

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

PROGRAMA DE POSGRADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS

“Síntesis de nuevos análogos de la
Rufinamida vía cicloadiciones [3+2]
azida-enolato”

TESIS

Para Obtener el Grado de

Maestro en Ciencias
Químicas

Diserta:

Q.F.B. José Guadalupe Aguirre de Paz

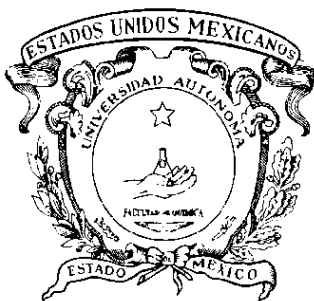
Dirigida por:

Dr. Carlos González Romero

Dra. María Paulina Aydeé Gracia Fuentes

Benítes

Dr. Davir González Calderón



Toluca, Estado de México

Enero, 2018

La ciencia no es solo una disciplina de razón, sino también de romance y pasión. -Stephen Hawking (1942-al momento)

La ciencia hace verdaderos progresos cuando una verdad nueva encuentra un ambiente preparado para acogerla. -Piotr Alekseevich (1842-1921)

In memoriam

A mis abuelitos, Raúl de Paz Bastida (1937-2009), María de Lourdes Avalos Solís (1941-1998), Ramón Aguirre Arzaluz (-2002) y María de la Luz Torres Ocaña (-2017)

*Dedico este trabajo a mis padres, mi
hermano y mi novia,
quienes siempre han estado
pendientes de mi esfuerzo,
dándome ánimos y su apoyo
incondicional, gracias por siempre
estar cuando más los necesitaba
Los amo.*

El presente trabajo se llevó a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la UAEMex, bajo la dirección del **Dr. Carlos González Romero** siendo co asesores del mismo la **Dra. Ma. Paulina Aydeé Gracia fuentes** y el **Dr. Davir González Calderón**

Los resultados aquí escritos serán publicados a la brevedad posible en la revista Tetrahedron Letters, así como la presentación en congreso: 51° Congreso Mexicano de Química-35° Congreso Nacional de Educación Química. (Octubre 2016, Pachuca, Hidalgo).

AGRADECIMIENTOS

Agradezco enormemente al **Dr. Davir González Calderón**, de quien he recibido apoyo incondicional y confianza en mi trabajo, gracias por las enseñanzas, el conocimiento y la experiencia; por sus consejos y paciencia para la dirección de la presente tesis.

Agradezco al **Dr. Carlos González Romero y a la Dra. Aydeé Fuentes Benítez** por su valioso apoyo en todos los sentidos además de su revisión, comentarios, sugerencias y críticas para este trabajo.

Agradezco a mis amigas que me han apoyado durante mi estancia en la maestría, Ivette, Juanita y Janeth, así mismo a mis amigos en el laboratorio Ale, Tania, Salvador, Zaira y Dulce.

Agradezco a la **M. en C. Ma. de las Nieves Zavala Segovia** del Centro Conjunto de Investigaciones Químicas UAEM–UNAM por su apoyo en los análisis de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de todos los compuestos descritos en el presente trabajo.


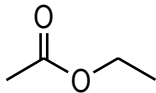
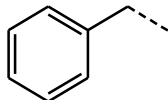
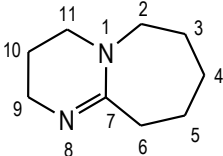
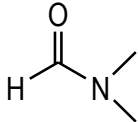

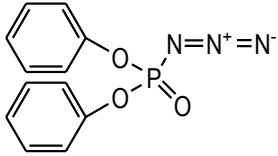
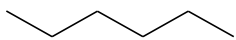
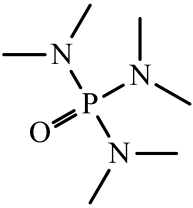

Índice Temático

Símbolos Acrónimos y Abreviaturas Generales	1
Abreviaturas de los Compuestos Químicos	2
1. RESUMEN	6
2. PERSPECTIVAS	8
3. ANTECEDENTES	11
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL	43
6. CONCLUSIONES	58
Anexo I: Espectros de RMN de β -cetonitrilos	60
Anexo II: Espectros de RMN de 1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol- 4-carbonitrilos	67
Anexo III: Espectros de RMN de análogos de Rufinamida	74
Anexo IV: Artículo enviado	81

Abreviaturas, Acrónimos y Símbolos utilizados en este trabajo.

ABREVIATURA, ACRÓNIMO O SÍMBOLO	DESCRIPCIÓN
°C	Grados Celsius
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CuAAC	Cicloadición Cobre-Alquino-Azida
ρ	Densidad
Δ	Calor (Calentamiento Convencional)
eq.	Equivalentes estequiométricos
Esq.	Esquema
Fig.	Figura
h	Hora (s)
MHz	Mega Hertz.
min	Minuto (s)
mL	Mililitro(s)
mmol	milimol (es)
MP	Materia prima
MS	Espectrometría de Masas (<i>MassSpectrometry</i>)
MW	<i>Microwaves</i> (Microondas)
p.e.	Punto de Ebullición
p.f.	Punto de Fusión
P.M.	Peso Molecular
ppm	Partes por Millón
R _F	Factor de Retención
RMN- ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
t.a.	Temperatura Ambiente
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (ver 'CCF')
UV	Luz Ultravioleta

Abreviaturas de los Compuestos Químicos usadas en este trabajo

ABREVIACIÓN	NOMBRE QUÍMICO	ESTRUCTURA QUÍMICA
Ac	Acetil	
AcOEt	Acetato de Etilo	
Bn	Bencil	
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno	
DCM	Diclorometano, Cloruro de Metileno	CH_2Cl_2
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	
DMSO	Sulfóxido de Dimetilo	
DPPA	Difenilfosforilazida	
Hex	Hexano	
HMPA	Hexametilfosforoamida	
MeOH	Metanol	CH_3OH
THF	Tetrahidrofurano	

Abreviaturas de las Revistas Científicas consultadas para este trabajo.

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
<i>Acc. Chem. Res.</i>	Accounts of Chemical Research (ACS Publications)
<i>ACS Med. Chem. Lett.</i>	ACS Medicinal Chemistry Letters
<i>Adv. Drug Deliv. Rev.</i>	Advanced Drug Delivery Reviews
<i>Angew. Chem. Int. Ed.</i>	Angewandte Chemie International Edition
<i>Antimicrob. Agents Chemother.</i>	Antimicrobial Agents and Chemotherapy
<i>Antiviral Chem. Chemother.</i>	Antiviral Chemistry and Chemotherapy
<i>Antiv. Res.</i>	Antiviral Research
<i>Acta Cryst.</i>	Acta Crystallographica
<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	Biochemical and Biophysical Research Communications
<i>Biochem. Pharmacol.</i>	Biochemical Pharmacology
<i>Biochem. J.</i>	Biochemical Journal
<i>Bioconjugate Chem.</i>	Bioconjugate Chemistry
<i>Bioorg. Chem.</i>	Bioorganic Chemistry
<i>Bioorg. Med. Chem.</i>	Bioorganic and Medicinal Chemistry
<i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>	Bulletin of the Chemical Society of Japan
<i>Cancer Res.</i>	Cancer Research
<i>Chem. Commun.</i>	Chemical Communication
<i>Chem. Lett.</i>	Chemistry Letters
<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	Chemical & Pharmaceutical Bulletin
<i>Chem. Rev.</i>	Chemical Reviews
<i>Chin. Chem. Lett.</i>	Chinese Chemical Letters

<i>Chin. Sci. Bull.</i>	Chinese Science Bulletin
<i>Clin. Infect. Dis.</i>	Clinical Infectious Diseases
<i>Clin. Microb. Rev.</i>	Clinical Microbiology Reviews
<i>Coord. Chem. Rev.</i>	Coordination Chemistry Reviews
<i>Curr. Op. Virol.</i>	Current Opinion in Virology
<i>Eur. J. Med. Chem.</i>	European Journal of Medicinal Chemistry
<i>Eur. J. Org. Chem.</i>	European Journal of Organic Chemistry
<i>Helv. Chem. Acta</i>	Helvetica Chimica Acta
<i>J. Am. Chem. Soc.</i>	The Journal of the American Chemical Society
<i>J. Antibiot.</i>	The Journal of Antibiotics
<i>J. Braz. Chem. Soc.</i>	Journal of the Brazilian Chemical Society
<i>J. Chem. Res.</i>	Journal of Chemical Research
<i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i>	Journal of the Chemical Society, Chemical Communications
<i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1</i>	Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1
<i>J. Med. Chem.</i>	Journal of Medicinal Chemistry
<i>J. Org. Chem.</i>	The Journal of Organic Chemistry
<i>J. Pharm. Pharmacol.</i>	Journal of Pharmacy and Pharmacology
<i>J. Virol.</i>	Journal of Virology
<i>Lett. Org. Chem.</i>	Letters in Organic Chemistry
<i>Mini Rev. Med. Chem.</i>	Mini Reviews in Medicinal Chemistry
<i>NNNA</i>	Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids
<i>New J. Chem.</i>	New Journal of Chemistry
<i>Org. Biomol. Chem.</i>	Organic & Biomolecular Chemistry

<i>Org. Synth.</i>	Organic Syntheses
<i>Org. Lett.</i>	Organic Letters
<i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i>	Proceedings of the National Academy of Sciences
<i>Quím. Nova</i>	Química Nova
<i>Rev. Invest. Clín. Apr.</i>	Revista de Investigación Clínica
<i>Synth. Commun.</i>	Synthetic Communications
<i>Synlett</i>	<i>Synlett</i>
<i>Tetrahedron Asym.</i>	Tetrahedron: Asymmetry
<i>Tetrahedron Lett.</i>	Tetrahedron Letters
<i>Virol. J.</i>	Virology Journal

1. Resumen

Recientemente, la FDA aprobó el uso de la Rufinamida (Fig. 1) como nuevo fármaco antiepiléptico, primer y único derivado triazólico para este tratamiento médico. Ya que éste es un fármaco relativamente nuevo, se entiende que la química (síntesis) y biología (farmacología-farmacovigilancia) de este compuesto se encuentra actualmente en sus inicios. Con el fin de incursionar en el entendimiento de la química de dicho compuesto, se llevó a cabo la obtención de análogos de la Rufinamida, aplicando como estrategia sintética la cicloadición [3+2] azida-enolato, metodología recientemente publicada por Carlos González et al.¹

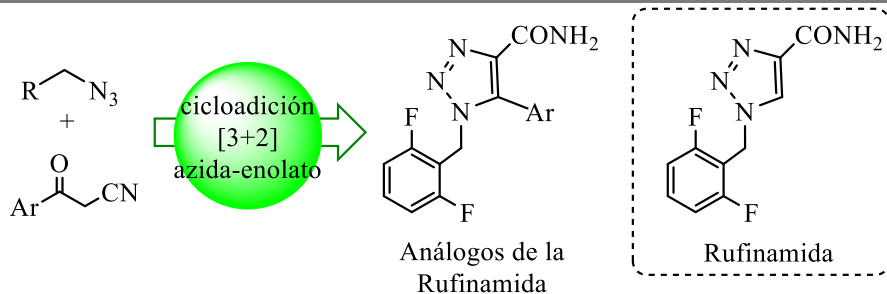


Fig. 1: Cicloadición [3+2] azida-enolato como estrategia sintética para la obtención de análogos de la Rufinamida.

¹ González-Calderón, D.; Aguirre-De Paz, J.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* 2015

ABSTRACT

Recently, the FDA approved the use of Rufinamide ([Fig. 1](#)) as a new antiepileptic drug, the first and only triazole derivative for this medical treatment. Since this is a relatively new drug, it is understood that the chemistry (synthesis) and biology (pharmacology-pharmacovigilance) of this compound is currently in its beginning. To analyze the understanding of the chemistry of this compound, Rufinamide analogues were obtained, applying as a synthetic strategy the [3 + 2] azide-enolate cycloaddition, methodology recently published by Carlos González et al.

2. Perspectivas

2.1 Objetivo General

Obtener diversos análogos de la Rufinamida vía cicloadiciones [3+2] azida–enolato.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Encontrar las condiciones necesarias de reacción para la obtención de las materias primas (seis ejemplos de β -cetonitrilos, así como la correspondiente 2,6-difluorobencil azida).
- 2.2.2 Aplicar la cicloadición [3+2] azida–enolato recientemente descrita por González-Romero et al. para la obtención de 1,2,3-triazil-4-carbonitrilos.
- 2.2.3 Encontrar las condiciones necesarias de reacción (hidrólisis) para la obtención de los correspondientes análogos de la Rufinamida a través de diversos protocolos reportados en la literatura. Cualquier modificación/ajuste de dichos protocolos será estudiada experimentalmente para lograr los máximos rendimientos.

2.3 Hipótesis

La cicloadición [3+2] azida–enolato demostrará la obtención de derivados 1,2,3-triazil-4-carbonitrilos. La hidrólisis básica de estos grupos funcionales permitirá la síntesis de sus correspondientes 4-carboxamidas, análogos de la Rufinamida”

2.4 Justificación

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, afectando a unos 50 millones de personas en todo el mundo. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila de 4-10 por cada 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos sugieren una proporción mucho mayor (7-14 por cada 1000 personas). Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre la población general oscilan de 30-50 por cada 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta.²

Recientemente la International League Against Epilepsy (ILAE) ha dado a conocer que pacientes bajo tratamiento médico ya presentan una resistencia a los fármacos.³

La accesibilidad y asequibilidad de cualquier fármaco depende, en gran parte, a su ruta sintética, es decir, el arte para obtenerlo de manera versátil en el laboratorio. La culminación exitosa de este trabajo habrá de representar el método sintético con ventajas mayores ante los métodos ya reportados en la literatura debido al uso de materias primas accesibles, asequibles y baratas, así como por el uso de protocolos sintéticos altamente versátiles como lo es la cicloadición [3+2] azida–enolato.

² *Epilepsia*, Centro de prensa, Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva, Febrero de 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

³ Kwan P; Arzimanoglou A; Berg A. T. *Epilepsia* 2010, 51, 1069–1077.

La obtención de estos nuevos análogos de la Rufinamida habrá de representar una primera etapa para animarnos a emprender en el futuro una segunda etapa (no comprometida en este protocolo de investigación) relacionados con los estudios preclínicos antiepilépticos con el fin de ampliar y/o mejorar el entendimiento de los triazoles como nuevos farmacóforos antiepilépticos.

3. Antecedentes

3.1 Epilepsia: Panorama actual y tratamiento.

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) que a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres. Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. Las descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día.⁴

El tratamiento para la epilepsia incluye medicamentos, cambios en el estilo de vida y en ocasiones cirugía. Los medicamentos para prevenir las convulsiones, llamados anticonvulsivos, tienen la capacidad de reducir el número de crisis futuras.⁵ Aunque la clasificación y lista de fármacos antiepilépticos es larga, a continuación, se muestran los fármacos aprobados por la FDA en los últimos 10 años (Fig. 2) en el que se destaca a la Rufinamida, como el primer y único derivado triazólico para este tratamiento médico.⁶

⁴ Brunton, L. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12a ed., McGraw-Hill, 2012. ISBN : 9786071506412.

⁵ Stephen, L. J.; Brodie, M. J. *CNS Drugs* 2011, 25, 2, 89–107.

⁶ (a) Epilepsy Society (www.epilepsysociety.org.uk): List of anti-epileptic drugs (AEDs), http://www.epilepsysociety.org.uk/list-anti-epileptic-drugs#.VWzZrNJ_Oko. (b) Stephen, L. J.; Brodie, M. J. *CNS Drugs* 2011, 25, 2, 89–107.

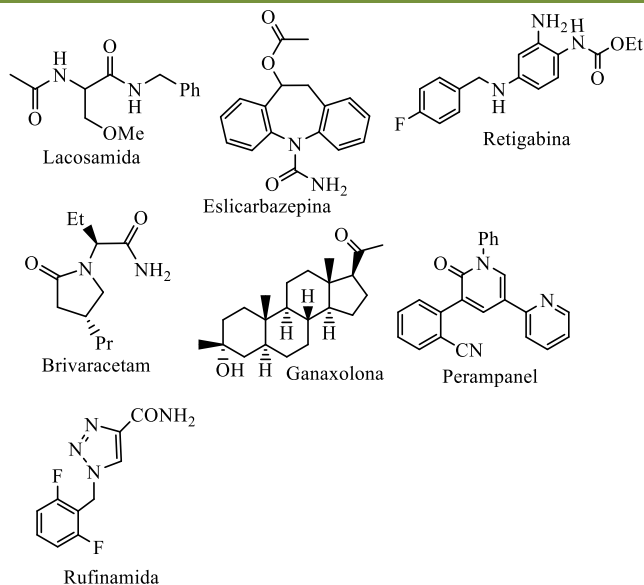


Fig. 2. Estructuras químicas de nuevos y potenciales fármacos antiepilépticos

3.2 Rufinamida: El inicio del estudio de los anillos de triazol en el tratamiento de las enfermedades epilépticas.

En 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de la Rufinamida (1-(2,6-difluorofenil) metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida) como agente anticonvulsivo, especialmente indicado en el síndrome de Lennox-Gastaut, una variedad de epilepsia.⁷ Este fármaco fue descubierto por Novartis Pharmaceuticals y actualmente es comercializado (desde 2009) por Eisai Corporation bajo el nombre de Banzel[®] o Inovelon[®].

Aunque la farmacocinética de la Rufinamida ya está plenamente descrita,⁸ el mecanismo de acción (farmacodinamia) de esta aún no se encuentra completamente dilucidado, pero existen antecedentes que la Rufinamida actuaría inhibiendo el canal de sodio neuronal con base en evidencia de una activación de los sistemas γ -Aminobutírico- o

⁷ (a) Wheless, J.W.; Vazquez, B. *Epilepsy Curr.* **2010**, *10*, 1—6. (b) Deeks, E. D.; Scott, L. J. *CNS Drugs* **2006**, *20*, 9, 751-760. (c) Kessler, S. K.; McCarthy, A.; Cnaan, A.; Dlugos, D. J. *Epilepsy Res.* **2015**, *112*, 18—26. (d) Olson, H. E.; Loddenkemper, T.; Vendrame, M.; Poduri, A.; Takeoka, M.; Bergin, A. M.; Libenson, M. H.; Duffy, F. H.; Rotenberg, A.; Coulter, D.; Bourgeois, B.F.; Kothare, S.V. *Epilepsy Behav.* **2011**, *20*, 344—348. (e) Kluger, G.; Glauser, T.; Krauss, G.; Seeruthun, R.; Perdomo, C.; Arroyo, S.; *Acta Neurol.Scand.* 2010, *122*, 202—208. (f) Glauser, T.; Kluger, G.; Sachdeo, R.; Krauss, G.; Perdomo, C.; Arroyo, S. *Neurology* **2008**, *70*, 1950—1958.

⁸ (a) Perucca, E.; Cloyd, J.; Critchley, D.; Fuseau, E. *Epilepsia* **2008**, *49*, 1123—1141. (b) Deeks, E. D.; Scott, L. J. *CNS Drugs* **2006**, *20*, 9, 751—760.

Glutamato.⁹ El último estudio (2014) químico-biológico para la Rufinamida ha sido descrito por Gilchrist et al.¹⁰ En este trabajo se destaca el estudio de la relación estructura-actividad (SAR) para cuatro compuestos relacionados estructuralmente con la Rufinamida (Fig. 3) y funcionalidad totalmente desconocida. Dichos compuestos fueron estudiados de acuerdo al mecanismo de canales de sodio dependiente del voltaje (Na_v). Sorprendentemente, el compuesto **II** mostró una significativa actividad anticonvulsiva en roedores.

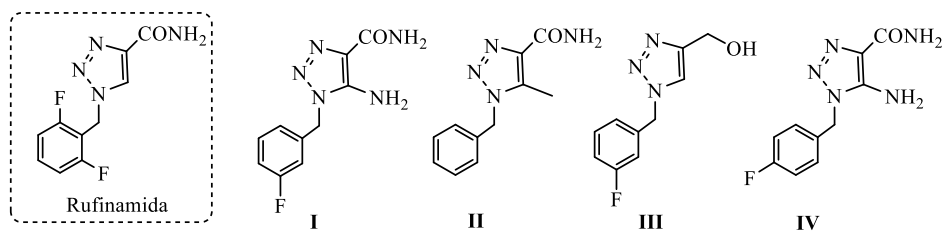


Fig. 3. Gilchrist et al. llevaron a cabo el estudio de cuatro análogos de la Rufinamida para canales de sodio dependiente del voltaje dependiente (Na_v).

El mecanismo de acción de la Rufinamida se ha propuesto como la modulación de la actividad de los canales de sodio y en particular, la prolongación del estado inactivo de dicho canal de Na. Debido a que no presenta una unión medible a receptores de monoamina, acetilcolina, histamina, glicina, AMPA / cainato, NMDA o GABA, no se considera que estos receptores estén implicados en los efectos de la Rufinamida.¹¹

La Rufinamida tiene un resto de acetamida junto con un farmacóforo de triazol y es estructuralmente diferente de otros fármacos antiepilépticos. En términos de interacción en el sitio de unión, el compuesto tiene características estructurales tales como un dominio hidrofóbico aromático, un átomo de nitrógeno como átomo donador de electrones, un grupo carbonilo necesario para la formación de puentes de hidrogeno y un resto N-H como enlace de hidrógeno donante. La búsqueda de anticonvulsivos derivados de N-bencil-1,2,3-triazol-4-formamida ha mostrado que los compuestos que contienen átomos de cloro en el anillo de fenilo eran menos potentes, mientras que la introducción de uno o dos átomos de flúor en el

⁹ (a) Deeks, E. D.; Scott, L. J. *CNS Drugs* **2006**, *20*, 9, 751-760. (b) Rogawski, M. A. *Epilepsy Res.* **2006**, *69*, 3, 273-294.

¹⁰ Gilchrist, J.; Dutton, S.; Diaz-Bustamante, M.; McPherson, A.; Olivares, N.; Kalia, J.; Escayg, A.; Bosmans, F. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1204-1212.

¹¹ (a) Diaz, A., Deliz, B., Benbadis, S. R. *Expert Rev. Neurother.* **2012**, *12*, 99. (b) Hegde, S., Schmidt, M. *Annu. Rep. Med. Chem.* **2008**, *43*, 455.

sistema bencilo incrementaba su actividad. Además, los sustituyentes en el átomo de nitrógeno de la carboxamida disminuyeron la actividad anticonvulsiva.¹²

3.3 Reportes del estudio de los anillos de triazol en el tratamiento de las enfermedades epilépticas.

Sun et al. sintetizaron una serie de derivados de 8 alcoxi-4,5-dihidro- [1,2,4] triazol [4,3-a] quinolina-1-ona (Fig. 4). Los ensayos demostraron que el 8-hexiloxi 4,5-dihidro- [1.2.4] triazol [4.3-a] quinolina-1-ona y 8-heptiloxi-4,5-dihidro-[1,2,4] triazol[4,3-a] quinolin-1-ona fueron los anticonvulsivos más potentes, comparados con fármacos de referencia como la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y el valproato.¹³

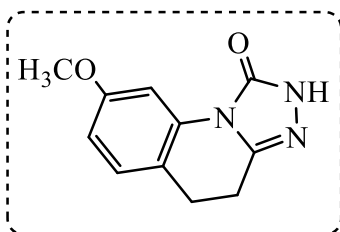


Fig. 4. Sun et al. sintetizaron una serie de derivados de 8 alcoxi-4,5-dihidro- [1,2,4] triazol [4,3-a] quinolina-1-ona

Pandeya et al. sintetizaron varias bases de Schiff tales como N- [4- (4 'clorofenil-tiazol-2-il] semicarbazidas y 3-(4'-piridil)-4-amino-5-mercapto-4 (H)-1,2, 4-triazoles (Fig. 5). Se evaluaron los compuestos para propiedades anticonvulsivas y neurotóxicas. Los compuestos más activos mostraron actividad anti-MES (Supresión Máxima de Electroshock) y anti Pentilenetetrazol y mejores que el ácido valproico. Todos los compuestos mostraron menor neurotoxicidad que la fenitoína y la carbamazepina.¹⁴

¹² Wang, J., Jun, C., Chai, K.; Kwak, K., Zheshan, Q. *Prog. Nat. Sci.* **2006**, *16*, 925.

¹³ Sun X. Y., Jin Y. Z., Li F. N., Li, G., Chai, K. Y., Quan, Z. S., *Arch Pharm Res*, **2006**, *29*, 1080–1085.

¹⁴ Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Ozalp, M., Betul, F. Kaynak., Ozbey, S., Dalkara, S., *Arch Pharm*, **2006**, *339*, 513–520.

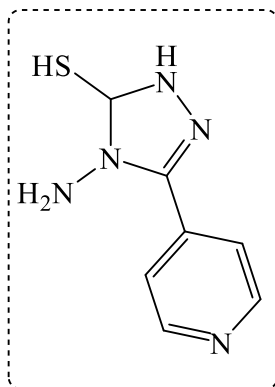


Fig. 5. Pandeya et al. sintetizaron 3-(4'-piridil)-4-amino-5-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles menos neurotóxicos

Karakurt et al. evaluaron la oxima y éter de oxima de [1-(2-naftil)-2-(1,2,4-triazol-1-il) etanona] (Fig. 6) como compuestos anticonvulsivos potenciales. La actividad anticonvulsiva de los compuestos se determinó mediante pruebas de electrochoque máximo y metrazol subcutáneo en ratones y ratas. La neurotoxicidad se determinó mediante la prueba de rotorod en ratones y la prueba de sentido de posición, la marcha y la prueba de posición en ratas. Aunque la mayoría de los éteres de oxima sustituidos con O-alquilo exhibieron actividad anticonvulsiva, se encontró que los compuestos sustituidos con O-aril o alquilo eran inactivos.¹⁵

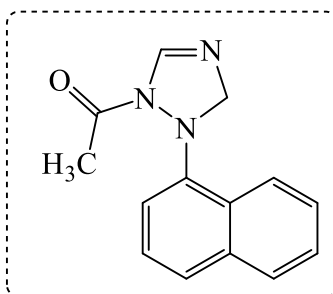


Fig. 6. Karakurt et al. evaluaron la oxima y éter de oxima de [1-(2-naftil)-2-(1,2,4-triazol-1-il) etanona], sin tener resultados alentadores

¹⁵ Siddiqui, N., Alam, M.S., Ahsan, W., *Acta Pharm*, **2008**, 58, 445–454.

Siddiqui et al. sintetizaron una serie de nuevos 5-(1H-indol-3-il) metil-4-(aril sustituido)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas (Fig. 7) para probar sus propiedades anticonvulsivas en el modelo MES y las comparó con los fármacos estándar como la fenitoína sódica y la carbamazepina. Algunos compuestos mostraron MES con actividad comparable a fenitoína y carbamazepina. Se encontró que un compuesto era más potente que la carbamazepina y con menor neurotoxicidad que la fenitoína.

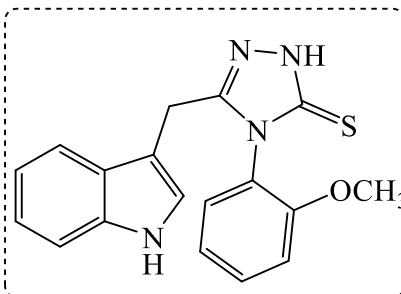
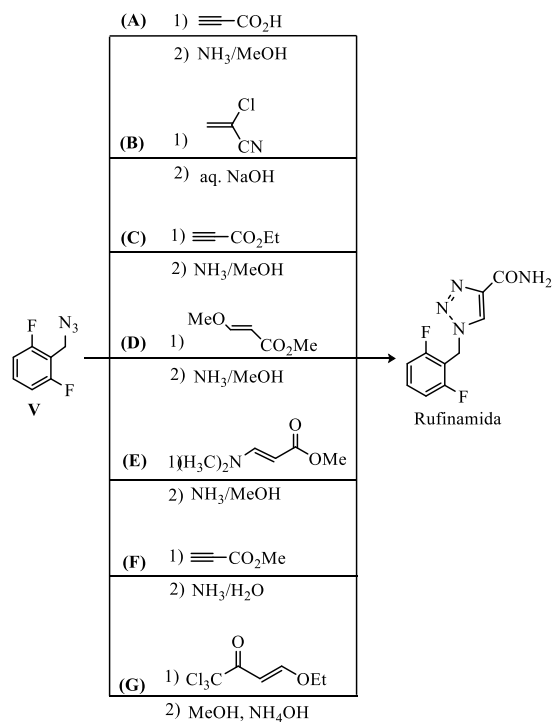


Fig. 7. Siddiqui et al. sintetizaron una serie de nuevos 5-(1H-indol-3-il) metil-4-(aril sustituido)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas

Como se puede observar los estudios de los triazoles encaminados como antiepilépticos no son muchos y con actividad moderada, por lo cual el encontrar análogos de un compuesto triazolico supondría una mayor aproximación a un compuesto más potente y seguro.

3.4 Métodos para la obtención de la Rufinamida y sus análogos: Versatilidad en el arte sintético.



Esq.1. Siete métodos sintéticos para la Rufinamida han sido descritos en la literatura.

La accesibilidad de cualquier fármaco depende, en gran parte, de su ruta sintética, de manera que obtenerlo sea de manera versátil en el laboratorio. En vista de que la patente para la comercialización de la Rufinamida está por concluir, siete métodos sintéticos para este compuesto han sido descritos en la literatura (según nuestra exhaustiva búsqueda bibliográfica), mismos que se resumen en el [Esq. 1](#). Diversos dipolarófilos como el ácido propiónico (método **A**),¹⁶ 2-cloroacrilonitrilo (método **B**)¹⁷, propiolato de etilo (método **C**)¹⁸,

¹⁶ (a) R. Meier, Alkyltriazole Compounds, US 4,789,680, **1988**. (b) R. Portmann, U. C. Hofmeier, A. Burkhard, W. Scherrer, M. Szelagiewicz, Crystal modification of 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide and its use as antiepileptic, US 6,740,669, **2004**. (c) Attolino, E. P.; Colombo, L. P.; Mormino, I. M.; Allegrini, P. S. D. M. US Patent 8,198,459 B2, **2012**. (d) Siyan, R. S.; Aher, Y. S.; Nandu, B.; Singh, G. P.; Gohel, S. WO Patent 2013/105029 A1, **2013**.

¹⁷ (a) Portmann, R.; Hofmeier, U. C.; Burkhard, A.; Scherrer, W.; Szelagiewicz, M. U.S. Patent 6740,669, **2004**. (b) 7. Portmann, R. U.S. Patent 6156,907, **2000**.

¹⁸ (a) Weiye W, et al, Preparation of Rufinamide, CN 104341360, **2013**.

metil-3-metoxiacrilato (método **D**)¹⁹, metil-2-(dimetilamino) etilacrilato (método **E**)²⁰, propiolato de metilo (método **F**)²¹ y el tricloro-4-ethoxy-3-buten-2-ona (método **G**) fueron sometidos a cicloadiciones con el 2,6-difluorobencil azida (**V**) seguido por reacciones de amidación.

