



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Química y Electroquímica de Derivados del Cloral  
en la Síntesis de Triazinas, Oxadiazolinas,  
Piridazinas y Pirazolonas.**

**D. José Antonio Sandoval Carmona**

**2017**





## 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 "QUÍMICA Y ELECTROQUÍMICA DE DERIVADOS DEL CLORAL EN LA SÍNTESIS DE TRIAZINAS, OXADIAZOLINAS, PIRIDAZINAS Y PIRAZOLONAS", realizada por D. José Antonio Sandoval Carmona, 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 6 de Junio de 2017

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, a la Dra. Raquel Andreu y al Dr. Enrique Alarcón Belmonte, compañeros del grupo de Electroquímica Orgánica, cuyas aportaciones previas fueron cruciales para el desarrollo de esta Tesis. Al resto de compañeros del grupo, especialmente Yesica, María, Pepe, Paco, Consuelo y Ángela, por tantos buenos momentos vividos en el laboratorio.

En este párrafo quiero reiterar mi gratitud y dejar constancia de mi admiración a Enrique Alarcón, mi gran amigo desde la infancia y también compañero en el grupo de Electroquímica Orgánica. Él siempre ha sido un referente para mi persona, y son infinitos los motivos de agradecimiento que le debo.

A los miembros del SUIC, por los innumerables análisis que me han proporcionado. A Pepe e Isabel, por sus valiosos espectros de masas. A Diego y Ana por su gran ayuda en la utilización de la instrumentación de rmn. Y a la Dra. Delia Bautista, por sus precisos análisis cristalográficos.

A mis amigos, especialmente a *Paquito, David, Juanisi, Edu, Isi, Loli, Dani Lax, Dani Roca, Borja, Cesar, Juanjo, Adrián, Natalia, Javi, Cristi, Kike, Yesi y Fran* por su sincera amistad, gratitud, cariño y por los excelentes momentos vividos durante tantos años

A toda mi familia, especialmente a mis padres, por haberme instruido en los verdaderos valores de la vida y por el apoyo que siempre me han profesado. A mis hermanos, sobrinos, primos y padrinos, por su cariño comprensión. Finalmente, a *mi pareja María Fuensanta, que es lo más importante que tengo y que gracias a ella todo tiene sentido. A todos ¡Os quiero!*



## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1	ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS. ....	3
1.2	OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA.....	6
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
<b>2</b>	<b>NUEVOS PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5- TRIAZINAS Y 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.....</b>	<b>29</b>
2.1	INTRODUCCIÓN. ....	31
2.2	1,3,5-TRIAZINAS. GENERALIDADES.....	32
2.2.1	ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE 1,3,5-TRIAZINAS.....	32
2.2.2	REACTIVIDAD. ....	33
2.2.3	SÍNTESIS. ....	35
2.3	APLICACIONES DE 1,3,5-TRIAZINAS.....	37
2.3.1	QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	37
2.3.2	AGROQUÍMICOS. ....	37
2.3.3	ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA. ....	38
2.3.4	ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA. ....	39
2.3.5	ACTIVIDAD ANTIVIRAL. ....	39
2.3.6	OTRAS APLICACIONES.....	39
2.4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	40
2.4.1	CONSIDERACIONES PRELIMINARES. ....	40
2.5	SÍNTESIS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.....	42
2.6	SÍNTESIS DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS. ....	45

2.6.1	SÍNTESIS “ONE-POT” DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.....	49
2.7	ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO Y COMPUTACIONAL DE LA GEOMETRÍA MOLECULAR Y DE LA ROTACIÓN RESTRINGIDA DEL GRUPO AMINO EN 4-ARIL-2-AMINO -6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS. ....	51
2.8	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS. ....	57
2.8.1	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS. ....	57
2.8.2	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE N-(1-AMINO-2,2,2-TRICLOROETIL)BENZAMIDINAS.....	65
2.8.3	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 6-ARIL-4-TRICLOROMETIL-3,4-DIHDRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS. ....	71
2.8.4	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS. ....	79
2.9	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X. ....	85
2.9.1	2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.....	85
2.9.2	6-ARIL-4-(TRICLOROMETIL)-3,4-DIHDRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS.....	86
2.10	EXPERIMENTAL.....	87
2.10.1	PREPARACIÓN DE CLORALAMIDAS.....	87
2.10.2	PREPARACIÓN DE CLORUROS DE N-(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)BENCIMIDOÍLO. ....	88
2.10.3	PREPARACIÓN DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS. ....	90
2.10.4	PREPARACIÓN DE N-(1-AMINO-2,2,2-TRICLOROETIL)BENZAMIDINAS. ....	92
2.10.5	PREPARACIÓN DE 6-ARIL-3,4-DIHDRO-4-TRICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS. ....	94
2.10.6	PREPARACIÓN DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS. ....	95
2.11	PARÁMETROS CRISTALOGRAFÍCOS. ....	98
2.11.1	2-AMINO-4-DICLOROMETIL-6-FENIL-1,3,5-TRIAZINA.....	98
2.11.2	6-(4-CLOROFENIL)-4-TRICLOROMETIL-3,4-DIHDRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONA.....	106
2.12	DATOS ESPECTROSCÓPICOS. ....	112
2.13	BIBLIOGRAFÍA. ....	118



<b>3</b>	<b>SÍNTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS. ....</b>	<b>121</b>
3.1	INTRODUCCIÓN. ....	123
3.2	1,2,4-OXADIAZOLES. GENERALIDADES. ....	124
3.2.1	ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DEL 1,2,4-OXADIAZOL. ....	124
3.2.2	ESTRUCTURA. ....	124
3.2.3	ESPECTROS <sup>13</sup> C RMN. ....	125
3.2.4	ESPECTROMETRÍA DE MASAS. ....	126
3.2.5	ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA. ....	126
3.2.6	SÍNTESIS DE 1,2,4-OXADIAZOLINAS Y 1,2,4-OXADIAZOLES. ....	126
3.2.7	REACTIVIDAD DE 1,2,4-OXADIAZOLES. ....	131
3.2.8	APLICACIONES. ....	135
3.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN. ....	141
3.3.1	CONSIDERACIONES PRELIMINARES. ....	141
3.3.2	SÍNTESIS DE CLORUROS DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO. ....	144
3.3.3	SINTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS. ....	145
3.4	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS. ....	147
3.4.1	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS. ....	147
3.4.2	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLES. ....	155
3.5	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X. ....	161
3.6	EXPERIMENTAL. ....	162
3.6.1	REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE N-(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)BENZAMIDAS EN MEDIO APRÓTICO: PREPARACIÓN DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENZAMIDAS. ....	162
3.6.2	PREPARACIÓN DE CLORUROS DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO. ....	165
3.6.3	PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS. ....	166
3.6.4	PREPARACIÓN 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLES. ....	168

3.7	PARÁMETROS CRISTALOGRAFÍCOS. ....	170
3.7.1	5-DICLOROMETIL-3-(4-FLUOROFENIL)-1,2,4-OXADIAZOLINA.....	170
3.8	DATOS ESPECTROSCÓPICOS. ....	178
3.9	BIBLIOGRAFÍA. ....	181
<b>4</b>	<b>REACTIVIDAD DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS FRENTE A BASES FUERTES Y DÉBILES: CONVERSIÓN EN 3-ARILPIRIDACINAS.....</b>	<b>187</b>
4.1	INTRODUCCIÓN. ....	189
4.2	ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS PIRIDACINAS.....	191
4.2.1	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS.....	192
4.2.2	REACTIVIDAD. ....	193
4.2.3	SÍNTESIS DE PIRIDACINAS. ....	195
4.2.4	APLICACIONES.....	197
4.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	199
4.3.1	CONVERSIÓN DE 5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS EN 3-ARILPIRIDACINAS. ....	199
4.4	ESTUDIO COMPUTACIONAL. ....	205
4.4.1	EXPANSIÓN DE ANILLO DE PIRAZOLINAS A PIRIDACINAS. ....	205
4.5	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS. ....	206
4.5.1	PROPIEDAS ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARILPIRIDACINAS.....	206
4.6	EXPERIMENTAL.....	214
4.6.1	PREPARACIÓN DE 2,2,2-TRICLORO-1-HIDROXIETILACETOFENONAS. ....	214
4.6.2	PREPARACIÓN DE 2,2,2-TRICLOROETILIDENACETOFENONAS.....	216
4.6.3	PREPARACIÓN DE 2,2-DICLOROVINILACETOFENONAS POR REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 2,2,2-TRICLOROETILIDENACETOFENONAS. ....	218
4.6.4	PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS. ....	222
4.6.5	PREPARACIÓN DE 3-ARILPIRIDACINAS. ....	224
4.7	DATOS ESPCTROSCÓPICOS.....	226
4.8	BIBLIOGRAFÍA ....	229

<b>5</b>	<b>SÍNTESIS DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-<i>b</i>]PIRAZOL-6-ONAS. ....</b>	<b>235</b>
5.1	INTRODUCCIÓN. ....	237
5.2	PIRAZOLIDONAS. ....	238
5.2.1	REACTIVIDAD DE PIRAZOLIDONAS.....	239
5.2.2	MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRAZOLIDONAS.....	241
5.3	IMIDAZOPIRAZOLES.....	243
5.3.1	MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZOPIRAZOLES.....	244
5.4	APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS Y DE IMIDAZOPIRAZOLES. ....	246
5.4.1	APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS.....	246
5.4.2	APLICACIONES DE IMIDAZOPIRAZOLES. ....	247
5.5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	248
5.5.1	SÍNTESIS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS. ...	249
5.5.2	REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO APRÓTICO: CONVERSIÓN EN 5-ALQUIL-2-HIDROXIDIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i> ]PIRAZOLONAS. ....	251
5.6	CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS. ....	260
5.6.1	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	260
5.6.2	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	266
5.6.3	PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>B</i> ]PIRAZOL-6-ONAS.....	272
5.7	CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 2-HIDROXI-5-PENTIL-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i> ]PIRAZOL-6-ONA. ....	280
5.8	EXPERIMENTAL.....	281
5.8.1	PREPARACIÓN DE CLORAL ANHIDRO.....	281
5.8.2	PREPARACIÓN DE 4,4,4-TRICLOROCROTONATO DE ETILO.....	281
5.8.3	PREPARACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA.....	282

5.8.4	PREPARACIÓN DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.....	282
5.8.5	REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO PRÓTICO: PREPARACIÓN DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS. ....	284
5.8.6	PREPARACIÓN DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>b</i> ]-PIRAZOL-6-ONAS.....	287
5.8.7	PARÁMETROS CRISTALOGRAFÍCOS DE 2-HIDROXI-5-PENTIL-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5- <i>B</i> ]PIRAZOL-6-ONA.....	293
5.9	DATOS ESPECTROSCÓPICOS .....	299
5.10	BIBLIOGRAFÍA .....	304
<b>6</b>	<b>RESUMEN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>311</b>

## ***1 INTRODUCCIÓN.***



## 1.1 ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS.

Actualmente el estudio de la síntesis y propiedades de los compuestos heterocíclicos es uno de los grandes objetivos de la química orgánica. Dentro de los heterociclos, los compuestos nitrogenados, por su amplia difusión en la naturaleza y por su importancia biológica y farmacológica, están recibiendo gran atención.

Desde hace algunos años nuestro grupo 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 ser utilizada en síntesis de sustancias orgánicas en general, tanto a nivel industrial como de laboratorio.

Los principales avances que hasta ahora hemos conseguido, incluyendo los resultados de esta tesis doctoral, han sido en la síntesis de heterociclos nitrogenados, aunque cabe decir que otros miembros del grupo ya se están esforzando en la extensión de las estrategias sintéticas más consolidadas hacia la generación de heterociclos con otros heteroátomos.

Las primeras aportaciones en esta línea de investigación, iniciada por el Grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia, se encuentran en la tesis doctoral de la Dra. Andreu Pignatelli,<sup>1</sup> en la que se describieron nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas, así como de otras sustancias relacionadas, basándose en la reducción electroquímica de derivados de cloramidas.

En una segunda tesis,<sup>2</sup> 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-pirazolininas, 2-isoxazolininas, dihidroimidazopirazolinonas y dihidropirazolooxazinas.

En otra tercera tesis, el Dr. Alarcón Belmonte<sup>3</sup> siguió con el trabajo desarrollando nuevos métodos de síntesis de diarilpirimidinas, 1,2,4-triazinas, y 1,2,4-triazoles. También abordó la síntesis de sustancias heterocíclicas con anillos

fusionados, tales como hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas y dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas.

Asimismo, la realización de tres tesis de máster<sup>4-7</sup> también han contribuido al afianzamiento de esta versátil línea de investigación basada en la química del cloral.

En la presente cuarta 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:

- El cloral, al reaccionar con acetofenonas,  $\beta$ -cetoésteres y amidas, proporciona derivados portando un grupo triclorometilo con actividad electrófora.
- 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 estos dos pilares hemos desarrollado la síntesis de diferentes clases 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.

Para resolver algunos interrogantes teóricos y mecanísticos, surgidos a raíz de ciertas observaciones experimentales, se ha contado con la ayuda de cálculos computacionales DFT.

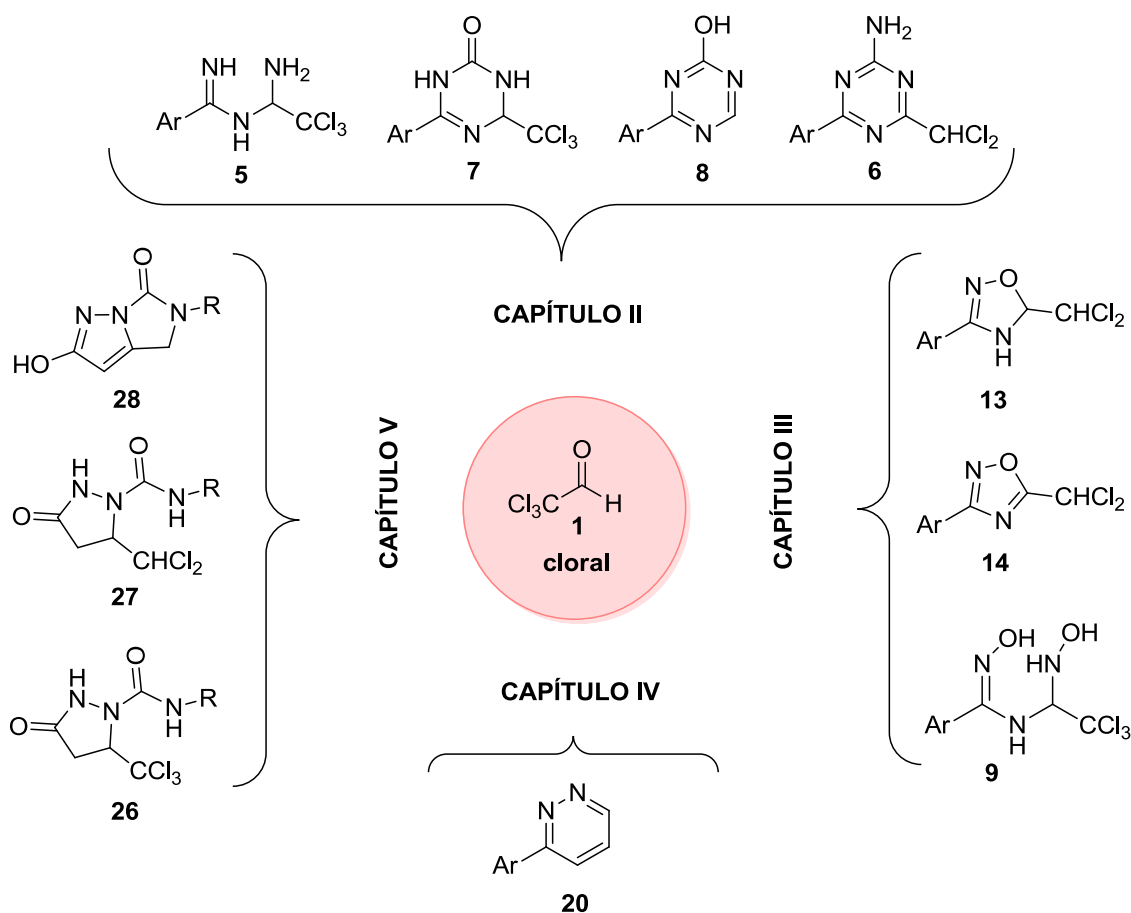
Como ya hemos señalado, este trabajo forma parte de un proyecto más amplio, ya bastante consolidado, que se inició estudiando reducciones electroquímicas directas de derivados halogenados. Posteriormente pasamos a combinar electroquímica y química convencional, de forma que el proceso electroquímico nos sitúa en una posición idónea para acceder a sustancias heterocíclicas de difícil o imposible preparación por otras vías. Aparte de las propias tesis doctorales y de máster citadas, gran parte del trabajo del grupo en esta materia se encuentra publicado en diversas revistas internacionales de amplia difusión.<sup>8-21</sup>



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

- El cloral es una materia prima industrial de primer orden que se prepara industrialmente por cloración directa del etanol, por lo que se trata de un compuesto de partida asequible y económico.
- 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 sintética.

El Esquema 1.1 proporciona una perspectiva global de los logros del trabajo preparativo efectuado para esta tesis, donde el cloral ocupa una posición central:



Esquema 1.1 Compuestos preparados.

Familia heterocíclica		Clave	Compuestos preparados
CAPÍTULO II	1,3,5-Triazinas	5	N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidas
		6	2-Amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas
		7	6-Aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas
		8	4-Aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas
CAPÍTULO III	1,2,4-Oxidazoles	9	N'-hidroxi-N-hidroxi aminoalquilbenzamidas
		13	3-Aryl-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas
		14	3-Aryl-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles
CAPÍTULO IV	Piridazinas	20	3-Arylpiridazinas
CAPÍTULO V	Pirazolidonas	26	1-Alquilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas
		27	1-Alquilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas
	Imidazopirazoles	28	5-Alquil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas

**Tabla 1.1** Compuestos preparados.

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

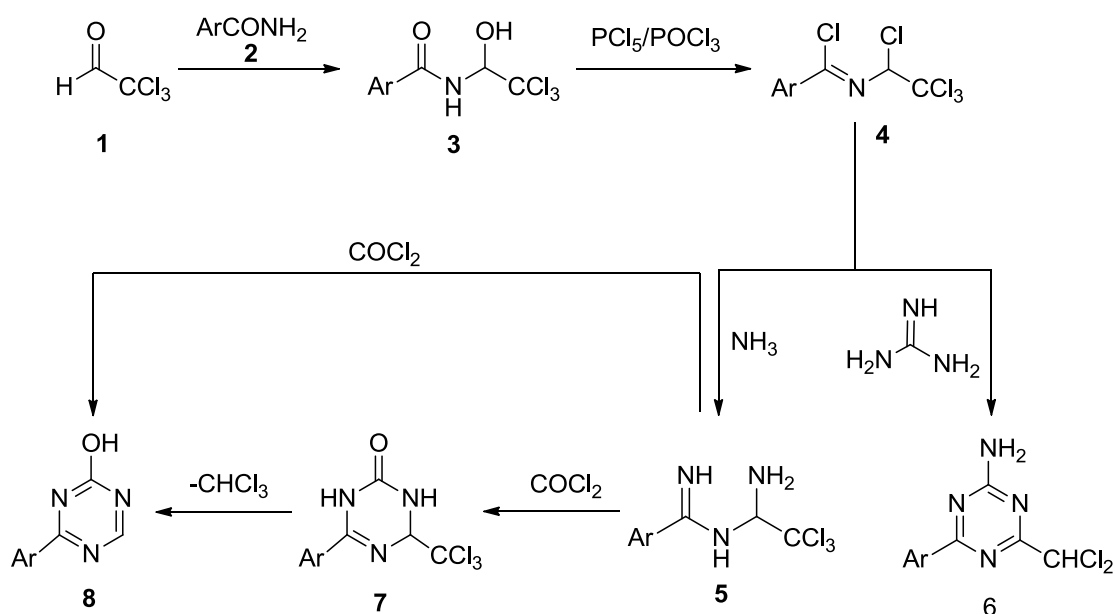
- El cloral se encuentra en el origen de todas las rutas de síntesis, las cuales dan acceso a distintas clases de sustancias heterocíclicas nitrogenadas de interés intrínseco, algunas de ellas previamente desconocidas y de difícil o inviable preparación mediante otros procedimientos.
- Los demás agentes químicos empleados 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 de la metodología electrosintética y de la reactividad del cloral.

En el segundo capítulo comienza el trabajo experimental con el desarrollo de la síntesis de derivados de 1,3,5-triazinas (Esquema 1.2). La elevada reactividad del cloral

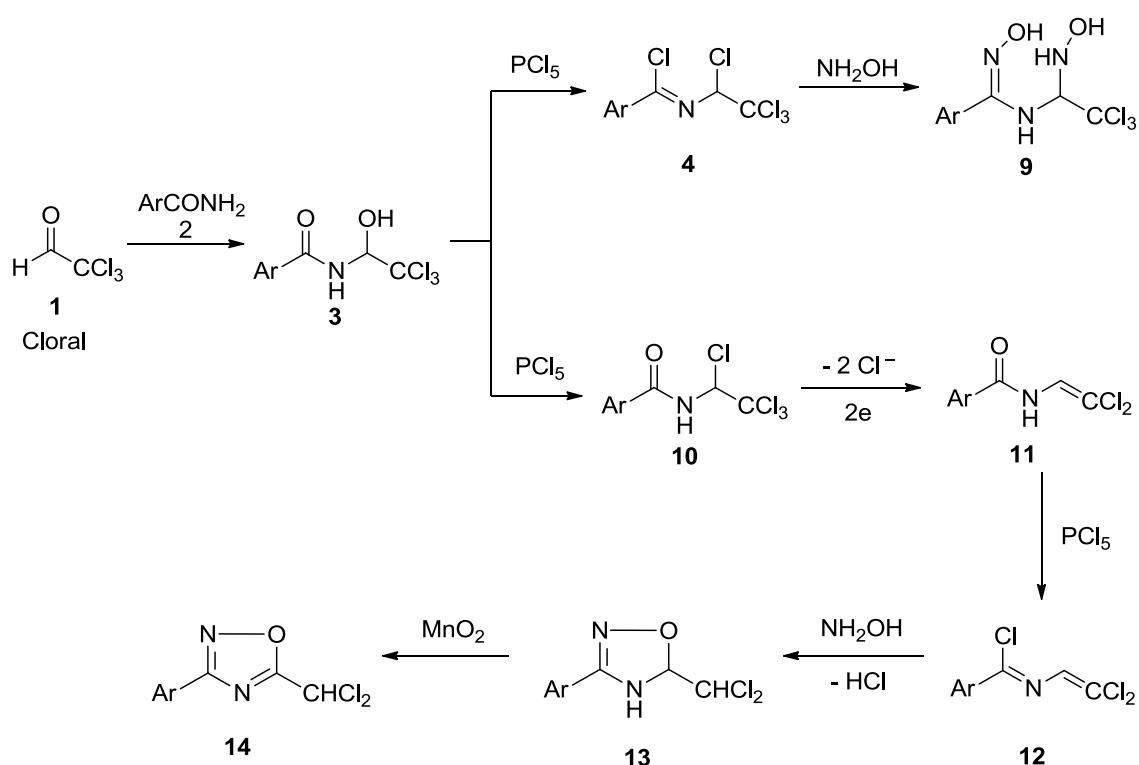
**1** propicia reacciones fáciles y rentables para la formación cloralamidas<sup>8,12,22,23,24</sup> **3** cuya cloración con una mezcla de pentacloruro de fósforo y oxiclورو de fósforo proporciona cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo<sup>25</sup> **4**. Estos intermedios reaccionan con guanidina dando lugar, directa y eficazmente, a previamente desconocidas 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6** a través de un proceso globalmente asociado a la eliminación de tres equivalentes de cloruro de hidrógeno. Por otro lado, los compuestos **4** se han tratado con amoníaco proporcionando N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5**, que al reaccionar con fosgeno dan lugar a las correspondientes 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7**, compuestos que tratados con terbutóxido potásico originan las respectivas 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8** (Esquema 1.2).



Esquema 1.2 Síntesis de triazinas.

El tercer capítulo se dedica al desarrollo de la primera síntesis de 3-aryl-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13**, que se ha llevado a cabo a través de una ruta que parte de cloralamidas **3**, las cuales son halogenadas para dar los intermedios **10**, cuya reducción electroquímica conduce a las respectivas N-(2,2-diclorovinil)benzamidinas **11**. El tratamiento de los compuestos **11** con pentacloruro de fósforo los transforma en los correspondientes cloruros de imidoilo **12**, que al reaccionar con hidroxilamina dan lugar a las nuevas oxadiazolinas **13**. Este estudio se concluyó comprobando que los compuestos **13** se transforman fácilmente en los respectivos oxadiazoles **14** por

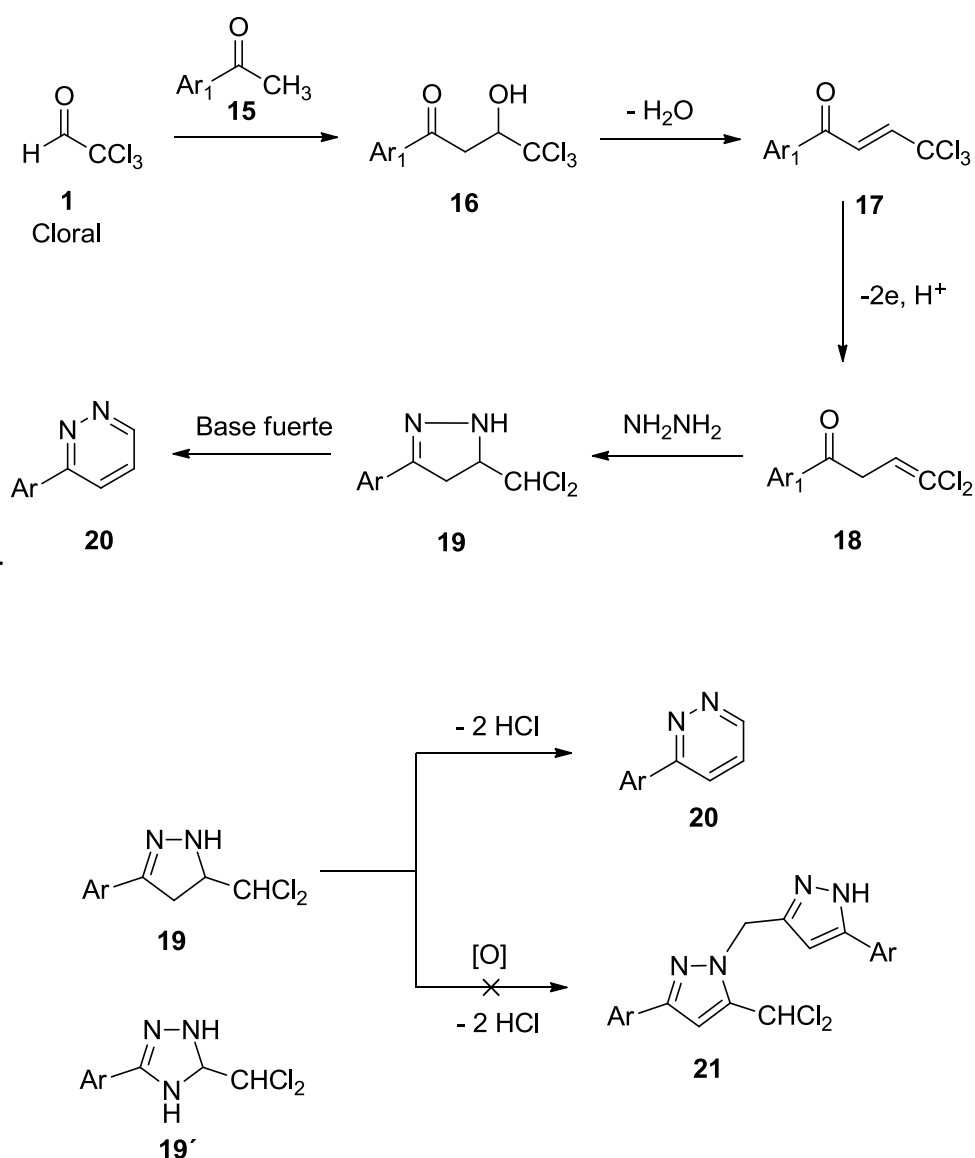
oxidación con dióxido de manganeso. Cabe indicar que en un primer momento se intentó formar el anillo heterocíclico de oxadiazoles a partir de los compuestos **4** por reacción con hidroxilamina. Sin embargo, tras varios intentos se comprobó la realidad estaba muy lejos de lo esperado, ya que se formaban los compuestos **9** probablemente debido a una similar reactividad de los centros electrófilos en los intermedios **4**. En contrapartida, se decidió abordar la síntesis a partir de los compuestos **12**, ya que éstos poseen dos centros electrófilos de actividad bien diferenciada que posibilitarían ataques nucleófilos selectivos tal como se demostró experimentalmente (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3** Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas y 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles.

En el cuarto capítulo se da cuenta de un estudio comparativo entre el comportamiento químico, frente a bases fuertes y débiles, de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolininas **19** derivadas de cloralacetofenonas **16** y diclorometiltriazolininas **19'** derivadas de cloramidas (Esquema 1.4). El objetivo de la investigación desarrollada era profundizar en el conocimiento de un nuevo tipo de proceso de expansión de anillo puesto de manifiesto a raíz del desarrollo de esta tesis y otra anterior.<sup>3</sup> En ambos casos las expansiones se han encontrado asociadas a procesos de aromatización por doble

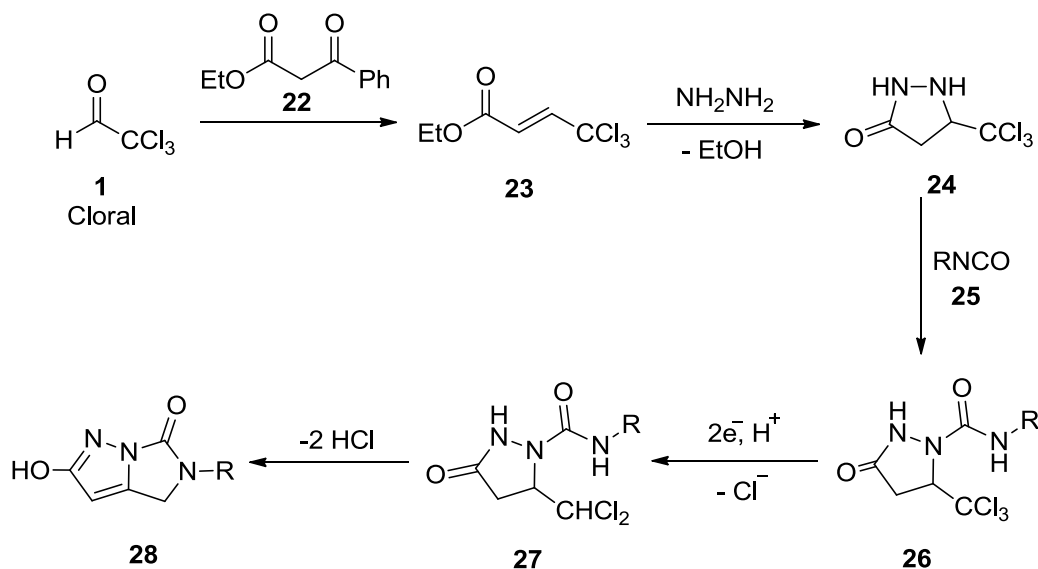
eliminación de cloruro de hidrógeno. Los resultados experimentales se han complementado y encontrado coherentes con cálculos computacionales DFT.



**Esquema 1.4** Reactividad de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles.

En el capítulo quinto se sintetizan 3-pirazolidonas **24** y se describen las transformaciones implicadas en su conversión en hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **28**. El cloral da muestras de su elevada electrofilia reaccionando con benzoilacetato de etilo **22** para dar 4,4,4-triclorocrotonato de etilo<sup>26-28</sup> **23**, que reacciona con hidracina proporcionando el producto **24**, el cual se ha empleado para la preparación de los ureido-derivados previamente desconocidos **26** por tratamiento con alquilisocianatos. La reducción electroquímica en medio prótico de los compuestos **26** incide selectivamente sobre el grupo triclorometilo transformándolo en

diclorometilo. Los derivados resultantes **27**, también nuevamente desconocidos, presentan una disposición estructural adecuada para promover su conversión en nuevas 5-alkil-2-4,5-hidroxi-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28** a través de un proceso de ciclación con subsecuente bisdeshidrohalogenación promovida en medio básico (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5** Síntesis de 5-alkil-2-4,5-hidroxi-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas.

Finalmente, en el capítulo sexto se presenta un resumen y las conclusiones de esta tesis.

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 las citas que aparecen a lo largo del mismo. También se ha incluido un apartado «características espectroscópicas», donde se reseñan los rasgos principales de cada serie de compuestos preparados, así como otro apartado «datos espectroscópicos» de todas las sustancias sintetizadas. A modo ilustrativo, se incluyen espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  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 dejar constancia de las características estructurales de los nuevos compuestos sintetizados. También se ha incluido un apartado «compuestos preparados y propiedades físicas», donde se

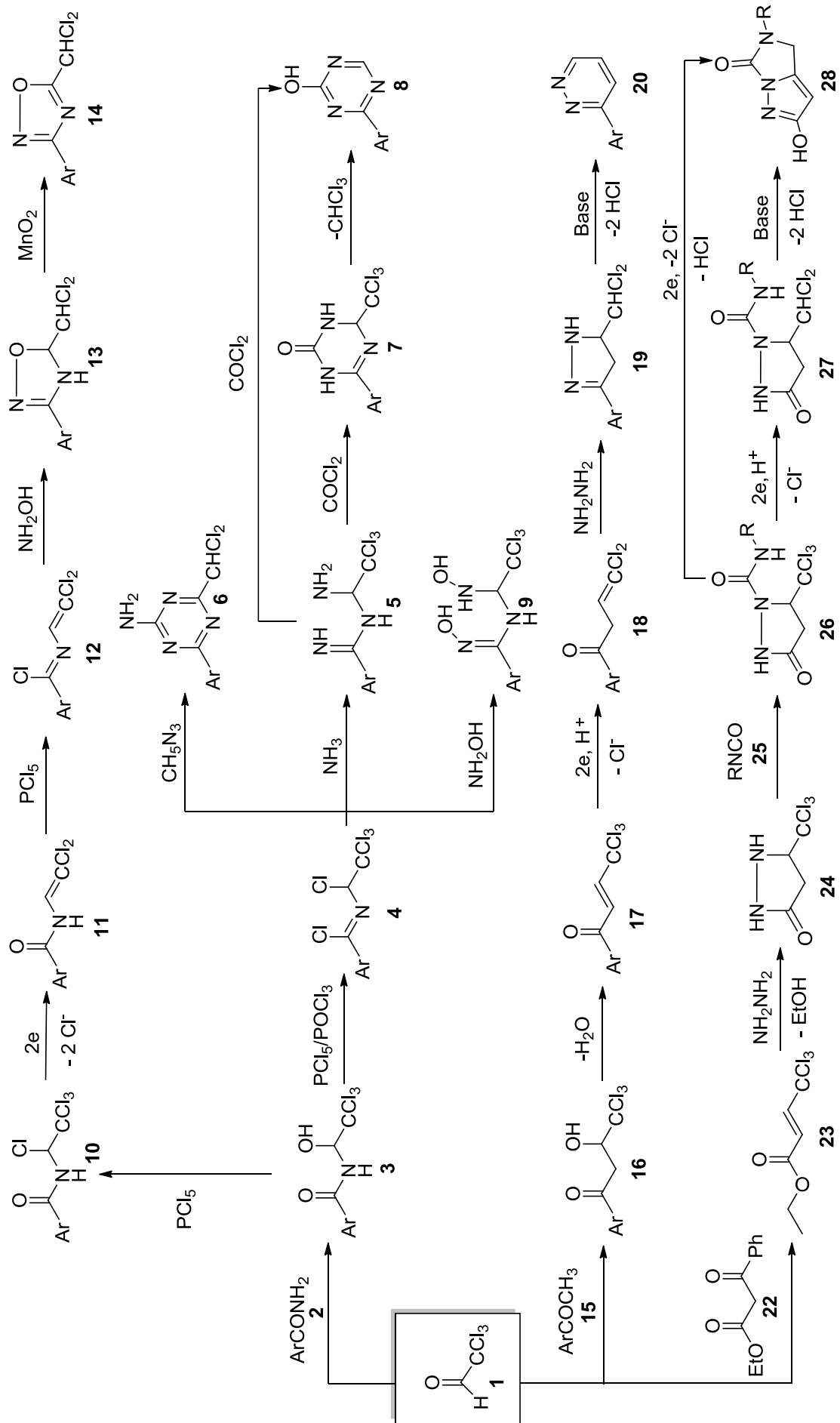
especifica la forma de purificación, apariencia física, punto de fusión y el rendimiento obtenido para cada una de las sustancias preparadas. Por último, en cada capítulo se ha incluido un apartado «experimental» donde se describen detalladamente los distintos protocolos de laboratorio seguidos en la preparación de cada serie de compuestos.

A cada compuesto se le ha asignado una clave numérica, en negrita, con el fin de referenciarlo adecuadamente a lo largo de la memoria. 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 Esquema 1.6 proporciona una visión global del trabajo realizado.

Respecto a los cálculos computacionales, todos ellos se han llevado a cabo con el paquete de software Spartan'16 al nivel B3LYP/6-31G(d) de teoría.

A fin de facilitar la organización y consulta de la bibliografía, cada capítulo va acompañado de una relación de referencias citadas en el mismo.



Esquema 1.6



### 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.<sup>29</sup> 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.

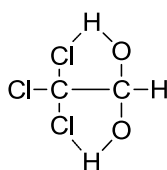


Figura 1.1

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, tetraciclina, 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 “cloralamidas”, cuyas aplicaciones electrosintéticas han sido extensamente estudiadas por nuestro grupo de investigación,<sup>8,10-12,14,17</sup> 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  $\alpha$  al grupo carbonilo,<sup>30,31</sup> 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,<sup>32</sup> 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  $\alpha$ -metoxiácidos,  $\alpha$ -cloroácidos y  $\alpha$ -aminoácidos.<sup>31</sup> 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,<sup>33</sup> cuyas aplicaciones electrosintéticas han sido ampliamente desarrolladas por nuestro grupo de investigación.<sup>15,18-20</sup>

Por otro lado, el cloral experimenta reacciones de Wittig y Wittig-Horner con fosfonato-derivados para generar olefinas.<sup>26,27</sup> Estos tipos de reacciones se ha aplicado de manera similar a compuestos 1,3-dicarbonílicos para dar las correspondientes olefinas,<sup>28</sup> 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 electroceptores 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,<sup>34-140</sup> 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.<sup>8,10-12,14,15,17-20,141-156</sup> 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.<sup>157-163</sup>

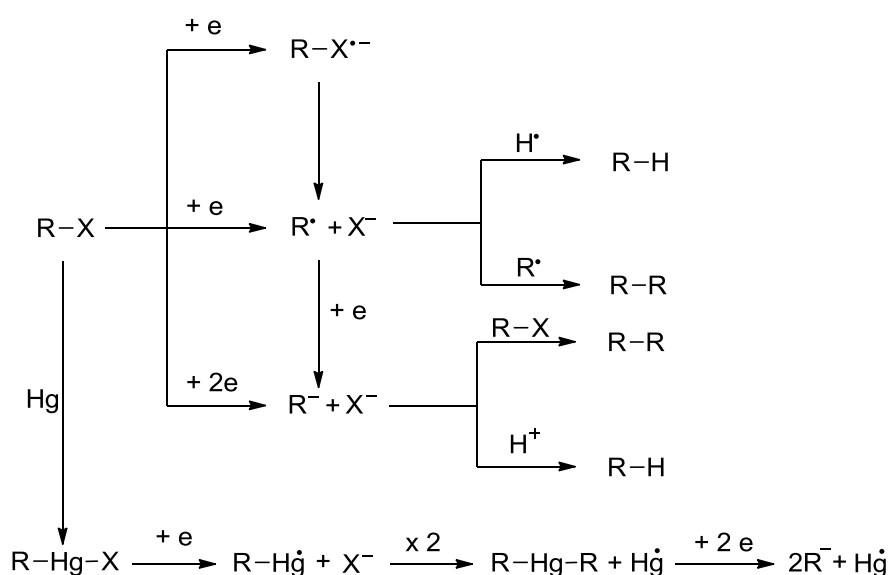
El éxito de una reacción electrosintética depende en gran medida de la buena conjugación de diversos factores:

- *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 electrodonadores 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:

- *Sobretensión de hidrógeno*: esta variable influye notablemente sobre el límite de potencial catódico que puede alcanzarse sin alteración del D.E.S.
- *Adsorción*: puede afectar notablemente el curso y la estereoquímica de la reacción.

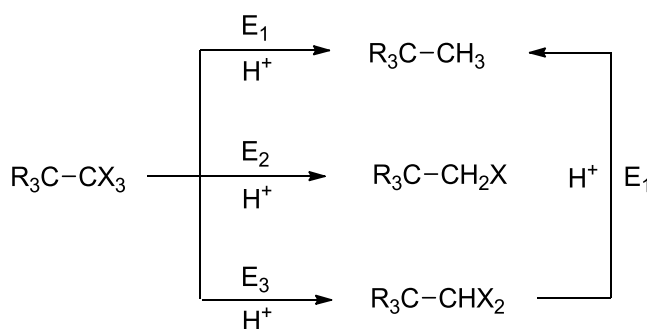
### 1.5 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE HALOGENUROS ORGÁNICOS.

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 1.7). Los estudios mecanísticos sobre estas reacciones indican que no existe una ruta única que pueda englobar todos los procesos de reducción,<sup>164</sup> no obstante hay coincidencia en que los intermedios electrogenerados suelen ser radicales libres y / o carbaniones.<sup>99,165-167</sup> 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.



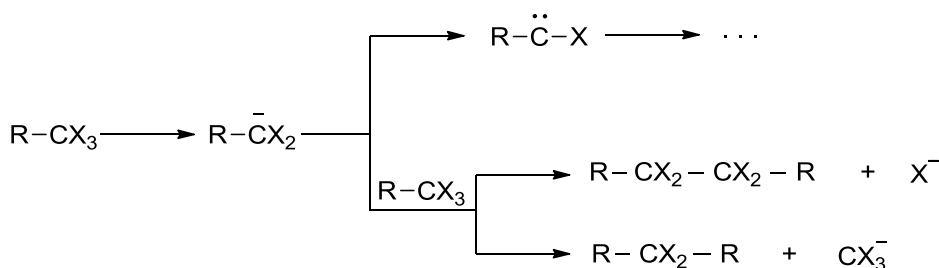
**Esquema 1.7** Productos e intermedios generados por transferencia electrónica en halogenuros orgánicos

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.<sup>168-172</sup> Dado que los potenciales de reducción son más negativos conforme disminuye el número átomos de halógeno,<sup>40</sup> en muchos casos pueden obtenerse productos más o menos reducidos por selección del potencial del electrodo de trabajo. Así, grupos triclorometilo (Esquema 1.8) pueden ser reducidos selectivamente para dar derivados con menor grado de halogenación.<sup>173</sup> La formación de los productos de reacción ocurre por generación y ulterior protonación de los correspondientes intermedios carbaniónicos.



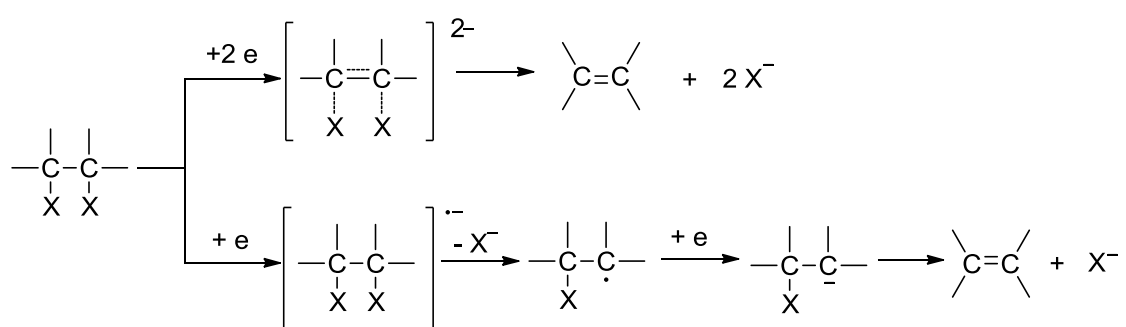
**Esquema 1.8** Reducción selectiva de polihalogenuros geminales en medio prótico a diferentes potenciales.

Cuando estos compuestos son reducidos en condiciones apróticas (Esquema 1.9) pueden obtenerse productos de acoplamiento (formación de enlace C-C), originados por ataque de los carbaniones electrogenerados sobre las moléculas progenitoras.<sup>174</sup> También se ha observado que los intermedios carbaniónicos evolucionan ( $\alpha$ -eliminación de aniones haluro) hacia especies carbeno.<sup>175,176</sup>



**Esquema 1.9** 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 1.10). El mecanismo de la reacción es concertado, de forma que dos enlaces carbono-halógeno son fragmentados progresivamente<sup>177,178</sup> y simultáneamente va generándose un enlace  $\pi$  (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.<sup>179</sup>



**Esquema 1.10** 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. *Nuevas aplicaciones del cloral en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados*, Tesis doctoral. Univesidad de Murcia, 2015.
4. Alarcón, E. *Síntesis de pirimidinas a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2010.
5. López, L. *Síntesis de 1,2,4-triazoles a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2011.
6. Sandoval, J. *Estudio y optimización de un método de síntesis para 4,6-diaril-2-diclorometil-1,3,5-triazinas*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2012.
7. Vera, M. *Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidro-1h-pirazol-1-carbohidrazidas a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2016.
8. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
9. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
10. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
11. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
12. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
13. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
14. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
15. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
16. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
17. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
18. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.



19. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
20. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
21. Guirado, A.; Alarcón, E.; Vicente, Y.; Andreu, R. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 5115.
22. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
23. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
24. Cumming, W. M.; Wheeler, T. S. In *Systematic Organic Chemistry. 4th ed*; Constable & Co., 1950.
25. Guirado, A.; Lopez-Caracena, L.; Lopez-Sanchez, J. I.; Sandoval, J.; Vera, M.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8055.
26. Wadsworth, W. S. In *Organic Reactions. Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1977; Vol. 25.
27. Villieras, J.; Rambaud, M.; Kirschleger, B. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1983**, *14*, 385.
28. Nakatsu, S.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2337.
29. Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 259.
30. Caujolle, F.; Couturier, P.; Dulaurans, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, *17*, 19.
31. Reeve, W.; Kiehlman, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2164.
32. Paulins, J.; Gudriniece, E. *Kim. Ser.* **1971**, 226.
33. Wislicenus, J.; Kircheisen, T.; Sattler, E. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 908.
34. Cauquis, G. *Bulletin De La Societe Chimique De France* **1966**, 459.
35. Weinberg, N. L.; Weinberg, H. R. *Chemical Reviews* **1968**, *68*, 449.
36. Anderson, J. D.; Petrovich, J. P.; Baizer, M. M. *Advances in Organic Chemistry* **1969**, *6*, 257.
37. Brown, O. R.; Harrison, J. A. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **1969**, *21*, 387.
38. Sasaki, K.; Newby, W. J. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **1969**, *20*, 137.
39. Baizer, M. M.; Petrovich, J. P. *Progress in Physical Organic Chemistry* **1970**, *7*, 189.
40. Mann, C. K.; Barnes, K. K. In *Electrochemical reactions in nonaqueous systems*; M. Dekker: New York, 1970.
41. Butin, K. P. *Russian Chemical Reviews* **1971**, *40*, 525.

42. 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.
43. Ebersson, L.; Schaefer, H. *Fortschritte der Chemischen Forschung* **1971**, *21*, 1.
44. Miller, L. L. *Journal of Chemical Education* **1971**, *48*, 168.
45. Wawzonek, S. *Synthesis* **1971**, 285.
46. Beck, F. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1972**, *11*, 760.
47. Fry, A. J. *Fortschritte der Chemischen Forschung* **1972**, *34*, 1.
48. Fry, A. J. In *Synthetic organic electrochemistry*; Harper and Row: New York, 1972.
49. Tomilov, A. P.; Mairanovskii, S. G.; Fioshin, M. Y.; Smirnov, V. A. In *Electrochemistry of organic compounds*; Wiley: New York, 1972.
50. Lehmkuhl, H. *Synthesis* **1973**, 377.
51. Beck, F. In *Electroorganic chemistry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1974.
52. Laviron, E. *L'Actualité Chimique* **1974**, 6.
53. Rifi, M.; Covitz, F. H. In *Introduction to organic electrochemistry*; M. Dekker: New York, 1974.
54. Weinberg, N. L. In *Techniques of chemistry. Technique of electroorganic synthesis*; Wiley: New York, 1974; Vol. 5, part I.
55. Barba, F. In *Introducción a la electroquímica orgánica*; Patronato Ángel García Rogel: Orihuela, 1975.
56. Fleischmann, M.; Pletcher, D. *Chemistry in Britain* **1975**, *11*, 50.
57. Ross, S. D.; Finkelstein, M.; Rudd, E. In *Anodic oxidation*; Academic Press: New York, 1975.
58. Weinberg, N. L. In *Techniques of chemistry. Techniques of electroorganic synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1975; Vol. 5, part II.
59. Ebersson, L.; Nyberg, K. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2185.
60. Mairanovsky, V. G. *angewandte Chemie, International Edition in English* **1976**, *15*, 281.
61. Tallec, A. *L'Actualité Chimique* **1977**, 7.
62. De Montauzon, D.; Poilblanc, R.; Lemoine, P.; Gross, M. *Electrochimica Acta* **1978**, *23*, 1247.

63. Bard, A. J.; Lund, H. In *Encyclopedia of electrochemistry of the elements*; Marcel Dekker Inc.: New York, 1978-1980; Vol. 11-15.
64. Lelandais, D. *Labo-Pharma - Probl. Tech.* **1979**, 283, 43.
65. Miller, L. L. *Pure and Applied Chemistry* **1979**, 51, 2125.
66. Baizer, M. M. *Journal of Applied Electrochemistry* **1980**, 10, 285.
67. Bard, A. J.; Faulkner, L. R. In *Electrochemical methods*; Wiley: New York, 1980.
68. Saveant, J. M. *Accounts of Chemical Research* **1980**, 13, 323.
69. Swann, S.; Alkire, R. In *Bibliography of electro-organic synthesis 1801-1975*; Electrochemical Society, Inc.: Princeton, 1980; Vol. I-IV.
70. Bird, C. L.; Kuhn, A. T. *Chemical Society Reviews* **1981**, 10, 49.
71. Hammerich, O.; Parker, V. D. *Sulfur Reports* **1981**, 1, 317.
72. Schafer, H. J. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1981**, 20, 911.
73. Chaussard, J. *L'Actualité Chimique* **1982**, 29.
74. Perichon, J. *L'Actualité Chimique* **1982**, 25.
75. Pletcher, D. In *Industrial electrochemistry*; Chapman and Hall: London, 1982.
76. Simonet, J. *L'Actualité Chimique* **1982**, 19.
77. 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.
78. Wendt, H. *angewandte Chemie, International Edition in English* **1982**, 94, 275.
79. Ebersson, L. *journal of Molecular Catalysis* **1983**, 20, 27.
80. Parker, V. D. *Advances in Physical Organic Chemistry* **1983**, 19, 131.
81. Swenton, J. S. *Accounts of Chemical Research* **1983**, 16, 74.
82. Baizer, M. M. *Tetrahedron* **1984**, 40, 935.
83. Jansson, R. *chemical and Engineering News* **1984**, 62, 43.
84. Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chemica Scandinavica, Series B* **1984**, B38, 85.
85. Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, 40, 811.
86. Shono, T. In *Electroorganic chemistry as a new tool in organic synthesis*; Springer-Verlag: Berlín, 1984.
87. Yoshida, K. In *Electrooxidation in organic chemistry. The role of cation radicals as synthetic intermediates*; John Wiley and Sons: New York, 1984.

88. Kyriacou, D. K. In *Basics of electroorganic synthesis*; Baifukan Co., Ltd.: Tokyo, 1985.
89. Tallec, A. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1985**, 743.
90. Tallec, A. In *Electrochimie organique. Synthèses et mécanismes*; Masson: Paris, 1985.
91. Alpatova, N. M.; Zabusova, S. E.; Tomilov, A. P. *Uspekhi Khimii* **1986**, 55, 251.
92. Kyriacou, D. K.; Jannakoudakis, D. A. In *Electrocatalysis for organic synthesis*; Wiley: New York, 1986.
93. Simonet, J.; Le Guillanton, G. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1986**, 221.
94. Steckhan, E. *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1986**, 25, 683.
95. Mlcoch, J.; Steckhan, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1081.
96. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry I*; Springer-Verlag: Berlín, 1987; Vol. 142.
97. Shono, T. *Topics in Current Chemistry* **1988**, 148, 131.
98. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry III*; Springer-Verlag: Berlín, 1988; Vol. 148.
99. Fry, A. J. In *Synthetic organic electrochemistry. 2nd Ed.*; Wiley: New York, 1989.
100. Petrosyan, V. A.; Niyazymbetov, M. E. *Uspekhi Khimii* **1989**, 58, 1105.
101. Chaussard, J.; Folest, J. C.; Nedelec, J. Y.; Perichon, J.; Sibille, S.; Troupel, M. *Synthesis* **1990**, 369.
102. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry IV*; Springer-Verlag: Berlín, 1990; Vol. 152.
103. Franek, W. *Sulfur Reports* **1991**, 10, 233.
104. Lund, H.; Baizer, M. M. In *Organic electrochemistry. An introduction and a guide (3rd Ed.)*; Marcel Dekker: New York, 1991.
105. Rusling, J. F. *Accounts of Chemical Research* **1991**, 24, 75.
106. Le Guillanton, G. *Sulfur Reports* **1992**, 12, 405.
107. Fry, A. J. *Aldrichimica Acta* **1993**, 26, 3.
108. Niyazymbetov, M. E.; Evans, D. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 9627.
109. Kyriacou, D. K. In *Modern electroorganic chemistry*; Springer-Verlag: Berlín, 1994.

110. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry V*; Springer-Verlag: Berlín, 1994; Vol. 170.
111. Utley, J. *chemistry and Industry* **1994**, 215.
112. Volke, J.; Liska, F. In *Electrochemistry in organic synthesis*; Springer-Verlag: Berlín, 1994.
113. van Andel-Scheffer, P. J. M.; Barendrecht, E. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1995**, 114, 259.
114. Noel, M.; Suryanarayanan, V.; Chellammal, S. *Journal of Fluorine Chemistry* **1997**, 83, 31.
115. Steckhan, E. In *Topics in current chemistry. Electrochemistry VI*; Springer-Verlag: Berlín, 1997; Vol. 185.
116. Utley, J. *Chemical Society Reviews* **1997**, 26, 157.
117. Zhuikov, V. V. *Uspekhi Khimii* **1997**, 66, 564.
118. Amatore, C.; Jutand, A.; Thouin, L.; Verpeaux, J. N. *L'Actualité Chimique* **1998**, 43.
119. Osa, T. In *New challenges in organic electrochemistry*; Gordon & Breach: Amsterdam, 1998.
120. Simonet, J. *L'Actualité Chimique* **1998**, 4.
121. Fuchigami, T. *Adv. Electron Transfer Chem.* **1999**, 6, 41.
122. Maeda, H.; Ohmori, H. *Accounts of Chemical Research* **1999**, 32, 72.
123. Boere, R. T.; Roemmele, T. L. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 210, 369.
124. Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9527.
125. Little, R. D.; Mikesell, P. In *Organic electrochemistry (4th Ed.). Electrosynthesis of bioactive materials*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2001.
126. Lund, H.; Hammerich, O. In *Organic electrochemistry, 4th Ed.*; Marcel Dekker: New York, 2001.
127. Matthews, M. A. *Pure and Applied Chemistry* **2001**, 73, 1305.
128. Nonaka, T.; Schaefer, H. *Journal of Electroanalytical Chemistry* **2001**, 507.
129. Rusling, J. F. *Pure and Applied Chemistry* **2001**, 73, 1895.
130. Saito, K.; Kawamura, A.; Kanie, T.; Ueda, Y.; Kondo, S. *Heterocycles* **2001**, 55, 1071.
131. Wadhawan, J. D.; Marken, F.; Compton, R. G. *Pure and Applied Chemistry* **2001**, 73, 1947.

132. Budnikova, Y. H. *Russian Chemical Reviews* **2002**, *71*, 111.
133. Walton, D. J. *Arkivoc* **2002**, 198.
134. Fuchigami, T. In *The chemistry of organic silicon compounds. Electrochemistry of organosilicon compounds*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2003; Vol. 2.
135. Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chemical Society Reviews* **2006**, *35*, 605.
136. Torii, S. In *Electroorganic reduction synthesis*; Wiley-VCH Verlag, 2006; Vol. 1.
137. Torii, S. In *Electroorganic reduction synthesis*; Wiley-VCH Verlag, 2006; Vol. 2.
138. Bard, A. J.; Stratmann, M. In *Encyclopedia of electrochemistry. Organic electrochemistry*; Wiley-VCH Verlag, 2007; Vol. 8.
139. Barba, F.; Batanero, B. *Rodd's Chem. Carbon Compd. (2nd Ed.)* **2002**, *5*, 401.
140. Barba, F.; Batanero, B. *Org. Electrochem. (5th Ed.)* **2016**, 1309.
141. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1981**, 625.
142. Barba, F.; Guirado, A.; Zapata, A. *Electrochim. Acta* **1982**, *27*, 1335.
143. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1982**, *19*, 669.
144. Guirado, A.; Barba, F.; Manzanera, C.; Velasco, M. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 142.
145. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 259.
146. Guirado, A.; Barba, F.; Martín, J. *Synthetic Communications* **1983**, *13*, 327.
147. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1984**, 593.
148. Guirado, A.; Barba, F.; Martín, J. *Electrochim. Acta* **1984**, *29*, 587.
149. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Barba, I.; Aldaz, A. *Electrochim. Acta* **1985**, *30*, 1119.
150. Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Moreno, N. *Synthetic Communications* **1985**, *15*, 939.
151. Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Martínez, A.; Arcas, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4063.
152. Barba, F.; Guirado, A.; Lozano, J. I.; Zapata, A.; Escudero, J. *Journal of Chemical Research Synopsis* **1991**, 290.
153. Guirado, A.; Zapata, A.; Fenor, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4779.
154. Guirado, A.; Zapata, A.; Gómez, J. L.; Trabalón, L.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9631.
155. Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6579.

156. Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R.; López-Sánchez, J. I.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6747.
157. Guirado, A.; Barba, F.; Tévar, A. *synthetic Communications* **1984**, *14*, 333.
158. Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Arcas, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3205.
159. Guirado, A.; Zapata, A.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2365.
160. Guirado, A.; Zapata, A.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3641.
161. Guirado, A.; Zapata, A.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10375.
162. Guirado, A.; Zapata, A.; Andreu, R.; Martiz, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1405.
163. Guirado, A.; López-Sánchez, E.; Andreu, R.; Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2075.
164. Casanova, J.; Ebersson, L. In *The Chemistry of the carbon-halogen bond. Part 2*; Patai, S. Ed.; Wiley-Interscience: London, 1973. Cap. 15.
165. Rifi, M. R. In *Organic Electrochemistry*; Baizer, M.M. Ed.; Marcell Dekker Inc.: New York, 1973. Cap 6.
166. Rifi, M. R. In *Technique of Electroorganic Synthesis. Part 2*; Weinberg, N.L. Ed.; John Wiley. Inc: New York, 1975. Cap. 8.
167. Bard, A. J.; Merz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *101*, 2959.
168. Wawzonek, S.; Duty, R. C. *J. Electrochem. Soc.* **1961**, *108*, 1135.
169. Fry, A. J.; Reed, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8475.
170. Urabe, Y.; Iwasaki, T.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 997.
171. Meites, T.; Meites, L. *Anal. Chem.* **1955**, *27*, 1531.
172. Elving, P. J.; Rosenthal, I.; Kramer, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1717.
173. Nagao, M.; Sato, N.; Akashi, T.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3447.
174. Triebe, F. M.; Borhani, K. J.; Hawley, M. D. *J. Electroanal. Chem.* **1980**, *107*, 375.
175. Duty, R. C.; Biolchini, G.; Matthews, W. *Anal. Chem.* **1974**, *46*, 167.
176. March, J. In *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley: New York, 1992. Cap. 5. p. 165.
177. Casanova, J.; Rogers, H. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2408.
178. Brown, O. R.; Middleton, P. H. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1984**, 955.
179. Tokoro, R.; Bilewicz, R.; Osteryoung, J. *Anal. Chem.* **1965**, *58*, 1964.





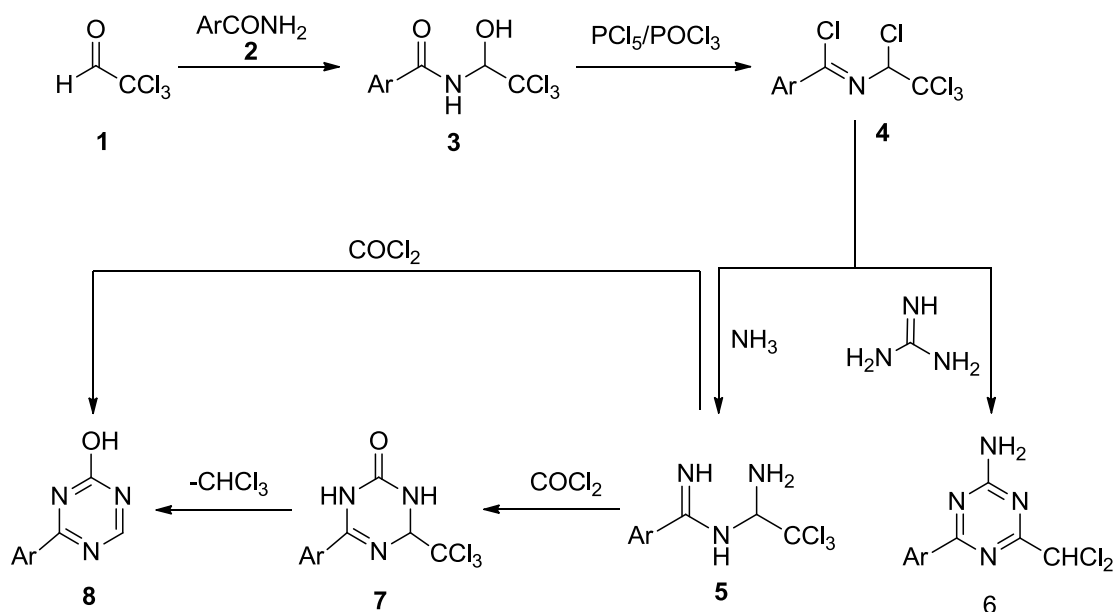
**2 NUEVOS PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS Y 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.**



## 2.1 INTRODUCCIÓN.

Tal como hemos expuesto anteriormente, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo numerosas preparaciones de intermedios de síntesis y de compuestos heterocíclicos de especial interés partiendo de cloramidas y cloralacetofenonas. La relevancia de estos resultados sugiere continuar con esta labor tratando de ampliar el radio de acción de esta importante metodología de síntesis. En los trabajos recogidos en el presente capítulo hemos intentado proyectarla sobre la síntesis derivados de 1,3,5-triazinas, en particular de 2-amino-4-aril-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6** y 4-aril-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8**. Además de por tratarse de sustancias previamente desconocidas y de su interés intrínseco, estos compuestos ofrecen amplias posibilidades de acceso a diversos derivados triazínicos a través del grupo amino, en el caso de los **6**, y del grupo hidroxilo en los **8** (Esquema 2.1). Asimismo, el grupo diclorometilo, presente en los compuestos **6** añade otras posibilidades de aplicación desde un punto de vista preparativo. Otro aspecto a destacar radica en el hecho de aprovechar la capacidad del grupo triclorometilo para actuar como grupo saliente en reacciones de eliminación de cloroformo, posibilitando la generación de las triazinas **8** y al mismo tiempo reafirmando la utilidad sintética de este tipo de eliminación que recientemente fue utilizada por nuestro grupo en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de pirimidinas y triazoles.<sup>1-4</sup>

El Esquema 2.1 proporciona una visión general del trabajo desarrollado. Como se ha señalado, su objetivo primordial ha sido la construcción del sistema 1,3,5-triazínico sobre la base de la química del cloral. En las dos nuevas rutas sintéticas exploradas se parte de cloramidas **3**, las cuales son convertidas en cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidoílo **4**. Posteriormente, estos compuestos son utilizados como intermedios para hacerlos reaccionar con guanidina o amoniaco y dar entrada a las triazinas **6** y **8**, respectivamente. Es importante reseñar la participación de procesos de aromatización asociados a eliminación de cloruro de hidrógeno (sustancias **6**) o de cloroformo (compuestos **8**), ofreciendo en cada caso una alternativa, sencilla y eficaz, a una forma de aromatización más problemática mediante dehidrogenación oxidativa.



Esquema 2.1 Síntesis de triazinas.

Como se ha señalado anteriormente, a fin de facilitar la ubicación y significado de las nuevas aportaciones de este trabajo, consideramos conveniente incluir una breve revisión sobre los aspectos más generales de la química de 1,3,5-triazinas.

## 2.2 1,3,5-TRIAZINAS. GENERALIDADES.

### 2.2.1 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE 1,3,5-TRIAZINAS.

Las triazinas son compuestos heterocíclicos con anillo de seis miembros que contienen tres átomos de nitrógeno. Estructuralmente pueden existir tres triazinas isómeras según la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo hexagonal (Figura 2.1): 1,2,3-triazina I, 1,2,4-triazina II y 1,3,5-triazina III.<sup>5,6</sup> En estos sistemas, la numeración se refiere a las posiciones relativas de los átomos de nitrógeno del anillo.

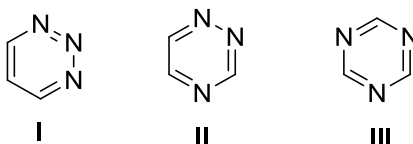
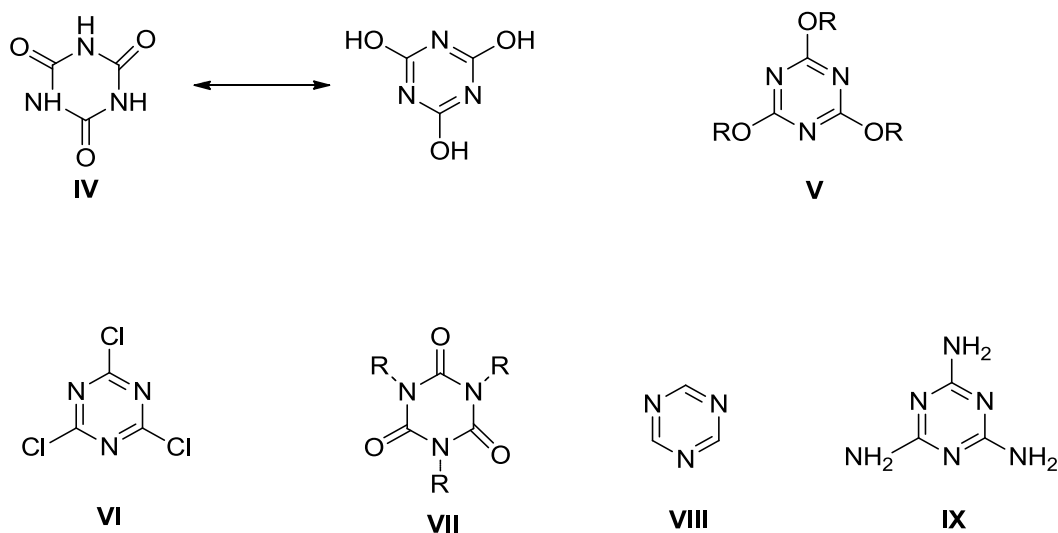


Figura 2.1 1,2,3-triazina I, 1,2,4-triazina II y 1,3,5-triazina III.

Algunos nombres triviales muy utilizados para esta clase de sustancias son: ácido cianúrico (CYA, 2,4,6-trihidroxi-1,3,5-triazina **IV**), cianuratos (2,4,6-trialcoxi-1,3,5-triazinas **V**), cloruro de cianurilo (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina **VI**), e isocianuratos (1,3,5-trialquil-1,3,5-triazina-2,4,6-trionas **VII**).

El derivado más común de la 1,3,5-triazina es 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina **IX**, comúnmente conocido como melamina.<sup>7</sup> (Esquema 2.2).



Esquema 2.2 Triazinas comunes.

La 1,3,5-triazina es un sólido cristalino que funde a 86 °C y posee un punto de ebullición de 114 °C a presión atmosférica. Es soluble en éter y en etanol. En la Tabla 2.1 se indican datos espectroscópicos para la misma (UV y RMN):<sup>6</sup>

UV (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> ) λ (nm)	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)	<sup>13</sup> C RMN (CD <sub>3</sub> OD) (ppm)
272 (891), 222(151)	H1: 9.25	C2 / C4 / C6: 166.1

Tabla 2.1 Datos espectroscópicos de 1,3,5-triazina.

### 2.2.2 REACTIVIDAD.

Existen diferencias considerables entre la reactividad de 1,3,5-triazina y la de sus derivados. La 1,3,5-triazina es muy lábil frente una amplia variedad de nucleófilos

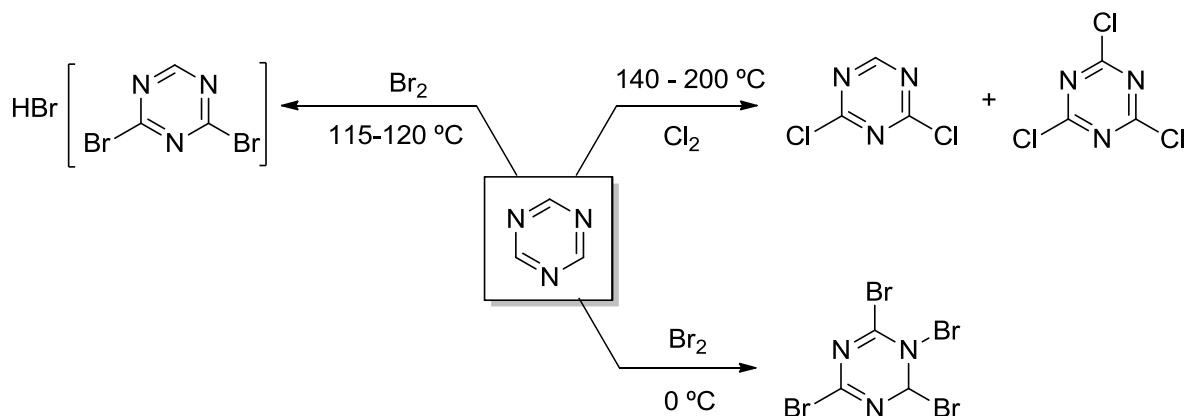
que provocan la ruptura del anillo, mientras que sus derivados experimentan tal apertura con mucha más dificultad.

En general, el papel del anillo en la química de los derivados de 1,3,5-triazina se limita a su efecto sobre la distribución de carga, y muchas de sus reacciones simplemente son reflejo de la química de los sustituyentes.

Como era de esperar de su carácter aromático, las 1,3,5-triazinas son térmicamente estables. Se descomponen para formar cianuro de hidrógeno a temperaturas superiores a 600 °C. Aunque se trata de compuestos aromáticos, su energía de resonancia (20 kcal / mol) es mucho menor que la del benceno (37 kcal / mol). La sustitución electrófila aromática es relativamente difícil, mientras que los procesos de sustitución nucleófila son más habituales.<sup>6</sup>

### 2.2.2.1 Reacciones con electrófilos.

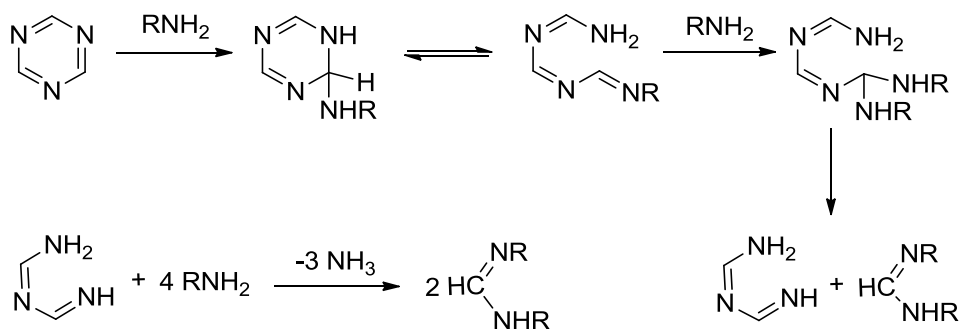
La 1,3,5-triazina es bastante resistente frente a la sustitución electrófila.<sup>5,6</sup> La cloración requiere condiciones enérgicas y ocurre con bajo grado de conversión, mientras que la bromación es más eficiente. Los procesos de sulfonación o nitración se complican porque la molécula es protonada e hidratada (Esquema 2.3).



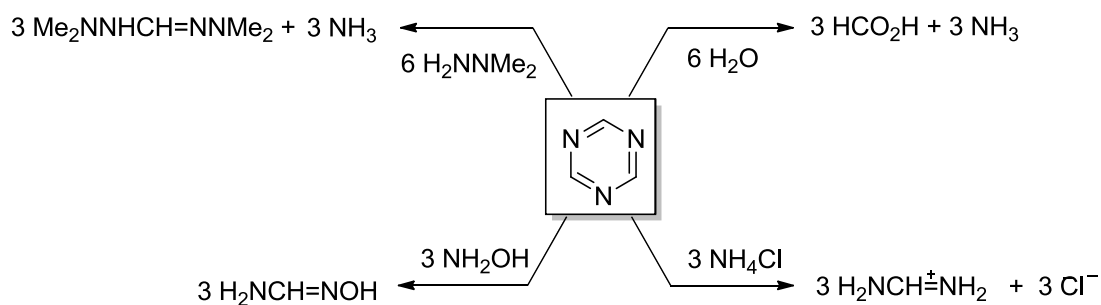
Esquema 2.3 Ejemplos de reacciones con electrófilos.

### 2.2.2.2 Reacciones con nucleófilos.

A continuación se muestran algunos ejemplos de reacción con nucleófilos (Esquema 2.4 y Esquema 2.5):



Esquema 2.4 Ejemplos de reacciones con aminas.

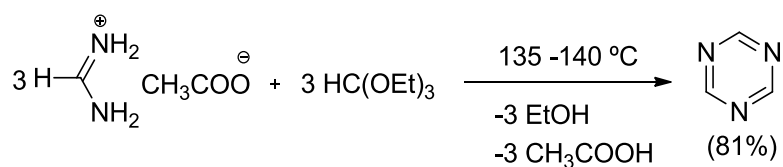


Esquema 2.5 Otros ejemplos de reacciones con nucleófilos.

## 2.2.3 SÍNTESIS.

### 2.2.3.1 Síntesis de 1,3,5-triazina.

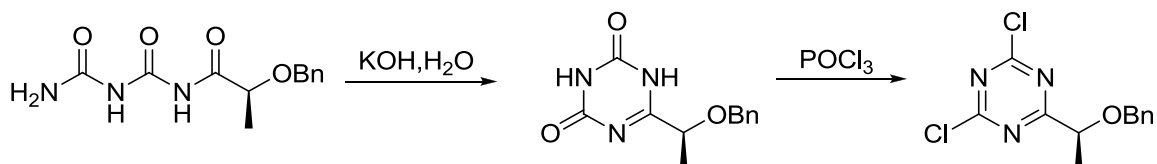
La síntesis de Maier y Bredereck, mediante reacción de acetato de formamidina con ortoformiato de trietilo,<sup>8</sup> sigue siendo la principal vía de preparación de 1,3,5-triazina (Esquema 2.6).



Esquema 2.6 Síntesis de Maier y Bredereck de 1,3,5-triazina.

### 2.2.3.2 Síntesis de dicloro 1,3,5-triazina.

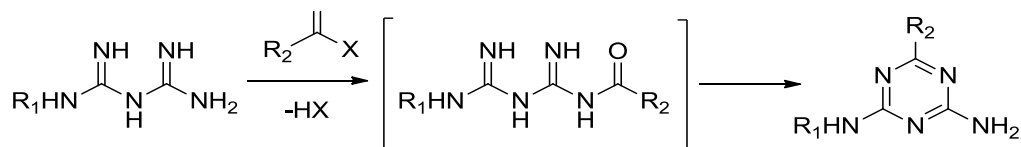
La (R)-2-benciloxi-N-ureidocarbonilpropionamida cicla bajo condiciones básicas para formar la correspondiente 1,3,5-triazinodiona, cuyo calentamiento en presencia de oxiclورو de fósforo origina dicloro-1,3,5-triazina (Esquema 2.7):<sup>9</sup>



Esquema 2.7 Obtención del dicloro-1,3,5-triazina.

### 2.2.3.3 Síntesis de aril- o alquil-2,4-diamino-1,3,5-triazinas.

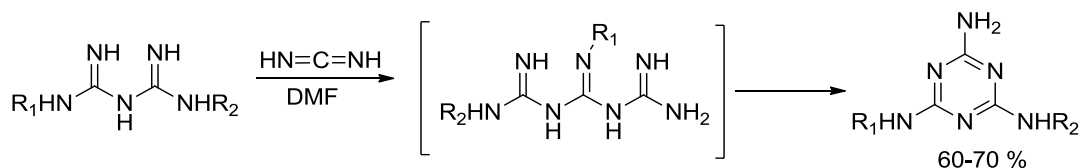
Las biguanidas reaccionan con derivados de ácidos carboxílicos, bajo condiciones básicas o neutras, produciendo aril o alquil-2,4-diamino-1,3,5-triazinas (Esquema 2.8):<sup>10</sup>



Esquema 2.8 Síntesis de aril o alquil-2,4-diamino-1,3,5-triazinas.

### 2.2.3.4 Síntesis de melaminas.

Las biguanidas también reaccionan con carbodiimidas para formar derivados de melamina (Esquema 2.9):



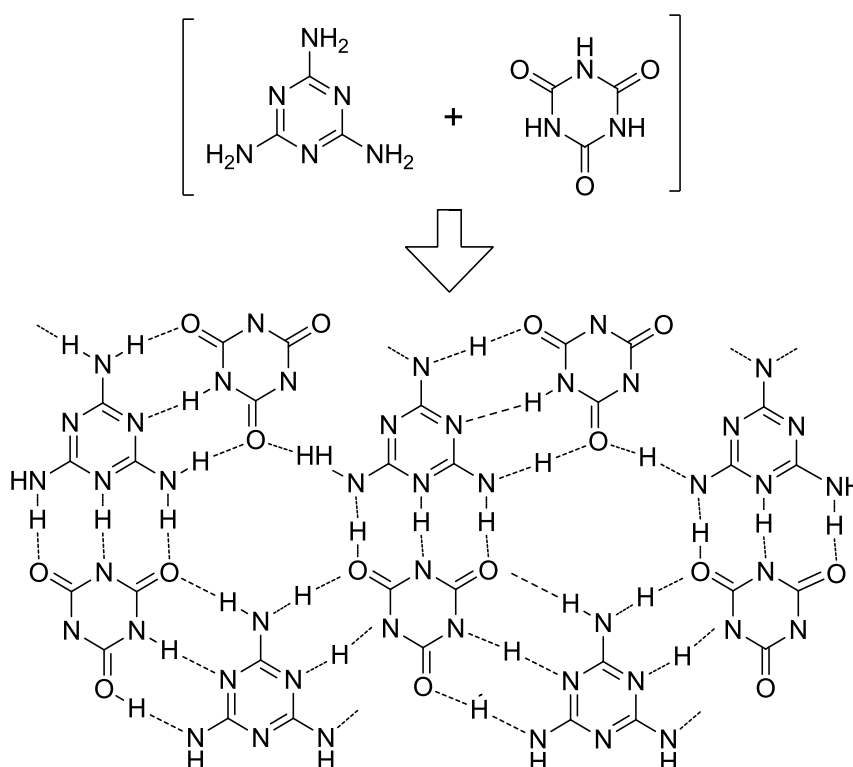
Esquema 2.9 Síntesis de derivados de melamina.



## 2.3 APLICACIONES DE 1,3,5-TRIAZINAS.

### 2.3.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.

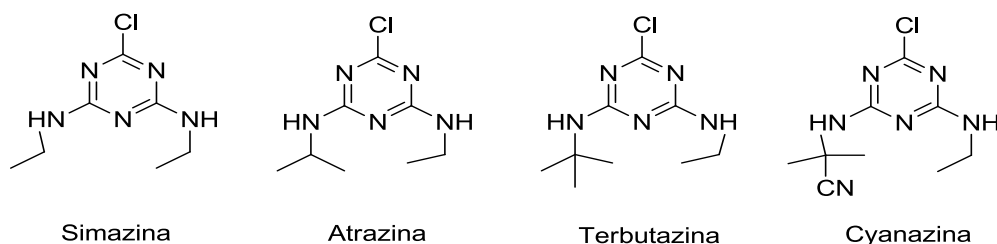
Recientemente, en una extensa e interesante revisión, Gametz y Reedijk describieron una serie de ejemplos de redes supramoleculares con participación de la unidad 1,3,5-triazina. En particular, se ha puesto de manifiesto la capacidad de la melamina para generar redes por puente de hidrógeno, aplicadas para producir asociaciones o materiales porosos (Esquema 2.10).



Esquema 2.10 Formación de redes por puente de hidrógeno.

### 2.3.2 AGROQUÍMICOS.

Los herbicidas de triazina<sup>11</sup> son los más utilizados en los EE UU para controlar la maleza en la producción de maíz, sorgo y caña de azúcar. Los herbicidas más comunes se muestran a continuación (Figura 2.2):

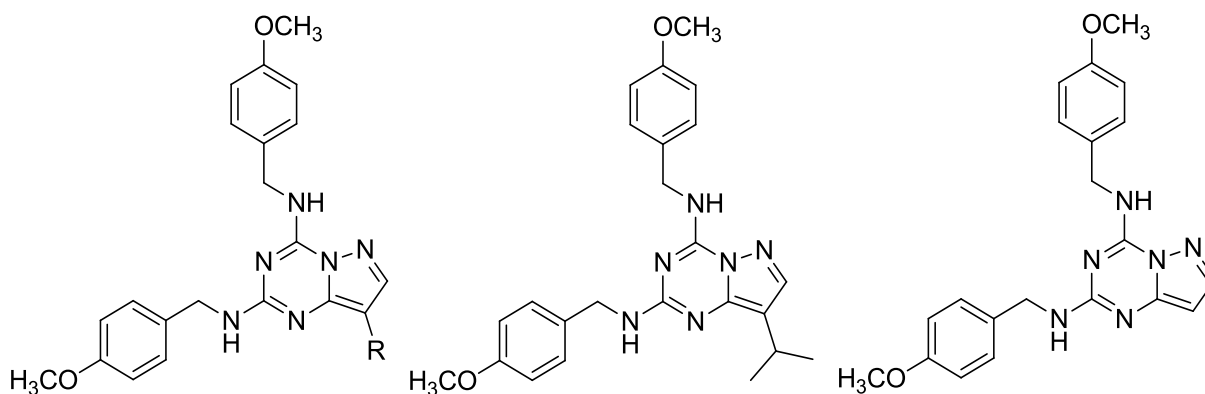


**Figura 2.2** Herbicidas comunes.

La atrazina ha sido ampliamente utilizada durante los últimos cuarenta años. Tiene una vida media de entre 60 y 100 días. Aunque la atrazina y algunos de sus metabolitos son potentes venenos de la maquinaria fotosintética de muchas plantas, los cultivos objetivo (maíz y caña de azúcar) son resistentes a los mismos, pero no las malas hierbas que son destruidas. Esta gran selectividad en su acción es difícilmente alcanzable por muchos otros herbicidas disponibles en la actualidad.

### 2.3.3 ACTIVIDAD ANTICANCERÍGENA.<sup>12</sup>

Los compuestos siguientes son potentes inhibidores de tubulina y muestran actividad específica antiproliferativa, en concentraciones micromolares,<sup>13</sup> en líneas celulares de cáncer colorrectal (Figura 2.3).



**Figura 2.3** Compuestos con actividad antiproliferativa.

### 2.3.4 ACTIVIDAD ANTIMALÁRICA.<sup>14</sup>

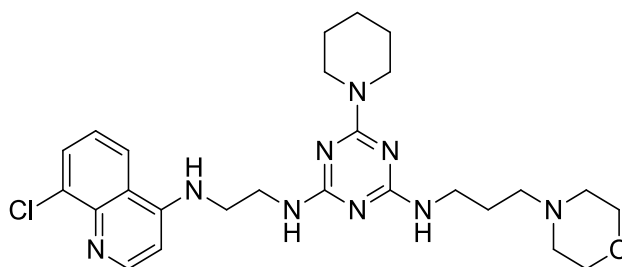


Figura 2.4 Derivado triazínico con actividad antimalárica.

### 2.3.5 ACTIVIDAD ANTIVIRAL.

La triazina siguiente muestra una buena actividad contra virus ARN:<sup>15</sup>

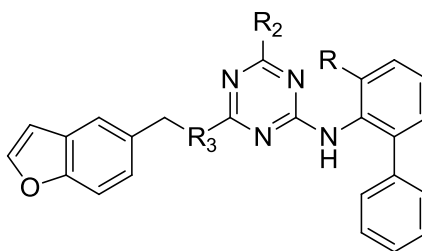


Figura 2.5 Sustancia con actividad antivírica.

### 2.3.6 OTRAS APLICACIONES.

La melamina es una base orgánica que se utiliza principalmente para producir resinas. Cuando se combina con formaldehído produce un plástico termoestable muy duradero. Con sus hidrógenos activos, la melamina reacciona con formaldehído y metanol para formar una gran familia de resinas.<sup>6</sup>

## 2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 2.4.1 CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

Como figura en la introducción de esta tesis, uno de nuestros móviles principales es el aprovechamiento de las diferentes oportunidades sintéticas ofrecidas por la reactividad de derivados del cloral, particularmente del grupo triclorometilo, con vistas al desarrollo de nuevos métodos preparativos de compuestos heterocíclicos nitrogenados. En esta labor, una de nuestras aportaciones que ha resultado crucial para lo expuesto en este capítulo, ha sido el desarrollo de un buen método de síntesis de cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidóilo **4** (Esquema 2.11) por cloración directa de clororamidas,<sup>3,4</sup> cuya alta eficacia junto con las amplias posibilidades sintéticas ofrecidas por estos compuestos creemos habrán de repercutir de forma muy positiva sobre diversos aspectos de la química heterocíclica.

Los haluros **4** son compuestos muy poco estudiados. Hasta ahora carecían de aplicaciones sintéticas relevantes a pesar de su atractiva estructura, que incorpora dos centros electrófilos susceptibles de ser atacados por reactivos dinucleófilos posibilitando el cierre de anillos heterocíclicos. Por nuestra experiencia estimamos que, muy probablemente, la razón principal de tan parco aprovechamiento sintético haya sido la falta de un buen método preparativo. Previamente sólo se había descrito un procedimiento de síntesis,<sup>16</sup> consistente en el tratamiento de clororamidas con pentacloruro de fósforo en tetracloruro de carbono. Puestos a ensayar con este método nos encontramos con bajos rendimientos, generación de múltiples impurezas, y dificultades de purificación que objetivamente recomendaban no continuar trabajando en el proyecto. No obstante, conseguimos una sustancial mejora al sustituir el disolvente (tetracloruro de carbono) por oxiclорuro de fósforo, que al mismo tiempo actuaría como reactivo de cloración conjuntamente con el pentacloruro de fósforo. Afortunadamente, la introducción de esta modificación redundó en la obtención de los intermedios **4** con rendimientos prácticamente cuantitativos, y lo que incluso es más importante, éstos podían ser aislados mediante simple extracción y utilizados directamente sin necesidad de tediosas purificaciones.

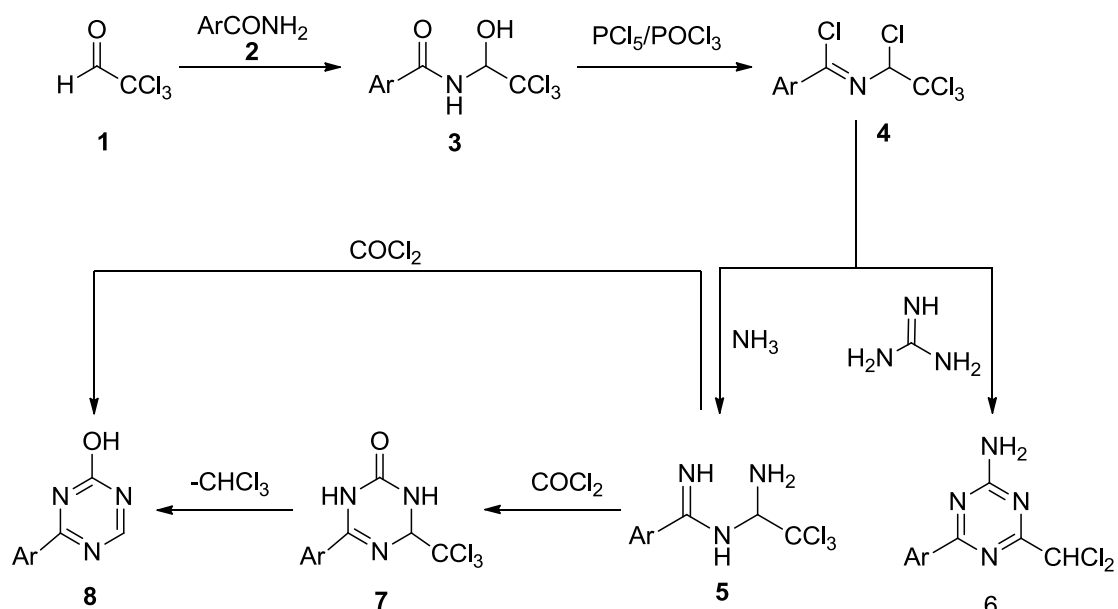
Ahondando en las posibilidades de utilización de los cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidóilo **4**, reparamos en que estas sustancias podrían jugar un

papel clave a la hora de desarrollar nuevos procedimientos de síntesis de 1,3,5-triazinas, ya que sus dos centros electrófilos serían susceptibles de ser atacados por reactivos dinucleófilos, posibilitándose el cierre directo de anillo, o por mononucleófilos que diesen acceso a intermedios de estructura adecuada para proceder a la generación del ciclo. Se esperaba por lo tanto que los compuestos **4** reaccionasen con amoníaco para dar N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5**, cuyo tratamiento con fosgeno condujese a las correspondientes hidroxitriazinas **8** pasando por los precursores **7** que serían susceptibles de aromatizar por eliminación de cloroformo. Como ya se señaló, una clara ventaja de este modo de aromatización estriba en evitar procesos de deshidrogenación oxidativa. En otra línea de actuación, pero estrechamente relacionada, el tratamiento de los compuestos **4** con guanidina podría conducir a las amino triazinas **6**.

Aparte de lo observado en nuestra experiencia respecto a los procesos de aromatización mediante eliminación de cloroformo,<sup>3,4</sup> al revisar la bibliografía encontramos tres ejemplos de reacción con buenos indicios a favor de esta propuesta, ya que en ellos se describía una “atípica”  $\beta$ -eliminación de cloroformo en intermedios que, aunque sin proceder del cloral, se habían utilizado como precursores de sulfinas, isocianatos y pirimidinonas, tales como triclorometilsulfóxidos,<sup>17</sup> tricloroacetamidas<sup>18</sup> y ésteres etílicos del ácido 4,4,4-tricloro-2-butenoico,<sup>19</sup> respectivamente.

Resumiendo, en el Esquema 2.11 se muestra una panorámica general de la ruta de síntesis objeto de este capítulo. La elevada reactividad del cloral **1** facilita reacciones fáciles y rentables para la formación de cloralamidas **3**, cuya cloración con una mezcla de pentacloruro de fósforo y oxiclورو de fósforo proporciona cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4**. Estos intermedios reaccionan, por un lado con guanidina-trietilamina dando lugar, directa y eficazmente, a 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6** a través de un proceso globalmente asociado a la eliminación de tres equivalentes de cloruro de hidrógeno. Por otro lado, las reacciones de **4** con amoníaco originan N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5**, que posteriormente se hacen reaccionar con fosgeno para dar 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7**, que finalmente eliminan cloroformo proporcionando 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8**. Se da la circunstancia de que todos los intermedios implicados son perfectamente aislables e identificables, aunque

también hemos podido comprobar que es posible abreviar el trabajo de síntesis de compuestos **8** por aplicando un protocolo "one-pot". En relación a los procedimientos preexistentes de síntesis de derivados 1,3,5-triazinicos destaca la incorporación, como ya se ha comentado, de este atractivo y efectivo modo de aromatización a través de  $\beta$ -eliminación de cloroformo.

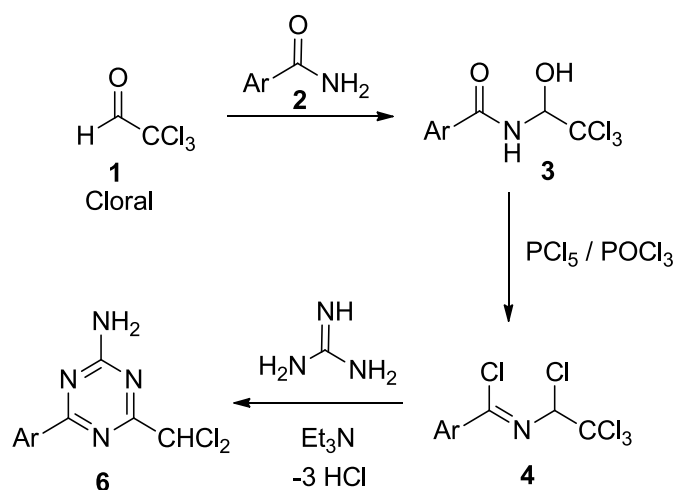


Esquema 2.11 Ruta de síntesis de 1,3,5-triazinas.

Antes de entrar a exponer detalladamente el desarrollo y resultados de este trabajo, conviene señalar que se han excluido los detalles relativos a la síntesis cloralamidas **3** y de cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidoílo **4**, remitiéndose a los trabajos de nuestro grupo anteriormente citados.

## 2.5 SÍNTESIS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.

La síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6**, una clase de sustancias que ofrece amplias posibilidades de aplicación que trataremos de aprovechar en trabajos futuros, se ha logrado a través de la ruta reseñada en el Esquema 2.12.

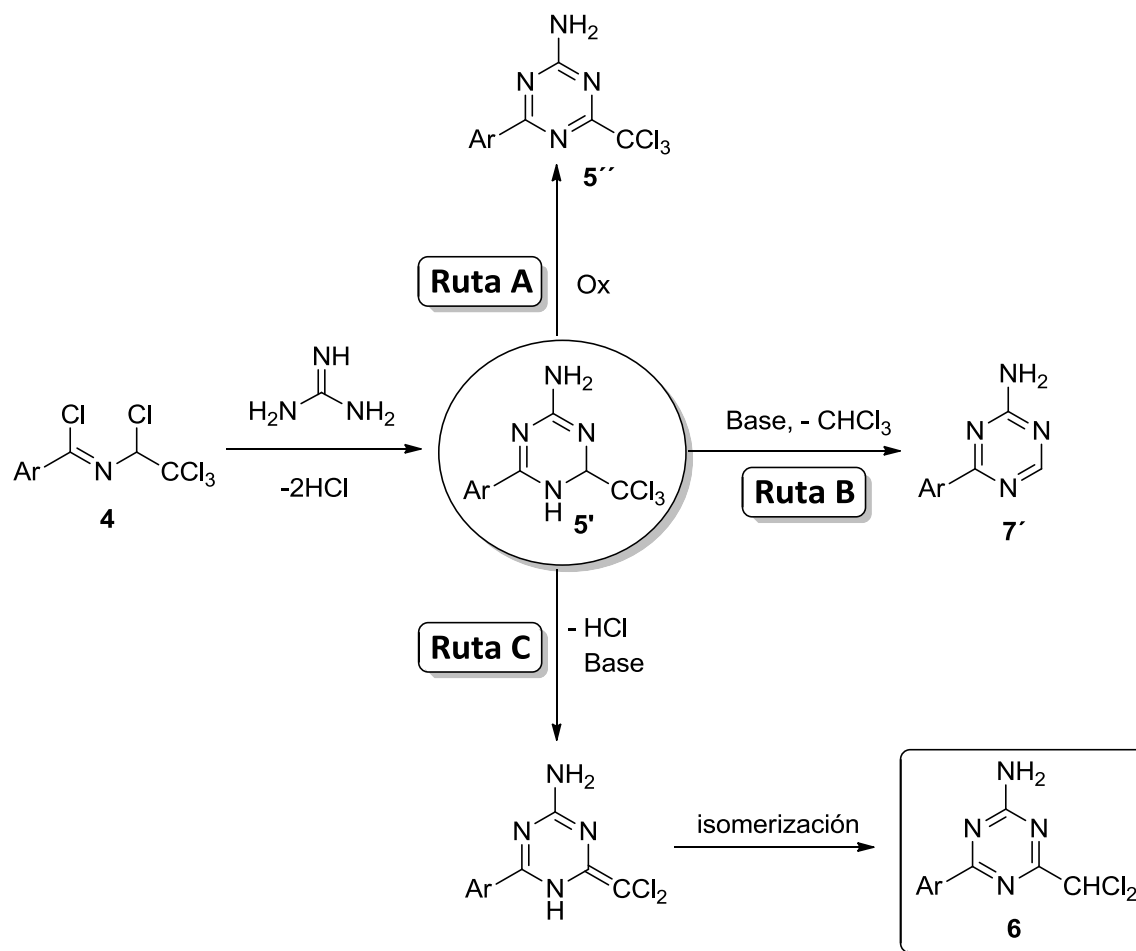


**Esquema 2.12** Ruta de síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6**.

Dada la naturaleza de los reactivos, parece lógico que estas reacciones en primer lugar evolucionase por doble condensación, con doble eliminación de cloruro de hidrógeno, para dar las triclorometildihidrotriazinas **5'**, cuya aromatización ofrecería varias alternativas (Esquema 2.13):

- **RUTA A:** aromatización por acción de un reactivo oxidante para formar triclorometil-1,3,5-triazinas **5''**.
- **RUTA B:** tratamiento básico a fin de promover la aromatización mediante eliminación de cloroformo (proceso que hemos observado recientemente durante la síntesis de pirimidinas)<sup>1,2</sup> para dar las 1,3,5-triazinas **7'**.
- **RUTA C:** aromatización por tratamiento básico a través de eliminación de cloruro de hidrógeno en vez de cloroformo para dar 1,3,5-triazinas **6**.

