

RECIENTES USOS DEL BENZOTRIAZOL COMO AUXILIAR SINTÉTICO EN LA OBTENCIÓN DE DIVERSOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS

Rodrigo Abonía
Universidad del Valle

Andrea Albornoz
Centro Educativo El Campanario

Emerson Rengifo
Universidad del Valle

Recibido: octubre 6, 2009 Aceptado: noviembre 5, 2009

Resumen

En el presente trabajo se recoge una serie de resultados recientes en los que se evalúa la efectividad del benzotriazol (BtH) como auxiliar en la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos. Se pudo demostrar que su utilidad está estrechamente gobernada por las condiciones experimentales utilizadas, especialmente, por el tipo de catalizador y la presencia o ausencia de un solvente. De este modo, se pudo obtener de manera simple y eficiente una serie de nuevos derivados tetrahidroquinolínicos, hidropirazolopiridínicos y bases de Tröger de la serie pirazólica, difíciles de obtener por otras metodologías.

Palabras clave: Benzotriazol, auxiliar sintético, compuestos heterocíclicos, hidroquinolinas, bases de Tröger, pirazolopiridinas

Abstract

This work involves a series of recent results related with the effectiveness of the benzotriazole (BtH) as an auxiliary in the syntheses of a diversity of heterocyclic systems. It was demonstrated that the utility of the benzotriazole is narrowly governed by the experimental reaction conditions, especially, by the type of catalyst and the presence or absence of solvent. Hence, it was possible to obtain in a simple and efficient way a series of new tetrahydroquinoline, hydropyrazolopyridine derivatives and pyrazolic Tröger's base, difficult to obtain through other methodologies.

Keywords: Benzotriazole, synthetic auxiliary, heterocyclic compounds, hydroquinolines, Tröger's base, pyrazolopyridines.

1 Introducción

Aunque la existencia del benzotriazol (BtH) 1 se conoce desde hace más de 60 años [1], su uso como una nueva auxiliaridad sintética, por las ventajas que ofrece, sólo se reconoció relativamente reciente [2]. Es un sólido estable (pf. 98-99 °C), relativamente económico (500g cuestan US 85), ligeramente soluble en agua (50g por L), pero altamente soluble en soluciones básicas debido a su acidez relativa (pKa = 8.2). Para que un sustituyente sea útil como auxiliar sintético, debe cumplir entre otras, con las siguientes características:

- Se debe dejar introducir a la molécula con relativa facilidad, al comienzo de la secuencia sintética.
- Una vez introducido, debe ser estable frente a las diferentes operaciones sintéticas y si es posible, ejercer una influencia activadora sobre el sitio de unión y/u otras partes de la molécula.
- Debe ser fácilmente removible al final de la secuencia sintética. Esta ventaja se verá incrementada si se puede recuperar y usar nuevamente.

El benzotriazol cumple en alto grado con las anteriores características, por lo que los N-benzotriazolilderivados son compuestos de alta utilidad sintética por las propiedades tanto aceptoras como donoras que posee el benzotriazol. Debido a esto, son numerosos los trabajos publicados referentes a su utilidad como auxiliar sintético en la obtención de un sin número de compuestos orgánicos tales como ésteres, éteres, cetonas, aminas, amidas, alcoholes, etc. [3,4], incluyendo diversos compuestos heterocíclicos como benzimidazoles 1-Ar sustituidos 2 (vía fotólisis de benzotriazolilderivados) [5], tetrahydroquinolinas 4-R sustituidas 3 y hexahidropiridobenzodiazepinas 4 (obtenidas mediante la estrategia química conocida como la metodología del benzotriazol) [6,7].

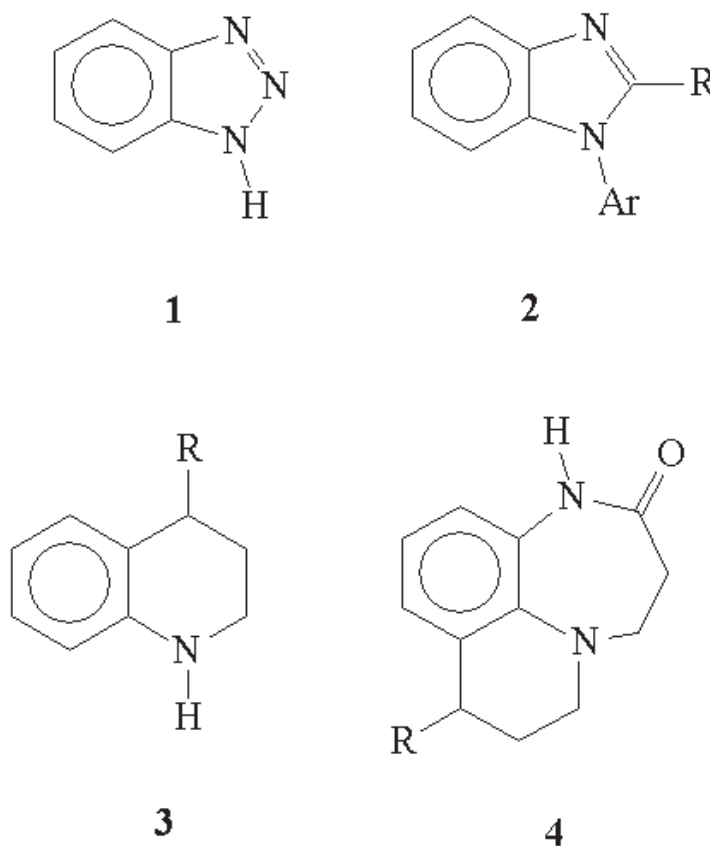


Figura 1. Benzotriazol y diversos compuestos heterocíclicos obtenidos a partir de benzotriazolilderivados.

Tal vez la persona que más conoce sobre la fascinante química del benzotriazol en todo el mundo, es el prof. A. R. Katritzky [8], con una producción de más de 30 artículos por año dedicados a resaltar la utilidad de este compuesto como auxiliar sintético, en la obtención de un sinnúmero de compuestos orgánicos de diversa índole. No obstante, esta amplia producción de escritos basados en la química del benzotriazol, se piensa que aún queda un alto potencial por explotar, especialmente, en la intermediación de este auxiliar en la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos, lo cual nos ha motivado a emprender una serie de investigaciones al respecto, parte de las cuales son resumidas en el presente escrito.

2 Resultados y discusión

2.1 Síntesis de sistemas 1,2,5,6-tetrahidropirroloquinolínicos [9]

La síntesis de sistemas poliheterocíclicos altamente hidrogenados, es una línea en crecimiento debido a que muchos de ellos forman parte de la estructura de compuestos de origen natural o sintético con importantes aplicaciones prácticas. Es el caso de la 1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina 5, conocida comúnmente como Lilolidina (Figura 2) [10], cuya estructura está presente en la Pirroloquilona 6 [11] y en algunos de sus derivados [12,13], los cuales revelaron una potente actividad antifúngica contra ciertos hongos que se desarrollan en los cultivos de arroz. De otro lado, el sistema lilolidínico también se ha encontrado formando parte de la estructura de algunos alcaloides fenantridínicos 7 (7a Assoanina, R, R¹ = OMe, R², R³ = H; 7b Oxoassoanina, R, R¹ = OMe, R² + R³ = O, y 7c Anhidrolicorina, R + R¹ = OCH₂O, R², R³ = H), aislados inicialmente de bulbos *Narcissus pseudonarcissus* y de partes aéreas de *Narcissus assoanus* [14, 15].

