

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Química Orgánica*



***TESIS DOCTORAL***

*N-Heteroarilaminidas de piridinio y derivados:  
reacciones de arilación radicalarias y mediadas por  
paladio.*

*Valentina Abet*

*Alcalá de Henares, Junio de 2010*



UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Química Orgánica*



***TESIS DOCTORAL***

*N-Heteroarilaminidas de piridinio y derivados:  
reacciones de arilación radicalarias y mediadas por  
paladio.*

*MEMORIA*

Que para optar al grado de  
Doctor en Química Médica  
presenta

*Valentina Abet*

*Alcalá de Henares, Junio de 2010*



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

---

La **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos**, Profesora Titular y Directora en Funciones del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA:** Que **Dña. Valentina Abet**, Licenciada en Química y Tecnología Farmacéuticas por la Universidad “Federico II” de Nápoles (Italia), ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, bajo la dirección de la **Dra. Carolina Burgos García** y del **Prof. Dr. Julio Álvarez–Builla Gómez**, el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado:

**“N–HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO Y DERIVADOS:  
REACCIONES DE ARILACIÓN RADICALARIAS Y MEDIADAS POR  
PALADIO.”**

y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Junio de 2009

Fdo. María Luisa Izquierdo Ceinos



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

---

Los abajo firmantes, **Dra. Carolina Burgos García**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá y **Prof. Dr. Julio Álvarez–Builla Gómez**, Catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá.

**CERTIFICAN:** Que la Memoria presentada por **Dña. Valentina Abet**, con el título:

***“N–HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO Y DERIVADOS:  
REACCIONES DE ARILACIÓN RADICALARIAS Y MEDIADAS POR  
PALADIO.”***

ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Junio de 2010

Prof. Dr. Julio  
Álvarez–Builla Gómez

Dra. Carolina  
Burgos García



*Ai miei genitori*



*En estos años transcurridos llevando a cabo este trabajo, han sido muchas las personas que me han apoyado y que alguna vez me han preguntado “que tal la tesis”, amigos cercanos, aquí en España, y amigos lejanos, pero siempre presentes, allá en mi país, Italia.*

*En primer lugar quisiera expresar mi gratitud a mis directores de tesis, al Prof. Dr. Julio Álvarez–Builla, gracias por haberme dado la posibilidad de unirme a tu grupo, y a la Dra. Carolina Burgos, gracias porque sin tu ayuda este trabajo no sería lo que es.*

*También quisiera agradecer a los otros Profesores del Departamento, a Ana, M<sup>a</sup> Luisa, Juan José, Ramón y todos los que me faltan, gracias por todo lo que me habeis enseñado; al PAS, Eugenia, Gloria y Desi, gracias porque sin vuestra colaboración no habría podido realizar mi trabajo.*

*Al Dr. Mijail Galajov, gracias por elucidar, y siempre de forma acertada, mis espectros “raros” y resolver mis mil dudas.*

*También y sobre todo quiero agradecer a mis compañeros de laboratorio, los que ya no están, que me ensaaron a manejarme en este mundo de la síntesis orgánica, y los que siguen allí, luchando cada día para dar un sentido a las cosas extrañas de la química. En particular quiero expresar mi más cariñoso agradecimiento a los “Iluros III”: a Rafa, (o mejor Raffaello, ya me he acostumbrado a llamarte así!), por aguantar mis cien preguntas diarias, más que una estatua te debo un edificio monumental; a Marta, por compartir conmigo ese “precioso” universo de las sales y de las reducciones y por tus valiosos consejos; y a María, por apoyarme siempre, en los buenos como en los malos momentos.*

*No puedo no agradecer a mis amig@s de Alcalá, a Rossy y a Natalie, porque sin vuestro apoyo me habría derrumbado más de una vez, a todas las demás, Anastasia, Liliana, por animarme cuando más lo he necesitado, y a Omar, por haberme aguantado y escuchado cada día en este último año.*

*Un agradecimiento especial se lo debo a Raúl, por enseñarme lo importante que es compartir la vida con alguien, gracias por tu apoyo incondicional.*

*Non posso concludere senza ringraziare i miei amici in Italia, a Antonio, Federica, Ferdy, Roberta, per ricordarvi sempre di me e per tutte quelle volte che mi avete chiesto “come va il dottorato?”.*

*E per ultimo un ringraziamento speciale alla mia famiglia, alla nonna Dada, che mi protegge de lassù, alla nonna Alba, per essere sempre presente, a Massy e Latia, per avermi regalato di quanto più prezioso ci possa essere al mondo, Ginevra.*

*A mamma e papà, semplicemente vi devo tutto... perchè senza di voi non ce l'avrei mai fatta!*

## 1. PREVIOUS.

During the past few years our research group has been interested in the chemistry of pyridinium *N*-2'-azinylaminides (figure 1), stable heterocyclic betaines which have a  $\pi$ -deficient pyridinium fragment linked to a  $\pi$ -excessive 2-iminoheteroarene moiety and where the exocyclic nitrogen is partially blocked by an intramolecular hydrogen bond, making the *N*-alkylation highly regioselective.

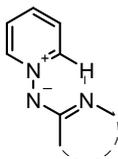


Figure 1

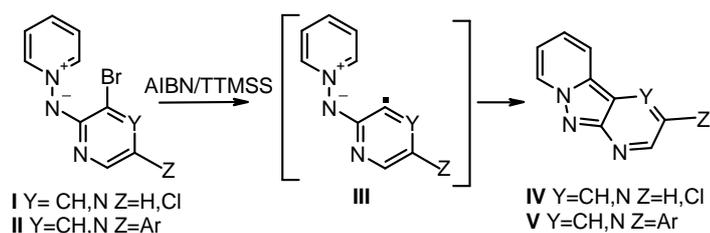
These compounds have proven to be versatile scaffolds in a wide range of transformations, such as halogenations and sulfonylations, while the final fission of N-N bond allows the synthesis of the corresponding substituted 2-aminoazine derivatives.

On the other hand, the generation and subsequent reaction of aryl radicals, derived from aryl halides using tri-*n*-butyltin hydride (Bu<sub>3</sub>SnH) or tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS) and azobisisobutyronitrile (AIBN) or azobiscyclohexanecarbonitrile (ABCN) is now well documented. Few examples of heteroaryl radicals are known, and presumably they would behave similarly to aryl radicals.

## 2. RESULTS.

### 2.1. Synthesis of a new class of pyrazolopyridine nucleus.

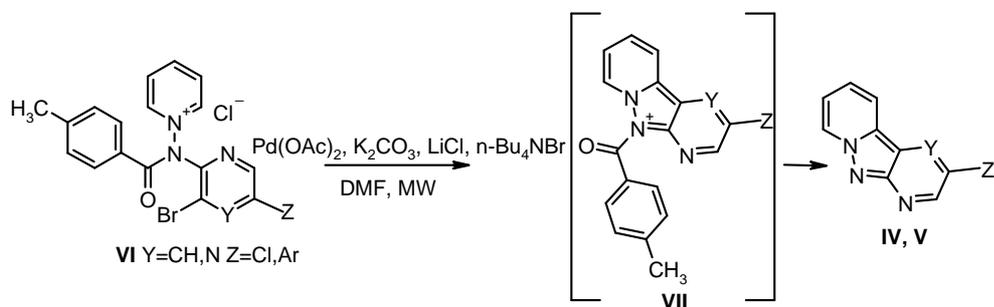
During the course of our studies into the reactivity of pyridinium *N*-aminides (**I**, scheme 1), it was shown that it is possible to generate the pyrazolopyridine nucleus **IV** from **I** (Z=H, Cl), through the radical intermediate **III**, using AIBN and TTMSS. This process represented the first example of the intramolecular addition of an aryl radical to a  $\pi$ -deficient pyridinium fragment.



Scheme 1

To explore the general utility of the method and taking into consideration the remarkable fluorescence properties of these nuclei, a broader study of the process was planned to include more complex systems. In this context, compounds **II** ( $Z=\text{Aryl}$ ) were prepared as starting materials for the radical cyclization to generate the tricyclic systems **V**.

The poor results obtained through the radical pathway led us to turn our attention to palladium-promoted C-C formation. Bearing in mind Fagnou's recent works about direct arylation on pyridine *N*-oxides, we decided to use the pyridinium salts **VI** (scheme 2) to carry out Pd arylation experiments in conjunction with microwave irradiation. Improved yields were observed in all the cases studied. Although several reaction mechanisms could be used to explain this transformation, we suggest a cyclization involving intermediates **VII** and in situ *N*-acyl bond fission.