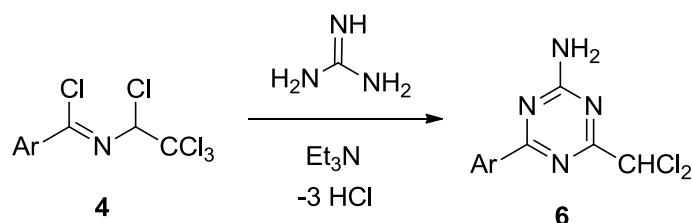
De entre estas opciones, tal como se describirá más adelante, se encontraron condiciones experimentales idóneas para la formación de los productos **6** con alta selectividad y rendimiento.



Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 2-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$

Esquema 2.13 Síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas.

Al ensayar una reacción modelo entre cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidóilo **4a** y guanidina en presencia de un exceso de trietilamina, se observó la formación directa de un único producto que se aisló e identificó como 2-amino-6-diclorometil-4-fenil-1,3,5-triazina **6a**. Dadas sus ventajas desde el punto de vista sintético, principalmente en simplicidad y rendimiento, este procedimiento se extendió a una serie de haluros **4**, obteniéndose las correspondientes triazinas **6** con un rendimiento promedio de 78.7% (Esquema 2.14).





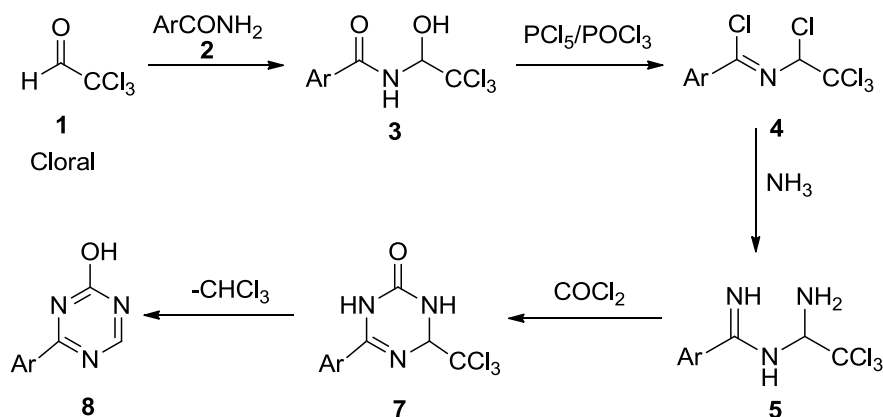
Clave	Ar	Rdto.(%)
6a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79
6b	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
6c	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
6d	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	83
6e	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
6f	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81

**Esquema 2.14** Síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6a-e** y rendimientos obtenidos.

Otra ventaja práctica a destacar en este método preparativo radica en que los productos pueden ser fácilmente aislados y purificados por simple cristalización del crudo de reacción (tabla general de compuestos preparados, Tabla 2.3).

## 2.6 SÍNTESIS DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.

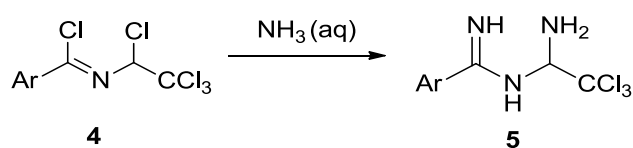
A la vista de los buenos resultados obtenidos en la síntesis de los compuestos **6** nos propusimos ampliar el tipo compuestos triazínicos preparables sobre la base de esta metodología tal como se reseña en el Esquema 2.15.



**Esquema 2.15** Ruta de síntesis de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e**.

Puestos a trabajar en este objetivo, se decidió realizar una exploración sobre la reactividad de los cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidofilo **4a-e** frente a hidróxido amónico, comprobándose que estos experimentos conducían a los correspondientes productos de doble sustitución: N-(1-amino-2,2,2-

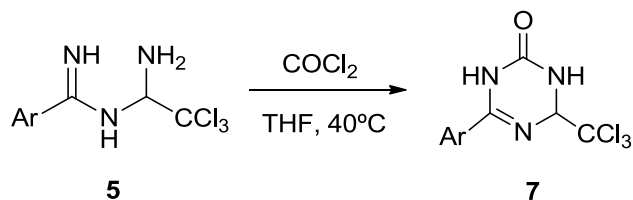
tricloroetil)benzamidinas **5a-e** con rendimientos moderados, comprendidos entre 58 y 63%; Rdto. promedio = 60.4%, tal como se refleja en el Esquema 2.16.



Clave	Ar	Rdto.(%)
<b>5a</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63
<b>5b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
<b>5c</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	58
<b>5d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60
<b>5e</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61

**Esquema 2.16** Síntesis de N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5a-e** y rendimientos obtenidos.

Una vez lograda la preparación de los compuestos **5**, con una estructura integrando dos centros nucleófilos en disposición 1,5, proseguimos desarrollando la ruta de síntesis ensayando sus reacciones con trifosgeno. Éstas transcurrieron según lo esperado, dando lugar, bajo condiciones suaves, a las respectivas triclorometil-1,6-dihidrotiazinas **7** con elevados rendimientos (Esquema 2.17). A diferencias de lo observado durante la síntesis de los compuestos **6a-f**, en esta ocasión se encontró que los compuestos **7** (posibles Intermedios 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8**) eran perfectamente aislables e identificables.



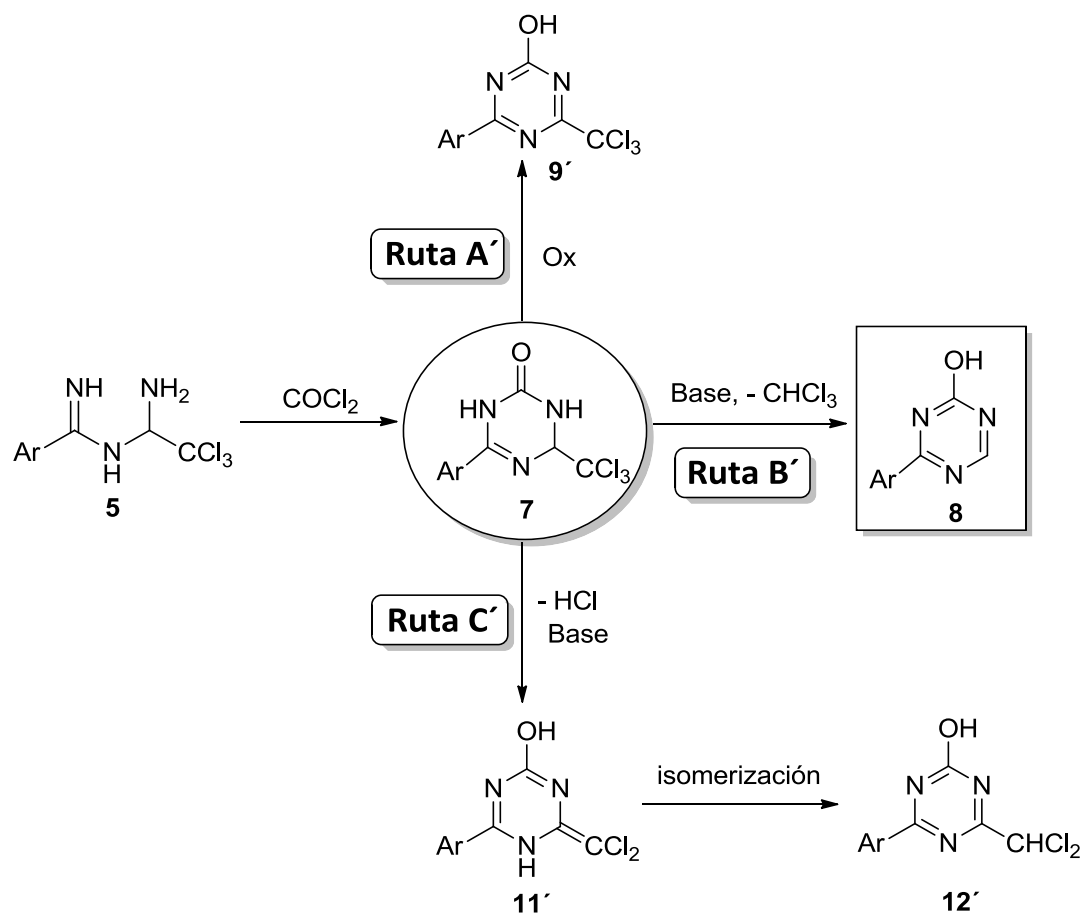
Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>7a</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<b>7b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
<b>7c</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	88
<b>7d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>7e</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85

**Esquema 2.17** Síntesis de 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7a-e** y rendimientos obtenidos.

La estructura de los compuestos **7** fue determinada aplicando las técnicas espectroscópicas habituales y corroborada mediante un análisis cristalográfico, por difracción de rayos X de monocristal, de **7d**.

Llegados a este punto, el último objetivo de la síntesis implicaba la conversión de los intermedios **7** en triazinas aromáticas. Recordando el proceso preparativo de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6**, resulta evidente la existencia de cierto paralelismo entre los intermedios **5'** (de aquel caso) con los **7** de ahora. En consecuencia se daban varias posibilidades de evolución hacia su aromatización (Esquema 2.18):

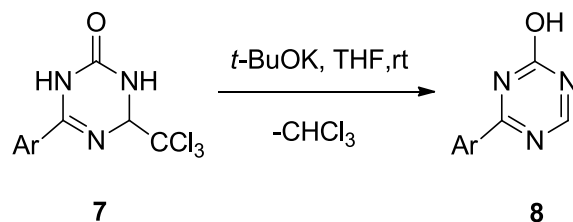
- **RUTA A'**: aromatización por deshidrogenación oxidativa mediante un agente oxidante para formar triclorometil-1,3,5-triazinas **9'**.
- **RUTA B'**: tratamiento básico a fin de promover la aromatización mediante eliminación de cloroformo (proceso que hemos observado recientemente durante la síntesis de pirimidinas<sup>1,2</sup>) para dar las correspondientes 1,3,5-triazinas **8**.
- **RUTA C'**: aromatización por tratamiento básico con eliminación de cloruro de hidrógeno en vez de cloroformo para dar las 1,3,5-triazinas **12'** a través de los intermedios **11'**.



Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 2.18 Síntesis de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas.

Tal como se especifica a continuación (Esquema 2.19), el tratamiento de los compuestos **7** con *t*-BuOK condujo a las correspondientes 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8** con alta selectividad y rendimiento (86 - 90%; Rdto. promedio = 82%) a través de la *ruta B'*.



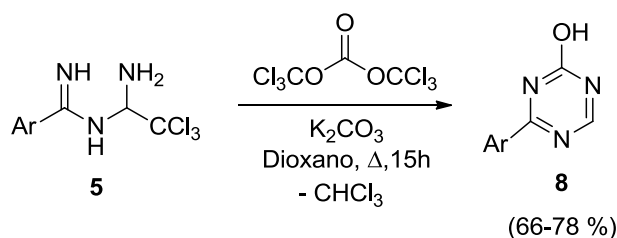
Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>8a</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86
<b>8b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
<b>8c</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
<b>8d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88
<b>8e</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89

**Esquema 2.19** Síntesis de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e** y rendimientos obtenidos.

Puesto que la formación de los productos **8** supone una eliminación de cloroformo en medio básico, decidimos averiguar si bajo nuestras condiciones de reacción podría darse alguna repercusión asociada a la generación de diclorocarbeno (:CCl<sub>2</sub>), un intermedio reactivo cuya generación podría repercutir en la formación de impurezas. Afortunadamente, los análisis por GC y HPLC de las mezclas de reacción permitieron descartar esta posibilidad, ya que por un lado se detectó la presencia de cloroformo en las correspondientes cantidades estequiométricas, y por otro se confirmó la formación de las sustancias **8a-e** como únicos productos de reacción.

### 2.6.1 SÍNTESIS “ONE-POT” DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.

Una vez confirmada la viabilidad de esta ruta sintética, el siguiente objetivo se centró en optimizar la practicabilidad y eficiencia en la preparación de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8** mediante adaptación del procedimiento en etapas a un protocolo “one-pot”. Con esta finalidad pasamos a explorar el comportamiento de mezclas de distintas N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5** con trifosgeno bajo calentamiento en dioxano-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a la temperatura de reflujo. Afortunadamente, estas reacciones transcurrieron según lo esperado, proporcionando directamente las correspondientes triazinas **8a-e** con rendimientos entre moderados y buenos (66 - 78%, Rdto. promedio = 71.2%), viéndose cumplidas las expectativas iniciales (Esquema 2.20).



Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>8a</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72
<b>8b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67
<b>8c</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73
<b>8d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
<b>8e</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66

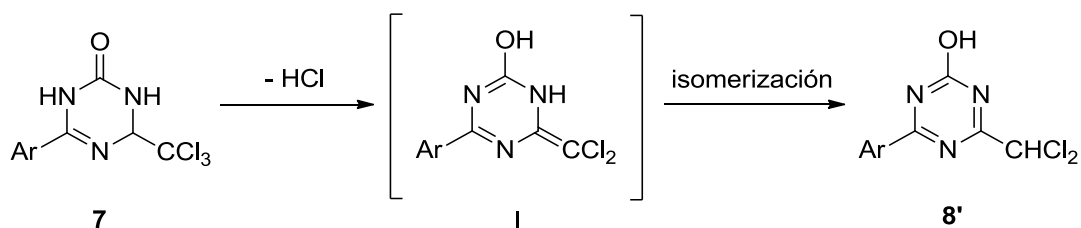
Esquema 2.20 Síntesis "one-pot" de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e**.

La estructura de los compuestos **8a-e** fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales y comparación con los productos del proceso en etapas.

Las principales ventajas del procedimiento "one-pot" respecto al de síntesis en etapas pueden concretarse en lo siguiente:

- Posibilidad de acceso a una amplia gama de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8** de forma rápida y eficaz, sin necesidad de aislar ni tratar los intermedios **7**.
- Rendimientos generalmente superiores.

Como se ha señalado en otras ocasiones, otro aspecto positivo de estos procedimientos, tanto en etapas como "one-pot", radica en que implican aromatizaciones alternativas a la deshidrogenación oxidativa. No obstante, también hemos de señalar que con la metodología "one-pot" se dio una muy pequeña pérdida de selectividad frente al proceso en etapas, ya que al analizar los crudos de reacción en HPLC cada pico del producto principal iba acompañado de una pequeña señal que muy probablemente obedecería a la formación de 6-aryl-2-hidroxi-4-diclorometil-1,3,5-triazinas **8'**, cuya generación procedería de la eliminación de cloruro de hidrógeno en las 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7**, en leve competencia con la de cloroformo, tal como se señala en el Esquema 2.21.

Esquema 2.21 Formación de diclorometiltriazinas **8'** durante procesos "one-pot"

Aunque su escasa proporción no permitió su aislamiento e identificación inequívoca, cabe suponer que su formación obedezca a un proceso competitivo similar al observado en un trabajo anterior sobre síntesis de pirimidinas, las cuales también iban acompañadas de pequeñas cantidades, pero considerablemente superiores que en nuestro caso, de las diclorometilpirimidinas correspondientes.<sup>1,2</sup> Al igual que ahora, tales compuestos se observaron sólo en los procesos “one-pot” y nunca en los realizados en etapas.

## 2.7 ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO Y COMPUTACIONAL DE LA GEOMETRÍA MOLECULAR Y DE LA ROTACIÓN RESTRINGIDA DEL GRUPO AMINO EN 4-ARIL-2-AMINO -6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.

Una vez desarrollada la metodología de síntesis de 2-amino-4-aril-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6**, y demostrada la generalidad del proceso preparativo para este tipo de compuestos, decidimos profundizar en el estudio del fenómeno de diferenciación (inequivalencia) entre las frecuencias de resonancia magnética nuclear de los dos protones del grupo amino y su variación con la temperatura hasta mostrarse totalmente equivalentes. Aunque intuitivamente lo expliquemos mediante impedimento rotacional del grupo amino, esta cuestión no es trivial, ya que la rotación de grupos NR<sub>2</sub> en anilinas no simétricas sólo llega a estar suficientemente restringida en circunstancias excepcionales. En primer lugar, y con el fin de disponer de una buena colección de datos experimentales con los que abordar el estudio, decidimos llevar a cabo registros minuciosos para el compuesto **6a** de espectros de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) a diferentes temperaturas. Los valores de  $\delta$  en función de T para los dos protones amínicos se presentan en el Gráfico 2.1 y en la Tabla 2.2.

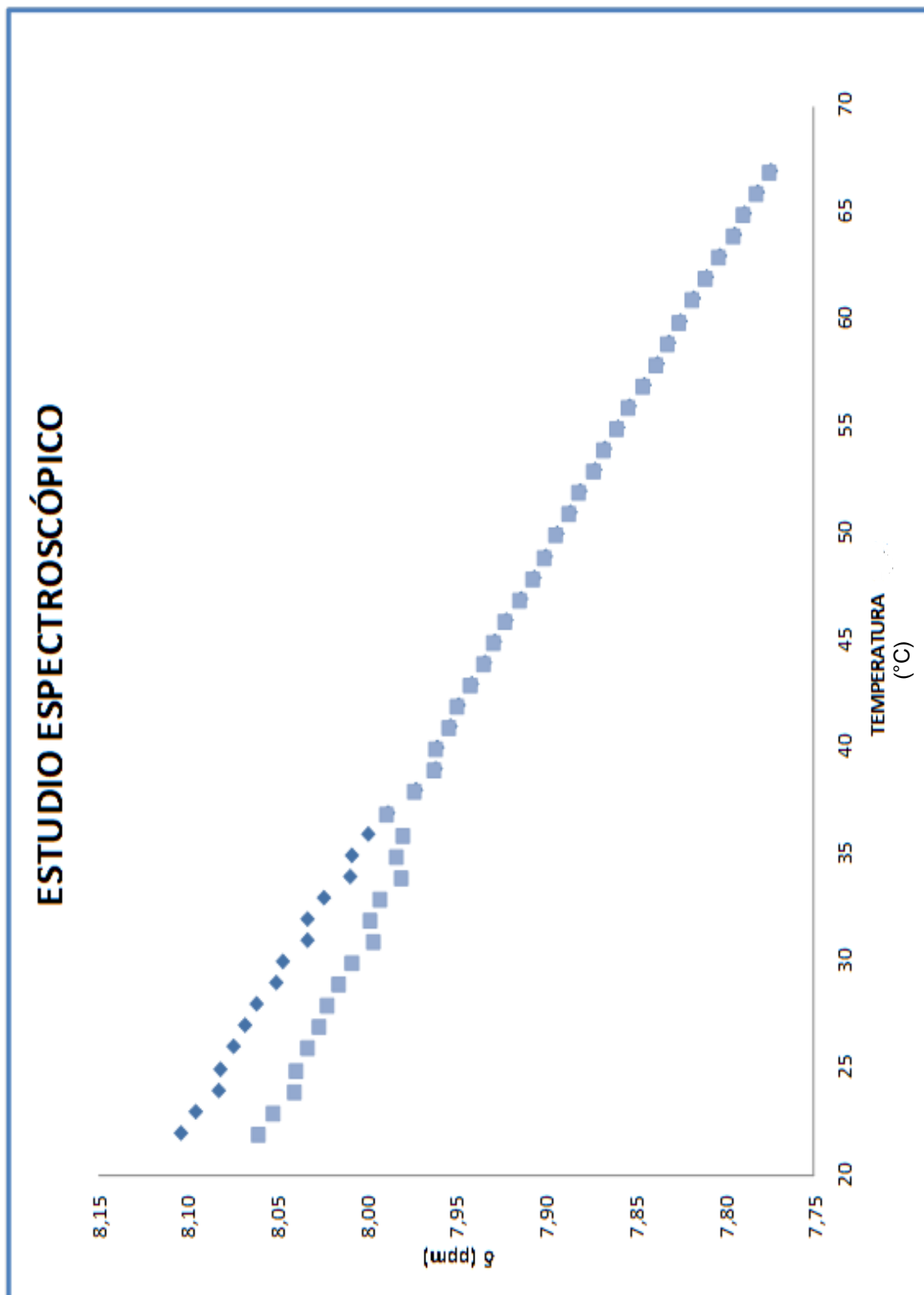


Gráfico 2.1



Puede observarse que en el punto de coalescencia ( $T_c = 37\text{ }^\circ\text{C}$ ), ambos desplazamientos químicos llegan a igualarse, y a partir de esta temperatura (zona roja de la tabla), nuevos incrementos de T conllevan una disminución de los valores de  $\delta$ , ahora idénticos para ambos protones.

$T^a$ ( $^\circ\text{C}$ )	DESP 1 (ppm)	DESP 2 (ppm)	$T^a$ ( $^\circ\text{C}$ )	DESP 1 (ppm)	DESP 2 (ppm)
22	8,1049	8,0604	45	7,9283	7,9283
23	8,0940	8,0505	46	7,9202	7,9202
24	8,0869	8,0435	47	7,9131	7,9131
25	8,0831	8,0404	48	7,9050	7,9050
26	8,0762	8,0336	49	7,8970	7,8970
27	8,0663	8,0247	50	7,8912	7,8912
28	8,0608	8,0203	51	7,8841	7,8841
29	8,0534	8,0137	52	7,8813	7,8813
30	8,0461	8,0065	53	7,8703	7,8703
31	8,0393	8,0020	54	7,8676	7,8676
32	8,0306	7,9951	55	7,8590	7,8590
33	8,0209	7,9892	56	7,8540	7,8540
34	8,0158	7,9869	57	7,8458	7,8458
35	8,0079	7,9824	58	7,8383	7,8383
36	7,9942	7,9761	59	7,8300	7,8300
37	7,9809	7,9809	60	7,8234	7,8234
38	7,9727	7,9727	61	7,8162	7,8162
39	7,9660	7,9660	62	7,8088	7,8088
40	7,9571	7,9571	63	7,7979	7,7979
41	7,9540	7,9540	64	7,7869	7,7869
42	7,9473	7,9473	65	7,7791	7,7791
43	7,9415	7,9415	66	7,7543	7,7543
44	7,9316	7,9316	67	7,7439	7,7439

Tabla 2.2

A continuación se presentan, a modo de ejemplo, los espectros registrados que consideramos más significativos (Figura 2.6).

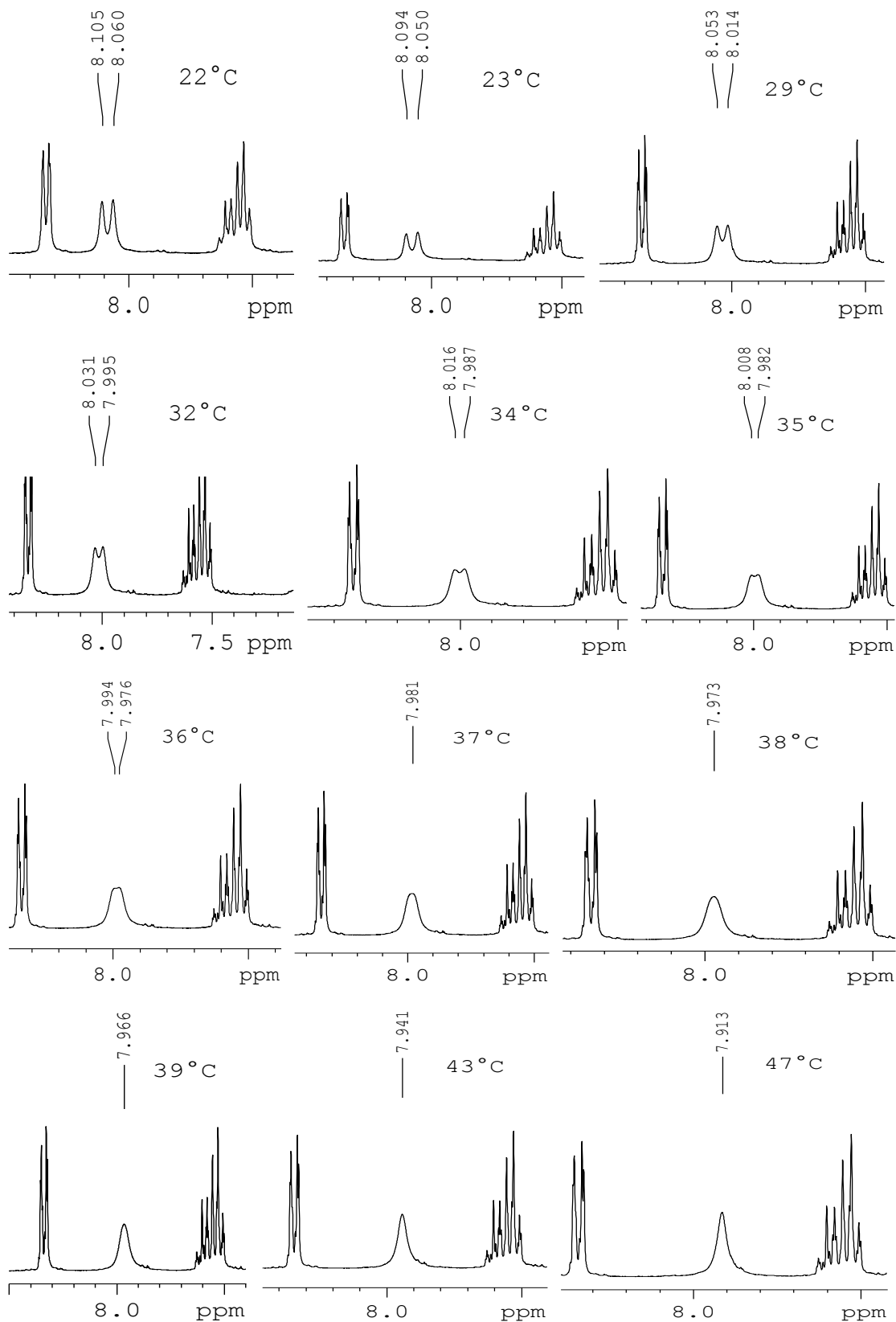


Figura 2.6 Espectros  $^1\text{H}$  RMN de **6a** registrados entre 22 y 47 °C.

Los espectros y gráficas anteriores ponen de manifiesto que a bajas temperaturas los valores de  $\delta H$  son diferentes (ej,  $T = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\delta H_A = 8.1038\text{ ppm}$  y  $\delta H_B = 8.0593\text{ ppm}$ ), y que al aumentarla disminuyen. A partir de  $T_c = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ , los desplazamientos químicos siguen disminuyendo de igual forma para los dos núcleos, obteniéndose una gráfica única.

Estas observaciones, junto con las conclusiones de un amplio estudio realizado anteriormente sobre el comportamiento de 4-amino-6,9-diclorobenzo[g]pteridinas,<sup>20</sup> llevan concluir que la molécula **6a** debería ser totalmente plana a temperaturas relativamente bajas, pero que aumentándola podría darse un cambio de geometría pasando a piramidal. Por lo tanto, a bajas temperaturas la longitud del enlace C–NH<sub>2</sub> debería ser menor que la de un enlace C–N sencillo y más parecida a la de un enlace doble C=N. Afortunadamente se pudieron obtener monocristales del compuesto **6a** adecuados para un análisis por difracción de rayos X que confirmó este supuesto. En la tabla del apartado 2.11.1.3 se muestran las longitudes de enlace, en concreto la del enlace C–NH<sub>2</sub>, donde puede comprobarse que C–NH<sub>2</sub> es  $r_{C-N} = 1.326\text{ \AA}$ , un valor comparable al de las distancias del carbono-nitrógeno en el anillo aromático de la misma molécula de triazina (e.j. el enlace N(2)–C(8)  $r_{C-N} = 1.322\text{ \AA}$ ). Además, en la estructura determinada los átomos del grupo amino se encuentran en el mismo plano del anillo. También, los datos experimentales se han encontrado concordantes con los teóricos procedentes de un estudio computacional utilizando métodos de funcional de densidad (nivel de teoría B3LYP / 6-31G(d)).

Por otra parte, es bien sabido que la energía de activación de una barrera rotacional puede determinarse a partir de los espectros de RMN empleando una metodología basada en la temperatura de coalescencia.<sup>21,22</sup> Así, la energía libre de activación para del proceso en estudio  $\Delta G^\ddagger$  es función de la diferencia en las frecuencias de resonancia de los protones H<sub>A</sub> y H<sub>B</sub> en el estado fundamental (en nuestro caso a  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en  $300\text{ MHz}$ ,  $\Delta\nu_0 = 13.35\text{ Hz}$ ) y el valor de la temperatura de coalescencia ( $300\text{ MHz}$ ,  $T_c = 37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Conviene aclarar que la magnitud de la barrera rotacional no depende de la resolución del aparato en que se mida a pesar de que las temperaturas de coalescencia sean diferentes, ya que ésta es una característica intrínseca de la sustancia objeto de estudio. Una mayor magnitud de  $T_c$  en aparatos de mayor resolución se compensa con una mayor diferencia en las frecuencias de resonancia en el estado fundamental. Las ecuaciones que permiten obtener el valor de

$\Delta G^\ddagger$  se describen a continuación, donde  $k$  es la constante de velocidad del proceso,  $K^\ddagger$  la constante de equilibrio,  $T_c$  es la temperatura de coalescencia en grados Kelvin,  $K_B$  la constante de Boltzmann,  $h$  la constante de Plank, y  $R$  la constante universal de los gases:

$$k = \frac{\pi \Delta \nu_0}{\sqrt{2}}$$

$$K^\ddagger = \frac{h k}{T_c K_B}$$

$$\Delta G^\ddagger = -RT_c \ln K^\ddagger$$

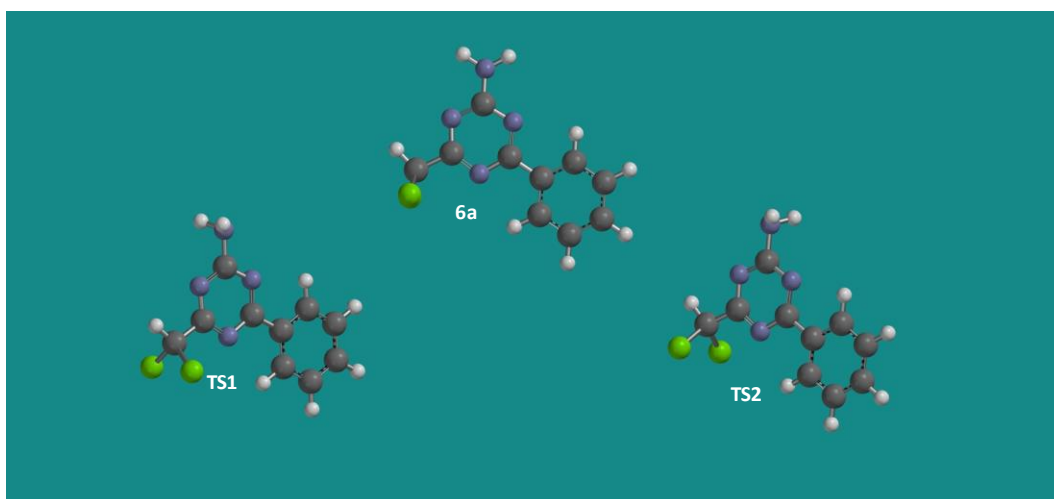
Los valores determinados en el caso de **6a** (a 300 MHz,  $T_c = 310$  K,  $\Delta \nu_0 = 13.35$  Hz) son los siguientes:

$$k = 29.65 \text{ s}^{-1}$$

$$K^\ddagger = 4.59 \times 10^{-12}$$

$$\Delta G^\ddagger = 16.08 \text{ kcal / mol}$$

Por otro lado, un estudio a nivel B3LYP / 6-31G(d) de la rotación del grupo C-NH<sub>2</sub> revela que podría haber dos estados de transición diferentes TS1 y TS2 (Figura 2.7), aunque en este caso, y debido a la identidad estructural de las posiciones o y o' del anillo con respecto al grupo C-NH<sub>2</sub>, sus barreras rotacionales son parecidas ( $E_{a1} = 16.8$  Kcal / mol y  $E_{a2} = 16.97$  Kcal / mol). En todo caso, un análisis detallado de la dinámica de este tipo de rotación<sup>20</sup> pone de manifiesto que la trayectoria de reacción sólo pasa por el TS de menor energía. En nuestro caso este valor para el TS1 es  $E_{a1} = 16.8$  Kcal / mol en excelente acuerdo con el valor experimental ( $\approx 16.08$  kcal / mol).



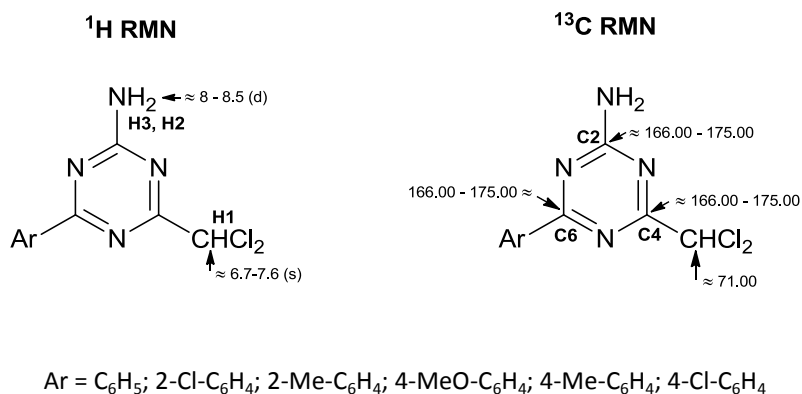
**Figura 2.7** Estructuras optimizadas del estado fundamental de **6a** y de los posibles estados de transición rotacionales TS1 y TS2 calculados al nivel B3LYP / 6-31G(d) de teoría.

## 2.8 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

### 2.8.1 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6a-f** es característica la aparición de un singlete, localizado sobre  $\delta = 6.6 - 7.6$  ppm, correspondiente al hidrógeno **H1** del grupo  $\text{CHCl}_2$ . Entre  $\delta = 8.00$  y  $\delta = 8.50$  ppm se aprecia un doblete correspondiente (singlete ancho en **6d**) a los hidrógenos **H2** y **H3** de grupo amino  $-\text{NH}_2$ . En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 2.8).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia de la señal del grupo diclorometilo, sobre  $\delta = 71.00$  ppm, y por las señales sobre  $\delta = 166.00$  y  $\delta = 175.00$  ppm correspondientes a  $\text{C}=\text{N}$  de **C2**, **C4** y **C6**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 2.8).

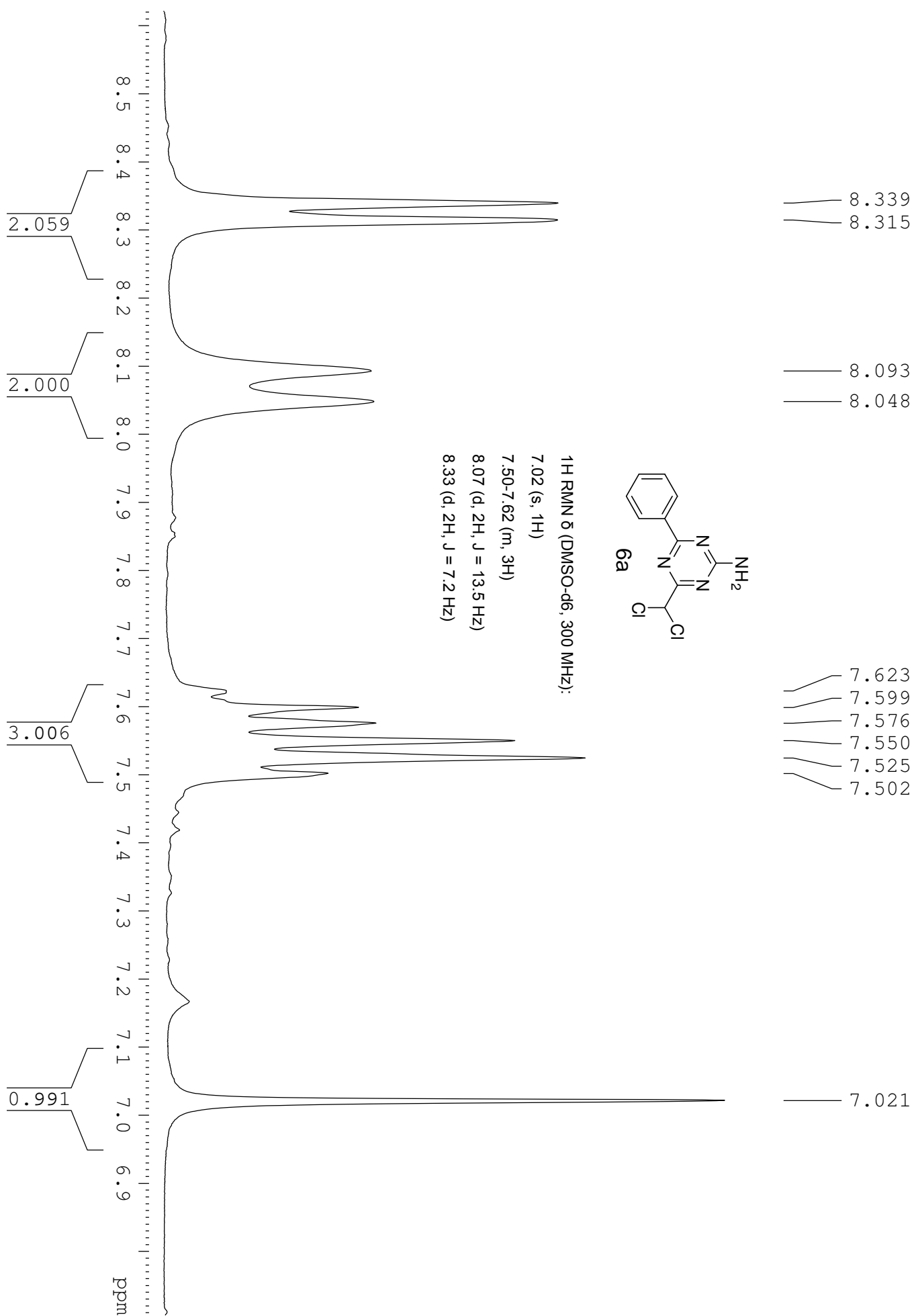


**Figura 2.8** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **6a-f**.

En los espectros de masas (ESI) se observa el pico (M+H)<sup>+</sup>, donde el perfil isotópico concuerda con lo esperado para estos compuestos dihalogenados.

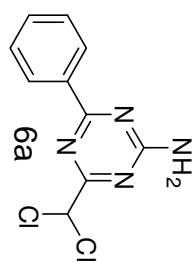
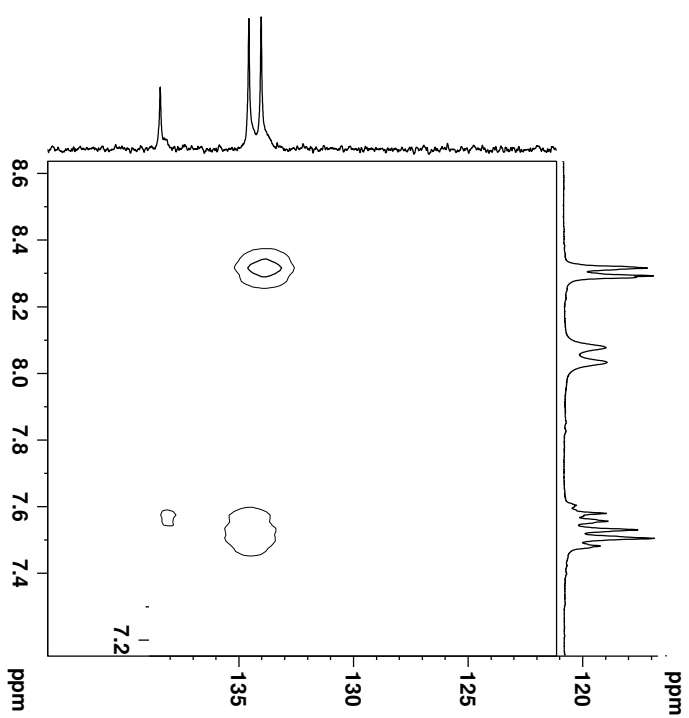
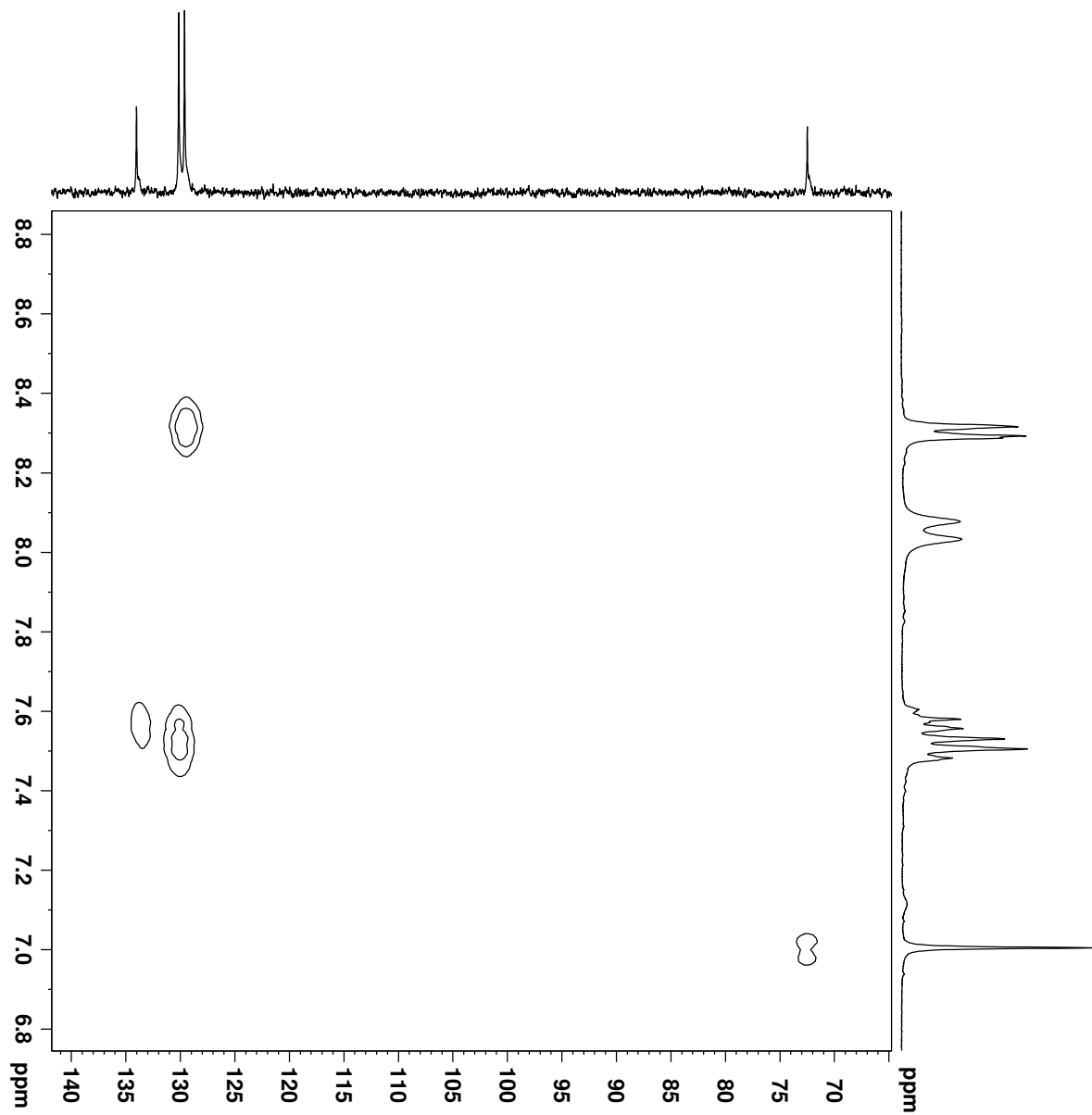
En los espectros de IR destacan las bandas correspondientes a C=N en el rango de 1697 - 1580 cm<sup>-1</sup>, además de las bandas del enlace C-Cl, entre 830 - 600 cm<sup>-1</sup>. También se observan las bandas características N-H en el intervalo 3200 - 3650 cm<sup>-1</sup>.

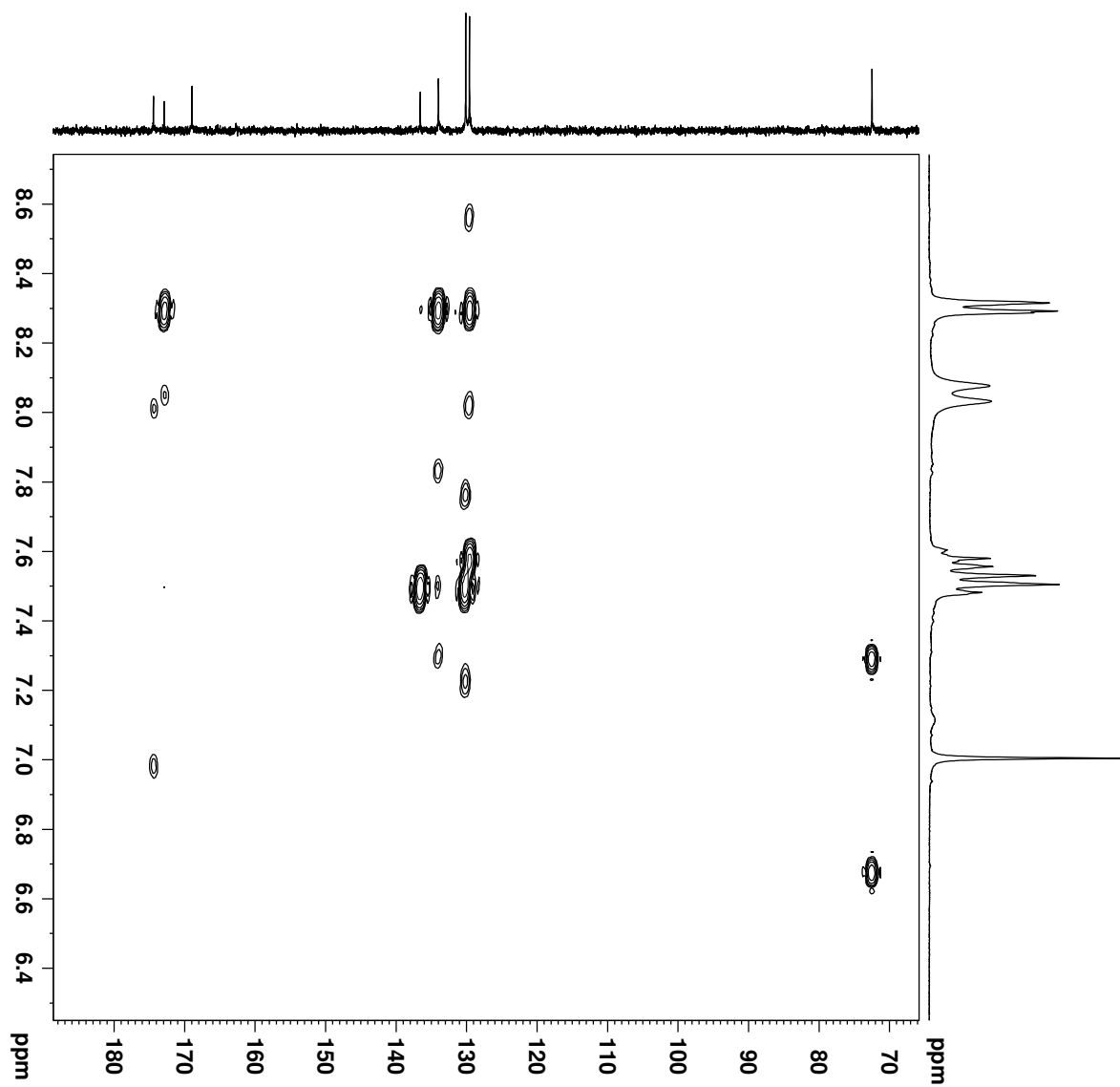
En el apartado 2.12 se incluyen los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, ESI-MS e IR de los compuestos **6a-f**. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN, masas e IR de 2-amino-4-diclorometil-6-fenil-1,3,5-triazina **6a**.

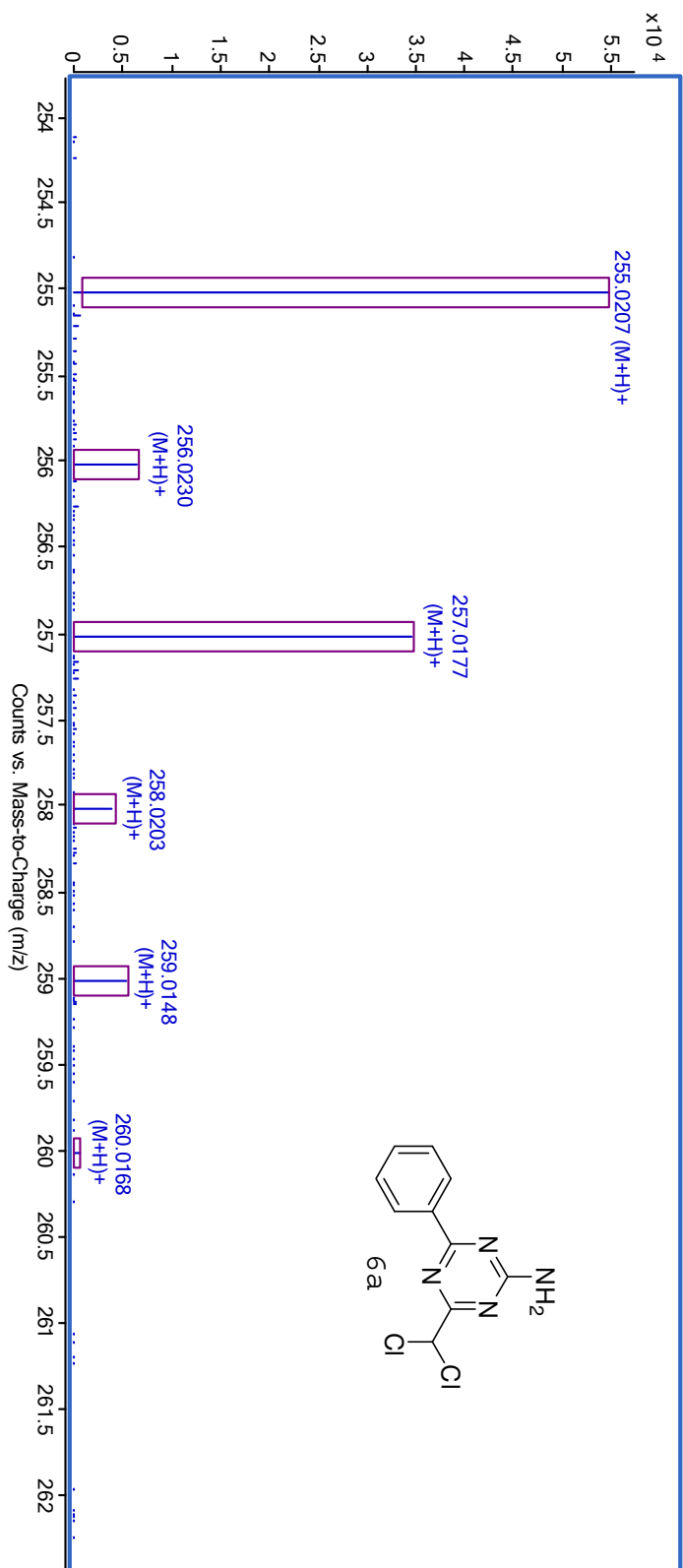


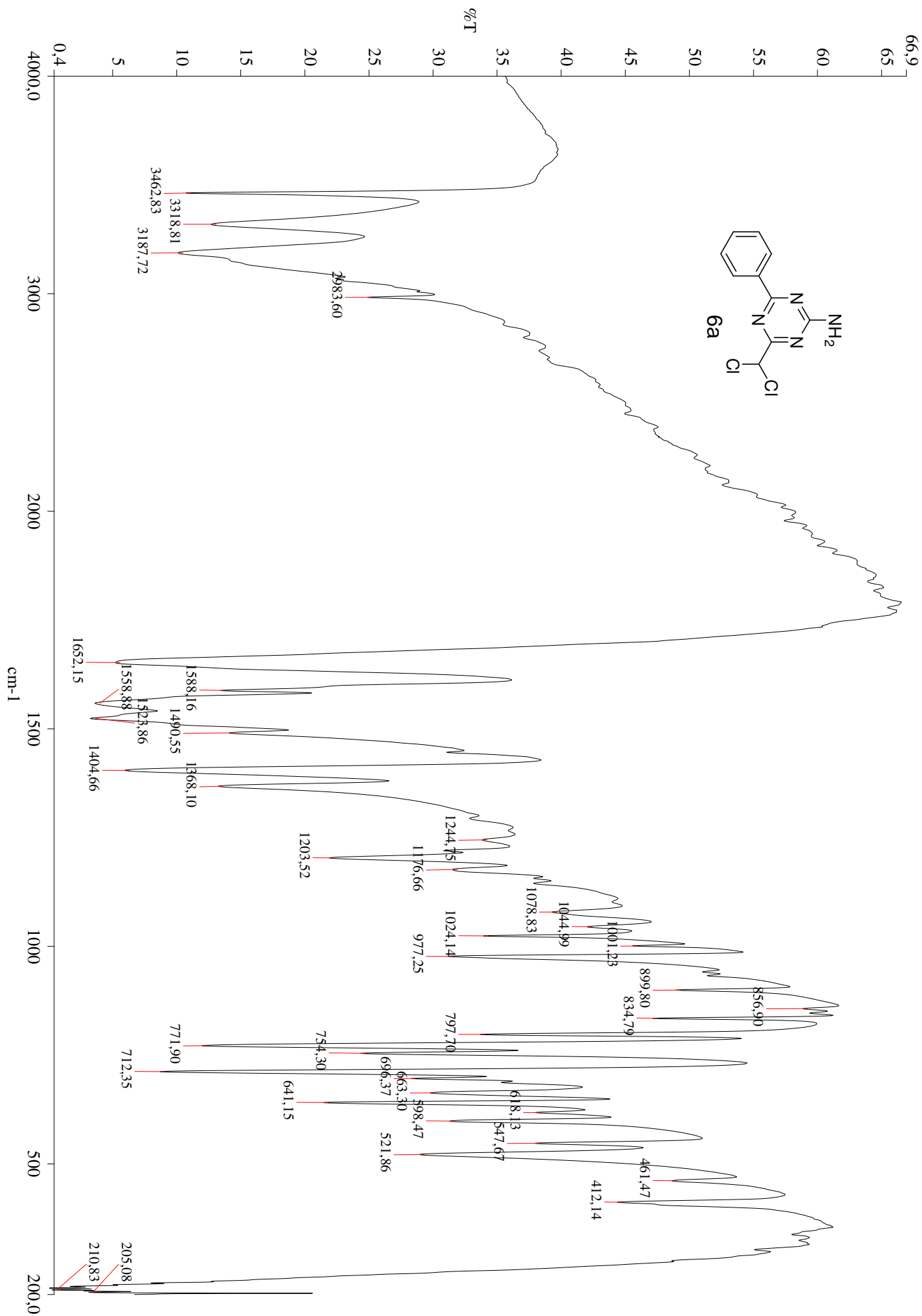








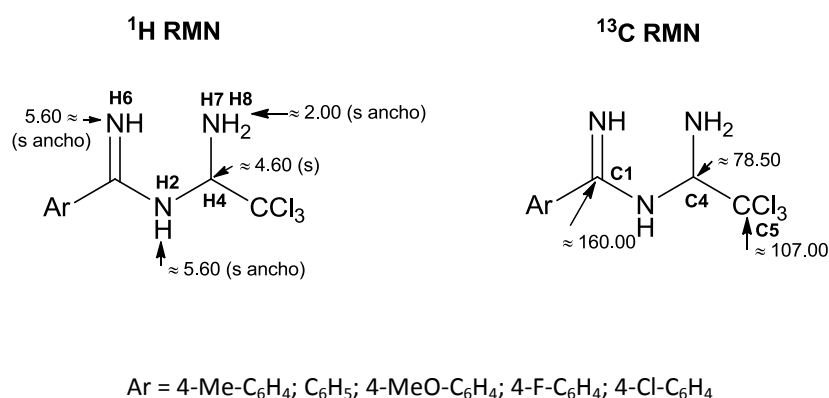




## 2.8.2 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE N-(1-AMINO-2,2,2-TRICLOROETIL)BENZAMIDINAS.

En los espectros  $^1\text{H}$  RMN de las N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidas **5a-e** es característico un singlete localizado sobre  $\delta = 4.60$  ppm correspondiente al hidrógeno **H4**. Alrededor de  $\delta = 5.60$  ppm y  $\delta = 2.00$  ppm se observan las señales correspondientes a los hidrógenos **H2**, **H6**, **H7** y **H8**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 2.9).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia de la señal del carbono **C4** sobre  $\delta = 78.50$  ppm, y sobre  $\delta = 107.00$  ppm la señal correspondiente al grupo  $-\text{CCl}_3$  **C5**. La señal correspondiente a  $\text{C}=\text{N}$  se observa en torno a  $\delta = 160.00$  ppm. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 2.9).

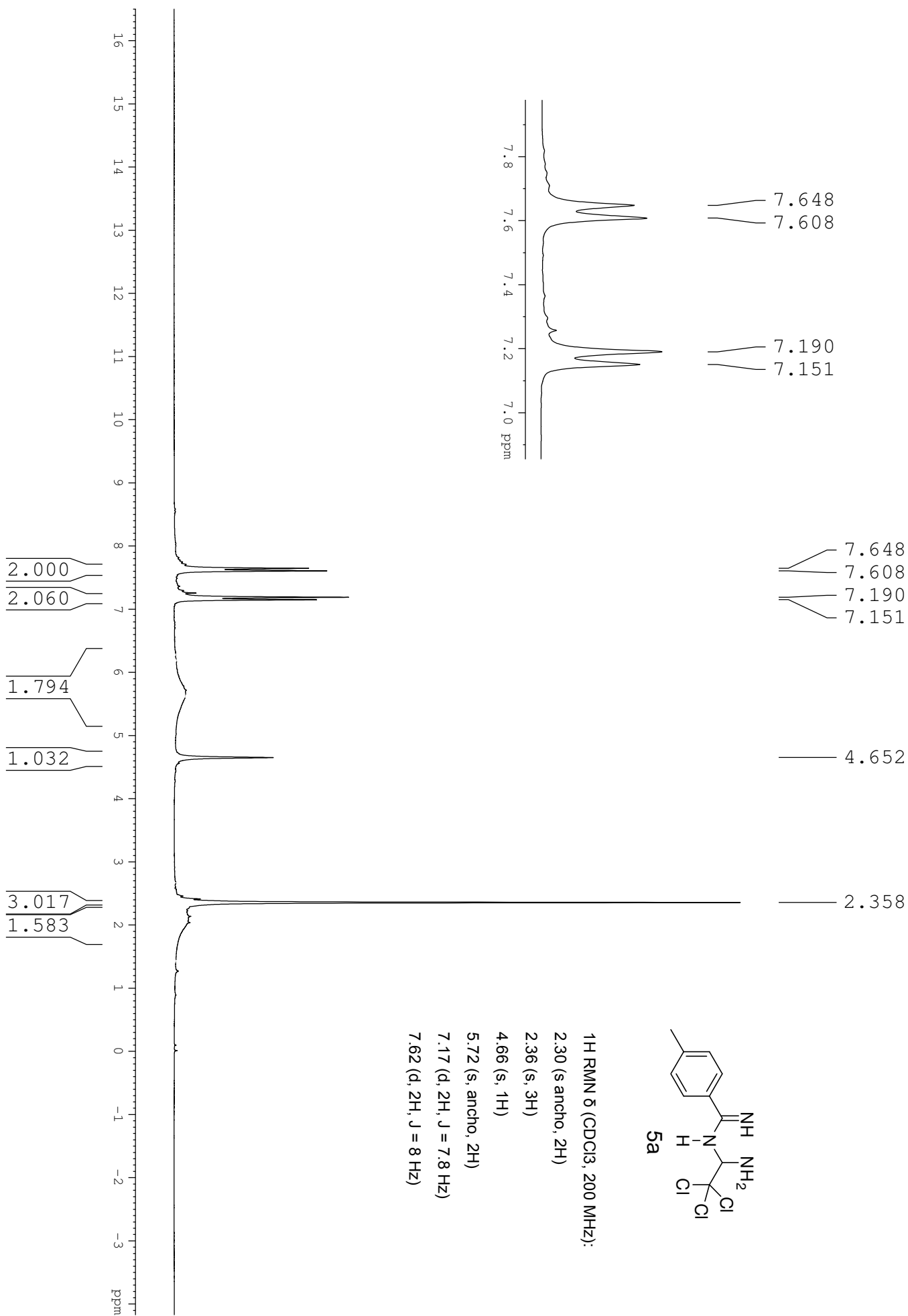


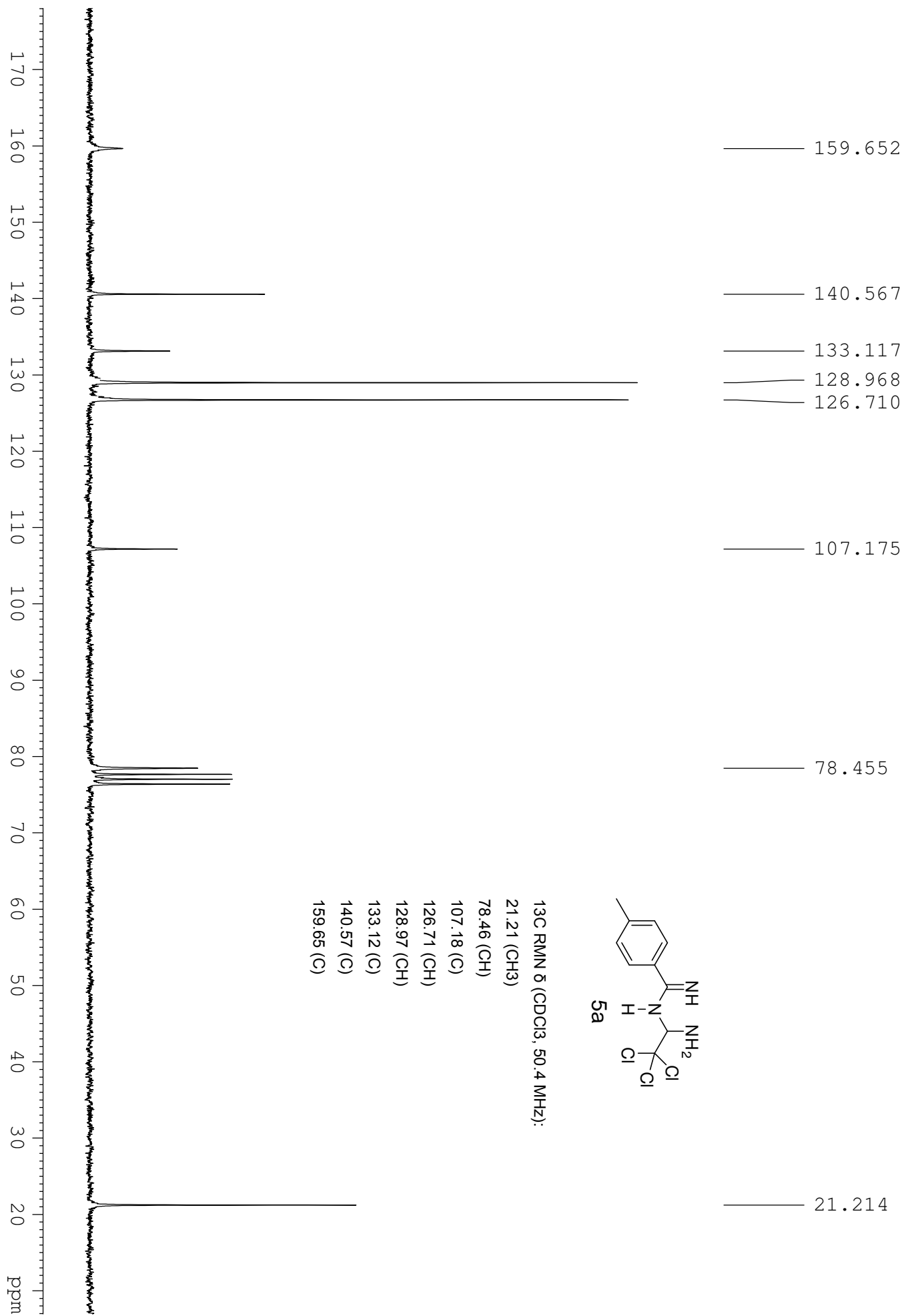
**Figura 2.9** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **5a-e**.

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

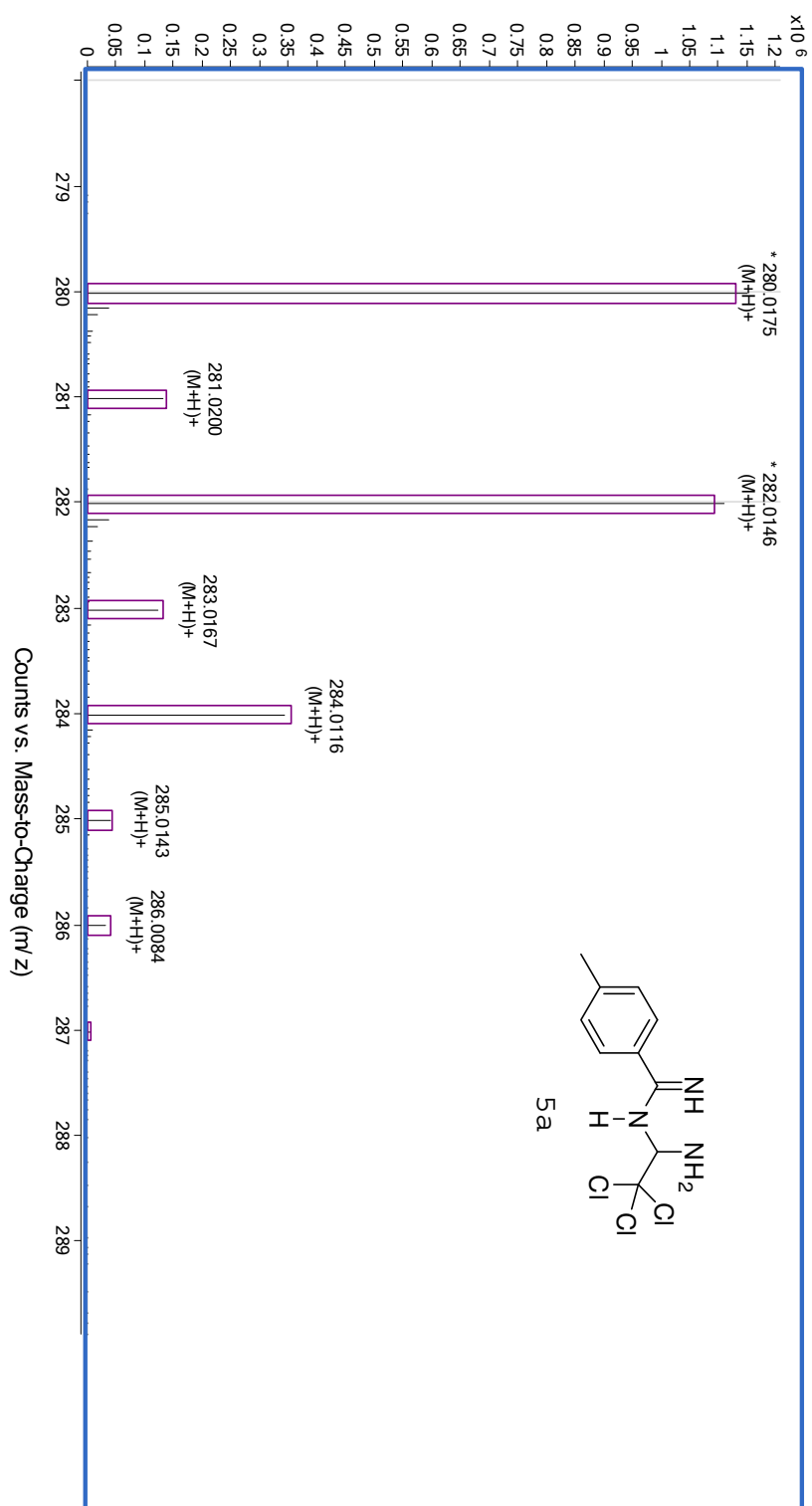
En los espectros de IR destacan las bandas correspondientes a  $\text{C}=\text{N}$  en el rango de  $1697 - 1580 \text{ cm}^{-1}$  y las bandas de absorción del grupo triclorometilo en el intervalo  $700 - 830 \text{ cm}^{-1}$ . También se observan las bandas características  $\text{N}-\text{H}$  en el intervalo  $3200 - 3650 \text{ cm}^{-1}$ .

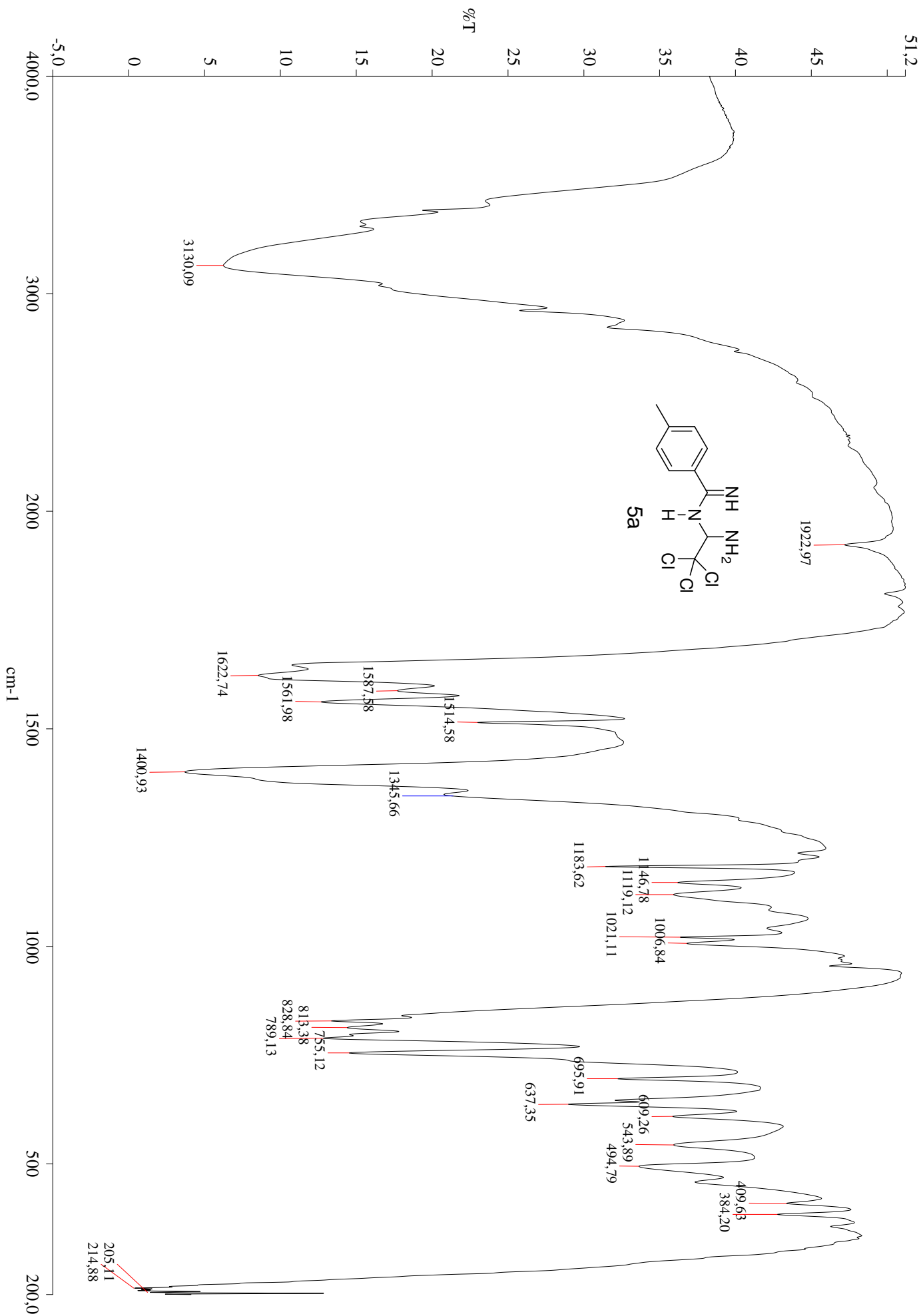
En el apartado 2.12 se incluyen los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, ESI-MS e IR de los compuestos **5a-e**. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-metilbenzamidina **5a**.







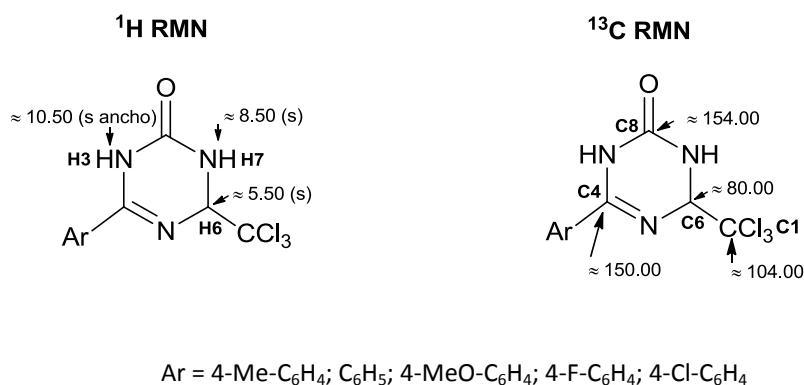




### 2.8.3 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 6-ARIL-4-TRICLOROMETIL-3,4-DIHI-DRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7a-e** es característica la aparición de un doblete localizado sobre  $\delta = 5.50$  ppm correspondiente al hidrógeno **H6**. Alrededor de  $\delta = 8.50$  ppm se observa un singlete correspondiente al hidrógeno amídico **H7** (en ocasiones se acopla con **H6** y aparece como doblete). Sobre  $\delta = 10.00$  y  $\delta = 11.00$  ppm se observa un singlete ancho correspondiente al hidrógeno amídico **H3**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 2.10).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia, sobre  $\delta = 80.00$  ppm, de la señal correspondiente al carbono **C6** y sobre  $\delta = 104.00$  ppm la señal correspondiente al carbono del grupo  $-\text{CCl}_3$  **C1**. En torno  $\delta = 154.00$  ppm se observa la señal correspondiente al carbono carbonílico **C8**. Sobre  $\delta = 151.00$  ppm aparece la señal del carbono  $\text{C}=\text{N}$  **C4**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 2.10).



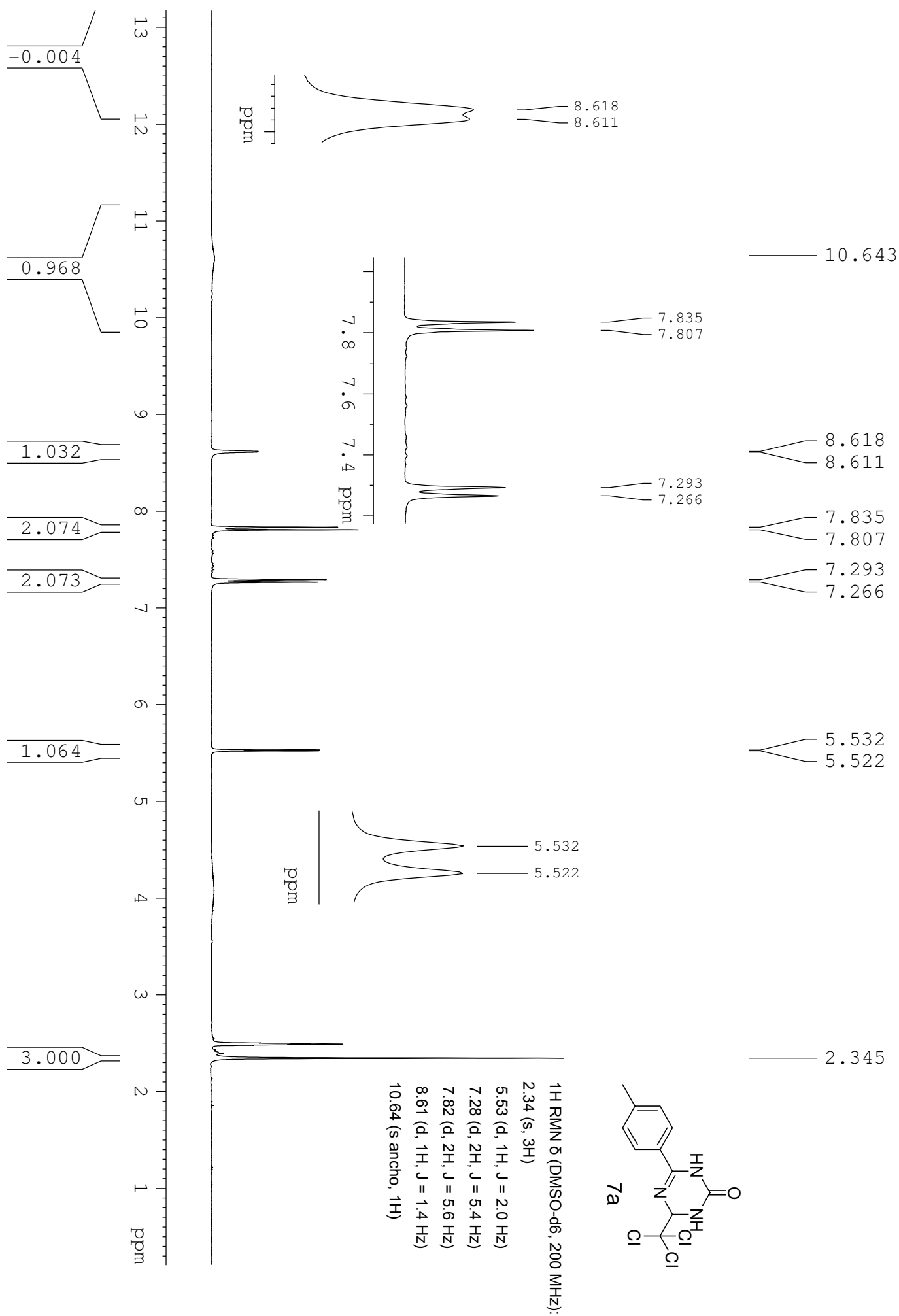
**Figura 2.10** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **7a-e**.

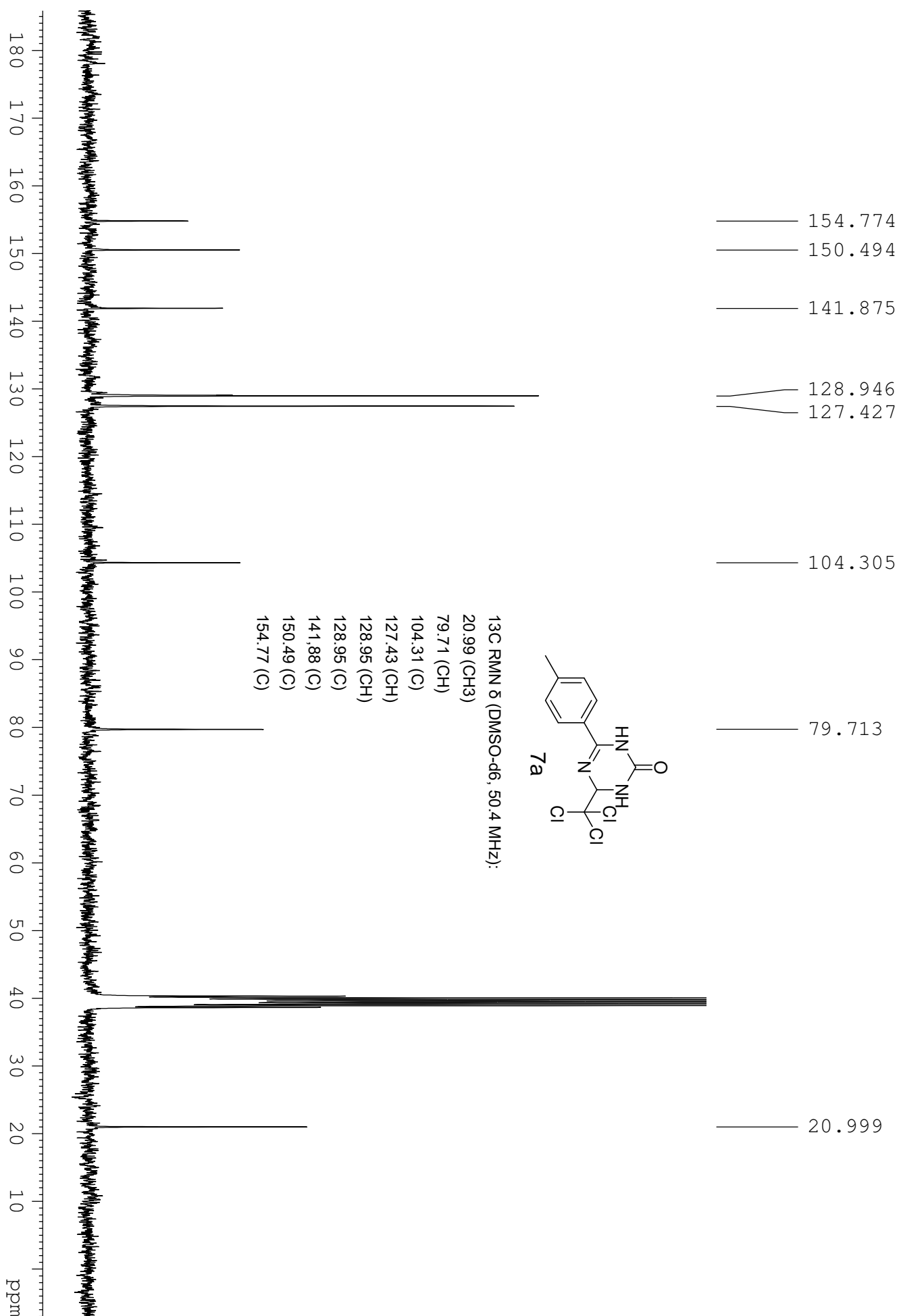
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(\text{M}+\text{H})^+$ , donde el perfil isotópico concuerda con lo esperado para estos compuestos polihalogenados

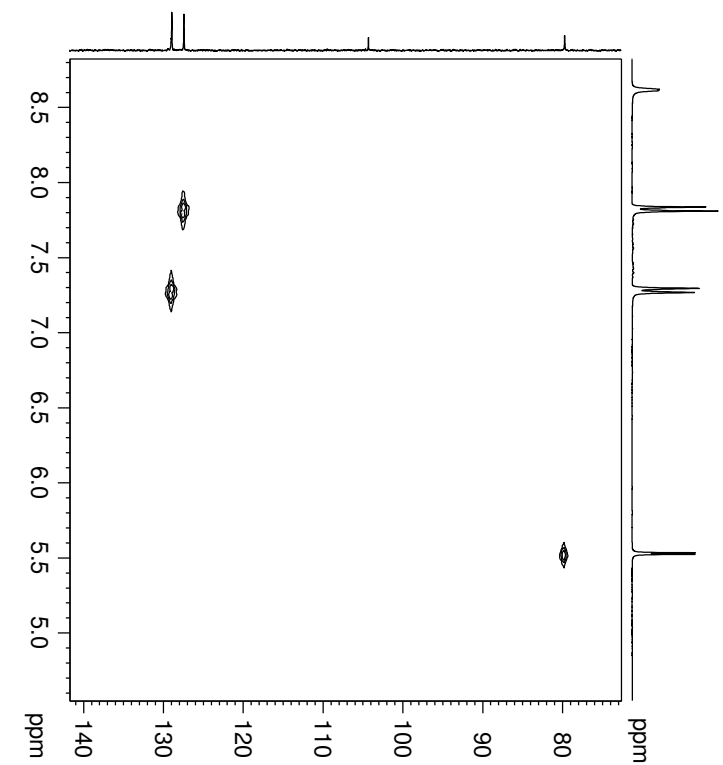
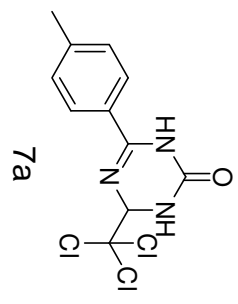
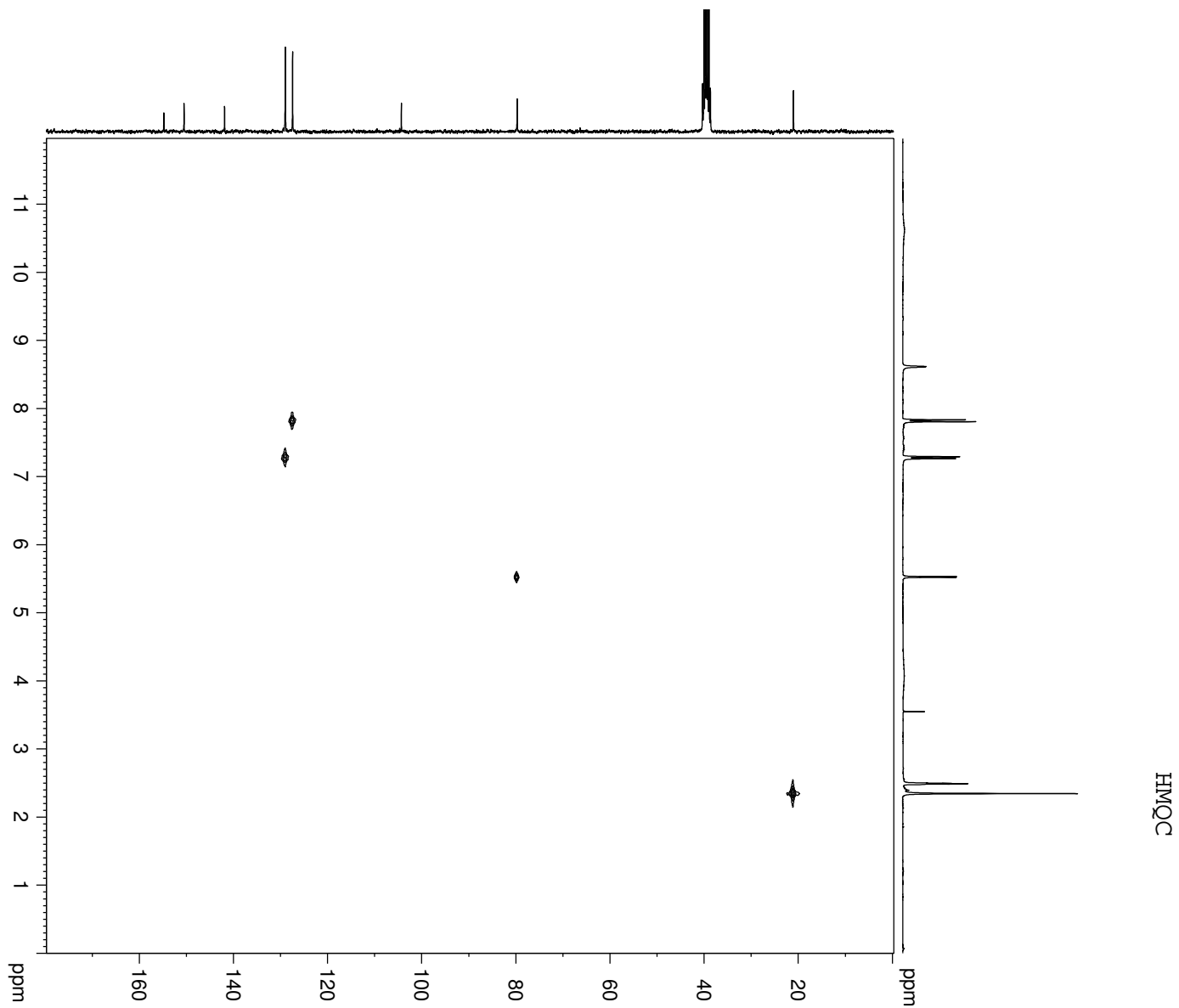
En los espectros de IR se observan las bandas características N-H en el intervalo  $3200 - 3650 \text{ cm}^{-1}$ . También aparece la banda de absorción del grupo triclorometilo en

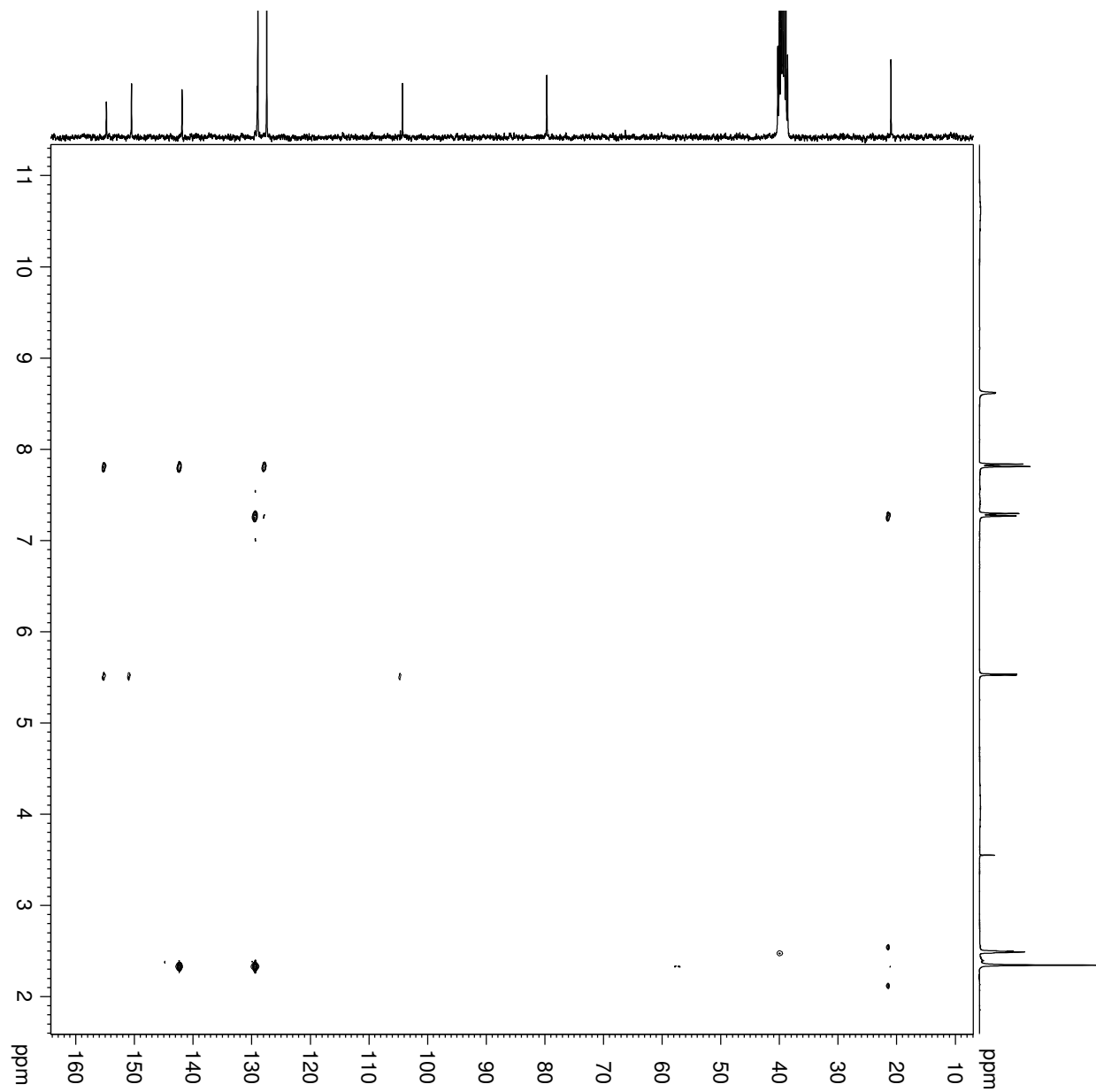
el intervalo 700 - 830  $\text{cm}^{-1}$ . Asimismo se observan las bandas de C=N en el rango de 1697 - 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

En el apartado 2.12 se incluyen los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, ESI-MS e IR de los compuestos **7a-e**. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de uno de 6-(4-metilfenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona **7a**.

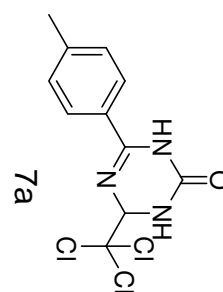
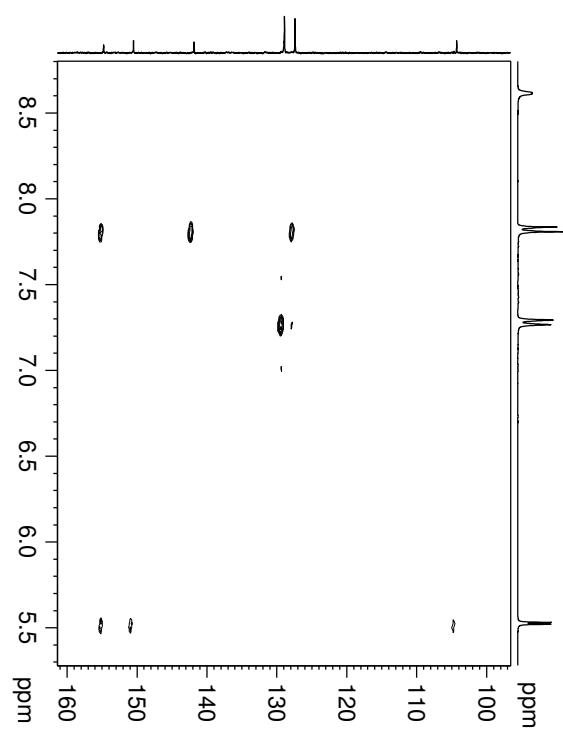




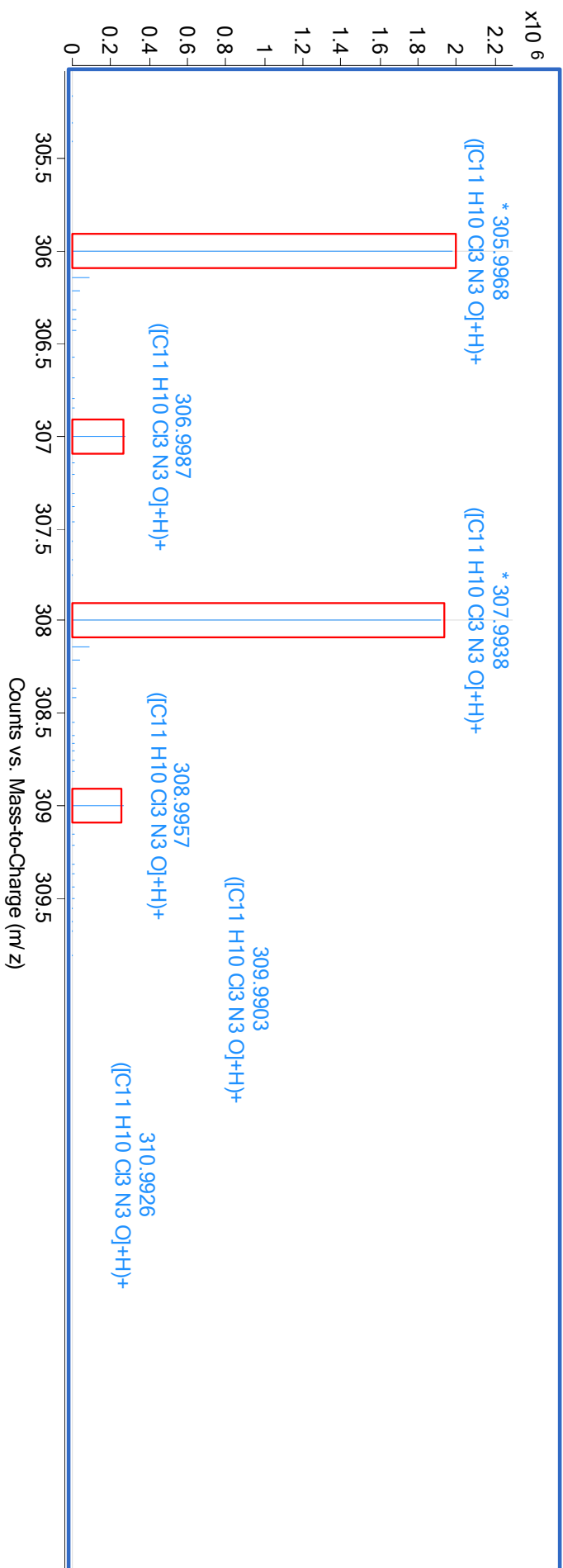


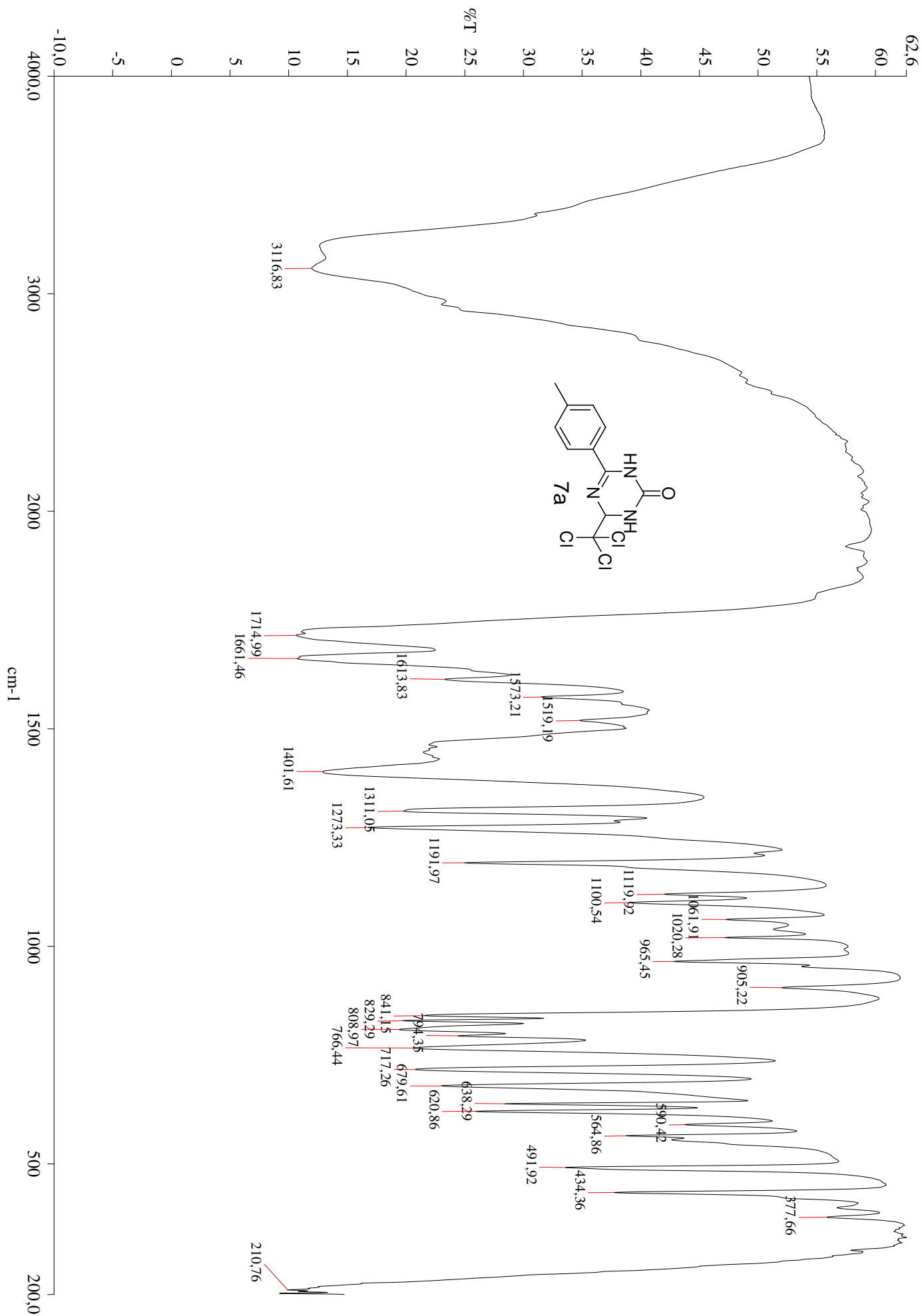


HMBC





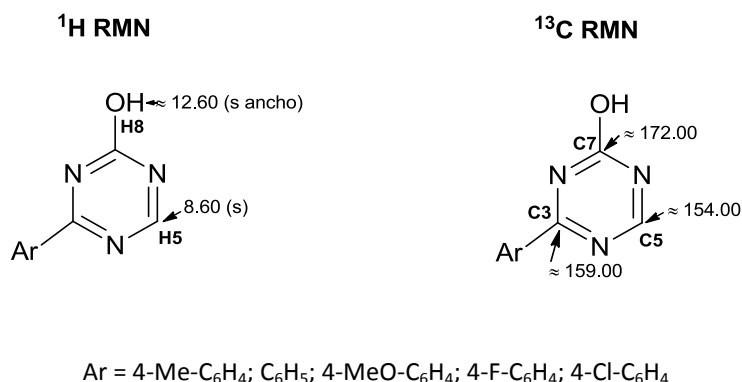




### 2.8.4 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e** es característico un singlete localizado sobre  $\delta = 8.60$  ppm, correspondiente al hidrógeno **H5**. Sobre  $\delta = 12.60$  ppm aparece un singlete ancho correspondiente al grupo -OH **H8**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 2.11).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia de una señal sobre  $\delta = 154.00$  ppm del carbono CH aromático **C5**. La señal correspondiente a C=N **C3** se observa en torno a  $\delta = 160.00$  ppm. Sobre  $\delta = 172.00$  ppm aparece la señal correspondiente al carbono C-OH **C7**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 2.11).



