

5.4 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS

5.4.1 3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS

En la figura 5.25 se indican los desplazamientos químicos junto con las constantes de acoplamiento en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 3-aril-1,2,4-triazinas **21a-f**.

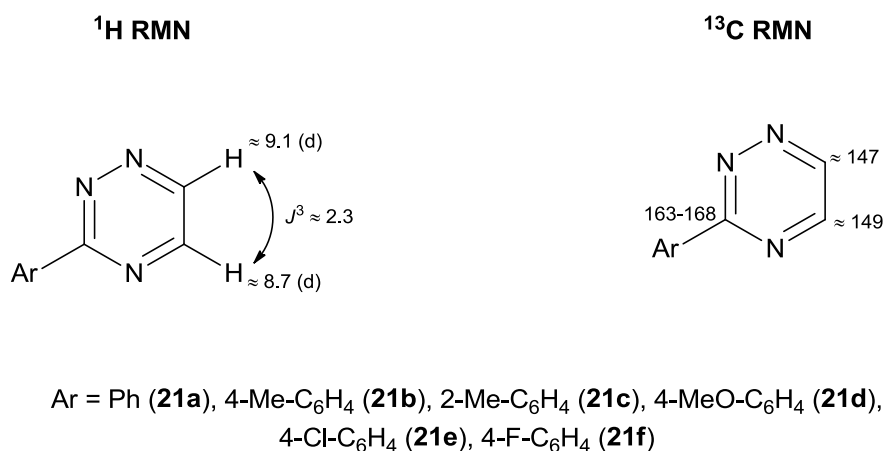


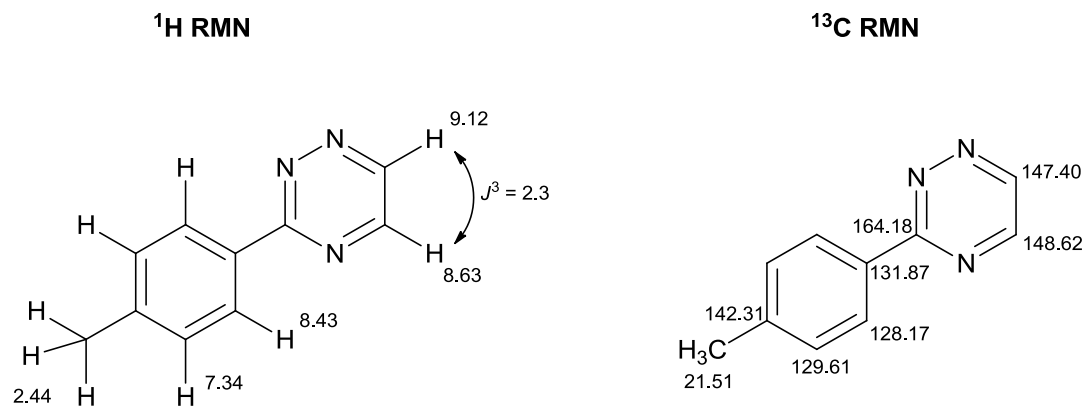
Figura 5.25 Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) característicos de **21a-f**

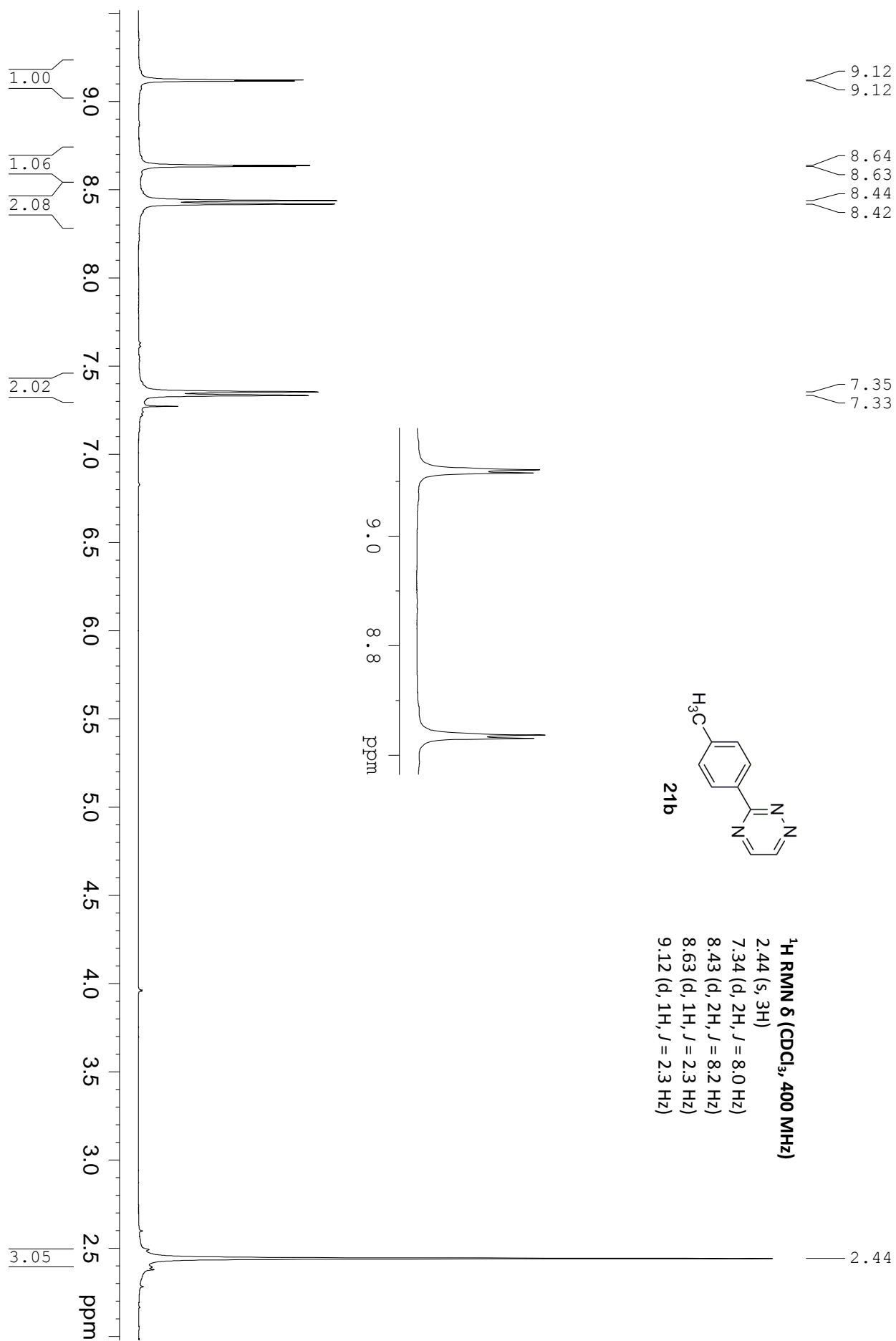
En los espectros de masas (ESI) se observa el ion $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos.

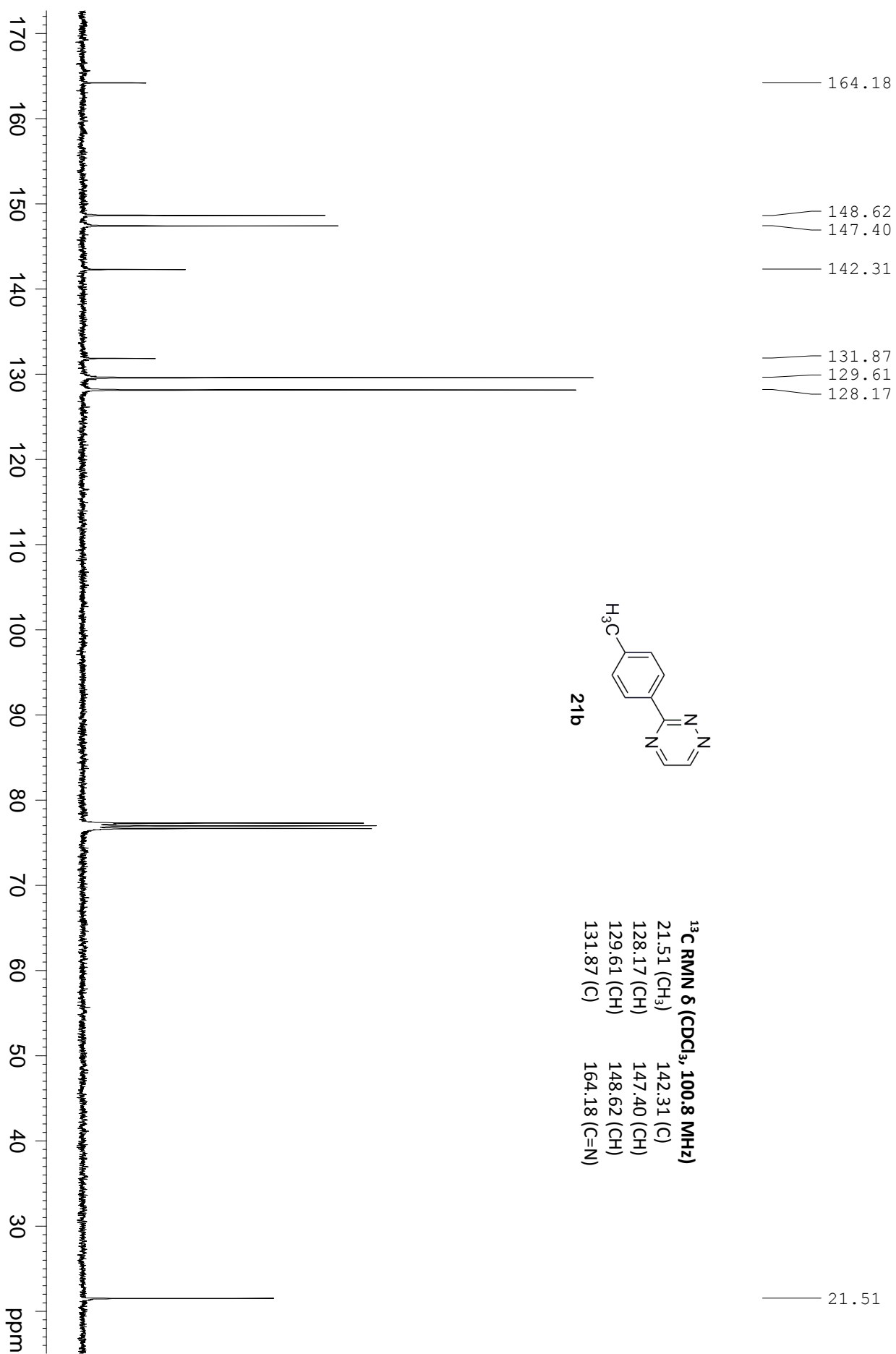
En los espectros de IR se observan las bandas características de los grupos C=N en el rango 1523-1608 cm^{-1} .

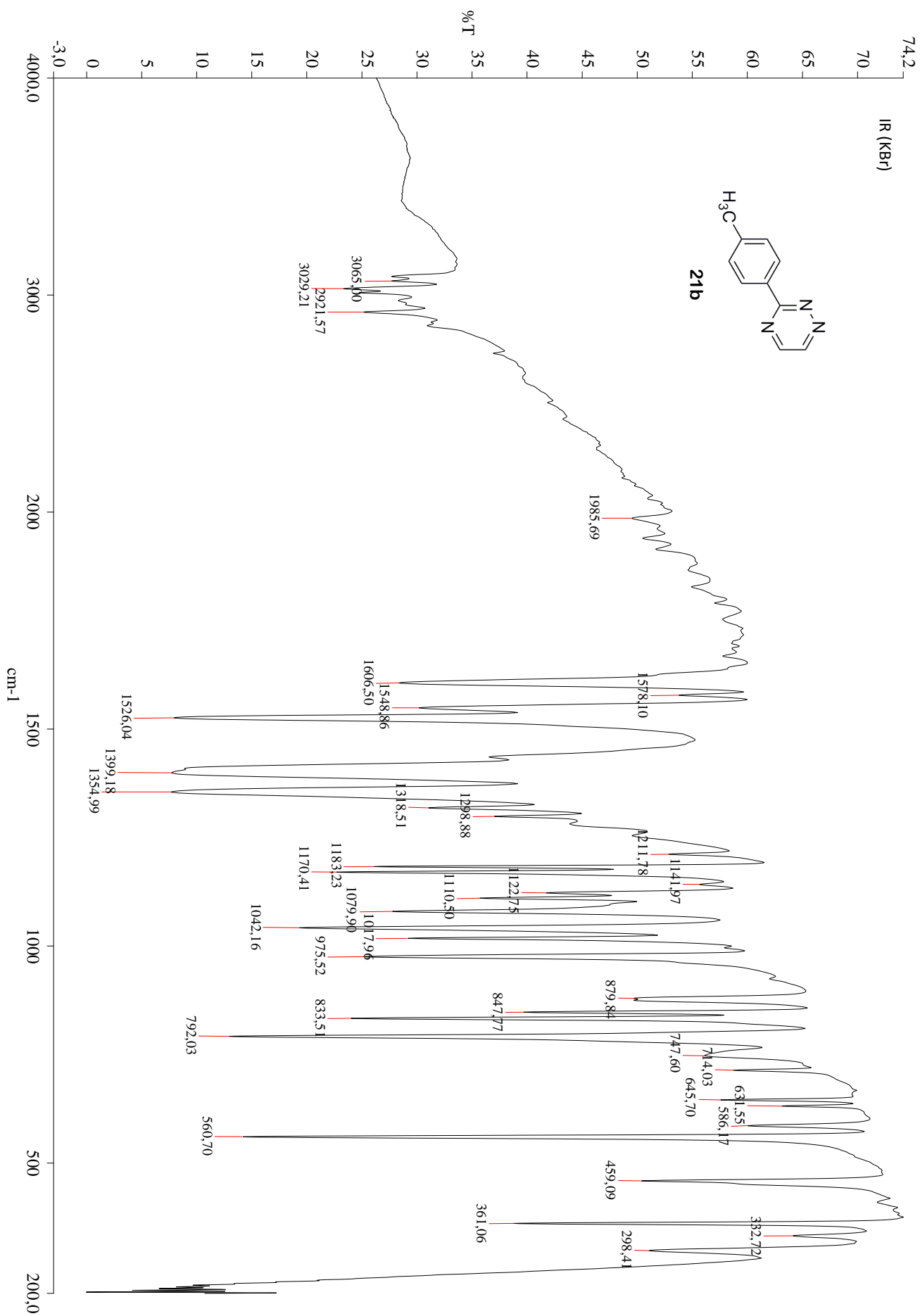
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **21a-f** se incluye en el apartado 5.8 (pág. 411).