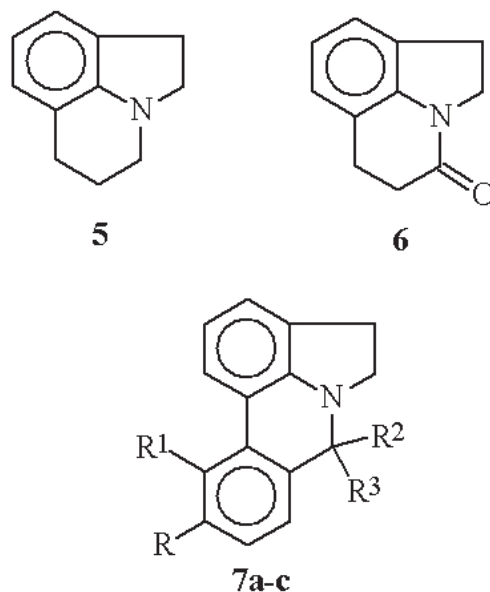
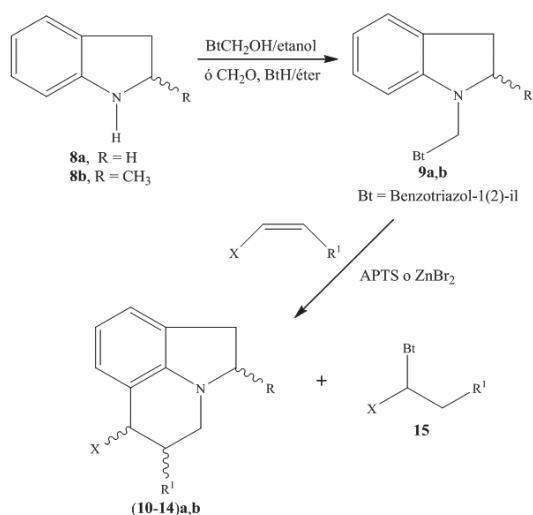


Figura 2. Estructura de la Lilolidina y derivados de la pirroloquinolina.

Por tanto, con el objeto de convalidar la metodología del benzotriazol como una importante herramienta en la síntesis de compuestos heterocíclicos, nos propusimos, en primera instancia, realizar la síntesis de los sistemas tetrahidropirroloquinolínicos (10-14)a,b, dado su potencial interés biológico, por fusión de un anillo hidropiridínico a una molécula de indolina 8 mediante la mencionada metodología.

De acuerdo a resultados previos [6,7], la reacción se llevó a cabo agitando a temperatura ambiente una mezcla del benzotriazolil derivado de la indolina 9a [16] con un exceso (2 eq.) de 1-vinil-2-pirrolidinona en diclorometano y usando bromuro de cinc como catalizador, pero la reacción procedió con pobres resultados. Anteriormente se había usado con éxito estas condiciones en la síntesis de ciertos sistemas heterocíclicos [7], pero en este caso, un sólido amarillo insoluble precipitó casi de inmediato, el cual correspondió al complejo estable 9a.ZnBr₂ [17], por lo que el producto esperado no se obtuvo. En un siguiente experimento, se ensayó la misma reacción en THF, obteniéndose los productos esperados en sólo 15 – 25% de rendimiento, acompañada de una lenta formación del mismo complejo amarillo. Finalmente, se decidió ensayar la misma reacción pero esta vez usando metanol como disolvente y ácido p-toluensulfónico (APTS) como catalizador, formándose el producto esperado 6-(N-2-pirrolidonil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrololo[3,2,1-ij]quinolina 10a en 66% (Esquema 1). Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió extender la reacción a una serie de alquenos activados con los derivados indolínicos 9a y 9b [16], para dar origen a las nuevas pirroloquinolinas tricíclicas y tetracíclicas (10-14)a,b (58-70%), difíciles de obtener por otras metodologías (Figura 3). Todos los compuestos 9a,b y (10-14)a,b fueron completamente caracterizados mediante técnicas espectroscópicas de RMN ¹H, ¹³C (y sus experimentos bidimensionales), análisis elemental, espectrometría de masas y difracción de rayos-X, cuando fue posible aislar el monocristal para su análisis. Exceptuando los compuestos 9a,b, 10a y 16 (sólidos blancos), el resto de los productos fueron aceites de color amarillo-pálido, los cuales se tornaron lentamente oscuros por exposición prolongada al aire y a la luz.

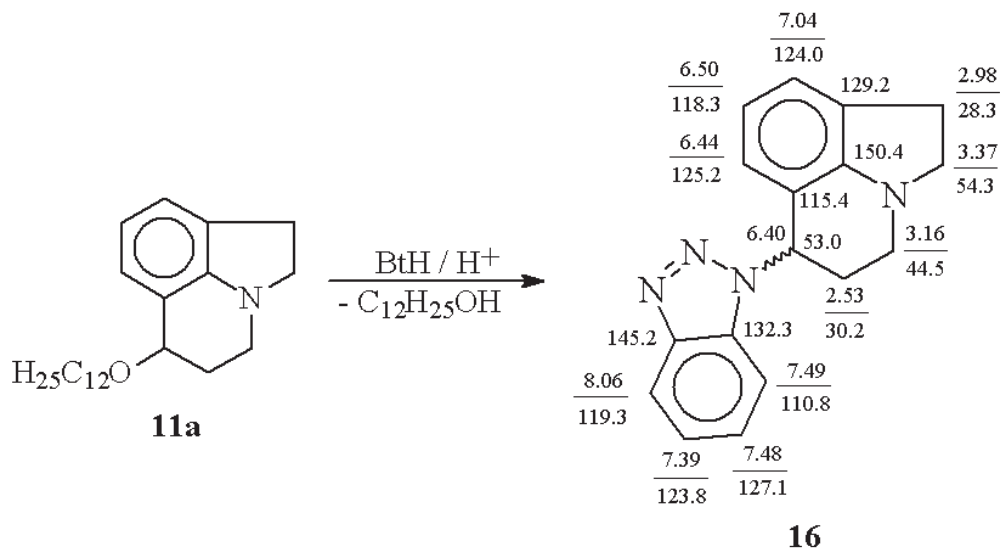
Una característica importante de esta metodología es el requerimiento de un exceso (2 eq.) del alqueno respectivo, con el objeto de atrapar el anión benzotriazolilo liberado en el proceso en forma del subproducto estable tipo 15, como previamente se ha mostrado [7]. Esto fue confirmado cuando se usó un solo equivalente del dodecilvinileter, donde se obtuvo una mezcla de 210 mg (32%) de 11a y 160 mg (29%) del compuesto 16. El mismo experimento con 2 equivalentes del alqueno dio origen al compuesto 11a como único producto.



Esquema 1. Procedimiento general para la obtención de las nuevas pirroloquinolinas (10-14)a,b.

El compuesto 16 fue completamente caracterizado por técnicas analíticas y espectroscópicas y su estructura confirmada por difracción de rayos-X [18]. Se sugiere que este compuesto se formó in situ a partir de 11a por sustitución nucleofílica del benzotriazol (liberado desde 9a) sobre el grupo dodeciloxi (Esquema 2). Este comportamiento del benzotriazol en medio ácido está bien documentado [19-21].

En general, los espectros de RMN- ^1H de los compuestos (10-14)a,b y 16 muestran señales relativamente complicadas en la región de $\delta = 0.80 - 4.15$ ppm debido a los protones alifáticos y a la existencia de mezclas diastereoméricas. Sin embargo, un exhaustivo estudio de RMN, incluyendo DEPT y experimentos bidimensionales (COSY, NOESY y correlaciones ^1H , ^{13}C) permitieron confirmar las estructuras propuestas.



Esquema 2. Formación de la 6-(1-benzotriazolil)-1,2,5,6-tetrahidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina 16 desde el compuesto 11a.