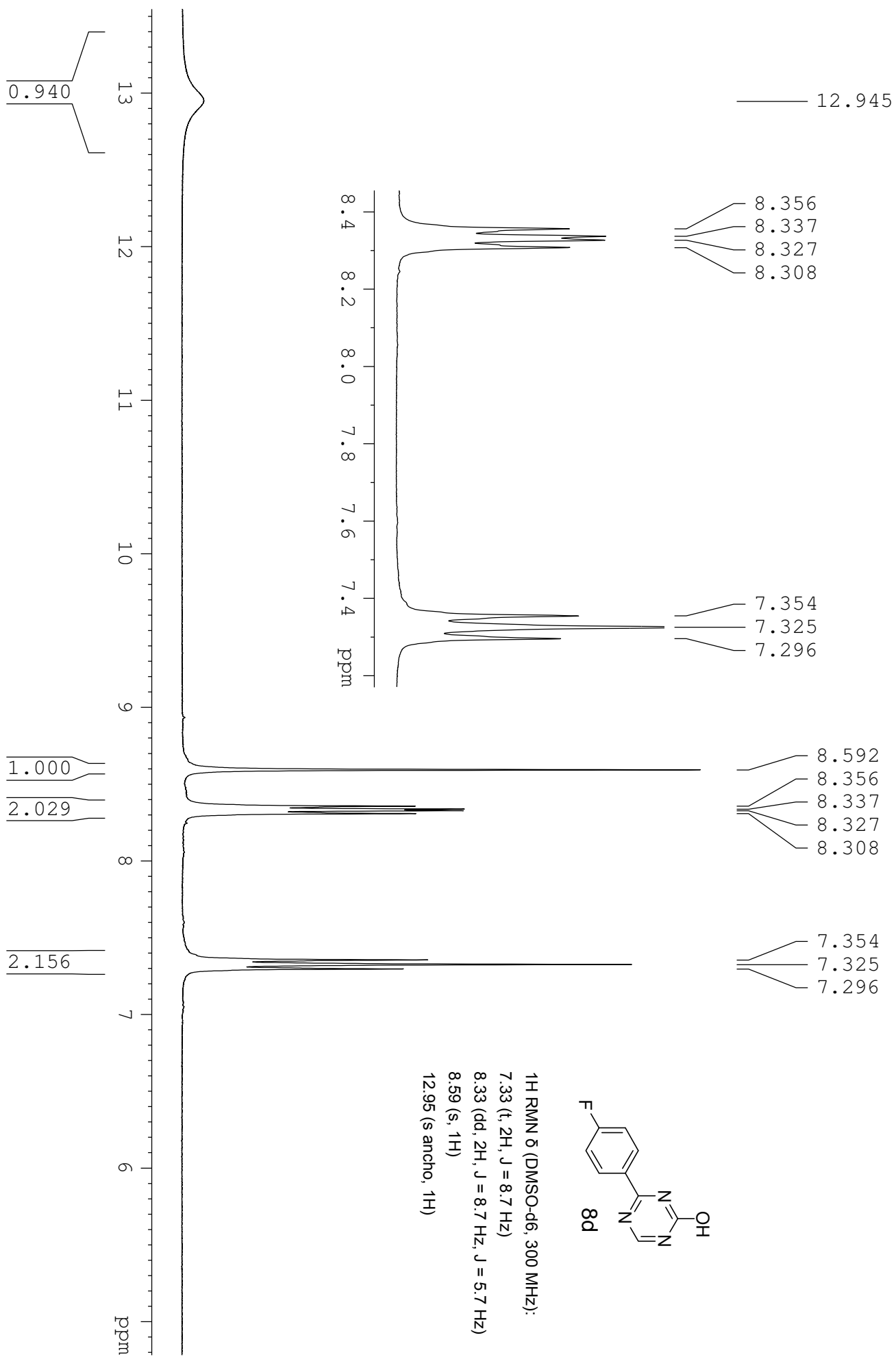
**Figura 2.11** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **8a-e**.

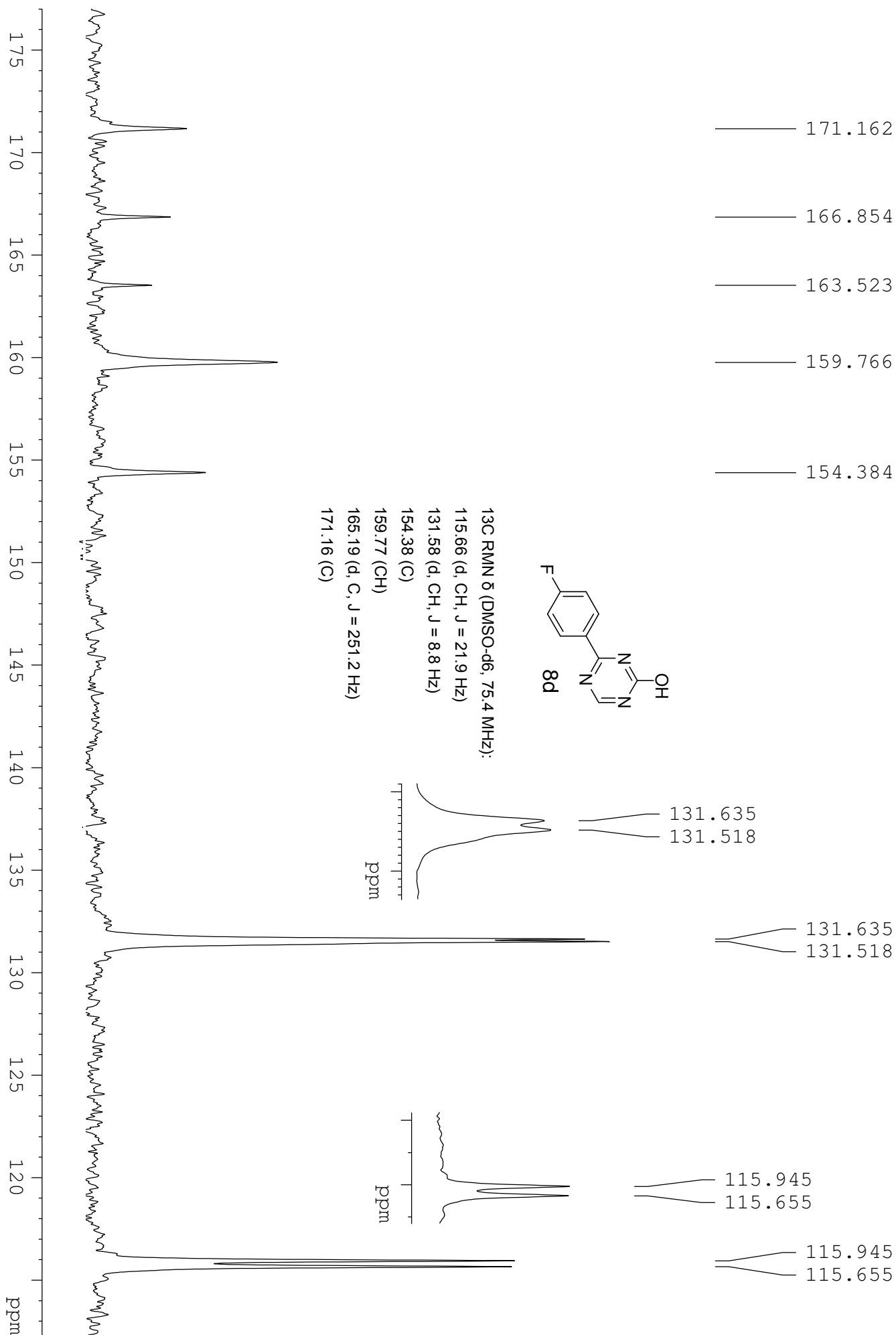
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(\text{M}+\text{H})^+$ , donde el perfil isotópico concuerda con lo esperado.

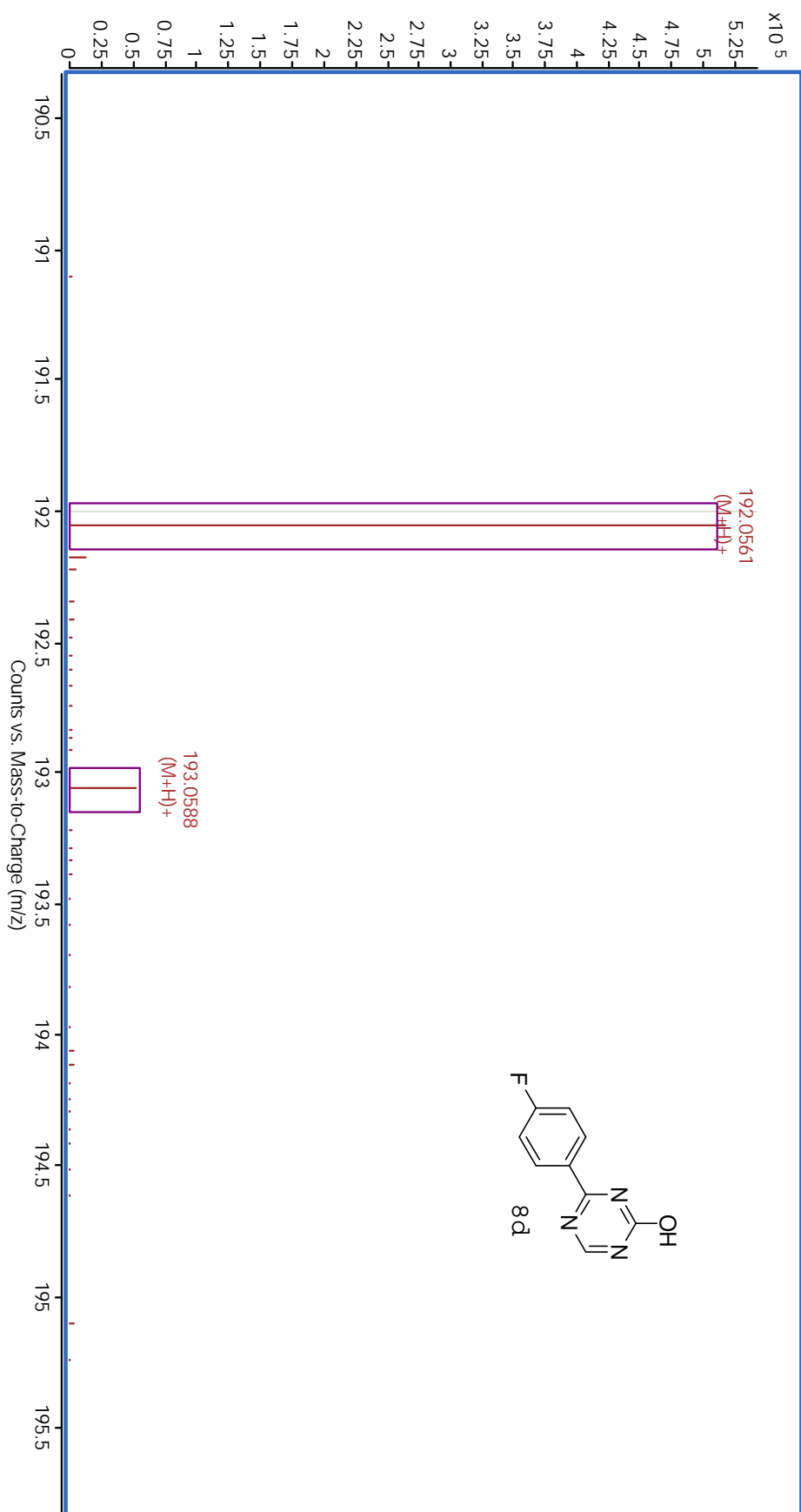
En los espectros de IR se observan las bandas características de O-H en el intervalo  $3200 - 3650 \text{ cm}^{-1}$ . También se observa la banda característica de C=N entre  $1580$  y  $1685 \text{ cm}^{-1}$ .

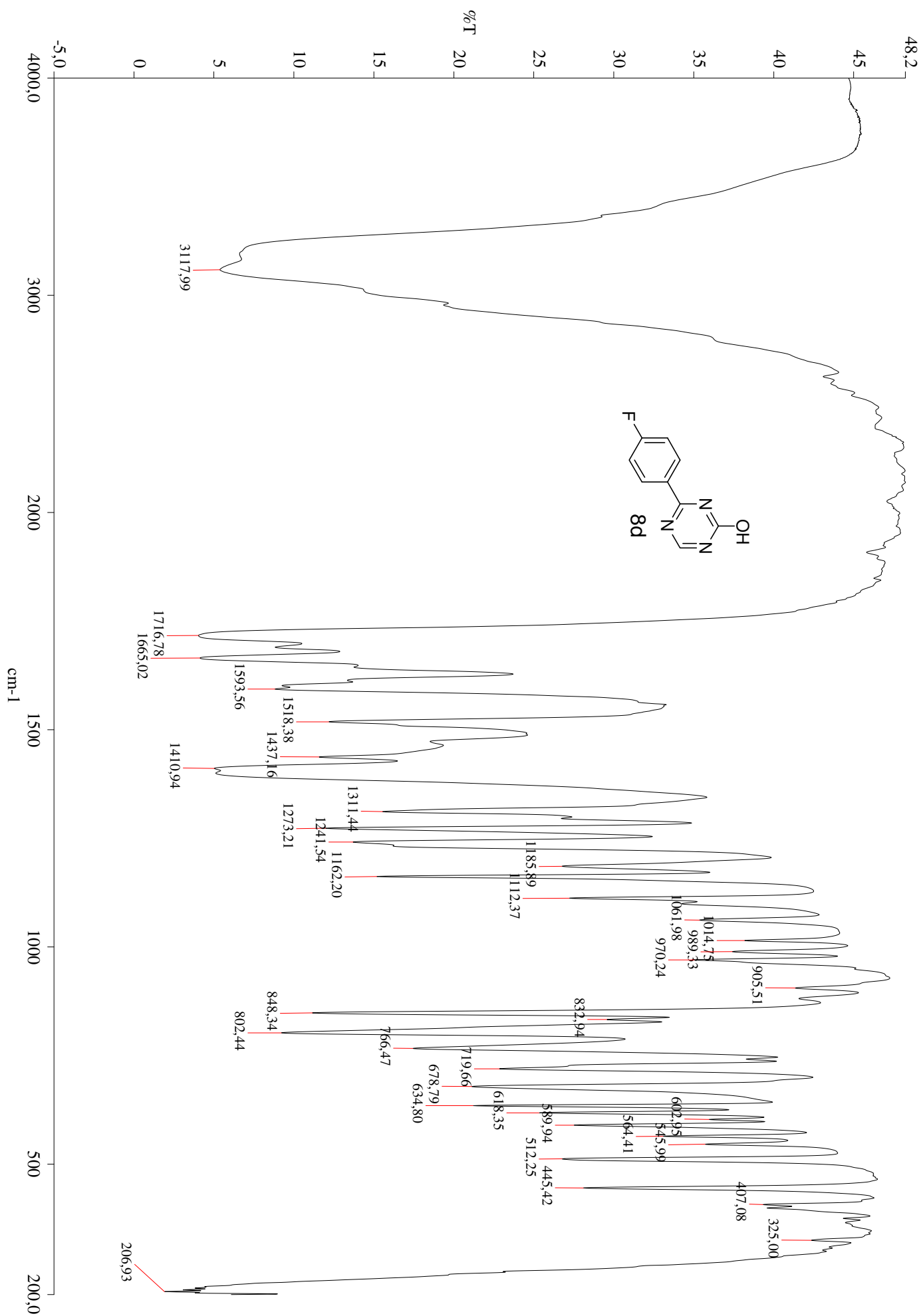
En el apartado 2.12 se incluyen los datos espectroscópicos de  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, ESI-MS e IR de los compuestos **8a-e**. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos

indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina **8d**.











## 2.9 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X.

### 2.9.1 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.

Para confirmar la identificación espectroscópica de los compuestos **6a-f**, y al mismo tiempo obtener información estructural sobre esta clase de compuestos, se realizó un análisis cristalográfico por difracción de rayos-X del compuesto **6a**. En la siguiente Figura 2.12 se presenta una perspectiva de la estructura molecular determinada:

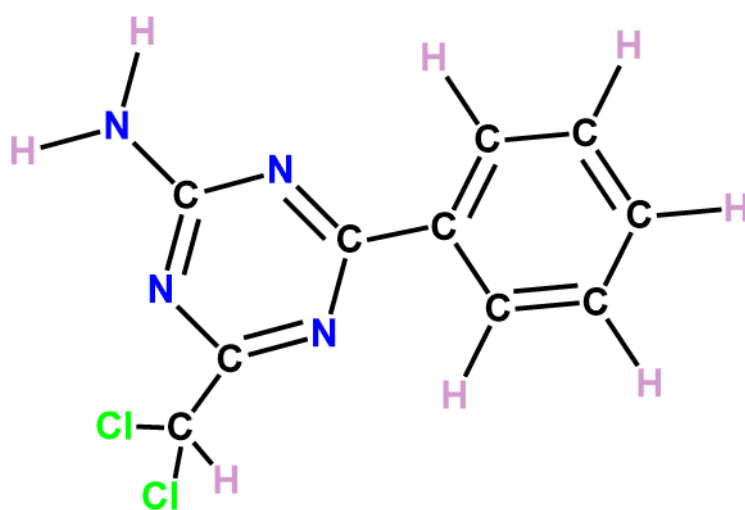
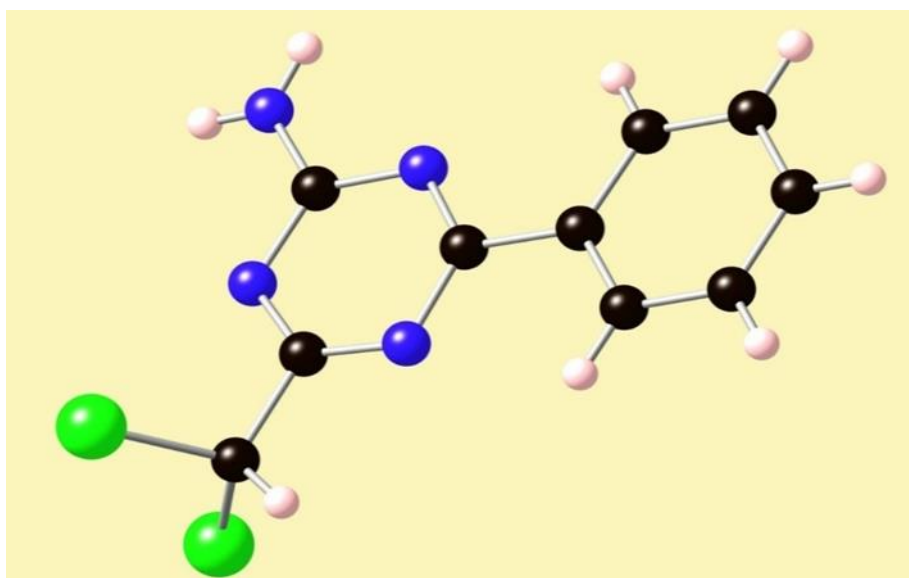


Figura 2.12 Estructura molecular de **6a**.

### 2.9.2 6-ARIL-4-(TRICLOROMETIL)-3,4-DIHYDRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS.

Para confirmar la identificación espectroscópica de los compuestos **7a-e**, y al mismo tiempo obtener información estructural sobre esta clase de compuestos, se realizó un análisis cristalográfico por difracción de rayos-X del compuesto **7e**. En la siguiente Figura 2.13 se presenta una perspectiva de la estructura molecular determinada:

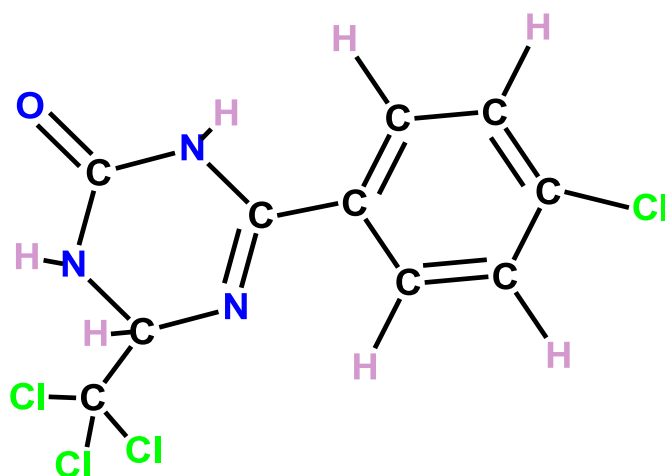
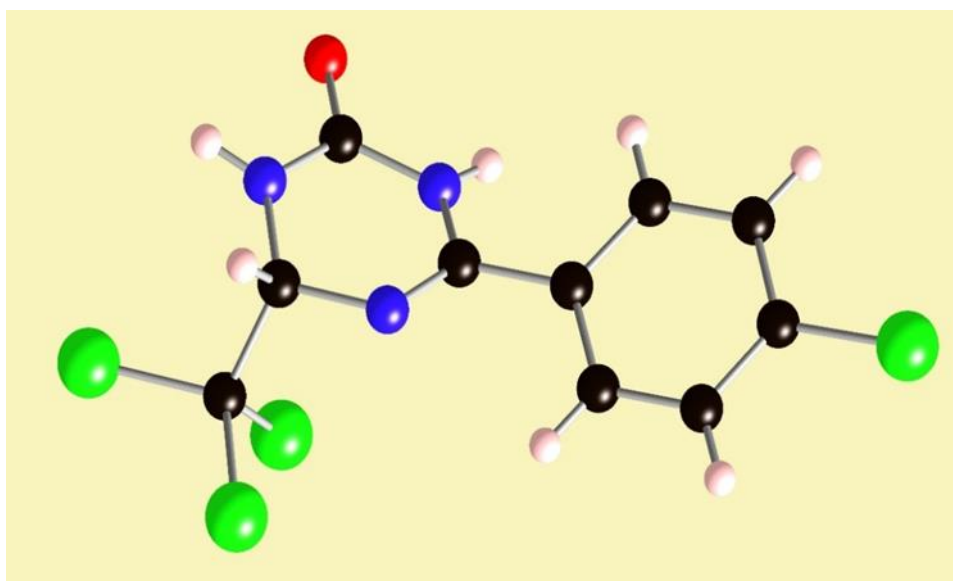


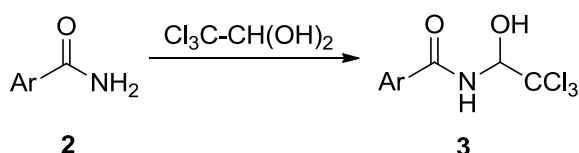
Figura 2.13 Estructura molecular de **7e**.

## 2.10 EXPERIMENTAL.

### 2.10.1 PREPARACIÓN DE CLORALAMIDAS.

Como ya se constató por nuestro grupo de investigación,<sup>23-26</sup> las reacciones entre benzamidas e hidrato de cloral requerían temperaturas bastante más elevadas que con cloral anhidro pero los rendimientos eran similares. Por lo tanto, se optó por la utilización del método de síntesis a la vez más sencillo y económico, partiendo de hidrato de cloral.

En un matraz se dispone la amida apropiada (8 mmol) e hidrato de cloral en ligero exceso y se calienta (90 - 100 °C) hasta que se observa la licuación completa de la mezcla; entonces se deja enfriar y a los pocos minutos solidifica (el tiempo es variable para cada preparación). El sólido resultante se lava con cloroformo frío, se aísla por filtración y se purifica por cristalización, obteniéndose las respectivas cloralamidas **3a-f** que se indican en la tabla general de compuestos preparados. Estas reacciones, efectuadas según el Esquema 2.22, proporcionaron un rendimiento promedio de 93%.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 2.22 Síntesis de cloralamidas.

#### 2.10.1.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran las cloralamidas **3a-f** preparadas (Figura 2.14):

- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)benzamida (**3a**)
- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-2-clorobenzamida (**3b**)
- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-2-metilbenzamida (**3c**)
- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-4-metoxibenzamida (**3d**)

- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-4-metilbenzamida (**3e**)
- N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-4-clorobenzamida (**3f**)

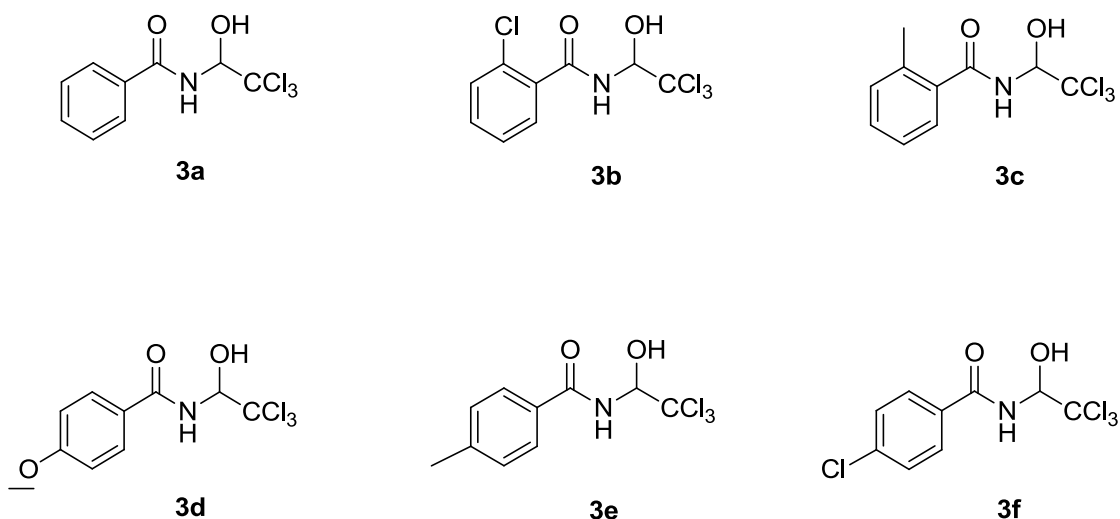


Figura 2.14 Cloramidas **3a-f** preparadas.

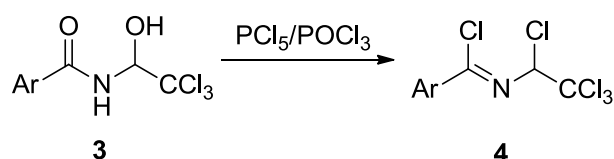
### 2.10.2 PREPARACIÓN DE CLORUROS DE N-(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)BENCIMIDOÍLO.

Como ya se ha señalado, primeramente se ensayó el método de preparación de cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo por reacción de cloramidas con pentacloruro de fósforo en tetracloruro de carbono,<sup>27</sup> pero de este modo se formaban los cloruros esperados con bajos rendimientos, del orden del 30 - 35%, y acompañados de varias impurezas. Sin embargo, conseguimos mejorar notoriamente los resultados utilizando pentacloruro de fósforo-oxicloruro de fósforo (Esquema 2.23), alcanzando rendimientos que oscilaron entre muy elevados y cuantitativos. Aparte de la excelente eficacia de esta modificación, cabe destacar su sencillez y que el crudo de reacción casi no contiene impurezas y puede utilizarse directamente.

Todas las reacciones dieron lugar a los respectivos cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4a-f** con un rendimiento promedio del 92%. Estas sustancias se aislaron en forma de aceites de color verde pálido de gran pureza según evidenciaron sus espectros de RMN.

En un matraz (100 mL) se disuelve la correspondiente cloramida **3** (16 mmol) en oxocloruro de fósforo (25 mL); se adiciona, bajo agitación y lentamente,

pentacloruro de fósforo (40 mmol). Posteriormente se calienta hasta llegar a la temperatura de reflujo (98 °C aproximadamente) durante 2 horas (Esquema 2.23). El progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina en gel de sílice (cloroformo / hexano 2:1 + 1 mL de metanol). Una vez finalizada la reacción, la mezcla se vierte, poco a poco, sobre hielo picado (300 mL); seguidamente se le añade cloroformo (300 mL) y se agita durante 5 min. Finalmente, se separan la fase acuosa de la orgánica y se elimina el disolvente orgánico a vacío, obteniéndose un producto de gran pureza.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 2.23 Síntesis de cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidoílo.

### 2.10.2.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **4a-f** preparados (Figura 2.15):

- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)bencimidoílo (**4a**)
- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-2-clorobencimidoílo (**4b**)
- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-2-metilbencimidoílo (**4c**)
- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-metoxibencimidoílo (**4d**)
- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-metilbencimidoílo (**4e**)
- Cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-clorobencimidoílo (**4f**)

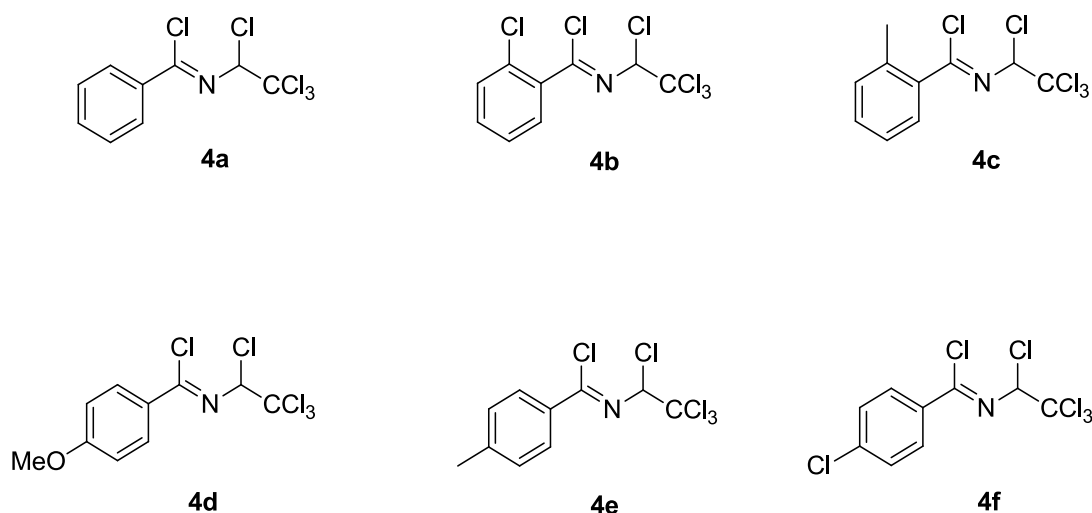
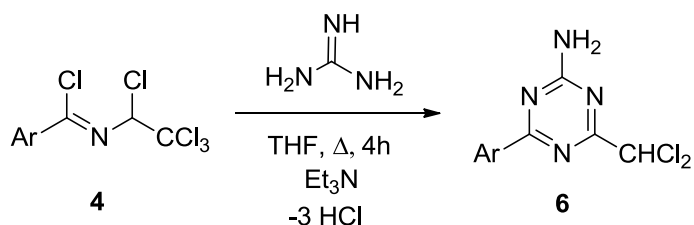


Figura 2.15 Cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo preparados 4a-f.

### 2.10.3 PREPARACIÓN DE 2-AMINO-4-ARIL-6-DICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZINAS.

Se mezclan hidrocloreuro de guanidina (23 mmol) y terbutóxido potásico (25 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 15 minutos, esta mezcla se adiciona lentamente sobre una disolución de cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4** (15 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL). A continuación, se añade trietilamina (14 mL) y se hierve a reflujo durante 4 horas (Esquema 2.24). El progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina en gel de sílice (acetato de etilo / hexano 2:4). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se lava con agua (2x40 mL), quedando un producto sólido que se purifica por cristalización (Tabla 2.3), con buenos rendimientos moderados (74 - 83%, Rdto. promedio = 78.6%) y elevada pureza.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 2.24 Síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas 6a-f

### 2.10.3.1 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS.

A continuación se enumeran los compuestos **6a-f** preparados (Figura 2.16):

- 2-Amino-4-diclorometil-6-fenil-1,3,5-triazina (**6a**)
- 2-Amino-4-(2-clorofenil)-6-diclorometil-1,3,5-triazina (**6b**)
- 2-Amino-4-diclorometil-6-(2-metilfenil)-1,3,5-triazina (**6c**)
- 2-Amino-4-diclorometil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (**6d**)
- 2-Amino-4-diclorometil-6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina (**6e**)
- 2-Amino-4-(4-clorofenil)-6-diclorometil-1,3,5-triazina (**6f**)

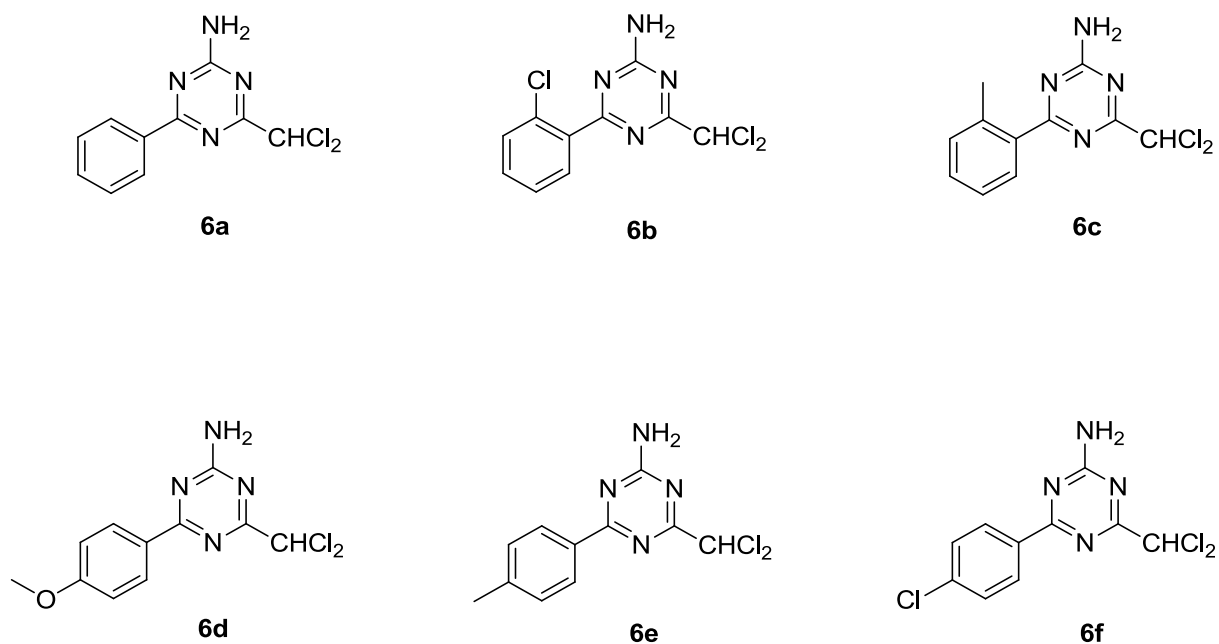


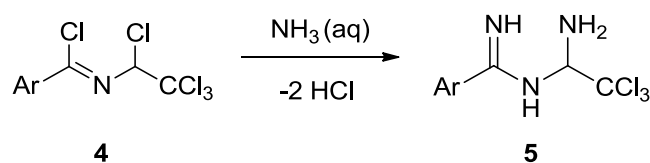
Figura 2.16 2-Amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas preparadas **6a-f**.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente de Cristalización	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
6a	CH <sub>3</sub> CN	Polvo marrón claro	164 - 166	79
6b	CH <sub>3</sub> CHOHCH <sub>3</sub>	Polvo blanco claro	113 - 116	80
6c	CH <sub>3</sub> CHOHCH <sub>3</sub>	Polvo marrón claro	119 - 122	74
6d	CH <sub>3</sub> OH	Polvo amarillo claro	197 - 200	83
6e	CH <sub>3</sub> CHOHCH <sub>3</sub>	Polvo marrón claro	196 - 198	75
6f	CH <sub>3</sub> OH	Polvo marrón oscuro	214 - 216	81

Tabla 2.3 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos 6a-f.

#### 2.10.4 PREPARACIÓN DE N-(1-AMINO-2,2,2-TRICLOROETIL)BENZAMIDINAS.

A una disolución del correspondiente cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4** (1.0 mmol), en tetrahidrofurano seco (25 mL), se adicionó, gota a gota, hidróxido amónico al 30% (5mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 - 7 horas (Esquema 2.25). 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 se lavó con etanol frío (4 mL), formándose un precipitado sólido que se aisló por filtración, se secó y cristalizó, obteniéndose las correspondientes N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidas **5** con rendimientos moderados (58 - 63%, Rdto. promedio = 60.4%) y elevada pureza.



Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Esquema 2.25 Síntesis de N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidas **5a-e**.



## 2.10.4.1 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS.

A continuación, se enumeran los compuestos **5a-e** preparados (Figura 2.17):

- N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-metilbenzamidina (**5a**)
- N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidina (**5b**)
- N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-metoxibenzamidina (**5c**)
- N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-fluorbenzamidina (**5d**)
- N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-clorobenzamidina (**5e**)

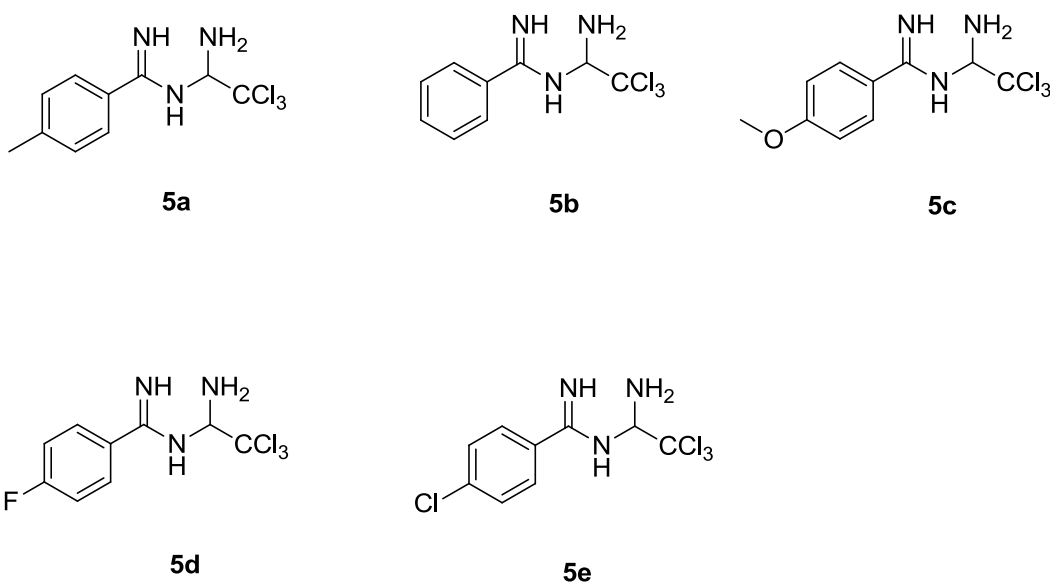


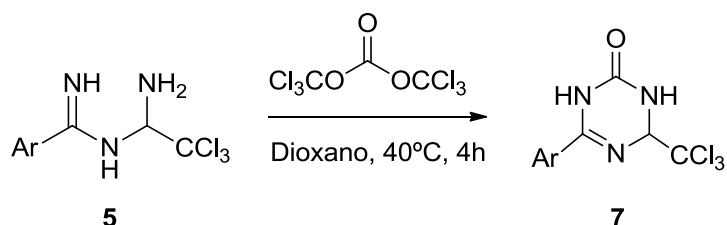
Figura 2.17 N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas preparadas **5a-e**.

<b>TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.</b>				
<b>Clave</b>	<b>Disolvente de Cristalización</b>	<b>Forma / Color</b>	<b>p.f. (°C)</b>	<b>Rdto %</b>
<b>5a</b>	Ciclohexano	Sólido blanco	76 - 79	63
<b>5b</b>	Ciclohexano	Sólido blanco naranjado	75 - 78	60
<b>5c</b>	Ciclohexano	Sólido amarillo claro	92 - 95	58
<b>5d</b>	Dioxano	Sólido blanco - naranjado	85 - 89	60
<b>5e</b>	Ciclohexano	Sólido marrón claro	90 - 93	61

Tabla 2.4 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos **5a-e**.

### 2.10.5 PREPARACIÓN DE 6-ARIL-3,4-DIHI-DRO-4-TRICLOROMETIL-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONAS.

A una disolución de la correspondiente N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidina **5** (1.0 mmol) en dioxano seco (25 mL) se adicionó, poco a poco, trifosgeno (0.34 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de 40 °C durante 4 horas (Esquema 2.26). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano / metanol 95:5). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (3 mL), y se cristalizó, obteniéndose las correspondientes 6-aryl-3,4-dihidro-4-triclorometil-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7a-e** con rendimientos elevados (80 - 88%, Rdto. promedio = 84.4%) y alta pureza.

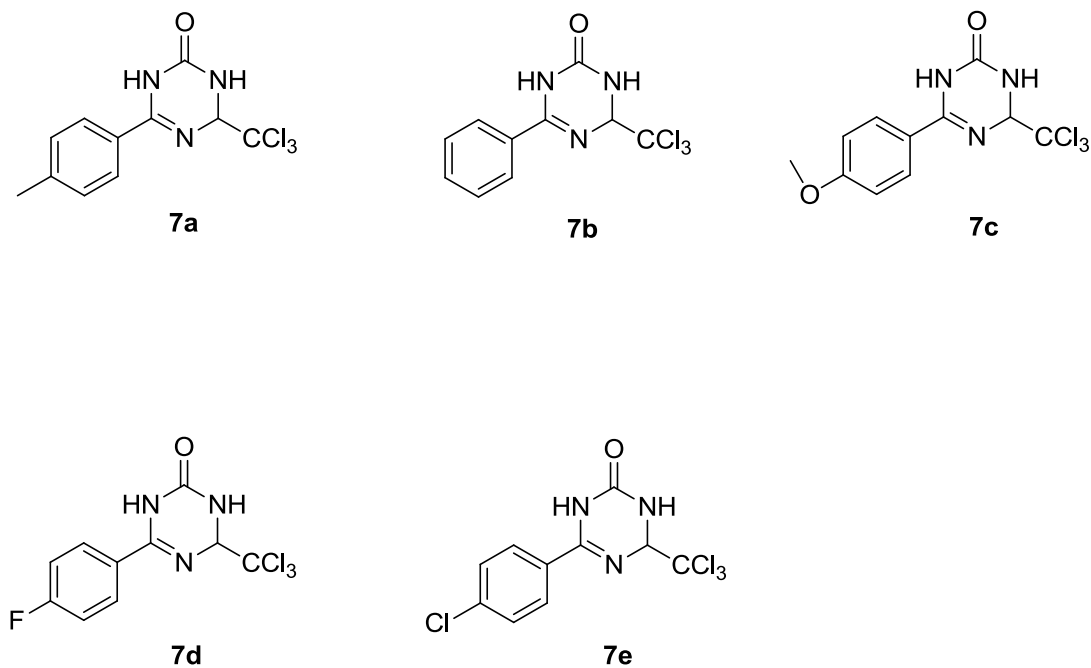


**Esquema 2.26** Síntesis de 6-aryl-3,4-dihidro-4-triclorometil-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7a-e**.

#### 2.10.5.1 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS.

A continuación, se enumeran los compuestos **7a-e** preparados (Figura 2.18):

- 6-(4-Metilfenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (**7a**)
- 6-Fenil-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (**7b**)
- 6-(4-Metoxifenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (**7c**)
- 6-(4-Fluorofenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (**7d**)
- 6-(4-Clorofenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (**7e**)



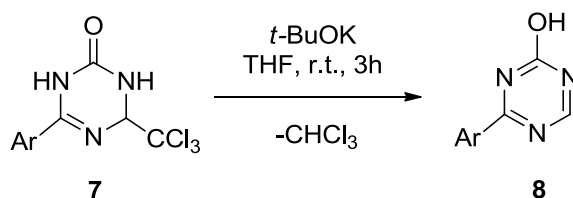
**Figura 2.18** 6-aryl-3,4-dihidro-4-triclorometil-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7a-e** preparadas.

<b>TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.</b>				
<b>Clave</b>	<b>Disolvente Cristalización</b>	<b>Forma Color</b>	<b>p.f. (°C)</b>	<b>Rdto %</b>
<b>7a</b>	Etanol	Polvo blanco	242 - 245 (240 - 243) <sup>28</sup>	85
<b>7b</b>	Etanol	Polvo blanco	246 - 249 (247 - 251) <sup>28</sup>	84
<b>7c</b>	Metanol	Polvo marrón claro	250 - 253	88
<b>7d</b>	Metanol	Polvo blanco	248 - 251	80
<b>7e</b>	Etanol	Polvo blanco	265 - 269	85

**Tabla 2.5** Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos **7a-e**.

### 2.10.6 PREPARACIÓN DE 4-ARIL-2-HIDROXI-1,3,5-TRIAZINAS.

A una disolución de la correspondiente 6-aryl-3,4-dihidro-4-triclorometil-1,3,5-triazin-2(1H)-ona **7** (1.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución 1.0 M de terc-butóxido potásico (1.0 mmol) en tetrahidrofurano seco, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas (Esquema 2.27). 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 se lavó con metanol frío (4 mL) formándose un precipitado sólido que se aisló por filtración, se secó y cristalizó, proporcionando 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e** con rendimientos altos (86 - 90%, Rdto. promedio = 88.2%) y elevada pureza.



Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Esquema 2.27** Síntesis de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e**.

#### 2.10.6.1 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS.

A continuación, se enumeran los compuestos **8a-e** preparados (Figura 2.19):

- 2-Hidroxi-4-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina (**8a**)
- 2-Hidroxi-4-fenil-1,3,5-triazina (**8b**)
- 2-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (**8c**)
- 2-Hidroxi-4-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina (**8d**)
- 2-Hidroxi-4-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina (**8e**)

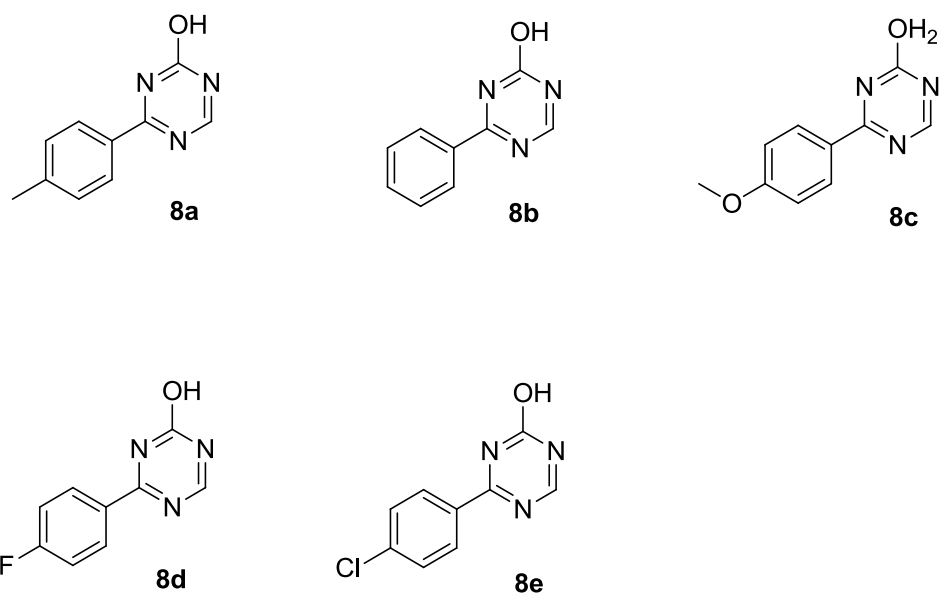


Figura 2.19 4-Aril-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8a-e** preparadas.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente de Cristalización	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
<b>8a</b>	MeOH	Polvo marrón claro	277 - 280	86
<b>8b</b>	MeOH	Polvo marrón claro	245 - 248 desc	90
<b>8c</b>	MeOH	Polvo amarillo	284 - 287	88
<b>8d</b>	MeOH	Sólido marrón claro	239 - 242	88
<b>8e</b>	MeOH	Polvo amarillo claro	294 - 296	89

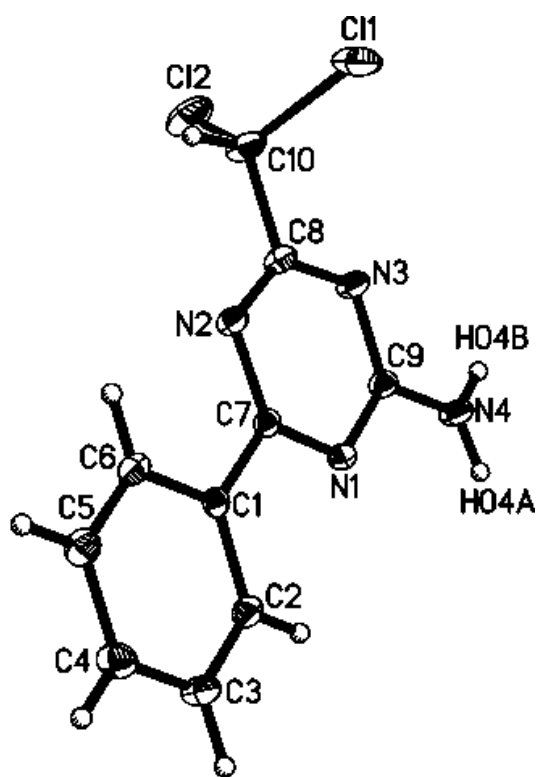
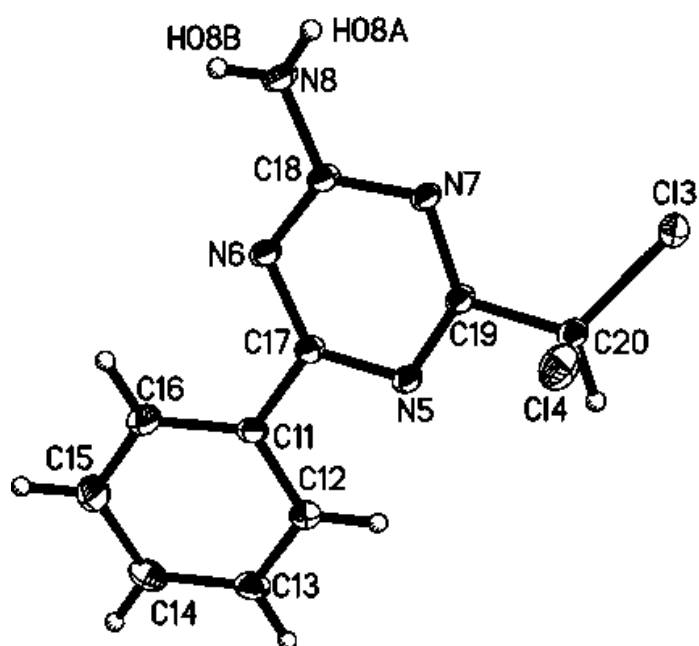
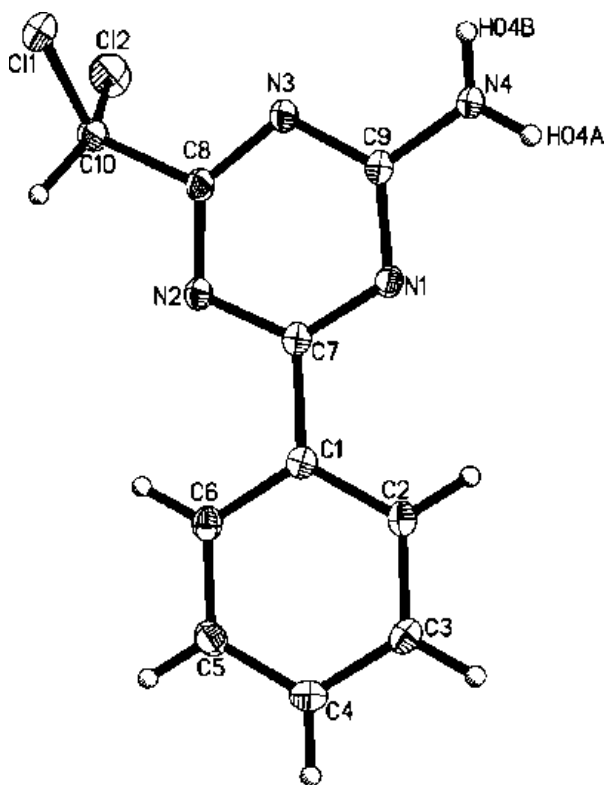
Tabla 2.6 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos **8a-e**.

## 2.11 PARÁMETROS CRISTALOGRÁFICOS.

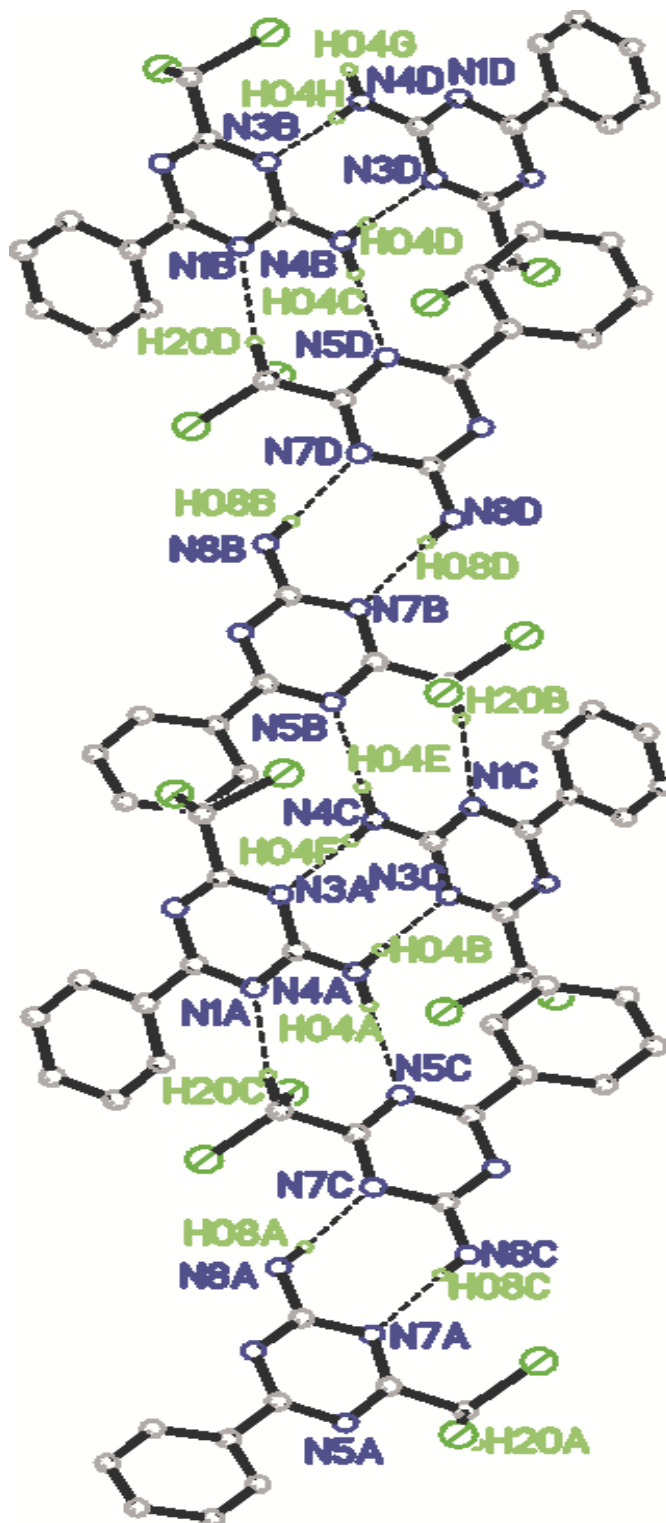
## 2.11.1 2-AMINO-4-DICLOROMETIL-6-FENIL-1,3,5-TRIAZINA.

## 2.11.1.1 Datos del cristal y refinamiento de estructura.

Identification code	<b>6a</b>
Empirical formula	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>
Formula weight	255.10
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 7.4553(4) Å b = 12.1019(6) Å c = 13.6579(7) Å
Volume	1104.84(10) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.534 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.563 mm <sup>-1</sup>
F(000)	520
Crystal size	0.190 x 0.150 x 0.060 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.798 to 28.769°
Index ranges	-10<=h<=10,-16<=k<=16,-17<=l<=18
Reflections collected	37222
Independent reflections	5751 [R(int) = 0.0328]
Completeness to theta = 25.242°	99.8%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8621 and 0.8350
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	5751 / 1 / 305
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.014
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0823
R indices (all data)	R1 = 0.0415, wR2 = 0.0867
Largest diff. peak and hole	0.461 and -0.287 e.Å <sup>-3</sup>



Los puentes de H forman cadenas dobles;





**2.11.1.2 Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x 103).**

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
C(1)	1864.6(17)	5079.5(12)	5938.6(10)	13.0(2)
C(2)	1262.3(18)	5799.2(13)	6874.3(11)	15.4(3)
C(3)	1635(2)	7055.7(13)	7293.9(12)	19.5(3)
C(4)	2575(2)	7608.5(13)	6768.7(12)	20.6(3)
C(5)	3142(2)	6897.3(13)	5825.3(12)	18.7(3)
C(6)	2804.5(19)	5638.6(13)	5414.1(11)	15.8(3)
C(7)	1535.0(17)	3736.4(12)	5510.8(10)	13.0(2)
N(1)	701.5(15)	3243.1(10)	6056.6(9)	13.9(2)
N(2)	2158.5(16)	3107.9(10)	4595.2(9)	15.4(2)
N(3)	984.8(16)	1294.7(11)	4713.1(9)	16.8(2)
N(4)	-307.2(18)	1476.0(11)	6180.5(10)	18.7(2)
C(8)	1822.0(19)	1915.0(12)	4264.4(11)	15.8(3)
C(9)	466.9(18)	2011.5(12)	5642.7(11)	14.4(3)
C(10)	2557(2)	1192.8(13)	3261.5(12)	21.5(3)
Cl(1)	4116.6(6)	266.8(3)	3564.7(3)	29.6(1)
Cl(2)	753.7(6)	264.6(4)	2155.8(3)	32.2(1)
C(11)	-1405.9(18)	7461.7(12)	480.2(11)	15.0(3)
C(12)	-2604.3(19)	7614.8(13)	1196.8(11)	16.4(3)
C(13)	-4121(2)	8206.0(13)	1104.1(12)	20.2(3)
C(14)	-4451(2)	8643.0(15)	306.5(14)	25.8(3)
C(15)	-3255(2)	8499.9(16)	-404.7(14)	29.1(4)
C(16)	-1741(2)	7909.2(14)	-320.9(12)	22.7(3)
C(17)	219.9(18)	6842.1(12)	577.8(11)	13.8(2)
N(5)	794.7(15)	6774.5(10)	1545.0(9)	14.1(2)
N(6)	1007.9(16)	6402.1(11)	-275.3(9)	16.3(2)
N(7)	3137.9(15)	5692.3(11)	783.3(9)	14.3(2)
N(8)	3377.1(18)	5431.3(13)	-946.3(10)	20.0(3)
C(18)	2495.3(18)	5850.2(12)	-135.7(11)	14.8(3)
C(19)	2230.3(18)	6179.0(12)	1569.5(11)	13.5(2)
C(20)	2899.9(19)	6131.3(13)	2658.4(11)	16.1(3)
Cl(3)	3585.8(5)	4716.9(3)	2523.2(3)	22.8(1)
Cl(4)	4773.9(5)	7328.8(4)	3396.5(3)	24.0(1)

## 2.11.1.3 Distancias de enlace [Å] y ángulos [°].

C(1)-C(6)	1.3954(19)	C(6)-C(5)-C(4)	<b>120.35(13)</b>
C(1)-C(2)	1.3966(18)	C(5)-C(6)-C(1)	120.09(13)
C(1)-C(7)	1.4808(18)	N(1)-C(7)-N(2)	125.14(12)
C(2)-C(3)	1.386(2)	N(1)-C(7)-C(1)	118.13(12)
C(3)-C(4)	1.391(2)	N(2)-C(7)-C(1)	116.71(12)
C(4)-C(5)	1.388(2)	C(7)-N(1)-C(9)	115.75(11)
C(5)-C(6)	1.388(2)	C(8)-N(2)-C(7)	113.30(11)
C(7)-N(1)	1.3241(17)	C(8)-N(3)-C(9)	113.54(12)
C(7)-N(2)	1.3570(17)	N(2)-C(8)-N(3)	128.33(13)
N(1)-C(9)	1.3557(17)	N(2)-C(8)-C(10)	114.30(12)
N(2)-C(8)	1.3229(18)	N(3)-C(8)-C(10)	117.35(12)
N(3)-C(8)	1.3253(18)	N(4)-C(9)-N(1)	118.00(12)
N(3)-C(9)	1.3584(17)	N(4)-C(9)-N(3)	118.12(12)
N(4)-C(9)	1.3262(18)	N(1)-C(9)-N(3)	123.88(12)
C(8)-C(10)	1.5164(19)	C(8)-C(10)-Cl(2)	111.37(11)
C(10)-Cl(2)	1.7738(16)	C(8)-C(10)-Cl(1)	109.83(10)
C(10)-Cl(1)	1.7778(17)	Cl(2)-C(10)-Cl(1)	109.48(8)
C(11)-C(16)	1.397(2)	C(16)-C(11)-C(12)	119.53(13)
C(11)-C(12)	1.3978(19)	C(16)-C(11)-C(17)	120.21(12)
C(11)-C(17)	1.4814(18)	C(12)-C(11)-C(17)	120.26(12)
C(12)-C(13)	1.3918(19)	C(13)-C(12)-C(11)	119.86(13)
C(13)-C(14)	1.383(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120.41(14)
C(14)-C(15)	1.392(2)	C(13)-C(14)-C(15)	119.96(14)
C(15)-C(16)	1.388(2)	C(16)-C(15)-C(14)	120.09(14)
C(17)-N(6)	1.3262(17)	C(15)-C(16)-C(11)	120.16(14)
C(17)-N(5)	1.3569(17)	N(6)-C(17)-N(5)	124.92(12)
N(5)-C(19)	1.3320(17)	N(6)-C(17)-C(11)	118.16(12)
N(6)-C(18)	1.3567(17)	N(5)-C(17)-C(11)	116.93(11)
N(7)-C(19)	1.3214(17)	C(19)-N(5)-C(17)	113.92(11)
N(7)-C(18)	1.3591(17)	C(17)-N(6)-C(18)	115.48(11)
N(8)-C(18)	1.3235(18)	C(19)-N(7)-C(18)	113.90(11)
C(19)-C(20)	1.5144(18)	N(8)-C(18)-N(6)	118.16(12)
C(20)-Cl(3)	1.7665(14)	N(8)-C(18)-N(7)	117.61(12)
C(20)-Cl(4)	1.7853(15)	N(6)-C(18)-N(7)	124.23(12)
C(6)-C(1)-C(2)	119.34(12)	N(7)-C(19)-N(5)	127.48(12)
C(6)-C(1)-C(7)	120.04(12)	N(7)-C(19)-C(20)	118.60(12)
C(2)-C(1)-C(7)	120.61(12)	N(5)-C(19)-C(20)	113.86(11)
C(3)-C(2)-C(1)	120.34(13)	C(19)-C(20)-Cl(3)	112.69(10)

<b>C(2)-C(3)-C(4)</b>	120.07(13)	<b>C(19)-C(20)-Cl(4)</b>	107.65(9)
<b>C(5)-C(4)-C(3)</b>	119.79(13)	<b>Cl(3)-C(20)-Cl(4)</b>	110.36(7)

2.11.1.4 Parámetros de desplazamiento anisotrópico (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>).

	<b>U11</b>	<b>U22</b>	<b>U33</b>	<b>U23</b>	<b>U13</b>	<b>U12</b>
C(1)	11.6(6)	15.7(6)	11.4(6)	5.9(5)	0.5(5)	2.8(5)
C(2)	14.8(6)	18.8(7)	13.9(6)	7.4(5)	4.2(5)	2.6(5)
C(3)	22.1(7)	17.7(7)	16.5(7)	3.5(5)	7.5(5)	3.2(5)
C(4)	22.6(7)	14.3(6)	22.3(7)	5.1(6)	5.2(6)	0.0(5)
C(5)	18.7(7)	19.5(7)	19.1(7)	8.9(6)	5.3(5)	0.0(5)
C(6)	16.1(6)	18.7(7)	12.1(6)	5.7(5)	3.3(5)	2.4(5)
C(7)	11.3(6)	16.5(6)	11.2(6)	6.0(5)	1.5(5)	2.9(5)
N(1)	14.8(5)	15.0(5)	13.5(5)	6.3(4)	5.5(4)	4.1(4)
N(2)	17.7(6)	15.8(5)	12.8(5)	5.3(4)	5.8(4)	1.9(4)
N(3)	20.8(6)	15.6(5)	14.4(5)	5.0(5)	8.4(5)	2.0(4)
N(4)	27.6(7)	14.1(6)	16.8(6)	5.7(5)	13.1(5)	4.0(5)
C(8)	18.0(6)	16.0(6)	11.8(6)	3.7(5)	5.3(5)	1.0(5)
C(9)	13.5(6)	17.1(6)	13.3(6)	6.2(5)	4.4(5)	3.3(5)
C(10)	30.7(8)	14.6(6)	17.9(7)	2.6(5)	13.0(6)	0.0(6)
Cl(1)	34.4(2)	20.8(2)	37.9(2)	9.6(2)	23.7(2)	9.7(2)
Cl(2)	43.6(2)	26.9(2)	16.0(2)	-0.7(2)	8.5(2)	-5.9(2)
C(11)	16.6(6)	14.5(6)	13.4(6)	4.2(5)	4.6(5)	5.4(5)
C(12)	16.7(6)	17.0(6)	16.5(6)	6.4(5)	6.1(5)	4.7(5)
C(13)	19.1(7)	19.6(7)	23.7(7)	7.5(6)	10.4(6)	8.1(5)
C(14)	25.1(8)	26.4(8)	31.3(8)	13.7(7)	10.7(6)	16.4(6)
C(15)	35.4(9)	36.4(9)	28.8(8)	21.8(7)	14.3(7)	21.4(7)
C(16)	25.8(7)	29.2(8)	20.7(7)	13.6(6)	12.0(6)	14.4(6)
C(17)	13.9(6)	14.6(6)	12.8(6)	5.0(5)	4.0(5)	2.9(5)
N(5)	13.8(5)	17.9(6)	12.6(5)	6.8(4)	5.4(4)	5.0(4)
N(6)	16.7(6)	22.2(6)	12.6(5)	7.9(5)	6.2(4)	8.6(5)
N(7)	13.9(5)	19.7(6)	11.7(5)	7.2(4)	5.6(4)	5.8(4)
N(8)	19.7(6)	33.6(7)	13.2(6)	12.4(5)	8.5(5)	15.6(5)
C(18)	14.0(6)	18.4(6)	12.5(6)	5.7(5)	4.8(5)	4.5(5)
C(19)	13.4(6)	16.1(6)	12.0(6)	6.3(5)	4.3(5)	2.8(5)
C(20)	14.8(6)	22.8(7)	14.2(6)	9.4(5)	5.8(5)	7.6(5)
Cl(3)	28.6(2)	28.5(2)	21.8(2)	16.9(2)	12.7(1)	14.9(2)
Cl(4)	22.3(2)	31.2(2)	16.4(2)	9.8(1)	-1.0(1)	1.4(1)

**2.11.1.5 Coordenadas de átomos de hidrógeno (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>).**

	x	y	z	U(eq)
H(2)	594	5425	7225	19
H(3)	1248	7540	7941	23
H(4)	2828	8470	7055	25
H(5)	3765	7274	5459	22
H(6)	3214	5157	4775	19
H(10)	3228	1774	3044	26
H(12)	-2384	7316	1746	20
H(13)	-4934	8310	1592	24
H(14)	-5494	9040	244	31
H(15)	-3475	8807	-948	35
H(16)	-930	7809	-810	27
H(20)	1884	6281	3071	19
H(04A)	-500(30)	1928(17)	6798(14)	27(5)
H(04B)	-510(30)	716(15)	5916(15)	26(5)
H(08A)	4280(30)	5135(18)	-883(16)	24(5)
H(08B)	3030(30)	5567(17)	-1483(17)	26(5)

## 2.11.1.6 Ángulos de torsión [°].

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.6(2)	N(2)-C(8)-C(10)-Cl(1)	121.08(12)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	177.58(12)	N(3)-C(8)-C(10)-Cl(1)	-57.13(15)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.5(2)	C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	0.2(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.2(2)	C(17)-C(11)-C(12)-C(13)	179.53(13)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.1(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.0(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.0(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.5(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.3(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.6(3)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.87(12)	C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.3(3)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	177.40(12)	C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.1(2)
C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	-1.81(18)	C(17)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.38(15)
C(6)-C(1)-C(7)-N(2)	-1.09(18)	C(16)-C(11)-C(17)-N(6)	-20.0(2)
C(2)-C(1)-C(7)-N(2)	179.70(12)	C(12)-C(11)-C(17)-N(6)	160.77(13)
N(2)-C(7)-N(1)-C(9)	-0.35(19)	C(16)-C(11)-C(17)-N(5)	159.75(13)
C(1)-C(7)-N(1)-C(9)	-178.70(11)	C(12)-C(11)-C(17)-N(5)	-19.52(19)
N(1)-C(7)-N(2)-C(8)	1.35(19)	N(6)-C(17)-N(5)-C(19)	-2.0(2)
C(1)-C(7)-N(2)-C(8)	179.73(12)	C(11)-C(17)-N(5)-C(19)	178.31(12)
C(7)-N(2)-C(8)-N(3)	-0.3(2)	N(5)-C(17)-N(6)-C(18)	0.0(2)
C(7)-N(2)-C(8)-C(10)	-178.24(12)	C(11)-C(17)-N(6)-C(18)	179.69(12)
C(9)-N(3)-C(8)-N(2)	-1.6(2)	C(17)-N(6)-C(18)-N(8)	-177.67(13)
C(9)-N(3)-C(8)-C(10)	176.29(12)	C(17)-N(6)-C(18)-N(7)	2.7(2)
C(7)-N(1)-C(9)-N(4)	177.84(12)	C(19)-N(7)-C(18)-N(8)	177.36(13)
C(7)-N(1)-C(9)-N(3)	-1.87(19)	C(19)-N(7)-C(18)-N(6)	-3.0(2)
C(8)-N(3)-C(9)-N(4)	-176.97(13)	C(18)-N(7)-C(19)-N(5)	0.7(2)
C(8)-N(3)-C(9)-N(1)	2.74(19)	C(18)-N(7)-C(19)-C(20)	-176.11(12)
N(2)-C(8)-C(10)-Cl(2)	-117.48(12)	C(17)-N(5)-C(19)-N(7)	1.7(2)
N(3)-C(8)-C(10)-Cl(2)	64.32(16)	C(17)-N(5)-C(19)-C(20)	178.56(11)

## 2.11.1.7 Enlaces de hidrógeno [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(20)-H(20)...N(1)#1	1.00	2.41	3.4079(17)	173.6
N(4)-H(04A)...N(5)#1	0.845(16)	2.243(16)	3.0864(17)	175.3(18)
N(4)-H(04B)...N(3)#2	0.837(16)	2.217(16)	3.0537(17)	177.4(19)
N(8)-H(08A)...N(7)#3	0.79(2)	2.24(2)	3.0269(17)	176.9(19)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

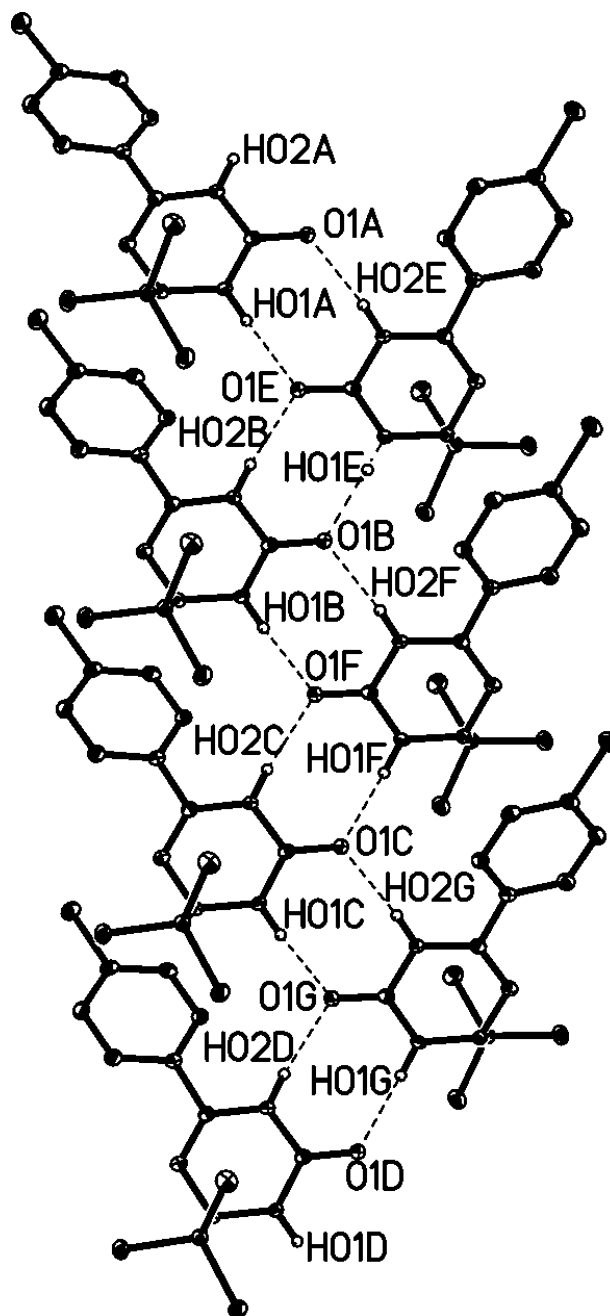
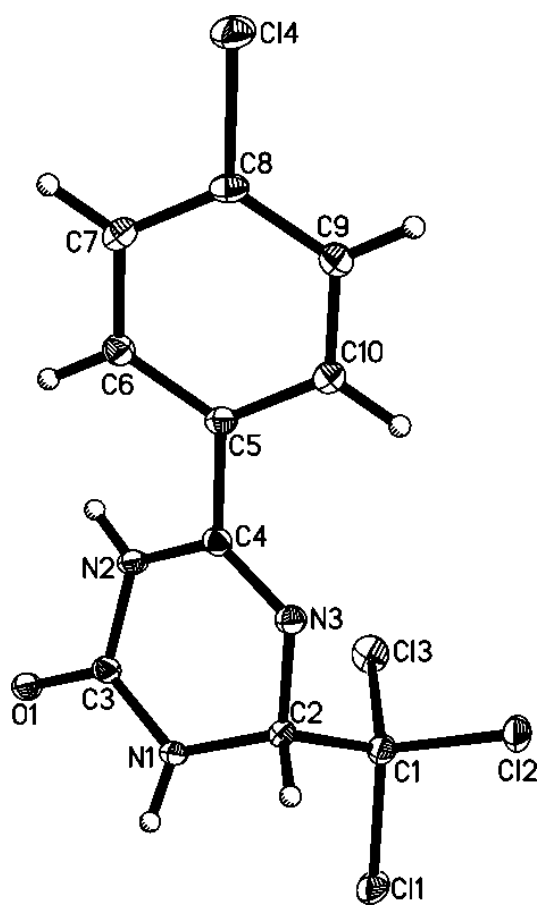
#1 -x,-y+1,-z+1 #2 -x,-y,-z+1 #3 -x+1,-y+1,-z

## 2.11.2 6-(4-CLOROFEN)-4-TRICLOROMETIL-3,4-DIHIDRO-1,3,5-TRIAZIN-2(1H)-ONA.

## 2.11.2.1 Datos del cristal y refinamiento de estructura.

Identification code	7e
Empirical formula	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O
Formula weight	326.99
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 13.8089(6) Å b = 6.9351(3) Å c = 13.3539(6) Å
Volume	1260.47(10) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.723 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.927 mm <sup>-1</sup>
F(000)	656
Crystal size	0.120 x 0.080 x 0.020 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.993 to 30.603°
Index ranges	-19<=h<=19, -9<=k<=9, -19<=l<=19
Reflections collected	35548
Independent reflections	3871 [R(int) = 0.0359]
Completeness to theta = 28.000°	99.9%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9281 and 0.8507
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3871 / 1 / 171
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.050
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0272, wR2 = 0.0613
R indices (all data)	R1 = 0.0376, wR2 = 0.0657
Largest diff. peak and hole	0.428 and -0.278 e.Å <sup>-3</sup>

Los puentes de H dan lugar a cadenas paralelas al eje b.



**2.11.2.2 Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>).**

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
Cl(1)	1166.4(2)	10846.1(5)	5371.2(3)	19.2(1)
Cl(2)	2957.9(2)	8816.7(5)	6130.9(2)	17.8(1)
Cl(3)	1129.3(2)	6697.3(5)	5671.0(3)	19.2(1)
Cl(4)	4870.8(2)	-1335.5(5)	3105.6(3)	21.3(1)
N(1)	1078.1(8)	8392.3(15)	3485.8(8)	12.2(2)
N(2)	1233.5(8)	5149.8(16)	3205.7(8)	13.0(2)
N(3)	2615.0(8)	6754.6(15)	4115.4(8)	12.2(2)
O(1)	-176.2(6)	6733.3(13)	2545.7(7)	14.2(2)
C(1)	1820.3(9)	8652.6(18)	5302.6(10)	13.2(2)
C(2)	2001.2(9)	8410.0(17)	4191.0(9)	10.9(2)
C(3)	661.8(9)	6777.0(18)	3060.2(9)	11.7(2)
C(4)	2217.2(9)	5261.6(18)	3654.3(9)	11.6(2)
C(5)	2838.1(9)	3556.6(17)	3540.4(9)	11.9(2)
C(6)	2607.4(9)	2302.0(18)	2717.2(9)	13.3(2)
C(7)	3237.2(9)	799.6(18)	2579.9(10)	14.5(2)
C(8)	4090.0(9)	546.8(18)	3281.1(10)	13.9(2)
C(9)	4332.9(9)	1772.6(19)	4109.6(10)	15.5(2)
C(10)	3704.5(9)	3282.4(19)	4233.6(10)	14.9(2)



**2.11.2.3 Distancias de enlace [Å] y ángulos [°].**

Cl(1)-C(1)	1.7792(13)	C(2)-C(1)-Cl(1)	107.84(8)
Cl(2)-C(1)	1.7655(13)	Cl(2)-C(1)-Cl(1)	108.56(7)
Cl(3)-C(1)	1.7748(13)	Cl(3)-C(1)-Cl(1)	109.74(7)
Cl(4)-C(8)	1.7341(13)	N(3)-C(2)-N(1)	114.23(10)
N(1)-C(3)	1.3409(16)	N(3)-C(2)-C(1)	110.14(10)
N(1)-C(2)	1.4513(16)	N(1)-C(2)-C(1)	110.80(10)
N(2)-C(3)	1.3721(16)	O(1)-C(3)-N(1)	123.19(11)
N(2)-C(4)	1.3911(16)	O(1)-C(3)-N(2)	121.21(11)
N(3)-C(4)	1.2802(16)	N(1)-C(3)-N(2)	115.58(11)
N(3)-C(2)	1.4406(15)	N(3)-C(4)-N(2)	124.10(11)
O(1)-C(3)	1.2422(15)	N(3)-C(4)-C(5)	119.05(11)
C(1)-C(2)	1.5555(17)	N(2)-C(4)-C(5)	116.79(11)
C(4)-C(5)	1.4834(17)	C(6)-C(5)-C(10)	119.55(11)
C(5)-C(6)	1.3959(17)	C(6)-C(5)-C(4)	121.24(11)
C(5)-C(10)	1.3965(18)	C(10)-C(5)-C(4)	119.07(11)
C(6)-C(7)	1.3891(17)	C(7)-C(6)-C(5)	120.45(12)
C(7)-C(8)	1.3862(18)	C(8)-C(7)-C(6)	119.02(12)
C(8)-C(9)	1.3905(18)	C(7)-C(8)-C(9)	121.56(12)
C(9)-C(10)	1.3876(18)	C(7)-C(8)-Cl(4)	118.72(10)
C(3)-N(1)-C(2)	123.28(10)	C(9)-C(8)-Cl(4)	119.72(10)
C(3)-N(2)-C(4)	120.78(11)	C(10)-C(9)-C(8)	118.98(12)
C(4)-N(3)-C(2)	117.94(10)	C(9)-C(10)-C(5)	120.44(12)
C(2)-C(1)-Cl(2)	109.60(8)	Cl(2)-C(1)-Cl(3)	109.80(7)
C(2)-C(1)-Cl(3)	111.25(8)	C(2)-C(1)-Cl(1)	107.84(8)
Cl(2)-C(1)-Cl(3)	109.80(7)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

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

	<b>U11</b>	<b>U22</b>	<b>U33</b>	<b>U23</b>	<b>U13</b>	<b>U12</b>
Cl(1)	18.3(2)	17.9(2)	19.8(2)	-7.4(1)	-0.7(1)	6.2(1)
Cl(2)	16.2(1)	19.7(2)	15.3(2)	-3.7(1)	-3.3(1)	2.5(1)
Cl(3)	20.2(2)	21.2(2)	17.7(2)	2.3(1)	7.4(1)	-3.2(1)
Cl(4)	18.5(2)	19.4(2)	25.9(2)	-6.0(1)	3.6(1)	7.0(1)
N(1)	13.6(5)	8.2(5)	13.6(5)	0.3(4)	-1.0(4)	1.3(4)
N(2)	12.8(5)	8.4(5)	16.8(5)	-1.2(4)	-0.6(4)	0.5(4)
N(3)	13.1(5)	11.0(5)	12.6(5)	0.0(4)	2.8(4)	0.9(4)
O(1)	12.8(4)	11.6(4)	16.8(4)	-0.7(3)	-1.3(3)	0.5(3)
C(1)	12.6(5)	13.4(6)	13.2(6)	-1.7(4)	0.6(4)	0.7(4)
C(2)	11.2(5)	9.7(5)	11.2(5)	-1.0(4)	0.6(4)	-0.4(4)
C(3)	14.0(5)	10.5(5)	11.0(5)	1.3(4)	2.9(4)	0.6(4)
C(4)	12.9(5)	11.4(5)	10.8(5)	1.4(4)	2.7(4)	1.0(4)
C(5)	13.9(5)	9.9(5)	12.5(5)	0.4(4)	3.7(4)	0.6(4)
C(6)	14.6(6)	12.5(6)	13.0(6)	1.0(4)	2.5(4)	0.2(4)
C(7)	17.3(6)	12.5(6)	14.3(6)	-2.4(5)	4.8(5)	-1.3(5)
C(8)	14.9(6)	11.6(6)	16.7(6)	-0.1(5)	6.8(5)	2.3(4)
C(9)	14.2(6)	16.1(6)	15.5(6)	-0.4(5)	0.6(5)	2.7(5)
C(10)	16.6(6)	14.3(6)	13.5(6)	-2.0(5)	1.5(5)	1.9(5)

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

	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>U(eq)</b>
H(2)	2375	9570	4027	13
H(6)	2016	2477	2248	16
H(7)	3086	-42	2014	17
H(9)	4920	1579	4583	19
H(10)	3865	4135	4794	18
H(01)	773(13)	9450(20)	3302(14)	26(5)
H(02)	965(12)	4100(20)	2981(13)	21(4)

**2.11.2.6 Ángulos de torsión [°].**

C(4)-N(3)-C(2)-N(1)	-17.16(16)	C(2)-N(3)-C(4)-C(5)
C(4)-N(3)-C(2)-C(1)	108.29(12)	C(3)-N(2)-C(4)-N(3)
C(3)-N(1)-C(2)-N(3)	22.27(16)	C(3)-N(2)-C(4)-C(5)
C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-102.82(13)	N(3)-C(4)-C(5)-C(6)
Cl(2)-C(1)-C(2)-N(3)	56.20(11)	N(2)-C(4)-C(5)-C(6)
Cl(3)-C(1)-C(2)-N(3)	-65.42(11)	N(3)-C(4)-C(5)-C(10)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(3)	174.20(8)	N(2)-C(4)-C(5)-C(10)
Cl(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-176.43(8)	C(10)-C(5)-C(6)-C(7)
Cl(3)-C(1)-C(2)-N(1)	61.95(11)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-58.43(11)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)
C(2)-N(1)-C(3)-O(1)	171.89(11)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)
C(2)-N(1)-C(3)-N(2)	-9.72(17)	C(6)-C(7)-C(8)-Cl(4)
C(4)-N(2)-C(3)-O(1)	170.58(11)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)
C(4)-N(2)-C(3)-N(1)	-7.85(17)	Cl(4)-C(8)-C(9)-C(10)
C(2)-N(3)-C(4)-N(2)	1.21(18)	C(8)-C(9)-C(10)-C(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**2.11.2.7 Enlaces de hidrógeno [Å and °].**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(02)...O(1)#1	0.850(15)	2.027(16)	2.8736(14)	173.4(16)
N(1)-H(01)...O(1)#2	0.864(16)	2.035(16)	2.8701(14)	162.3(17)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

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

## 2.12 DATOS ESPECTROSCÓPICOS.

### 2-Amino-4-diclorometil-6-fenil-1,3,5-triazina (6a)

$C_{10}H_8Cl_2N_4$  (255,1):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 7.02 (s, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 8.07 (d, 2H,  $J = 13.5$  Hz), 8.33 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 71.02 (CH), 128.12 (CH), 128.64 (CH), 132.50 (CH), 135.11 (C), 167.46 (C), 171.39 (C), 172.92 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 255.0207 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{10}H_8Cl_2N_4$ , 255.0199); IR (KBr): 3462, 3318, 3187, 2983, 1652, 1588, 1558, 1523, 1490, 1404, 1368, 1203, 977, 797, 771, 754, 712, 696, 663, 641, 598, 521  $cm^{-1}$ .

### 2-Amino-4-(2-clorofenil)-6-diclorometil-1,3,5-triazina (6b)

$C_{10}H_7Cl_3N_4$  (289,5):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 7.02 (s, 1H), 7.45-7.68 (m, 4H), 8.19 (d, 2H,  $J = 14.7$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4.4 MHz): 70.78 (CH), 127.17 (CH), 130.22 (CH), 131.06 (CH), 131.29 (C), 131.60 (CH), 135.82 (C), 167.14 (C), 172.67 (C), 173.20 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 288.9805 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{10}H_7Cl_3N_4$ , 288.9809); IR (KBr): 3468, 3311, 3183, 3017, 1645, 1594, 1579, 1555, 1524, 1471, 1434, 1398, 1361, 1198, 1039, 791, 765, 743, 635, 597, 515  $cm^{-1}$ .

### 2-Amino-4-diclorometil-6-(2-metilfenil)-1,3,5-triazina (6c)

$C_{11}H_{10}Cl_2N_4$  (269,1):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 2.56 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.84 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.06 (d, 2H,  $J = 12.9$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 21.11 (CH $_3$ ), 71.04 (CH), 125.72 (CH), 130.02 (CH), 130.58 (CH), 131.34 (CH), 135.57 (C), 137.70 (C), 167.16 (C), 172.36 (C), 174.60 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 269.0355 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{11}H_{10}Cl_2N_4$ , 269.0355); IR (KBr): 3481, 3309, 3198, 2924, 2853, 1640, 1584, 1559, 1524, 1395, 1209, 768, 748, 731, 647, 472  $cm^{-1}$ .

### 2-Amino-4-diclorometil-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (6d)

$C_{11}H_{10}Cl_2N_4O$  (285,1):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 3.79 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.84 (s ancho, 2H), 8.27 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 100.8 MHz): 55.42 (CH $_3$ O), 71.17 (CH), 114.01 (CH), 127.41 (C), 130.14 (CH), 162.86 (C), 167.40 (C), 170.99 (C), 172.73 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 285.0304 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O$ , 285.0304); IR (KBr): 3391, 1171, 1648, 1572, 1516, 1422, 1395, 1309, 1252, 1180, 1145, 1024, 849, 817, 598, 500  $cm^{-1}$ .

**2-Amino-4-diclorometil-6-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina (6e)**

$C_{11}H_{10}Cl_2N_4$  (269,1):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.34 (d, 2H,  $J = 4.8$  Hz), 8.03 (d, 2H,  $J = 15.9$  Hz), 8.25 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 21.18 (CH<sub>3</sub>), 71.13 (CH), 128.23 (CH), 129.30 (CH), 132.49 (C), 142.75 (C), 167.50 (C), 171.50 (C), 172.90 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 269.0355 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para  $C_{11}H_{11}Cl_2N_4$ , 269.0355); IR (KBr): 3321, 3201, 1651, 1616, 1584, 1521, 1403, 1370, 1197, 1173, 976, 822, 785, 751, 740, 679, 606, 581, 484  $cm^{-1}$

**2-Amino-4-(4-clorofenil)-6-diclorometil-1,3,5-triazina (6f)**

$C_{10}H_7Cl_3N_4$  (289,5):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 7.23 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 8.15 (d, 2H,  $J = 18.4$  Hz), 8.33 (s, 2H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 100.8 MHz): 72.29 (CH), 130.24 (CH), 131.23 (CH), 135.35 (C), 138.72 (C), 168.76 (C), 171.81 (C), 174.35 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 288.9805 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado  $C_{10}H_8Cl_3N_4$ , 288.9809); IR (KBr): 3472, 3184, 1651, 1587, 1555, 1526, 1401, 1217, 1173, 1087, 1024, 1013, 823, 782, 759, 669, 516, 499, 482  $cm^{-1}$ .

**N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-metilbenzamidina (5a)**

$C_{10}H_{12}Cl_3N_3$  (280,6):  $^1H$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2.30 (s ancho, 2H), 2.36 (s, 3H), 4.66 (s, 1H), 5.72 (s, ancho, 2H), 7.17 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.62 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 21.21 (CH<sub>3</sub>), 78.46 (CH), 107.18 (C), 126.71 (CH), 128.97 (CH), 133.12 (C), 140.57 (C), 159.65 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 280.0175 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado  $C_9H_{11}Cl_3N_3$ , 280.0170); IR (KBr): 3130, 1622, 1587, 1561, 1514, 1400, 1345, 1183, 1146, 1119, 1006, 1021, 828, 813, 789, 755, 637, 609, 543, 494  $cm^{-1}$ .

**N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidina (5b)**

$C_9H_{10}Cl_3N_3$  (266,55):  $^1H$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2.06 (s ancho, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.65 (s, ancho, 2H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.73 (d, 2H,  $J = 6.4$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 78.41 (CH), 107.02 (C), 126.79 (CH), 128.31 (CH), 130.42 (CH), 135.89 (C), 159.75 (C); HRMS (ESI)  $m/z$ : 266.0022 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado  $C_9H_{11}Cl_3N_3$ , 266.0013); IR (KBr): 3404, 3330, 3051, 2832, 1637, 1565, 1446, 1384, 1319, 1184, 1140, 1084, 1027, 829, 809, 771, 706, 608  $cm^{-1}$ .

**N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-metoxibenzamidina (5c)**

**C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O** (296,58): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2.08 (s ancho, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 5.65 (s, ancho, 2H), 6.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.2 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 54.99 (OCH<sub>3</sub>), 78.33 (CH), 107.16 (C), 113.29 (CH), 124.96 (C), 128.21 (CH), 159.09 (C), 161.05 (C); HRMS (ESI) m/z: 296.0123 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 296.0119); IR (KBr): 3428, 3405, 3344, 3327, 1609, 1564, 1514, 1417, 1388, 1307, 1246, 1179, 1033, 843, 813, 793, 762, 706, 611, 551, 524 cm<sup>-1</sup>.

**N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-fluorbenzamidina (5d)**

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>** (284,6): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 4.58 (s, 1H), 7.00 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 7.70 (dd, 2H, J = 8.4 Hz, J = 5.8 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 78.76 (CH), 107.24 (C), 115.38 (d, CH, J = 86.4 Hz), 129.16 (d, CH, J = 8.72 Hz), 132.23 (C), 158.78 (C), 164.21 (d, CH, J = 250.5 Hz); HRMS (ESI) m/z: 283.9925 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>, 283.9919); IR (KBr): 3445, 3384, 3350, 1649, 1626, 1510, 1409, 1377, 1224, 1155, 1095, 1012, 849, 795, 758, 693, 642, 632, 606, 541, 473 cm<sup>-1</sup>.

**N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)-4-clorobenzamidina (5e)**

**C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>** (301,0): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 2.09 (s ancho, 2H), 4.61 (s, 1H), 5.71 (s, ancho, 2H), 7.34 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.69 (d, 2H, J = 8.1 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 78.83 (CH), 107.17 (C), 128.34 (CH), 128.61 (CH), 134.54 (C), 136.60 (C), 158.40 (C); HRMS (ESI) m/z: 299.9620 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>, 299.9623); IR (KBr): 3452, 3382, 3334, 1631, 1599, 1581, 1567, 1493, 1398, 1386, 1326, 1090, 1015, 840, 823, 783, 741, 705, 614, 496, 468 cm<sup>-1</sup>.

**6-(4-Metilfenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7a)**

**C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O** (306,6): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): 2.34 (s, 3H), 5.53 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 7.82 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 8.61 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 10.64 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.4 MHz): 20.99 (CH<sub>3</sub>), 79.71 (CH), 104.31 (C), 127.43 (CH), 128.95 (CH), 128.95 (C), 141.88 (C), 150.49 (C), 154.77 (C); HRMS (ESI) m/z: 305.9968 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 305.9962); IR (KBr): 3116, 1714, 1661, 1613, 1573, 1519, 1401, 1311, 1273, 1191, 1119, 1100, 965, 841, 829, 808, 766, 717, 679, 638, 620, 564, 491, 434 cm<sup>-1</sup>.

**6-Fenil-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7b)**

**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O** (292,5): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 5.56 (d, 1H, J = 3.2Hz), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.91 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 8.69 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.8 MHz): 79.75 (CH), 104.20 (C), 127.36 (CH), 128.35 (CH), 131.70 (CH), 131.89 (C), 150.42 (C), 154.81 (C); HRMS (ESI) m/z: 291.9829 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 291.9806); IR (KBr): 3130, 1738, 1633, 1579, 1555, 1399, 1319, 1275, 1199, 1114, 1059, 893, 830, 780, 759, 699, 685, 615, 554, 474, 428, 400 cm<sup>-1</sup>.