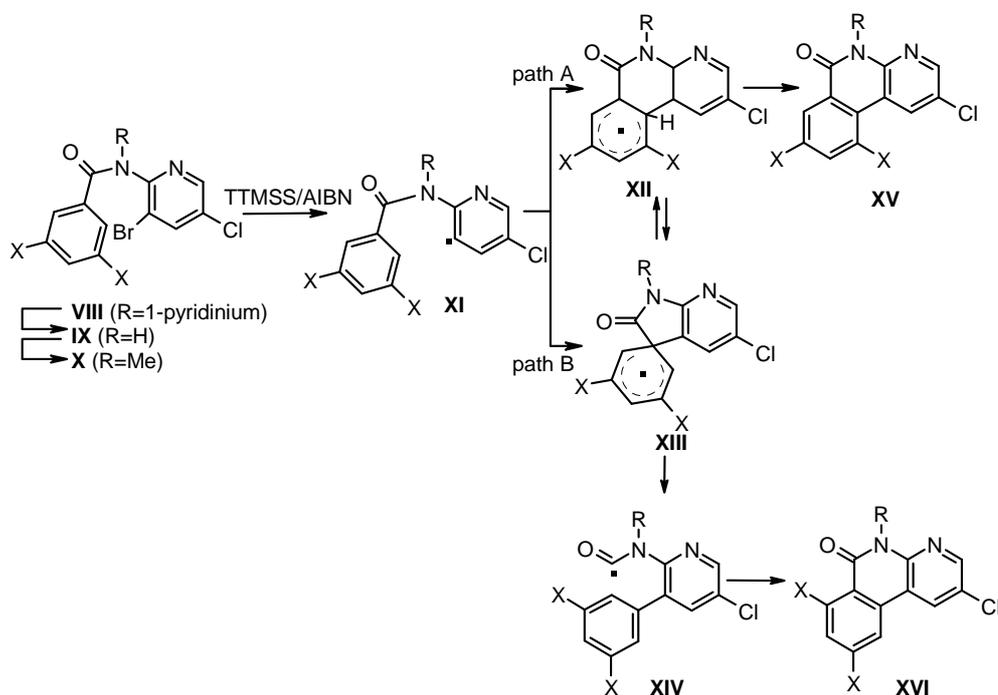
Scheme 2

A preliminary study into the fluorescent properties of the tricyclic compounds was also performed.

## 2.2. Synthesis of benzonaphthyridine derivates.

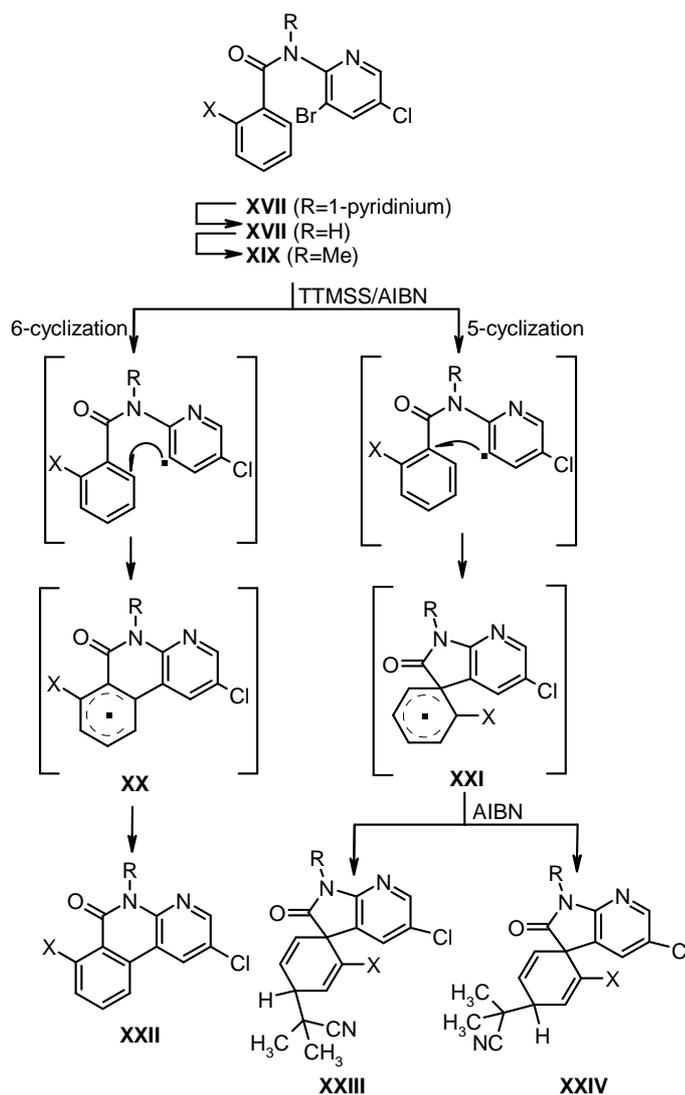
As a part of our work on free-radical heteroarylation, using halogenated pyridinium *N*-2'-pyridylaminides as starting materials and AIBN/TTMSS under reductive conditions, we described an approach to different substituted 5*H*-benzo[*c*][1,8]naphthyridin-6-one nucleuses.

The aryl radical **XI** (scheme 3), derived from **X**, can cyclize at the *ipso*-position (path A), to supply radical **XII** or at the *ortho*-position (path B) to give radical **XIII**. Both radicals could be in equilibrium through a formal 1,2-shift. Oxidation of radicals **XII** and **XIV** provides the two isomeric benzonaphthyridones **XV** and **XVI**.



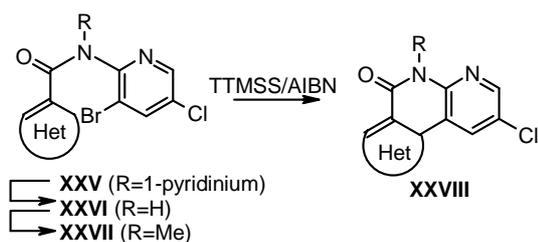
Scheme 3

When the reaction was performed using **XIX** as starting material (scheme 4), the product of 6-cyclization **XXII** was observed, and two other isomeric spiro-derivates **XXIII** and **XXIV** were obtained from the addition of the intermediate radical **XXI** to a fragment of AIBN.



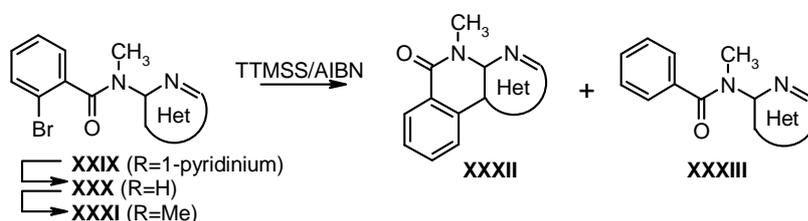
Scheme 4

We decided to expand the method carrying out the intramolecular radical addition onto a heteroaryl fragment, using compounds **XXVII** as starting materials (scheme 5).



Scheme 5

Finally, we performed the radical cyclization starting from 2-bromoheteroarylbenzamides **XXXI**, obtained from different pyridinium *N*-aminides, thus generating the radical in the aryl fragment and adding it to the heteroaryl moiety (scheme 6).

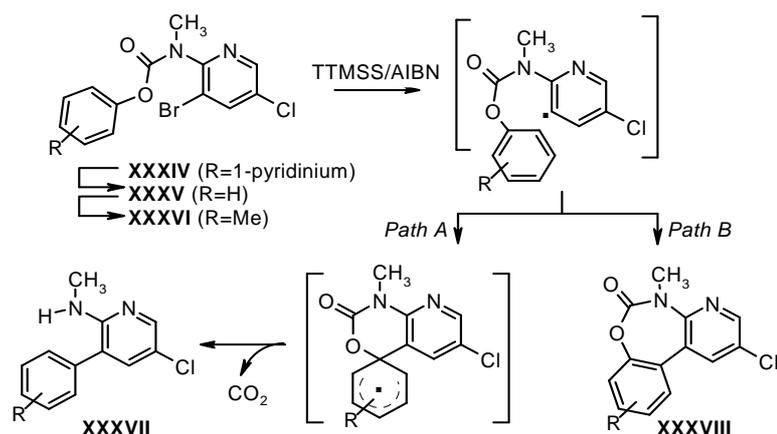


Scheme 6

### 2.3. Synthesis of 3-aryl-2-aminopyridines.

Our research group had investigated an easy preparation of biaryl derivatives via an intramolecular radical process, under thermal conditions, by using TTMSS, AIBN and sulfonamides as starting material.

As an extension of this work, the intramolecular arylation of carbamates **XXXVI** (scheme 7), prepared from pyridinium *N*-2'-pyridylaminide, was tested to synthesize 3-aryl-2-aminopyridines.

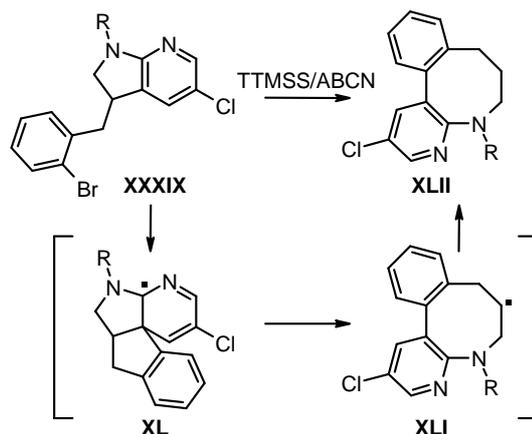


Scheme 7

Biaryls **XXXVII** (scheme 7) could be obtained by a reaction pathway which involves a 1,5-*ipso*-substitution followed by extrusion of CO<sub>2</sub> (path A). Path B shows the alternative and less favorable 1,7-cyclization leading to the by-products **XXXVIII**. The process provided 3-aryl-2-aminopyridines in good yield and only traces of the alternative by-product. Computational studies rationalize that this overwhelming preference for the site of attack is due to (i) the larger stabilization of the corresponding transition state, and (ii) finding the highest coefficient in the appropriate frontier orbital at the phenyl carbon atom directly attached to the ester oxygen.