La creación de dos centros estereogénicos en los compuestos (10-12)b explica la formación de dos racematos diastereoméricos (isómeros cis y trans). En todos los tres casos, se obtuvo una mezcla inseparable de los dos posibles racematos. Por las mismas razones, los compuestos 13a y 14a se formaron como mezcla de dos racematos diastereoméricos (cis y trans). En este caso, también se obtuvo una mezcla inseparable del par de diastereómeros (relación 69:31), con el isómero cis ampliamente predominante sobre el trans, lo cual se determinó por RMN- ^1H (integrales y constantes de acoplamiento $J = 0$ y 4.5 Hz para cis y trans, respectivamente) y por RMN- ^{13}C donde se observan señales duplicadas para varios carbonos. Contrariamente, sí fue posible separar la mezcla isomérica 14a (Figura 3) en sus respectivos racematos diastereoméricos puros; en este caso, con el isómero trans 14'a ligeramente predominante sobre el cis 14''a (relación molar 14'a/14''a = 59/41), 65% de rendimiento total, determinada por cromatografía de columna y confirmada por RMN- ^1H ($J_{\text{vecinal}} = 6.2$ Hz para 11a-H en 14'a mayor que $J_{\text{vecinal}} = 3.2$ Hz para el mismo protón en 14''a).

De otro lado, la presencia de tres centros estereogénicos en las moléculas 13b y 14b hacen posible la existencia de cuatro racematos diastereoméricos: trans-trans, trans-cis, cis-trans y cis-cis. Sin embargo, al igual que en los compuestos 13a, se obtuvo una mezcla inseparable de los isómeros 13b, pero fue posible determinar la formación de sus cuatro racematos por la presencia de grupos de 4 señales para diversos carbonos en el espectro de RMN- ^{13}C , aunque fue imposible cuantificar cada uno de ellos. Contrariamente, pero de forma similar a lo sucedido con 14a, fue posible la separación de la mezcla de los cuatro isómeros 14b en dos fracciones. Una de ellas correspondiente a los dos diastereómeros racémicos trans-14'b en 40% de rendimiento y la otra, a los dos diastereómeros racémicos cis-14'b en 35% de rendimiento (75% de rendimiento total). Las estructuras fueron asignadas basados en los espectros de RMN- ^1H tomados por separado. La presencia de los protones 6-H (en los compuestos 10 - 12), 10a-H (en 13) y 11a-H en los compuestos 14 (a $\delta = 4.10$ -5.44 ppm), fue determinante, en algunos casos, para confirmar la presencia de mezclas diastereoméricas y su respectiva cuantificación.

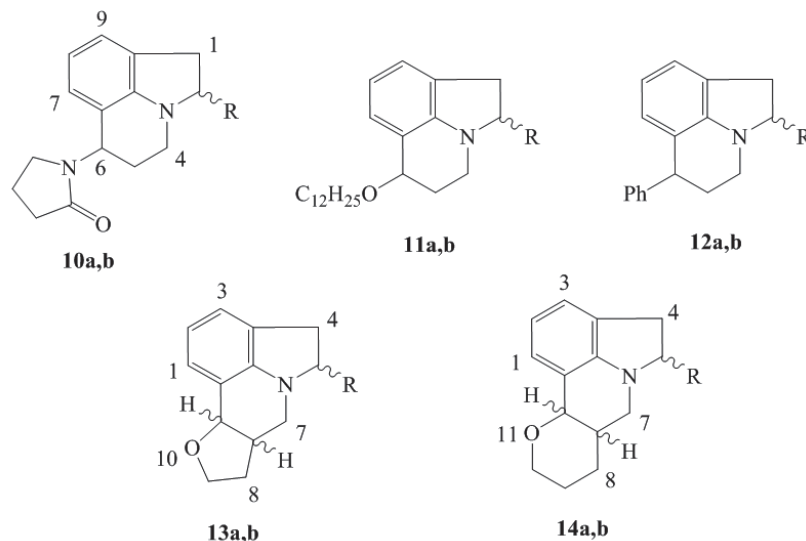
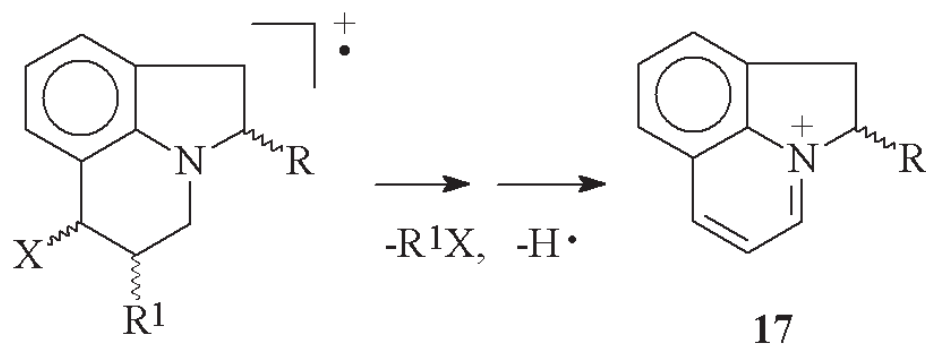


Figura 3. Estructuras de las nuevas pirroloquinolinas obtenidas.

Finalmente, tanto los compuestos tricíclicos como tetracíclicos se caracterizaron por presentar el mismo patrón de fragmentación en los espectros de masas (Esquema 3). Esto se confirmó por la presencia de un pico base común ($m/z = 156$ para (10-14)a y 16 y $m/z = 170$ para (10-14)b), atribuidos al ion estable dihidropirroloquinolinio 17.



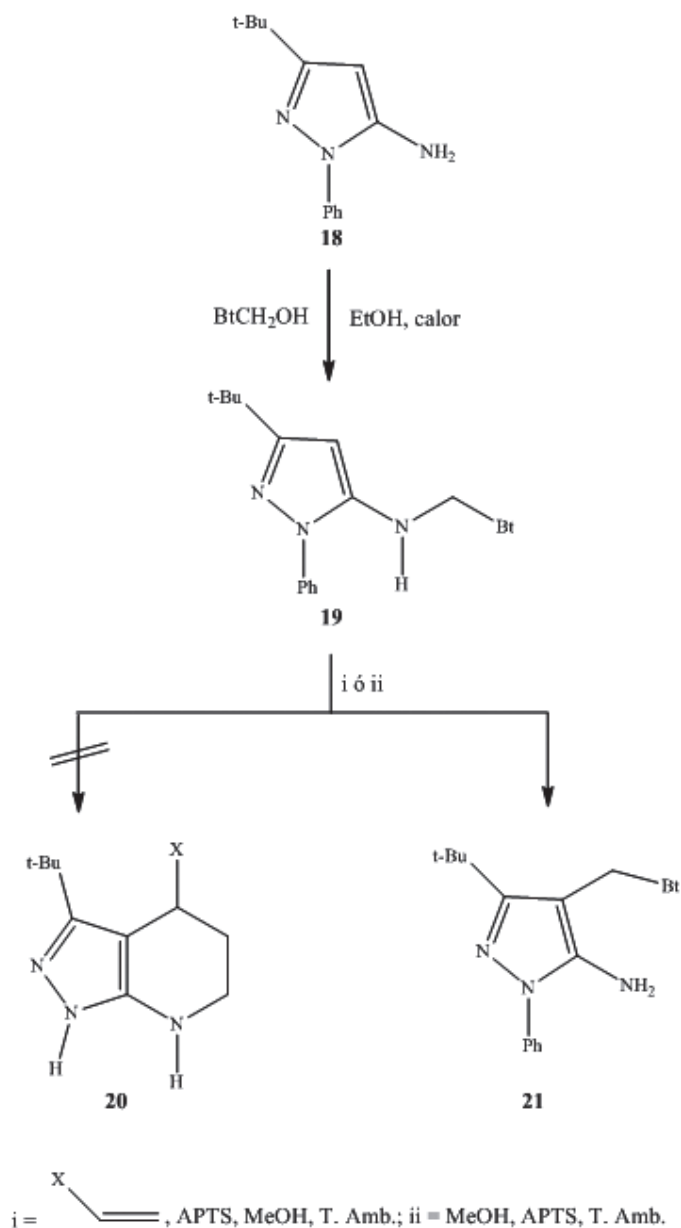
Esquema 3. Patrón de fragmentación de los compuestos (10-14)a,b y 16, en el espectro de masas.

