

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Química orgánica y farmacéutica



Síntesis y estudio de la reactividad de N-aminoazoles

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Loreto Salazar Martínez de Pisón

Directora

Modesta Espada López

Madrid 2005

ISBN: 978-84-8466-932-6

© María Loreto Salazar Martínez de Pisón, 1991

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

"SINTESIS Y ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD
DE N-AMINOAZOLES"

MEMORIA

que para optar al Grado de
Doctor en Farmacia presenta

M^a Loreto Salazar Martínez de Pisón

Madrid, Enero de 1991

M^a Loreto Salazar Martínez de Pisón

"SINTESIS Y ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD
DE N-AMINOAZOLES"

Directora: Dra. Dña Modesta Espada López

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Enero de 1991

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

A la Dra. Modesta Espada, que me ha ayudado a iniciarme en el campo de la Química Orgánica, por la dedicación, amistad y estímulo que me ha proporcionado en todo momento.

A la Dra. MA Carmen Avendaño, Catedrática de Química Orgánica, por el interés y ayuda que siempre me ha prestado en la resolución de los problemas planteados a lo largo de este trabajo.

Al Dr. José Elguero, Profesor de Investigación del Instituto de Química Médica del C.S.I.C., por la orientación y ayuda científica que he recibido durante el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Rosa MA Claramunt, Catedrática de Química Orgánica de la U.N.E.D., que me ha brindado todos sus conocimientos en el campo de la química objeto de mi tesis Doctoral.

A la Dra. Dionisia Sanz, profesora titular de la U.N.E.D., por su inestimable ayuda en la realización del estudio de espectroscopía de RMN.

Al Dr. García Granda, profesor de la Universidad de Oviedo, por la realización del estudio de difracción de Rayos X.

Al Dr. Felipe Bello, por su colaboración en la realización de las medidas de pK_1 .

Al Dr. Jose Carlos Menéndez, por su ayuda en la realización de los análisis elementales.

A Estrella Cruzado, por su cooperación en el desarrollo de las medidas por HPLC.

Al MQ de Educación y Ciencia, por la financiación de este trabajo a través de una beca predoctoral del Programa Nacional de Formación del Personal Investigador.

A mis amigos y compañeros de laboratorio, de los que he recibido la ayuda y el estímulo necesario para seguir adelante en los momentos más difíciles.

A mi familia, por mostrarme su cariño y comprensión.

**"SINTESIS Y ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD
DE N-AMINOAZOLES"**

INDICE

	Página
I.- INTRODUCCION	1
II.- N-AMINACION DE 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL	14
III.- ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOAZOLES	35
III.1.- Reactividad de N-alquilaminopirazoles	36
III.2.- Reactividad de N-alquilamino-1,2,4-triazoles	62
III.3.- Reactividad de 1-metilaminoindazol	70
III.4.- Conclusiones del Estudio de la Reactividad de N-alquilaminoazoles	72
IV.- SINTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS NUEVOS COMPUESTOS	76
V.- ESTUDIO POR ESPECTROSCOPIA DINAMICA DE RMN ¹ H DE LAS N-HETEROARILFORMAMIDAS SINTETIZADAS	102
VI.- PARTE EXPERIMENTAL	127
VII.- CONCLUSIONES	155
VIII.- BIBLIOGRAFIA	158

I.- INTRODUCCION

La investigación en el campo casi inexplorado de la química de los N-aminoazoles, está surgiendo en los últimos años con gran auge, debido al amplio interés que han demostrado alguno de sus derivados en áreas tales como la agroquímica y la farmacéutica.

La reacción de oxidación de los N-aminoheterociclos ha sido sin duda la más estudiada, exhibiendo una fascinante variedad de comportamientos (1-12).

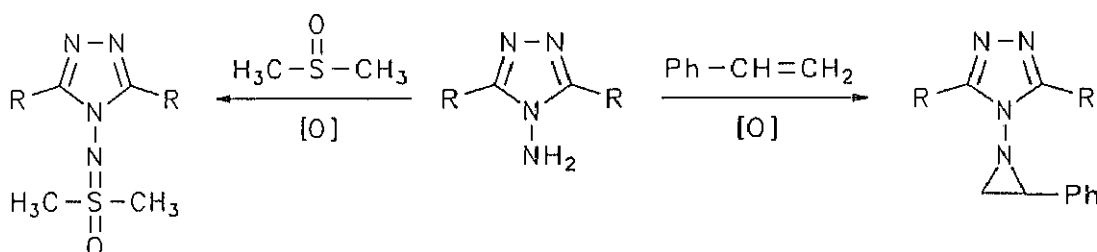
La investigación de dicha reacción ha sido la causa en la mayoría de los casos, de la síntesis de nuevos sustratos N-aminados.

En general, se presupone que el proceso de oxidación transcurre por la formación intermedia de N-nitrenos, alguno de los cuales han sido detectados por espectroscopía, o han sido estabilizados en medio ácido como iones diazenio.

Los N-nitrenos pueden seguir más de un tipo de reacción y a menudo compuestos íntimamente relacionados por su estructura, pueden reaccionar por diferentes rutas.

Algunos nitrenos se adicionan a olefinas y sulfóxidos que se comportan como agentes captadores de nitrenos, como es el caso de la oxidación del 4-amino-1,2,4-triazol (1).

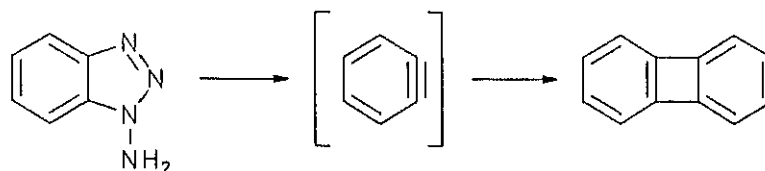
ESQUEMA 1



En ausencia de este tipo de agentes, la oxidación suele transcurrir con desaminación.

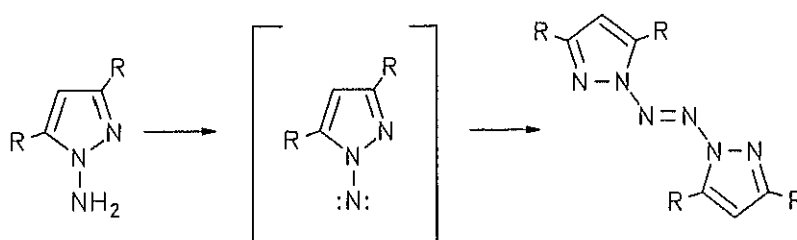
En otros casos la formación del nitreno es seguida por la expulsión de nitrógeno y posterior fragmentación o recombinación del resto del anillo (Esquema 2).

ESQUEMA 2

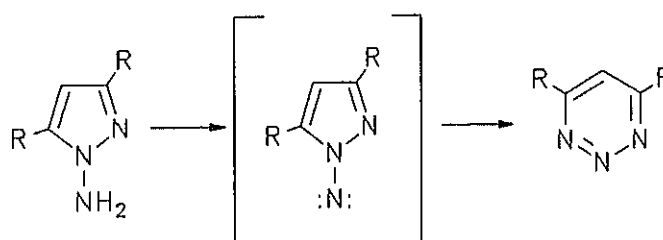


La formación de tetrazenos es una reacción lateral que puede interpretarse en algunos casos, más que como una verdadera dimerización, como una reacción entre la amina y el nitreno, seguida por la oxidación del tetrazano formado. Por ejemplo, en el caso del pirazol (Esquema 3):

ESQUEMA 3



ESQUEMA 4



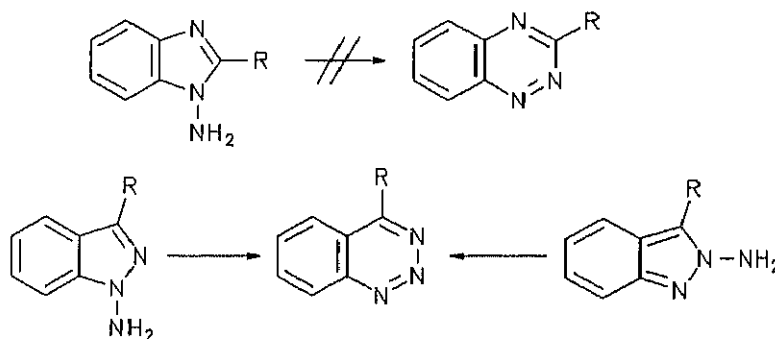
Una de las reacciones más interesantes que caracterizan a los nitrenos derivados del pirazol es su transposición a triazinas, pudiendo interpretarse esta reacción como una aparente

migración al nitrógeno del nitreno, de uno de los grupos unidos al átomo de nitrógeno heterocíclico sustituido (Esquema 4).

Los nitrenos derivados de N-aminoheterociclos pueden evolucionar por cualquiera de los caminos indicados anteriormente, y no es fácil predecir que ruta va a seguir un determinado compuesto.

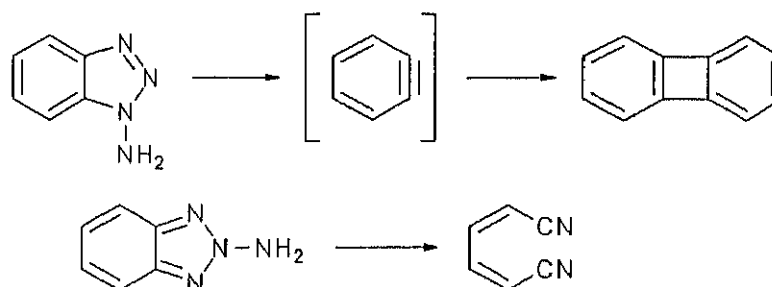
El 1-amino-bencimidazol forma un nitreno que no se reordena a 1,2,4-benzotriazina, mientras que los 1 y 2-aminoindazoles sí se acomodan bajo condiciones de oxidación a las correspondientes 1,2,3-benzotriazinas (2 y 3) (Esquema 5).

ESQUEMA 5



Por otro lado los 1 y 2-aminobenzotriazoles generan respectivamente bencino y mucononitrilo (4) (Esquema 6).

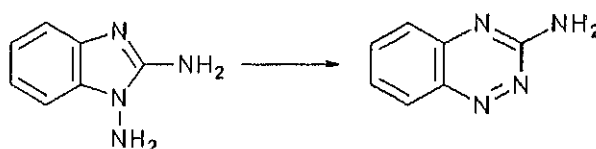
ESQUEMA 6



La sustitución también afecta a la vía por la que va a transcurrir la reacción, así el 1,2-

diaminobencimidazol se reacomoda eficazmente en condiciones de oxidación a la aminobenzotriazina (Esquema 7), mientras que el aminobencimidazol como se ha visto anteriormente, no da este tipo de reordenación (Esquema 5).

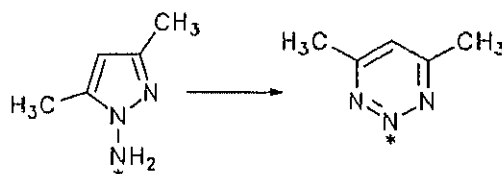
ESQUEMA 7



Así mismo, aunque la mayoría de los N-aminopirazoles en condiciones oxidativas dan 1,2,3-triazinas (5-7), el 3,4,5-trifenilderivado no sufre este tipo de reacción (8).

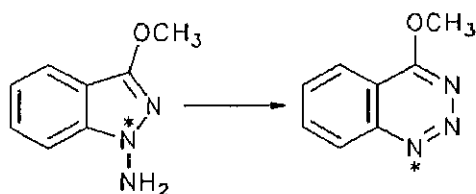
Cuando se llevó a cabo la reacción de oxidación utilizando 1-amino-3,5-dimetilpirazol que había sido sintetizado con cloramina enriquecida en ^{15}N , se obtuvo la dimetiltriazina conteniendo el nitrógeno marcado solamente en el nitrógeno 2 (8) (Esquema 8).

ESQUEMA 8



Cuando se utilizó como sustrato el 1-amino-3-metoxiindazol marcado con ^{15}N en la posición 1 del heterociclo, el resultado fue la obtención de la 4-metoxitriazina marcada en el nitrógeno 1 (8) (Esquema 9).

ESQUEMA 9

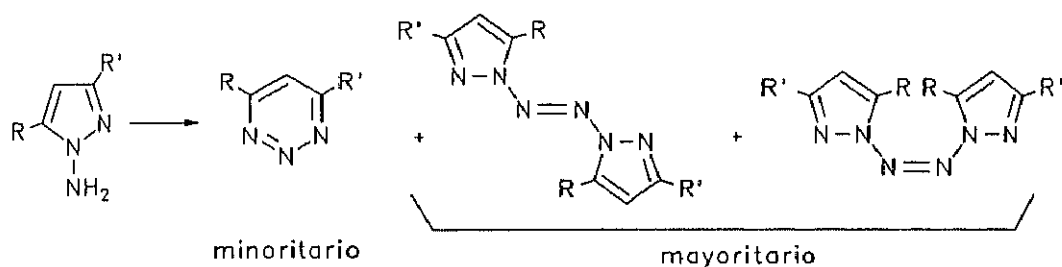


Estos resultados han permitido la interpretación de esta reacción como una migración al nitrógeno del nitreno.

En un estudio de la reacción de oxidación del 1-aminopirazol utilizando diferentes agentes oxidantes (9), se pudo observar que los mejores rendimientos en 1,2,3-triazinas se consiguieron en general utilizando tetraacetato de plomo (LTA) como reactivo, a excepción del 1-aminopirazol cuya oxidación se consiguió con mejores rendimientos utilizando peróxido de níquel (NPO) en ácido acético. Este reactivo también consiguió la oxidación de otros pirazoles sustituidos, aunque los rendimientos no fueron superiores a los alcanzados con LTA.

Cuando la reacción de oxidación se llevó a cabo con NPO en ausencia de ácido acético, los productos mayoritarios fueron los azocompuestos que se indican en el esquema 10.

ESQUEMA 10

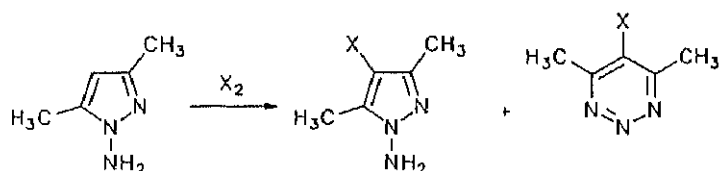


Idénticos resultados se alcanzaron utilizando dióxido de manganeso como agente oxidante.

En adición a los reactivos anteriormente comentados, se deben destacar los halógenos (Cl_2 y Br_2), los cuales permiten la preparación en un solo paso de halógenotriazinas a partir de

1-aminopirazoles (10). Sin embargo, esta reacción fue limitada a la preparación de 5-halógeno-4,6-dimetilpirazinas (10) (Esquema 11).

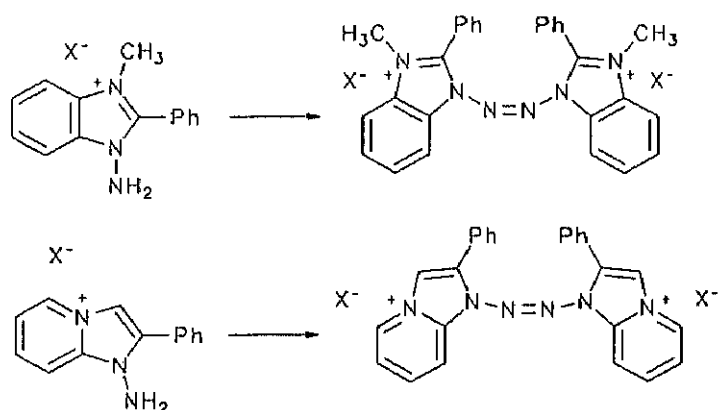
ESQUEMA 11



La oxidación con bromo de las sales de N-aminoazoles, ha permitido en general obtener los correspondientes tetrazenos, alguno de los cuales han mostrado una importante actividad neuromuscular bloqueante de tipo no despolarizante (11 y 12).

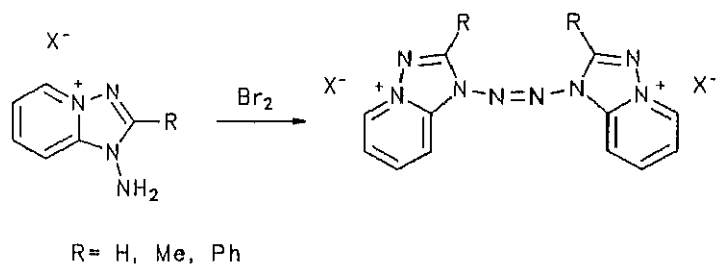
Así, las sales de 1-amino-3-metilbencimidazolio y 1-amino-imidazo[1,2-a]piridinio, son los precursores de las correspondientes sales de 3,3-dimetil-1,1'-azobencimidazolio y 1,1'-azoimidazo[1,2-a]piridinio (12) (Esquema 12).

ESQUEMA 12



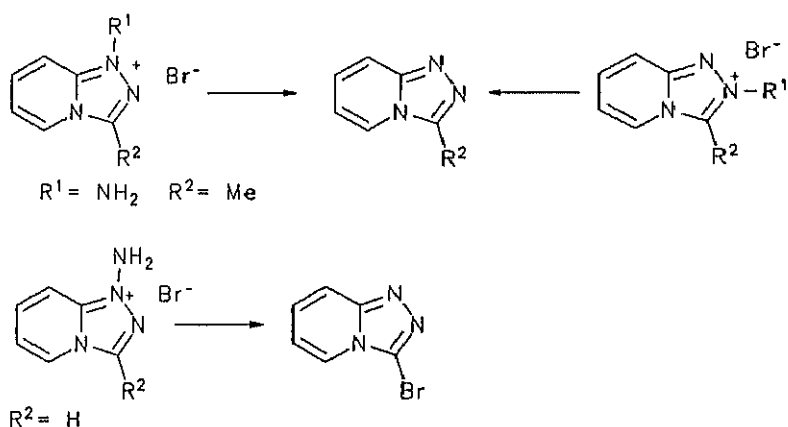
Igualmente fueron preparadas las sales de los 1,1'-azo-s-triazolo[1,5-a]piridinio a partir de las correspondientes sales del N-aminoazocompuesto, por oxidación con bromo (12) (Esquema 13).

ESQUEMA 13



Sin embargo, el intento de preparar los correspondientes tetrazenos a partir de las sales de 1-amino-3-metil-s-triazolo[4,3-a]piridinio y 2-amino-3-metil-s-triazolo[4,3-a]piridinio fue fallido, recuperandose la base 3-metil-s-triazolo[4,3-a]piridina en los dos primeros ejemplos y 3-bromo-s-triazolo[4,3-a]piridina en el último caso (12) (Esquema 14).

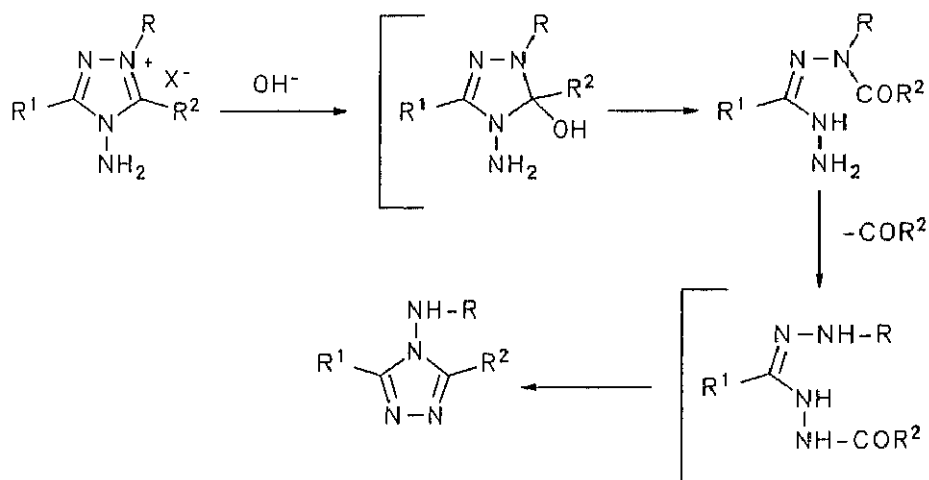
ESQUEMA 14



Aparte de estas reacciones de oxidación, existe muy poca información en la literatura respecto al comportamiento químico de los N-aminoazoles.

La síntesis de algunos 4-alkilamino-1,2,4-triazoles ha sido descrita por Becker y col. (13), a partir de las correspondientes sales de 1-alkil-4-amino-s-triazolio por reacción en medio básico (Esquema 15).

ESQUEMA 15

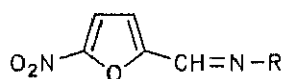


Los autores sugieren para esta transformación un mecanismo de ataque de la base y apertura del anillo seguido de la reorganización del mismo.

Uno de los terrenos que también han sido explorados en el campo de los N-aminoazoles, ha sido la condensación del grupo amino con reactivos carbonílicos.

Así, en el campo de nuevos agentes activos frente a *Trypanosoma cruzi*, se han descrito 1-[(5-nitrofurfulideno)amino]azoles preparados a partir de 5-nitrofurfulal y N-aminoazoles (Figura 1) (14).

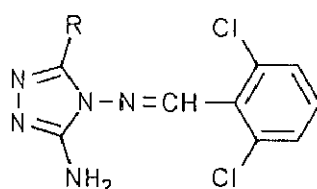
FIGURA 1



R= pirazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, benzimidazol-1-ilo, benzotriazol-1-ilo, indazol-1-ilo, 3,5-bis(metiltio)-1,2,4-triazol-4-ilo

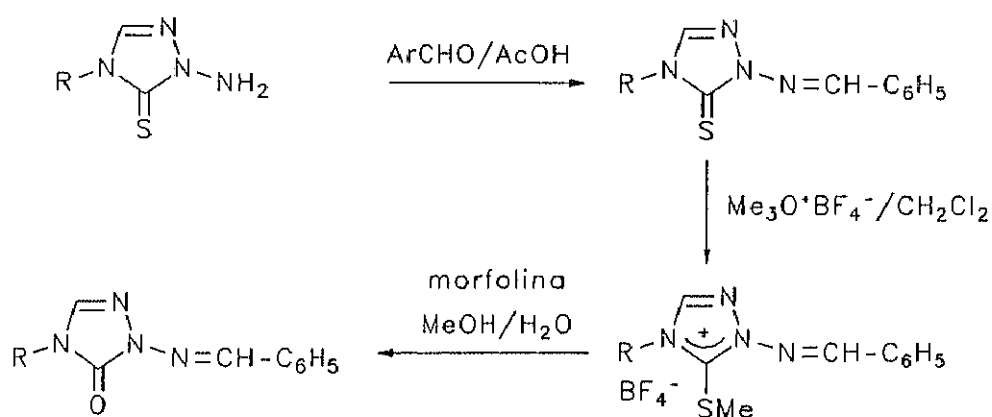
En un intento de obtener compuestos con actividad antihipertensiva, fueron sintetizados una serie de 3-amino-4-(2,6-diclorobencilideno)amino-1,2,4-triazoles-5-sustituidos (15) (Figura 2).

FIGURA 2



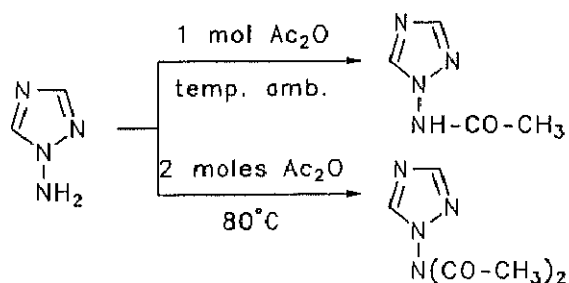
Muy recientemente se ha descrito la obtención de una serie de 1-amino-1,2,4-triazoles-3,5-disustituídos (16) como únicos isómeros, y se ha estudiado la síntesis de derivados del 1-amino-1,2,4-triazol (17) (Esquema 16).

ESQUEMA 16



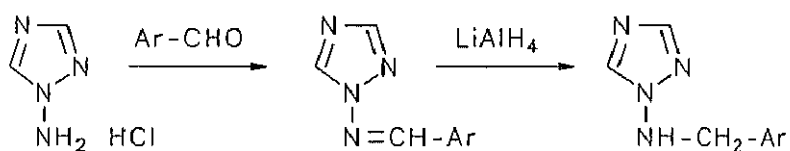
También han llevado a cabo la acilación del 1-amino-1,2,4-triazol con anhídrido acético, siendo el resultado diferente en función de las condiciones empleadas (Esquema 17).

ESQUEMA 17



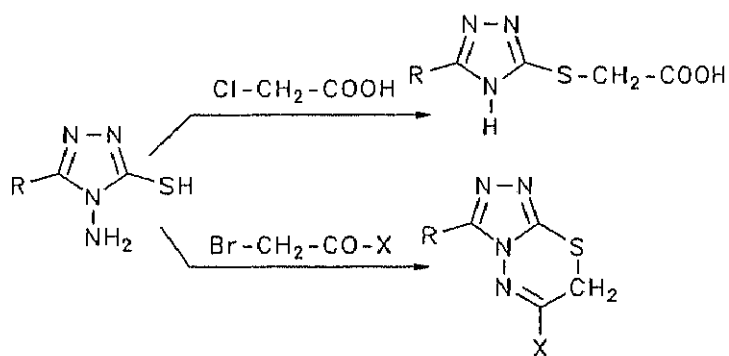
Estos mismos autores han sintetizado una serie de 1-aryl-amino-1,2,4-triazoles por reducción de las iminas correspondientes (Esquema 18).

ESQUEMA 18



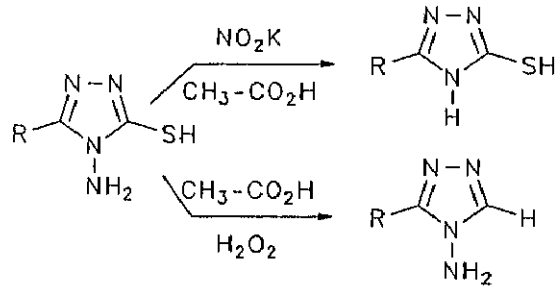
En un trabajo llevado a cabo por Mazzone y col. (18) se estudió la condensación del 3-aryl-4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol con diferentes reactivos. Los resultados de dicho trabajo se expresan en el esquema 19.

ESQUEMA 19



También realizaron reacciones de desaminación y desulfuración de dicho compuesto en condiciones oxidantes (Esquema 20).

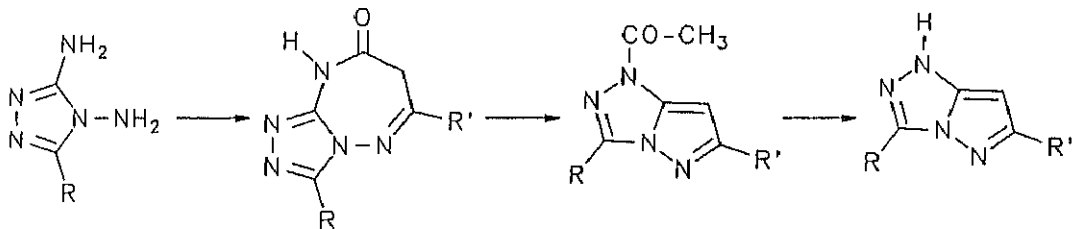
ESQUEMA 20



Con el objetivo de la síntesis de compuestos bicíclicos condensados, han sido estudiadas diversas reacciones de condensación de *orto* C,N-diaminoazoles con compuestos dielectrofilicos.

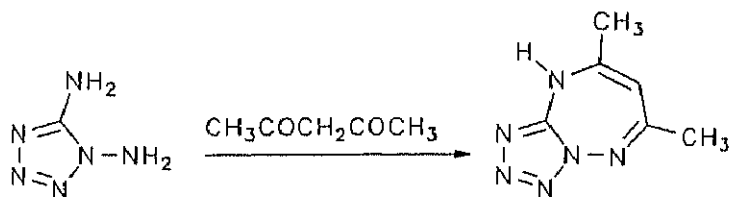
La condensación del 3,4-diamino-1,2,4-triazol con acetilacetato de etilo, ha sido objeto de varios trabajos (19-22). El producto inicial de la reacción es una triazepinona que por acetilación y posterior hidrólisis alcalina conduce al sistema bicíclico pentagonal (Esquema 21).

ESQUEMA 21



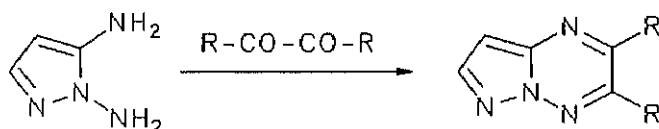
La condensación de 1,5-diaminotetrazol con acetilacetona, conduce a la triazepina derivada (23) (Esquema 22).

ESQUEMA 22



En la búsqueda de análogos de purina con posible actividad como anticancerígenos, Sliskovic y col. describen la síntesis de triazinas condensadas por reacción de 1,5-diaminopirazol con compuestos 1,2-dicarbonílicos (24).

ESQUEMA 23



Esta recopilación bibliográfica acerca de la reactividad de los N-aminoazoles pone de manifiesto que a excepción de la reacción de oxidación, existe una importante laguna informativa en relación al comportamiento químico de este tipo de heterociclos.

Esto motivó nuestro interés en el estudio de la reactividad de algunos de los compuestos pertenecientes a este grupo, orientando nuestro trabajo hacia los sistemas de tipo N-amino-1,2-diazólicos.

II.- N-AMINACION DE 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL

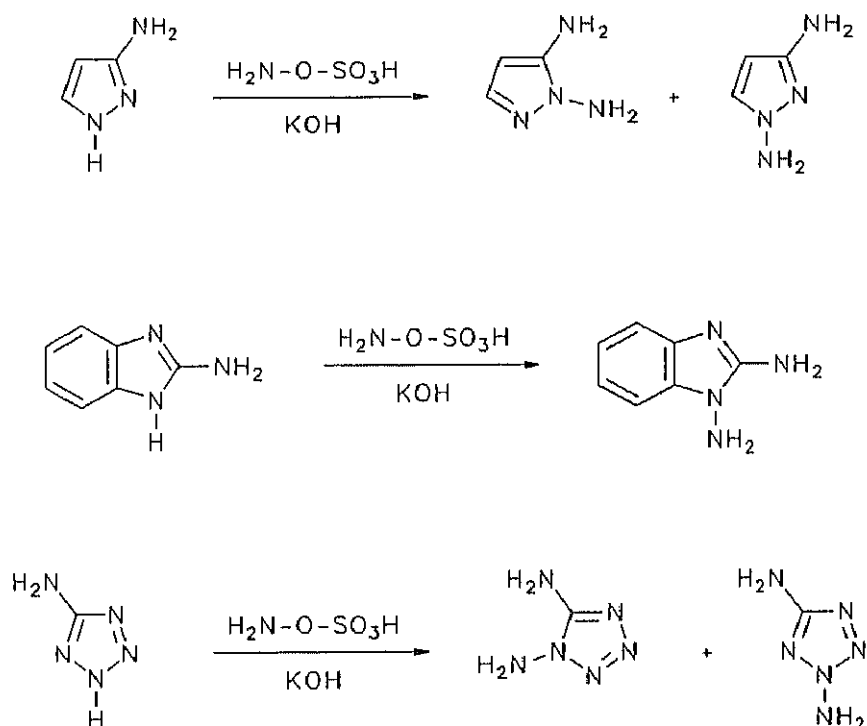
II.-

N-AMINACION DE 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL

La síntesis de análogos de moléculas heterocíclicas farmacológicamente activas ha sido objeto de múltiples investigaciones, siendo las reacciones de condensación de diferentes compuestos dielectrofilicos con *orto* C,N-diaminoazoles, uno de los métodos utilizados para acceder a dichas estructuras (19-26).

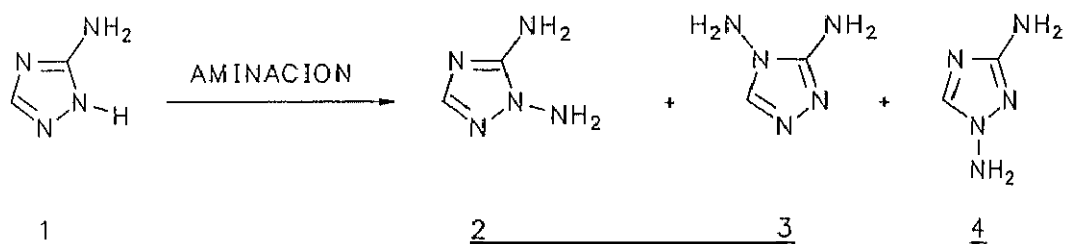
La ruta más general para la preparación de *o*-C,N-diaminoazoles ha sido el tratamiento del correspondiente compuesto C-aminado con ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico (HOSA). Como ejemplos de sustratos que se han utilizado en dicha reacción se pueden citar el 3-aminopirazol (24), el 2-aminobencimidazol (27) y el 5-aminotetrazol (28) (Esquema 24).

ESQUEMA 24



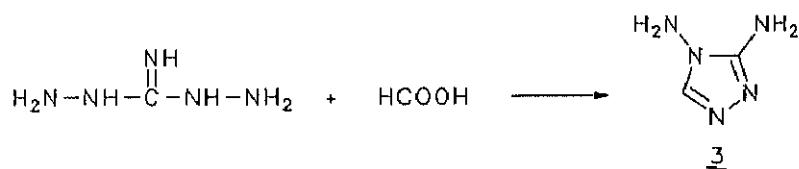
Sin embargo el 3-amino-1,2,4-triazol nunca había sido objeto de estudio en este tipo de reacción, a pesar de que su estructura permitiría teóricamente la síntesis por aminación de dos diferentes *o*-C,N-diamino-*s*-triazoles (Esquema 25).

ESQUEMA 25



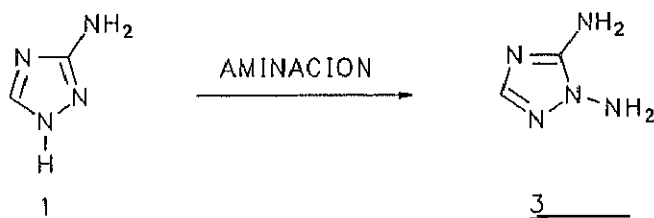
De dichos isómeros solo se encuentra descrito en la literatura el 3,4-diamino-1,2,4-triazol, cuya síntesis se ha realizado con buen rendimiento por condensación de 1,3-diaminoguanidina con ácido fórmico (Esquema 26) (29).

ESQUEMA 26



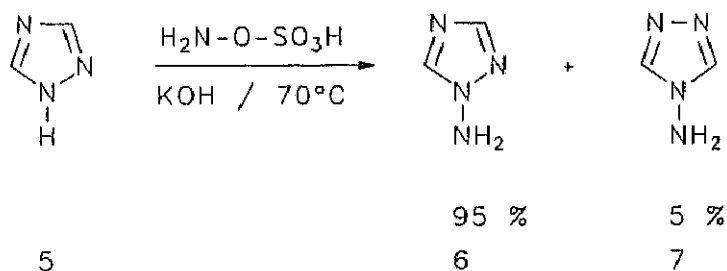
Después de una revisión bibliográfica (3, 4, 7, 24, 27, 28, 30-33) acerca de la reacción de aminación sobre sustratos azólicos, nos planteamos como posible camino de síntesis para este último compuesto la N-aminación del 3-amino-1,2,4-triazol con el ácido hidroxilamino-O-sulfónico.

ESQUEMA 27



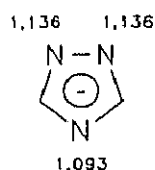
Existen antecedentes de aminación del triazol con ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico en medio básico, describiendo dos productos como resultado de esta reacción (32) (Esquema 28).

ESQUEMA 28



En este caso la obtención mayoritaria del isómero 1-sustituído se justificó por la mayor densidad de carga descrita para los nitrógenos 1 y 2 del anión del triazol y por lo tanto la mayor nucleofilia de los mismos (Figura 3) (34).

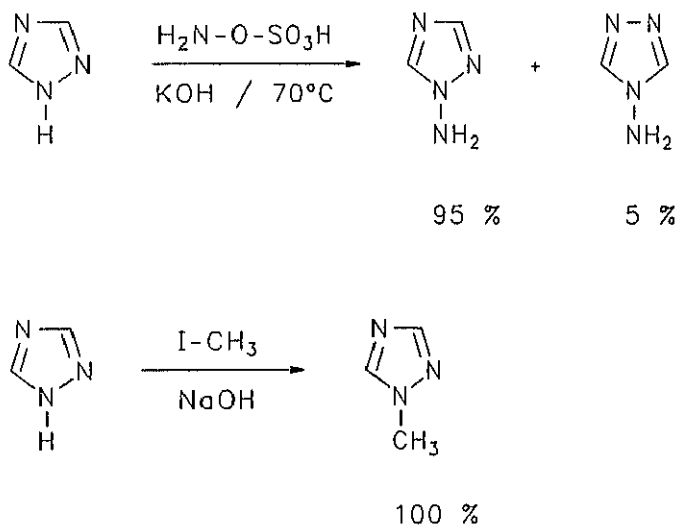
FIGURA 3



En el caso del 3-amino-1,2,4-triazol, la C-sustitución modificaría las densidades π relativas de los átomos de nitrógeno 1, 2 y 4 del anillo de triazol, por lo que teóricamente son tres los posibles isómeros que se podrían obtener como se ha indicado en el esquema 25.

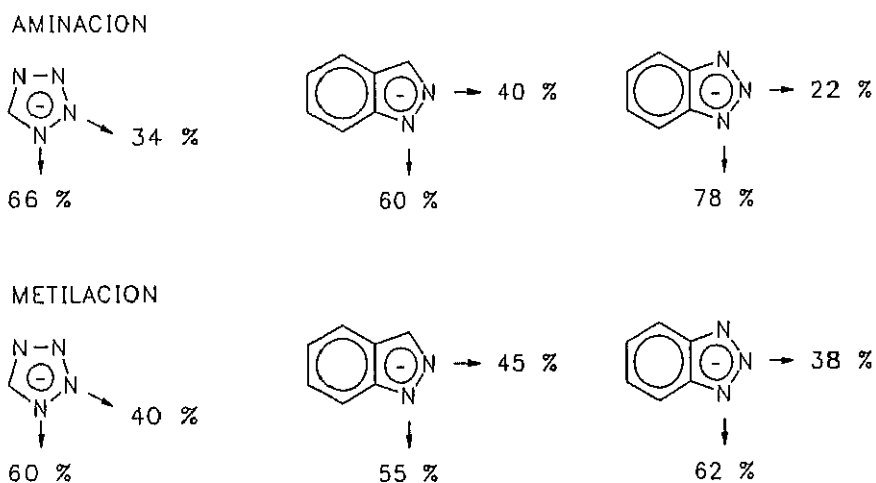
La regioselectividad observada en la reacción de aminación del 1,2,4-triazol con ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico es análoga a la de la reacción de metilación del mismo sustrato en medio básico (32) (Esquema 29).

ESQUEMA 29



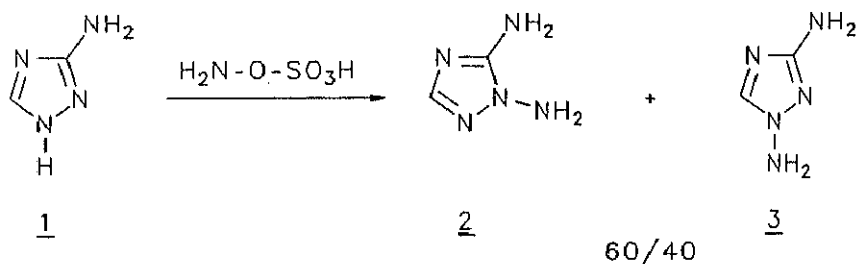
Estos resultados son comparables a los obtenidos en otros azoles utilizados como sustrato en dichas reacciones de aminación y metilación en medio básico (32) (Esquema 30).

ESQUEMA 30



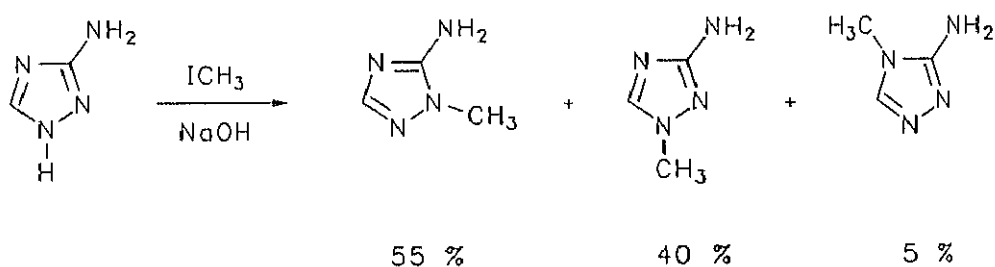
Cuando nosotros tratamos una solución básica de 3-amino-1,2,4-triazol con ácido hidroxilamino-*O*-sulfónico en las mismas condiciones propuestas para el triazol, se obtuvieron los productos 1,5 y 1,3-diamino-1,2,4-triazol en una proporción relativa 60/40 respectivamente (Esquema 31).