Como una consecuencia inherente a lo anterior, el interés por explorar a los correspondientes análogos de la Rufinamida ha comenzado a proponer nuevas rutas sintéticas para estos fines. Sólo tres métodos de síntesis han sido reportados en la literatura, todos apenas en los últimos 2 años y por el mismo autor. El primer método para la obtención de análogos de la Rufinamida fue publicado por Bonacorso²² et al. en 2013 ([Esq. 2](#)) mediante la cicloadición de derivados trifluoro-3-alquen-2-onas **VI** y la 2,6-difluorobencil azida **V** bajo condiciones drásticas de reacción (100–150 °C, 48-96 h) libre de disolvente. Una desventaja adicional para este método fue la obtención de mezclas de sus correspondientes regioisómeros (**VII** + **VIII**). Recientemente (2015)²³ el mismo autor reportó una segunda metodología ([Esq. 3](#)) evitando la mezcla regioisomérica. El uso de precursores muy similares al primer reporte involucra derivados triclorados **IX** bajo las mismas condiciones de reacción (obtención de **X**) seguida de un tratamiento amoniaco para la obtención de derivados 4-carboxamidas **XI**. Por otro lado, el mismo derivado triclorado de triazol **X** permitió a Bonacorso et al. describir otras alternativas para los análogos de la Rufinamida ([Esq. 4](#)).²⁴ El uso de reactivos de organoalilaluminio **XII** permitió el acceso a derivados de alcoholes alílicos trihalometilados **XIII**.

¹⁹ Mudd, W.H., Stevens E. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229-3231.

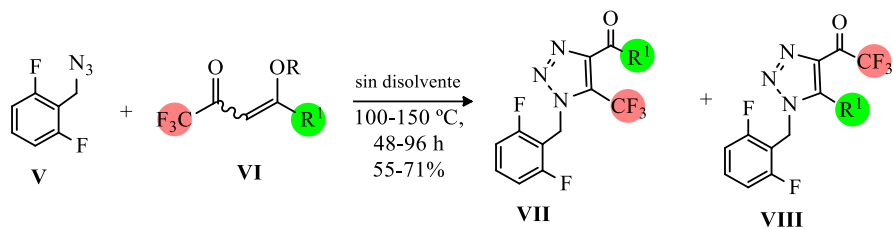
²⁰ Arava V. R., Malreddya S., Gorentlaa L., Thummalab S. R. *Pharma Chemica.* **2011**, *3(1)* 381-387

²¹ (a) Kankan, R. N.; Rao, D. R.; Birari, D. R. Int. WO Patent 2010/043849 A1, **2010**. (b) Zhang, P.; Russell, G.; Jamison, T, F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567–1570. (c) Rabet P. T. G., Fumagalli G., Boyd S., Greaney M. F., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1646–1649.

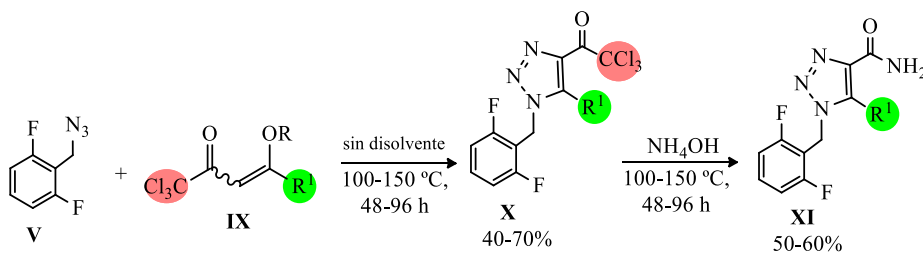
²² Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 112–119.

²³ Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441–444.

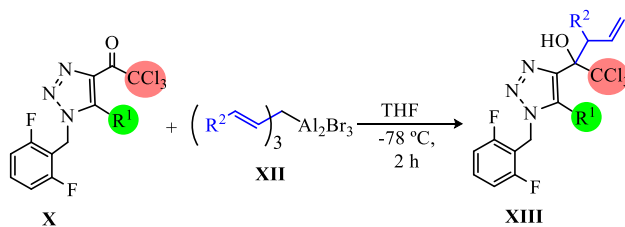
²⁴ Bonacorso, H. G.; Wiethan, C. W.; Belo, C. R.; Moraes, M. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2283–2285.



Esq. 2. Estrategia sintética para la obtención de análogos de Rufinamida reportado por Bonacorso et al.



Esq. 3. Segunda propuesta de Bonacorso et al. para la obtención de análogos de Rufinamida.

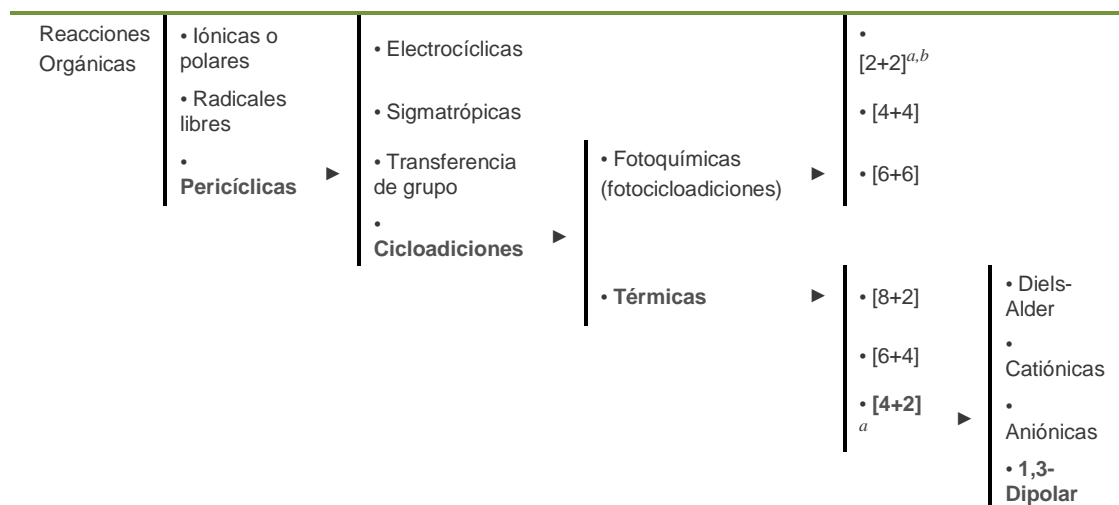


Esq. 4. Tercera propuesta de Bonacorso et al. para la obtención de análogos de Rufinamida.

3.5 La cicloadición 1,3-dipolar: una breve introducción

Las reacciones orgánicas *podrían* ser clasificadas en tres categorías exclusivas, conveniente a los propósitos del presente trabajo: (a) reacciones iónicas o polares, (b) por radicales y (c) **pericíclicas** (Esq. 5). La característica principal que diferencia a las últimas de las primeras es que las reacciones pericíclicas tienen estructuras de transición cíclicas, los electrones se mueven en un círculo donde no hay cargas positivas o negativas en ningún intermediario, de hecho, no hay intermediarios en lo absoluto, ya que la formación y ruptura de enlaces toma lugar de manera concertada en un estado de transición.²⁵

Las cicloadiciones 1,3-dipolar pertenecen a un grupo especial de los más versátiles en las reacciones pericíclicas refiriéndose a la reacción entre un 1,3-dipolo y un dipolarófilo para formar ciclos de cinco miembros involucrando un sistema [4+2].



^a Sistemas también involucrados en otro tipo de reacciones pericíclicas: Quelatrópicas .

^b Sistemas también involucrados en procesos térmicos, principalmente cuando el dipolo involucra a una cetena o un isocianato.

Esq. 5 Clasificación de las reacciones orgánicas. La cicloadición 1,3-dipolar pertenece a las reacciones pericíclicas del tipo [4+2].

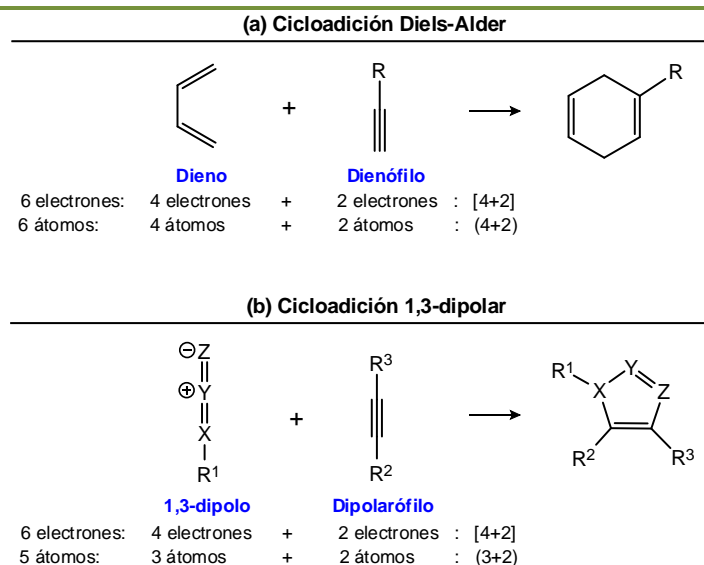
²⁵ Calsificación de las reacciones pericíclicas: (a) I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Oxford Chemistry Primers, USA, **1998**, pp. 1–7. (b) S. Kumar, V. Kumar, S.P. Singh, *Pericyclic Reactions: A Mechanistic and Problem-Solving Approach. Chapter 1– Pericyclic Reactions and Molecular Orbital Symmetry*, Academic Press- Elsevier, **2016**, pp. 1-3 DOI: 10.1016/B978-0-12-803640-2.00001-4

3.5.1 La naturaleza de los 1,3-dipolos y dipolarófilos

Para la formación de un anillo de cinco es necesario involucrar: (i) un componente solamente de tres átomos, pero capaz de comportarse como un equivalente a cuatro electrones de un dieno, y (ii) un componente de 2 átomos capaz de involucrar solo 2 electrones que nos llevaría a una cicloadición (3+2).

Para el caso (i), el componente de tres átomos ('X', 'Y' y 'Z') es de naturaleza isoelectrónica, esto es, fragmento que forma un dipolo electrónico a nivel molecular por deslocalización electrónica a lo largo de los tres átomos, teniendo un sistema conjugado de tres orbitales p a lo largo de los mismos, y cuatro electrones en el sistema conjugado. Ya que los átomos extremos (X,Z o 1,3) tienen naturaleza nucleofílica-electrofílica (un ataque nucleofílico en Y^+ no es posible), dicho componente molecular es en efecto un **1,3-dipolo**, mientras que a su contraparte se le conoce como **dipolarófilo**, llevando a una clasificación de cicloadiciones muy particular: las **cicloadiciones 1,3-dipolar** (Esq.6) Dado que la reacción forma un producto cíclico, a través de un estado de transición cíclico mediante la adición de un sistema 4π -electrones (1,3-dipolo) a un sistema 2π -electrones (dipolarófilo), también puede describirse como reacción de cicloadición [$\pi^4s + \pi^2s$]. La letra 's' indica que la reacción tiene lugar **suprafacialmente** en ambos componentes.²⁶

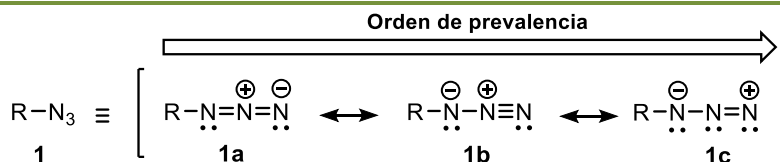
²⁶ S. Kumar, V. Kumar, S.P. Singh, *Pericyclic Reactions: A Mechanistic and Problem Solving Approach. Chapter 4–Cycloaddition Reactions*, Academic Press- Elsevier, **2016**, pp. 164-165.



Esq. 6. Comparación entre la cicloadición Diels-Alder y 1,3-dipolar. Un 1,3-dipolo es la contraparte de un dieno y un dipolarófilo la de un dienófilo.

3.5.2 Alquil azidas como especies 1,3-dipolares

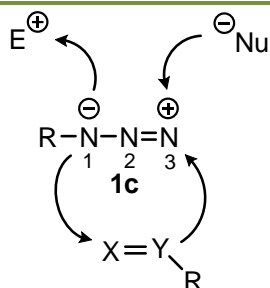
Las azidas son intermediarios sintéticos altamente versátiles y su química es muy conocida. S. Brase et al., W. P. Fehlhammer et al., T. M. Klapotke et al., S. Chiba et al. y demás autores²⁷ han descrito el papel de estos valiosos compuestos nitrogenados. Una base para la diversidad química de las azidas proviene de las propiedades fisicoquímicas de estas. Algunas de estas propiedades pueden explicarse considerando sus estructuras mesoméricas polares (Esq. 7).



Esq. 7. Estructuras resonantes dipolares de las azidas.

²⁷ (a) *Organic Azides: Syntheses and Applications*, ed. S. Brase, K. Banert, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England, UK, **2010**, DOI: 10.1002/9780470682517; (b) *Supplement F2: The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups*, ed. S. Pata, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England, **1996**, ISBN: 0-471-95171-4. (c) S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188–5240. (d) W. P. Fehlhammer, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2015**, *641*, 1599–1678. (e) W. P. Fehlhammer, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2013**, *639*, 1053–1082. (f) S. Chiba, *Synlett*, **2012**, *23*, 21–44. (g) T. M. Klapotke, *Chem. Ber.*, **1997**, *130*, 443–452. (h) E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 297–368.

Las estructuras **1b** y **1c** pueden explicar mucho de sus propiedades químicas. La forma resonante **1c** (predominante, aunque también depende de la naturaleza de R) representa en efecto a una especie 1,3-dipolar que además de actuar en procesos de cicloadición (Esq.8), esta naturaleza le confiere la capacidad de reaccionar regioselectivamente con electrófilos y nucleófilos (ataque en N³ por nucleófilos –e.g. reacción de Staudinger–, mientras que los electrófilos son atacados por N¹ –e.g. reacción de Mitsunobu–).²⁸



Esq. 8. Principales reacciones de las azidas.

3.5.3 Enolatos como dipolarófilos

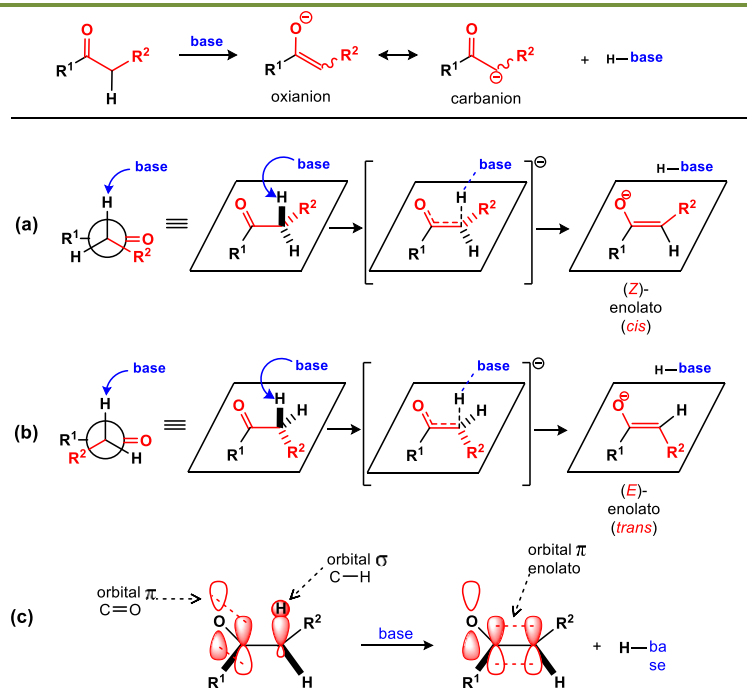
La química y conceptos de los enoles/enolatos ha constituido de una u otra manera un tema central en los fundamentos de la química orgánica. Existe abundante bibliografía²⁹ relacionada con la síntesis básica/avanzada de estos sustratos. Sólo algunos conceptos convenientes a este trabajo serán brevemente discutidos.

El estudio de la **formación de los enolatos** a partir de sus correspondientes carbonilos involucra inherentemente conceptos de **selectividad** [(E) vs (Z): estéricos, electrónicos] y de **regioselectividad** (termodinámicos vs cinéticos, estéricos), conceptos que deberán ser considerados teniendo en cuenta las consecuencias directas, en una segunda etapa, en los productos de reacción de dichos enolatos. Para el primer caso, el control de la estereoselectividad dependerá de la presencia de los centros estereogénicos α -CO, estéricos, estereoelectrónicos y/o geométricos sin considerar el uso de agentes quirales usados durante la formación de los mismos. En el Esq. 9 se describe a manera de resumen la formación de

²⁸ S. Brase, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188–5240.

²⁹ M. Braun, *Modern Enolate Chemistry: From Preparation to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, **2016**, Online ISBN: 9783527671069. DOI: 10.1002/9783527671069

los enolatos. Los enolatos normalmente son formados por desprotonación. Esto es favorecido cuando el enlace C–H es perpendicular al enlace C=O permitiendo el traslape del orbital σ a un orbital π .³⁰



Esq. 9. Perspectiva general de la desprotonación α -C de las cetonas.

Dos posibles conformaciones son permitidas según el esquema. La primera [Esq. 9, Eq. (a)] es dada como resultado en la formación del *cis*-enolato; la conformación inicial (proyección de Newman) es similar al estado de transición observándose una menor interacción estérica entre R¹ y R². La segunda conformación [Esq. 9, Eq. (b)] toma lugar cuando el enlace C–H está perpendicular al C=O llevando al producto *trans*-enolato. La Tabla 1 esquematiza estos conceptos de manera versátil. En otros casos, la interacción estérica de otras bases o el uso de aditivos (e.g. HMPA) también deberán ser consideradas al tratar de predecir la estereoselectividad de la reacción.

³⁰ P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2007, pp. 43-53. ISBN: 978-0-470-48940-5

R	<i>cis</i>	:	<i>trans</i>
Et	30	:	70
<i>i</i> -Pr	60	:	40
<i>t</i> -Bu	>98	:	<2
OMe	5	:	95
NEt ₂	>97	:	<3

Tabla 1. Estereoselectividad en la formación de los enolatos influenciada por efectos estéricos.

El segundo concepto importante de describir, continuando con la formación de los enolatos, es la regioselectividad la cual es gobernada principalmente por aspectos cinéticos y termodinámicos.

El Esq. 10³¹ muestra algunos datos sobre las velocidades de deuteración de algunas alquilcetonas. A partir de estos datos, el orden de reactividad hacia la desprotonación es CH₃> RCH₂> R₂CH. El impedimento estérico al acercamiento de la base es el factor principal en el establecimiento de este orden. Es decir, este proceso depende de la manera **más rápida** de formar al enolato (**proceso cinético**).

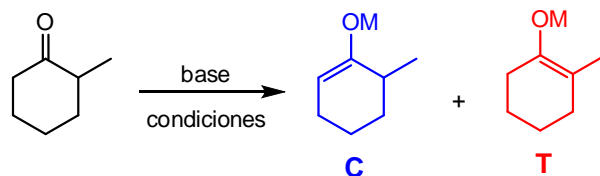
Me-C(=O)-CH ₂ -H	Me-C(=O)-CH ₂ -Me	H-CH ₂ -C(=O)-Me	Me-C(=O)-CH ₂ -Me	H-CH ₂ -C(=O)-Me	Me-C(=O)-CH ₂ -Me	H-CH ₂ -C(=O)-Me
100	41.5	45	<0.1	45	0.45	5.1
Velocidades relativas						

Esq. 10. Velocidades relativas para la deuteración de algunas cetonas catalizadas por base (Na₂CO₃ aq.).

³¹ F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed., Springer, New York, 2007, pp. 594. e-ISBN-13: 978-0-387-44899-3

Por otro lado, dado que los enoles/enolatos *son alquenos*, *los enlaces dobles más sustituidos son los más estables*. Los grupos alquilo son donadores de electrones y contribuyen a la densidad electrónica del enlace π . Así, en principio, debido a que los hidrógenos impedidos necesitarán de una mayor energía de activación deberán sufrir un **proceso termodinámico** para dar productos más estables (en contraste, la vía cinética proporcionaría productos menos estables). La formación del enolato más estable requiere un mecanismo de equilibrio entre los dos enolatos por la transferencia de protones. Una base como el hidruro de potasio es fuerte, pero pequeña, y por lo tanto no tiene dificultad de quitar el protón más impedido y se puede usar en condiciones que permitan el equilibrio enolato.³²

La [Tabla 2](#)³³ y el [Esq. 11](#) ejemplifican y simplifican sustancialmente los conceptos arriba mencionados.



Base	Temp	C/T	Control
LiN(<i>i</i> -C ₃ H ₇) ₂	0 °C	99:1	Cinético
KN(SiMe ₃) ₂	-78 °C	95:5	Cinético
Ph ₃ CLi	-78 °C	90:10	Cinético
Ph ₃ CK	25 °C	67:33	Cinético
NaH	25 °C	26:74	Termodinámico
Ph ₃ CLi	25 °C	10:90	Termodinámico

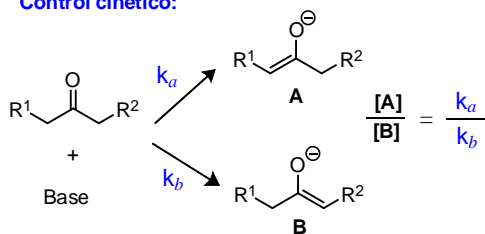
Tabla 2. Control cinético vs termodinámico para la formación de los enolatos.

³² (a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*. 5th ed., Springer, New York, **2007**, pp. 5-11. e-ISBN: 0-306-47380-1 (b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2nd ed, Oxford University Press, New York, **2012**, p. 599. ISBN 978-0-19-927029-3

³³ H.O. House, et. al. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324. (b) C. A. Brown, *J.Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913. (c) G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4464.

Regioselectividad en la formación de enolatos

Control cinético:



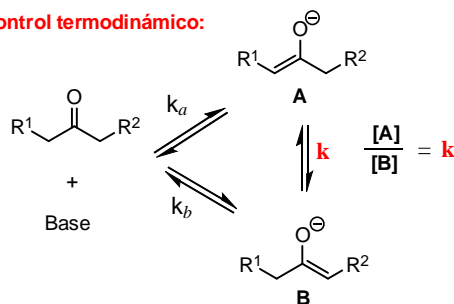
La reacción es:

- Irreversible.
- El producto mayoritario es el que se forma más rápido.
- Favorecida por bases fuerte, impedidas (e.g. LDA), bajas temperaturas, tiempos de reacción cortos.

Los enolatos cinéticos son:

- Menos sustituidos.
- Menos estables.

Control termodinámico:



La reacción es:

- Uno o ambas reacciones son reversibles.
- El producto mayoritario es el más estable.
- Favorecida por el exceso de la cetona, altas temperaturas, tiempos de reacción prolongados.

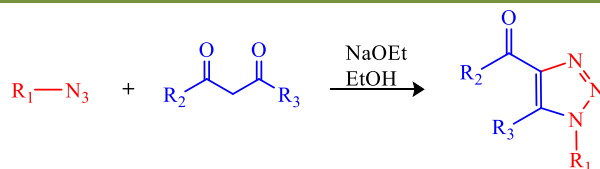
Los enolatos termodinámicos son:

- Más sustituidos.
- Más estables.

Esq. 11. Resumen y esquematización de las principales características del control cinético y termodinámico para la formación de los enolatos.

3.5.4 Cicloadiciones [3+2] azida-enolato: ¿Hacia una máxima versatilidad en la obtención de análogos de la Rufinamida?

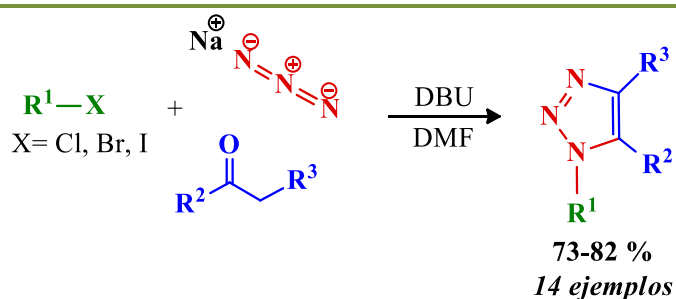
Otto Dimroth fue profesor de la Universidad de Tübingen, Alemania, en donde describió por primera vez la reacción de cicloadición en 1902.³⁴ La Reacción ('original') de Dimroth se basa en la cicloadición entre una azida y una 1,3-dicetona en presencia de NaOEt y EtOH (Esq. 12).



Esq. 12. Reacción original de la Cicloadición de Dimroth.

³⁴ Dimroth, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35, 1029–1038.

Desde su introducción, la Cicloadición de Dimroth ha sufrido algunos cambios (aunque muy pocos) con el fin de mejorarla. De hecho, la búsqueda en la literatura acerca de esta reacción mostró que la misma ha sido poco explorada.³⁵ A diferencia de la CuAAC, la búsqueda en base de datos Scopus®, la ‘Cycloaddition of Dimroth’ (o palabras similares) proporcionó poco menos de 50 resultados comparado con la CuAAC que mostró más de 2,000 resultados. Más aún, esta reacción no figura entre los métodos convencionales de 1,2,3-triazoles en libros de texto especializados en heterociclos.³⁶ A pesar de lo anterior, en los últimos años (2008–2016) *algunos* grupos de investigación³⁷ han considerado retomar la Cicloadición de Dimroth para enfatizar su versatilidad y poder resolver lo que la CuAAC no ha podido alcanzar tan fácilmente.



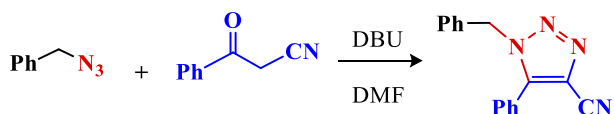
Esq. 13. González-Romero et al. recientemente describió la obtención de 1,2,3-triazoles-trisustituidos a partir de halogenuros de alquilo y DBU.

³⁵ (a) Krivopalov, V. P.; Shkurko, O. P. *Russian Chemical Reviews*, **2005**, *74*, 339–379. (b) Hill, M. D. “Dimroth Triazole Synthesis”, Cap. 5; en “Name Reaction in Heterocyclic Chemistry II”; Jie Jack Lie, Editor; Ed. John Wiley and Sons; New Jersey; 2011; p.p. 269–277.

³⁶ En algunos casos puede encontrarse el *Reordenamiento de Dimroth* (Dimroth Rearrangement) pero no así a la Cicloadición de Dimroth.

³⁷ (a) Kamalraj, V. R.; Senthil, S.; Kannan, P. *J. Mol. Structure*, **2008**, *892*, 210–215. (b) Pokhodylo, N.; Matiychuk, V. S.; Obushak, M. D. *Synthesis*, **2009**, 2321–2323. (c) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584–3587. (d) Rozin, Y. A.; Leban, J.; Dehaen, W.; Nenajdenko, V. G.; Muzalevskiy, V. M.; Eltsov, O. S.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 614–618. (e) Singh, H.; Sindhu, J.; Khurana, J. M. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22360–22366. (f) Zhang, J.; Jin, G.; Xiao, S.; Wu, J.; Cao, S. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2352–2356. (g) Jin, G.; Zhang, J.; Fu, D.; Wu, J.; Cao, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5446–5449.

Muy recientemente (2015), el grupo de investigación del Prof. Carlos González-Romero (UAEMéx), reportó³⁸ una metodología para la obtención de 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisustituídos a partir de halogenuros de alquilo. El uso de azida de sodio para obtener la correspondiente azida a partir del halogenuro y de DBU como promotor suave para la formación *in situ* de enolatos (Esq. 13) ha destacado dicho trabajo como una manera fácil y versátil para la obtención de dichos triazoles. Un ejemplo muy particular (a conveniencia del presente trabajo) descrito en dicho trabajo se destaca en el Esq. 14. El uso de β-cetonitrilos permite la obtención de derivados 4-nitriltriazoles, grupos funcionales altamente susceptibles a la hidrólisis ácida o básica (obtención de sus correspondientes amidas).



Esq. 14. González-Romero et al. demostró el uso de β-cetonitrilos permite la obtención de derivados 4-nitriltriazoles, grupos funcionales altamente susceptibles a la hidrólisis ácida o básica (obtención de sus correspondientes amidas).

³⁸ González-Calderón, D.; Aguirre-De Paz, J.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1713-1715.

4. Discusión de resultados

A continuación, se disertan los resultados obtenidos durante un periodo continuo de dos años. La importancia de este apartado estriba en que se presentarán los resultados satisfactorios, aún inéditos en el campo de la síntesis orgánica.

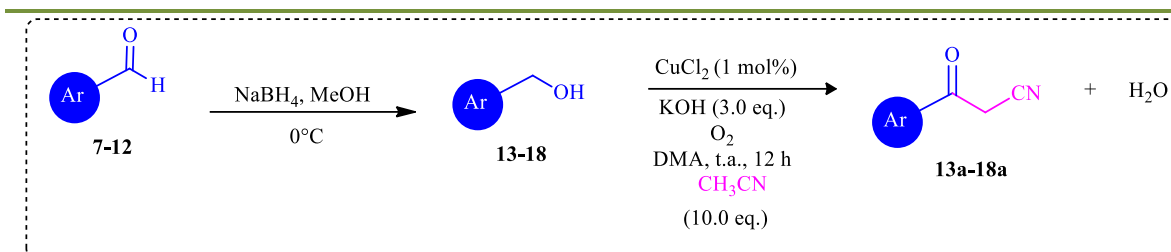
Tal y como se indicó en los antecedentes, la cantidad de compuestos medicinales, a partir de triazoles, obtenidos en los últimos años es enorme, destacando que la Rufinamida es el primer y único.

En el presente trabajo se diseñó una ruta de síntesis para obtener 1,2,3-triazoles-4-carboxamidas. Este método es funcional, económico y versátil.

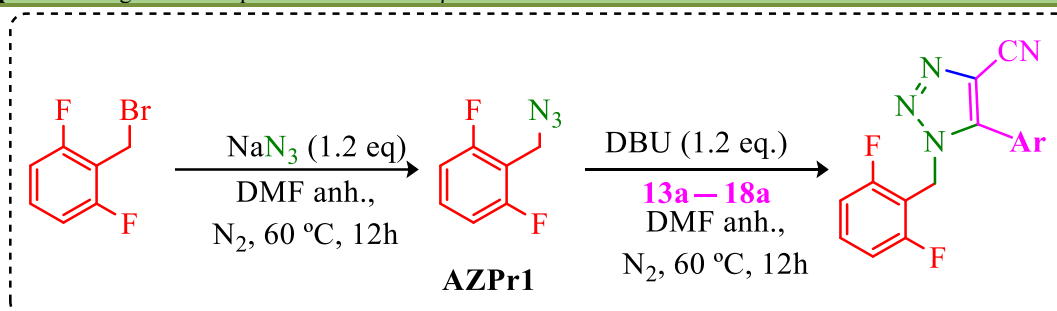
Por lo anterior, en este apartado se discutirán los resultados en tres secciones:

- ❖ **Parte 1:** Ésta describirá los resultados a la Síntesis de β -cetonitrilos
- ❖ **Parte 2:** Ésta describirá los resultados de síntesis de triazoles a partir de sus respectivos β -cetonitrilos.
- ❖ **Parte 3:** Ésta describirá los resultados de la síntesis de análogos de la Rufinamida.