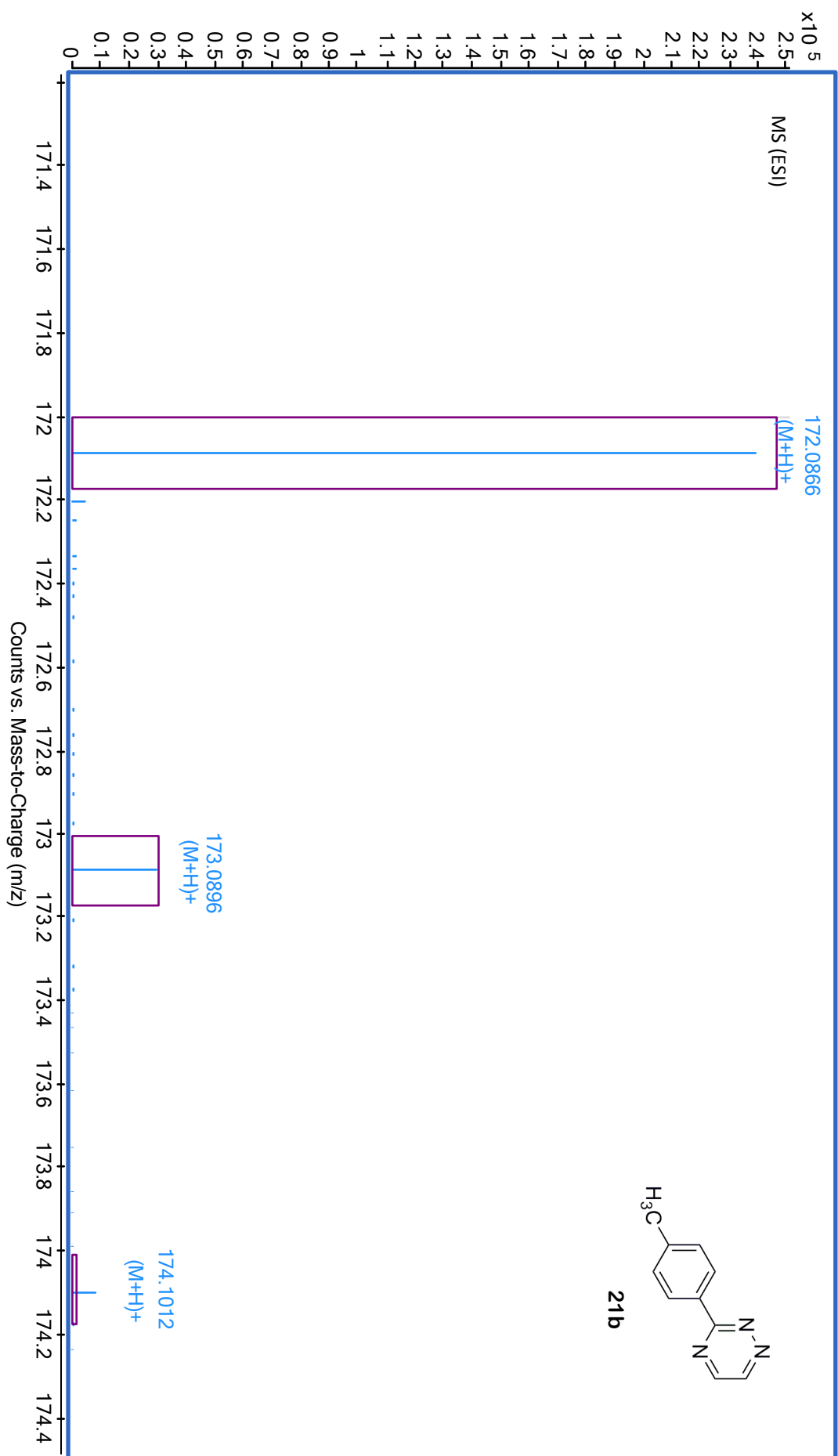
Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, masas e IR de 3-(4-metilfenil)-1,2,4-triazina **21b**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 5.26.











5.4.2 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES

En la figura 5.27 se indican los desplazamientos químicos característicos observados en los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de 5-diclorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f**.

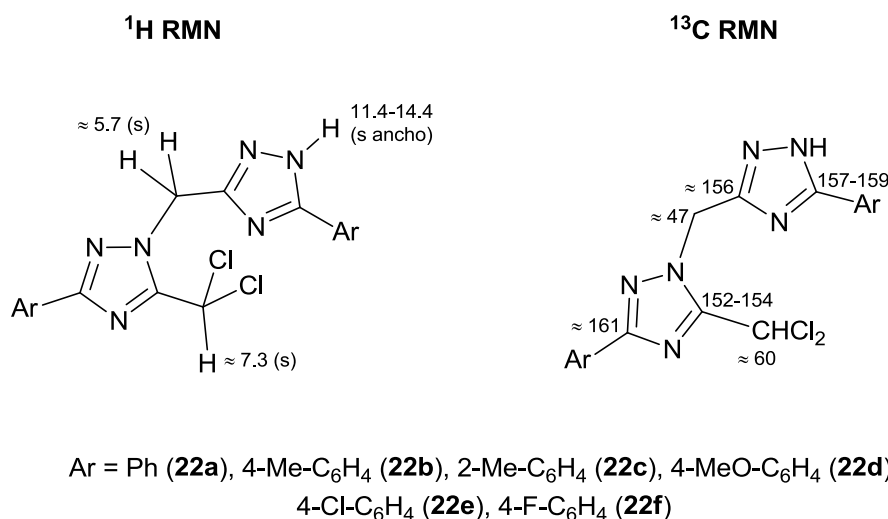


Figura 5.27 Desplazamientos químicos (ppm) característicos de **22a-f**

En los espectros de masas (ESI) se observa el $(\text{M}+\text{H})^+$ en todos los casos. El perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos dihalogenados.

En los espectros de IR se aprecia la banda característica del grupo N-H en el intervalo 3118-3178 cm^{-1} . También se observan las bandas características de los grupos C=N en el rango 1559-1618 cm^{-1} .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **22a-f** se incluye en el apartado 5.8 (pág. 412).

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de ^1H , ^{13}C RMN, HMQC, HMBC, masas e IR de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a**, cuyas asignaciones se especifican en la figura 5.28.