ESQUEMA 31



En la metilación del mismo compuesto en medio básico llevada a cabo por Barascut y col., se obtuvieron los tres isómeros posibles en los porcentajes que se indican en el Esquema 32 (35).

ESQUEMA 32



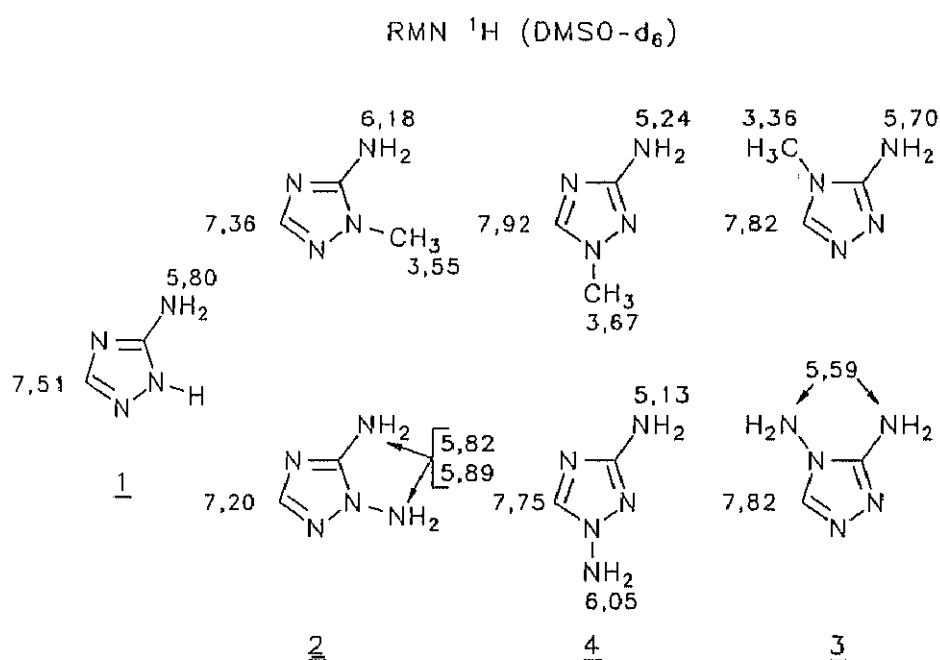
La reactividad de los nitrógenos 1 y 2 fue muy superior a la del nitrógeno 4.

En ambas reacciones la regioselectividad fue similar, ya que las proporciones relativas de los isómeros varían sólo ligeramente. En el caso de la metilación se obtuvo el N-4 derivado en una proporción del 5 %, mientras que en la aminación no se pudo detectar el 3,4-diamino-1,2,4-triazol 3, que previamente habíamos sintetizado, con propósito de su identificación, por el método descrito en el Esquema 26 (29). La ausencia en el crudo de reacción de un pequeño porcentaje del compuesto 3, podría deberse bien a su descomposición en medio básico o a la baja solubilidad demostrada por dicho compuesto en los disolventes orgánicos (36).

El rendimiento global de la reacción de aminación fue del 70 % y los porcentajes relativos de los diferentes productos de la mezcla de reacción se indican en el esquema 33.

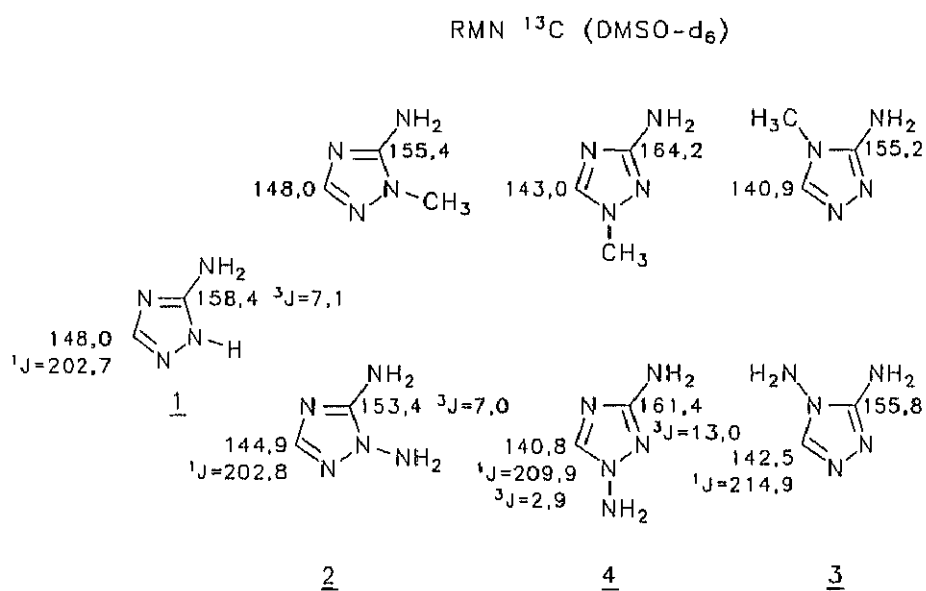
Se encuentra descrito en la literatura que en RMN los efectos debidos al reemplazamiento de un grupo N-metilo por un grupo N-amino son débiles y en general resultan en desplazamientos a más bajas frecuencias (32). Para llevar a cabo la asignación de las estructuras de los dos nuevos productos, se compararon sus datos espectroscópicos con los obtenidos por Barascut y col. (35) y Butler y col. (37) para los tres derivados metilados del 3-amino-s-triazol, así como con los obtenidos por nosotros para el 3,4-diamino-1,2,4-triazol (Figuras 4 y 5).

FIGURA 4



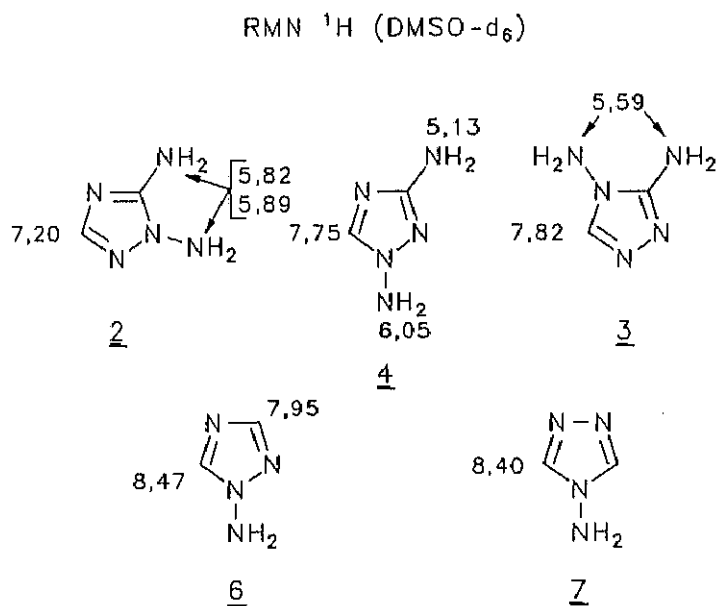
Al comparar los desplazamientos de ^{13}C de ambos tipos de compuestos (Figura 5), se comprobó un ligero efecto de apantallamiento para los átomos de carbono de los compuestos 2 y 4, desplazándose sin embargo a más altas frecuencias las señales correspondientes al compuesto 3.

FIGURA 5



Cuando los s-triazoles C,N-diaminados fueron comparados con los correspondientes N-aminados, se hizo notar en los espectros de ^1H (32) un fuerte apantallamiento en todos los casos de $\approx 0,7$ Hz para los derivados 2 y 4, y de 0,6 Hz para el 3 (Figura 6).

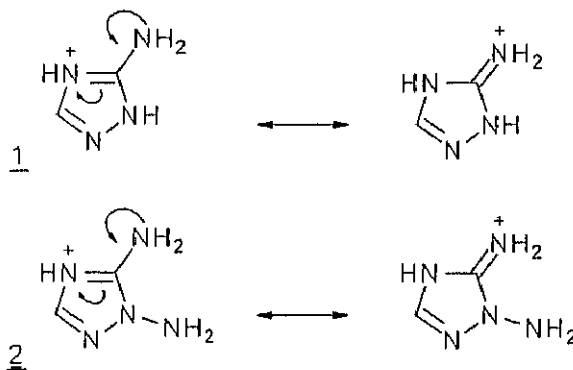
FIGURA 6



posible realizar su medida con precisión. El valor de pK_a obtenido para el 3-amino-1,2,4-triazol fue de 4,88 en las condiciones empleadas por nosotros (lit. 4,17) (39).

Estos datos indican un comportamiento básico muy similar para los compuestos 1 y 2, que podría justificarse por una protonación en ambos casos del átomo de N de la posición 4 (Figura 8).

FIGURA 8

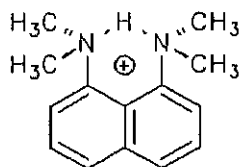


El valor muy próximo de pK_a de estas estructuras al del 3(5)-aminopirazol, avala la hipótesis que planteamos. Como es sabido, el 3(5)-aminopirazol con un valor de pK_a de 4,11, se protona en el N de la posición 2 (40).

En este caso, la propuesta de protonación del nitrógeno de la posición 4 se hace en base a la mayor basicidad descrita para este nitrógeno (34).

Existen antecedentes en la bibliografía de un incremento muy importante de la basicidad por formación de un enlace de hidrógeno muy fuerte $N \cdots H \cdots N$ debido a la interacción estérica de dos grupos aminos próximos como es el caso del 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno (41) (Figura 9).

FIGURA 9



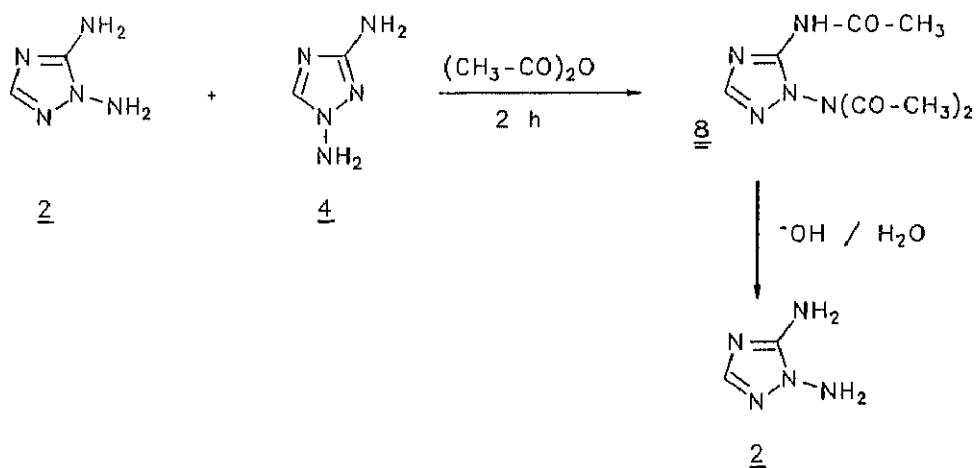
En el caso del 1,5-diamino-1,2,4-triazol, aunque en principio pudo esperarse dicha posibilidad, se comprobó que su basicidad era menor que la del 3-amino-1,2,4-triazol.

La separación de las mezclas isoméricas obtenidas por aminación de azoles ha resultado en muchos casos compleja y en algunos no se ha llegado a su total resolución (9 y 24).

En nuestro caso se intentó la separación cromatográfica por columna en diferentes condiciones, lo que nos permitió aislar cantidades analíticas de los dos nuevos productos, pero no se encontraron unas condiciones óptimas de separación que nos permitieran acceder a los dos nuevos compuestos con los objetivos sintéticos que perseguíamos.

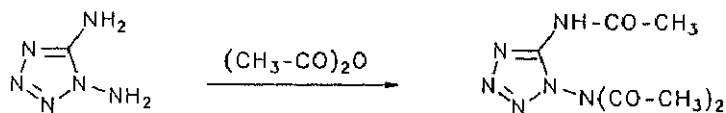
Para abordar otra vía de purificación del *o*-C,N-diamino-triazol, se intentó la separación cromatográfica de alguno de sus derivados más sencillos. Se realizó en primer lugar la reacción de acetilación sobre una mezcla (3:2) de los dos nuevos productos diaminados 2 y 4 obtenidos tras la separación cromatográfica de la mezcla de reacción. La acilación se llevó a cabo con anhídrido acético a reflujo durante 2 horas, separándose del bruto de reacción por cristalización un producto que identificamos como el 1-diacetilamino-5-acetilamino-1,2,4-triazol 8, el cual por hidrólisis en medio básico rindió el 1,5-diamino-*s*-triazol (Esquema 34).

ESQUEMA 34



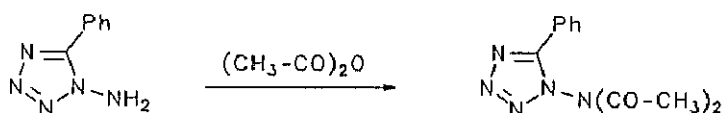
De la misma manera Raap describió el 5-acetilamino-1-diacetilamino-tetrazol (28) (Esquema 35).

ESQUEMA 35



La asignación de las posiciones de los grupos acetilo, se basó en la preparación de productos monoacilados obtenidos a partir de 5-aminotetrazoles descrita en la literatura (42-44). Además, Raap realizó la acilación del 5-fenil-1-aminotetrazol, obteniendo el producto de diacilación.

ESQUEMA 36



Cuando se llevó a cabo la reacción de acetilación sobre la mezcla compleja obtenida directamente de la aminación, se aisló por precipitación en el medio una mezcla de productos que fue cromatografiada por columna. La mezcla de amidas resultó ser inestable en su purificación sobre silicagel, hidrolizándose estas a los productos mono y diacilados.

Este hecho complicaba de tal manera la separación e identificación de los productos que nos llevó a abandonar este procedimiento.

Por último, y volviendo a la separación cromatográfica de los dos diaminoderivados, nos planteamos buscar las condiciones más adecuadas para intentar una separación semipreparativa por HPLC.

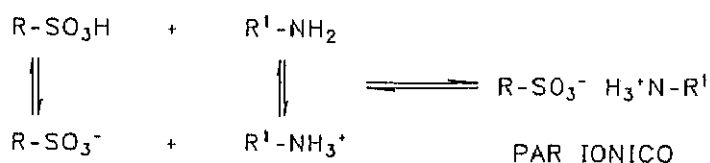
Dada la elevada solubilidad en agua de los productos, pensamos en la cromatografía en fase reversa como metodología más adecuada para la separación. Como eluyentes fueron ensayados diferentes mezclas de acetonitrilo/agua y metanol/agua, obteniéndose los mejores resultados con la mezcla metanol/agua en una proporción 5:95. Sin embargo en ningún caso se consiguió la total resolución del cromatograma en estas condiciones.

Con objeto de conseguir una mayor diferenciación de los tiempos de retención, se acudió a la técnica de cromatografía de pares iónicos, que ha sido descrita como de gran utilidad en la separación de compuestos heterocíclicos nitrogenados (45).

Esta es una técnica de fase reversa en la que se ha utilizado una columna C₁₈, una mezcla agua/metanol como eluyente y un reactivo "PIC" a baja concentración de naturaleza de ácido heptanosulfónico en ácido acético glacial.

En estas condiciones los compuestos nitrogenados son protonados (pH ≈ 2) y combinados con el alquilsulfonato para formar pares iónicos que interaccionan con las unidades C₁₈ de la columna (Esquema 37).

ESQUEMA 37



La separación cromatográfica refleja el grado de protonación, es decir la basicidad del compuesto nitrogenado y las interacciones de Van der Waals del par iónico con la cadena C₁₈ (45).

El resultado de este análisis, que confirmaba completamente los datos de basicidad antes mencionados, fue un cromatograma con unos tiempos de retención de:

4,18 para el 1,3-diamino-1,2,4-triazol,

11,55 para el 1,5-diamino-1,2,4-triazol y

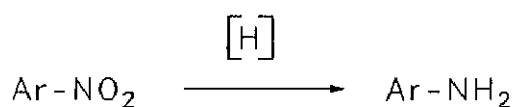
19,31 para el 3-amino-1,2,4-triazol.

A pesar de que se consiguió una buena resolución en el cromatograma, la presencia del reactivo "PIC" impurificando el complejo par iónico hacía difícil la liberación de la base, por lo que tampoco este método resolvía el problema de la separación preparativa de los productos obtenidos en la reacción de aminación.

Ante las múltiples dificultades encontradas en la purificación del 1,5-diamino-1,2,4-triazol, intentamos diseñar otra ruta sintética que nos permitiera acceder a dicho compuesto.

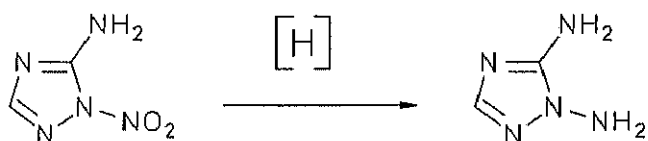
Un método clásico en la obtención de aminas aromáticas consiste en la reducción de los correspondientes derivados nitrados (Esquema 38).

ESQUEMA 38



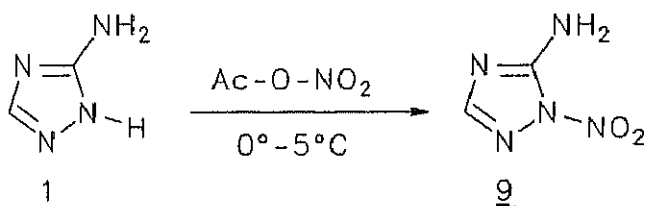
Como método directo de síntesis del 1,5-diamino-1,2,4-triazol, podría ser abordada la reducción del 1-nitro-5-amino-1,2,4-triazol (Esquema 39).

ESQUEMA 39



Pevner y col. describen la obtención de un único producto N-nitrado sobre el heterociclo, cuando se hacía reaccionar el 3-amino-1,2,4-triazol con nitrato de acetilo (46) (Esquema 40).

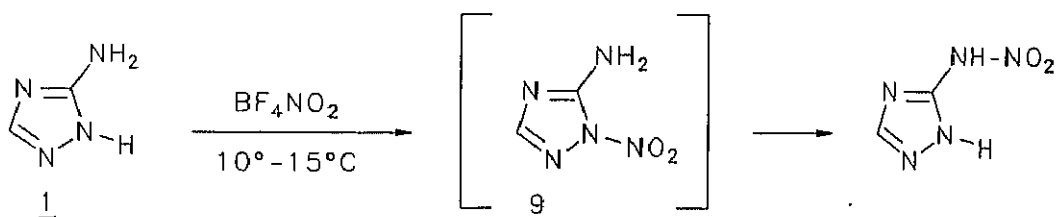
ESQUEMA 40



Cuando el mismo sustrato fue tratado con tetrafluoroborato de nítronio, el producto final fue el 3-nitroamino-1,2,4-triazol, pero como producto intermedio de reacción fue detectado el

mismo derivado N-nitrado 9, que evolucionaba al 3-nitroamino-1,2,4-triazol durante la reacción (Esquema 41).

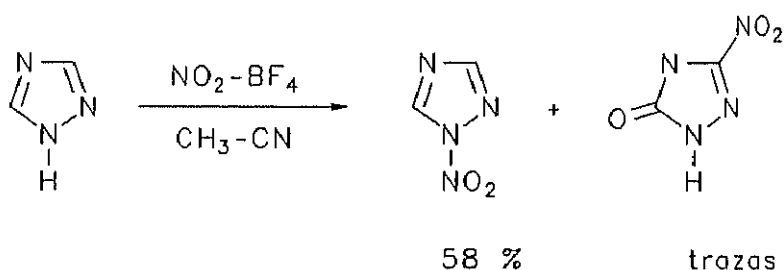
ESQUEMA 41



Sin embargo Pevner y col. en su trabajo en ningún momento establecían la posición del heterociclo que había sido sustituida por el grupo nitro.

Los mismos autores habían descrito anteriormente por el mismo método, la síntesis de un único producto de N-nitración, el 1-nitro-1,2,4-triazol, junto a trazas de un producto C-nitrado (Esquema 42) (47).

ESQUEMA 42



La regioselectividad mostrada en esta última reacción demuestra que los dos nitrógenos equivalentes de las posiciones 1 y 2 son los más reactivos. Por todo ello pensamos que el producto descrito por Pevner podría tratarse del 1-nitro-5-amino-1,2,4-triazol o del 1-nitro-3-amino-1,2,4-triazol.

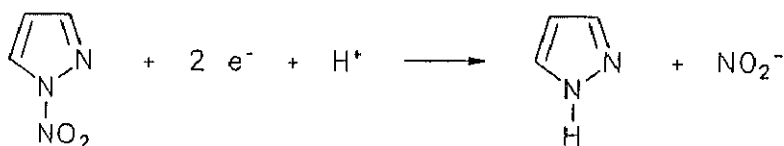
Con el planteamiento de la reducción del producto 9 dos objetivos eran cubiertos: en primer lugar los datos analíticos del producto reducido podrían ser comparados con los que conocíamos de los productos diaminados 2 y 4 y de esta manera identificar plenamente el

producto 9 de Pevner. En segundo lugar, si dicho compuesto se trataba realmente del 1-nitro-5-amino-1,2,4-triazol, nos permitiría acceder al *o*-C,N-diamino-*s*-triazol 2 esperado.

Cuando se buscaron las condiciones más adecuadas para llevar a cabo dicha reacción, poca información pudo ser hallada acerca de la reducción de grupos N-nitro sobre heterociclos aromáticos.

Laviron y col. describen en 1966 la ruptura del enlace N-NO₂ del N-nitropirazol, cuando se llevaba a cabo un estudio sobre reducción electrolítica de una serie de N-nitraminas. El mismo resultado era obtenido cualquiera que fuese el pH del medio (48) (Esquema 43).

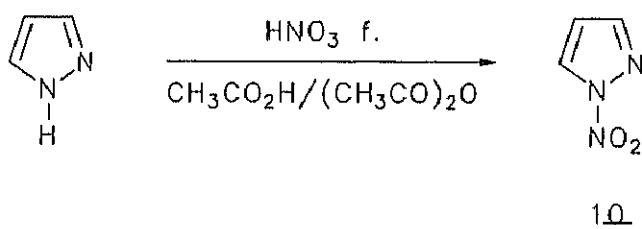
ESQUEMA 43



Ante la vista de estos resultados era necesario la búsqueda de un método adecuado para la reducción del grupo nitro.

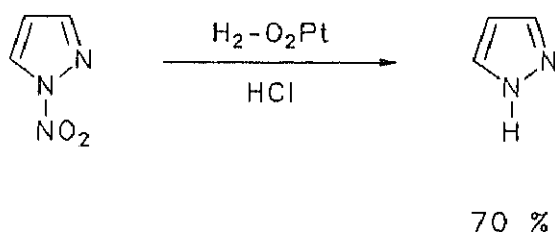
Como sustrato para el estudio de la reducción del grupo N-nitro se eligió el N-nitropirazol al cual se accedía fácilmente por el método descrito por Hüttel y Büchele (49) (Esquema 44).

ESQUEMA 44



El primer método empleado fue la hidrogenación catalizada por óxido de platino en ácido clorhídrico, obteniéndose pirazol como único producto procedente de la ruptura del enlace N-NO₂.

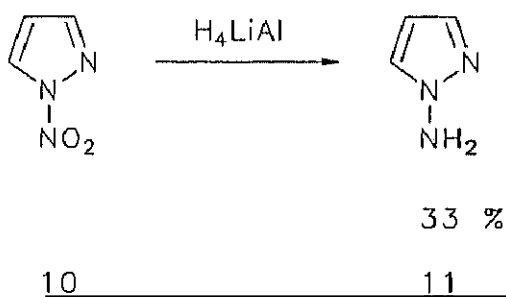
ESQUEMA 45



Posteriormente se pensó en el H_4LiAl como agente reductor, que se ha utilizado para la obtención de aminas alifáticas a partir de los correspondientes compuestos nitrados (50).

Cuando la reacción se llevó a cabo con H_4LiAl , un 33% del producto aminado fue obtenido junto a pirazol (Esquema 46).

ESQUEMA 46

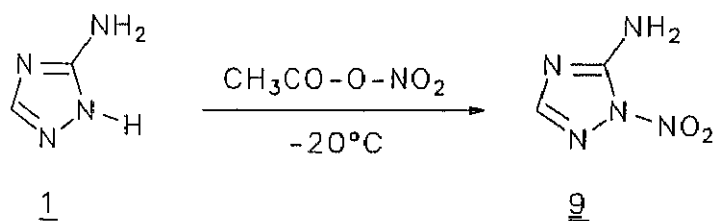


En las diversas experiencias que realizamos pudimos comprobar que la elevación de la temperatura durante la destrucción del exceso de H_4LiAl empleado, era de suma importancia para la ruptura del enlace N-N exocíclico. Las mejores condiciones de reacción se consiguieron con un tiempo de reacción de 5 horas a temperatura ambiente, evitando la elevación de la temperatura de la mezcla durante la adición del producto a la suspensión de H_4LiAl y terminada la reacción, durante la destrucción del exceso de reactivo.

Una vez alcanzadas las condiciones más adecuadas para la reacción, nuestro objetivo fue trasladarlas al producto 9 obtenido por Pevner.

Cuando se intentó sintetizar el N-nitro-3-amino-1,2,4-triazol en las condiciones descritas por ese autor, fue necesario enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a la indicada para llegar a la obtención del producto deseado (Esquema 47).

ESQUEMA 47



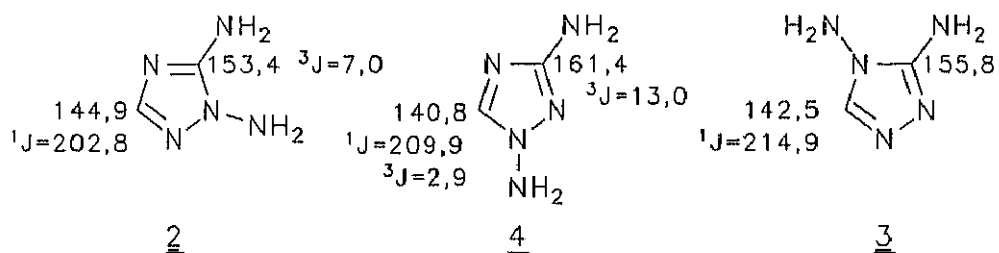
En efecto un único producto de nitración sobre nitrógeno heterocíclico fue obtenido, cuyos datos de RMN de ^{13}C se indica en la Tabla III.

TABLA III

RMN ^{13}C (δ en ppm) DMSO- d_6 del compuesto <u>9</u>	
<u>C-NH₂</u> ($^3J_{\text{C-N-CH}}$)	<u>C-H</u> ($^1J_{\text{C-H}}$)
163,1 (233,4)	143,1 (14,1)

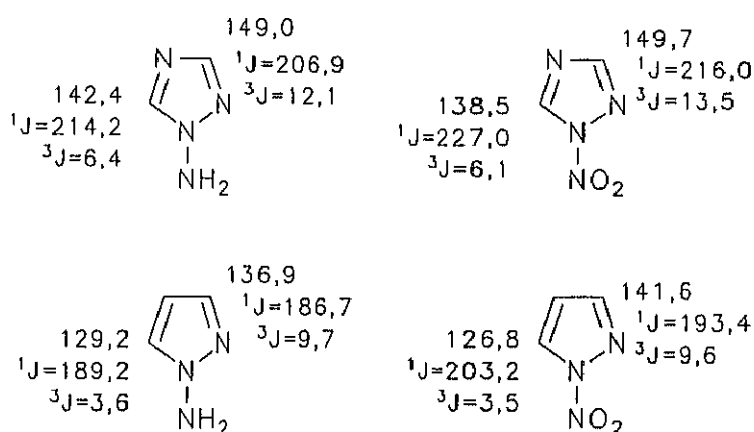
Al realizar un estudio comparativo de los datos de RMN de ^{13}C de este producto, con los obtenidos para los productos diaminados 2, 3 y 4 no se pudo llegar a la asignación final de la estructura.

FIGURA 10



Por un lado los elevados valores de 1J para el C-H y de 3J para el C-NH₂ podrían corroborar la estructura del 1-nitro-3-amino-1,2,4-triazol, dado que las constantes de acoplamiento C-H se elevan mucho cuando en el nitrógeno de la posición adyacente se encuentra un grupo nitro. Las constantes de acoplamiento 3J son más elevadas cuando el protón con el cual se acopla el átomo de carbono se encuentra adyacente a un nitrógeno sustituido (51).

FIGURA 11

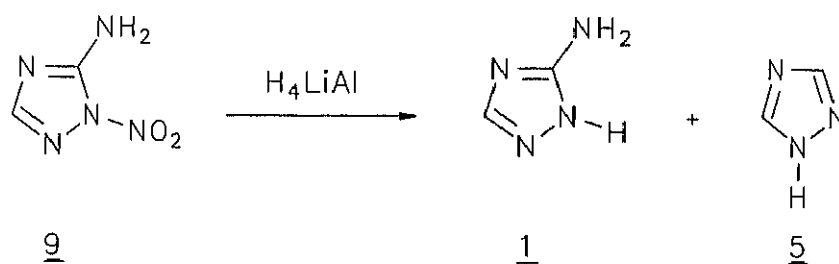


Sin embargo es conocido que el grupo nitro presenta un efecto de campo que apantalla los átomos de carbono que se encuentran en posición *orto* (Figura 11).

Debido a este efecto, el C-H debería presentar un desplazamiento químico a campo más alto de 140,8 ppm que es el presentado por el 1,3-diamino-1,2,4-triazol, por lo cual no pudimos confirmar que el producto se tratara del 1-nitro-3-amino-1,2,4-triazol.

Continuando con nuestro trabajo, se trasladaron a este producto las condiciones utilizadas para la reducción del N-nitropirazol. En este caso solo dos productos pudieron ser identificados por su RMN de 1H y de ^{13}C , el 3-amino-1,2,4-triazol, producto de ruptura del N-nitroderivado y el triazol (Esquema 48).

ESQUEMA 48



El bajo rendimiento que se obtuvo en la reacción de nitración del 3-amino-1,2,4-triazol, junto a la mayor inestabilidad presentada por el N-nitro-5-amino-1,2,4-triazol comparativamente con el N-nitropirazol en la reacción de reducción, nos hizo desistir en el intento de optimizar dicha reacción sobre el producto 9 que en un principio habíamos planteado como un camino directo para la obtención del 1,5-diamino-1,2,4-triazol.

III.-ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOAZOLES

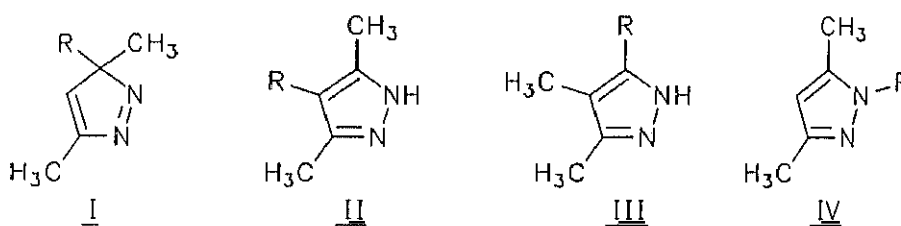
III.- ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOAZOLES

III.1.- REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOPIRAZOLES

Distintos tipos de reacciones de migración y transposición han sido observadas en pirazoles sustituidos, realizadas en diferentes condiciones.

Los 3*H*-pirazoles-3,3-disustituídos que se muestran en la figura 12, presentan reacciones de desplazamiento sigmatrópico tanto en medio ácido como en medio neutro a temperatura moderada (52).

FIGURA 12



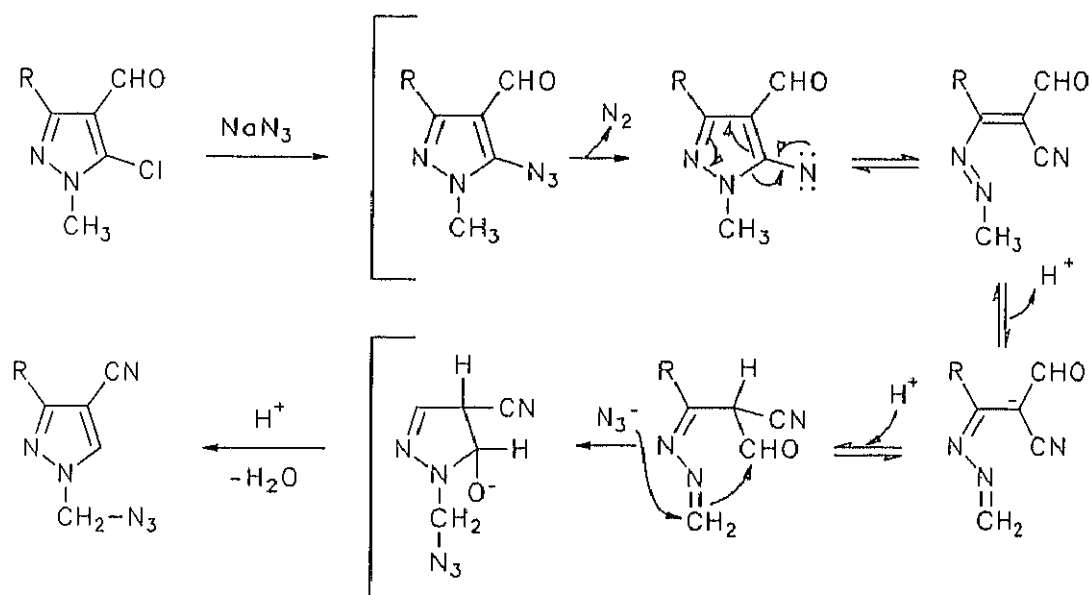
- a) R = CH₃
- b) R = C₂H₅
- c) R = C₆H₅
- d) R = CH₂-C₆H₅
- e) R = CO₂CH₃

Cuando se calienta el producto puro I o una solución del mismo entre 50° y 200°C, la migración de los grupos hidrocarbonados en los compuestos Ia y Ic ocurre al átomo de carbono adyacente, conduciendo a un único producto II y a una mezcla de IIIb y IIIc en el caso del compuesto Ib. En los compuestos Id y Ie la migración tiene lugar a los átomos de carbono y de nitrógeno, dando lugar a una mezcla de II y IV.

Por otra parte, cuando se intentó preparar el 5-azido-4-formilpirazol a partir de 5-cloro-4-formilpirazol, por reacción con un exceso de azida sódica en DMSO a 80°C, el producto

obtenido fue el 1-azidometil-4-cianopirazol. Los autores explican la obtención de este compuesto a través del mecanismo que se indica en el esquema 49 (53).

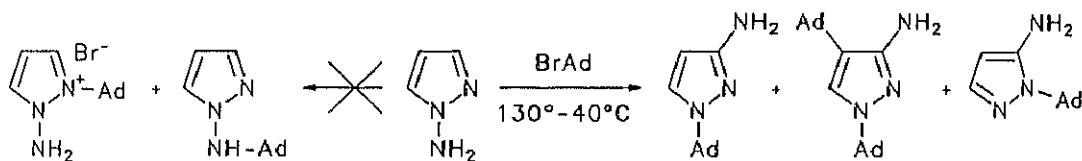
ESQUEMA 49



R = H, Me, Ph, 4-Cl-C₆H₄

En un estudio acerca de la N-adamantilación de N-aminoazoles, realizado por D. Sanz (54), se observó un comportamiento sorprendente cuando el 1-aminopirazol fue tratado con 1-bromoadamantano a 140°C.

ESQUEMA 50



Aunque no pudieron ser hallados los dos productos esperados de la reacción: el 1-adamantilaminopirazol y la sal de 1-adamantil-2-aminopirazol, en su lugar fueron identificados tres compuestos C-aminados (Esquema 50).

Para explicar esos resultados los autores sugieren como posible mecanismo de síntesis, por un lado la descomposición de la sal de pirazolío antes mencionada, y por otro la transposición del grupo amino a la posición 3 del anillo del 1-aminopirazol, siendo posiblemente el responsable de esta transposición el ácido bromhídrico formado en la reacción.

El comportamiento químico observado en los ejemplos anteriormente comentados, junto con la falta de información existente en el campo de los N-aminopirazoles, nos llevó a plantear un estudio de la reactividad de dichos compuestos en diferentes condiciones.

Dicho estudio se inició con un análisis del comportamiento del N-aminopirazol en medio ácido y alta temperatura.

Utilizando el N-aminopirazol como sustrato, realizamos una serie de ensayos que se indican en la Tabla IV, para intentar alcanzar las condiciones de reacción más adecuadas.

TABLA IV Reactividad de N-aminopirazol

Nº	Tª	tº	moles HBr/Pto.	Disolvente Extracción	Rto. (%) crudo	% RMN ¹ H	
						Pirazol/ 1-aminopirazol/	3-aminopirazol
1	100°C	5h	0,5	CHCl ₃	68	31/69/0	
2	130°-40°C	5h	0,5	Acetato Et.	60	47/47/6	
3	130°-40°C	5h	1,3	Acetato Et.	70	41/49/10	
4	150°-60°C	5h	2,6	Acetato Et.	76	43/43/14	
5	130°-40°C	5h	5,2	Acetato Et.	68	32/61/7	
6	171°-77°C	5h	Decano reflujo	Metanol		26/74/0	
7	140°C	5h	1,3	Acetato Et	55	21/71/8	
8	140°C	14,5h	1,3	CHCl ₃ /Acet. Et.	95	23/70/8	
9	130°-40°C	5h	1,3	Acetato Et.	88	41/41/18	

Observando los datos expuestos en dicha tabla, se deducen las siguientes conclusiones:

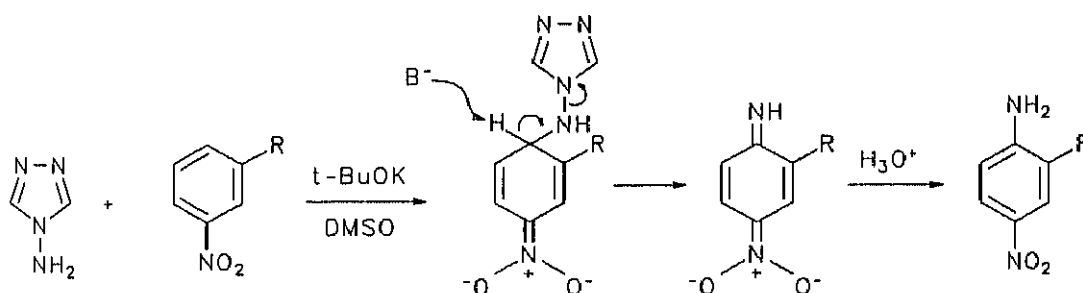
- 1ª La presencia de ácido se ha mostrado imprescindible en la consecución de la reacción.
- 2ª Trabajando a 140°C y durante 5 h, los mejores resultados se obtuvieron utilizando una cantidad de 1,3 moles de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48% por mol de producto.
- 3ª Al incrementar la cantidad del ácido por encima de los 2,6 moles, se observa un ligero descenso del rendimiento en 3-aminopirazol, debido quizás a una extracción deficiente del producto.
- 4ª Un incremento en la temperatura a 160°C no muestra una mejora notable en el rendimiento de la reacción.
- 5ª Un incremento en el tiempo de reacción no mejoró la obtención de 3-aminopirazol.
- 6ª La presencia de pirazol, producto de desaminación del 1-aminopirazol, ha sido observada en todos los ensayos.

La formación del 3-aminopirazol en el medio ácido empleado en la reacción, podría sugerir en principio dos diferentes caminos para su obtención.

La primera vía que podría proponerse, es la transposición del grupo amino de la posición 1 a la 3 del heterociclo.

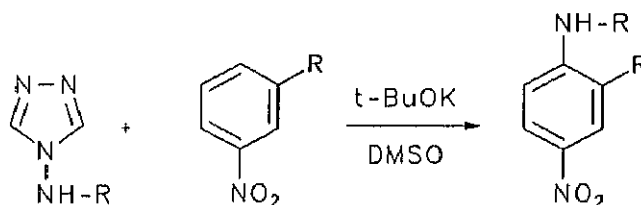
Si bien es cierto que no existen antecedentes bibliográficos sobre transposiciones sigmatrópicas de grupos amino en heterociclos, sí se encuentra descrita la transferencia del grupo amino del 4-amino-1,2,4-triazol a la posición *para* de diferentes nitrobenenos 3-sustituídos en condiciones fuertemente básicas (Esquema 51) (55).

ESQUEMA 51



Los mismos autores realizaron posteriormente la transposición del grupo alquilamino de una serie de 4-alkilamino-1,2,4-triazoles, a varios nitrobenzenos y nitronaftalenos en las mismas condiciones de reacción (Esquema 52) (56).