2.2 Proceso de rearrreglo de un benzotriazolil derivado pirazólico ^[22]

En recientes trabajos, nuestro grupo de investigación [23] y otros investigadores [24] han usado exitosamente 5-aminopirazoles como materiales de partida para la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos fusionados. Por ejemplo, se ha reportado la reacción de 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol con chalconas y sales de b-dimetilamino-propiofenonas como métodos versátiles para la síntesis de nuevos derivados pirazolopiridínicos con atractivo interés biológico y farmacológico [25,26].

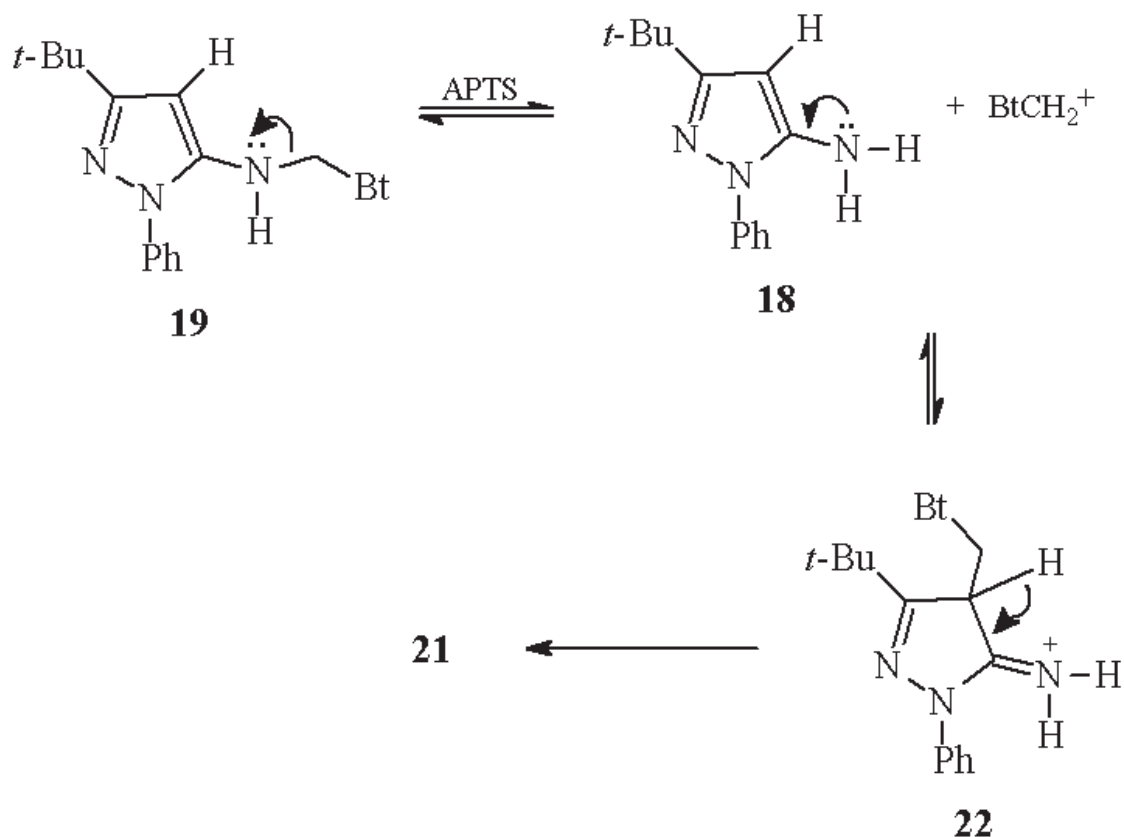
Continuando con nuestro interés por la síntesis de derivados pirazolopiridínicos, nos propusimos sintetizar las tetrahidropirazolopiridinas 20, siguiendo, esta vez, la metodología del benzotriazol. Para ello, el benzotriazolil derivado 19 se debió preparar a partir de la reacción del 5-aminopirazol 18 y 1-hidroximetilbenzotriazol, obteniéndose en forma de sólido blanco en 84% de rendimiento (Esquema 4).

El tratamiento del compuesto 19 con alquenos activados en metanol y APTS como catalizador, sorpresivamente, dio origen al inesperado regioisómero 21, en lugar de los compuestos esperados tipo 20. El mismo producto de isomerización se obtuvo al repetir la reacción en ausencia de los alquenos. Los compuestos 19 y 21 fueron completamente caracterizados por sus datos espectroscópicos (IR, RMN y espectrometría de masas), análisis elemental y por difracción de rayos-X [27,28].



Esquema 4. Intento de síntesis de las tetrahidropirazolopiridinas **20**. Obtención del producto de isomerización **21** a partir del benzotriazolil derivado pirazólico **19**.

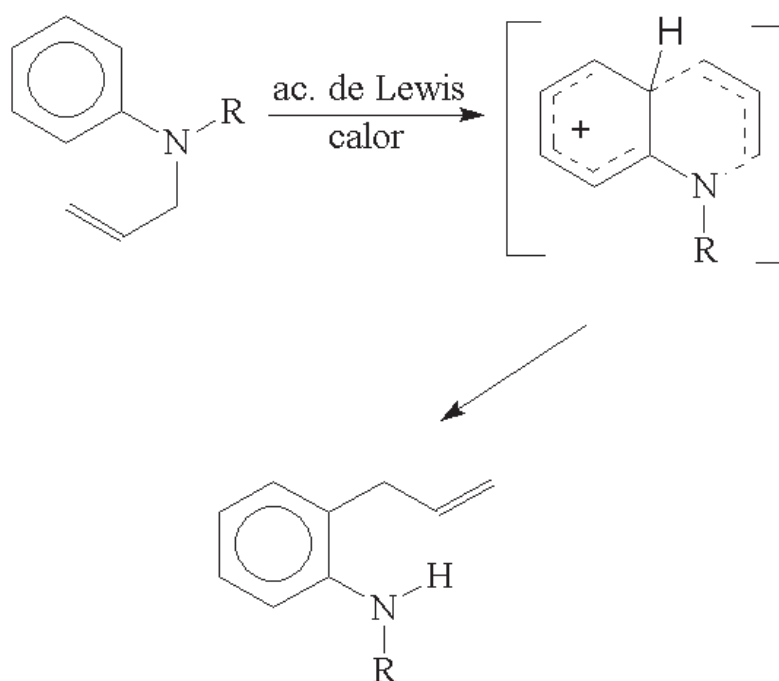
El rearreglo de **19** a **21** puede ser explicado basado principalmente en el mayor carácter nucleofílico del pirazol versus los alquenos, y sobre el carácter de estabilizador catiónico que posee el grupo benzotriazolilo (Bt) [29]. Se propone entonces, que el APTS ayuda a la migración del fragmento BtCH₂⁺ desde la posición 5-NH hasta la posición 4-C a través de la especie catiónica **22**, como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 5. Secuencia mecanística propuesta para la transformación de 19 en 21.

El alto rendimiento en la formación de **21** (90%), indica que no hay reacciones competitivas con los alquenos activados debido a sus menores reactividades frente a la alta nucleofilicidad del C4 pirazólico **18**. Estos resultados indican que en la reacción de **18** con el BtCH_2OH , el compuesto **19** es el producto cinético, mientras que el isómero **21** corresponde al producto termodinámico. Igualmente, se pudo observar que el compuesto **19** se convierte lentamente en **21** aun si se deja en una solución alcohólica neutra. La velocidad de isomerización se incrementa cuando se adicionan cantidades catalíticas de ácido, lo cual está de acuerdo con el mecanismo propuesto en el Esquema 5. Vale la pena mencionar que intentos para ciclar el isómero **21** con alquenos activados, bajo similares condiciones de reacción, fueron infructuosos.