**6-(4-Metoxifenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7c)**

**C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (322,6): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): 3.80 (s, 3H), 5.50 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.58 (s, 1H), 10.50 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.4 MHz): 55.43 (OCH<sub>3</sub>), 79.59 (CH), 104.36 (C), 113.73 (CH), 123.77 (C), 129.25 (CH), 150.46 (C), 154.31 (C), 162.13 (C); HRMS (ESI) m/z: 321.9919 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 321.9911); IR (KBr): 3117, 1713, 1658, 1606, 1574, 1515, 1401, 1252, 1185, 1029, 845, 810, 766, 718, 678, 563, 430 cm<sup>-1</sup>.

**6-(4-Fluorofenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7d)**

**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O** (310,5): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 5.56 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.33 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.96 (dd, 2H, J = 8.7 Hz, J = 5.4 Hz), 8.79 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz): 78.90 (CH), 103.92 (C), 115.65 (d, CH, J = 22.0 Hz), 127.49 (C), 130.55 (d, CH, J = 6.0 Hz), 150.04 (C), 155.09 (C), 164.53 (d, C, J = 250.0 Hz); HRMS (ESI) m/z: 309.9748 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O, 309.9711); IR (KBr): 3120, 1749, 1634, 1602, 1509, 1401, 1320, 1252, 1194, 1166, 1113, 1047, 832, 761, 629, 615, 553, 508, 434, 397 cm<sup>-1</sup>.

**6-(4-Clorofenil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona (7e)**

**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O** (326,9): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 5.57 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.77 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.8 MHz): 79.21 (CH), 103.94 (C), 128.62 (CH), 129.58 (CH), 130.11 (C), 137.05 (C), 150.09 (C), 154.86 (C); HRMS (ESI) m/z: 325.9473 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O, 325.9416); IR

**(KBr):** 3118, 1732, 1638, 1595, 1553, 1490, 1444, 1400, 1319, 1272, 1197, 1117, 1093, 1014, 890, 873, 839, 754, 627, 614, 550, 483, 418, 394  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-Hidroxi-4-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina (8a)

**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O** (187,2): <sup>1</sup>H RMN  $\delta$  (DMS-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 2.38 (s, 3H), 7.32 (s ancho, 2H), 8.21 (s ancho, 2H), 8.54 (s, 1H), 12.66 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.8 MHz): 20.85 (CH<sub>3</sub>), 128.65 (CH), 129.01 (CH), 131.86 (C), 143.05 (C), 154.37 (C), 159.56 (CH), 171.66 (C); **HRMS (ESI) m/z:** 188.0820 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O, 188.0818); **IR (KBr):** 3126, 1684, 1603, 1576, 1519, 1508, 1431, 1406, 1329, 1180, 1063, 987, 888, 803, 750, 603, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-Hidroxi-4-fenil-1,3,5-triazina (8b)

**C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O** (173,2): <sup>1</sup>H RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): 7.51-7.58 (m, 3H), 8.3 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.61 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 50.4 MHz): 129.13 (CH), 129.23 (CH), 133.36 (CH), 135.37 (C), 155.47 (C), 160.49 (CH), 172.43 (C); **HRMS (ESI) m/z:** 172.0514 [(M-H)<sup>-</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O, 172.0516); **IR (KBr):** 3119, 1615, 1580, 1516, 1456, 1398, 1328, 1298, 1195, 1061, 1026, 989, 878, 818, 782, 711, 684, 601, 542  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (8c)

**C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (203,2): <sup>1</sup>H RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 3.81 (s, 3H), 7.03 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.25 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 8.52 (s, 1H), 12.75 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz): 55.51 (OCH<sub>3</sub>), 114.13 (CH), 126.96 (C), 130.99 (CH), 154.51 (C), 159.501 (C), 163.33 (CH), 171.43 (C); **HRMS (ESI) m/z:** 204.0820 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 204.0768); **IR (KBr):** 3125, 1682, 1591, 1522, 1460, 1434, 1395, 1334, 1309, 1259, 1168, 1107, 1063, 1021, 987, 885, 846, 808, 736, 637, 602, 546, 518, 413  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2-Hidroxi-4-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina (8d)

**C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>O** (191,2): <sup>1</sup>H RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7.33 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.33 (dd, 2H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.7 Hz), 8.59 (s, 1H), 12.95 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz): 115.66 (d, CH, *J* = 21.9 Hz), 131.58 (d, CH, *J* = 8.8 Hz), 154.38 (C), 159.77 (CH), 165.19 (d, C, *J* = 251.2 Hz), 171.16 (C); **HRMS (ESI) m/z:** 192.0561 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>3</sub>O, 192.0568); **IR (KBr):** 3117, 1716, 1665, 1593, 1518, 1437, 1410, 1311, 1273, 1241, 1162, 1112, 848, 802, 766, 719, 678, 634, 512, 445  $\text{cm}^{-1}$ .



**2-Hidroxi-4-(4-clorofenil)-1,3,5-triazina (8e)**

**C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O** (207,6): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.59 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.63 (s, 1H), 12.97 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 100.8 MHz): 128.85 (CH), 130.57 (CH), 133,76 (C), 137.93 (C), 154.35 (C), 159.87 (CH), 171.26 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 208.0319 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O, 208.0272); **IR (KBr)**: 3113, 1606, 1520, 1436, 1399, 1436, 1323, 1200, 1168, 1155, 1090, 1065, 1011, 991, 806, 754, 598, 555, 498, 418 cm<sup>-1</sup>.

### 2.13 BIBLIOGRAFÍA.

1. Alarcón, E. *Síntesis de pirimidinas a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2010.
2. Alarcón, E. *Nuevas aplicaciones del cloral en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados*, Tesis doctoral. Univesidad de Murcia, 2015.
3. López, L. *Síntesis de 1,2,4-triazoles a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2011.
4. Guirado, A.; Lopez-Caracena, L.; Lopez-Sanchez, J. I.; Sandoval, J.; Vera, M.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8055.
5. Quirke, J. M. E. K., A;Rees,C;Potts,K. In *1,2,3-Triazines Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* **1984**.
6. Giacomelli, G. P., A; Katritzky, A.; Ramsden, C.; Scriven, E.; Taylor, R. In *1,3,5-Triazines Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* **2008**.
7. Bartholomew, D. "1,3,5-Triazines", 1996.
8. Maier, T.; Bredereck, H.; Kantlehner, W. *Synthesis* **1979**, 690.
9. Cooke, G.; Augier de Cremiers, H.; Rotello, V. M.; Tarbit, B.; Vanderstraeten, P. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2787.
10. Mylari, B. L.; Withbroe, G. J.; Beebe, D. A.; Brackett, N. S.; Conn, E. L.; Coutcher, J. B.; Oates, P. J.; Zembrowski, W. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4179.
11. Lancaster, C. R. M., H. *J.Mol.Biol.*, **1997**, 286.
12. Avupati, V. R.; Yejella, R. P. *World J. Pharm. Res.* **2014**, *3*, 1100.
13. Wani, M. Y.; Bhat, A. R.; Azam, A.; Choi, I.; Athar, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 313.
14. Vilaivan, T.; Saesaengseerung, N.; Jarprung, D.; Kamchonwongpaisan, S.; Sirawaraporn, W.; Yuthavong, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 217.
15. Krecmerova, M.; Masojdkova, M.; Holy, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 387.
16. Beck, G.; Heitzer, H.; Holtschmidt, H.: DE Pat. 2458823A1, 1976.
17. Braverman, S.; Grinstein, D.; Gottlieb, H. E. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 953.
18. Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reisman, A. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3235.
19. Abdel-Razik, H. H.; Said, S. B. *Chem. Pap.* **2004**, *58*, 209.
20. Galvez, J.; Lopez Sanchez, J. I.; Guirado, A. *Comput. Theor. Chem.* **2015**, *1069*, 40.

21. Bain, A. D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63.
22. Gasparro, F. P.; Kolodny, N. H. *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 258.
23. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
24. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
25. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
26. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
27. Beck, G.; Heitzer, H.; Holtschmidt, H. *Synthesis* **1985**, 586.
28. Zinner, H.; Rosenthal, U.; Kruse, H. P.; Rosenthal, S.; Schnell, M. *J. Prakt. Chem.* **1978**, *320*, 625.



### **3 SÍNTESIS DE ' -ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS.**



### 3.1 INTRODUCCIÓN.

Como se ha expuesto en el capítulo anterior, y a raíz de una sustancial mejora en la preparación de cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4**, planteábamos que estos compuestos se encontraban infrautilizados si se consideran las amplias posibilidades ofrecidas por una disposición estructural idónea para acometer la síntesis de compuestos heterocíclicos. Una primera demostración de su interés y alta potencialidad preparativa fue su utilización como intermedios para la síntesis de triazinas; concretamente de aminotriazinas **6** e hidroxitriazinas **8**. Una de las estrategias planteadas consistió en aprovechar la reactividad de los dos centros electrófilos, presentes en los compuestos **4**, para enfrentarlos a un reactivo dinucleófilo, como guanidina, y dar acceso a las triazinas **6**. Por otro lado, las reacciones con amoníaco proporcionarían N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidinas **5**, que al reaccionar con fosgeno llevarían a las triazinas **8**.

A la vista de los buenos resultados conseguidos, y con la confianza en que sobre esta base todavía podríamos seguir aprovechando los intermedios **4** para intentar nuevas aportaciones a la química heterocíclica, decidimos continuar esta línea de trabajo orientándola hacia la síntesis de nuevas 1,2,4-oxadiazolinas.

En el presente capítulo se aborda la preparación de 3-*aril*-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas, que además de tratarse de compuestos previamente desconocidos, ofrecen distintas posibilidades de aplicación sintética inherentes a la reactividad del grupo diclorometilo. Como se verá más adelante, un factor clave para el éxito de este planteamiento ha sido una adecuada combinación entre metodología química “convencional” y técnica electroquímica en torno al grupo triclorometilo aportado por el cloral.

El número de oxadiazolinas conocidas es bastante limitado a pesar de que esta clase de sustancias es conocida desde hace más de un siglo. Se trata de compuestos que formalmente obedecen a formas parcialmente reducidas de oxadiazoles. Recientemente, por su actividad biológica y utilidad como intermediarios sintéticos, estos compuestos están recibiendo mayor atención. Así por ejemplo, ciertas oxadiazolinas denotan importantes actividades, tales como antitumorales, anti-HIV, antifúngicas, antiinflamatorias, y anticonvulsivas.<sup>1-7</sup>

Al igual que en el capítulo II, consideramos conveniente presentar una breve revisión sobre aspectos generales de la química de 1,2,4-oxadiazoles y dejar constancia del número, ciertamente limitado, de métodos de síntesis y de aplicaciones descritas para 1,2,4-oxadiazolinas.

### 3.2 1,2,4-OXIDIAZOLES. GENERALIDADES.

#### 3.2.1 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DEL 1,2,4-OXADIAZOL.

De entre los cuatro oxadiazoles isómeros conocidos: 1,2,5-oxadiazol **X**, 1,2,3-oxadiazol **XI**, 1,2,4-oxadiazol **XII** y 1,3,4-oxadiazol **XIII** (Figura 3.1 **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), los **XII** y **XIII** son los más ampliamente estudiados, principalmente por sus propiedades biológicas.<sup>8,9</sup>

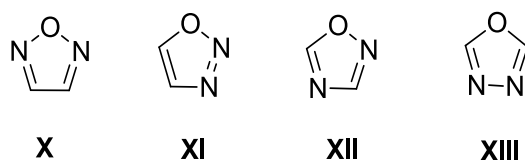


Figura 3.1

#### 3.2.2 ESTRUCTURA.

Mediante difracción rayos X se ha determinado que el 1,2,4-oxadiazol posee una estructura plana.<sup>10</sup> En la Tabla 3.1 se presentan longitudes y ángulos de enlace de los 1,2,4-oxadiazoles indicados en la (Figura 3.2).<sup>10-14</sup>

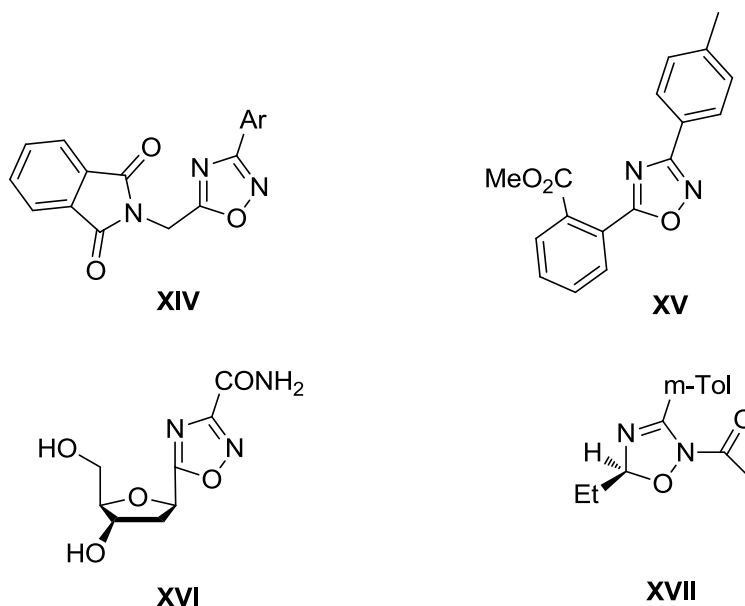


Figura 3.2



	1,2,4-Oxadiazol			Dihidro-1,2,4-Oxadiazol
	XIV	XV	XVI	XVII
<b>Distancia enlace (Å)</b>				
O(1)-N(2)	1.421	1.415	1.404	1.421
N(2)-C(3)		1.310	1.304	1.412
C(3)-N(4)	1.396	1.385	1.377	1.267
N(4)-C(5)		1.298	1.297	1.449
C(5)-O(1)		1.347	1.345	1.456
<b>Ángulo de enlace (°)</b>				
O(1)-N(2)-C(3)		103.51	-	104.9
N(2)-C(3)-N(4)		114.1	-	114.0
C(3)-N(4)-C(5)	102.2	102.83	-	107.3
N(4)-C(5)-O(1)		113.3	-	105.7
C(5)-O(1)-N(2)	105.9	106.25	-	104.5

Tabla 3.1

### 3.2.3 ESPECTROS $^{13}\text{C}$ RMN.

A continuación se muestran desplazamientos químicos (Tabla 3.2) de algunos 1,2,4-oxadiazoles (Figura 3.3).<sup>10,15-21</sup>

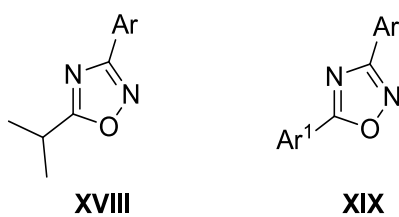


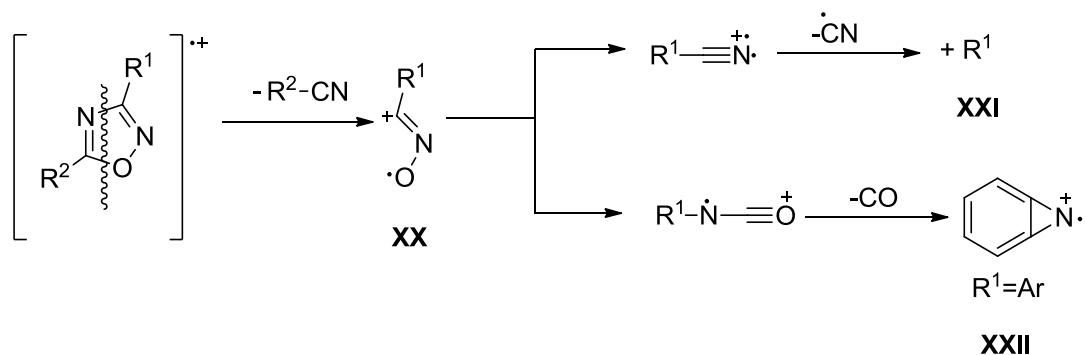
Figura 3.3

<b>1,2,4-oxadiazol (<math>\text{CDCl}_3</math>)</b>		
$^{13}\text{C}$	XVIII	XIX
C-3	167.9-168.2	168.8-169.0
C-5	182.7-184.8	174.7-175.8

Tabla 3.2 Desplazamientos químicos en los oxadiazoles XVIII y XIX.

### 3.2.4 ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

En espectrometría de masas de impacto electrónico, los 1,2,4-oxadiazoles denotan una ruptura inicial de los enlaces 1,5 (C-O) y 3,4 (C-N), produciéndose los fragmentos **XX**, **XXI** Y **XXIII** (Esquema 3.1).<sup>15,22-26</sup>



Esquema 3.1 Espectrometría de masas de impacto de electrónico.

### 3.2.5 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA.

En la figura siguiente se indican las tres frecuencias IR más características del sistema 1,2,4-oxidiazol (Figura 3.4).<sup>27,28</sup>

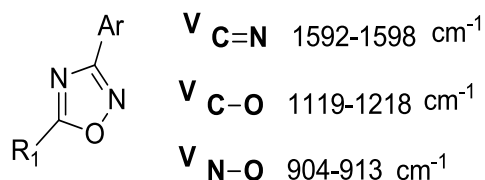
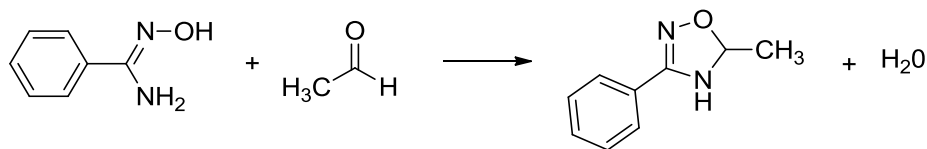


Figura 3.4 Espectroscopía de infrarrojo.

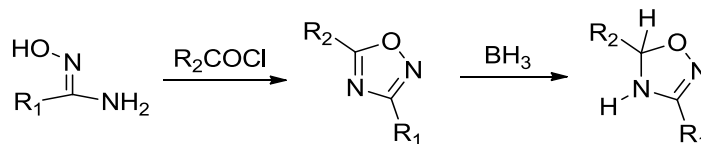
### 3.2.6 SÍNTESIS DE 1,2,4-OXADIAZOLINAS Y 1,2,4-OXADIAZOLES.

En 1889, Tiemann consiguió la primera síntesis de una 1,2,4-oxadiazolina por ciclocondensación de benzamidoxima con acetaldehído (Esquema 3.2), siendo todavía una de las rutas sintéticas más directas.<sup>29</sup>



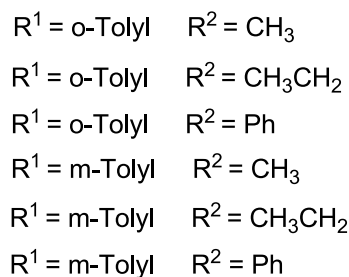
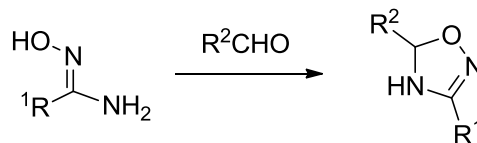
Esquema 3.2

Síntesis de 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazoles por reducción con diborano<sup>30</sup> (Esquema 3.3):



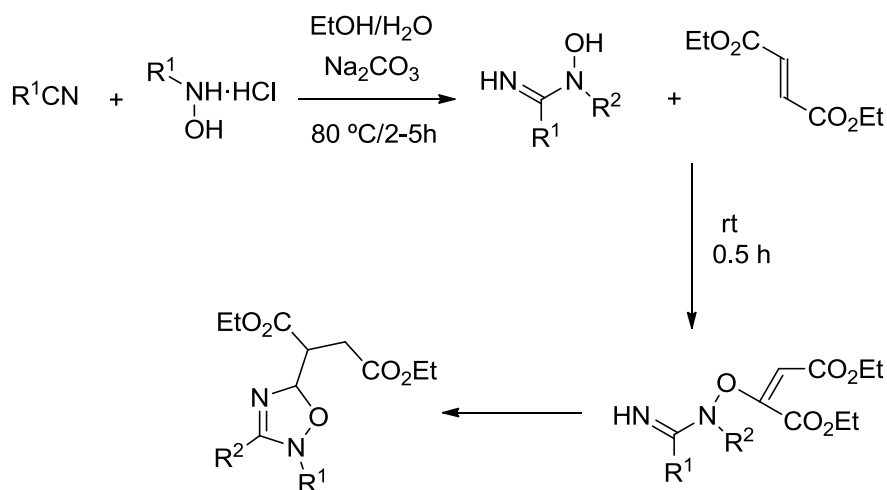
Esquema 3.3

Síntesis de 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazoles a partir de aldehídos alifáticos o aromáticos y amidoximas<sup>26</sup> (Esquema 3.4):

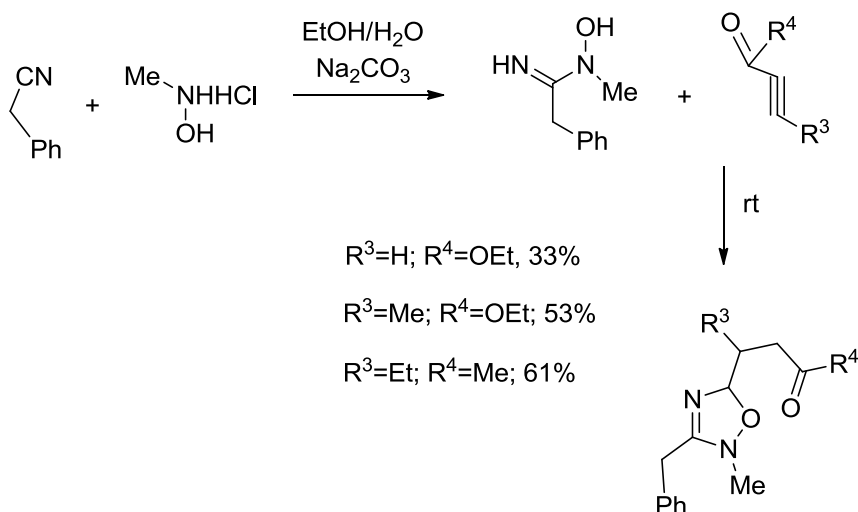


Esquema 3.4

Síntesis "one-pot" a partir de nitrilos y clorhidratos de hidroxilaminas<sup>31</sup> (Esquema 3.5 y Esquema 3.6):



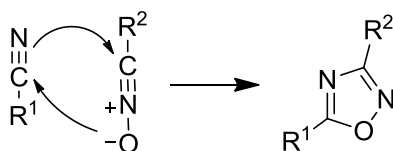
Esquema 3.5 Oxadiazolinas a partir de nitrilos y clorhidratos de hidroxilaminas.



Esquema 3.6 Oxadiazolinas a través de alquinos activados.

Las dos rutas sintéticas más comunes para 1,2,4-oxadiazoles consisten en:<sup>8,32-34</sup>

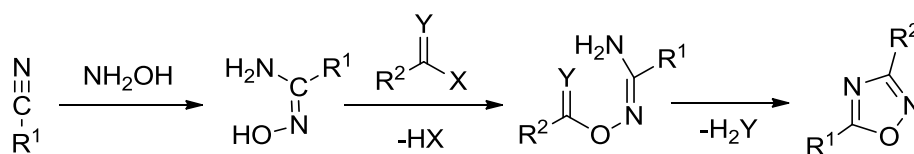
(a) Cicloadición 1,3-dipolar entre nitrilos y óxidos de nitrilo (Esquema 3.7).



Esquema 3.7

(b) Ciclación de derivados de amidoxima. Las amidoximas pueden prepararse fácilmente por reacciones entre nitrilos e hidroxilamina. A continuación, los

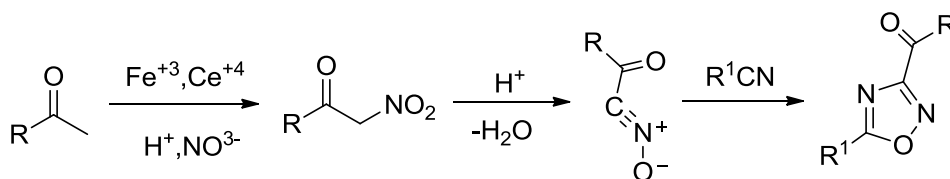
intermedios formados son tratados con ácidos carboxílicos o una amplia variedad de sus derivados para llegar a los correspondientes oxadiazoles (Esquema 3.8).



Esquema 3.8

### 3.2.6.1 Ceto-1,2,4-oxadiazoles.

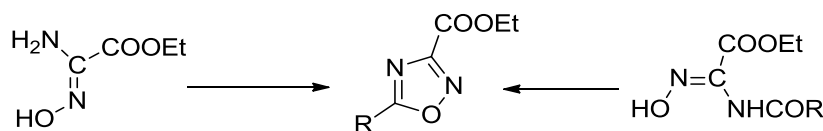
La síntesis de 3-acil-1,2,4-oxadiazoles se ha llevado a cabo por reacción entre metilcetonas y nitrilos en presencia de nitrato férrico en medio ácido. El mecanismo propuesto implica una nitración inicial de la cetona seguida de deshidratación para formar *in situ* un óxido de nitrilo, que posteriormente experimenta cicloadición con el nitrilo<sup>35</sup> (Esquema 3.9).



Esquema 3.9

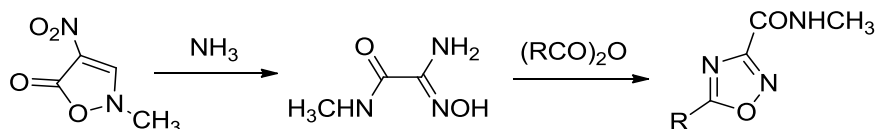
### 3.2.6.2 Etoxicarbonil- y carbamoil-1,2,4-oxadiazoles.

Los 3-etoxicarbonil-1,2,4-oxadiazoles pueden sintetizarse a partir de cualquier amidoxima<sup>36</sup> o N-acilamidoxima<sup>37</sup> (Esquema 3.10).



Esquema 3.10

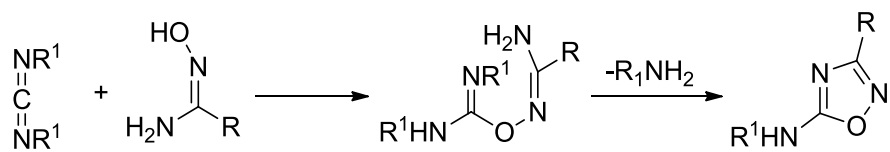
Los 3-carbamoil derivados pueden sintetizarse a partir de nitroisoxazolonas para generar amidoximas y posterior reacción con anhídridos de ácidos carboxílicos<sup>38</sup> (Esquema 3.11).



Esquema 3.11

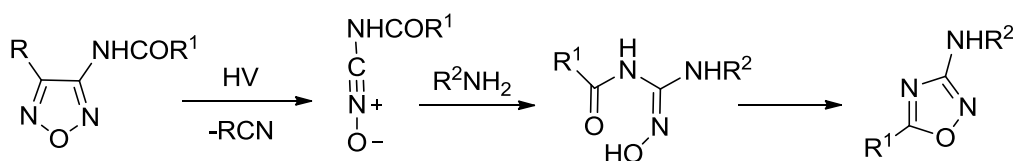
### 3.2.6.3 Amino-1,2,4-oxadiazoles.

Las reacciones entre amidoximas y carbodiimidas<sup>39</sup> (Esquema 3.12) es la ruta más conveniente para sintetizar 5-amino-1,2,4-oxadiazoles.



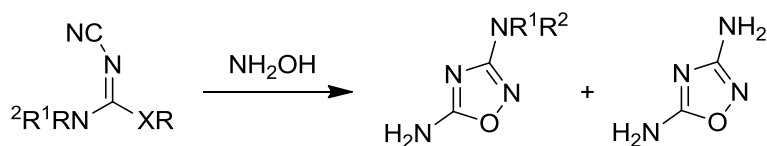
Esquema 3.12

Los 3-amino-1,2,4-oxadiazoles pueden prepararse fotoquímicamente<sup>40</sup> (Esquema 3.13).



Esquema 3.13

Los 3,5-diamino derivados pueden sintetizarse mediante reacción de 3-cianoisotiureas (X = S) con hidroxilamina<sup>41</sup> (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

### 3.2.7 REACTIVIDAD DE 1,2,4-OXADIAZOLES.

Los 1,2,4-oxadiazoles son altamente resistentes frente a hidrólisis y ataques electrófilos. Dentro de los sistemas heterocíclicos de cinco miembros, el de 1,2,4-oxadiazol se encuentra entre los menos aromáticos.<sup>42</sup> Por lo tanto, estos compuestos presentan una alta tendencia a reagruparse para formar otros sistemas heterociclos más estables. Su reactividad química o fotoquímica también es consecuencia de varios factores:

- (i) Enlace O-N lábil.<sup>43</sup>
- (ii) Carácter electrófilo de C (3) y C (5), este último mejorado por la presencia de sustituyentes electroaceptores.<sup>44-47</sup>
- (iii) Nucleofilia<sup>48</sup> o carácter básico<sup>49</sup> de N (4) similar al nitrógeno de la piridina.
- (iv) Carácter ambifílico de N (2).<sup>50</sup>
- (v) Capacidad del oxígeno anular para actuar como un buen grupo saliente interno.<sup>51</sup>
- (vi) Presencia de una cadena lateral que puede llegar a estar involucrada en reagrupamientos intramoleculares.

Estos factores hacen que el anillo de 1,2,4-oxadiazol se comporte como un heterociclo multifuncional (Figura 3.5), cuya reactividad depende en gran medida del tipo de sustituyentes, reactivos y medios de reacción utilizados.

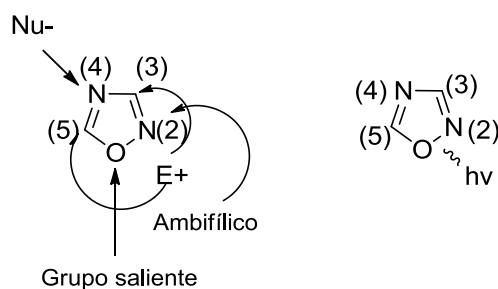
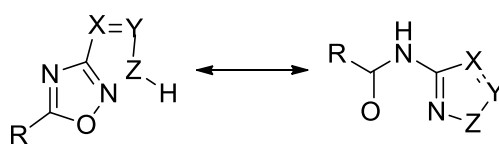


Figura 3.5 Reactividad química y fotoquímica de 1,2,4-oxadiazoles.

### 3.2.7.1 Reacciones en N (2) como electrófilo.

No se conocen reacciones donde el N (2) sea atacado por un nucleófilo externo. Por lo general, los nucleófilos prefieren reaccionar en los centros electrófilos C (5) o C (3). Sin embargo, en presencia de un centro nucleófilo en posición (3) de una cadena lateral, el sistema 1,2,4-oxadiazol puede sufrir varios reagrupamientos intramoleculares implicando ataques nucleófilos sobre N (2) y escisión O(1)-N(2). Un reagrupamiento clásico se da en la reacción de Boulton-Katritzky,<sup>52</sup> tal como se ilustra en el siguiente Esquema 3.15:

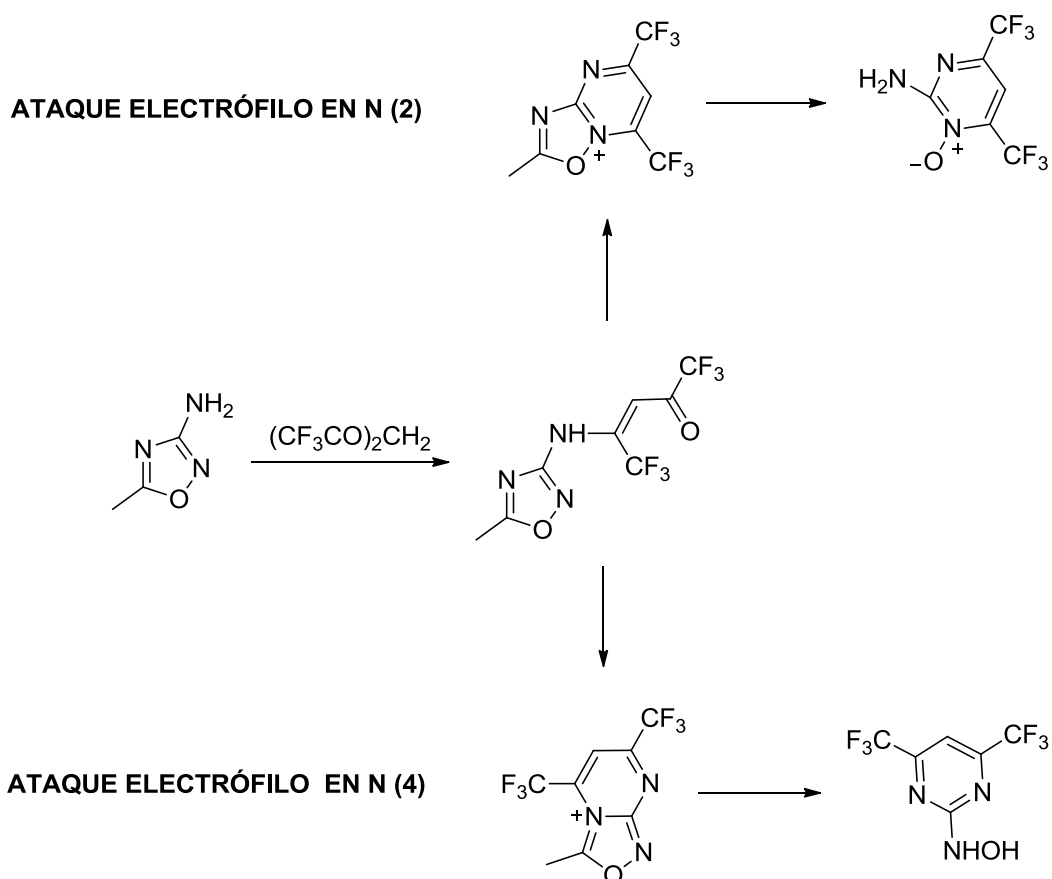


Esquema 3.15

### 3.2.7.2 Reacciones N (2) como nucleófilo.

Debido al efecto inductivo del O (1), los electrones del par solitario en N (2) no se encuentran fácilmente disponibles para experimentar un ataque electrófilo. Sin embargo, en condiciones estereoelectrónicas favorables y con electrófilos fuertes, el N (2) podría actuar como base<sup>49</sup>, ligando, o nucleófilo (Esquema 3.16).





Esquema 3.16 Reacciones implicando N (2) y N (4) como centros nucleófilos.

### 3.2.7.3 Reacciones en C (3) como electrófilo.

En comparación con C (5), el C (3) es un centro electrófilo mucho más débil. Por lo tanto, las reacciones  $S_NAr$  en esta posición pueden ocurrir sólo en la presencia de buenos grupos salientes. Sin embargo, el C (3) puede ser considerado como un verdadero centro electrófilo, especialmente en reacciones con nucleófilos bidentados que implican la apertura de anillo y posterior ciclación.<sup>43</sup>

### 3.2.7.4 Reacciones en N (4) como nucleófilo.

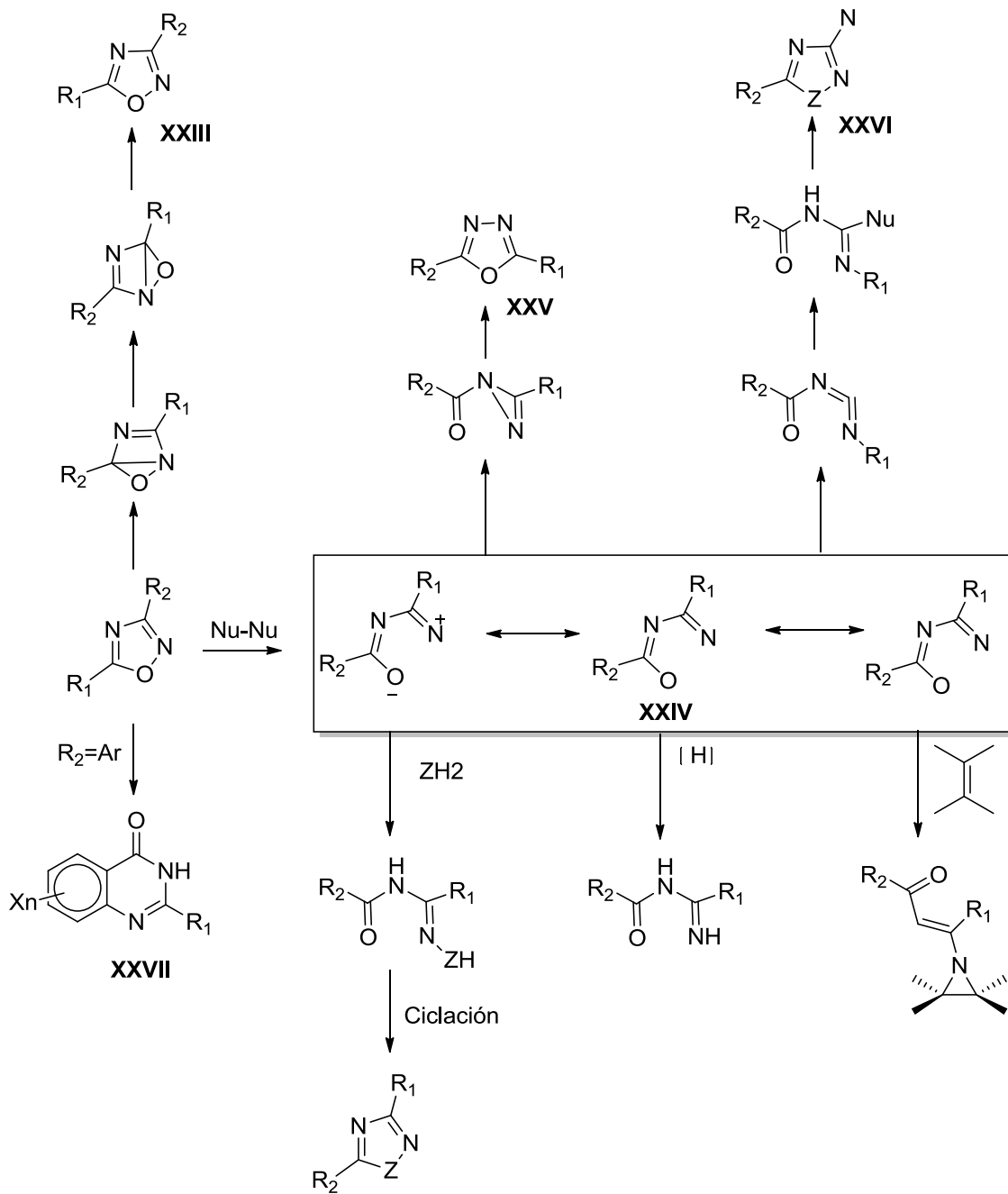
A pesar de que el sistema 1,2,4-oxadiazol es muy resistente al ataque electrófilo, el N (4) sigue siendo el punto preferido de ataque por electrófilos externos. Por lo tanto, las protonaciones<sup>49</sup> y complejaciones de 1,2,4-oxadiazoles implican generalmente al N(4).

### 3.2.7.5 Reacciones en C (5) como electrófilo.

Debido al efecto electroceptor de O (1) y N (4), la posición de C (5) es la más electrófila del sistema 1,2,4-oxadiazol. Por lo tanto, en presencia de una variedad grupos salientes, las reacciones S<sub>N</sub>Ar pueden ocurrir con bastante facilidad. Por otra parte, a través de su posición C (5), este sistema puede activar grupos vinilo<sup>53</sup> y fluoroarilo<sup>54-56</sup> para ataques nucleófilos.

### 3.2.7.6 Reacciones fotoquímicas

En el siguiente Esquema 3.17 se presenta una perspectiva de la foto-reactividad del sistema 1,2,4-oxadiazol.<sup>57,58</sup>



Esquema 3.17 Foto-reactividad de 1,2,4-oxadiazoles.

### 3.2.8 APLICACIONES.

#### 3.2.8.1 1,2,4-OXADIAZOLES EN MATERIALES.

A continuación se referencian sucintamente las principales aplicaciones de los 1,2,4-triazoles en este campo:

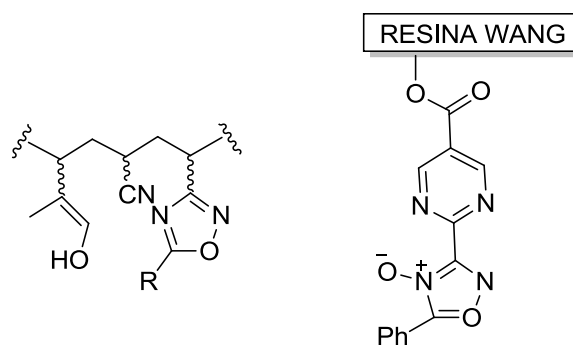
3.2.8.1.1 Polímeros.<sup>55,56,59,60</sup>

Figura 3.6 Ejemplos de polímeros.

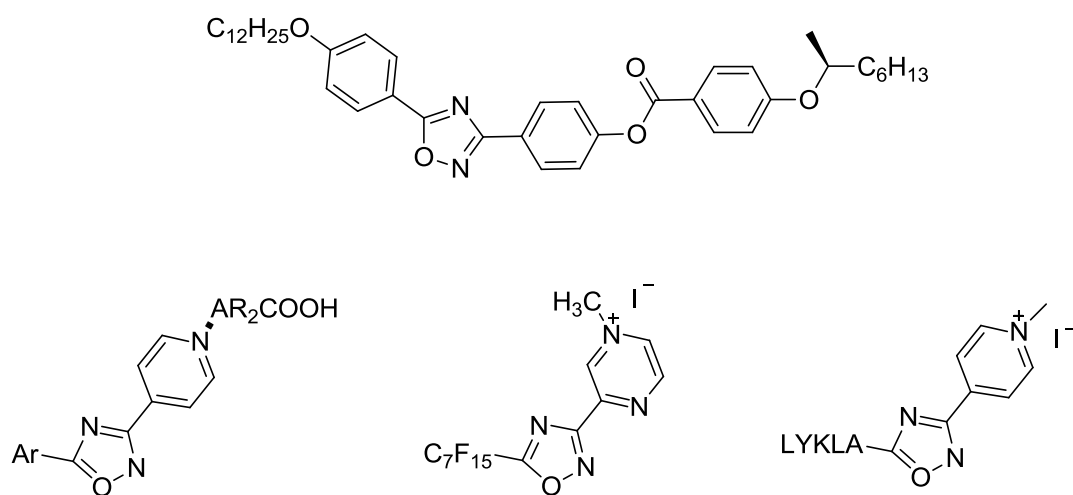
3.2.8.1.2 Cristales líquidos y líquidos iónicos.<sup>61-71</sup>

Figura 3.7 Ejemplos cristales líquidos y líquidos iónicos.

### 3.2.8.1.3 Materiales luminiscentes.<sup>62,63,72</sup>

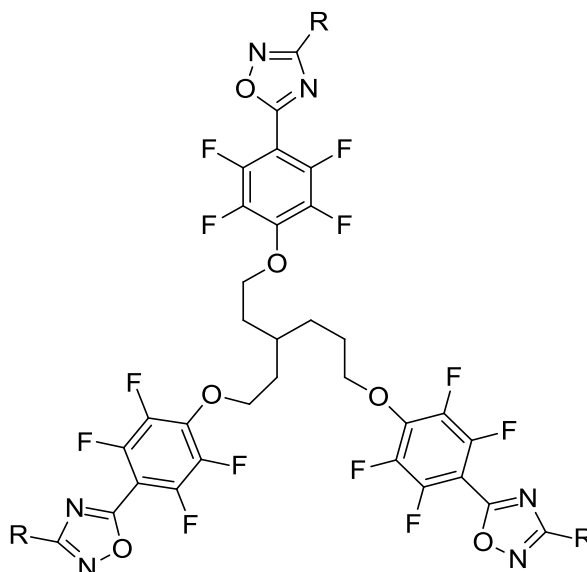


Figura 3.8 Ejemplo de material luminiscente.

### 3.2.8.2 1,2,4-OXADIAZOLES BIOACTIVOS.

El sistema 1,2,4-oxadiazol posee un alto interés sintético y farmacológico, ya que es un importante constituyente de numerosos compuestos biológicamente activos, incluyendo productos naturales. También es ampliamente utilizado en química sintética, en particular por su implicación en la búsqueda de agentes antitumorales.<sup>8,9,73</sup>

Se han encontrado numerosas sustancias, conteniendo el sistema 1,2,4-oxadiazol, que denotan un amplio espectro de actividades biológicas, tales como antiasmáticas, anti-diabéticas, anti-inflamatorias, anti-tumorales e inmunopresoras.

#### 3.2.8.2.1 Antiasmáticos.<sup>74,75</sup>

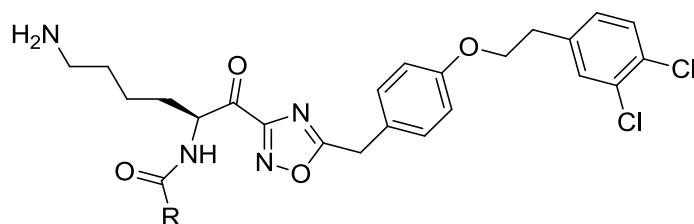


Figura 3.9 Ejemplo de sustancias antiasmáticas.

3.2.8.2.2 Antidiabéticos.<sup>76,77</sup>

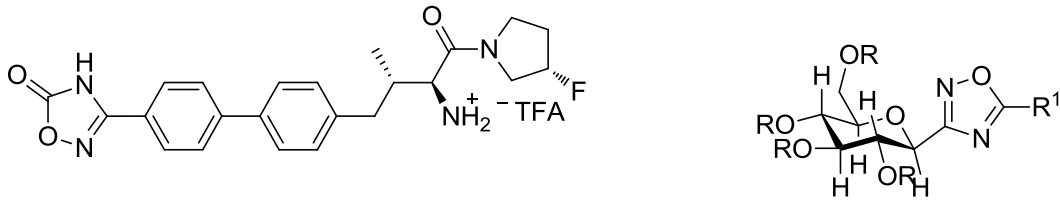


Figura 3.10 Ejemplos de sustancias antidiabéticas.

3.2.8.2.3 Anti-inflamatorios.<sup>18,25,27,75,78-81</sup>

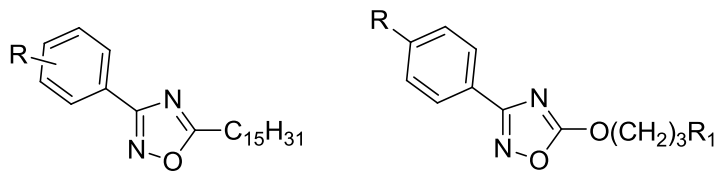


Figura 3.11 Ejemplos de agentes anti-inflamatorios.

3.2.8.2.4 Antitumorales.<sup>82-86</sup>

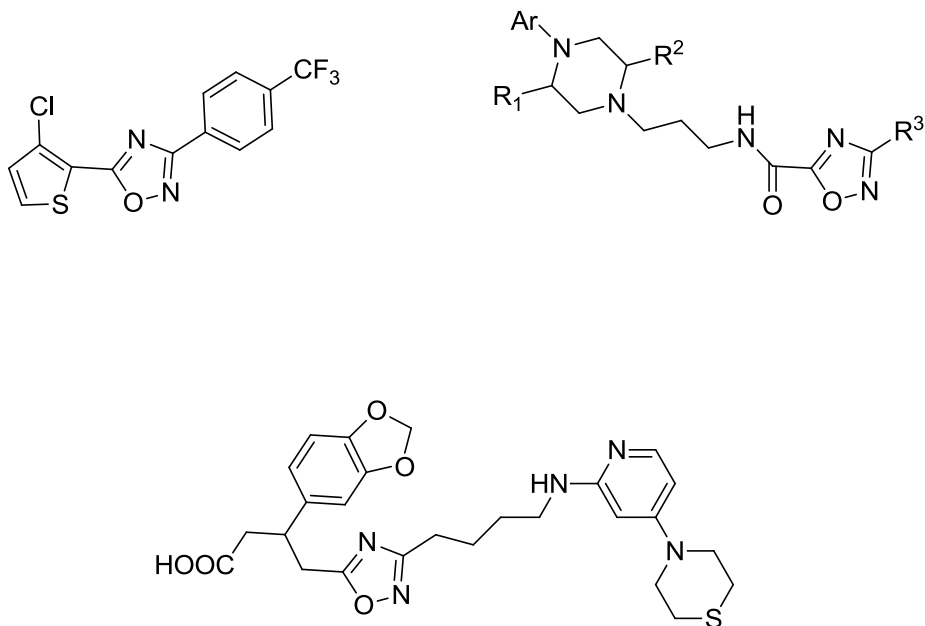


Figura 3.12 Ejemplos de agentes antitumorales.

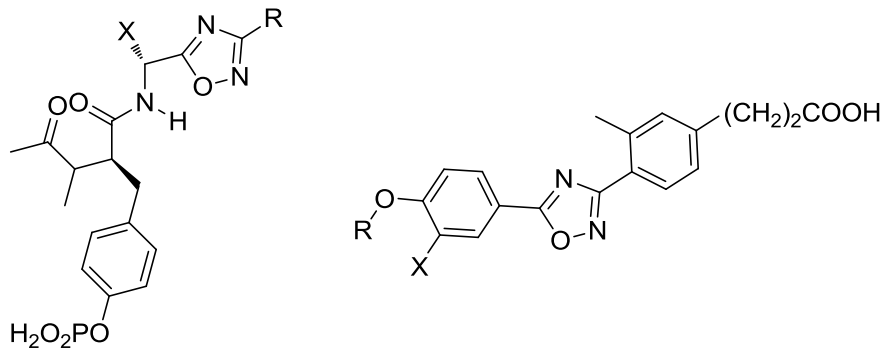
3.2.8.2.5 Inmunosupresores.<sup>24,87-89</sup>

Figura 3.13 Ejemplos de inmunosupresores.

## 3.2.8.3 1,2,4-OXADIAZOLINAS BIOACTIVAS.

Se conocen diversas oxadiazolinas con propiedades farmacológicas, tales como antimicrobianas, pesticidas, insecticidas, antifúngicas y actividad antivirales.<sup>1,2</sup>

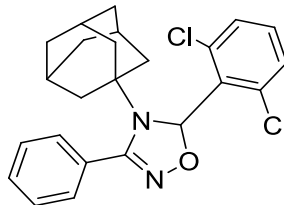
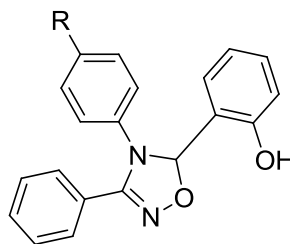
3.2.8.3.1 Antitumorales y anti-HIV.<sup>3,4</sup>

Figura 3.14 Ejemplo de antitumorales y anti-HIV.

3.2.8.3.2 Actividad antifúngica.<sup>5</sup>

R= H, CH<sub>3</sub>, OMe, OEt, Cl

Figura 3.15 Ejemplo de antifúngica.

### 3.2.8.3.3 Actividad anti-inflamatoria.<sup>6</sup>

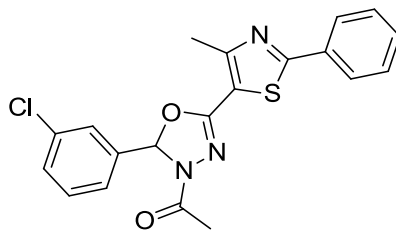
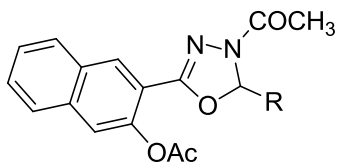


Figura 3.16 Ejemplo de anti-inflamatorio.

### 3.2.8.3.4 Actividad anticonvulsivante.<sup>7</sup>



R = Ph, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Figura 3.17 Ejemplos de anticonvulsivante.

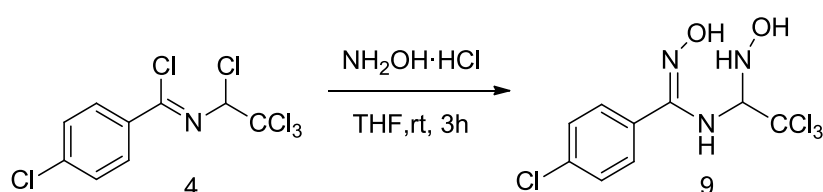


### 3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

#### 3.3.1 CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

En la introducción al presente capítulo comentábamos la utilidad de los cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-clorobencimidoílo **4**, reactivos 1,3-dielectrófilos, para abordar la síntesis de diferentes tipos de triazinas. También adelantamos nuestra intención de averiguar la posibilidad de formación de sistemas heterocíclicos pentagonales a través de estos mismos compuestos. Para abordar este cometido nos inclinamos por el estudio de reacciones de los compuestos **4** con hidroxilamina, ya que este reactivo, comercial y económico, podría actuar como 1,2-dinucleófilo y proporcionar un nuevo método de síntesis de oxadiazolinas y oxadiazoles.

Tal como se refleja en el Esquema 3.18, hemos de hacer énfasis en que nuestros primeros intentos resultaron decepcionantes, ya que los ensayos de la reacción entre cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-clorobencimidoílo **4f** e hidroxilamina, tomada como modelo de estudio, siempre fueron infructuosos. Se esperaba que en primer lugar se formase una oxima o hidroxilamina intermedia que a continuación fuese capaz de cerrar el anillo heterocíclico mediante ataque interno ejercido por el oxígeno. Sin embargo, en este intento se originaba un compuesto diferente al buscado que se identificó como N'-hidroxi-N-hidroxilaminoalquilbenzamidina **9** (Esquema 3.18), cuya formación obedece a la reacción de dos moléculas independientes de hidroxilamina sobre ambos centros electrófilos de **4f**. Hemos de destacar que siempre se produjo la formación de **9** sin que la proporción entre reactantes influyese de forma apreciable. Incluso en claro defecto de hidroxilamina se observó la exclusiva formación de **9**, quedando una cantidad acorde de **4f** sin experimentar ninguna transformación. Estos hechos denotaban una preferencia insalvable de los dos centros electrófilos por interactuar con nucleófilos externos (nitrógeno) frente a internos (oxígeno).

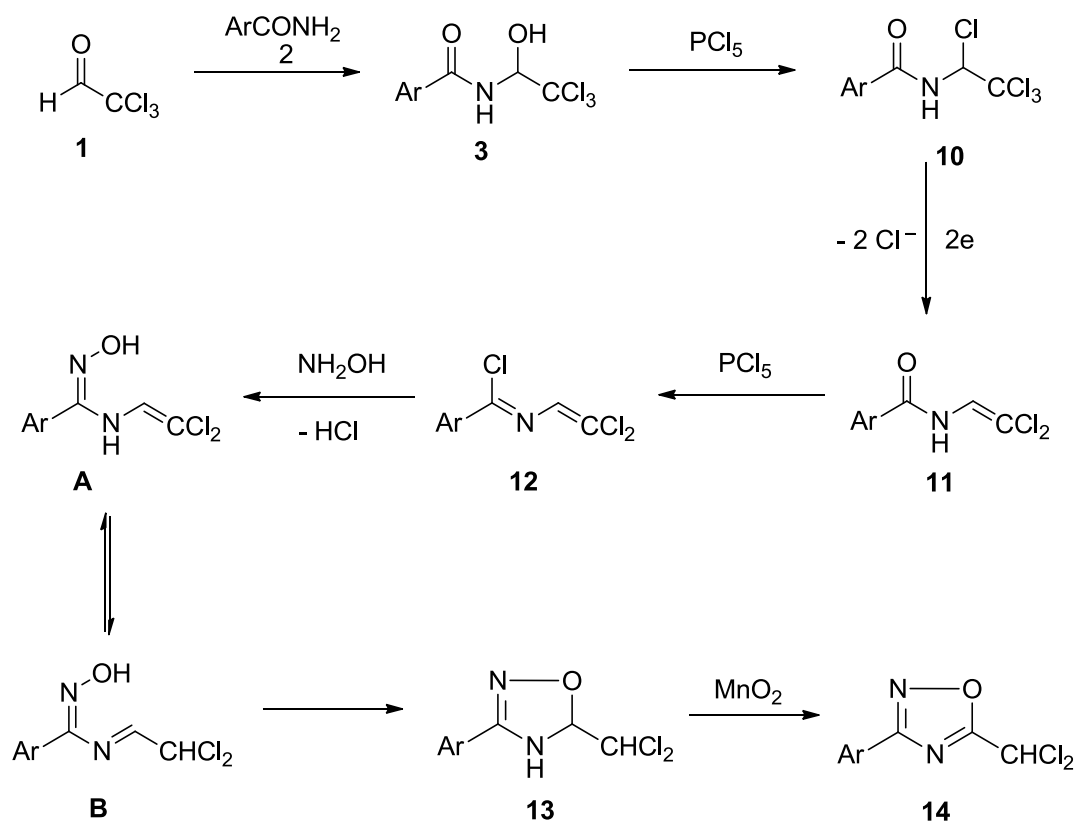


**Esquema 3.18** Comportamiento del cloruro de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)-4-clorobencimidoílo **4f** frente a hidroxilamina.

Lejos de abandonar el empeño en encontrar un buen método de construcción del anillo oxadiazol, y a la vista de los negativos pero clarificadores experimentos anteriores, decidimos buscar una alternativa sobre la base de generar intermedios 1,3-dielectrófilos pero bien diferenciados en su actividad relativa. Para ello se partió de cloramidas **3**, cuyo tratamiento con pentacloruro de fósforo proporcionó las correspondientes *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidias **10**. Éstas fueron sometidas a reducción electroquímica en medio aprótico originando las respectivas *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidias **11**, y su tratamiento con pentacloruro de fósforo las convirtió en cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)becimidoilo **12** que mostraron un comportamiento frente a hidroxilamina acorde con lo esperado, proporcionando las nuevas oxadiazolinas **13**. Además, la oxidación con dióxido de manganeso de las oxadiazolinas obtenidas llevó fácilmente a los respectivos oxadiazoles **14** (Esquema 3.19).

Respecto a la transformación de los cloruros **12** en los compuestos **13**, parece lógico que ésta transcurra a través de las amidoximas intermedias **A** que seguidamente se isomerizarían a las **B**, y que éstas estas se comportasen como buenos aceptores Michael en un proceso de adición intramolecular que finalmente llevaría a los productos **13**.

Para verificar esta hipótesis se efectuaron cálculos computacionales a nivel de funcional de densidad (DFT). Los resultados obtenidos fueron totalmente compatibles con ella, ya que las sustancias **A** y **B** (Ar = Ph) mostraron una estabilidad similar (ligeramente más estable **A** que **B** en 1.4 kcal / mol), mientras que la estabilidad de la correspondiente oxadiazolina era bastante superior a la de su precursor **B** en 14.4 kcal / mol (en medio polar estos valores serían 0.8 y 16.7 kcal / mol, respectivamente).



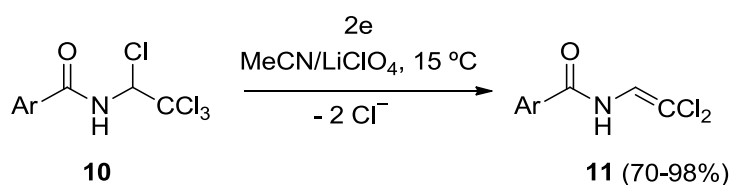
Esquema 3.19 Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas.

Antes de continuar, parece oportuno reseñar brevemente ciertos trabajos de nuestro grupo donde los compuestos **11** han encontrado importante utilidad en la preparación de 2-oxazolinas,<sup>90,91</sup> 2-imidazolidinonas,<sup>92,93</sup> 1,3-oxazolidinas,<sup>93,94</sup> y 1,3-tiazolidinas.<sup>93,94</sup> Sobre estos antecedentes nos propusimos extender el campo de aplicación de esta misma clase de compuestos, utilizándolos para acceder al sistema 1,2,4-oxadiazol, dado que:

- La función amida es transformable en haluro de imidoílo por tratamiento con agentes comerciales comunes, como pentacloruro de fósforo, oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo.<sup>95,96</sup>
- A diferencia de las amidas, los haluros de imidoílo reaccionan fácilmente con hidroxilamina dando amidoximas.<sup>97</sup>
- En determinados compuestos, el grupo 2,2-diclorovinilo puede transformarse diclorometilo,<sup>98-102</sup> requerido en nuestra propuesta de construcción del anillo de oxadiazol.

### 3.3.2 SÍNTESIS DE CLORUROS DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO.

Como hemos señalado en el punto anterior, en nuestro método de síntesis de *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **11** a partir de derivados del cloral,<sup>103,104</sup> la etapa más relevante consiste en la reducción electroquímica de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)amidas **10**, dando lugar a *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **11** con buenos rendimientos e incluso cuantitativos (Esquema 3.20). En este tipo de procesos la cantidad de carga consumida se ajusta a 2 F / mol.

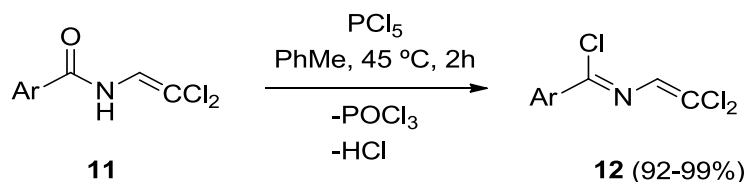


Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>11a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
<b>11b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72
<b>11c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
<b>11d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
<b>11e</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>11f</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98

**Esquema 3.20** Reducción electroquímica de *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)amidas **10** en medio aprótico: electrogeneración de *N*-(2,2-diclorovinil)amidas **11a-f** y rendimientos obtenidos.

Sobre estos antecedentes decidimos proceder a la síntesis de las *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidias **11a-f** para transformarlas en los correspondientes cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)benzimidioílo **12a-f** (Esquema 3.21).<sup>95,96</sup> Estas reacciones ocurrieron según lo esperado, dando los productos **12a-f** con rendimientos entre altos y cuantitativos (92 - 99%, Rdto. promedio = 94.8%), cuya estructura fue confirmada mediante las técnicas espectroscópicas habituales.



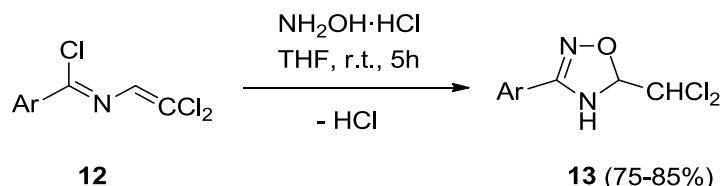
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>12a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
<b>12b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
<b>12c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
<b>12d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
<b>12e</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99
<b>12f</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97

**Esquema 3.21** Síntesis de cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)benzimidóilo **12a-f** y rendimientos obtenidos

### 3.3.3 SINTESIS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS.

Una vez obtenidos los cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)imidóilo **12a-f** pasamos a ensayar sus reacciones con hidroxilamina (Esquema 3.22). Estas reacciones ocurrieron bajo condiciones suaves, proporcionando directamente las correspondientes 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13a-f** con altos rendimientos (75 - 85%, Rdto. promedio = 81%) y elevada pureza, cuya estructura fue establecida mediante las técnicas espectroscópicas habituales y confirmada por cristalografía de rayos X, como se verá más adelante.

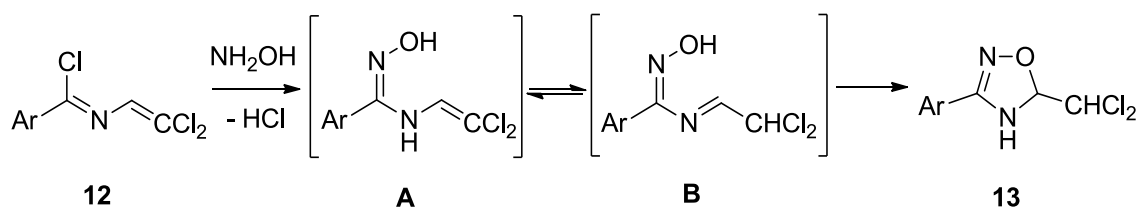


Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>13a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82
<b>13b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>13c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84
<b>13d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
<b>13e</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>13f</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85

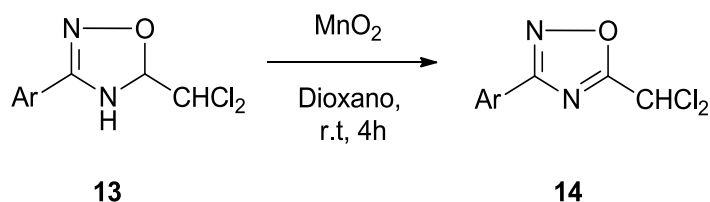
**Esquema 3.22** Síntesis de 3-*aryl*-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13a-f** y rendimientos obtenidos

En el Esquema 3.23 se contempla la formación inicial de las amidoximas intermedias **A**, **B** que, como ya se ha señalado, tendrían la posibilidad de experimentar isomerizaciones implicando la conversión del grupo diclorovinilo en diclorometilo. Ello conllevaría una exaltación de la electrofilia del carbono adyacente que finalmente experimentaría una adición intramolecular, tipo Michael, con cierre de anillo oxadiazolínico.



**Esquema 3.23** Formación de 3-*aryl*-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13**.

Los compuestos **13**, por soportar un grupo diclorometilo en vez de triclorometilo que podría propiciar una aromatización con relativa facilidad por eliminación de cloroformo,<sup>105,106</sup> denotan una considerable estabilidad. No obstante, de forma similar a lo que ocurre con triazolinas,<sup>98,107-113</sup> en disolución estos compuestos presentan una acentuada sensibilidad frente al oxígeno. En nuestro caso, efectuamos oxidaciones con dióxido de manganeso que condujeron a los correspondientes 3-*aryl*-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles **14a-f** con rendimientos moderados (60 - 66%, Rdto. promedio = 62.5%) (Esquema 3.24).



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>14a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61
<b>14b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64
<b>14c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66
<b>14d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63
<b>14e</b>	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61
<b>14f</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60

**Esquema 3.24** Síntesis de 3-aryl-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles **14a-f** y rendimientos obtenidos.

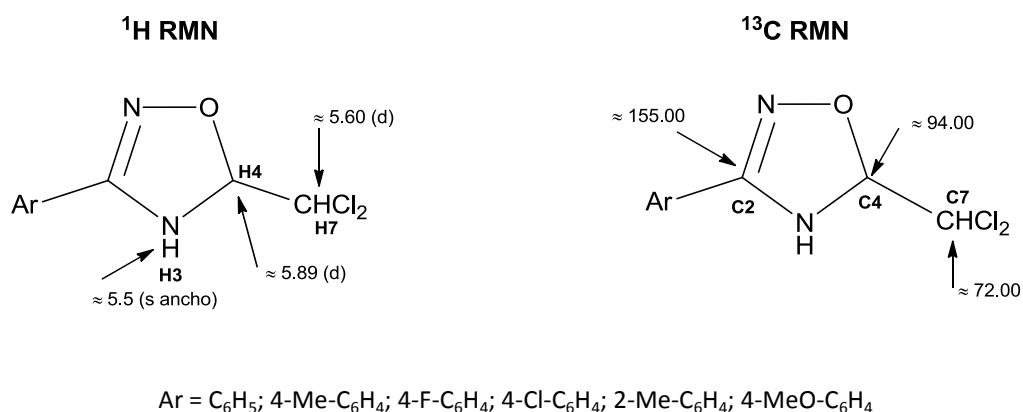
### 3.4 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

#### 3.4.1 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS.

En los espectros de <sup>1</sup>H RMN de 3-aryl-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13a-f** es característica la aparición de un doblete, localizado alrededor δ = 5.60 ppm, correspondiente al hidrógeno **H7** del grupo CHCl<sub>2</sub>. Alrededor de δ = 5.89 ppm se observa un triplete correspondiente al hidrógeno **H4**. Sobre δ = 5.5 se aprecia un singlete ancho correspondientes al hidrógeno **H3** de grupo amino -NH. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 3.18).

Los espectros de <sup>13</sup>C RMN se caracterizan por la presencia de la señal del grupo diclorometilo **C7**, sobre δ = 71.00 ppm y por una señal correspondiente al carbono CH **C4**. Sobre δ = 155.00 ppm aparece una banda correspondiente a C=N **C2**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura

correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 3.18).



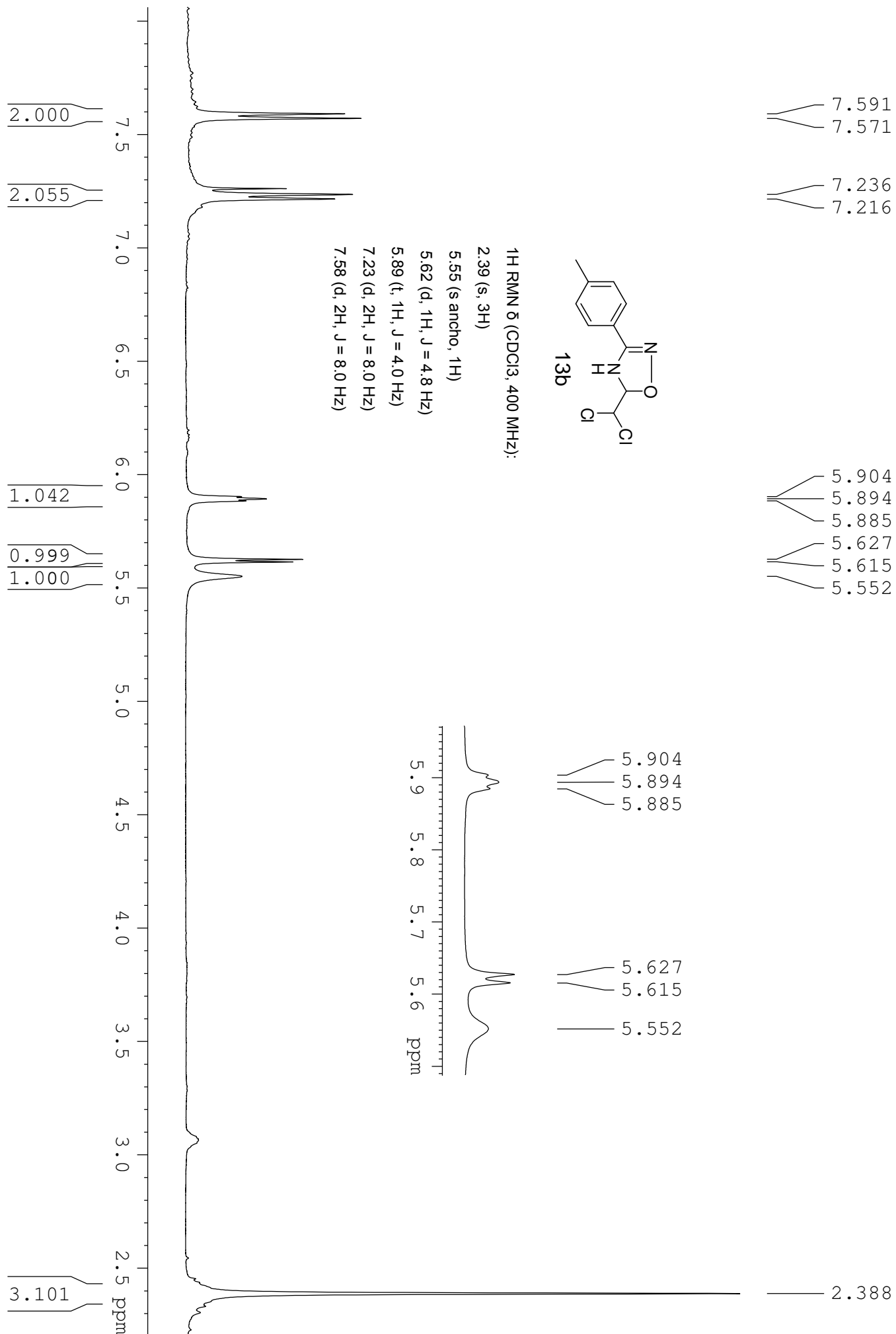
**Figura 3.18** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **13a-f**

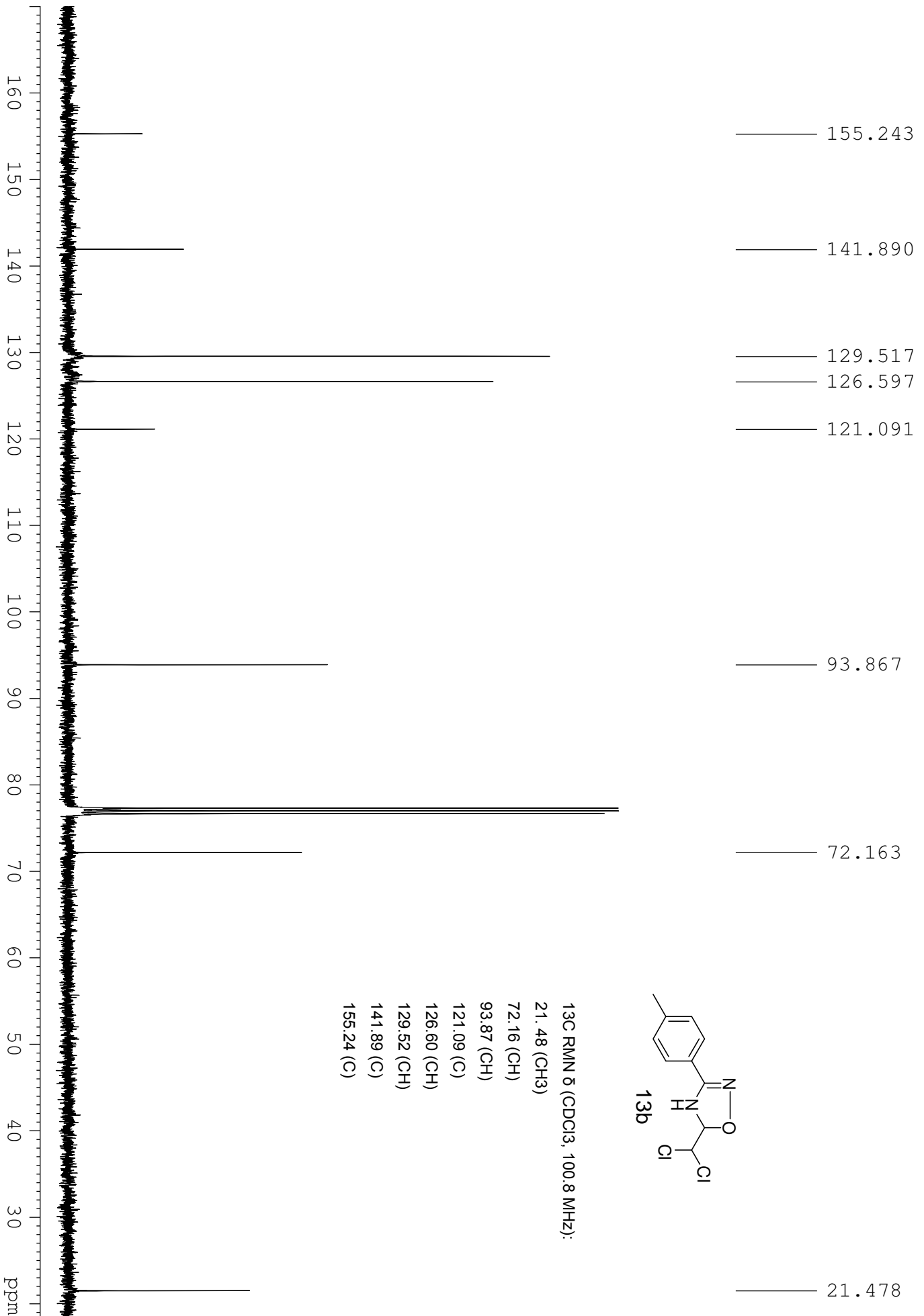
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico (M+H)<sup>+</sup>, cuyo el perfil isotópico concuerda con el esperado para especies dicloradas.

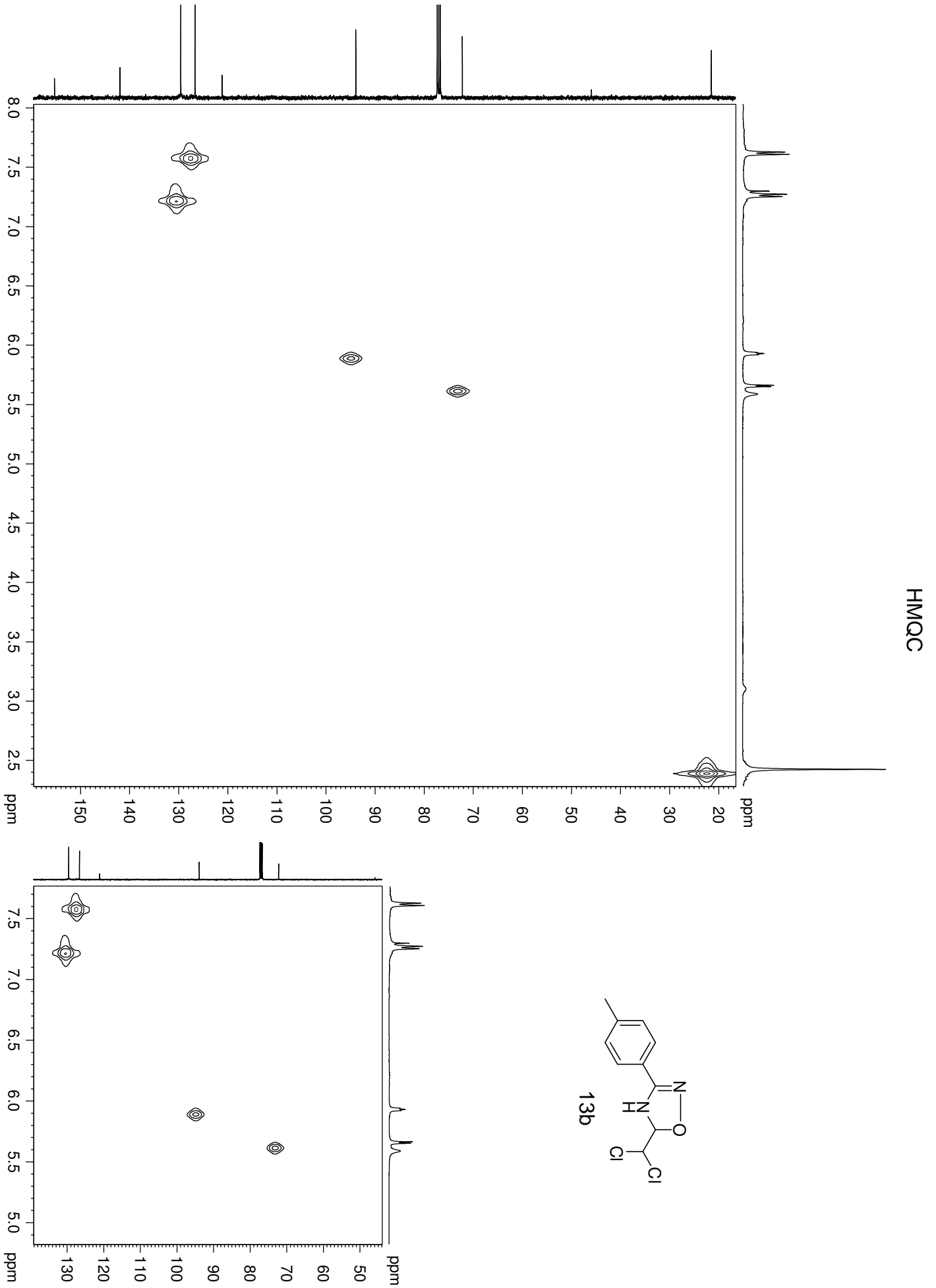
En los espectros de IR se observan las bandas características de N-H en el rango 2940 - 3294 cm<sup>-1</sup>. También se observa la banda típica del grupo C=N, en el intervalo 1697 - 1580 cm<sup>-1</sup>, además de las bandas del enlace C-Cl en 830 - 600 cm<sup>-1</sup>.

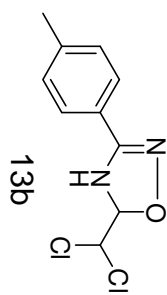
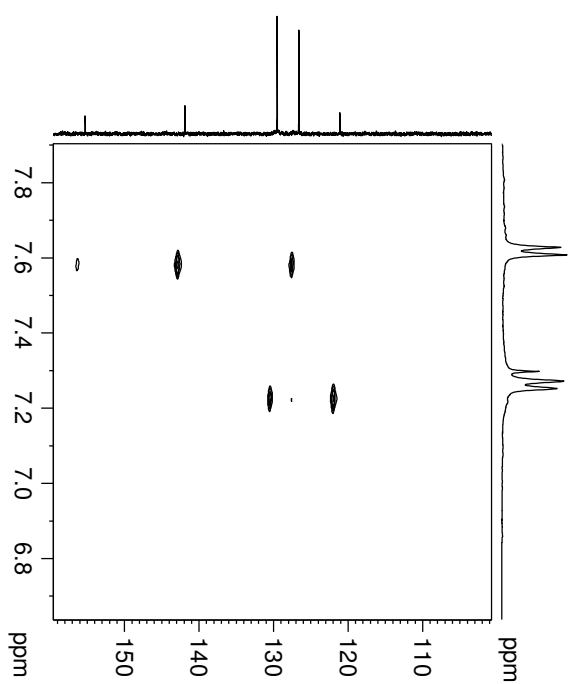
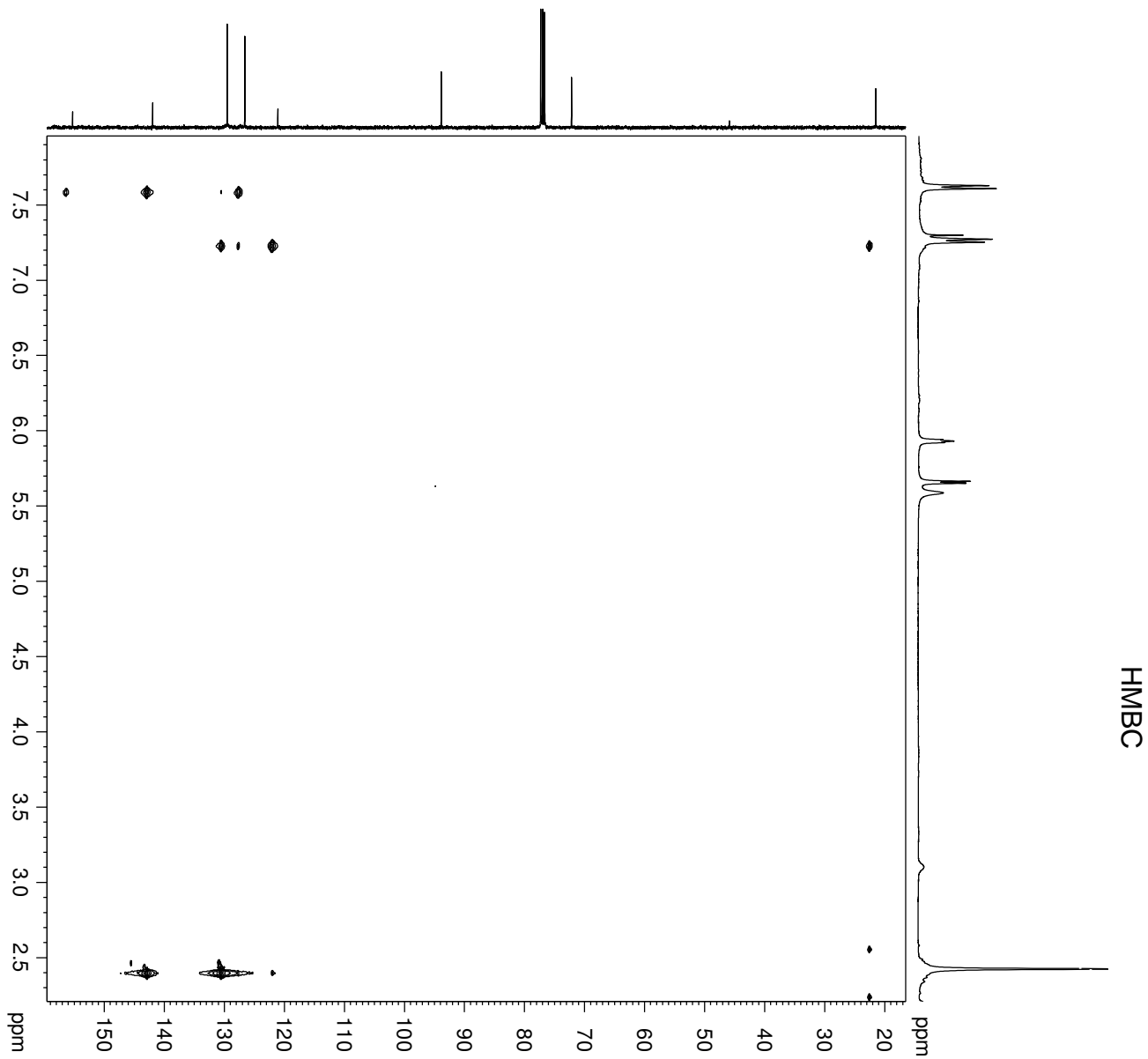
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **13a-f** se incluye en el apartado 3.8 de esta memoria. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C RMN, masas e IR de 5-diclorometil-3-(4-metilfenil-1,2,4-oxadiazolina **13b**.

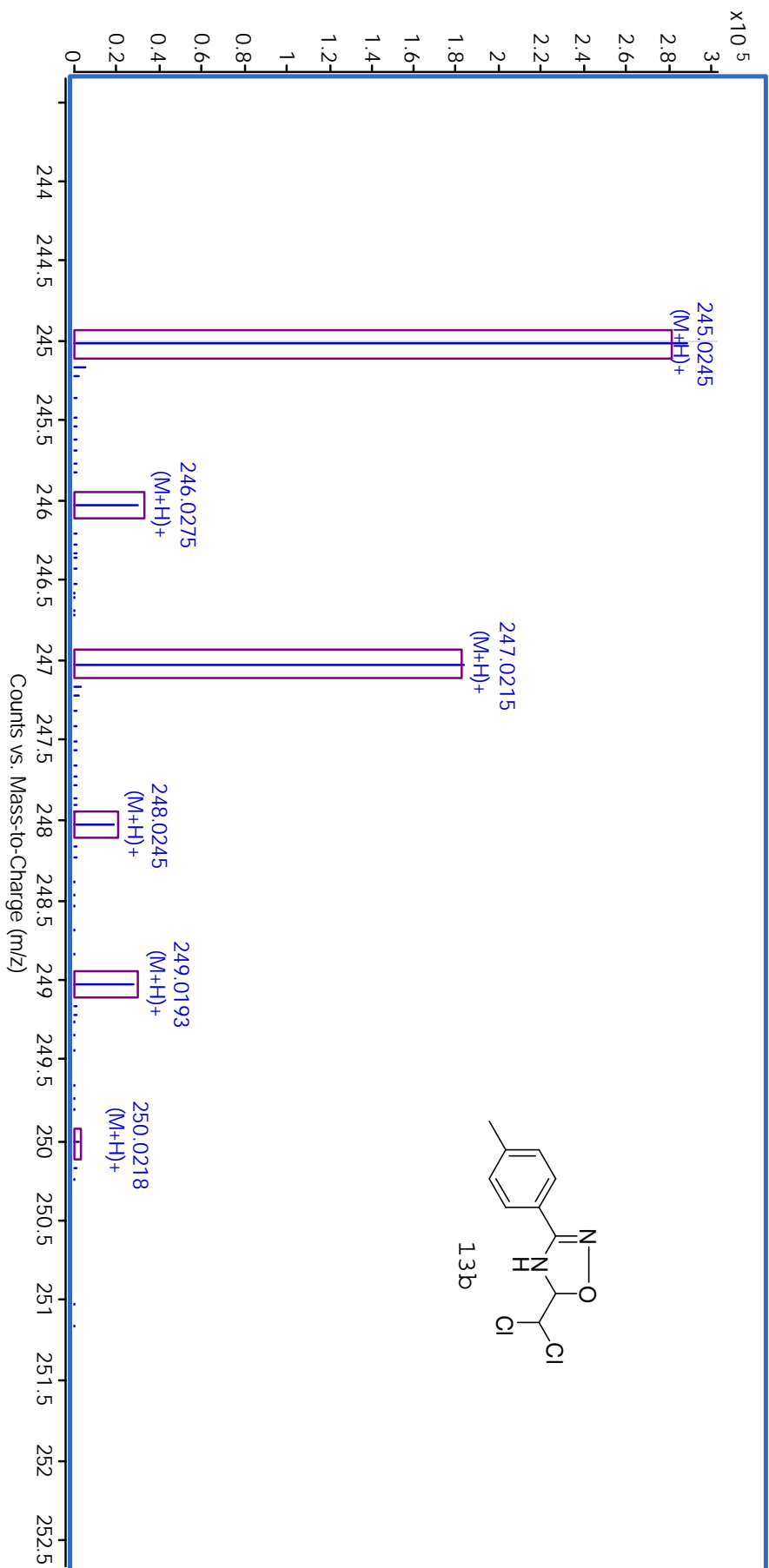


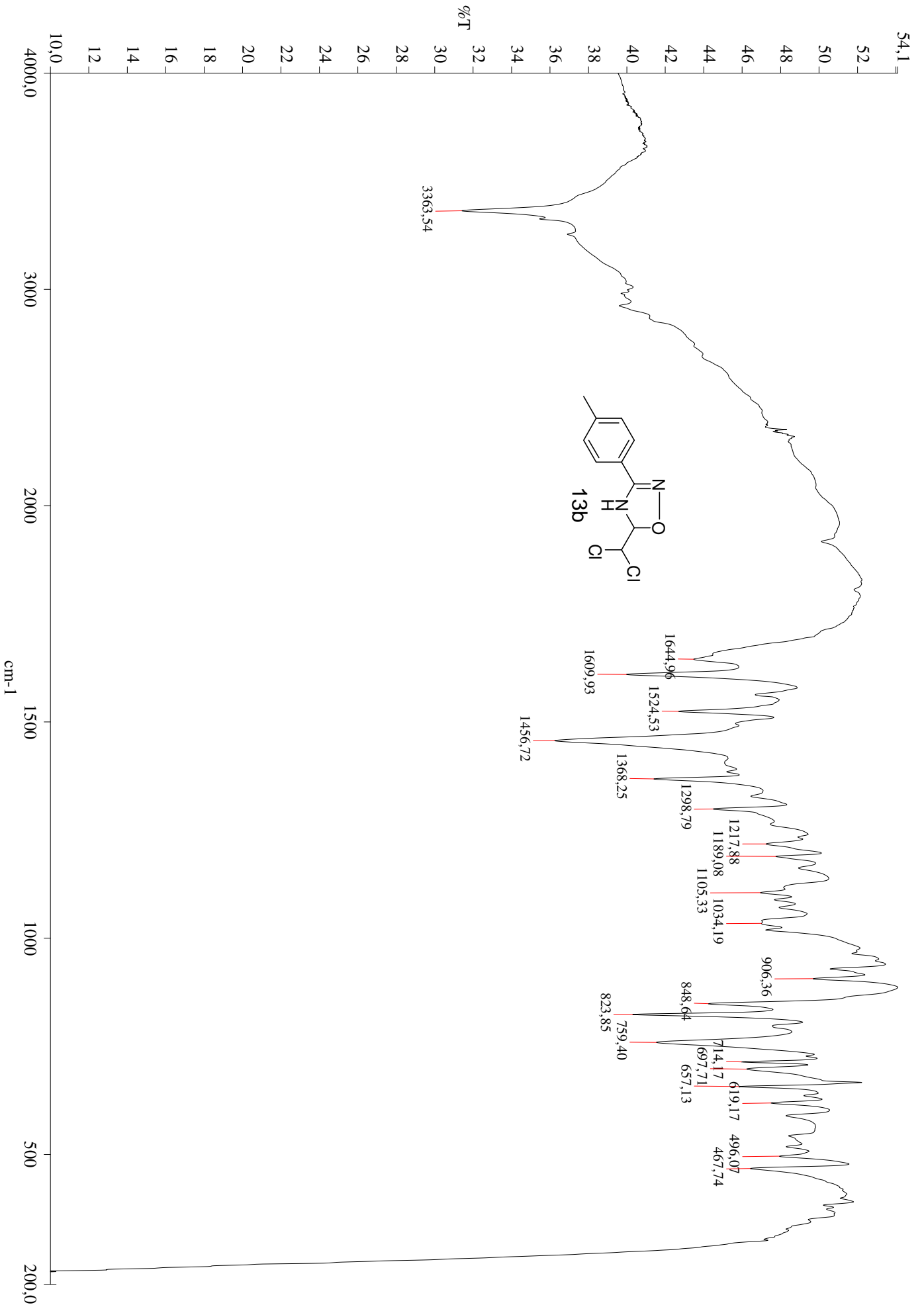








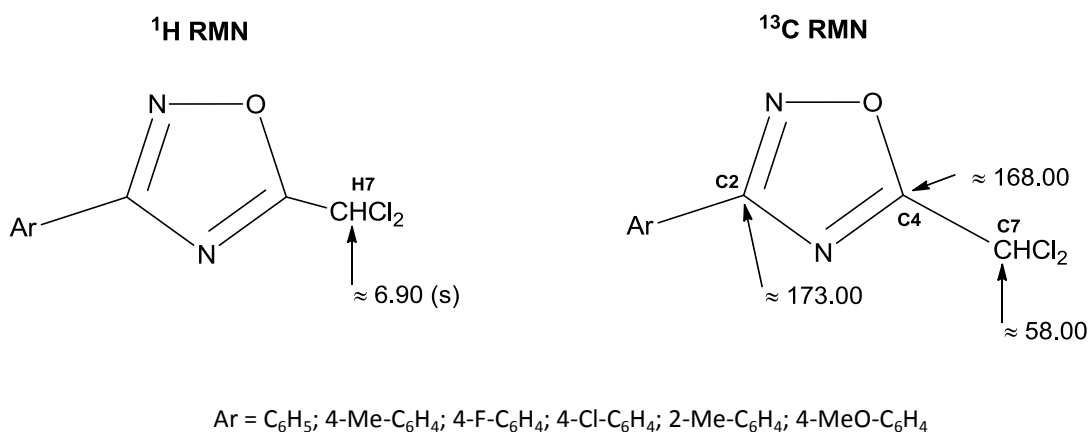




### 3.4.2 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLES.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles **14a-f** es característica la aparición de un singlete, localizado alrededor de  $\delta = 6.90$  ppm, correspondiente al hidrógeno **H7** del grupo  $\text{CHCl}_2$ . En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 3.19).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia de la señal del grupo diclorometilo, sobre  $\delta = 58.00$  ppm. Entre  $\delta = 168.00$  ppm y  $\delta = 173.00$  ppm aparecerán las señales correspondientes a  $\text{C}=\text{N}$  de **C4** y **C2** respectivamente. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 3.19).



**Figura 3.19** Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **14a-f**.

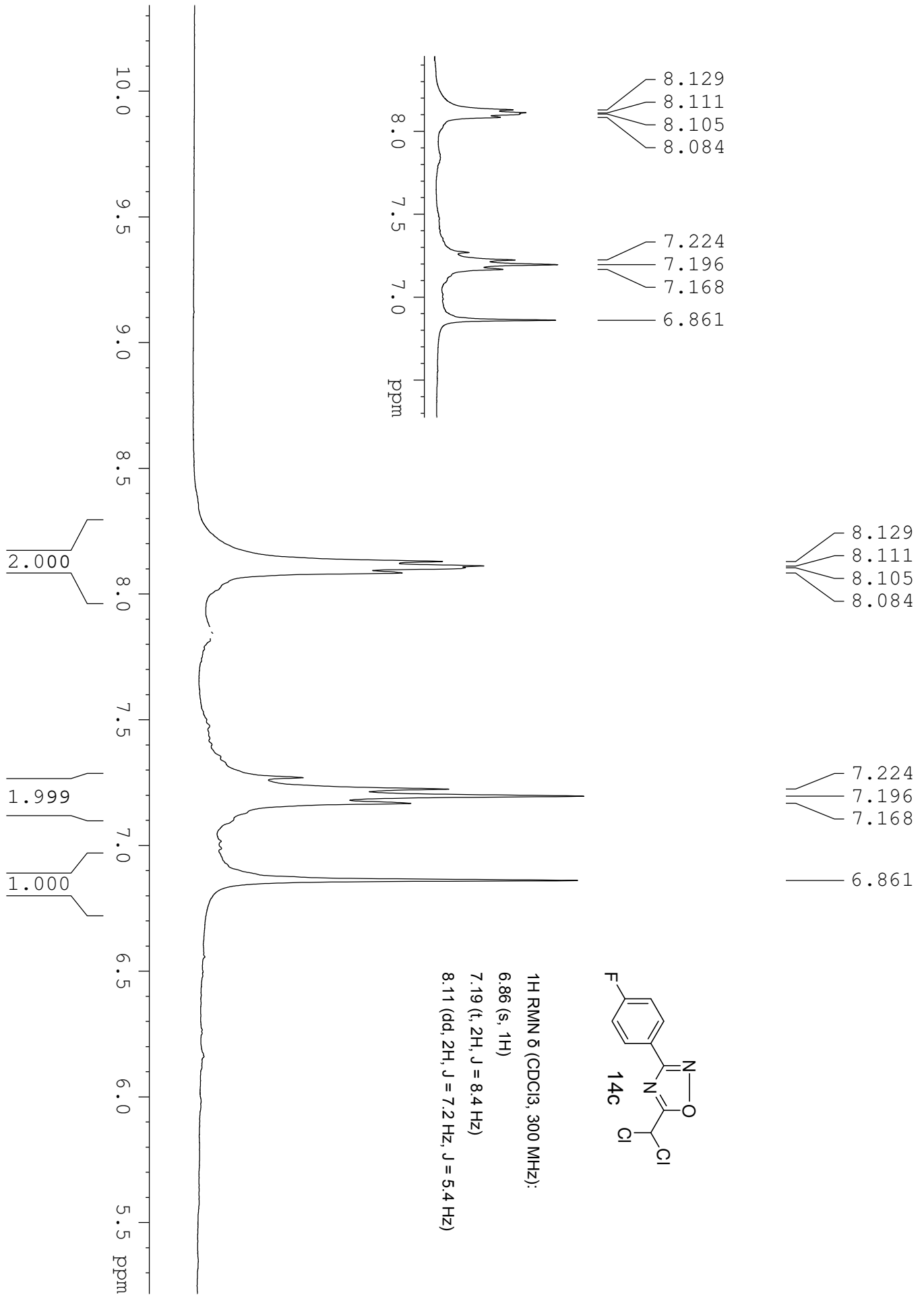
Todos los compuestos proporcionan espectros EI-MS donde se observa la presencia del ión molecular  $\text{M}^+$ , que en la mayoría de los casos coincide con el pico base.