ESQUEMA 52

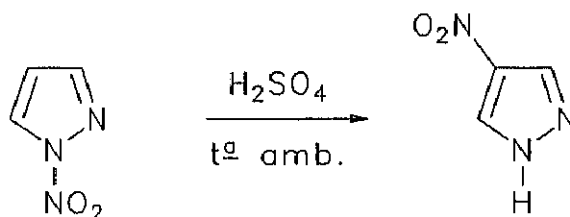


Esta reacción supone un primer ejemplo de transposición intermolecular de un grupo amino unido al nitrógeno de un anillo azólico a otro compuesto aromático.

La transposición de grupos nitro en sistemas heterocíclicos pentagonales, ha quedado ampliamente reflejada en la literatura:

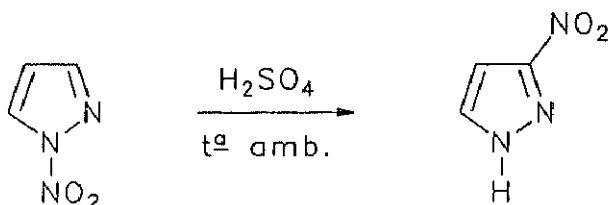
Hüttel y Büchele describen la síntesis de 4-nitropirazol a partir de 1-nitropirazol por tratamiento con ácido sulfúrico a temperatura ambiente (50) (Esquema 53). La formación de este compuesto se trata probablemente de un proceso intermolecular.

ESQUEMA 53



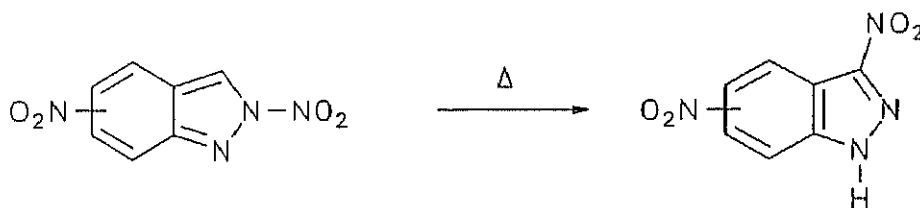
Por otro lado, Janssen y Habraken han observado una reacción de transposición para el 1-nitropirazol trabajando en condiciones de alta temperatura, pero en este caso el producto obtenido era el 3(5)-nitropirazol (Esquema 54) (57).

ESQUEMA 54



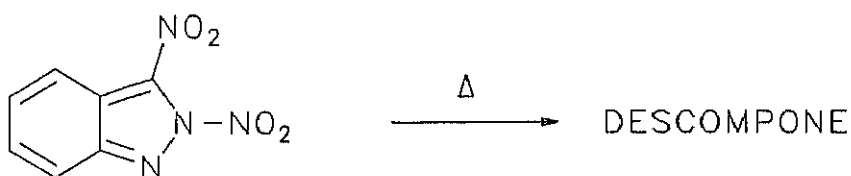
Dichos autores han realizado también la transposición térmica de grupos N-NO_2 de triazoles e indazoles, observándose en este último caso la sustitución en el carbono 3 (Esquema 55) (58 y 59).

ESQUEMA 55



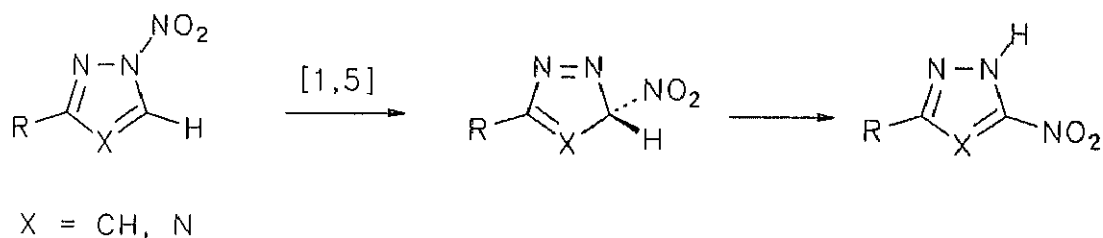
Cuando dicha posición se halla sustituida, no se observa transposición y la reacción transcurre con descomposición del producto.

ESQUEMA 56



En el caso de los N-nitropirazoles, esta isomerización ha demostrado ser tanto química como cinéticamente, una transposición intramolecular de primer orden (Esquema 57) (58).

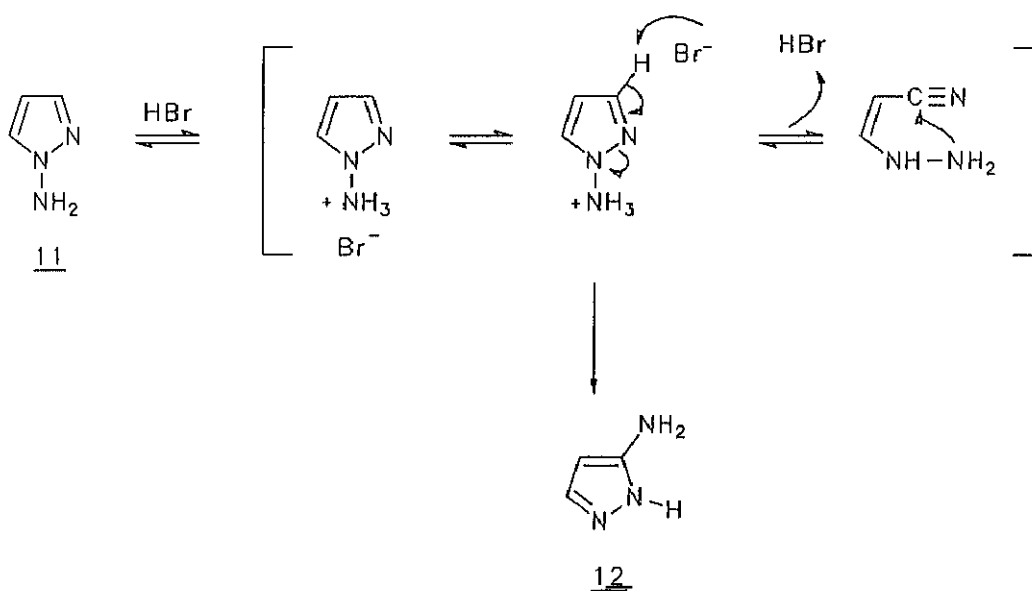
ESQUEMA 57



Dicha migración intramolecular de un grupo nitro de una posición a otra en el anillo aromático, puede ser visualizada como un desplazamiento [1,5] sigmatrópico seguido de tautomerización.

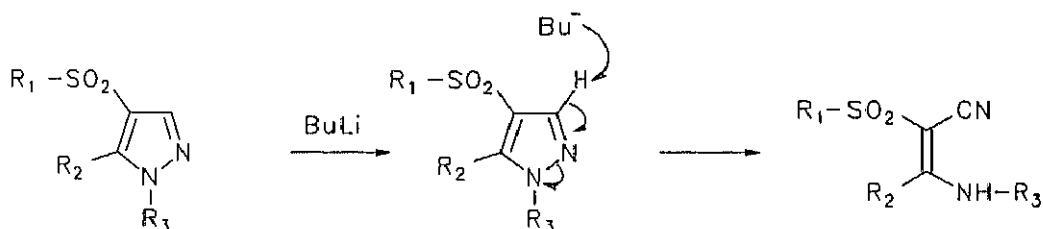
Otra ruta que permitiría explicar la formación del 3-aminopirazol, sería la apertura del ciclo con la formación de un intermedio de naturaleza carbonitrilo que sería atacado posteriormente por el grupo amino más nucleófilo de la molécula, originando el 3-aminopirazol (Esquema 58).

ESQUEMA 58



Existe en la literatura un antecedente de apertura de anillo de pirazol con la formación de un intermedio de tipo carbonitrilo. Se trata de la transformación del 4-alkil-sulfonilpirazol en β -ciano- β -sulfonilamina por reacción con butil-litio, según se indica en el esquema 59 (60).

ESQUEMA 59



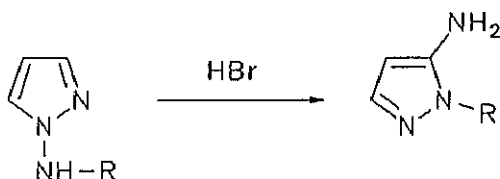
$R_1 = \text{Me, Ph, p-tolil}$

$R_2 = \text{Ph, p-tolil}$

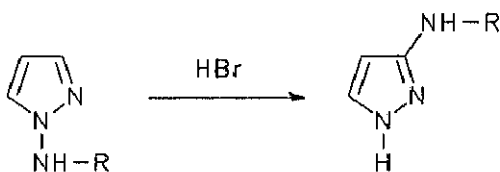
$R_3 = \text{Me, Ph}$

Para poder conocer cual era la ruta implicada en la transformación en medio ácido, del 1-aminopirazol en 3-aminopirazol, nos propusimos llevar a cabo la reacción antes comentada con N-alkilaminopirazoles. Los productos obtenidos por las dos rutas serían diferentes: si la reacción transcurriera con la apertura del ciclo, debería obtenerse el 1-alkil-5-aminopirazol (Esquema 60),

ESQUEMA 60



ESQUEMA 61

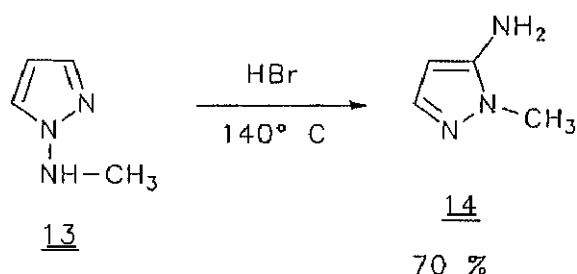


mientras que si la reacción ocurriera a través de una transposición sigmatrópica, el 3-alkilaminopirazol sería el producto final de la reacción (Esquema 61).

Elegimos como sustituyentes grupos asequibles desde el punto de vista de su síntesis, así como fácilmente identificables por los métodos espectroscópicos habituales.

El primer sustrato utilizado fue el N-metilaminopirazol. Cuando trasladamos las condiciones de reacción más aceptables para el 1-aminopirazol a este sustrato, obtuvimos con buen rendimiento un producto de reacción que identificamos como el 5-amino-1-metilpirazol (Esquema 62).

ESQUEMA 62



La obtención de este compuesto nos permitió rechazar como posible mecanismo para esta reacción el propuesto en el esquema 61 apoyando la ruta sugerida en los esquemas 58 y 60.

El alto rendimiento obtenido nos animó a modificar las condiciones de reacción con objeto de determinar las necesidades de temperatura y acidez requeridas en la consecución de la misma. Los datos obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla V, a partir de los cuales podemos concluir:

- 1ª La presencia de ácido fue también imprescindible en esta reacción.
- 2ª La transposición se llevó a cabo con otros ácidos diferentes al ác. bromhídrico 48%. Los ácidos sulfúrico 96%, clorhídrico 35% y trifluoroacético 99% fueron agentes válidos para realizar dicha reacción. Sin embargo cuando se empleó ác. acético glacial, se recogió íntegramente el producto de partida.
- 3ª La estequiometría: mol de ácido por un mol de producto resultó ser necesaria para la total transformación.
- 4ª La temperatura se mostró como factor decisivo para la reacción. Cuando esta se realizó durante 5 h a 60°C no se observó resultado positivo, a 84°C el compuesto 14 se obtuvo solamente en un 21%, elevándose al 51% a 100°C. Por último, cuando el 1-metilaminopirazol

fue sometido a 140°C durante 30 min, se obtuvo como único producto el 5-amino-1-metilpirazol.

5ª La ruptura del enlace N-NH₂ que se había observado en el tratamiento en medio ácido del 1-aminopirazol con la formación de pirazol, no fue advertida en el 1-metilamino derivado.

TABLA V Reactividad de N-metilaminopirazol

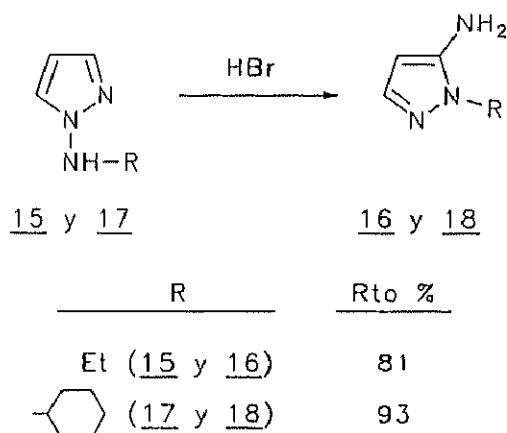
<u>Nº</u>	<u>Tª (°C)</u>	<u>tº (h)</u>	<u>ácido</u>	<u>moles ác./Pto.</u>	<u>Rto. (%) crudo</u>	<u>% RMN ¹H 5-amino-1-metilPz/ 1-metilaminoPz</u>
1	130-40	14,5	HBr 48%	1,3	70	100/0
2	140-50	14,5	HBr 48%	1,3	71	100/0
3	90	14	Pto. neto	---	---	0/100
4	140	16	Pto. neto	---	---	0/100
5	140	0,5	HBr 48%	1,3	65	100/0
6	amb.	72	HBr 48%	1,3	70	0/100
7	amb.	24	TFA 99%	0,5	80	0/100
8	140	5	HCl 35%	1,3	70	100/0
9	140	5	TFA 99%	0,5	64	30/70
10	140	5	TFA 99%	1	55	100/0
11	60	5	HBr 48%	1,3	80	0/100
12	140	2	HBr 48%	0,2	90	17/83
13	140	5	Acético gl.	1,3	95	0/100
14	84	5	HBr 48%	1,3	60	36/64
15	100	5	HBr 48%	1,3	67	78/22
16	140	5	H ₂ SO ₄ 96%	1,3	60	100/0

Con objeto de comprobar si la reacción observada en el 1-metilaminopirazol era generalizable, elegimos un sustituyente alquílico primario comparable al metilo, un sustituyente

alquílico secundario y el bencilo; este último dada su gran reactividad y especial comportamiento (52).

Los resultados obtenidos utilizando como sustrato el N-etilaminopirazol y el N-ciclohexilaminopirazol, son comparables a los obtenidos para el N-metilo, y se indican en el esquema 63.

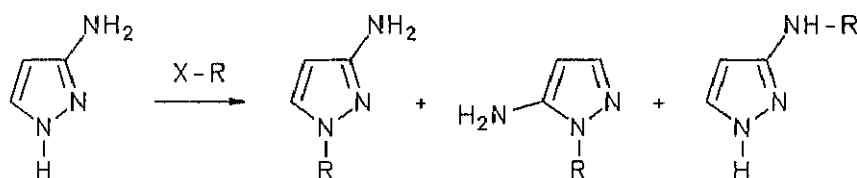
ESQUEMA 63



La sencillez de la síntesis de los compuestos de partida, junto a los buenos rendimientos obtenidos en la reacción de transposición, nos permiten proponer esta ruta como una posible alternativa para la síntesis selectiva de los 1-alkil-5-amino-pirazoles.

La ruta más directa de obtención de 1-alkil-5-aminopirazoles es quizás la alquilación del 3-aminopirazol. Sin embargo esta vía supone la obtención de mezclas isómeras de difícil separación y bajo rendimiento (Esquema 64).

ESQUEMA 64

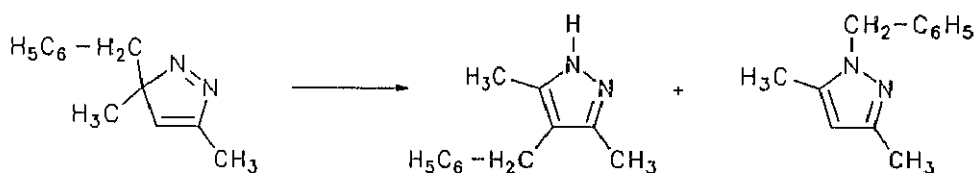


El incremento de los rendimientos obtenidos al pasar de metilo a etilo y de estos al radical alquílico secundario ciclohexilo, nos hizo esperar una mayor reactividad para el derivado bencilado.

Existen antecedentes en la bibliografía del especial comportamiento del grupo bencilo en pirazoles C-sustituídos (52) (Figura 12).

El 3-bencil-3,5-dimetil-3*H*-pirazol se transforma al igual que el resto de los 3-alquil-3,5-dimetil-3*H*-pirazoles en el 4-bencil-3,5-dimetilpirazol. Pero además de este producto también se obtiene y solo en este caso el 1-bencil-3,5-dimetilpirazol (Esquema 65). Esta reacción ocurre tanto en su tratamiento con calor como en medio ácido.

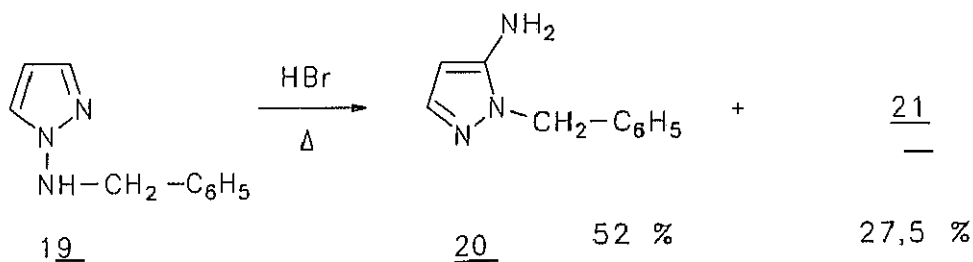
ESQUEMA 65



El especial comportamiento observado en nuestro caso, al tratar el 1-bencilaminopirazol en las condiciones empleadas en los ejemplos anteriores, nos obliga a considerarlo de forma aparte.

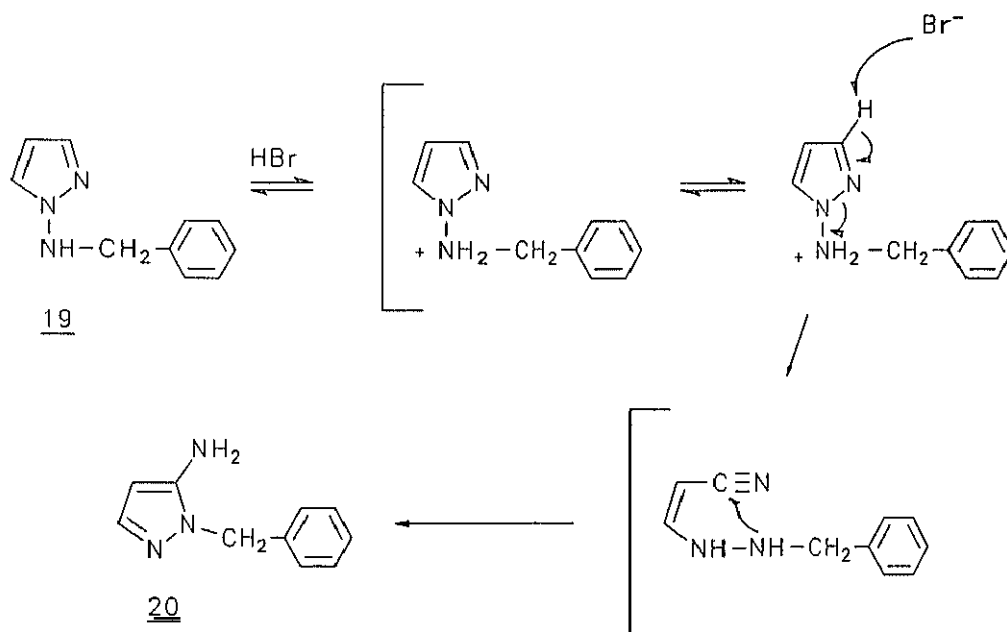
El 5-amino-1-bencilpirazol esperado en la reacción, pudo ser aislado como producto mayoritario (58%), aunque también otro producto secundario 21 fue obtenido en un 27,5% de rendimiento (Esquema 66).

ESQUEMA 66



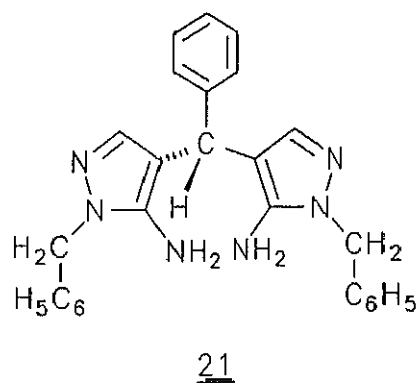
La obtención mayoritaria del compuesto 20 demuestra que la ruta principal en esta reacción transcurre a través de un mecanismo análogo al de los N-alquilaminopirazoles (Esquema 67).

ESQUEMA 67



El producto secundario aislado en la reacción, se ha identificado como el bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano 21 (Figura 13). La obtención de este compuesto, supone una vía de reacción adicional que no había sido observada en el caso de los demás N-alquilaminopirazoles.

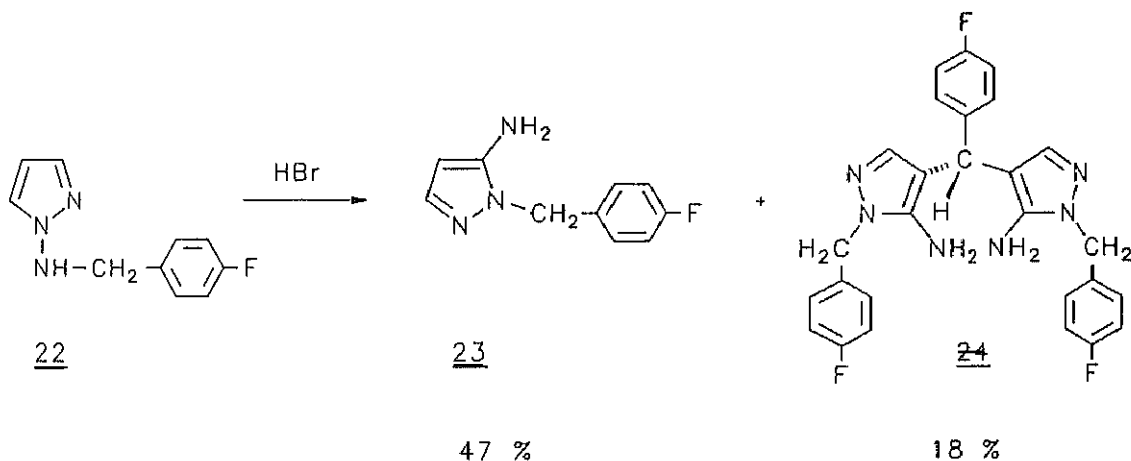
FIGURA 13



La asignación estructural de dicho compuesto fue en principio muy compleja debido a la dificultad para diferenciar entre sí por RMN los tres anillos aromáticos de tipo bencilo presentes en la molécula.

Para resolver este problema, se sintetizó un compuesto análogo con un átomo de flúor en posición *para* del anillo bencílico (Esquema 68).

ESQUEMA 68



El análisis espectroscópico por RMN ^1H y de ^{13}C de los compuestos 21 y 24 (Tablas VI y VII), junto con el experimento de correlación heteronuclear ^{13}C - ^1H (Hetcor) para el compuesto 21, nos permitió asignar dichas estructuras.

TABLA VI RMN ^1H (δ en ppm) de los compuestos 21 y 24

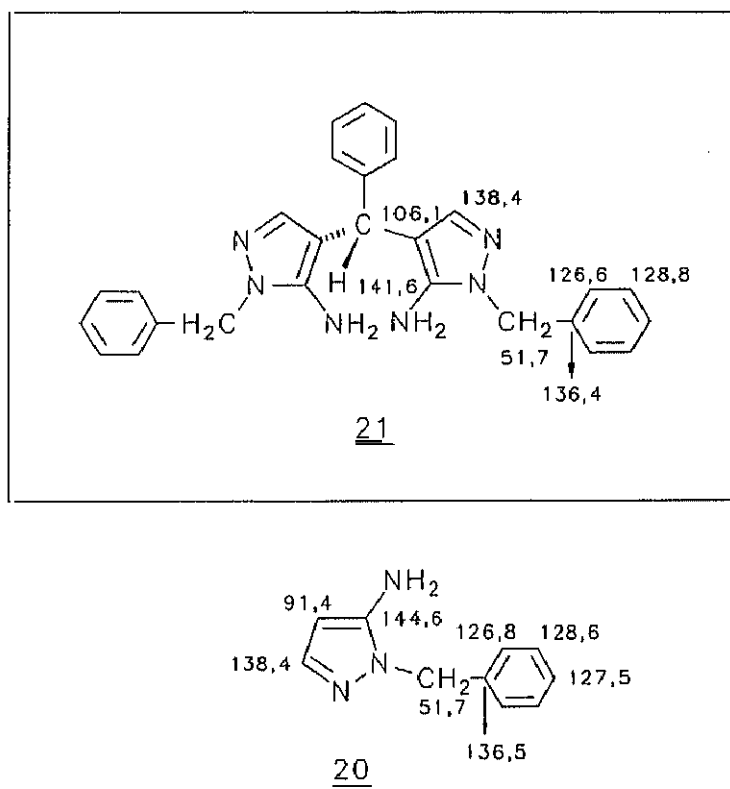
<u>Producto</u>	<u>H aromáticos</u>	<u>H₃</u>	<u>CH₂</u>	<u>CH</u>	<u>NH₂</u>	<u>Disolvente</u>
<u>21</u>	7,09-7,29 (m, 15H)	6,98 (s, 2H)	5,10 (s, 4H)	4,99 (s, 1H)	4,82 (s ancho 4H)	DMSO-d ₆
<u>21</u>	7,24-7,29, 7,14 (m, 10H), (5H)	7,03 (s, 2H)	5,18 (s, 4H)	4,96 (s, 1H)	3,05 (s ancho 4H)	CDCl ₃
<u>24</u>	6,94-7,16 (m, 14 H)		5,12 (s, 4H)	4,93 (s, 1H)	3,15 (s ancho 4H)	CDCl ₃

TABLA VII RMN ^{13}C (δ , en ppm) de los compuestos 21 y 24

Producto	C_3	C_4	C_5	CH	CH_2	C_{quero}	C_o	C_m	C_p	C_{quero}	C_o	C_m	C_p	Disolvente
<u>21</u>	138,2	105,1	142,8	34,5	50,0	137,6	127,1	128,3	127,0	145,3	127,7	128,1	125,6	DMSO- d_6
	$^1\text{J} = 180,1$			$^1\text{J} = 125,1$	$^1\text{J} = 138,5$									
	$^3\text{J} = 5,3$			$^2\text{J} = 2,5$	$^2\text{J} = 4,1$									
<u>21</u>	138,4	106,1	141,6	36,8	51,7	136,4	126,6	128,8	127,7	142,2	128,0	128,6	126,6	CDCl_3
	$^1\text{J} = 183,0$	$^2\text{J} = 8,6$		$^1\text{J} = 125,2$	$^1\text{J} = 139,0$									
	$^3\text{J} = 3,8$				$^2\text{J} = 3,8$									
<u>24</u>	138,4	106,2	141,4	36,1	51,0	132,1	128,5	115,8	162,3	137,8	129,5	115,5	161,5	CDCl_3
						$^4\text{J}_{\text{C}_f} = 3,1$	$^3\text{J}_{\text{C}_f} = 8,1$	$^2\text{J}_{\text{C}_f} = 21,6$	$^1\text{J}_{\text{C}_f} = 246,5$	$^4\text{J}_{\text{C}_f} = 3,1$	$^2\text{J}_{\text{C}_f} = 8,0$	$^2\text{J}_{\text{C}_f} = 21,3$	$^1\text{J}_{\text{C}_f} = 245,9$	

Una parte de las señales del espectro de ^{13}C en CDCl_3 del compuesto 21, pudieron ser asignadas en base a las constantes de acoplamiento ^{13}C - ^1H , y con el apoyo de los datos conocidos del producto 20 (Figura 14), así como de una serie de valores recogidos en la bibliografía para diferentes pirazoles (61-63). De esta manera se pudieron asignar las señales que se indican en la figura 14.

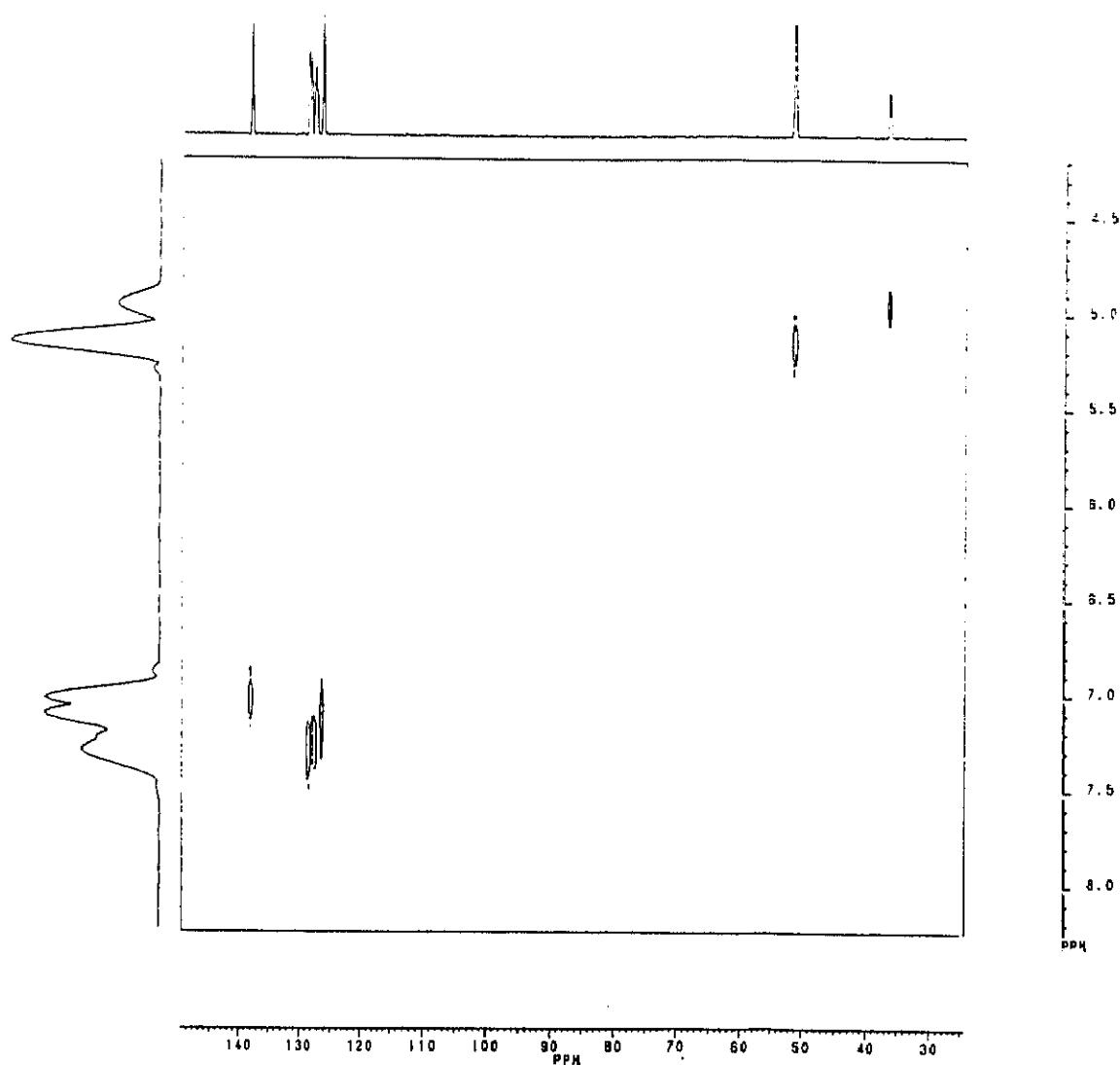
FIGURA 14



Junto a las señales atribuidas en la figura 14, nos encontramos con otras de difícil asignación, tales como un carbono cuaternario a 142,2 ppm con una intensidad menor a la de los demás átomos de carbono cuaternarios, las señales CH a 128,6, 128,0 y 127,7 ppm, una de las cuales debería corresponder al átomo de carbono en posición *para* del anillo de bencilo, y la señal a 36,8 ppm que en el espectro acoplado parecía corresponder a un átomo de carbono de naturaleza metínica.

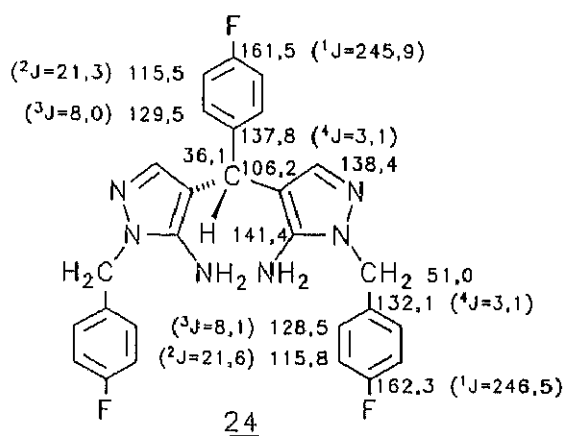
El análisis de la experiencia 2D ^{13}C - ^1H en DMSO-d_6 , demostró la correlación entre las señales a 36,5 ppm en ^{13}C con un singlete a 5,0 ppm en ^1H , la señal a 51,2 ppm con el singlete a 5,18 ppm asignada al grupo metileno y la señal del C_3 del pirazol a 138,2 ppm con el singlete a 6,98 ppm como se observa en la figura 15.

FIGURA 15



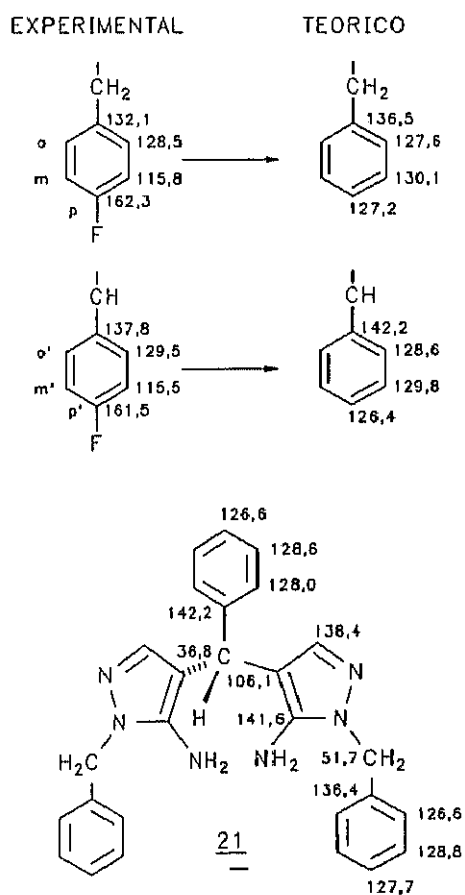
Cuando se estudiaron los espectros de ^{13}C desacoplado y acoplado en CDCl_3 del producto 24, el desplazamiento de las señales aromáticas debido al átomo de flúor, nos permitió asignar todos los átomos de carbono de los anillos aromáticos (Figura 16).

FIGURA 16



Realizando el cálculo de los desplazamientos químicos para los grupos aromáticos sin flúor, a partir del compuesto **24** pudieron ser asignados dichos carbonos en el compuesto **21** (Figura 17).

FIGURA 17

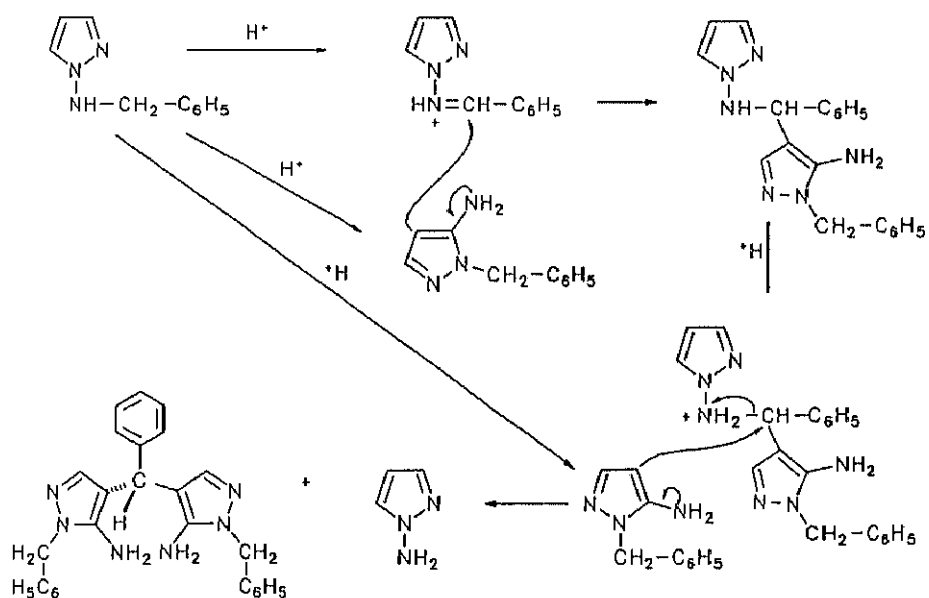


La espectrometría de masas para el compuesto 21 presentaba un pico másico a 434 con una intensidad del 13,3%. También se observaban picos a 262 (100%), 172(3%) y 173(3,1%) correspondientes a la ruptura de la molécula con pérdida de un fragmento de 5-amino-1-bencilpirazol y un pico a 91 correspondiente al grupo bencilo con una intensidad del 57,6%.

El espectro de masas del compuesto 24 mostraba el pico másico a 488 (8,6%) y paralelamente al producto anterior, señales a 298(85%) y 191(6,8%) correspondientes a la ruptura de la molécula por pérdida de un fragmento de 5-amino-1-(p-flúorobencil)pirazol. El pico base en este compuesto correspondía al fragmento del p-flúorobencilo a 109.

La obtención de los compuestos 21 y 24 puede ser justificada a partir de un intermedio con estructura de bencilidenaminopirazol, cuya formación se puede explicar por oxidación de la amina de partida. Otras iminas similares se han podido identificar en las reacciones en medio ácido de los compuestos 1-bencilamino-1,2,4-triazol, 4-bencilamino-1,2,4-triazol y 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol.

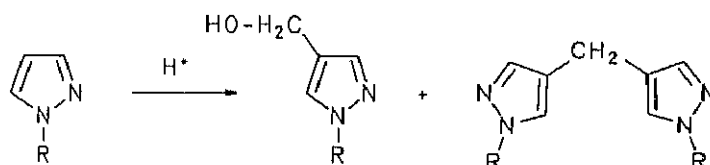
ESQUEMA 69



El mecanismo que proponemos como más probable para la obtención de los compuestos 21 y 24 se encuentra descrito en el esquema 69.

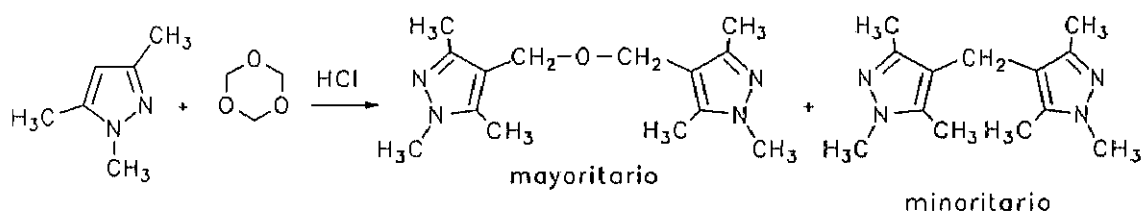
Existen antecedentes bibliográficos de obtención de dipirazolilmetanos en reacciones de hidroximetilación y clorometilación en pirazoles 1-sustituídos (64) (Esquema 70).

ESQUEMA 70



Wijnberger y col. describen la síntesis de dipirazolilmetiléteres y dipirazolilmetanos, por reacción de 1,3,5-trimetilpirazol con paraformaldehído en medio de ácido clorhídrico (65) (Esquema 71).

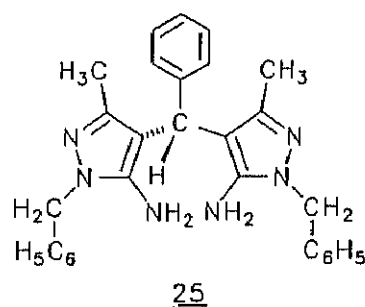
ESQUEMA 71



En nuestro caso, la presencia del grupo amino en la posición 5 se ha mostrado decisiva para que tenga lugar dicha reacción. Quizás el grupo amino en 5 incrementa por efecto conjugativo la densidad electrónica en la posición 4 del anillo de pirazol.

Como a continuación queda reflejado, un producto análogo 25 ha sido también obtenido cuando se ensayó la misma reacción sobre el 1-bencilamino-5-metilpirazol (Figura 18).