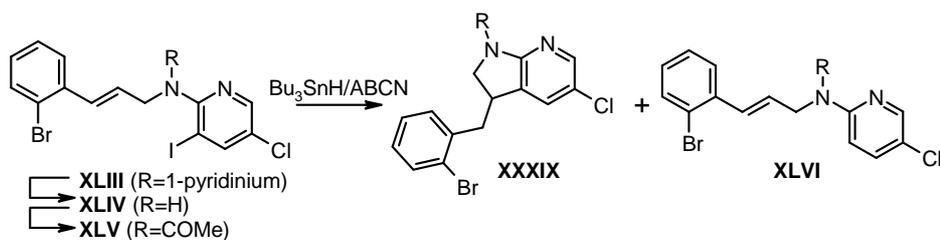
#### 2.4. First approximation to medium rings synthesis by radical *ipso*-substitution.

Our interest in *ipso*-substitution reactions and in the synthesis of *Amaryllidaceae* alkaloids family, led us to consider an approach to the Apogalanthamine analogs based on the ring expansion protocol outlined in scheme 8. We hoped that generation of an aryl radical from **XXXIX** would initiate a 5-*exo-trig* cyclization leading to **XL**. Collapse of **XL** with scission of the cyclopentane ring might then be favorable, as it would lead to rearomatization of the acceptor ring and to the generation of a highly stabilized radical intermediate **XLI**. Hydrogen atom abstraction from TTMSS would complete the sequence giving Apogalanthamine analogs **XLII**.



Scheme 8

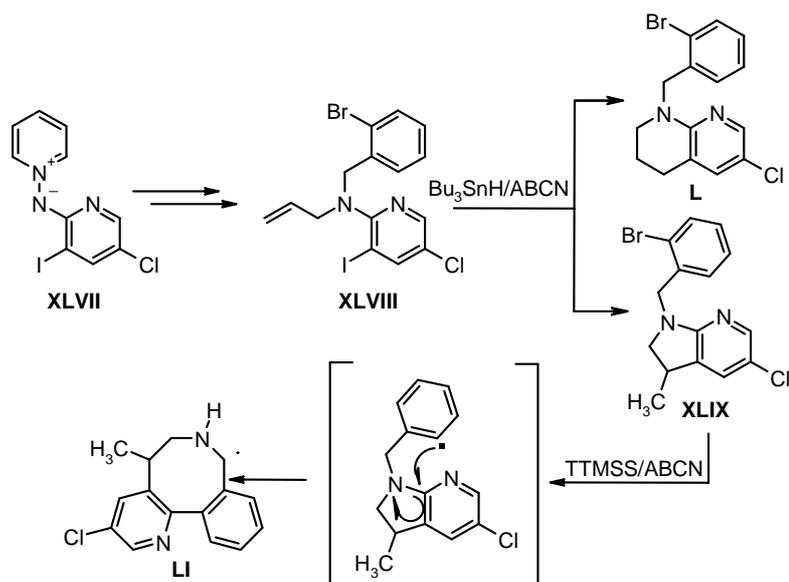
The precursor **XXXIX** was easily prepared from 2-iodophenylallylamine **XLV** (scheme 9) through a 5-cyclization under standard radical forming conditions ( $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ABCN}$ ).



Scheme 9

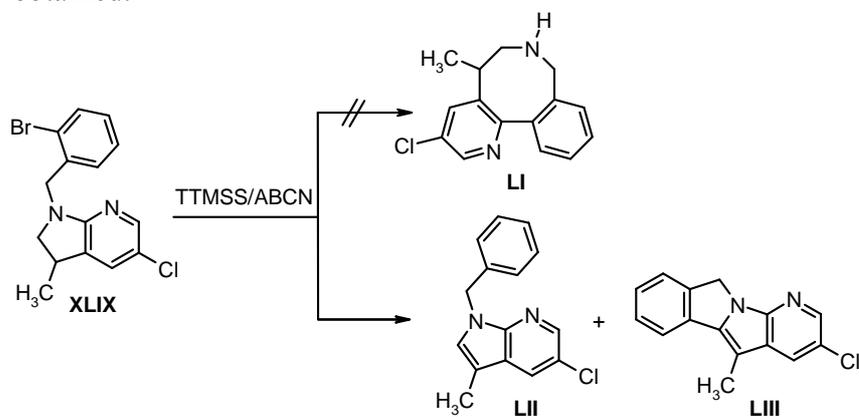
Unfortunately, the following radical cyclization reaction to afford the 8-member ring did not work, just leading to the debrominated by-product.

An alternative approach to the synthesis of Apogalathamine analogs was then planned, as shown in scheme 10. The amine **XLIX**, obtained from *N*-aminide **XLVIII** in three steps, was exposed to  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  and ABCN, giving the two isomeric products of 5- and 6-cyclization (**L** and **LI**, respectively).



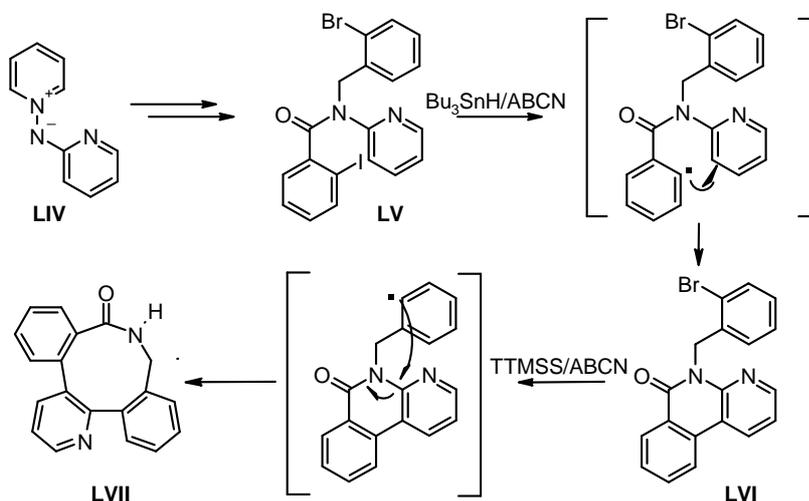
Scheme 10

When the second radical reaction, where the key step is the ring expansion, was carried out using pyrrolopyridine **XLIX** as starting material, the medium ring product **LI** was not isolated, while two compounds deriving from an oxidation step of the intermediate radical (scheme 11), were obtained.



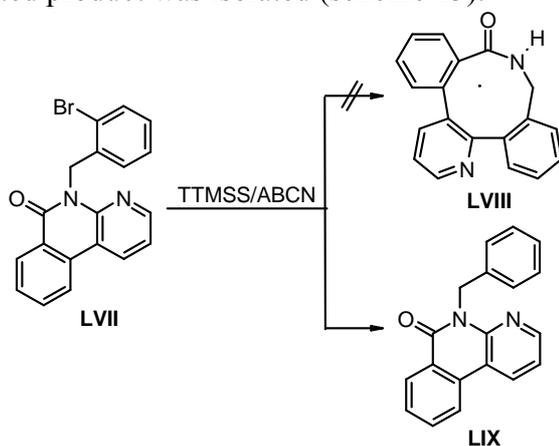
Scheme 11

As an attempt to block the *o*-position of the exocyclic N to avoid oxidative processes and bearing in mind previous results in the synthesis of benzonaphthyridines, we considered the synthetic route shown in scheme 12 to obtain a 9-member ring.



Scheme 12

Benzonaphthyridone **LVI**, easily prepared as previously described, could be used as starting material for a 5-*exo-trig* cyclization followed by ring expansion, to give the medium size ring **LVII**. Unfortunately, when the radical reaction was performed on **LVI** under standard radical condition, only debrominated product was isolated (scheme 13).

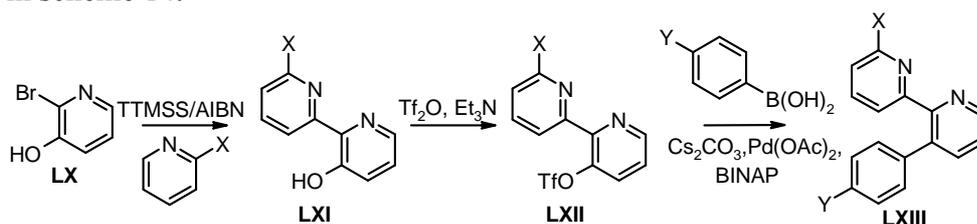


Scheme 13

## 2.5. Synthesis of Etoricoxib analogues through an intermolecular radical arylation.

In the course of our studies on the reactivity of heteroaryl-stabilized cycloimonium ylides, a simple method of synthesis of biaryl compounds had been developed based on the intermolecular radical addition of aryl or heteroaryl radicals onto an aromatic solvent.

Bearing in mind this work, we attempted the preparation of analogues of Etoricoxib, a COX-2 specific inhibitor, using an intermolecular radical arylation. The final approach to this family of compounds is outlined in scheme 14.