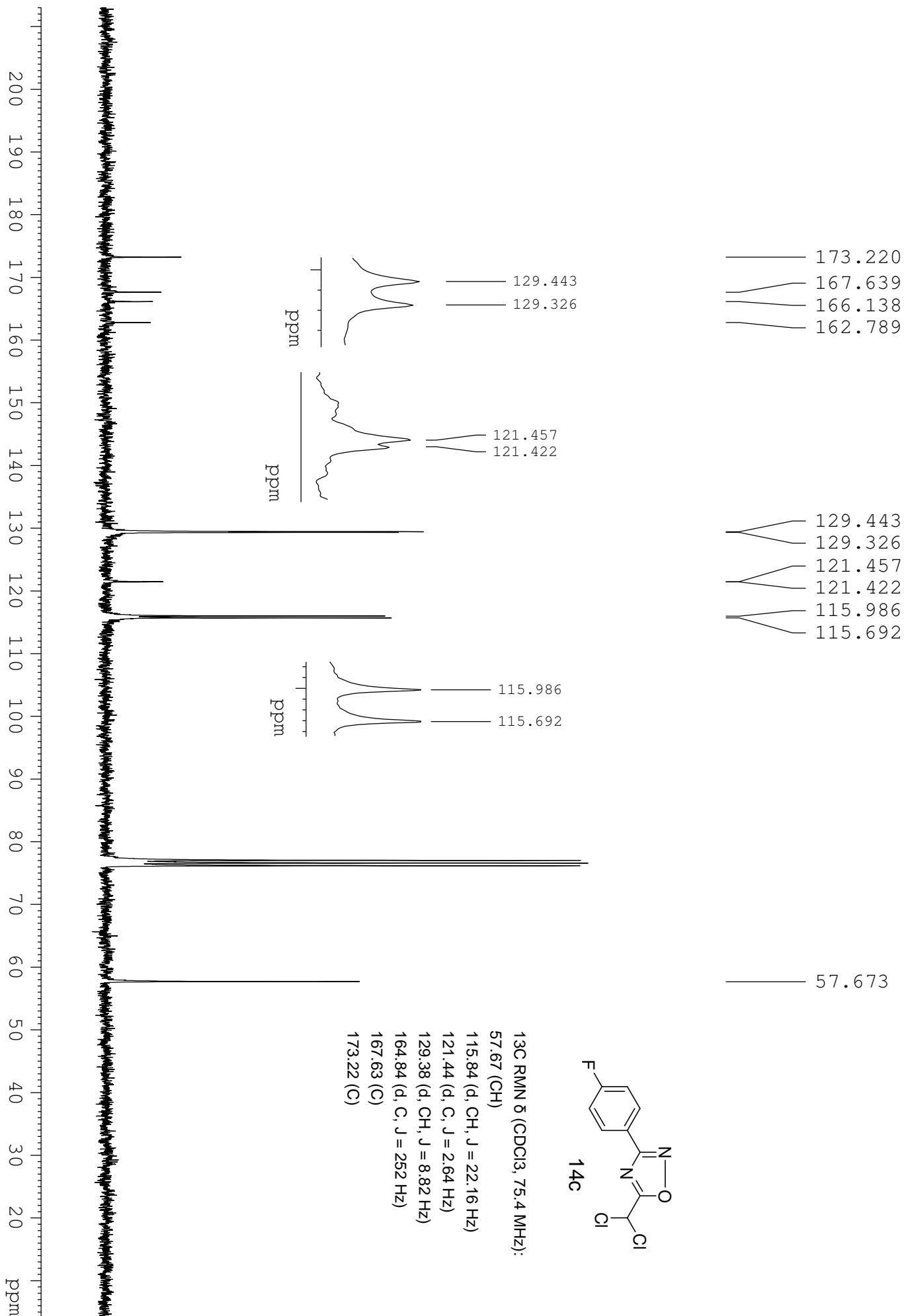
En los espectros de IR se observa la banda característica del grupo  $\text{C}=\text{N}$ , en el intervalo  $1607 - 1619 \text{ cm}^{-1}$ . Además, se observan las bandas del enlace  $\text{C}-\text{Cl}$  entre  $830$  y  $600 \text{ cm}^{-1}$ .

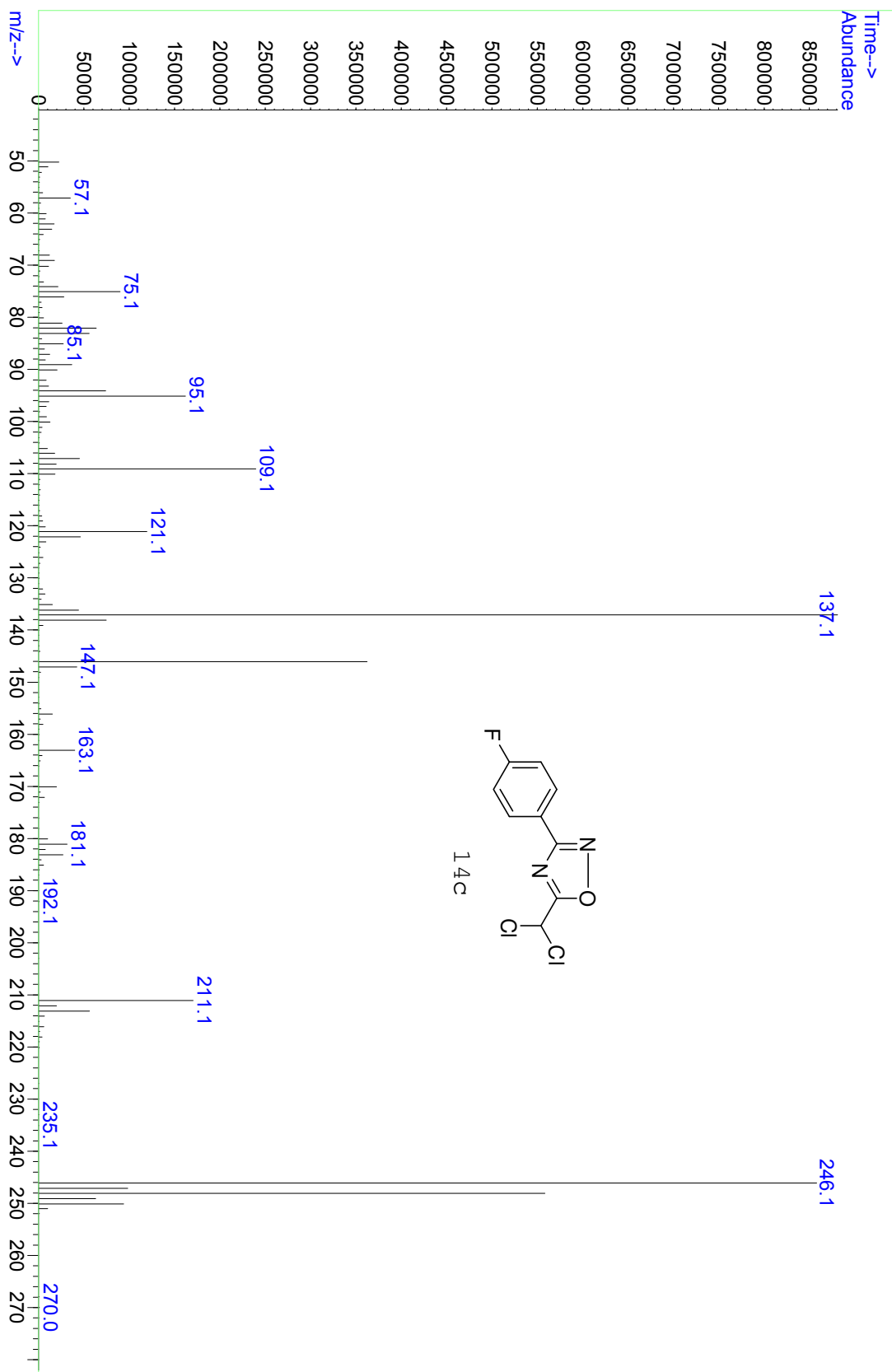
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **14a-f** se incluye en el apartado 3.8. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados

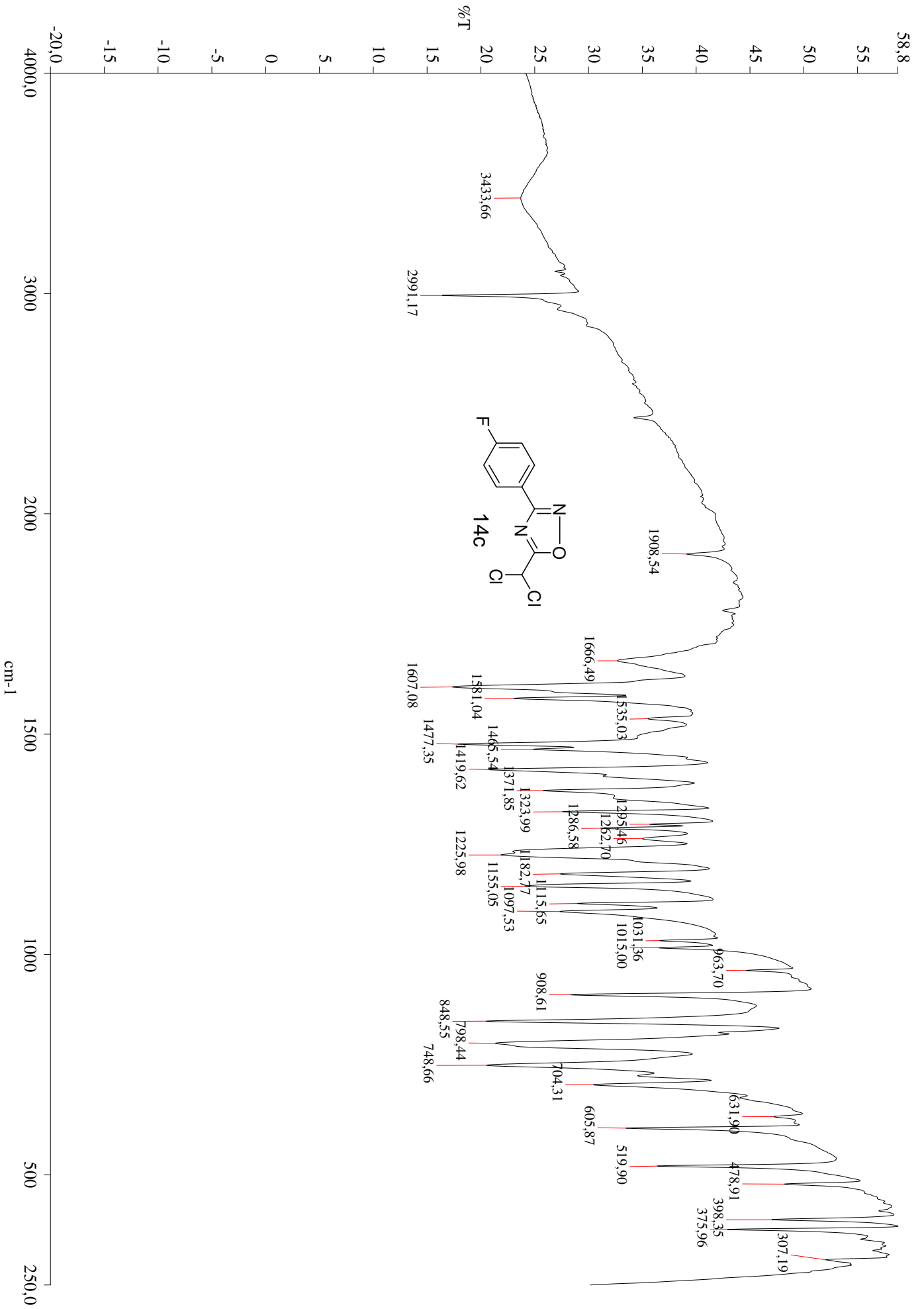
se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 5-diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol **14c**.











### 3.5 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X.

Para confirmar la identificación espectroscópica de los compuestos **13a-f**, y al mismo tiempo obtener información estructural sobre esta clase de sustancias, se realizó un análisis cristalográfico, por difracción de rayos-X, del compuesto **13c**. En la Figura 3.20 se presenta una perspectiva de la estructura molecular determinada:

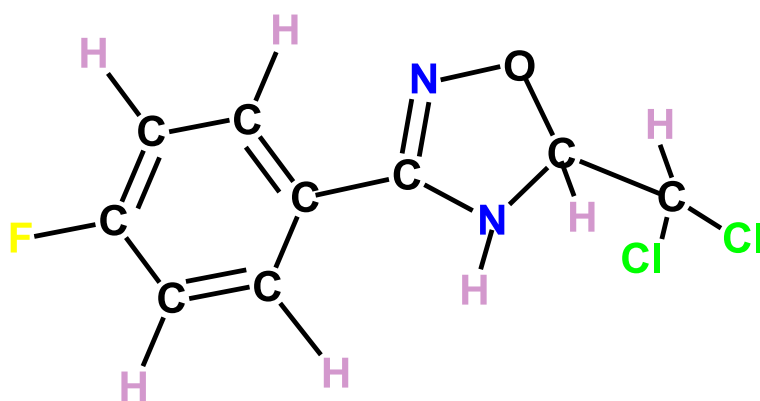
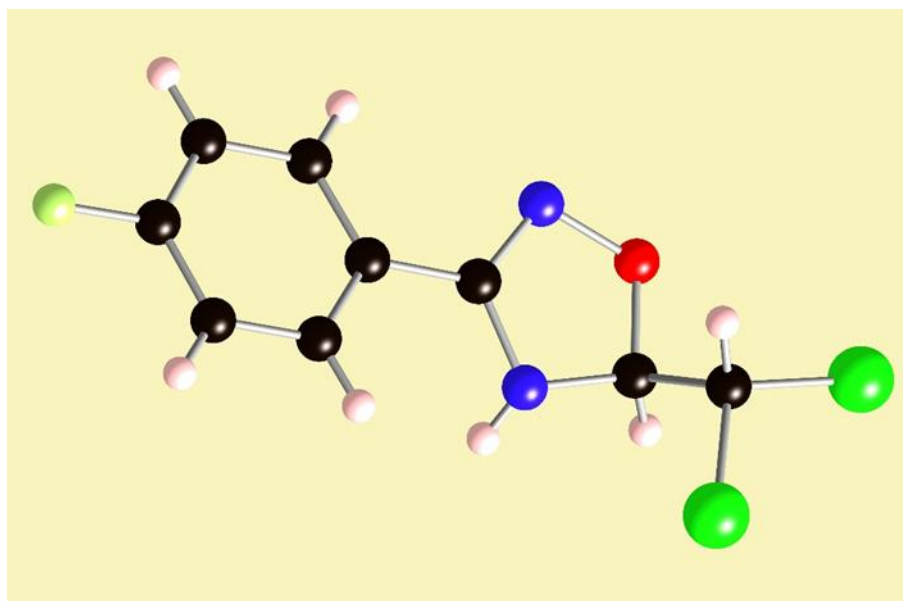
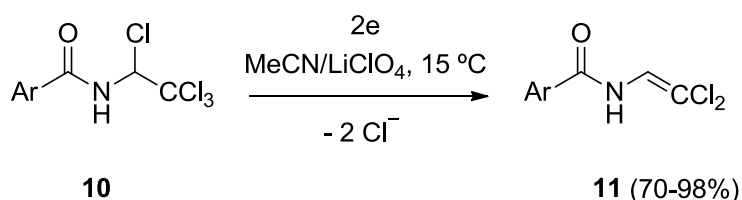


Figura 3.20 Estructura molecular de **13c**.

### 3.6 EXPERIMENTAL.

#### 3.6.1 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE N-(1,2,2,2-TETRACLOROETIL)BENZAMIDAS EN MEDIO APRÓTICO: PREPARACIÓN DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENZAMIDAS.

Las reducciones electroquímicas a escala preparativa de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidias **10a-f** se llevaron a cabo en célula con separación de compartimentos anódico y catódico, tal como se describió anteriormente por nuestro grupo de investigación (Figura 3.21).<sup>103,104</sup> A continuación se describen los elementos fundamentales del procedimiento experimental seguido.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

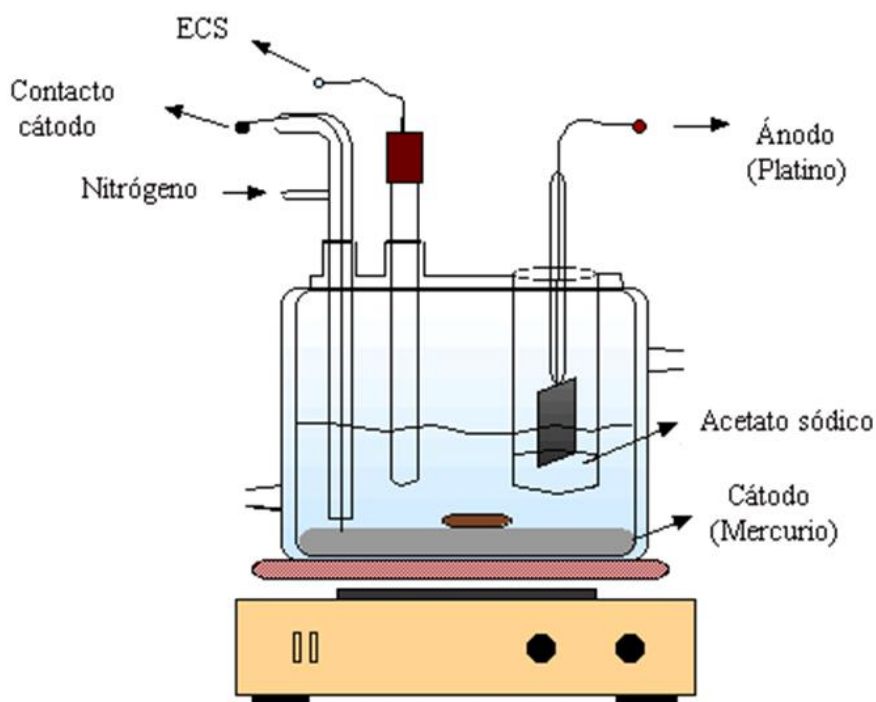


Figura 3.21 Montaje experimental utilizado para la reducción electroquímica de **10a-f**

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

Para evitar la acumulación de ácido perclórico en el compartimento anódico se dispuso un lecho de carbonato de sodio anhidro en el compartimento anódico.

Las electrólisis se efectuaron en disoluciones de perclorato de litio anhidro (0.5 M) en acetonitrilo seco. Aproximadamente 40 y 15 mL de 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 una atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) durante todo el experimento. Se adicionó la correspondiente *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamida **10** (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 entre 200 - 300 mA (Tabla 3.3). 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 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)benzamidias **11a-f** con elevada pureza y rendimientos entre buenos y cuantitativos (70 - 98%, Rdto. promedio = 84%).

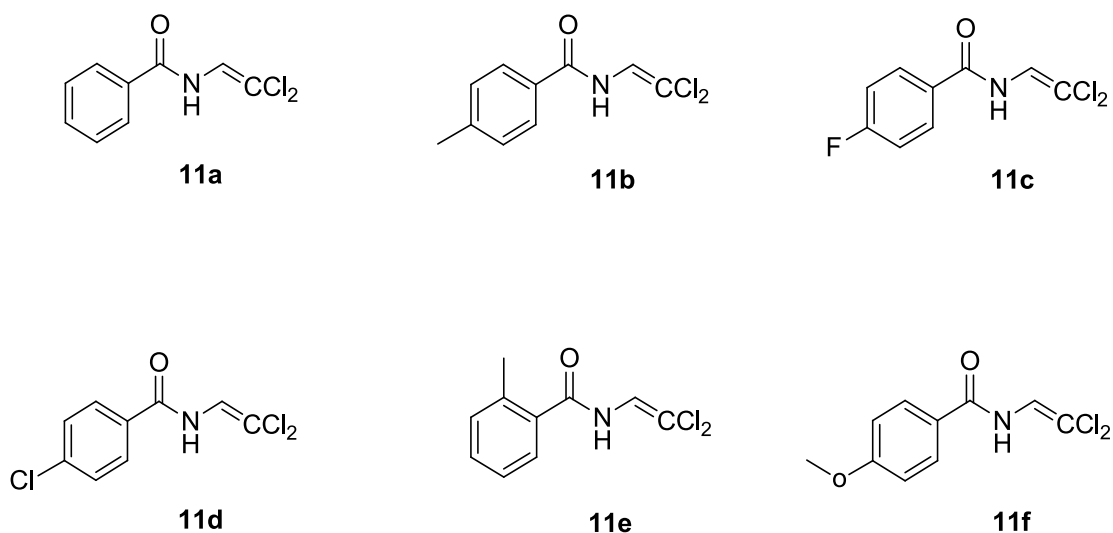
Clave	mmol	E (V)	$I_0$ (mA)	$I_{res.}$ (mA)	$Q_{exp.}$ (C)*	$Q_{teó.}$ (C)**
<b>11a</b>	10	-0.9	300	10	1900	1930
<b>11b</b>	10	-1.1	200	15	1895	1930
<b>11c</b>	10	-0.4	300	15	1937	1930
<b>11d</b>	10	-0.4	300	10	1980	1930
<b>11e</b>	10	-1.1	200	15	1915	1930
<b>11f</b>	10	-0.6	300	15	1963	1930

**Tabla 3.3** Potenciales catódicos aplicados, intensidades de corriente obtenidas y carga consumida en las reducciones electroquímicas de las *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidias **10a-f**. \*Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad entre 200 - 300 mA. \*\*Cantidad de carga teórica calculada para una transferencia neta de dos electrones (2 F / mol).

### 3.6.1.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **11a-f** preparados (Figura 3.22):

- *N*-(2,2-diclorovinil)benzamida (**11a**)
- *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metilbenzamida (**11b**)
- *N*-(2,2-diclorovinil)-4-fluorobenzamida (**11c**)
- *N*-(2,2-diclorovinil)-4-clorobenzamida (**11d**)
- *N*-(2,2-diclorovinil)-2-metilbenzamida (**11e**)
- *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metoxibenzamida (**11f**)

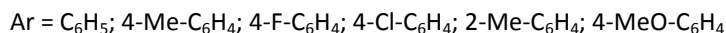
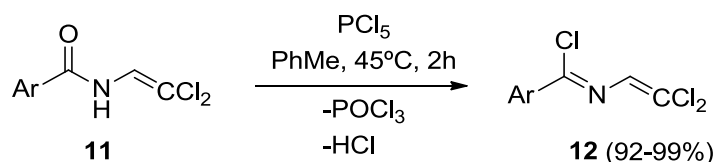


**Figura 3.22** *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidias preparadas **11a-f**.



### 3.6.2 PREPARACIÓN DE CLORUROS DE N-(2,2-DICLOROVINIL)BENCIMIDOÍLO.

A una suspensión de la correspondiente *N*-(2,2-diclorovinil)benzamida **11** (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 el caso de **12e**), de cuya cristalización se aislaron los cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)benzimidóilo **12a-f** con rendimientos entre altos y cuantitativos (92 - 99%, Rdto. promedio = 94.8%) y elevada pureza.



#### 3.6.2.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **12a-f** preparados (Figura 3.23):

- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)benzimidóilo (**12a**)
- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metilbenzimidóilo (**12b**)
- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-fluorobenzimidóilo (**12c**)
- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-clorobenzimidóilo (**12d**)
- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-2-metilbenzimidóilo (**12e**)
- Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)-4-metoxibenzimidóilo (**12f**)

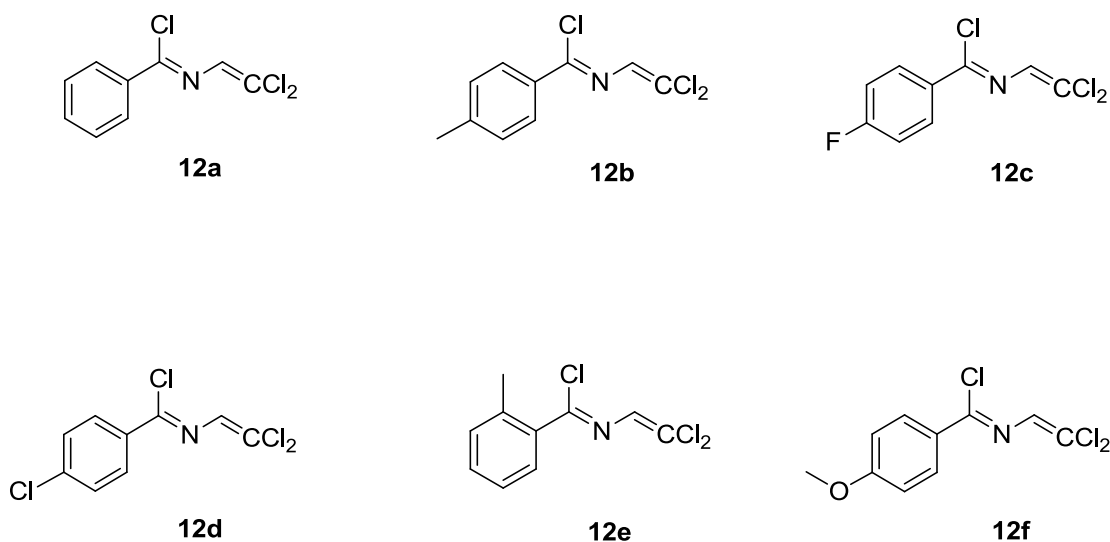
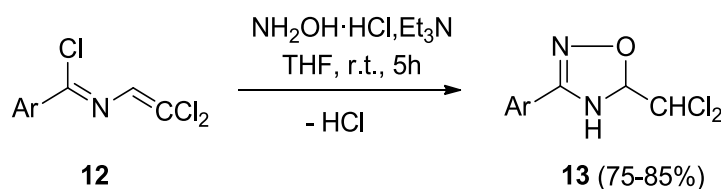


Figura 3.23 Cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoilo **12a-f** preparados.

### 3.6.3 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLINAS.

A una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (93.9 mmol) en trietilamina (15 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución del correspondiente cloruro de *N*-(2,2-diclorovinil)bencimidoilo **12** (15.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 5 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano / metanol 95:5). 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. De su cristalización se aislaron 3-*aryl*-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13a-f** con altos rendimientos (75 - 85%, Rdto. promedio = 81%) y elevada pureza.

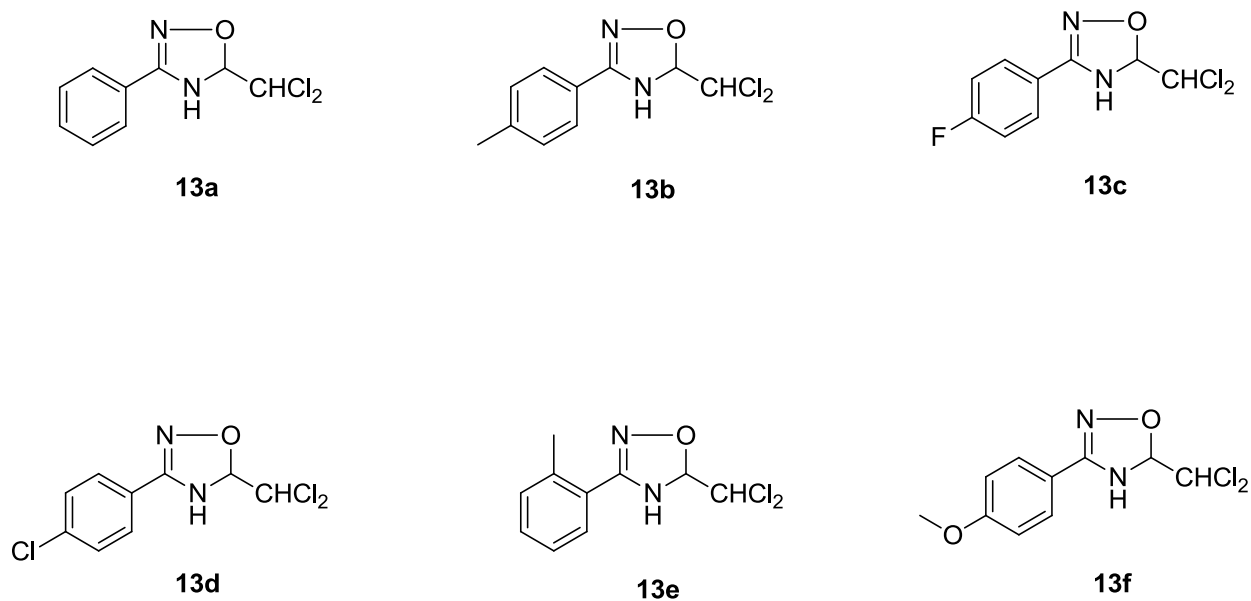


Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

## 3.6.3.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **13a-f** preparados (Figura 3.24):

- 5-Diclorometil-3-fenil-1,2,4-oxadiazolina (**13a**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazolina (**13b**)
- 5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazolina (**13c**)
- 5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazolina (**13d**)
- 5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazolina (**13e**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazolina (**13f**)



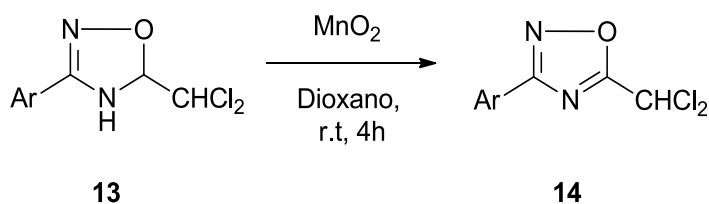
**Figura 3.24** 3-Aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas preparadas **13a-f**.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente de Cristalización	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
<b>13a</b>	éter de petróleo	Sólido amarillo claro	102 - 105	82
<b>13b</b>	hexano	Sólido marrón claro	114 - 118	80
<b>13c</b>	éter de petróleo	Sólido naranja	81 - 85	84
<b>13d</b>	éter de petróleo	Sólido marrón	117 - 120	75
<b>13e</b>	éter de petróleo	Sólido marrón	108 - 111	80
<b>13f</b>	hexano	Sólido naranja claro	108 - 111	85

**Tabla 3.1** Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos **13a-f**.

### 3.6.4 PREPARACIÓN 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-1,2,4-OXADIAZOLES.

A una disolución de 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolina **13** (50 mmol) en dioxano seco (15 mL) se adicionó, en pequeñas porciones, dióxido de manganeso (300 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 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 filtró, se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se lavó con agua (50 mL), formándose un aceite. De su purificación por cromatografía en columna se aislaron 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles **14a-f** con rendimientos moderados (60 - 66%, Rdto. promedio = 62.5%).



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

## 3.6.4.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **14a-f** preparados (Figura 3.25):

- 5-Diclorometil-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (**14a**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (**14b**)
- 5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**14c**)
- 5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (**14d**)
- 5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (**14e**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (**14f**)

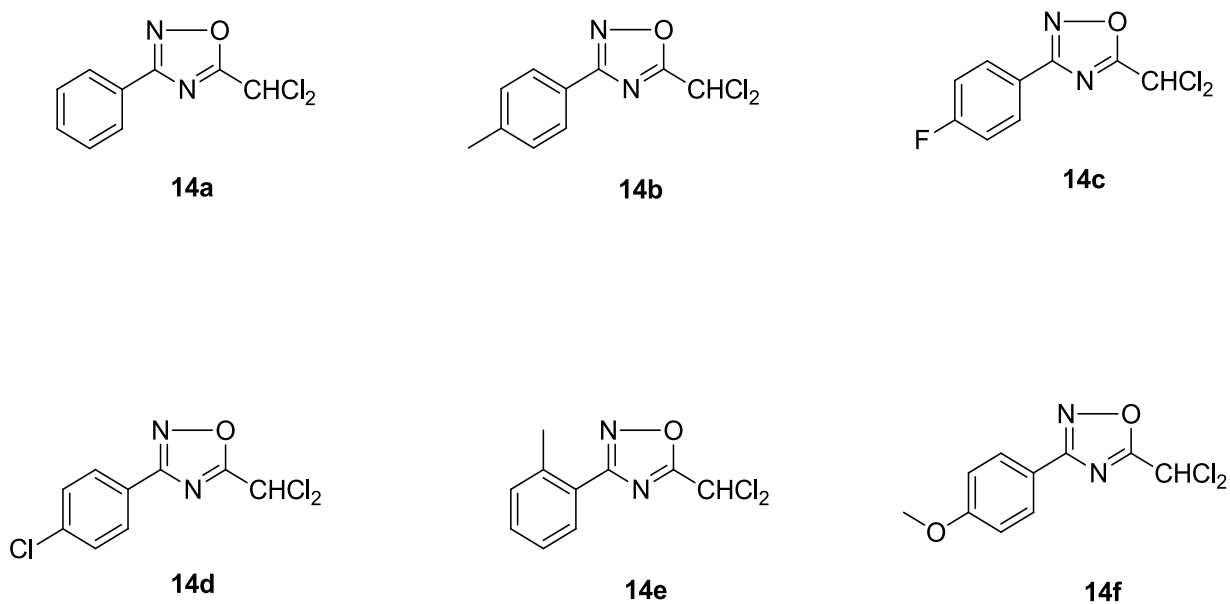


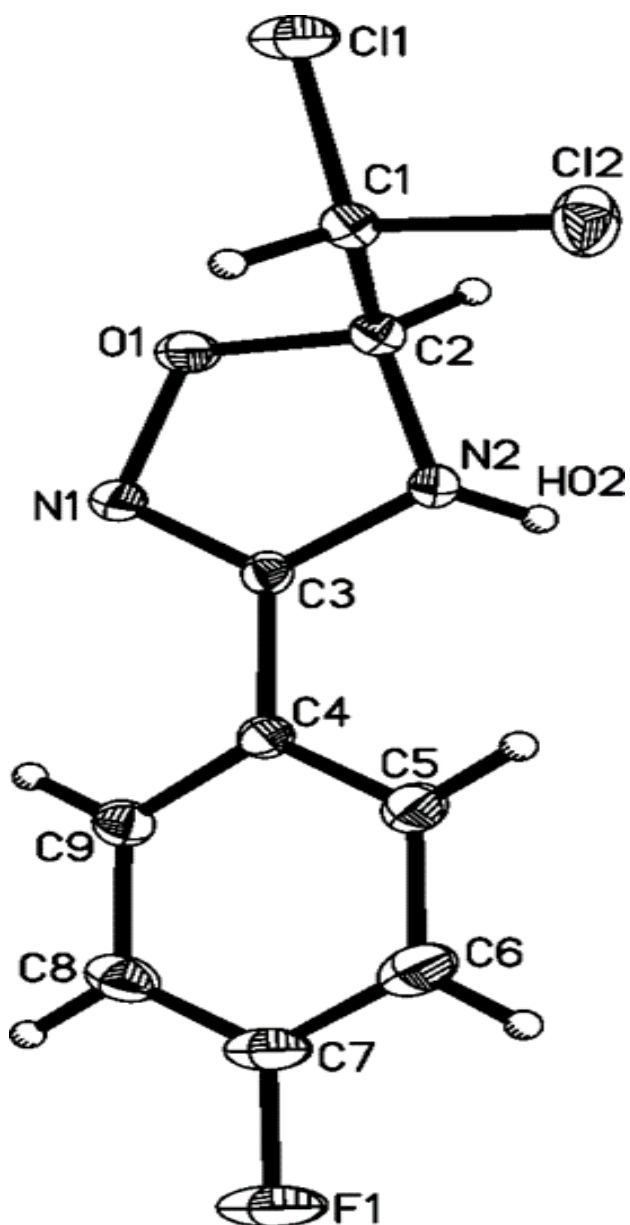
Figura 3.25 4-Aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazoles **14a-f** preparados.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
<b>14a</b>	Cromatografía EP/AE (5:1)	Sólido amarillo	44 - 46 (47 - 48) <sup>114</sup>	61
<b>14b</b>	Cromatografía EP/AE (7:1)	Sólido amarillo-naranja	73 - 75 (76 - 77) <sup>114</sup>	64
<b>14c</b>	Hexano	Sólido blanco	66 - 68	66
<b>14d</b>	Cromatografía HeX/AE (6:1)	Aceite amarillo	-	63
<b>14e</b>	Cromatografía HeX/AE (5:1)	Aceite amarillo-naranja	-	61
<b>14f</b>	Cromatografía EP/AE (4:1)	Sólido amarillo	51 - 54 (56 - 57) <sup>115</sup>	60

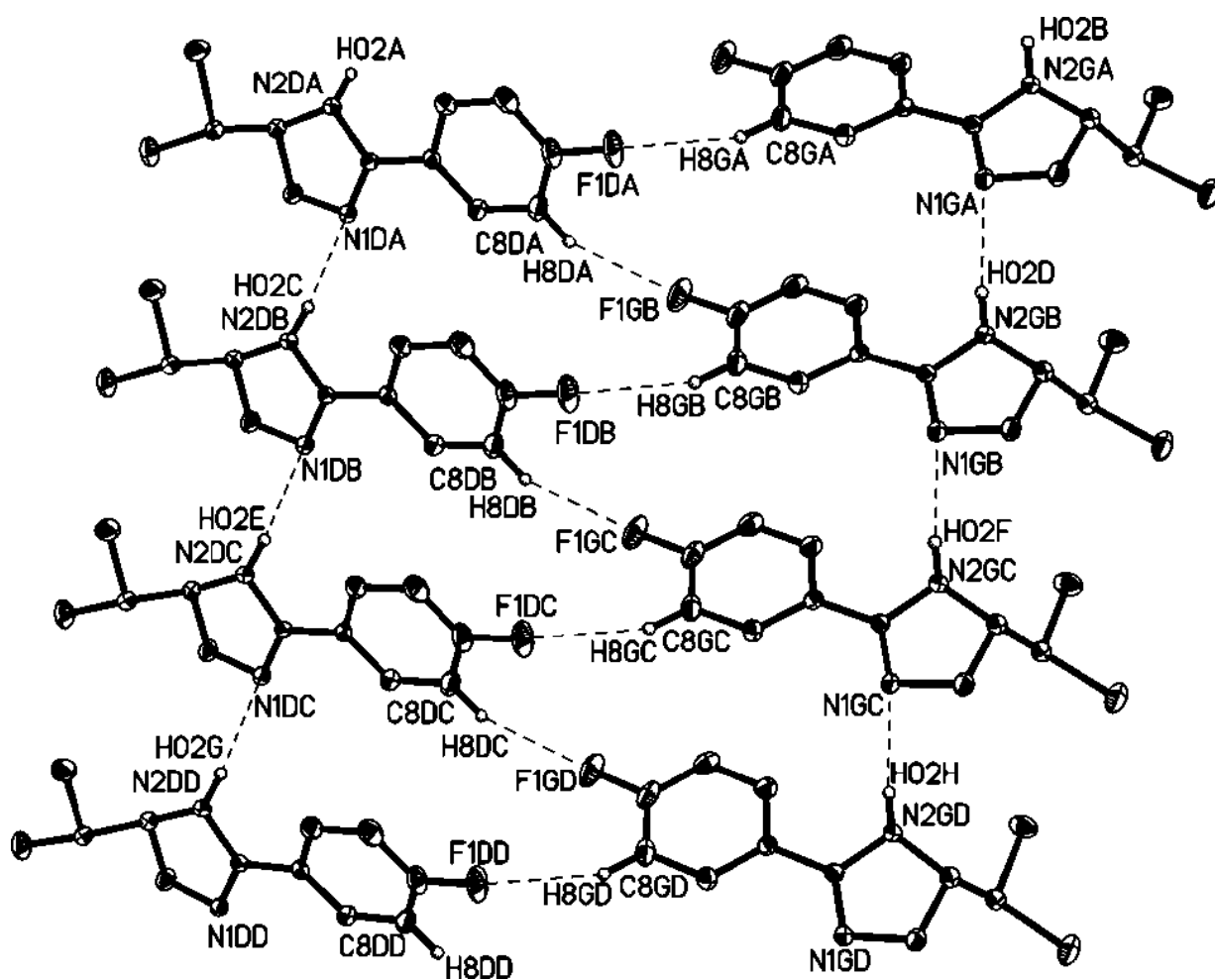
**Tabla 3.2** Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos **14a-f**.

### 3.7 PARÁMETROS CRISTALGRÁFICOS.

#### 3.7.1 5-DICLOROMETIL-3-(4-FLUOROFENIL)-1,2,4-OXADIAZOLINA



Los puentes de H forman cadenas paralelas al eje b.





## 3.7.1.1 Datos del cristal y refinamiento de estructura.

Identification code	<b>13c</b>
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> F N <sub>2</sub> O
Formula weight	249.07
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21 / n
Unit cell dimensions	a = 12.6252(7) Å b = 4.9144(3) Å c = 16.3239(9) Å
Volume	1009.92(10) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.638 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.629 mm <sup>-1</sup>
F(000)	504
Crystal size	0.350 x 0.120 x 0.030 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.119 to 30.658°
Index ranges	-18<=h<=18, -7<=k<=7, -23<=l<=23
Reflections collected	33059
Independent reflections	3114 [R(int) = 0.0434]
Completeness to theta = 27.000°	99.9%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9281 and 0.8380
Refinement method	Full-matrix least-squares
Data / restraints / parameters	3114 / 0 / 140
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.055
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0886
R indices (all data)	R1 = 0.0418, wR2 = 0.0940
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.815 and -0.453 e.Å <sup>-3</sup>

### 3.7.1.2 Coordenadas atómicas (x 104) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x 103).

N(1)	5353.3(9)	3238(2)	8696.8(7)	17.4(2)
N(2)	5823.1(9)	-933(2)	8298.6(7)	17.5(2)
O(1)	4795.4(8)	2701(2)	7906.7(6)	20.8(2)
C(1)	5917.8(11)	992(3)	6912.6(8)	17.9(2)
Cl(1)	5113.9(3)	2192.1(8)	6054.5(2)	27.3(1)
Cl(2)	6682.2(3)	-1846.8(8)	6626.9(2)	28.1(1)
C(2)	5211.4(10)	212(3)	7599.9(8)	17.2(2)
C(3)	5861.4(10)	1032(3)	8900.0(7)	14.6(2)
C(4)	6451.8(10)	619(3)	9697.9(7)	15.1(2)
C(5)	7214.0(11)	-1430(3)	9792.0(8)	20.4(3)
C(6)	7769.5(12)	-1867(3)	10547.2(10)	25.8(3)
C(7)	7538.2(12)	-223(3)	11194.5(9)	25.3(3)
F(1)	8060.0(8)	-682(3)	11936.0(6)	37.7(3)
C(8)	6803.1(12)	1849(3)	11125.0(8)	23.2(3)
C(9)	6253.0(11)	2259(3)	10366.4(8)	19.0(2)

### 3.7.1.3 Distancias de enlace [Å] y ángulos [°].

N(1)-C(3)	1.2902(17)	C(2)-C(1)-Cl(1)	109.40(9)
N(1)-O(1)	1.4463(14)	C(2)-C(1)-I(2)	110.68(9)
N(2)-C(3)	1.3753(16)	Cl(1)-C(1)-I(2)	110.14(7)
N(2)-C(2)	1.4425(17)	O(1)-C(2)-(2)	104.16(10)
O(1)-C(2)	1.4359(16)	O(1)-C(2)-(1)	106.91(10)
C(1)-C(2)	1.5336(18)	N(2)-C(2)-(1)	111.69(11)
C(1)-Cl(1)	1.7680(13)	N(1)-C(3)-(2)	114.61(11)
C(1)-Cl(2)	1.7784(14)	N(1)-C(3)-(4)	123.68(12)
C(3)-C(4)	1.4652(17)	N(2)-C(3)-(4)	121.70(11)
C(4)-C(5)	1.3934(18)	C(5)-C(4)-(9)	119.68(12)
C(4)-C(9)	1.3945(18)	C(5)-C(4)-(3)	119.92(12)
C(5)-C(6)	1.3883(19)	C(9)-C(4)-(3)	120.40(12)
C(6)-C(7)	1.379(2)	C(6)-C(5)-(4)	120.53(13)
C(7)-F(1)	1.3526(16)	C(7)-C(6)-(5)	117.90(14)
C(7)-C(8)	1.377(2)	F(1)-C(7)-C(8)	118.48(14)

C(8)-C(9)	1.3880(19)	F(1)-C(7)-C(6)	118.10(14)
C(3)-N(1)-O(1)	105.97(10)	C(8)-C(7)-(6)	123.42(13)
C(3)-N(2)-C(2)	106.15(11)	C(7)-C(8)-(9)	118.02(13)
C(2)-O(1)-N(1)	107.47(9)	C(8)-C(9)-(4)	120.44(13)

### 3.7.1.4 Parámetros de desplazamiento anisotrópico (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	22.9(5)	15.7(5)	13.4(5)	-0.3(4)	0.8(4)	2.5(4)
N(2)	26.0(5)	12.0(5)	14.3(5)	-0.2(4)	1.0(4)	-0.1(4)
O(1)	26.3(5)	20.7(5)	14.9(4)	-0.8(3)	-1.2(4)	7.3(4)
C(1)	22.7(6)	15.5(6)	15.6(5)	-1.0(4)	1.5(4)	-0.7(5)
Cl(1)	30.1(2)	35.3(2)	16.1(2)	5.3(1)	-1.9(1)	-4.1(1)
Cl(2)	36.5(2)	19.5(2)	30.2(2)	-1.8(1)	15.0(2)	2.1(1)
C(2)	21.9(6)	15.3(6)	14.5(5)	-0.5(4)	1.7(4)	-0.8(5)
C(3)	17.8(5)	12.5(5)	13.8(5)	0.2(4)	3.7(4)	-0.7(4)
C(4)	17.6(5)	14.4(6)	13.6(5)	1.6(4)	2.3(4)	-1.6(4)
C(5)	22.9(6)	18.9(6)	19.3(6)	1.6(5)	1.4(5)	3.1(5)
C(6)	24.7(7)	25.3(7)	26.8(7)	7.0(6)	-2.7(5)	3.0(6)
C(7)	24.0(6)	32.9(8)	17.8(6)	7.5(5)	-5.0(5)	-7.3(6)
F(1)	38.1(5)	52.4(7)	20.5(4)	10.1(4)	-11.2(4)	-3.5(5)
C(8)	26.8(6)	28.0(7)	14.8(6)	-1.4(5)	1.8(5)	-6.7(6)
C(9)	22.3(6)	18.8(6)	16.1(6)	0.7(5)	2.8(5)	-0.5(5)

### 3.7.1.5 Coordenadas de átomos de hidrógeno (x 10<sup>4</sup>) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>).

	x	y	z	U(eq)
H(02)	5691(16)	-2490(40)	8444(12)	26(5)
H(1)	6411	2479	7115	22
H(2)	4627	1042	7394	21
H(5)	7355	2537	9336	24
H(6)	8293	3254	10616	31
H(8)	6676	2965	11583	28
H(9)	5738	3667	10302	23

### 3.7.1.6 Ángulos de torsión [°].

C(3)-N(1)-O(1)-C(2)	-12.22(13)	N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	17.27(19)
N(1)-O(1)-C(2)-N(2)	12.56(13)	N(1)-C(3)-C(4)-C(9)	18.53(19)
N(1)-O(1)-C(2)-C(1)	-105.80(11)	N(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-162.47(12)
C(3)-N(2)-C(2)-O(1)	-8.56(13)	C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.6(2)
C(3)-N(2)-C(2)-C(1)	106.47(12)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.16(13)
Cl(1)-C(1)-C(2)-O(1)	-70.07(11)	C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.3(2)
Cl(2)-C(1)-C(2)-O(1)	168.39(8)	C(5)-C(6)-C(7)-F(1)	178.51(13)
Cl(1)-C(1)-C(2)-N(2)	176.60(9)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.3(2)
Cl(2)-C(1)-C(2)-N(2)	55.06(13)	F(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.42(13)
O(1)-N(1)-C(3)-N(2)	6.91(15)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.4(2)
O(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-174.03(11)	C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	-0.4(2)
C(2)-N(2)-C(3)-N(1)	1.09(15)	C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-0.5(2)
C(2)-N(2)-C(3)-C(4)	-178.00(11)	C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	179.24(12)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-161.73(13)		

## 3.7.1.7 Enlaces de hidrógeno [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(8)-H(8)...F(1)#1	0.95	2.51	3.3820(17)	153.4
N(2)-H(02)...N(1)#2	0.82(2)	2.19(2)	3.0065(16)	173.9(19)
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:				
#1 -x+3/2,y+1/2,-z+5/2 #2 x,y-1,z				

### 3.8 DATOS ESPECTROSCÓPICOS.

#### 5-Diclorometil-3-fenil-1,2,4-oxadiazolina (13a)

**C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (231,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 5.63 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 5.66 (s ancho, 1H), 5.92 (t, 1H, J = 3.2 Hz), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.70 (d, 2H, J = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 72.11 (CH), 93.94 (CH), 123.95 (C), 126.67 (CH), 128.82 (CH), 131.42 (CH), 155.30 (C); HRMS (ESI) m/z: 231.0093 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 231.0086); IR (KBr): 3151, 1604, 1510, 1468, 1400, 1339, 1303, 1205, 1126, 1093, 846, 777, 766, 692 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazolina (13b)

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (245,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 2.39 (s, 3H), 5.55 (s ancho, 1H), 5.62 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 5.89 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 100.8 MHz): 21.48 (CH<sub>3</sub>), 72.16 (CH), 93.87 (CH), 121.09 (C), 126.60 (CH), 129.52 (CH), 141.89 (C), 155.24 (C); HRMS (ESI) m/z: 245.0245 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 245.0243); IR (KBr): 3363, 1644, 1609, 1524, 1456, 1368, 1298, 1105, 848, 823, 759, 714, 697, 657 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazolina (13c)

**C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O** (249,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 5.63 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 5.76 (s ancho, 1H), 5.92 (t, 1H, J = 3.6 Hz), 7.10 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.69 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 3.3 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 72.09 (CH), 94.03 (CH), 116.07 (d, CH, J = 22.16 Hz), 120.23 (d, C, J = 3.24 Hz), 128.90 (d, CH, J = 8.75 Hz), 154.61 (C), 162.78 (C); HRMS (ESI) m/z: 248.9989 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O, 248.9992); IR (KBr): 3139, 1654, 1608, 1573, 1523, 1461, 1400, 1242, 1162, 1117, 926, 848, 790, 608, 518 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazolina (13d)

**C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O** (265,5): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.59 (s ancho, 1H), 5.66 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 5.93 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 7.26 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, J = 8.0 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 100.8 MHz): 72.09 (CH), 94.14 (CH), 122.49 (C), 128.01 (CH), 129.16 (CH), 137.52 (C), 154.61 (C); HRMS (ESI) m/z: 264.9689 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, 264.9697); IR (KBr): 3138, 1597, 1440, 1400, 1354, 1283, 1208, 1109, 1091, 1015, 920, 846, 828, 786, 762, 716, 470 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazolina (13e)**

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (245,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 2.49 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 5.61 (s ancho, 1H), 5.87 (s ancho, 1H), 7.22-7.49 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 21.22 (CH<sub>3</sub>), 72.21 (CH), 93.18 (CH), 123.35 (C), 125.97 (CH), 128.64 (CH), 130.80 (CH), 131.37 (CH), 138.11 (C), 155.32 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 245.0238 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 245.0243); **IR (KBr)**: 3151, 1663, 1607, 1592, 1502, 1445, 1400, 1345, 1302, 1230, 1199, 1141, 1113, 965, 874, 864, 843, 764, 604, 569, 545, 508, 479, 446 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazolina (13f)**

**C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (261,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 3.82 (s, 3H), 5.60 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.61 (s ancho, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 100.8 MHz): 55.38 (OCH<sub>3</sub>) 72.22 (CH), 93.81 (CH), 114.25 (CH), 116.18 (C), 128.37 (CH), 155.06 (C), 162.02 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 261.0199 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 261.0192); **IR (KBr)**: 3357, 3137, 1609, 1524, 1461, 1440, 1400, 1296, 1259, 1182, 1027, 837, 762, 696, 656, 618, 592, 520, 463 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (14a)**

**C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (229,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6.87 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 3H), 8.11 (d, 2H, J = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 58.16 (CH), 125.64 (C), 127.56 (CH), 128.97 (CH), 131.81 (CH), 168.89 (C), 173.52 (C); **e.m., m/z (%)**: 228 (M<sup>+</sup>, 86), 193 (15), 145 (8), 128 (30), 119 (100), 103 (8), 91 (17), 77 (17), 64 (7); **IR (KBr)**: 2961, 2924, 2852, 1596, 1446, 1359, 1260, 1093, 1024, 798, 690 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (14b)**

**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (243,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2.42 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.2 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4MHz): 21.56 (CH<sub>3</sub>) 58.22 (CH), 122.84 (C), 127.49 (CH), 129.67 (CH), 142.26 (C), 168.91 (C), 173.35 (C); **e.m., m/z (%)**: 242 (M<sup>+</sup>, 100), 207 (9), 159 (7), 142 (25), 133 (50), 116 (10), 104 (7), 91 (13), 77 (6); **R (KBr)**: 3001, 1676 1603, 1571, 1512, 1483, 1453, 1345, 1276, 1239, 1208, 1083, 898, 788, 738, 704, 665 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (14c)**

**C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O** (247,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6.86 (s, 1H), 7.19 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.11 (dd, 2H, *J* = 7.2 Hz, *J* = 5.4 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 57.67 (CH), 115.84 (d, CH, *J* = 22.16 Hz), 121.44 (d, C, *J* = 2.64 Hz), 129.38 (d, CH, *J* = 8.82 Hz), 164.84 (d, C, *J* = 252 Hz), 167.63 (C), 173.22 (C); e.m., m/z (%): 246 (M<sup>+</sup>, 94), 211 (16), 163 (5), 147 (5), 137 (100), 121 (12), 109 (28), 95 (18), 75 (11); IR (KBr): 3433, 2991, 1666, 1607, 1581, 1477, 1465, 1419, 1371, 1323, 1225, 1182, 1155, 1097, 908, 848, 798, 748, 704, 605 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol (14d)**

**C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O** (263,5): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6.86 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 58.05 (CH), 124.05 (C), 128.80 (CH), 129.29 (CH), 138.01 (C), 168.04 (C), 173.69 (C); e.m., m/z (%): 262 (M<sup>+</sup>, 100), 227 (16), 199 (5), 179 (6), 164 (10), 153 (95), 137 (30), 125 (12), 111 (12), 125 (12), 111 (12), 90 (13); IR (KBr): 3368, 1664, 1602, 1567, 1470, 1409, 1360, 1259, 1175, 1092, 1015, 907, 839 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(2-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (14e)**

**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O** (243,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 2.65 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 8.01 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz): 22.20 (CH<sub>3</sub>), 58.20 (CH), 124.78 (C), 126.02 (CH), 130.14 (CH), 131.10 (CH), 131.45 (CH), 138.39 (C), 169.30 (C), 172.46 (C); e.m., m/z (%): 242 (M<sup>+</sup>, 10), 207 (8), 159 (15), 142 (16), 131 (100), 116 (55), 104 (15), 89 (15), 77 (10); IR (KBr): 3065, 2992, 2927, 1680, 1606, 1571, 1512, 1483, 1453, 1384, 1345, 1287, 1276, 1239, 1083, 898, 796, 738, 704, 665 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (14f)**

**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (259,1): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz): 3.87 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.00 (d, 2H, *J* = 27 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 27 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): 55.43 (OCH<sub>3</sub>), 58.25 (CH), 114.41 (CH), 118.07 (C), 129.28 (CH), 162.42 (C), 168.63 (C), 173.25 (C); e.m., m/z (%): 258 (M<sup>+</sup>, 100), 223 (12), 158 (25), 147 (17), 133 (16), 106 (15), 90 (8); IR (KBr): 2964, 2840, 1613, 1573, 1478, 1426, 1360, 1306, 1258, 1174, 1107, 1029, 902, 840, 795, 753, 703 cm<sup>-1</sup>.



### 3.9 BIBLIOGRAFÍA.

1. Yang, J.-F.; Cao, H.; Liu, H.; Li, B.-Q.; Ma, Y.-M. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)* **2011**, *58*, 369.
2. Arnone, A.; Bruche, L.; Panzeri, W.; Pesenti, C.; Viani, F.; Zucca, C. *J. Chem. Res., Synop.* **2002**, 131.
3. Chimirri, A.; Grasso, S.; Monforte, A. M.; Rao, A.; Zappala, M. *Farmaco* **1996**, *51*, 125.
4. Chimirri, A.; Grasso, S.; Montforte, A.-M.; Rao, A.; Zappala, M. *Farmaco* **1996**, *51*, 125.
5. Singh, C. P.; Hasan, H. *J. Indian Counc. Chem.* **2002**, *19*, 46.
6. Tinperciuc, B.; Parvu, A.; Palage, M.; Oniga, O.; Ghiran, D. *Farmacia (Bucharest)* **1999**, *47*, 77.
7. Dogan, H. N.; Duran, A.; Rollas, S.; Sener, G.; Armutak, Y.; Keyer-Uysal, M. *Med. Sci. Res.* **1998**, *26*, 755.
8. Hemming, K. *J. Chem. Res., Synop.* **2001**, 209.
9. Hemming, K. *Sci. Synth.* **2004**, *13*, 127.
10. Barbieux-Flammang, M.; Vandevoorde, S.; Flammang, R.; Wong, M. W.; Bibas, H.; Kennard, C. H. L.; Wentrup, C. *Perkin 2* **2000**, 473.
11. Barrett, A. G. M.; Cramp, S. M.; Roberts, R. S.; Zecri, F. J. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2000**, *3*, 131.
12. Meyer, E.; Joussef, A. C.; Gallardo, H.; Bortoluzzi, A. J. *J. Mol. Struct.* **2003**, *655*, 361.
13. Yu, J.; Zhang, S.; Li, Z.; Lu, W.; Cai, M. *Bioorg Med Chem* **2005**, *13*, 353.
14. Adelfinskaya, O.; Jo Davisson, V. J.; Bergstrom, D. E. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2005**, *24*, 1919.
15. Nicolaidis, D. N.; Fylaktakidou, K. C.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 967.
16. Neidlein, R.; Kramer, W.; Li, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 161.
17. Zhang, M.; Zhang, H.; Yang, Z.; Ma, L.; Min, J.; Zhang, L. *Carbohydr. Res.* **1999**, *318*, 157.
18. Leite, L. F. C. C.; Ramos, M. N.; Da Silva, J. B. P.; Miranda, A. L. P.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Farmaco* **1999**, *54*, 747.

19. Srivastava, R. M.; Pereira, M. d. C.; Hallwass, F.; Santana, S. R. *J. Mol. Struct.* **2002**, *604*, 177.
20. Yu, J.; Zhang, S.; Li, Z.; Lu, W.; Zhou, R.; Liu, Y.; Cai, M. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 257.
21. Adib, M.; Jahromi, A. H.; Tavoosi, N.; Mahdavi, M.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2965.
22. Kaboudin, B.; Navaee, K. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2287.
23. Leite, L. F. C. C.; Barreiro, E. J.; Ramos, M. N.; Silva, J. B. P.; Galdino, S. L.; Pitta, I. *R. Spectroscopy (Amsterdam)* **2000**, *14*, 115.
24. Vu, C. B.; Corpuz, E. G.; Pradeepan, S. G.; Violette, S.; Bartlett, C.; Sawyer, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3009.
25. Nicolaidis, D. N.; Fylaktakidou, K. C.; Litinas, K. E.; Hadjipavlou-Litina, D. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 715.
26. Srivastava, R. M. *Mass Spectrom. Rev.* **2005**, *24*, 328.
27. Srivastava, R. M.; Lima, A. d. A.; Viana, O. S.; da Costa Silva, M. J.; Catanho, M. T. J. A.; de Morais, J. O. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1821.
28. Diaz-Ortiz, A.; Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; Gomez-Escalonilla, M. J.; Lopy, A. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1021.
29. Tiemann, F. *Ber.*, *22*, 2412.
30. Yale, H. L.; Spitzmiller, E. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 1373.
31. Naidu, B. N.; Sorenson, M. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1391.
32. Kayukova, L. A. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 539.
33. Clapp, L. B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976**, *20*, 65.
34. Eloy, F.; Union Carbide Corp. . 1965; p. 3 pp.
35. Itoh, K.-i.; Sakamaki, H.; Horiuchi, C. A. *Synthesis* **2005**, 1935.
36. Borg, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Luthman, K.; Csoeregh, I.; Hesselink, W.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3112.
37. Kmetec, M.; Stanovnik, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1563.
38. Tamura, M.; Ise, Y.; Okajima, Y.; Nishiwaki, N.; Ariga, M. *Synthesis* **2006**, 3453.
39. Ispikoudi, M.; Litinas, K. E.; Fylaktakidou, K. C. *Heterocycles* **2008**, *75*, 1321.
40. Buscemi, S.; Vivona, N.; Caronna, T. *Synthesis* **1995**, 917.
41. Tilley, J. W.; Ramuz, H. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 832.
42. Bird, C. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335.

43. Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2627.
44. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, C. Z.; Spinelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 974.
45. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1891.
46. Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605.
47. Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Macaluso, G.; Vivona, N.; Spinelli, D.; Giorgi, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3288.
48. Buscemi, S.; Pace, A.; Palumbo Piccionello, A.; Vivona, N.; Pani, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1158.
49. Trifonov, R. E.; Volovodenko, A. P.; Vergizov, S. N.; Shirinbekov, N. I.; Gindin, V. A.; Koren, A. O.; Ostrovskii, V. A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1790.
50. Volovik, S. V.; Staninets, V. I.; Zefirov, N. S. *Teor. Eksp. Khim.* **1990**, *26*, 413.
51. Cosimelli, B.; Guernelli, S.; Spinelli, D.; Buscemi, S.; Frenna, V.; Macaluso, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6124.
52. Boulton, A. J.; Katritzky, A. R.; Hamid, A. M. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2005.
53. Macor, J. E.; Ordway, T.; Smith, R. L.; Verhoest, P. R.; Mack, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3228.
54. Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 447.
55. Mandracchia, D.; Piccionello, A. P.; Pitarresi, G.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G. *Macromol. Biosci.* **2007**, *7*, 836.
56. Pitarresi, G.; Piccionello, A. P.; Calabrese, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Giammona, G. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1096.
57. Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Silvestri, A.; Barone, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2740.
58. Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2322.
59. Klein, D. A.; Fouty, R. A. *Macromolecules* **1968**, *1*, 318.
60. Choi, E. J.; Jung, J. C. *Polym. J. (Tokyo)* **1992**, *24*, 121.
61. Seed, A. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 2046.
62. Gallardo, H.; Cristiano, R.; Vieira, A. A.; Neves Filho, R. A. W.; Srivastava, R. M.; Bechtold, I. H. *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 857.
63. Parra, M.; Hidalgo, P.; Carrasco, E.; Barbera, J.; Silvino, L. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 875.

64. Torgova, S. I.; Geivandova, T. A.; Francescangeli, O.; Strigazzi, A. *Pramana* **2003**, *61*, 239.
65. Gallardo, H.; Cristiano, R.; Vieira, A. A.; Neves Filho, R. A. W.; Srivastava, R. M. *Synthesis* **2008**, 605.
66. Parra, M.; Hidalgo, P.; Barbera, J.; Alderete, J. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 573.
67. Parra, M.; Hidalgo, P.; Alderete, J. *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 449.
68. Pibiri, I.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Malpezzi, L. *Heterocycles* **2006**, *68*, 307.
69. Pibiri, I.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pierro, P.; Buscemi, S. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2653.
70. Lo Celso, F.; Pibiri, I.; Triolo, A.; Triolo, R.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 1201.
71. Parra, M. L.; Hidalgo, P. I.; Elgueta, E. Y. *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 823.
72. Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Vivona, N. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1601.
73. Bostroem, J.; Hogner, A.; Llinas, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.
74. Palmer, J. T.; Rydzewski, R. M.; Mendonca, R. V.; Sperandio, D.; Spencer, J. R.; Hirschbein, B. L.; Lohman, J.; Beltman, J.; Nguyen, M.; Liu, L. *Bioorg Med Chem Lett* **2006**, *16*, 3434.
75. Garfinkle, J.; Ezzili, C.; Rayl, T. J.; Hochstatter, D. G.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4392.
76. Benlifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyanszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242.
77. Xu, J.; Wei, L.; Mathvink, R.; He, J.; Park, Y.-J.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Marsilio, F.; Patel, R. A.; Wu, J. K.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2533.
78. Dahlgren, S. E.; Dalhamn, T. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1972**, *31*, 193.
79. Unangst, P. C.; Shrum, G. P.; Connor, D. T.; Dyer, R. D.; Schrier, D. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3691.
80. Bezerra, N. M. M.; De Oliveira, S. P.; Srivastava, R. M.; Da Silva, J. R. *Farmaco* **2005**, *60*, 955.

81. Weidner-Wells, M. A.; Henninger, T. C.; Fraga-Spano, S. A.; Boggs, C. M.; Matheis, M.; Ritchie, D. M.; Argentieri, D. C.; Wachter, M. P.; Hlasta, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4307.
82. Zhang, H.-Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Ollis-Mason, K.; Qiu, L.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5215.
83. Jessen, K. A.; English, N. M.; Wang, J. Y.; Maliartchouk, S.; Archer, S. P.; Qiu, L.; Brand, R.; Kuemmerle, J.; Zhang, H.-Z.; Gehlsen, K.; Drewe, J.; Tseng, B.; Cai, S. X.; Kasibhatla, S. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, *4*, 761.
84. Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Kagechika, H.; Endo, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 344.
85. Boys, M. L.; Schretzman, L. A.; Chandrakumar, N. S.; Tollefson, M. B.; Mohler, S. B.; Downs, V. L.; Penning, T. D.; Russell, M. A.; Wendt, J. A.; Chen, B. B.; Stenmark, H. G.; Wu, H.; Spangler, D. P.; Clare, M.; Desai, B. N.; Khanna, I. K.; Nguyen, M. N.; Duffin, T.; Engleman, V. W.; Finn, M. B.; Freeman, S. K.; Hanneke, M. L.; Keene, J. L.; Klover, J. A.; Nickols, G. A.; Nickols, M. A.; Steininger, C. N.; Westlin, M.; Westlin, W.; Yu, Y. X.; Wang, Y.; Dalton, C. R.; Norring, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 839.
86. Koryakova, A. G.; Ivanenkov, Y. A.; Ryzhova, E. A.; Bulanova, E. A.; Karapetian, R. N.; Mikitas, O. V.; Katrukha, E. A.; Kazey, V. I.; Okun, I.; Kravchenko, D. V.; Lavrovsky, Y. V.; Korzinov, O. M.; Ivachtchenko, A. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3661.
87. Vu, C. B.; Corpuz, E. G.; Merry, T. J.; Pradeepan, S. G.; Bartlett, C.; Bohacek, R. S.; Botfield, M. C.; Eyermann, C. J.; Lynch, B. A.; MacNeil, I. A.; Ram, M. K.; Van Schravendijk, M. R.; Violette, S.; Sawyer, T. K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4088.
88. Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3679.
89. Yan, L.; Huo, P.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 828.
90. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.

91. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
92. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
93. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
94. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
95. Drach, B. S.; Kovalev, V. A. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1977**, *13*, 1597.
96. Drach, B. S.; Kovalev, V. A. *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1976**, *12*, 2319.
97. Ulrich, H. In *The Chemistry of Imidoyl Halides*; Plenum, 1968.
98. Sokolyuk, P. A.; Demidchuk, B. A.; Brovarets, V. S. *Russian Journal of General Chemistry* **2010**, *80*, 1697.
99. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
100. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
101. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
102. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
103. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
104. Andreu, R. *Reducción electroquímica de derivados del cloral. Nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2001.
105. Alarcón, E. *Síntesis de pirimidinas a partir de derivados del cloral*, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2010.
106. Alarcón, E. *Nuevas aplicaciones del cloral en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados*, Tesis doctoral. Univesidad de Murcia, 2015.
107. Vasil'eva, L. P.; Akimova, G. S.; Chistokletov, V. N. *Zh. Org. Khim.* **1984**, *20*, 659.
108. Hester, J. B.; Chidester, C. G.; Szmuszkovicz, J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2688.
109. Bronberger, F.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 65.
110. Yamazaki, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1767.
111. Miyamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2678.
112. Baccar, B. G.; Mathis, F. *comptes Rendus Hebdomadaires de la Seances de l' Academie des Sciences, Serie C* **1964**, *258*, 6470.
113. Walter, W.; Rohloff, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 463.
114. Drach, B. S.; Kovalev, V. A.; Kirsanov, A. V. *Zh. Org. Khim.* **1976**, *12*, 673.
115. Palazzo, G.; Baiocchi, L.; Picconi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1469.

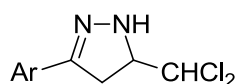
**4 REACTIVIDAD DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS  
FRENTE A BASES FUERTES Y DÉBILES: CONVERSIÓN EN 3-  
ARILPIRIDACINAS.**





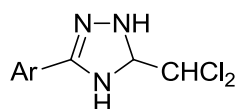
#### 4.1 INTRODUCCIÓN.

El presente capítulo se dedica al estudio del comportamiento de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas (Figura 4.1) frente a bases fuertes y débiles. Con este trabajo se pretendía disponer de observaciones experimentales y conclusiones para unirlas a otras, también procedentes de nuestro grupo de investigación, y afianzar una nueva aportación al conocimiento de los procesos de expansión de anillo de los compuestos heterocíclicos.

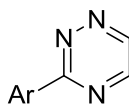


**Figura 4.1** 3-Aril-5-diclorometil-2-pirazolinas

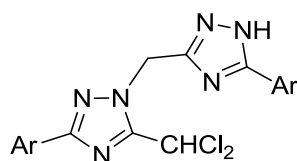
Previamente, un miembro de nuestro grupo de investigación encontró que las 5-diclorometil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolinas (Figura 4.2), reaccionaban rápidamente con *tert*-butóxido potásico y otras bases fuertes para dar 3-aril-1,2,4-triazinas (Figura 4.3), siendo la primera vez que se observaba un proceso de expansión de anillo directo de triazolinas a triazinas. Sin embargo, al sustituir la base fuerte por otra mucho más débil, como trietilamina, se comprobó que en vez de generarse dichas triazinas se formaban 3-aril-5-diclorometil-1-(5-aril-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles (Figura 4.4).



**Figura 4.2** 3-Aril-5-Diclorometil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolinas.



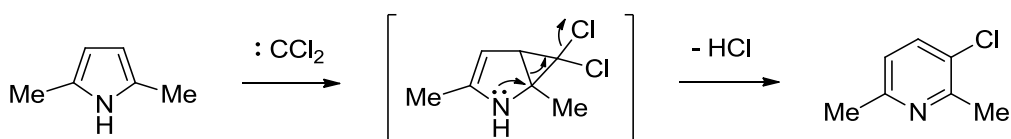
**Figura 4.3** 3-Aril-1,2,4-triazinas.



**Figura 4.4** 3-Aril-5-diclorometil-1-(5-aril-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles.

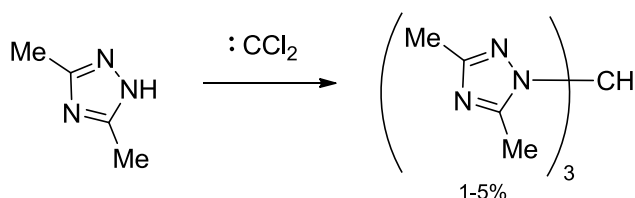
Otro de los logros de nuestro grupo fue el desarrollo de la primera síntesis de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas (Figura 4.1) a partir de derivados del cloral, cuya estructura molecular está claramente relacionada con la de 5-diclorometil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolinas (Figura 4.2). Tal circunstancia nos indujo a investigar si el comportamiento de pirazolinas y triazinas podría ser, y hasta qué punto, similar.

Cabe destacar que no se encontraron precedentes bibliográficos sobre expansiones de anillo de pirazolinas a piridacinas, hecho que acentuaba el interés del trabajo a emprender. Pero también viene al caso mencionar los procesos de expansión de anillo observados cuando ciertos compuestos heterocíclicos, disueltos en cloroformo, eran tratados con una base fuerte. Los trabajos de C. W. Rees<sup>1-5</sup> vinieron a confirmar que los dihalocarbonos eran capaces de promover estos reagrupamientos. A tal efecto, Rees estudió minuciosamente reacciones de indoles,<sup>1,2</sup> pirroles,<sup>3</sup> imidazoles,<sup>4</sup> pirazoles<sup>4</sup> y 1,2,4-triazoles<sup>4</sup> con dihalocarbonos, tanto en medio básico como neutro, proponiendo, tal como se ilustra en el Esquema 4.1, una primera cicloadición con el dihalocarbano para formar un intermedio ciclopropánico que finalmente experimentaría una expansión de anillo asociada a una eliminación de cloruro de hidrógeno. Generalmente, y a excepción de las reacciones de pirroles con diclorocarbano, los rendimientos de estas reacciones eran muy bajos (10% o inferiores), y por lo tanto con escasa o nula utilidad preparativa.



**Esquema 4.1** Cicloadición con diclorocarbano: expansión del anillo de pirrol a piridina.

Por otra parte, hay que tener presente que la transformación de 1,2,4-triazol en 1,2,4-triazina, por reacción con diclorocarbano, fue ensayada y encontrada inviable,<sup>4</sup> ya que prácticamente la totalidad del compuesto de partida se recuperaba inalterada y sólo se detectaba la formación del correspondiente tris(triazolil)metano (1 - 5%) procedente del ataque electrófilo (no cicloadición) por parte del diclorocarbano, (Esquema 4.2).

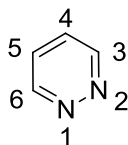


**Esquema 4.2** Reacción de diclorocarbeno con 3,5-dimetil-1,2,4-triazol: formación de un tris(triazolil)metano

Siguiendo las pautas marcadas para el desarrollo de esta tesis se ha incluido una breve revisión bibliográfica de aspectos relevantes de la química de piridacinas.

#### 4.2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES DE LAS PIRIDACINAS.

Las piridacinas (uno de los tipos de diacinas) son compuestos heterocíclicos aromáticos, con anillo de seis miembros, y con dos nitrógenos contiguos (Figura 4.5). La aromaticidad de este sistema es ligeramente inferior al de la piridina.<sup>6-8</sup>



**Figura 4.5**

Las diazinas, aunque poseen dos átomos de nitrógeno, son esencialmente monobásicas. De entre ellas, y como indican los pKa de los ácidos conjugados, la piridacina es la que de mayor basicidad (pKa = 2,3) [pirimidina (pKa = 1,3) y pirazina (pKa = 0,65)], pero en todas ésta es mucho menor que la de piridina (pKa = 5,2). Su momento dipolar es mayor que el de la pirimidina, mientras que el de la pirazina es nulo.<sup>6,8,9</sup>

La molécula de piridacina es plana, con un hexágono ligeramente distorsionado, y puede describirse como un híbrido entre las estructuras a y b, con una energía de resonancia de 33.5 kJ / mol.<sup>6</sup>



**Figura 4.6**

#### 4.2.1 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS.<sup>10-13</sup>

##### 4.2.1.1 <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN y UV.

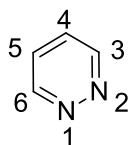


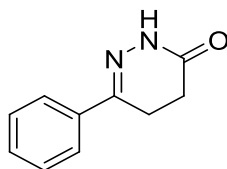
Figura 4.7

Los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN muestran similitudes con los de piridina:<sup>1</sup>

UV (C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> ) λ (nm)	<sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ) (ppm)	<sup>13</sup> C RMN (CD <sub>3</sub> OD) (ppm)
241 (3.02), 251(3.15)	H1 / H6: 9.17	C3 / C6: 153.0
340 (2.56)	H4 / H5: 7.52	C4 / C5: 130.3

Tabla 4.1

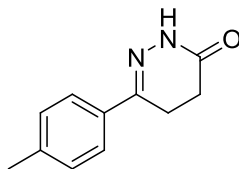
##### 4.2.1.2 IR, MS.<sup>7</sup>



R: (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1667(C=O), 3220 (NH), 1426(C=N).

MS (m/z): 174 (M<sup>+</sup>), 159, 147, 130, 115, 109.

Figura 4.8



IR:(KBr, cm<sup>-1</sup>):1658.8(C=O), 3217.4(NH),1510.8(C=N).

Figura 4.9

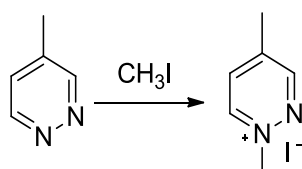
## 4.2.2 REACTIVIDAD.

### 4.2.2.1 Reacción con ácidos.

La piridazina es una base débil que forma sales con ácidos minerales. La protonación del segundo átomo de nitrógeno es muy difícil debido a la alta energía requerida para generar dos cargas positivas átomos adyacentes.<sup>14-18</sup>

### 4.2.2.2 Cuaternización:

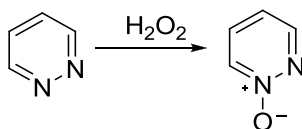
Las piridazinas reaccionan con haluros o sulfatos de alquilo dando sales de amonio cuaternario, aunque menos fácilmente que las piridinas.<sup>7</sup>



Esquema 4.3

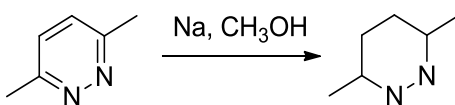
### 4.2.2.3 Reacciones con agentes oxidantes y reductores:

La piridazina también es bastante resistente al ataque de oxidantes, como por ejemplo peróxido de hidrógeno. Puede formar un N-óxido pero nunca un di-N-óxido.<sup>7</sup>



Esquema 4.4

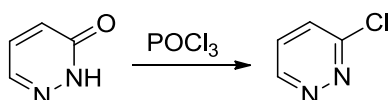
Las diazinas se reducen, fácil y completamente, con Na / CH<sub>3</sub>OH.<sup>7</sup>



Esquema 4.5

#### 4.2.2.4 Reacciones de sustitución electrófila.

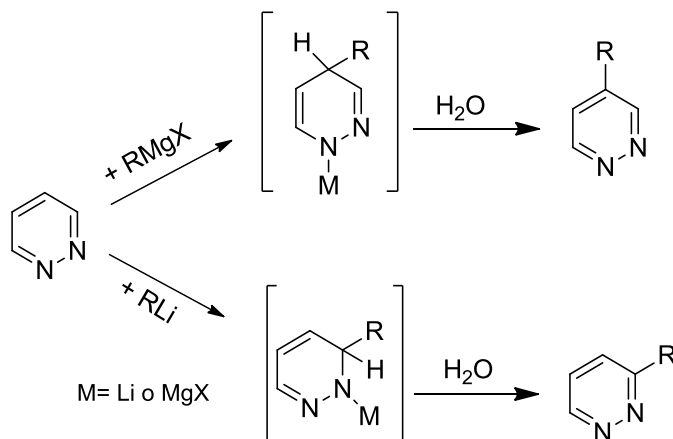
Las reacciones de sustitución electrófila aromática (SEAr) son difíciles de llevar a cabo incluso en presencia de grupos activadores. Los carbonos 3, 4, 5, y 6 son deficientes en electrones debido a los efectos inductivos de los átomos de nitrógeno. No se han encontrado reacciones de sulfonación o nitración sobre piridazinas, excepto en presencia de grupos activadores adecuados.<sup>8,19</sup>



Esquema 4.6

#### 4.2.2.5 Reacciones con nucleófilos.

Las reacciones con nucleófilos ocurren en C-4 (por ejemplo, con reactivos de Grignard), o C-3 (con reactivos de organolitio).<sup>7,20</sup>

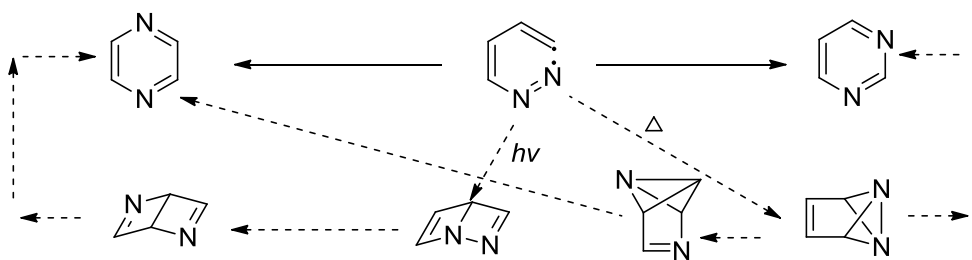


Esquema 4.7

Con reactivos menos nucleófilos la reacción requiere activación por N-cuaternización.

#### 4.2.2.6 Reacciones por vía térmica y fotoquímica.

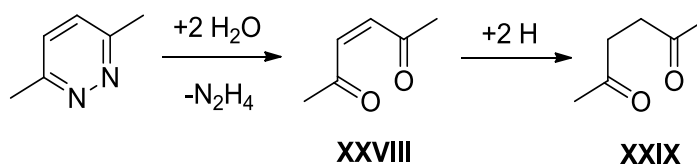
La piridacina se transforma en pirimidina por ser calentamiento a 300 °C,<sup>6,21-23</sup> mientras que da piracina por vía fotoquímica.



Esquema 4.8

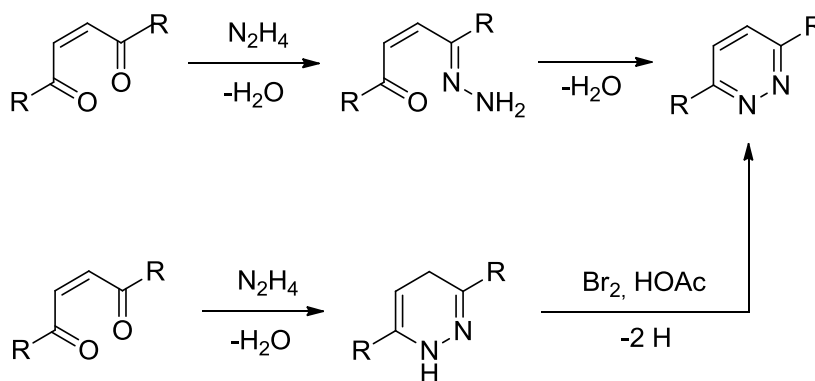
### 4.2.3 SÍNTESIS DE PIRIDACINAS.

La mayoría de síntesis de piridacinas se basan en reacciones de hidrazina con un 1,4-derivado apropiado.<sup>11-13,24-36</sup> Un simple planteamiento retrosintético conduce a sistemas 1,4-dicarbonílicos **XXVIII**, **XXIX** y a hidrazina:<sup>6</sup>

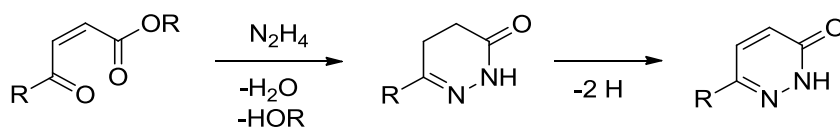


Esquema 4.9

(1) Ciclocondensación de compuestos de 1,4-dicarbonílicos β-insaturados con hidrazina y deshidrogenación de dihidropiridazinas con Br<sub>2</sub> en ácido acético glacial.<sup>6,8</sup>

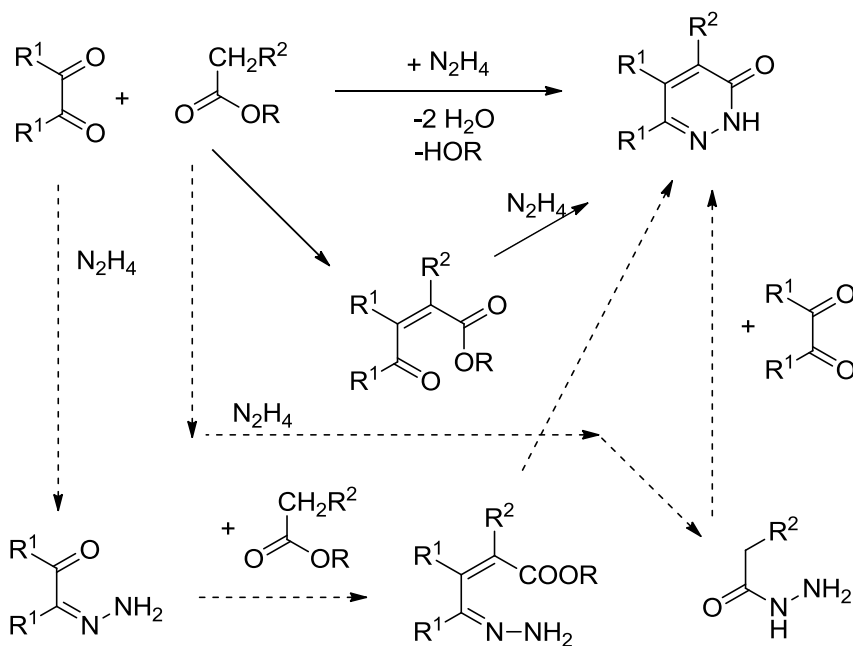


Esquema 4.10



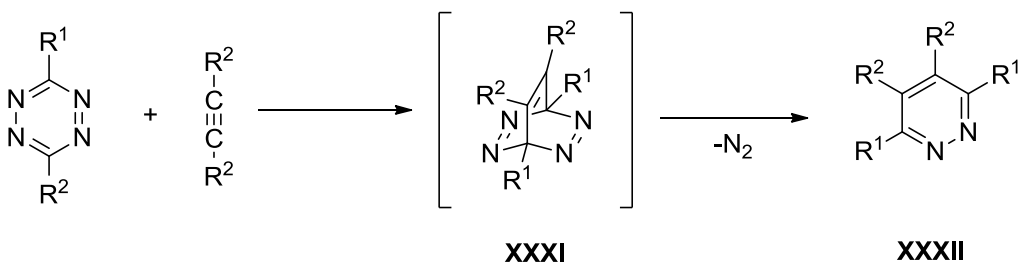
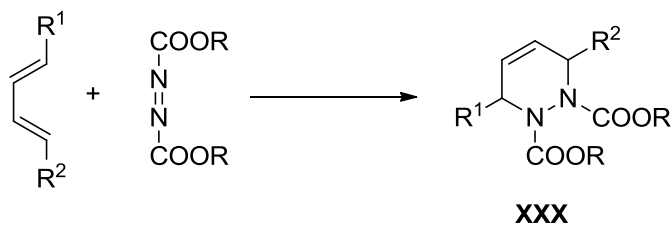
Esquema 4.11

2) Ciclocondensación de 1,2-dicetonas: <sup>6-8,17,35-40</sup>



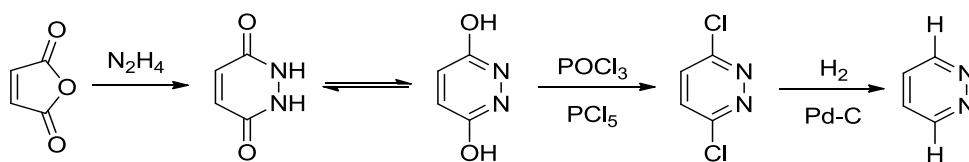
Esquema 4.12

(3) A través de cicloadiciones [4 + 2]:<sup>6-8</sup>



Esquema 4.13





Esquema 4.14

#### 4.2.4 APLICACIONES.

Ciertas piridazinonas poseen propiedades anti-inflamatorias y antioxidantes.<sup>41</sup> Además, un gran número de derivados de estas sustancias son utilizados como intermediarios sintéticos de agentes terapéuticos y agroquímicos,<sup>12,42</sup> antipiréticos, contra desórdenes neurológicos,<sup>38,43</sup> sustancias inhibidoras de la agregación plaquetaria,<sup>29,39,44,45</sup> cardiotónicos, antihipertensivos<sup>44,46-48</sup> e infarto de miocardio,<sup>49</sup> anticonvulsantes<sup>50,51</sup> antiasmáticos y antialérgicos bronquiales,<sup>52-54</sup> antidepresivos y ansiolíticos.<sup>40,55,56</sup>

Los derivados **XXXIII** y **XXXIV** presentan un importante potencial en el tratamiento de hepatitis A y C.<sup>57-65</sup>

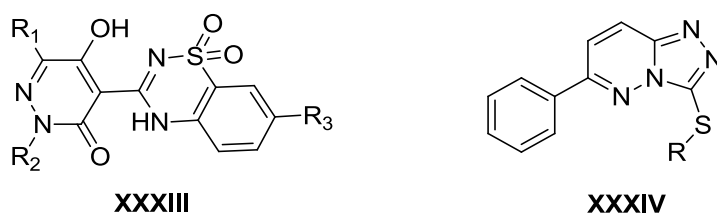


Figura 4.10

En dos estudios separados, las piridazinonas **XXXV** y **XXXVI** mostraron propiedades antivirales en cepas salvajes y mutantes del VIH.<sup>66,67</sup>

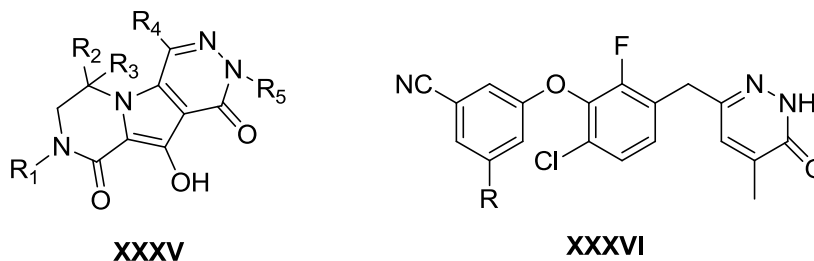


Figura 4.11

La fluoropiridazinonas **XXXVII** presenta utilidad como radiotrazador cardíaco:<sup>68</sup>

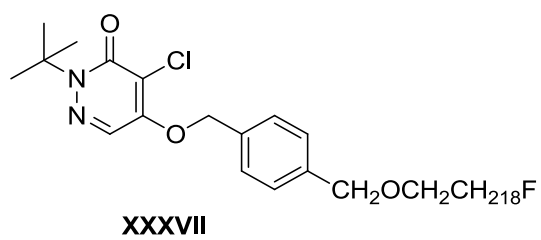
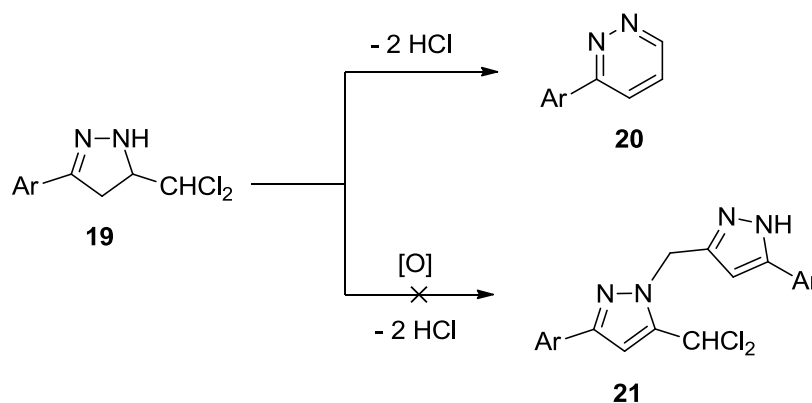


Figura 4.12

### 4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

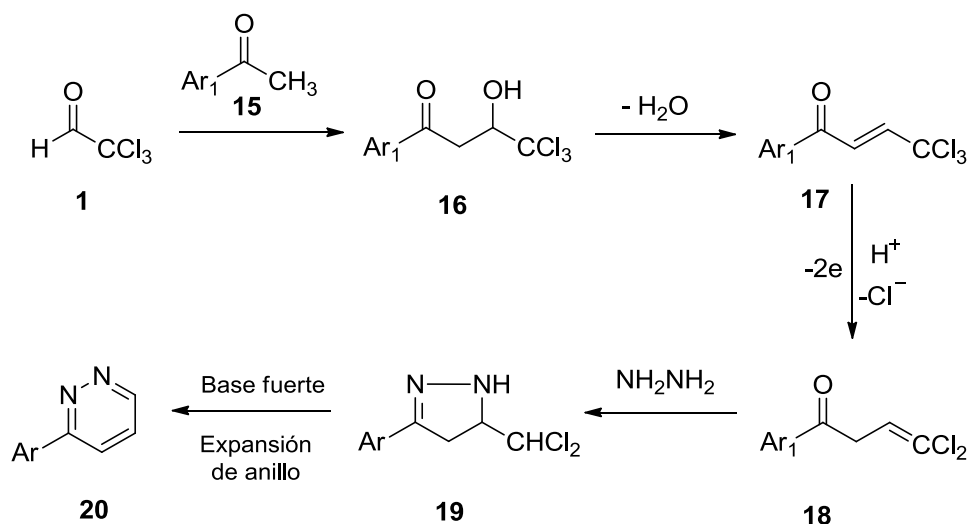
Tal como avanzábamos en la introducción de este capítulo, en el origen de este trabajo se encuentra la acusada similitud estructural entre 5-diclorometiltriazolinas y 5-diclorometilpirazolinas. Como en las primeras (triazolinas) se encontró que experimentaban conversiones directas triazolina  $\rightarrow$  triazina a través de interacciones internas nucleófilo-electrófilo que desembocaban en expansión de anillo, cabría preguntarse si las segundas (pirazolinas) podrían sufrir transformaciones pirazolina  $\rightarrow$  piridacina previamente desconocidas, como así se confirmó. Sin embargo, al estudiar el comportamiento frente a bases débiles no se encontró ninguna analogía, debido a la imposibilidad producirse una oxidación de pirazolina a pirazol ejercida por el oxígeno del aire, al contrario de lo observado en el caso de de triazolinas a triazoles. En el Esquema 4.15 se muestra una perspectiva de estos hechos.



**Esquema 4.15** Reactividad de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles.

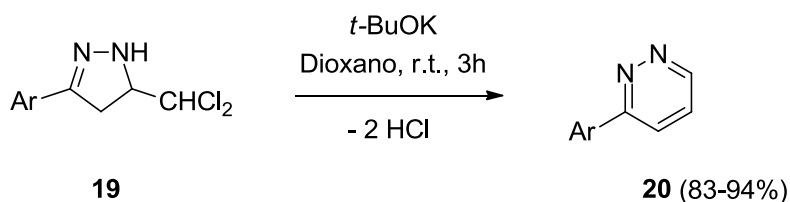
#### 4.3.1 CONVERSIÓN DE 5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS EN 3-ARILPIRIDACINAS.

En el Esquema 4.16 se muestra una perspectiva global del trabajo realizado. Mediante reacción entre cloral y acetofenonas se llega a cloralacetofenonas **16**, cuya deshidratación conduce a las correspondientes tricloroetilidénacetofenonas **17**. La reducción catódica de estos compuestos los transforma en diclorovinilacetofenonas **18**, que al ser tratadas con hidracina dan lugar a 5-diclorometilpirazolinas **19**. Finalmente, la acción de una base fuerte, como terc-butóxido potásico, sobre los compuestos **19** los convierte en 3-arilpiridacinas **20**, en un proceso donde la actividad electrófila del grupo diclorometilo juega un papel fundamental.



Esquema 4.16 Síntesis de 3-arylpiradacinas 20.

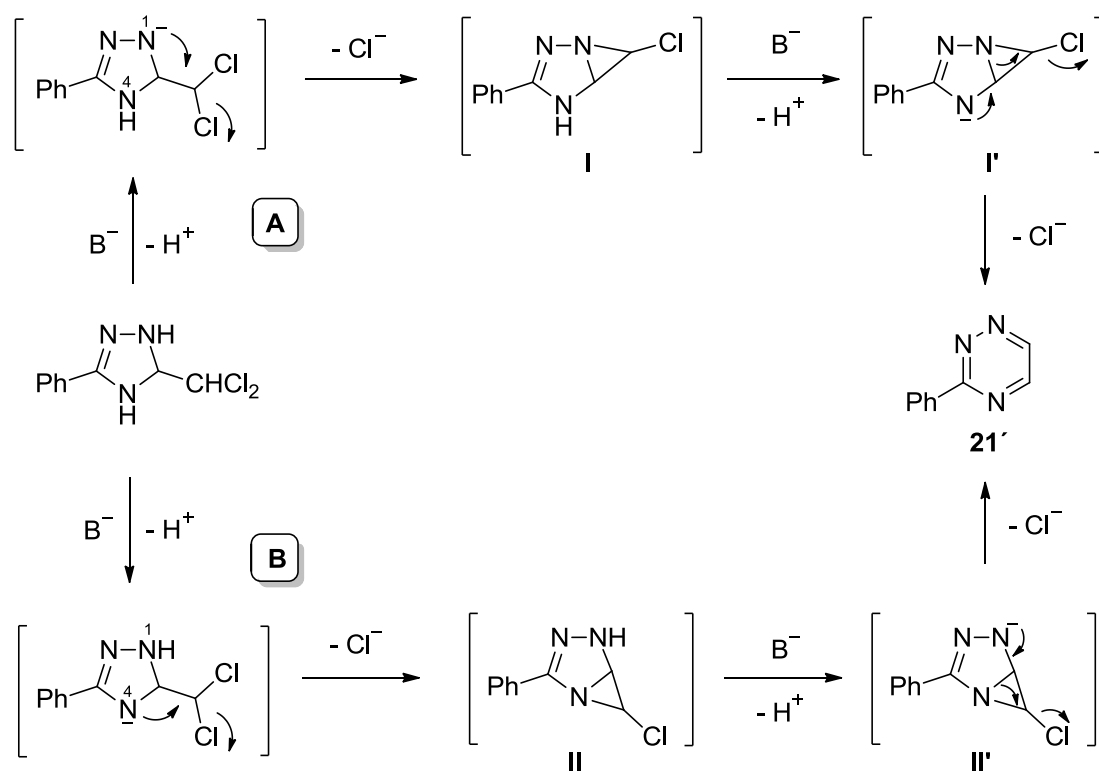
La generalidad este proceso de reagrupamiento con expansión de anillo fue corroborada al tratar una serie de pirazolinás (**19a-h**) con *tert*-butóxido potásico (Esquema 4.17), constatándose la formación de las correspondientes 3-arylpiridazinas **20a-h** con rendimientos elevados y en algunos casos casi cuantitativos (83 - 94%, Rdto. promedio = 87.8%).