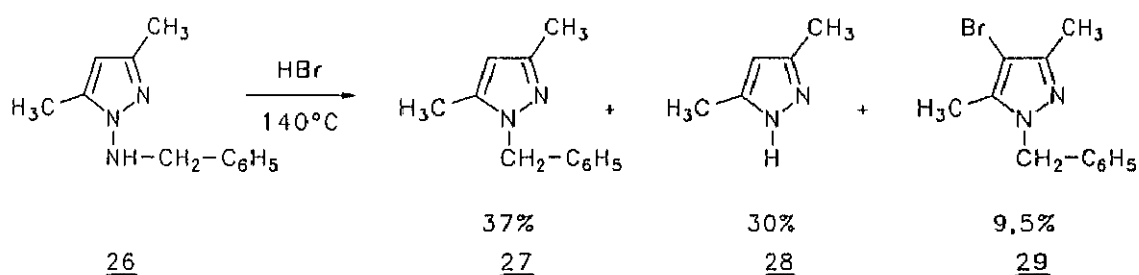
FIGURA 18



Nuestro siguiente objetivo consistió en realizar la reacción sobre diferentes N-bencilaminopirazoles sustituidos en posición 3, en los cuales según el mecanismo propuesto en el esquema 67, la formación del nitrilo se viera impedida por encontrarse dicha posición 3 sustituida. Como ejemplos a estudiar se eligieron el 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol y el 1-bencilamino-3-metilpirazol.

Cuando utilizamos como sustrato el 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol a 140°-50°C, se identificó como producto mayoritario de la reacción el 1-bencil-3,5-dimetilpirazol en un 37% de rendimiento, junto con el 3,5-dimetilpirazol en un 30% y un 9,5% de un producto identificado como el 1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol (Esquema 72).

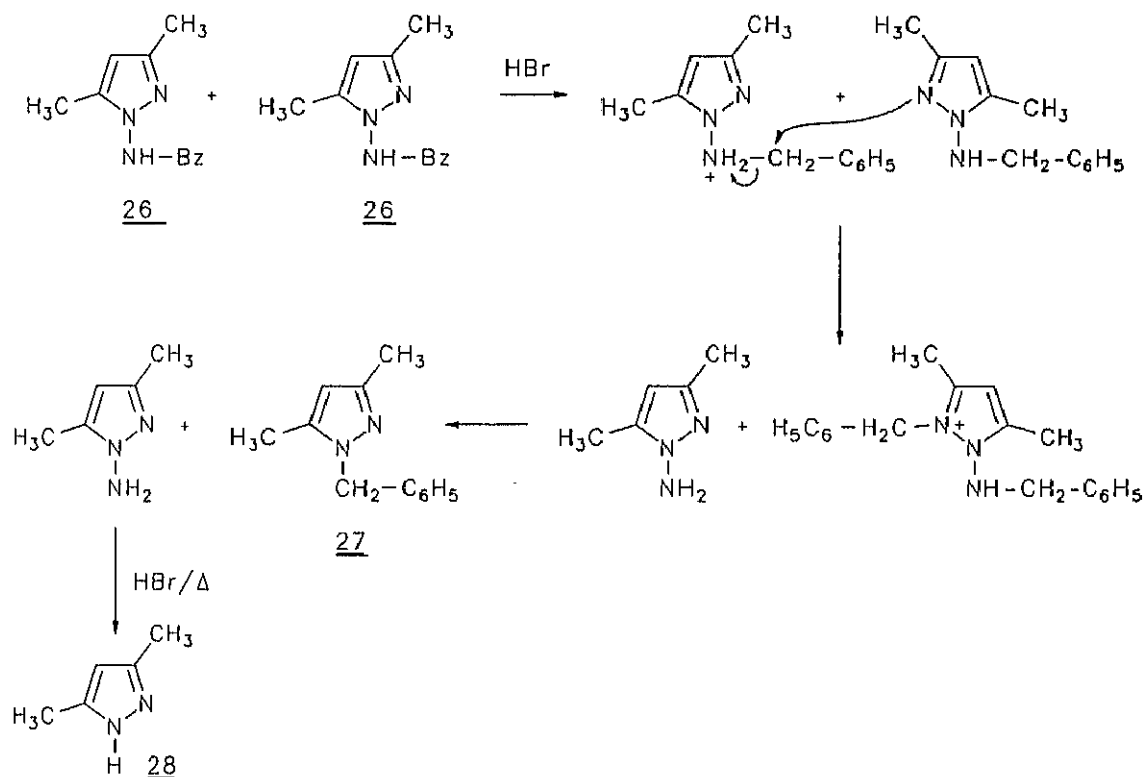
ESQUEMA 72



La posible explicación a la formación de estos compuestos podría ser dada a través de un mecanismo de transbencilación intermolecular, en la cual el grupo bencilo de una molécula del producto protonada, sufre el ataque del par de electrones libre del átomo de nitrógeno en posición 2 de otra molécula del producto, como se indica en el esquema 73.

La formación del compuesto 1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol **29**, pudo ser consecuencia de una reacción de sustitución electrofílica en la posición 4 del núcleo de pirazol, en la cual intervendría bromo molecular que pudo haberse formado en la solución de ácido bromhídrico que se utilizó como reactivo.

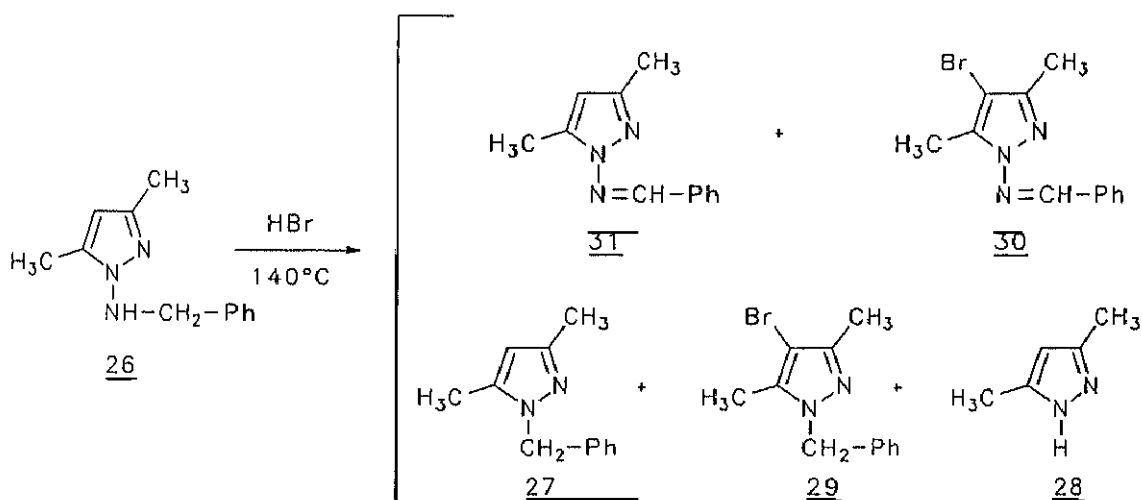
ESQUEMA 73



Por otro lado, los rendimientos alcanzados tanto en 1-bencil-3,5-dimetilpirazol 27 (37%), como en 3,5-dimetilpirazol 28 (30%), corroboraron la supuesta intervención de dos moléculas de 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol 26 en la síntesis del producto final.

Cuando la reacción se realizó con el 3,5-dimetil-1-bencilaminopirazol a 140°C durante 5 h y una proporción de ácido 2,3 molar, junto a los productos aislados en la reacción anterior (27, 28 y 29), se identificó la imina de partida obtenida por oxidación, y también la imina halogenada en la posición 4, productos que no habían sido observados en la reacción a temperatura más elevada (Esquema 74). Esta reacción de oxidación ha sido encontrada también en el estudio de reactividad en medio ácido de los N-alquilaminotriazoles.

ESQUEMA 74



Continuando con este estudio proyectamos realizar dicha reacción con el 1-bencilamino-3-metilpirazol y el 1-bencilamino-5-metilpirazol.

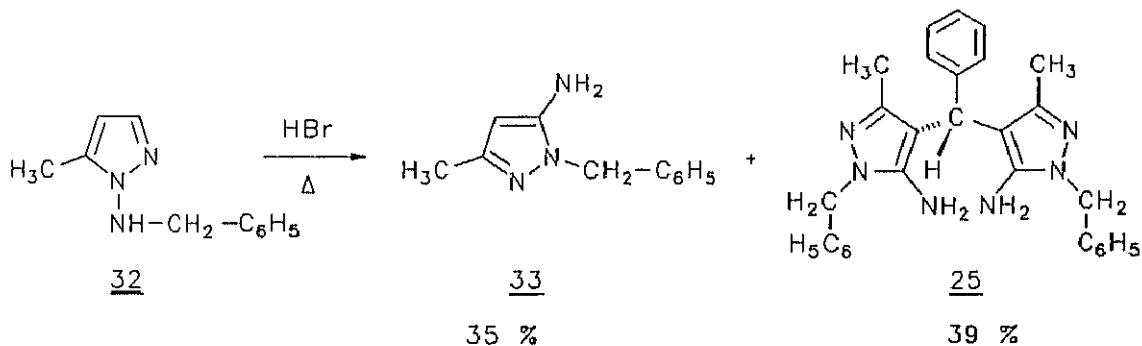
Según las hipótesis antes mencionadas, dichos compuestos isoméricos deberían presentar comportamientos diferentes. Por un lado, el 1-bencilamino-5-metilpirazol, que presenta libre la posición 3 del anillo, podría dar lugar al pirazol 5-aminado, por el mecanismo intramolecul ar antes descrito (Esquema 67).

Por otro lado, el isómero 3-metil tendría impedida esta ruta, por lo cual la reacción podría tener lugar a través del mecanismo intermolecular propuesto anteriormente en el esquema 73.

La reacción llevada a cabo con el 1-bencilamino-5-metilpirazol, confirmó nuestra hipótesis rindiendo como producto mayoritario el 5-amino-1-bencil-3-metilpirazol (Esquema 75) obtenido a través de un mecanismo análogo al propuesto en los esquemas 58 y 67.

En adición a este producto se obtuvo otro con un rendimiento del 39% cuyos datos de RMN ^1H y de ^{13}C , análisis elemental y espectrometría de masas son similares a los que presentaban los productos 21 y 24 obtenidos en las reacciones de transposición del 1-bencilaminopirazol y p-flúorobencilaminopirazol. El producto 25 ha sido identificado como el bis(5-amino-1-bencil-3-metil-4-pirazolil)-fenilmetano (Esquema 75).

ESQUEMA 75



Los datos de RMN ^1H y de ^{13}C del compuesto 25 se presentan en las Tablas VIII y IX.

El espectro en CDCl_3 del compuesto 25, muestra con un desplazamiento de aproximadamente 5 ppm, un multiplete de un sistema AB correspondiente al singlete que presentaba el producto 24 para los grupos metilénicos. Dicho sistema AB presenta una constante de acoplamiento de 16,4 Hz y los valores de los desplazamientos químicos de las dos señales han sido calculados teóricamente por medio de las ecuaciones 1 y 2 (66).

$$1 \quad \nu_A = Z - \frac{1}{2} \nu_0 \delta \quad \text{y} \quad \nu_B = Z + \frac{1}{2} \nu_0 \delta$$

$$2 \quad \nu_0 \delta = \sqrt{[(f_2 - f_3)(f_1 - f_4)]}$$

Los valores de los desplazamientos químicos para los dos protones de los grupos metilénicos resultaron ser de 5,07 y 5,12 ppm. La presencia de este sistema AB sugiere una naturaleza pseudoquiral para el compuesto 20. Esta propiedad no fue advertida en los compuestos 21 y 25, por lo que pensamos que la orientación de los sustituyentes metílicos en la molécula es responsable del impedimento del libre giro de los dos sustituyentes bencílicos sobre los núcleos pirazólicos.

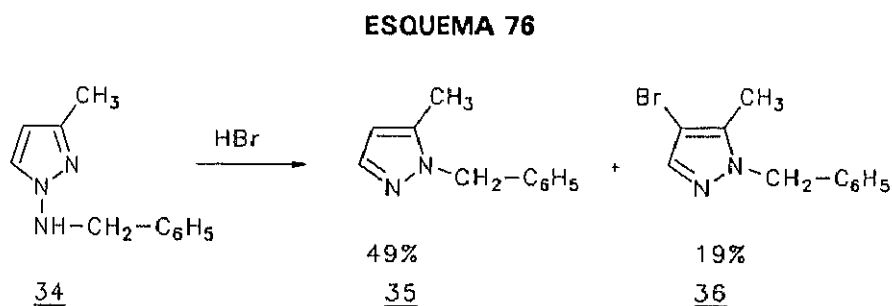
TABLA VIII RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) del compuesto 25

<u>Producto</u>	<u>H_{aromáticos}</u>	<u>CH₂</u>	<u>CH</u>	<u>NH₂</u>	<u>CH₃</u>
<u>25</u>	7,05-7,08 (m 4H) 7,20-7,30 (m 11H)	5,07 y 5,12 J _{AB} = 16,4	5,15 (s 1H)	2,86 (S ancho 4H)	2,04 (s 6H)

TABLA IX RMN ¹³C (CDCl₃, δ en ppm) del compuesto 25

<u>Producto</u>	<u>C₃</u>	<u>C₄</u>	<u>C₅</u>	<u>CH₂</u>	<u>CH</u>	<u>C_{ipso}</u>	<u>C_o</u>	<u>C_m</u>	<u>C_p</u>	<u>C_{ipso'}</u>	<u>C_{o'}</u>	<u>C_{m'}</u>	<u>C_{p'}</u>	<u>CH₃</u>
<u>25</u>	146,2	102,3	141,3	51,3 ¹ J = 138,8	36,1 ¹ J = 124,8	136,8	126,4	128,8	127,6	142,6	128,1	128,7	126,6	12,3 J = 127,0

Continuando con nuestro estudio de reactividad de pirazoles, se llevó a cabo la reacción sobre el 1-bencilamino-3-metilpirazol, el cual corroborando nuestra hipótesis no dió lugar a ningún pirazol C-aminado, obteniéndose en su lugar como producto mayoritario el 1-bencil-5-metilpirazol (Esquema 76).



En este caso la vía seguida ha sido análoga a la presentada por el 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol, lo que confirma el mecanismo de transbencilación propuesto en el Esquema 73.

En adición al producto mayoritario obtenido en un 49%, se obtuvo también como en el caso de 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol, 3-metilpirazol **37** y 1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol **36** en un 19% de rendimiento cuya estructura queda confirmada por sus datos de RMN ¹H y de ¹³C y de espectrometría de masas. La vía de formación de este último derivado, debe ser análoga a la del compuesto 1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol **29** a partir de 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol.

III.2.-

REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINO-1,2,4-TRIAZOLES

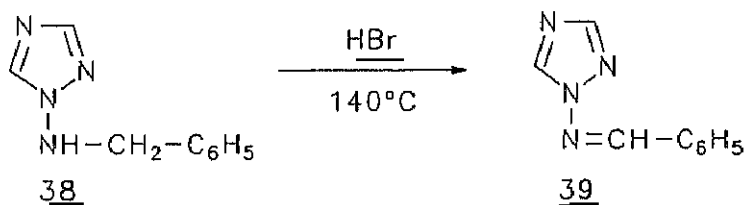
En vista a la especial reactividad observada en los diferentes N-alquilaminopirazoles estudiados, nos pareció interesante incluir un tercer nitrógeno en el heterociclo para comprobar la influencia de este nuevo heteroátomo en el comportamiento químico del sistema.

Elegimos como heterociclo el 1,2,4-triazol, y comenzamos nuestro estudio con el 1-bencilamino-1,2,4-triazol. La analogía con el bencilaminopirazol nos hizo suponer que posiblemente presentara un comportamiento análogo.

En primer lugar fueron empleadas las condiciones que habíamos utilizado con buenos resultados en el caso de los pirazoles: calentamiento a 140°C con exceso de ácido bromhídrico y un tiempo de reacción de 5 h.

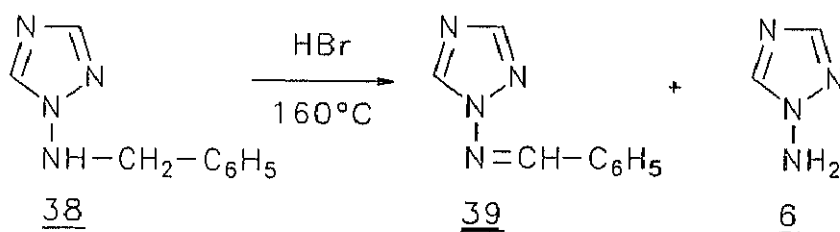
En el caso del 1-bencilamino-*s*-triazol a 140°C, ningún producto de transposición fué observado, sin embargo trazas de la imina precursora fueron obtenidas junto a una parte del producto de partida inalterado.

ESQUEMA 77



Cuando la temperatura fue elevada a 160°C, se observó la misma reacción que a 140°C pero con un descenso en el rendimiento del producto de la extracción. Cuando la solución acuosa obtenida al neutralizar el medio de reacción, fue concentrada y el residuo se disolvió con acetonitrilo caliente, se obtuvo el 1-amino-1,2,4-triazol en un 40%.

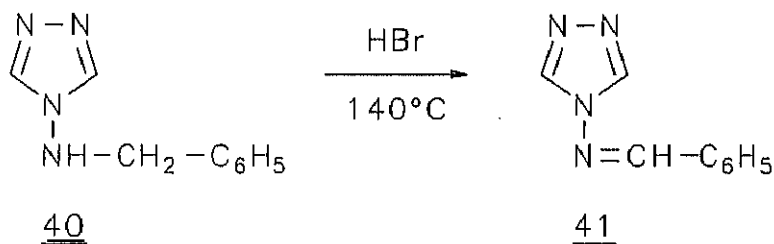
ESQUEMA 78



La presencia de un tercer nitrógeno en el heterociclo confería a este una conducta diferente a la observada para el pirazol.

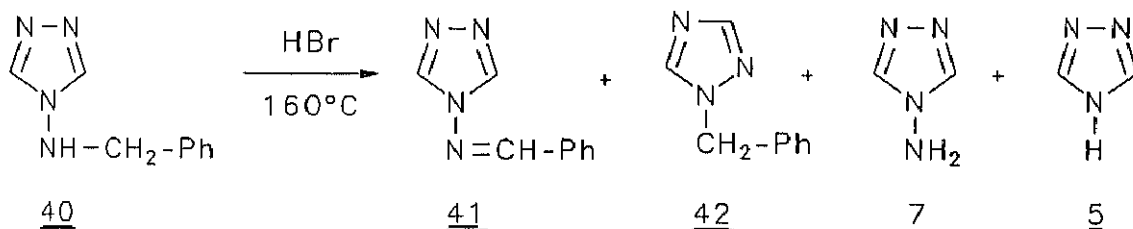
Para comprobar que este comportamiento era también ampliable a los triazoles 4-sustituídos, sintetizamos el 4-bencilamino-*s*-triazol el cual fue tratado con un exceso de ácido bromhídrico a 140°C. En estas condiciones se recuperó mayoritariamente el producto de partida, aunque trazas de la imina fueron también observadas por RMN ¹H.

ESQUEMA 79



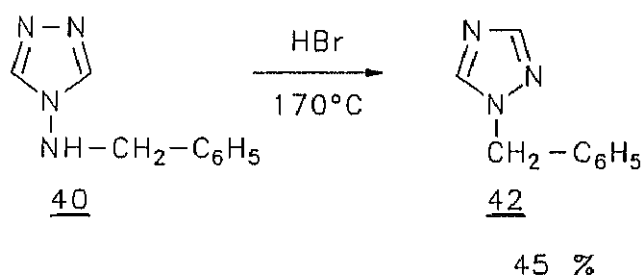
Cuando la temperatura se llevó a 160°C, en la mezcla de reacción junto a la imina y al producto de partida se identificó por RMN ¹H y de ¹³C, el 1-bencil-*s*-triazol 42 (67 y 68). Aunque el rendimiento en este producto era pequeño, aproximadamente un 20%, la aparición del mismo evidenciaba un diferente comportamiento al 1-bencilamino-*s*-triazol y la necesidad de mayor temperatura para que la reacción se completase. Las sales de neutralización fueron concentradas y el residuo disuelto con acetonitrilo, obteniéndose en un 40% de rendimiento una mezcla identificada por RMN de ¹H como 4-amino-*s*-triazol y *s*-triazol en una proporción 70:30 respectivamente.

ESQUEMA 80



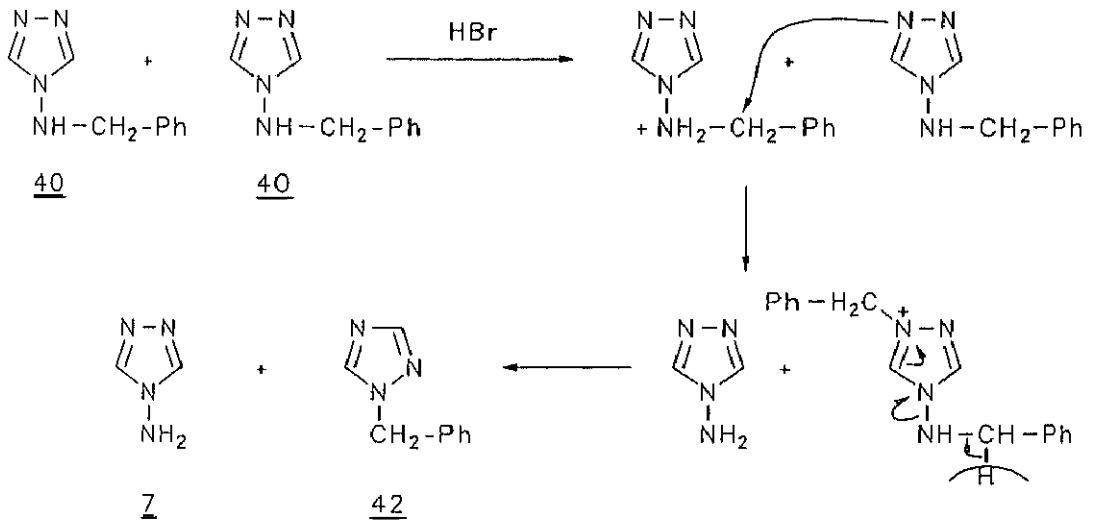
Posteriormente se realizó otra experiencia a 170°C, recuperándose como único producto de la misma el 1-bencil-*s*-triazol con un rendimiento del 45%, lo que sugería una reacción de transbencilación análoga a la propuesta para los pirazoles 3-sustituídos.

ESQUEMA 81



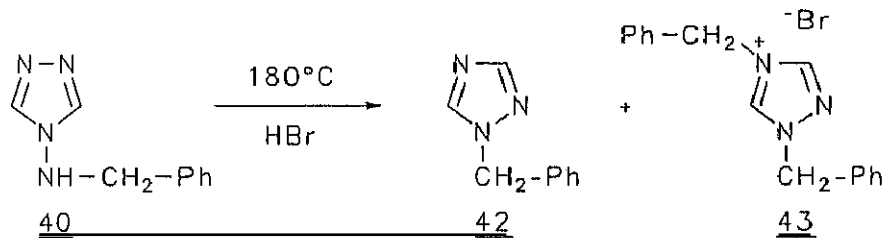
La obtención de este único producto con bajo rendimiento nos hizo suponer la participación de dos moléculas de 4-bencilamino-*s*-triazol en la reacción según el esquema 82. Este mecanismo, como se recordará, ha sido propuesto también en las reacciones de los derivados de pirazol.

ESQUEMA 82



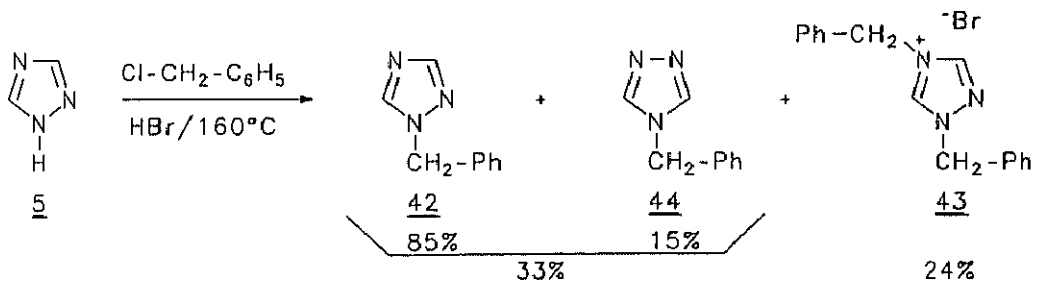
Cuando la reacción se realizó a 180°C, se obtuvo con un rendimiento del 39% una mezcla de 1-bencil-s-triazol y de bromuro de 1,4-dibenciltriazolio (75:25) (Esquema 83).

ESQUEMA 83



Con objeto de verificar su estructura, el compuesto 43 fue obtenido al tratar s-triazol con cloruro de bencilo en presencia de ácido bromhídrico a 160°C (Esquema 84).

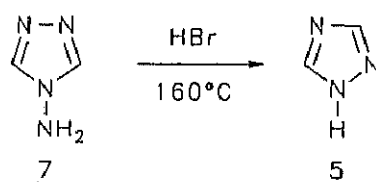
ESQUEMA 84



Como en el caso anterior, al investigar la solución acuosa se obtuvo una mezcla de 4-amino-s-triazol y triazol en una relación 15:85.

Para verificar si la obtención del s-triazol es debida a la desaminación del 4-aminotriazol que nosotros sugerimos se forma en la reacción según el esquema 82, se trató el 4-amino-s-triazol a 160°C con un exceso de ácido bromhídrico, recuperando el producto de partida junto a 1,2,4-triazol en un porcentaje aproximado del 20%.

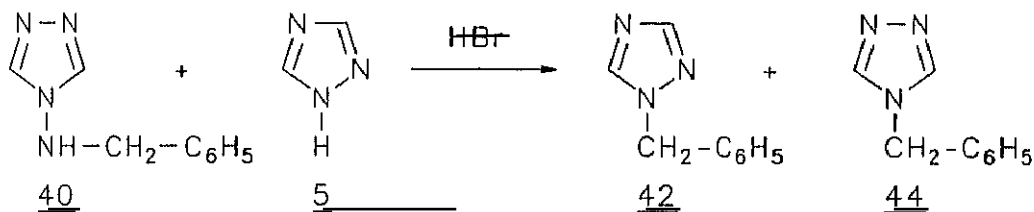
ESQUEMA 85



Con objeto de comprobar el mecanismo intermolecular, se llevó a cabo la reacción adicionando al medio un nuevo agente nucleófilo.

Cuando se adicionó 1,2,4-triazol, un incremento en el rendimiento del crudo de reacción pudo ser observado. El análisis espectroscópico por RMN ¹H nos mostró la presencia de una mezcla de 1-bencil- y 4-bencil-s-triazol en relación 85:15. El producto 4-bencil-s-triazol no había sido obtenido en las reacciones realizadas en ausencia de s-triazol.

ESQUEMA 86



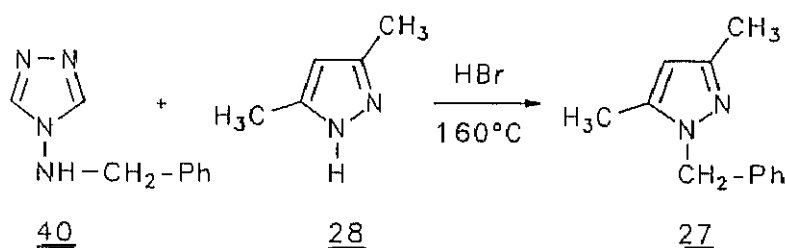
La proporción relativa de los dos isómeros es la misma descrita en la literatura para la alquilación con cloruro de bencilo del 1,2,4-triazol en condiciones de catálisis por transferencia de fase (67), así como la que ha sido observada por nosotros en la alquilación del 1,2,4-triazol con cloruro de bencilo en medio ácido de bromhídrico y a 160°C (Esquema 84).

Estos resultados sugieren un comportamiento alquilante para el 4-bencilamino-s-triazol

análogo al del cloruro de bencilo.

Al llevar a cabo esta reacción con un nuevo agente nucleófilo, el 3,5-dimetilpirazol en las condiciones empleadas anteriormente, se observaron por cromatografía en capa fina, los dos productos de partida junto a una pequeña cantidad de 1-bencil-3,5-dimetilpirazol.

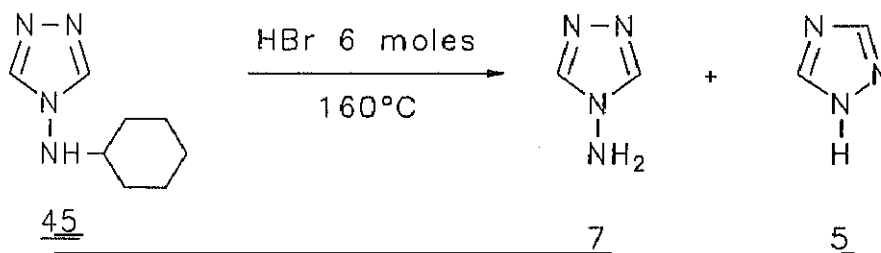
ESQUEMA 87



Por último, dado la diferente reactividad que había sido observada en los alquilaminopirazoles según que el grupo alquílico fuera bencilo o alifático, se estudió el comportamiento que presentaban el 4-ciclohexilamino y el 4-etilamino-*s*-triazoles, en las mismas condiciones empleadas para el 4-bencilamino-*s*-triazol.

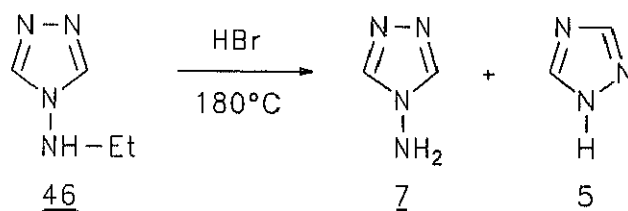
En el primer caso se recuperó el producto de partida inalterado cuando fue tratado con un exceso de 2,3 moles de ácido bromhídrico tanto a 140°C como a 160°C, pero cuando se aumentaba la cantidad de ácido a 6 moles, la cantidad de producto de partida disminuía, recuperándose en la solución acuosa una mezcla en un 23% de rendimiento, de 4-amino-*s*-triazol y triazol en una proporción 70:30.

ESQUEMA 88



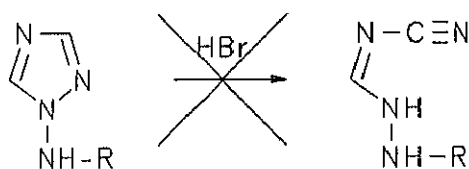
Cuando el producto tratado fue el 1-etilamino-s-triazol con la cantidad habitual de ácido, pero a 180°C, se recuperó el producto de partida y del mismo modo que antes, en la solución acuosa el 4-amino-s-triazol y el triazol.

ESQUEMA 89



Observando las experiencias realizadas en el caso del triazol, podemos asegurar que en este heterociclo la presencia del tercer nitrógeno ha impedido la formación del intermedio β -cianohidracínico, y como consecuencia de ello no se produce la reacción de transposición que tenía lugar en los pirazoles con un átomo de hidrógeno en la posición 3.

ESQUEMA 90



Por ello pensamos que en el caso del 4-bencilamino-s-triazol la reacción evoluciona hacia la bencilación intermolecular, siendo necesario un incremento de la temperatura para que esta pueda tener lugar.

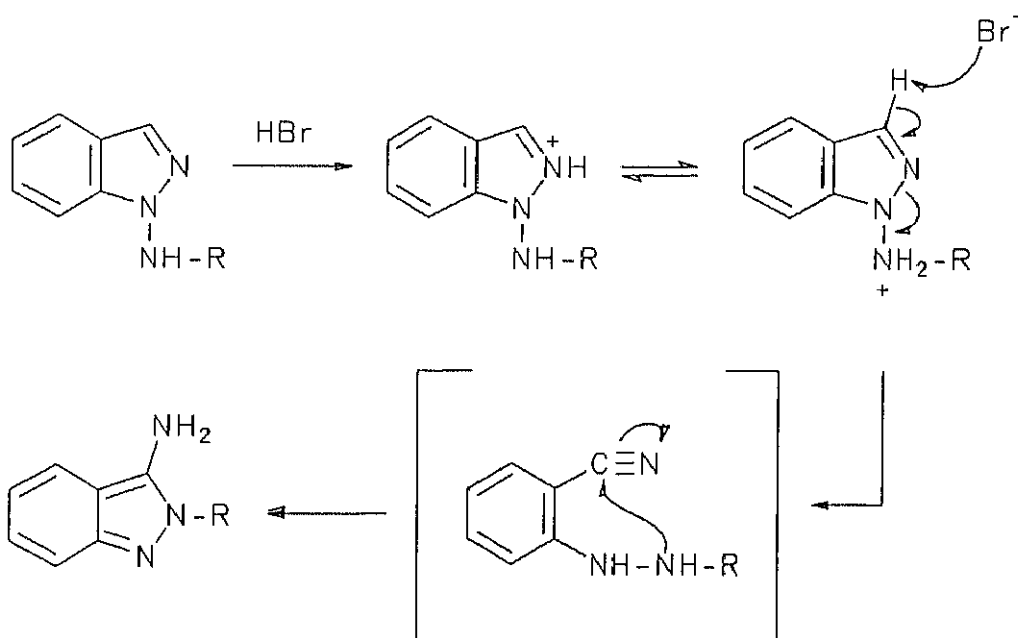
TABLA X Estudio de la Reactividad de N-alkilaminotriazoles

<u>Esquema</u>	<u>Pto. de partida</u>	<u>T^a</u>	<u>t^o</u>	<u>moles ácido/Pto.</u>	<u>Pto. Solución Orgánica</u>	<u>Solución Acuosa</u>
77	1-bencilamino-s-triazol <u>38</u>	140°C	5h	2,3	<u>38/trazas 39</u>	
78	1-bencilamino-s-triazol <u>38</u>	160°C	5h	2,3	<u>38/39</u>	<u>6</u>
79	1-bencilamino-s-triazol <u>38</u>	130°-40°C	2h	2,3	<u>40/41</u>	
80	4-bencilamino-s-triazol <u>40</u>	160°C	5h	2,3	<u>40/42</u>	<u>7/5 (70:30)</u>
81	4-bencilamino-s-triazol <u>40</u>	160°-70°C	5h	2,3	<u>42</u>	
83	4-bencilamino-s-triazol <u>40</u>	180°C	5h	2,3	<u>42/43</u>	<u>7/5 (85:15)</u>
85	4-amino-s-triazol <u>7</u>	160°C	5h	2,3	<u>7/5</u>	<u>7/5</u>
86	4-bencilamino-s-triazol <u>40</u> + 1,2,4-triazol <u>5</u>	160°C	14h	2,3	<u>42/44 (85:15)</u>	<u>5</u>
87	4-bencilamino-s-triazol <u>40</u> + 3,5-dimetilpirazol <u>28</u>	160°C	5h	2,3	<u>40/28/trazas 42</u>	
88	4-ciclohexilamino-s-triazol <u>45</u>	160°C	5h	5,9	<u>45</u>	<u>7/5</u>
89	4-etilamino-s-triazol <u>46</u>	180°C	5h	2,3	<u>46</u>	<u>46/5/7</u>

Después de revisar el comportamiento de los N-alquilaminopirazoles, y N-alquilaminotriazoles, nos planteamos ampliar el método utilizado a otros compuestos N-alquilaminados de naturaleza 1,2-diazólica benzocondensada.

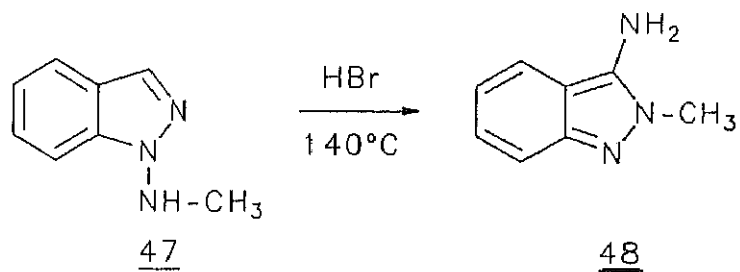
El indazol fue el heterociclo elegido y como derivado el 1-metilaminoindazol. La apertura del anillo heterocíclico del indazol conduciría a una estructura intermedia de carácter aromático, de mayor estabilidad y diferente nucleofilia (Esquema 91).

ESQUEMA 91



Cuando este sustrato elegido fue calentado a 140°C en ácido bromhídrico durante 5h, se obtuvo un producto N-metil-C-aminado en un 64% de rendimiento (Esquema 92).

ESQUEMA 92



Los datos de RMN¹H y de ¹³C de este compuesto, nos han permitido asignar la estructura de 3-amino-2-metilindazol.

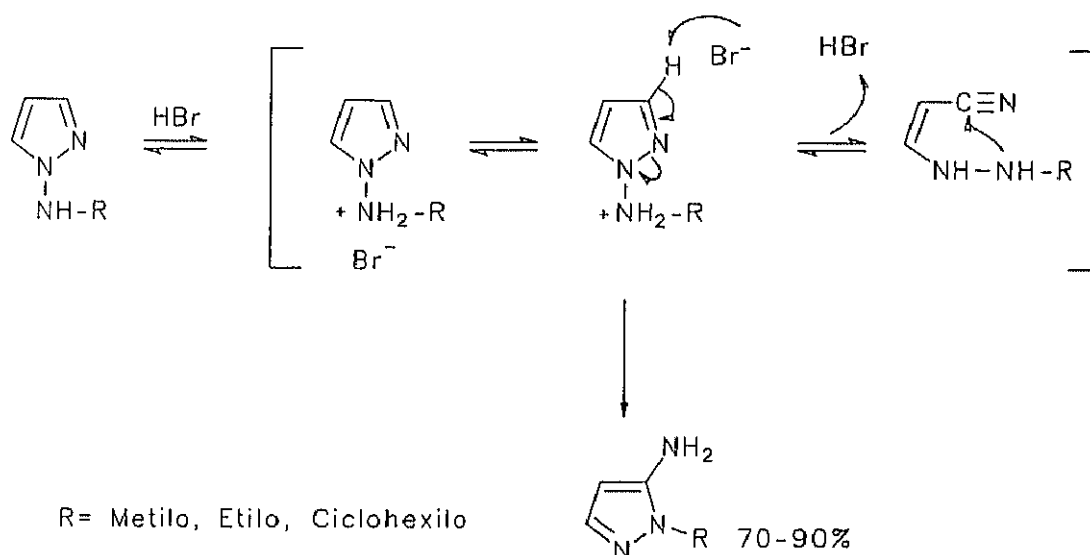
El estudio del indazol representaba el primer caso entre los pirazoles empleados por nosotros en el cual la posición 4 se hallaba sustituida. El comportamiento que ha mostrado el 1-metilaminoindazol en medio ácido (Esquema 91), corrobora el mecanismo propuesto para los pirazoles no sustituidos en la posición 3 (Esquema 67), y amplía las posibilidades sintéticas de esta reacción.

III.4.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOAZOLES

Después de estudiar diferentes 1-alquilamino-1,2-diazoles en medio ácido y a alta temperatura, disponemos de nuevos datos que ponen de manifiesto un comportamiento que se puede calificar de extraordinario y que nos ha permitido conocer más profundamente su reactividad.

Los 1-alquilaminopirazoles han mostrado la peculiaridad de transformarse en medio ácido en 1-alquil-5-aminopirazoles.

ESQUEMA 93



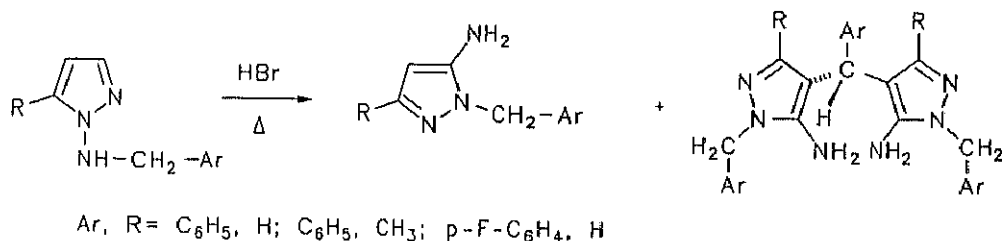
Se ha demostrado a través de los diferentes derivados C-sustituídos que hemos utilizado, que para esta transformación es imprescindible que exista un hidrógeno en la posición 3 del anillo de pirazol.

El mecanismo que nosotros proponemos para explicar esta reacción transcurre a través de un intermedio de tipo β -cianohidracónico que se forma por eliminación del protón en posición 3 y apertura del anillo por el enlace N-N (Esquema 67).

La naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno exocíclico no parece ser determinante de la velocidad de reacción, solamente hay que destacar un especial comportamiento en el caso del 1-bencilaminopirazol. En este compuesto la reactividad es comparable a otros grupos

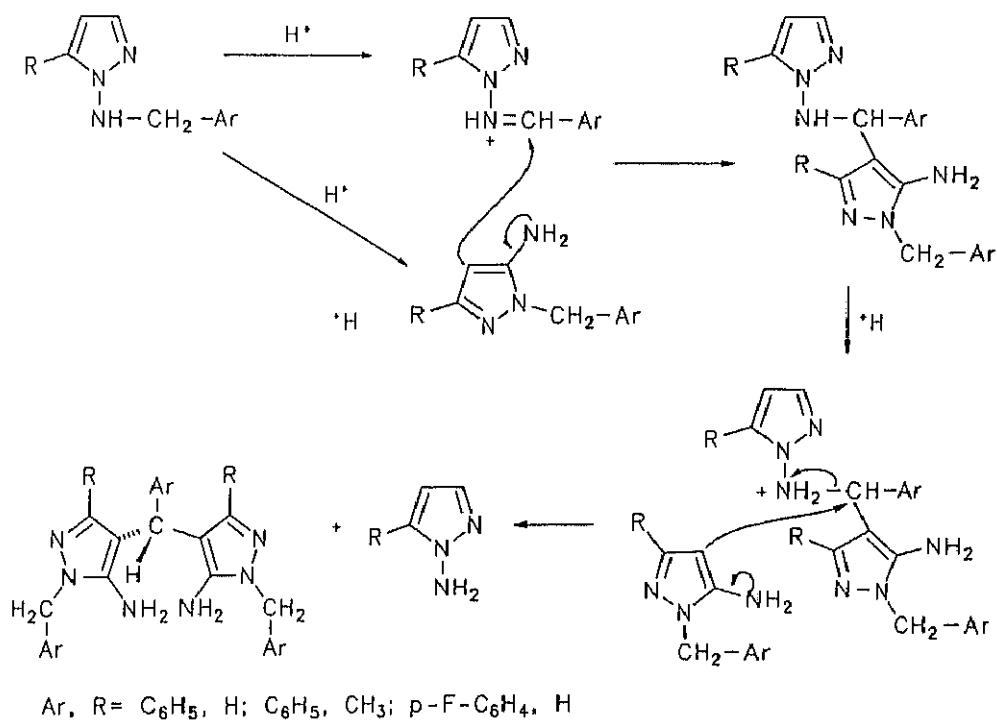
alifáticos; sin embargo, en adición al 5-amino-1-bencilpirazol, se obtiene otro producto con un importante rendimiento, que se ha identificado como el bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano.

ESQUEMA 94



Este compuesto puede ser consecuencia de la reacción de ataque nucleofílico sucesivo de dos moléculas del producto transpuesto a una molécula de la imina obtenida por oxidación del producto de partida.

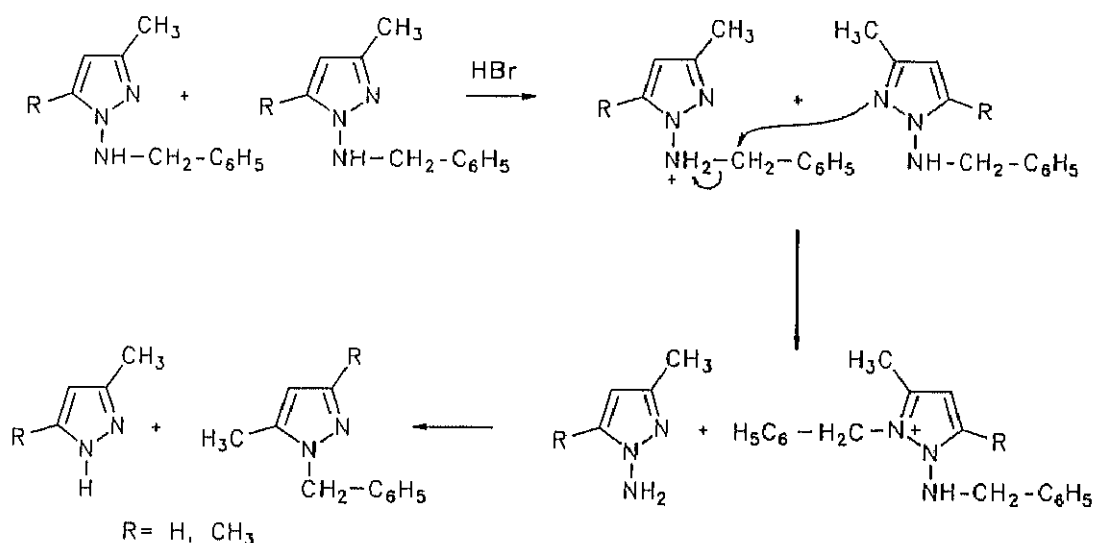
ESQUEMA 95



Cuando la posición 3 está ocupada por un radical alquilo o bien un tercer heteroátomo nitrogenado ocupa la posición 4, no es posible la formación de un 1-alkil-5-aminopirazol y la reacción transcurre por otras vías.

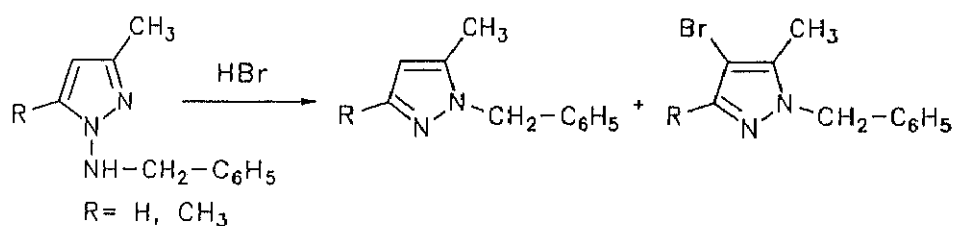
En el caso de los pirazoles 3-metilados, la formación de los productos obtenidos se explica por una transbencilación intermolecular como se indica en el esquema 96.

ESQUEMA 96



En estos casos se ha obtenido además del producto de transbencilación, un derivado del producto de reacción bromado en posición 4 (Esquema 97).

ESQUEMA 97

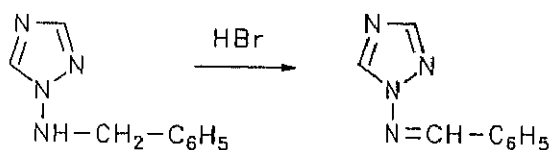


Cuando el C-H de la posición 4 del anillo se encontraba sustituido por un átomo de N, en ningún caso se observó la formación de un C-amino triazol.

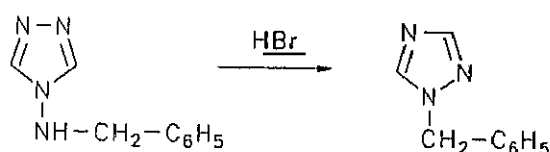
En el caso del 1-bencilamino-s-triazol se produjo una reacción de oxidación con obtención

del iminoderivado de partida (Esquema 98) y solo en el caso del 4-bencilamino-s-triazol se produjo la reacción de transbencilación (Esquema 99).

ESQUEMA 98

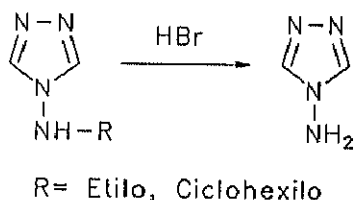


ESQUEMA 99



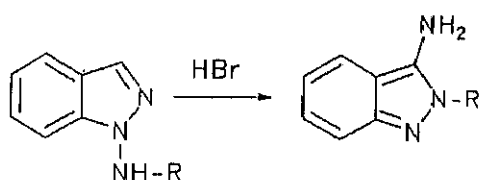
Cuando el sustituyente era alquílico, solamente se obtuvo el 4-amino-s-triazol como producto (Esquema 100).

ESQUEMA 100



El 1-alkilaminoindazol se ha comportado de igual manera que el pirazol obteniéndose el 2-alkil-3-aminoindazol como único producto de la reacción en medio ácido (Esquema 101).

ESQUEMA 101



IV.- SINTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS

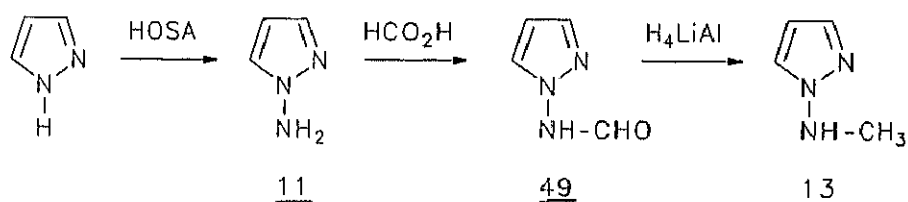
IV.- SINTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LOS NUEVOS COMPUESTOS

IV.1.-

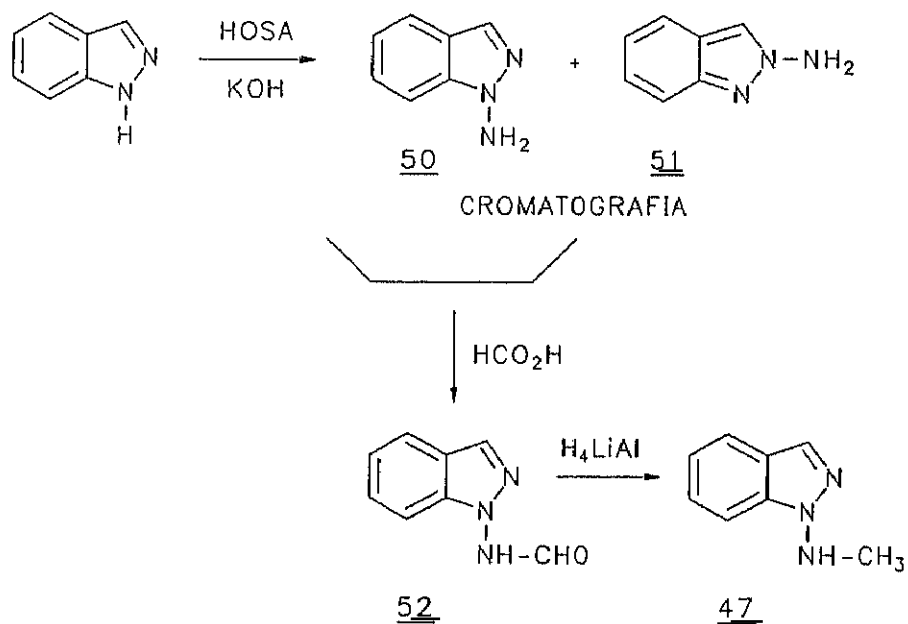
SINTESIS DE N-ALQUILAMINOAZOLES

Para la preparación de los N-alquilaminoazoles hemos elegido como más convenientes dos diferentes rutas sintéticas: Por la primera de ellas se obtuvieron el 1-metilaminapirazol y el 1-metilaminoindazol (Esquemas 102 y 103).

ESQUEMA 102



ESQUEMA 103

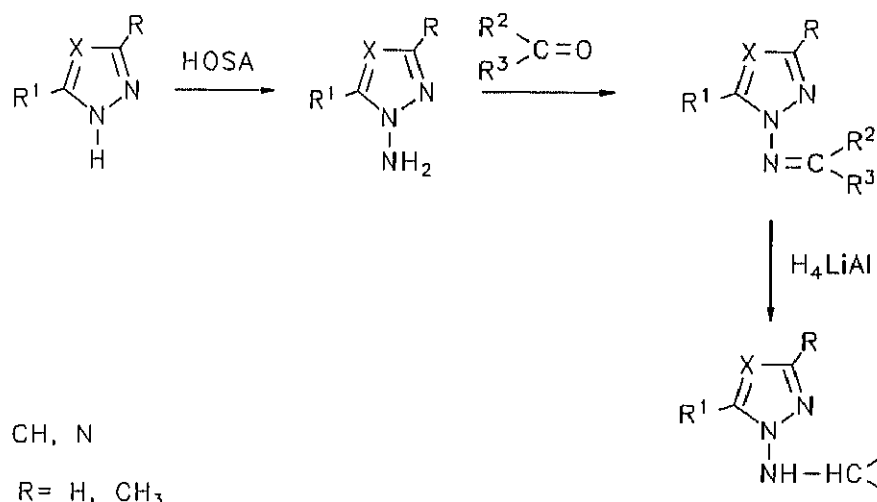


El camino seguido en la síntesis de estos metilderivados ha sido el de la aminación de los núcleos azólicos con ácido hidroxilamino-O-sulfónico, según los métodos descritos por Neuhoefler (7) y Adger (3).

Para la obtención del 1-aminoindazol, fue necesaria la separación de su isómero 2-amino por cromatografía en columna, tal como describe Adger (3). La reacción de los aminoderivados con ácido fórmico y eliminación azeotrópica de agua (69), dio lugar a las dos nuevas N-formamidas 49 y 52. La reducción con H_4LiAl de las amidas condujo a los nuevos N-metilderi-
vados 13 y 47 sintetizados por primera vez.

Para la obtención del resto de los N-alkilaminoderivados, el camino de síntesis seguido se indica en los esquemas 104 y 105.

ESQUEMA 104

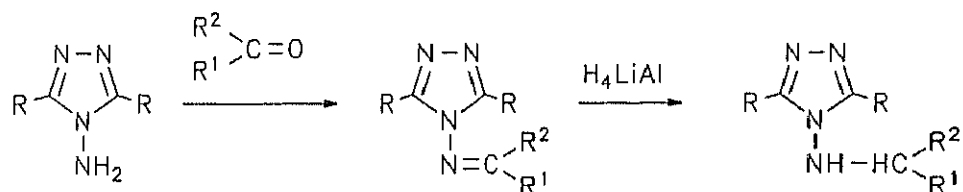


X= CH, N

R¹, R= H, CH₃

R², R³= H, CH₃; H, -CH₂-C₆H₅; H, -CH₂-C₆H₄-pF; -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-

ESQUEMA 105



R= H, CH₃

R¹, R²= H, -CH₂-C₆H₅; H, -CH₃; -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-

TABLA XI (Adiunta a esquema 104)

<u>Producto (Ref.)</u>	<u>R</u>	<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>R₂, R₃ Iminas</u>	<u>R₂, R₃ Aminas</u>
etilidenamino- pirazol <u>53</u>	H	H	CH	H, CH ₃	
ciclohexilidenamino- pirazol <u>54</u>	H	H	CH	-(CH ₂) ₆ -	
bencilidenamino- pirazol <u>55</u>	H	H	CH	H, C ₆ H ₅	
p-flúorobenciliden- aminopirazol <u>56</u>	H	H	CH	H, p-F-C ₆ H ₄	
bencilidenamino- 3-metilpirazol <u>57</u>	CH ₃	H	CH	H, C ₆ H ₅	
bencilidenamino- 5-metilpirazol <u>58</u>	H	CH ₃	CH	H, C ₆ H ₅	
bencilidenamino- 3,5-dimetilpirazol <u>31</u>	CH ₃	CH ₃	CH	H, C ₆ H ₅	
bencilidenamino- s-triazol <u>39</u> (15)	H	H	N	H, C ₆ H ₅	
etilamino- pirazol <u>15</u>	H	H	CH		H, CH ₃
ciclohexilamino- pirazol <u>17</u>	H	H	CH		-(CH ₂) ₆ -
bencilamino- pirazol <u>19</u>	H	H	CH		H, C ₆ H ₅
p-flúorobencil- aminopirazol <u>22</u>	H	H	CH		H, p-F-C ₆ H ₄
bencilamino- 3-metilpirazol <u>34</u>	CH ₃	H	CH		H, C ₆ H ₅
bencilamino- 5-metilpirazol <u>32</u>	H	CH ₃	CH		H, C ₆ H ₅
bencilamino- 3,5-dimetilpirazol <u>26</u>	CH ₃	CH ₃	CH		H, C ₆ H ₅
bencilamino- s-triazol <u>38</u>	H	H	N		H, C ₆ H ₅

TABLA XII (Adjunta a esquema 105)

<u>Producto</u>	<u>R</u>	<u>R₂,R₃ Iminas</u>	<u>R₂,R₃ Aminas</u>	<u>Ref.</u>
4-etilideamino- s-triazol <u>59</u>	H	H, CH ₃		(56)
4-ciclohexilidenamino- s-triazol <u>60</u>	H	-(CH ₂) ₆ -		(56)
4-bencilidenamino- s-triazol <u>41</u>	H	H, C ₆ H ₅		(88)
4-bencilidenamino- 3,5-dimetil-s-triazol <u>62</u>	CH ₃	H, C ₆ H ₅		(89)
4-etilamino- s-triazol <u>46</u>	H		H, CH ₃	(56)
4-ciclohexilamino- s-triazol <u>45</u>	H		-(CH ₂) ₆ -	(56)
4-bencilamino- s-triazol <u>40</u>	H		H, C ₆ H ₅	(89)
4-bencilamino- 3,5-dimetil-s-triazol <u>62</u>	CH ₃		H, C ₆ H ₅	(13)

En las tablas XI y XII adjuntas a los esquemas 104 y 105, se encuentran recopilados los compuestos sintetizados a lo largo de esta ruta.

Se utilizaron como N-aminoazoles de partida el 4-amino-1,2,4-triazol comercial, el 4-amino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol obtenido por condensación de acetonitrilo con hidrato de hidracina (70), y los 1-aminopirazol y 1-amino-1,2,4-triazol ambos obtenidos por reacción de aminación por los métodos descritos (7 y 32).

La condensación de los derivados N-aminados con los derivados carbonílicos correspondientes, dio lugar a las iminas 31, 39, 41 y 53-61. El método general seguido en esta reacción es el clásico de condensación de compuestos carbonílicos con aminas que se describe en la parte experimental. Dicho método tuvo que ser modificado para la síntesis del 1-etilidenaminopirazol, dada la volatilidad mostrada tanto por el acetaldehído empleado como reactivo como por la imina final.

La reducción de los compuestos imínicos se llevó a cabo con H_4LiAl con buenos rendimientos en todos los casos, excepto en el 1-bencilidenamino-1,2,4-triazol en el cual la reacción con BH_4Na dio mejores resultados.

IV.2.- ESTUDIO ESPECTROSCOPICO POR RMN 1H Y ^{13}C

La identificación de todos los productos obtenidos se hizo en base a sus datos espectroscópicos de RMN 1H y de ^{13}C , utilizando como modelos los antecedentes bibliográficos de diversos compuestos relacionados (38, 61, 62, 67, 68, 71-73).

IV.2.1.- RMN 1H

Los datos de RMN 1H de los compuestos sintetizados se muestran en las tablas XIII-XX. La asignación para los protones de los derivados pirazólicos se hizo de acuerdo con los valores de las constantes de acoplamiento, considerando que $J_{5,4} > J_{3,4} > J_{3,5}$ (74).

Para los derivados alquilaminados del pirazol (Tabla XIII), el desplazamiento a campo más bajo del H-3 era concordante con los desplazamientos presentados por los H-3 de diferentes N-alquilpirazoles (75). Para confirmar nuestra hipótesis, se realizó un experimento de correlación heteronuclear 2D ^{13}C - 1H (HETCOR) sobre el 1-metilaminopirazol.

Como cabría esperar, los pirazoles C-metilados en 3 ó 5 presentaban un efecto de apantallamiento del H en posición 4, que se hace más fuerte en el caso del derivado 3,5 dimetilado.

Los desplazamientos de los dos isómeros se mostraron conformes a los modelos descritos para diferentes alquilpirazoles isómeros (75).

En alguno de los N-alquilamino derivados de triazol y pirazol, se ha mostrado la presencia de una constante de acoplamiento entre los protones del grupo amino y los protones alquílicos adyacentes (76).

En los desplazamientos químicos para los derivados de naturaleza imínica (Tabla XIV) era característico el desplazamiento del H en posición α respecto al N imínico, entre 8-9 ppm.

Estos compuestos presentaban tanto los protones, como los grupos metilo de la posición 5 más desapantallados que los de la posición 3, al contrario de lo que ocurría en los derivados

de tipo amina. De la misma manera, el agrupamiento de tipo imina producía desapantallamiento en los H *orto* de los derivados bencílicos.

Es importante señalar que en el espectro en solución del 1-ciclohexilidenaminopirazol se observaron diferentes proporciones de dos poblaciones, lo cual fue corroborado por los datos del espectro de ^{13}C .

Los datos espectroscópicos de RMN ^1H de los derivados 5-aminados obtenidos por transposición, se encuentran en la Tabla XV.

Entre los compuestos obtenidos en la reacción de transbencilación del 1-bencilamino-3-metil- y 1-bencilamino-3,5-dimetil-pirazol, junto a los productos ya comentados anteriormente, 1-bencil-5-metil- y 1-bencil-3,5-dimetil-pirazol, se obtuvieron y se describen por primera vez el 1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol y el 1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol (Tabla XVI).

La presencia del átomo de bromo en la posición 4 no modificaba notablemente los valores de los desplazamientos para dichos compuestos en relación a los compuestos no halogenados.

El único dato a destacar en estas dos tablas XV y XVI, es el desplazamiento a más bajo campo de los protones de los grupos metileno y metilo unidos al N-heterocíclico, respecto a los que presentaban los mismos grupos cuando se encontraban sustituyendo el grupo amino en los derivados N-alkilaminados (Tabla XIII).

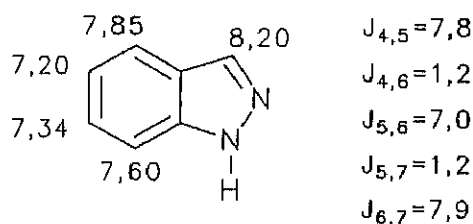
En la Tabla XVII se encuentran los datos de los compuestos bis(dipirazolil)metanos 21, 24 y 25, en los que se observó el apantallamiento producido en los hidrógenos en posición 3 debido a la sustitución en posición 4. También presentaba un desplazamiento a más alto campo el protón del grupo metino, en comparación a los datos descritos para algunos triarilmetanos heterocíclicos (77 y 78).

Los datos de ^1H de los derivados de triazol sintetizados se reflejan en las Tablas XVIII y XIX. Estos compuestos no presentaron problemas de identificación y entre ellos se describe por primera vez el 1-bencilamino-1,2,4-triazol y se estudiaron también por vez primera estructuralmente los compuestos 4-bencilidenamino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol 61 y el 4-bencilamino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol 62.

Por último, los datos relacionados con los derivados del indazol se indican en la Tabla XX.

El 1-metilaminoindazol presentaba como señal más desapantallada el singlete correspondiente al hidrógeno de la posición 3. Las señales de los cuatro protones aromáticos del anillo bencénico se mostraban como dos dobletes correspondientes a los hidrógenos 4 y 7, y dos tripletes a campo más alto que correspondían a los hidrógenos de las posiciones 5 y 6. El H-7, igual que ocurría en el indazol sin sustituir (Figura 19) (79), se encontraba más apantallado que el H-4, siendo la señal más apantallada la del hidrógeno de la posición 5. El grupo metilo resonaba a 3,0 ppm.

FIGURA 19



El compuesto 3-amino-2-metilindazol, presentaba la señal correspondiente al grupo metilo unido al heterociclo desplazada a más bajo campo en casi una unidad, respecto al producto de partida N-metilado.

Todos los protones aromáticos se encontraron en este compuesto, apantallados respecto al 1-metilamino derivado, posiblemente debido al efecto del grupo amino unido al carbono heterocíclico.

La espectroscopía de los compuestos de naturaleza de N-heteroarilformamida serán estudiados más detalladamente en un capítulo posterior.

TABLA XIII RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de N-alquilaminopirazoles

Producto	H ₃	H ₄	H ₆	NH	CH ₂	1'	2'	3'	4'	CH ₃
metilamino- pirazol <u>13</u>	7,38 (d,d 1H) J _{3,4} = 2,1 J _{3,6} = 0,9	6,09 (t 1H)	7,34 (d,d 1H) J _{4,6} = 2,3 J _{6,3} = 0,9	5,20 (d ancho 1H)		2,9 (d 3H) J = 5,9				
etilamino- pirazol <u>15</u>	7,43 (d,d 1H) J _{3,4} = 1,9 J _{3,6} = 0,6	6,13 (t 1H)	7,38 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,2 J _{6,3} = 0,9	4,15 (s ancho 1H)		3,26 (q 2H) J = 7,2	1,1 (t 3H) J = 7,2			
ciclohexilamino- pirazol <u>17</u>	7,42 (d,d 1H) J _{3,4} = 1,6 J _{3,6} = 0,7	6,11 (t 1H)	7,35 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,3 J _{6,3} = 0,7	4,85 (s ancho 1H)		3,29-3,34 (m 1H)	1,12-1,31 (m 5H) 1,60-1,77 (m 5H)			
bencilamino- pirazol <u>19</u>	7,43 (d,d 1H) J _{3,4} = 2,2 J _{3,6} = 0,8	6,04 (t 1H)	7,18 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,3 J _{6,3} = 0,9	5,45 (s ancho 1H)	4,34 (d 2H) J = 4,9		7,29 (s 5H)			
p-flúorobencil- aminopirazol <u>22</u>	7,44 (d,d 1H) J _{3,4} = 2,1 J _{3,6} = 0,9	6,05 (t 1H)	7,15 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,4 J _{6,3} = 0,9	4,03 (s ancho 1H)	4,33 (s 2H)		7,20-7,27 (q 2H _p) J _{H,F} = 5,4 J = 8,7	6,94-7,03 (t 2H _m) J _{H,F} = 8,7 J = 8,7		
bencilamino- 3-metilpirazol <u>34</u>		5,83 (d 1H) J _{4,6} = 2,0	7,10 (d 1H) J _{6,4} = 2,0	4,33 (s 3H)	4,33 (s 3H)			7,25-7,33 (m 5H)		2,27 (s CH ₃ -3)
bencilamino- 5-metilpirazol <u>32</u>	7,33 (d 1H) J _{3,4} = 2,0	5,83 (q 1H) J _{4,3} = 2,0 J _{CH₃} = 0,7		4,29 (s 3H)	4,29 (s 3H)			7,20-7,30 (m 5H)		1,97 (s CH ₃ -5)
bencilamino-3,5- dimetilpirazol <u>26</u>		5,60 (s 1H)		5,15 (t 3H)	4,25 (d 2H) J = 4,6			7,26 (s 5H)		2,20 (s CH ₃ -3) 1,90 (s CH ₃ -5)

TABLA XIV RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de N-alkilidenaminopirazoles

Producto	H ₃	H ₄	H ₆	CH	1'	2'	3'	4'	CH ₃ -3	CH ₃ -5
etilidenamino- pirazol <u>53</u>	7,45 (d 1H) J _{3,4} = 1,8	6,31 (t 1H)	7,57 (d,d 1H) J _{4,6} = 2,4 J _{6,3} = 1,0	8,58 (q 1H) J = 5,6	2,14 (d 3H) J = 3,4					
ciclohexilidenamino- pirazol <u>54</u> (población minoritaria)	7,44 (d 1H) J _{3,4} = 2,0 7,46	6,29 (t 1H) 6,15	7,41 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,3 J _{6,3} = 0,8 7,38			2,47 (m 2H) 2,60 (m 2H)	1,70 (m 4H) 1,85 (m 2H)			
bencilidenamino- pirazol <u>55</u>	7,56 (d ancho 1H)	6,38 (t 1H)	7,71 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,4 J _{6,3} = 0,7	9,18 (s 1H)		7,75-7,84 (m 2H)	7,35-7,52 (m 3H)			
p-flúorobenciliden- aminopirazol <u>56</u>	7,56 (d 1H) J _{3,4} = 2,2 J _{3,6} = 0,8	6,39 (t 1H)	7,70 (d,d 1H) J _{6,4} = 2,4 J _{6,3} = 0,7	9,15 (s 1H)		7,80-7,88 (m 2H _f) J _{Hf} = 5,5 J = 8,8	7,10-7,19 (m 2H _m) J _{Hf} = 8,6 J = 8,6			
bencilidenamino- 3-metilpirazol <u>57</u>		6,13 (d 1H) J _{4,6} = 2,4	7,57 (d 1H) J _{6,4} = 2,4	9,07 (s 1H)		7,78-7,82 (m 2H)	7,37-7,42 (m 3H)	2,34 (s 3H)		
bencilidenamino- 5-metilpirazol <u>58</u>	7,41 (d 1H) J _{3,4} = 1,6	6,06 (d 1H) J _{4,3} = 1,6		9,07 (s 1H)		7,75-7,81 (m 2H)	7,35-7,38 (m 3H)		2,40 (s 3H)	
bencilidenamino-3,5- dimetilpirazol <u>31</u>		5,88 (s 1H)		8,98 (s 1H)		7,79-7,81 (m 2H)	7,37-7,39 (m 3H)	2,27 (s 3H)	2,38 (s 3H) J = 0,8	
bencilidenamino-4-bromo- 3,5-dimetil-pirazol <u>30</u>				9,00 (s 1H)		7,79-7,84 (m 2H)	7,24-7,44 (m 3H)	2,28 (s 3H)	2,41 (s 3H)	

TABLA XV RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de 5-aminopirazoles

Producto	H ₃	H ₄	NH ₂	CH ₂	H ₁	H ₂₋₆	CH ₃
5-amino-1-metilpirazol <u>14</u>	7,24 (d 1H) J _{3,4} = 1,9	5,54 (d 1H) J _{4,3} = 1,9	3,66 (s ancho 2H)		3,66 (s 3H)		
5-amino-1-etilpirazol <u>16</u>	7,27 (d, 1H) J _{3,4} = 1,8	5,54 (d 1H) J _{4,3} = 1,8	3,30 (s ancho 2H)		3,99 (q 2H) J = 7,3	1,40 (t 3H) J = 7,3	
5-amino-1-ciclohexilpirazol <u>18</u>	7,28 (d 1H) J _{3,4} = 2,0	5,54 (d 2H) J _{4,3} = 2,0	3,49 (s ancho 2H)		3,89 (m 1H)	1,91 (m 6H) 1,72 (m 1H) 1,32 (m 3H)	
5-amino-1-p-flúorobencilpirazol <u>23</u>	7,26 (d 1H) J _{3,4} = 2,0	5,51 (d 1H) J _{4,3} = 2,0	3,61 (s ancho 2H)	5,08 (s 2H)		6,95-7,15 (m 4H)	
5-amino-1-bencil-3-metilpirazol <u>33</u>		5,33 (s 1H)	3,79 (s ancho 1H)	5,06 (s 2H)		7,08-7,15 (m 2H) 7,19-7,34 (m 3H)	2,18 (s 3H)

TABLA XVI RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de N-bencilpirazoles

Producto	H ₃	H ₄	CH ₂	H _{aromáticos}	CH ₃ -3	CH ₃ -5
1-bencil-5-metilpirazol <u>35</u>	7,47 (s 1H)	6,07 (s 1H)	5,30 (s 2H)	7,28-7,42 (m 5H)		2,21 (s 3H)
1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol <u>36</u>	7,44 (s 1H)		5,26 (s 2H)	7,06-7,09 (m 2H) 7,20-7,34 (m 3H)		2,14 (s 3H)
1-bencil-3,5-dimetilpirazol <u>27</u>		5,84 (s 1H)	5,21 (s 2H)	7,04-7,09 (m 2H) 7,23-7,38 (m 3H)	2,25 (s 3H)	2,14 (d 3H) J=0,5
1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol <u>29</u>			5,23 (s 2H)	7,06-7,10 (m 2H) 7,25-7,31 (m 3H)	2,24 (s 3H)	2,14 (s 3H)

TABLA XVII (CDCl₃, δ en ppm) de los bis(4-pirazolil)-fenilmetanos

Producto	H ₃	H _{aromáticas}	CH ₂	CH	NH ₂	CH ₃	Disolvente
bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>21</u>	6,98 (s 2H)	7,09-7,29 (m 15H)	5,10 (s 4H)	4,99 (s 1H)	4,82 (s ancho 1H)		CDCl ₃
bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>21</u>	7,03 (s 2H)	7,14(5H) 7,24-7,28 (10 H)	5,18 (s 4H)	4,96 (s 1H)	3,05 (s ancho 4H)		DMSO-d ₆
bis(5-amino-1-p-flúoro-bencil-4-pirazolil)-p-flúorofenilmetano <u>24</u>	(aromáticos)	6,94-7,16 (m 14H)	5,12 (s 4H)	4,93 (s 1H)	3,15 (s ancho 4H)		CDCl ₃
bis(5-amino-1-bencil-3-metil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>25</u>		7,05-7,08 (4H) 7,20-7,30 (11H)	5,07 y 5,12 J _{AB} = 16,4	5,15 (s 1H)	2,86 (s ancho 4H)	2,04 (s 6H)	CDCl ₃

TABLA XVIII RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de N-alkilaminotriazoles

Producto	H ₃	H ₆	NH	CH ₂	H _o	H _{m,p}	CH ₃	Disolvente
4-bencilamino-s-triazol <u>40</u>	8,43 (s 2H)		7,14 (t 1H) J=4,8	4,17 (d 2H) J=4,8		7,25- 7,35 (m 5H)		DMSO-d ₆
1-bencilamino-s-triazol <u>38</u>	7,73 (s 1H)	7,79 (s 1H)	6,16 (t 1H) J=4,0	4,23 (d 2H) J=4,2		7,17-7,29 (m 5H)		CDCl ₃
1-bencilamino-s-3,5-dimetil-s-triazol <u>62</u>			5,32 (s ancho 1H)	4,12 (s 2H)	7,24 (m 2H)	7,32-7,35 (m 3H)	2,25 (s 6H)	CDCl ₃

TABLA XIX RMN ¹H (δ en ppm) de N-alkilidenamino-s-triazoles

Producto	H _{3,6}	CH	H _o	H _{m,p}	CH ₃	Disolvente
4-bencilidenamino-s-triazol <u>41</u>	8,69 (s 2H)	8,67 (s 1H)	7,84-7,89 (m 2H)	7,48-7,62 (m 3H)		CDCl ₃
4-bencilidenamino-s-triazol <u>41</u>	9,14 (s 2H)	9,10 (s 1H)	7,82-7,87 (m 2H)	7,51-7,57 (m 3H)		DMSO-d ₆
4-bencilidenamino-3,5-dimetil-s-triazol <u>61</u>		8,49 (s 1H)	7,87-7,91 (m 2H)	7,53-7,58 (m 3H)	2,51 (s 6H)	CDCl ₃

TABLA XX RMN ¹H (CDCl₃, δ en ppm) de los derivados de indazol

Producto	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	NH	CH ₃
1-metilamino-indazol <u>47</u>	7,93 (s 1H)	7,68 (d 1H) J _{4,5} =7,7 J _{4,6} =0,9	7,15 (t 1H) J _{5,6} =7,6 J _{5,7} =0,8	7,40 (t 1H)	7,57 (d 1H) J _{6,7} =8,0 J _{7,8} =0,8	4,10 (s ancho 1H)	3,03 (s 3H)
3-amino-2-metil-indazol <u>48</u>		7,42 (d 1H) J _{4,5} =8,4	6,88 (t,d 1H) J _{5,4} =8,4 J _{5,6} =6,5	7,21 (t,d)	7,47 (d 1H) J _{7,8} = 8,8	3,95 (s 5H)	3,95 (s 5H)

IV.2.2.- RMN ^{13}C

Para la atribución de las señales de ^{13}C se emplearon los valores de las constantes de acoplamiento ^1J que generalmente mantenían la siguiente relación:

$$^1\text{J}(\text{C}_6\text{-H}_6) > ^1\text{J}(\text{C}_3\text{-H}_3) > ^1\text{J}(\text{C}_4\text{-H}_4)$$

Así mismo fueron considerados los desplazamientos químicos de los carbonos, teniendo en cuenta que el C_4 se presenta siempre a campo más alto (≈ 100 ppm) que el C_6 (125-135 ppm) y el más desapantallado es el C_3 (135-150 ppm).

Como método adicional, se han empleado las constantes de larga distancia:

1ª Para el C_3 se observan dos constantes de acoplamiento de largo alcance. La mayor (≈ 8 Hz) correspondiente a $^3\text{J}(\text{C}_3\text{-H}_6)$ y la menor ($\approx 4\text{-}6$ Hz) a $^2\text{J}(\text{C}_3\text{-H}_4)$.

2ª Para el C_4 se observan dos constantes de acoplamiento ^2J , la mayor (≈ 10 Hz) que corresponde a $^2\text{J}(\text{C}_4\text{-H}_3)$ y la menor (≈ 9 Hz) a $^2\text{J}(\text{C}_4\text{-H}_6)$.

3ª El valor más alto obtenido en C_6 ($\approx 8\text{-}10$ Hz) corresponde a $^2\text{J}(\text{C}_6\text{-H}_4)$ y el más pequeño (≈ 4 Hz) a $^3\text{J}(\text{C}_6\text{-H}_3)$.

La asignación de los átomos de carbono de los diferentes núcleos de pirazol no presentó problemas de acuerdo a los puntos anteriormente mencionados (Tablas XXI, XXII, XXIII, XXIV y XXV).

La asignación de los dos diferentes isómeros bencilidenamino- y bencilamino- 3(5)-metilpirazoles (Tablas XXI y XXII), se realizó fácilmente observando el desplazamiento del carbono cuaternario correspondiente al pirazol. Cuando se trataba del C_3 presentaba un desplazamiento de ≈ 146 ppm, mientras que el C_6 resonaba a ≈ 138 ppm. Estos datos nos permitieron asignar las estructuras de los derivados del 3,5-dimetilpirazol.

Los desplazamientos de los grupos metilos eran coherentes con los datos descritos para diferentes N-metilpirazoles sustituidos en el núcleo (61), resultando más desprotegido siempre el grupo metilo de la posición 3 que el de la posición 5.

Los carbonos de naturaleza imínica presentaron desplazamientos entre 147 y 177 ppm, mostrándose más apantallados dichos carbonos en las iminas derivadas de un aldehído

aromático.

Como ya se ha indicado al hablar de la espectroscopía de RMN de ^1H , el espectro del compuesto 1-ciclohexilidenaminopirazol, presentaba diferentes proporciones de dos poblaciones del compuesto.

Entre los derivados del 5-aminopirazol (Tabla XXIII), se pudo destacar el elevado apantallamiento del C_4 producida por el efecto electrodonador del grupo amino en la posición 5. En todos ellos el C_4 presentó un desplazamiento entre 90-92 ppm. Los átomos de carbono unidos directamente al nitrógeno heterocíclico, resultaron desplazados entre 3 y 6 ppm a campo más alto respecto a los desplazamientos presentados por los correspondientes derivados N-alkilaminados de partida.

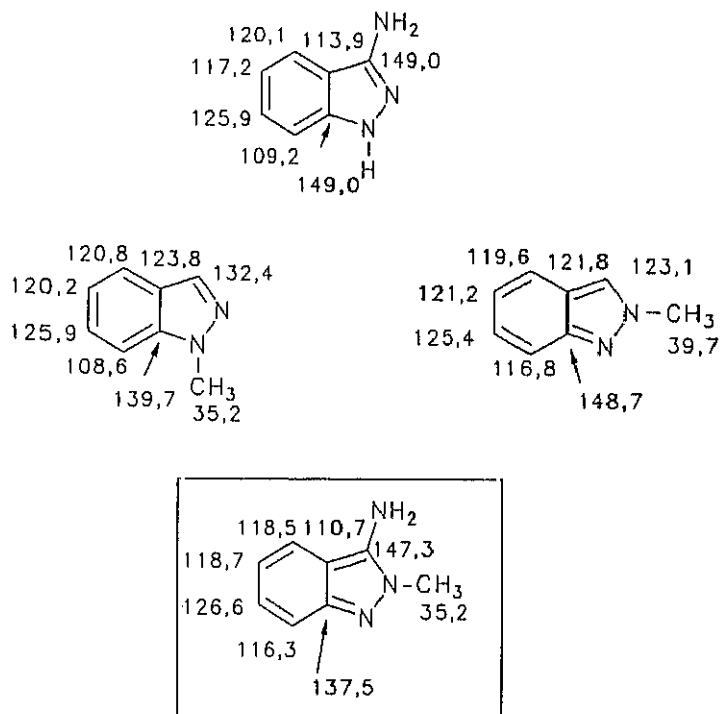
En los derivados bencilados del tipo 4-bromo-3,5-dimetil- y 4-bromo-5-metil-pirazol (Tabla XXIV), se pudo observar la protección de aproximadamente 10 ppm producida por la sustitución de un hidrógeno por un átomo de bromo en el C_4 . Los átomos de carbono de los grupos fenilos presentaron más apantallados los C_m que los C_p y estos que los C_o , efecto producido por los sustituyentes metilos del pirazol, puesto que el átomo de bromo no modificaba la relación cuando se comparó el 1-bencil-3,5-dimetilpirazol con el 1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol.