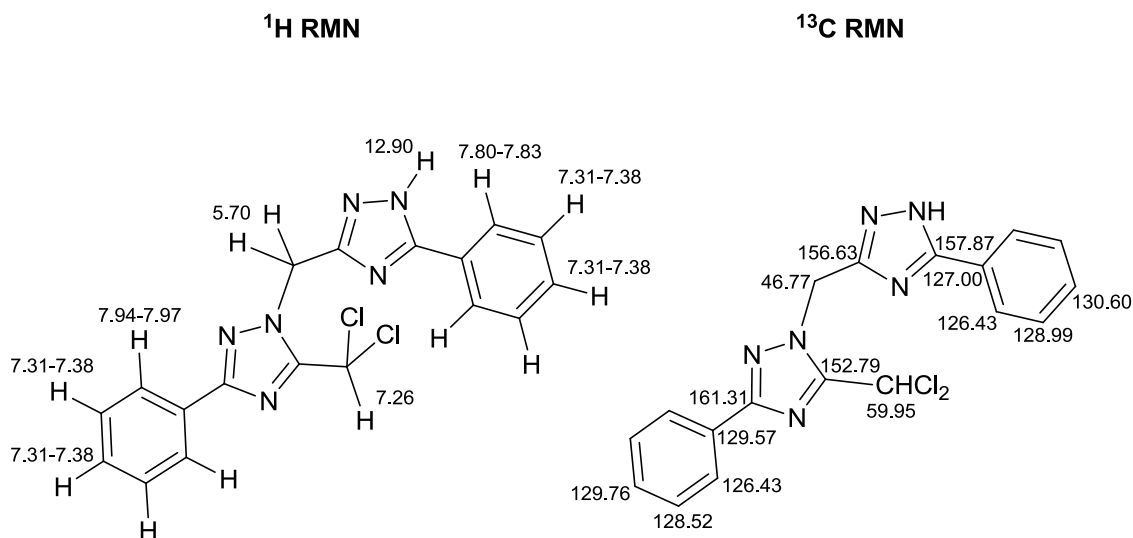
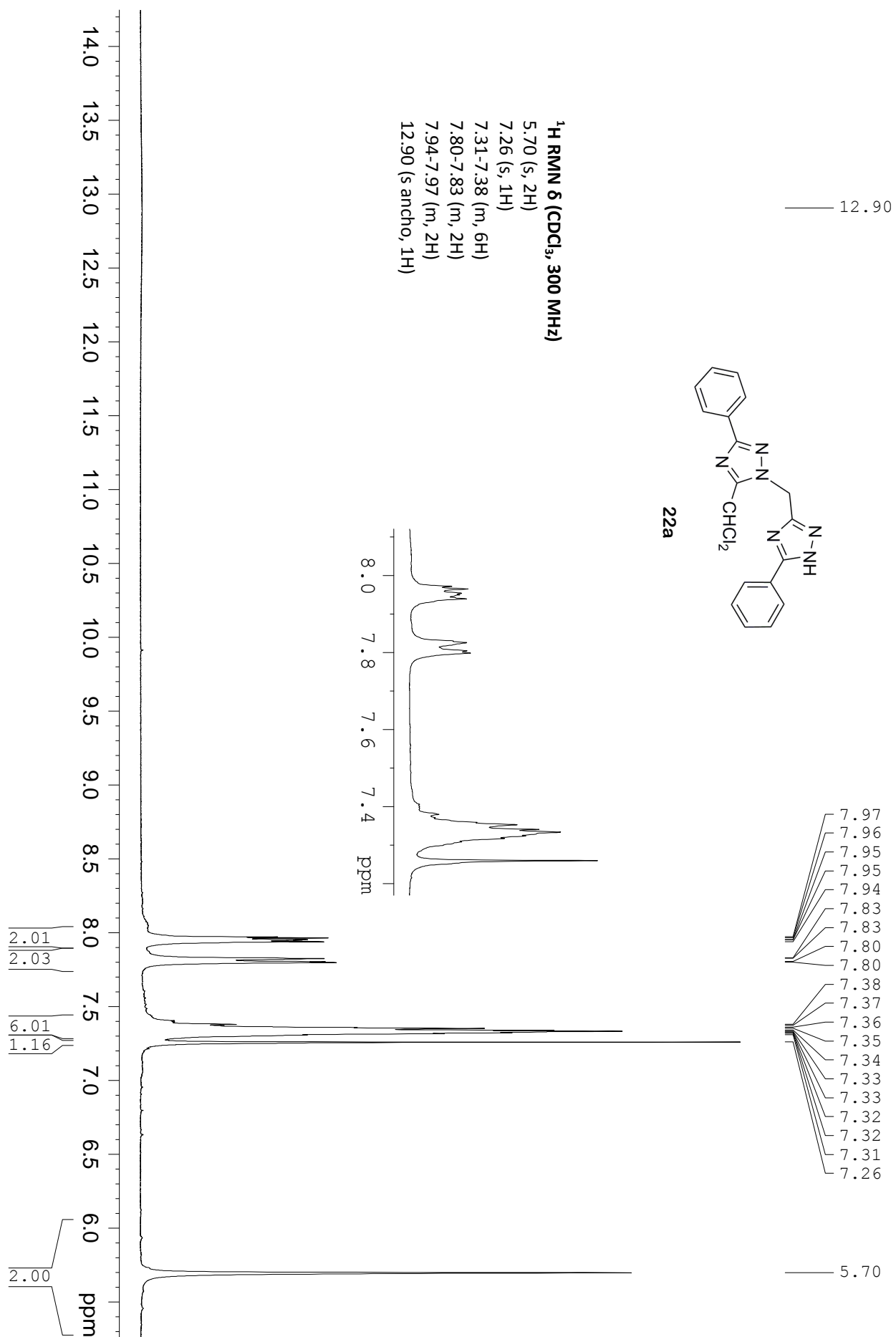
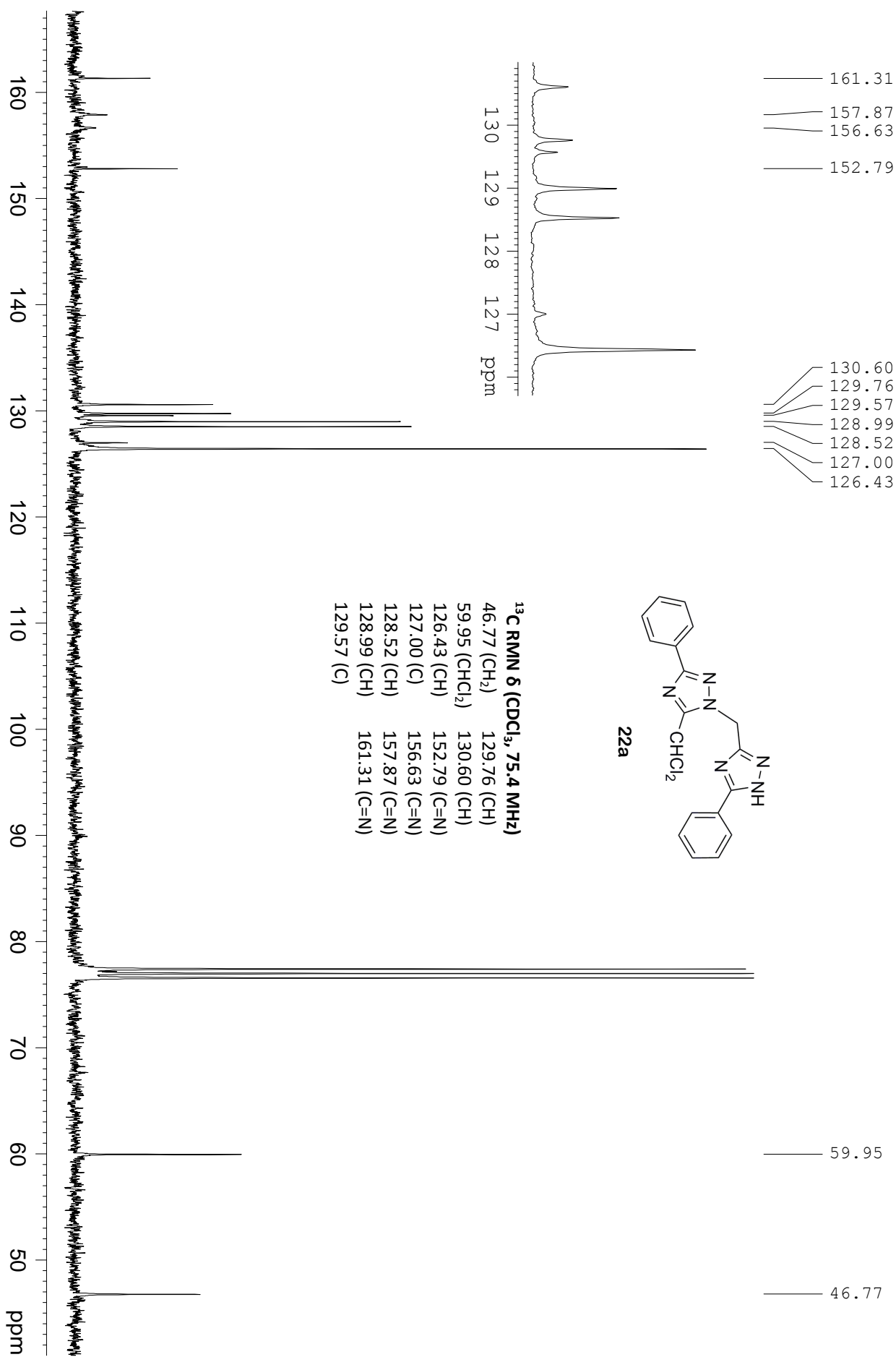
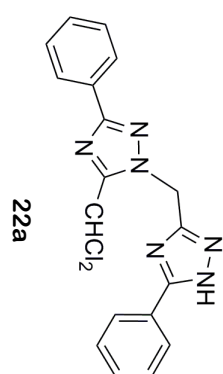
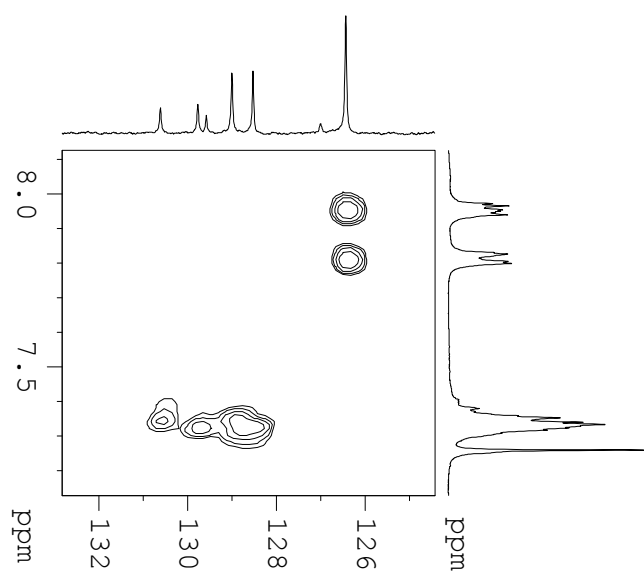
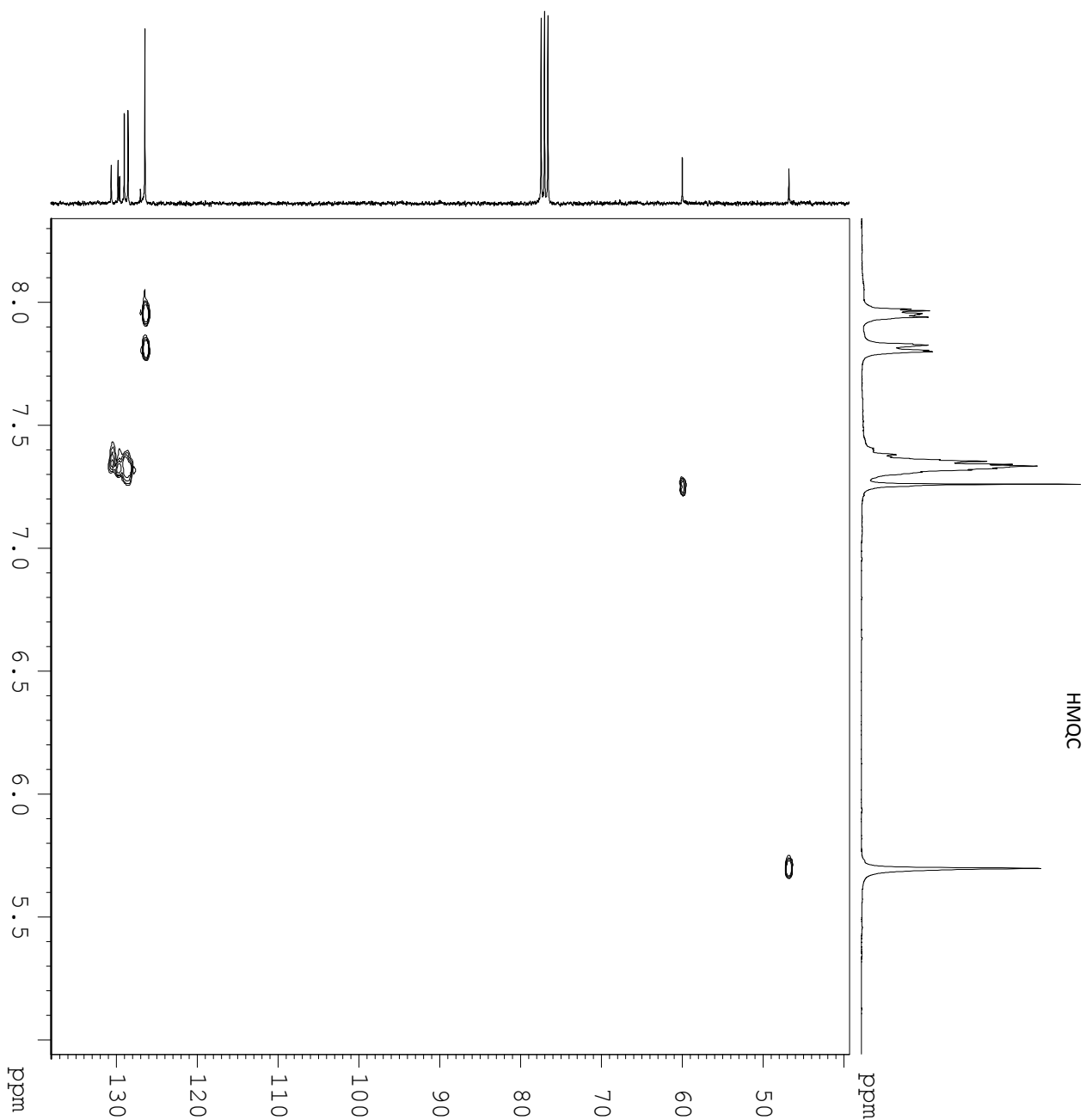
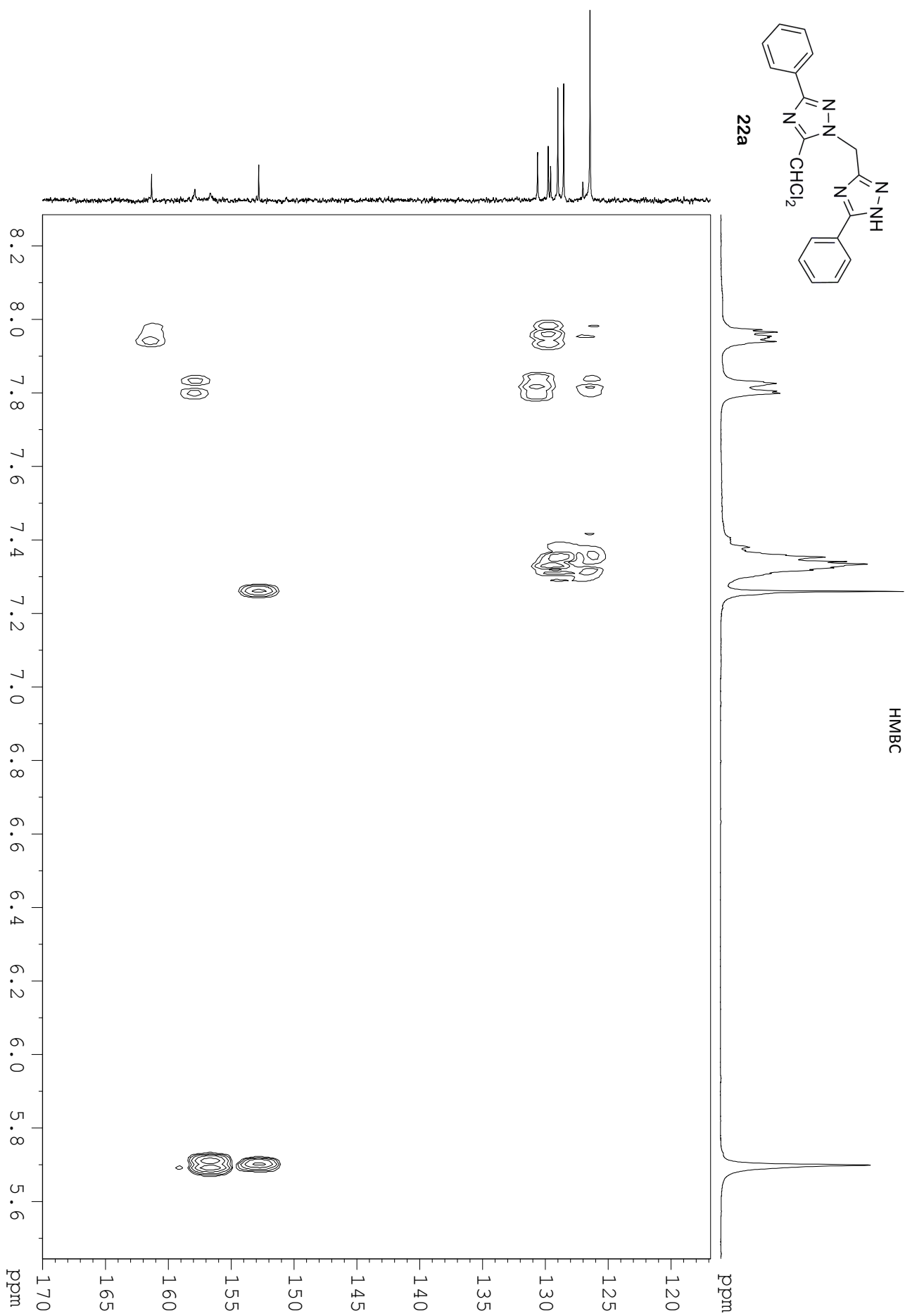


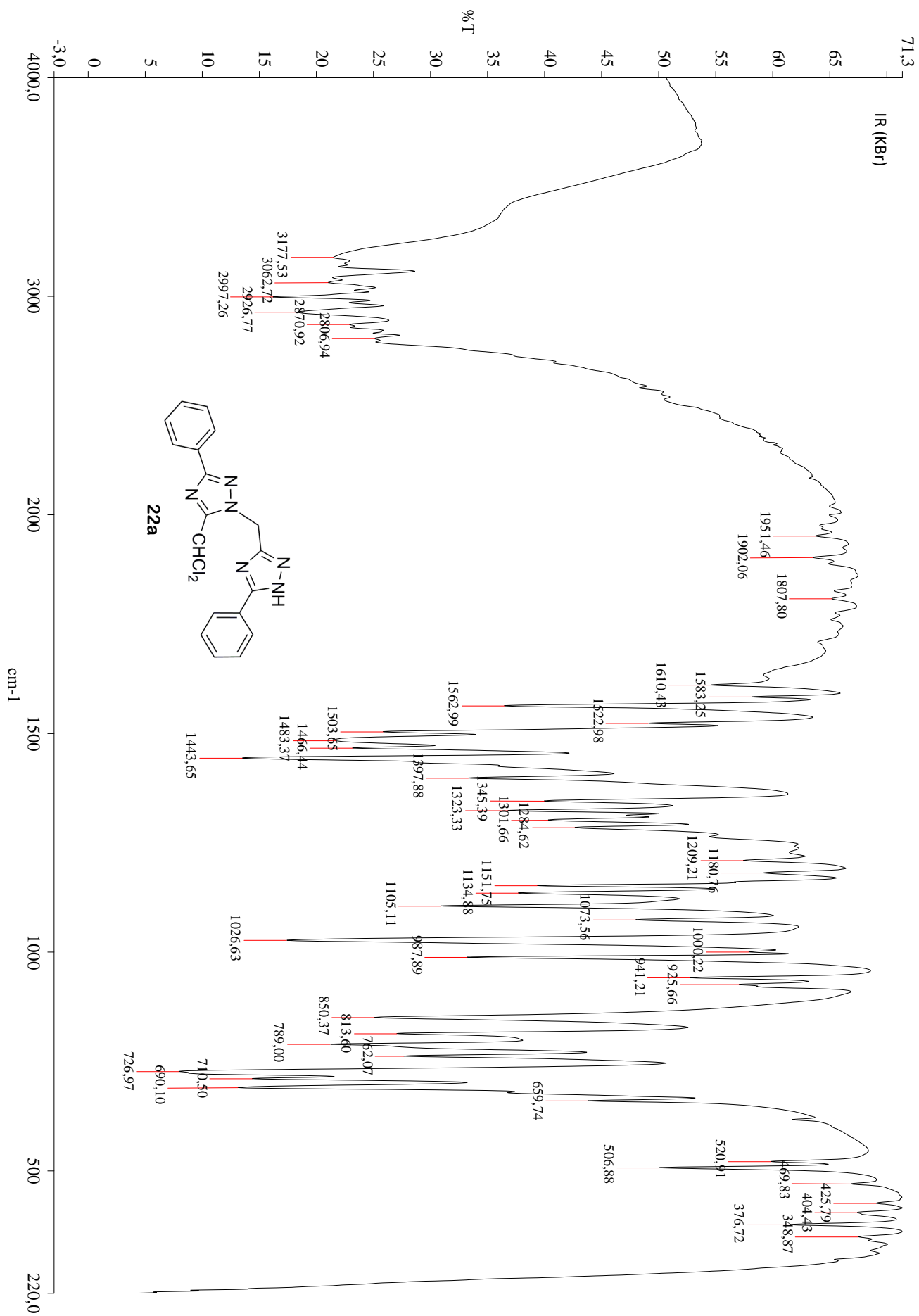
Figura 5.28 Asignaciones de ^1H y ^{13}C RMN de **22a** [δ (ppm)]