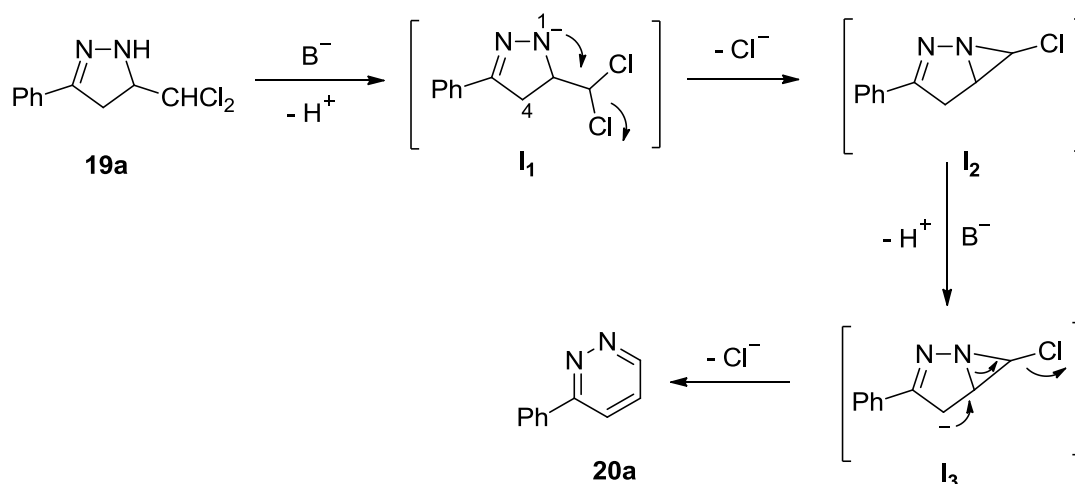
Clave	Ar	Rdto. (%)
20a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
20b	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
20c	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
20d	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
20e	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94
20f	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	83
20g	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
20h	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86

Esquema 4.17 3-Arilypiridazinas 20 a-h y rendimientos obtenidos.

Una vez caracterizados fehacientemente los productos de reacción **20**, resulta lógico atribuir ambos procesos de expansión de anillo (1,2,4-triazol  $\rightarrow$  1,2,4-triazina)<sup>69</sup> y (pirazolina  $\rightarrow$  piridazina) a mecanismos similares. En el Esquema 4.18 se contemplan las dos posibles vías de formación de la triazina **21'**. Evidentemente, en un mecanismo paralelo conduciendo a 3-arilpiridazinas (Esquema 4.19), habría que descartar la *ruta B*, ya que la acidez del enlace C4-H debería ser considerablemente menor que la del N1-H. No obstante, y como se expondrá seguidamente, decidimos analizar esta cuestión ayudándonos de cálculos computacionales DFT.



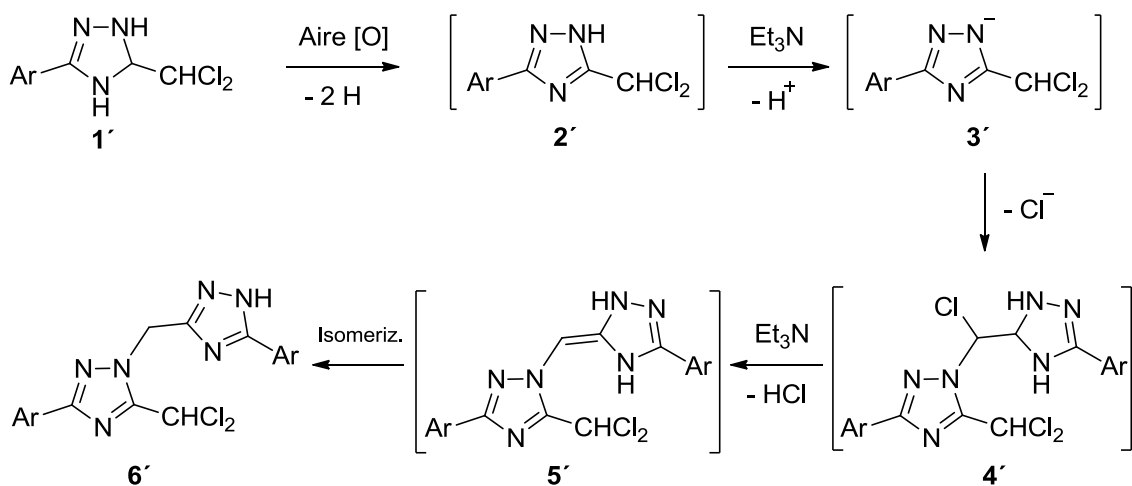
**Esquema 4.18** Mecanismos propuestos para la expansión de anillo en 5-diclorometil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolinas.



**Esquema 4.19** Mecanismo propuesto para la expansión de anillo en 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas.

Respecto a esta transformación (Esquema 4.19) los hechos experimentales, junto con los resultados de cálculos teóricos computacionales, son consistentes con que la reacción de **19a** con una base fuerte, primeramente desencadene una desprotonación para dar un intermedio carbaniónico **I<sub>1</sub>**, continuándole un ataque nucleófilo interno sobre el grupo diclorometilo para dar el intermedio cíclico **I<sub>2</sub>** altamente tensionado. A continuación éste desprotonaría para dar el intermedio aniónico **I<sub>3</sub>**, igualmente tensionado, que finalmente evolucionaría hacia la correspondiente 3-arylpiridacina **20a** según un proceso que globalmente implica: eliminación de anión cloruro y relajación de tensión angular asociada a expansión de anillo y aromatización.

Hasta este punto se ha demostrado una coherencia formal y mecanística entre el comportamiento de diclorometilpirazolinas y diclorometiltriazolinas frente a bases fuertes. Puesto que ya teníamos constancia de que dichas triazolinas en presencia de trietilamina conducen a productos de naturaleza totalmente diferente, tal como se ilustra en el Esquema 4.20, decidimos seguir ahondando en el estudio comparativo frente a bases débiles.



**Esquema 4.20** Mecanismo propuesto para la formación de 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles **6'**.

Según dicho esquema, la triazolina **1'** sería oxidada por oxígeno atmosférico para dar el triazol **2'**. Al contrario que **1'** (sólo atacable por bases fuertes), **2'** sería lo suficientemente ácido para ser desprotonado por trietilamina y dar el anión **3'**, que atacaría al grupo diclorometilo de una molécula precursora **1'** para formar el intermedio **4'**. Finalmente, **4'** evolucionaría mediante eliminación de cloruro de hidrógeno a otro intermedio **5'**, cuya isomerización llevaría al producto **6'** con ambos anillos aromáticos y por lo tanto más estable. Un aspecto clave de esta transformación 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.<sup>69</sup>

Por otro lado, el tratamiento de los compuestos **19** con trietilamina (Esquema 4.21), de resultar análogo al de **1'**, comenzaría por la oxidación a pirazol **I<sub>4</sub>**, el cual tendría que ser lo suficientemente ácido para ser desprotonado por trietilamina y dar el anión **I<sub>5</sub>**. Éste atacaría al grupo diclorometilo de **19** para formar el intermedio **I<sub>6</sub>** que finalmente evolucionaría mediante eliminación de cloruro de hidrógeno a otro intermedio **I<sub>7</sub>**, cuya isomerización llevaría al producto más estable **21**.



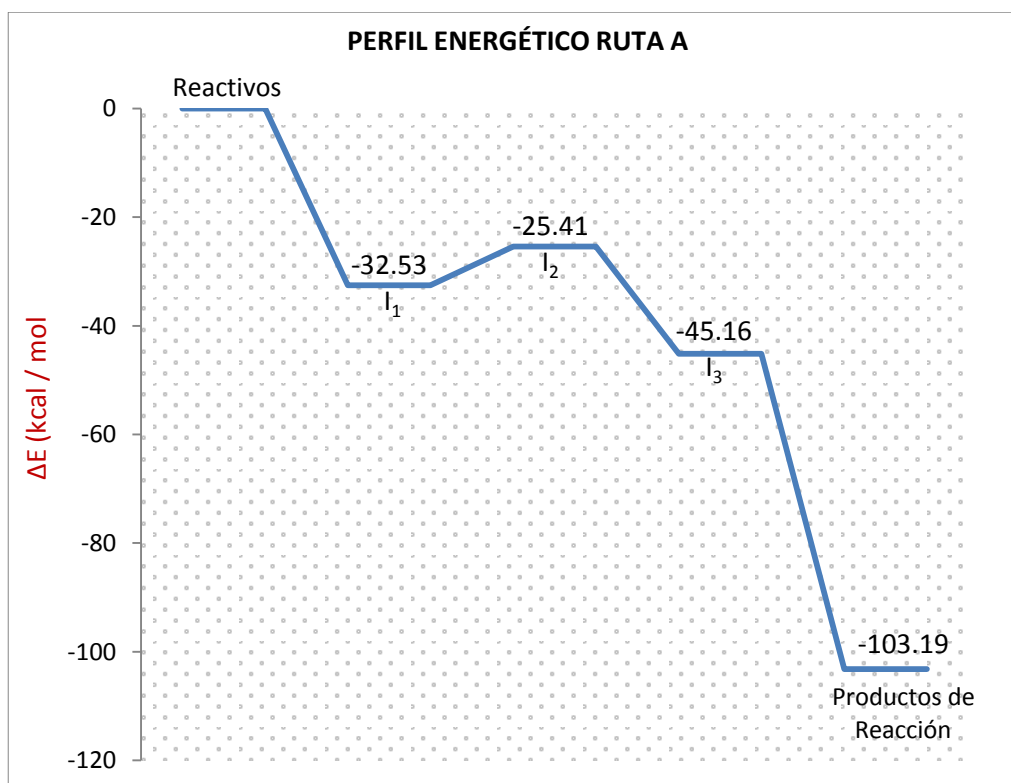


entre triazinas y triazoles; (b) facilidad de oxidación de triazolinas por el oxígeno del aire; y (c) una disposición 1,3 adecuada entre grupos N-H endocíclicos y un grupo diclorometilo exocíclico para generar intermedios bicíclicos altamente tensionados capaces de relajar su energía por expansión de anillo y aromatización. Sin embargo, las pirazolinas **19**, no pudiendo experimentar una oxidación bajo las mismas condiciones, sólo son transformables en piridacinas.

#### 4.4 ESTUDIO COMPUTACIONAL.

##### 4.4.1 EXPANSIÓN DE ANILLO DE PIRAZOLINAS A PIRIDACINAS.

Respecto a la transformación de **19a** en **20a**, la estequiometría de la reacción global viene dada por:  $19a + 2B^- \rightarrow 20a + 2BH + 2Cl^-$  donde  $B^-$  representa la base fuerte. Tal como se ha discutido con anterioridad, el mecanismo propuesto para esta transformación consta de cuatro etapas (Esquema 4.19), y la Figura 4.13 muestra una gráfica que ilustra de forma resumida las principales conclusiones respecto al estudio computacional de las diferentes etapas. Por simplicidad, el balance de energía se presenta como  $\Delta E$ , y siempre se refiere a los reactivos de partida.



**Figura 4.13** Perfil de energía de la transformación global  $19a + 2B^- \rightarrow 20a + 2BH + 2Cl^-$  a través de sus diferentes etapas.  $\Delta E$  = energía relativa (kcal / mol) respecto a los reactivos de partida. Sólo se muestran las especies más representativas.

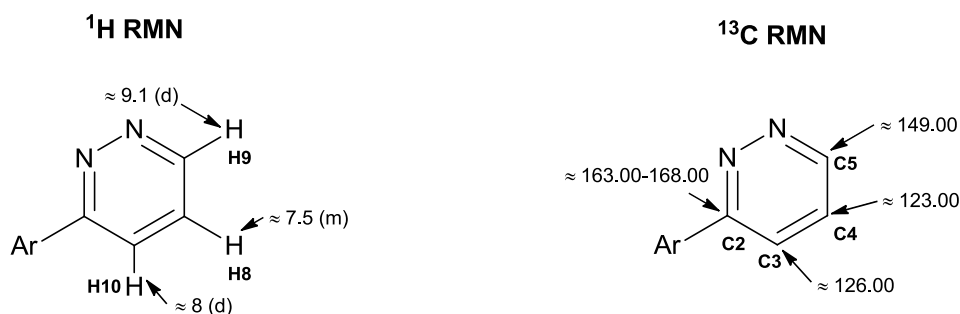
El valor calculado de  $\Delta E$  para la transformación global es  $-103.19$  kcal / mol, mientras que para la conversión análoga, de triazolina a triazina, es de  $-105.4$  kcal / mol, evidenciando que en ambos casos la reacción es termodinámicamente muy favorable.

#### 4.5 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

##### 4.5.1 PROPIEDAS ESPECTROSCÓPICAS DE 3-ARILPIRIDACINAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 3-arilpiridacinas **20a-h** es característica la aparición de un doblete, localizado alrededor  $\delta = 8$  ppm, correspondiente al hidrógeno aromático **H10** y otro doblete alrededor de  $\delta = 9.1$  ppm correspondiente al hidrógeno aromático **H9**. Alrededor de  $\delta = 6.89$  ppm aparece, por lo general, un doblete correspondiente al hidrógeno aromático **H8**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 4.14).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia tres señales:  $\delta = 123$ ,  $\delta = 126$  y  $\delta = 149$ , correspondientes a los carbonos **C3**, **C4** y **C5** respectivamente. Sobre  $\delta = 163.00$  ppm y  $\delta = 168.00$  aparece una señal correspondiente a  $\text{C}=\text{N}$  **C2**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 4.14).



Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-F- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2-Ph- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Ph- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$

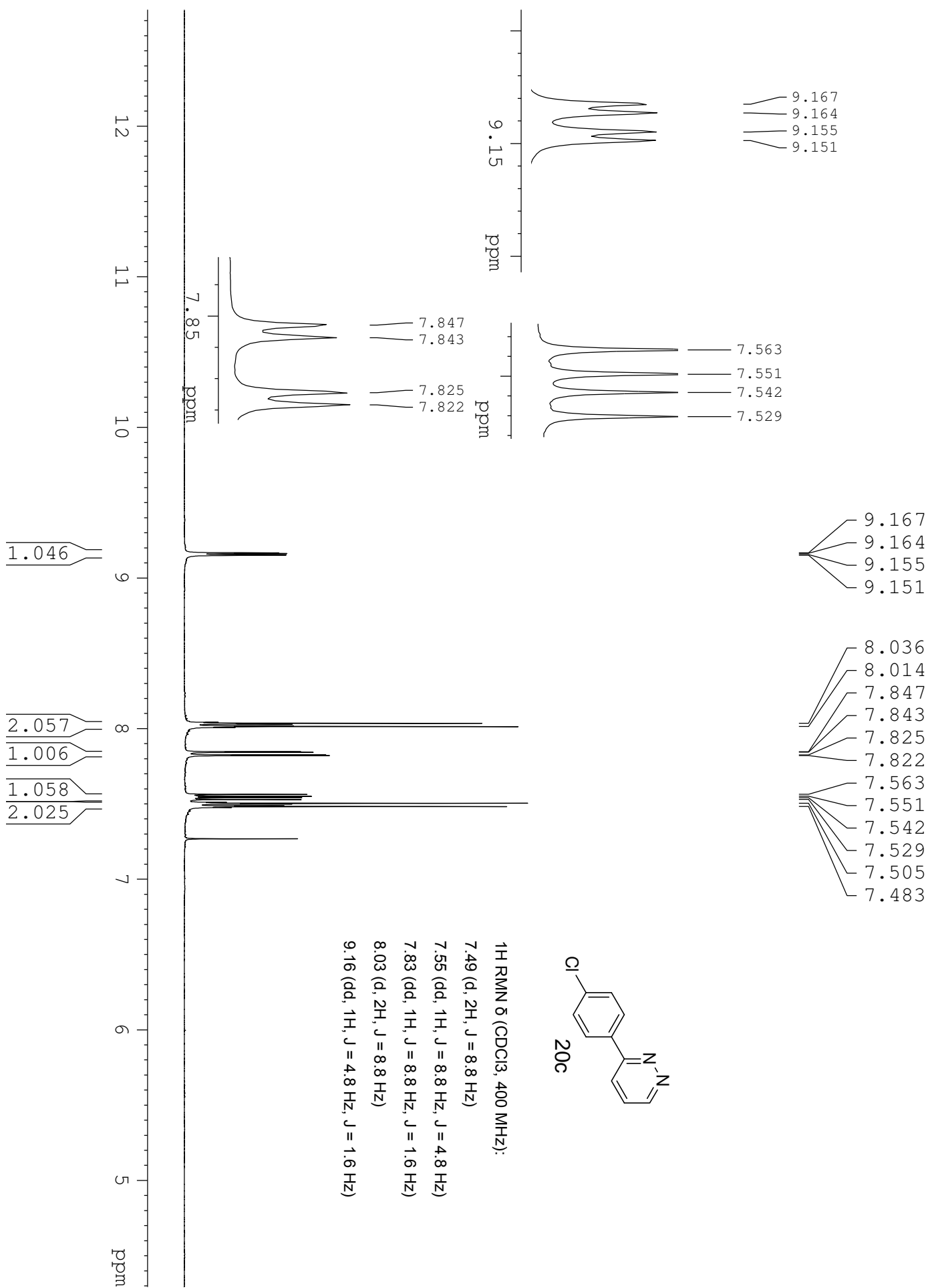
Figura 4.14 Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **20a-h**.

En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(M+H)^+$ , cuyo el perfil isotópico concuerda con el esperado.

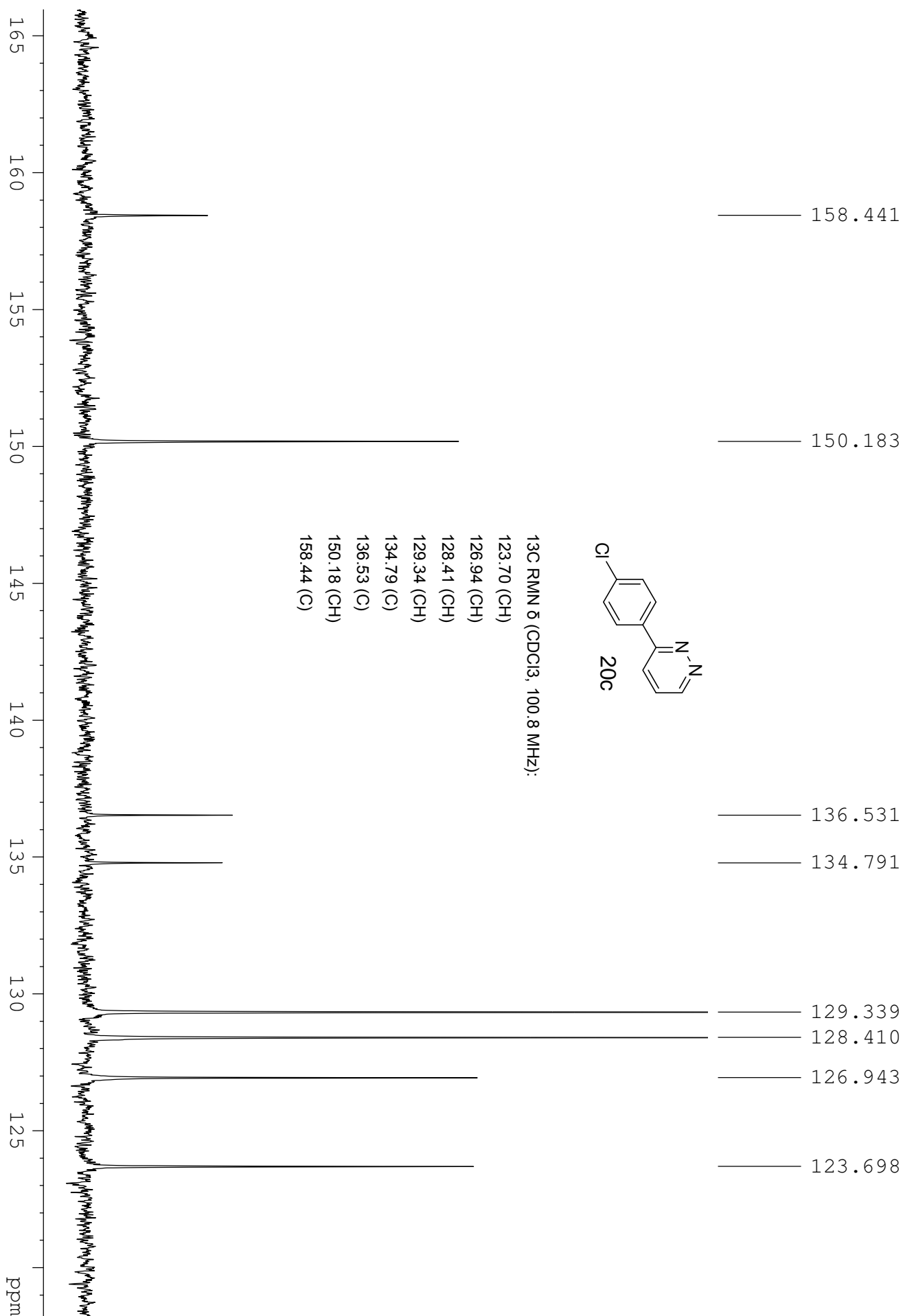
En los espectros IR se observan las bandas características de los grupos C=N en el rango  $1523 - 1608 \text{ cm}^{-1}$ . Además, aparecen las bandas típicas de C=C entre  $1600$  y  $1475 \text{ cm}^{-1}$ .

La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos 20a-g se incluye en el apartado 4.7. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 3-(4-clorofenil)piridacina **20c**.

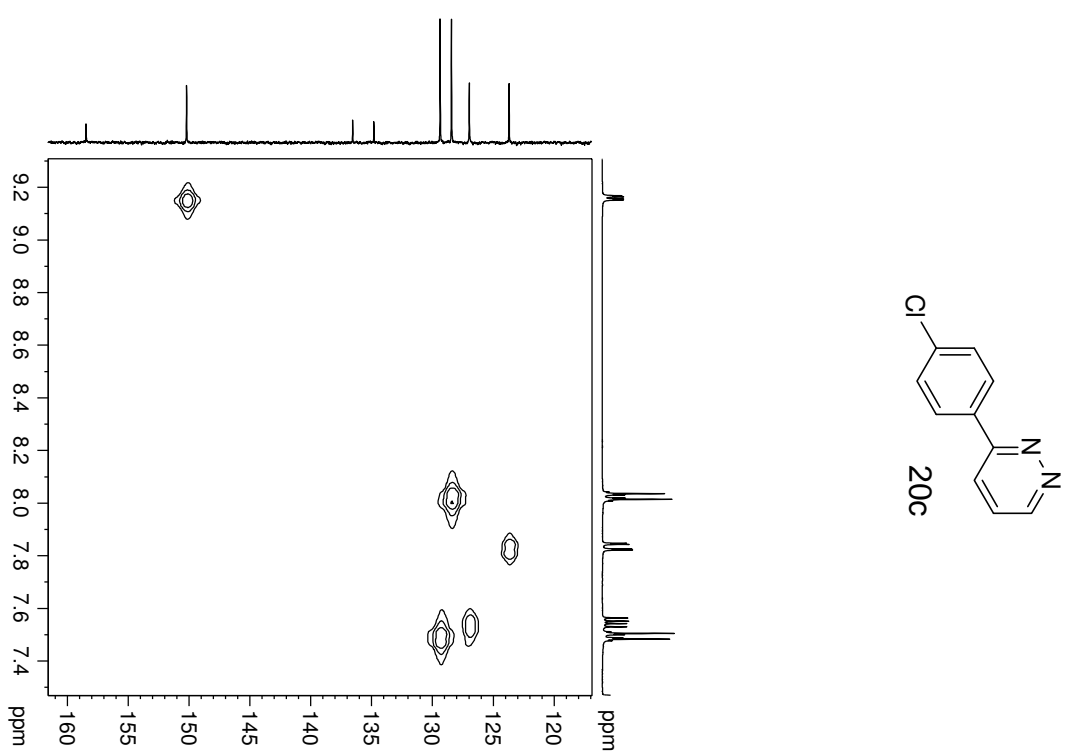
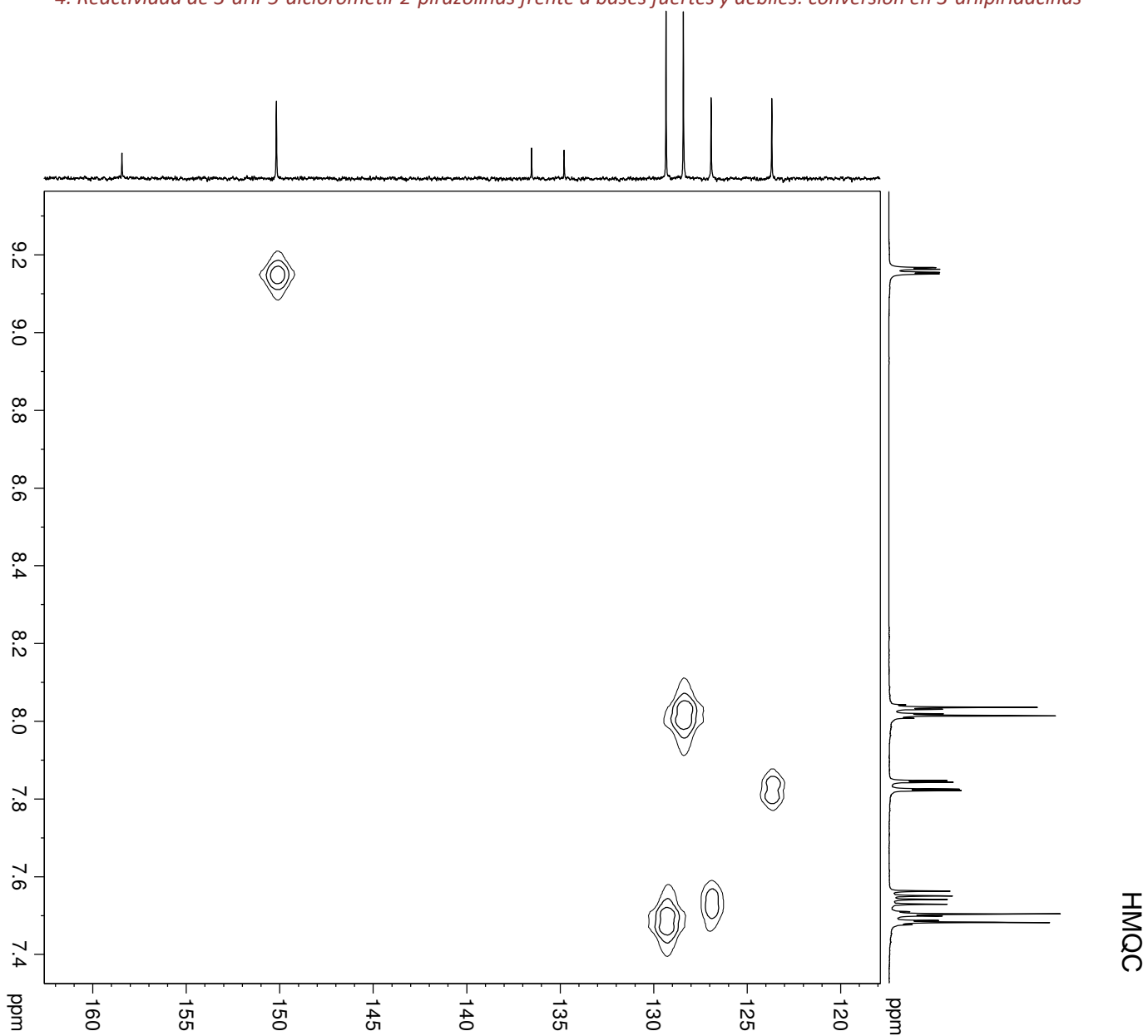
4. Reactividad de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinás frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arilpiridacinas



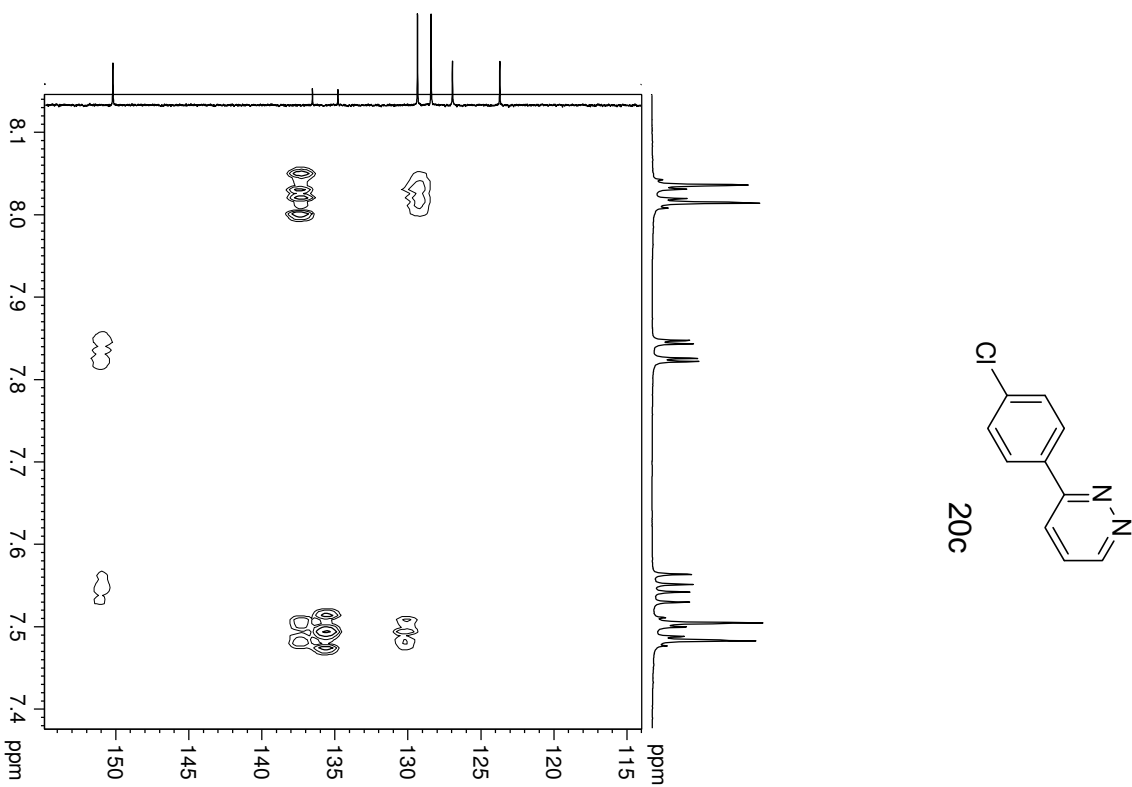
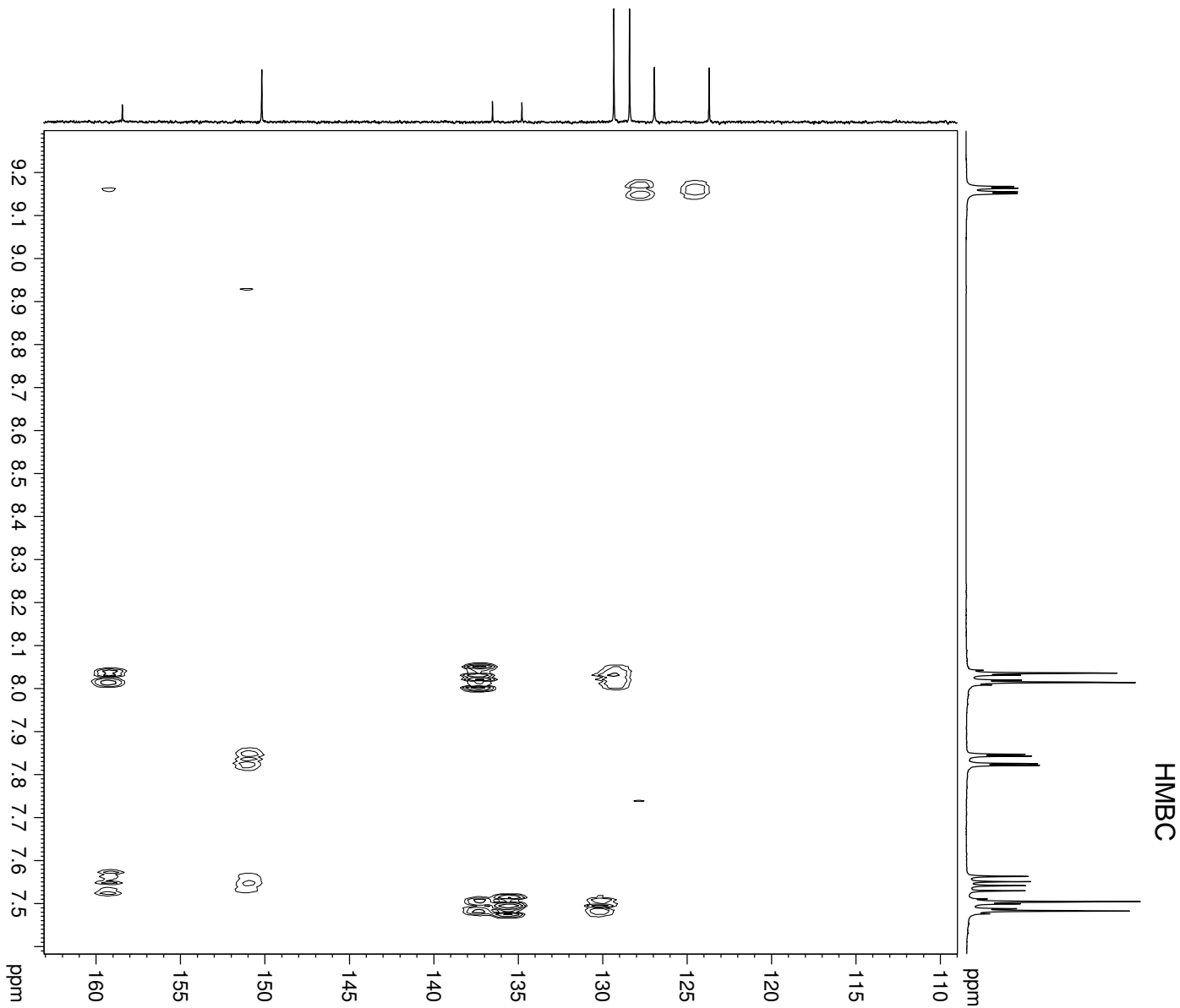
4. Reactividad de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arilpiridacinas



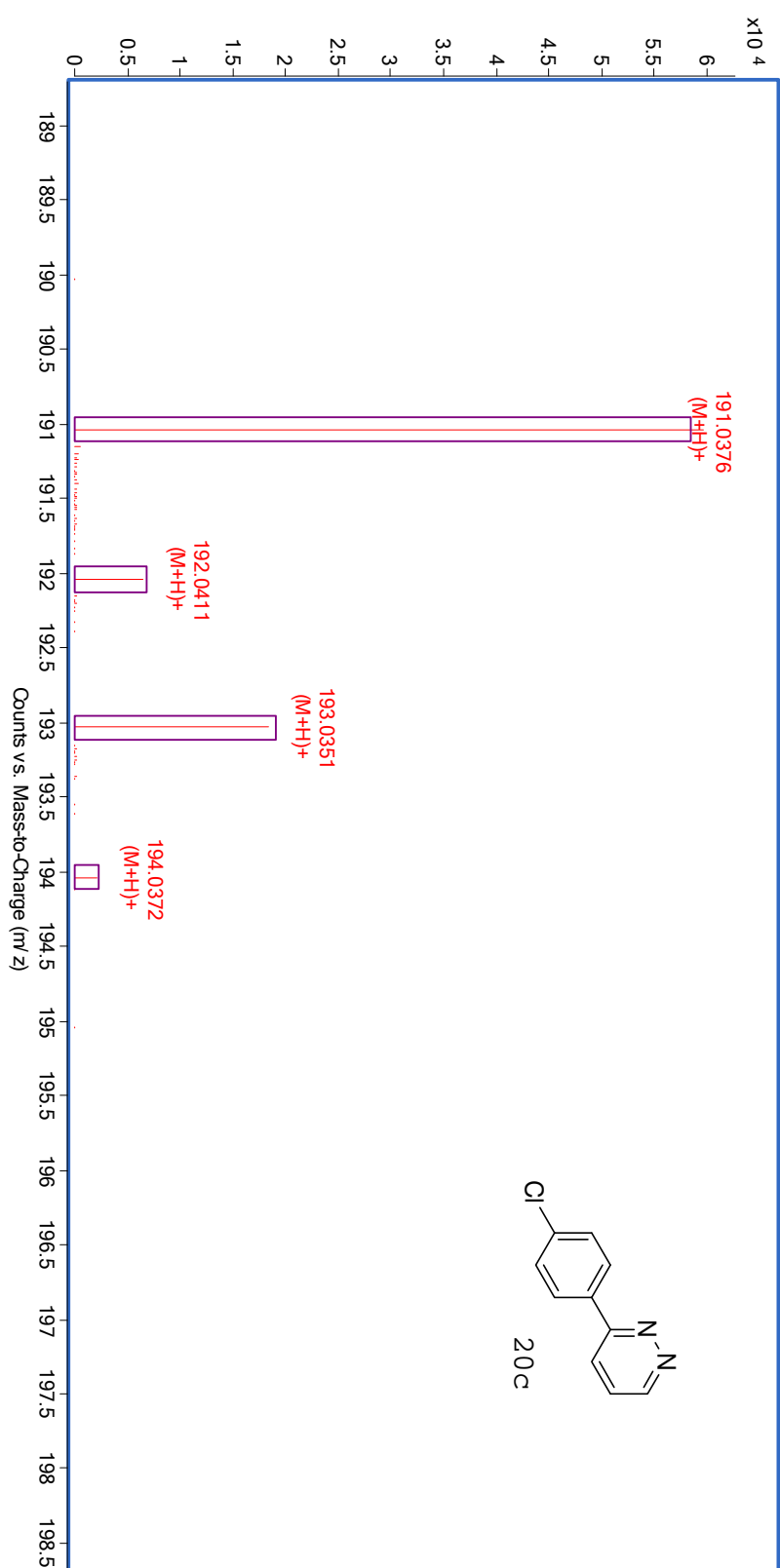
4. Reactividad de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arylpiridacinas



4. Reactividad de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arilpiridacinas

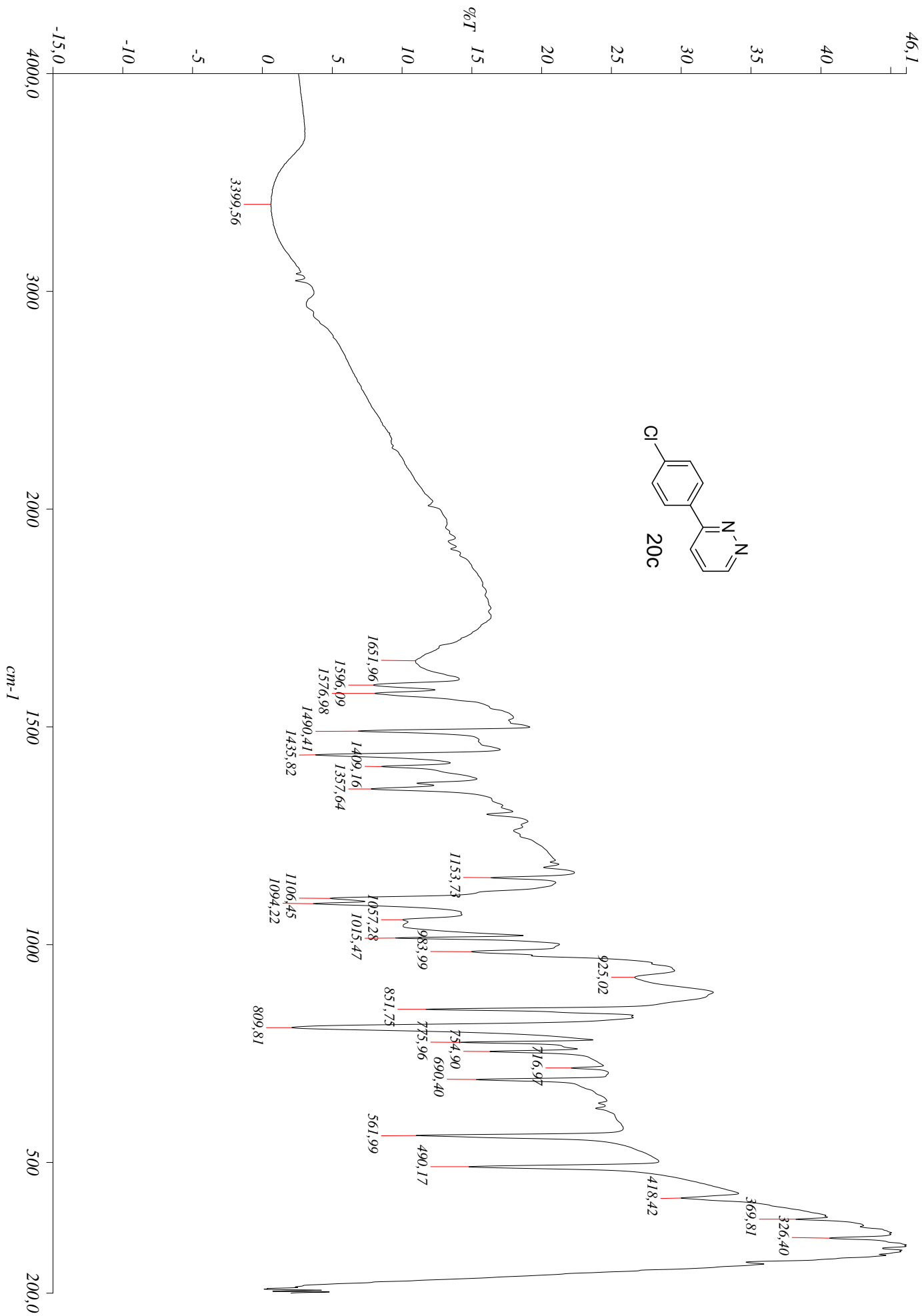


4. Reactividad de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arylpiridacinas





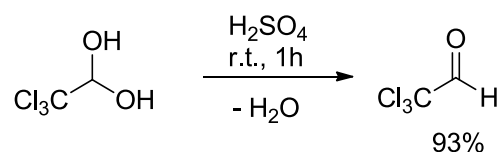
4. Reactividad de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles: conversión en 3-arylpiridacinas



## 4.6 EXPERIMENTAL.

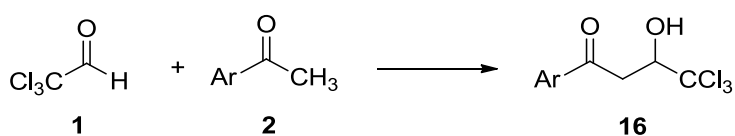
### 4.6.1 PREPARACIÓN DE 2,2,2-TRICLORO-1-HIDROXIETILACETOFENONAS.

El cloral anhidro se ha preparado por deshidratación de hidrato de cloral (Esquema 4.23). Aunque la utilización de la forma hidratada del cloral sea más simple desde el punto de vista práctico, se optó por usar cloral anhidro, pues los rendimientos eran más elevados.



Esquema 4.23

En un matraz (100 mL) provisto de condensador para reflujo y tubo de desprendimiento de gases relleno de cloruro cálcico, se adiciona la correspondiente acetofenona **2** (0.06 mol), cloral anhidro **1** (0.09 mol) y ácido acético glacial (5 mL). A continuación la mezcla se hierve a reflujo durante 20 - 48 horas. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (gel de sílice - acetato de etilo / éter de petróleo en relación 1:9). Se observa que, independientemente de la relación en que se encuentren los reactantes, la conversión no es completa, evidenciando que se llega a una situación de equilibrio (Esquema 4.24).



Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>16a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>16b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
<b>16c</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
<b>16d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>16e</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>16f</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	80
<b>16g</b>	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89
<b>16h</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72

Esquema 4.24

#### 4.6.1.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **16a-h** preparados (Figura 4.15):

- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethylacetofenona (**16a**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-metilacetofenona (**16b**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-cloroacetofenona (**16c**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-fluoroacetofenona (**16d**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-metoxiacetofenona (**16e**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-2'-acetonaftona (**16f**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-fenilacetofenona (**16g**)
- 2,2,2-Tricloro-1-hidroxiethyl-4'-bromoacetofenona (**16h**)

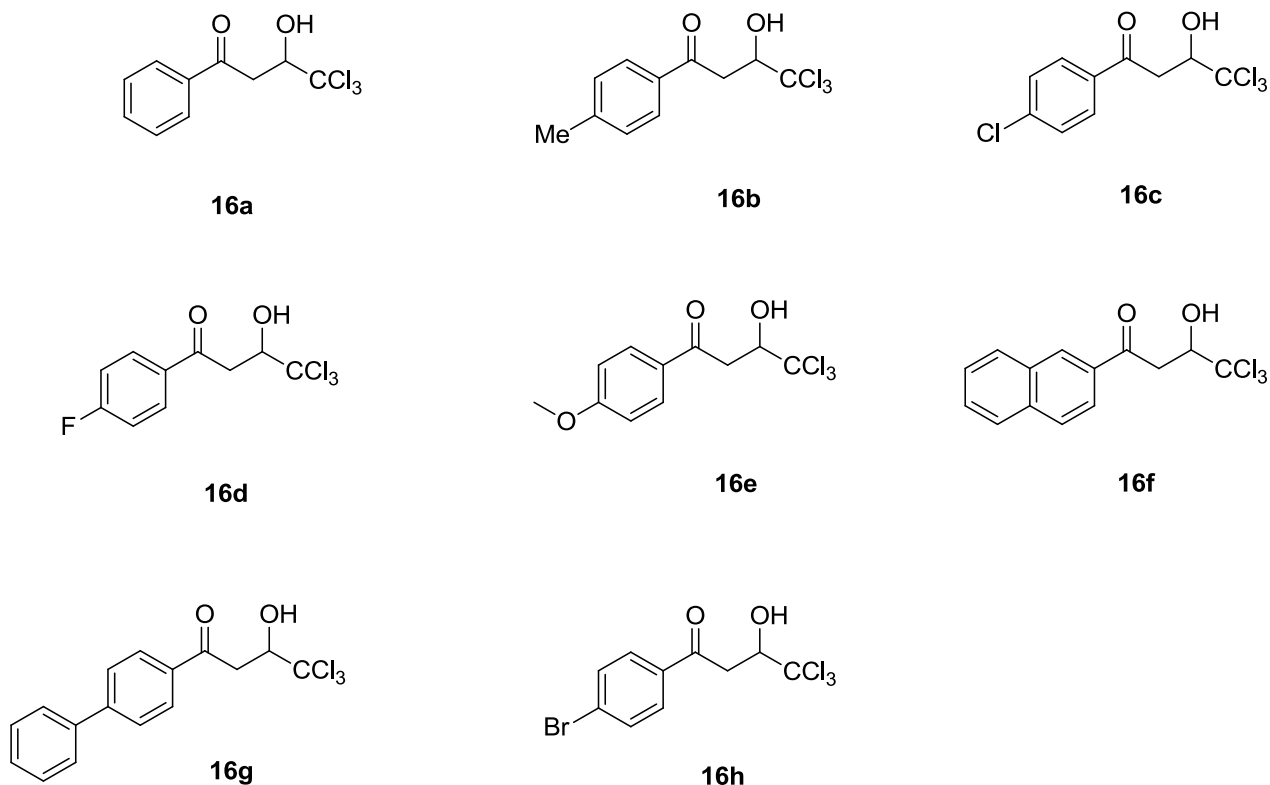
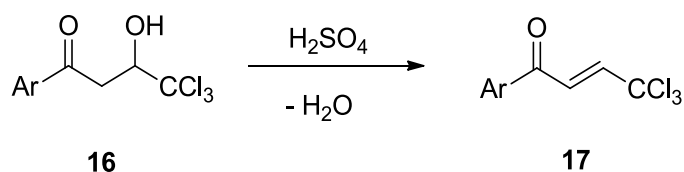


Figura 4.15 2,2,2-tricloro-1-hidroxiethylacetofenonas **16a-h** preparadas.

#### 4.6.2 PREPARACIÓN DE 2,2,2-TRICLOROETILIDENACETOFENONAS.

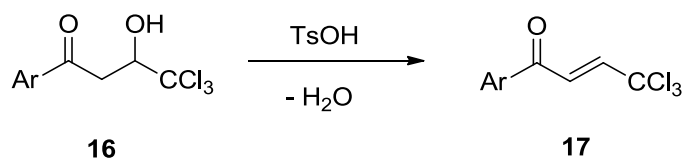
En un matraz de una boca (250 ml), se agrega la correspondiente 2,2,2-tricloro-1-hidroxiacetofenona (**16a**, **16c**, **16d**, **16h**) (35 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (100 ml). La mezcla se mantiene en agitación, a temperatura ambiente, durante 2 horas. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (gel de sílice - acetato de etilo / éter de petróleo en relación 1:9). Transcurrido dicho tiempo, la mezcla se vierte sobre agua / hielo (400 mL), precipitando un sólido amarillo pálido que se recoge por filtración y se seca por succión. El sólido resultante se cristaliza en etanol excepto en el caso del derivado fluorado **17d**, para el que se emplea hexano.



Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>17a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>17c</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75
<b>17d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>17h</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84

Esquema 4.25

Por otro lado, en un matraz de dos bocas (250 ml), provisto de termómetro y separador DeanStark, se disuelve la correspondiente 2,2,2-tricloro-1-hidroxiacetofenona **17b**, **17e**, **17f** y **17g** (33 mmol) en tolueno (300 ml). Se adiciona ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (17 mmol) y la mezcla se hierve a reflujo durante un período que varía entre 3 y 7 días. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (gel de sílice - acetato de etilo / éter de petróleo en relación 1:9). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se disuelve en cloroformo, que se lava sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y finalmente con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, y el residuo sólido se cristaliza en etanol (Esquema 4.26).



Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>17b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74
<b>17e</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>17f</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	80
<b>17g</b>	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89

Esquema 4.26

#### 4.6.2.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **17a-h** preparados (Figura 4.16):

- 2,2,2-Tricloroetilidenacetofenona (**17a**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-metilacetofenona (**17b**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-cloroacetofenona (**17c**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-fluoroacetofenona (**17d**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-metoxiacetofenona (**17e**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-2'-acetonaftona (**17f**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-fenilacetofenona (**17g**)
- 2,2,2-Tricloroetiliden-4'-bromoacetofenona (**17h**)

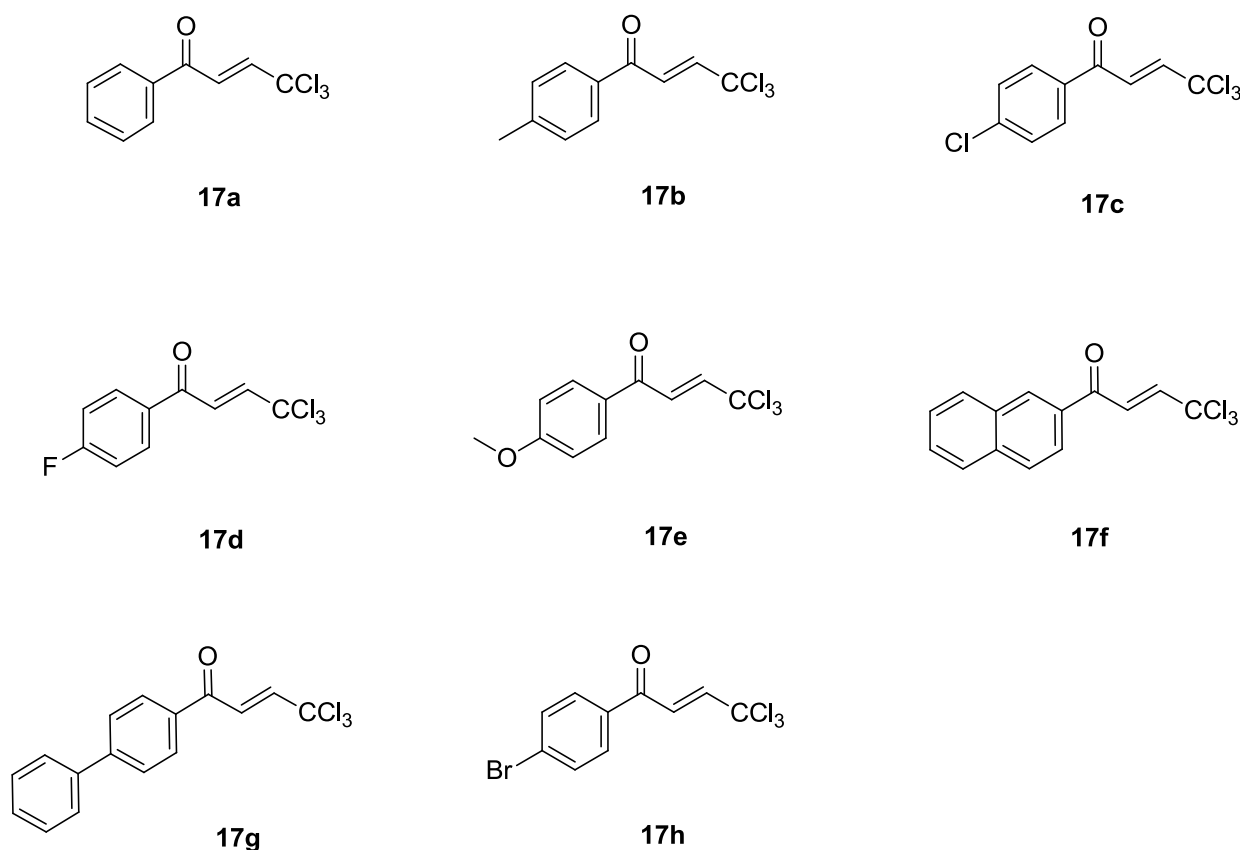


Figura 4.16 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **17a-h** preparadas.

#### 4.6.3 PREPARACIÓN DE 2,2-DICLOROVINILACETOFENONAS POR REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 2,2,2-TRICLOROETILIDENACETOFENONAS.

Las electrólisis a escala preparativa se han realizado en célula termostatada con separación de los compartimentos anódico y catódico mediante un diafragma de vidrio poroso y provista de agitación magnética. Como fuente de corriente se ha utilizado un potencióstato (200V x 1A) al que se le acopla 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 ha utilizado 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 4.17 se muestra un esquema del montaje utilizado.

Célula	compartimentos separados
Temperatura	15 °C
Electrodo de trabajo	pozo de mercurio

Contraelectrodo	Pt
Electrodo de referencia	calomelanos saturado
Disolvente	acetonitrilo / ácido acético glacial
Electrolito	Perclorato de litio

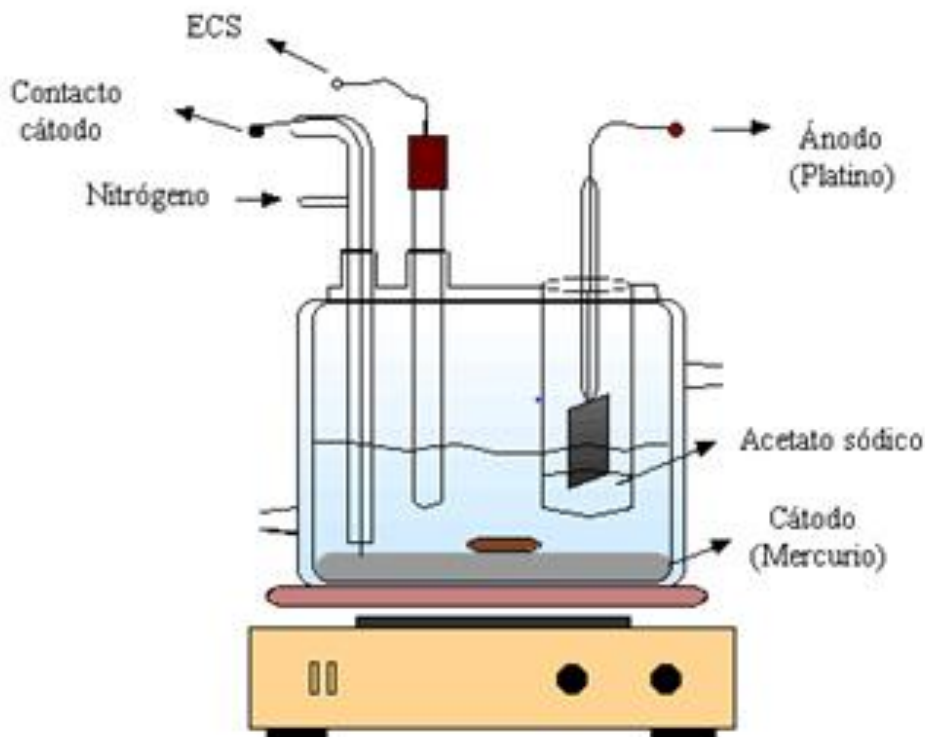


Figura 4.17

La división de compartimentos conlleva que durante la electrólisis el anolito vaya adquiriendo una acidez creciente. Dada la naturaleza del electrolito ( $\text{LiClO}_4$ ), se ha procurado evitar cualquier acumulación de ácido perclórico en el compartimento anódico, ya que éste podría reaccionar violentamente con la materia orgánica; para ello se dispone un lecho de acetato sódico anhidro en el separador.

Las reducciones se han efectuado en una disolución de perclorato de litio (3.5 g) y ácido acético glacial (10 mL) en acetonitrilo (60 mL). Aproximadamente 40 y 15 mL de esta disolución se adicionan a los compartimentos catódico y anódico respectivamente. Se agrega 1g de acetato sódico al compartimento anódico y se degasea la disolución del catolito con una corriente de nitrógeno seco.

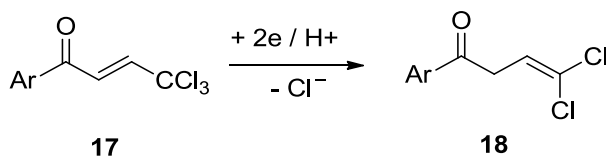
Se adiciona la correspondiente 2,2,2-tricloroetilidenacetofenona **16** (5 mmol) al compartimento catódico y se ajusta el potencial entre -0.15 y -0.80 V. vs E.C.S., iniciándose el paso de corriente eléctrica con una intensidad inicial de 200 - 240 mA (Tabla 4.2).

	17a	17b	17c	17d	17e	17f	17g	17h
E(V)	-0.15	-0.72	-0.25	-0.50	-0.47	-0.60	-0.30	-0.30
I(mA)	220	200	200	200	210	200	240	240

**Tabla 4.2** Potenciales catódicos aplicados\* e intensidades iniciales de corriente en las electrólisis de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas. \* Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad entre 200-240 mA.

La reacción se da por concluida al llegar a una intensidad residual de 10 - 15 mA. En todos los casos las disoluciones son inicialmente transparentes, enturbiándose gradualmente debido a la precipitación de cloruro de litio que se mantiene en suspensión. La carga consumida corresponde a 2 F / mol en todos los casos.

Al finalizar la electrólisis se recoge el catolito, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el residuo se vierte sobre agua fría, precipitando un sólido, generalmente amarillo pálido, que se recoge por filtración y se cristaliza con el disolvente apropiado.



Clave	Ar	Rdto. (%)
18a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
18b	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98
18c	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	97
18d	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
18e	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
18f	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	96
18g	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95
18h	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98

**Esquema 4.27**



#### 4.6.3.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **18a-h** preparadas (Figura 4.18):

- 2,2-Diclorovinilacetofenona (**18a**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-metilacetofenona (**18b**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-cloroacetofenona (**18c**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-fluoroacetofenona (**18d**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-metoxiacetofenona (**18e**)
- 2,2-Diclorovinil-2'-acetonaftona (**18f**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-fenilacetofenona (**18g**)
- 2,2-Diclorovinil-4'-bromoacetofenona (**18h**)

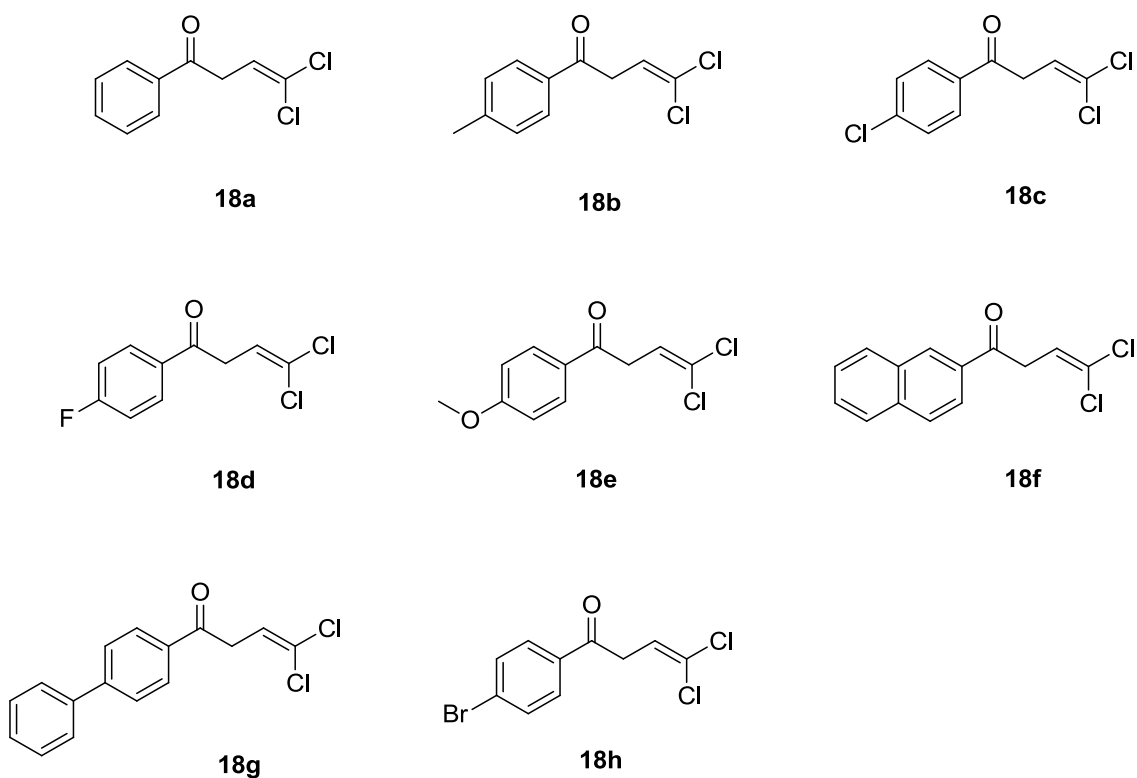
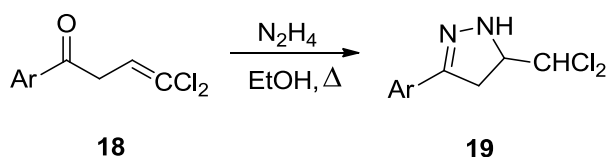


Figura 4.18 2,2-Diclorovinilacetofenonas **18a-h** preparadas.

## 4.6.4 PREPARACIÓN DE 3-ARIL-5-DICLOROMETIL-2-PIRAZOLINAS.

En un matraz de dos bocas (50 mL) provisto de agitación magnética, refrigerante y embudo de adición compensada, se agrega la 2,2-diclorovinilacetofenona **18** apropiada (2 mmol) y etanol (7 ml). A continuación se adiciona una disolución de hidrato de hidracina 55% (2.4 mmol) en etanol (7 mL). La mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante 10 minutos. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (gel de sílice - acetato de etilo / éter de petróleo en relación 1:9). Finalmente se enfría a -18 °C, precipitando un sólido que se recoge por filtración y se cristaliza en disolvente apropiado con buenos rendimientos (80 - 96%, Rdto)



Clave	Ar	Rdto. (%)
<b>19a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92
<b>19b</b>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85
<b>19c</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
<b>19d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90
<b>19e</b>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	96
<b>19f</b>	2-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	86
<b>19g</b>	4-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80
<b>19h</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89

Esquema 4.28

#### 4.6.4.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **19a-h** preparados (Figura 4.19):

- 5-Diclorometil-3-fenil-2-pirazolina (**19a**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metilfenil)-2-pirazolina (**19b**)
- 5-Diclorometil-3-(4-clorofenil)-2-pirazolina (**19c**)
- 5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-2-pirazolina (**19d**)
- 5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (**19e**)
- 5-Diclorometil-3-(2-naftil)-2-pirazolina (**19f**)
- 3-(4-Bifenilil)-5-diclorometil-2-pirazolina (**19g**)
- 5-Diclorometil-3-(4-bromofenil)-2-pirazolina (**19h**)

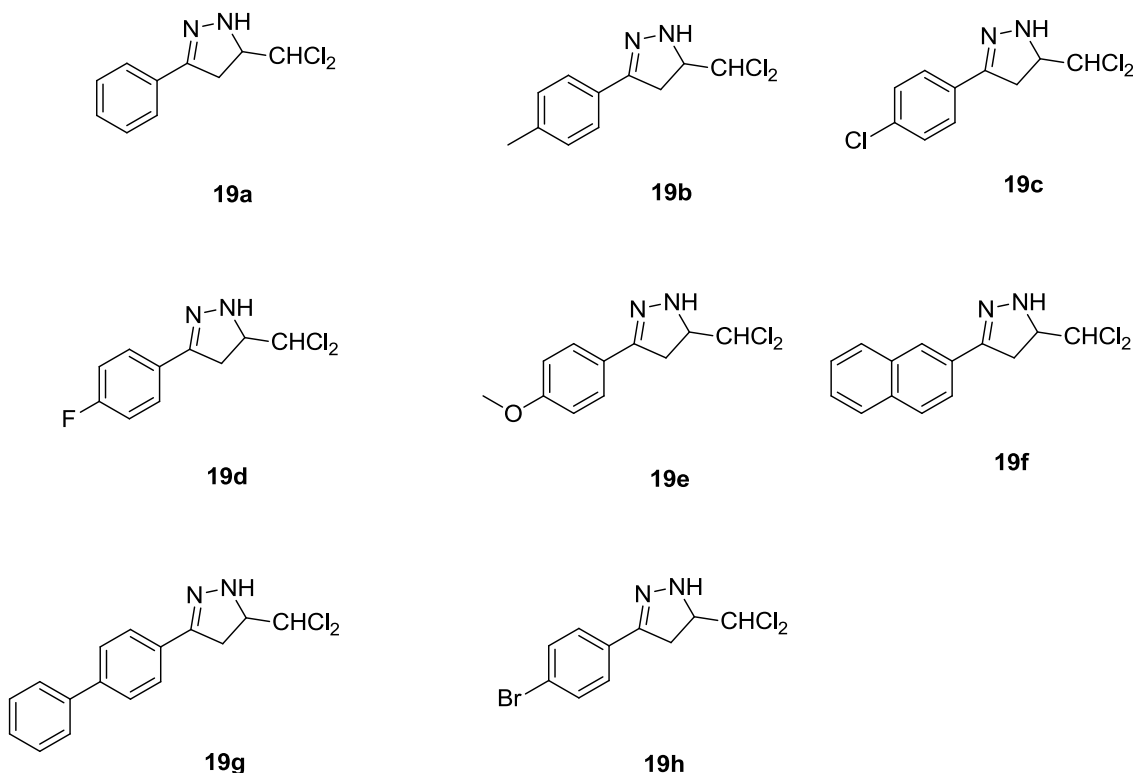
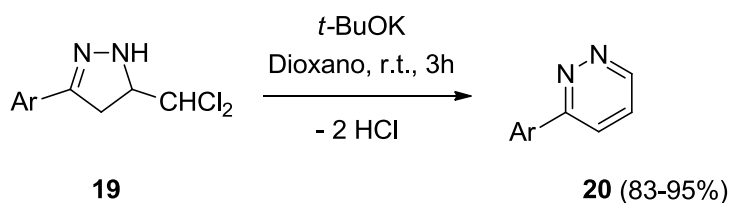


Figura 4.19 3-Aril-5-diclorometil-2-pirazolininas **19a-h** preparados.

#### 4.6.5 PREPARACIÓN DE 3-ARILPIRIDACINAS.

A una disolución de la correspondiente 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolina **19** (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 5:1). 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, secó y purificó por cromatografía en columna, aislándose los compuestos **20a-h** con rendimientos elevados (83 - 95%, Rdto. promedio 88.87%) y alta pureza (Esquema 4.29).



Esquema 4.29

##### 4.6.5.1 COMPUESTOS PREPARADOS Y PROPIEDADES FÍSICAS.

A continuación, se enumeran 3-arilpiridacinas **20a-h** preparadas (Figura 4.20):

- 3-Fenilpiridacina (**20a**)
- 3-(4-Metilfenil)piridacina (**20b**)
- 3-(4-Clorofenil)piridacina (**20c**)
- 3-(4-Fluorofenil)piridacina (**20d**)
- 3-(4-Metoxifenil)piridacina (**20e**)
- 3-(2-Naftil)piridacina (**20f**)
- 3-(4-Bifenilil)piridacina (**20g**)
- 3-(4-Bromofenil)piridacina (**20h**)

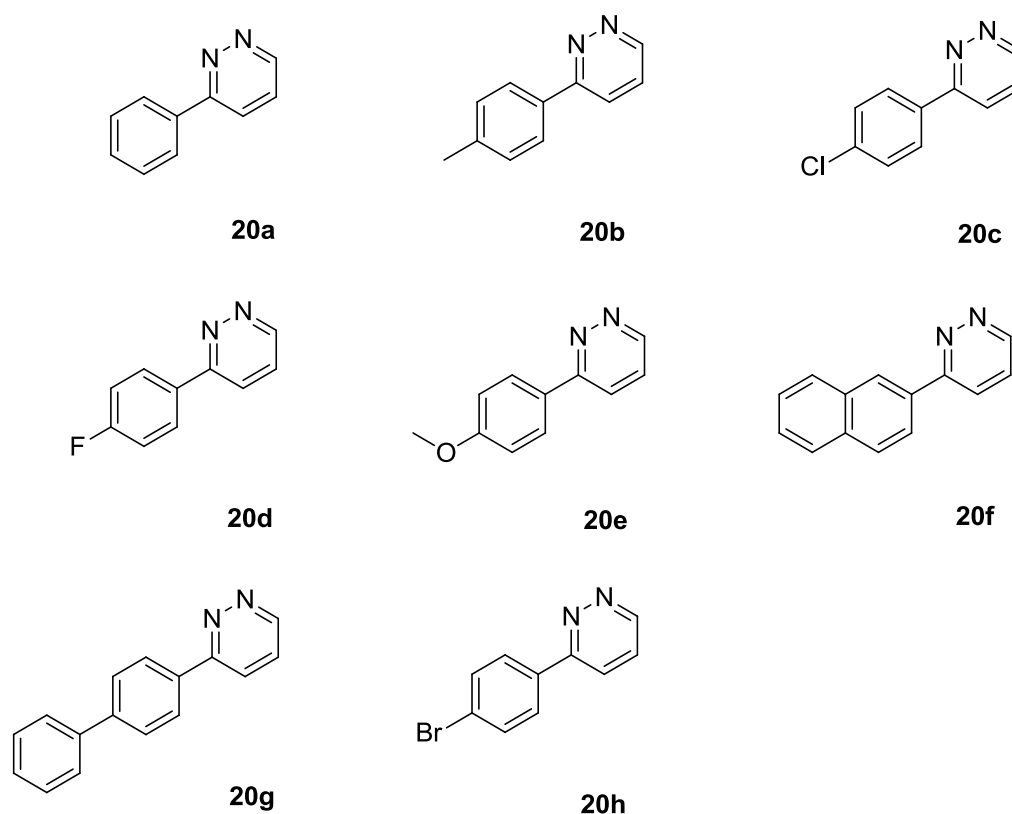


Figura 4.20 3-Arilpiridacinas 20a-h preparados.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS				
Clave	Disolvente	Forma Color	p.f. (°C)	Rdto %
<b>20a</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 2:1)	Sólido marrón oscuro	95 – 97 (98), <sup>70</sup> (102 - 104), <sup>71</sup> (105), <sup>72</sup> (115) <sup>73</sup>	85
<b>20b</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 2:1)	Sólido amarillo claro	100 - 102 (83 - 85) <sup>74</sup>	93
<b>20c</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 3:1)	Sólido amarillo claro	119 - 121	92
<b>20d</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 2:1)	Sólido marrón claro	99 - 109	83
<b>20e</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 3:1)	Sólido amarillo claro	107 - 109 (110.4 - 111.1) <sup>75</sup>	94
<b>20f</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 4:1)	Sólido marrón claro	168 - 170	83
<b>20g</b>	Columna (Acetato de etilo-hexano 3:1)	Sólido amarillo claro	177 - 179	95
<b>20h</b>	Cloroformo	Sólido marrón claro	121 - 123	86

Tabla 4.3 Método de purificación, propiedades físicas y rendimientos de los compuestos 20a-h.

#### 4.7 DATOS ESPCTROSCÓPICOS.

##### 3-Fenilpiridacina (20a)

**C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>** (156,2): **<sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**: 7.48-7.52 (m, 4H), 7.83 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 9.12 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz); **<sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 100.8 MHz)**: 123.93 (CH), 126.84 (CH), 127.05 (CH), 128.97 (CH), 130.05 (CH), 136.24 (C), 149.92 (CH), 159.39 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 157.0761 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>, 157.0760); **IR (KBr)**: 3428, 3051, 2963, 1574, 1451, 1432, 1372, 1314, 1260, 1155, 1099, 1075, 1060, 1025, 980, 823, 761, 745, 697, 565 cm<sup>-1</sup>.

##### 3-(4-Metilfenil)piridacina (20b)

**C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>** (170,2): **<sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**: 2.39 (s, 3H), 7.29 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 9.08 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz); **<sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 50.4 MHz)**: 21.30 (CH<sub>3</sub>), 123.56 (CH), 126.71 (CH), 126.92 (CH), 129.72 (CH), 133.48 (C), 140.26 (C) 149.75 (CH), 159.33 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 171.0914 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>, 171.0917); **IR (KBr)**: 3050, 2917, 1611, 1576, 1513, 1437, 1369, 1310, 1261, 1154, 1112, 1098, 1061, 1020, 985, 803, 563 cm<sup>-1</sup>.

##### 3-(4-Clorofenil)piridacina (20c)

**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>** (190,6): **<sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**: 7.49 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.55 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 4.8 Hz), 7.83 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 1.6 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz) 9.16 (dd, 1H, *J* = 4.8 Hz, *J* = 1.6 Hz); **<sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 100.8 MHz)**: 123.70 (CH), 126.94 (CH), 128.41 (CH), 129.34 (CH), 134.79 (C), 136.53 (C), 150.18 (CH), 158.44 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 191.0376 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>, 191.0371); **IR (KBr)**: 3399, 1651, 1596, 1576, 1490, 1435, 1409, 1375, 1153, 1106, 1094, 1057, 1015, 851, 809, 775, 754, 690, 561, 490 cm<sup>-1</sup>.

##### 3-(4-Fluorofenil)piridacina(20d)

**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>** (174,2): **<sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**: 7.16 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.49 (dd, 1H, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.1 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 8.03 (dd, 2H, *J* = 5.4 Hz, *J* = 2.1Hz), 9.10 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz); **<sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)**: 116.13 (d, CH, *J* = 21.64 Hz), 123.68 (CH), 126.96 (CH), 129.10 (d, CH, *J* = 8.64 Hz), 132.51 (d, C, *J* = 3.24 Hz), 149.97(CH), 158.54(C), 164.24 (d, C, *J* = 250.03 Hz); **HRMS (ESI) m/z**: 175.0667 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado

$C_{10}H_8FN_2$ , 175.0666); **IR (KBr)**: 3433, 3050, 1683, 1605, 1578, 1509, 1437, 1360, 1299, 1236, 1158, 1100, 852, 811, 574, 563,  $500\text{ cm}^{-1}$ .

### 3-(4-Metoxifenil)piridacina (20e)

$C_{11}H_{10}N_2O$  (186,2):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 3.83 (s,3H), 7.00 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.44 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 4.8$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 9.04 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 100.8 MHz): 55.33 ( $CH_3$ ), 114.37 (CH), 123.13 (CH), 126.68 (CH), 128.38 (CH), 128.68 (C), 149.41 (CH), 158.90 (C), 161.27 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 187.0874 [(M+H) $^+$ ] (Calculado  $C_{11}H_{11}N_2O$ , 187.0866); **IR (KBr)**: 3434, 3050, 2843, 1607, 1578, 1513, 1435, 1422, 1305, 1284, 1252, 1185, 1173, 1028, 843, 810, 754, 728, 586,  $565\text{ cm}^{-1}$ .

### 3-(2-Naftil)piridacina (20f)

$C_{14}H_{10}N_2$  (206,2):  $^1H$  RMN  $\delta$  (DMSO, 400 MHz): 7.56-7.59 (m, 3H), 7.90-8.02 (m, 4H), 8.24 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.56 (s ancho, 1H), 9.19 (s ancho, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  (DMSO, 100.8 MHz): 124.04 (CH), 124.14 (CH), 126.61 (CH), 126.78 (CH), 126.98 (CH), 127.16 (CH), 127.73 (CH), 128.80 (CH), 128.85 (CH), 133.32 (C), 133.58 (C), 134.06 (C), 149.96 (CH), 159.38 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 207.0917 [(M+H) $^+$ ] (Calculado  $C_{14}H_{11}N_2$ , 207.0917); **IR (KBr)**: 3400, 3057, 1604, 1580, 1487, 1435, 1408, 1372, 1261, 1159, 1101, 1005, 849, 812, 762, 721, 687, 569,  $481\text{ cm}^{-1}$ .

### 3-(4-Bifenilil)piridacina (20g)

$C_{16}H_{12}N_2$  (232,3):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 7.35-7.49 (m, 4H), 7.72-7.85 (m, 5H), 8.22-8.25 (m, 2H), 9.19 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 75.4 MHz): 124.07 (CH), 126.72 (CH), 127.22 (CH), 127.38 (CH), 127.53 (CH), 127.91 (CH), 129.02(CH), 135.06 (C), 139.23 (C), 141.60 (C), 150.51 (CH), 158.04 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 233.1085 [(M+H) $^+$ ] (Calculado  $C_{16}H_{13}N_2$ , 233.1073); **IR (KBr)**: 3428, 3051, 1598, 1575, 1504, 1471, 1429, 1388, 1361, 1333, 1272, 1196, 1153, 1130, 1093, 1055, 1018, 993, 951, 900, 871, 858, 812, 739, 481,  $470\text{ cm}^{-1}$ .

### 3-(4-Bromofenil)piridacina (20h)

$C_{10}H_7BrN_2$  (235.1):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 7.56 (s ancho, 1H), 7.65 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 7.84 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 7.95 (d, 2H,  $J = 6.00$  Hz), 9.17 (s ancho, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 100.8 MHz): 123.70 (CH), 124.85 (C), 126.97 (CH), 128.56 (CH), 132.20 (CH),

135.07 (C), 150.09 (CH), 158.42 (C); **HRMS (ESI) m/z:** 234.9869 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>, 234.9865); **IR (KBr):** 3422, 3079, 3049, 2964, 1589, 1576, 1484, 1435, 1404, 1367, 1357, 1104, 1074, 1011, 983, 974, 849, 807, 768, 754 cm<sup>-1</sup>.



#### 4.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Rees, C. W.; Smithen, C. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 928.
2. Rees, C. W.; Smithen, C. E. *J. Chem. Soc.* **1964**, 938.
3. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2249.
4. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2251.
5. Jones, R. L.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2255.
6. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Editors In *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*; Thieme, 1995.
7. Asif, M.; Singh, A. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, 2, 1112.
8. Coates, W. J. "Pyridazines and their benzo derivatives", 1996.
9. Ciufolini, M. A.; Xi, N. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 437.
10. Islam, M.; Siddiqui, A. A.; Rajesh, R. *Acta Pol. Pharm.* **2008**, 65, 353.
11. Oegretir, C.; Yarligan, S.; Demirayak, S. *J. Chem. Eng. Data* **2002**, 47, 1396.
12. Siddiqui, A. A.; Ahamad, S. R.; Mir, M. S.; Hussain, S. A.; Raish, M.; Kaur, R. *Acta Pol. Pharm.* **2008**, 65, 223.
13. Siddiqui, A. A.; Wani, S. M. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2004**, 43B, 1574.
14. Lee, S.-G.; Kim, J.-J.; Kim, H.-K.; Kweon, D.-H.; Kang, Y.-J.; Cho, S.-D.; Kim, S.-K.; Yoon, Y.-J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1463.
15. Katrusiak, A.; Katrusiak, A.; Baloniak, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12933.
16. Dury, K. *Angew. Chem.* **1965**, 77, 282.
17. Li, Q.; Lin, G.; Liu, L.; Yang, Z.; Zhang, L.-H. *Molecules* **2009**, 14, 777.
18. Dajka-Halasz, B.; Monsieurs, K.; Elias, O.; Karolyhazy, L.; Tapolcsanyi, P.; Maes, B. U. W.; Riedl, Z.; Hajos, G.; Dommissé, R. A.; Lemiere, G. L. F.; Kosmrlj, J.; Matyus, P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2283.
19. D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6333.
20. Pattison, G.; Sandford, G.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Christopher, J. A.; Miller, D. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5533.
21. Maier, G.; Fleischer, F. *Liebigs Ann.* **1995**, 169.
22. Maier, G.; Fleischer, F.; Kalinowski, H.-O. *Liebigs Ann.* **1995**, 173.
23. Hill, B. T.; Platz, M. S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1051.
24. Tisler, M.; Stanovnik, B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, 24, 363.
25. Sotelo, E.; Pita, B.; Ravina, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2863.

26. Oekcelik, B.; Uenlue, S.; Banoglu, E.; Kuepeli, E.; Yesilada, E.; Sahin, M. F. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2003**, *336*, 406.
27. Frolov, E. B.; Lakner, F. J.; Khvat, A. V.; Ivachtchenko, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4693.
28. Sircar, I. J. *Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1045.
29. Sotelo, E.; Fraiz, N.; Yanez, M.; Terrades, V.; Laguna, R.; Cano, E.; Ravina, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2873.
30. Sotelo, E.; Coelho, A.; Ravina, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 427.
31. Wang, T.; Xiang, B.; Wang, Y.; Chen, C.; Dong, Y.; Fang, H.; Wang, M. *Colloids Surf., B* **2008**, *65*, 113.
32. Dawood, N. T. A.; Abdel-Gawad, S. M.; Soliman, F. M. A. *Boll. Chim. Farm.* **2001**, *140*, 149.
33. Tao, J.; Wang, D.-Z.; Cao, L.-H. *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei, Taiwan)* **2007**, *54*, 1287.
34. Karolyhazy, L.; Horvath, G.; Matyus, P. *Acta Pharm Hung* **2001**, *71*, 168.
35. Li, L.-S.; Zhou, Y.; Zhao, J.; Dragovich, P. S.; Stankovic, N.; Bertolini, T. M.; Murphy, D. E.; Sun, Z.; Tran, C. V.; Ayida, B. K.; Ruebsam, F.; Webber, S. E. *Synthesis* **2007**, 3301.
36. Ravina, E.; Teran, C.; Santana, L.; Garcia, N.; Estevez, I. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1967.
37. Brana, M. F.; Cacho, M.; Garcia, M. L.; Mayoral, E. P.; Lopez, B.; de Pascual-Teresa, B.; Ramos, A.; Acero, N.; Llinares, F.; Munoz-Mingarro, D.; Lozach, O.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6843.
38. Wing, L. K.; Behanna, H. A.; Van Eldik, L. J.; Watterson, D. M.; Ranaivo, H. R. *Curr. Alzheimer Res.* **2006**, *3*, 205.
39. Mizzoni, R. H.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1873.
40. Wermuth, C. G.; Schlewer, G.; Bourguignon, J. J.; Maghioros, G.; Bouchet, M. J.; Moire, C.; Kan, J. P.; Worms, P.; Biziere, K. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 528.
41. Caliskan-Ergun, B.; Sukuroglu, M.; Coban, T.; Banoglu, E.; Suzen, S. *J. Enzyme Inhib Med Chem* **2008**, *23*, 225.
42. Dal Piaz, V.; Ciciani, G.; Giovannoni, M. P. *Synthesis* **1994**, 669.
43. Sato, M. *Nippon Yakurigaku Zasshi* **1979**, *75*, 695.

44. Mikashima, H.; Nakao, T.; Goto, K.; Ochi, H.; Yasuda, H.; Tsumagari, T. *Thromb Res* **1984**, *35*, 589.
45. Pham, H. C.; Lasserre, B.; Pham, H. C. A.; Palhares, d. M. A. L.; Tronche, P.; Couquelet, J.; Rubat, C. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **1988**, *33*, 143.
46. Barbaro, R.; Betti, L.; Botta, M.; Corelli, F.; Giannaccini, G.; Maccari, L.; Manetti, F.; Strappaghetti, G.; Corsano, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2118.
47. Sotelo, E.; Centeno, N. B.; Rodrigo, J.; Ravina, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2389.
48. Korvald, C.; Nordhaug, D. O.; Steensrud, T.; Aghajani, E.; Myrmel, T. *Scand. Cardiovasc. J.* **2002**, *36*, 172.
49. Yalamanchili, P.; Wexler, E.; Hayes, M.; Yu, M.; Bozek, J.; Kagan, M.; Radeke, H. S.; Azure, M.; Purohit, A.; Casebier, D. S.; Robinson, S. P. *J Nucl Cardiol* **2007**, *14*, 782.
50. Rubat, C.; Coudert, P.; Albuissou, E.; Bastide, J.; Couquelet, J.; Tronche, P. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 1084.
51. Xu, P.; Wang, S. Y.; Chen, Y.; Liu, W. Q.; Tao, C. *Yao Xue Xue Bao* **1991**, *26*, 656.
52. Nagai, H.; Suda, H.; Iwama, T.; Daikoku, M.; Yanagihara, Y.; Koda, A. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1992**, *98*, 57.
53. Yamamoto, A.; Iwama, T.; Takeda, H.; Nagai, H. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, *68*, 47.
54. Hibi, M.; Shikada, K.; Iwama, T.; Yamamoto, A.; Sakashita, M.; Tanaka, S. *Jpn. J. Pharmacol.* **1989**, *51*, 411.
55. Griebel, G.; Perrault, G.; Tan, S.; Schoemaker, H.; Sanger, D. J. *Behav. Pharmacol.* **1999**, *10*, 483.
56. Griebel, G.; Perrault, G.; Sanger, D. J. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1999**, *62*, 689.
57. Ruebsam, F.; Sun, Z.; Ayida, B. K.; Webber, S. E.; Zhou, Y.; Zhao, Q.; Kissinger, C. R.; Showalter, R. E.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Patel, R.; LeBrun, L. A.; Kamran, R.; Sergeeva, M. V.; Bartkowski, D. M.; Nolan, T. G.; Norris, D. A.; Kirkovsky, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5002.
58. Dragovich, P. S.; Blazel, J. K.; Ellis, D. A.; Han, Q.; Kamran, R.; Kissinger, C. R.; LeBrun, L. A.; Li, L.-S.; Murphy, D. E.; Noble, M.; Patel, R. A.; Ruebsam, F.; Sergeeva, M. V.; Shah, A. M.; Showalter, R. E.; Tran, C. V.; Tsan, M.; Webber, S. E.; Kirkovsky, L.; Zhou, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5635.

59. Ellis, D. A.; Blazel, J. K.; Webber, S. E.; Tran, C. V.; Dragovich, P. S.; Sun, Z.; Ruebsam, F.; McGuire, H. M.; Xiang, A. X.; Zhao, J.; Li, L.-S.; Zhou, Y.; Han, Q.; Kissinger, C. R.; Showalter, R. E.; Lardy, M.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Patel, R.; LeBrun, L. A.; Kamran, R.; Bartkowski, D. M.; Nolan, T. G.; Norris, D. A.; Sergeeva, M. V.; Kirkovsky, L. *Bioorg Med Chem Lett* **2008**, *18*, 4628.
60. Ruebsam, F.; Webber, S. E.; Tran, M. T.; Tran, C. V.; Murphy, D. E.; Zhao, J.; Dragovich, P. S.; Kim, S. H.; Li, L.-S.; Zhou, Y.; Han, Q.; Kissinger, C. R.; Showalter, R. E.; Lardy, M.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Patel, R.; LeBrun, L. A.; Kamran, R.; Sergeeva, M. V.; Bartkowski, D. M.; Nolan, T. G.; Norris, D. A.; Kirkovsky, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3616.
61. Li, L.-S.; Zhou, Y.; Murphy, D. E.; Stankovic, N.; Zhao, J.; Dragovich, P. S.; Bertolini, T.; Sun, Z.; Ayida, B.; Tran, C. V.; Ruebsam, F.; Webber, S. E.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Showalter, R. E.; Patel, R.; LeBrun, L. A.; Bartkowski, D. M.; Nolan, T. G.; Norris, D. A.; Kamran, R.; Brooks, J.; Sergeeva, M. V.; Kirkovsky, L.; Zhao, Q.; Kissinger, C. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3446.
62. Shamroukh, A. H.; Ali, M. A. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2008**, *341*, 223.
63. Zhou, Y.; Li, L.; Webber, S. E.; Dragovich, P.; Murphy, D. E.; Tran, C. V.; Zhao, J.; Ruebsam, F.; Anadys Pharmaceuticals, Inc., USA . 2008; p. 219pp.
64. Zhou, Y.; Li, L.-S.; Dragovich, P. S.; Murphy, D. E.; Tran, C. V.; Ruebsam, F.; Webber, S. E.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Averill, A.; Showalter, R. E.; Patel, R.; Han, Q.; Zhao, Q.; Hermann, T.; Kissinger, C. R.; LeBrun, L.; Sergeeva, M. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1419.
65. Zhou, Y.; Webber, S. E.; Murphy, D. E.; Li, L.-S.; Dragovich, P. S.; Tran, C. V.; Sun, Z.; Ruebsam, F.; Shah, A. M.; Tsan, M.; Showalter, R. E.; Patel, R.; Li, B.; Zhao, Q.; Han, Q.; Hermann, T.; Kissinger, C. R.; LeBrun, L.; Sergeeva, M. V.; Kirkovsky, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1413.
66. Wiscount, C. M.; Williams, P. D.; Tran, L. O.; Embrey, M. W.; Fisher, T. E.; Sherman, V.; Homnick, C. F.; Donnette Staas, D.; Lyle, T. A.; Wai, J. S.; Vacca, J. P.; Wang, Z.; Felock, P. J.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Miller, M. D.; Hazuda, D. J.; Day, A. M.; Gabryelski, L. J.; Ecto, L. T.; Schleif, W. A.; DiStefano, D. J.; Kochansky, C. J.; Reza Anari, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4581.
67. Sweeney, Z. K.; Dunn, J. P.; Li, Y.; Heilek, G.; Dunten, P.; Elworthy, T. R.; Han, X.; Harris, S. F.; Hirschfeld, D. R.; Hogg, J. H.; Huber, W.; Kaiser, A. C.; Kertesz, D. J.;

- Kim, W.; Mirzadegan, T.; Roepel, M. G.; Saito, Y. D.; Silva, T. M. P. C.; Swallow, S.; Tracy, J. L.; Villasenor, A.; Vora, H.; Zhou, A. S.; Klumpp, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4352.
68. Purohit, A.; Radeke, H.; Azure, M.; Hanson, K.; Benetti, R.; Su, F.; Yalamanchili, P.; Yu, M.; Hayes, M.; Guaraldi, M.; Kagan, M.; Robinson, S.; Casebier, D. *J Med Chem* **2008**, *51*, 2954.
69. Alarcón, E. *Nuevas aplicaciones del cloral en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados*, Tesis doctoral. Univesidad de Murcia, 2015.
70. Duffin, G. F.; Kendall, J. D. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3789.
71. Shkurko, O. P.; Kuznetsov, S. A.; Denisov, A. Y.; Mamaev, V. P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, 951.
72. Evans, N. A.; Johns, R. B.; Markham, K. R. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 713.
73. Reimlinger, H. K.; Billiau, F.; Peiren, M. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3493.
74. Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194.
75. Leclerc, J.-P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781.



**5 SÍNTESIS DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-  
b]PIRAZOL-6-ONAS.**





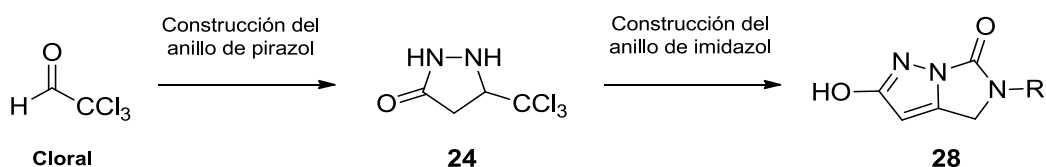
## 5.1 INTRODUCCIÓN.

Las aplicaciones electroquímicas del grupo triclorometilo han sido objeto de numerosos estudios por parte de nuestro grupo de investigación. Sus resultados se han traducido en el desarrollo de nuevos métodos preparativos para una amplia variedad de sustancias heterocíclicas, la mayoría de ellas de imposible o difícil acceso a través de otros procedimientos.<sup>1-13</sup> Un factor clave para el éxito de nuestra estrategia sintética consiste en una sinérgica combinación entre metodología química “convencional” y técnica electroquímica en torno a derivados del cloral.

En el segundo capítulo presentamos una nueva síntesis de triazinas basándonos en la capacidad del grupo triclorometilo para actuar como un buen grupo saliente en procesos de eliminación. Sin embargo, para el trabajo de este otro capítulo hemos aprovechado su excelente comportamiento como electróforo, es decir como receptor selectivo de transferencia electrónica, orientándolo hacia la generación de un sistema diheterocíclico fusionado, ya que la síntesis de este tipo de sustancias presenta un especial interés por su repercusión en múltiples campos de la química: compuestos de coordinación, plásticos, aditivos, nuevos materiales, sustancias con actividad biológica y farmacológica, etc. Dentro de este contexto, en nuestro grupo ya hemos conseguido la primera síntesis de 5-aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas<sup>14</sup> con rendimientos entre moderados y buenos (62 - 80%). Primeramente fallamos en el intento de acceder directamente a estas sustancias mediante reducción electroquímica de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas en un disolvente aprótico rigurosamente anhidro, esperando que tras la electrogeneración de un intermedio diclorocarbaniónico (una base fuerte), la carga negativa, inicialmente ubicada sobre un átomo de carbono, fuese transferida hacia un átomo de nitrógeno a través de un proceso ácido-base interno. Así se generaría otro intermedio aniónico con dos centros de actividad opuesta (nucleófila en el nitrógeno y electrófila en el carbono), que se encontrarían bien ubicados geométricamente para que se diese la formación de un enlace N-C (heterociclación). Sin embargo, y como ya hemos indicado, este intento no dio los resultados esperados. Este inconveniente pudo ser superado recurriendo a una reducción electroquímica selectiva en medio prótico del grupo triclorometilo, para convertirlo en diclorometilo, y posterior tratamiento con una base fuerte tal como *t*-butóxido potásico.

Apoyándonos en estos sólidos antecedentes, ahora hemos observado que, aunque en pequeña proporción, la reducción catódica 1-amilinocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas en medio aprótico conduce directamente a 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28**, sustancias previamente desconocidas, demostrándose así lo acertado de nuestra primera hipótesis: electrogeneración inicial de carbanión diclorometiluro seguida de transferencia de carga negativa y desplazamiento nucleófilo interno. Como se verá más adelante, estos resultados son atribuibles a la mayor inestabilidad y nucleofilia de los iones alquilamidato respecto a los arilamidato.

También cabe destacar que 5-triclorometil-3-pirazolidona **24**, una sustancia sintetizada por primera vez por nuestro grupo de investigación,<sup>14</sup> ha sido un intermedio clave en la síntesis de los compuestos **28** (Esquema 5.1).

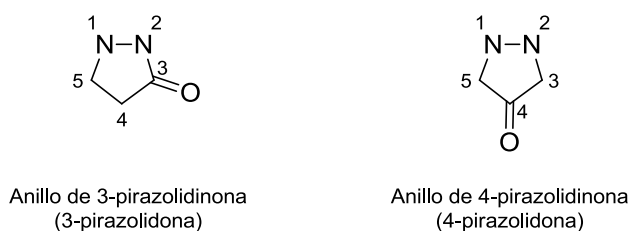


**Esquema 5.1** Estrategia de síntesis de hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas **28** a partir de cloral.

Para 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.

## 5.2 PIRAZOLIDONAS.

Las pirazolidinonas son compuestos heterociclos pentagonales no aromáticos cuyo anillo posee dos átomos de nitrógeno contiguos y un carbono carbonílico. Estas sustancias también se denominan como pirazolidonas.



**Figura 5.1** Anillos y nomenclatura de pirazolidonas

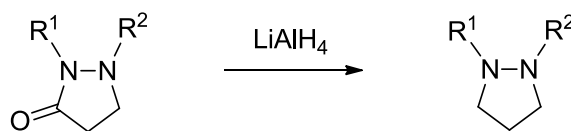
Dependiendo de la posición relativa del grupo carbonilo estas sustancias se dividen en dos grupos: 3-pirazolidonas y 4-pirazolidonas (Figura 5.1).<sup>15</sup> Actualmente, la química de 3-pirazolidonas se encuentra más desarrollada que la de 4-pirazolidonas.