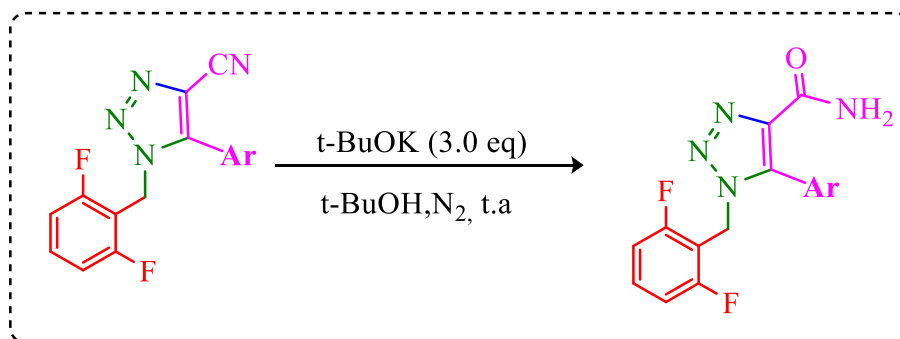
En los siguientes esquemas se describen las metodologías utilizadas para la obtención de los β -cetonitrilos correspondientes (Esq. 15), seguidos de la obtención de los triazoles (Esq.16) y por último los análogos de Rufinamida (Esq. 17).



Esq. 15. Estrategia sintética para la obtención de β -cetonitrilos



Esq. 16. Estrategia sintética para llevar a cabo la cicloadición.



Esq. 17. Ruta sintética para la obtención de análogos de Rufinamida

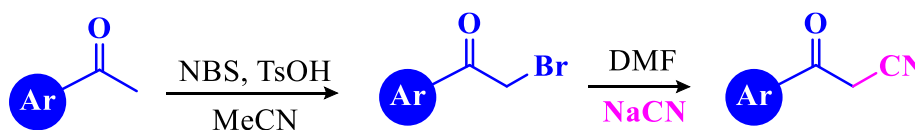
Parte 1: “SÍNTESIS DE β -CETONITRILOS”

En este apartado se discuten y describen los resultados encontrados durante la obtención de los β -cetonitrilos.

El trabajo se inició con la selección de distintos aldehídos y cetonas disponibles en el almacén que nos permitieran demostrar la versatilidad de nuestras metodologías.

Se realizaron dos metodologías que a continuación se presentan, así mismo se discutirá por qué una no fue utilizada como metodología final de este trabajo.

La primera propuesta original se muestra en el Esq. 18. Que consta de una reacción de bromación seguida por una reacción de sustitución con NaCN para obtener el correspondiente β -cetonitrilo.



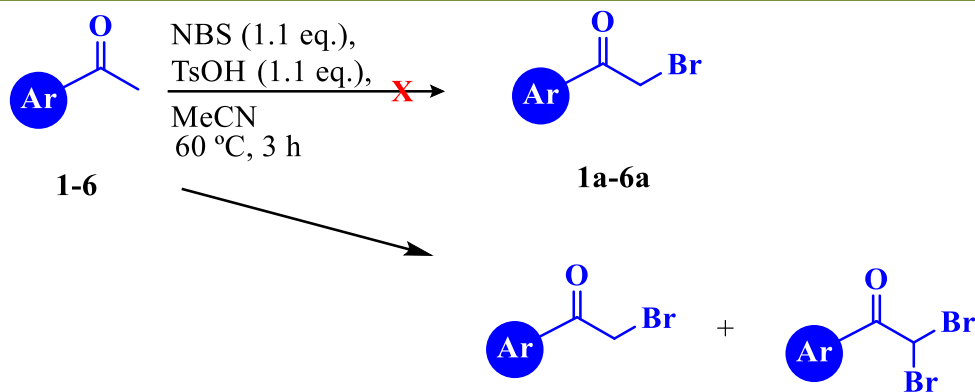
Esq. 18. Primera metodología propuesta en el correspondiente protocolo.

Para llevar a cabo la propuesta en el primer paso se siguió la metodología propuesta por Rao et al.³⁹

En un matraz de 50 mL provisto de agitación magnética se adicionaron la cetona correspondiente (1.0 eq), 1.1 eq de NBS y 1.1 eq de TsOH en 5 ml de MeCN, la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas.

³⁹ K. Venkata Rao, M. Raghu Prasad, A. Raghuram Rao, *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, 51, E380-E383.

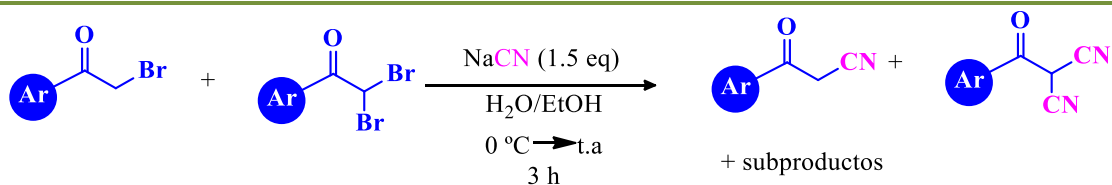
Basado en otros experimentos que el grupo de investigación había realizado se conoce que la reacción nos proporciona el compuesto bromado y dibromado (Esq.19) siendo difícil la purificación de ambos compuestos, debido a esto se decidió solo evaporar el disolvente y con el crudo realizar la siguiente reacción.



Esq. 19. La reacción de bromación no solo proporciona el compuesto deseado, también el dibromado.

La siguiente reacción para formar los diversos β-cetonitrilos no se llevó a cabo en DMF, sino en un sistema hidroalcohólico (Esq. 20) de acuerdo con lo descrito por Yang Yi et al.⁴⁰

En un matraz de 50 mL provisto de agitación magnética se adicionaron el crudo de la reacción anterior y 1.5 eq de NaCN en 10 mL H₂O/EtOH, se agitó a 0°C durante 1 hora y se llevó a temperatura ambiente manteniendo la agitación por dos horas más.



Esq. 20. Reacción de sustitución con NaCN, para la obtención de β-cetonitrilos.

⁴⁰ Sunkyung Lee, Taemi Kim, Byung Ho Lee, Sung-eun Yoo, Kyunghye Leeb, Kyu Yang Yi, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 17, 1291-1295.

Al realizar la TLC para poder conocer los productos obtenidos se notó que se había obtenido un collar de productos y que la materia prima no se había consumido (Fig. 8).

Es probable que se hayan obtenido los β -cetonitrilos esperados y los ácidos correspondientes debido a que se presentaba en la TLC una mancha con un carácter muy polar.

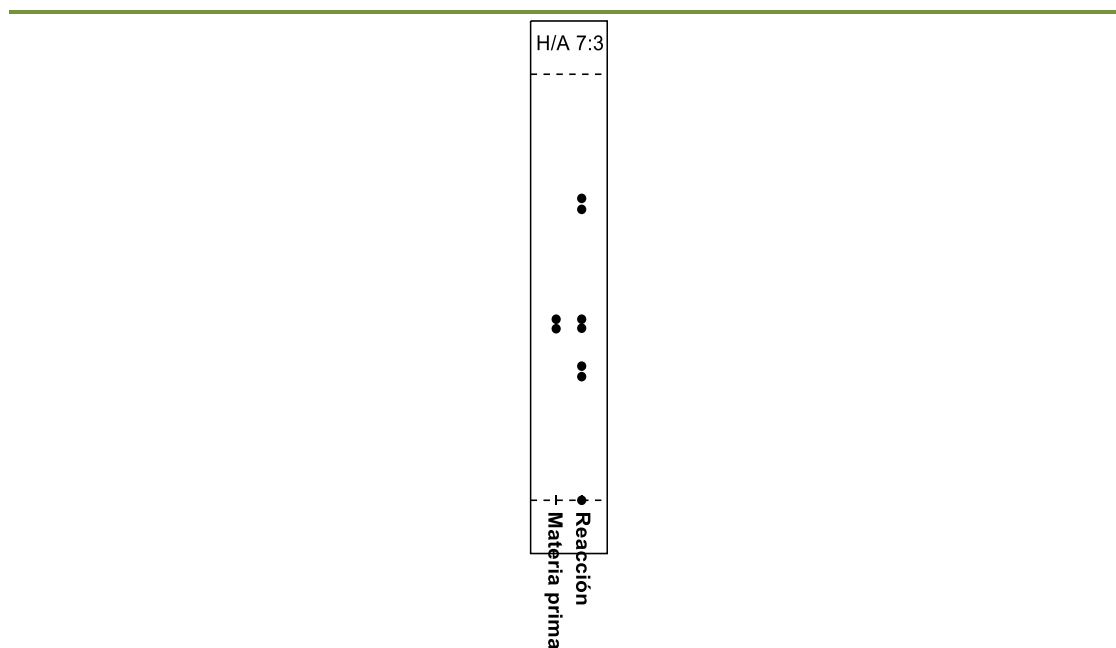
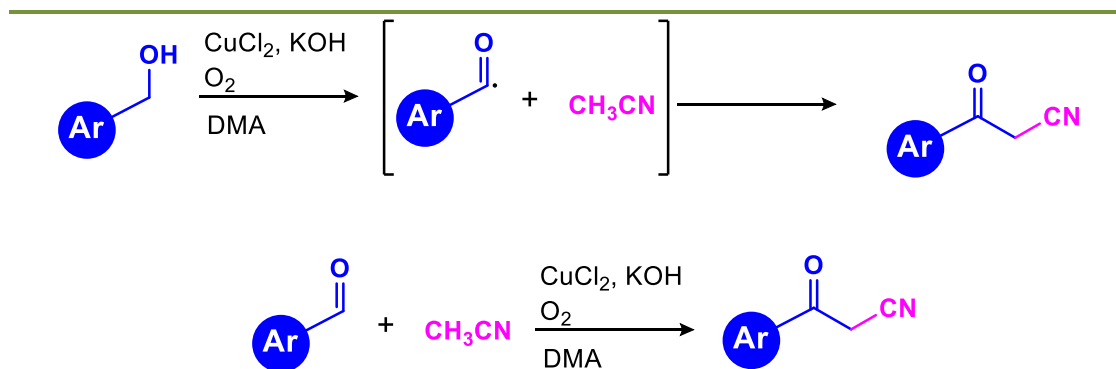


Fig.8. TLC de la reacción de sustitución que muestra los diversos subproductos que se generan en la reacción.

Debido a los problemas presentados en las dos reacciones, a la dificultad que habría para purificar cada compuesto y a al uso de NaCN, que de acuerdo con la CDC⁴¹ se debe ocupar solo en casos estrictamente necesarios por la generación de gas de cianuro de hidrógeno entre otros problemas al contacto y a los problemas generados a la tierra por una mala disposición de los residuos, se decidió llevar a cabo la segunda metodología.

⁴¹ Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov): Sodium cyanide : Systemic Agent, https://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750036.html

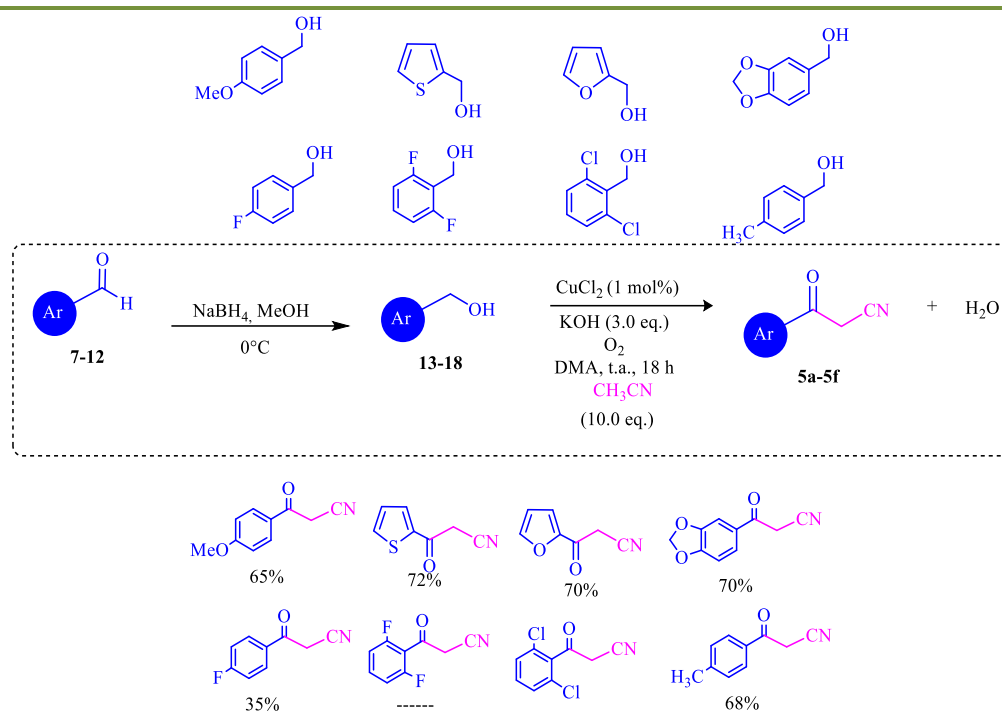
La segunda propuesta se realizó basándose en lo descrito por Liu et al.⁴² Sin embargo decidimos en un primer intento partir de aldehídos y no de alcoholes como lo propone el autor, ya que de acuerdo con lo que reportan a través del medio de reacción promueven la oxidación del alcohol y la formación del aldehído con un radical en el carbonilo (Esq. 21), con base en esto se pensó que podría llevarse a cabo la reacción.



Esq. 21. En la parte superior se muestra un esquema presentado por Liu et al. En la parte inferior la propuesta de reacción.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética se adicionaron 1g del aldehído en 10 mL de DMA, se agitó durante 10 minutos, pasado este tiempo se adicionaron 10 eq de acetonitrilo, 3 eq de KOH y 1% mol de CuCl₂, bajo atmósfera de oxígeno permaneció en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se realizó una TLC de la reacción, sin embargo, no había reacción alguna, por lo que se decidió reducir los aldehídos y partir de los alcoholes tal como lo realiza el autor (Esq. 22)

⁴² Shen, J.; Yang, D.; Liu, Y.; Qin, S.; Zhang, J.; Sun, J.; Liu, C.; Liu, C.; Zhao, X.; Chu, C.; Liu, R. *Org.Lett.* **2014**, *16*, 350–353.



Esq. 22. En la parte superior se muestra un esquema presentado por Liu et al. En la parte inferior la propuesta de reacción.

En los primeros intentos para llevar a cabo la reacción se realizó la misma con oxígeno ambiental sin embargo la presión de oxígeno no es la suficiente para llevar a cabo la oxidación, además de que después de varios intentos para mejorar la metodología se llegó a las siguientes conclusiones: es necesario mínimo un globo de oxígeno, CuCl₂ seco, MeCN anh y KOH pulverizado. Estas son las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética se adicionaron 1g del alcohol en 10 mL de DMA, se agitó durante 10 minutos, pasado este tiempo se adicionaron 10 eq de acetonitrilo anhidro, 3 eq de KOH y 1% mol de CuCl₂ seco, bajo atmosfera de oxígeno permaneció en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se neutralizó la reacción con una solución al 10% de HCl y se realizaron lavados con AcOEt (3x20ml).

Cabe mencionar que los compuestos dihalogenados no reaccionaron, dicho comportamiento hasta cierto punto se esperaba ya que el trabajo consultado menciona que con compuestos desactivados es difícil llevar a cabo la reacción, muestra de esto son los bajos rendimientos al obtener el compuesto con flúor en posición para.

Se obtuvieron 6 compuestos con rendimientos del 35-70% .

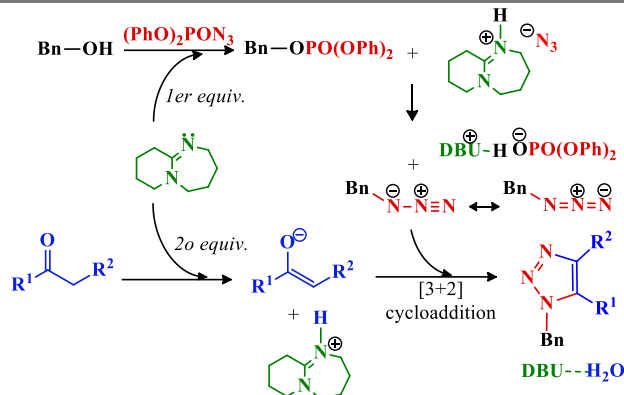
Parte 2: “SÍNTESIS DE TRIAZOLES”

En la Parte 1 se describió la obtención de los respectivos β -cetonitrilos. En este apartado se discuten y describen los resultados encontrados durante la síntesis de los triazoles a partir de sus respectivos β -cetonitrilos.

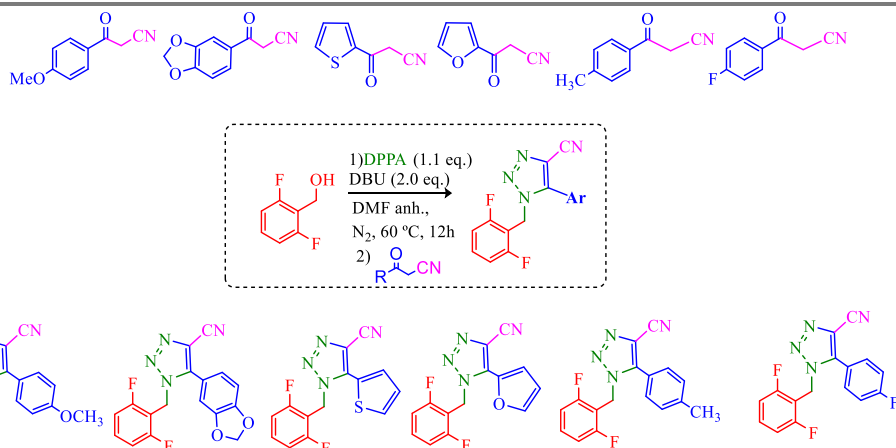
Una vez completamente identificado y caracterizado cada β -cetonitrilo, se procedió a la formación del triazol correspondiente.

Inicialmente se proponía llevar a cabo la reacción a partir de un protocolo recientemente reportado por el grupo de investigación del Prof. Carlos González-Romero (UAEMéx)⁴³ una metodología para la obtención de 1,2,3-triazoles-1,4,5-trisustituídos a partir de alcoholes bencílicos. El uso de difenilfosforil azida (DPPA) como agente azidante y de DBU como promotor suave para la formación *in situ* de enolatos (Esq. 23) destacaba dicho trabajo como una manera fácil y versátil, en nuestro caso para la obtención de dichos triazoles a partir del alcohol 2,6-difluorobencílico (Esq. 24).

⁴³ González-Calderón, D.; Santillán-Iniesta, I.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 514–516.

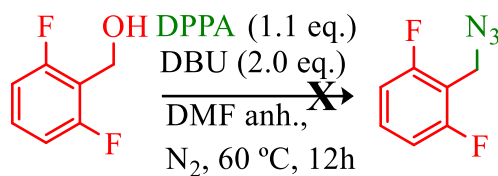


Esq. 23. González-Romero et al. recientemente describió la obtención de 1,2,3-triazoles-trisustituídos a partir de alcoholes benfílicos promovido por el uso de $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ (DPPA) y DBU.



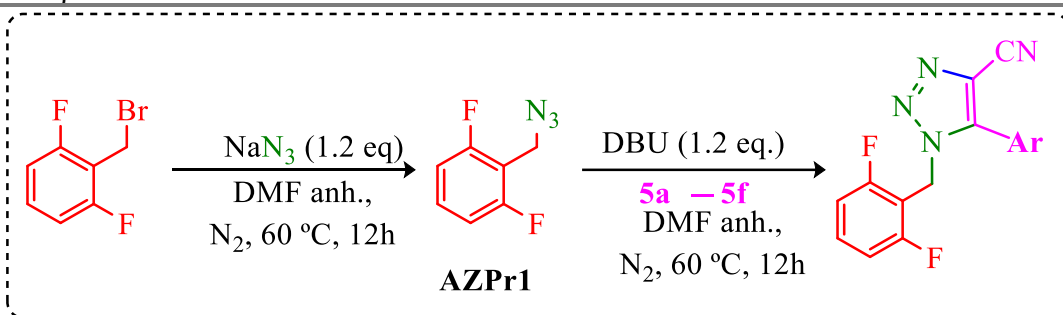
Esq. 24. Metodología propuesta en protocolo de investigación para la obtención de los respectivos triazoles.

Es así como se decidió realizar la reacción en un solo paso (*one-pot*) a partir del alcohol 2,6-difluorobencílico con DPPA, DBU en DMF a 60°C por 12 horas (**Esq. 25**), sin embargo, después de este tiempo la reacción no procedía, incluso la reacción se dejó durante la noche sin embargo el resultado fue el mismo, la materia prima permanecía intacta. En estudios anteriores por nuestro grupo de investigación se había notado que la misma reacción no procedía con el alcohol 4-nitrobencílico, con tal antecedente existe evidencia de que la reacción con DPPA no procede con compuestos que contengan grupos desactivantes.



Esq. 25. Reacción de azidación a partir del alcohol 2,6-difluorobencílico con DPPA.

Después de los resultados anteriores fue necesario buscar una metodología para obtener la 2,6-difluorobencil azida y es así como se recurrió a la metodología descrita por González et al.⁴⁴ la cual describe la formación *one-pot* de triazoles a partir de halogenuros, además el bromuro de 2,6-difluorobencilo está disponible comercialmente y es más barato que el alcohol o aldehído correspondiente. Es así que se propuso formar la correspondiente azida a partir del bromuro de 2,6-difluorobencilo (Esq. 26) y posterior la cicloadición 3+2 con los diversos β -cetonitrilos.

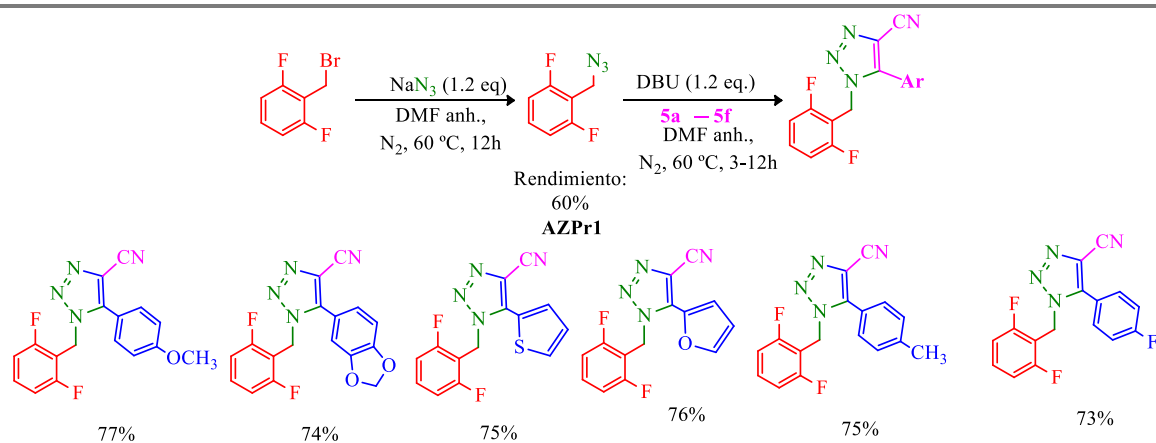


Esq. 26. Reacción de azidación a partir del bromuro de 2,6-difluorobencilo con NaN_3 , seguido de reacción de cicloadición.

La formación de la bencil azida (Esq. 26) se realizó en un tubo sellado equipado de agitación magnética. Se adicionó 0.1 gramos del respectivo bromuro (1 eq.), y 0.42 gramos de azida de sodio (1.1 eq.), en 2 mL de DMF anh durante 12 horas a reflujo, obteniendo la respectiva 2,6-difluorobencil azida. El rendimiento fue de 60%.

⁴⁴ González-Calderón, D.; Aguirre-De Paz, J.; González-González, C. A.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**

Ya obtenida la 2,6-difluorobencil azida se procedió a realizar la cicloadición (Esq. 27), en un matraz redondo provisto de agitación magnética se adicionaron 0.5g de diversos β -cetonitrilos en 5 mL de DMF anh y 1.2 eq de DBU, se agitó durante 1 hora a 60 °C, pasado este tiempo se adicionaron, 1.5 eq de AZPr1, permaneció en agitación durante 8 horas a 60 °C. Obteniendo rendimientos del 73-77%



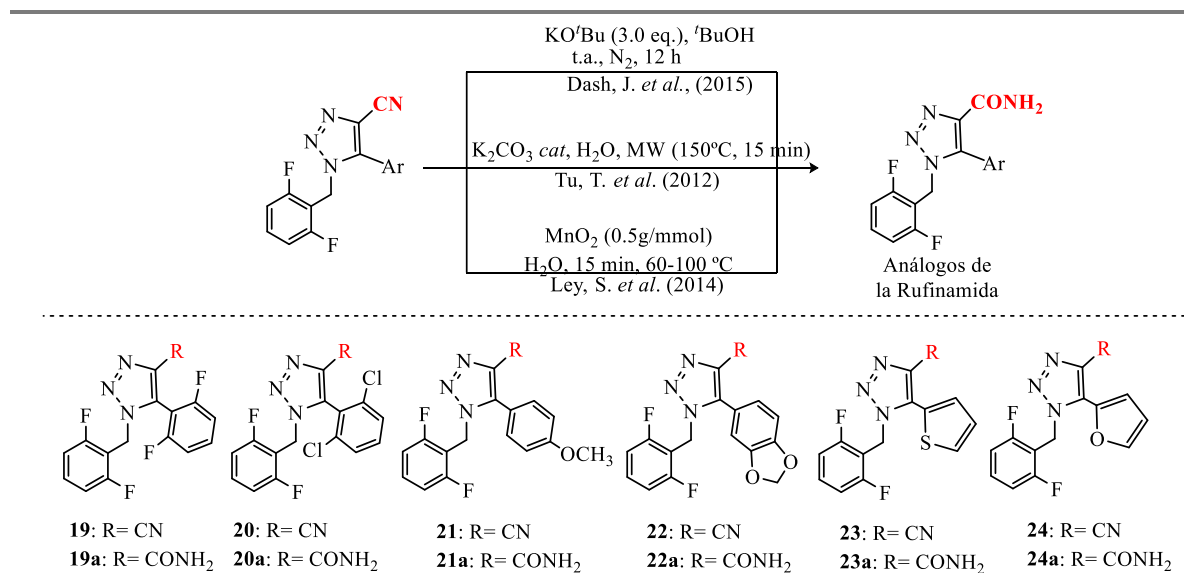
Esq. 27. Reacción de azidación a partir del bromuro de 2,6-difluorobencilo con NaN_3 , seguido de reacción de cicloadición. Reacciones con rendimiento del 73-77%

Parte 3: “SÍNTESIS DE ANALOGOS DE RUFINAMIDA”

En la Parte 2 se describió la obtención de los respectivos triazoles. En este apartado se discuten y describen los resultados encontrados durante la síntesis de los análogos de la Rufinamida a partir de sus respectivos triazoles.

Una vez completamente identificado y caracterizado cada triazoles, se procedió a la formación del análogo de Rufinamida correspondiente.

Inicialmente para llevar a cabo la reacción se proponían tres metodologías diferentes descritas por T. Tu et al. en 2012, S. Ley en 2014 y por último J. Dash et al. en 2015⁴⁵(Esq.28).



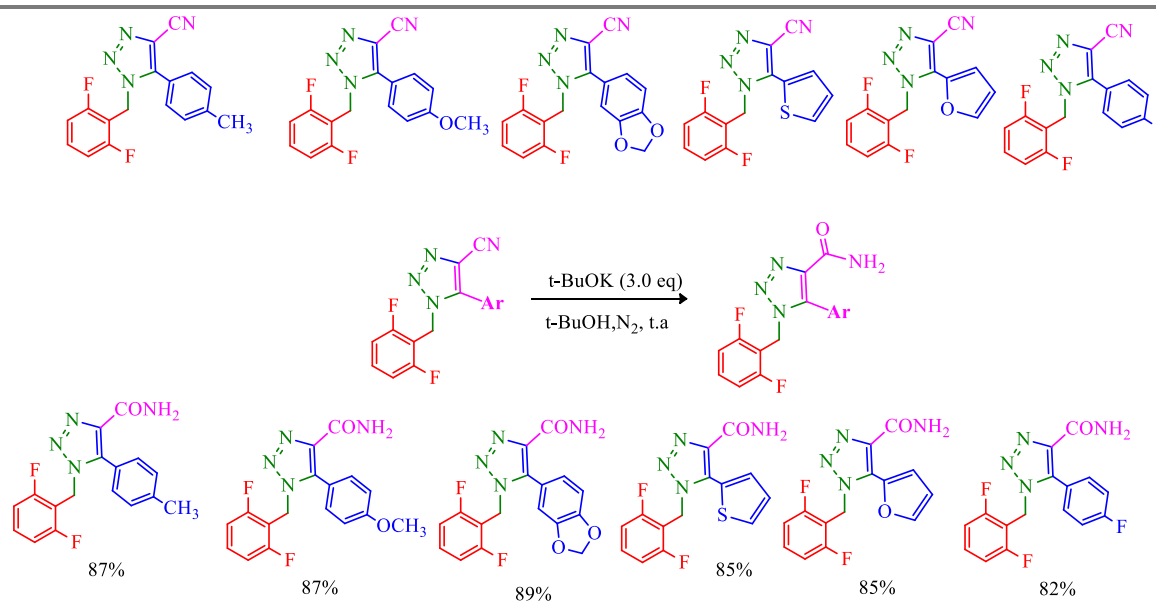
Esq. 28. Propuestas para la hidrólisis de los nitrilos por tres autores diferentes

⁴⁵ (a) Midya, G. C.; Kapat, A.; Maiti, S.; Dash, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4148–4151. (b) Tu, T.; Wang, Z.; Liu, Z.; Feng, X.; Wang, Q. *Green Chem.* **2012**, *14*, 921–924. (c) Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060–1063.

Sin embargo, para llevar a cabo dos de ellas se tenían ciertas complicaciones:

- ❖ Para llevar a cabo la metodología de T. Tu et al. se necesitaba del equipo de microondas que no estaba disponible.
- ❖ Para llevar a cabo la metodología de S. Ley et al. se necesitaba de un equipo de química de flujo.

Pese a que las reacciones se podían adecuar al equipo disponible en el laboratorio se decidió seguir la metodología de J. Dash et al. la cual se realiza con equipo disponible en el laboratorio. En un matraz de 25 mL se adicionaron 0.1 gramos de 1,2,3-triazol-carbonitrilo (1 eq), 3.0 eq de t-BuOK y 4 mL/mol de t-BuOH, bajo agitación magnética durante 4 horas bajo atmosfera de nitrógeno. Después de este tiempo se adicionó agua destilada/NH₄Cl para protonar la sal obtenida y así obtener la amida correspondiente (Esq. 29). Los rendimientos fueron buenos y es así como se logró obtener 6 análogos de la Rufinamida.



Esq. 29. Metodología utilizada para la obtención de análogos de Rufinamida

5. Desarrollo experimental

5.1 Adquisición de las Materias Primas y reactivos

Las materias primas (alcoholes) fueron donadas a nuestro laboratorio por Syntex-Roche. Los reactivos necesarios para la realización de este trabajo como CH_3CN , DMF, DBU, NaN_3 , 2,6-difluorobenzaldehído y el bromuro de 2,6-difluorobenzilo están disponibles y pueden ser adquiridos de Sigma-Aldrich.