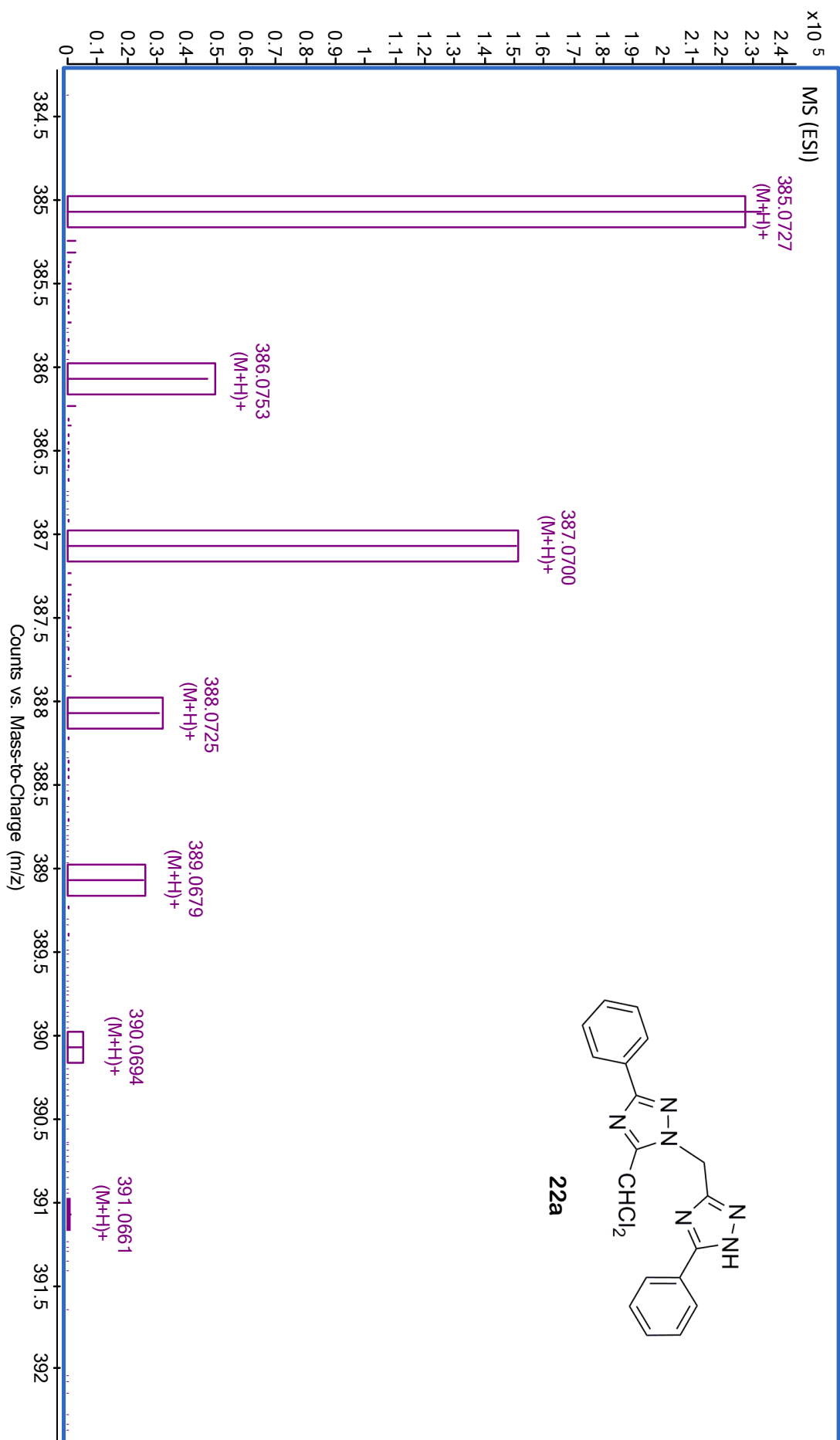












5.5 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL

La estructura y forma tautomérica de 5-diclorometil-1-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f** fue confirmada mediante el análisis cristalográfico por difracción de rayos X de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a** (figura 5.29).

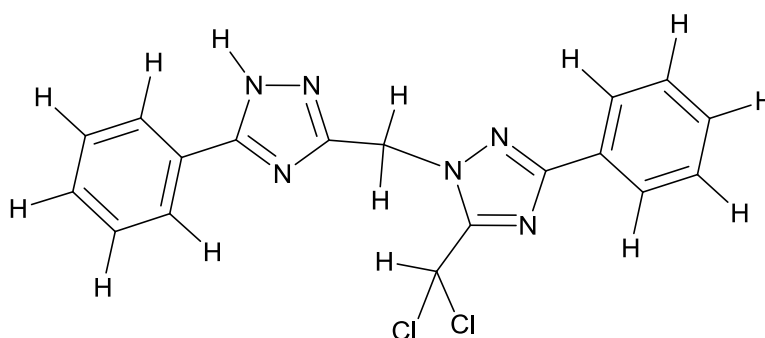
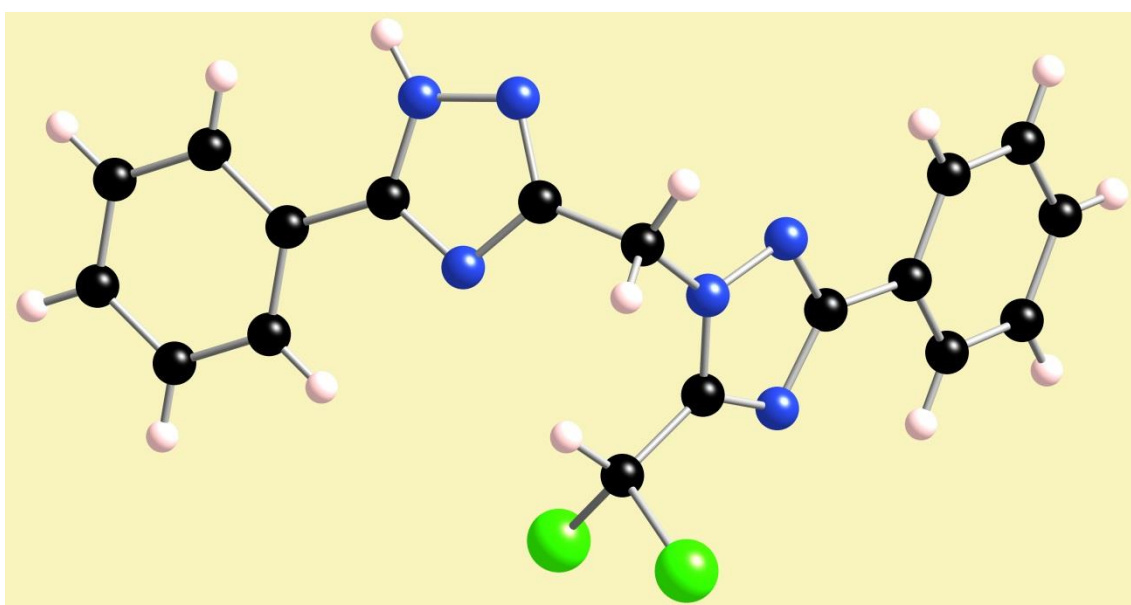


Figura 5.29 Estructura de rayos X de **22a**

La figura 5.30 muestra el sistema de numeración cristalográfico del compuesto **22a**, donde se incluyen las longitudes y ángulos de enlace más significativos.

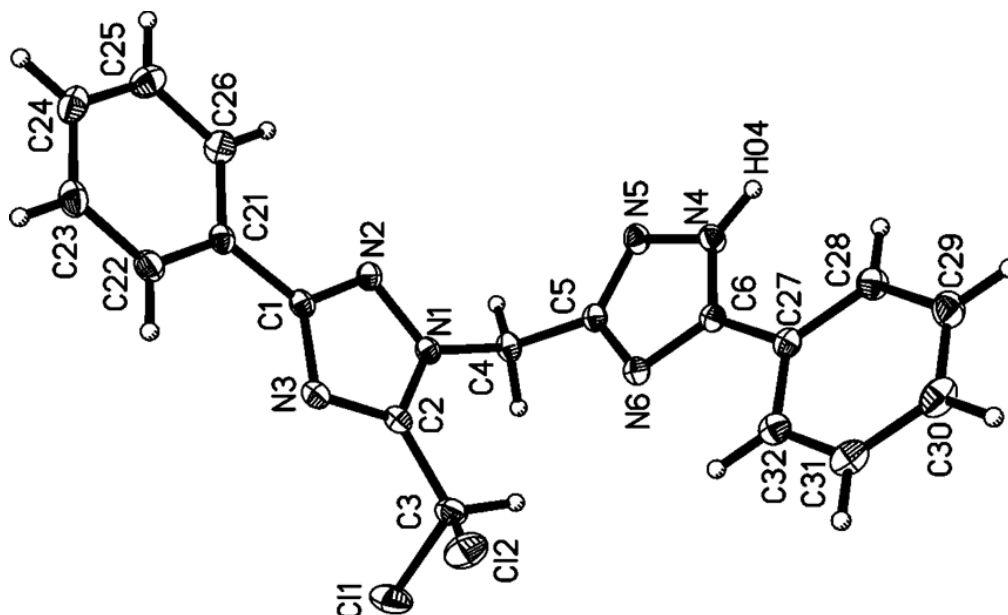


Figura 5.30 Sistema de numeración cristalográfico de **22a**

Longitudes (Å) y ángulos (°) de enlace significativos

C(1)-N(2)	1.3329	N(1)-C(2)-C(3)	122.22
C(1)-N(3)	1.3690	C(2)-C(3)-Cl(2)	111.21
C(2)-N(3)	1.3270	C(2)-C(3)-Cl(1)	109.59
C(2)-N(1)	1.3407	Cl(2)-C(3)-Cl(1)	110.76
C(2)-C(3)	1.4926	N(1)-C(4)-C(5)	111.08
C(3)-Cl(2)	1.7695	N(5)-C(5)-N(6)	115.30
C(3)-Cl(1)	1.7796	N(5)-C(5)-C(4)	122.49
C(4)-N(1)	1.4661	N(6)-C(5)-C(4)	122.20
C(4)-C(5)	1.4914	N(6)-C(6)-N(4)	109.68
C(5)-N(5)	1.3215	C(2)-N(1)-N(2)	109.93
C(5)-N(6)	1.3599	C(2)-N(1)-C(4)	129.90
C(6)-N(6)	1.3342	N(2)-N(1)-C(4)	120.16
C(6)-N(4)	1.3431	C(1)-N(2)-N(1)	102.86
N(1)-N(2)	1.3517	C(2)-N(3)-C(1)	102.70
N(4)-N(5)	1.3613	C(6)-N(4)-N(5)	110.32
N(2)-C(1)-N(3)	114.00	C(5)-N(5)-N(4)	102.04
N(3)-C(2)-N(1)	110.49	C(6)-N(6)-C(5)	102.66
N(3)-C(2)-C(3)	127.29		

En cuanto al empaquetamiento cristalino de **22a** (figura 5.31), se observa cómo las moléculas se encuentran enlazadas formando dímeros mediante puentes de hidrógeno intermoleculares C(4)-H(4)...N(5). A su vez, cada molécula presenta una interacción por puente de hidrógeno intramolecular C(3)-H(3)...N(6). Además, se refleja la inclusión de moléculas de disolvente de cristalización (isopropanol) en una relación 1:1. Éstas interactúan con las moléculas de **22a** mediante puentes de hidrógeno O(2)-H(2)...N(3) y N(4)-H(04)...O(2), dando lugar a una red tridimensional.

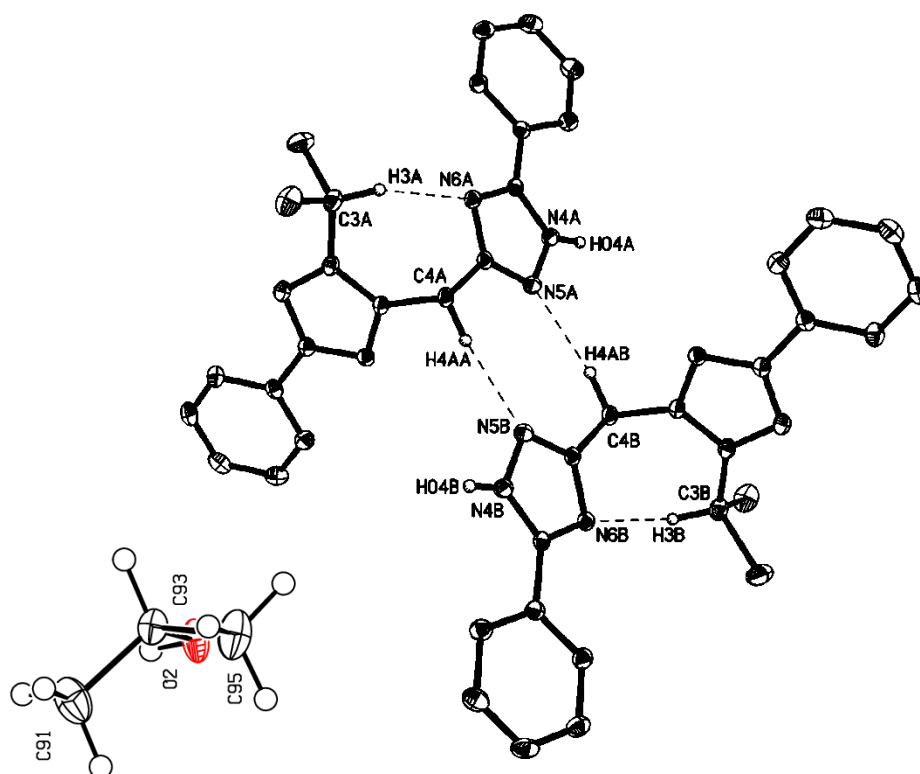


Figura 5.31 Empaquetamiento cristalino de **22a**

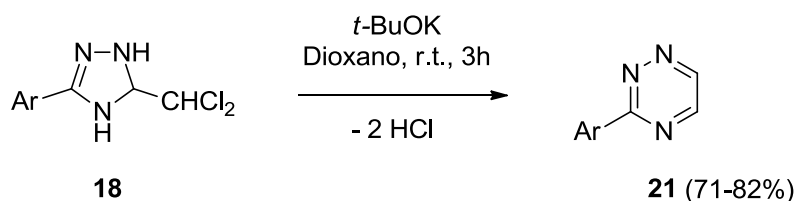
Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(3)-H(3)...N(6)	1.00	2.53	3.2586	129.9
C(4)-H(4A)...N(5)	0.99	2.59	3.5066	154.5
O(2)-H(2)...N(3)	0.84	2.09	2.9177	168.7
N(4)-H(04)...O(2)	0.90	1.86	2.7579	172.6

La colección completa de parámetros cristalográficos del compuesto **22a** se incluye en el apartado 5.6.4 (pág. 401).