Entre los derivados de bis(pirazolil)-fenilmetanos (Tabla XXV) se destacó como más importante el alto apantallamiento manifestado para el átomo de carbono metínico (36 ppm), cuando este valor fue comparado con el trifenilmetano (57 ppm) (68). Este efecto de apantallamiento se atribuyó a la más alta densidad de carga de la posición 4 del pirazol, que en este caso estaba incrementada por el efecto mesómero producido por los grupos aminos sobre los dos átomos de C_5 de los anillos de pirazol. Los átomos de carbono en posición 4, presentaron un desplazamiento debido a la sustitución, de aproximadamente 10 ppm a campo más bajo que en la molécula no sustituida en dicha posición. Los desplazamientos de los otros dos átomos de carbono de los núcleos pirazólicos no presentaban diferencias destacables respecto a los análogos derivados de 5-aminopirazol.

Los derivados de triazol no presentaron problemas de asignación y los datos de sus desplazamientos químicos se encuentran en las Tablas XXVI y XXVII.

Los derivados de naturaleza de indazol se asignaron en relación a los datos descritos para los dos isómeros N-metilados (68), y el 3-aminoindazol (Figura 20) (71).

FIGURA 20



Para el compuesto 1-metilaminoindazol (Tabla XXVIII), los valores de los desplazamientos químicos para el C_3 a 130,9 ppm, del C_7 y C_{7a} a 109,4 y 137,9 ppm respectivamente, nos parecieron claramente identificativos de una estructura de tipo indazol sustituido en la posición 1.

El producto obtenido por transposición del 1-metilaminoindazol, muestra un fuerte desapantallamiento en la posición 7 respecto al producto de partida, con un desplazamiento químico similar al presentado por el 2-metilindazol. También se destaca un efecto de desapantallamiento del C_3 así como un apantallamiento en el C_{3a} . Todos estos datos nos confirman la presencia del grupo amino en la posición 3 y el grupo metilo en la posición 2.

TABLA XXI RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de N-alkilidenaminopirazoles

Producto	C ₃	C ₄	C ₆	-HC=	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	CH ₃ -3	CH ₃ -5
etilidenamino- pirazol <u>53</u>	136,5 ¹ J = 186,7 ² J = 5,3 ³ J = 8,9	105,0 ¹ J = 177,9 ² J = 9,6 ³ J = 8,8	127,4 ¹ J = 190,6 ² J = 9,1 ³ J = 3,9	150,4 ¹ J = 165,9 ² J = 7,4						
ciclohexiliden- aminopirazol <u>54</u> (población minoritaria)	135,5 ¹ J = 186,2 ² J = 5,5 ³ J = 8,8 137,3	104,3 ¹ J = 177,3 ² J = 9,2	125,8 ¹ J = 189,3 ² J = 9,2 ³ J = 4,2 131,0		177,1	35,6 30,2	27,0 26,4	25,0		
bencilidenamino- pirazol <u>55</u>	137,4 ¹ J = 187,0 ² J = 5,2 ³ J = 9,0	105,9 ¹ J = 178,3 ² J = 8,8 ³ J = 9,6	128,7 ¹ J = 191,0 ² J = 8,9 ³ J = 3,8	149,5 ¹ J = 166,7 ³ J = 4,7	132,9	128,5	128,0	130,7		
p-flúorobenciliden- aminopirazol <u>56</u>	137,6 ¹ J = 187,2 ² J = 5,3 ³ J = 9,0	106,1 ¹ J = 178,4 ² J = ³ J = 9,2	128,9 ¹ J = 191,4 ² J = 8,9 ³ J = 3,8	148,4 ¹ J = 166,8 ³ J = 4,5	129,3 ² J = 8,1 ⁴ J _{C,F} = 3,1	130,1 ¹ J = 162,4 ³ J _{C,F} = 8,6 ² J = 8,1 ³ J = 3,8	116,0 ¹ J = 164,3 ² J _{C,F} = 22,0 ³ J = 4,0	164,3 ¹ J _{C,F} = 252,1 ² J = 5,4 ³ J = 9,9		
bencilidenamino- 3-metilpirazol <u>57</u>	147,5	106,0	129,9	148,3	133,5		128,8 128,0	130,7	14,0	
bencilidenamino- 5-metilpirazol <u>58</u>	137,0	105,4	138,3	148,2	133,6		128,6 128,1	130,6		10,4
bencilidenamino-3,5- dimetilpirazol <u>31</u>	146,8	105,5	139,5	146,7	134,0		128,7 127,9	130,4	13,9	10,4
bencilidenamino-4-bromo- 3,5-dimetilpirazol <u>30</u>	145,2	95,0	137,5	147,5	133,4		128,8 128,1	130,8	12,5	9,8

TABLA XXII RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de los N-alkilaminopirazoles

Producto	C ₃	C ₄	C ₅	CH ₂	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	CH ₃ -3	CH ₃ -5
metilamino- pirazol <u>13</u>	137,2 $^1\text{J} = 185,9$ $^2\text{J} = 5,0$ $^3\text{J} = 8,8$	103,7 $^1\text{J} = 177,2$ $^2\text{J} = 9,2$	127,8 $^1\text{J} = 187,9$ $^2\text{J} = 8,2$ $^3\text{J} = 3,3$		39,7 $^1\text{J} = 136,7$					
etilamino- pirazol <u>15</u>	136,6 $^1\text{J} = 185,6$ $^2\text{J} = 5,1$ $^3\text{J} = 8,8$	102,8 $^1\text{J} = 176,7$ $^2\text{J} = 9,2$	128,4 $^1\text{J} = 189,4$ $^2\text{J} = 8,8$ $^3\text{J} = 3,9$		46,0 $^1\text{J} = 136,9$ $^2\text{J} = 4,4$	12,0 $^1\text{J} = 126,3$ $^2\text{J} = 3,2$				
ciclohexilamino- pirazol <u>17</u>	137,0 $^1\text{J} = 185,6$ $^2\text{J} = 5,1$ $^3\text{J} = 8,8$	102,9 $^1\text{J} = 176,9$ $^2\text{J} = 9,2$	129,3 $^1\text{J} = 189,6$ $^2\text{J} = 8,7$ $^3\text{J} = 3,5$		58,5 $^1\text{J} = 137,2$	30,5 $^1\text{J} = 124,0$	23,7 $^1\text{J} = 127,0$	25,6 $^1\text{J} = 125,4$		
bencilamino- pirazol <u>19</u>	137,2 $^1\text{J} = 185,9$ $^2\text{J} = 5,1$ $^3\text{J} = 8,9$	103,3 $^1\text{J} = 177,2$ $^2\text{J} = 9,2$	128,8 $^1\text{J} = 190,0$ $^2\text{J} = 8,9$ $^3\text{J} = 3,8$	56,2 $^1\text{J} = 138,4$	136,4 (ipso)	128,2	128,8	127,5		
p-flúorobencil- aminopirazol <u>22</u>	137,4 $^1\text{J} = 186,0$ $^2\text{J} = 5,1$ $^3\text{J} = 8,8$	103,4 $^1\text{J} = 177,4$ $^2\text{J} = 9,2$	129,0 $^1\text{J} = 190,2$ $^2\text{J} = 8,8$ $^3\text{J} = 3,7$	55,5 $^1\text{J} = 137,8$	132,2 $^1\text{J}_r = 3,3$	130,6 $^1\text{J} = 161,0$ $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 8,0$ $^3\text{J} = 7,9$ $^3\text{J}_{\text{CH}_2} = 4,0$	115,1 $^1\text{J} = 164,1$ $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 21,4$ $^3\text{J} = 3,9$ $^2\text{J} = 0,8$	162,2 $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 245,8$ $^2\text{J} = 10,4$ $^3\text{J} = 5,2$		

TABLA XXII (Continuación) RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de los N-alquilaminopirazoles

Producto	C ₃	C ₄	C ₅	CH ₂	C _{1'}	C _{2'}	C _{3'}	C _{4'}	CH ₃ -3	CH ₃ -5
bencilamino-3-metil- pirazol <u>34</u>	146,5	102,7 $^1\text{J} = 175,1$ $^2\text{J} = 8,3$ $^3\text{J} = 3,4$	129,7 $^1\text{J} = 188,7$ $^2\text{J} = 9,0$	56,4 $^1\text{J} = 137,2$	136,6	128,3 128,9		127,5	13,7 $^1\text{J} = 127,1$	
bencilamino-5-metil- pirazol <u>32</u>	136,1 $^1\text{J} = 184,6$ $^2\text{J} = 5,1$	102,7 $^1\text{J} = 175,0$ $^2\text{J} = 9,4$ $^3\text{J} = 3,3$	138,0	56,1 $^1\text{J} = 137,2$	136,5	128,2 129,2		127,6		10,1 $^1\text{J} = 129,0$
bencilamino-3,5- dimetil-pirazol <u>26</u>	145,2	102,4	138,8	56,2	136,7	128,2 129,3		127,6	13,6	10,1

TABLA XXIII RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de 5-aminopirazoles

Producto	C_3	C_4	C_5	CH_2	C_1	$\text{C}_{2' \text{ y } 6'}$	$\text{C}_{3' \text{ y } 5'}$	C_4'	CH_3
5-amino-1-metilpirazol <u>14</u>	137,9	90,6	144,7		33,9				
5-amino-1-etilpirazol <u>16</u>	137,8 $^1\text{J} = 182,6$ $^2\text{J} = 5,2$	90,4 $^1\text{J} = 175,0$ $^2\text{J} = 10,6$	144,0		41,6 $^1\text{J} = 138,2$ $^2\text{J} = 4,5$	14,2 $^1\text{J} = 127,7$ $^2\text{J} = 3,2$			
5-amino-1-ciclohexilpirazol <u>18</u>	137,5 $^1\text{J} = 182,3$ $^2\text{J} = 5,2$	90,6 $^1\text{J} = 174,5$ $^2\text{J} = 10,5$	143,3 $^2\text{J} = 5,6$ $^2\text{J} = 5,6$		55,3 $^1\text{J} = 132,0$	31,9 $^1\text{J} = 128,7$	25,2 $^1\text{J} = 123,4$	24,8	
5-amino-1-bencilpirazol <u>20</u>	138,4 $^1\text{J} = 183,5$ $^2\text{J} = 5,0$	91,4 $^1\text{J} = 175,3$ $^2\text{J} = 10,5$	144,6	51,2 $^1\text{J} = 139,2$ $^2\text{J} = 4,3$	136,5	127,5	128,6	126,6	
5-amino-1-p-flúorobencilpirazol <u>23</u>	138,6 $^1\text{J} = 183,6$ $^2\text{J} = 5,0$	91,6 $^1\text{J} = 175,5$ $^2\text{J} = 10,5$	144,6	50,4 $^1\text{J} = 139,2$ $^2\text{J} = 4,0$	132,3 $^2\text{J} = 7,5$ $^4\text{J}_{\text{C,F}} = 3,0$	128,3 $^1\text{J} = 160,5$ $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 8,1$ $^3\text{J} = 7,6$ $^3\text{J}_{\text{CH}_2} = 3,8$	115,5 $^1\text{J} = 164,0$ $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 21,5$ $^2\text{J} = 3,9$	162,0 $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 245,9$	
5-amino-1-bencil-3-metilpirazol <u>33</u>	147,2	90,6	145,3	50,5	136,7	126,3	128,4	127,1	13,5

TABLA XXIV RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de N-bencilpirazoles

Producto	C_3	C_4	C_6	CH_2	C_1	$\text{C}_{2' \text{ y } 6'}$	$\text{C}_{3' \text{ y } 5'}$	C_4'	$\text{CH}_3\text{-3}$	$\text{CH}_3\text{-5}$
1-bencil-3,5-dimetilpirazol <u>27</u>	146,5	104,8 $^1\text{J} = 172,1$ $^3\text{J} = 3,3$	138,3	51,7 $^1\text{J} = 138,3$ $^3\text{J} = 4,5$	136,7	127,9 $^1\text{J} = 160,4$ $^3\text{J} = 7,0$	125,8 $^1\text{J} = 157,8$	126,6 $^1\text{J} = 160,2$ $^3\text{J} = 7,4$	12,8 $^1\text{J} = 126,8$	10,2 $^1\text{J} = 128,2$
1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol <u>29</u>	146,1	94,5	137,3	53,9	136,5	128,8	126,7	127,7	12,3	10,4
1-bencil-5-metilpirazol <u>35</u>	138,3	105,6	138,1	52,7	136,9	128,5	126,5	127,3		10,9
1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol <u>36</u>	138,7 $^1\text{J} = 191,4$	93,7	136,9	54,3 $^1\text{J} = 139,3$ $^2\text{J} = 4,4$	136,1	128,7 $^1\text{J} = 161,7$ $^3\text{J} = 7,2$	126,7 $^1\text{J} = 162,2$	127,8 $^1\text{J} = 160,9$ $^3\text{J} = 7,4$		9,8 $^1\text{J} = 129,4$

TABLA XXV RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de los bis(4-pirazolil)-fenilmetanos

Producto	C_3	C_4	C_5	CH_2	CH	C_{am}	C_6	C_m	C_p	$\text{C}_{\text{am}'}$	C_7	C_m'	C_p'	CH_3	Disolvente
bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>21</u>	138,4 $^1\text{J} = 183,0$ $^2\text{J} = 3,8$	106,1 $^2\text{J} = 8,6$	141,6	51,7 $^1\text{J} = 139,0$ $^2\text{J} = 3,8$	36,8 $^1\text{J} = 125,2$	136,4	126,6	128,8	127,7	142,2	128,0	128,6	126,6		CDCl_3
bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>21</u>	138,2 $^1\text{J} = 180,1$ $^2\text{J} = 5,3$	105,1	142,8	50,0 $^1\text{J} = 138,5$ $^2\text{J} = 4,1$	34,5 $^1\text{J} = 125,1$ $^2\text{J} = 2,5$	137,6	127,1	128,3	127,0	145,3	127,7	128,1	125,6		DMSO-d_6
bis(5-amino-1-p-fluorobencil-4-pirazolil)-1-p-fluorofenilmetano <u>24</u>	138,4	106,2	141,4	51,0	36,1	132,1 $^4\text{J}_{\text{C,F}} = 3,1$	128,5 $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 8,1$	115,8 $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 21,6$	162,3 $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 246,5$	138,7 $^4\text{J}_{\text{C,F}} = 3,1$	129,5 $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 8,0$	115,5 $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 21,3$	161,5 $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 245,9$		CDCl_3
bis(5-amino-1-bencil-3-metil-4-pirazolil)-fenilmetano <u>25</u>	146,2	102,3	141,3	51,3 $^1\text{J} = 138,8$	36,1 $^1\text{J} = 124,8$	136,8	126,4	128,8	127,6	142,6	128,1	128,7	126,6	12,3 $\text{J} = 127,0$	CDCl_3

TABLA XXVI RMN ¹³C (CDCl₃, δ en ppm) de N-alkilamino-s-triazoles

Producto	C ₃	C ₆	CH ₂	C _{ipso}	C _o	C _m	C _p	CH ₃
4-bencilamino- s-triazol <u>40</u>	142,9 ¹ J=212,6 ³ J=4,2		57,6 ¹ J=137,4 ³ J=3,9	135,7	128,4	128,6	127,9	
1-bencilamino- s-triazol <u>38</u>	149,7 ¹ J=208,7 ³ J=12,3	142,1 ¹ J=217,5 ³ J=6,1 ³ J _{CNNH} =3,0	55,4 ¹ J=138,4	135,3	128,1	128,5	127,6	
4-bencilamino-3,5- dimetil-s-triazol <u>62</u>		151,2	55,4	135,6	128,2	129,0	127,7	9,6

TABLA XXVII RMN ^{13}C (δ en ppm) de N-alkilidenamino-s-triazoles

Producto	-HC=	$\text{C}_{3,6}$	C_{ipso}	C_o	C_m	C_p	CH_3	Disolvente
4-bencilidenamino- s-triazol <u>41</u>	157,1 $^1\text{J}=161,9$ $^3\text{J}=4,7$	138,2 $^1\text{J}=213,5$	131,5	129,0 $^1\text{J}=162,9$	128,6 $^1\text{J}=163,1$	132,6 $^1\text{J}=161,7$		CDCl_3
4-bencilidenamino- s-triazol <u>41</u>	157,9 $^1\text{J}=167,5$ $^3\text{J}=4,3$	139,0 $^1\text{J}=215,4$ $^3\text{J}=3,9$	132,1	129,1	128,3	132,2		DMSO-d_6
4-bencilidenamino-3,5- dimetil-s-triazol <u>61</u>	163,0	147,2	131,1	128,4	128,2	132,3	10,5	CDCl_3

TABLA XXVIII RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ en ppm) de indazoles

Producto	C_3	C_{3a}	C_4	C_5	C_6	C_7	C_{7a}	CH_3
1-metilaminoindazol <u>47</u>	130,9	121,9	120,7	120,6	126,4	109,4	137,9	38,7
3-amino-2-metilindazol <u>48</u>	147,3	110,7	118,5	118,7	126,6	116,3	137,5	35,2

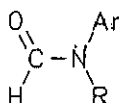
V.- ESTUDIO POR ESPECTROSCOPIA DINAMICA DE RMN ¹H
DE LAS N-HETEROARILFORMAMIDAS SINTETIZADAS

V.- ESTUDIO POR ESPECTROSCOPIA DINAMICA DE RMN ¹H
DE LAS N-HETEROARILFORMAMIDAS SINTETIZADAS

El estudio de los compuestos con lenta rotación interna a través de alguno de sus enlaces, ha sido ampliamente emprendido desde antiguo, motivado por la facilidad con la que estos movimientos podían ser estudiados usando instrumentos y técnicas primitivos.

Una de las técnicas más empleada desde sus comienzos ha sido la espectroscopía de RMN dinámica (80). Nosotros hemos realizado por medio de esta técnica, el estudio de las barreras de rotación a través del enlace C-N de alguna de las nuevas amidas sintetizadas (Figura 21).

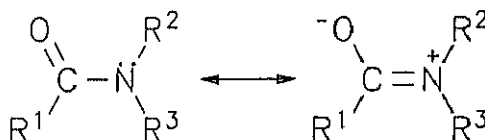
FIGURA 21



Ar, R= pirazol-1-ilo, H; pirazol-1-ilo, CH₂-C₆H₅;
indazol-1-ilo, H; 1,2,4-triazol-4-ilo, H

El enlace de amida consta de dos partes planas unidas por un enlace sencillo, en el cual, un grupo donante electrónico está conectado a un grupo aceptor electrónico. Este enlace sencillo posee carácter parcial de doble enlace, como se muestra en el esquema 106.

ESQUEMA 106



De esta manera, la estructura plana se estabiliza y una energía extra es requerida para

la rotación de las dos partes de la molécula alrededor del enlace C-N.

Uno de los compuestos más estudiados por la técnica antes mencionada, ha sido la N,N-dimetilformamida (Esquema 107).

ESQUEMA 107

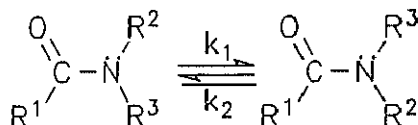


A pesar de que los dos grupos metilos no se diferencian químicamente, sus entornos magnéticos no son idénticos y así sus señales de RMN ^1H se pueden diferenciar cuando la rotación del enlace C-N es lo suficientemente lenta.

El intercambio de las posiciones A y B (proceso conocido como topomerización), tiene lugar a través de la rotación del enlace C-N.

Cuando la amida estudiada era asimétrica, dos diastereómeros diferentes se podían observar en RMN con diferentes porcentajes, que presentaban dos barreras de rotación correspondientes a los procesos k_1 y k_2 (Esquema 108).

ESQUEMA 108



Varios factores han mostrado tener importancia en el estudio de las magnitudes de las barreras de rotación. Los más importantes han sido los factores electrónicos, los estéricos y los producidos por los disolventes.

Los disolventes polares tienden a incrementar las energías de activación, mientras que los haloalcanos producen unas energías de activación inferiores a las de los primeros. Esto se justifica por una estabilización del dipolo del estado fundamental provocada por las interacciones

dipolares con las moléculas del disolvente, sin embargo en el estado de transición la molécula se vuelve menos polar.

Otro factor a tener en cuenta son los efectos electrónicos: el cambio de la electronegatividad producido por los sustituyentes de la amida, afecta a la estructura canónica que estabiliza el estado fundamental.

Se ha observado que la barrera de rotación disminuye pasando de la N,N-dimetilformamida a la formamida (80), esto ha sido explicado por el efecto dador electrónico de los grupos metilos que estabilizan el estado fundamental de la molécula plana. El efecto contrario se advierte en las formanilidas, en las cuales el efecto atractor electrónico hace disminuir el valor de la barrera de rotación.

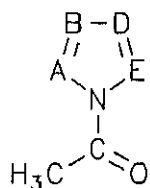
El efecto estérico puede ser aplicado a las aminas cíclicas. La 1-acetil-4-metilpiperidina posee una barrera de rotación más baja (16,4 Kcal mol⁻¹, 330°K) que la N,N-dimetilacetamida (18 Kcal mol⁻¹, 298°K).

El estado fundamental de los compuestos más impedidos estéricamente resulta desestabilizado, mientras que la energía del estado de transición no resulta casi afectada.

Para las amidas en las cuales el nitrógeno amídico pertenece a un heterociclo, como por ejemplo el pirrol, se puede esperar una baja barrera de rotación, dada la pequeña basicidad que muestran los nitrógenos de naturaleza pirrólica. Así el N-acetilpirrol presenta una barrera de rotación de 12,1 Kcal mol⁻¹ (81) y el N-acetilimidazol de 10,5 Kcal mol⁻¹ (82).

Cuando se llevó a cabo el estudio de la barrera de rotación de diferentes N-acetilazoles (acetilpirazol, acetil-1,2,3-triazol, 2-acetil-1,2,3-triazol, acetilimidazol, acetil-1,2,4-triazol y 2-acetil-tetrazol) (83), sólo se observaron diferentes poblaciones de los dos isómeros de rotación en el caso del acetilimidazol (Figura 22).

FIGURA 22



A=N	B=D=E=CH	100%	E
B=N	A=D=E=CH	20%	E
A=B=N	D=E=CH	95%	E
A=D=N	B=E=CH	100%	E

En el caso del 2-acetil-1,2,3-triazol este hecho se podría justificar por la simetría del producto, que haría equivalentes en energía a sus dos rotámeros.

En el resto de los compuestos que son asimétricos, los autores sugieren la presencia muy mayoritaria del rotámero E más estable, o bien la rotación rápida alrededor de la unión amídica.

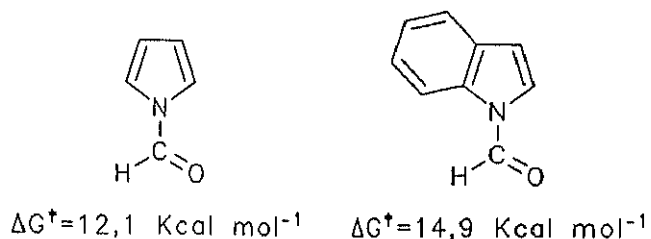
Después de observar estos datos, los autores concluyeron que la presencia de otros átomos de nitrógeno de tipo piridínico en el heterociclo, jugaba un doble papel en la isomería de rotación de las amidas azólicas: por un lado disminuir la magnitud de la barrera de rotación y por otro favorecer el rotámero E, si uno de estos átomos se encontraba presente en posición α (83).

Posteriormente, Elguero y col. llevaron a cabo un estudio sobre barreras de rotación interna y configuración de diferentes N-acetil y N-formilindoles y carbazoles (84).

Para los N-acetilindoles no pudieron observar diferentes rotámeros, hecho que fue justificado como en el caso anterior, debido a la existencia muy favorecida de uno de los dos rotámeros.

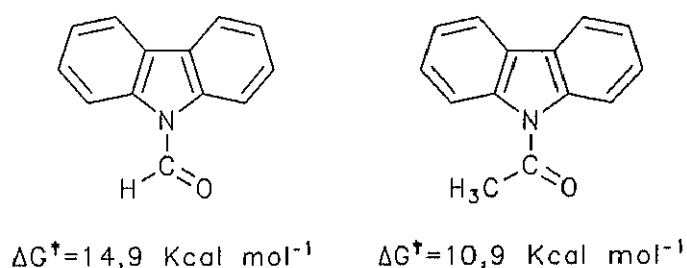
En el caso de los formilderivados, advirtieron una elevación de la barrera de rotación cuando se comparaba el N-formilpirrol con el N-formilindol correspondiente (Figura 23).

FIGURA 23



Para los derivados N-formil y N-acetilcarbazol, la presencia del grupo metilo en este último, disminuye fuertemente la barrera de rotación, debido al impedimento estérico mostrado por este grupo con los hidrógenos de las posiciones 1 y 8 (Figura 24).

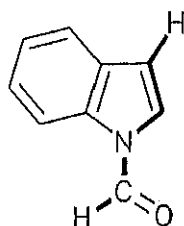
FIGURA 24



En el caso del N-acetilindol, para poder llegar a una atribución inequívoca de la estructura de los dos rotámeros, los autores emplearon varios métodos de asignación.

En primer lugar se utilizó la estereoespecificidad de la constante de acoplamiento 5J . Una constante de acoplamiento de 1,2 Hz entre los protones formilo y el de la posición 3 del indol, fue observada únicamente para la configuración minoritaria E (vía zig-zag) del 1-formilindol (Figura 25).

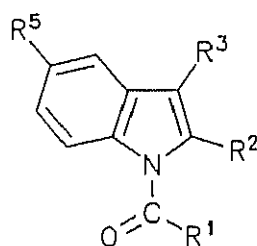
FIGURA 25



Así mismo se utilizaron reactivos de desplazamiento de tipo lantánido, los cuales al asociarse al oxígeno del grupo carbonilo, producen un efecto más pronunciado en el protón más próximo a dicho grupo.

Por último, se determinaron los desplazamientos químicos de estructuras rígidas, análogas a los compuestos estudiados, confirmando de esta manera la asignación de la estructura mayoritaria Z, para los derivados de indoles estudiados (Figura 26).

FIGURA 26



$R^1, R^2, R^3 = H, CH_3$

$R^5 = H, OCH_3$

Para disponer de datos experimentales que nos permitan conocer la barrera de energía existente entre los dos rotámeros, es necesario acudir al estudio de la RMN dinámica.

La velocidad de un proceso de RMN es una parte muy importante de la resonancia, siendo los principios básicos idénticos para todos los núcleos. Si consideramos una molécula la cual es interconvertible entre dos estados A y B,



siendo n_A y n_B las fracciones molares de A y B, la posición del equilibrio vendrá determinada por ΔG , la energía libre del proceso.

$$n_B/n_A = \exp(-\Delta G/RT) \quad \text{y} \quad n_A + n_B = 1$$

La velocidad de interconversión será determinada por la energía libre de activación ΔG^\ddagger y la velocidad de reacción A→B vendrá dada por:

$$k = \frac{RT}{Nh} \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$$

Si consideramos un núcleo en la molécula, en el estado A tendrá un desplazamiento químico ν_A y una constante de acoplamiento AJ y en el estado B el desplazamiento será ν_B y la constante de acoplamiento BJ .

Si la velocidad de interconversión de A y B es lenta (en el tiempo de escala de RMN), entonces observamos el espectro de RMN de dos especies separadas A y B, siendo posible conocer sus desplazamientos y sus constantes de acoplamiento, y la intensidad relativa de las señales darán directamente n_A y n_B por lo que será posible calcular ΔG .

Si la velocidad de interconversión es rápida, el espectro de RMN observado es un espectro intermedio en el que el desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento son la media de los dos valores en A y B. Así una señal con una posición AV vendrá dada por:

$$\nu_{AV} = n_A \nu_A + n_B \nu_B$$

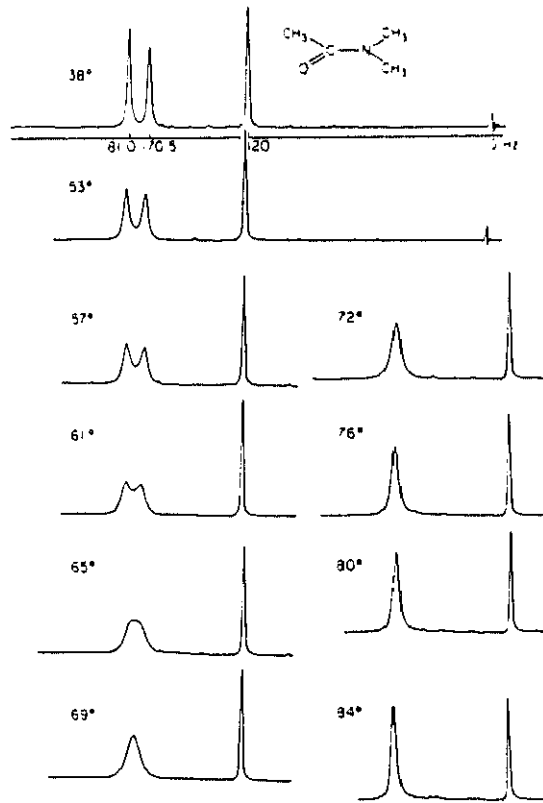
y la constante de acoplamiento J_{AV} por:

$$J_{AV} = n_A J_A + n_B J_B$$

Cuando las velocidades de intercambio son intermedias se observan amplias líneas en el espectro de RMN, y este es uno de los pocos casos en los que la resolución del espectro no es debida al espectrómetro.

Consideremos el caso de dos picos con igual intensidad que colapsan en uno, sin constante de acoplamiento. Es este el caso para la N,N-dimetilacetamida, la cual a temperatura ambiente muestra tres picos en el espectro de protón. Cuando la temperatura aumenta la rotación a través del enlace central se hace más apreciable y los dos grupos metilos cambian sus posición. A medida que las velocidades de intercambio aumentan, las dos señales de metilo se ensanchan, coalescen en una amplia resonancia y finalmente dan un pico intermedio agudo, característico de un intercambio rápido. La posición donde los dos picos separados confluyen en uno es llamada punto de coalescencia.

FIGURA 27



En este punto, la vida del núcleo A (ó B) en un estado discreto viene dado por:

$$\tau = \frac{\sqrt{2}}{\pi \delta_\nu}$$

donde

$$\delta_\nu = \nu_A - \nu_B$$

Para ^1H δ_ν es del orden de 0-100 Hz y por lo tanto τ es aproximadamente 10^{-2} s en la coalescencia.

Para ^{13}C los desplazamientos son mayores y los tiempos de vida en la coalescencia son menores, a 10 ppm de separación se requiere un tiempo de vida de $2 \cdot 10^{-3}$ s.

La constante de velocidad para la reacción $\text{A} \rightarrow \text{B}$ viene dada por:

$$k = 1/\tau$$

y por lo tanto la energía libre de activación del punto de coalescencia y temperatura T_c vendrá dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta G^\ddagger = -2,3 RT_c \left[\log \frac{\pi N h}{\sqrt{2} R} + \log \frac{\Delta \nu}{T_c} \right]$$

$$\Delta G^\ddagger = 4,57 T_c [9,97 + \log (T_c/\Delta \nu)]$$

En RMN los rangos normales de valores de ΔG^\ddagger son de $\approx 5-25$ Kcal mol⁻¹ para una temperatura de coalescencia entre -100°C y 200°C. La ecuación

$$\tau = \frac{\sqrt{2}}{\pi \delta_\nu}$$

es solamente válida para el caso en que $n_A = n_B$, sin embargo es a menudo usada para casos más complejos para obtener valores aproximados de energía libre de activación.

Algunas de las nuevas amidas sintetizadas a lo largo de este trabajo han sido estudiadas por espectroscopía dinámica de RMN con objeto de calcular los valores de las barreras de rotación a través del enlace C-N. En todos los casos la asignación de la estructura se ha hecho utilizando los datos experimentales de RMN ¹H y de ¹³C, siendo esta última técnica la que nos ha permitido en la mayoría de los casos la atribución de su estructura.

Para iniciar este estudio se ha elegido como primera molécula la N-(1-pirazolil)formamida, cuya estructura contiene el esqueleto base de esta familia de compuestos.

Los datos experimentales de RMN ¹H y ¹³C revelan la existencia en solución de dos diferentes diastereómeros con unas poblaciones del 68 y 32%.

En RMN ¹H de 200 MHz, la atribución de los desplazamientos químicos de los protones de las posiciones 3 y 5 se ha hecho de acuerdo con los valores de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$, como ya se ha comentado en un capítulo anterior. Para el producto mayoritario en DMSO, los hidrógenos de las posiciones 3 y 5 se muestran como dos dobletes de doblete a 7,49 y 7,72 ppm respectivamente. Así mismo, el hidrógeno de la posición 4 muestra un desplazamiento típico a 6,34 ppm y el hidrógeno del grupo formilo se muestra como un singlete a 8,29 ppm, siendo el desplazamiento del protón del grupo amídico de 11,71 ppm (Tabla XXIX).

En el isómero minoritario, todos los protones se encuentran desplazados a campo más bajo, siendo el protón de la posición 5 el que sufre mayor desapantallamiento.

TABLA XXIX RMN ¹H (δ en ppm) de N-formamidas de pirazol y 1,2,4-triazol

Producto	Rotámero (%)	H ₃	H ₄	H ₆	HCO	NH	R	Disolvente
N-(1-pirazolil)- formamida <u>49</u>	Z (67,5)	7,49(d,d) J _{3,4} = 1,7 J _{3,6} = 0,4	6,34(t)	7,72(d,d) J _{6,4} = 2,4 J _{6,3} = 0,7	8,29(s)	11,71(s ancho)		DMSO-d ₆
	E (32,5)	7,53 J _{3,4} = 1,28	6,39	7,90 J _{6,4} = 2,3 J _{3,6} = 0,7	8,32(s)	11,71(s ancho)		
N-(1-pirazolil)- formamida <u>49</u>	Z (67,5)	7,72	6,58	7,80(d,d) J _{6,4} = 2,5 J _{6,3} = 0,6	8,49(s)			CD ₃ OD
	E (32,5)	7,72	6,60	7,93 J _{6,4} = 2,0	8,53(s)			
N-bencil- N-(1-pirazolil)- formamida <u>65</u>	E (may.)	7,53 J _{3,4} = 2,1 J _{3,6} = 0,5	6,18	6,95 J _{6,4} = 2,5 J _{6,3} = 0,8	8,38(s)		4,92(s, CH ₂) 7,15-7,18, 7,27-7,32(arom.)	CDCl ₃
	Z (min.)		6,17	6,91 J _{6,4} = 2,4 J _{6,3} = 0,7				
N-bencil- N-(1-pirazolil)- formamida <u>65</u>	E (77)	7,53(d) J _{3,4} = 2,0	6,29(t)	7,66(d) J _{6,4} = 2,4	8,46(s)		4,88(s, CH ₂) 7,19-7,34(arom.)	DMSO-d ₆
	Z (23)	7,49	6,21(t)	7,62 J _{6,4} = 2,2	8,65(s)			

TABLA XXIX (Continuación)

Producto	Rotámero	H ₃	H ₄	H ₆	HCO	NH	R	Disolvente
N-metil- N-(1-pirazolil)- formamida <u>65</u>	E (85)	7,56(d) J _{3,4} = 2,1 J _{3,5} = 0,7	6,38	7,51 J _{6,4} = 2,5 J _{6,3} = 0,7	8,32(s)		3,37(s, CH ₃)	CDCl ₃
	Z (15)	7,65(d) J _{3,4} = 2,1		7,30 J _{3,4} = 2,1	8,09(s)		3,52(s, CH ₃)	
N-(1,2,4-triazol-4-il)- formamida <u>63</u>	Z (88)	8,69(s)		8,69(s)	8,39(s)	11,67(s ancho)		DMSO-d ₆
	E (12)	8,84(s)		8,84(s)	8,33(s)			

TABLA XXX (Continuación)

Producto	Rotámero (%)	C ₃	C ₄	C ₆	HCO	CH ₂	C _{poa}	C _p	C _{a,m}	Disolvente
N-metil- N-(1-pirazolil)- formamida <u>64</u>	E	138,9 ¹ J=188,4 ² J=5,0 ³ J=8,9	106,2 ¹ J=179,5 ² J=9,5 ³ J=8,4	129,1 ¹ J=192,1 ² J=9,0 ³ J=3,9	162,2 ¹ J=204,8 ² J=1,8	34,4 (CH ₃) ¹ J=141,4 ² J=3,2				CDCl ₃
N-(1,2,4-triazol-4-il)- formamida <u>63</u>	Z (88)	143,6 ¹ J=216,4 ² J=3,8		143,6 ¹ J=216,4 ² J=3,8	160,6 ¹ J=205,1					
	E (12)	144,3 ¹ J=216,8 ² J=3,4		144,3 ¹ J=216,8 ² J=3,4	165,0 ¹ J=203,3					DMSO-d ₆

En RMN de ^{13}C , los desplazamientos químicos de todos los átomos de carbono resuenan en el isómero mayoritario a campo más alto, siendo el desplazamiento químico del carbono 3 de 137,6 ppm y de los carbonos 5 y 4 de 103,8 y 105,4 ppm respectivamente. La resonancia del grupo formilo ocurría a 160 ppm con unas constantes de acoplamiento $^1J = 201,4$ y $^2J = 8,6$, no habiendo sido observado este acoplamiento con el hidrógeno amídico en el isómero minoritario (Tabla XXX).

La asignación inequívoca de la estructura del compuesto mayoritario se hizo de acuerdo con los resultados obtenidos por difracción de Rayos X.

En la figura 28 se muestran las proyecciones del compuesto con la numeración correspondiente y en la tabla XXXI sus longitudes y ángulos de enlace. El valor del ángulo diedro entre el plano medio del anillo del pirazol y del sustituyente amídico se encuentra reflejado en la tabla XXXII y en la tabla XXXIII los valores de los ángulos de torsión.

Estos datos nos han permitido asignar inequívocamente la estructura de este compuesto en estado sólido (Figura 28).

El análisis de la tabla XXXII indica la existencia del anillo de pirazol y el grupo amida en planos casi perpendiculares formando entre sí un ángulo diedro de $85,52^\circ$.

TABLA XXXI

Longitudes de enlace (Å)

$\text{N}_1\text{-N}_2$	1,367(5)	$\text{N}_2\text{-C}_1$	1,334(6)	$\text{N}_3\text{-C}_4$	1,336(7)
$\text{N}_1\text{-C}_3$	1,360(6)	$\text{C}_1\text{-C}_2$	1,392(8)	$\text{C}_4\text{-O}_1$	1,213(6)
$\text{N}_1\text{-N}_3$	1,371(5)	$\text{C}_2\text{-C}_3$	1,353(8)		

Ángulos de enlace ($^\circ$)

$\text{N}_2\text{-N}_1\text{-C}_3$	112,5(5)	$\text{C}_1\text{-C}_2\text{-C}_3$	106,7(6)
$\text{N}_2\text{-N}_1\text{-N}_3$	119,5(5)	$\text{N}_1\text{-C}_3\text{-C}_2$	105,8(6)
$\text{C}_3\text{-N}_1\text{-N}_3$	128,0(5)	$\text{N}_1\text{-N}_3\text{-C}_4$	120,1(5)
$\text{N}_1\text{-N}_2\text{-C}_1$	103,7(4)	$\text{N}_3\text{-C}_4\text{-O}_1$	125,7(5)
$\text{N}_2\text{-C}_1\text{-C}_2$	111,3(5)		

La distancia entre los átomos C_4 y N_3 de 1,336 Å demuestra el carácter fuerte de doble enlace que posee el agrupamiento amida, presentando una longitud similar al enlace $\text{N}_3\text{-C}_2$ del heterociclo (1,334 Å) (Tabla XXXI).