5.2 Secado y purificación de los reactivos y disolventes utilizados

Los disolventes usados como dimetilformamida, terbutanol y acetonitrilo son grado reactivo y fueron secados al momento de ser utilizados, siguiendo las técnicas convencionales descritas en la literatura⁴⁶.

DIMETILFORMAMIDA (DMF): [PM: 73.1 g/mol; p.e: 156 °C; ρ : 0.948 g/mL]. En un matraz redondo de 500 mL se colocaron 400 mL de DMF grado reactivo y se agregaron aproximadamente 4.0 g de hidruro de calcio (CaH_2). Se agitó por 3 h a temperatura ambiente para después llevar a cabo una destilación fraccionada al alto vacío de la DMF (p.e. 110 °C, 585 mmHg)

TERBUTANOL (T-BUOH): [PM: 74.12 g/mol; ρ : 0.775 g/mL]. En un matraz redondo de 250 mL se colocaron 100 mL de t-BuOH grado reactivo y se agregaron aproximadamente 5.0 g de hidruro de calcio (CaH_2). Se agitó por 12 h a temperatura ambiente para después llevar a cabo una destilación fraccionada del t-BuOH (p.e. 83 °C, 585 mmHg) y almacenar sobre mallas moleculares de 3A.

ACETONITRILLO (CH_3CN): [PM: 41.05 g/mol; ρ : 0.786 g/mL]. En un matraz redondo de 250 mL se colocaron 100 mL de CH_3CN grado reactivo y se agregaron aproximadamente 5.0 g de carbonato de potasio (K_2CO_3). Se agitó por 24 h a temperatura ambiente para después

⁴⁶ W.L.F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Inc, 2009

llevar a cabo una destilación fraccionada del t-BuOH (p.e. 82 °C, 585 mmHg) y almacenar sobre mallas moleculares de 3A.

5.3 Sobre la Identificación Física, Cromatográfica, Espectroscópica y Espectrométrica de los Compuestos Sintetizados y su Purificación

La purificación de los compuestos fue llevada a cabo por Cromatografía en Columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice malla 230-400 ASTM y como sistema eluyente hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones para cada caso.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, usando cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF-254, tipo 60. Se empleó como reveladores: radiación ultravioleta proveniente de una lámpara *UV GL-25 Mineralight*, así como solución de cloruro de cobalto/ácido sulfúrico, seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión (en grados Celsius) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los datos de RMN de los compuestos sintetizados, fueron determinados en el Centro de Investigación en Química Sustentable (UAEM-UNAM)

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) fueron realizados en un equipo *Bruker*TM a 300 MHz. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en los mismos equipos trabajando a una frecuencia de 75.4 MHz, empleando cloroformo deuterado y dimetilsulfoxido d_6 como disolvente.

El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz). Para identificar la multiplicidad de las señales se utilizaron las abreviaturas siguientes: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, dt= señal doble de triple, a= ancho.

A continuación, se presentará el Protocolo Experimental en tres partes:

- ❖ **Parte 1:** SÍNTESIS DE B-CETONITRILOS A PARTIR DE ALCOHOLES

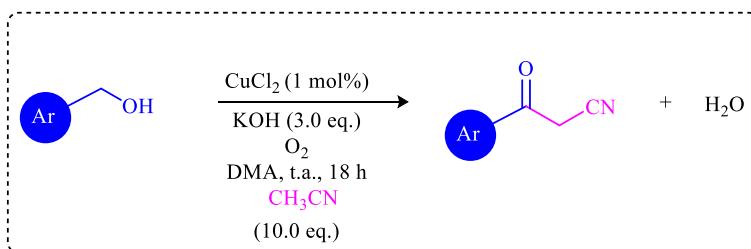
- ❖ **Parte 2:** SÍNTESIS DE TRIAZOLES A PARTIR DE SUS RESPECTIVOS B-CETONITRILOS (1,2,3-TRIAZOL-4-CARBONITRILOS)

- ❖ **Parte 3:** HIDRÓLISIS DE LOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZOL-4-CARBONITRILOS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS PRODUCTOS 4-CARBOXAMIDAS (ANÁLOGOS DE RUFINAMIDA)

Parte 1: "SÍNTESIS DE B-CETONITRILOS A PARTIR DE ALCOHOLES "

Metodología General de Síntesis

Para la síntesis satisfactoria de los β -cetonitrilos se realizó la misma en un solo paso a partir de los respectivos alcoholes, adicionando CH_3CN , KOH , O_2 y CuCl_2 en cantidad catalítica (Esq. 30)

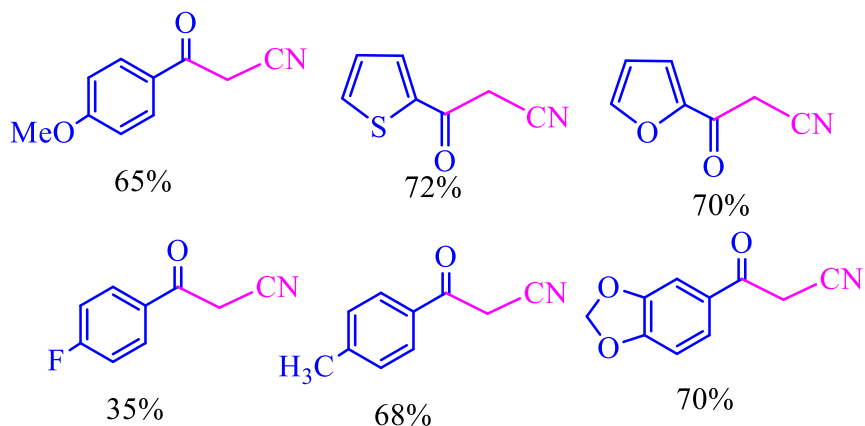
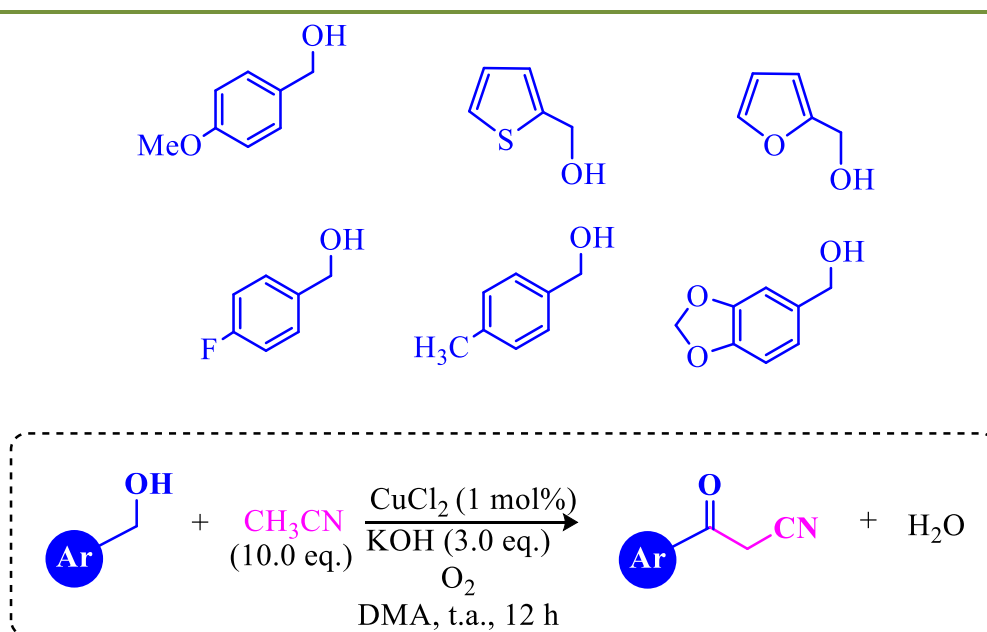


Condiciones: En matraz redondo, agitación constante, temperatura ambiente por 12 horas

Esq.30. Ruta de síntesis mediante la cual se obtuvo satisfactoriamente los beta-cetonitrilos

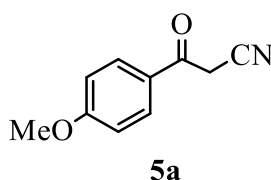
Metodología General para la Obtención de β -cetonitrilos

En un matraz redondo de 50 mL provisto de agitación magnética se adicionaron 1g del alcohol en 10 mL de DMA, se agitó durante 10 minutos, pasado este tiempo se adicionaron 10 eq de acetonitrilo, 3 eq de KOH y 1 mol de CuCl_2 , bajo atmosfera de oxígeno permaneció en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se neutralizo la reacción con una solución al 10% de HCl y se realizaron lavados con AcOEt (3x20ml) (Esq. 31).



Esq. 31. Compuestos obtenidos con rendimientos del 35-72%

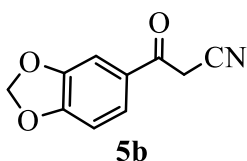
Caracterización de β -cetonitrilos



3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo

Sólido café claro **5a** (0.14 g, 77%). Rf: 0.39 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f.129-133°C

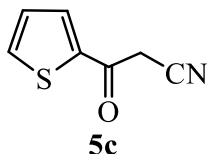
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 4.15 (d, 3H), 3.90 (s, 2H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 185.81 (C=O), 164.53 (C-O), 130.79 (2 CH), 127.23 (C), 114.35 (2 CH), 114.16 (CN), 55.56 (CH₃), 29.11 (CH₂).



3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-oxopropanonitrilo

Sólido blanco **5b** (0.133 g, 74%). Rf: 0.62 (Hexano/AcOEt 8/2).
p.f. 133-135 °C

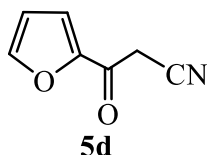
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.00 (s, 2H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 184.98 (C=O), 153.22 (C-O), 148.75 (C-O), 129.04 (C), 125.25 (CH), 113.85 (CN), 108.26 (CH), 108.00 (CH), 102.33 (O-C-O), 29.14 (CH₂).



3-oxo-3-(tiofen-2-il)propanonitrilo

Sólido beige **5c** (0.15 g, 75%). Rf: 0.28 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f.134-138 °C

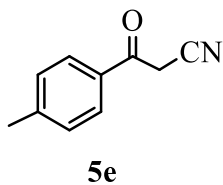
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 4.67 (s, 2H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 180.51 (C=O), 135.85 (CH, C), 134.00 (CH), 128.47 (CH), 113.98 (CN), 40.30 (CH₂).



3-(furan-2-il)-3-oxopropanonitrilo

Sólido blanco **5d** (0.16 g, 76%). Rf: 0.23 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 81-85 °C

¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-d) δ 7.67 (m, 1H), 7.39 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 3.4, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H).
¹³C NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 175.77 (C=O), 150.43 (C-O), 147.79 (C-O), 119.34 (CH), 113.35 (CH, CN), 28.83 (CH₂).

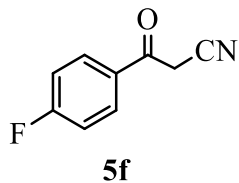


3-oxo-3-(p-toluid) propanonitrilo

Sólido blanco **5e** (0.147 g, 75%). Rf: 0.48 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 105-108 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.06 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 186.65 (C=O), 145.97 (C), 131.85 (C), 129.81 (2CH), 128.58 (2CH, CN), 29.26 (CH₂), 21.79 (CH₃).



3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanonitrilo

Sólido amarillo **5f** (0.141 g, 73%). Rf: 0.28 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 84-88 °C

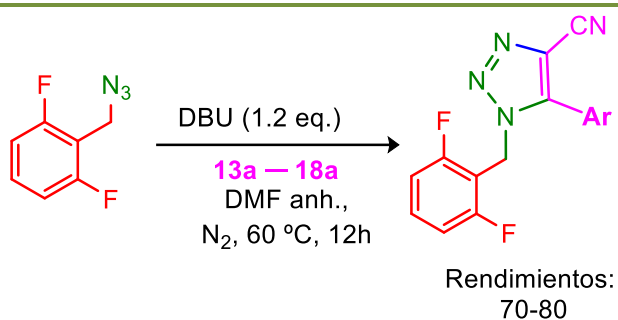
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.09 (d, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 185.65 (C=O), 166.60 (C-F), 131.31 (2CH), 130.74 (C), 116.46 (2CH), 113.66 (CN), 29.40 (CH₂).

Parte 2:

“SÍNTESIS DE TRIAZOLES A PARTIR DE SUS RESPECTIVOS β -CETONITRILOS (1,2,3-TRIAZOL-4-CARBONITRILOS)”

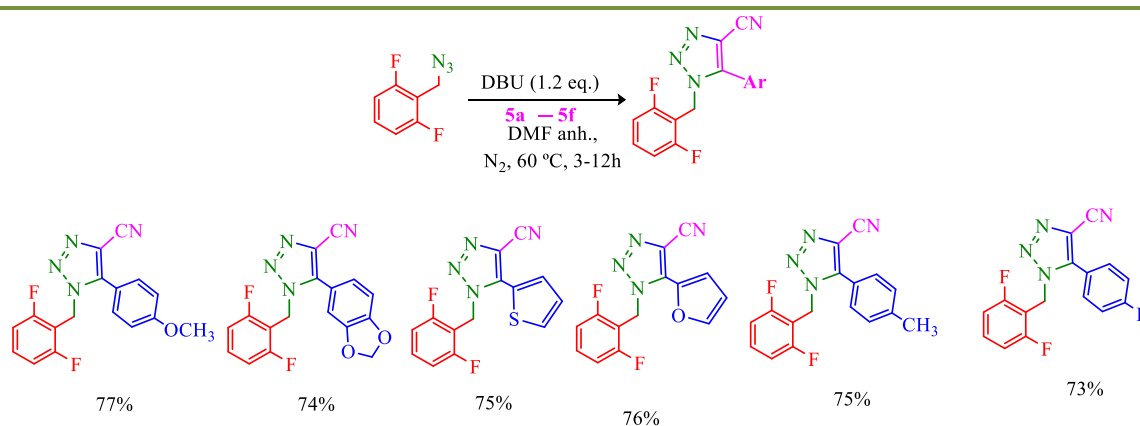
Para el estudio de la síntesis de triazoles se partió de sus respectivos β -cetonitrilos, obteniéndose así 6 diferentes ejemplos a partir de los respectivos β -cetonitrilos (Esq.32).



Esq. 32. Ruta sintética de obtención de 1,2,3-triazoles-4-carbonitrilos a partir de β -cetonitrilos.

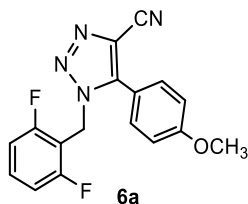
Metodología General para la Obtención de Triazoles

En un matraz redondo provisto de agitación magnética se adicionaron 1eq de β -cetonitrilo y 1.2 eq de DBU en 5 mL de DMF anh, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C, pasado este tiempo se adicionaron 1.5 eq de 2,6-difluorobencil azida, permaneció en agitación durante 8 horas a 60 °C. Entonces la mezcla de reacción se llevó a t.a. adicionando 8 mL de agua corriente lavando la fase acuosa con 2 mL de acetato de etilo (x3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones mediante el cual se aislaron los diversos triazoles (Esq. 33).



Esq. 33. Compuestos obtenidos con rendimientos del 73-77%

Caracterización de Triazoles

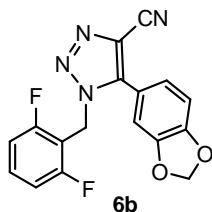


1-(2,6-difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido blanco **6a** (0.14 g, 77%). Rf: 0.53 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 146-148°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 15.1, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.34 (2C-F, 1C-O), 144.34 (C), 132.69 (CH), 130.93 (2 CH), 130.23 (C), 119.23 (C), 115.95 (2 CH), 112.92 (CN), 111.62 (2 CH), 110.78 (C), 56.08 (OCH₃). 42.02 (CH₂).

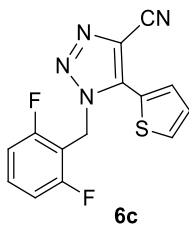


5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido blanco **6b** (0.133 g, 74%). Rf: 0.51 (Hexano/AcOEt 8/2).
p.f. 113-116 °C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (ddd, J = 15.0, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.69 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.12 (2CF), 150.13 (C-O), 148.45 (C-O), 144.10 (C), 132.71 (CH), 131.83 (C), 125.01 (C), 119.48 (CH), 116.40 (CN), 111.63 (C), 111.60 (CH), 110.72 (2CH), 110.21 (CH), 103.29 (CH₂), 42.08 (CH₂).

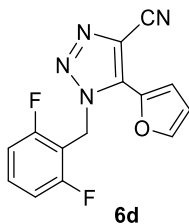


1-(2,6-difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido blanco **6c** (0.15 g, 75%). Rf: 0.47 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 142-144°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 3.7, 1.8 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.53 (2C-F), 147.32 (C), 147.29 (C-S), 147.24 (CH), 137.97 (C), 134.66 (CH-S), 132.81 (CH), 117.11 (CH), 113.91 (2CH), 112.18 (CN), 110.46 (C), 42.67 (CH₂).

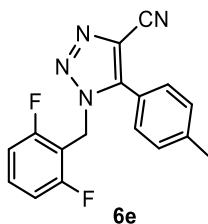


1-(2,6-difluorobencil)-5-(furan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido café **6d** (0.16 g, 76%). Rf: 0.49 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 91-94°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 5.80 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.14 (2CF, C), 138.50 (CH-O), 133.59 (CH), 132.62 (C-O), 131.74 (C), 128.61 (C), 121.91 (CN), 119.52 (CH), 112.58 (CH), 111.68 (2CH), 42.17 (CH₂).

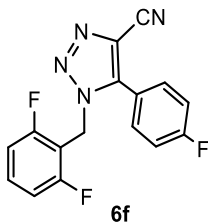


1-(2,6-difluorobencil)-5-(p-toluid)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido amarillo **6e** (0.147 g, 75%). Rf: 0.58 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 57-61°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 7.06 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.12 (2C-F), 144.43 (C), 141.73 (C), 132.71 (CH), 130.85 (2CH), 129.86 (2CH), 128.37 (C), 119.36 (C), 111.62 (C), 111.56 (CN), 110.76 (2CH), 42.07 (CH₂), 21.72 (CH₃).



1-(2,6-difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

Sólido amarillo **6f** (0.141 g, 73%). Rf: 0.48 (Hexano/AcOEt 7/3).
p.f. 77-80°C

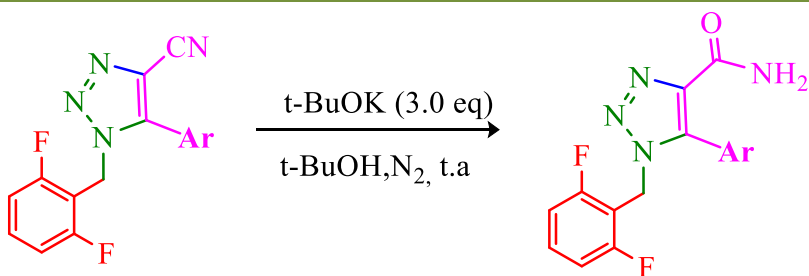
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (ddt, J = 6.4, 5.3, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.08 (td, J = 8.2, 1.9 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 162.09 (3C-F), 143.47 (C), 132.30 (3CH), 119.83 (C), 117.04 (C, 2CH), 112.61 (CN), 112.18 (2CH), 110.59 (C), 41.55 (CH₂).

Parte 3:

“SÍNTESIS DE ANALOGOS DE RUFINAMIDA (1,2,3-TRIAZOL-4-CARBOXAMIDAS)”

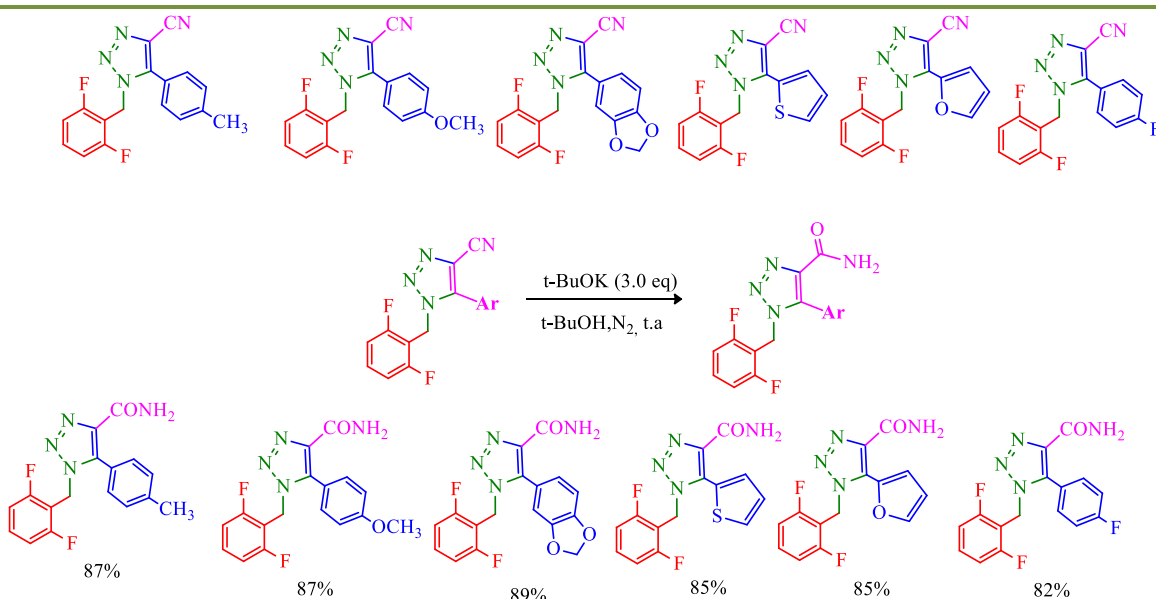
Para el estudio de la síntesis de triazoles se partió de sus respectivos 1,2,3-triazol-4-carbonitrilos, vía una hidrólisis básica obteniéndose así 6 diferentes ejemplos a partir de los correspondientes 1,2,3-triazol-4-carbonitrilos (Esq. 34).



Esq.34. Ruta sintética de obtención de 1,2,3-triazoles-4-carboxamidas a partir de 1,2,3-triazoles-4-carbonitrilos.

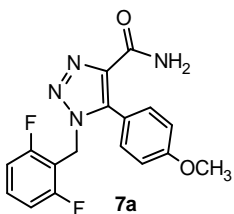
Metodología General para la Obtención de Análogos de Rufinamida.

En un matraz de 25 mL se adicionaron 0.1 gramos de 1,2,3-triazol-carbonitrilo (1 eq), 3.0 eq de t-BuOK y 4 mL/mol de t-BuOH, bajo agitación magnética durante 4 horas bajo atmosfera de nitrógeno. Después de este tiempo se adicionó agua destilada/NH₄Cl para protonar la sal obtenida y así obtener la amida correspondiente. Se lavó la fase acuosa con 10 mL de acetato de etilo (x3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando un sistema de elución Hex/AcOEt en distintas proporciones mediante el cual se aislaron los 6 análogos de Rufinamida (Esq.35).



Esq. 35. Análogos de Rufinamida obtenidos con rendimientos del 82-89%

Caracterización de análogos de Rufinamida

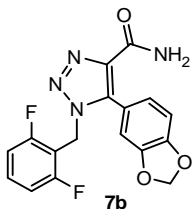


1-(2,6-difluorobencil)-5-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido blanco **7a** (0.092 g, 87%). Rf: 0.36 (Hexano/AcOEt 1/1)
p.f. 165-168°C

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.04 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 3.34 (m, 3H).

13C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 160.46 (2CF, C-O, C=O), 138.95 (C), 131.93 (C, 2CH), 131.73 (CH), 118.34 (C), 114.17 (2CH), 111.98 (2CH, C), 55.74 (CH₂, CH₃-O)

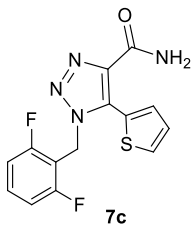


5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido blanco **7b** (0.092 g, 87%). Rf: 0.51 (Hexano/AcOEt 1/1).
p.f. 184-187°C

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.10 (m, 2H), 5.53 (m, 2H).

13C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161.48 (2C-F, C=O), 148.70 (C-O), 147.42 (C-O), 139.01 (C), 138.72 (C), 131.81 (CH), 124.64 (C), 119.66 (CH), 112.04 (2CH), 111.42 (C), 110.81 (CH), 108.60 (CH), 101.92 (CH₂), 40.63 (CH₂).

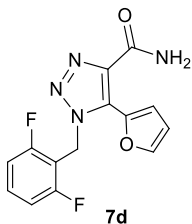


1-(2,6-difluorobencil)-5-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido amarillo **7c** (0.094 g, 89%). Rf: 0.56 (Hexano/AcOEt 1/1).
p.f. 175-177°C

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.10 (tt, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 6.69 (dq, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.4 Hz, 2H).

13C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162.05 (C=O), 161.13 (2C-F), 145.66 (C), 139.61 (C-S), 138.91 (C), 131.85 (CH), 129.26 (CH), 116.22 (CH-S), 112.09 (3CH, C), 42.53 (CH₂).

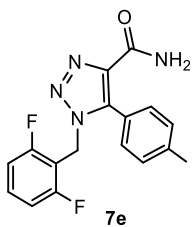


1-(2,6-difluorobencil)-5-(furan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido amarillo **7d** (0.09 g, 85%). Rf: 0.31 (Hexano/AcOEt 1/1).
p.f. 208-211°C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (td, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.20 (ddt, 1H), 7.07 (td, 2H), 5.63 (d, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 161.94 (C=O), 161.13 (2C-F), 139.97 (CH-O), 132.67 (C-O), 131.87 (CH), 130.79 (C), 127.59 (C), 125.05 (CH), 112.14 (2CH, C), 111.21 (CH), 41.08 (CH₂).

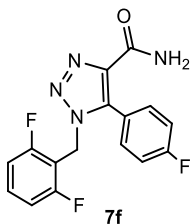


1-(2,6-difluorobencil)-5-(p-toluil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido blanco **7e** (0.09 g, 85%). Rf: 0.51 (Hexano/AcOEt 1/1).
p.f. 173-177°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.02 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.35 (C=O), 161.33 (2 C-F), 140.12 (C), 139.88 (C), 138.07 (C), 130.99 (CH), 129.53 (4CH), 122.68 (C), 111.55 (C), 111.50 (2 CH), 40.24 (CH₂), 21.47 (CH₃).



1-(2,6-difluorobencil)-5-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Sólido blanco **7f** (0.087 g, 82%). Rf: 0.4 (Hexano/AcOEt 1/1).
p.f. 139-143°C

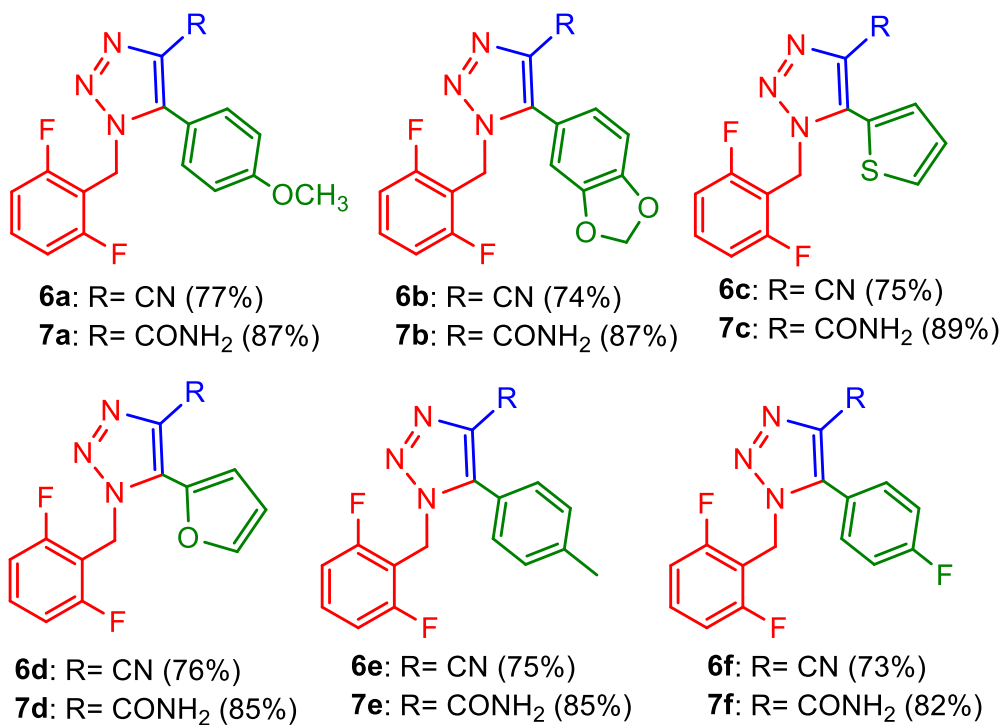
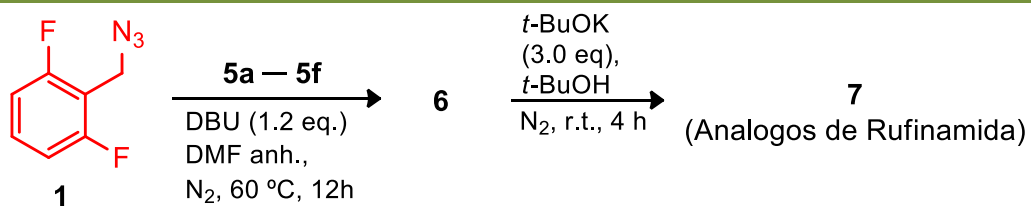
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.03 (td, 2H), 5.55 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 162.10 (C=O), 161.79 (3C-F), 139.24 (C), 138.17 (C), 132.85 (2CH), 131.89 (CH), 122.91 (C), 115.69 (C), 111.95 (4CH), 40.74 (CH₂).

6. Conclusión

En este trabajo se llevó a cabo el primer método de obtención de análogos de Rufinamida (1,2,3-triazoles-4-carboxamidas) a partir de 1,2,3-triazoles-4-carbonitrilos, los cuales a su vez fueron obtenidos a partir de los respectivos β -cetonitrilos y 2,6-difluorobencilazida, mediante la cicloadición azida-enolato (Cicloadición de Dimroth) bajo condiciones suaves de reacción (uso de DBU como base) (Esq.36).

- Se utilizó una metodología eficiente para la síntesis de β -cetonitrilos a partir de alcoholes aromáticos, CuCl_2 como catalizador económico y condiciones de reacción leve y con buenos rendimientos, la única restricción que presenta esta metodología es que con compuestos electroattractores da bajos rendimientos o no existe reacción alguna.
- Una metodología diferente a la usual (Química Click) ha sido utilizada para la obtención de 1,2,3-triazoles-4-carbonitrilos, una cicloadición [3+2] a partir de reactivos fácilmente accesibles y bajo condiciones de reacción suaves, la cual presenta buenos rendimientos y que no se ve realmente afectada por la naturaleza electrónica de los sustratos.
- Para la obtención de las amidas a partir de los nitrilos, se siguió una metodología que ofreció excelentes rendimientos bajo condiciones de reacción suaves. No se observó sobrehidrólisis además de que esta metodología no necesita de algún catalizador metálico o alguna disposición experimental especial, además que dicha metodología es fácilmente escalable.