5.6 EXPERIMENTAL

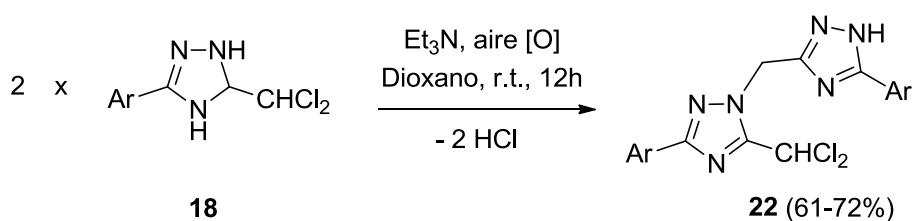
5.6.1 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS



Ar = Ph (**21a**), 4-Me-C₆H₄ (**21b**), 2-Me-C₆H₄ (**21c**), 4-MeO-C₆H₄ (**21d**),
4-Cl-C₆H₄ (**21e**), 4-F-C₆H₄ (**21f**)

A una disolución de la correspondiente 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18** (9.3 mmol) en dioxano seco (40 mL) se adicionó, en pequeñas porciones, *tert*-butóxido potásico (28.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con agua (25 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó (en los casos **21c** y **21f** se obtuvo un aceite que se extrajo con éter etílico (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó el disolvente a vacío). La cristalización (cromatografía en columna en los casos **21c** y **21f**) de los correspondientes productos posibilitó aislar 1,2,4-triazinas **21a-f** con buenos rendimientos (71-82%, Rdto. promedio = 77%) y elevada pureza (tabla 5.2, pág. 408).

5.6.2 PREPARACIÓN “ONE-POT” DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES

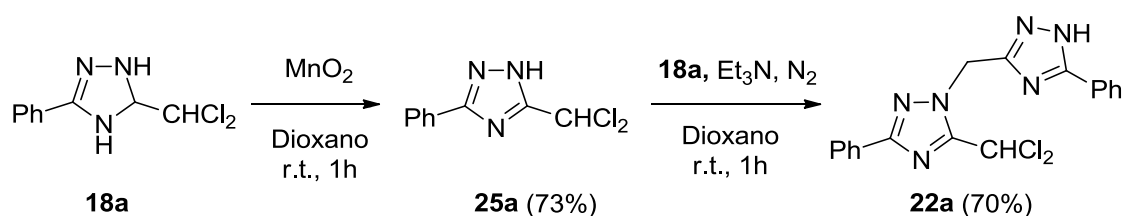


Ar = Ph (**22a**), 4-Me-C₆H₄ (**22b**), 2-Me-C₆H₄ (**22c**), 4-MeO-C₆H₄ (**22d**),
4-Cl-C₆H₄ (**22e**), 4-F-C₆H₄ (**22f**)

A una disolución de la correspondiente 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18** (1.0 mmol) en dioxano seco (5 mL) se adicionó, gota a gota, trietilamina (3.5 mmol) y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente, permitiendo la entrada y contacto con el aire (oxígeno), durante 12 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con agua (10 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. La cromatografía en columna (cristalización en el caso **22b**) de los correspondientes crudos de reacción permitió aislar 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f** con rendimientos entre moderados y buenos (61-72%, Rdto. promedio = 67%) y elevada pureza (tabla 5.3, pág. 410).

5.6.3 PREPARACIÓN (PROCESO EN ETAPAS) DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1*H*-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL



Preparación de 5-diclorometil-3-fenil-1,2,4-triazol (**25a**)

A una disolución de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** (0.87 mmol) en dioxano (9 mL) se adicionó dióxido de manganeso (8.7 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1). Una vez finalizada la reacción, el precipitado se filtró y se lavó con dioxano caliente (2 x 5 mL). A continuación se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con agua (18 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. Al cristalizar (isopropanol) se aisló 5-diclorometil-1,2,4-triazol **25a** con buen rendimiento (73%) y elevada pureza. Apariencia física: polvo beige [p.f. = 133-135°C (descomp.)]; p.f. (Lit.) = 136-138°C (descomp.).¹

Preparación de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol (**22a**)

A una disolución de 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolina **18a** (0.48 mmol) en dioxano (6 mL), previamente desoxigenada mediante una corriente de nitrógeno seco,

se adicionó trietilamina (1.5 mmol). A continuación se adicionó, gota a gota, una disolución de 5-diclorometil-1,2,4-triazol **25a** (0.50 mmol) en dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1). Una vez finalizada, la suspensión se filtró, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo resultante se lavó con agua (5 mL), formándose un precipitado que se filtró y secó. Una cromatografía en columna del mismo posibilitó el aislamiento de 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a** con buen rendimiento (70%) y elevada pureza (tabla 5.3, pág. 410).

5.6.4 PARÁMETROS CRISTALOGRAFICOS DE 5-DICLOROMETIL-3-FENIL-1-(5-FENIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOL

En la figura 5.32 se muestra la estructura de rayos X y el empaquetamiento cristalino de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a**, donde se indica su sistema de numeración cristalográfico. Los monocristales se obtuvieron de una disolución en isopropanol.

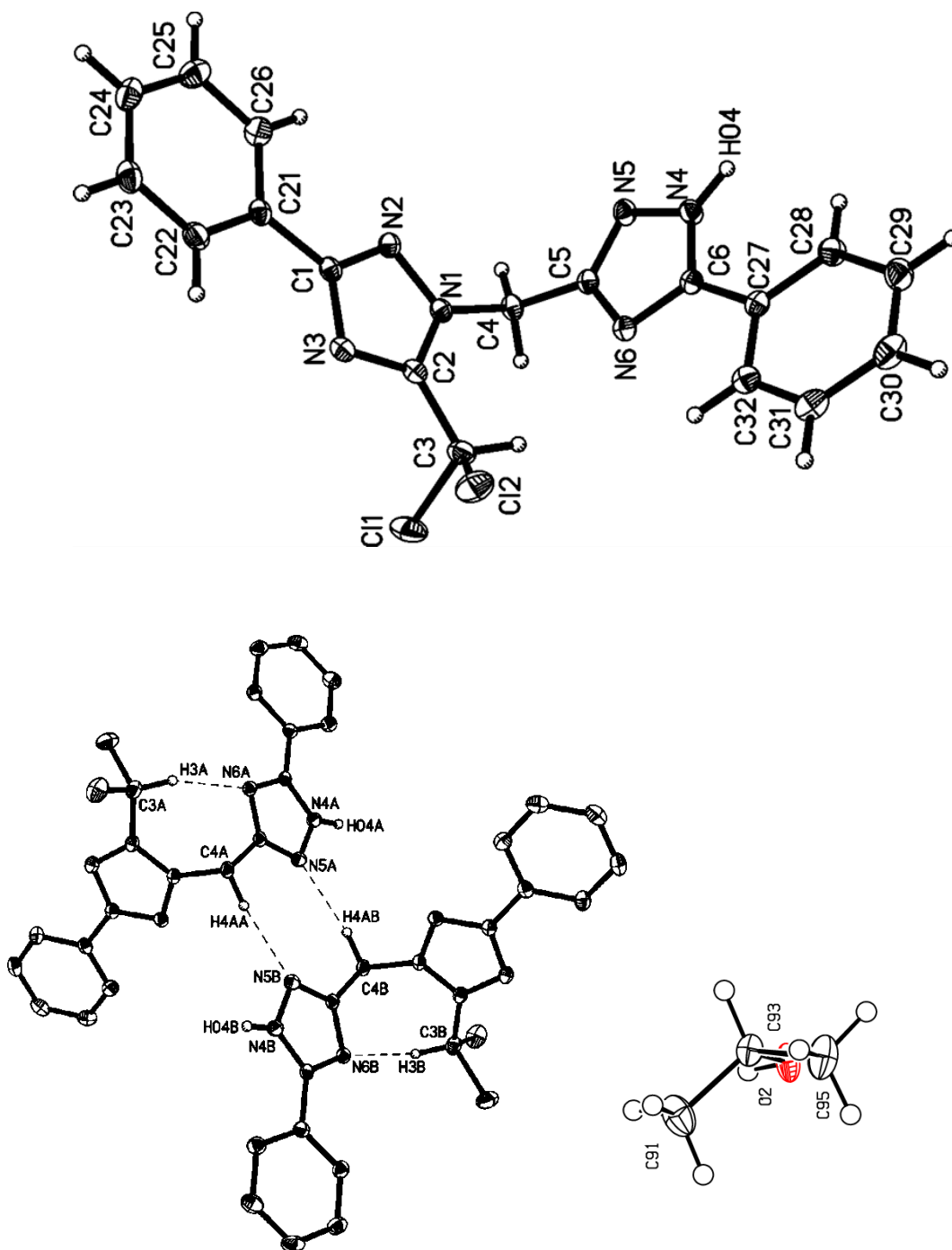


Figura 5.32 Estructura de rayos X, empaquetamiento cristalino y sistema de numeración cristalográfico de **22a**

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	t3472_0m	
Empirical formula	C21 H22 Cl2 N6 O	
Formula weight	445.34	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/n	
Unit cell dimensions	a = 8.8987(6) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 18.7327(12) Å	$\beta = 92.983(2)^\circ$
	c = 12.7347(8) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	2120.0(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.395 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.332 mm ⁻¹	
F(000)	928	
Crystal size	0.210 x 0.150 x 0.090 mm ³	
Theta range for data collection	2.174 to 31.571°	
Index ranges	-13<=h<=13, -27<=k<=27, -18<=l<=18	
Reflections collected	74074	
Independent reflections	7080 [R(int) = 0.0586]	
Completeness to theta = 28.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9282 and 0.8964	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	7080 / 0 / 278	
Goodness-of-fit on F ²	1.037	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0907	
R indices (all data)	R1 = 0.0685, wR2 = 0.1001	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.432 and -0.250 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	9763.3(13)	914.8(6)	8616.4(9)	13.6(2)
C(2)	7850.2(14)	1196.6(6)	7663.7(10)	14.8(2)
C(3)	6374.2(15)	1469.7(7)	7220.7(10)	18.7(2)
C(4)	8612.4(14)	588.3(6)	5987.0(9)	14.8(2)
C(5)	7694.0(13)	-76.1(6)	5877.4(9)	13.3(2)
C(6)	5851.7(13)	-776.8(6)	5924.8(9)	13.3(2)
C(21)	10803.1(14)	803.9(6)	9535.2(9)	14.5(2)
C(22)	10492.5(15)	1075.1(7)	10518.0(10)	19.0(3)
C(23)	11443.1(16)	925.4(7)	11390.5(10)	20.6(3)
C(24)	12705.8(15)	504.5(7)	11289.4(11)	21.8(3)
C(25)	13010.7(15)	227.7(8)	10317.7(11)	23.5(3)
C(26)	12074.5(14)	376.7(7)	9441.8(10)	20.0(3)
C(27)	4369.2(13)	-1092.8(7)	6073.2(9)	14.6(2)
C(28)	4056.3(14)	-1802.6(7)	5795.2(10)	18.5(2)
C(29)	2637.9(15)	-2085.6(7)	5949.2(11)	22.2(3)
C(30)	1540.3(15)	-1669.2(8)	6379.6(11)	22.4(3)
C(31)	1847.3(15)	-965.5(8)	6658.3(10)	20.7(3)
C(32)	3255.4(14)	-676.5(7)	6508.3(10)	17.2(2)
C(91)	920.7(19)	3337.8(8)	5927.5(12)	31.6(3)
C(93)	1980.7(15)	2711.5(7)	5967.9(10)	19.2(3)
C(95)	1265.9(19)	2049.4(8)	6393.7(12)	29.3(3)
Cl(1)	6517.8(4)	2400.2(2)	6962.8(3)	28.6(1)
Cl(2)	4918.3(4)	1297.9(2)	8081.3(3)	27.6(1)
N(1)	8781.5(11)	815.0(5)	7088.8(8)	13.3(2)
N(2)	10015.8(11)	624.0(5)	7686.7(8)	14.1(2)
N(3)	8436.8(12)	1283.6(5)	8634.7(8)	15.3(2)
N(4)	7055.7(12)	-1134.3(6)	5608.4(9)	16.1(2)
N(5)	8261.8(12)	-689.5(6)	5573.2(8)	16.4(2)
N(6)	6217.6(11)	-95.2(5)	6103.0(8)	13.9(2)
O(2)	2456.6(12)	2537.9(5)	4931.9(7)	21.4(2)

Distancias de enlace [Å] y ángulos [°]