Scheme 14

Starting from 2-bromo-3-hydroxypyridine, through an intermolecular radical arylation process under thermal conditions, using pyridine or 2-methylpyridine as solvent and radical acceptor, we obtained the bipyrindinyl-3-ol derivatives **LXI**. The preparation of the corresponding triflates led us to adequate substrates for the following Suzuki coupling, which provided a broad series of Etoricoxib analogues **LXIII**.

## 3. CONCLUSIONS.

We have described an efficient approach to pyrazolopyridine nucleus through either a radical or a Pd arylation pathway from *N*-azinylpyridinium *N*-aminides.

We have presented the results about the synthesis of benzonaphthyridones and its spirocyclic analogs, by intramolecular radical arylation of adequate substrates, obtained from *N*-pyridil-2'-ylaminide, through an easy, mild and selective approach.

## *Summary*

---

A simple method of synthesis of biaryl compounds has been developed, based on a radical *ipso*-substitution process, using carbamates derived from *N*-pyridil-2'-ylaminide as starting material.

First attempts to intramolecular radical arylation reactions with ring expansion have been carried out, for the obtaining of medium-size rings.

Finally, we have performed a short synthesis of a family of Etoricoxib analogues, using an intermolecular radical addition to a heteroaromatic solvent, followed by a Suzuki coupling on triflates.



AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ABCN	Azobisciclohexanocarbonitrilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ANRORC (Mecanismo)	Ciclación por adición de nucleófilo, apertura de anillo y cierre de anillo ( <i>Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure</i> )
APCI	Ionización química a presión atmosférica ( <i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i> )
Ar	Arilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1-1'-binaftilo
Bn	Bencilo
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tributilestaño
<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	Bromuro de tetrabutilamonio
Calcd.	Calculado
cat.	Catalítico/Catalizador
col.	Colaboradores
<sup>13</sup> C-RMN	Resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C
d	Doblete
<i>d</i>	Deuterado
δ	Desplazamiento químico, en ppm
Δ	Reflujo
dd	Doblete de dobletes
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DIBAL	Hidruro de diisobutylaluminio
dig	Digonal
DIPEA	Diisopropiletilamina (Base de Hünig)
DMA	Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
E <sup>+</sup>	Electrófilo
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray ( <i>ElectroSpray Ionization</i> )
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Dietiléter
Et <sub>3</sub> B	Trietilboro

---

Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
$\phi_f$	Rendimiento cuántico de fluorescencia
gHMBC	Espectro de correlación bidimensional <sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C a larga distancia ( <i>gradient Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> )
gHMQC	Espectro de correlación bidimensional <sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C a un enlace ( <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> )
Het	Heterociclo
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
<sup>1</sup> H-RMN	Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H
HRMS	Espectrometría de Masas de alta resolución ( <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> )
Hz	Hercio
IE	Impacto electrónico ( <i>Electronic Impact</i> )
IR	Infrarrojo
IQ	Ionización química ( <i>Chemical Ionization</i> )
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamida de litio
LUMO	Orbital molecular ocupado de más baja energía ( <i>Lowest Occupied Molecular Orbital</i> )
$\lambda_{exc/em}$	Longitud de onda de excitación/emisión
m	Multiplete
<i>m</i> -	Sustitución en <i>meta</i>
<i>m/e</i>	Relación masa/carga
M	Masa molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MS	Espectrometría de masas ( <i>Mass Spectrometry</i> )
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
NOESY	Espectroscopía del efecto nuclear Overhauser ( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> )
NXS	<i>N</i> -Halosuccinimida

## Glosario de abreviaturas

---

Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>Tris</i> (Dibencilidenacetona) <i>dipaladio</i> (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>Tetrakis</i> (trifenilfosfina) <i>paladio</i> (0)
p.e.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PhH	Benceno
PhMe	Tolueno
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
Ph <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>	Difenildiseleniuro
PhSeH	Hidruro de fenilselenio
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente
Rdto.	Rendimiento
s	Singlete
sa	Singlete ancho
s ap.	Singlete aparente
S <sub>E</sub>	Sustitución eletrofilica
S <sub>N</sub>	Sustitución nucleofilica
SOMO	Orbital molecular semiocupado ( <i>Singly Occupied Molecular Orbital</i> )
t	Triplete
t ap.	Triplete aparente
td	Triplete de dobletes
trig	Trigonal
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
TOCSY	Espectroscopia de correlación total ( <i>Total Correlation Spectroscopy</i> )
TOF	Tiempo de vuelo ( <i>Time Of Flight</i> )
tt	Triplete de tripletes
TTMSS	<i>Tris</i> (trimetilsilil)silano
τ	Tiempo de vida
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
ν <sub>máx</sub>	Frecuencia máxima de vibración en infrarrojo



<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES.</b>	5
<b>2.1. Introducción a la química de radicales.</b>	7
2.1.1. Definición y aspectos históricos.	7
2.1.2. Clasificación.	8
2.1.3. Estabilidad.	8
2.1.4. Reactividad.	9
2.1.4.1. Factores energéticos.	11
2.1.4.2. Factores estructurales.	12
2.1.5. Metodología de producción de radicales.	14
2.1.5.1. Iniciadores radicalarios.	14
2.1.5.2. Mediadores radicalarios.	17
2.1.6. Aplicaciones en síntesis.	18
2.1.7. Radicales arílicos y heteroarílicos.	23
<b>2.2. Reacciones radicalicas de arilación intramolecular y otros procesos relacionados.</b>	24
2.2.1. Adición intramolecular de radicales arílicos y heteroarílicos sobre sistemas heterocíclicos cargados: antecedentes en la preparación de piridopirazoles.	24
2.2.2. Adición intramolecular de radicales arílicos y heteroarílicos sobre sistemas aromáticos: antecedentes en la preparación de benzonafiridonas y análogos.	26
2.2.3. Reacciones radicalicas de migración de arilo: antecedentes en la preparación de 3-arilpiridinas.	33
2.2.3.1. Reacciones de 1,4- y 1,5-migración de arilo entre carbonos.	34
2.2.3.2. Reacciones de 1,4- y 1,5-migración de arilo entre carbono y heteroátomo.	36
2.2.4. Adición intramolecular de radicales arílicos sobre sistemas insaturados.	39
2.2.5. Reacciones de arilación radicalaria de <i>ipso</i> -sustitución con expansión de anillo: antecedentes en la preparación de ciclos de tamaño medio.	41
<b>2.3. Reacciones radicalicas de arilación intermolecular.</b>	44

---

<b>2.4. Reacciones de arilación mediadas por paladio.</b>	47
2.4.1. Reacciones de acoplamiento de Suzuki.	47
2.4.2. Arilación directa de enlaces C-H.	49
<b>2.5. Síntesis y reactividad de <i>N</i>-heteroarilaminidas de piridinio.</b>	56
2.5.1. Síntesis de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio.	56
2.5.2. Reactividad de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio.	60
2.5.2.1. Reactividad frente a electrófilos.	61
2.5.2.2. Reducción del enlace N-N.	63
2.5.2.3. Reacciones de acoplamiento de Suzuki.	65
2.5.2.4. Reacciones de cicloadición.	66
<b>3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.</b>	69
<b>3.1. Preparación de las <i>N</i>-aminidas de partida.</b>	71
3.1.1. Preparación de las <i>N</i> -(3'-bromo-5'-halo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.	71
3.1.2. Preparación de las <i>N</i> -(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.	73
<b>3.2. Preparación de dipiridopirazoles y piridopirazolopirazinas.</b>	77
3.2.1. Reacciones de arilación radicalica intramolecular con las <i>N</i> -(3'-bromo-5'-halo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.	78
3.2.2. Reacciones de arilación radicalica intramolecular con las <i>N</i> -(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.	79
3.2.3. Reacciones de arilación directa con las <i>N</i> -(3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.	82
3.2.4. Estudios de fluorescencia de los compuestos tricíclicos.	90
<b>3.3. Preparación de benzonaftiridonas y análogos espirocíclicos.</b>	95
3.3.1. Preparación de las acilaminopiridinas <b>20</b> y <b>21</b> y de las acilaminoazinas <b>22</b> .	97
3.3.2. Reducción de las sales <b>20</b> , <b>21</b> y <b>22</b> .	101