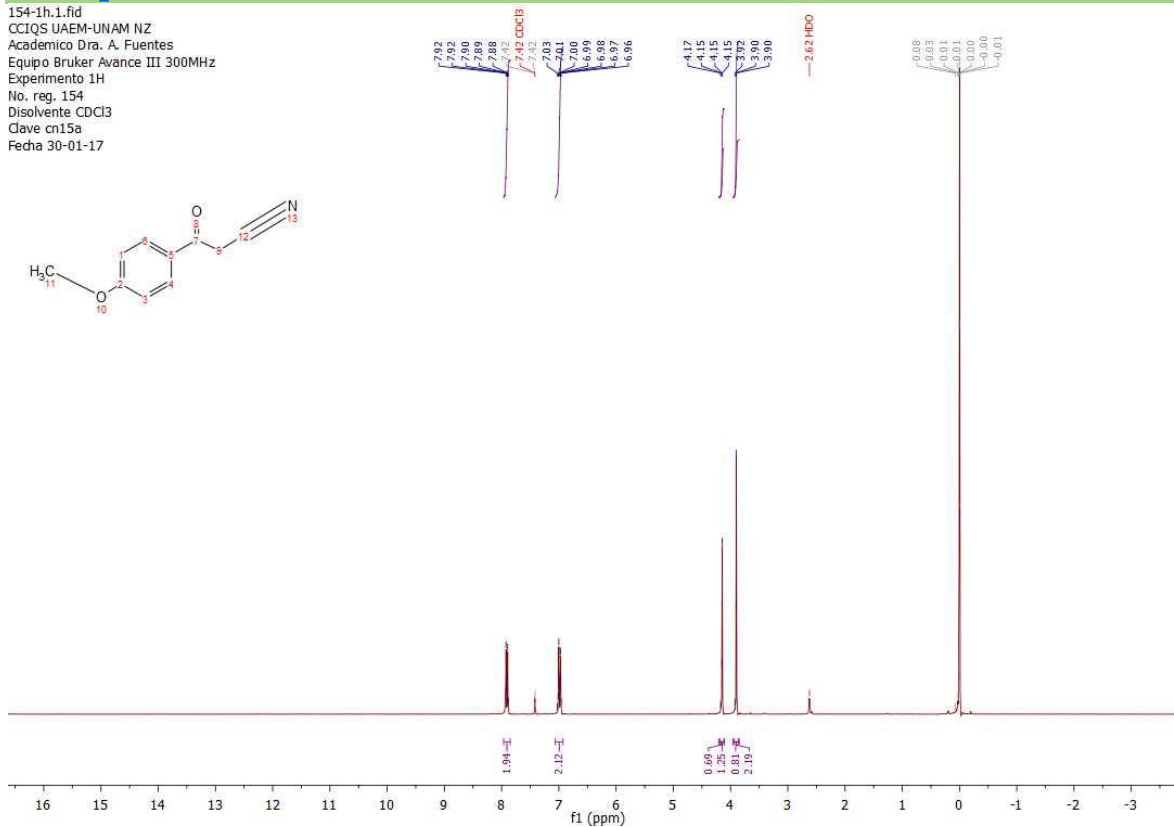
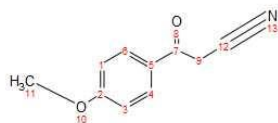
Esq.36. Ruta sintética de obtención de 1,2,3-triazoles-4-carboxamidas a partir de 2,6-difluorobencilazida

ANEXO 1

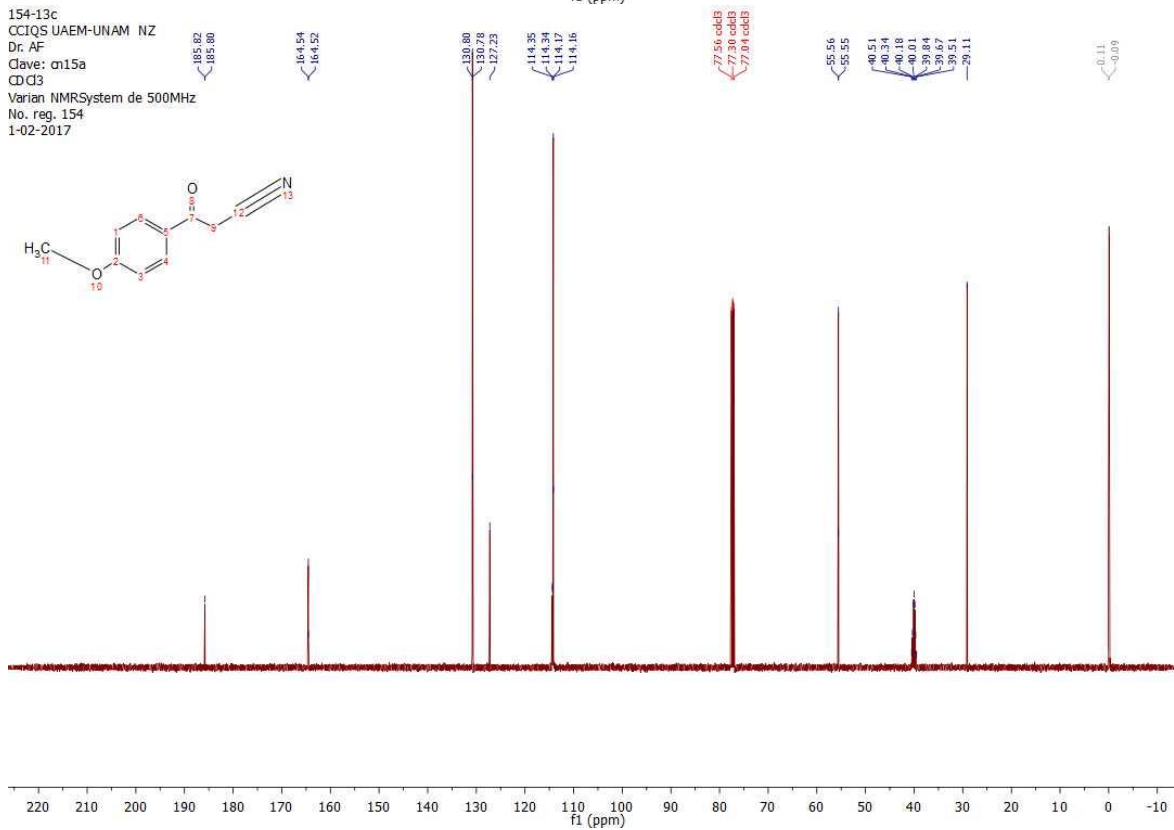
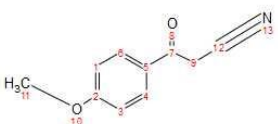
ESPECTROS DE RMN DE β -CETONITRILOS

Compuesto 5a

154-1h.1.fid
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Academico Dra. A. Fuentes
Equipo Bruker Avance III 300MHz
Experimento 1H
No. reg. 154
Disolvente CDCl3
Clave cn15a
Fecha 30-01-17

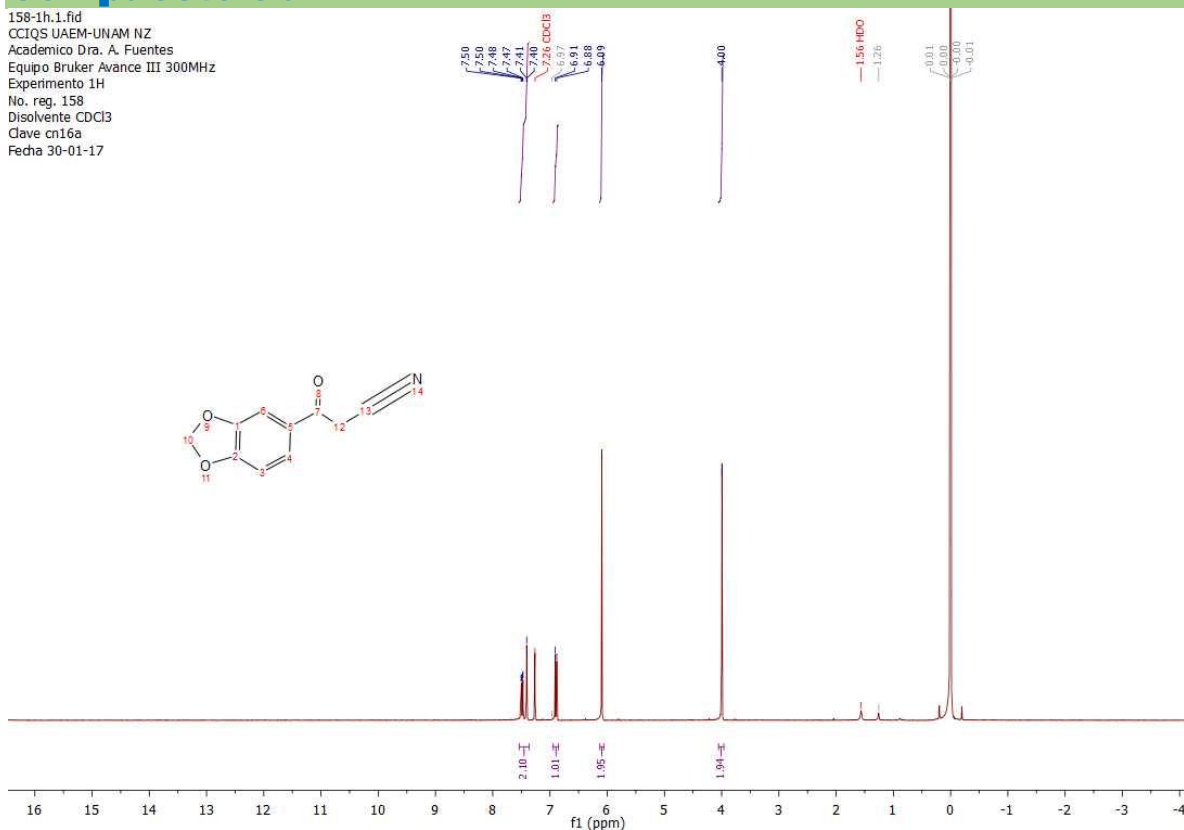


154-13c
CCIQS UAEM-UNAM NZ
Dr. AF
Clave: cn15a
CDCl3
Varian NMRSystem de 500MHz
No. reg. 154
1-02-2017

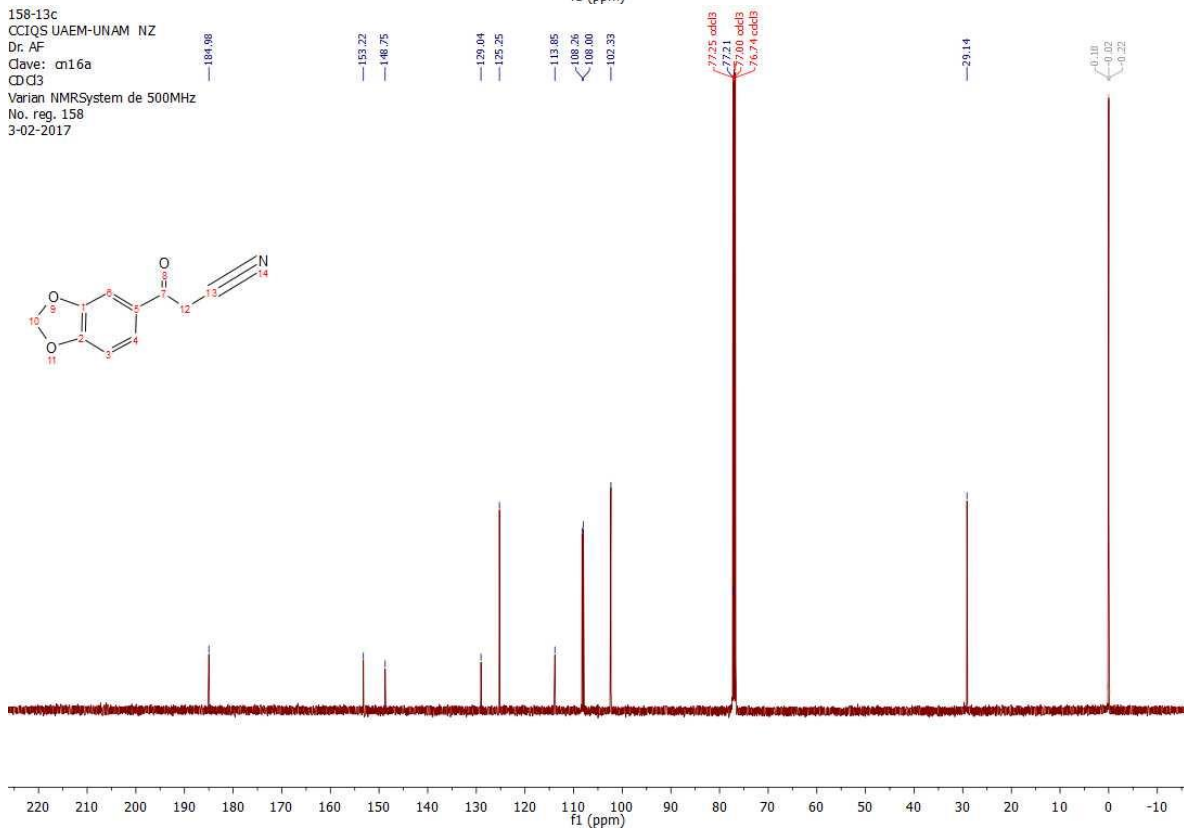


Compuesto 5b

158-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dra. A. Fuentes
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 158
 Disolvente CDCl3
 Clave cn16a
 Fecha 30-01-17

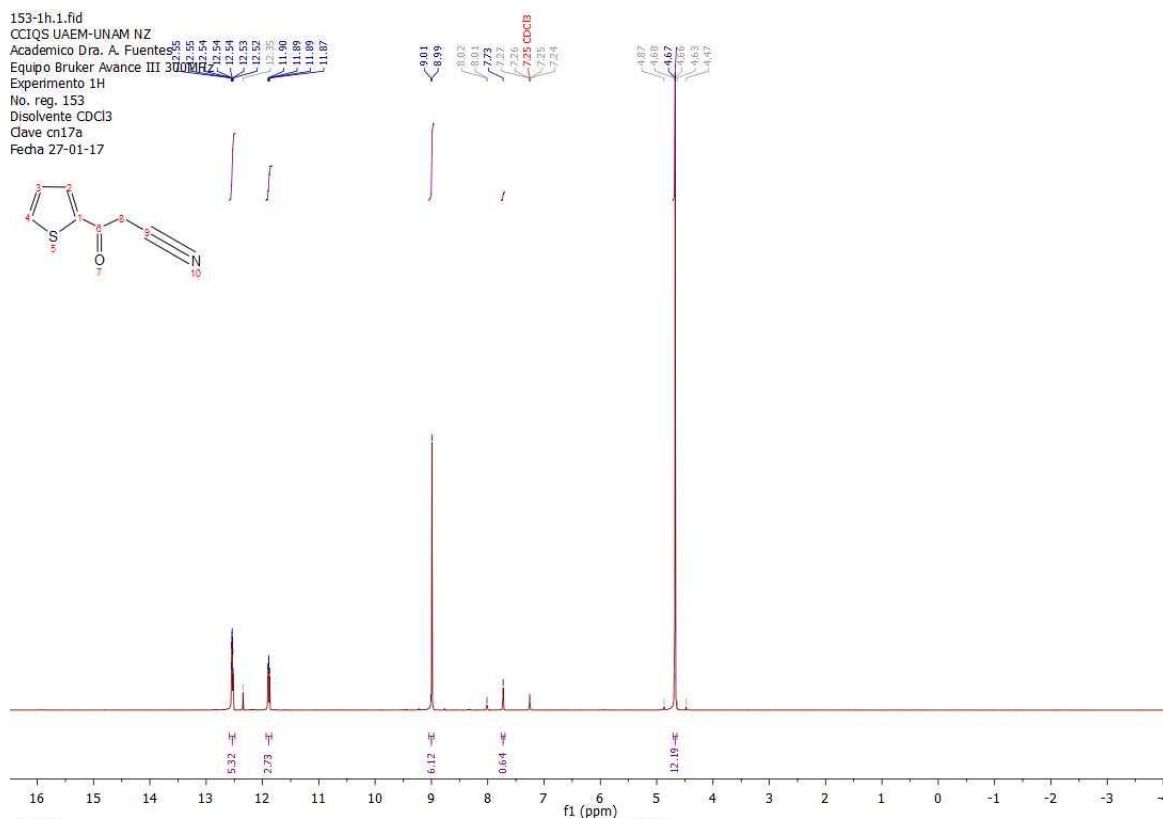
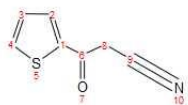


158-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. AF
 Clave: cn16a
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 158
 3-02-2017

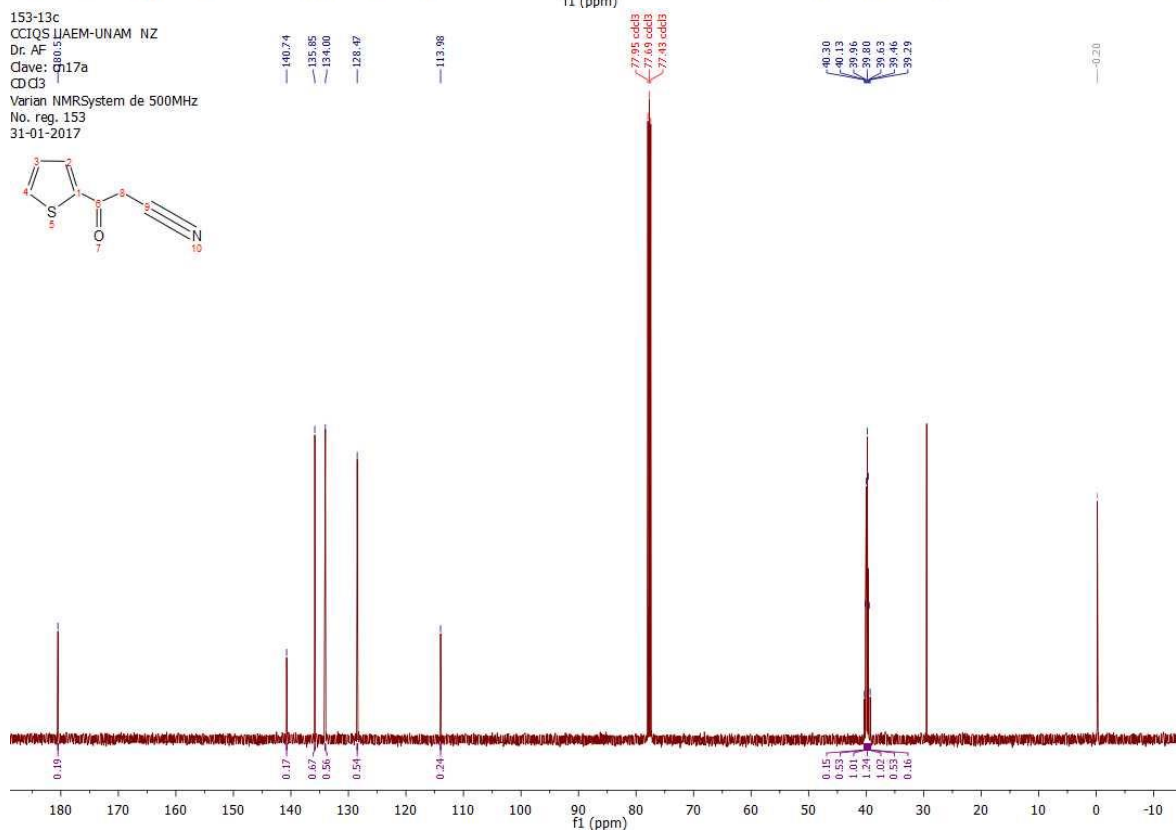
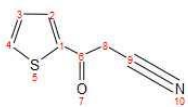


Compuesto 5c

153-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dra. A. Fuentes
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 153
 Disolvente CDCl3
 Clave cn17a
 Fecha 27-01-17

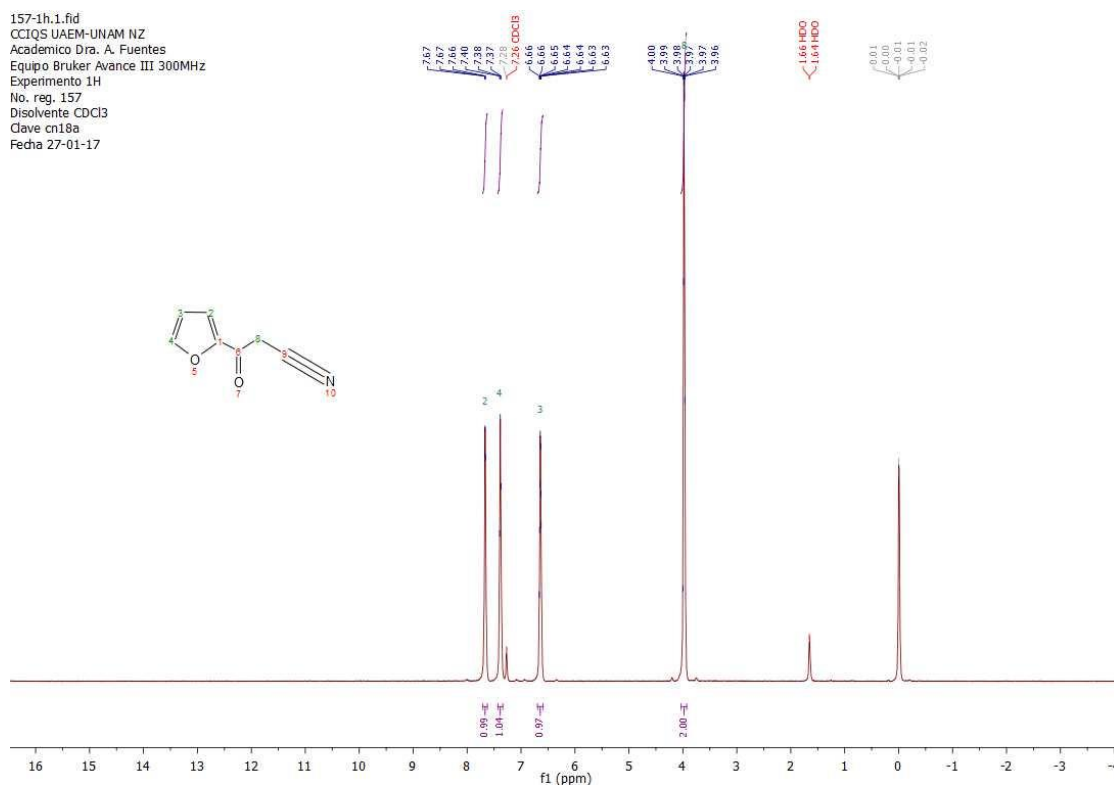
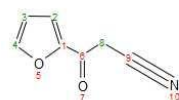


153-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. AF
 Clave: cn17a
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 153
 31-01-2017

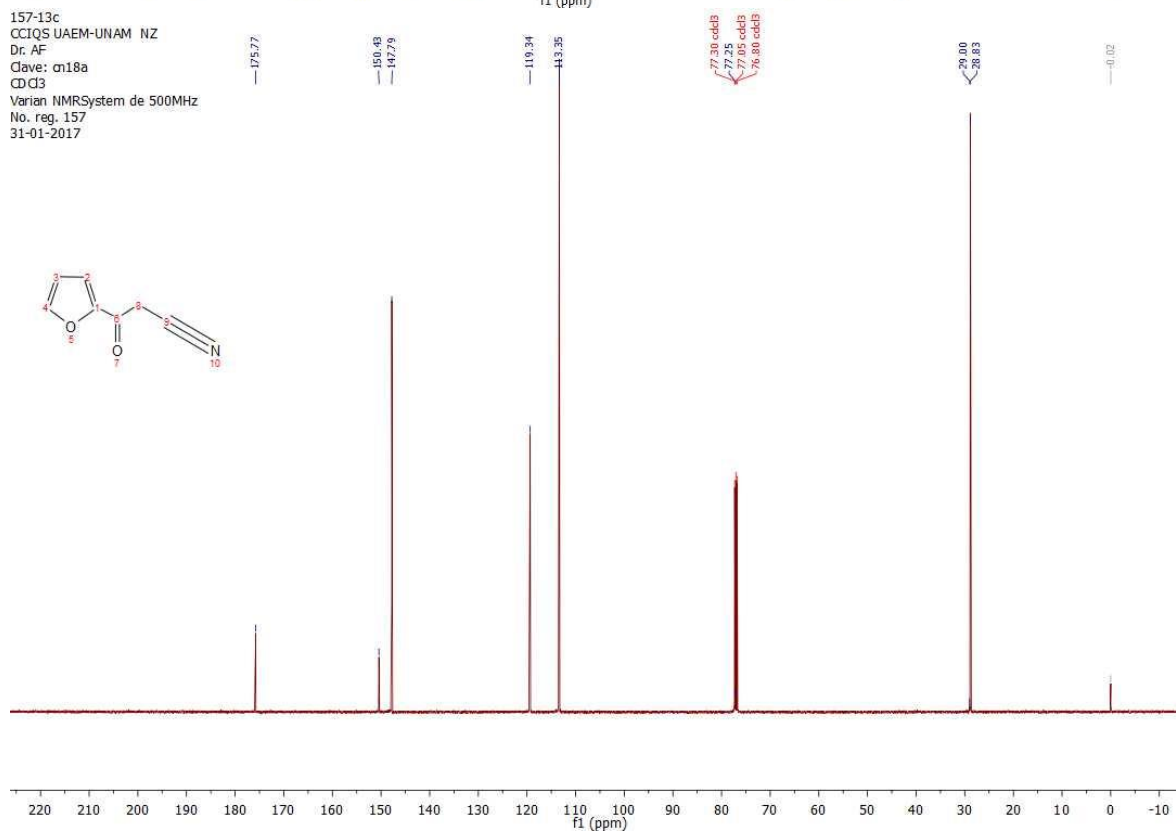
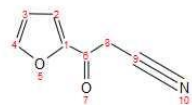


Compuesto 5d

157-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dra. A. Fuentes
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 157
 Disolvente CDCl3
 Clave cn18a
 Fecha 27-01-17

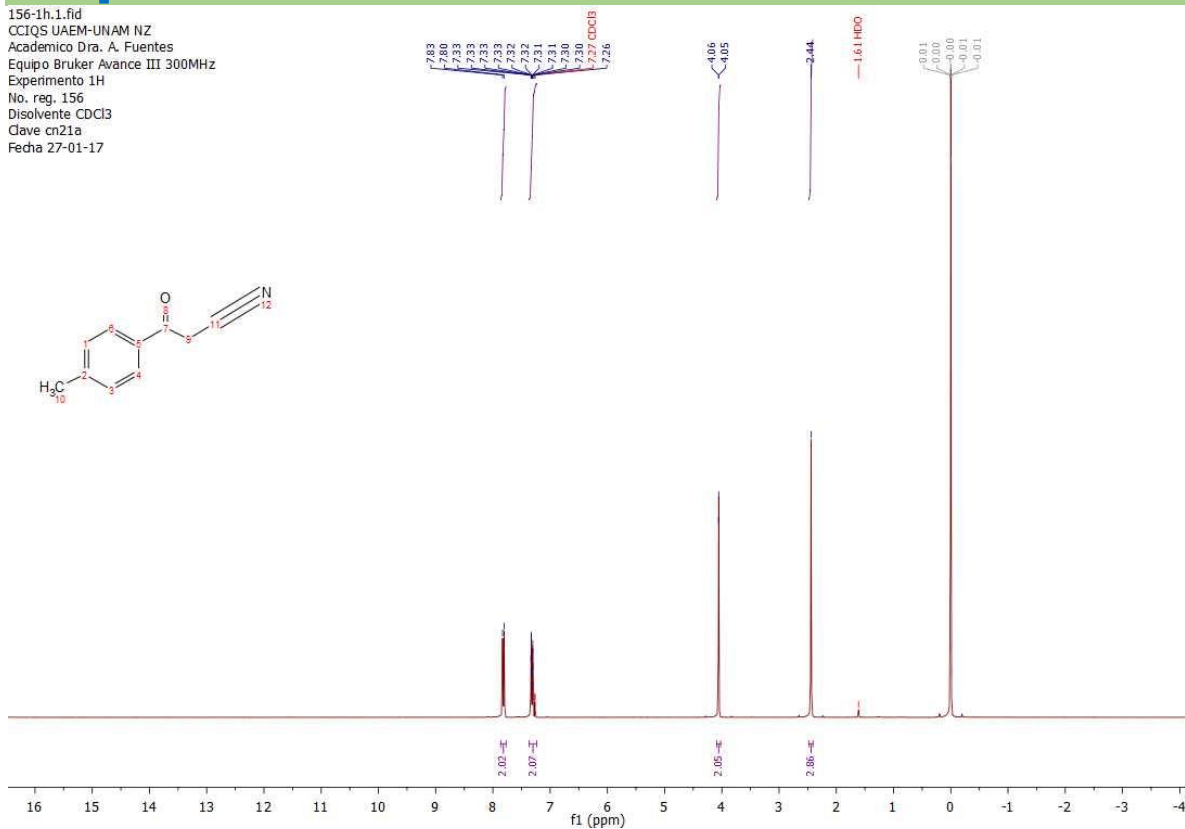


157-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. AF
 Clave: cn18a
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 157
 31-01-2017