C(1)-N(2)	1.3329(15)	C(2)-C(3)-Cl(2)	111.21(9)
C(1)-N(3)	1.3690(16)	C(2)-C(3)-Cl(1)	109.59(9)
C(1)-C(21)	1.4683(17)	Cl(2)-C(3)-Cl(1)	110.76(7)
C(2)-N(3)	1.3270(16)	N(1)-C(4)-C(5)	111.08(10)
C(2)-N(1)	1.3407(15)	N(5)-C(5)-N(6)	115.30(11)
C(2)-C(3)	1.4926(18)	N(5)-C(5)-C(4)	122.49(11)
C(3)-Cl(2)	1.7695(14)	N(6)-C(5)-C(4)	122.20(11)
C(3)-Cl(1)	1.7796(13)	N(6)-C(6)-N(4)	109.68(10)
C(4)-N(1)	1.4661(15)	N(6)-C(6)-C(27)	125.27(11)
C(4)-C(5)	1.4914(16)	N(4)-C(6)-C(27)	125.03(11)
C(5)-N(5)	1.3215(16)	C(22)-C(21)-C(26)	119.06(12)
C(5)-N(6)	1.3599(15)	C(22)-C(21)-C(1)	121.24(11)
C(6)-N(6)	1.3342(15)	C(26)-C(21)-C(1)	119.55(11)
C(6)-N(4)	1.3431(16)	C(23)-C(22)-C(21)	120.28(12)
C(6)-C(27)	1.4671(16)	C(24)-C(23)-C(22)	120.26(12)
C(21)-C(22)	1.3916(17)	C(25)-C(24)-C(23)	119.69(12)
C(21)-C(26)	1.3960(18)	C(24)-C(25)-C(26)	120.50(13)
C(22)-C(23)	1.3896(19)	C(25)-C(26)-C(21)	120.19(12)
C(23)-C(24)	1.384(2)	C(32)-C(27)-C(28)	119.61(11)
C(24)-C(25)	1.381(2)	C(32)-C(27)-C(6)	119.12(11)
C(25)-C(26)	1.3855(19)	C(28)-C(27)-C(6)	121.26(11)
C(27)-C(32)	1.3982(17)	C(29)-C(28)-C(27)	119.72(12)
C(27)-C(28)	1.4001(18)	C(30)-C(29)-C(28)	120.30(13)
C(28)-C(29)	1.3923(18)	C(29)-C(30)-C(31)	120.15(12)
C(29)-C(30)	1.385(2)	C(32)-C(31)-C(30)	120.16(12)
C(30)-C(31)	1.389(2)	C(31)-C(32)-C(27)	120.06(12)
C(31)-C(32)	1.3872(18)	O(2)-C(93)-C(91)	110.96(11)
C(91)-C(93)	1.505(2)	O(2)-C(93)-C(95)	107.02(10)
C(93)-O(2)	1.4435(15)	C(91)-C(93)-C(95)	112.23(13)
C(93)-C(95)	1.5076(18)	C(2)-N(1)-N(2)	109.93(10)
N(1)-N(2)	1.3517(14)	C(2)-N(1)-C(4)	129.90(11)
N(4)-N(5)	1.3613(14)	N(2)-N(1)-C(4)	120.16(10)
N(2)-C(1)-N(3)	114.00(11)	C(1)-N(2)-N(1)	102.86(10)
N(2)-C(1)-C(21)	121.44(11)	C(2)-N(3)-C(1)	102.70(10)
N(3)-C(1)-C(21)	124.47(11)	C(6)-N(4)-N(5)	110.32(10)
N(3)-C(2)-N(1)	110.49(11)	C(5)-N(5)-N(4)	102.04(10)
N(3)-C(2)-C(3)	127.29(11)	C(6)-N(6)-C(5)	102.66(10)
N(1)-C(2)-C(3)	122.22(11)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
C(1)	16.0(5)	10.9(5)	13.9(5)	0.3(4)	2.2(4)	-2.8(4)
C(2)	17.8(6)	12.1(5)	14.6(6)	-0.6(4)	2.5(4)	0.0(4)
C(3)	22.1(6)	16.9(6)	17.2(6)	-1.2(5)	1.5(5)	4.7(5)
C(4)	17.8(6)	16.1(6)	10.8(5)	-1.7(4)	2.7(4)	-2.3(4)
C(5)	15.3(5)	15.1(5)	9.5(5)	-0.8(4)	1.0(4)	-0.9(4)
C(6)	15.0(5)	15.2(5)	9.8(5)	-0.4(4)	0.6(4)	-0.1(4)
C(21)	17.4(6)	11.4(5)	14.9(6)	0.8(4)	0.8(4)	-4.0(4)
C(22)	23.3(6)	16.2(6)	17.3(6)	-2.5(5)	0.8(5)	1.0(5)
C(23)	28.6(7)	18.6(6)	14.5(6)	-1.5(5)	-0.2(5)	-3.8(5)
C(24)	22.8(6)	22.8(6)	19.4(6)	4.6(5)	-4.3(5)	-7.0(5)
C(25)	17.2(6)	26.6(7)	26.5(7)	2.3(6)	-0.9(5)	1.5(5)
C(26)	18.4(6)	23.3(6)	18.6(6)	-1.2(5)	2.7(5)	-0.4(5)
C(27)	14.6(5)	17.4(6)	11.7(5)	1.7(4)	0.3(4)	-1.1(4)
C(28)	17.8(6)	17.9(6)	19.8(6)	0.9(5)	2.1(5)	-1.0(5)
C(29)	22.0(6)	19.0(6)	25.5(7)	3.6(5)	-0.4(5)	-5.3(5)
C(30)	16.5(6)	29.8(7)	21.0(6)	7.5(5)	1.8(5)	-4.6(5)
C(31)	16.5(6)	29.2(7)	16.8(6)	3.0(5)	3.2(5)	1.7(5)
C(32)	17.8(6)	20.5(6)	13.3(6)	0.2(5)	0.9(4)	1.3(5)
C(91)	44.0(9)	27.5(8)	23.9(7)	-1.8(6)	8.9(6)	11.1(7)
C(93)	24.4(6)	17.6(6)	16.0(6)	-0.7(5)	3.7(5)	-2.4(5)
C(95)	44.7(9)	22.3(7)	21.9(7)	0.3(5)	11.1(6)	-9.9(6)
Cl(1)	37.4(2)	18.5(2)	29.8(2)	4.9(1)	3.0(2)	9.7(1)
Cl(2)	18.4(2)	36.4(2)	28.5(2)	3.0(1)	4.6(1)	4.7(1)
N(1)	15.3(5)	12.6(5)	12.0(5)	-0.7(4)	1.8(4)	-0.9(4)
N(2)	14.3(5)	14.2(5)	13.8(5)	-0.1(4)	1.2(4)	-2.2(4)
N(3)	18.8(5)	12.9(5)	14.4(5)	-0.5(4)	2.4(4)	0.8(4)
N(4)	14.6(5)	14.0(5)	19.8(5)	-2.3(4)	2.4(4)	-1.4(4)
N(5)	14.5(5)	16.8(5)	17.9(5)	-2.2(4)	2.6(4)	-2.7(4)
N(6)	15.0(5)	14.9(5)	12.0(5)	-0.5(4)	1.7(4)	-0.6(4)
O(2)	34.0(5)	12.8(4)	18.4(5)	0.9(3)	10.5(4)	-0.3(4)

Coordenadas de átomos de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
H(3)	6127	1219	6541	22
H(4A)	9619	502	5715	18
H(4B)	8121	973	5562	18
H(22)	9627	1364	10593	23
H(23)	11225	1113	12059	25
H(24)	13360	406	11885	26
H(25)	13869	-67	10250	28
H(26)	12298	187	8776	24
H(28)	4809	-2090	5503	22
H(29)	2422	-2566	5758	27
H(30)	575	-1866	6484	27
H(31)	1091	-681	6952	25
H(32)	3463	-195	6701	21
H(91A)	1419	3751	5627	47
H(91B)	634	3453	6641	47
H(91C)	19	3217	5489	47
H(93)	2887	2836	6429	23
H(95A)	410	1907	5925	44
H(95B)	915	2148	7096	44
H(95C)	2008	1662	6437	44
H(2)	2676	2915	4617	32
H(04)	7150(20)	-1604(11)	5464(15)	39(5)

Ángulos de torsión [°]

N(3)-C(2)-C(3)-Cl(2)	-46.69(16)	C(30)-C(31)-C(32)-C(27)	0.17(19)
N(1)-C(2)-C(3)-Cl(2)	133.38(11)	C(28)-C(27)-C(32)-C(31)	-0.29(18)
N(3)-C(2)-C(3)-Cl(1)	76.10(14)	C(6)-C(27)-C(32)-C(31)	-179.81(11)
N(1)-C(2)-C(3)-Cl(1)	-103.83(12)	N(3)-C(2)-N(1)-N(2)	1.37(14)
N(1)-C(4)-C(5)-N(5)	-113.78(13)	C(3)-C(2)-N(1)-N(2)	-178.69(11)
N(1)-C(4)-C(5)-N(6)	64.96(15)	N(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-179.98(11)
N(2)-C(1)-C(21)-C(22)	-176.34(11)	C(3)-C(2)-N(1)-C(4)	-0.04(19)
N(3)-C(1)-C(21)-C(22)	0.16(18)	C(5)-C(4)-N(1)-C(2)	-83.10(15)
N(2)-C(1)-C(21)-C(26)	-0.94(17)	C(5)-C(4)-N(1)-N(2)	95.43(12)
N(3)-C(1)-C(21)-C(26)	175.56(11)	N(3)-C(1)-N(2)-N(1)	-0.38(13)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.44(19)	C(21)-C(1)-N(2)-N(1)	176.46(10)
C(1)-C(21)-C(22)-C(23)	175.87(12)	C(2)-N(1)-N(2)-C(1)	-0.58(12)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.1(2)	C(4)-N(1)-N(2)-C(1)	-179.38(10)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.6(2)	N(1)-C(2)-N(3)-C(1)	-1.48(13)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.9(2)	C(3)-C(2)-N(3)-C(1)	178.59(12)
C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.6(2)	N(2)-C(1)-N(3)-C(2)	1.16(13)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.11(19)	C(21)-C(1)-N(3)-C(2)	-175.57(11)
C(1)-C(21)-C(26)-C(25)	-175.62(12)	N(6)-C(6)-N(4)-N(5)	0.16(14)
N(6)-C(6)-C(27)-C(32)	-5.07(18)	C(27)-C(6)-N(4)-N(5)	-178.62(11)
N(4)-C(6)-C(27)-C(32)	173.53(12)	N(6)-C(5)-N(5)-N(4)	-0.05(14)
N(6)-C(6)-C(27)-C(28)	175.43(12)	C(4)-C(5)-N(5)-N(4)	178.77(11)
N(4)-C(6)-C(27)-C(28)	-5.98(19)	C(6)-N(4)-N(5)-C(5)	-0.07(13)
C(32)-C(27)-C(28)-C(29)	0.35(19)	N(4)-C(6)-N(6)-C(5)	-0.18(13)
C(6)-C(27)-C(28)-C(29)	179.85(12)	C(27)-C(6)-N(6)-C(5)	178.60(11)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-0.3(2)	N(5)-C(5)-N(6)-C(6)	0.15(14)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	0.1(2)	C(4)-C(5)-N(6)-C(6)	-178.68(11)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	-0.1(2)		

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(3)-H(3)...N(6)	1.00	2.53	3.2586(16)	129.9
C(4)-H(4A)...N(5)#1	0.99	2.59	3.5066(16)	154.5
O(2)-H(2)...N(3)#2	0.84	2.09	2.9177(14)	168.7
N(4)-H(04)...O(2)#3	0.90(2)	1.86(2)	2.7579(14)	172.6(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+2,-y,-z+1

#2 x-1/2,-y+1/2,z-1/2

#3 -x+1,-y,-z+1

5.7 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS

5.7.1 3-ARIL-1,2,4-TRIAZINAS

3-Fenil-1,2,4-triazina (**21a**)

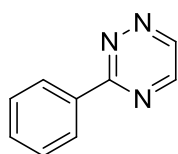
3-(4-Metilfenil)-1,2,4-triazina (**21b**)

3-(2-Metilfenil)-1,2,4-triazina (**21c**)

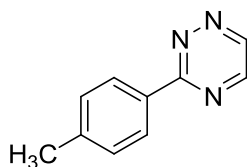
3-(4-Metoxifenil)-1,2,4-triazina (**21d**)

3-(4-Clorofenil)-1,2,4-triazina (**21e**)

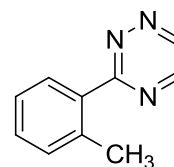
3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazina (**21f**)



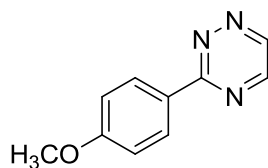
21a



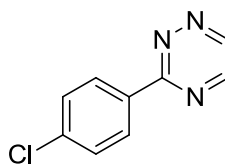
21b



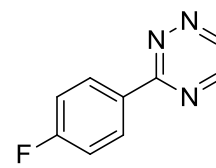
21c



21d



21e



21f

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C) (Lit.)	Rdto. (%)
21a	Cristalización	Hexano	Placas amarillas	52-54 (52-53) ⁴	80
21b	Cristalización	Hexano	Placas amarillas	106-108 (112-114) ¹¹	82
21c	Cromatografía	Hexano / AcOEt (8:1)	Aceite amarillo	-	71
21d	Cristalización	Hexano	Placas amarillas	101-103 (99-103) ¹²⁵	73
21e	Cristalización	Hexano	Placas amarillas	110-113 (113-114) ¹²⁵	76
21f	Cromatografía	Hexano / AcOEt (4:1)	Placas naranjas	99-101 (102-106) ¹²⁵	78

Tabla 5.2 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 3-aril-1,2,4-triazinas **21a-f**

5.7.2 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1-(5-ARIL-1H-1,2,4-TRIAZOL-3-ILMETIL)-1,2,4-TRIAZOLES

5-Diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol (**22a**)

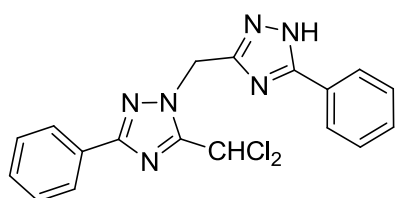
5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1-[5-(4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (**22b**)

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1-[5-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (**22c**)

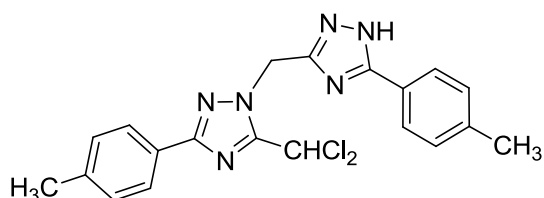
5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (**22d**)

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (**22e**)

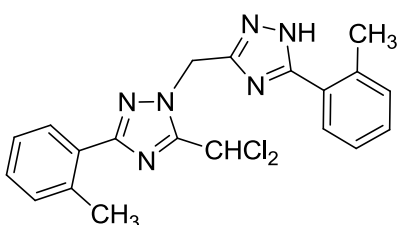
5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (**22f**)