Finalmente, se puede mencionar que un proceso de isomerización de este tipo no ha sido reportado previamente para benzotriazolil derivados de aminas aromáticas, aunque es evidente su estrecha relación con la bien conocida transposición amino-Claisen de N-alilalanilinas [30], (Esquema 6). En ese rearrreglo sigmatrópico, la fuerza impulsora para la migración es la activación de la posición *orto* del anillo aromático por efecto del grupo amino, similar a la activación de C4 en el 5-aminopirazol **18**, que corresponde al sitio donde efectivamente sucede la C-alkilación-transposición.



Esquema 6. Secuencia de migración tipo amino-Claisen de *N*-alil anilinas.

2.3 Formación de una base de Tröger de la serie pirazólica [22]

Aunque la primera base de Tröger **23** fue sintetizada hace más de un siglo por J. Tröger (de ahí su nombre), a partir de la reacción de *p*-toluidina y formaldehído acuoso [31], recientemente el estudio sobre la síntesis y la química de esta fascinante molécula y análogos se ha incrementado debido, principalmente, al potencial práctico que estos compuestos poseen a causa de su rigidez estructural, su concavidad y su quiralidad, aspectos éstos que los hacen muy atractivos para el desarrollo de posibles enzimas sintéticas y sistemas receptores artificiales [32], sistemas quelantes y biomiméticos [33], y para la síntesis de complejos de metales de transición útiles en reacciones catalíticas regio- y estereoselectivas [34]. Por tales razones, se han preparado numerosos derivados de la base de Tröger, con diferentes tipos de sustituyentes con el propósito de incrementar aun más sus aplicaciones potenciales.

Uno de los retos más importantes en este campo, es la síntesis de derivados de bases de Tröger que posean anillos heterocíclicos fusionados al anillo diazocínico de la base, en lugar del típico anillo bencénico. Aunque se han encontrado muchas limitaciones en la síntesis de estas nuevas bases, algunos de estos sistemas se han podido obtener, como es el caso de los compuestos **24** [35], incluyendo las estructuras **25** y **26** (Figura 4), sintetizadas recientemente en nuestro grupo de investigación [36].

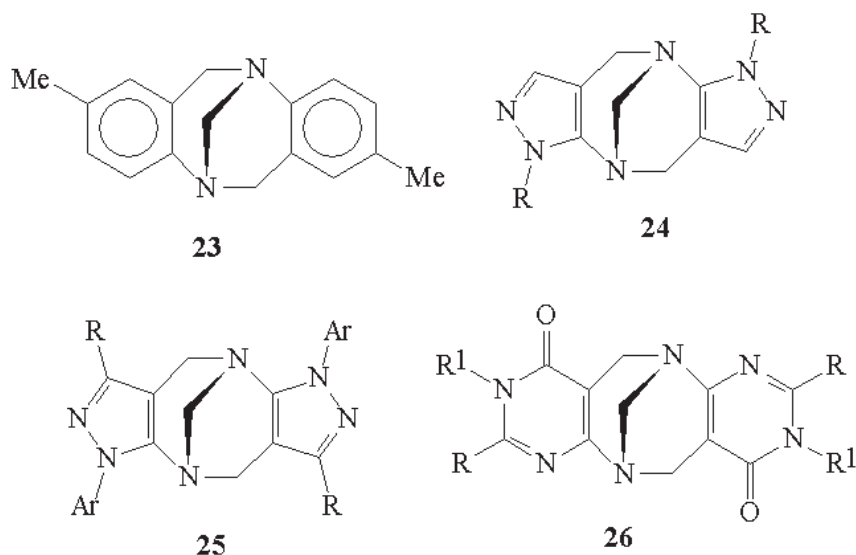


Figura 4. Base de Tröger **23** y diversos derivados heterocíclicos. **25a**, $R = t\text{-Bu}$, $Ar = Ph$

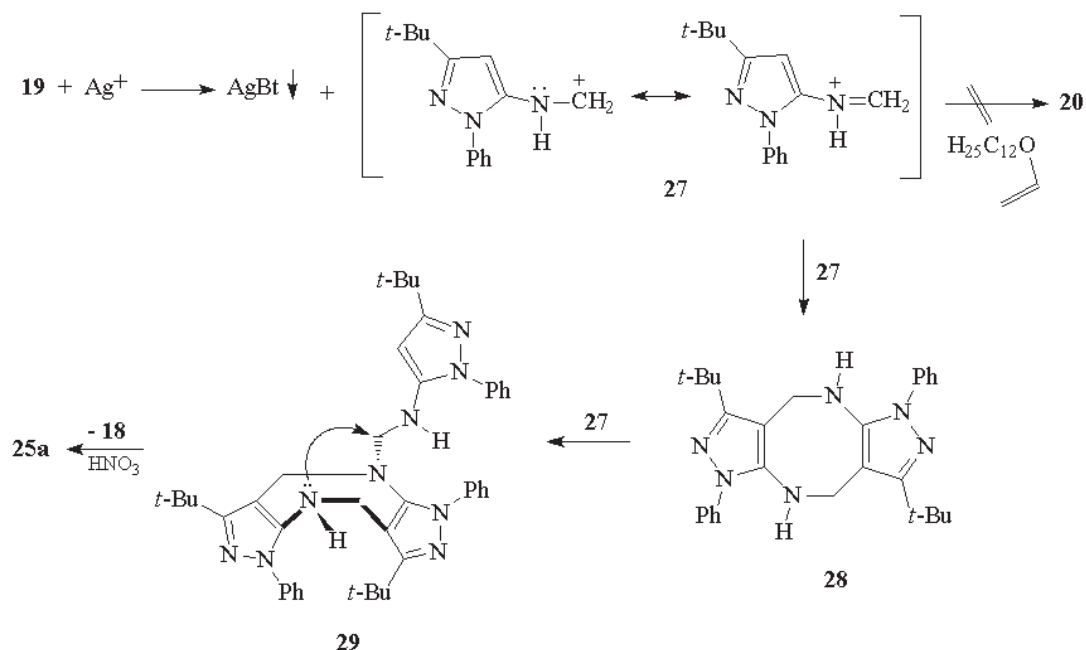
Con el objeto de continuar insistiendo en la obtención de las tetrahidropirazolopiridinas **20** (Esquema 4), y debido a que la reacción no funcionó cuando se utilizó el ácido prótico APTS como catalizador, se decidió sustituirlo por un ácido de Lewis como el AgNO_3 ya que previamente habíamos establecido la fuerte afinidad que posee el BtH y el ion Bt^- por el ion Ag^+ , al producir un precipitado blanco insoluble de AgBt .

Por tanto, el compuesto **19** se trató a temperatura ambiente con una solución metanólica de AgNO_3 (1 eq.) y docecil-vinil éter (1 eq.) como alqueno activado. En este experimento, se esperaba que el ion Ag^+ removiera selectivamente al ion Bt^- y de este modo atrapar la especie catiónica **27** con el alqueno activado dando origen al producto esperado **20** (Esquema 7). Se obtuvo una mezcla de dos sólidos blancos (sin consumo del alqueno), siendo uno de ellos el esperado complejo AgBt , mientras que el otro, después de un completo análisis espectroscópico, no resultó ser el producto **20**; sorpresivamente, su estructura coincidió con la estructura de la base de Tröger pirazólica **25a** (75%) previamente reportada por nosotros, pero utilizando una metodología completamente diferente [36].

Suponemos que la formación de la base de Tröger **25a**, pudo ocurrir por un paso inicial de dimerización de la especie catiónica **27** que condujo al intermediario diazocínico **28**, el cual reaccionó con una tercera especie **27** para dar el intermediario **29**. El compuesto **29** pudo perder una molécula de pirazol **18** por un ataque nucleofílico intramolecular (catalizado por el HNO_3 generado in situ), dando origen a **25a**. Vale la pena mencionar que por cromatografía de capa delgada (CCD) se detectó la presencia del pirazol libre **18** en la solución, lo cual refuerza la secuencia mecanística propuesta. La formación de bases de Tröger o sistemas análogos usando la metodología del benzotriazol no había sido reportada previamente. En consecuencia, con nuestros hallazgos, se abrieron nuevas posibilidades en la síntesis de este importante tipo de compuestos.