TABLA XXXII

Angulos entre los planos mínimos cuadrados (°)

Plano 1 = N₁, N₂, C₁, C₂, C₃

Plano 2 = N₁, N₃, C₄, O₁

Plano 1-Plano 2 Angulo = 85,52(0,23)

TABLA XXXIII

Principales angulos de torsión (°)

C₃-N₁-N₃-C₄ 95,2(7)

N₂-N₁-N₃-C₄ -86,7(6)

N₃-N₁-C₃-C₂ 178,8(6)

N₂-N₁-C₃-C₂ 0,6(7)

C₃-N₁-N₂-C₁ -0,8(6)

N₃-N₁-N₂-C₁ -179,2(5)

N₁-N₂-C₁-C₂ 0,6(6)

N₂-C₁-C₂-C₃ -0,3(8)

C₁-C₂-C₃-N₁ -0,2(7)

N₁-N₃-C₄-O₁ 1,0(1)

TABLA XXXIV

Enlaces Puento de Hidrógeno Intramoleculares

Donador-H Donador...Aceptor H-Aceptor Donador...Aceptor

N₃-H₃ N₃...N₂ (1) H₃...N₂ (1) N₃-H₃...N₂ (1)

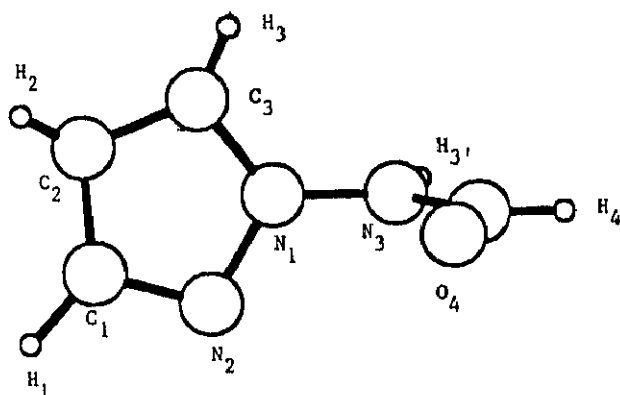
0,90(0,06) 2,88(0,01) 2,04(0,06) 156(5)

Código de simetría: (1) x + 1/2, -y + 1/2 + 1, -z + 1

Los ángulos del enlace formados por los átomos: N₁-N₃-H₃, H₃-N₃-C₄, N₁-N₃-C₄, N₃-C₄-O₁, N₃-C₄-H₄ y O₁-C₄-H₄ todos próximos a 120°, confirman la planaridad de la estructura amídica, con hibridaciones sp² tanto para el C₄ como para el N₃. El incremento de los ángulos de enlace N₃-C₄-O₁ y O₁-C₄-H₄ (125,7° y 122°) puede explicarse por la repulsión electrónica entre los pares de electrones no enlazantes del oxígeno y la nube de electrones π del anillo de pirazol.

El ángulo formado por el N₂-N₁-N₃ (119,5°) es de menor magnitud que el formado por el C₃-N₁-N₃ (128°), posiblemente debido a la interacción entre el N₂ y el H₃. Esta asociación de

FIGURA 28

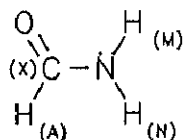


tipo puente de hidrógeno se pone de manifiesto por la distancia de 2,04 Å entre ambos átomos (Tabla XXXIV).

Volviendo al estudio por RMN, parece probable que el rotámero mayoritario en estado sólido y en solución sea el mismo, por lo que los resultados de difracción de rayos X nos han permitido asignar la configuración Z para el isómero mayoritario encontrado en RMN.

Otros datos que avalan nuestra hipótesis se encuentran referenciados en la literatura. Barboiu y Petrescu, en un estudio de la formamida llevado a cabo por triple resonancia, describen las constantes de acoplamiento H-H (AM, AN y NM) y C-H (XA, XN y XM) y confirman que $J_{XN} > J_{XM}$ (Figura 29) (85).

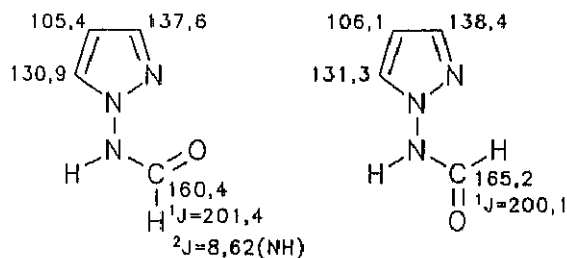
FIGURA 29



$$\begin{array}{ll}
 J^{AX} = 186,6 \text{ Hz} & J^{AM} = 2,2 \text{ Hz} \\
 J^{AN} = 13,5 \text{ Hz} & J^{MN} = 2,6 \text{ Hz} \\
 J^{MX} = 2,9 \text{ Hz} & J^{NX} = -5,2 \text{ Hz}
 \end{array}$$

En el espectro del compuesto N-(1-pirazolil)formamida, solamente se pudo medir una constante de acoplamiento de 8,6 Hz para el carbono del grupo formilo con el hidrógeno del grupo amido del isómero mayoritario.

FIGURA 30



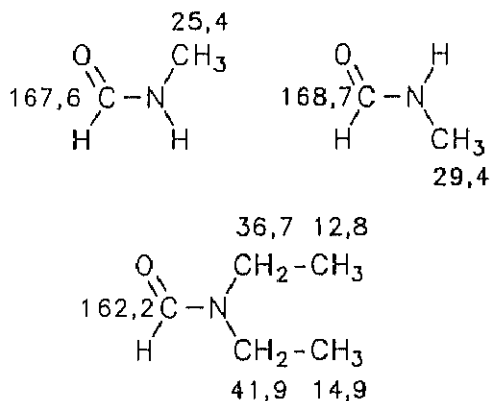
Este hecho demostraría la existencia en posición *anti* del protón del grupo amido respecto al grupo carbonílico, lo que corresponde al rotámero Z.

Por otra parte, los valores de los desplazamientos químicos de los átomos de carbono para los dos isómeros pueden confirmar esta hipótesis.

Como se puede deducir de las tablas de desplazamientos químicos de ^{13}C de diferentes formamidas N-sustituidas (51), los agrupamientos alifáticos en posición *syn* presentan sus átomos de carbono α y β a campo más alto que los de los mismos grupos cuando se presentan en disposición *anti*.

Por otro lado, el grupo carbonílico en la N-metilformamida aparece a campo más alto cuando el grupo metilo está en disposición *syn* (Figura 31).

FIGURA 31



La marcada diferencia que se observa en los grupos carbonílicos del producto N-(1-pirazolil)formamida en sus rotámeros, así como la diferencia de los desplazamientos químicos

de los C 3 y 5, apoyado por el hecho antes mencionado de las constantes de acoplamiento, avalan nuestra hipótesis del conformero Z como isómero mayoritario. Estos datos nos han servido para asignar las estructuras de los compuestos que se estudian a continuación.

La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto N(1-indazolil)formamida confirmaba la existencia también en este caso de dos diastereómeros en una proporción 70:30. El espectro de protón resultó complicado, diferenciándose para el isómero minoritario solamente las señales correspondientes a los protones del grupo formilo y los protones aromáticos 3,4 y 5 (Tabla XXXV).

El espectro de ^{13}C permitió identificar todas las señales de los átomos de carbono de los dos rotámeros, cuyos valores de δ se encuentran reflejados en la tabla XXXVI.

Las señales de los átomos de carbono del grupo formilo, presentaban una constante de acoplamiento 1J de aproximadamente 200 Hz, no pudiendo ser medida en ninguno de los casos la constante 2J . La atribución de las señales de protón, pudo ser efectuada con ayuda de los datos del experimento realizado por correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HETCOR) (Figura 32).

FIGURA 32

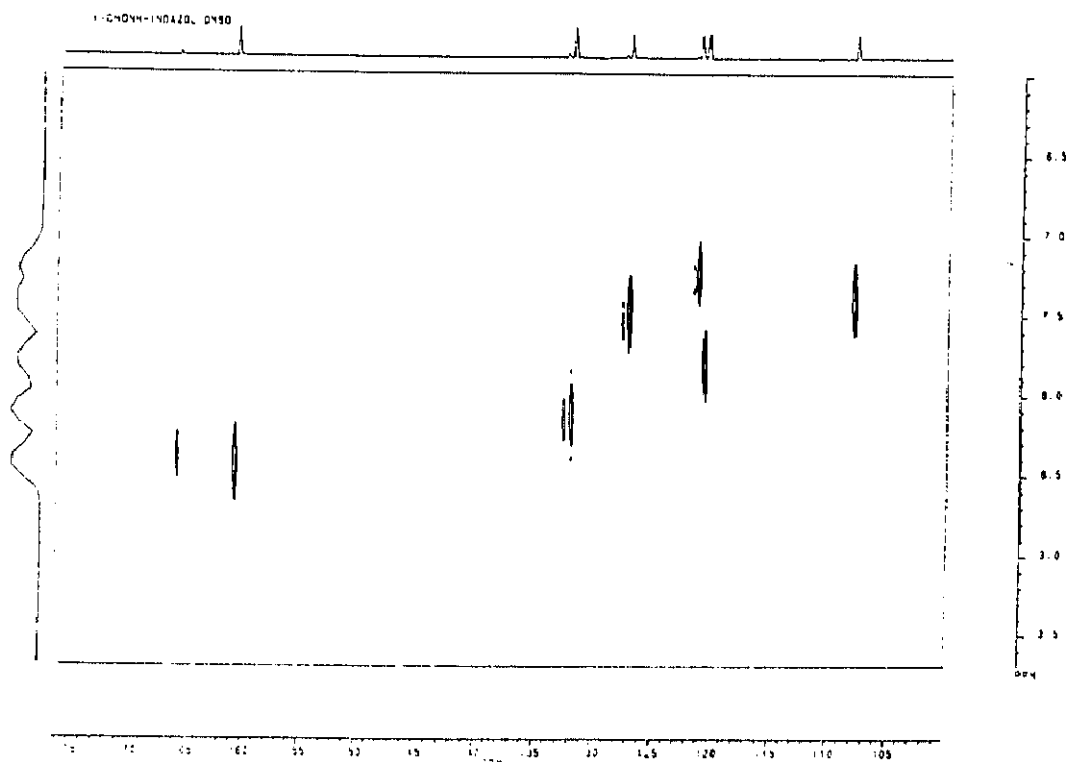


TABLA XXXV Datos de RMN ¹H en ppm de las N-formamidas de indazol

Producto	Rotámero	NH	CHO	H ₃	H ₄	H ₆	H ₈	H ₇	Disolvente
N-(1-indazolil)- formamida <u>52</u>	Z (70)	9,0 (s, ancho)	8,46 (s)	8,13 (d)	7,80 (t, d)	7,21 (m)	7,50 (m)	7,41 (t)	DMSO-d ₆
				J _{3,7} = 0,8	J _{4,6} = 7,7 J _{4,8} = 1,0	J _{6,8} = 8,0 J _{6,4} = 6,1 J _{6,7} = 1,8			
	E (30)	9,0 (s, ancho)	8,45 (s)	8,18 (d)	7,83 (d,t)	7,25 (m)	7,50	7,41	
N-(2-indazolil)- formamida <u>66</u>	(may.)		8,49 (s)						DMSO-d ₆
		12,4 (s, ancho)		8,44	7,79	7,10	7,37	7,65	
	(min.)		8,56 (s)						

TABLA XXXVI RMN ^{13}C (δ en ppm) de N-formamidas de indazol

Producto	Rotámero	CHO	C ₂	C _{3a}	C ₄	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _{7a}	Disolvente
N-(1-indazolil)- formamida <u>52</u>	Z (70)	160,8 $^1\text{J} = 201,4$	132,3 $^1\text{J} = 191,5$ $^2\text{J} = 2,7$	122,4	121,2 $^1\text{J} = 162,8$ $^2\text{J} = 2,3$ $^2\text{J} = 6,1$	121,2 $^1\text{J} = 162,8$ $^2\text{J} = 2,3$ $^2\text{J} = 6,1$	121,5 $^1\text{J} = 160,6$ $^2\text{J} = 2,3$ $^2\text{J} = 7,4$	127,3 $^1\text{J} = 162,0$ $^2\text{J} = 1,5$ $^2\text{J} = 8,0$	108,9 $^1\text{J} = 166,4$	138,9	DMSO-d ₆
	E (30)	166,2 $^1\text{J} = 200,8$	133,0 $^1\text{J} = 192,1$ $^2\text{J} = 2,7$	122,6	121,3	121,3	122,0 $^1\text{J} = 160,7$	127,9 $^1\text{J} = 160,7$	109,0 $^1\text{J} = 166,5$	139,6	
N-(2-indazolil)- formamida <u>66</u>	Z (75)	160,0	124,6	120,4	120,7	120,7	121,9	126,5	117,2	145,9	DMSO-d ₆
	E (25)	164,8	124,6	120,7	120,7	120,7	122,3	126,9	117,2	146,3	

Los valores muy similares de δ para los átomos de carbono de los dos grupos formilos con los presentados en el caso del pirazol, nos permite proponer la configuración Z para el isómero mayoritario.

La pequeña diferencia observada entre los desplazamientos químicos de la posición 7 de los dos rotámeros, parece indicar que tanto el hidrógeno como el carbono de dicha posición se encuentran fuera del área de influencia del agrupamiento carbonílico del grupo amida.

El mismo fenómeno fue observado en el caso del 2-formamidoindazol, presentando los dos rotámeros con unas poblaciones del 25 y 75%.

El espectro de protón presenta las señales de los dos isómeros solapadas, a excepción del hidrógeno del grupo formilo. Los desplazamientos de ^{13}C para las dos configuraciones presentan muy pequeñas diferencias, siendo significativa solamente en el caso del grupo formilo, con unos desplazamientos de 160,0 y 164,8 ppm. Estos últimos valores son similares a los presentados en los compuestos de tipo amida anteriormente estudiados, por lo que pensamos que también en este caso el isómero mayoritario sea el Z. La atribución de las señales se ha realizado, como en el caso anterior, con ayuda de un experimento de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HETCOR).

Por último, en las tablas XXIX y XXX se presentan los datos de RMN ^1H y de ^{13}C de los compuestos N-metil-N-(1-pirazolil)formamido y 1-N-bencil-N-(pirazolil)formamida. Un estudio detallado de estos datos nos ha permitido asignar como mayoritario al rotámero E.

La presencia de un grupo alquílico sobre el nitrógeno amídico, parece alterar la configuración más estable del compuesto. Un ejemplo similar ha sido descrito por Itoi y col. (86) en el caso de la benzanilida y N-metilbenzanilida, encontrando como mayoritaria una estructura *trans* en el primer caso y *cis* en el segundo, tanto en estado sólido como en solución.

En el caso del N-(1,2,4-triazol-4-il)formamida, única amida estudiada para este núcleo, se observaron también por espectroscopía dos isómeros de rotación con unas poblaciones del 88 y 12%.

Empleando los mismos criterios que para la N-formamida del pirazol, el mayor apantallamiento de los átomos de carbono del anillo aromático y del grupo formilo, sugieren la estructura Z para el isómero mayoritario.

TABLA XXXVII

T* (°K)	HCO			H ₂			H ₄			H ₆		
	Z	E	ν (Hz)	Z	E	ν (Hz)	Z	E	ν (Hz)	Z	E	ν (Hz)
298	8,28	8,30	4,99	7,47	7,51	8,88	6,33	6,38	9,5	7,71	7,90	37,21
310	8,27	8,29	4,62	7,46	7,50	7,37	6,32	6,33	8,74	7,70	7,87	
313	8,27	8,29	3,88	7,46	7,50	6,57	6,32	6,33	8,44	7,69	7,86	
315	8,26	8,26	0	7,46	7,50	6,15	6,32	6,33	7,33	7,68	7,86	35,35
317				7,46	7,50	5,88	6,33	6,34	5,31	7,68	7,86	35,02
319				7,46	7,46	0	6,32	6,32	0	7,67	7,85	
321										7,67	7,85	33,91
323										7,67	7,84	33,50
328										7,67	7,82	30,72
338										7,68	7,69	1,24
343										7,69	7,69	0

Las barreras energéticas a la rotación del enlace de amida fueron medidas para los productos N-(1-pirazolil)formamida N-(1-indazolil)formamida y N-(1,2,4-triazol-4-il)formamida y N-bencil-N-(1-pirazolil)formamida.

El método matemático empleado ha sido el que se ha comentado anteriormente, considerando la existencia de poblaciones iguales de los dos rotámeros, lo que introduce un error mayor en aquellos casos más alejados de dicha igualdad.

En la tabla XXXVII se ilustran los valores de los desplazamientos químicos encontrados para los diferentes protones de N-(1-pirazolil)formamida a las diferentes temperaturas estudiadas.

Considerando la temperatura de coalescencia como la primera para la cual no es observado un valle entre las señales, se han tomado para los protones del pirazol: 315°K para el protón del formilo, 321°K para los protones 3,4 y 343°K para el protón 5 del anillo de pirazol. Los valores obtenidos para la energía libre de activación son los que se indican en la tabla XXXVIII.

TABLA XXXVIII

H-CO	$\Delta G_{315}^{\ddagger} = 16,9 \text{ Kcal mol}^{-1}$
H ₃	$\Delta G_{321}^{\ddagger} = 16,9 \text{ Kcal mol}^{-1}$
H ₄	$\Delta G_{321}^{\ddagger} = 16,9 \text{ Kcal mol}^{-1}$
H ₅	$\Delta G_{343}^{\ddagger} = 17,0 \text{ Kcal mol}^{-1}$

De igual manera, se ha calculado la barrera de rotación en la N-(1-indazolil)formamida para los protones H₃, H₇ y el del grupo formilo, obteniéndose los valores que se indican en la tabla XXXIX.

TABLA XXXIX

	T _c (°K)	$\Delta\nu$ (Hz)	ΔG_c^{\ddagger} (Kcal/mol)
H ₃	338	11,08	17,7
H ₇	320	5,52	17,2
H-CO	320	3,01	17,5

Los resultados obtenidos para la N-(1,2,4-triazol-4-il)formamida, en el cual se han estudiado las dos señales observadas en el espectro de protón, se encuentran en la tabla XL.

TABLA XL

	$T_c(^{\circ}\text{K})$	$\Delta\nu(\text{Hz})$	$\Delta G^{\ddagger}_c(\text{Kcal/mol})$
H _{3,5}	335	31,69	16,8
H-CO	325	13,77	16,8

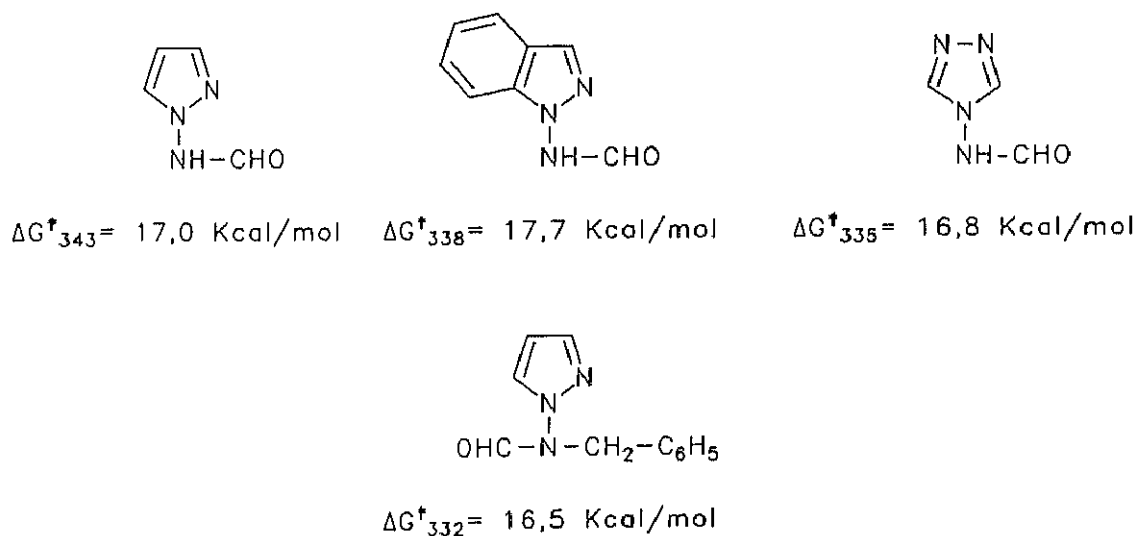
Por último, se ha calculado los valores de la barrera de rotación en la N-(bencil)-N-(1-pirazolil)formamida que se encuentran en la tabla LXI.

TABLA LXI

	$T_c(^{\circ}\text{K})$	$\Delta\nu(\text{Hz})$	$\Delta G^{\ddagger}_c(\text{Kcal/mol})$
H-CO	332	39,11	16,5
H ₃	315	9,74	16,5
H ₄	322	16,78	16,6
CH ₂	322	19,46	16,5

Los valores de energía libre de activación obtenidos para la barrera de rotación de todas las formamidas estudiadas, se indican en la figura 33.

FIGURA 33



VI.- PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión han sido determinados en un microscopio "Reichert" modelo 723 con platina calentadora y figuran sin corregir.

Los microanálisis por combustión se han determinado en los analizadores elementales: Carlo Erba 1104, Perkin Elmer 240 y Perkin Elmer 2400 CHN.

Las medidas espectroscópicas se han llevado a cabo en los siguientes instrumentos:

1º Infrarrojo (KBr, película líquida sobre NaCl, ν cm^{-1}): Perkin Elmer 577, utilizando poliestireno para el calibrado del aparato.

2º RMN ^1H (CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3COD): Perkin Elmer R24 (60 MHz), Bruker WM-SY (200 MHz), Bruker AC-200 (200,13 MHz) y Varian VXR-300 (299,95 MHz).

Los desplazamientos químicos se dan en δ (ppm), con TMS como referencia interna, con una precisión de 0,01 ppm y de $\pm 0,2$ Hz para las constantes de acoplamiento.

3º RMN ^{13}C (CDCl_3 , DMSO-d_6): Bruker WM-200-SY (50,3 MHz), Bruker AC-200 (50,3 MHz) y Varian VXR-300 (75,43 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en δ (ppm), con TMS como referencia interna, con una precisión de 0,1 ppm y de $\pm 0,6$ Hz para las constantes de acoplamiento.

4º Espectrofotómetro de masas Hitachi Perkin-Elmer RMV-6M a 75 e.v.

El análisis por HPLC se realizó en un cromatógrafo Millipore modelo 1590, con un detector Lambda-Max modelo 481 y los cromatogramas fueron registrados en un Millipore Waters Data Module.

El estudio cristalográfico por rayos X del compuesto N-(1-pirazolil)formamida, se ha realizado en un difractómetro Nonius CAD 4 en el departamento de Química Física y Analítica de la Facultad de Ciencias Químicas de Oviedo.

Las medidas de pKa se realizaron en un pHstato Crison Micrott 2022, con una bureta microbur 2031 y un microstirrer 2038, usando una célula termostatizada a 25°C.

VI.1.- N-AMINACION DE 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL

VI.1.1.- REACCION DE AMINACION DE 3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL

9,2 g (88 mmoles) de ác. hidroxilamino-*O*-sulfónico fueron adicionados lentamente a una solución a 70°C con agitación, de 4,7 g (56 mmoles) y 10 g de hidróxido potásico (250 mmoles) en 400 ml de agua. Terminada la adición, la temperatura se mantuvo constante durante una hora. La solución se extrajo continuamente con acetato de etilo durante 72 h y la fase orgánica fue evaporada a vacío obteniendo una mezcla de productos en un 70%. La mezcla fue cromatografiada en columna utilizando una mezcla de cloroformo/ metanol 8:2 como eluyente, recuperando trazas de los dos nuevos productos de aminación.

1,5-diamino-1,2,4-triazol 2

P.f. = 190°-2°C (acetonitrilo)

IR (KBr) = 3300, 3150, 1660, 1640, 1550, 1520, 1435, 1340, 1300, 1260, 1200, 1140, 1050, 920, 880.

Análisis Elemental:

Calculado para C₂H₆N₆ 24,14% C 5,08% H 70,67% N

Encontrado 24,48% C 5,40% H 70,93% N

Masas (m/z) = 99(100), 57(9,2), 55(5,7), 54(26,9), 53(8,1).

1,3-diamino-1,2,4-triazol 4

P.f. = 166°-8°C (acetonitrilo)

IR (KBr) = 3410, 3300, 3180, 3100, 1760, 1650, 1560, 1500, 1450, 1340, 1250, 1220, 1100, 1010, 990, 960, 870, 790, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para C₂H₆N₆ 24,24% C 5,08% H 70,67% N

Encontrado 24,39% C 5,27% H 70,38% N

Masas (m/z) = 99(100), 95(6,4), 91(7,4), 85(6,9), 83(8,1), 81(7,8), 77(10,3), 73(6,6), 72(29,7), 71(10,5), 70(6,1), 69(17,2), 65(8,8), 57(15,2), 55(9,8), 54(6,1), 53(9,8), 51(5,6).

VII.1.2.- SINTESIS DE 1-DIACETILAMINO-5-ACETILAMINO-1,2,4-TRIAZOL 8

2,65 g de una mezcla 3:2 de los compuestos 1,3- y 1,5-diamino-1,2,4-triazoles (26 mmoles), se mantuvo a reflujo en 55 ml de anhídrido acético durante 2 h. La solución se concentró a vacío y sobre el residuo se adicionó diclorometano hasta que precipitaron 2,8 g (12 mmoles, 46,5%) de 1-diacetilamino-5-acetilamino-1,2,4-triazol **8** que fue recogido por filtración a vacío.

P.f. = 258°-60°C (diclorometano)

IR (KBr) = 3300, 3200, 3100, 3020, 1750, 1710.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz) = 2,15 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 8 (s, 1H).

Análisis Elemental:

Calculado para C₈H₁₁N₅O₃ 42,67% C 4,92% H 31,10% N

Encontrado 42,82% C 5,01% H 30,85% N

VI.1.3.- SINTESIS DE N-NITRO-3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL 9

A una mezcla de 2,5 ml de ácido nítrico fumante y 5,6 ml de anhídrido acético, sometida a agitación mecánica a -20°C, se adicionó en pequeñas porciones y muy lentamente, 1 g (10 mmoles) de 3-amino-1,2,4-triazol. Terminada la adición la mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 1 h, y pasado ese tiempo se vertió sobre hielo, precipitando 0,231 g (1,8 mmoles, 17,7%) de un sólido amarillo que se recogió por filtración a vacío.

P.f. = >300°C

IR (KBr) = 3160, 1640, 1505, 1340, 1320, 1305, 1260, 1120, 1010, 990, 865, 820, 770, 740.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz, ppm) = 10,00 (s, 1H), 3,55 (s ancho, 2H).

RMN de ¹³C (DMSO-d₆, 60 MHz, ppm) = 143,2 (C₃, ¹J = 233,4), 163,1 (C₅, ³J = 14,1).

VI.1.4.- SINTESIS DE N-NITROPIRAZOL 10

Ha sido sintetizado por el método descrito por Hüttel y Büchele (49).

VI.1.5.-

REACCION DE REDUCCION DE N-NITROPIRAZOL

5 g (44 mmoles) del producto disueltos en 150 ml de éter etílico anh., se adicionaron lentamente a una suspensión de 6,7 g (176 mmoles) de tetrahidruro de litio y aluminio en 150 ml de éter etílico anh. enfriada exteriormente con un baño de hielo/sal. Terminada la adición la solución se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El exceso de tetrahidruro de litio y aluminio se destruyó con la adición gota a gota de una solución saturada de sulfato sódico evitando que la temperatura se eleve enfriando con un baño de hielo/sal. Las sales obtenidas fueron filtradas y la fase orgánica lavada con una solución saturada de cloruro sódico. La solución etérea fue secada con SO_4Na_2 anh. y evaporada a vacío.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de alúmina, utilizando cloroformo como eluyente obteniendo 1,2 g (14,5 mmoles, 32,7%) de 1-aminopirazol 11 (7).
RMN ^1H (CDCl_3 , ppm) = 7,3 (d, 2H), 6,05 (t, 1H), 5,7 (m, 2H, desaparece con la adición de D_2O)
Masas (m/z) = 83(100), 68(33), 54(50), 39(17).

VI.1.6.-

REACCION DE REDUCCION DE N-NITRO-3-AMINO-1,2,4-TRIAZOL

2 g (15,5 mmoles) del producto disueltos en 90 ml de tetrahydrofurano anh. se adicionaron gota a gota sobre una suspensión de 2,36 g (62 mmoles) de tetrahidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahydrofurano anh. con agitación y enfriamiento externo con un baño de hielo/sal. La reacción se mantuvo durante 5 h entre 5-10°C, y pasado ese tiempo se destruyó el exceso de tetrahidruro de litio y aluminio con la adición de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. La solución acuosa fue extraída en continuo con acetato de etilo y la fase orgánica concentrada a vacío, obteniendo 0,26 g de una mezcla de triazol y 3-amino-1,2,4-triazol.

VI.2.-

N-AMINOAZOLES

El 4-amino-1,2,4-triazol empleado era de origen comercial. El 4-amino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol se sintetizó por el método descrito por Wade y col. (70). Todos los demás N-aminoazoles que han sido empleados, se han obtenido por los métodos descritos en la literatura: 1-amino-1,2,4-triazol (32); 1-amino-, 1-amino-3-metil-, 1-amino-5-metil-, y 1-amino-3,5-dimetilpirazol (7); 1-amino- y 2-aminoindazol (3).

VI.3.-

SINTESIS DE N-AZOLIL-AMIDAS

VI.3.1.-

SINTESIS DE N-(1-PIRAZOLIL)FORMAMIDA 49

A una disolución de 1,9 g (23 mmoles) de 1-aminopirazol en 38 ml de éter isopropílico anh., se adicionaron 2,2 ml (57 mmoles) de ácido fórmico al 98% y se mantuvo a reflujo con agitación magnética utilizando un Dean Stark, hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se dejó enfriar y en el medio de reacción precipitaron 1,8 g (16 mmoles, 70,8%) de N-(1-pirazolil)formamida.

P.f. = 100°-2°C (éter etílico)

IR (KBr) = 3380, 3140, 3120, 2900, 1800, 1700, 1535, 1510, 1450, 1400, 1380, 1330, 1290, 1210, 1150, 1080, 1055, 970, 910, 880.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_4H_6N_3O$	43,24% C	4,53% H	37,82% N
Encontrado	42,98% C	4,78% H	37,83% N

VI.3.2.-

SINTESIS DE N-METIL-N-(1-PIRAZOLIL)FORMAMIDA 64

A una disolución de 0,3 g (3 mmoles) de 1-metilaminopirazol, en 20 ml de éter isopropílico anh. se adicionaron 0,24 ml (6 mmoles) de ácido fórmico al 98%, y se mantuvo a reflujo con agitación magnética, utilizando un Dean Stark hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo 8:2. Se obtuvieron 0,2 g (1,6 mmoles, 51,7%) de N-metil-N-(1-pirazolil)formamida.

IR (NaCl, película) = 3120, 2930, 2880, 1700, 1520, 1480, 1450, 1400, 1350, 1330, 1270, 1200, 1140, 1080, 1040, 975, 940, 910, 890, 840, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_5H_7N_3O$	48,00% C	5,64% H	33,58% N
Encontrado	47,70% C	5,49% H	33,79% N

VI.3.3.- SINTESIS DE N-BENCIL-N-(1-PIRAZOLIL)FORMAMIDA 65

A una disolución de 2 g (11,5 mmoles) de 1-bencilaminopirazol, en 20 ml de éter isopropílico anh., se adicionaron 0,8 ml (20 mmoles) de ácido fórmico al 98%, y se mantuvo a reflujo con agitación magnética, utilizando un Dean Stark, hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo 2:1. Se obtuvieron 1,53 g (7,6 mmoles, 65,8%) de N-bencil-N-(1-pirazolil)formamida.

IR (NaCl, película) = 3120, 3060, 3030, 2930, 2880, 1700, 1520, 1500, 1450, 1390, 1360, 1320, 1270, 1200, 1100, 1080, 1060, 1050, 950, 910, 740, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3O$	65,66% C	5,51% H	20,88% N
Encontrado	65,33% C	5,59% H	20,58% N

VI.3.4.- SINTESIS DE N-(4-1,2,4-TRIAZOLIL)FORMAMIDA 63

A una suspensión de 4,2 g (50 mmoles) de 4-amino-1,2,4-triazol en 76 ml de éter isopropílico anh., se adicionaron 4 ml (100 mmoles) de ácido fórmico al 98% y se mantuvo a reflujo con agitación magnética, utilizando un Dean Stark, hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción fue evaporada a vacío y el producto obtenido se cristalizó en una mezcla de tetrahidrofurano/etanol, obteniendo 4,2 g (37 mmoles, 75,0%) de N-(4-1,2,4-triazolil)formamida.

P.f. = 115°-7°C (THF/etanol) [lit. 117°C (87)]

IR (KBr) = 3360, 3120, 3090, 1690, 1540, 1500, 1460, 1450, 1380, 1360, 1310, 1200, 1105, 1050, 950, 940, 860, 835.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_3H_4N_4O$	32,15% C	3,59% H	49,98% N
Encontrado	32,07% C	3,57% H	49,75% N

VI.3.5.-

SINTESIS DE N-(1-INDAZOLIL)FORMAMIDA 52

A una disolución de 1,3 g (10 mmoles) de 1-aminoindazol, en 50 ml de éter isopropílico anh. se adicionaron 0,77 ml (20 mmoles) de ácido fórmico al 98%, y se mantuvo a reflujo con agitación magnética, utilizando un Dean Stark hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano 55:45. Se obtuvieron 1,26 g (7,8 mmoles, 80,1%) de N-(1-indazolil)formamida que se purificó cristalizando en una mezcla de éter etílico/acetato de etilo.

P.f. = 126°-7°C (éter etílico/acetato de etilo)

IR (KBr) = 3180, 3060, 2980, 2920, 1700, 1680, 1620, 1520, 1500, 1460, 1420, 1390, 1380, 1360, 1305, 1290, 1215, 1200, 1130, 1110, 1050, 1000, 910, 880, 850, 840, 750, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₈ H ₇ N ₃ O	59,62% C	4,38% H	26,07% N
Encontrado	59,54% C	4,12% H	26,31% N

VI.3.6.-

SINTESIS DE N-(2-INDAZOLIL)FORMAMIDA 66

A una disolución de 0,93 g (7 mmoles) de 2-aminoindazol, en 50 ml de éter isopropílico anh. se adicionaron 0,8 ml (21 mmoles) de ácido fórmico al 98%, y se mantuvo a reflujo con agitación magnética, utilizando un Dean-Stark hasta que cesó la destilación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de cloroformo/etanol 9:1. Se obtuvieron 0,45 g (2,7 mmoles, 40,0%) de N-(2-indazolil)formamida.

P.f. = 119°-20°C (éter etílico/acetato de etilo)

IR (KBr) = 3150, 3120, 3060, 2900, 1710, 1700, 1630, 1550, 1520, 1420, 1390, 1360, 1325, 1295, 1240, 1200, 1150, 1110, 1010, 980, 920, 880, 800, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₈ H ₇ N ₃ O	59,62% C	4,38% H	26,07% N
Encontrado	59,89% C	4,39% H	25,90% N

VI.4.- SINTESIS DE ALQUILIDENAMINOAZOLES

VI.4.1.- SINTESIS DE 1-ETILIDENAMINOPIRAZOL 53

1,9 g (23 mmoles) de 1-aminopirazol en presencia de tamiz molecular de 3 Å, se enfriaron con un baño de hielo, y sobre ello se adicionaron 1,6 ml (28 mmoles) de acetaldehído recientemente destilado, dejando la mezcla reaccionar con agitación en un matraz tapado durante 3 h. El exceso de acetaldehído fue evaporado a vacío, evitando el calentamiento dada la volatilidad de la imina. El producto fue purificado por cromatografía en columna de alúmina utilizando diclorometano como eluyente. Se obtuvieron 2,03 g (18,6 mmoles, 81,4%) de 1-etilidenaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3130, 2920, 2860, 1640, 1510, 1430, 1400, 1340, 1300, 1245, 1230, 1200, 1080, 1040, 940, 910, 890, 750.

VI.4.2.- SINTESIS DE 1-CICLOHEXILIDENAMINOPIRAZOL 54

1,68 g (20 mmoles) del 1-aminopirazol y 2,5 ml (24 mmoles) de ciclohexanona, se disolvieron en 100 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 18 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina empleando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron 2,2 g (13 mmoles, 66,7%) de 1-ciclohexilidenaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3260, 3120, 2940, 2860, 1640, 1505, 1450, 1430, 1400, 1350, 1315, 1250, 1230, 1200, 1130, 1080, 1040, 990, 960, 880, 740.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₉ H ₁₃ N ₃	66,23% C	8,03% H	25,74% N
Encontrado	65,88% C	8,00% H	25,98% N

VI.4.3.- SINTESIS DE 1-BENCILIDENAMINOPIRAZOL 55

3,7 g (45 mmoles) de 1-aminopirazol y 4,75 ml (46 mmoles) de benzaldehído, se disolvieron en 40 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se

mantuvo durante 5 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 6,36 g (37 mmoles, 83,4%) de 1-bencilidenaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3140, 3060, 3030, 1610, 1580, 1510, 1450, 1390, 1350, 1305, 1245, 1215, 1195, 1075, 1040, 960, 915, 880, 750, 690.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{10}H_8N_2$ 70,16% C 5,29% H 24,54% N

Encontrado 69,87% C 5,27% H 24,25% N

VI.4.4.- SINTESIS DE 1-p-FLUOROBENCILIDENAMINOPIRAZOL 56

2,65 g (32 mmoles) de 1-aminopirazol y 4,2 ml (32 mmoles) de p-flúorobenzaldehído, se disolvieron en 100 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 2 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La solución se concentró a vacío, y el producto precipitó por tratamiento del residuo con éter de petróleo. Se obtuvieron 4,28 g (22,6 mmoles, 70,9%) de 1 p-flúorobencilidenaminopirazol.

P.f. = 50°-1°C (n-pentano)

IR (KBr) = 3150, 3070, 1605, 1590, 1510, 1545, 1405, 1390, 1350, 1300, 1240, 1220, 1190, 1150, 1100, 1090, 1035, 950, 835, 805, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{10}H_8N_2F$ 63,49% C 4,26% H 22,21% N

Encontrado 63,19% C 4,19% H 22,33% N

VI.4.5.- SINTESIS DE 1-BENCILIDENAMINO-3,5-DIMETILPIRAZOL 31

0,38 g (3,4 mmoles) de 1-amino-3,5-dimetilpirazol y 0,5 ml (4,9 mmoles) del aldehído, se disolvieron en 25 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se

mantuvo durante 18 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de n-hexano/acetato de etilo 10:1. Se obtuvieron 0,48 g (2,4 mmoles, 70,5%) de 1-bencilidenamino-3,5-dimetilpirazol.

IR (NaCl, película) = 3060, 3030, 2920, 2860, 1770, 1460, 1450, 1420, 1395, 1380, 1330, 1315, 1250, 1120, 1080, 1025, 965, 760, 690.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{12}H_{13}N_3$	72,34% C 6,58% H 21,09% N
Encontrado	72,85% C 6,86% H 20,96% N

VI.4.6.- SINTESIS DE 1-BENCILIDENAMINO-3-METILPIRAZOL Y

1-BENCILIDENAMINO-5-METILPIRAZOL

1,04 g (10 mmoles) de una mezcla 1:1 de 1-amino-3-metilpirazol y 1-amino-5-metilpirazol y 1,1 ml (10 mmoles) de benzaldehído, se disolvieron en 50 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 15 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío obteniendo 1,98 g (10 mmoles, 99%) de la mezcla de los isómeros 1-benciliden-3-metil y 1-benciliden-5-metilpirazoles, que fueron separados por cromatografía en sucesivas columnas de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de n-hexano/acetato de etilo 100:1. El primer isómero en eluir fue el 1-bencilidenamino-3-metilpirazol, del que se obtuvieron 0,46 g (23%), seguido del isómero 1-bencilidenamino-5-metilpirazol del que se obtuvieron en 0,56 g (28,2%).

1-bencilidenamino-3-metilpirazol 57

P.f. = 57°-9°C (n-hexano/acetato de etilo)

IR (KBr) = 3120, 2020, 2980, 2920, 1600, 1510, 1440, 1420, 1360, 1330, 1240, 1220, 1180, 1120, 1040, 980, 960, 740.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3$	71,33% C 5,98% H 22,68% N
Encontrado	71,32% C 5,93% H 22,85% N

1-bencilidenamino-5-metilpirazol 58

IR (NaCl, película) = 3060, 3020, 2920, 1620, 1560, 1530, 1450, 1400, 1380, 1340, 1325, 1240, 1230, 1200, 1120, 1075, 1040, 985, 960, 920, 875, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{11}H_{11}N_3$	71,33% C	5,98% H	22,68% N
Encontrado	70,86% C	5,87% H	22,75% N

VI.4.7.- SINTESIS DE 4-ETILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOL 59 (56)

2 g (23,8 mmoles) de 4-amino-1,2,4-triazol y 4,2 ml (74 mmoles) de acetaldehido, se disolvieron en 50 ml de tolueno anh. y la mezcla se mantuvo durante 10 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina utilizando cloroformo como eluyente. Se obtuvo 1 g (9 mmoles, 38,2 %) de 4-etilidenamino-1,2,4-triazol.

RMN 1H ($CDCl_3$, 60 MHz, ppm) = 8,7 (s, 2H), 8,4 (q, 1H), 2,15 (d, 3H).

VI.4.8.- SINTESIS DE 4-CICLOHEXILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOL 60 (56)

2 g (23,8 mmoles) de 4-amino-1,2,4-triazol y 2,5 ml (23,8 mmoles) de ciclohexanona, se disolvieron en 50 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 4 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con éter etílico precipitando 2,8 g de 4-ciclohexilidenamino-1,2,4-triazol (17 mmoles, 71,7%).

P.f. = 78°-80°C (éter etílico/tetrahidrofurano)

IR (KBr) = 3120, 3100, 2920, 2850, 1630, 1495, 1450, 1430, 1360, 1350, 1320, 1275, 1250, 1225, 1170, 1050, 990, 970, 940, 920, 860.