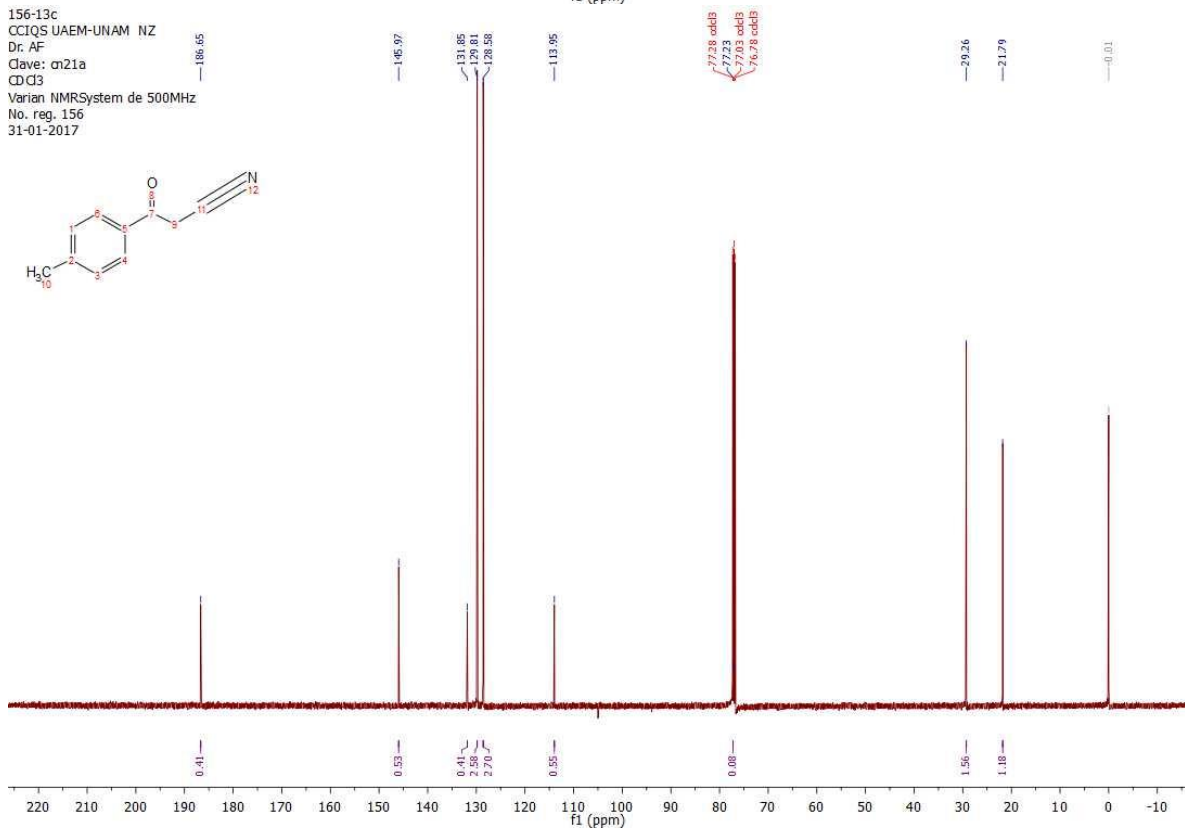


Compuesto 5e

156-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dra. A. Fuentes
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 156
 Disolvente CDCl3
 Clave cn21a
 Fecha 27-01-17

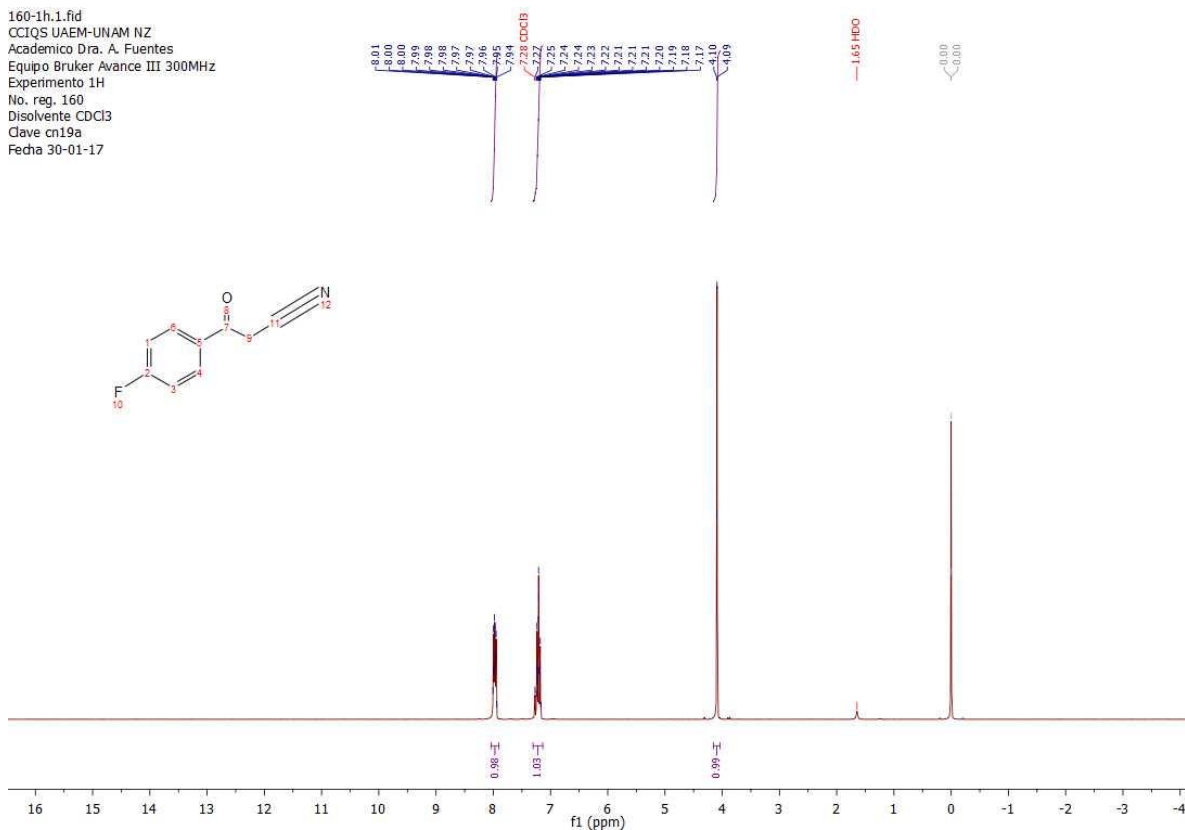


156-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. AF
 Clave: cn21a
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 156
 31-01-2017

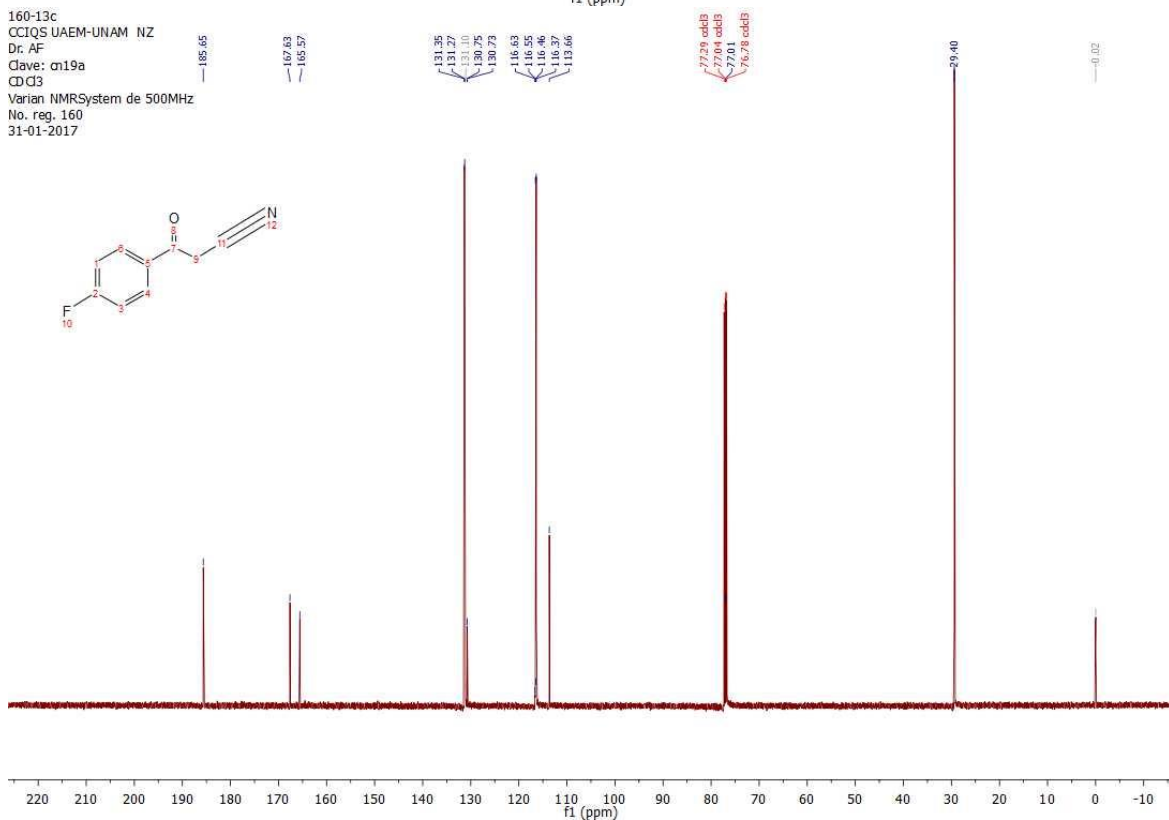


Compuesto 5f

160-1h.1.fid
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Academico Dra. A. Fuentes
 Equipo Bruker Avance III 300MHz
 Experimento 1H
 No. reg. 160
 Disolvente CDCl3
 Cave m19a
 Fecha 30-01-17



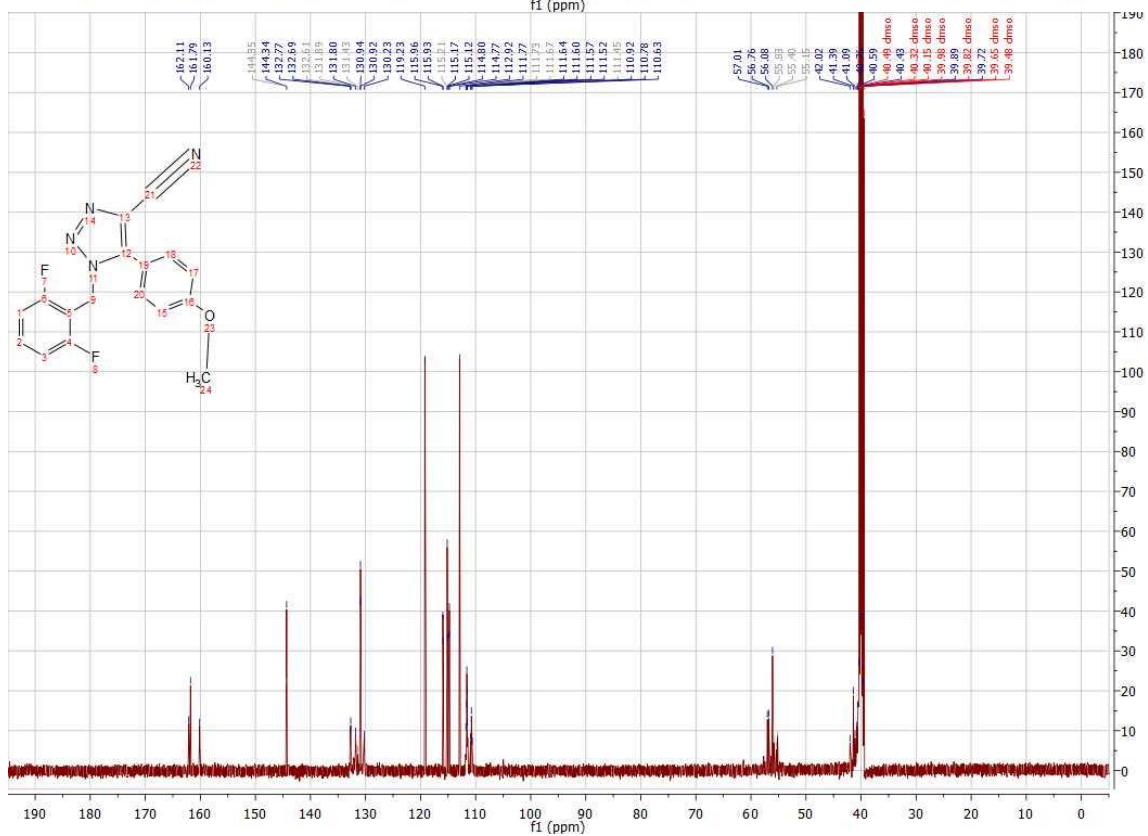
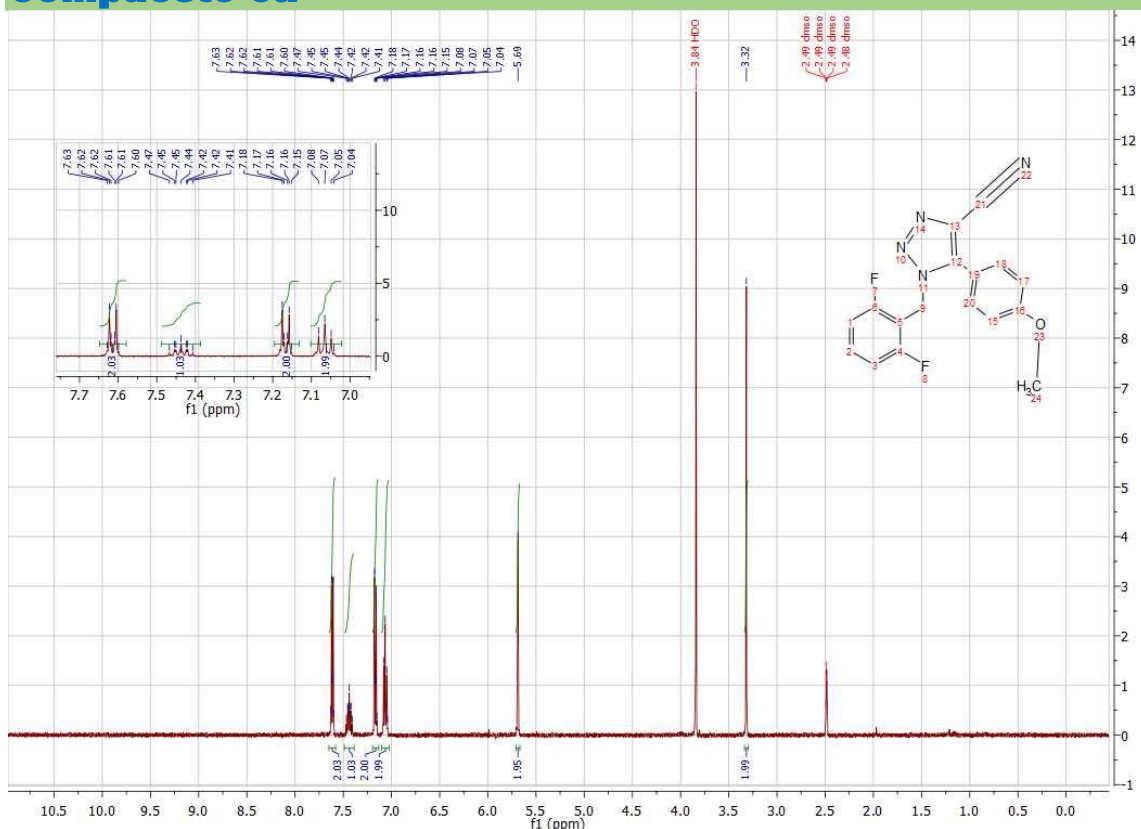
160-13c
 CCIQS UAEM-UNAM NZ
 Dr. AF
 Cave: m19a
 CDCl3
 Varian NMRSystem de 500MHz
 No. reg. 160
 31-01-2017



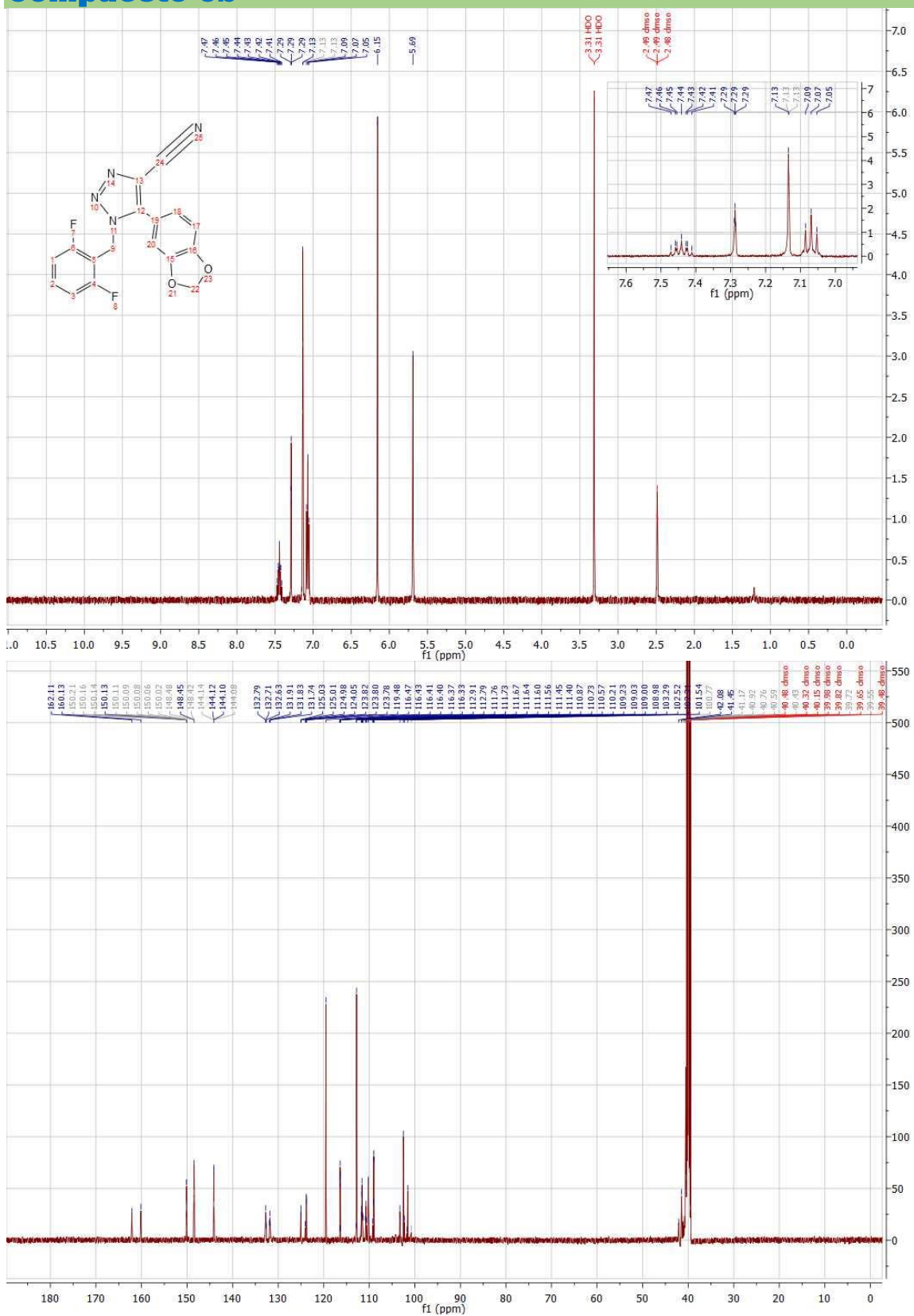
ANEXO 2

**ESPECTROS DE RMN DE 1-(2,6-DIFLUOROBENCIL)-1H-1,2,3-
TRIAZOL-4-CARBONITRILOS**

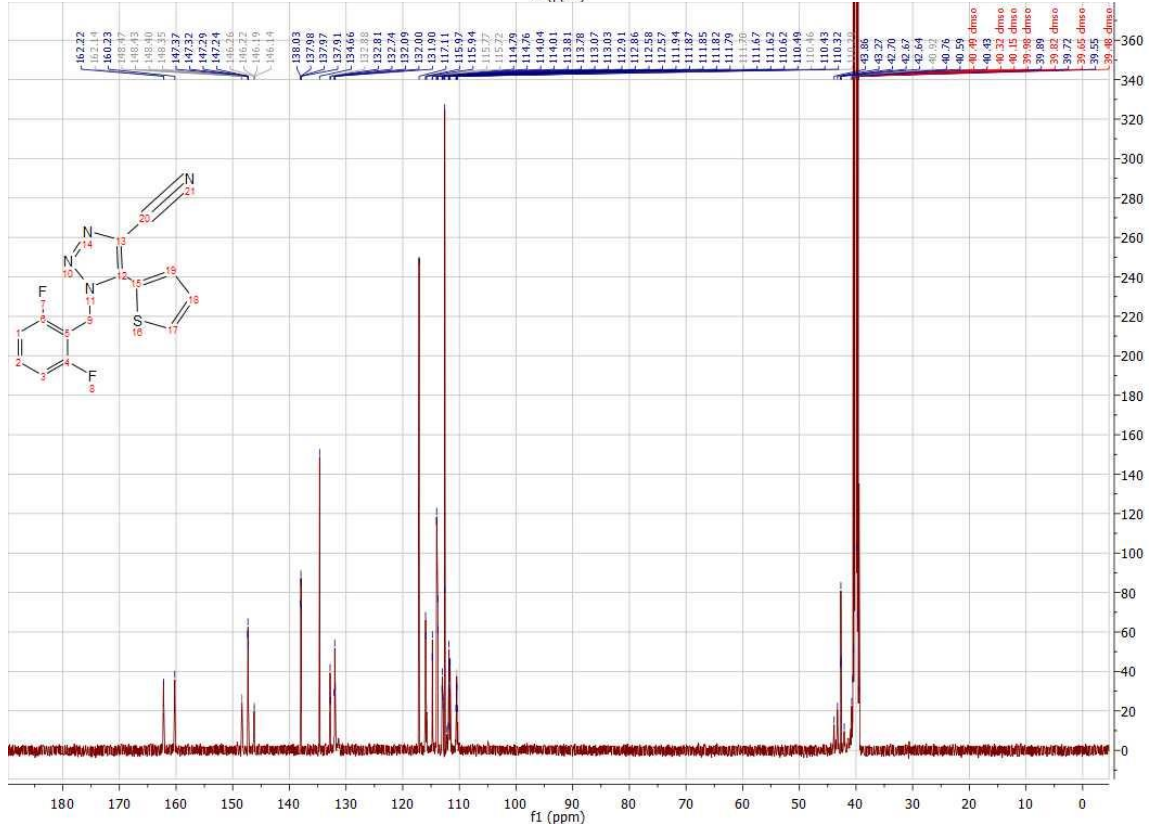
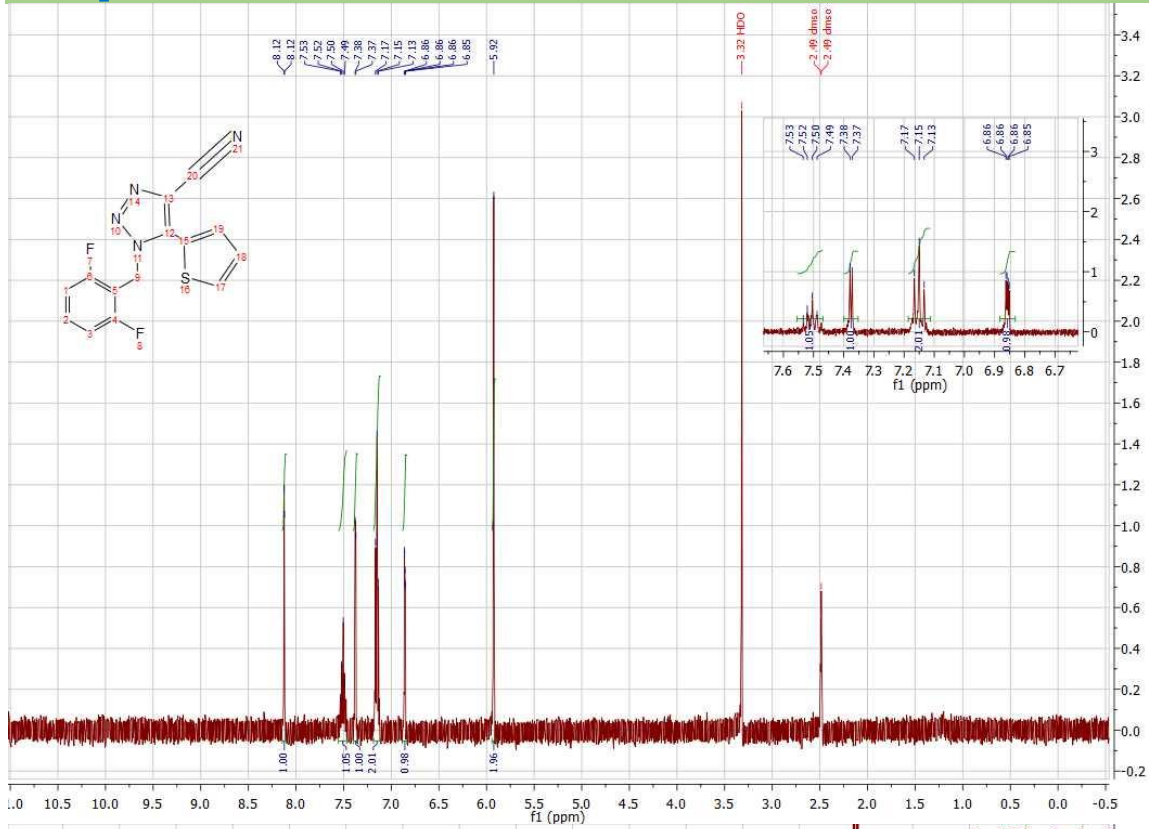
Compuesto 6a



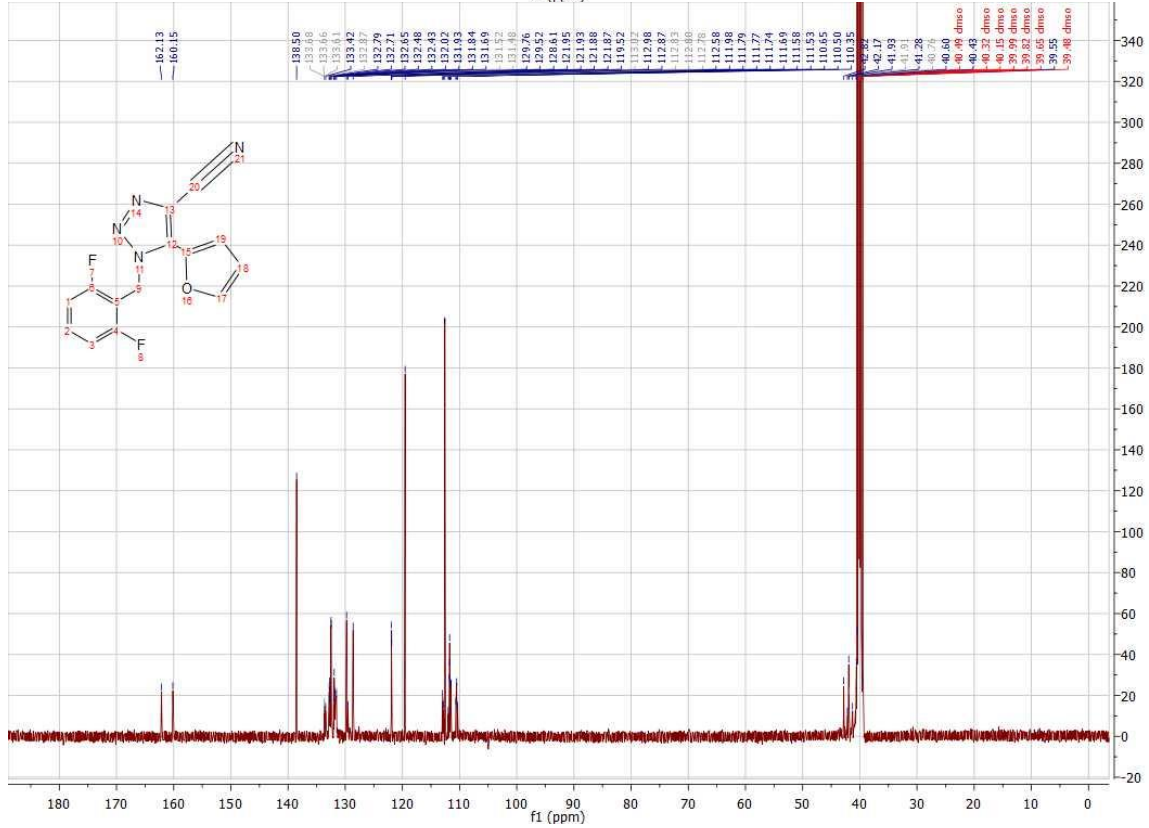
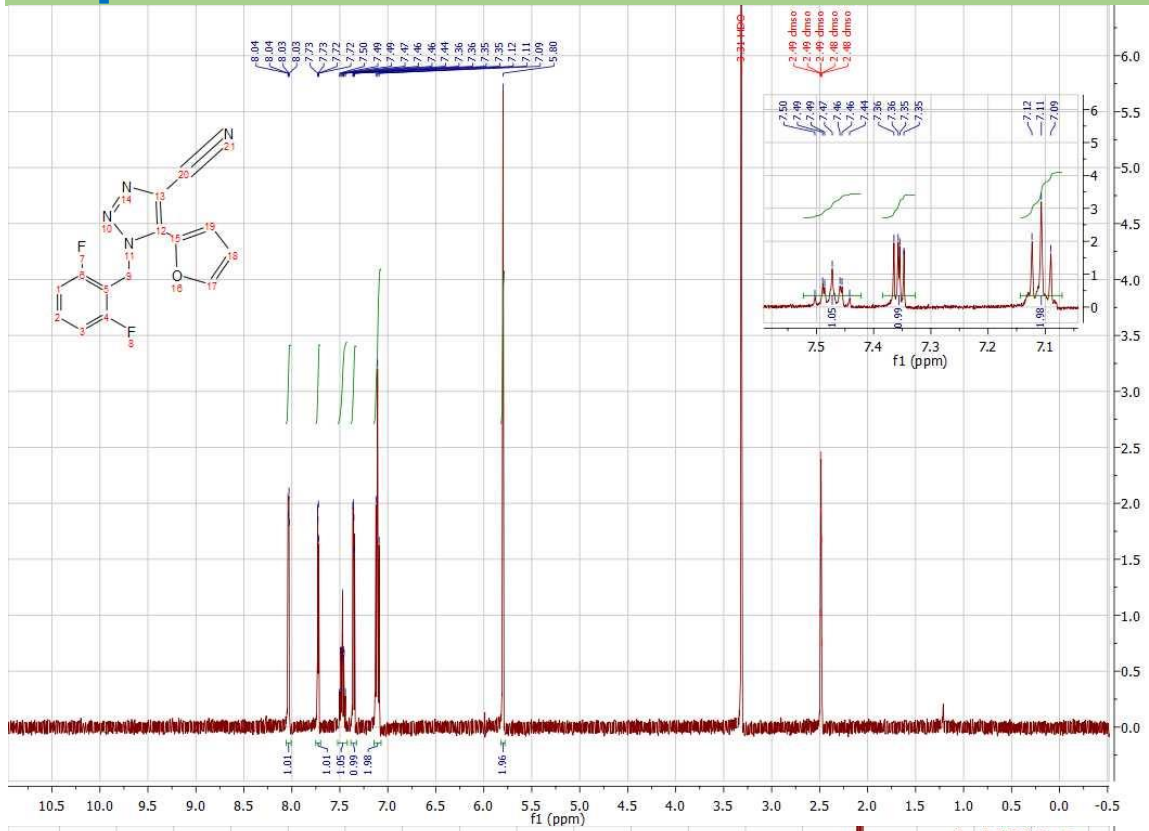
Compuesto 6b