2.4 Obtención de tetrahidropirazolopiridinas **20** y derivados en condiciones libre de solvente [37]

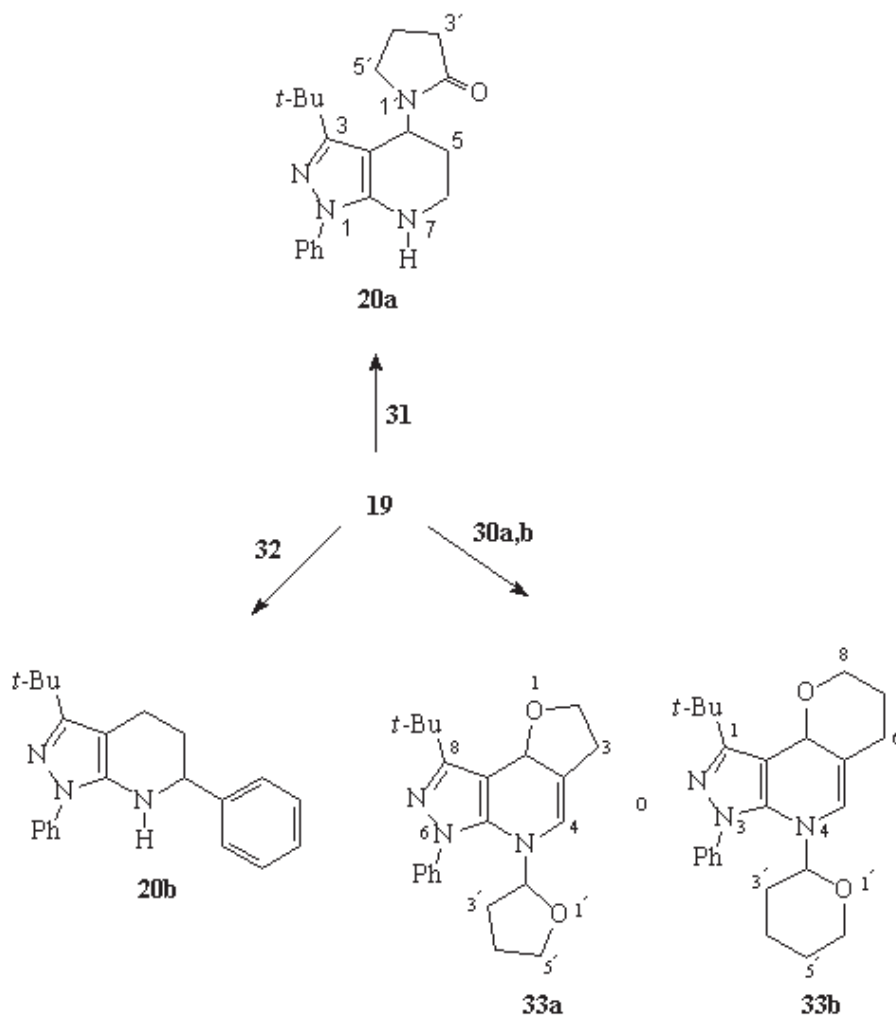
En las dos últimas secciones se describieron dos intentos fallidos de preparar tetrahidropirazolopiridinas **20** usando la metodología del benzotriazol, y en los que el producto de isomerización **21** y la base de Tröger pirazólica **25a** fueron obtenidos inesperadamente, como productos principales de reacción.



Esquema 7. Secuencia mecánica propuesta para la formación de la base de Tröger **25a**

Luego de evaluar las condiciones experimentales y los productos obtenidos, se considera que posiblemente la presencia del solvente favorecía dichos procesos colaterales. Para confirmar dicha consideración, se ensayó de nuevo la reacción entre el benzotriazolil derivado **19** y alquenos activados en presencia de APTS como catalizador, pero esta vez en condiciones libre de solvente. Así, el calentamiento en un baño de aceite de una mezcla del compuesto **20** y un exceso del alqueno correspondiente (5 eq.), catalizada por APTS, condujo a los respectivos tetrahidro-pirazoloderivados en aceptables y buenos rendimientos. Esta metodología fue exitosamente extendida al isómero menos reactivo **21**, con resultados similares [22].

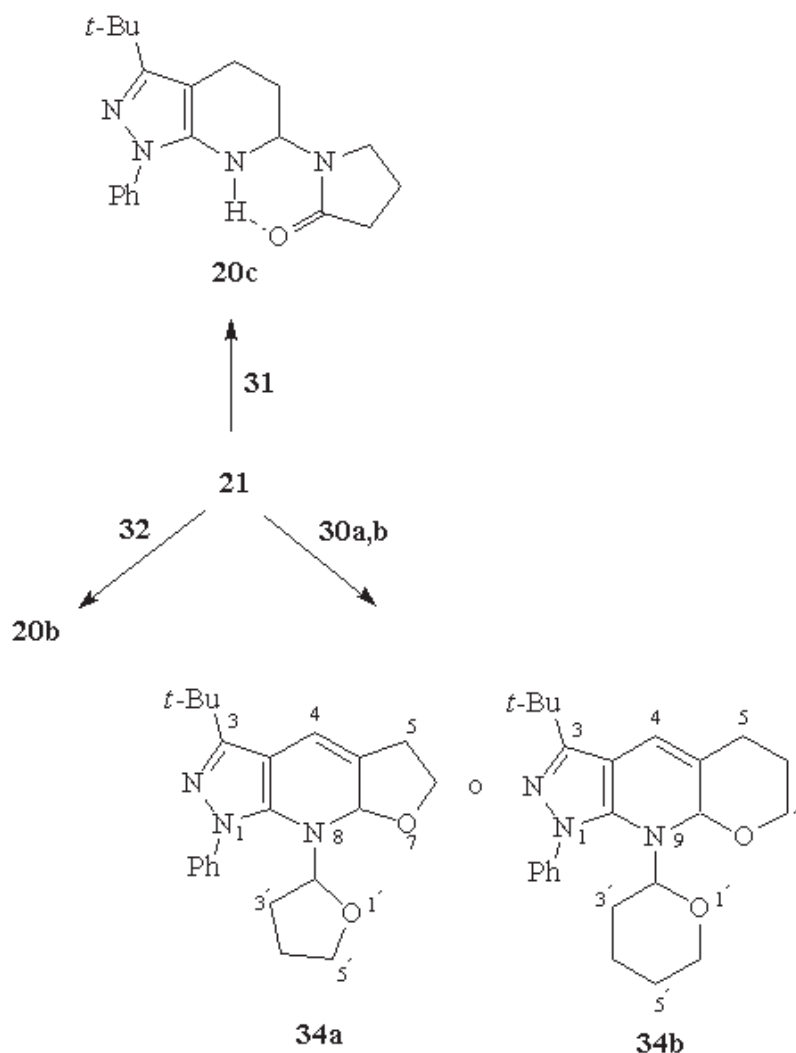
En el caso de la reacción de **19** con los alquenos cíclicos **30a,b** (Esquema 8), se obtuvieron las respectivas 3,5,6,8b-tetrahidro-2*H*-furo[2,3-*d*]pirazolo[3,4-*b*]piridina, alternativamente llamada triaza-*as*-indaceno **33a** (70%), y/o la 2,3,4,6,7,9a-hexahidropirano[2,3-*d*]pirazolo[3,4-*b*]piridina, alternativamente llamada triaza-ciclopenta[*a*]naftaleno **33b** (75%), respectivamente. Ambos compuestos se aislaron en forma de aceites viscosos. Cuando la reacción se llevó a cabo con los alquenos acíclicos **31** y **32**, se obtuvieron las correspondientes tetrahidropirazolopiridinas **20a** y **20b** como un sólido blanco (66%) y un aceite viscoso (80%), respectivamente.