RMN 1H ($CDCl_3$, 60 MHz, ppm) = 8,2 (s, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H), 1,7 (m, 6H).

VI.4.9.- SINTESIS DE 1-BENCILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOL 39 (16)

1,47 g (17,5 mmoles) de 1-amino-1,2,4-triazol y 2,25 ml (21,9 mmoles) de benzaldehido, se disolvieron en 50 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 18 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo fue tratado con n-hexano, obteniendo 1,61 g (9,3 mmoles, 58,5%) de 1-bencilidenamino-1,2,4-triazol.

P.f. = 73°-5°C (n-hexano) [lit. 76°-8°C (16)]

IR (KBr) = 3130, 1640, 1605, 1580, 1500, 1450, 1400, 1360, 1330, 1320, 1280, 1275, 1220, 1190, 1170, 1130, 1080, 995, 975, 950, 880, 760.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₉ H ₈ N ₄	62,78% C	4,68% H	32,54% N
Encontrado	63,00% C	4,64% H	32,51% N

VI.4.10.- SINTESIS DE 4-BENCILIDENAMINO-1,2,4-TRIAZOL 41 (88)

2,1 g (25 mmoles) de 4-amino-1,2,4-triazol y 2,6 ml (26 mmoles) de benzaldehido, se disolvieron en 50 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 18h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se dejó enfriar, precipitando 4,1 g (24 mmoles, 96,0%) del producto.

P.f. = 168°-70°C (tolueno) [lit. 169-70°C (88)]

IR (KBr) = 3090, 1600, 1580, 1490, 1465, 1450, 1400, 1310, 1290, 1215, 1160, 1055, 980, 940, 850, 750.

VI.4.11.- SINTESIS DE 4-BENCILIDENAMINO-3,5-DIMETIL-1,2,4-TRIAZOL 61 (89)

3 g (26,8 mmoles) de 4-amino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol y 3 ml (29 mmoles) de benzaldehido, se disolvieron en 100 ml de tolueno anh., se adicionaron 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y se mantuvo durante 15 h a reflujo, empleando un Dean-Stark para conseguir la separación azeotrópica del agua.

La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se trató con éter etílico cristalizando 4,8 g (24 mmoles, 89,6%) de producto.

P.f. = 111°-3°C (éter etílico/tetrahidrofurano)

IR (KBr) = 3050, 3000, 2960, 2920, 1650, 1600, 1570, 1560, 1520, 1450, 1410, 1380, 1370, 1350, 1330, 1300, 1150, 1070, 1035, 990, 980, 970, 875, 770, 740.

VI.5.- SINTESIS DE ALQUILAMINOAZOLES

VI.5.1.- REDUCCION DE LAS N-AZOLILFORMAMIDAS

VI.5.1.1.- SINTESIS DE 1-METILAMINOPIRAZOL 13

4,3 g (38 mmoles) de N-(1-pirazolil)formamida disueltos en 550 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 14,7 g (387 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter etílico anh., enfriando externamente con un baño de hielo. La mezcla se dejó agitando durante 5 h a temperatura ambiente.

El exceso de hidruro de litio y aluminio se destruyó con una solución saturada de cloruro sódico que se adicionó gota a gota, evitando que la temperatura se elevase con un baño de hielo.

Las sales formadas se filtraron y lavaron con diclorometano, los líquidos filtrados se decantaron, la solución orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y concentró a vacío. El producto obtenido fue purificado por destilación a vacío empleando una columna de fraccionamiento. Se obtuvieron 2,52 g (25,9 mmoles, 67,1%) de N-metilaminopirazol.

P.eb. = 57°C, 14mm Hg

IR (NaCl, película) = 3240, 3110, 2960, 1510, 1470, 1445, 1395, 1315, 1200, 1170, 1085, 1040, 1015, 960, 740.

VI.5.1.2.- SINTESIS DE 1-METILAMINOINDAZOL 47

0,45 g (2,8 mmoles) de N-(1-indazolil)formamida disueltos en 100 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 1 g (26 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de éter etílico anh., enfriando externamente con un baño de hielo. La mezcla se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente.

El exceso de hidruro de litio y aluminio se destruyó con una solución saturada de cloruro sódico, que se adicionó gota a gota evitando que la temperatura se elevase con un baño de hielo.

Las sales formadas se filtraron y lavaron con éter etílico, los líquidos filtrados se decantaron, y la solución orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y concentró a vacío. El producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, empleando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 0,28 g (1,9 mmoles, 68,9%) de N-metilaminoindazol.

P. Eb. = 57°C, 14mm Hg

IR (NaCl, película) = 3270, 3070, 3000, 2960, 2940, 2900, 1625, 1515, 1465, 1450, 1410, 1380, 1365, 1315, 1200, 1150, 1120, 1060, 1010, 910, 830, 770.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_8H_8N_2$	65,29% C	6,16% H	28,55% N
Encontrado	64,83% C	6,23% H	28,28% N

VI.5.2.- REDUCCION DE LOS N-ALQUILIDENAMINOAZOLES

VI.5.2.1.- SINTESIS DE 1-ETILAMINOPIRAZOL 15

2 g (18 mmoles) de 1-etilidenaminopirazol disueltos en 90 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 1 g (26,3 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter etílico anh., y la mezcla se mantuvo agitando durante 30'. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío.

El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente éter etílico. Se obtuvieron 1,57 g (14 mmoles, 75,9%) de 1-etilaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3120, 3000, 2920, 2850, 1640, 1510, 1435, 1400, 1340, 1300, 1245, 1230, 1200, 1080, 1040, 970, 940, 910, 890, 750.

VI.5.2.2.-

SINTESIS DE 1-CICLOHEXILAMINOPIRAZOL 17

1,62 g (10 mmoles) de 1-ciclohexilidenaminopirazol disueltos en 50 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 0,62 g (16 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron agitando durante 30'. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío.

El residuo fue purificado por cromatografía en columna de alúmina, empleando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron 1,37 g (8,3 mmoles, 83,5%) de 1-ciclohexilaminopirazol.

P.f. = 27°-9°C

IR (NaCl, película) = 3220, 3100, 3060, 2930, 2850, 1505, 1450, 1395, 1365, 1320, 1260, 1240, 1200, 1085, 1070, 1040, 965, 740.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_9H_{16}N_3$	65,42% C	9,15% H	25,43% N
Encontrado	64,99% C	9,11% H	25,08% N

VI.5.2.3.-

SINTESIS DE 1-BENCILAMINOPIRAZOL 19

6,9 g (40 mmoles) de 1-bencilidenaminopirazol disueltos en 400 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada a reflujo de 2,45 g (65 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 40 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron a reflujo durante 30'.

El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron 5,7 g (33 mmoles, 81,6%) de 1-bencilaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3240, 3060, 3040, 2920, 2860, 1500, 1460, 1400, 1350, 1315, 1210, 1200, 1085, 1045, 980, 965, 900, 750, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{10}H_{11}N_3$	69,34% C	6,40% H	24,25% N
Encontrado	69,33% C	6,71% H	24,15% N

VI.5.2.4.- SINTESIS DE 1-p-FLUOROBENCILAMINOPIRAZOL 22

3,5 g (18,5 mmoles) de 1-p-flúorobencilidenaminopirazol disueltos en 180 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada a reflujo de 1,1 g (28 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 18 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron a reflujo durante 30'. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de alúmina, silicagel, empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron 2,5 g (13 mmoles, 70,7%) de 1-p-flúorobencilaminopirazol.

IR (NaCl, película) = 3240, 3140, 3060, 2920, 2860, 1700, 1610, 1510, 1400, 1350, 1320, 1300, 1225, 1200, 1160, 1100, 1090, 1050, 1020, 970, 825, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{10}H_{10}N_3F$	62,82% C	5,27% H	21,98% N
Encontrado	62,79% C	5,30% H	21,96% N

VI.5.2.5.- SINTESIS DE 1-BENCILAMINO-3,5-DIMETILPIRAZOL 26

2,77 g (14 mmoles) de 1-bencilidenamino-3,5-dimetilpirazol disueltos en 140 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada a reflujo de 0,85 g (22 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 14 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron a reflujo durante 30'. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de alúmina, empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 7:3.

IR (NaCl, película) = 3220, 3040, 2930, 2860, 1700, 1570, 1500, 1460, 1420, 1380, 1360, 1335, 1225, 1080, 1025, 900, 775, 750, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{12}H_{16}N_3$	71,61% C 7,51% H 20,88% N
Encontrado	71,94% C 7,63% H 20,48% N

VI.5.2.6.- SINTESIS DE 1-BENCILAMINO-3-METILPIRAZOL 34

0,46 g (2,5 mmoles) de 1-bencilidenamino-3-metilpirazol disueltos en 25 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada a reflujo de 0,15 g (3,9 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 2,5 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron a reflujo durante 30'. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 2:1. Se obtuvieron 0,32 g (1,7 mmoles, 69,5%) de 1-bencilamino-3-metilpirazol.

P.f. = 35°-7°C

IR (NaCl, película) = 3220, 3060, 3025, 2920, 2860, 1600, 1520, 1500, 1450, 1400, 1350, 1230, 1210, 1080, 1045, 1005, 890, 750, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{11}H_{13}N_3$	70,56% C 6,99% H 22,44% N
Encontrado	70,27% C 6,98% H 21,99% N

VI.5.2.7.- SINTESIS DE 1-BENCILAMINO-5-METILPIRAZOL 32

0,56 g (3 mmoles) de 1-bencilidenamino-5-metilpirazol disueltos en 30 ml de éter etílico anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada a reflujo de 0,18 g (4,8 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 5 ml de éter etílico anh., y se mantuvieron a reflujo durante 30'.

El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición cuidadosa de una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas y lavadas con éter etílico, los líquidos filtrados fueron decantados y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh.

y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de sílicagel, empleando como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 2:1. Se obtuvieron 0,4 g (2 mmoles, 71,7%) de 1-bencilamino-5-metilpirazol.

IR (NaCl, película) = 3230, 3060, 3030, 2920, 2860, 1610, 1560, 1500, 1450, 1400, 1380, 1360, 1200, 1125, 1080, 1040, 920, 750, 730, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{11}H_{13}N_3$ 70,56% C 6,99% H 22,44% N

Encontrado 70,35% C 7,05% H 21,98% N

VI.5.2.8.- SINTESIS DE 4-CICLOHEXILAMINO-1,2,4-TRIAZOL 45 (56)

5,8 g (35 mmoles) de 4-ciclohexilidenamino-1,2,4-triazol disueltos en 300 ml de tetrahidrofurano anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 2 g (53 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 35 ml de tetrahidrofurano anh., y se dejaron agitando durante 30' a temperatura ambiente. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas, los líquidos filtrados decantados, y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cristalización en acetato de etilo, obteniéndose 2,9 g (17,5 mmoles, 50%) de 4-ciclohexilamino-1,2,4-triazol.

P.f. = 165°-7°C (acetato de etilo) [lit. 169°-71°C (56)]

IR (KBr) = 3200, 3100, 3030, 2995, 2920, 2850, 1560, 1500, 1450, 1380, 1340, 1300, 1220, 1180, 1060, 970, 940, 875.

RMN 1H ($CDCl_3$, 60 MHz, ppm) = 8,2 (s, 2H), 5,9 (s ancho, 1H), 3,2 (m, 1H), 1,0-1,8 (m, 10H)

VI.5.2.9.- SINTESIS DE 4-ETILAMINO-1,2,4-TRIAZOL 46 (56)

1 g (9 mmoles) de 4-etilidenamino-1,2,4-triazol disueltos en 75 ml de tetrahidrofurano anh., fueron adicionados lentamente a una suspensión agitada de 0,56 g (14,7 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 10 ml de tetrahidrofurano anh., y se dejaron agitando durante 30' a temperatura ambiente. El exceso de hidruro de litio y aluminio fue destruido con la adición de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas, los líquidos filtrados decantados, y la fase orgánica secada con sulfato sódico anh. y

concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de alúmina, empleando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron 0,9 g (8 mmoles, 88,4%) de 4-etilamino-1,2,4-triazol.

RMN ¹H (CDCl₃, 60 MHz, ppm) = 8,3 (s, 2H), 6,4 (t, 1H), 3,1 (qd, 1H), 1,1 (t, 3H).

VI.5.2.10.- SINTESIS DE 1-BENCILAMINO-1,2,4-TRIAZOL 38

1,95 g (11 mmoles) de 1-bencilidenamino-1,2,4-triazol y 1,8 g (47 mmoles) de borohidruro sódico disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano, se agitaron a reflujo durante 4 h. La solución se dejó enfriar y el exceso de borohidruro sódico fue destruido por adición de una solución de hidróxido sódico al 5%. Las sales fueron filtradas, el tetrahidrofurano concentrado a vacío y la solución acuosa extraída con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y concentró a vacío, y el residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel con acetato de etilo como eluyente. Se obtuvieron 1,4 g (8 mmoles, 71,0%) de 1-bencilamino-1,2,4-triazol.

P.f. = 66°-8°C

IR (KBr) = 3180, 3105, 3060, 3030, 2920, 2860, 1535, 1505, 1495, 1440, 1395, 1340, 1280, 1245, 1225, 1205, 1135, 1080, 1010, 970, 950, 890, 800, 750, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₉ H ₁₀ N ₄	62,05% C	5,78% H	32,16% N
Encontrado	62,28% C	5,70% H	31,91% N

VI.5.2.11.- SINTESIS DE 4-BENCILAMINO-1,2,4-TRIAZOL 40 (90)

1 g (5,8 mmoles) de 4-bencilidenamino-1,2,4-triazol disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano anh., se adicionaron lentamente a una suspensión de 0,22 g (5,8 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano anh.. La mezcla se dejó refluir durante 30' y el exceso de hidruro de litio y aluminio, fue destruido por la adición de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas, y la solución fue extraída con cloroformo. La fase orgánica fue lavada con una solución saturada de cloruro sódico, secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. Se obtuvieron 0,61 g (3,5 mmoles, 60,3%) de 4-bencilamino-1,2,4-triazol.

P.f. = 110°-2°C (acetato de etilo) [lit. 108°C (90)]

IR (KBr) = 3160, 3080, 3030, 2840, 1605, 1560, 1495, 1450, 1350, 1305, 1250, 1210, 1180, 1150, 1100, 1060, 1030, 1010, 975, 920, 880.

Análisis Elemental:

Calculado para C₉H₁₀N₄ 62,05% C 5,78% H 32,16% N

Encontrado 61,97% C 5,74% H 32,21% N

VI.5.2.12.- SINTESIS DE 4-BENCILAMINO-3,5-DIMETIL-1,2,4-TRIAZOL 62 (13)

1,7 g (8,5 mmoles) de 4-bencilidenamino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol disuelto en 200 ml de tetrahidrofurano anh., se adicionaron lentamente a una suspensión de 0,33 g (8,6 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 35 ml de tetrahidrofurano anh.. La mezcla se dejó refluir durante 30'mi y el exceso de hidruro de litio y aluminio, fue destruido por la adición de acetato de etilo y una solución saturada de cloruro sódico. Las sales formadas fueron filtradas, y la solución fue extraída con cloroformo. La fase orgánica fue lavada con una solución saturada de cloruro sódico, secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. Se obtuvieron 1,4 g (6,9 mmoles, 81,5%) de 4-bencilamino-3,5-dimetil-1,2,4-triazol.

P.f. = 150°-2°C (tetrahidrofurano) [lit. 153°C (13)]

IR (KBr) = 3160, 3100, 3040, 2990, 2840, 1475, 1445, 1425, 1405, 1330, 1240, 1220, 1200, 1150, 1060, 975, 940, 900, 790, 750, 700.

VI.6.- REACTIVIDAD DE N-ALQUILAMINOAZOLES

VI.6.1.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-METILAMINOPIRAZOL

0,5 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,33 g (3 mmoles) de 1-metilaminopirazol y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío, obteniéndose 0,23 g (2 mmoles, 69,7%) de 5-amino-1-metilpirazol 14 (91).

P.f. = 67°-9°C (n-pentano) [lit. 71°-2°C (91)]

IR (KBr) = 3400, 3320, 3200, 2940, 1630, 1560, 1520, 1435, 1400, 1350, 1270, 1210, 1000, 930.

VI.6.2.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-ETILAMINOPIRAZOL

1,36 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 1,04 g (9 mmoles) de 1-etilaminopirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, utilizando una mezcla de éter etílico/etanol 95:5 como eluyente. Se obtuvieron 0,84 g (7,6 mmoles, 80,8%) de 5-amino-1-etilpirazol 16 (92).

P.f. = 45°-7°C

IR (KBr) = 3320, 3210, 2980, 2940, 1630, 1560, 1510, 1450, 1425, 1385, 1360, 1315, 1250, 1220, 1200, 1085, 1025, 925.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₆ H ₉ N ₃	54,03% C	8,16% H	37,80% N
Encontrado	53,97% C	8,20% H	37,91% N

VI.6.3.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-CICLOHEXILAMINOPIRAZOL

1,33 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,84 g (5 mmoles) de 1-ciclohexilaminopirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, utilizando una mezcla de acetato de etilo/n-pentano 1:1 como eluyente. Se obtuvieron 0,78 g (5 mmoles, 92,9%) de 5-amino-1-ciclohexilpirazol 18 (93).

P.f. = 73°-5°C

IR (KBr) = 3400, 3290, 3200, 3160, 2920, 2850, 1730, 1640, 1560, 1500, 1460, 1430, 1350, 1260, 1240, 1220, 1170, 1120, 1050, 930, 900, 865.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_9H_{16}N_3$	65,42% C	9,15% H	25,43% N
Encontrado	65,45% C	9,15% H	25,47% N

VI.6.4.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-BENCILAMINOPIRAZOL

3 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 2 g (11,5 mmoles) de 1-bencilaminopirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La mezcla de productos fue separada por cromatografía en columna de silicagel, utilizando una mezcla de éter etílico/acetato de etilo 1:1 como eluyente.

5-amino-1-bencilpirazol 20 (91)

Rto. = 58,3%

P.f. = 69°-71°C [lit. 79°C (91)]

IR (KBr) = 3430, 3200, 3150, 1635, 1560, 1510, 1500, 1455, 1420, 1240, 1220, 1125, 1045, 940, 930, 730, 700.

bis (5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano 21

Rto. = 27,5%

P.f. = 140°C

IR (KBr) = 3400, 3320, 3180, 3020, 1650, 1610, 1570, 1530, 1520, 1495, 1450, 1420, 1360, 1245, 1200, 1110, 1070, 1030, 1000, 945, 840, 730.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{27}H_{28}N_6$	74,63% C	6,03% H	19,34% N
Encontrado	74,15% C	5,98% H	18,95% N

Masas (m/z) = 435(4,1), 434(13,3), 357(5,1), 263(20,1), 262(100), 261(9,5), 260(39,6), 115(4,5), 92(4,6), 91(57,6), 65(5,3).

VI.6.5.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-p-FLUOROBENCILAMINOPIRAZOL

2,73 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 2 g (10 mmoles) de 1-p-flúorobencilaminopirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La mezcla de productos fue separada por cromatografía en columna de silicagel, utilizando acetato de etilo como eluyente.

5-amino-1-p-flúorobencilpirazol 23

Rto. = 47,1%

IR (NaCl, película) = 3420, 3350, 3300, 3200, 2930, 1630, 1610, 1560, 1510, 1420, 1360, 1300, 1225, 1160, 1135, 1100, 1050, 1020, 930, 820, 750.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{10}H_{10}N_3F$ 62,82% C 5,27% H 21,98% N

Encontrado 62,40% C 5,36% H 21,69% N

bis (5-amino-1-p-flúoro-bencil-4-pirazolil)-p-flúorofenilmetano 24

Rto. = 18,0%

P.f. = 151°-3°C

IR (KBr) = 3430, 3340, 3200, 2940, 2860, 1610, 1575, 1510, 1420, 1360, 1230, 1160, 1120, 1100, 1020, 960, 930, 850, 810.

Análisis Elemental:

Calculado para $C_{27}H_{23}N_6F_3$ 66,39% C 4,75% H 17,20% N

Encontrado 66,71% C 4,74% H 16,83% N

Masas (m/z) = 488(8,6), 393(4,2), 299(16,2), 298(85,0), 297(10,6), 296(47,9), 191(6,8), 133(4,6), 110(8,3), 109(100), 83(8,9).

VI.6.6.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-BENCILAMINO-3,5-DIMETILPIRAZOL

REACCION A 150°C

0,3 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,41 g (2 mmoles) de 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol, y la mezcla se agitó a 140°-50°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La mezcla de productos obtenida fue separada por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente cloroformo.

1-bencil-3,5-dimetilpirazol 27 (94)

Rto. = 36,9%

IR (NaCl, película) = 3030, 2920, 2860, 1550, 1500, 1420, 1380, 1360, 1320, 1270, 1220, 1120, 1080, 1030, 970, 900.

1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol 29

Rto. = 9,5%

IR (NaCl, película) = 3070, 3040, 2930, 2860, 1610, 1550, 1500, 1480, 1460, 1430, 1390, 1360, 1320, 1300, 1290, 1220, 1160, 1120, 1070, 1030, 840, 730, 700.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₁₂ H ₁₃ N ₂ Br	54,36% C	4,94% H	10,56% N
Encontrado	54,15% C	5,13% H	10,48% N

3,5-dimetilpirazol 28

Rto. = 30,6%

REACCION A 140°C

2,6 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 2 g (10 mmoles) de 1-bencilamino-3,5-dimetilpirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La

mezcla de productos obtenida fue separada por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente cloroformo.

1-bencilidenamino-4-bromo-3,5-dimetilpirazol 30

Rto. = 3,6%

P.f. = 32°-5°C

IR (NaCl, película) = 3070, 3030, 2930, 2860, 1560, 1480, 1450, 1390, 1370, 1335, 1315, 1250, 1210, 1180, 1160, 1140, 1070, 1015, 990, 960, 840.

Análisis Elemental:

Calculado para C₁₂H₁₂N₃Br 51,82% C 4,35% H 15,11% N

Encontrado 51,40% C 4,50% H 14,80% N

1-bencilidenamino-3,5-dimetilpirazol 31

Rto. = 4,5%

1-bencil-4-bromo-3,5-dimetilpirazol 29

Rto. = 6,8%

1-bencil-3,5-dimetilpirazol 27 (94)

Rto. = 32,4%

VI.6.7.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-BENCILAMINO-3-METILPIRAZOL

0,5 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,37 g (2 mmoles) de 1-bencilamino-3-metil-pirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La mezcla de productos obtenida fue separada por cromatografía en columna de silicagel, utilizando cloroformo como eluyente.

1-bencil-4-bromo-5-metilpirazol 36

Rto. = 19,2%

P.f. = 49°-51°C

IR (KBr) = 3120, 3090, 3070, 3040, 2930, 2860, 1610, 1540, 1500, 1460, 1440, 1400, 1360, 1320, 1220, 1200, 1180, 1100, 1040, 1030, 935, 870.

Masas (m/z) = 252(11,4), 251(9,1), 250(12,1), 149(33,3), 137(13,6), 129(15,2), 125(15,9), 123(13,6), 113(12,9), 111(25,8), 110(11,4), 109(20,5), 105(10,6), 99(15,2), 98(14,4), 97(31,8), 96(14,4), 95(28,8), 93(12,1), 91(76,5), 89(12,1), 87(12,1), 85(54,5), 84(18,9), 83(62,1), 82(18,9), 81(51,5), 73(39,4), 71(55,3), 70(22,0), 69(100), 57(78,8), 55(55,3).

1-bencil-5-metilpirazol 35 (95)

Rto. = 49,0%

VI.6.8.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-BENCILAMINO-5-METILPIRAZOL

0,56 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,4 g (2 mmoles) de 1-bencilamino-5-metil-pirazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. La mezcla de productos obtenida fue separada por cromatografía en columna de sílicagel, utilizando como eluyente una mezcla de éter etílico/acetato de etilo 1:1.

5-amino-1-bencil-3-metilpirazol 33 (91)

Rto. = 35,4%

IR (NaCl, película) = 3400, 3310, 3180, 2920, 1630, 1560, 1510, 1500, 1450, 1390, 1360, 1250, 1130, 1020.

bis (5-amino-1-bencil-3-metil-4-pirazolil)-fenilmetano 25

Rto. = 39,0%

P.f. = 153°-5°C

IR (KBr) = 3400, 3300, 3200, 2920, 2860, 1630, 1580, 1520, 1500, 1450, 1400, 1360, 1320, 1270, 1140, 1070, 1030, 1000, 955, 900, 840, 800.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₂₉ H ₃₀ N ₈	75,30% C 6,54% H 18,17% N
Encontrado	75,61% C 6,56% H 17,82% N

VI.6.9.- REACCION EN MEDIO ACIDO DE 1-METILAMINOINDAZOL

0,17 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48%, fueron adicionados a 0,17 g (1,2 mmoles) de 1-metilaminoindazol, y la mezcla se agitó a 140°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anh. y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de silicagel, utilizando como eluyente acetato de etilo. Se obtuvieron 0,1 g (0,7 mmoles, 64,3%) de 3-amino-2-metilindazol.

P.f. = 166°-8°C

IR (KBr) = 3410, 3280, 3080, 2920, 2850, 1640, 1620, 1560, 1510, 1430, 1380, 1370, 1345, 1280, 1240, 1225, 1160, 1030, 990, 930, 880, 760.

Análisis Elemental:

Calculado para C ₈ H ₈ N ₃	65,29% C	6,16% H	28,55% N
Encontrado	64,79% C	6,00% H	28,11% N

VII.-CONCLUSIONES

1ª Se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de aminación del 3-amino-1,2,4-triazol, habiendo sido sintetizados por primera vez los compuestos 1,3- y 1,5-diamino-1,2,4-triazol, los cuales han sido analizados espectroscópicamente y calculados sus valores de pK_a .

2ª Se ha puesto a punto la reacción de reducción del N-nitropirazol a N-aminopirazol. Esta transformación es el primer ejemplo de reducción de grupo nitro sobre nitrógeno heterocíclico, a grupo amino.

3ª Se ha estudiado el comportamiento químico del N-aminopirazol en medio ácido y a alta temperatura, observándose una reacción de transposición del grupo amino de la posición 1 a la 3.

4ª Los N-alkilaminopirazoles que presentan un hidrógeno en posición 3, se transponen con ácido bromhídrico a 140°C a 1-alkil-5-aminopirazoles. Dicha reacción ha sido observada en el 1-metilaminopirazol, 1-etilaminopirazol, 1-ciclohexilaminopirazol, 1-bencilaminopirazol, 1-p-flúoro-bencilaminopirazol y 1-bencilamino-5-metilpirazol. Como mecanismo para esta transformación, se propone la apertura del anillo con formación de un intermedio β -cianohidracónico, que evoluciona por un ataque intramolecular a un ciclo de 5-aminopirazol.

5ª Esta reacción de transposición ha sido observada en el 1-metilaminopirazol, en el tratamiento con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, bromhídrico y trifluoroacético, pero no ha sucedido con ácido acético glacial. Temperaturas por encima de 80°C han sido necesarias para dicha transposición.

6ª Los compuestos bis(5-amino-1-bencil-4-pirazolil)-fenilmetano, bis(5-amino-1-p-flúorobencil-4-pirazolil)-1-p-flúorofenilmetano, y bis(5-amino-1-bencil-3-metil-4-pirazolil)-fenilmetano, han sido aislados con importantes rendimientos en las reacciones de transposición de los correspondientes N-bencilamino derivados.

7ª Los compuestos 1-bencilamino-3-metil- y 1-bencilamino-3,5-dimetil-pirazol, que presentan un grupo metilo en posición 3, no sufren dicha reacción de transposición y en su lugar ocurre una reacción de transbencilación intermolecular, obteniéndose N-bencilpirazoles.

8ª Cuando la posición 4 se encontraba sustituida por un átomo de nitrógeno, en ningún caso se observó la formación de un C-aminotriazol. La reacción de transbencilación intermolecular solo fué observada en el caso del 4-bencilamino-1,2,4-triazol. Se ha demostrado un comportamiento alquilante para dicho compuesto similar al del cloruro de bencilo.

9ª El 1-metilaminoindazol se ha comportado en las condiciones empleadas, de manera análoga al pirazol.

10ª Se han calculado los valores de las barreras de rotación de los compuestos N-(1-pirazolil)formamida, N-bencil-N-(1-pirazolil)formamida, N-(1-indazolil)formamida y N-(1,2,4-triazol-4-il)formamida, asignándose los rotámeros mayoritarios en solución a partir de los datos obtenidos por RMN, habiéndose confirmado en la N-(1-pirazolil)formamida su estructura en estado sólido por difracción de Rayos X.

VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1^a J. Mendoza, T. Torres y M. D. Badía; *Monatsh. Chem.*, 119, 1041 (1988).
- 2^a D. J. C. Adams, S. Bradbury, D. C. Horwell, M. Keating, C. W. Rees y R. C. Storr; *Chem. Comm.*, 828 (1971).
- 3^a B. M. Adger, S. Bradbury, M. Keating, C. W. Rees, R. C. Storr y M. T. Williams; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 31 (1975).
- 4^a C. D. Campbell y C. W. Rees; *J. Chem. Soc. C*, 742 (1969).
- 5^a S. Nagai, N. Kato, T. Ueda, N. Oda, y J. Sakakibara; *Heterocycles*, 24, 907 (1986).
- 6^a T. Itoh, K. Nagata, M. Okada, y A. Ohsawa; *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1524 (1990).
- 7^a H. Neuhoeffler, M. Clausen, H. D. Vöter, H. Ohl, C. Krüger y K. Angermund; *Liebigs Ann. Chem.*, 1732 (1985).
- 8^a A. J. Boulton, R. Fruttero, J. D. Kalenga Saka y M. T. Williams; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1249 (1986).
- 9^a A. Ohsawa, H. Arai, H. Ohmishi, T. Itoh, T. Kaihoh, M. Okada y H. Igeta; *J. Org. Chem.*, 50, 5520 (1985).
- 10^a T. Kaihoh, T. Itoh, A. Ohsawa, M. Okada, C. Kawabata y H. Igeta; *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 3952 (1987).
- 11^a E. E. Glover y M. Yorke; *J. Chem. Soc. C*, 3280 (1971).
- 12^a E. E. Glover y K. T. Rowbottom; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 367 (1976).
- 13^a H. G. O. Becker y H. J. Timpe; *J. Prakt. Chem.*, 311, 9 (1969).
- 14^a B. Mester, J. Elguero, R. M. Claramunt, S. Castanys, M. L. Mascaró, A. Osuna, M. J. Vilaplana y P. Molina; *Arch. Pharm.*, 320, 115 (1987).
- 15^a H. Emilsson, K. Luthman y H. Selander; *Eur. J. Med. Chem.*, 21, 235 (1986).
- 16^a G. Laus y W. Klötzer; *Synthesis*, 269 (1989).
- 17^a G. Laus y W. Klötzer; *Synthesis*, 707 (1990).
- 18^a G. Mazzone, F. Bonina, A. M. Panico, M. Amico-Roxas, A. Caruso, G. Blandino y A. Manella; *Il Farmaco Ed. Sc.*, 42, 525 (1986).
- 19^a H. Gehlen y R. Drohla; *Arch. Pharm.*, 303, 709 (1970).

- 20^a E. M. Essassi, J. P. Lavergne, Ph. Viallefont y J. Daunis;
J. Heterocyclic Chem., 12, 661 (1975).
- 21^a R. M. Claramunt, J. M. Fabregá y J. Elguero; J. Heterocyclic Chem., 11, 751 (1974).
- 22^a J. M. Fabregá y R. M. Claramunt; Afinidad XLII, 485 (1985).
- 23^a P. N. Gaponik y V. P. Karavai; Khim. Geterotsikl. Soedin., 12, 1683 (1984).
- 24^a D. R. Sliskovic, M. Siegel y Y. I. Lin; Synthesis, 71 (1986).
- 25^a M. M. Kochhar; J. Heterocyclic Chem., 9, 153 (1972).
- 26^a C. Romano, E. de la Cuesta, C. Avendaño, F. Florencio y J. Sainz-Aparicio;
Tetrahedron, 44, 7185 (1988).
- 27^a A. V. Zeiger y M. M. Joullie; Synth. Commun., 6, 457 (1976).
- 28^a R. Raap; Can. J. Chem., 47, 3677 (1969).
- 29^a A. Gaiter; Gazz. Chim. Ital., 45, 450 (1915).
- 30^a M. Somei y M. Natsume; Tetrahedron Lett., 5, 461 (1974).
- 31^a M. Somei, M. Matsubara, Y. Kanda y M. Natsume; Chem. Pharm. Bull., 26, 2522 (1978).
- 32^a J. Mendoza, M. L. Castellanos, J. P. Fayet, M. C. Vertut y J. Elguero;
J. Chem. Res. (M), 514 (1980).
- 33^a Y. Tamura, J. Minamikawa y M. Ikeda; Synthesis, 1 (1977).
- 34^a M. R. Atkinson y J. B. Polya; J. Chem. Soc., 3319 (1954).
- 35^a J. L. Barascut, R. M. Claramunt y J. Elguero; Bull. Soc. Chim. Fr., 1849 (1973).
- 36^a E. Pedroso; Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central de Barcelona
(1976).
- 37^a R. N. Butler, T. Mc Evoy, E. Alcalde, R. M. Claramunt y J. Elguero;
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2886 (1979).
- 38^a M. Begtrup, J. Elguero, R. Faure, P. Camps, C. Estopá, D. Ilavsky, A. Fuchier, C. Marzin y
J. Mendoza; Magn. Reson. Chem., 26, 134 (1988).
- 39^a K. Schofield, M. R. Grimmett y B. R. T. Keene; "The Azoles" Cambridge Univ. Press, London
y New York (1976).
- 40^a J. Catalán, M. Menendez, J. Laynez, R. M. Claramunt, M. Bruix, J. Mendoza y J. Elguero;
J. Heterocyclic Chem., 22, 997 (1985).
- 41^a H. A. Staab, T. Sampe y C. Krieger; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22, 731 (1983).

- 42^a F. L. Scott y R. N. Butler; *J. Chem. Soc. B*, **919** (1967).
- 43^a R. M. Herbst y J. E. Klingbeil; *J. Org. Chem.*, **23**, 1912 (1958).
- 44^a F. Einberg; *J. Org. Chem.*, **32**, 3687 (1967).
- 45^a N. L. Holy y T. Y. Lin; *J. Liq. Chromat.*, **2**, 687 (1979).
- 46^a M. S. Pevner, T. N. Kulibabina, N. A. Povarova y L. V. Kilina;
Khim. Geterotsikl. Soedin., **8**, 1132 (1979).
- 47^a M. S. Pevner, T. N. Kulibabina, S. L. Ioffe, I. A. Maslina, B. V. Gidasov y V. A. Tartakovskii; *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **4**, 550 (1979).
- 48^a E. Laviron y P. Fournari; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 518 (1966).
- 49^a R. Hüttel y F. Büchele; *Chem. Ber.*, **88**, 1586 (1955).
- 50^a J. March; *Advanced Organic Chemistry 3^a Ed.*, Wiley-Interscience (1985).
- 51^a E. Breitmaier y W. Voelter; *Carbon-13 NMR Spectroscopy, V.C.H. 3^a Ed.* (1987).
- 52^a P. Schiess y H. Stalder; *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1417 (1980).
- 53^a J. Becher, K. Brondum, N. Krake, K. Pluta, O. Simonsen, P. Molina y M. Begtrup;
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 541 (1988).
- 54^a D. Sanz; Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid (1986).
- 55^a A. R. Katritzky y K. S. Laurenzo; *J. Org. Chem.*, **51**, 5039 (1986).
- 56^a A. R. Katritzky y K. S. Laurenzo; *J. Org. Chem.*, **53**, 3978 (1988).
- 57^a J. W. A. M. Janssen y C. L. Habraken; *J. Org. Chem.*, **36**, 3081 (1971).
- 58^a C. L. Habraken y P. Cohen-Fernandes; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 37 (1972).
- 59^a P. Cohen-Fernandes y C. L. Habraken; *J. Org. Chem.*, **36**, 3084 (1971).
- 60^a M. Takahashi, T. Mamiya, H. Hasegawa, T. Nagai y H. Wakita;
J. Heterocyclic Chem., **23**, 1363 (1986).
- 61^a P. Cabildo, R. M. Claramunt y J. Elguero; *Org. Magn., Res.* **22**, 603 (1984).
- 62^a E. González, R. Faure, E. J. Vincent, M. Espada y J. Elguero;
Org. Magn. Res., **12**, 587 (1979).
- 63^a J. Elguero y M. Espada; *An. Quím.*, **75**, 771 (1979).
- 64^a I. I. Grandberg, L. G. Vasina y A. N. Kost; *J. Gen. Chem. U.S.S.R.*, **30**, 3292 (1960).
- 65^a C. Wijnberger y C. L. Habraken; *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 407 (1968).

- 66^a H. Günter; *NMR Spectroscopy*, Ed. John Wiley & Sons, New York.
- 67^a R. M. Claramunt, J. Elguero y R. Garcerán; *Heterocycles*, 23, 2895 (1985).
- 68^a J. Elguero, R. M. Claramunt, R. Garcerán, S. Juliá, L. Avila y J. M. del Mazo;
Magn. Reson. Chem., 25, 260 (1987).
- 69^a W. Werner; *J. Chem. Res. (S)*, 120 (1981).
- 70^a P. C. Wade, B. R. Vogt, T. P. Kissick, L. M. Simpkins, D. M. Palmer y R. C. Millonig;
J. Med. Chem., 25, 331 (1982).
- 71^a M. Bruix, J. Mendoza, R. M. Claramunt y J. Elguero; *Magn. Reson. Chem.*, 23, 367 (1985).
- 72^a A. Ohsawa, T. Kaihoh, T. Itoh, M. Okada, C. Kawabata, K. Yamaguchi y H. Igeta;
Chem. Pharm. Bull., 36, 3838 (1988).
- 73^a M. Bruix, J. Mendoza y J. Elguero; *Tetrahedron*, 43, 4663 (1987).
- 74^a C. López, R. M. Claramunt, D. Sanz, C. Foces Foces, F. H. Cano, R. Faure, E. Cayon y J.
Elguero; *Inorg. Chim. Acta*, 176, 195 (1990).
- 75^a C. L. Habraken y J. A. Moore; *J. Org. Chem.*, 30, 1892 (1965).
- 76^a I. D. Rae; *Aust. J. Chem.*, 19, 409 (1966).
- 77^a C. de Diego; Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid
(1989).
- 78^a M. T. Ramos, C. Avendaño, J. Elguero, M. L. Jimeno, J. Bellanato, F. Florencio y J. Sanz-
Aparicio; *Heterocycles*, 29, 165 (1989)
- 79^a E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon; *Tablas para la elucidación estructural de
compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, 2^a Ed. Alhambra, 2^a Ed.(1985).
- 80^a M. Okí; *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, Ed. VCH (1985).
- 81^a K. I. Dahlqvist y S. Forsén; *J. Phys. Chem.*, 73, 4124 (1969).
- 82^a J. Elguero, A. Fruchier, L. Knutsson, R. Lazaro y J. Sandstrom;
Can. J. Chem., 52, 2744 (1974).
- 83^a J. Elguero, C. Marzin y L. Pappalardo; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1137 (1974).
- 84^a J. Elguero, C. Marzin y M. E. Peek; *Org. Magn. Res.*, 6, 445 (1975).
- 85^a V. Barboiu y V. Petrescu; *Org. Magn. Res.*, 5, 43 (1973).
- 86^a A. Itai, Y. Toriumi, N. Tomioka, H. Kagechika, I. Azumaya y K. Shudo;
Tetrahedron Lett. 30, 6177 (1989).

- 87^a Dictionary of Organic Compounds, Ed. Eyre y Spottiswoode (1965).
- 88^a G. D. Buckley y N. H. Ray.; J. Chem. Soc., 1156 (1949).
- 89^a H. G. O. Becker y H. J. Timpe; Z. Chem., 4, 304 (1964).
- 90^a H. G. O. Becker, H. Böttcher, T. Röthling y H. J. Timpe;
J. Wiss. Z. Tech. Hochsh. Chem. "Carl Schorlemmer" Leuna-Merseburg, 8, 22 (1966).
- 91^a G. Ege y H. Franz; J. Heterocyclic Chem., 19, 1267 (1982).
- 92^a R. J. J. Dorgan, J. Parrick y C. R. Hardy; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 938 (1980).
- 93^a H. Höhn; Z. Chem., 10, 386 (1970).
- 94^a I. I. Grandberg; Khim. Geterotsikl. Soedin., 279 (1965).
- 95^a G. Tarragó, A. Ramdani, J. Elguero y M. Espada; J. Heterocyclic Chem., 17, 137 (1980).