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.<sup>15</sup> Más adelante incluiremos una breve referencia a los principales métodos de síntesis de pirazolidonas.<sup>15</sup>

### 5.2.1 REACTIVIDAD DE PIRAZOLIDONAS.

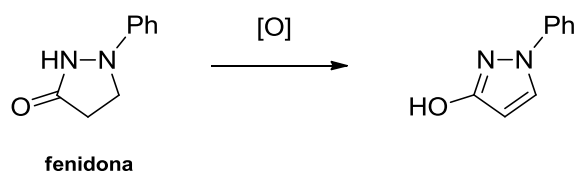
#### 5.2.1.1 Transformación en derivados de pirazol.

La reducción de 3-pirazolidonas con hidruro de aluminio y litio normalmente da lugar a pirazolidinas (Esquema 5.2).<sup>16-23</sup> En ciertos casos la reacción se detiene en 3-hidroxipirazolidinas,<sup>24,25</sup> mientras que en otros continúa una deshidratación para dar  $\Delta^2$ - o  $\Delta^3$ -pirazolidinas.<sup>18,26</sup>



**Esquema 5.2** Reducción de 3-pirazolidonas a pirazolidinas con  $\text{LiAlH}_4$

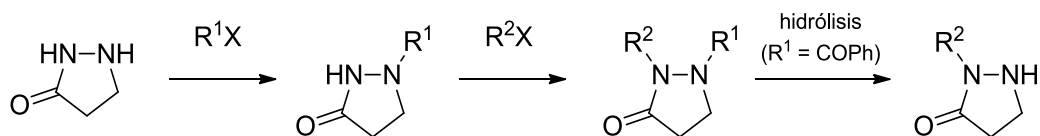
La oxidación de 3-pirazolidonas 1-sustituidas a 3-hidroxipirazoles 1-sustituidos ha sido muy estudiada. La oxidación electroquímica de fenidona (Esquema 5.3) y sus derivados ha sido descrita en numerosas ocasiones.<sup>27-36</sup> Los oxidantes químicos más utilizados son  $\text{CuSO}_4$ ,<sup>37</sup>  $\text{MnO}_2$ ,<sup>38</sup>  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,<sup>39-41</sup>  $\text{HgO}$ ,<sup>42</sup>  $\text{FeCl}_3$ ,<sup>43</sup>  $\text{Br}_2$ ,<sup>44,45</sup> y  $\text{I}_2$ .<sup>44,46</sup>



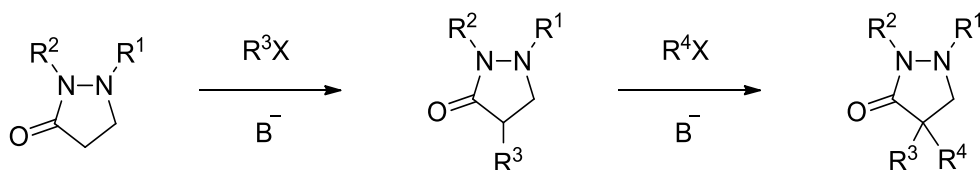
Esquema 5.3 Oxidación electroquímica de fenidona a 1-fenil-3-hidroxipirazol.

### 5.2.1.2 Reacciones con electrófilos.

En 3-pirazolidonas *N,N'* no sustituidas, el N-1 posee mayor carácter nucleófilo que el N-2 amídico.<sup>15</sup> Las 3-pirazolidonas reaccionan regioespecíficamente con una amplia variedad de electrófilos para dar 3-pirazolidonas 1-sustituidas (Esquema 5.4), donde  $R^1$  = alquil, NO,<sup>37</sup> tosil,<sup>47</sup> acetil,<sup>48</sup> benzoil,<sup>48-50</sup> CONHPh,<sup>50</sup> C(NH)OR,<sup>50</sup> CSNH<sub>2</sub>,<sup>51</sup> 2-tiazolil,<sup>52</sup> CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R,<sup>53</sup> etc. A su vez, éstas pueden seguir reaccionando con otros electrófilos sobre N-2 para dar 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas ( $R^2$  = alquil, CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, tosil, CHR<sub>2</sub>, etc.).<sup>44,47-49,54-57</sup> Así pues, un método sencillo y eficaz para la preparación de 3-pirazolidonas 2-sustituidas consiste en la acilación de N-1 ( $R^1$  = COPh), seguida de alquilación en N-2 y posterior hidrólisis (Esquema 5.4).<sup>47</sup>

Esquema 5.4 Reacciones de *N*-alquilación de 3-pirazolidonas

Por otro lado, las 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas experimentan reacciones con electrófilos sobre C-4, (Esquema 5.5).<sup>22,58,59</sup> De esta manera se han obtenido 4-alkil y 4,4-dialquil derivados, así como 4-etiliden y 4-acil derivados por reacción con ésteres.

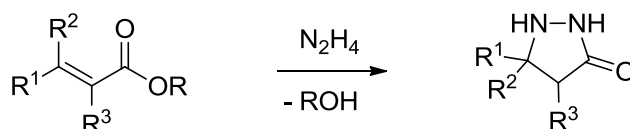


Esquema 5.5 Reacciones de C-alkilación de 3-pirazolidonas 1,2-disustituidas en medio básico

## 5.2.2 MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE PIRAZOLIDONAS.

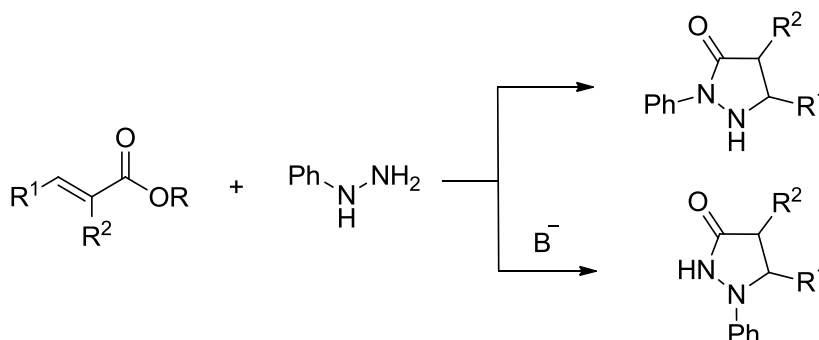
### 5.2.2.1 A partir de derivados de ácidos $\alpha,\beta$ -insaturados e hidracinas.

Las hidracinas (agentes N–N dinucleófilos) reaccionan con compuestos 1,3-difuncionales (C–C–C dielectrófilos), constituyendo el procedimiento de preparación más usual de pirazoles y derivados. Los dielectrófilos más habituales son ésteres de ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados, aunque también pueden utilizarse cloruros, anhídridos o incluso amidas.<sup>60</sup> Se han descrito numerosos ejemplos de reacciones de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados sustituidos con hidracina proporcionando 3-pirazolidonas (Esquema 5.6).<sup>16,37,61-63</sup>



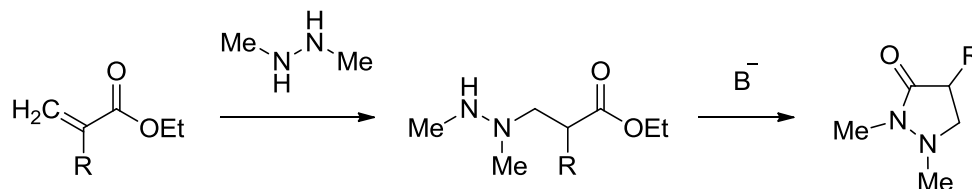
**Esquema 5.6** Síntesis de 3-pirazolidonas mediante reacciones entre ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidracina

Las reacciones con fenilhidracina han sido profundamente estudiadas.<sup>64,65</sup> En medio neutro, el grupo  $\text{NH}_2$  terminal es más nucleófilo, y las reacciones con ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados conducen a 2-fenil-3-pirazolidonas (Esquema 5.7). Sin embargo, en medio básico, el grupo NH forma el anión correspondiente (más nucleófilo), obteniéndose 1-fenil-3-pirazolidonas.<sup>38,64,66</sup> Este comportamiento es general en aril- y heteroarilhidracinas.



**Esquema 5.7** Síntesis de 1-fenil / 2-fenil-3-pirazolidonas por reacción con fenilhidracina en medio básico y neutro.

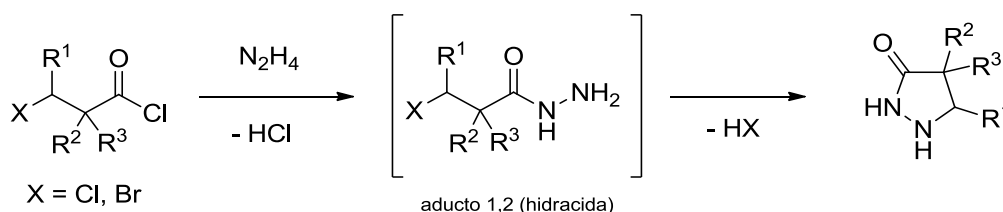
Las reacciones de 1,2-dimetilhidracina con ésteres acrilato conducen a 1,2-dimetil-3-pirazolidonas (Esquema 5.8). En este caso la hidracina intermedia es estable,<sup>58,67</sup> precisándose una base para promover la ciclación.



Esquema 5.8 Ciclación por acción de una base.

### 5.2.2.1.1 A partir de haluros de $\beta$ -haloacilo e hidracinas.

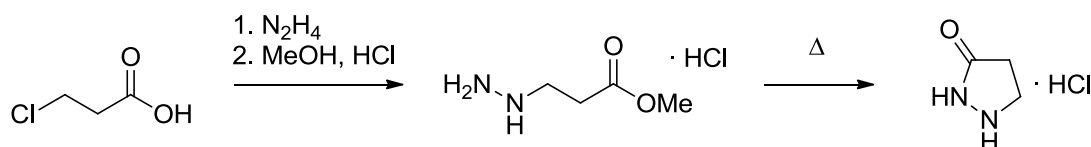
El segundo método más frecuentado para la preparación de 3-pirazolidonas se basa en la reacción de haluros de  $\beta$ -haloacilo (en algunos casos ésteres o ácidos  $\beta$ -halopropiónicos) (C-C-C) con hidracinas (N-N) (Esquema 5.9).<sup>19,20,68-71</sup>



Esquema 5.9 Síntesis de 3-pirazolidonas a partir de haluros de  $\beta$ -haloacilo e hidracinas

Se han utilizado hidrazinas de distintos tipos (fenilhidracina, acilhidracinas, 1,2-difenilhidracina, hidracinas heterocíclicas e incluso pirazolidonas).<sup>19,68-73</sup>

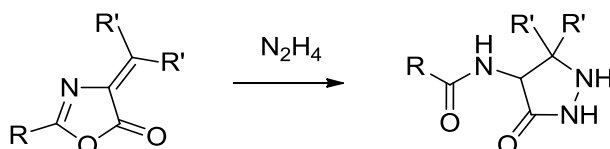
Por otro lado, la reacción con ácidos  $\beta$ -halopropiónicos transcurre a través de hidracinas intermedias (Esquema 5.10),<sup>74</sup> aislables en ocasiones, que posteriormente ciclan dando 3-pirazolidonas.



Esquema 5.10 Síntesis de 3-pirazolidonas a partir de ácidos  $\beta$ -halopropiónicos

### 5.2.2.1.2 A partir de otros heterociclos.

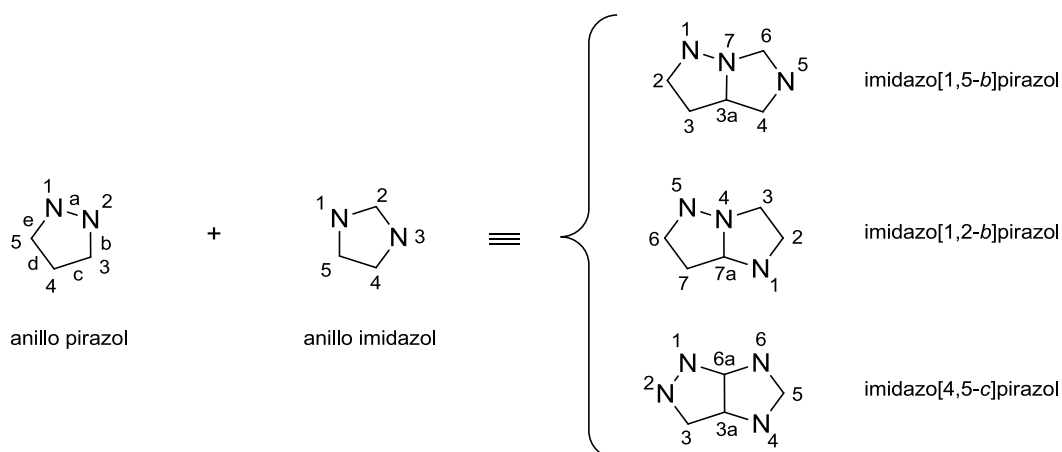
Ciertos reagrupamientos de compuestos heterocíclicos a pirazolidonas requieren la participación de hidracinas. Uno de los ejemplos más interesantes es el que experimentan las azlactonas insaturadas en presencia de hidracina conduciendo a 4-amino-3-pirazolidonas (Esquema 5.11).<sup>75-77</sup>



**Esquema 5.11** Síntesis de 4-amino-3-pirazolidonas por reacción de azlactonas insaturadas con hidracina.

## 5.3 IMIDAZOPIRAZOLES.

Los imidazopirazoles son sustancias heterocíclicas bicíclicas con fusión entre anillos de pirazol e imidazol (Figura 5.2). Para nombrar estos compuestos<sup>78</sup> 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 5.2 se puede observar la construcción y nomenclatura de los tres sistemas de imidazopirazol, así como su numeración.<sup>79</sup> La mayor parte de la química de imidazopirazoles se centra en imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.



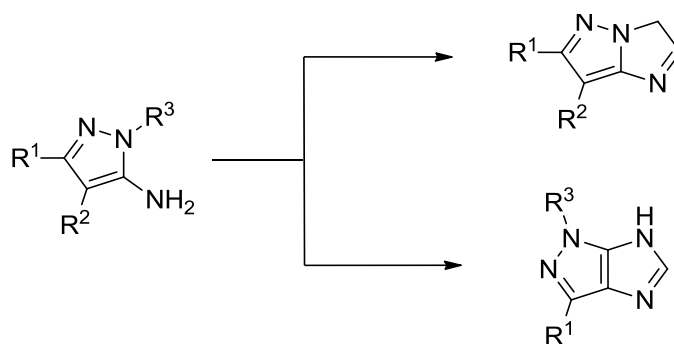
**Figura 5.2** Estructura y nomenclatura de imidazopirazoles.

### 5.3.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE IMIDAZOPIRAZOLES.

En la bibliografía sobre se constata que los imidazo[1,5-*b*]pirazoles son escasamente conocidos, mientras que existen numerosos ejemplos de imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.

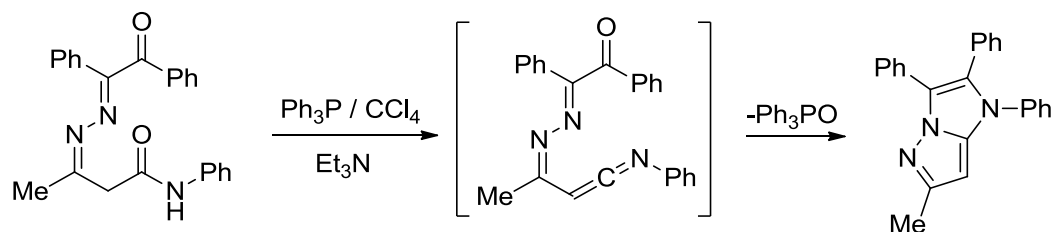
#### 5.3.1.1 IMIDAZO[1,2-*b*]PIRAZOLES E IMIDAZO[4,5-*c*]PIRAZOLES

Se han descrito diversos métodos de síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles<sup>80-99</sup> e imidazo[4,5-*c*]pirazoles.<sup>100-110</sup> El más común se basa en la construcción del anillo de imidazol a partir de aminopirazoles sustituidos (Esquema 5.12).<sup>80,82-85,87,88,93-100,102,104,105,107-109</sup>



**Esquema 5.12** 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  $\text{Ph}_3\text{P} / \text{CCl}_4 / \text{Et}_3\text{N}$  (procedimiento de Appel), generando acinocetiminas intermedias que experimentan reacciones electrocíclicas que llevan al producto final (Esquema 5.3).<sup>81,86</sup>

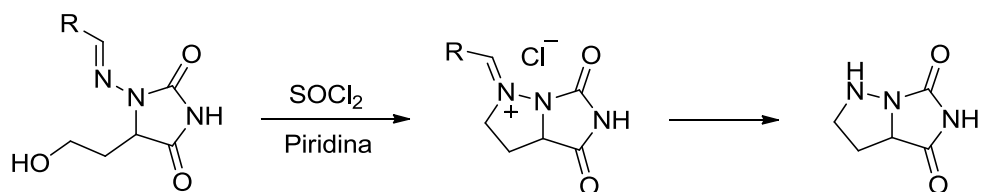


**Esquema 5.13** Síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles mediante el procedimiento de Appel.



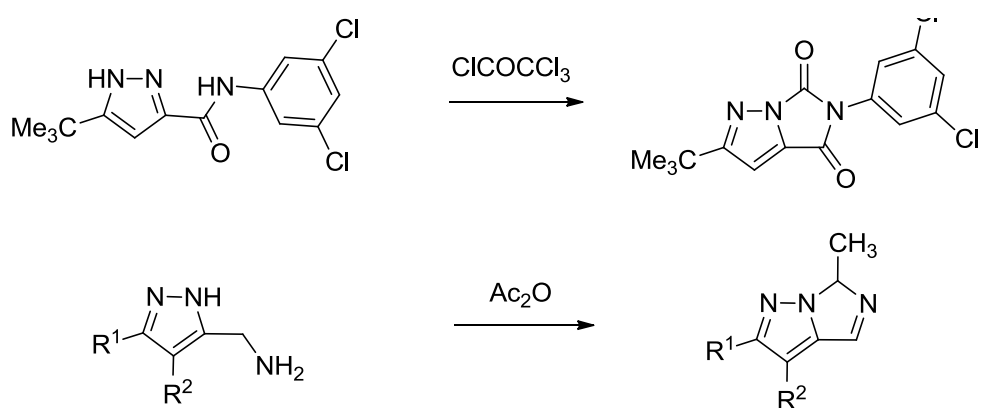
5.3.1.2 IMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOLES.

Como se ha señalado anteriormente, existen muy pocas referencias sobre la preparación de miembros de la familia de los imidazo[1,5-*b*]pirazoles.<sup>79,111-115</sup> 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 5.14).<sup>113</sup>



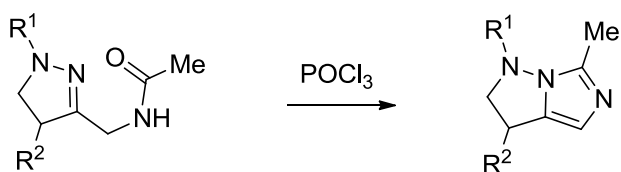
**Esquema 5.14** Síntesis de perhidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas a partir de hidantoínas.

Otras modalidades de síntesis implican la carbonilación o acilación de pirazoles (Esquema 5.15).<sup>111,114</sup>



**Esquema 5.15** Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles mediante carbonilación o acilación de pirazoles.

Utilizando oxiclورو de fósforo,<sup>115</sup> se han obtenido imidazo[1,5-*b*]pirazoles partiendo de amidopirazolininas (Esquema 5.16).

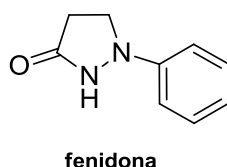


**Esquema 5.16** Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles a partir de amidopirazolininas.

## 5.4 APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS Y DE IMIDAZOPIRAZOLES.

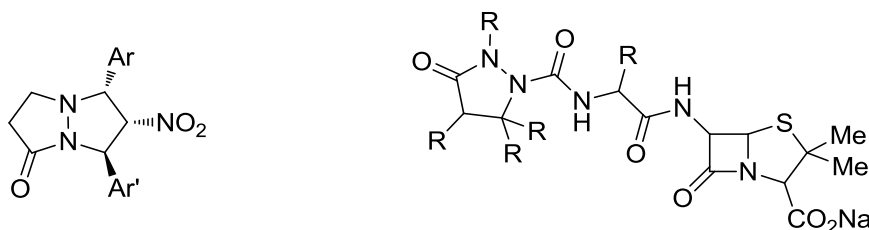
### 5.4.1 APLICACIONES DE PIRAZOLIDONAS.

La 1-fenil-3-pirazolidona, conocida como fenidona (Figura 5.3), 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).<sup>38,116-121</sup> También tuvo mucha importancia en la industria fotográfica<sup>31,122-131</sup> por sus fuertes propiedades reductoras.<sup>127,128</sup>



**Figura 5.3** Fenidona

Ciertas 3-pirazolidonas bicíclicas (Figura 5.4) se emplean como agentes antibacterianos.<sup>132-134</sup>



**Figura 5.4** Estructura de algunos agentes antibacterianos.

En la Figura 5.5 se presentan otras 3-pirazolidonas con actividad biológica: 1-(*n*-decil)-3-pirazolidona (BW357U) es un potente y selectivo inhibidor de  $\gamma$ -aminobutirato aminotransferasa (GABA-T);<sup>135</sup> varios análogos de BW357U poseen actividad antimicrobiana.<sup>136</sup> La fenazona es metabolizada en seres humanos a 2-fenil-4,5-dihidroxi-1,5-dimetil-3-pirazolidona a través de la ruta epóxido-diol.<sup>137,138</sup>

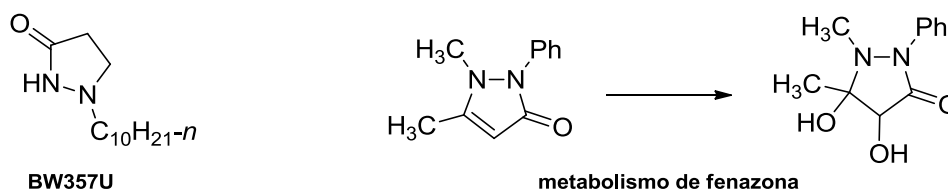


Figura 5.5 Estructura de otras 3-pirazolidonas con actividad biológica.

#### 5.4.2 APLICACIONES DE IMIDAZOPIRAZOLES.

Los imidazopirazoles poseen potencial aplicación para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.<sup>108,139</sup> También es significativo señalar que el 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol (IMPY, NSC 51143) (Figura 5.6) es un potente y selectivo inhibidor de la síntesis de ADN con una importante actividad antitumoral.<sup>140-</sup>

143

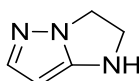
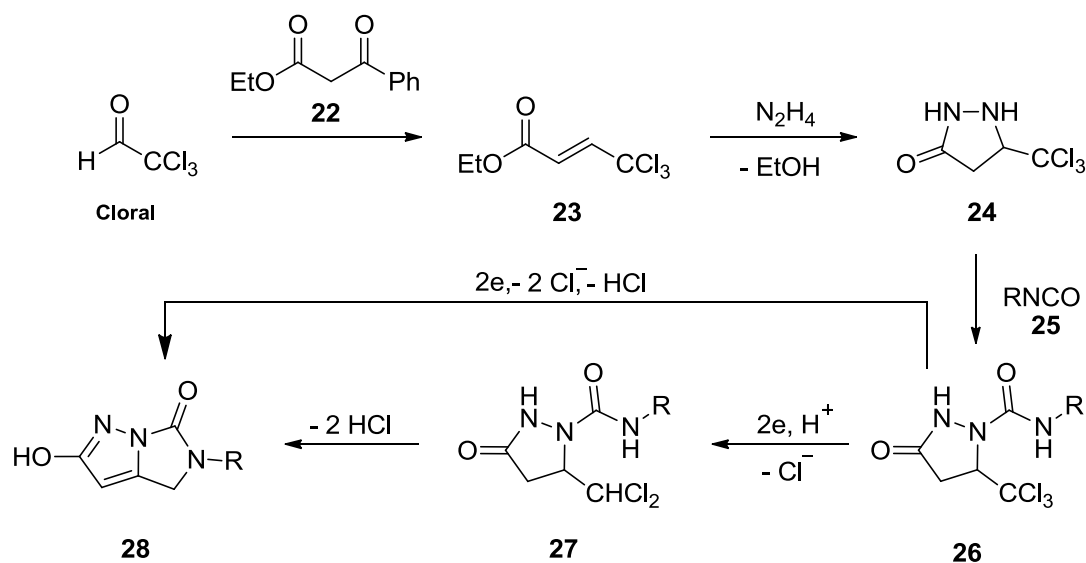


Figura 5.6 IMPY, NSC 51143

Algunos imidazo[1,5-*b*]pirazoles han sido utilizados como agentes antifúngicos.<sup>114</sup> 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.<sup>144,145</sup> Varios de estos compuestos se utilizan para tratar trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas.<sup>146</sup> Los imidazopirazoles también han sido empleados como herbicidas<sup>147,148</sup> y en la industria fotográfica.<sup>149,150</sup>

## 5.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el Esquema 5.17 se muestra una panorámica general del trabajo objeto de este capítulo dedicado a la síntesis de 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28**, una clase de sustancias no descrita hasta el momento. Aquí, la reducción electroquímica en medio prótico y aprótico del grupo triclorometilo, presente en los intermedios **26**, juega un papel fundamental.

Esquema 5.17 Síntesis de los compuestos **28**

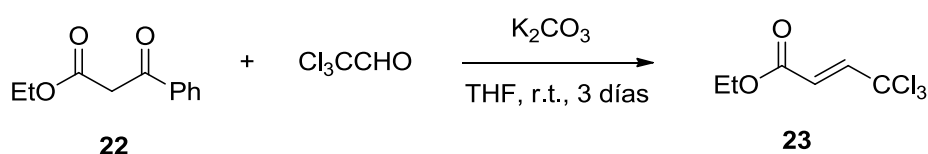
Como se indica en dicho esquema, el cloral reacciona con benzoilacetato de etilo **22** para dar 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23**, el cual se hace reaccionar con hidracina para formar el producto **24** (intermedio sintetizado por primera vez por nuestro grupo) que se ha empleado para la preparación de los ureido-derivados **26** mediante tratamiento con alquilisocianatos **25**.

Por un lado, la reducción electroquímica de los compuestos **26** posibilitó la generación, altamente selectiva y eficaz, de las respectivas 1-alkilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27**, portando un grupo diclorometilo con una ubicación idónea para promover, mediante tratamiento básico, un proceso de heterociclación por interacción de centros de polaridad opuesta (nucleófila-electrófila). En definitiva, la transformación de los intermedios **27** en los productos finales **28** obedece globalmente a un proceso de bisdeshalogenación promovido por la base.

Por otro lado se comprobó que, aunque con bajos rendimientos, de la reducción electroquímica en medio aprótico de los intermedios **26** se aislaban directamente los compuestos **28**.

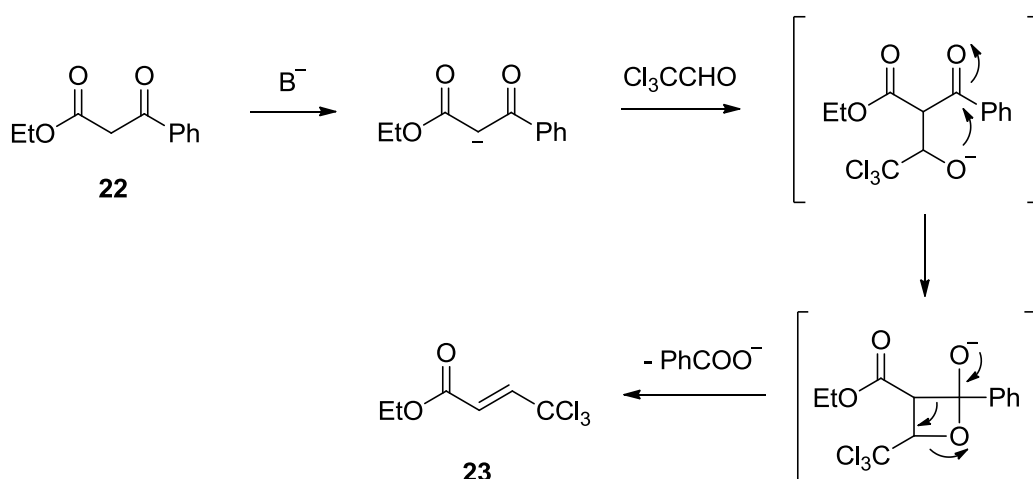
### 5.5.1 SÍNTESIS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

Por la simplicidad y fácil disponibilidad de los compuestos de partida, y por los buenos resultados reportados para procedimiento de Nakatsu,<sup>151</sup> optamos por abordar la síntesis de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23** mediante reacción entre benzoilacetato de etilo **22** y cloral anhidro (Esquema 5.18).



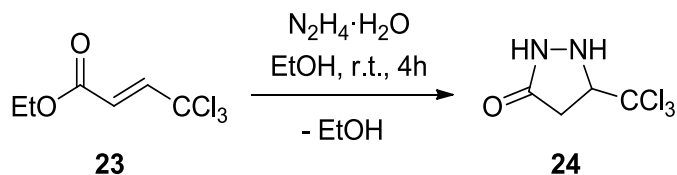
**Esquema 5.18** Síntesis de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23** (procedimiento de Nakatsu).

Para el mecanismo de formación de las sustancias **23** se ha propuesto la participación de un intermedio cíclico de cuatro miembros (anión oxetan-2-olato), el cual evolucionaría relajando su elevada tensión angular mediante apertura de anillo asociada a la eliminación de un anión benzoato<sup>151</sup> (Esquema 5.19).



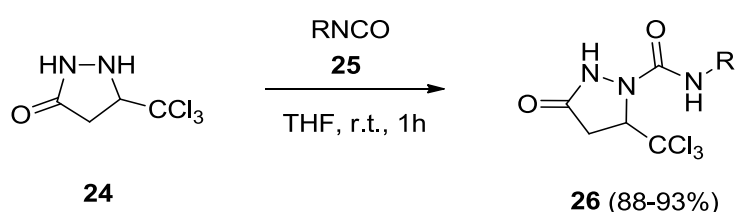
**Esquema 5.19** Mecanismo propuesto de formación de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23**.

A continuación, se sintetizó 5-triclorometil-3-pirazolidona **24** (Esquema 5.20) siguiendo un protocolo de nuestro grupo de investigación,<sup>14</sup> mediante tratamiento de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23** con hidrato de hidracina.



**Esquema 5.20** Síntesis de 5-triclorometil-3-pirazolidona **24**.

Tras la preparación del intermedio **24**, y ya construido el anillo base de pirazol portando un grupo triclorometilo, pasamos a ensayar reacciones con alquilisocianatos a fin de acceder a las respectivas 1-alkilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26**, ureido-derivados previamente desconocidos e indefinidamente estables, que se obtuvieron con elevados rendimientos (88 - 93%, Rdto. promedio = 90.6%) (Esquema 5.21). Como es lógico a la vista de la estructura de estos compuestos, el nitrógeno N-1 posee mayor carácter nucleófilo que el N-2, por lo que las reacciones con electrófilos ocurren en esta posición.<sup>37,47-53</sup>



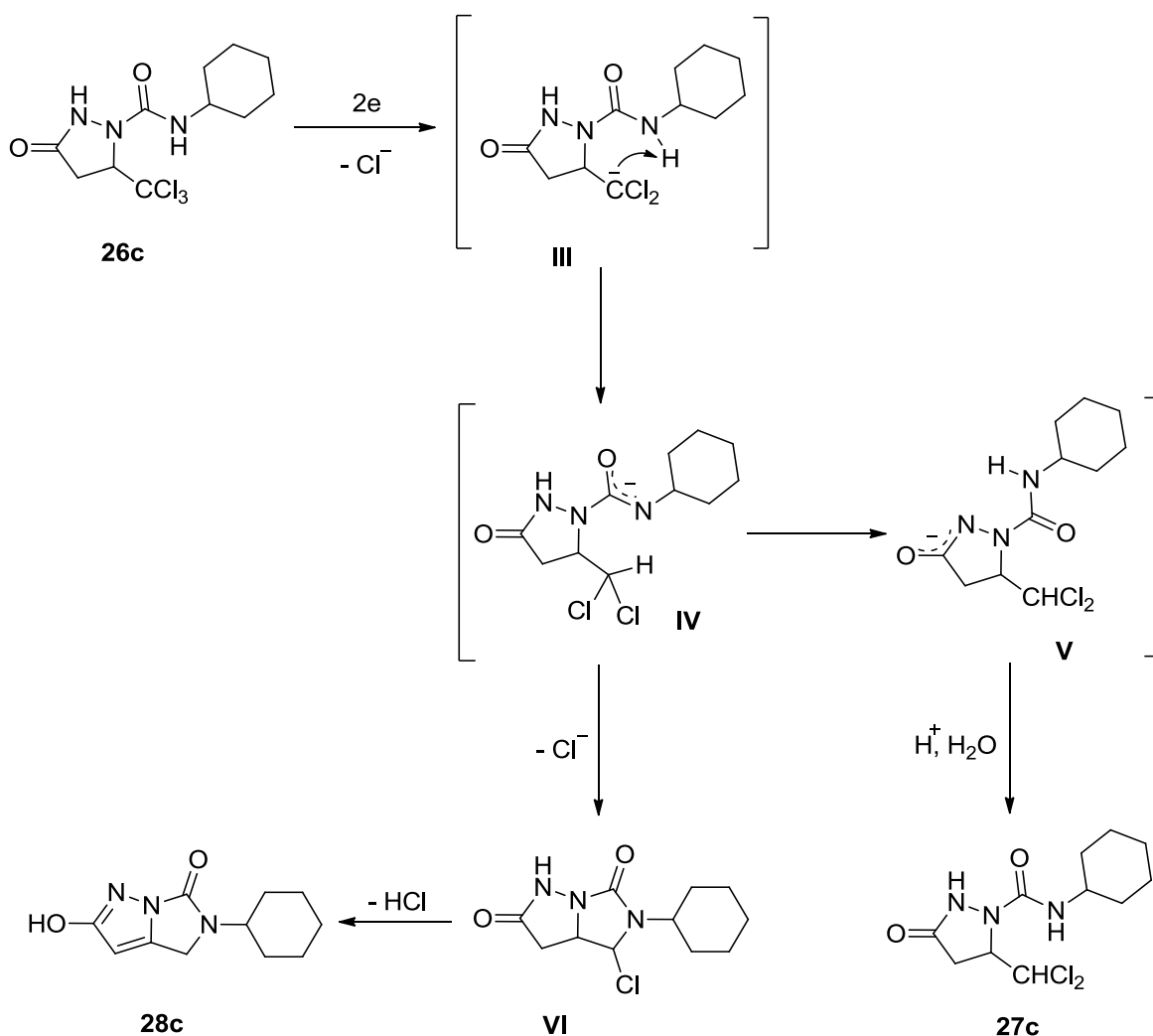
Clave	R	Rdto. (%)
<b>26a</b>	Bencil	93
<b>26b</b>	Pentil	89
<b>26c</b>	Ciclohexil	91
<b>26d</b>	2-Etilhexil	88
<b>26e</b>	2,2-Difeniletíl	92

**Esquema 5.21** Síntesis de 1-alkilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e** y rendimientos obtenidos.

Estos compuestos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 5.9), encontrándose consistentes en todos los

casos con el tautómero oxo.<sup>15</sup> Una clara evidencia sobre el resultado positivo de estas reacciones se encuentra en los espectros de <sup>1</sup>H RMN de los compuestos **26a-e**, en los que desaparece el acoplamiento característico a tres enlaces entre NH-1 y CH-5 observado en el espectro de <sup>1</sup>H RMN de su precursor **24**. Como se verá más adelante, esta determinación estructural se vio plenamente confirmada a posteriori mediante cristalografía de rayos-X de 2-hidroxi-5-pentil-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona **28b** (apartado 5.7).

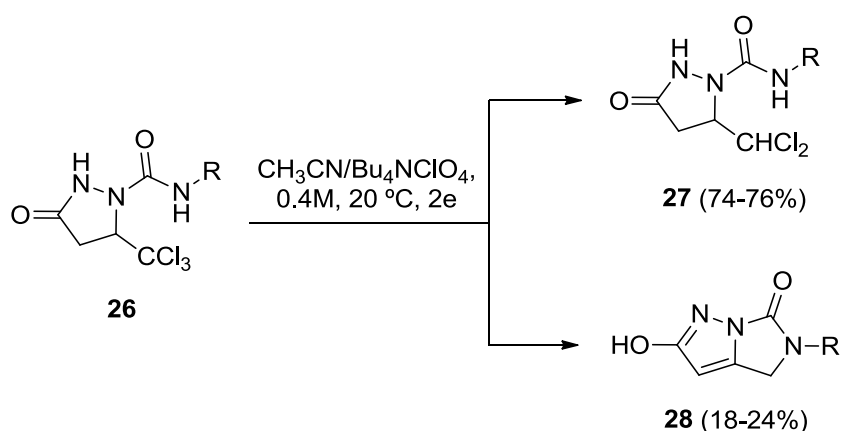
### 5.5.2 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO APRÓTICO: CONVERSIÓN EN 5-ALQUIL-2-HIDROXIDIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOLONAS.



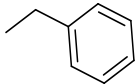
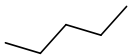
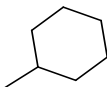
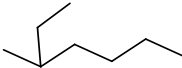
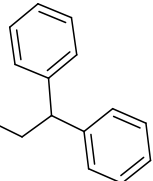
Esquema 5.22 Reducción electroquímica de **26c** en medio aprótico: formación **28c** y **27c**.

En primer lugar hemos de considerar que el grupo triclorometilo es un centro probásico susceptible de activación catódica. Tomando como compuesto modelo de estudio 1-ciclohexilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolona **26c** (Esquema 5.22), cabe esperar que tras la electrogeneración del intermedio diclorocarbaniónico **III** (una base fuerte), la carga negativa inicialmente ubicada sobre un átomo de carbono se transfiriese hacia el átomo de nitrógeno a través de un proceso ácido-base interno. Así se generaría otro intermedio aniónico **IV**, 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 una heterociclación, vía sustitución nucleófila interna, cerrando un sistema de anillo imidazol fusionado con pirazol (intemedio **VI**). A continuación, una eliminación de cloruro de hidrógeno seguida de de isomerización llevaría el producto final, 5-ciclohexil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona **28c**.

A fin de contrastar este planteamiento con la realidad experimental, decidimos realizar una electrólisis en un disolvente aprótico rigurosamente anhidro. Al finalizar la misma y adicionar el catolito sobre agua fría, se aisló un precipitado que se correspondía con el producto de reacción pronosticado **28c**, pero en proporción minoritaria (21%). Y al acidificar la disolución precipitó el producto mayoritario, que se identificó como 1-ciclohexilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolona **27c** (75%). A fin de constatar la generalidad de este resultado, se ensayó con diferentes compuestos de partida **26** (R = alquilo), encontrándose la formación de los productos esperados, **28** y **27**, en similares proporciones a la obtenidas partiendo de **26c** (Esquema 5.23).





CLAVE	R	RENDIMIENTO (%)
28a		18
27a		76
28b		20
27b		75
28c		21
27c		75
28d		24
27d		73
28e		24
27e		74

Esquema 5.23 Electrosíntesis en medio aprótico de **28a-e** y **27a-e** y rendimientos obtenidos.

La cantidad de carga consumida siempre se correspondió con una transferencia neta de dos electrones por molécula de sustrato ( $2 F / \text{mol}$ ), valor acorde con la electrogeneración del intermedio diclorocarbaniónico **III**. Además, conviene tener en cuenta que durante las electrólisis la única fuente de protones disponible tendría que provenir de la propia molécula del compuesto de partida, por lo que la interpretación de los hechos experimentales requiere asumir la desprotonación del grupo  $\text{NH}$  amídico por parte de **III** para dar el intermedio **IV**, que es una especie susceptible de dos formas de evolución química (Esquema 5.22): (a) ataque nucleófilo sobre grupo diclorometilo para ciclar dando el intermedio **VI**, cuya deshidrohalogenación originaría el producto **28c**; o (b) rápida isomerización por transferencia protónica interna para dar el anión **V**, que siendo más estable y por lo tanto menos reactivo que su precursor,

y ya no teniendo posibilidad de provocar la ciclación, permanecería inalterado hasta llegar al “*work-up*”, donde se produce la adición del donador protónico. De no ser así habría que inferir algo inasumible a la vista de los hechos, tal que la mayor parte de los aniones **IV** permanecieran indefinidamente en el medio de reacción sin atacar al grupo diclorometilo.

Siguiendo con dicha hipótesis, la relación de productos (**27c:28c**) habría de ser consecuencia de la competencia entre dos velocidades de reacción: la de isomerización de **IV** a **V** (determinante en la formación de **27c**) en oposición a la del ataque nucleófilo intramolecular en **IV** (determinante en la formación de **28c**). Obviamente, en este caso y en todos los demás aquí estudiados (R = alquilo) predomina el proceso de isomerización, aunque también es patente que el ataque nucleófilo participa notoriamente. Llegados a este punto, y por lo que de positivo aportan a esta discusión, hemos de referirnos a otros resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación<sup>14</sup> estrechamente relacionados con los que hemos expuesto. Concretamente nos referiremos al comportamiento electroquímico de 1-arilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolonas, que son sustancias similares a las **26** que formalmente resultan de sustituir el grupo R (alquilo) por Ar (arilo) y que distinguiremos como **26'**. Así, cuando efectuamos reducciones catódicas en medio aprótico de esta clase de compuestos (**26'**), y al contrario de lo ocurrido con los **26**, en ningún caso se encontraron, ni siquiera en trazas, los correspondientes productos de ciclación: 5-aril-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **28'**, sino que los únicos compuestos formados fueron: 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolonas **27'**, evidenciando un total protagonismo de la isomerización de los aniones **IV'** hacia los **V'** y nula incidencia de su evolución, por sustitución nucleófila interna, hacia los intermedios **VI'**.

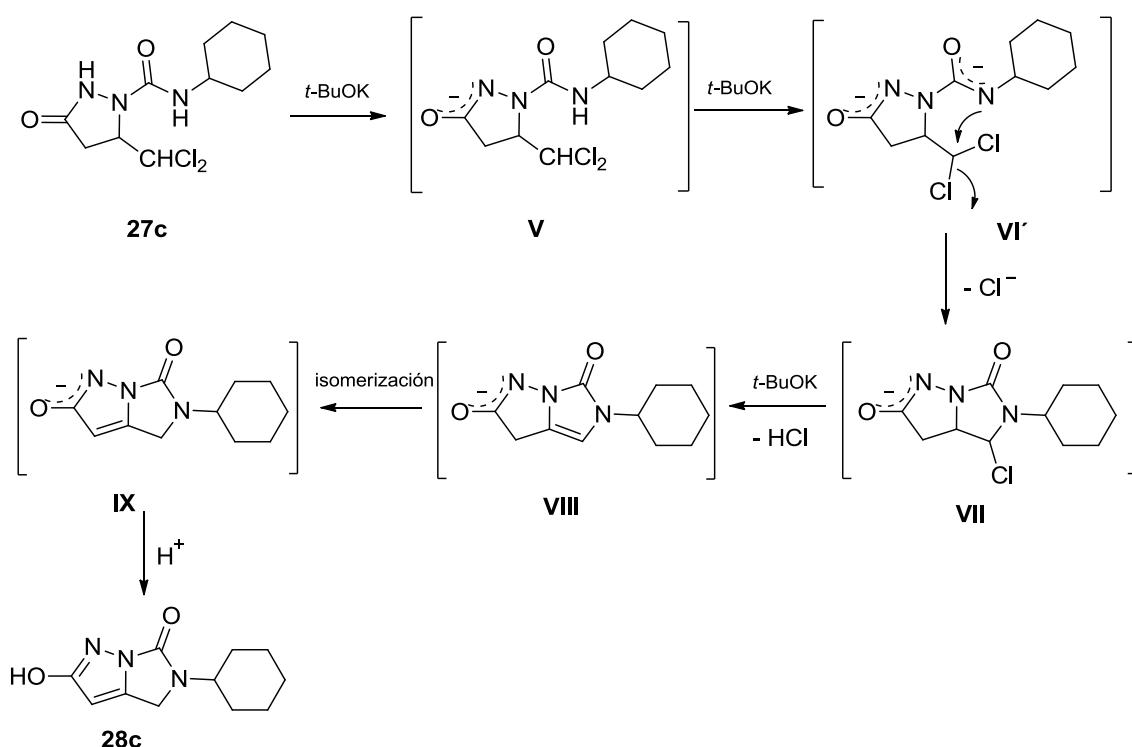
Dada la estrecha relación estructural entre los compuestos **26** y **26'**, es lógico asumir que la principal diferencia en los hechos experimentales (electrogenación de compuestos **28** pero no formación de los **28'**) debería atribuirse al único factor que los distingue, es decir la naturaleza del grupo R (alquilo o arilo). Y efectivamente, basándose en el antagonismo entre estabilidad y reactividad que en general afecta a los intermedios reactivos, y teniendo presente el efecto electrónico de los sustituyentes R, es posible encontrar una explicación coherente para todos los

resultados. Así, y hablando en términos relativos, cuando R = arilo los aniones **IV'** se encontrarían estabilizados, estabilización que reduciría su reactividad hasta el punto de que, crucialmente, los procesos de sustitución no podrían competir con los alternativos de isomerización a **V'**, siendo esta la razón por la que los únicos productos de reacción son los **27**. Sin embargo, en los casos de R = alquilo, y puesto que los aniones **IV** serían más inestables y por lo tanto más reactivos que los **IV'**, entrarían en juego los procesos de sustitución nucleófila interna aunque sin predominar sobre los de isomerización a **V**, propiciando por lo tanto la formación en cierta proporción de los productos **28**.

Dicha interpretación se ha encontrado coherente con los cálculos teóricos computacionales efectuados a fin de determinar los valores de  $\Delta E$  de los procesos de isomerización **IV**  $\rightarrow$  **V** (R = ciclohexilo)  $\Delta E = - 8.8$  kcal / mol;  $E_a = + 6.26$  kcal / mol y **IV'**  $\rightarrow$  **V'** (R = fenilo)  $\Delta E = - 4.13$  kcal / mol;  $E_a = + 8.55$  kcal / mol. En principio, y al margen de cualquier otra consideración, hay que considerar que estos valores, y en particular las bajas energías de activación, sólo serían indicativos de un balance energético favorable hacia tales isomerizaciones. Sin embargo, a la hora de relacionarlos con la influencia de los grupos R sobre las estabilidades relativas de **IV** y **IV'**, hemos de tener presente que los compuestos con grupo arilo (en comparación con el mismo tipo de compuestos con grupo alquilo) presentan una capacidad de resonancia mucho mayor, y por lo tanto una mayor estabilidad relativa que los sistemas con grupo alquilo. En consecuencia, estos últimos han de ser más reactivos y proclives a competir con los procesos de isomerización.

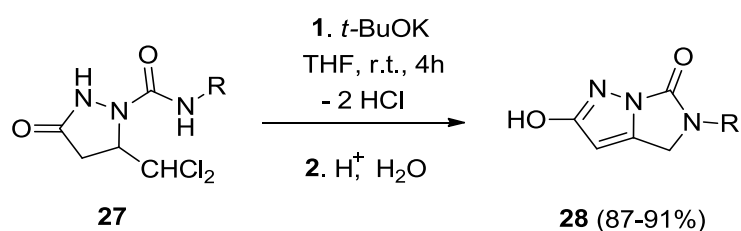
Una vez constatada la escasa utilidad de las reducciones catódicas de los compuestos **26** en medio aprótico para la obtención de los productos **28**, optamos por intentar mejorar la viabilidad del proceso de síntesis considerando que los productos mayoritarios (acíclicos) de estas electrólisis, **27**, podrían transformarse en los compuestos deseados (ciclados) mediante tratamiento básico (Esquema 5.24). Esta estrategia de heterociclación, donde en una misma molécula se crea un centro nucleófilo que ataque a otro electrófilo, ha sido aprovechado en trabajos anteriores de nuestro grupo.<sup>7,9,152</sup> Así, volviendo al producto principal de la reacción modelo (**27c**, Esquema 5.24), sería esperable que éste reaccionase con un primer equivalente *t*-BuOK para dar el anión más estable **V** (precisamente idéntico al de isomerización de

IV). Pero en **V** todavía existe un grupo ácido capaz de generar el dianión **VI'**, donde existen dos centros de actividad opuesta (nucleófila-electrófila) en una disposición espacial óptima para promover la heterociclación vía sustitución nucleófila interna y formar el intermedio **VII**. A continuación, un tercer equivalente de la base promovería un proceso de deshidrohalogenación a **VIII** seguido de isomerización del doble enlace generado hasta ubicarse en la situación de mayor estabilidad de **IX**, que posteriormente, tras la adición de ácido, conduciría al producto final **28c**.



Esquema 5.24 Ruta de formación de **28c** por vía química a partir de **27c**.

A efectos prácticos podemos señalar que los primeros ensayos en torno a esta estrategia se realizaron con isopropiletilamina sin éxito. Sin embargo, el cambio a *tert*-butóxido potásico fue muy efectivo, proporcionando las respectivas 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28a-e** (Esquema 5.25), sustancias previamente desconocidas, con excelentes rendimientos (87 - 91%, Rdto. promedio = 89%).



Clave	R	Rdto. (%)
<b>28a</b>	Bencil	87
<b>28b</b>	Pentil	88
<b>28c</b>	Ciclohexil	91
<b>28d</b>	2-Etilhexil	89
<b>28e</b>	2,2-Difeniletíl	90

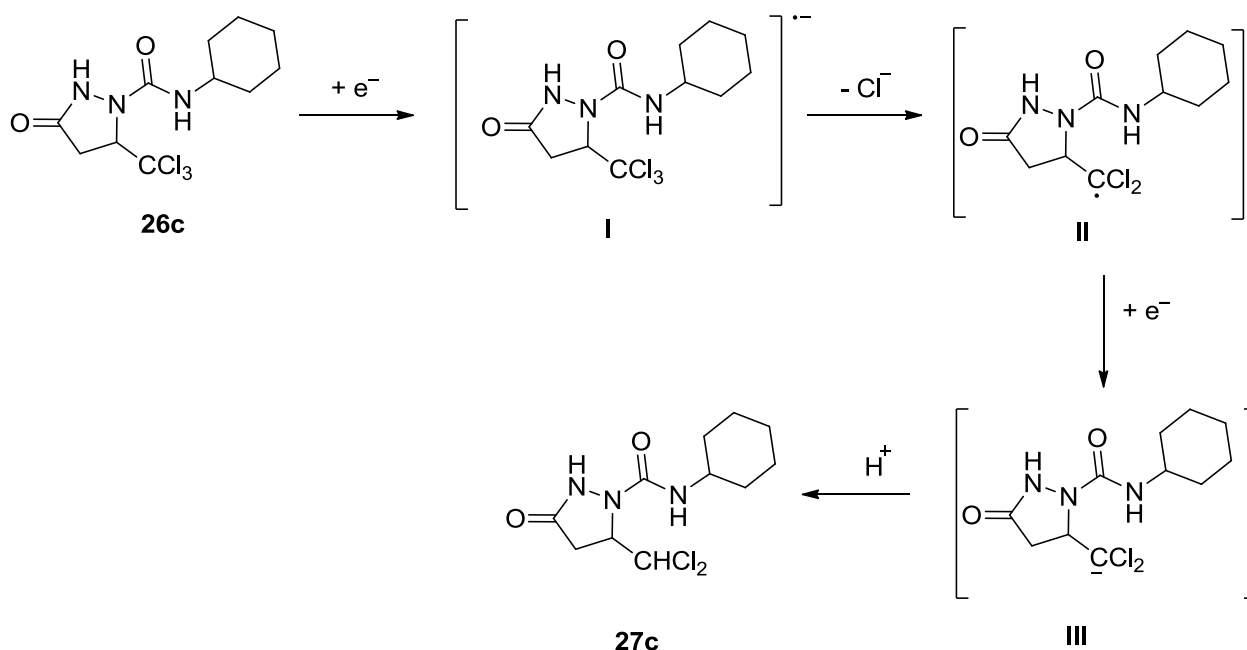
**Esquema 5.25** Síntesis de 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28a-e** y rendimientos obtenidos.

La estructura de los productos **28a-e** fue determinada aplicando las técnicas espectroscópicas habituales (apartado 5.6.3) y corroborada mediante análisis cristalográfico, por difracción de rayos X, de 5-pentil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **28b** (apartado 5.7), evidenciando claramente que se trata del tautómero hidroxilado.

Una vez verificada la posibilidad de unificación de los dos productos de las electrólisis en medio aprótico (**27** y **28**) en sólo uno de ellos mediante la conversión de **27** en **28**, optamos por estudiar reducciones en medio prótico, ya que así podríamos acceder selectivamente a los productos **27**, y por lo tanto cumplir con el mismo objetivo sintético pero evitando el inconveniente de utilizar condiciones anhidras. Respecto a esta alternativa podemos señalar que nuestro grupo cuenta con una dilatada experiencia en la electroreducción de compuesto polihalogenados en medios próticos para obtener derivados con menor grado de halogenación.<sup>1,3-5,7,9-13</sup> Por otro lado, estos experimentos también nos permitirían comparar con los rendimientos en uno y otro caso.

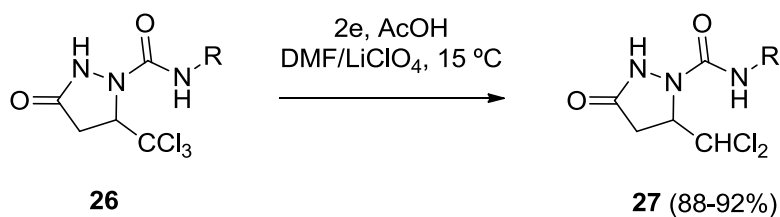
En primer lugar se ensayó la electrogeneración de **27c** mediante reducción catódica de **26c**. El consumo electrónico se ajustó a 2 F / mol, lo cual concuerda con la electrogeneración del carbanión diclorometiluro **III** mediante transferencia de 2

electrones y subsiguiente protonación a expensas del donador protónico (AcOH) presente en el medio de reacción (Esquema 5.26).



Esquema 5.26 Electrogenación de **27c** en medio prótico.

Evidentemente, en los sustratos **26** coexisten diferentes centros electróforos, pero por la elevada proclividad del grupo triclorometilo para actuar como receptor de transferencia electrónica,<sup>153</sup> estas reducciones, efectuadas bajo potenciales de electrodo comprendidos entre -1.3 y -1.7 V vs E.C.S, sólo dieron lugar a las correspondientes 1-alkuilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** (Esquema 5.27) con rendimientos muy elevados (88 - 92%, Rdto. promedio = 89.8%). Al igual que con **26c**, todos los consumos electrónicos de ajustaron a 2 F / mol.



Clave	R	Rdto. (%)
<b>27a</b>	Bencil	89
<b>27b</b>	Pentil	90
<b>27c</b>	Ciclohexil	92
<b>27d</b>	2-Etilhexil	90
<b>27e</b>	2,2-Difeniletíl	88

**Esquema 5.27** Preparación de 1-alquilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** y rendimientos obtenidos.

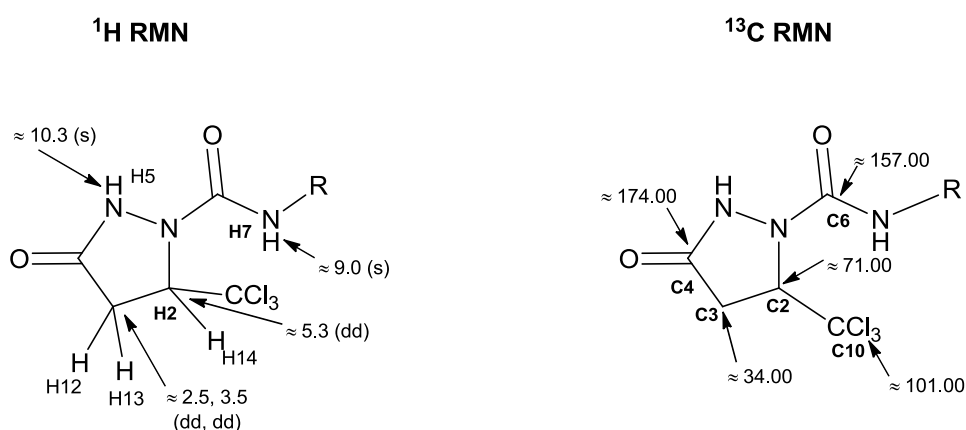
Las estructuras de los compuestos **27a-e** fueron determinadas mediante las técnicas espectroscópicas habituales, que siempre dieron resultados consistentes con el tautómero oxo.<sup>15</sup>

## 5.6 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

### 5.6.1 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 1-amilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e** es característico un doblete de dobletes sobre  $\delta = 3$  ppm correspondiente a los dos hidrógenos **H12** y **H13**. Alrededor de  $\delta = 5.3$  ppm aparece otro doblete de dobletes correspondiente al hidrógeno **H14**. Alrededor de  $\delta = 9.0$  ppm y  $\delta = 10.3$  ppm se observan las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos NH, **H5** y **H7**, respectivamente. En los casos de grupos alquilo sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 5.7).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia una señal sobre  $\delta = 71.00$  ppm correspondiente a CH **C2** y por otra señal sobre  $\delta = 101$  ppm correspondiente al grupo triclorometilo  $-\text{CCl}_3$  **C10**. Alrededor de  $\delta = 34.00$  ppm aparece una señal correspondiente a  $\text{CH}_2$  **C3**. Sobre  $\delta = 174$  ppm y  $\delta = 157$  ppm se encuentran resonancias de grupos carbonilo **C4** y **C6** respectivamente. En los casos de grupos alquilo sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 5.7).



R = Bencil, Pentil, Ciclohexil, 2-Etilhexil, 2,2-Difeniletíl.

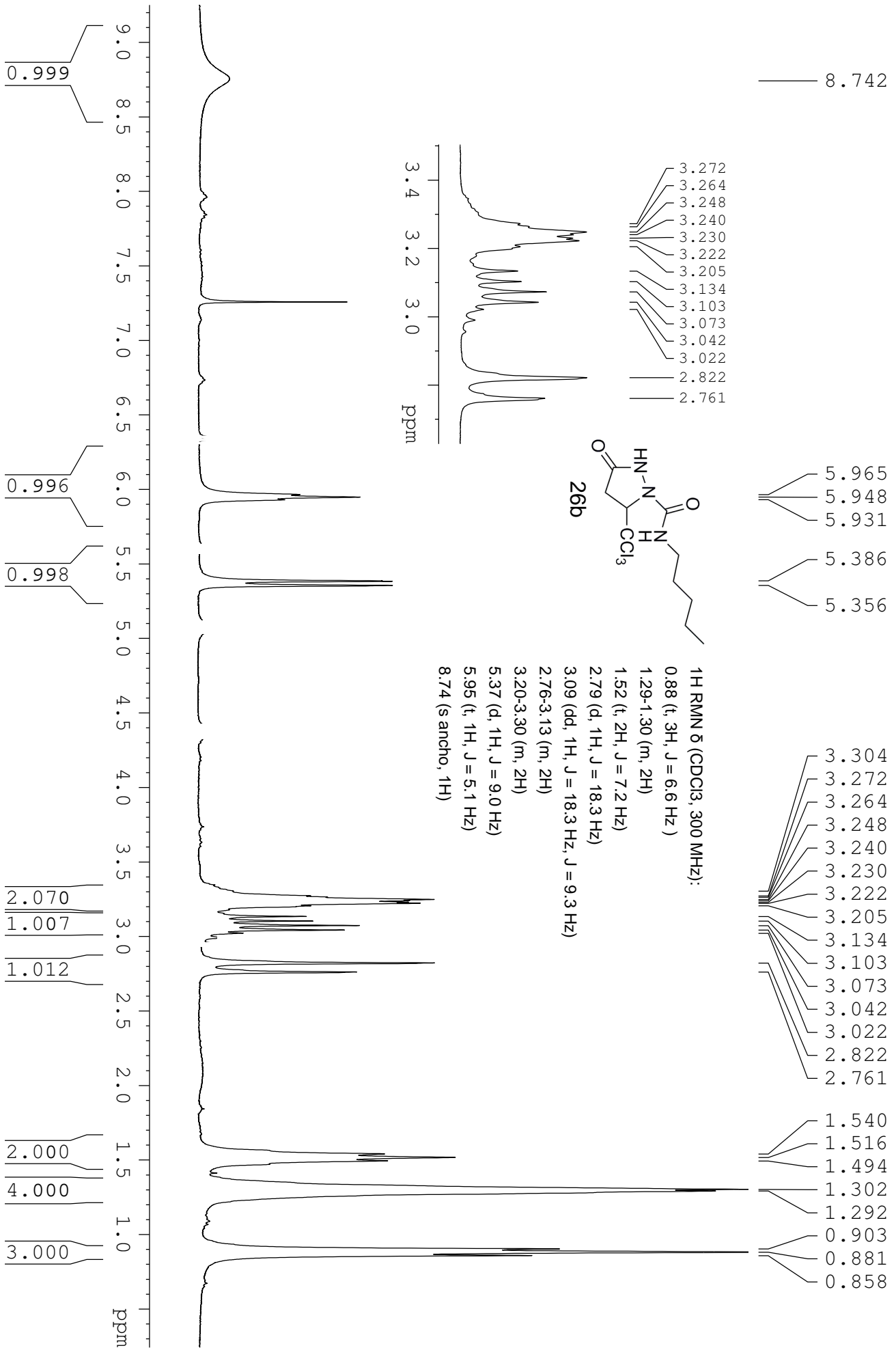
Figura 5.7 Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **26a-e**.



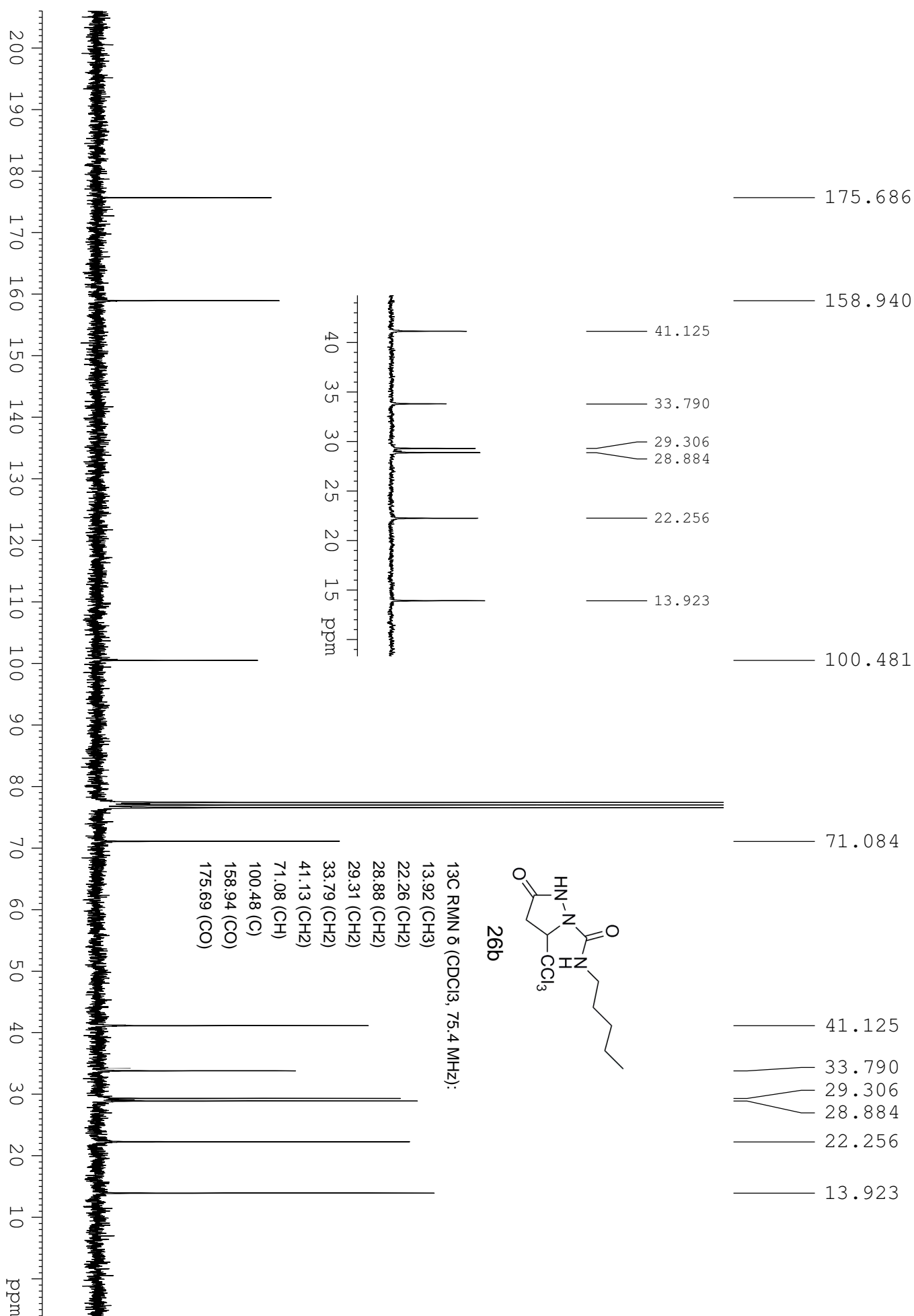
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(M+H)^+$ , donde el perfil isotópico concuerda con lo esperado para estos compuestos polihalogenados.

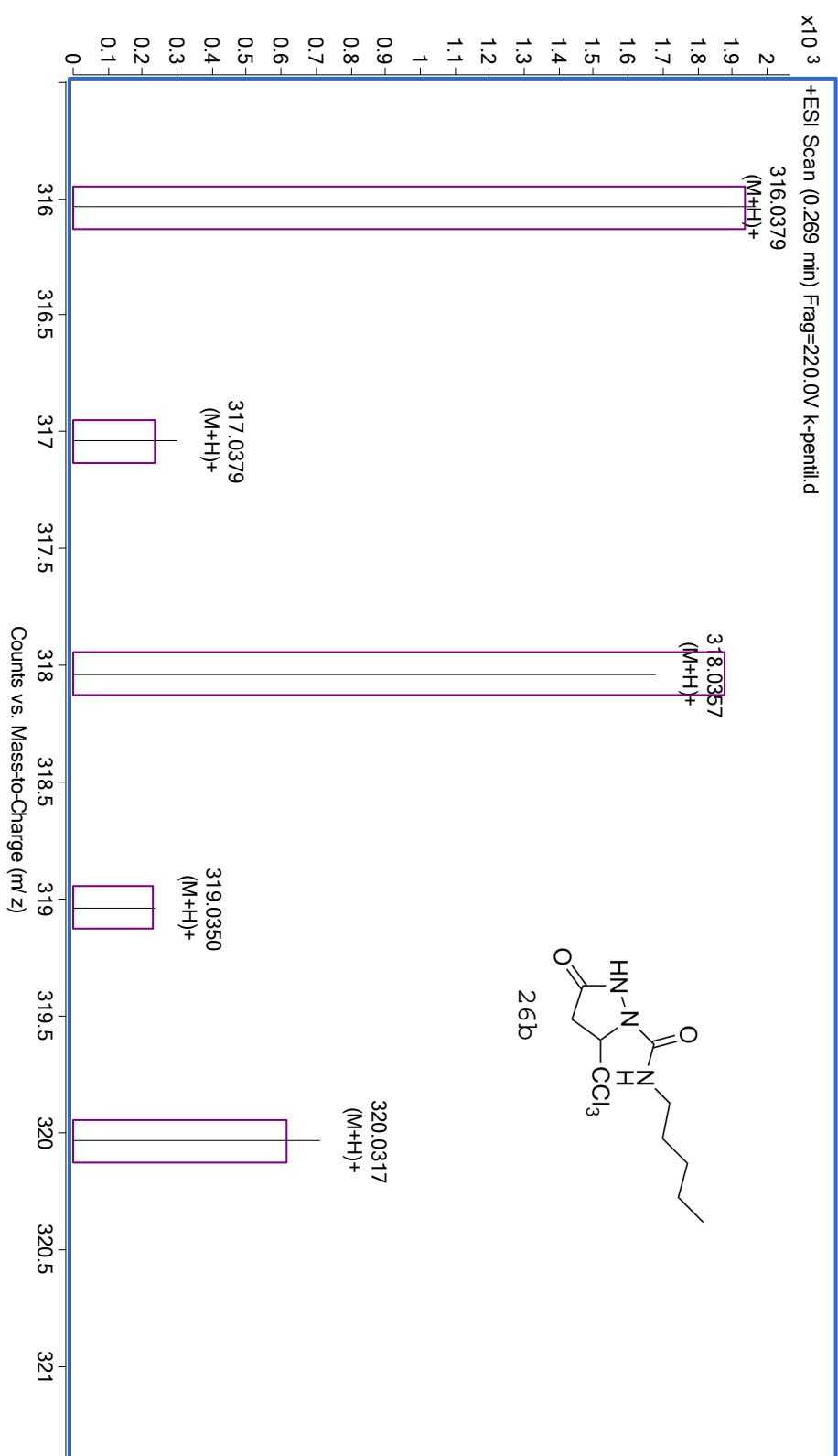
En los espectros de IR se observan las bandas correspondientes los dos grupos N-H en el rango  $3121 - 3425 \text{ cm}^{-1}$ . También se encuentra la absorción del grupo triclorometilo, en el intervalo  $712 - 828 \text{ cm}^{-1}$ . Asimismo se observan las absorciones de los dos grupos C=O, entre  $1663 - 1742 \text{ cm}^{-1}$ .

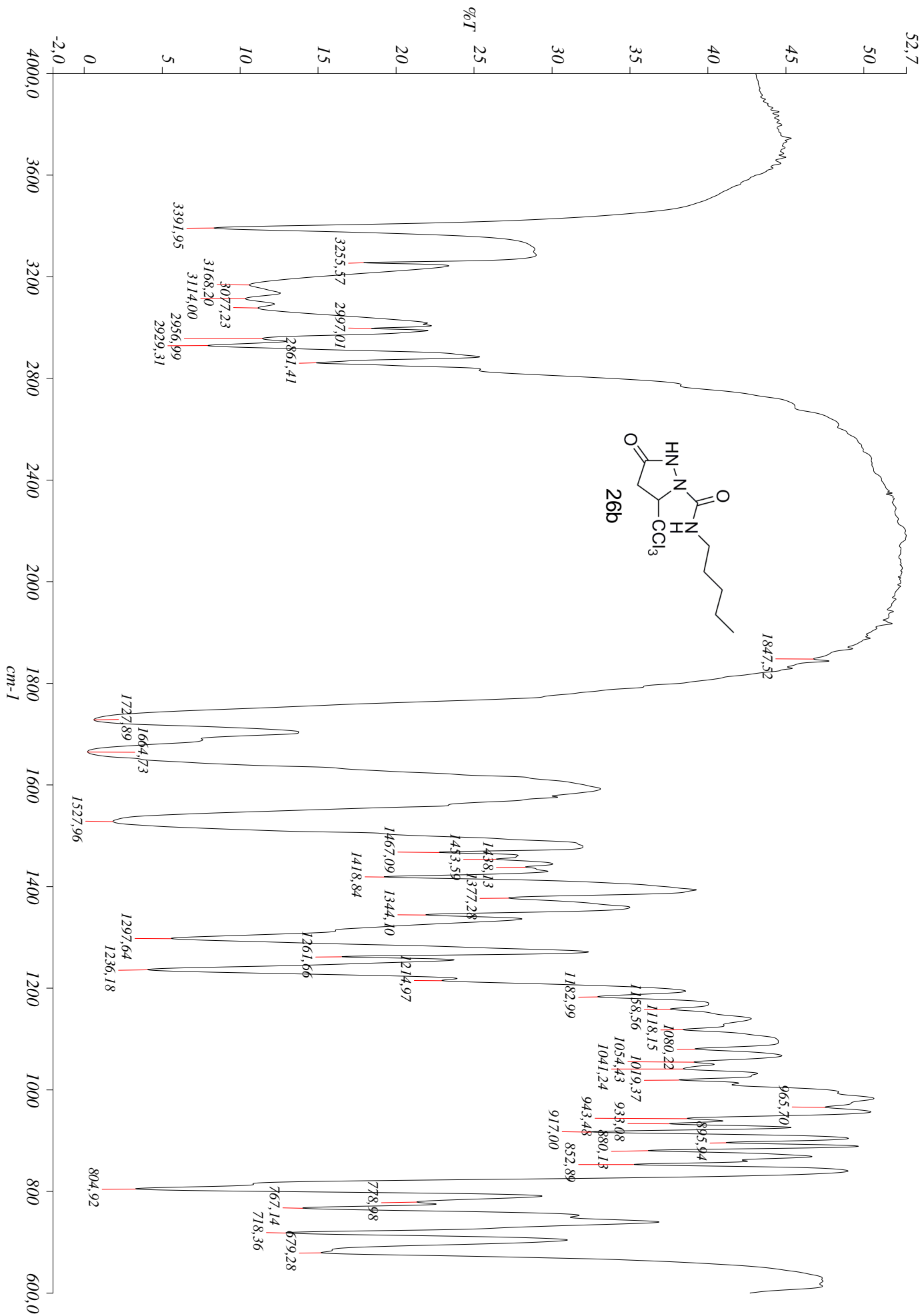
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **26a-e** se incluye en el apartado 5.9. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 1-pentilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **26b**.



5. Síntesis de 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas



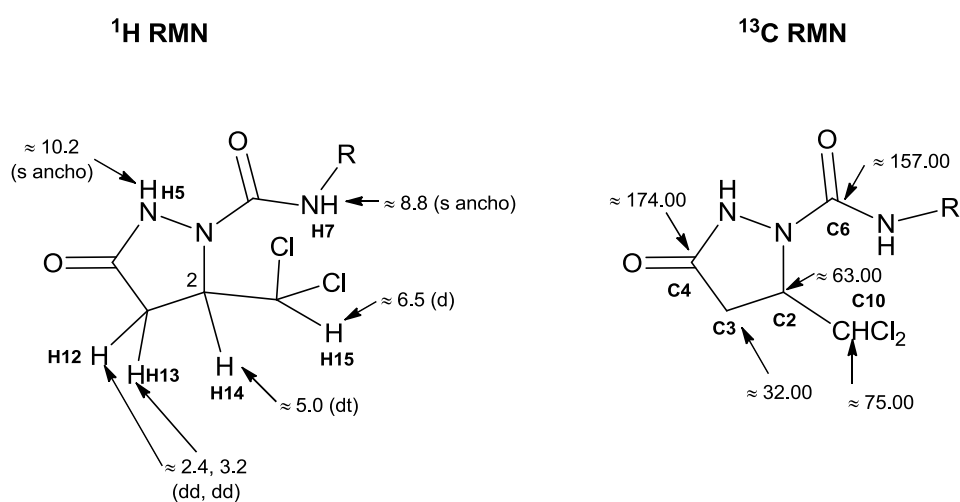




### 5.6.2 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** es característica la presencia de dobletes de dobletes sobre 3 ppm correspondientes a los dos hidrógenos **H12** y **H13**. Alrededor de  $\delta = 5.0$  ppm aparece un doblete de dobletes correspondiente al hidrógeno **H14**. Alrededor de  $\delta = 8.8$  ppm y  $\delta = 10.2$  ppm se observan las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos aminos **H7** y **H5** respectivamente. En los casos de grupos alquilo, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 5.8).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia una señal sobre  $\delta = 63.00$  ppm correspondiente a CH **C2** y por otra señal sobre  $\delta = 75$  ppm correspondiente al grupo diclorometilo  $-\text{CHCl}_2$  **C10**. Alrededor de  $\delta = 3.00$  ppm se localiza una señal correspondiente a  $\text{CH}_2$  **C3**. Sobre  $\delta = 174$  ppm y  $\delta = 157$  ppm se encuentran las señales correspondientes a grupos carbonilo **C4** y **C6** respectivamente. En los casos de grupos alquilo sustituidos, las señales se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 5.8).



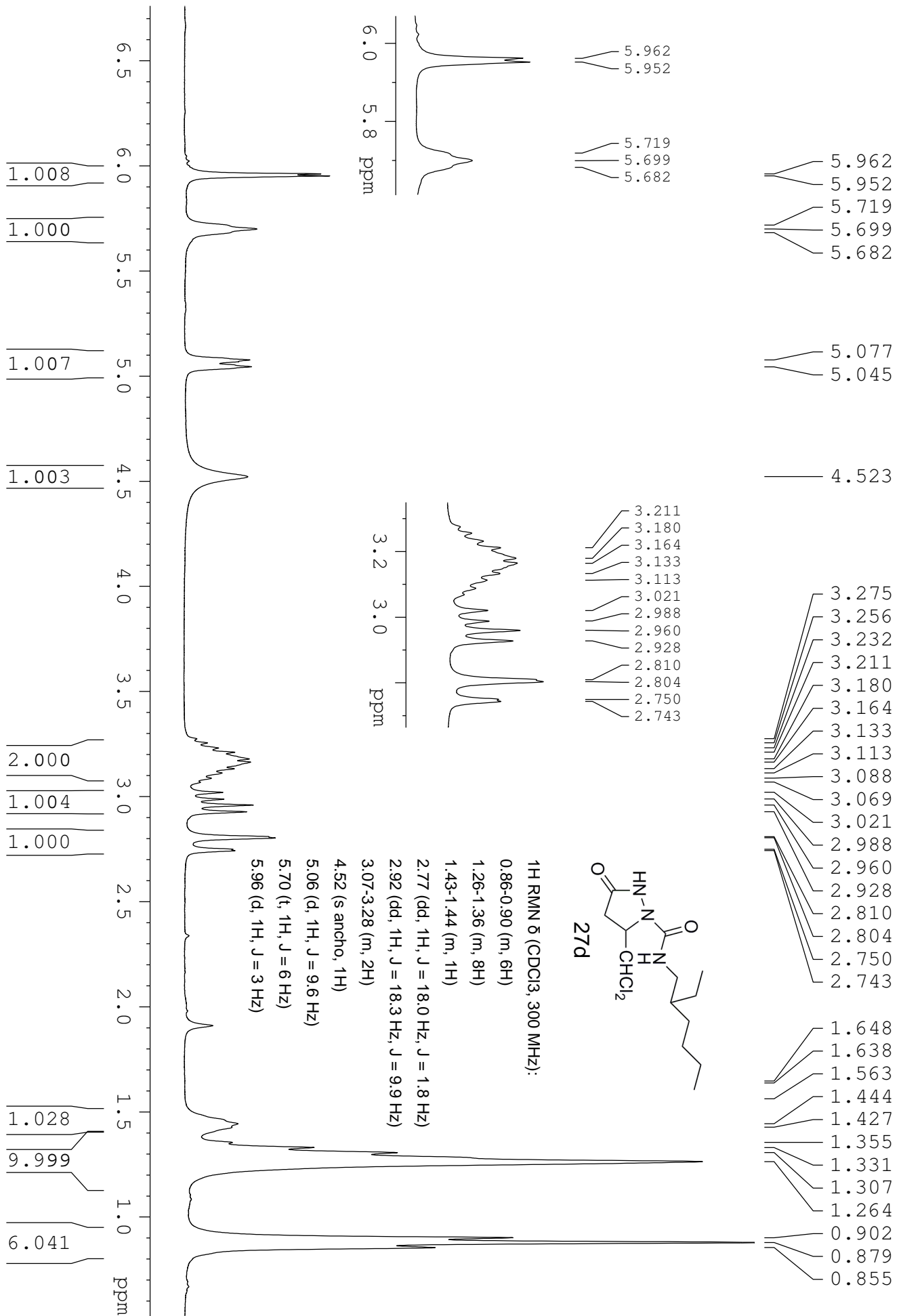
R= Bencil, Pentil, Ciclohexil, 2-Etilhexil, 2,2-Difeniletíl.

Figura 5.8 Desplazamientos químicos (ppm) de los compuestos **27a-e**

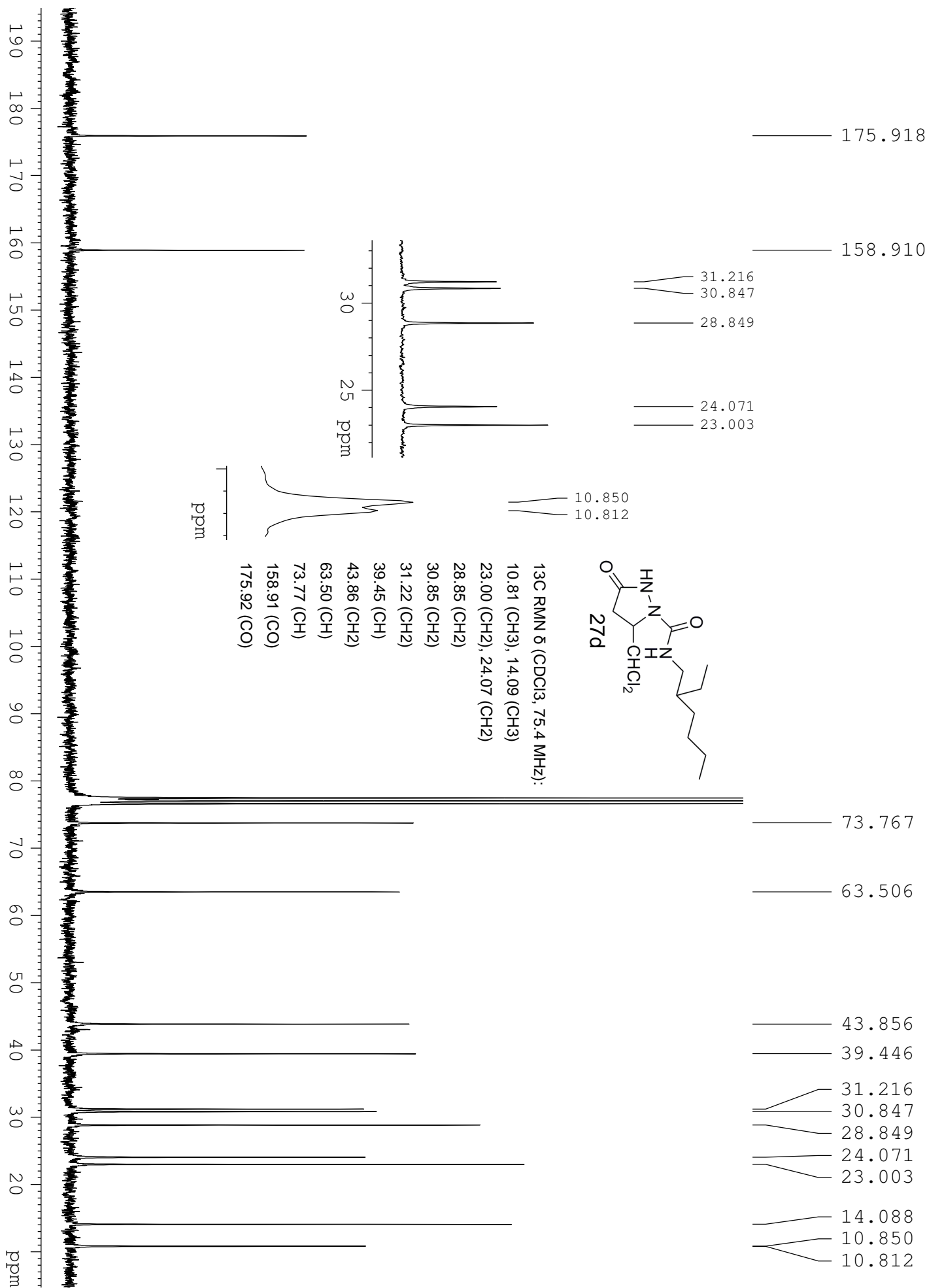
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(M+H)^+$ , cuyo el perfil isotópico concuerda con el esperado para especies dicloradas.

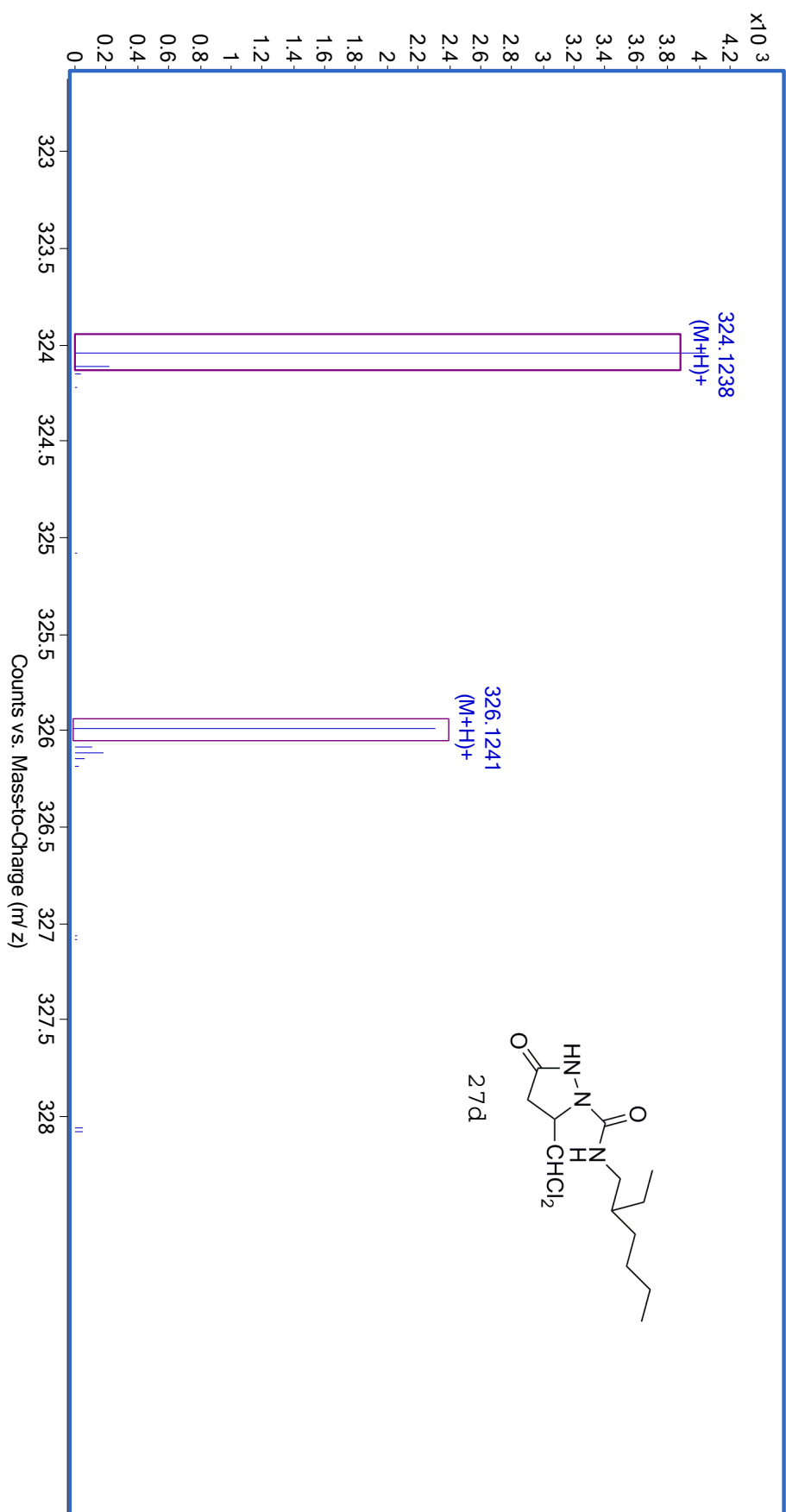
En los espectros de IR se observan las bandas de grupos N-H en el intervalo  $3065 - 3401 \text{ cm}^{-1}$ . También se observan las bandas características de los dos grupos C=O, entre  $1643$  y  $1744 \text{ cm}^{-1}$ .

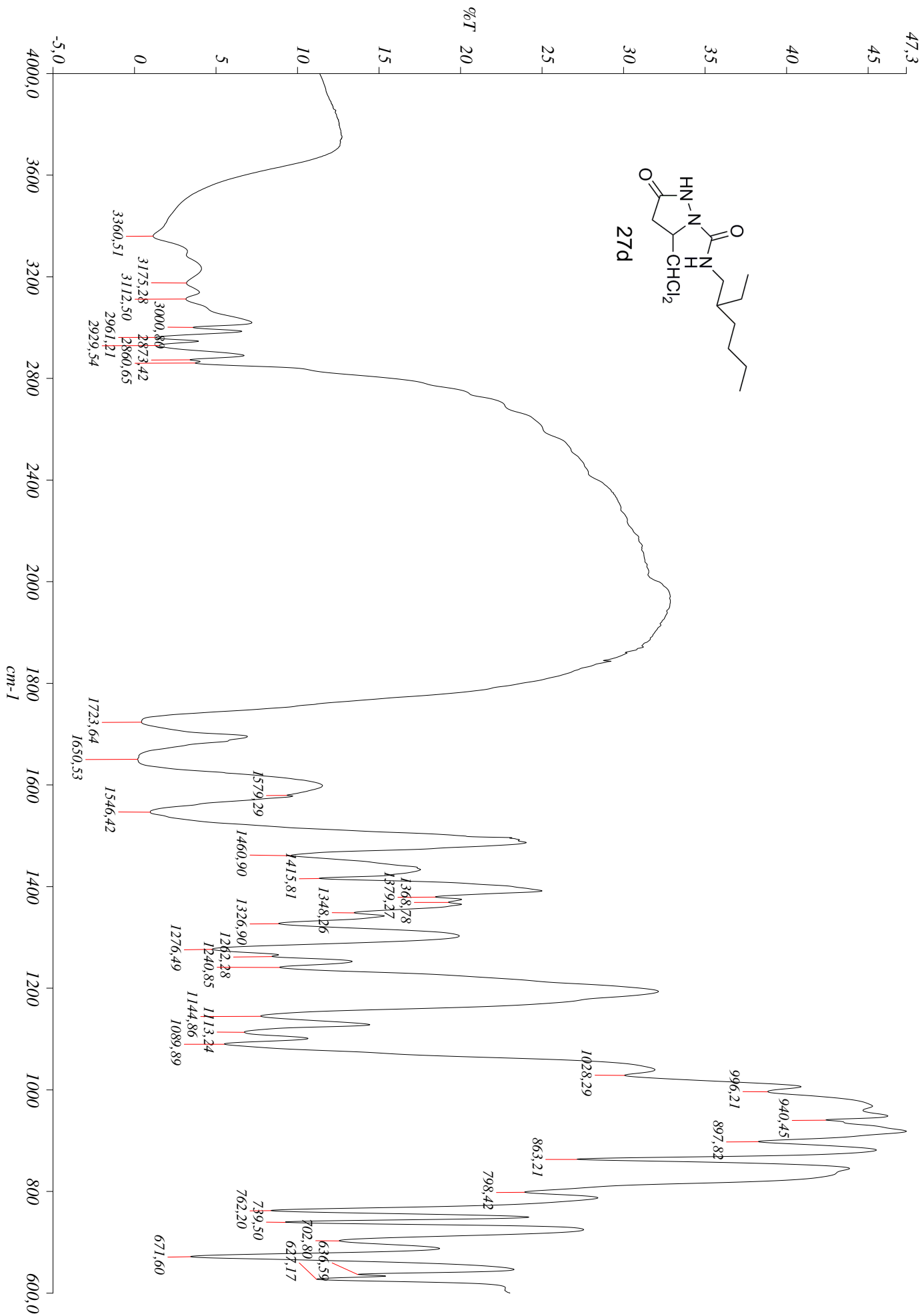
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **27a-e** se incluye en el apartado 5.9. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 5-diclorometil-1-(2-etilhexilaminocarbonil)-3-pirazolidona **27d**.







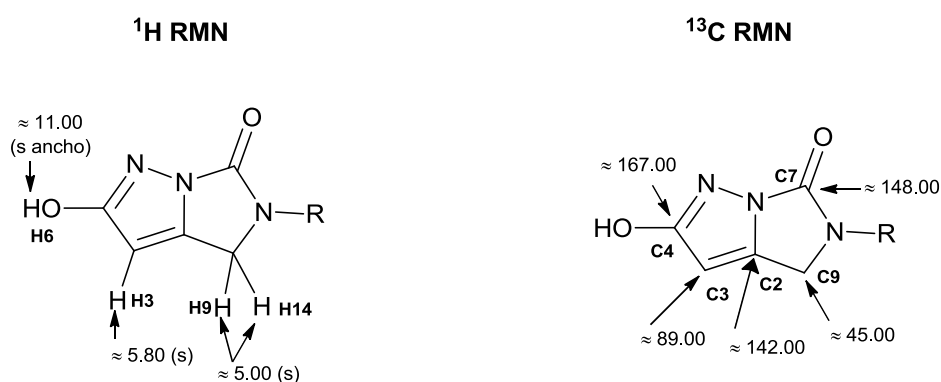




### 5.6.3 PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-B]PIRAZOL-6-ONAS.

En los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazolonas **28a-e** es característica la presencia de un singlete sobre  $\delta = 5.8$  ppm correspondiente al hidrógeno aromático **H3**. Sobre  $\delta = 11.0$  ppm se observa un singlete ancho correspondiente al grupo -OH **H6**. Alrededor de  $\delta = 5.0$  ppm se localiza un singlete correspondiente a los hidrógenos **H9 y H14**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las señales exhiben desplazamientos químicos y multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución (Figura 5.9).

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN se caracterizan por la presencia una señal sobre  $\delta = 89.00$  ppm correspondiente al CH aromático **C3**. Alrededor de  $\delta = 45.00$  ppm se observa la señal correspondiente al  $\text{CH}_2$  **C9**. Sobre  $\delta = 167$  ppm aparecen las señales correspondientes a C-OH **C4**, y sobre  $\delta = 148$  ppm la del carbono carbonílico **C7** respectivamente. Alrededor de  $\delta = 142.00$  ppm aparece una señal correspondiente al carbono cuaternario **C2**. En los casos de grupos Ar sustituidos, las bandas se ajustan perfectamente a la estructura correspondiente. Los espectros "DEPT" fueron concordantes con el número de carbonos cuaternarios presentes en cada caso (Figura 5.9).



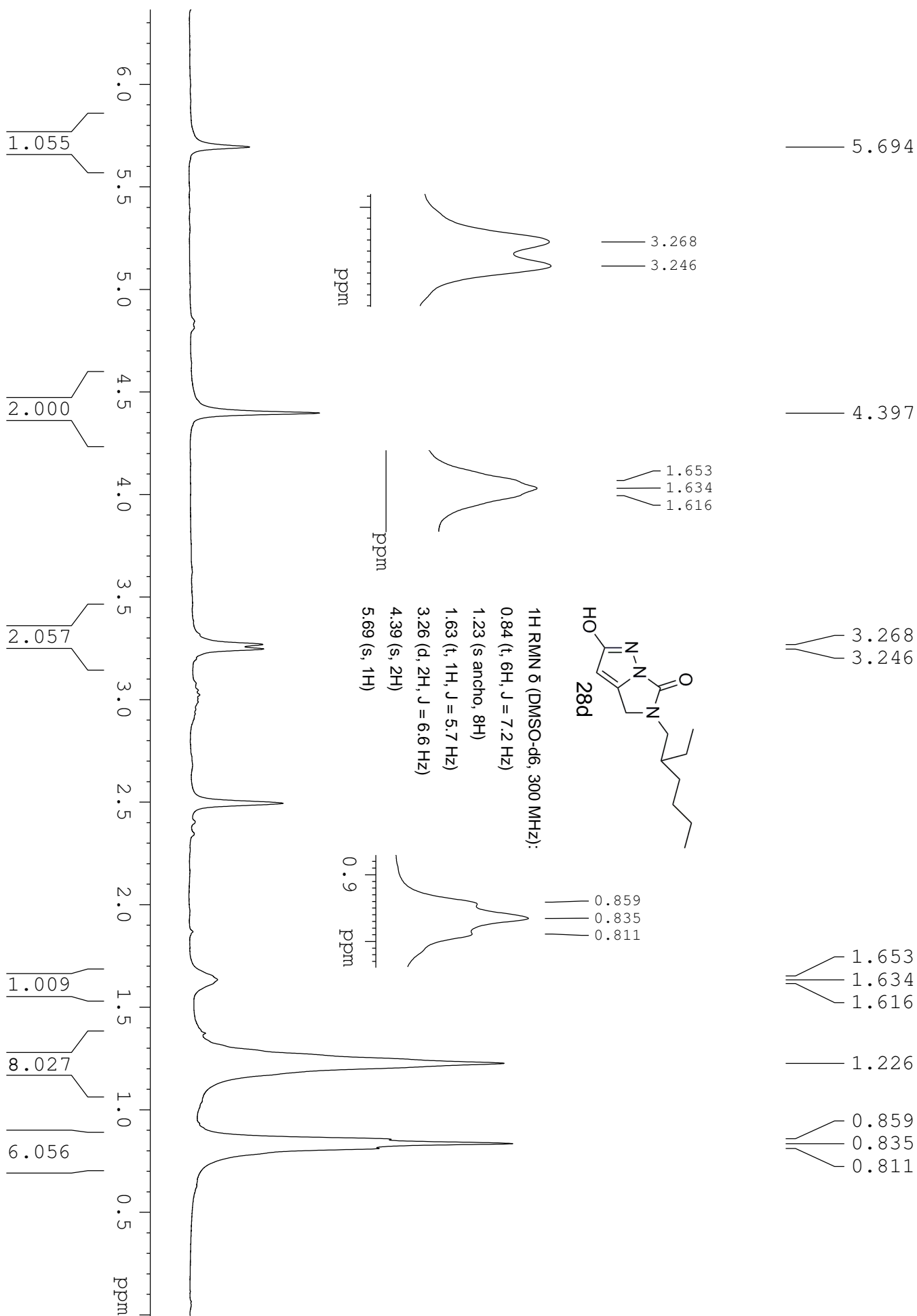
R= Bencil, Pentil, Ciclohexil, 2-Etilhexil, 2,2-Difeniletíl.