3.3.3. Metilación de las amidas <b>23</b> , <b>24</b> y <b>25</b> .	103
3.3.4. Preparación de benzonaftiridonas y análogos espirocíclicos.	106
<b>3.4. Preparación de 3-aril-2-aminopiridinas por ciclación radicalaria de carbamatos.</b>	119
3.4.1. Preparación de los productos de partida.	121
3.4.2. Reacción de arilación radicalica intramolecular en la preparación de biarilos.	126
<b>3.5. Aproximación a la síntesis de anillos de tamaño medio.</b>	128
3.5.1. Aproximación a la síntesis de análogos de Apogalantamina tipo <b>46</b> a partir de <i>N</i> -(2-bromofenilalil) derivados <b>49</b> .	132
3.5.2. Aproximación a la síntesis de análogos de Apogalantamina tipo <b>47</b> a partir de <i>N</i> -(2-bromobencil)- <i>N</i> -alil derivados <b>51</b> .	142
3.5.3. Aproximación a la síntesis de anillos de nueve eslabones.	147
<b>3.6. Preparación de análogos de Etoricoxib.</b>	153
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	163
<b>4.1. Preparación de las <i>N</i>-heteroarilaminidas de piridinio.</b>	167
4.1.1. Síntesis de la <i>N</i> -(2'-piridil)aminida de piridinio <b>3a</b> .	167
4.1.2. Síntesis de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio por reacción del yoduro de <i>N</i> -aminopiridinio con haloheterociclos.	169
4.1.3. Preparación de las <i>N</i> -(5'-cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio <b>4a,b</b> .	170
4.1.4. Preparación de las <i>N</i> -(3'-bromo-5'cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio <b>5a,b</b> .	171
4.1.5. Preparación de la <i>N</i> -(5'-cloro-3'-yodo-2'-piridil)aminida de piridinio <b>5c</b> .	173
4.1.6. Preparación de las <i>N</i> -(5'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio <b>4c,d</b> .	173
4.1.7. Preparación de las <i>N</i> -(5'-aril-2'-heteroaril)aminidas de piridinio <b>6</b> y <b>7</b> mediante reacción de Suzuki.	175

---

4.1.8. Preparación de las <i>N</i> -(5'-aril-3'-bromo-2-heteroaril)aminidas de piridinio <b>8</b> y <b>9</b> .	181
<b>4.2. Preparación de dipiridopirazoles y piridopirazolopirazinas.</b>	189
4.2.1. Preparación de los cloruros de <i>N</i> -[(2'-azinil-3'-bromo)-(4'-metilbenzoil)-amino]piridinio <b>18</b> y <b>19</b>	189
4.2.2. Reacciones de arilación intramolecular para la obtención de dipiridopirazoles y piridopirazolopirazinas.	197
4.2.2.1. Reacciones de arilación radicalica intramolecular a partir de las aminidas <b>5</b> , <b>8</b> y <b>9</b> (Método A).	197
4.2.2.2. Reacciones de arilación intramolecular mediadas por paladio a partir de las aminidas <b>5</b> , <b>8</b> y <b>9</b> (Métodos B y C)	197
4.2.2.3. Reacciones de arilación intramolecular mediadas por paladio a partir de los cloruros de <i>N</i> -(3'-bromo-2'-heteroaril)-aminopiridinio <b>18</b> y <b>19</b> (Método D).	198
<b>4.3. Preparación de benzonaftiridonas y análogos.</b>	207
4.3.1. Preparación de los cloruros de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-benzoilamino]piridinio <b>20</b> y de los cloruros de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-heteroarilamino]piridinio <b>21</b> .	207
4.3.1.1. Preparación del cloruro de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-isonicotinoil)-amino]piridinio <b>21c</b> .	212
4.3.2. Preparación de los cloruros de <i>N</i> -[(2'-bromobenzoil)-azin-2-il-amino]piridinio <b>22</b> .	213
4.3.3. Reducción de las sales <b>20</b> , <b>21</b> y <b>22</b> .	216
4.3.4. Metilación de las <i>N</i> -(3'-bromo-5'-cloro-2'-azinil)-benzamidas <b>23</b> , <b>24</b> y <b>25</b> .	224
4.3.5. Preparación de las 2-cloro-5-metil-5H-benzo[ <i>c</i> ][1,8]naftiridin-6-onas y análogos.	233
<b>4.4. Preparación de 3-aril-2-amino-piridinas.</b>	249
4.4.1. Preparación de los cloruros de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-(ariloxycarbonil)]piridinio <b>41c</b> y <b>41d</b> .	249
4.4.2. Reducción de los cloruros <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-	

piridin-2'-il)-(ariloxicarbonil)]piridinio <b>41c</b> y <b>41d</b> .	251
4.4.3. Metilación de los <i>N</i> -(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamatos de arilo <b>42c</b> y <b>42d</b> .	252
4.4.4. Preparación del yoduro de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)metilamino]piridinio <b>43</b> .	254
4.4.5. Reducción del yoduro de <i>N</i> -[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)metilamino]piridinio <b>43</b> .	255
4.4.6. Preparación de los <i>N</i> -(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamatos de arilo <b>39a,b</b> y <b>39e,f</b> .	256
4.4.7. Preparación de las 3-aril-2-aminopiridinas <b>40</b> .	259
<b>4.5. Aproximación a la síntesis de anillos de tamaño medio</b>	265
4.5.1. <i>N</i> -(2-Bromofenilalil) derivados.	265
4.5.1.1. Síntesis del <i>trans</i> -3-(2-bromofenil)propenoato de etilo <b>56</b> .	265
4.5.1.2. Síntesis del <i>trans</i> -1-(2-bromofenil)-1-propen-3-ol <b>57</b> .	265
4.5.1.3. Síntesis del <i>trans</i> -3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno <b>54</b> .	266
4.5.1.4. Preparación de las sales <b>52</b> , <b>60</b> y <b>66</b> .	266
4.5.1.5. Reducción de las sales <b>52</b> , <b>60</b> y <b>66</b> .	269
4.5.1.6. Preparación de las aminas <b>49</b> y <b>59</b> .	271
4.5.1.7. Acetilación de la amina <b>67</b> .	273
4.5.1.8. Reacciones radicalarias sobre los <i>N</i> -(2-bromofenilalil) derivados.	274
4.5.2. <i>N</i> -(2-Bromobencil)- <i>N</i> -alil derivados.	278
4.5.2.1. Preparación del bromuro de <i>N</i> -[(2'-bromobencil)-(5''-cloro-3''yodopiridin-2''il)-amino]piridinio <b>76</b> .	278
4.5.2.2. Reducción de la sal <b>76</b> .	279
4.5.2.3. Preparación de la <i>N</i> -alil-(2'-bromobencil)-(5''-cloro-3''-yodo-piridin-2''-il)amina <b>51</b> .	280
4.5.2.4. Reacciones radicalarias sobre el derivado <b>77</b> .	281
4.5.2.5. Reacciones radicalarias sobre el derivado <b>50</b> .	283
4.5.3. 2-Yodobenzoil derivados.	284
4.5.3.1. Síntesis del 1-bromo-2-bromoetil-4,5-dimetoxibenceno <b>90</b> .	284
4.5.3.2. Preparación del cloruro de <i>N</i> -[(2'-yodobenzoil)-piridin-2-il-amino]piridinio <b>84</b> .	285

4.5.3.3. Preparación de la 2-yodo- <i>N</i> -2'-piridilbenzamida <b>85</b> .	286
4.5.3.4. Preparación de las bencilamidas <b>82</b> y <b>88</b> .	287
4.5.3.5. Reacciones radicalarias sobre los derivados <b>82</b> y <b>88</b> .	288
4.5.3.6. Reacciones radicalarias sobre los derivados <b>83</b> y <b>91</b> .	291
<b>4.6. Preparación de análogos de Etoricoxib.</b>	293
4.6.1. Reacciones radicalicas intermoleculares para la obtención de los biperidín-3-oles <b>100a,b</b> .	293
4.6.2. Preparación de los triflatos de biperidilo <b>101a,b</b> .	294
4.6.3. Reacciones de acoplamiento de Suzuki para la obtención de los análogos de Etoricoxib <b>102a-f</b> .	296
<b>5. CONCLUSIONES</b>	303
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	307
<b>7. APÉNDICE DE ESPECTROS</b>	319

## *1. Introducción y objetivos*

*“Si no conozco una cosa, la investigaré.”  
Louis Pasteur*



Los radicales desempeñan una función importante en muchos procesos cotidianos, tales como las combustiones, las polimerizaciones, en la química atmosférica, en procesos bioquímicos celulares y en otros procesos químicos.

La Química de Radicales ha evolucionado mucho en los últimos años, representando hoy en día una herramienta valiosa para muchos químicos orgánicos; si en principio la reacciones radicalarias resultaban procesos de mecanismos desconocidos, con bajos rendimientos y baja selectividad, con el tiempo éstas han permitido resolver una variedad de problemas fundamentales y construir moléculas cada vez más complejas. La multitud de estudios que sobre radicales (formación, estructura, reactividad etc.) vienen efectuándose desde principios del siglo pasado, hacen posible integrar esta clase de química dentro del contexto general de la Química Orgánica, tanto desde un punto de vista general como metodológico.

El presente trabajo se encuentra recogido dentro de un proyecto general dedicado al desarrollo de la química de las *N*-aminidas de piridinio estabilizadas por grupos heteroarílicos, cuya estructura general se muestra en la figura 1.1, y ha estado dedicado al estudio de nuevas estrategias sintéticas utilizando mecanismos radicalarios, bien en procesos intra- e intermoleculares. La química de radicales puede resultar una alternativa válida a la química de acoplamiento mediado por paladio (o viceversa), y en este trabajo aparecen recogidos ejemplos de esta interacción.

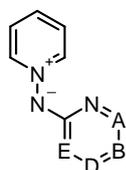


Figura 1.1

Mientras que las reacciones de ciclación radicalaria sobre enlaces múltiples se han convertido en métodos sintéticos estándar, las sustituciones sobre sistemas aromáticos, tanto carbocíclicos como heterocíclicos, son un área menos desarrollada. Más escasos son aún los antecedentes referidos a reacciones radicalicas utilizando radicales heteroaromáticos (figura 1.2), en los que estamos especialmente interesados.