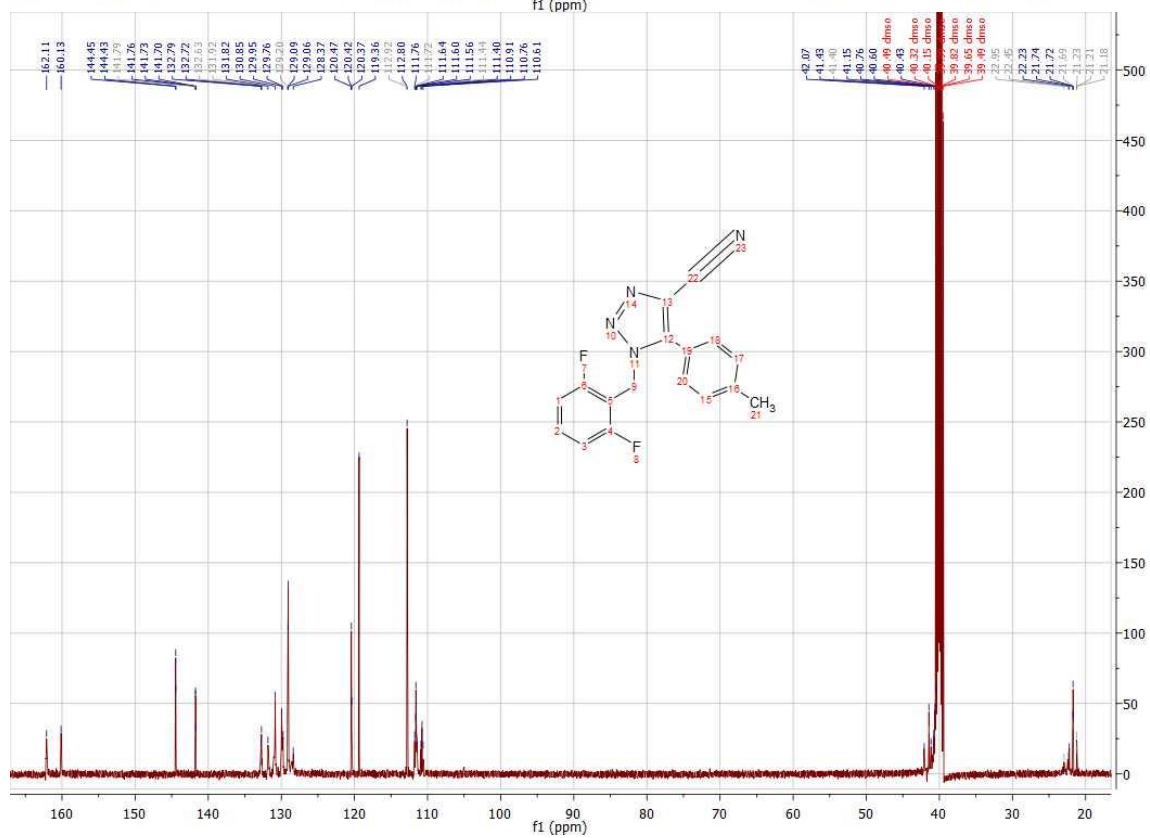
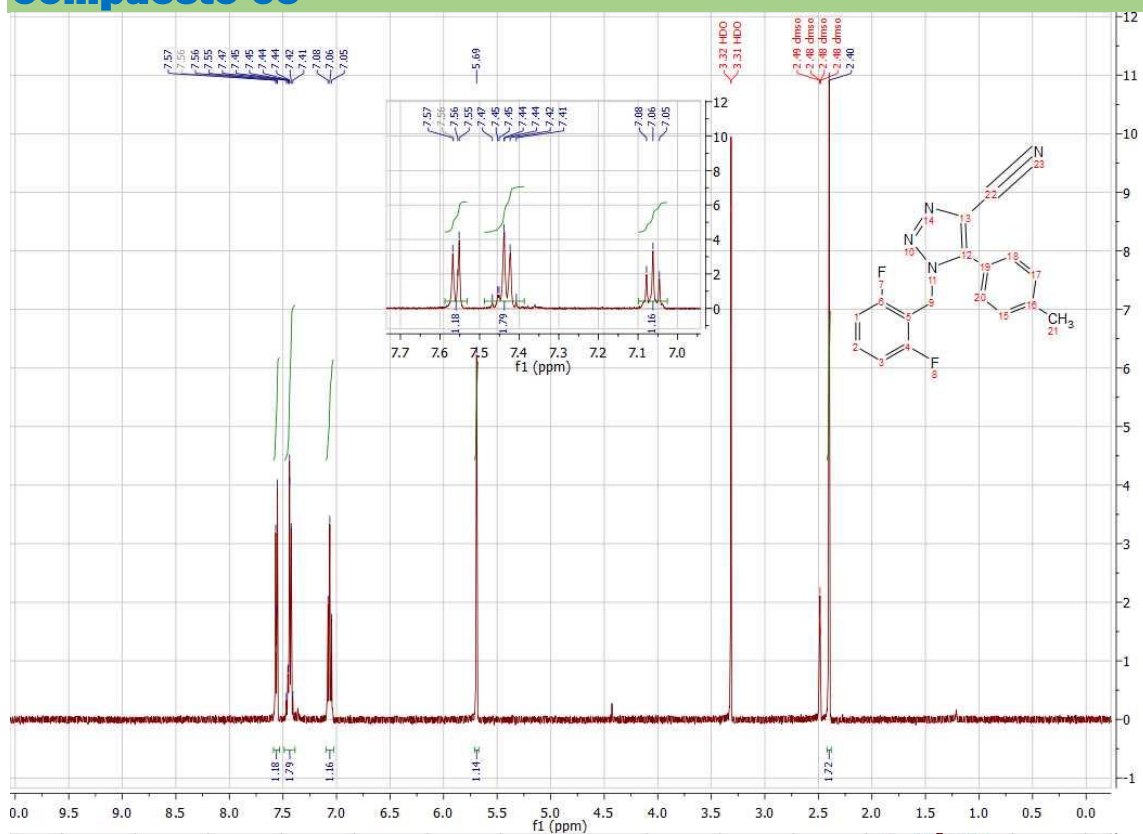
Compuesto 6c



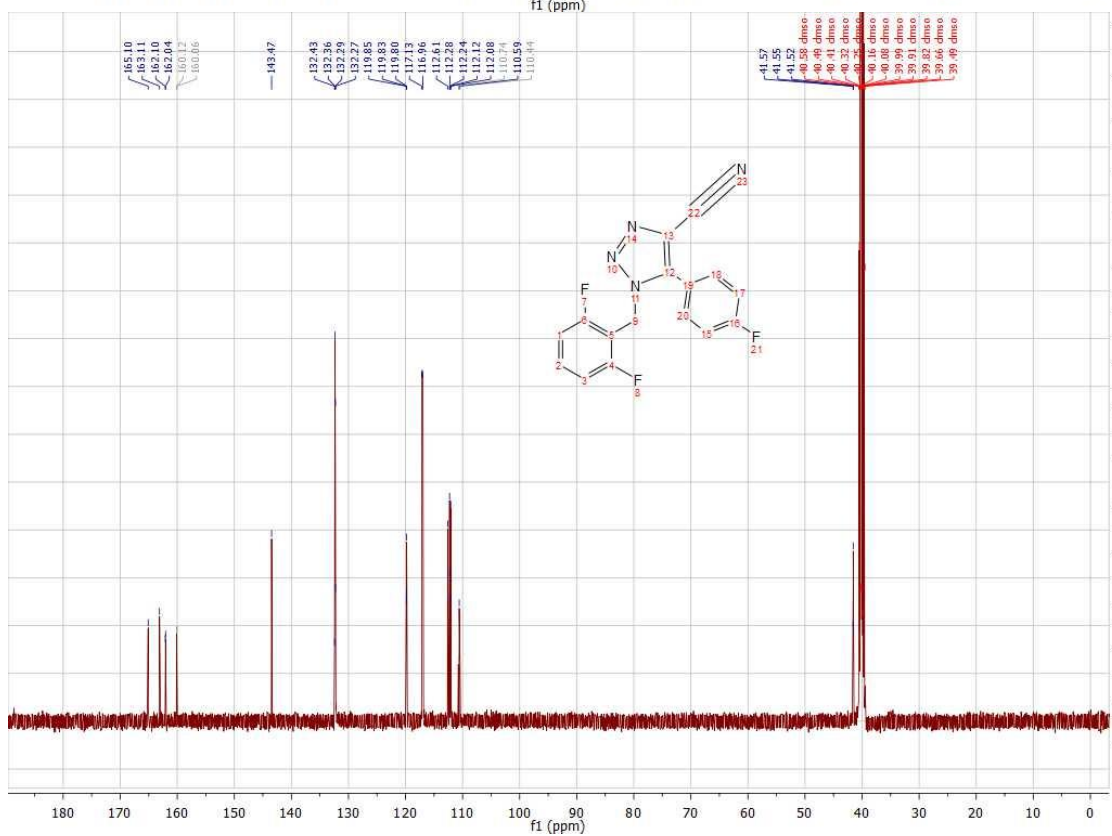
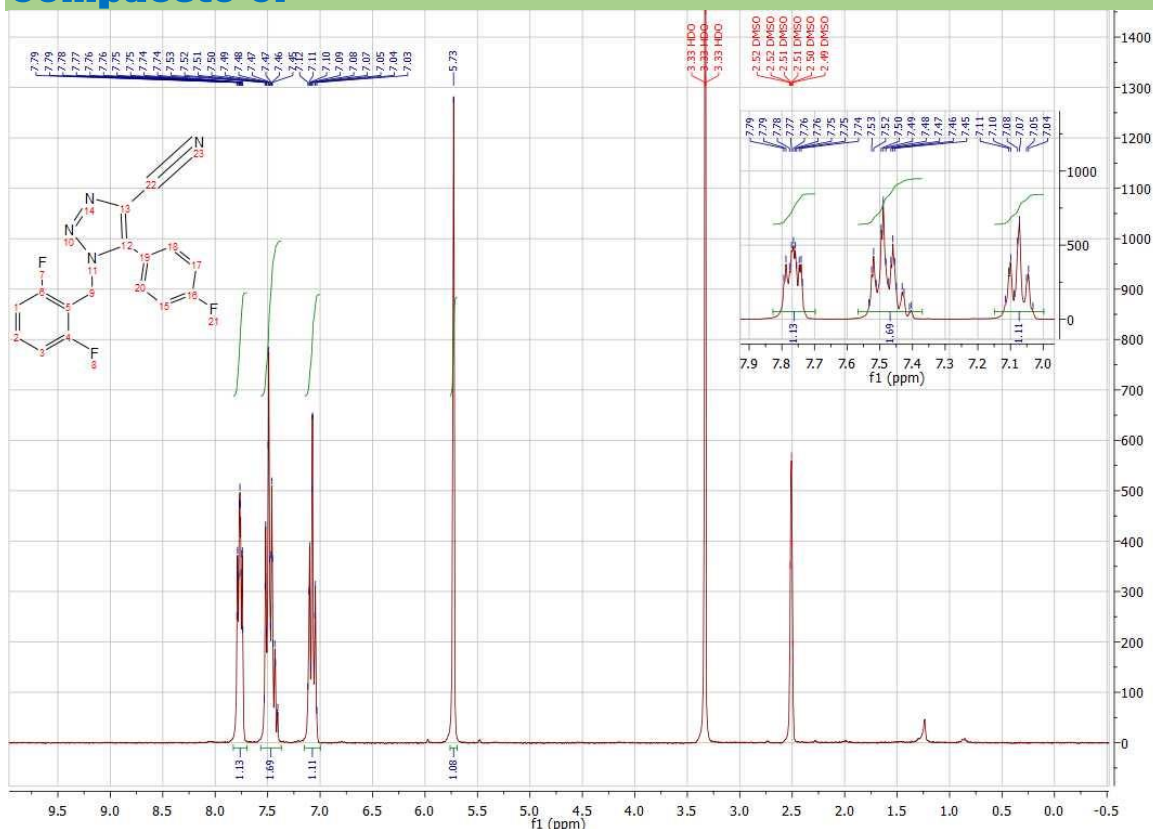
Compuesto 6d



Compuesto 6e



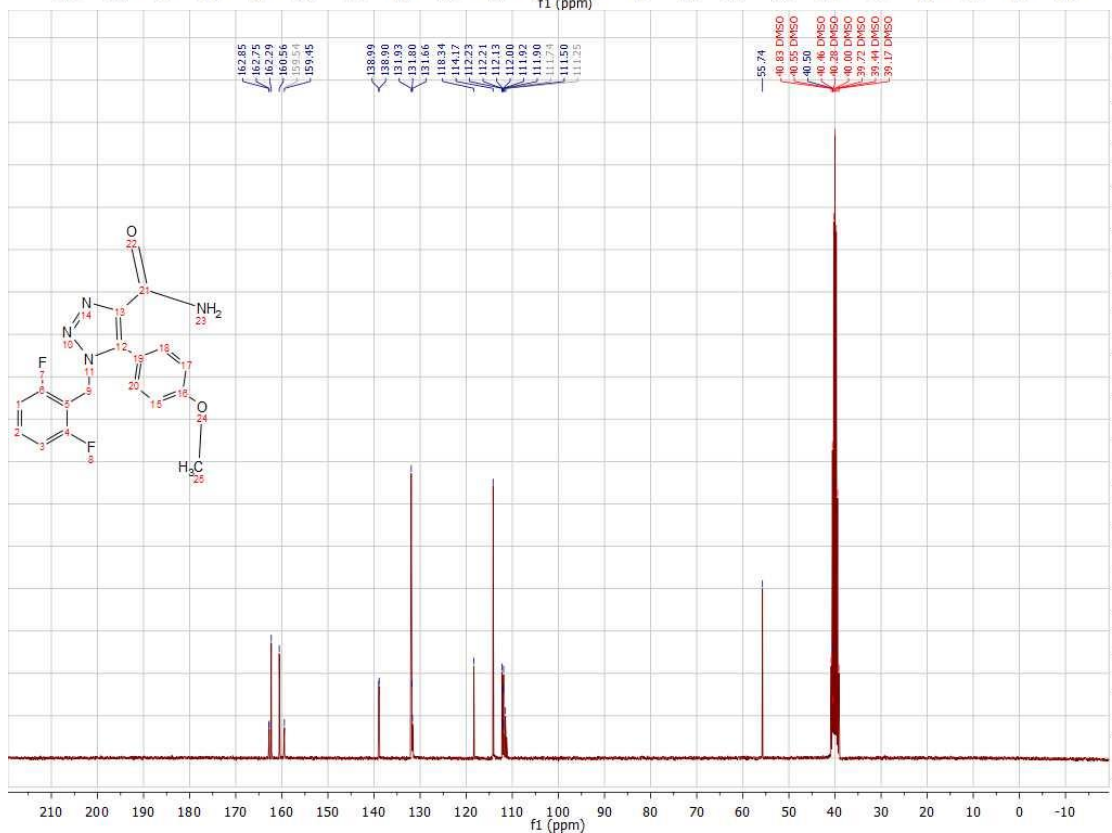
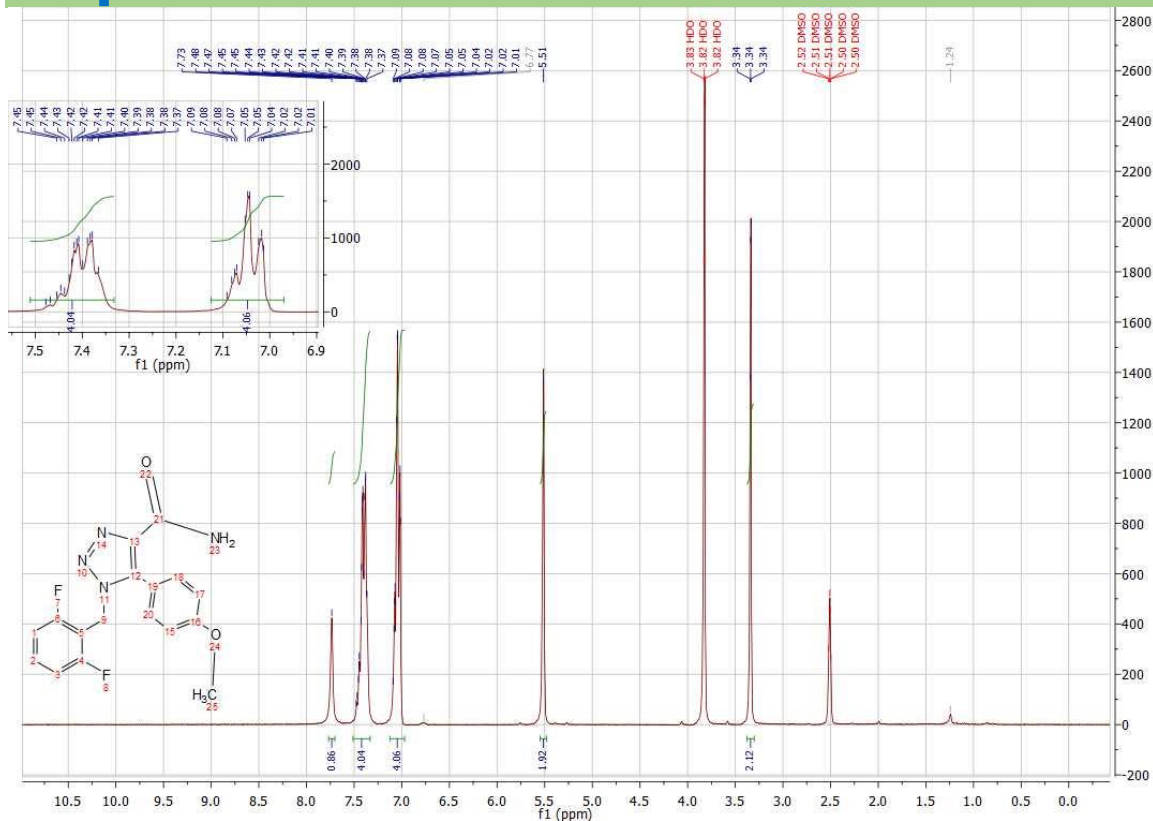
Compuesto 6f



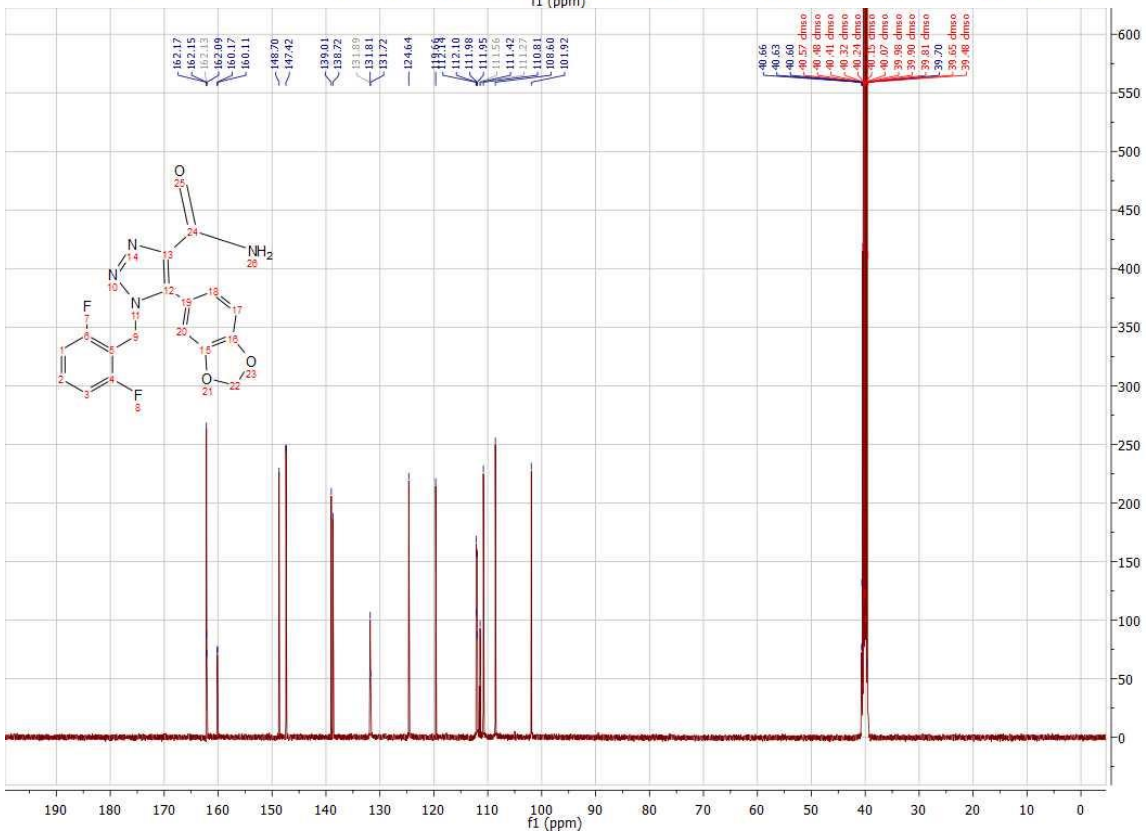
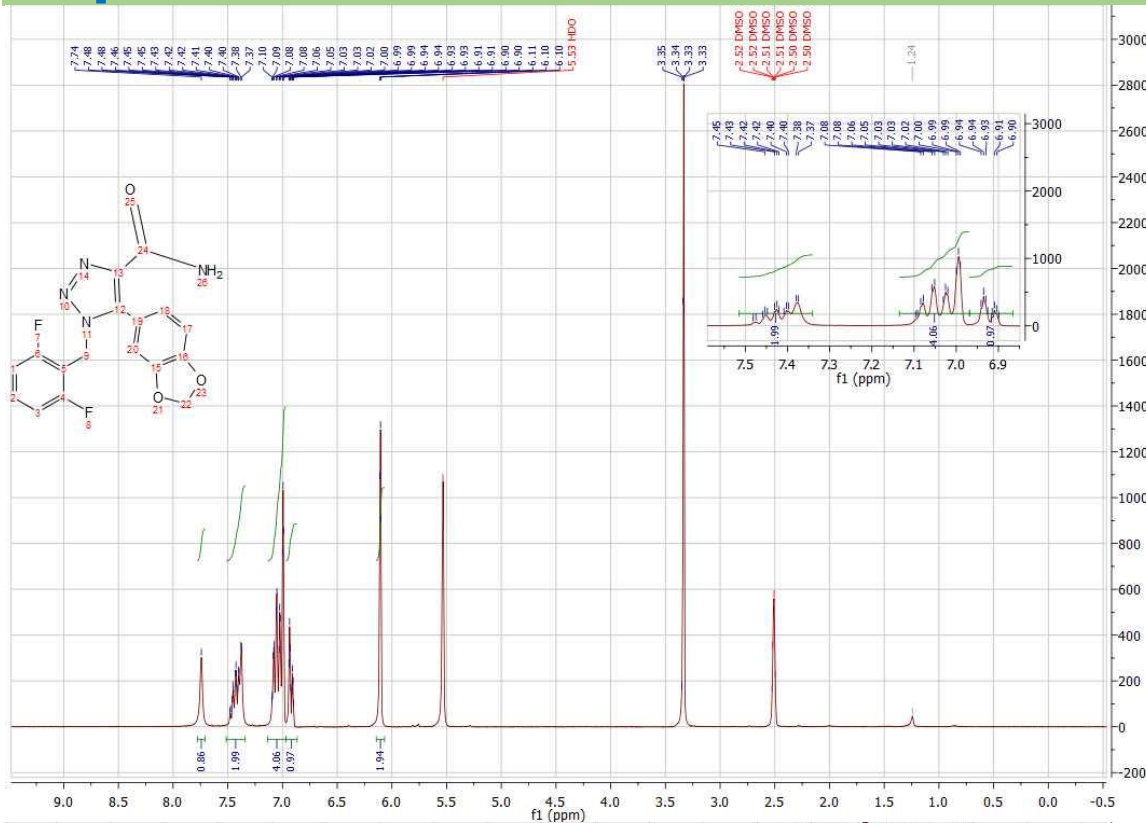
ANEXO 3

ESPECTROS DE RMN DE ANÁLOGOS DE RUFINAMIDA

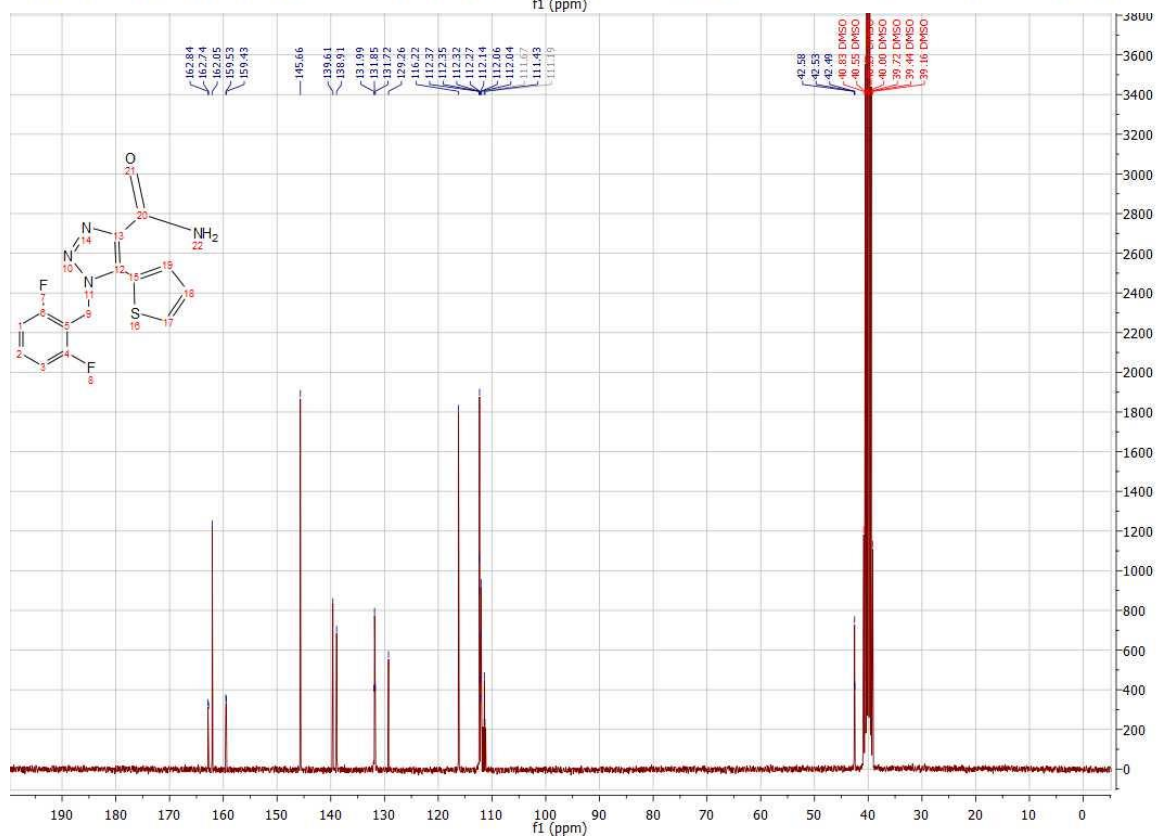
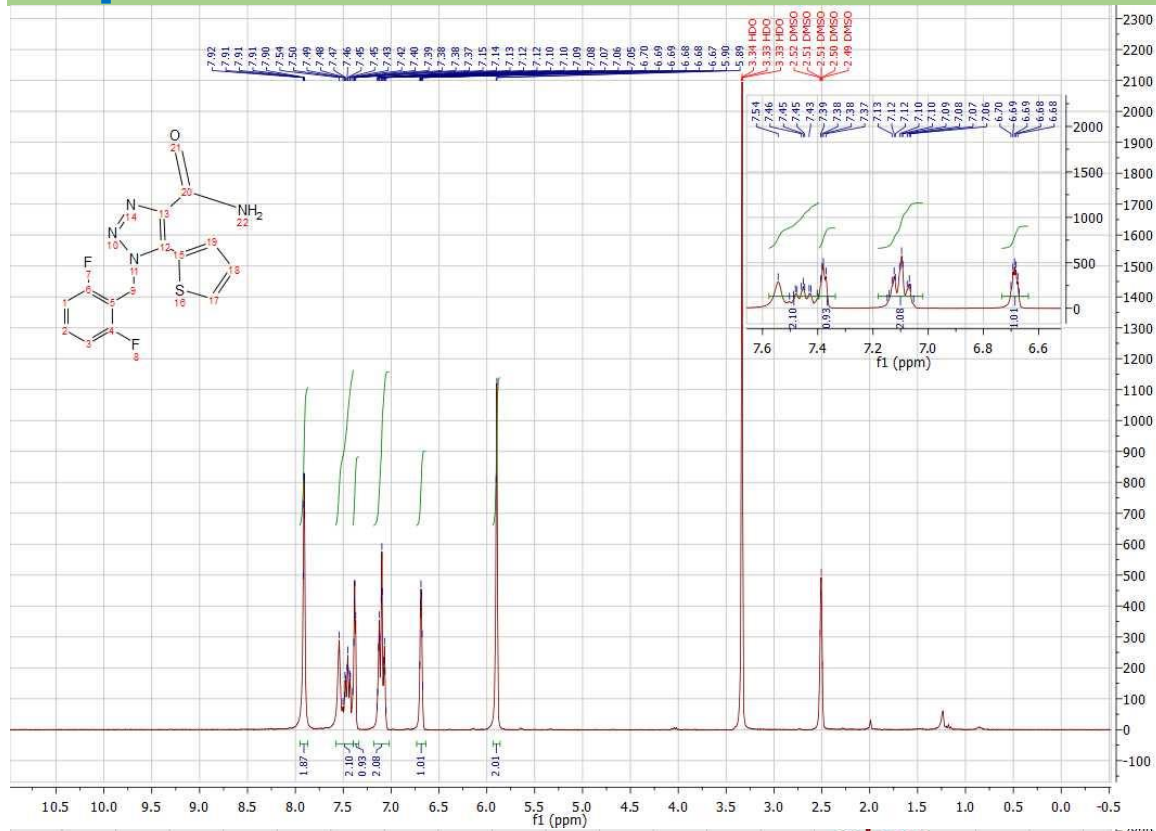
Compuesto 7a