**Figura 5.9** Desplazamientos químicos (ppm) característicos de los compuestos **28a-e**

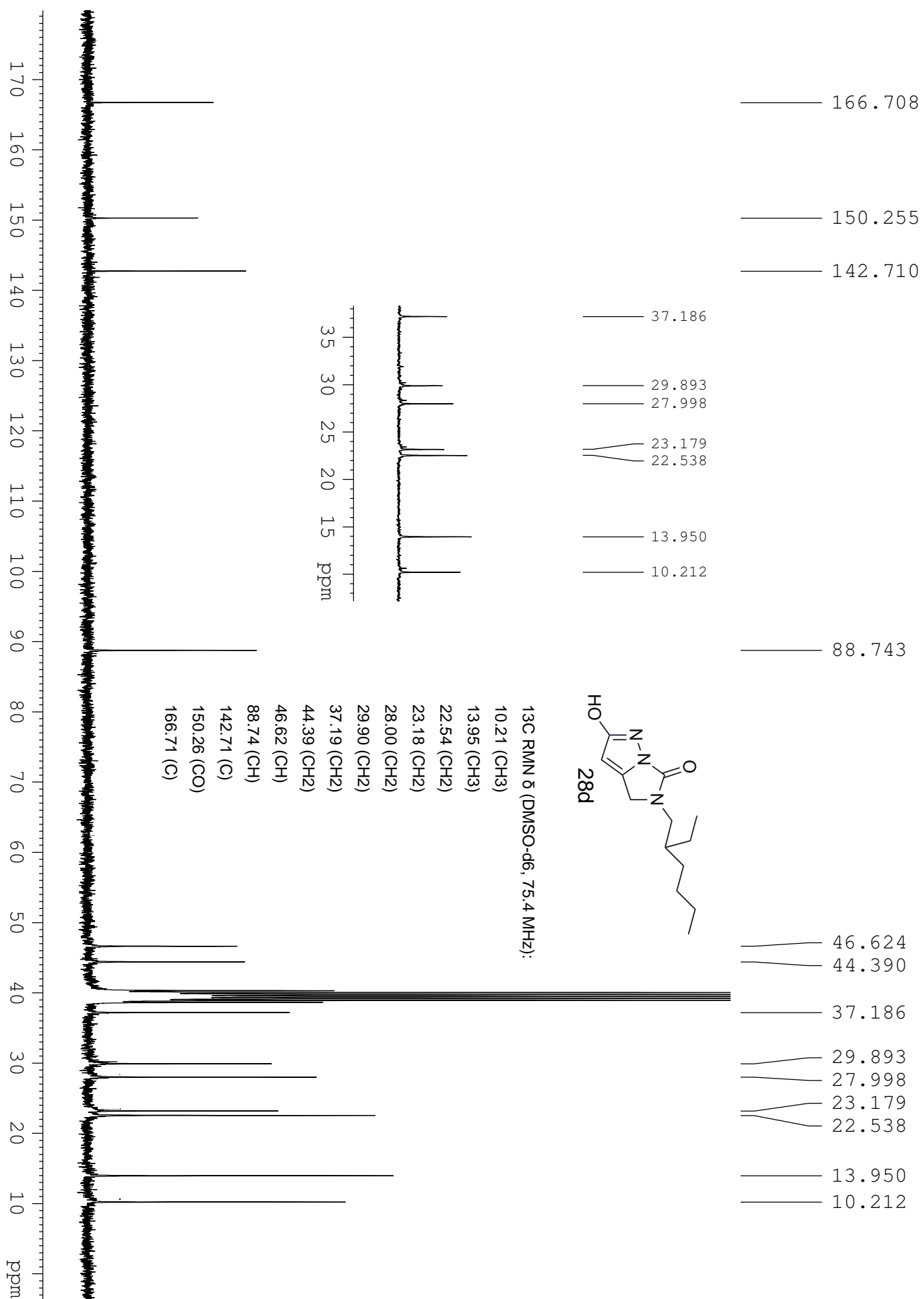
En los espectros de masas (ESI) se observa el pico  $(\text{M}+\text{H})^+$ , cuyo el perfil isotópico concuerda con el esperado.

En los espectros de IR se aprecia la banda característica del grupo O-H, entre 2549 - 3155  $\text{cm}^{-1}$ . También se observa la banda típica del grupo C=O, en el rango 1744 - 1772  $\text{cm}^{-1}$ . Igualmente se observa la absorción correspondiente al grupo C=N, en el intervalo 1596 - 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

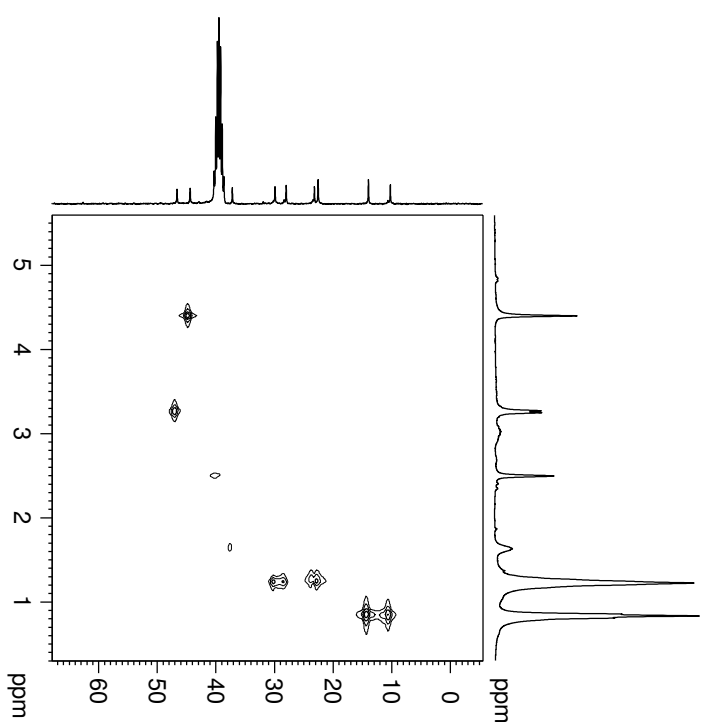
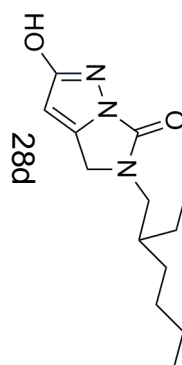
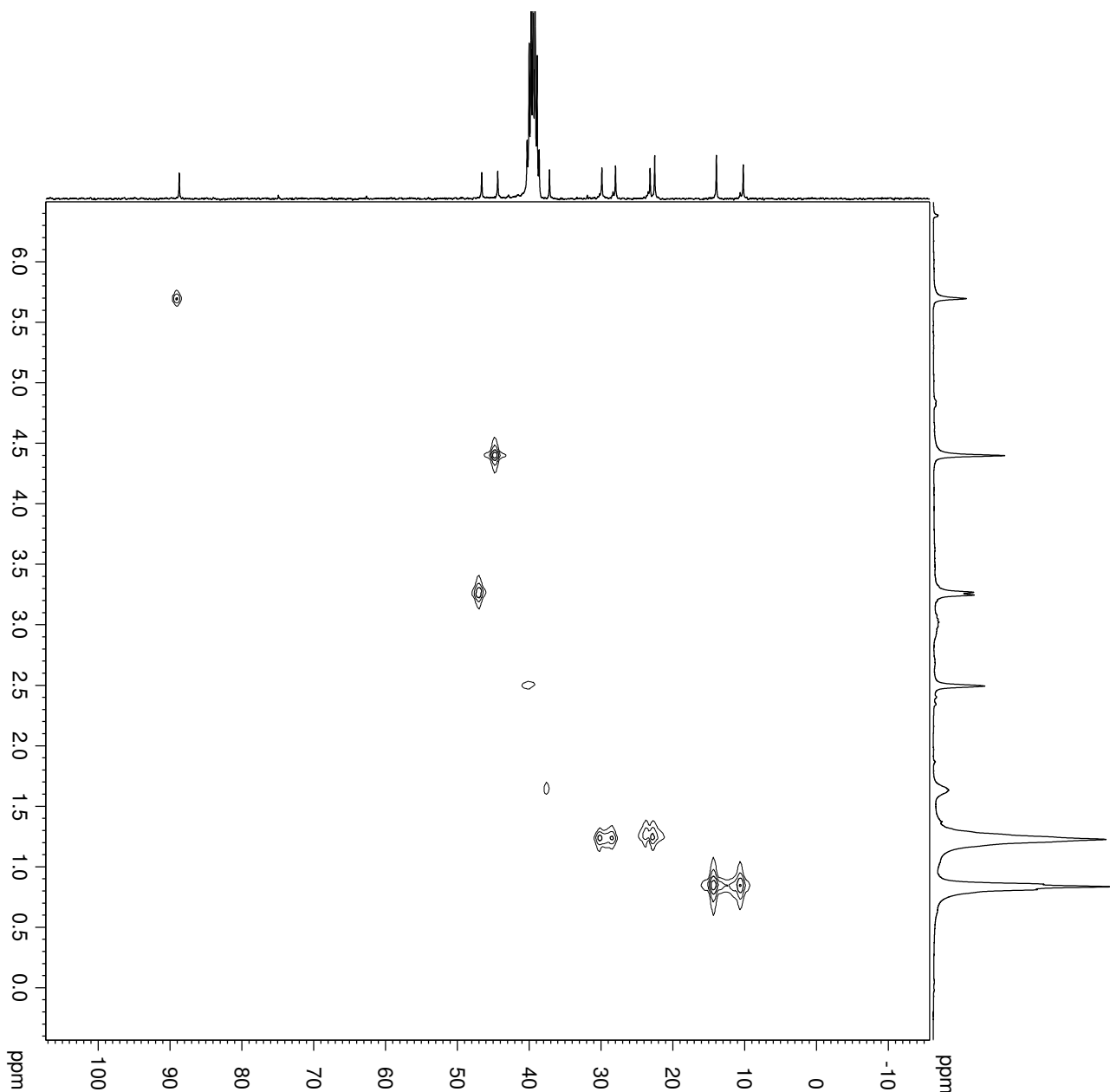
La colección completa de datos espectroscópicos de los compuestos **28a-e** se incluye en el apartado 5.9. Como ilustración de los rasgos espectroscópicos indicados se incluyen los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  RMN, masas e IR de 5-(2-etilhexil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **28d**.



5. Síntesis de 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas

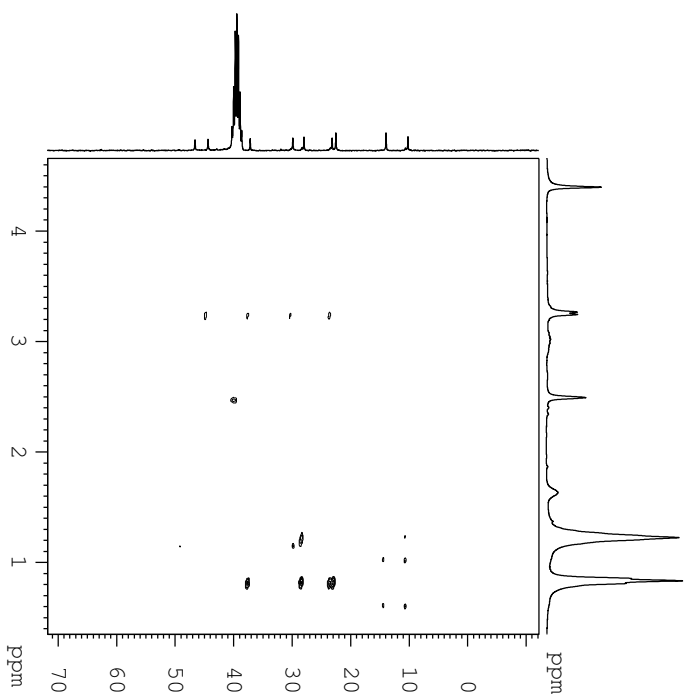
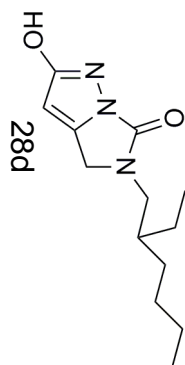
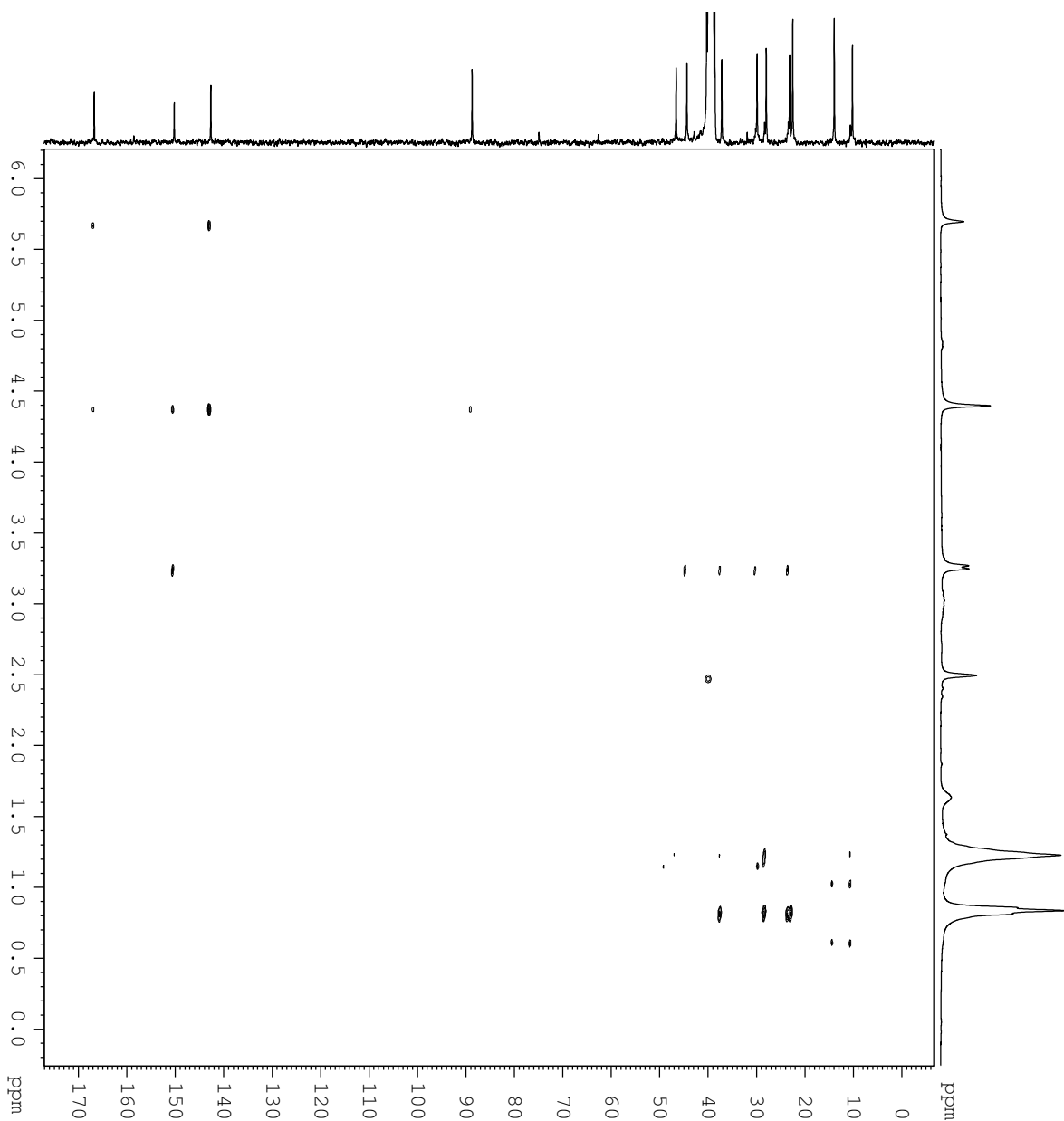


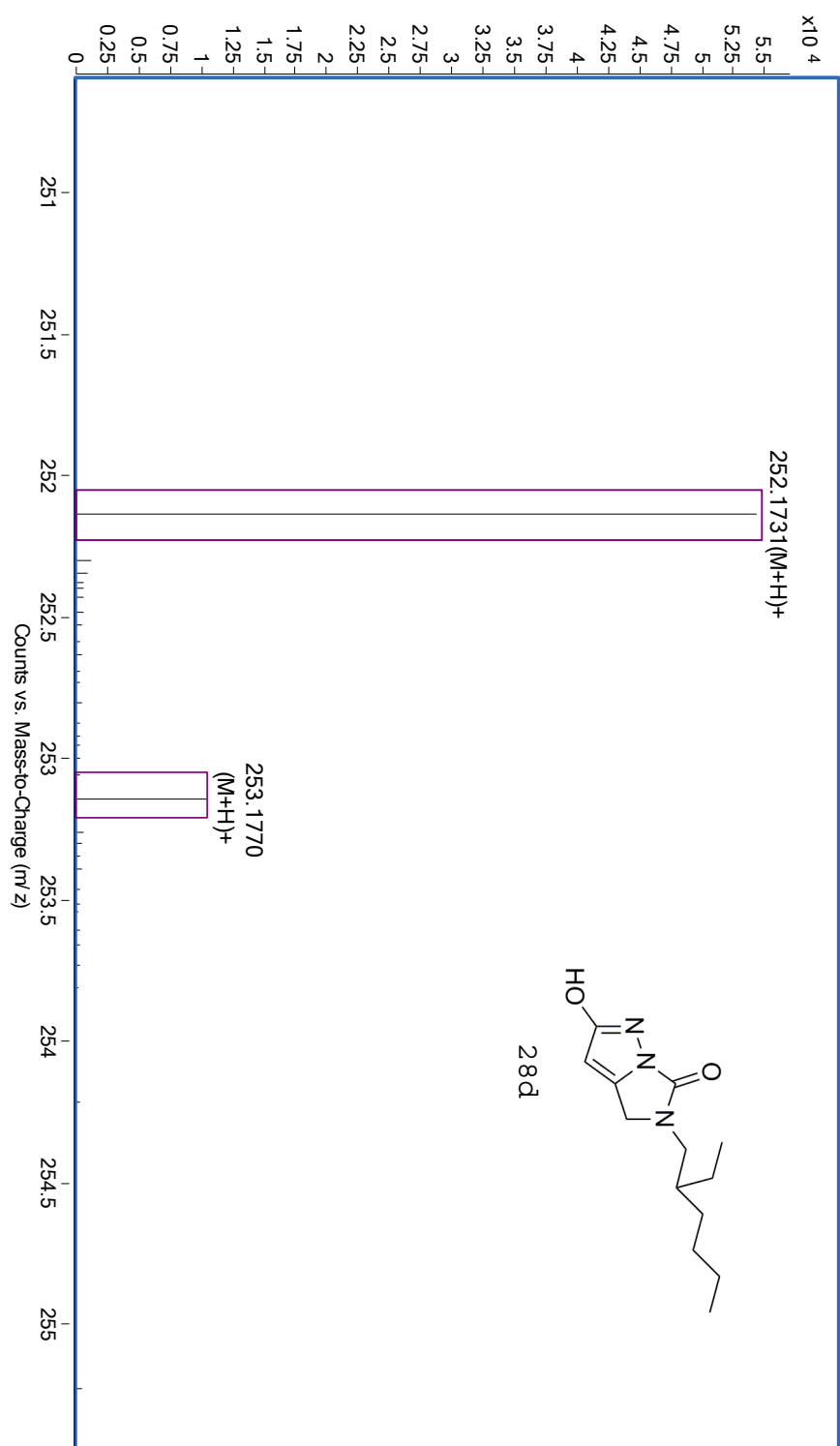
HMQC

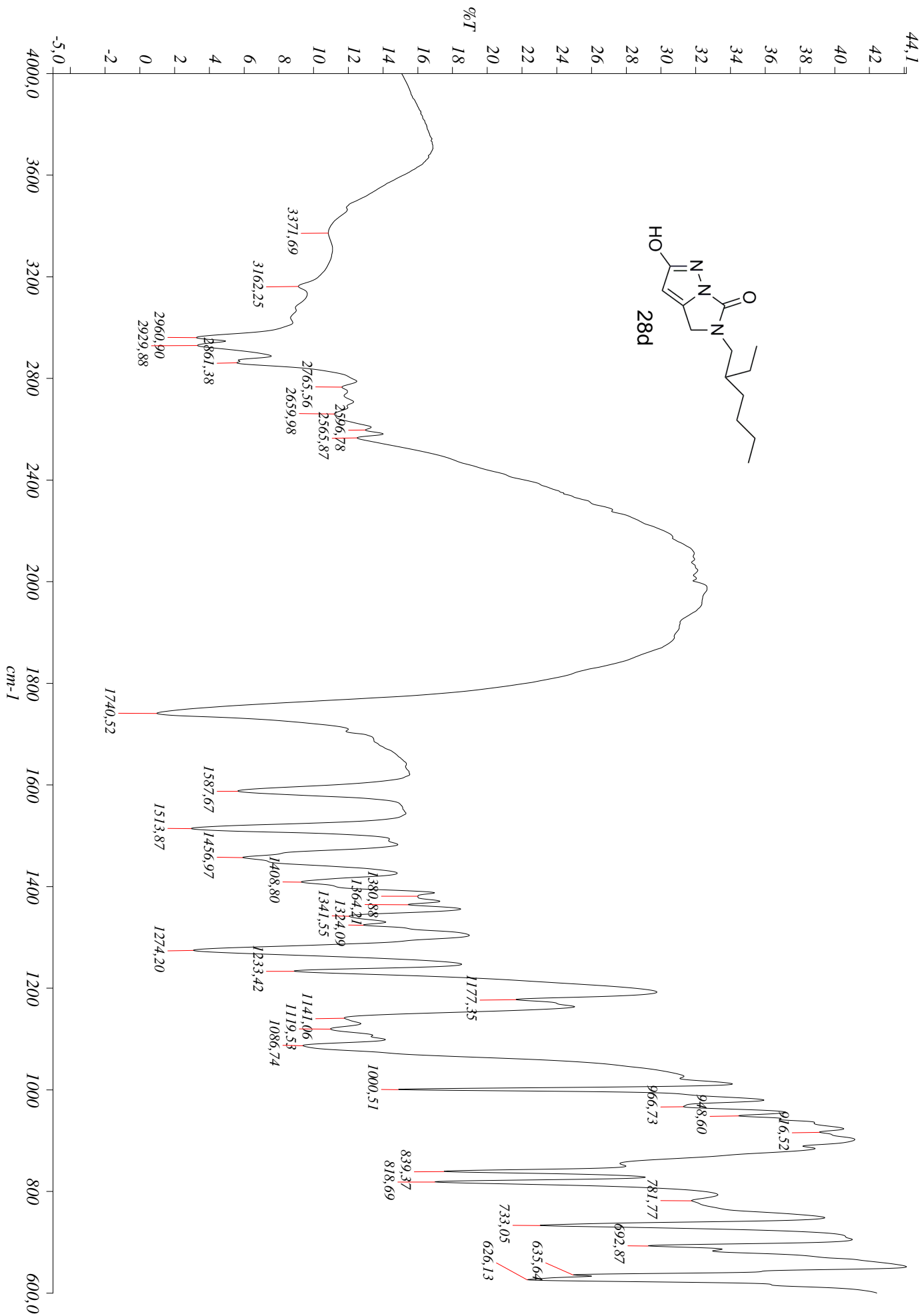




HMBC







### 5.7 CRISTALOGRAFÍA DE RAYOS X DE 2-HIDROXI-5-PENTIL-4,5-DIHIDROIMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOL-6-ONA.

Las características estructurales de los compuestos **28** fueron determinada mediante análisis cristalográfico, por difracción de rayos X, de 2-hidroxi-5-pentil-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **28b** (Figura 5.10).

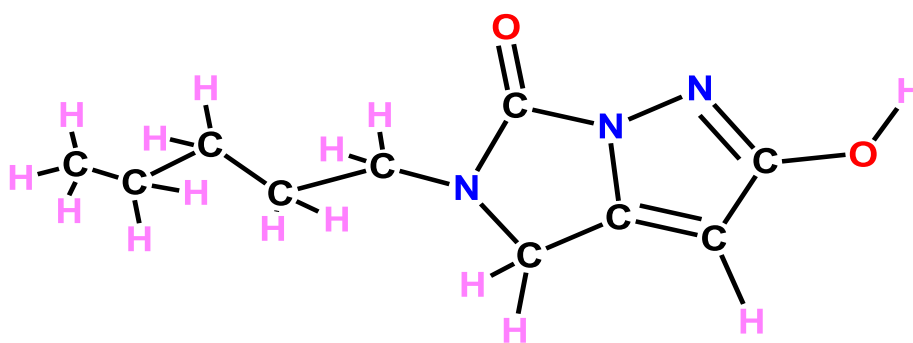
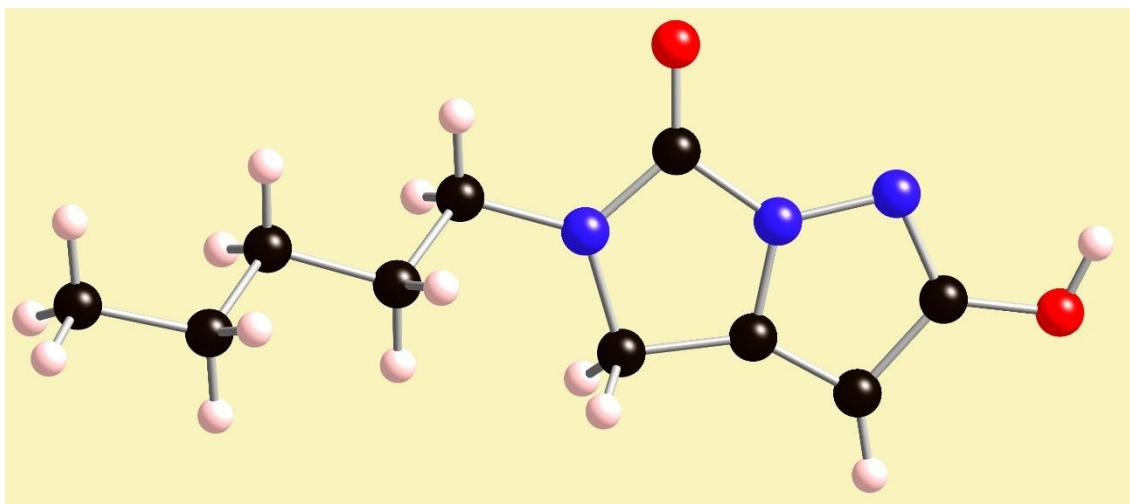
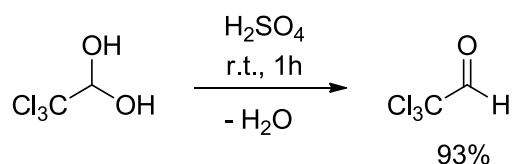


Figura 5.10 Estructura de rayos X de **28b**.

## 5.8 EXPERIMENTAL.

### 5.8.1 PREPARACIÓN DE CLORAL ANHIDRO.

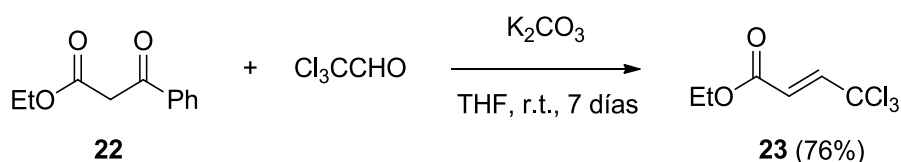
El cloral anhidro es un líquido incoloro de olor muy picante que se prepara por deshidratación del hidrato de cloral.<sup>154</sup>



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 orgánica se destiló a 97 °C bajo atmósfera de nitrógeno, colectándose cloral anhidro con rendimiento prácticamente cuantitativo (93%).

### 5.8.2 PREPARACIÓN DE 4,4,4-TRICLOROCROTONATO DE ETILO.

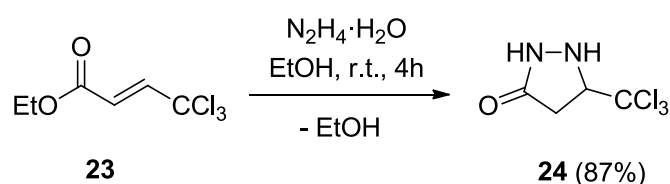
La preparación de 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23** se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito por Nakatsu.<sup>151</sup>



A una disolución de benzoilacetato de etilo **22** (0.52 mol) en tetrahidrofurano seco (420 mL) se agregó carbonato potásico anhidro (0.78 mol). A la suspensión resultante se le 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. A continuación 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 se destiló a 94 °C bajo presión reducida (11 mbar), colectándose 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23** con buen rendimiento (76%) y elevada pureza. Apariencia física: aceite incoloro (p. eb. 93 °C / 16 mbar).<sup>155</sup>

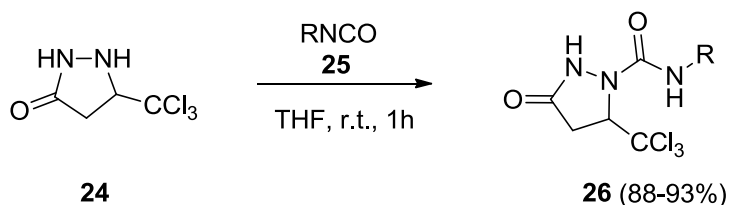
### 5.8.3 PREPARACIÓN DE 5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONA.

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 **23** (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  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; el precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol frío (75 mL) y se secó, obteniéndose 5-triclorometil-3-pirazolidona **24** con alto rendimiento (87%) y elevada pureza.



### 5.8.4 PREPARACIÓN DE 1-AIQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

A una disolución de 5-triclorometil-3-pirazolidona **24** (25 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 mL) se adicionó, gota a gota, una disolución del correspondiente alquilisocianato (25 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 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 (gel de sílice, acetato de etilo / éter de petróleo 1:5). Finalmente se eliminó el disolvente a vacío, dando lugar a un residuo sólido en todos los casos cuya cristalización proporcionó las correspondientes 1-alquilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e** con altos rendimientos (88 - 93%, Rdto. promedio = 90.6%) y elevada pureza (Tabla 5.1).



## 5.8.4.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **26a-e** preparados (Figura 5.11):

- 1-Bencilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (**26a**)
- 1-Pentilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (**26b**)
- 1-Ciclohexilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (**26c**)
- 1-(2-Etilhexilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**26d**)
- 1-(2,2-Difeniletilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (**26e**)

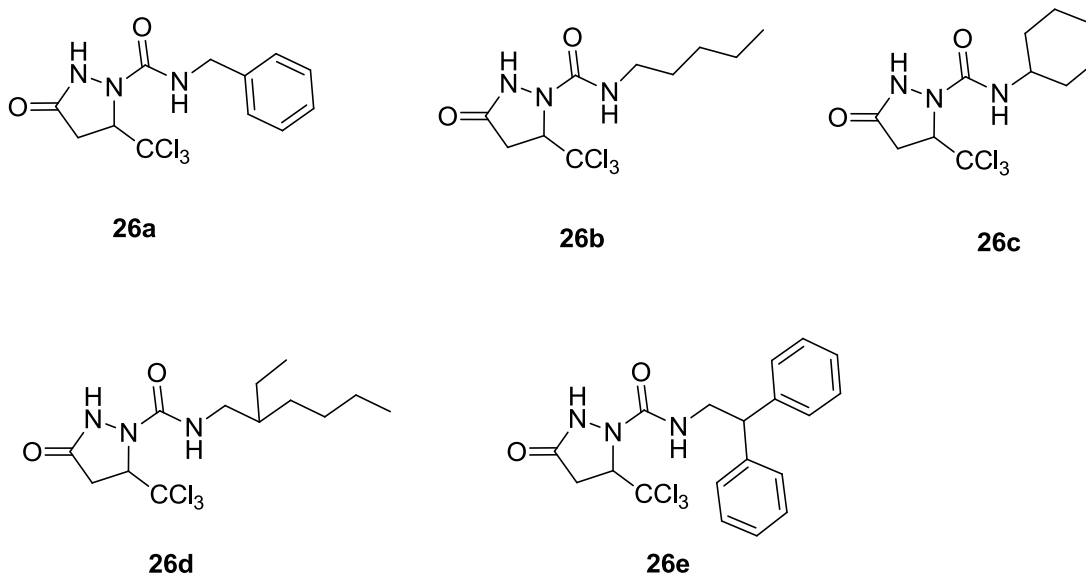


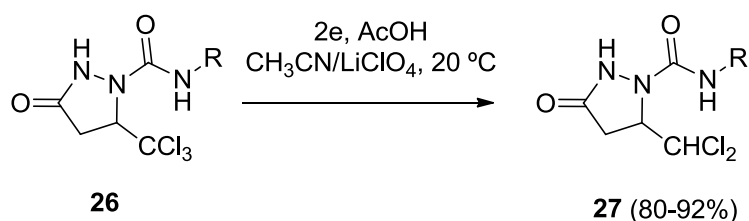
Figura 5.11 1-Alquilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e** preparadas.

TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente de Cristalización	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
<b>26a</b>	Éter etílico	Polvo blanco	205-207	93
<b>26b</b>	Éter etílico	Polvo amarillo claro	121-123	89
<b>26c</b>	Cloroformo	Polvo rojo claro	198-200	91
<b>26d</b>	Cloroformo	Polvo blanco	120-122	88
<b>26e</b>	Cloroformo	Polvo blanco	197-199	92

Tabla 5.1 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e**.

### 5.8.5 REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE 1-AIQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS EN MEDIO PRÓTICO: PREPARACIÓN DE 1-AIQUILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

Las reducciones electroquímicas preparativas de 1-alkuilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26a-e** 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 coulombímetro 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 5.12 se muestra un esquema del montaje experimental utilizado.

Célula ..... Compartimentos separados  
 Temperatura ..... 20 °C  
 Electrodo de trabajo ..... Pozo de mercurio  
 Contraelectrodo ..... Platino  
 Electrodo de referencia ..... Calomelanos saturado  
 Disolvente ..... Acetonitrilo / ácido acético glacial (10:1)  
 Electrolito ..... Perclorato de litio



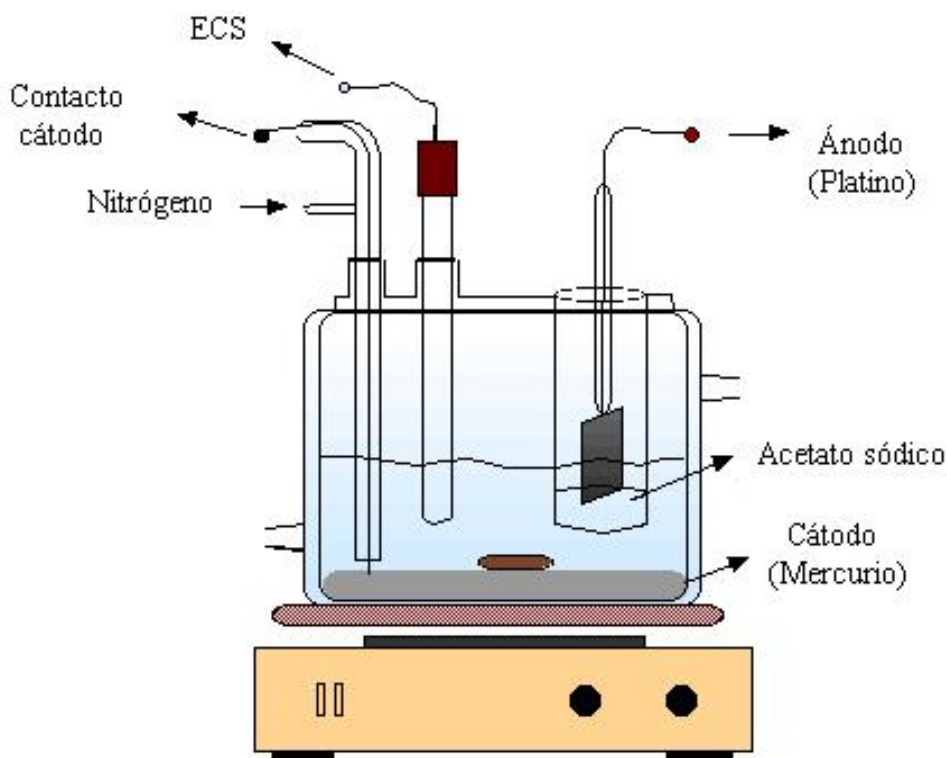


Figura 5.12 Montaje experimental utilizado para la reducción electroquímica de **26a-e**

La división de compartimentos conlleva que durante la electrólisis el anolito vaya adquiriendo una acidez creciente. Dada la naturaleza del electrolito ( $\text{LiClO}_4$ ) 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 acetonitrilo / 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-alkuilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona **26** (7 - 10 mmol) al compartimento catódico y se ajustó el potencial entre -1.4 y -1.5 V vs E.C.S., iniciándose el paso de corriente eléctrica con una intensidad inicial de 200 - 300 mA (Tabla 5.2). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo 1:5), 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, el catolito se adicionó sobre agua fría (250 mL), formándose un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó.

La cristalización de los correspondientes precipitados proporcionó 1-alquilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** con rendimientos altos (88 - 92%, Rdto. promedio = 89.8%) y elevada pureza (Tabla 5.3).

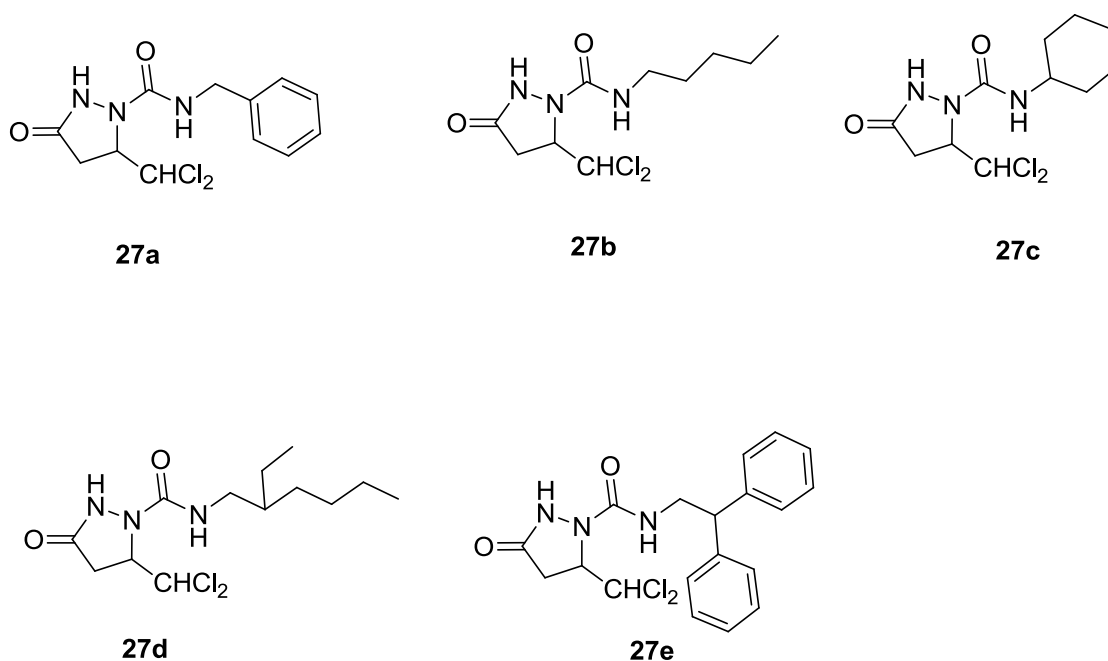
Clave	mmol	E (V)	I <sub>0</sub> (mA)	I <sub>res.</sub> (mA)	Q <sub>exp.</sub> (C)*	Q <sub>teó.</sub> (C)**
<b>26a</b>	7.1	-1.5	300	10	1482	1371
<b>26b</b>	9.5	-1.4	300	15	1941	1834
<b>26c</b>	10.0	-1.5	300	10	2000	1930
<b>26d</b>	10.0	-1.5	300	10	2064	1930
<b>26e</b>	7.8	-1.4	300	15	1583	1505

**Tabla 5.2** Potenciales catódicos aplicados, intensidades de corriente obtenidas y carga consumida en las reducciones electroquímicas de **26a-e**. \* Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad de 300 mA. \*\*Cantidad de carga teórica calculada para una transferencia neta de dos electrones (2 F / mol).

#### 5.8.5.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran lo compuestos **27a-e** preparadas (Figura 5.13):

- 1-Bencilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidona (**27a**)
- 5-Diclorometil-1-pentilaminocarbonil-3-pirazolidona (**27b**)
- 1-Ciclohexilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidona (**27c**)
- 5-Diclorometil-1-(2-etilhexilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**27d**)
- 5-Diclorometil-1-(2,2-difeniletilaminocarbonil)-3-pirazolidona (**27e**)

Figura 5.13 1-Alquilaminocarbonyl-5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** preparadas.

<b>TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.</b>				
<b>Clave</b>	<b>Disolvente de Cristalización</b>	<b>Forma / Color</b>	<b>p.f. (°C)</b>	<b>Rdto %</b>
<b>27a</b>	Cloroformo	Polvo blanco	149 - 151	89
<b>27b</b>	Diclorometano	Polvo rojo claro	101 - 103	90
<b>27c</b>	Diclorometano	Polvo rojo claro	161 - 163	92
<b>27d</b>	Metanol	Polvo blanco	102 - 104	90
<b>27e</b>	Etanol	Polvo blanco	155 - 157	88

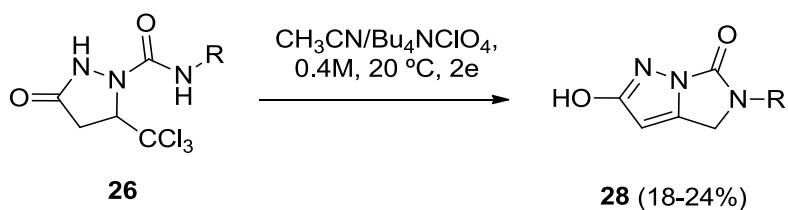
Tabla 5.3 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 5-diclorometil-3-pirazolidonas **27a-e**.

## 5.8.6 PREPARACIÓN DE 5-ALQUIL-2-HIDROXI-4,5-DIHIROIMIDAZO[1,5-b]-PIRAZOL-6-ONAS.

### 5.8.6.1 MEDIANTE REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA EN MEDIO APRÓTICO DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-TRICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

Las reducciones electroquímicas de las 1-alquilaminocarbonyl-5-triclorometil-3-pirazolidonas **27a-e** 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 coulombímetro 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 5.12 se muestra un esquema del montaje utilizado.

Célula ..... Compartimentos separados  
 Temperatura ..... 20 °C  
 Electrodo de trabajo ..... Pozo de mercurio  
 Contraelectrodo ..... Platino  
 Electrodo de referencia ..... Calomelanos saturado  
 Disolvente ..... Acetonitrilo  
 Electrolito ..... Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, 0.4M

Las reducciones electroquímicas se efectuaron en una disolución de Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>, (0.4M) en acetonitrilo anhidro. 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-alkilaminocarbonyl-5-triclorometil-3-pirazolidona **26** (7 - 10 mmol) al compartimento catódico y se ajustó el potencial entre -1.3 y -1.7 V vs E.C.S., iniciándose el paso de corriente eléctrica con una intensidad inicial de 200 - 300 mA (Tabla 5.2). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (acetato etilo / éter de petróleo 2:1), y se dio por concluida cuando la intensidad residual fue de 10 - 15 mA. En todos los casos 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 aisló por filtración, se lavó con agua (10 mL) y se secó. La cristalización del mismo proporcionó 5-alkil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28a-e** con bajos rendimientos (18 - 24%, Rdto. promedio = 21.4%) (Tabla 5.5).

Las aguas se trataron con ácido clorhídrico precipitando los compuestos **27a-e** que posteriormente se utilizaron para someterlos a tratamiento básico.

Clave	mmol	E (V)	I <sub>0</sub> (mA)	I <sub>res.</sub> (mA)	Q <sub>exp.</sub> (C)*	Q <sub>teó.</sub> (C)**
<b>26a</b>	7.0	-1.3	220	10	1457	1351
<b>26b</b>	7.5	-1.7	200	15	1454	1448
<b>26c</b>	7.0	-1.4	260	15	1444	1351
<b>26d</b>	7.3	-1.3	300	15	1479	1409
<b>26e</b>	7.1	-1.7	300	10	1475	1371

**Tabla 5.4** Potenciales catódicos aplicados, intensidades de corriente y carga consumida en las reducciones electroquímicas de **26a-e**. \*Potenciales seleccionados considerando un valor óptimo de intensidad entre 200 - 300 mA. \*\*Cantidad de carga teórica calculada para una transferencia neta de dos electrones (2 F / mol).

#### 5.8.6.1.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación, se enumeran los compuestos **28a-e** obtenidos por vía electroquímica (Figura 5.14):

- 5-Bencil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28a**)
- 2-Hidroxi-5-pentil-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28b**)
- 5-Ciclohexil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28c**)
- 5-(2-Etilhexil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28d**)
- 5-(2,2-Difeniletíl)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28e**)

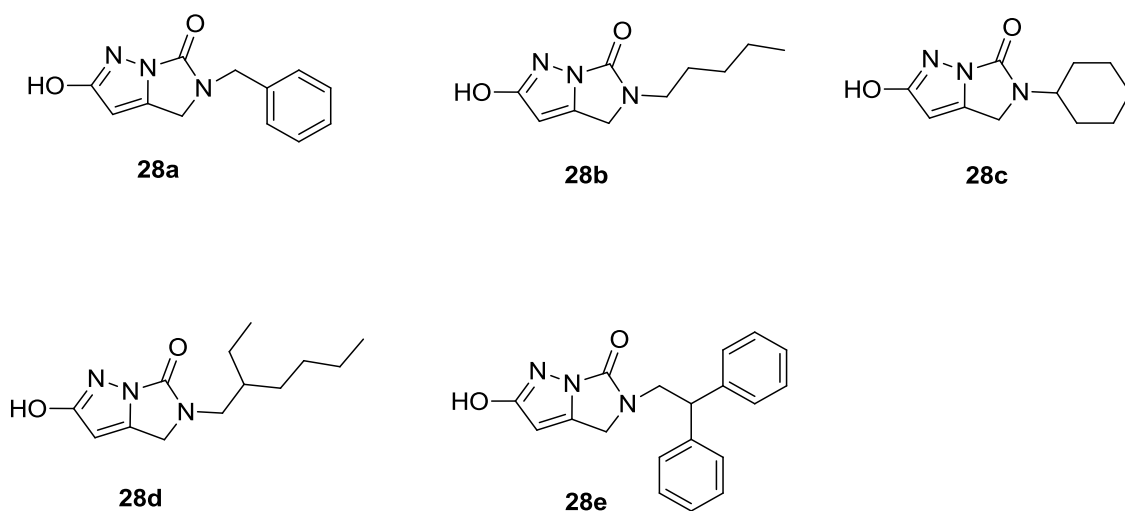


Figura 5.14 5-Alquil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas preparadas por vía electroquímica 28a-e.

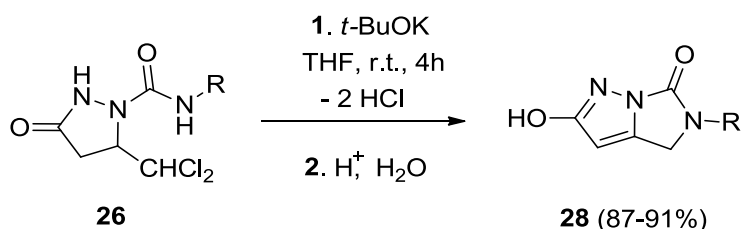
TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.				
Clave	Disolvente de Cristalización	Forma / Color	p.f. (°C)	Rdto %
28a	Cloroformo	Polvo marrón claro	187 - 189	18
28b	Diclorometano	Polvo amarillo claro	150 - 152	20
28c	Metanol	Polvo marrón oscuro	230 - 232	21
28d	Metanol	Polvo marrón claro	148 - 150	24
28e	Cloroformo	Polvo marrón claro	224 - 226	24

Tabla 5.5 Forma de purificación, propiedades físicas y rendimientos de 28a-e.

### 5.8.6.2 POR TRATAMIENTO BÁSICO DE 1-ALQUILAMINOCARBONIL-5-DICLOROMETIL-3-PIRAZOLIDONAS.

A una disolución de la correspondiente 1-alkilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidona **27** (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 4 horas. El progreso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano / metanol 95:5). Una vez finalizada, se eliminó el disolvente a vacío y el sólido resultante se disolvió en agua (20 mL), adquiriendo un pH de entre 11 y 12. La disolución se enfrió a 0 - 5 °C y se adicionó, gota a gota, una disolución acuosa

de ácido clorhídrico (10%) hasta alcanzar un pH de entre 4 y 5, formándose un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con agua (5 mL) y se secó. La cristalización de los precipitados proporcionó 5-alkuil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28a-e** con altos rendimientos (87 - 91%, Rdto. promedio = 89%) y elevada pureza (Esquema 5.28).



Clave	R	Rdto. (%)
<b>28a</b>	Bencil	87
<b>28b</b>	Pentil	88
<b>28c</b>	Ciclohexil	91
<b>28d</b>	2-Etilhexil	89
<b>28e</b>	2,2-Difeniletíl	90

**Esquema 5.28** Rendimientos obtenidos 5-alkuil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28a-e** por tratamiento básico.

#### 5.8.6.2.1 COMPUESTOS PREPARADOS.

A continuación se enumeran los compuestos **28a-e** preparadas por vía química (Figura 5.15):

- 5-Bencil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28a**)
- 2-Hidroxi-5-pentil-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28b**)
- 5-Ciclohexil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28c**)
- 5-(2-Etilhexil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28d**)
- 5-(2,2-Difeniletíl)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (**28e**)

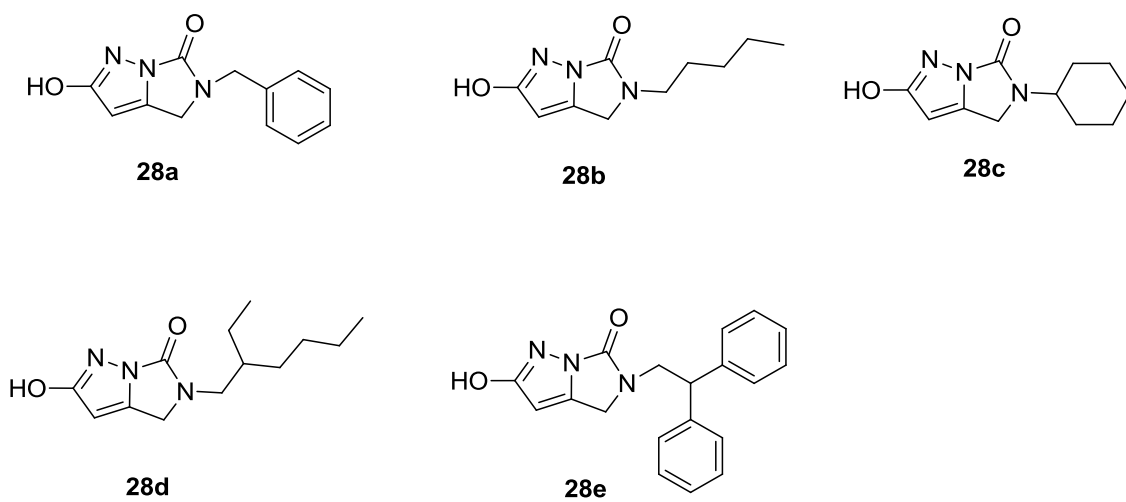


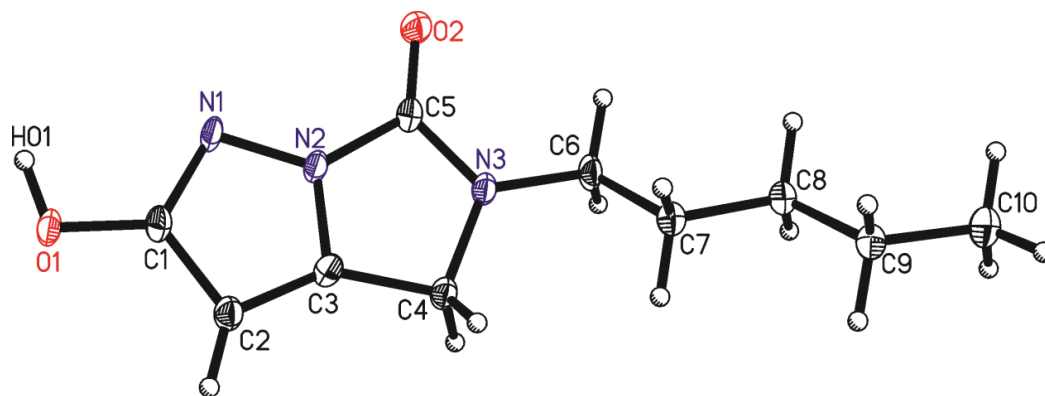
Figura 5.15 5-Alquil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas preparadas por vía química **28a-e**.



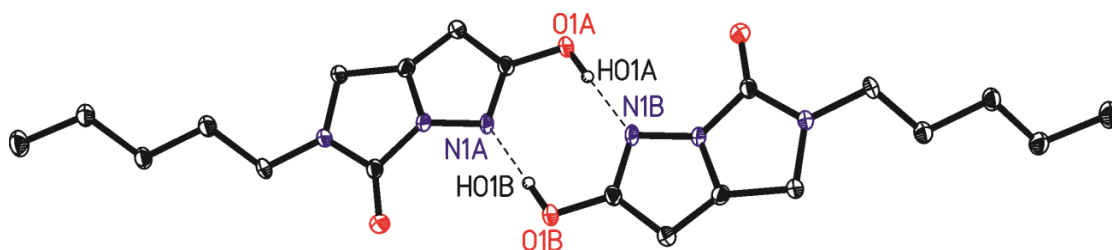
### 5.8.7 PARÁMETROS CRISTALOGRAFICOS DE 2-HIDROXI-5-PENTIL-4,5-DIHIIDROIMIDAZO[1,5-B]PIRAZOL-6-ONA.

#### 5.8.7.1 Datos del cristal y refinamiento de estructura.

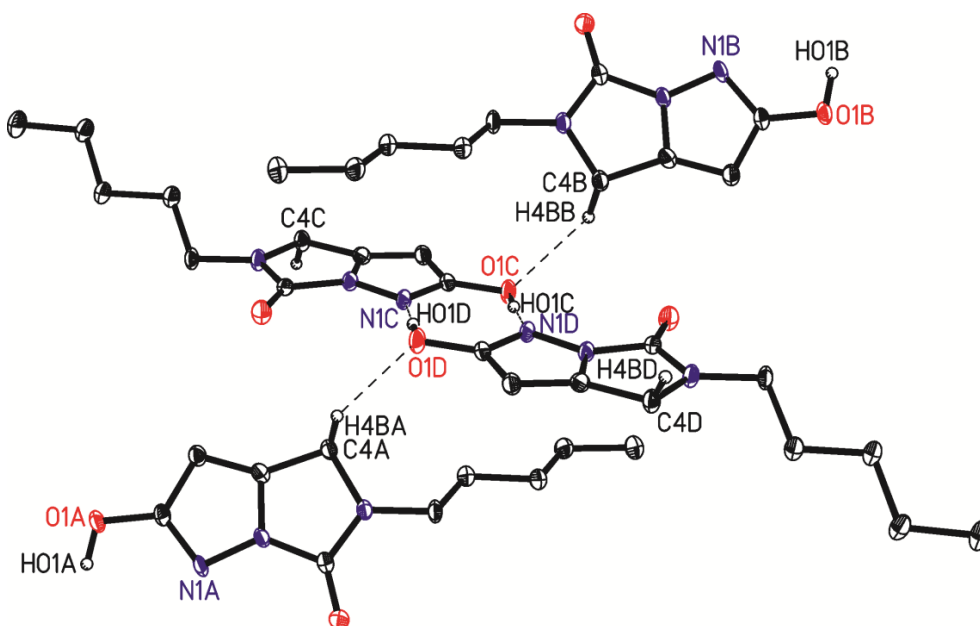
Identification code	28b
Empirical formula	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
Formula weight	209.25
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /n
Unit cell dimensions	a = 7.8479(5) Å
	b = 10.8218(6) Å
	c = 12.5014(8) Å
Volume	1061.08(11) Å <sup>3</sup>
Z	4
Density (calculated)	1.310 Mg / m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.094 mm <sup>-1</sup>
F(000)	448
Crystal size	0.200 x 0.160 x 0.160 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.490 to 27.088°.
Index ranges	-10<=h<=10, -13<=k<=13, -16<=l<=15
Reflections collected	29438
Independent reflections	2334 [R(int) = 0.0611]
Completeness to theta = 25.242°	100.0%
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6957
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	2334 / 0 / 141
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.064
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0464, wR2 = 0.1078
R indices (all data)	R1 = 0.0648, wR2 = 0.1171
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.385 and -0.301 e.Å <sup>-3</sup>



Los puentes de H N1-HO1b...O forman dímeros.



Estos dímeros forman una red 3D junto con los puentes de H C4-H4b...O1



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

	x	y	z	U(eq)
<b>C(1)</b>	1253(2)	8437(1)	5311(1)	16(1)
<b>C(2)</b>	1956(2)	7344(2)	5780(1)	18(1)
<b>C(3)</b>	1904(2)	7571(1)	6851(1)	16(1)
<b>C(4)</b>	2328(2)	7075(2)	7943(1)	18(1)
<b>C(5)</b>	1137(2)	9081(1)	8062(1)	15(1)
<b>C(6)</b>	1983(2)	8081(2)	9785(1)	19(1)
<b>C(7)</b>	1379(2)	6873(2)	10268(1)	18(1)
<b>C(8)</b>	1546(2)	6859(2)	11487(1)	19(1)
<b>C(9)</b>	840(2)	5666(2)	11946(1)	22(1)
<b>C(10)</b>	1033(2)	5565(2)	13164(1)	27(1)
<b>N(1)</b>	802(2)	9279(1)	6032(1)	16(1)
<b>N(2)</b>	1218(2)	8700(1)	6981(1)	15(1)
<b>N(3)</b>	1734(2)	8086(1)	8622(1)	17(1)
<b>O(1)</b>	1054(2)	8636(1)	4261(1)	20(1)
<b>O(2)</b>	644(2)	10072(1)	8371(1)	21(1)

### 5.8.7.2 Distancias de enlace [ $\text{\AA}$ ] y ángulos [ $^\circ$ ].

<b>C(1)-O(1)</b>	1.3342(19)	<b>C(1)-O(1)</b>	1.3342(19)
<b>C(1)-N(1)</b>	1.337(2)	<b>C(1)-N(1)</b>	1.337(2)
<b>C(1)-C(2)</b>	1.423(2)	<b>C(1)-C(2)</b>	1.423(2)
<b>C(2)-C(3)</b>	1.364(2)	<b>C(2)-C(3)</b>	1.364(2)
<b>C(3)-N(2)</b>	1.346(2)	<b>C(3)-N(2)</b>	1.346(2)
<b>C(3)-C(4)</b>	1.494(2)	<b>C(3)-C(4)</b>	1.494(2)
<b>C(4)-N(3)</b>	1.471(2)	<b>C(4)-N(3)</b>	1.471(2)
<b>C(5)-O(2)</b>	1.2086(19)	<b>C(5)-O(2)</b>	1.2086(19)
<b>C(5)-N(3)</b>	1.358(2)	<b>C(5)-N(3)</b>	1.358(2)
<b>C(5)-N(2)</b>	1.416(2)	<b>C(5)-N(2)</b>	1.416(2)
<b>C(6)-N(3)</b>	1.461(2)	<b>C(6)-N(3)</b>	1.461(2)
<b>C(6)-C(7)</b>	1.523(2)	<b>C(6)-C(7)</b>	1.523(2)
<b>C(7)-C(8)</b>	1.525(2)	<b>C(7)-C(8)</b>	1.525(2)
<b>C(8)-C(9)</b>	1.525(2)	<b>C(8)-C(9)</b>	1.525(2)
<b>C(9)-C(10)</b>	1.529(2)	<b>C(9)-C(10)</b>	1.529(2)
<b>N(1)-N(2)</b>	1.3712(17)	<b>N(1)-N(2)</b>	1.3712(17)
<b>O(1)-C(1)-N(1)</b>	121.88(14)	<b>O(1)-C(1)-N(1)</b>	121.88(14)
<b>O(1)-C(1)-C(2)</b>	124.71(14)	<b>O(1)-C(1)-C(2)</b>	124.71(14)
<b>N(1)-C(1)-C(2)</b>	113.41(14)	<b>N(1)-C(1)-C(2)</b>	113.41(14)

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

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	18(1)	16(1)	12(1)	1(1)	-3(1)	-3(1)
C(2)	23(1)	16(1)	13(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)
C(3)	18(1)	14(1)	15(1)	2(1)	-3(1)	-1(1)
C(4)	26(1)	15(1)	12(1)	1(1)	-2(1)	2(1)
C(5)	17(1)	16(1)	12(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)
C(6)	27(1)	20(1)	9(1)	1(1)	-2(1)	0(1)
C(7)	22(1)	20(1)	14(1)	1(1)	1(1)	2(1)
C(8)	23(1)	21(1)	13(1)	2(1)	2(1)	3(1)
C(9)	30(1)	20(1)	16(1)	3(1)	4(1)	3(1)
C(10)	36(1)	29(1)	16(1)	5(1)	2(1)	6(1)
N(1)	22(1)	16(1)	10(1)	4(1)	-4(1)	0(1)
N(2)	21(1)	13(1)	11(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
N(3)	27(1)	15(1)	10(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
O(1)	31(1)	18(1)	10(1)	2(1)	-4(1)	3(1)
O(2)	30(1)	16(1)	17(1)	0(1)	0(1)	4(1)

5.8.7.4 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(2)	2364	6628	5431	21
H(4A)	1708	6297	8079	21
H(4B)	3568	6933	8051	21
H(6A)	1344	8778	10092	22
H(6B)	3208	8201	9974	22
H(7A)	2055	6183	9981	22
H(7B)	170	6736	10047	22
H(8A)	2763	6944	11712	23
H(8B)	921	7572	11777	23
H(9A)	1431	4957	11623	26
H(9B)	-385	5603	11736	26
H(10A)	2245	5524	13376	40
H(10B)	457	4816	13404	40
H(10C)	518	6291	13494	40
H(01)	500(30)	9350(20)	4169(17)	37(6)

## 5.8.7.5 Ángulos de torsión [°].

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179.75(15)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.12(18)
C(1)-C(2)-C(3)-N(2)	0.30(17)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.4(2)
N(2)-C(3)-C(4)-N(3)	1.12(16)
C(2)-C(3)-C(4)-N(3)	179.8(2)
N(3)-C(6)-C(7)-C(8)	-177.40(13)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	176.85(14)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	177.62(14)
O(1)-C(1)-N(1)-N(2)	179.89(14)
C(2)-C(1)-N(1)-N(2)	-0.46(17)
C(2)-C(3)-N(2)-N(1)	-0.63(18)
C(4)-C(3)-N(2)-N(1)	178.56(13)
C(2)-C(3)-N(2)-C(5)	-177.95(13)
C(4)-C(3)-N(2)-C(5)	1.24(17)
C(1)-N(1)-N(2)-C(3)	0.67(17)
C(1)-N(1)-N(2)-C(5)	177.35(15)
O(2)-C(5)-N(2)-C(3)	176.56(15)
N(3)-C(5)-N(2)-C(3)	-3.22(17)
O(2)-C(5)-N(2)-N(1)	-0.1(3)
N(3)-C(5)-N(2)-N(1)	-179.87(15)
O(2)-C(5)-N(3)-C(6)	-3.7(3)
N(2)-C(5)-N(3)-C(6)	176.10(14)
O(2)-C(5)-N(3)-C(4)	-175.79(16)
N(2)-C(5)-N(3)-C(4)	3.98(17)
C(7)-C(6)-N(3)-C(5)	137.89(15)
C(7)-C(6)-N(3)-C(4)	-50.7(2)
C(3)-C(4)-N(3)-C(5)	-3.29(17)
C(3)-C(4)-N(3)-C(6)	-175.47(14)

## 5.8.7.6 Enlaces de hidrógeno [Å and °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
<b>C(4)-H(4B)...O(1)#1</b>	0.99	2.50	3.395(2)	149.5
<b>O(1)-H(01)...N(1)#2</b>	0.89(2)	1.82(2)	2.7043(18)	175(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

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

## 5.9 DATOS ESPECTROSCÓPICOS

### 1-Bencilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (26a)

**C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (336,6): **<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)**: 2.46 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz), 3.34-3.45 (m, 1H), 4.22-4.39 (m, 2H), 5.26 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 7.30 (s ancho, 4H), 7.56 (s ancho, 1H), 10.24 (s, 1H); **<sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz)**: 35.09 (CH<sub>2</sub>), 45.05 (CH<sub>2</sub>), 72.08 (CH), 102.77 (C), 128.27 (CH), 128.74 (CH), 129.69 (CH), 140.94 (C), 160.49 (CO), 175.16 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 336.0076 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 336.0070); **IR (KBr)**: 3394, 3171, 3113, 3074, 2993, 2818, 1744, 1733, 1668, 1517, 1497, 1453, 1419, 1290, 1262, 1224, 919, 871, 801, 783, 721, 692 cm<sup>-1</sup>.

### 1-Pentilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (26b)

**C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (316,6): **<sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**: 0.88 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.29-1.30 (m, 2H), 1.52 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.79 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 3.09 (dd, 1H, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.3 Hz), 2.76-3.13 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 5.37 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.95 (t, 1H, *J* = 5.1 Hz), 8.74 (s ancho, 1H); **<sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz)**: 13.92 (CH<sub>3</sub>), 22.26 (CH<sub>2</sub>), 28.88 (CH<sub>2</sub>), 29.31 (CH<sub>2</sub>), 33.79 (CH<sub>2</sub>), 41.13 (CH<sub>2</sub>), 71.08 (CH), 100.48 (C), 158.94 (CO), 175.69 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 316.0379 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 316.0381); **IR (KBr)**: 3391, 3255, 3168, 3114, 3077, 2956, 2929, 1727, 1664, 1527, 1467, 1418, 1377, 1344, 1297, 1261, 1236, 1214, 917, 804, 778, 767, 718, 679 cm<sup>-1</sup>.

### 1-Ciclohexilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidona (26c)

**C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (328,6): **<sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)**: 1.10-1.22 (m, 5H), 1.50-1.74 (m, 5H), 2.39 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 3.32 (dd, 1H, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.6 Hz), 3.41 (s ancho, 1H), 5.22 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 10.11 (s, 1H); **<sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz)**: 24.61 (CH<sub>2</sub>), 25.09 (CH<sub>2</sub>), 32.43 (CH<sub>2</sub>), 32.60 (CH<sub>2</sub>), 33.43 (CH<sub>2</sub>), 49.44 (CH), 69.84 (CH), 101.41 (C), 157.83 (CO), 172.77 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 328.0386 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 328.0381); **IR (KBr)**: 3445, 3228, 3122, 3007, 2940, 2926, 2855, 1715, 1672, 1531, 1466, 1450, 1408, 1367, 1340, 1315, 1282, 1259, 1240, 1109, 1021, 912, 865, 822, 805, 790, 762, 746, 704 cm<sup>-1</sup>.

### 1-(2-Etilhexilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (26d)

**C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (358,7): **RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz)**: 0.89-0.91 (m, 6H), 1.28-1.34 (m, 8H), 1.45-1.49 (m, 1H), 2.82 (d, 1H, *J* = 18.3 Hz), 3.06 (dd, 1H, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.0 Hz),

3.18-3.21 (m, 2H), 5.40 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 5.74 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 8.20 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 10.81 (CH<sub>3</sub>), 14.01 (CH<sub>3</sub>), 22.96 (CH<sub>2</sub>), 24.14 (CH<sub>2</sub>), 28.80 (CH<sub>2</sub>), 30.89 (CH<sub>2</sub>), 33.78 (CH<sub>2</sub>), 39.41 (CH), 44.10 (CH<sub>2</sub>), 71.46 (CH), 100.52 (C), 158.99 (CO), 176.38 (CO); HRMS (ESI)  $m/z$ : 358.0850 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 358.0850); IR (KBr): 3377, 3200, 2960, 2928, 2873, 2858, 1723, 1668, 1536, 1459, 1415, 1292, 1235, 809, 762, 715, 690 cm<sup>-1</sup>.

#### 1-(2,2-Difeniletilaminocarbonil)-5-triclorometil-3-pirazolidona (26e)

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (426,7):  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 2.37 (dd, 1H,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 18.0$  Hz), 3.18 (dd, 1H,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 18.0$  Hz), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.29 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.18 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.85 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.25-7.27 (m, 10H), 10.22 (s ancho, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 32.42 (CH<sub>2</sub>), 44.56 (CH<sub>2</sub>), 50.00 (CH), 70.34 (CH), 101.21 (C), 126.36 (CH), 127.94 (CH), 128.42 (CH), 142.58 (C), 159.05 (CO), 173.27 (CO); HRMS (ESI)  $m/z$ : 426.0555 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 426.0537); IR (KBr): 3406, 3191, 3132, 1743, 1667, 1514, 1286, 1237, 1212, 805, 758, 750, 723, 700, 687 cm<sup>-1</sup>.

#### 1-Bencilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidona (27a)

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (302,2):  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 2.36 (d, 1H,  $J = 17.7$  Hz), 3.09-3.17 (m, 1H), 4.26 (d, 2H,  $J = 20.4$  Hz), 4.87 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 6.39 (s, 1H), 7.28-7.39 (s, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , 75.4 MHz): 31.82 (CH<sub>2</sub>), 43.41 (CH<sub>2</sub>), 63.10 (CH), 74.93 (CH), 126.78 (CH), 127.29 (CH), 128.22 (CH), 139.70 (C), 158.87 (CO), 172.64 (CO); HRMS (ESI)  $m/z$ : 324.0288 [(M+Na)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na, 324.0277); IR (KBr): 3407, 3174, 3107, 2998, 2930, 2830, 1737, 1730, 1643, 1532, 1494, 1451, 1420, 1335, 1281, 1258, 1238, 1143, 1113, 1090, 893, 860, 801, 761, 733, 699, 666 cm<sup>-1</sup>.

#### 5-Diclorometil-1-pentilaminocarbonil-3-pirazolidona (27b)

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (282,2):  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.88 (t, 3H,  $J = 6.0$  Hz), 1.29 (s ancho, 4H), 1.50 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 2.77 (d, 1H,  $J = 17.7$  Hz), 2.97 (dd, 1H,  $J = 18.0$  Hz,  $J = 9.9$  Hz), 3.19-3.21 (m, 2H), 5.05 (d, 1H,  $J = 9.3$  Hz), 5.86 (s ancho, 1H), 5.95 (s ancho, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 13.34 (CH<sub>3</sub>), 21.74 (CH<sub>2</sub>), 28.34 (CH<sub>2</sub>), 28.84 (CH<sub>2</sub>), 30.66 (CH<sub>2</sub>), 40.37 (CH<sub>2</sub>), 62.80 (CH), 73.16 (CH), 158.22 (CO), 175.00 (CO); HRMS (ESI)  $m/z$ : 282.0777 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 282.0771); IR (KBr): 3330, 3190, 3125, 2984, 2958, 2932, 2862, 1729, 1649, 1563, 1467, 1419, 1324, 1280, 1267, 1243, 800, 759, 742, 672 cm<sup>-1</sup>.



**1-Ciclohexilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolidona (27c).**

**C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (294,2): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.11-1.38 (m, 5H), 1.60-1.96 (m, 5H), 2.80 (dd, 1H, *J* = 18.0 Hz, *J* = 2.4 Hz), 3.00 (dd, 1H, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.6 Hz), 3.59-3.64 (m, 1H), 5.06 (dt, 1H, *J* = 9.9 Hz, *J* = 2.7 Hz), 5.63 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.97 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 24.78 (CH<sub>2</sub>), 24.81 (CH<sub>2</sub>), 25.36 (CH<sub>2</sub>), 31.20 (CH<sub>2</sub>), 33.18 (CH<sub>2</sub>), 33.34 (CH<sub>2</sub>), 49.86 (CH), 63.27 (CH), 73.78 (CH), 157.83 (CO), 175.64 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 294.0777 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 294.0771); **IR (KBr)**: 3401, 3187, 3114, 3000, 2938, 2921, 2853, 1731, 1647, 1528, 1449, 1412, 1326, 1274, 1256, 1233, 1068, 892, 860, 813, 765, 734, 672 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-1-(2-etilhexilaminocarbonil)-3-pirazolidona (27d)**

**C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (324,2): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 0.86-0.90 (m, 6H), 1.26-1.36 (m, 8H), 1.43-1.44 (m, 1H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 18.0 Hz, *J* = 1.8 Hz), 2.92 (dd, 1H, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.9 Hz), 3.07-3.28 (m, 2H), 4.52 (s ancho, 1H), 5.06 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.70 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 5.96 (d, 1H, *J* = 3 Hz); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 10.81 (CH<sub>3</sub>), 14.09 (CH<sub>3</sub>), 23.00 (CH<sub>2</sub>), 24.07 (CH<sub>2</sub>), 28.85 (CH<sub>2</sub>), 30.85 (CH<sub>2</sub>), 31.22 (CH<sub>2</sub>), 39.45 (CH), 43.86 (CH<sub>2</sub>), 63.50 (CH), 73.77 (CH), 158.91 (CO), 175.92 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 324.1238 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 324.1240); **IR (KBr)**: 3360, 3175, 3112, 2961, 2929, 2860, 1723, 1650, 1546, 1460, 1415, 1348, 1326, 1276, 1262, 1240, 1144, 1113, 1089, 863, 762, 739, 702, 671, 627 cm<sup>-1</sup>.

**5-Diclorometil-1-(2,2-difenilettilaminocarbonil)-3-pirazolidona (27e)**

**C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (392,3): <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 2.63-2.83 (m, 2H), 3.87 (s ancho, 2H), 4.21 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 4.92 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 5.68 (s ancho, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 10H); <sup>13</sup>C RMN δ (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz): 31.14 (CH<sub>2</sub>), 45.04 (CH<sub>2</sub>), 50.69 (CH<sub>2</sub>), 63.84 (CH), 73.53 (CH), 126.92 (CH), 127.95 (CH), 128.03 (CH), 128.73 (CH), 141.47 (C), 158.78 (CO), 175.93 (CO); **HRMS (ESI) m/z**: 392.0935 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 392.0927); **IR (KBr)**: 3417, 3188, 3134, 3000, 1738, 1649, 1525, 1496, 1326, 1276, 1253, 1236, 1216, 756, 700, 671 cm<sup>-1</sup>.

**5-Bencil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (28a).**

**C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>** (229,2): <sup>1</sup>H RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 4.31 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 10.76 (s ancho, 1H); <sup>13</sup>C RMN δ (DMSO-d<sub>6</sub>, 75.4 MHz): 43.84 (CH<sub>2</sub>), 46.75 (CH<sub>2</sub>), 89.06 (CH), 127.59 (CH), 127.65 (CH), 128.73 (CH), 136.66 (C), 142.80 (C), 150.02 (CO), 166.60 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 230.0917 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado

para  $C_{12}H_{12}N_3O_2$  ,230.0924); **IR (KBr)**: 3161, 3086, 3028, 2852, 1756, 1591, 1495, 1446, 1043, 1340, 1308, 1275, 1239, 1195, 1153, 1001, 985, 933, 839, 820, 739, 729, 691, 641  $cm^{-1}$ .

**2-Hidroxi-5-pentil-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (28b).**

$C_{10}H_{15}N_3O_2$  (209,2):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): 0.86 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 1.27-1.32 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 2H), 3.45 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 4.31 (d, 2H,  $J = 1.2$  Hz), 5.70(s, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $CDCl_3$ , 100.8 MHz): 13.93 ( $CH_3$ ), 22.25 ( $CH_2$ ), 27.73 ( $CH_2$ ), 28.66 ( $CH_2$ ), 43.74 ( $CH_2$ ), 44.21 ( $CH_2$ ), 89.44 (CH), 141.81 (C), 149.51 (CO), 167.74 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 210.1241 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{10}H_{16}N_3O_2$ , 210.1237 ); **IR (KBr)**: 3163, 2963, 2925, 2861, 2657, 1745, 1586, 1517, 1459, 1411, 1364, 1341, 1324, 1274, 1233, 1179, 1141, 1086, 1010, 968, 958, 834, 811, 733, 699  $cm^{-1}$ .

**5-Ciclohexil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (28c).**

$C_{11}H_{15}N_3O_2$  (221,3):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz): 1.10-1.74 (m, 10H), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 10.70 (s ancho, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 100.8 MHz): 24.84 ( $CH_2$ ), 25.03 ( $CH_2$ ), 30.15 ( $CH_2$ ), 41.03 ( $CH_2$ ), 51.79 (CH), 88.55 (CH), 142.91 (C), 149.10 (CO), 166.39 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 222.1240 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{11}H_{16}N_3O_2$ , 222.1237); **IR (KBr)**: 3414, 2933, 2857, 1749, 1583, 1513, 1447, 1396, 1367, 1333, 1266, 1226, 1118, 1001, 949, 894, 836, 796, 735, 706, 583  $cm^{-1}$ .

**5-(2-Etilhexil)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (28d).**

$C_{13}H_{21}N_3O_2$  (251,3):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz): 0.84 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz), 1.23 (s ancho, 8H), 1.63 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 3.26 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 4.39 (s, 2H), 5.69 (s, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 75.4 MHz): 10.21 ( $CH_3$ ), 13.95 ( $CH_3$ ), 22.54 ( $CH_2$ ), 23.18 ( $CH_2$ ), 28.00 ( $CH_2$ ), 29.90 ( $CH_2$ ), 37.19 ( $CH_2$ ), 44.39 ( $CH_2$ ), 46.62 (CH), 88.74 (CH), 142.71 (C), 150.26 (CO), 166.71 (C); **HRMS (ESI) m/z**: 252.1731 [(M+H) $^+$ ] (Calculado para  $C_{13}H_{22}N_3O_2$ , 252.1707); **IR (KBr)**: 3371, 2960, 2929, 2961, 1740, 1587, 1513, 1456, 1408, 1274, 1233, 1119, 1086, 1000, 839, 818, 733, 692, 626  $cm^{-1}$ .

**5-(2,2-Difeniletíl)-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (28e).**

$C_{19}H_{17}N_3O_2$  (319,4):  $^1H$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz): 4.06 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 4.23 (s, 2H), 4.45 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 5.64 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 10H), 10.72 (s ancho, 1H);  $^{13}C$  RMN  $\delta$  ( $DMSO-d_6$ , 100.8 MHz): 44.17 ( $CH_2$ ), 47.37 ( $CH_2$ ), 48.36 (CH), 88.78 (CH), 126.66 (CH), 127.78 (CH), 128.54(CH), 141.93 (C), 142.52 (C), 149.78 (CO), 166.42 (C) ; **HRMS**

**(ESI) m/z:** 320.1379 [(M+H)<sup>+</sup>] (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 320.1394); **IR (KBr):** 3060, 3029, 2927, 2660, 1751, 1590, 1519, 1493, 1463, 1402, 1337, 1311, 1274, 1237, 1029, 1001, 834, 783, 751, 740, 702, 697, 685 cm<sup>-1</sup>.

## 5.10 BIBLIOGRAFÍA

1. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
2. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
3. Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
4. Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9853.
5. Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
6. Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
7. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
8. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
9. Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
10. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
11. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
12. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
13. Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
14. Guirado, A.; Alarcón, E.; Sandoval, J. A.; Bautista, D.; Gálvez, J. *Resultados pendientes de publicación.*
15. Claramunt, R. M.; Elguero, J. *Organic Preparations and Procedures International* **1991**, *23*, 273.
16. Stetter, H.; Findeisen, K. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3228.
17. Kornet, M. J. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 1471.
18. Dittli, C.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 4469.
19. Bellasio, E.; Pagani, G.; Ripamonti, A.; Testa, E. *Farmaco, Ed. Sci.* **1965**, *20*, 428.
20. Bellasio, E.; Gallo, G. *Farmaco, Ed. Sci.* **1970**, *25*, 295.
21. Kornet, M. J. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 493.
22. Kornet, M. J.; Tan, H. S. I. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 235.
23. Eberle, M. K.; Kahle, G. G.; Talati, S. M. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4045.
24. Elguero, J.; Jacquier, R.; Tizane, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 1936.
25. Aubagnac, J. L.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3758.
26. Bouchet, P.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2461.

27. Adam, H. H.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1975**, *58*, 393.
28. Adam, H. H.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1976**, *72*, 197.
29. Adam, H. H.; Baigrie, B. D.; Joslin, T. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1287.
30. Baigrie, B. D.; Joslin, T. A. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1978**, *87*, 405.
31. Levenson, G. I. P.; Twist, P. J. *J. Photogr. Sci.* **1978**, *26*, 44.
32. Raithel, H.; Jaenicke, W. *Z. Phys. Chem.* **1978**, *111*, 193.
33. Adam, H. H.; Joslin, T. A.; Thomas, B. *J. Photogr. Sci.* **1979**, *27*, 66.
34. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1599.
35. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 175.
36. Bellamy, A. J.; Innes, D. I.; Hillson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 179.
37. Godtfredsen, W. O.; Vangedal, S. *Acta Chem. Scand.* **1955**, *9*, 1498.
38. Frigola, J.; Colombo, A.; Pares, J.; Martinez, L.; Sagarra, R.; Roser, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 435.
39. Lee, W. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2571.
40. Vogel, D.; Jaenicke, W. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 1297.
41. Vogel, D.; Jaenicke, W. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 1302.
42. Dorn, H.; Otto, A. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6809.
43. Dorn, H.; Zubek, A. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 1118.
44. Dorn, H.; Otto, A.; Dilcher, H. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 236.
45. Zolin, V. M.; Zhurin, R. B. *Chem. Heterocycl. Comp. USSR* **1969**, 711.
46. Dorn, H.; Graubaum, H. *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 886.
47. Zubeck, A.; Dorn, H.; Hilgetag, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 665.
48. Dorn, H.; Arndt, D. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 1173.
49. Dorn, H.; Zubek, A. *Z. Chem.* **1968**, *8*, 218.
50. Neitzel, M.; Zinner, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1907.
51. Richter, A. M.; Mojjoukhine, V. *J. Prakt. Chem.* **1982**, *324*, 873.
52. Peet, N. P.; Sunder, S.; Barbuch, R. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 747.
53. Ternansky, R. J.; Draheim, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6569.
54. Dorn, H.; Otto, A. *Z. Chem.* **1972**, *12*, 175.
55. Dorn, H.; Dilcher, H. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 229.

56. Mikhailova, V. N.; Yurevich, V. P. *Zh. Obshch. Khim.* **1976**, *46*, 879.
57. Tamura, N.; Matsushita, Y.; Yoshioka, K.; Ochiai, M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3231.
58. Kornet, M. J.; Tan, S. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 397.
59. Kornet, M. J.; Tan, S. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 325.
60. Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R. and Rees, C. W.: Oxford, 1984; Vol. 5.
61. Dorn, H.; Zubek, A. *Z. Chem.* **1967**, *7*, 150.
62. Harada, R.; Kondo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2521.
63. Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L.; Silberman, L.; Thomas, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736.
64. Bouchet, P.; Elguero, J.; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3502.
65. Coispeau, G.; Elguero, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 2717.
66. Bennett, G. B.; Houlihan, W. J.; Mason, R. B.; Roach, J. B., Jr. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 715.
67. Kornet, M. J.; Tan, H. S. I. *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 188.
68. Testa, E.; Fontanella, L. *Farmaco, Ed. Sci.* **1971**, *26*, 1017.
69. Nicolaus, B. J. R.; Mariani, L.; Bellasio, E.; Testa, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1964**, *94*, 652.
70. Bellasio, E.; Ripamonti, A.; Testa, E. *Gazz. Chim. Ital.* **1968**, *98*, 3.
71. Etienne, A.; Arditti, G.; Abbuehl, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 1475.
72. Kemp, D. S.; Sidell, M. D.; Shortridge, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4473.
73. Okawara, T.; Kato, R.; Yasuda, N.; Yamasaki, T.; Furukawa, M. *J. Chem. Res., Synop.* **1987**, 254.
74. Howard, J. C.; Gever, G.; Wei, P. H. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 868.
75. Nalepa, K. *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 1230.
76. Nalepa, K. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1984**, *79*, 47.
77. Nalepa, K. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1987**, *88*, 223.
78. Gilchrist, T. L. In *Química Heterocíclica*, 2ª ed.; Addison-Wesley Iberoamericana: Argentina, 1995.
79. Preston, P. N. In *The Chemistry of heterocyclic compounds: Condensed imidazoles*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; Wiley-Interscience: New York, 1986.

80. Shawali, A. S.; Abdelkader, M. H.; Eltalbawy, F. M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2875.
81. Lee, K. J.; Kwon, H. T.; Kim, B. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1795.
82. Langer, P.; Wuckelt, J.; Döring, M.; Schreiner, P. R.; Görls, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2257.
83. 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.
84. Elguero, J.; Jacquier, R.; Mignonac-Mondon, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1973**, *10*, 411.
85. Elnagdi, M. H.; Hafez, E. A. A.; El-Fahham, H. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 73.
86. Lee, K. J.; Kim, D. W.; Kim, B. G. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 363.
87. Elguero, J.; Knutsson, L.; Mignonac-Mondon, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 255.
88. Abdelhamid, A. O.; Hassaneen, H. M.; Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 639.
89. Pilgram, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1413.
90. Schweizer, E. E.; Lee, K. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4848.
91. Schweizer, E. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1964.
92. Gerlach, M.; Maul, C.: US Patent 6657064, 2003. CA: 134:295829.
93. Farag, A. M.; Dawood, K. M. *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 129.
94. Sherif, S. M.; Sussein, A. H. M.; El-Kholy, Y. M. *Arch. Pharm. Res.* **1994**, *17*, 298.
95. Ghozlan, S. A. S. *Pharmazie* **1991**, *46*, 352.
96. El-Fahham, H. A.; Sadek, K. U.; Elgemeie, G. E. H.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 2663.
97. Wood, S. G.; Dalley, N. K.; George, R. D.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3534.
98. Hammouda, H. A.; El-Barbary, A. A.; Sharaf, M. A. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 945.
99. Párkányi, C.; Abdelhamid, A. O.; Cheng, J. C. S. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1029.
100. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Guarneri, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6171.

101. Sudarsanam, V.; Nagarajan, K.; Rama Rao, K.; Shenoy, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4757.
102. Atta, S. M. S. *Bulletin of the National Research Centre (Egypt)* **1994**, *19*, 91.
103. Butler, R. N.; Colleran, D. M.; O'shea, D. F.; Cunningham, D.; McArdle, P.; Gillan, A. M. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1993**, 2757.
104. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Manfrini, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 629.
105. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Manfrini, M.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7179.
106. Vicentini, C. B.; Ferreti, V.; Veronese, A. C.; Guarneri, M.; Manfrini, M.; Giori, P. *Heterocycles* **1995**, *41*, 497.
107. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Lumachi, B.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5777.
108. Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Guarneri, M.: EP 0190457, 1985. CA: 105:226578.
109. Popil'nichenko, S. V.; Brovarets, B. S.; Drach, B. S. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 219. CA: 141:314287.
110. Nagarajan, K.; Sudarsanam, V.; Shenoy, S. J.; Rao, K. *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 997.
111. 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.
112. Kuzmenko, V. V.; Pozharskii, A. F. In *Advances in Heterocyclic Chemistry. N-Aminoazoles*; Academic Press.: San Diego, 1992; Vol. 53; p.100.
113. Michels, J. G.; Wright, G. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3213.
114. Showa, D. K. K.: Jpn Pat. JP60006688, 1985. CA: 102:166753.
115. Lantos, I.; Oh, H.; Razgaitis, C.; Loev, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4841.
116. Blackwell, G. J.; Flower, R. J. *Br. J. Pharmacol.* **1978**, *63*, 360.
117. Bonta, I. L.; Parnham, M. J.; Vincent, J. E.; Bragt, P. C. *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 185.
118. DiMartino, M. J.; Wolff, C. E.; Campbell, G. K.; Hanna, N. *Agents Actions* **1989**, *27*, 325.



119. Marshall, L. A.; Chang, J. Y.; Calhoun, W.; Yu, J.; Carlson, R. P. *J. Cell. Biochem.* **1989**, *40*, 147.
120. Riendeau, D.; Falgueyret, J. P.; Nathaniel, D. J.; Rokach, J.; Ueda, N.; Yamamoto, S. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 2313.
121. Van der Zee, J.; Eling, T. E.; Mason, R. P. *Biochemistry* **1989**, *28*, 8363.
122. Kendall, J. D.; GB650911, 1951.
123. Levenson, G. I. P.; Rumens, M. G. *J. Photogr. Sci.* **1972**, *19*, 135.
124. Reeman, M. J. *J. Photogr. Sci.* **1973**, *21*, 227.
125. Abritalin, V. L.; Zhurin, R. B.; Andreyanova, T. G.; Ivina, V. N.; Zolin, V. M. *Zh. Nauchn. Prikl. Fotogr. Kinematogr.* **1975**, *20*, 89.
126. Jaenicke, W.; Kobayashi, H. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 245.
127. Maslowska, J.; Guzek, M. E. *Chromatographia* **1983**, *17*, 426.
128. Guzek, M. E.; Maslowska, J. *J. Therm. Anal.* **1984**, *29*, 933.
129. Eubanks, R. J. I.; Johnson, L. K.; US4835285, 1989.
130. Kamitakahara, A.; Ogi, K.; US4840879, 1989.
131. Washizu, S.; Yamaguchi, J.; Shinozaki, F.; Shimomura, A.; Usami, T.; Endo, T.; Saeki, K.; DE3835062, 1989.
132. Schroeck, W.; Metzger, K. G.; Koenig, H. B.; DE2320039, 1974.
133. Dorn, H.; Ozegowski, R.; DD143617, 1980.
134. Jungheim, L. N.; Ternansky, R. J.; Holmes, R. E. *Drugs of the Future* **1990**, *15*, 149.
135. 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.
136. Abe, Y.; Osanai, S.; Tenmyo, H. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1978**, *27*, 230.
137. Stafford, M.; Kellermann, G.; Stillwell, R. N.; Horning, M. G. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **1974**, *8*, 593.
138. 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.
139. Vanotti, E.; Fiorentini, F.; Villa, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 737.
140. Boswell, G. W.; Cohen, J. L. *Journal of Chromatography* **1982**, *231*, 485.
141. Cory, J. G.; Fleischer, A. E. *Cancer Res.* **1980**, *40*, 3891.
142. Cutbush, S. D.; Neidle, S. *Acta Cryst.* **1983**, *C39*, 353.

143. Ennis, H. L.; Möller, L.; Wang, J. J.; Selawry, O. S. *Biochem. Pharm.* **1971**, *20*, 2639.
144. Terada, A.; Wachi, K.; Myazawa, H.; Iizuka, Y.; Hasegawa, K.; Tabata, K.: EP 0353047, 1990. CA: 114:55777.
145. Terada, A.; Wachi, K.; Myazawa, H.; Iizuka, Y.; Hasegawa, K.; Tabata, K.: Jpn Patent 07278148, 1995. CA: 124:87009.
146. Beck, P.; Gilligan, P. J.: WO 9910350, 1999. CA: 130:223271.
147. Fusaka, T.; Ujikawa, O.; Kajiwara, T.; Tanaka, Y.: WO 9711075, 1997. CA: 126:296654.
148. Vicentini, C. B.; Manfrini, M.; Mazzanti, M.; Scatturin, A.; Romagnoli, C.; Mares, D. *Archiv. der Pharmazie* **1999**, *332*, 337.
149. Sato, K.; Kawagishi, T.; Furutachi, N.: EP 0119741, 1984. CA: 102:14999.
150. Bailey, J.; Rogers, D.: WO 8602467, 1986. CA: 105:143476.
151. Nakatsu, S.; Gubaidullin, A. T.; Mamedov, V. A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2337.
152. Martiz, B. *Electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos*, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.
153. Nagao, M.; Sato, N.; Akashi, T.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3447.
154. Giral, F. In *Preparación de productos químicos y químico-farmacéuticos*; Ed. Atlante: México, 1942.
155. Villieras, J.; Rambaud, M. *Synthesis* **1983**, 300.

## **6 RESUMEN Y CONCLUSIONES.**



### 1. Antecedentes y finalidad de la tesis.

Los trabajos descritos en la presente memoria forman parte de un amplio proyecto de investigación que el Grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia viene desarrollando sobre nuevos métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos a partir de derivados del cloral. En esta fase del proyecto se han aplicado reacciones fáciles, eficientes y económicas del cloral con benzamidas, acetofenonas y benzoilacetato de etilo a fin de acceder a derivados primarios del cloral. Desde estos derivados parten diversas rutas de síntesis implicando intermedios donde el grupo triclorometilo aportado por el cloral desempeña un papel fundamental. Paralelamente al trabajo de síntesis se han abordado aspectos mecanísticos sobre la base de hechos experimentales y cálculos computacionales.

### 2. Se describe el primer método de síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas.

El cloral reacciona con benzamidas dando cloralbenzamidas **3**, que al ser tratadas con pentacloruro / oxiclورو de fósforo proporcionan cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4**, los cuales reaccionan con guanidina dando lugar a 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas **6**, sustancias previamente desconocidas. Las características estructurales de esta clase de compuestos han sido determinadas mediante cristalografía de rayos X de 2-amino-4-diclorometil-6-fenil-1,3,5-triazina **6a**. Los espectros de RMN de los compuestos **6** denotan una barrera rotacional del grupo amino relativamente elevada, fenómeno que se ha estudiado encontrando un excelente grado de concordancia entre datos experimentales y cálculos computacionales DFT.

### 3. Se describe un nuevo método de síntesis de 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas.

Los cloruros de N-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzimidóilo **4** reaccionan con amoniaco para dar N-(1-amino-2,2,2-tricloroetil)benzamidas **5**, especies N,N'-dinucleófilas cuyo tratamiento con fosgeno proporciona 6-aryl-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-onas **7**, compuestos previamente desconocidos. Finalmente, estas sustancias llevan a 4-aryl-2-hidroxi-1,3,5-triazinas **8** al ser tratadas con *tert*-butóxido potásico, que promueve la eliminación de cloroformo. La estructura

de uno de los intermedios **7**: 6-(4-clorobencil)-4-triclorometil-3,4-dihidro-1,3,5-triazin-2(1H)-ona **7e**, ha sido determinada mediante cristalografía de rayos-X.

**4. Se describe el primer método de síntesis de 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas.**

Las reacciones entre cloralbezamidas **3** y pentacloruro de fósforo conducen a *N*-(1,2,2,2-tetracloroetil)benzamidas **10**, cuyas reducciones catódicas proporcionan *N*-(2,2-diclorovinil)benzamidas **11**. Estos compuestos, al ser tratados con pentacloruro de fósforo, se transforman en cloruros de *N*-(2,2-diclorovinil)benzomidoilo **12**, que al reaccionar con hidroxilamina originan 3-aril-5-diclorometil-1,2,4-oxadiazolinas **13** a través de intermedios amidoxima que finalmente experimentan un proceso de adición intramolecular tipo Michael. Se han efectuado cálculos teóricos computacionales arrojando resultados acordes con esta propuesta. Las características estructurales de los compuestos **13** han sido determinadas mediante cristalografía de rayos X de 5-diclorometil-3-(4-fluorobencil)-1,2,4-oxadiazolina **13c**.

**5. Se ha estudiado el comportamiento de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas frente a bases fuertes y débiles.**

Se han efectuado reacciones entre cloral y acetofenonas a fin de obtener cloralacetofenonas **16**, las cuales han sido deshidratadas a tricloroetilidenacetofenonas **17**, cuya reducción catódica las transforma en diclorovinilacetofenonas **18**. Estos compuestos han sido tratados con hidracina para acceder a 5-diclorometilpirazolinas **19**. Los compuestos **19**, al reaccionar con *tert*-butóxido potásico, se convierten directamente en 3-arilpiradacinas **20**. Se propone que esta inédita transformación implica: una *N*-H desprotonación inicial para dar un intermedio aniónico **I<sub>1</sub>** que a continuación provoca un desplazamiento nucleófilo interno sobre el grupo diclorometilo dando un intermedio bicíclico **I<sub>2</sub>**, altamente tensionado. Seguidamente sobrevendría una *C*-H desprotonación para dar un intermedio carbaniónico **I<sub>3</sub>**, que finalmente evolucionaría hacia la correspondiente 3-arilpiridacina **20** mediante eliminación de anión cloruro y relajación de tensión angular asociada a expansión de anillo y aromatización.

Se han aplicado cálculos teóricos computacionales a fin de establecer el perfil energético de esta transformación, resultando que globalmente supone un valor de  $\Delta E$

= -103.19 kcal / mol. Comparativamente, las 3-aril-5-diclorometil- $\Delta^2$ -1,2,4-triazolinas también reaccionan con bases fuertes expandiendo su anillo y formar 3-aril-1,2,4-triazinas, pero difieren en su comportamiento frente a bases débiles, ya que se convierten en 5-diclorometil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-3-ilmetil)-1,2,4-triazoles mientras que las pirazolininas permanecen inalteradas.

**6. Se describe la primera síntesis de 5-alquil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas.**

Por reacción entre cloral y benzoilacetato de etilo se obtiene 4,4,4-triclorocrotonato de etilo **23**, que al ser tratado con hidracina se transforma en 5-triclorometil-3-pirazolidona **24**, cuyo tratamiento con alquilisocianatos proporciona 1-alquilaminocarbonil-5-triclorometil-3-pirazolidonas **26**, sustancias previamente desconocidas. Los compuestos **26** han sido objeto de reducciones catódicas en medios aprótico y prótico. De las apróticas resultan 2-hidroxi-5-alquil-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **28** y, principalmente, 1-alquilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolonas **27**, mientras que las realizadas en medio prótico conducen exclusivamente a los productos **27**. Los compuestos **27** reaccionan con *tert*-butóxido potásico transformándose en los **28**. Las características estructurales de los compuestos **28** han sido determinadas mediante cristalografía de rayos X de 5-pentil-2-hidroxi-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **28b**. Las diferencias entre el comportamiento catódico de los compuestos **26** y de 1-arilaminocarbonil-5-diclorometil-3-pirazolonas han sido encontradas acordes con el resultado de cálculos computacionales sobre estabildades relativas y evolución química de los intermedios aniónicos implicados.