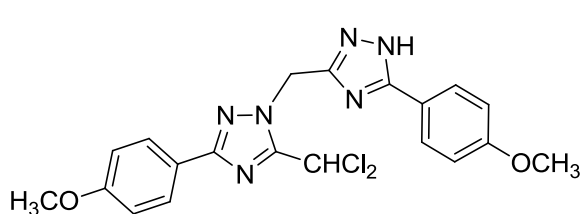
22a



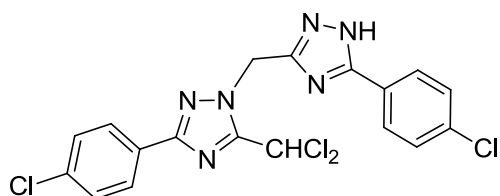
22b



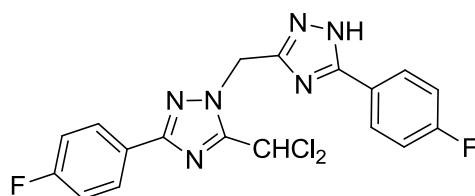
22c



22d



22e



22f

Clave	Purificación	Disolvente	Apariencia física	p.f. (°C)	Rdto. (%)
22a	Cromatografía	Hexano / AcOEt (2:1)	Placas beige	179-181	72 / 70*
22b	Cristalización	Isopropanol	Polvo blanco	117-120	68
22c	Cromatografía	Hexano / AcOEt (3:1)	Polvo beige	167-169	61
22d	Cromatografía	Hexano / AcOEt (2:1)	Placas azul pálido	55-58	69
22e	Cromatografía	Hexano / AcOEt (3:1)	Polvo verde pálido	187-190	67
22f	Cromatografía	Hexano / AcOEt (3:1)	Agujas blancas	188-190	63

Tabla 5.3 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22a-f**

* Procedimiento por etapas

5.8 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

3-Fenil-1,2,4-triazina (21a)

C₉H₇N₃ (157.17): Calculado C, 68.78; H, 4.49; N, 26.74; Encontrado C, 68.63; H, 4.36; N, 26.31; **¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz):** 7.52-7.57 (m, 3H), 8.54 (dd, 2H, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.15 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 100.8 MHz):** 128.21, 128.84, 131.80, 134.59, 147.66, 148.68, 164.12; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺, 158.0713; Encontrado 158.0712; **IR (KBr):** 1599, 1547, 1524, 1451, 1401, 1359, 1312, 1171, 1084, 1042, 1026, 969, 873, 749, 688, 657, 563 cm⁻¹.

3-(4-Metilfenil)-1,2,4-triazina (21b)

C₁₀H₉N₃ (171.20): Calculado C, 70.16; H, 5.30; N, 24.54; Encontrado C, 70.21; H, 5.14; N, 24.01; **¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz):** 2.44 (s, 3H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.43 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 9.12 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 100.8 MHz):** 21.51, 128.17, 129.61, 131.87, 142.31, 147.40, 148.62, 164.18; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺, 172.0869; Encontrado 172.0866; **IR (KBr):** 1606, 1548, 1526, 1399, 1354, 1183, 1170, 1079, 1042, 1017, 975, 833, 792, 560 cm⁻¹.

3-(2-Metilfenil)-1,2,4-triazina (21c)

C₁₀H₉N₃ (171.20): Calculado C, 70.16; H, 5.30; N, 24.54; Encontrado C, 70.02; H, 5.15; N, 24.27; **¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz):** 2.60 (s, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.71 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.18 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz):** 21.22, 126.12, 130.49, 130.86, 131.57, 134.83, 138.01, 146.98, 148.18, 167.27; **HRMS (ESI) m/z:** calculado para (M+H)⁺, 172.0869; Encontrado 172.0875; **IR (neto):** 3062, 3024, 2963, 2926, 1604, 1540, 1522, 1491, 1436, 1401, 1353, 1075, 1041, 970, 865, 814, 757, 721, 651, 629 cm⁻¹.

3-(4-Metoxifenil)-1,2,4-triazina (21d)

C₁₀H₉N₃O (187.20): Calculado C, 64.16; H, 4.85; N, 22.45; Encontrado C, 64.01; H, 4.70; N, 22.33; **¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz):** 3.90 (s, 3H), 7.04 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.50 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 8.60 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.08 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); **¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz):** 55.39, 114.25, 127.14, 130.00, 147.01, 148.57, 162.71, 163.92; **HRMS (ESI) m/z:**

calculado para $(M+H)^+$, 188.0818; Encontrado 188.0820; **IR (KBr)**: 1607, 1579, 1543, 1523, 1463, 1398, 1354, 1325, 1305, 1290, 1255, 1187, 1174, 1108, 1082, 1039, 1024, 974, 884, 840, 804, 752, 595, 566 cm^{-1} .

3-(4-Clorofenil)-1,2,4-triazina (21e)

$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_3$ (191.62): Calculado C, 56.41; H, 3.16; N, 21.93; Encontrado C, 56.23; H, 3.07; N, 21.69; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz)**: 7.51 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.67 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.17 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz)**: 129.17, 129.56, 133.10, 138.27, 147.77, 148.71, 163.36; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 192.0323; Encontrado 192.0326; **IR (KBr)**: 1596, 1577, 1547, 1525, 1489, 1416, 1399, 1365, 1350, 1175, 1159, 1093, 1076, 1043, 1012, 977, 844, 796, 788, 707, 559, 500 cm^{-1} .

3-(4-Fluorofenil)-1,2,4-triazina (21f)

$\text{C}_9\text{H}_6\text{FN}_3$ (175.16): Calculado C, 61.71; H, 3.45; N, 23.99; Encontrado C, 61.85; H, 3.61; N, 23.45; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 400 MHz)**: 7.22 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.56 (dd, 2H, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.4$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.16 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 100.8 MHz)**: 116.00 (d, $J = 21.2$ Hz), 130.53 (d, $J = 9.1$ Hz), 130.82 (d, $J = 2.0$ Hz), 147.58, 148.70, 163.32, 165.33 (d, $J = 253.0$ Hz); **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 176.0619; Encontrado 176.0610; **IR (KBr)**: 1601, 1524, 1506, 1403, 1354, 1220, 1157, 1099, 1079, 1040, 1010, 977, 845, 799, 758, 585, 562 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol (22a)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6$ (385.25): Calculado C, 56.12; H, 3.66; N, 21.81; Encontrado C, 56.01; H, 3.83; N, 21.54; **$^1\text{H RMN } \delta$ (CDCl_3 , 300 MHz)**: 5.70 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 6H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 12.90 (s ancho, 1H); **$^{13}\text{C RMN } \delta$ (CDCl_3 , 75.4 MHz)**: 46.77, 59.95, 126.43, 127.00, 128.52, 128.99, 129.57, 129.76, 130.60, 152.79, 156.63, 157.87, 161.31; **HRMS (ESI) m/z**: calculado para $(M+H)^+$, 385.0730; Encontrado 385.0727; **IR (KBr)**: 3177, 1562, 1503, 1483, 1466, 1443, 1397, 1345, 1323, 1301, 1284, 1151, 1134, 1105, 1026, 987, 850, 813, 789, 762, 726, 710, 690 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1-[5-(4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (22b)

C₂₀H₁₈Cl₂N₆ (413.30): Calculado C, 58.12; H, 4.39; N, 20.33; Encontrado C, 58.27; H, 4.52; N, 20.03; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 2.34 (s, 6H), 5.70 (s, 2H), 7.16 (d, 4H, J = 7.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J = 7.1 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 14.37 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 21.31, 46.97, 60.28, 124.96, 126.53, 126.62, 127.38, 129.24, 129.65, 139.70, 140.72, 152.82, 156.56, 158.35, 161.58; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 413.1043; Encontrado 413.1056; IR (KBr): 3131, 1618, 1511, 1483, 1445, 1400, 1335, 1126, 1103, 1021, 985, 950, 848, 827, 746, 735, 511 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1-[5-(2-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (22c)

C₂₀H₁₈Cl₂N₆ (413.30): Calculado C, 58.12; H, 4.39; N, 20.33; Encontrado C, 58.13; H, 4.46; N, 20.02; ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 2.47 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 7.17-7.33 (m, 7H), 7.56 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 11.42 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 100.8 MHz): 20.86, 21.53, 47.05, 60.30, 125.73, 126.16, 126.98, 129.04, 129.24, 129.27, 129.61, 130.25, 131.15, 131.47, 137.19, 137.35, 152.05, 156.65, 158.12, 162.05; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 413.1043; Encontrado 413.1023; IR (KBr): 3129, 1607, 1559, 1505, 1481, 1456, 1400, 1329, 1286, 1267, 1144, 1091, 1049, 988, 857, 785, 736 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-[5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (22d)

C₂₀H₁₈Cl₂N₆O₂ (445.30): Calculado C, 53.94; H, 4.07; N, 18.87; Encontrado C, 53.89; H, 4.33; N, 18.43; ¹H RMN δ (CDCl₃, 300 MHz): 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.64 (s, 2H), 6.76-6.83 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.85 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 12.67 (s ancho, 1H); ¹³C RMN δ (CDCl₃, 75.4 MHz): 46.75, 55.23, 60.05, 113.83, 114.33, 119.28, 122.35, 127.92, 127.97, 152.60, 156.86, 157.37, 160.76, 161.17, 161.36; HRMS (ESI) m/z: calculado para (M+H)⁺, 445.0941; Encontrado 445.0939; IR (KBr): 3118, 1614, 1507, 1481, 1450, 1436, 1400, 1254, 1176, 1030, 838, 793, 753 cm⁻¹.

5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1-[5-(4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (22e)

$C_{18}H_{12}Cl_4N_6$ (454.14): Calculado C, 47.60; H, 2.66; N, 18.51; Encontrado C, 47.93; H, 2.78; N, 18.13; 1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 5.76 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 4H), 7.79 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 12.25 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ ($CDCl_3$, 100.8 MHz): 46.71, 59.93, 126.41, 127.76, 127.87, 128.23, 128.90, 129.29, 136.01, 136.69, 153.04, 155.50, 158.22, 160.67; HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 452.9950; Encontrado 452.9943; IR (KBr): 3137, 1607, 1504, 1476, 1438, 1401, 1273, 1125, 1114, 1093, 1015, 989, 836, 806, 738, 510 cm^{-1} .

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1-[5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetil]-1,2,4-triazol (22f)

$C_{18}H_{12}Cl_2F_2N_6$ (421.23): Calculado C, 51.32; H, 2.87; N, 19.95; Encontrado C, 51.00; H, 2.98; N, 19.23; 1H RMN δ (CD_3CN , 400 MHz): 5.64 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz, $J = 5.5$ Hz), 12.33 (s ancho, 1H); ^{13}C RMN δ (CD_3CN , 100.8 MHz): 48.00, 61.03, 116.65 (d, $J = 22.2$ Hz), 116.97 (d, $J = 21.0$ Hz), 124.07 (d, $J = 3.4$ Hz), 127.61 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.22 (d, $J = 8.6$ Hz), 129.62 (d, $J = 9.0$ Hz), 154.37, 156.24, 159.09, 161.30, 164.59 (d, $J = 246.8$ Hz), 164.79 (d, $J = 251.7$ Hz); HRMS (ESI) m/z: calculado para $(M+H)^+$, 421.0541; Encontrado 421.0530; IR (KBr): 3117, 1613, 1514, 1493, 1477, 1440, 1399, 1239, 1215, 1159, 1127, 1112, 991, 857, 845, 810, 798, 744, 604, 535 cm^{-1} .

5.9 BIBLIOGRAFÍA

1. Sokolyuk, P. A.; Demidchuk, B. A.; Brovarets, V. S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 1697.
2. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Suschitzky, H. In *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*; John Wiley & Sons: Chichester (UK), 2003; Vol. 6, p. 440.
3. Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2002**, *82*, 261.
4. Lindsley, C. W.; Layton, M. E. *Sci. Synth.* **2004**, *17*, 357.
5. Ochoa, C.; Goya, P.; Gomez, C. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2004**, *16*, 385.
6. Ochoa, C.; Goya, P.; Gomez de la Oliva, C. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2005**, *17*, 337.
7. Goya, P.; Gomez de la Oliva, C. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2008**, *19*, 414.
8. Charushin, V.; Rusinov, V.; Chupakhin, O. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. "1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives"*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E.; Taylor, R.: Oxford, 2008; Vol. 9, p. 95.
9. Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, *100*, 75.
10. Neunhoeffer, H.; Hennig, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 3952.
11. Neunhoeffer, H.; Hennig, H.; Frühauf, H.-W.; Mutterer, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3147.
12. Rudakov, B. V.; Kim, D. G.; Alekseev, S. G.; Charushin, V. N.; Shorshnev, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1033.
13. Pabst, G. R.; Pfuller, O. C.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8825.
14. Pabst, G. R.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6687.
15. Pabst, G. R.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8817.
16. Pabst, G. R.; Schmid, K.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6691.
17. Pfuller, O. C.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8821.
18. Pabst, G. R.; Pfuller, O. C.; Sauer, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5047.
19. Pabst, G. R.; Sauer, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5067.
20. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Catterick, D.; Pritchard, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 668.