Esquema 8. Compuesto **30a** = 2,3-dihidrofurano, **30b** = 3,4-dihidro-2H-pirano, **31** = 1-vinil-2-pirrolidinona, **32** = estireno.

De acuerdo con los resultados del Esquema 8, varias características se pueden tener en cuenta para el entendimiento de esta reacción: i) con alquenos cíclicos (más reactivos), se obtiene el producto esperado, pero con la introducción de una segunda molécula del alqueno sobre el grupo NH. ii) sucede un proceso de oxidación (formación de un nuevo doble enlace) en el anillo hidropiridínico. iii) con los alquenos acíclicos (menos reactivos) no hay adición de una segunda molécula del alqueno ni proceso de oxidación. iv) para el caso del estireno la reacción estuvo acompañada de un proceso de isomerización si se compara **20a** con **20b**.

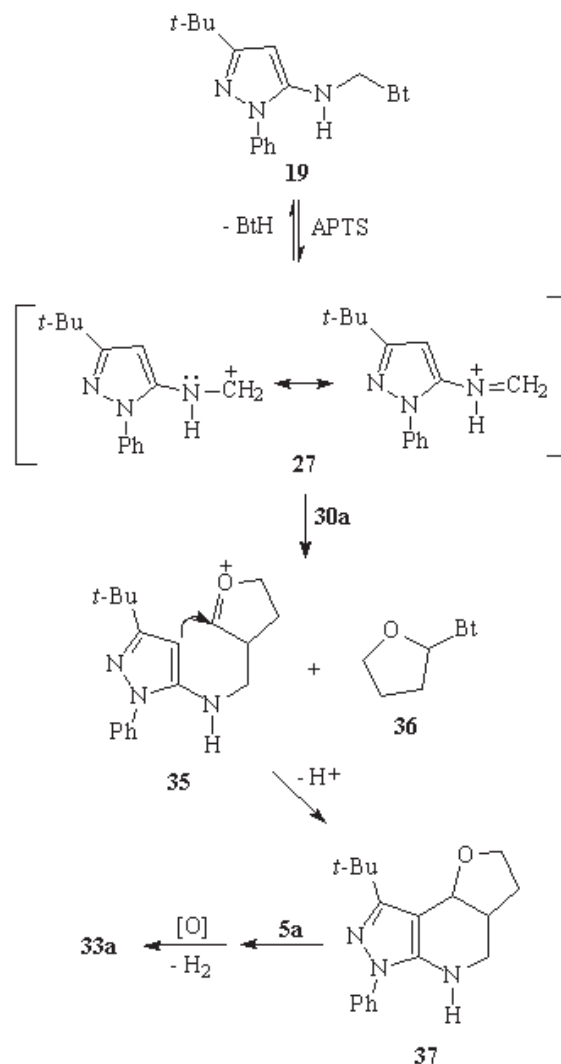
Una vez confirmadas todas las estructuras del Esquema 8, la reacción se extendió al isómero menos reactivo **21** como se muestra en el Esquema 9.



Esquema 9. Productos de reacción del benzotriazolil derivado 21 en condiciones libre de solvente.

Por esta vía, a partir de **30a** y **30b** se obtuvieron las correspondientes 1,5,7a,8-tetrahidrofuro[2,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridina (alternativamente llamada triaza-*s*-indaceno) **34a** (62%), y la 1,5,6,7,8a,9-hexahidropirano[2,3-*b*]pirazolo[4,3-*e*]piridina (alternativamente llamada triaza-ciclopenta[*b*]naftaleno) **34b** (68%), respectivamente, también en forma de aceites viscosos. Igualmente, se obtuvieron las tetrahidropirazolopiridinas **20c** (50%) a partir de **31**, y **20b** (79%) a partir de **32**, ambos como aceites viscosos.

Las reacciones fueron monitoreadas por CCD y en todos los casos se detectó la presencia de subproductos tipo **36**, lo cual está de acuerdo con esta metodología [9], como se observa en el siguiente esquema para la formación del producto **33a**.



Esquema 10. Secuencia mecánica propuesta para la formación de **33a** y análogos.

De acuerdo con estos resultados, los compuestos **33/34** (aductos 1:2) pudieron formarse por una primera reacción de cicloadición 4+2 tipo aza-Diels-Alder y/o una heterociclación entre los alquenos cíclicos **30a,b** y los isómeros **19/21**, respectivamente, que da origen a los intermediarios tipo **37**, los cuales se transforman en los productos finales aislados **33/34**, después de una N-alkilación del grupo NH (con un segundo equivalente del alqueno) y un proceso final de oxidación parcial del anillo tetrahidropiridínico. Es difícil asegurar si el proceso de oxidación procede antes o después de la N-alkilación. Sin embargo, se cree que éste ocurre después ya que si hubiera tenido lugar antes, podría haber sucedido la aromatización completa del anillo tetrahidropiridínico, bajo las condiciones de reacción usadas (Esquema 10). Todos los productos fueron completamente caracterizados por técnicas espectroscópicas y analíticas. La presencia de un puente de hidrógeno intramolecular en **20c** se confirmó por las absorciones a números de onda menores de sus enlaces N-H y C=O en los espectros de IR, comparados con las de su isómero **20a**, para el cual es imposible la formación de dicho enlace.

Finalmente, el compuesto **20b** se obtuvo indistintamente en rendimientos comparables a partir de ambos regioisómeros **19** y **21**. Lo anterior sugiere un proceso previo de isomerización de **19** a **21**, cuando se inicia con el compuesto **19**. Esta isomerización fue detectada por CCD y confirmada por el aislamiento del isómero **21** a partir de la reacción de **19** con el estireno **32**. Este mismo proceso de isomerización se observó en solución metanólica (Esquemas 4 y 5). Probablemente, el estireno (por su menor reactividad, comparado con los otros alquenos) se comporta inicialmente como disolvente más que como un reactivo, permitiendo el proceso de isomerización al isómero más estable **21**, al inicio del calentamiento, con posterior reacción de heterociclación hacia el producto **20b**.

La ausencia de N-alquilación en los compuestos **20a-c**, comparado con los **33/34a,b**, puede ser explicado principalmente por la menor reactividad de los alquenos **31** y **32** frente a **30a,b** hacia la adición nucleofílica, mas que a diferencias en nucleofilicidad o efectos estéricos entre los intermediarios pirazolopiridínicos tipo **37** y sus análogos **20a-c**.

3 Conclusión

Con los anteriores resultados se demuestra la efectiva intermediación del benzotriazol en las diferentes reacciones de cicloadición aza-Diels-Alder y heterociclación estudiadas. Se pudo demostrar la importancia del efecto del disolvente y de los catalizadores sobre la orientación de una reacción química y en nuestro caso particular, se observó cómo la variación de éstos permitió ir desde una reacción de isomerización (conversión de **19** a **21**), pasando por la novedosa formación de una base de Tröger pirazólica (**25a**), hasta la obtención de derivados hidropirazolopiridínicos **33/34a,b** y **20a-c**, por un solo cambio en el catalizador (APTS por AgNO₃) o por ausencia del solvente.

Muchos de los compuestos obtenidos en esta investigación son de particular interés por su similitud estructural con compuestos sintéticos o de origen natural con demostradas actividades biológicas y/o farmacológicas, convirtiéndose estas metodologías en rutas alternas, simples y versátiles para la obtención de estos derivados, con funcionalidades difíciles de introducir por otras metodologías.