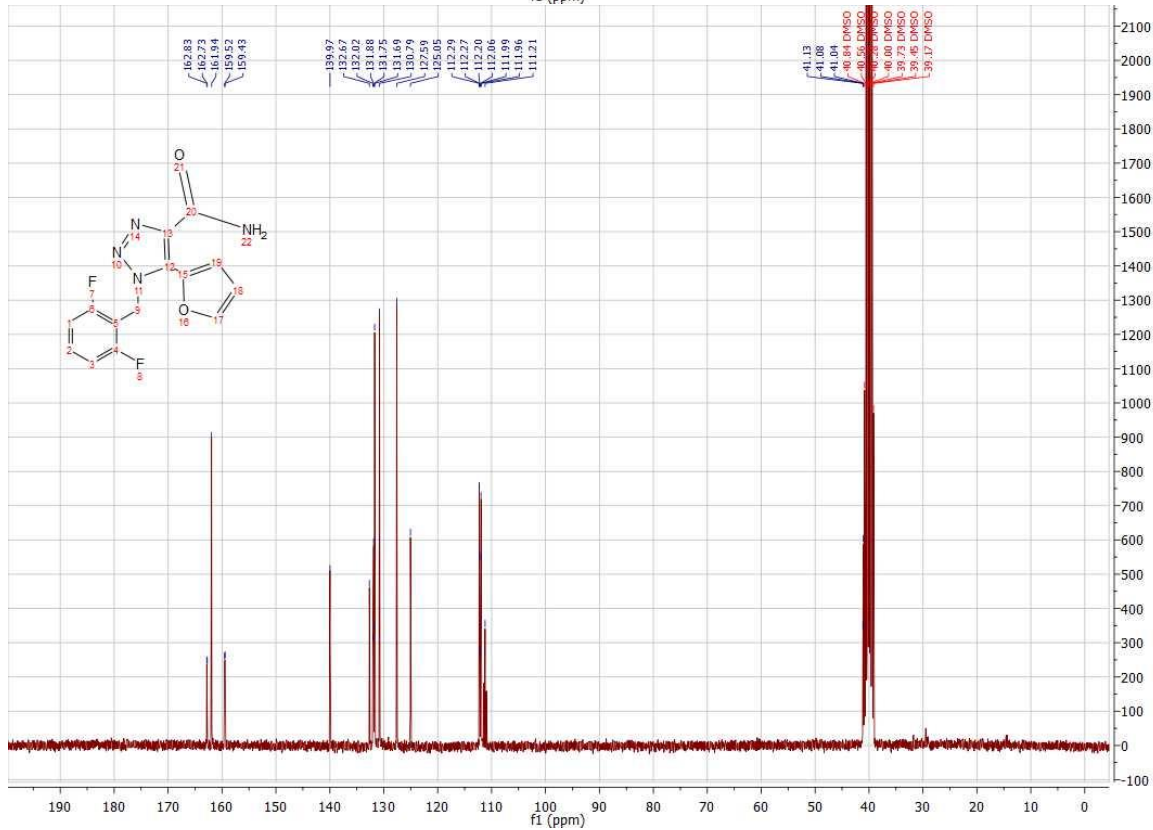
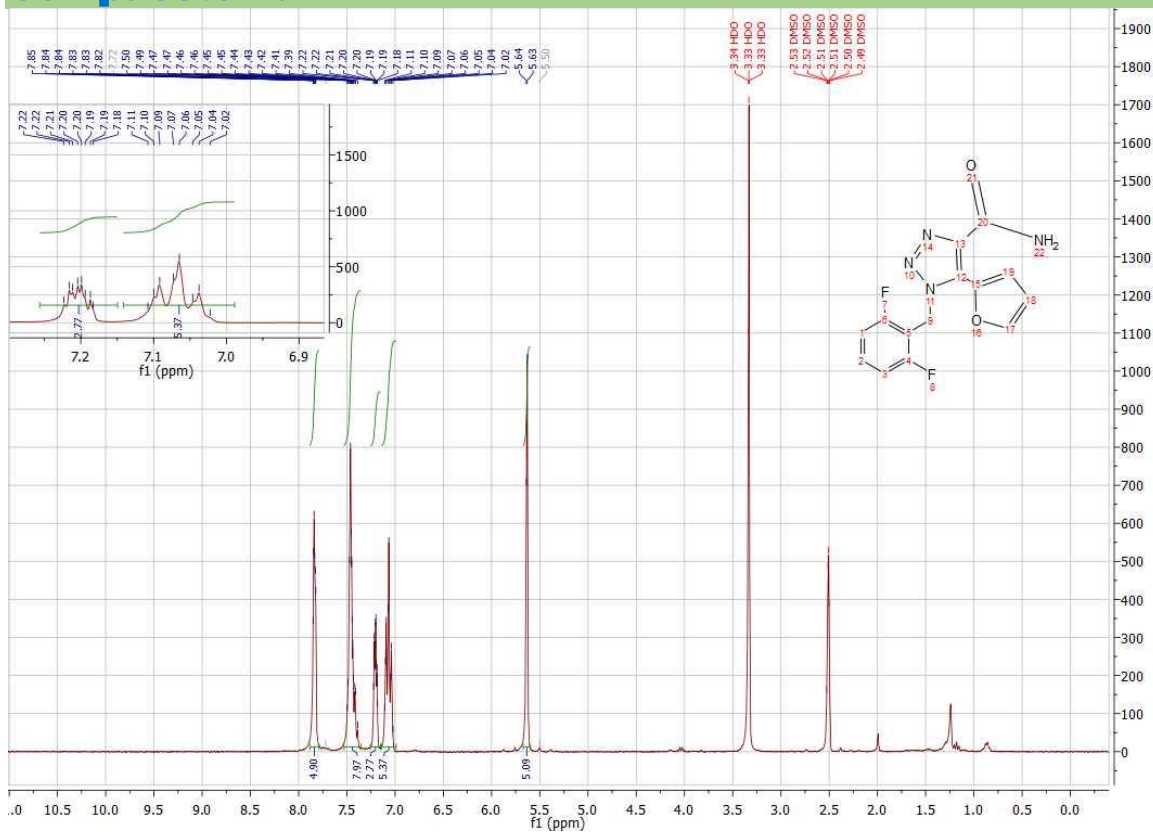
Compuesto 7b



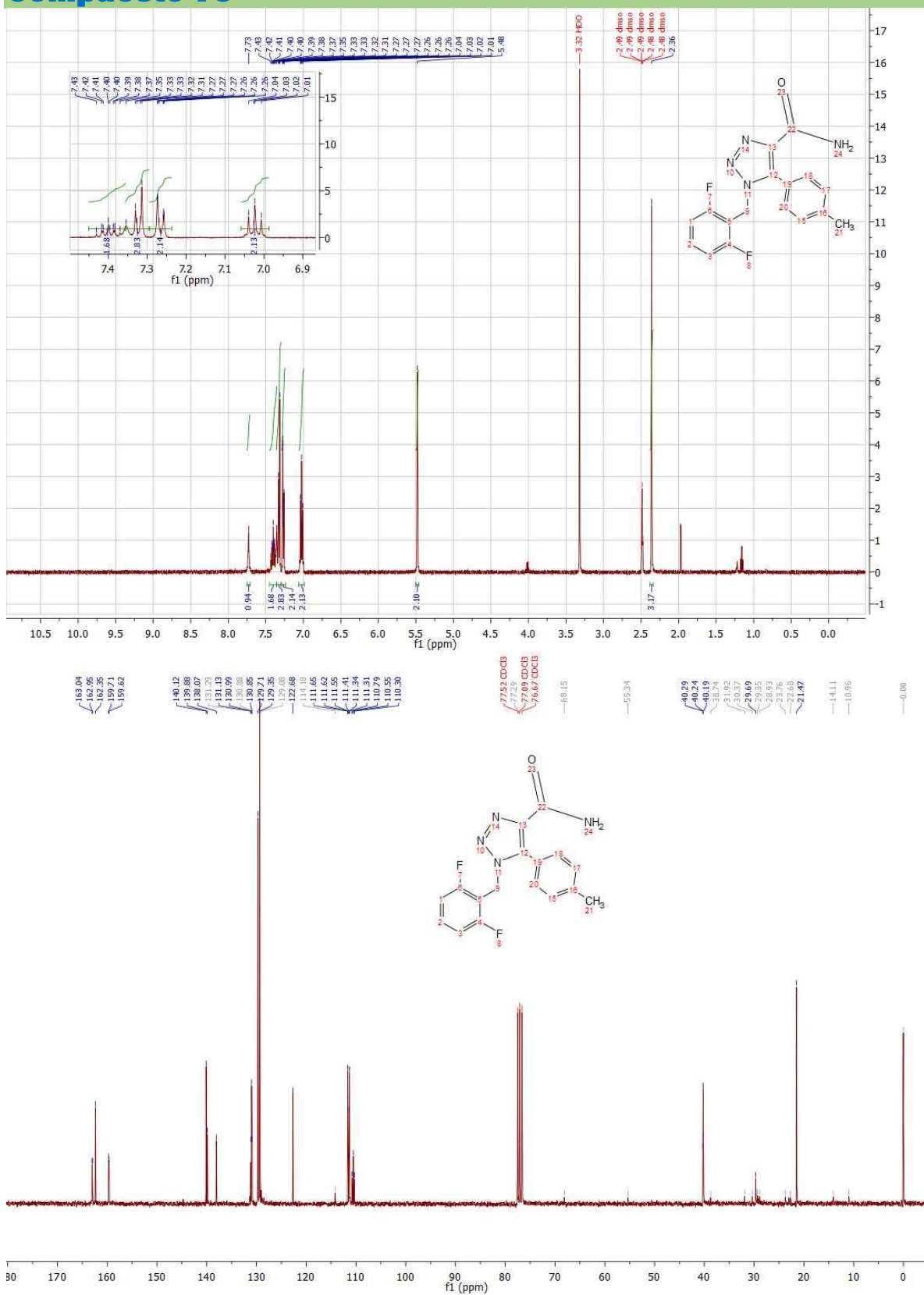
Compuesto 7c



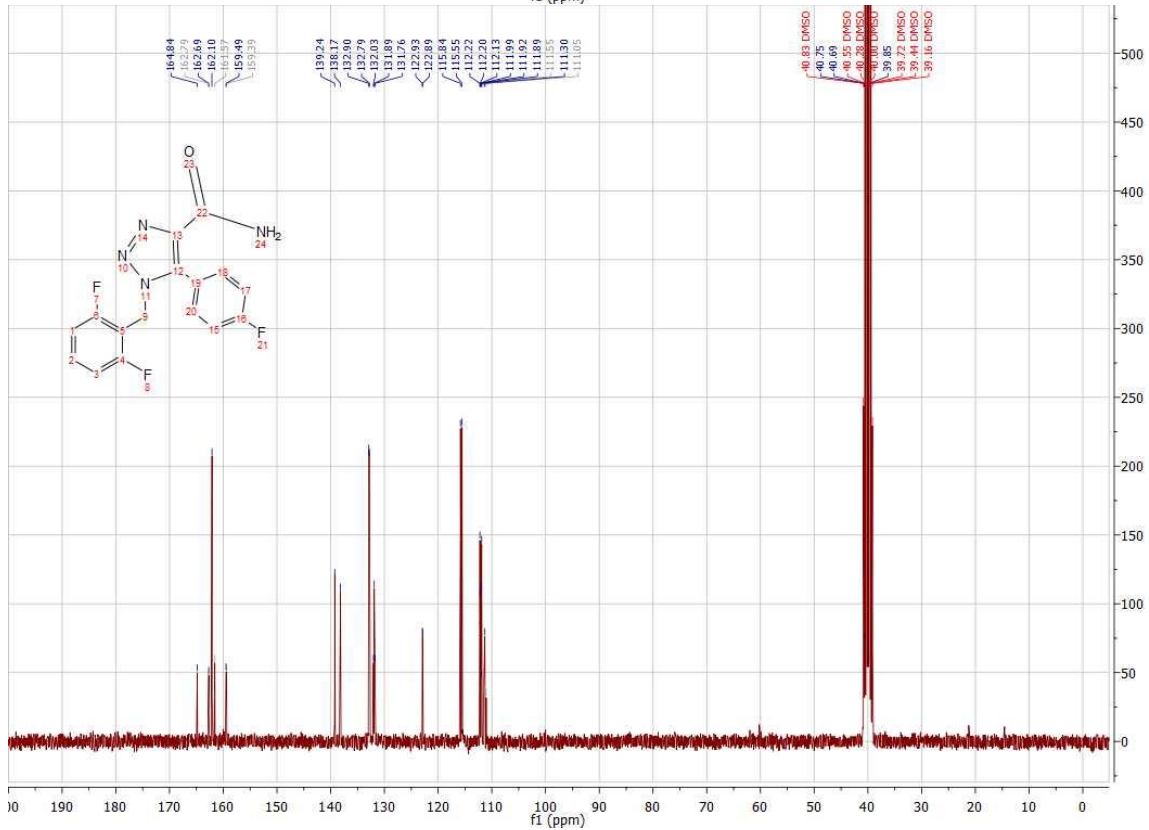
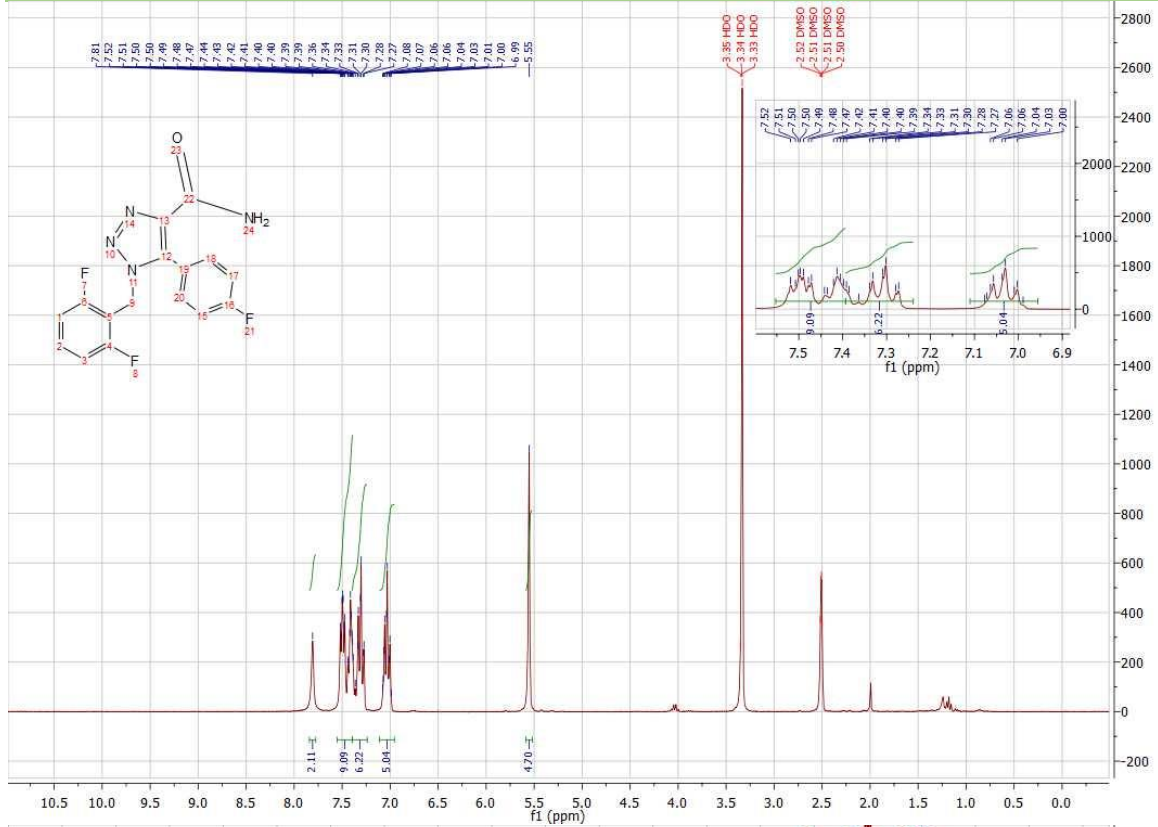
Compuesto 7d



Compuesto 7e



Compuesto 7f



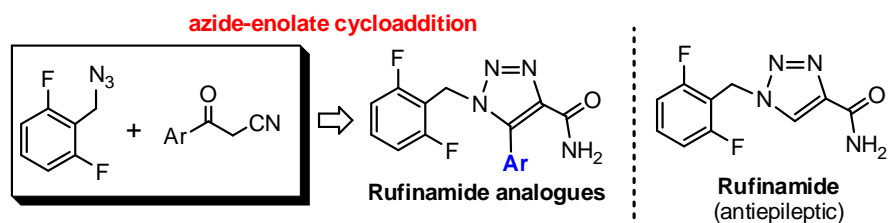
ANEXO 4

ARTÍCULO ENVIADO

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

Leave this area blank for abstract info.



Exploring azide-enolate cycloaddition in the synthesis of novel Rufinamide analogs

José G. Aguirre-De Paz, Davir González-Calderón, Aydeé Fuentes-Benítez and Carlos González-Romero



Exploring azide-enolate cycloaddition in the synthesis of novel Rufinamide analogs

José G. Aguirre-De Paz, Davir González-Calderón*, Aydeé Fuentes-Benítes and Carlos González-Romero*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón/Paseo Tollocan s/n, Toluca, Estado de México, 50120, Mexico.

ARTICLE INFO

Article history:

Received

Received in revised form

Accepted

Available online

Keywords:

1,2,3-Triazoles

β -Ketonitriles

Rufinamide analogs

Azide-enolate cycloaddition

ABSTRACT

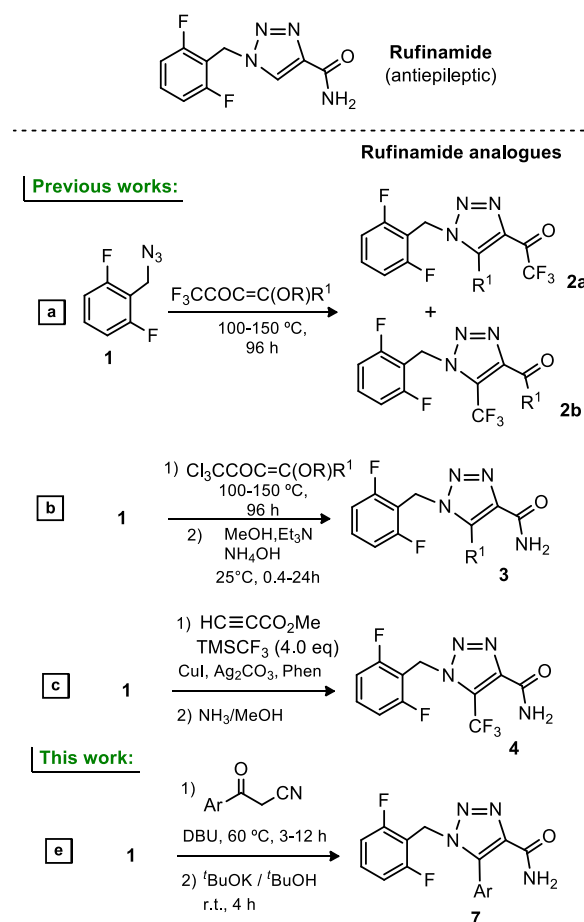
The exploration of azide-enolate cycloaddition in the synthesis of novel Rufinamide analogs is reported for the first time. A very simple procedure involving the use of β -ketonitriles as dipolarophiles afforded 5-aryl/heteroaryl Rufinamide derivatives in two steps.

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Rufinamide, approved by the FDA in 2008 and marketed under the brand name *Banzel*, is one of the best-selling triazol-based antiepileptic pharmaceuticals used to treat Lennox–Gastaut syndrome. Since its discovery by Novartis pharmaceuticals, several synthetic routes have been described in literature.^{1, 2b} As with any drug leader, analogues have been developed and studied to resolve problems of pharmacological resistance, to achieve greater effectiveness, or to counteract adverse effects.

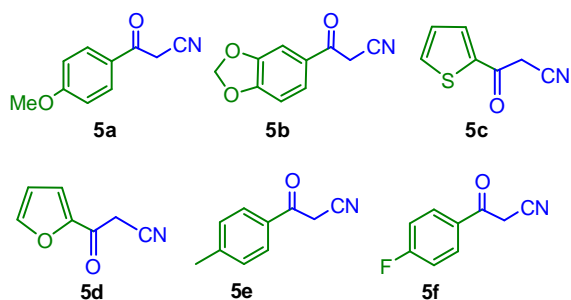
In this sense, only a few Rufinamide analogues (**2–4**, Scheme 1) have been reported,² and these involve the cycloaddition of a dipolarophile and phenyl azide **1**. Unfortunately, these methods suffer from drawbacks that limit their scope, such as the use of drastic conditions (4 days at 150 °C), tediously obtainable trihalomethylated enone precursors [eqn (a) and (b)], a mixture of regioisomers (**2a/2b**), or a stoichiometric excess of expensive and dangerous reagents [e.g. trimethyl(trifluoromethyl)silane in eqn (c)].

Evidently, these complex or cumbersome experimental procedures are a consequence of the inefficiency of CuAAC (the most reliable method for assembling triazoles)³ for the synthesis of 1,4,5-trisubstituted derivatives. Very recently,⁴ azide-enolate cycloaddition has emerged as a novel way to generate 1,2,3-triazole moieties, facilitated by the use of a broad series of carbonyl derivatives (e.g., ketones, esters, aldehydes and nitriles) that are easily prepared and inexpensive. This represents a significant advantage over the CuAAC, especially for producing 1,4,5-trisubstituted triazoles. Hence, we herein describe the utility of the azide-enolate cycloaddition for the coupling of azides with β -ketonitriles as the dipolarophile to achieve the synthesis of novel Rufinamide analogues. [eqn (e)].

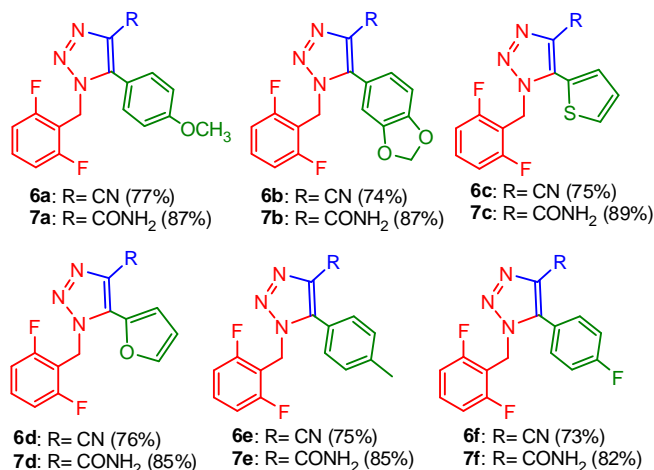
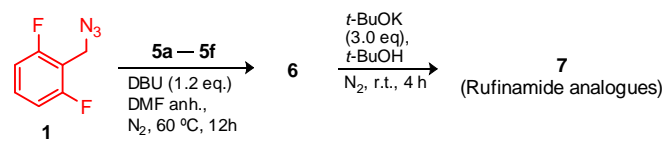


Scheme 1. Background and proposed approach to the synthesis of novel Rufinamide analogs.

* Corresponding author: Tel: +52 722 217 5109x113; Fax: +52 722 217 3890; e-mail: cgonzalezr@uaemex.mx (C. González-Romero) and qfb_dgonzalez@yahoo.com.mx (D. González-Calderón)



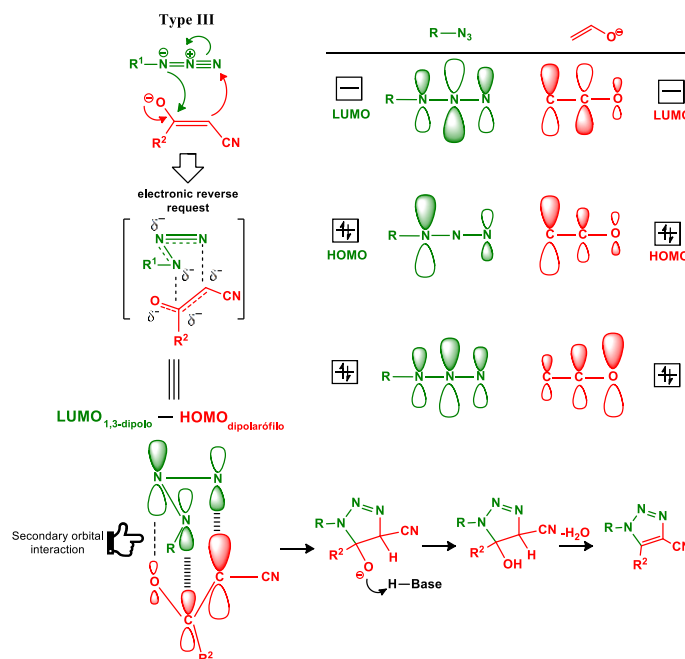
The initial study began by obtaining starting materials, β -ketonitriles **5** and 2,6-difluorobenzyl azide **1**, according to previously described methodologies. Based on our experience in this field, we decided to generate synthetic intermediates 5-CN substituted triazoles **6**, which are novel products such as the Rufinamide analogs reported in this paper, through an azide-enolate cycloaddition (Scheme 2).^{7,8} Under mild reaction conditions, we utilized DBU as base in order to promote the *in situ* formation of the enolate from the corresponding β -ketonitriles **5**. Triazole scaffolds were furnished in good yields (73–77 %). Subsequently, the hydrolysis of the nitrile group was attained by following the synthetic procedure of Dash et al.,^{9,10} employing *t*-BuOK (3.0 eq) in *ter*-butanol at room temperature. Hence, 5-aryl/heteroaryl Rufinamide analogues were efficiently synthesized and isolated in good yields (82–89%).



Scheme 2. Synthesis of Rufinamide analogues *via* azide-enolate cycloaddition. The products were confirmed by ¹H and ¹³C NMR. Yields refer to chromatographically pure isolated compounds.

To describe the regioselectivity of this reaction we must mention that this kind of 1,3-dipolar cycloaddition is of type III according to R. Huisgen¹¹, where there are EWG substituents in the 1,3-dipole or EDG substituents in the dipolarophile. The dipole has a low LUMO that overlaps with the HOMO of the dipolarophile. A dipole of this kind is called a dipole LUMO-controlled, electrophilic dipole. The overlap of molecular orbitals for all 1,3-dipolar cycloadditions is always suprafacial. The regioselectivity of this reaction has also been proven¹².

Unlike other 1,3-dipolar cycloadditions with *exo* interaction, it is very likely that this reaction occurs through an interaction of the *endo* type, due to a possible secondary orbital interaction between the *p* orbital of O (dipolarophile) and the *p* orbital of the central N (1,3-dipole), interactions widely known in the literature¹³. This interaction does not lead to a bond, but it can contribute to decrease the energy of the transition structure (Scheme 3).



Scheme 3. Proposed plausible mechanism for Rufinamide analogs intermediates synthesis.

In summary, a highly regioselective azide-enolate cycloaddition has been implemented for the first time in the synthesis of novel Rufinamide analogues under a simple protocol involving the use of β -ketonitriles as dipolarophiles.

Acknowledgments

Financial support from the Secretaría de Investigación y Estudios Avanzados/UAEMéx (project No. 3804/2014/CID) and CONACyT (postgraduate scholarship) is gratefully acknowledged. The authors would like to thank the referee for valuable comments and suggestions, as well as M.N. Zavala-Segovia and L. Triana-Cruz (CCIQS UAEMéx– UNAM) for technical support.

Supplementary Material

Supplementary material (including experimental procedures, characterization data of all compounds, and copies of ¹H–NMR and ¹³C–NMR spectra) associated with this article can be found in the online version.

References and Notes

0-470-74660-8 (b) I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Oxford Chemistry Primers, USA, **1998**, pp. 49.

- (a) Borukhova, S.; Noël, T.; Metten, B.; de Vos, E.; Hessel, V. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4947–4953. DOI: 10.1039/C6GC01133K (b) Ott, D.; Borukhova, S.; Hessel, V. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1096–1116. DOI 10.1039/C5GC01932J (c) Zhang, P.; Russell, M. G.; Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1567–1570. DOI: 10.1021/op500166n (d) Tomás-Mendivil, E.; García-Álvarez, R.; Vidal, C.; Crochet, P.; Cadierno, V. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1901–1910 DOI: 10.1021/cs500241p (e) Borukhova, S.; Noël, T.; Metten, B.; de Vos, E.; Hessel, V. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 2220–2225. DOI: 10.1002/cssc.201300684 (f) Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.04.060 (g) Meier, R. US Patent 4,789,680, 1988. (h) Attolino, E. P.; Colombo, L. P.; Mormino, I. M.; Allegrini, P. S. D. M. US Patent 8,198,459 B2, 2012. (i) Kankan, R. N.; Rao, D. R.; Birari, D. R. Int. WO Patent 2010/043849 A1, 2010. (j) Siyan, R. S.; Aher, Y. S.; Nandu, B.; Singh, G. P.; Gohel, S. WO Patent 2013/105029 A1, 2013. (k) P. Zhang, P.; Russell, M. G.; Timothy F. Jamison, T. F. *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, 1567–1570. DOI: 10.1021/op500166n
- (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Wiethan, C. W.; Luz, F. M.; Meyer, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 112–119. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.09.005 (b) Bonacorso, H. G.; Moraes, M. C.; Luz, F. M.; Quintana, P. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 441–444. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.11.125 (c) Pak, K.; Cheung, S.; Tsui, G. C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2881–2884. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01116
- For complete Reviews about this issue see: Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015; d) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
- For complete Reviews about this issue see: (a) Lima, C. G. S.; Ali, A.; van Berkel, S. S.; Westermann, B.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10784–10796. (b) John, J.; Thomas, J.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10797–10806. (c) Ramasastry, S. S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14310–14312.
- Shen, J.; Yang, D.; Liu, Y.; Qin, S.; Zhang, J.; Sun, J.; Liu, C.; Liu, C.; Zhao, X.; Chu, C.; Liu, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 350–353. DOI: 10.1021/ol403555n
- Rajadhyaksha, M. N.; Nair, R.; Ramesan, V.; Johnson, K.; Panandikar, A. M. Process for preparation of fluorinated triazole compound, WO 2012032540 A1, **2011** (Indoco Remedies Limited).
- (a) González-Calderón, D.; Mejía-Dionicio, M. G.; Morales-Reza, M. A.; Ramírez-Villalva, A.; Morales-Rodríguez, M.; Jauregui-Rodríguez, B.; Díaz-Torres, E.; González-Romero, C.; Fuentes-Benites, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 60–65. (b) González-Calderón, D.; Mejía-Dionicio, M. G.; Morales-Reza, M. A.; Aguirre-de Paz, J. G.; Ramírez-Villalva, A.; Morales-Rodríguez, M.; Fuentes-Benites, A.; González-Romero, C. *Bioorg. Chem.* **2016**, *69*, 1–6.
- General procedure for the synthesis of 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazoles-4-carbonitriles derivatives (**6a-f**).
To a solution of the β -ketonitrile **5a-f** (0.1 g, 0.57 mmol) in anhydrous DMF (1.0 mL) was added DBU (0.09 mL, 0.59 mmol) under nitrogen atmosphere. The solution was stirred for 1 h at 60°C. Then, 2,6-difluorobenzyl azide **1** (0.15 g, 0.88 mmol) was added to the reaction mixture with continuous stirring for 8 h. Brine (~30 mL) was added and then the reaction mixture was washed with EtOAc (3x10 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the pure triazole.
- Midya, G. C.; Kapat, A.; Maiti, S.; Dash, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4148–4151. DOI: 10.1021/jo502752u
- General procedure for the synthesis of 1-(2,6-difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazoles-4-carboxamides derivatives (**7a-f**).
Triazole nitrile derivative **6a-f** (0.1 g, 0.31 mmol) was added to a solution of KOtBu (0.1 g, 0.90 mmol) in dry tert-butyl alcohol (4.0 mL/mol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h under nitrogen atmosphere, and progress of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was treated with CINH₄ sat. sol. (30 mL), and then the reaction mixture was washed with EtOAc (3x10 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure. Flash column chromatography afforded the pure Ruffinamide analogs.
- R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403–419. DOI: 10.1021/jo00865a001
- Nelson, R.; Kesternich, V.; Pérez-Fehrmann M.; Jaldin S.; Marcourt, L.; Christen, P. *Journal of Chemical Research*, **2016**, *40*, 453–457. DOI: 10.3184/174751916X14656662266973
- (a) I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Student ed., John Wiley & Sons Ltd, UK, **2009**, pp. 124–125. ISBN 978-