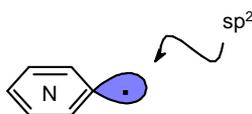


Figura 1.2

El trabajo que se presenta ha estado centrado en tres frentes:

1. *Reacciones de arilación intramolecular*, para la obtención de sistemas complejos:
  - dipiridopirazoles y pirazolopirazinas, utilizando como productos de partida bien las propias aminas de piridinio o bien su sal;
  - benzonaftiridonas y análogos, mediante adición de un radical heteroaromático sobre un (hetero)arilo o bien de un radical aromático sobre un heterociclo;
  - heterobiarilos, a partir de carbamatos y por extrusión de CO<sub>2</sub> del radical intermedio de tipo ciclohexadienilo;
2. *Aproximaciones a la síntesis de anillos heteroaromáticos de tamaño medio (ocho y nueve eslabones)*, mediante reacciones de arilación intramolecular de ipso-sustitución con expansión de anillo.
3. *Reacciones de arilación intermolecular*, donde un radical heteroarílico se adiciona a un sistema heteroaromático, y que nos ha proporcionado un método alternativo para la obtención de análogos de Etoricoxib.

## *2. Antecedentes*

*“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.”*

*Isaac Newton*



## 2.1. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA DE RADICALES.

### 2.1.1. Definición y aspectos históricos.

Los radicales libres son especies neutras e inestables con un electrón desapareado, que en contraste con aniones o cationes pueden reaccionar fácilmente consigo mismos dando lugar a la formación de enlaces covalentes. Son especies transitorias con una vida media que raramente excede los microsegundos (figura 2.1.1).

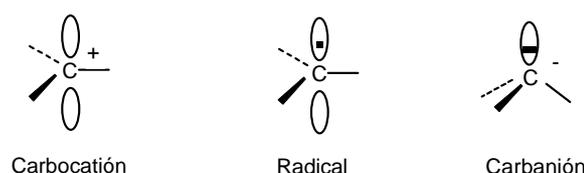


Figura 2.1.1

El primer radical fue identificado por Gomberg<sup>1</sup> en 1900 durante su investigación en la formación y reacción del radical trifenilmetilo. Fue en los años 20, cuando Paneth<sup>2</sup> demostró la existencia de radicales alquílicos y midió su tiempo de vida media en fase gaseosa.

La síntesis orgánica utilizando radicales comenzó en 1937. Fue entonces, cuando Hey y Waters<sup>3</sup> descubrieron la fenilación de compuestos aromáticos con peróxido de benzoilo. Ese mismo año, Kharasch<sup>4</sup> reconoció la adición anti-Markovnikov del HBr a alquenos como un proceso radicalario. Unos años más tarde Maya, Walling y Lewis<sup>5</sup> demostraron el carácter polar de las reacciones radicálicas, que pueden ser debidas a la existencia de radicales electrofílicos o nucleofílicos.

Durante la primera mitad del siglo XX las reacciones radicalarias fueron consideradas de muy poco valor sintético, ya que proporcionaban mezclas complejas de productos y parecían de difícil control.

El verdadero desarrollo en la utilización de radicales libres en síntesis orgánica no llegó hasta los años 80 con los trabajos de Giese, Barton y Mart<sup>5</sup> que, entre otros, situaron a la química de radicales en el contexto de la química orgánica general, como una herramienta poderosa para eficientes transformaciones sintéticas.

En las últimas décadas, se ha alcanzado un gran desarrollo en el estudio de los radicales, siendo destacable su uso en la síntesis de moléculas con interés biológico.

### 2.1.2. Clasificación.

Se pueden encontrar distintos tipos de clasificación de radicales atendiendo a sus características. La más clásica los distribuye en:

- *Radicales  $\pi$ -localizados*: tienen estructura plana, una hibridación  $sp^2$  y el electrón desapareado se encuentra en un orbital p puro. Ejemplos son los radicales metilo o etilo (figura 2.1.2).
- *Radicales  $\pi$ -deslocalizados*: el electrón desapareado se sitúa en un orbital p, pero puede deslocalizarse por conjugación. Un ejemplo está representado por el radical bencilo (figura 2.1.2).
- *Radicales  $\sigma$* : el electrón desapareado se sitúa en un orbital  $sp^2$ . Son por ejemplo los vinil y (hetero)aril radicales (figura 2.1.2).

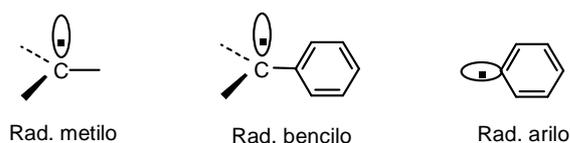


Figura 2.1.2

### 2.1.3. Estabilidad.

La estabilidad se puede relacionar con el grado de desaparición o de formación de un radical.

En general, se pueden diferenciar dos tipos de estabilidad:

A) *Estabilidad termodinámica*: existe una correlación entre la estabilidad termodinámica y la entalpía de disociación de un enlace R-H para dar  $R\cdot$  y  $H\cdot$ , es decir la energía de disociación del enlace R-H o BDE (Bond Dissociation Energy). Cuanto más estable es el radical formado, más pequeño es el valor de BDE. La naturaleza del átomo sobre el que se sitúa el electrón desapareado y la mayor o menor deslocalización son parámetros determinantes para la estabilidad termodinámica. Los factores que

contribuyen a dicha estabilidad son la hiperconjugación, el mesomerismo, la hibridación y el efecto captodativo.

Se clasifica a los radicales en *estables* (con tiempos de vida media mayores de  $10^{-3}$  s) y *reactivos* (con tiempos de vida media menores de  $10^{-3}$  s), subdividiéndose estos últimos a su vez en *estabilizados* y *desestabilizados*, en relación con el radical metilo.

B) *Estabilidad cinética*: algunos radicales son más estables de lo que cabría esperar al tener en cuenta su estabilidad termodinámica. Generalmente este hecho es debido a efectos estéricos. Un ejemplo está representado por el radical 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo. Su vida media resulta mayor con respecto al del radical fenilo, debido al fuerte impedimento estérico ejercido por los grupos *t*-butilos, que reducen así su reactividad.

Se clasifica a los radicales en *persistentes* y *no persistentes*.

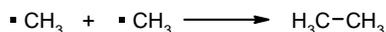
#### 2.1.4. Reactividad.

Los procesos radicálicos se consideran como una combinación de reacciones elementales donde el radical formado en el primer proceso es el producto de partida de la siguiente reacción.

La formación del primer radical de la cadena de reacciones (etapa de iniciación) puede ser inducida por:

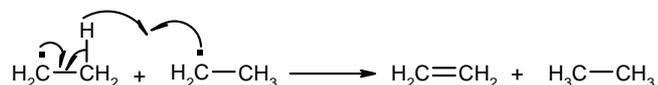
- *disociación homolítica*: se produce en compuestos con enlaces lábiles. La homólisis es provocada por fotólisis o termólisis;
- *transferencia electrónica*: generalmente a costa de un metal.

El radical formado es una especie inestable a causa de su electrón desapareado. Para formar una molécula estable el radical puede usar este electrón desapareado para formar un enlace covalente con otro radical. Este tipo de unión es denominada *acoplamiento de radicales* y el enlace covalente se forma entre los dos centros radicálicos, dando lugar a un dímero (esquema 2.1.1).



Esquema 2.1.1

Otra vía por la que los radicales pueden unirse para formar compuestos estables es mediante *desproporción*: uno de los radicales abstrae el H en  $\beta$  de otro centro radicalario, induciendo la formación de dos moléculas neutras, una de las cuales posee una insaturación (esquema 2.1.2).

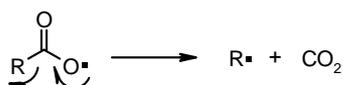


**Esquema 2.1.2**

Ambas reacciones son consideradas como de *desaparición de radicales* y, como cabe esperar, la relación acoplamiento/desproporción se reduce a medida de que incrementa el impedimento estérico en torno a los centros radicalarios. Ambos procesos son reacciones energéticamente muy favorables, que tienden a ocurrir cuando dos radicales se encuentran, pudiendo ser los procesos dominantes en la química de radicales. Sin embargo, al ser la concentración de radicales usualmente muy baja, las velocidades de acoplamiento y desproporción son en general muy lentas debido a que la colisión entre dos radicales es rara.

Las reacciones de radicales con especie neutras son procesos mucho más frecuentes y, aunque no tan favorables como las anteriores, son mucho más probables. En este caso, un electrón desapareado reacciona con una molécula neutra y genera otra molécula neutra y una nueva especie radicalica (etapa de propagación), existiendo tres procesos principales:

- *transferencia, sustitución o desplazamiento*: en el que un radical abstrae un átomo, preferentemente hidrogeno o halógeno;
- *adición*: si la molécula posee un enlace múltiple, el radical puede adicionarse al enlace  $\pi$ . La adición puede ser intermolecular o intramolecular (ciclación); estas últimas son *regio* y *estereoselectivas* y son usadas en la construcción de sistemas mono- y policíclicos;
- *fragmentación*: el radical se rompe originando otro más pequeño y una especie neutra (esquema 2.1.3).