Agradecimientos

Esta investigación no habría sido posible sin el apoyo financiero de Colciencias y la Universidad del Valle, como también del soporte por parte del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén (España) y del Institut für Organische Chemie Universität Mainz (Alemania). En particular, nuestro especial agradecimiento a los profesores Manuel Nogueras y Herbert Meier por sus asesorías científicas e instrumentales en diversos aspectos de este trabajo investigativo.

Referencias y notas

- [1] Benson, F.; Savell, W. *Chem. Rev.* 1950, 46, 1.
- [2] Katritzky, A. R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1992, 101(5), 409.
- [3] a) Katritzky, A. R.; Rachwall, S.; Hitchings, G. *Tetrahedron*, 1991, 47, 683.
b) Katritzky, A. R.; Haase, D.; Johnson, J.; Chung, A. *J. Org. Chem.* 2009, 74(5), 2028.
- [4] a) Katritzky, A. R.; Lan, X. *Chem. Soc. Rev.* 1994, 363. b) Katritzky, A. R.; Tala, S.; Abo Dya, N.; Abdel-Samii, Z. *Synthesis*, 2009, 1708.
- [5] Katritzky, A. R.; Yang, B.; Abonía, R.; Insuasty, B. *J. Chem. Res.(C)* 1996, 540.
- [6] Katritzky, A. R.; Rachwall, B.; Rachwall, S. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3993.
- [7] Katritzky, A. R.; Abonía, R.; Yang, B.; Qi, M.; Insuasty, B. *Synthesis*, 1998, 1487.
- [8] El Dr. Alan Roy Katritzky posee la distinción de “Kenan Profesor” por sus aportes a la química y es actualmente el director del Florida Center for Heterocyclic Compounds que funciona en la Universidad de la Florida, Gainesville, USA.
- [9] a) Abonía, R.; Albornoz, A.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Meier, H.; Hormaza, A.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J. *Tetrahedron*, 2001, 57, 4933.
- [10] Katayama, H.; Nakazawa, Y.; Funayama, N. *Niigata Yakka Daigaku Kenkyu Hokoku* 1985, 5, 1. *Chem. Abstr.* 1986, 105, 208716g.
- [11] a) BASS, R. J.; Koch, R. C.; Richards, H. C.; Thorpe, J. E. *J. Agric. Food Chem.* 1981, 29, 576. b) Muecke, W.; Gross, D. *Proc.-Br. Crop Prot. Conf.-Pests Dis.* 1986, 469. *Chem. Abstr.* 1987, 107, 34675s. c) Nakamura, M. *Jpn. Pestic. Inf.* 1986, 48, 27. *Chem. Abstr.* 1986, 105, 185742w.
- [12] Bass, R. J.; Koch, R. C.; Richards, H. C.; Thorpe, J. E. *U.S.* 3,917,838. 1975. *Chem. Abstr.* 1976, 84, 85643u.
- [13] BASS, R. J.; Koch, R.C.; Richards, H. C.; Thorpe, J. E. *Brit.* 1,394,373. 1975. *Chem. Abstr.* 1976, 83, 114237b.
- [14] Llares, J. M.; Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C.; Rubiralta, M. *Phytochemistry*, 1986, 25, 2637 y referencias allí citadas.
- [15] Viladomat, F.; Bastida, J.; Tribo, G.; Codina, C.; Rubiralta, M. *Phytochemistry*, 1990, 29, 1307.
- [16] Los compuestos 9a,b se obtuvieron por reacción de indolina y 2-metilindolina, respectivamente, con 1-hidroximetilbenzotriazol en alcohol caliente. La estructura 9b se confirmó mediante difracción de rayos-X en: Low, J.; Cobo, J.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Abonía, R.; Albornoz, A. *Acta Cryst.* 2002, E58, 55.
- [17] Este complejo se obtuvo separadamente agitando una solución del compuesto 9a en diclorometano con un exceso de ZnBr₂ y a temperatura ambiente (pf. 205 con descomposición).
- [18] Quesada, A.; Cannon, D.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Albornoz, A.; Cobo, J.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Low, J. *Acta Cryst.* 2001, E57, 178.

- [19] Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3117.
- [20] Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 812.
- [21] Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7631.
- [22] a) Abonía, R.; Rengifo, E.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J.; Nogueras, M. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 5617.
- [23] a) Quiroga, J.; Mejía, D.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Cobo, J.; Low, J. N. *Tetrahedron*, 2001, 57, 6947. b) Quiroga, J.; Cruz, S.; Insuasty, B.; Abonía, R. *Heterocyclic Commun.* 2000, 6, 275. c) Quiroga, J.; Cruz, S.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Cobo, J.; Sánchez, A.; Nogueras, M.; Low, J. N. *J. Heterocyclic Chem.* 2001, 38, 53. d) Quiroga, J.; Portilla, J.; Serrano, H.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1997. e) Quiroga, J.; Trilleras, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 2689. f) Quiroga, J.; Portilla, J.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 6352. g) Quiroga, J.; Portilla, J.; Cruz, S.; Abonía, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J.; Hursthouse, M. *Open Org. Chem. J.* 2008, 2, 92.
- [24] a) Elnagdi, M. H.; Elmoghayer, M. R.; Elgemeie, G. E. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1987, 41, 319. b) Elnagdi, M. H.; Elmoghayer, M. R.; Sadek, K. U. *Adv. Heterocyclic Chem.* 1990, 48, 223.
- [25] a) Quiroga, J.; Insuasty, B.; Cruz, S.; Hernández, P.; Bolaños, A.; Moreno, R.; Hormaza, A.; De Almeida, R. H. *J. Heterocyclic Chem.* 1998, 35, 333. b) Insuasty, B.; Quiroga, J.; Meier, H. *Trends Heterocyclic Chem.* 1997, 5, 83. c) Abonía, R.; Insuasty, B.; Quiroga, J.; Nogueras, M.; Meier, H. *Mini-Reviews in Org. Chem.* 2004, 1(4), 387.
- [26] a) Hardy, C. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1984, 36, 343. b) Orth, R. E. *J. Pharm. Sci.* 1968, 57, 537 y referencias allí citadas.
- [27] Para la estructura 19, ver: Glidewell, C.; Low, J.; Cobo, J.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Rengifo, E.; Abonía, R. *Acta Cryst.* 2002, C58, 314.
- [28] Para la estructura 21, ver: Low, J. N.; Cobo, J.; Nogueras, M.; Sánchez, A.; Rengifo, E.; Abonía, R. *Acta Cryst.* 2002, E58, 53.
- [29] Katritzky, A. R. *J. Heterocyclic Chem.* 1999, 36, 1501.
- [30] Anderson, W.; Lai, G. *Synthesis*, 1995, 1287.
- [31] Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* 1887, 63, 225.
- [32] Cowart, M.; Sucholeiki, I.; Bukownik, R.; Wlicox, C. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 110, 6204.
- [33] Wilcox, C. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5749.
- [34] Goldberg, Y.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 369.
- [35] Cudero, J.; Pardo, C.; Ramos, M.; Gutierrez-Puebla, E.; Monge, A.; Elguero, J. *Tetrahedron*, 1997, 53, 2233.
- [36] Abonía R.; Albornozy, A.; Larrahondo, H.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Insuasty, H.; Hormaza, A.; Sánchez, A.; Nogueras, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 1588.
- [37] a) Abonía, R.; Rengifo, E.; Quiroga, J.; Insuasty, B.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Tetrahedron* 2004, 60, 8839.

Material suplementario disponible: todos los detalles experimentales así como el material espectroscópico están disponibles, contactando a los autores.

Dirección de los autores

Rodrigo Abonía
Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos
Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali – Colombia
roabonia@gmail.com

Andrea Albornoz
Centro Educativo Municipal El Campanario, Pasto – Colombia
andrea.albornoz@yahoo.es

Emerson Rengifo
Grupo de Química Teórica y Computacional
Grupo de Investigación de Compuestos Heterocíclicos
Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali – Colombia
emerengi@hotmail.com