21. Ibrahim, Y. A.; Al-Saleh, B.; Mahmoud, A. A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8489.
22. Stanforth, S. P.; Tarbit, B.; Watson, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 693.
23. Altuna-Urquijo, M.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6111.
24. Hudson, M. J.; Boucher, C. E.; Braekers, D.; Desreux, J. F.; Drew, M. G. B.; Foreman, M. R. S. J.; Harwood, L. M.; Hill, C.; Madic, C.; Marken, F.; Youngs, T. G. A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1171.
25. Yu, Z. K.; Zeng, F. L.; Sun, X. J.; Deng, H. X.; Dong, J. H.; Chen, J. Z.; Wang, H. M.; Pei, C. X. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2306.
26. Stanforth, S. P.; Tarbit, B.; Watson, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6015.
27. Amer, A. M.; El-Mobayed, M.; Ateya, A. M.; Muhdi, T. S. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 79.
28. Ivachtchenko, A. V.; Il'yin, A. P.; Kobak, V. V.; Zolotarev, D. A.; Boksha, L. V.; Trifilenkov, A. S.; Ugoleva, D. M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 419.
29. Rauf, A.; Sharma, S.; Gangal, S. *ARKIVOC* **2007**, 137.
30. Phucho, T.; Nongpiur, A.; Tumtin, S.; Nongrum, R.; Myrboh, B.; Nongkhlaw, R. L. *ARKIVOC* **2008**, 79.
31. Kidwai, M.; Sapra, P.; Bhushan, K. R.; Misra, P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1639.
32. Ivanov, S. N.; Lichitskii, B. V.; Dudinov, A. A.; Martynkin, A. Y.; Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 85.
33. Rostamizadeh, S.; Sadeghi, K. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1899.
34. Lindsley, C. W.; Wisnoski, D. D.; Wang, Y.; Leister, W. H.; Zhao, Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4495.
35. Zhao, Z.; Leister, W. H.; Strauss, K. A.; Wisnoski, D. D.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1123.
36. Matikainen, J. K. T.; Elo, H. O. *Microchim. Acta* **2004**, *146*, 49.
37. Collins, D. J.; Hughes, T. C.; Johnson, W. M. *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 379.
38. Kammoun, M.; Khemakhem, A. M.; Hajjem, B. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 83.
39. Martinez-Teipel, B.; Michelotti, E.; Kelly, M. J.; Weaver, D. G.; Acholla, F.; Beshah, K.; Teixido, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6455.
40. Blass, B. E.; Coburn, K. R.; Faulkner, A. L.; Liu, S.; Ogden, A.; Portlock, D. E.; Srivastava, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8165.
41. Turgut, Z.; Ocal, N. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 602.

42. Boeglin, D.; Cantel, S.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 459.
43. Kamenecka, T. M.; Park, Y.-J.; Lin, L. S.; de Laszlo, S.; McCauley, E. D.; Van Riper, G.; Egger, L.; Kidambi, U.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Tang, W.; Colletti, A.; Teffera, Y.; Stearns, R.; MacCoss, M.; Schmidt, J. A.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2323.
44. Lahue, B. R.; Wan, Z.-K.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4345.
45. Kozhevnikov, V. N.; Cowling, S. J.; Karadakov, P. B.; Bruce, D. W. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1703.
46. Kozhevnikov, V. N.; Whitwood, A. C.; Bruce, D. W. *Chem. Commun.* **2007**, 3826.
47. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **1997**, 238.
48. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Sidorov, E. O.; Klyuev, N. A. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, *34*, 393.
49. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Nikitina, T. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Neunhoeffler, H. *Mendeleev Commun.* **2002**, 30.
50. Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Nikitina, T. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Zabel, M.; Koenig, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2882.
51. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Nikitina, T. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Eremenko, I. L.; Aleksandrov, G. G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4923.
52. Kozhevnikov, D. N.; Kataeva, N. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *53*, 1295.
53. Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Shabunina, O. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1791.
54. Kawase, M.; Koiwai, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 433.
55. Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Macaluso, G.; Vivona, N.; Spinelli, D.; Giorgi, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3288.
56. Hisada, R.; Nakajima, M.; Anselme, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 903.
57. Takimoto, H. H.; Denault, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1956**, 5369.
58. Butler, R. N.; McKenna, E. C.; McMahan, J. M.; Daly, K. M.; Cunningham, D.; McArdle, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2919.

59. Butler, R. N.; McMahon, J. M.; McDonald, P. D.; Pyne, C. S.; Schambony, S.; McArdle, P.; Cunningham, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1047.
60. Aitken, R. A.; Fairhurst, I. M.; Ford, A.; Milne, P. E. Y.; Russell, D. W.; Whittaker, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3107.
61. Katritzky, A. R.; Wang, J.; Karodia, N.; Li, J. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3963.
62. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Ustinova, M. M.; Santoro, A.; Bruce, D. W.; Koenig, B.; Czerwieniec, R.; Fischer, T.; Zabel, M.; Yersin, H. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4179.
63. Lahue, B. R.; Lo, S.-M.; Wan, Z.-K.; Woo, G. H. C.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7171.
64. Shi, B.; Lewis, W.; Campbell, I. B.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3686.
65. Nyffenegger, C.; Fournet, G.; Joseph, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5069.
66. Prokhorov, A. M.; Makosza, M.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1444.
67. Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Prokhorov, A. M.; Ustinova, M. M.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G.; Koenig, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 869.
68. Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Shabunina, O. V.; Kataeva, N. N.; Yushchuk, S. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 2187.
69. Prokhorov, A. M.; Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Pol. J. Chem.* **2003**, *77*, 1157.
70. Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Makosza, M.; Rykowski, A.; Wolinska, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1412.
71. Dong, W.; Wang, H.; Ge, Q.; Wang, L. *Struct. Chem.* **2007**, *18*, 593.
72. Taylor, E. C.; Macor, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1249.
73. Boger, D. L.; Panek, J. S.; Duff, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5745.
74. Boger, D. L. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.
75. Boger, D. L.; Panek, J. S.; Meier, M. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 895.
76. Boger, D. L.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2179.
77. Ernd, M.; Heuschmann, M.; Zipse, H. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1491.

78. Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Koenig, B. *Synthesis* **2003**, 2400.
79. Branowska, D. *Molecules* **2005**, *10*, 265.
80. Branowska, D. *Synthesis* **2003**, 2096.
81. Lawecka, J.; Branowska, D.; Karczmarzyk, Z.; Rykowski, A. *Heterocycles* **2009**, *78*, 457.
82. Sainz, Y. F.; Raw, S. A.; Taylor, R. J. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10086.
83. Catozzi, N.; Bromley, W. J.; Wasnaire, P.; Gibson, M.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2007**, 2217.
84. Altuna-Urquijo, M.; Gehre, A.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 975.
85. Stanforth, S. P.; Tarbit, B.; Watson, M. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8893.
86. Shintou, T.; Ikeuchi, F.; Kuwabara, H.; Umihara, K.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 836.
87. Diring, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8069.
88. Diring, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10181.
89. Diring, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *Synlett* **2007**, 3027.
90. Badarau, E.; Suzenet, F.; Finaru, A.-L.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3619.
91. Hajbi, Y.; Suzenet, F.; Khouili, M.; Lazar, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8286.
92. Branowska, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6021.
93. Neunhoeffer, H. In *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, 4th edn.*; E. Schaumann: Thieme, Stuttgart, 1998; Vol. E9c, p. 582.
94. Bach, A.; Jiang, X.; McKenna, J.; Prasad, K.; Repic, O.; Shieh, W.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 637.
95. Potter, B.; Palmer, R. A.; Withnall, R.; Leach, M. J.; Chowdhry, B. Z. *J. Chem. Crystallogr.* **1999**, *29*, 701.
96. Kubicki, M.; Coddling, P. W. *J. Mol. Struct.* **2001**, *570*, 53.
97. Janes, R. W.; Palmer, R. A. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1995**, *51*, 440.
98. Janes, R. W.; Palmer, R. A. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1995**, *51*, 685.
99. Janes, R. W.; Palmer, R. A. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1996**, *52*, 2627.

100. Janes, R. W. *J. Chem. Crystallogr.* **1999**, 29, 163.
101. Janes, R. W. *Acta Crystallogr., Sect. C* **2000**, 56, 362.
102. Abdel-Rahman, R. M. *Pharmazie* **2001**, 56, 195.
103. Fuchs, T.; Chowdhury, G.; Barnes, C. L.; Gates, K. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 107.
104. Holla, B. S.; Shivananda, M. K.; Veerendra, B. *Indian J. Chem., Sect. B* **2002**, 41, 2690.
105. Holla, B. S.; Shivananda, M. K. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 13, 85.
106. Slawinski, J.; Gdaniec, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 377.
107. Holla, B. S.; Shivananda, M. K.; Veerendra, B.; Bhat, K. S. *Indian J. Chem., Sect. B* **2003**, 42, 2649.
108. Molina-Diaz, A.; Ortega-Carmona, I.; Pascual-Reguera, M. I. *Talanta* **1998**, 47, 531.
109. Croot, P. L.; Hunter, K. A. *Anal. Chim. Acta* **2000**, 406, 289.
110. Katano, H.; Kuboyama, H.; Senda, M. *J. Electroanal. Chem.* **2000**, 483, 117.
111. Bereau, V.; Marrot, J. *C. R. Chim.* **2005**, 8, 1087.
112. Soudi, A. A.; Marandi, F.; Morsali, A.; Kempe, R.; Hertle, I. *J. Coord. Chem.* **2005**, 58, 1631.
113. Rees, C. W.; Smithen, C. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 928.
114. Rees, C. W.; Smithen, C. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 938.
115. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2249.
116. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2251.
117. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2255.
118. Yamazaki, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1767.
119. Miyamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2678.
120. Baccar, B. G.; Mathis, F. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1964**, 258, 6470.
121. Walter, W.; Rohloff, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 463.
122. Vasil'eva, L. P.; Akimova, G. S.; Chistokletov, V. N. *Zh. Org. Khim.* **1984**, 20, 659.
123. Hester, J. B.; Chidester, C. G.; Szmuszkovicz, J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2688.
124. Bronberger, F.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 65.
125. O'Rourke, M.; Lang, S. A., Jr.; Cohen, E. *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 723.

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Origen y fundamento de la tesis.

Los trabajos recogidos en la presente memoria se integran en un amplio proyecto de investigación del grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia sobre nuevos métodos de preparación de compuestos heterocíclicos a partir de derivados del cloral.

En nuestro caso, se han desarrollado rutas sintéticas que arrancan de derivados primarios del cloral obtenidos mediante reacciones con acetofenonas, benzoilacetato de etilo, y benzamidas. Partiendo de estos derivados se llega a intermedios clave en el proceso de síntesis, donde el grupo triclorometilo aportado por el cloral desempeña un papel fundamental.

2. Se describe un nuevo método de síntesis de 2,4-diarilpirimidinas.

Las reacciones de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3** con benzamidas proporcionan 2,6-diaril-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidinas **4**. La estructura de uno de estos compuestos: (4*RS*,6*RS*)-6-(4-clorofenil)-2-fenil-6-hidroxi-4-triclorometil-1,4,5,6-tetrahidropirimidina **4b**, ha sido determinada mediante cristalografía de rayos X. Estas sustancias son deshidratadas para dar 2,4-diaril-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidinas **5**, cuyas características estructurales han sido determinadas por difracción de rayos X de 2-fenil-4-(4-nitrofenil)-6-triclorometil-1,6-dihidropirimidina **5d**. El tratamiento de los productos **5** con *tert*-butóxido potásico origina una eliminación de cloroformo para dar las correspondientes 2,4-diarilpirimidinas **6**, que también han sido analizadas mediante cristalografía de rayos X de 4-(2-naftil)-2-(3-nitrofenil)pirimidina **6m**. Todas las reacciones implicadas en la ruta de síntesis presentan rendimientos elevados. No se han encontrado precedentes bibliográficos para los compuestos **4** y **5**.

Este proceso de síntesis, en etapas, también se presta a ser practicado según un protocolo "one-pot" que proporciona directamente los compuestos **6** con rendimientos entre moderados y buenos.

3. Se describe la primera síntesis de 5-aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas.

La reacción entre 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **8** e hidracina conduce a 5-triclorometil-3-pirazolidona **9**, que al ser tratada con arilisocianatos origina 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **10**, cuya reducción electroquímica los convierte en 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **11**. Estas sustancias reaccionan con *tert*-butóxido potásico para dar las correspondientes 5-aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **12**. La estructura de uno de estos compuestos: 5-fenil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **12a**, ha sido determinada mediante cristalografía de rayos X.

Todas las reacciones implicadas en la ruta de síntesis presentan rendimientos elevados y, a excepción de **8**, no se ha encontrado precedentes bibliográficos para ninguno de los compuestos implicados.

Se ha realizado un estudio computacional esclarecedor del mecanismo de reducción electroquímica de los compuestos **10** y de la evolución química del intermedio diclorocarbaniónico electrogenerado.

4. Se describe la primera síntesis de 2-aril-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-onas.

La reacción de cloralamidas **14** con pentacloruro de fósforo genera tetracloroetil-derivados **15**, cuya reducción electroquímica proporciona 2,2-diclorovinilamidas **16**. Otro proceso de cloración sobre las sustancias **16** conduce a los correspondientes cloruros de 2,2-diclorovinilimidóilo **17**, que al ser tratados con hidracina dan 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18**, a partir de las que se preparan ureido-derivados **19** por reacción con tosilisocianato. Finalmente, los compuestos **19** se tratan con diisopropiletilamina para dar dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas **20**. La estructura de uno de estos compuestos: 2-(4-clorofenil)-6-(4-toluenosulfonil)-6,7-dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazol-5-ona **20e**, ha sido determinada mediante cristalografía de rayos X.

Todas las reacciones implicadas en la ruta de síntesis presentan elevados rendimientos, excepto en el caso de la formación de los productos finales **20** que son moderados. No se han encontrado precedentes bibliográficos para los compuestos **19** y **20**.

5. Se ha estudiado en profundidad el comportamiento de 3-aril-5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18 frente a bases fuertes y débiles.**

Las 5-diclorometil- Δ^2 -1,2,4-triazolinas **18** reaccionan rápidamente con *tert*-butóxido potásico y otras bases fuertes para dar 3-aril-1,2,4-triazinas **21**, siendo la primera vez que se observa un proceso de expansión de anillo directo de triazolina a triazina. Sin embargo, al sustituir la base fuerte por otra mucho más débil, como trietilamina, se obtienen 3-aril-5-diclorometil-1-(5-aril-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **22**, compuestos previamente desconocidos cuya estructura ha sido corroborada mediante cristalografía de rayos X de 5-diclorometil-3-fenil-1-(5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazol **22a**.

Estos hechos experimentales, analizados junto con los resultados de cálculos computacionales, llevan a la conclusión de que la reacción con base fuerte desencadena en **18** una rápida desprotonación seguida de un ataque interno sobre el grupo diclorometilo para dar intermedios cíclicos de tres miembros, altamente tensionados, que finalmente evolucionan hacia las triazinas **21**. Por otra parte, en caso de no producirse la ionización inicial (por la debilidad de la base), interviene un proceso de oxidación de triazolina a triazol provocado por el oxígeno atmosférico. Tras la oxidación, el triazol, siendo mucho más ácido que la triazolina, puede ser desprotonado por la trietilamina, generando un anión nucleófilo que ataca intermolecularmente al grupo diclorometilo de **18**.