Esquema 2.1.3

La nueva especie radicalaria así formada puede sufrir procesos de acoplamiento (dimerización) o de desproporción, conduciendo a la desaparición de radicales (etapa de terminación).

La reactividad de un radical en una reacción dada se expresa generalmente por su constante de velocidad de reacción. Los radicales más estables se forman más fácilmente, reaccionan más lentamente y tienen tiempo de vida media más elevados.

Los factores que afectan a la reactividad son:

- *energéticos*: energía de disociación, entropía y entalpía.
- *estructurales*: efectos polares, estéricos y conformacionales.

#### 2.1.4.1. Factores energéticos.

De los diferentes factores que controlan la velocidad de reacción, el más importante es la entalpía del proceso  $\Delta H$ .

Cuanto más inestable o más reactivo sea el radical atacante y más estable el radical formado menor será  $\Delta H^*$  (incremento de la entalpía de activación), más exotérmico será el proceso y mayor será la velocidad de reacción.

En la tabla 2.1.1 aparecen representadas las constantes para las velocidades de reacción, BDE (Bond Dissociation Energy) y  $\Delta H$  del proceso para el radical  $\text{Ph}\cdot$  según abstraiga H y de lugar a un radical primario, secundario o terciario.<sup>6</sup>



Tabla 2.1.1. Velocidad de reacción, BDE y  $\Delta H$  para la reacción del radical  $\text{Ph}\cdot$ .

$\text{R}\cdot$	1 <sup>ario</sup>	2 <sup>ario</sup>	3 <sup>ario</sup>
$k(45\text{ }^\circ\text{C}) \times 10^{-5} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	0.35	3.3	16.0
<b>BDE (kcal/mol)</b>	101	99	95
<b><math>\Delta H</math> (kcal/mol)</b>	-10	-12	-16

Así para un mismo radical atacante la velocidad de reacción es proporcional a la estabilidad del radical formado. Cuanto más débil es el

enlace que se rompe, mas rápido será el proceso y mayor será la energía desprendida.

En la tabla 2.1.2 están representadas las constantes de velocidad de reacción, BDE y  $\Delta H$  para diferentes radicales atacantes en una reacción de abstracción de H que originan un mismo radical final.<sup>6</sup>



Tabla 2.1.2. Velocidad de reacción, BDE y  $\Delta H$  para la reacción del radical R $\cdot$ .

R $\cdot$	Me $\cdot$	Et $\cdot$	<sup>i</sup> Pr $\cdot$
k(25 °C) $\times 10^{-5}$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	10.0	2.3	1.5
BDE(kcal/mol)	105	101	99
$\Delta H$ (kcal/mol)	-31	-27	-25

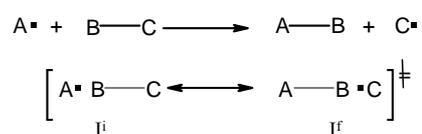
Así la velocidad de reacción se incrementa al aumentar la energía del enlace formado y según aumenta la exotermia del proceso.

#### 2.1.4.2. Factores estructurales.

Un efecto muy importante en la reactividad de radicales es el denominado *efecto polar*, que ya fue mencionado en 1948:<sup>1</sup> los radicales no son especies estrictamente neutras sino que, dependiendo de su estructura y entorno, pueden considerarse como *nucleofílicos* o *electrofílicos*.

El estado de transición de una reacción radicalica puede ser descrito por diversas formas canónicas que si poseen energías similares hacen que el sistema se estabilice.

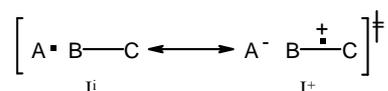
Considerando la reacción radicalica del esquema 2.1.4, el sistema transcurre a través de un estado de transición que puede ser descrito por dos formas canónicas I<sup>i</sup> y I<sup>f</sup>, temprana (similar a los reactivos) o tardía (similar a los productos), respectivamente. La forma I<sup>i</sup> presenta un electrón localizado en A y dos electrones en el enlace B-C. La forma I<sup>f</sup> presenta un electrón localizado en C y dos electrones en el enlace A-B.



Esquema 2.1.4

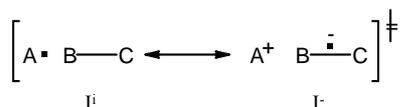
Suponiendo que la reacción es exotérmica (lo habitual en los procesos radicalarios) y basándonos en el Principio de Hammond (“Cuanto más exotérmica sea una reacción tanto más próxima es la estructura de su estado de transición a la de los reactantes”),<sup>7</sup> el estado de transición debe asemejarse a los reactivos I<sup>1</sup>.

Si el átomo A tiene una elevada afinidad electrónica y el enlace B-C tiene bajo potencial de ionización se podría suponer que el proceso consistiría en una transferencia de un electrón desde el enlace B-C hasta A (esquema 2.1.5). El estado de transición puede representarse por la forma canónica descrita en el esquema 2.1.5 y podemos decir que el radical A es electrofílico.



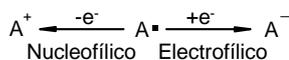
Esquema 2.1.5

Si por el contrario la afinidad electrónica de B-C es alta y el potencial de ionización de A es bajo, el estado de transición puede representarse según la forma canónica representada en el esquema 2.1.6. En este caso decimos que A es nucleofílico.



Esquema 2.1.6

En resumen, podemos decir que un radical es *nucleofílico* si proporciona fácilmente un catión por pérdida de un electrón, mientras que es *electrofílico* si sufre el proceso contrario (esquema 2.1.7). En otras palabras, un radical es nucleofílico si prefiere ceder un electrón para pasar a convertirse en un catión, mientras que es electrofílico si por el contrario prefiere aceptar un electrón para convertirse en un anión.



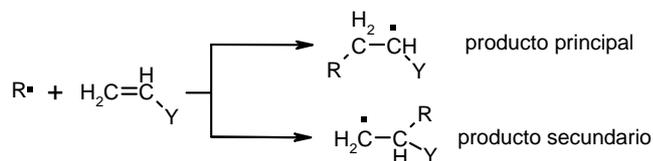
Esquema 2.1.7

Así pues son radicales electrofílicos los radicales en los cuales el electrón desapareado se sitúa sobre heteroátomos (RO·, RCO<sub>2</sub>·, F·, Cl·). En

cuanto a los radicales carbonados  $X-C\cdot$ , éstos se comportan como nucleofílicos cuando X es electrodonador ( $ROC\cdot$ ,  $R_2NC\cdot$ ). En este caso la nucleofilia crece con el grado de sustitución, en el mismo orden que la estabilidad de carbocationes ( $Me\cdot < Et\cdot < i\text{-}Pro\cdot < t\text{-}Bu\cdot$ ), mientras que son electrofílicos cuando X es electroattractor ( $O_2NC\cdot$ ,  $NCC\cdot$ ,  $ROCC\cdot$ ,  $ROOCC\cdot$ ).

Es importante hacer notar que la *filicidad* es una propiedad cinética, no termodinámica, que depende del sustrato a que se enfrente, resultando que un mismo radical puede comportarse como nucleofílico o electrofílico.

Otros factores que influyen en la reactividad de los radicales son los factores estéricos, que tienen gran importancia sobre todo en las reacciones de adición. Así, en la reacción representada en el esquema 2.1.8, se observa que el efecto ejercido por el grupo Y controla la regioselectividad del proceso, obteniéndose en mayor proporción el compuesto de adición en el lado menos impedido, siendo éste el factor predominante sobre el de la relativa estabilidad del radical formado.



Esquema 2.1.8

## 2.1.5. Metodología de producción de radicales.

### 2.1.5.1. Iniciadores radicalarios.

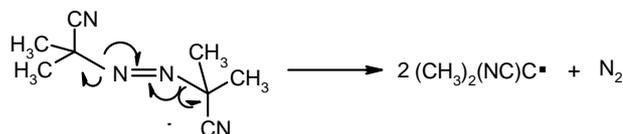
La generación de radicales viene precedida por la rotura homolítica de un enlace covalente en dos fragmentos que poseen un electrón cada uno. Para que se lleve a cabo este proceso es necesaria la aplicación de energía, bien en forma de calor (termolisis), luz (fotolisis) o radiación (radiolisis).

Sin embargo, si se requiere por ejemplo crear un radical carbonado por homolisis de un enlace C-H, la energía requerida para llevar a cabo este proceso directamente es demasiado elevada. Resulta entonces más práctico en síntesis orgánica el uso de iniciadores radicalarios, compuestos que son capaces de iniciar el proceso desfavorable mediante una reacción en cadena de transferencia.

Los principales iniciadores radicalarios son los peróxidos y otros perderivados, los azoderivados, algunos compuestos organometálicos y otros derivados inorgánicos.

-*Peróxidos*: su enlace O-O se rompe fácilmente térmica- y fotoquímicamente. Se pueden encontrar una gran variedad de peróxidos, cuya aplicabilidad viene definida por propiedades tales como el tiempo de vida media o la temperatura de descomposición. El oxil radical formado puede suministrar nuevos radicales mediante una reacción exotérmica de transferencia donde se abstrae halógeno o hidrógeno de sustratos como R-X o R-H. Son potencialmente peligrosos.

-*Azocompuestos*: son muy usados, habiendo sido el 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) el más utilizado, debido a su estabilidad y a su moderada temperatura de descomposición. Su vida media es de 10 horas en tolueno a 65°C.<sup>8</sup> Como muestra el esquema 2.1.9, su mecanismo de descomposición implica la rotura de dos enlaces C-N y liberación de N<sub>2</sub>:



Esquema 2.1.9

Sin embargo, el radical 2-ciano-2-propilo formado es bastante poco reactivo [BDE, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NC)C-H = 86 Kcal/mol] y sólo es capaz de abstraer hidrógenos “blandos” tales como alílicos, bencílicos, de tioles o de hidruros de estaño, y por ello, frecuentemente debe de ser usado en presencia de otros compuestos denominados *mediadores*.

Aunque al inicio de este trabajo el AIBN era el iniciador que utilizábamos habitualmente, hoy en día ya no se encuentra en el comercio, debido a la dificultad en su transporte (es potencialmente explosivo).

El azoderivado que decidimos emplear y por el que ha sido sustituido es el 1,1'-azobisciclohexancarbonitrilo (ABCN, figura 2.1.3), siendo más estable que el AIBN, con una vida media de 10 horas en tolueno a 88°C.<sup>8</sup>

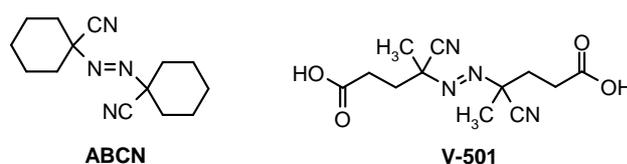
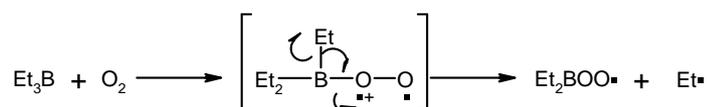


Figura 2.1.3

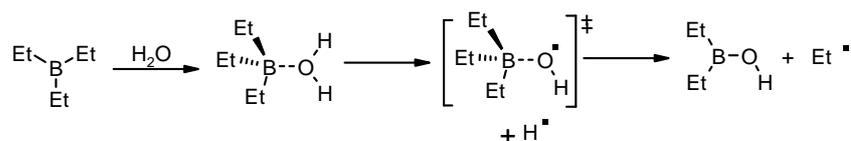
Un iniciador hidrosoluble es el ácido 4,4'-azobis(4-cianopentanoico) (V-501, figura 2.1.3), que, como el AIBN, no necesita temperaturas elevadas para su activación y presenta una vida media de 10 horas en agua a 69°C.<sup>8</sup>

-*Compuestos organometálicos*: tales como hidruros de estaño y alquilboranos. Dentro de estos últimos, el  $\text{Et}_3\text{B}$  ha demostrado su eficacia como iniciador, siempre en presencia de oxígeno, sobre todo en reacciones a baja temperatura (-78 °C). El radical etilo<sup>9</sup> (esquema 2.1.10) es muy reactivo (BDE, Et-H = 100 Kcal/mol) y frecuentemente es capaz de abstraer hidrógenos o halógenos de derivados orgánicos sin necesidad del uso de mediadores.



Esquema 2.1.10

Además el  $\text{Et}_3\text{B}$  puede ser utilizado en disolvente polares como alcoholes y agua, al ser estable en medios acuosos, donde resulta ser más eficiente que en benceno o hexano.<sup>10</sup> La formación de un complejo entre  $\text{Et}_3\text{B}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  proporciona una especie activada para la ruptura homolítica del enlace B-Et (esquema 2.1.11).<sup>11</sup>



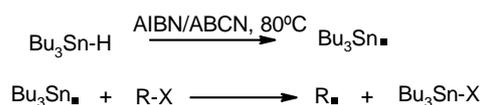
Esquema 2.1.11

-*Otros derivados inorgánicos*: entre estos compuestos cabe destacar el  $\text{ZnCl}_2$ , que se utiliza como iniciador radicalario a  $-78^\circ\text{C}$ , y el  $\text{SmI}_2$ .

### 2.1.5.2. Mediadores radicalarios.

Los mediadores más frecuentes suelen ser hidruros de metales del grupo 14 del sistema periódico, destacando entre ellos los derivados de Sn, Si y Ge.

La utilización de los hidruros de trialkilestano para producir radicales se ha expandido enormemente en los últimos años. El hidruro de tributilestano ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) es el más usado. El radical inicial es obtenido por reacción de AIBN o del ABCN con el correspondiente hidruro, mientras que el radical tributilestano es capaz de abstraer, por ejemplo, halógeno de un derivado halogenado. Ambos procesos son exotérmicos, sin embargo la velocidad con que el proceso ocurre depende del halógeno ( $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ) y de la estabilidad del radical  $\text{R}\cdot$  formado (esquema 2.1.12):

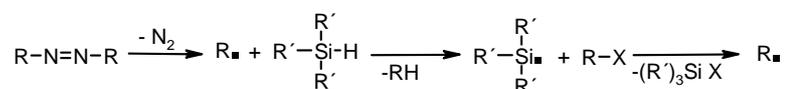


Esquema 2.1.12

Aunque sin duda el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y otros hidruros de estaño resultan de gran utilidad en química de radicales, existen una serie de problemas asociados con su uso. El principal de ellos es su alta toxicidad, lo que limita fuertemente su empleo por ejemplo en la industria farmacéutica, donde los requisitos acerca de residuos metálicos de esta naturaleza son muy estrictos. Además la purificación de la mezcla de reacción donde se ha utilizado este tipo de hidruros suele ser difícil, aunque recientemente Harrowven y col.<sup>12</sup> han publicado una técnica de purificación por vía cromatográfica que permite una disminución de los residuos de estaño por debajo de 30 ppm.

El tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) fue introducido como una alternativa válida a los hidruros de estaño a finales de los años 80.<sup>13</sup> Minisci y col.<sup>14</sup> obtuvieron mejores resultados en la adición de radicales derivados de bromuros de alquilo a bases heteroaromáticas protonadas en presencia de TTMSS en lugar de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . En el esquema 2.1.13 se muestra el

mecanismo de formación de radicales a partir de un derivado halogenado, utilizando AIBN o ABCN y TTMSS:



Esquema 2.1.13

Hay que tener en cuenta las ventajas que proporciona su utilización frente a los compuestos derivados de estaño: un menor carácter reductor y menor toxicidad; además de que las reacciones en donde se utiliza no precisan una elaboración especial, al contrario de lo que ocurre en el caso de los trialquilestannanos.<sup>15</sup>

### 2.1.6. Aplicaciones en síntesis.

#### ▪ Funcionalización de enlaces C-H.

La posibilidad de sustituir un hidrógeno en un enlace C-H cuando éste no está activado es una característica de las reacciones radicalarias. Sin embargo, existen dos importantes limitaciones a la hora de reemplazar hidrógeno por un grupo X: la naturaleza de X y la regioselectividad. Estas reacciones pueden llevarse a cabo vía *inter* o *intramolecular*. Las más importantes son las halogenaciones.

#### ▪ Transformación de grupos funcionales.

Los procesos radicalícos pueden utilizarse para reemplazar un grupo funcional por H o por otro grupo. Las ventajas de estas reacciones es que son selectivas, no afectan a otras funciones de la molécula y en muchos casos se puede trabajar en medios neutros. Algunas aplicaciones son:

1. Reducción de halógenos: los haluros de alquilo pueden reducirse en presencia de hidruros de estaño, germanio o silicio. La reacción es iniciada por AIBN, ABCN o un peróxido.
2. Sustitución de COOH por otro grupo: el esquema general implica descarboxilación del producto.

3. Desoxigenación de alcoholes: es una reacción de adición-fragmentación desarrollada principalmente por Barton y col.<sup>16</sup>
4. Desaminación de aminas: requiere la transformación previa en isonitrilo, tiocianato o selenocianato.
5. Desnitración: se trata de un proceso de reducción del nitroalcano al alquilo correspondiente utilizando AIBN o ABCN, y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

- **Funcionalización de enlaces múltiples.**

La funcionalización de dobles o triples enlaces mediante *adición radicalaria* constituye el método más general de reacciones radicalicas que puede ser aplicada a multitud de compuestos orgánicos y que proporciona variedad de funcionalizaciones (C-C, C-N, C-S, C-P), dependiendo de la naturaleza del radical que se adicione al enlace múltiple y de la naturaleza de éste (C=C, C≡C, C=O, C≡N).

- **Ciclaciones.**

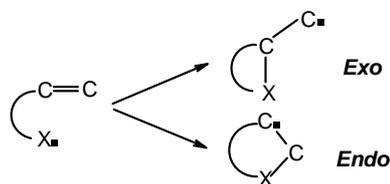
Un caso especial de adiciones a dobles o triples enlaces son las ciclaciones. Estas adiciones intramoleculares radicalicas han sido ampliamente estudiadas en síntesis orgánica desde principios de los años 80. Su gran interés radica en que suministran una amplia variedad de anillos, especialmente de cinco y seis miembros con alta regioselectividad y a menudo buena estéreo selectividad, lo que ha permitido la obtención de moléculas de gran interés biológico (productos farmacéuticos, alcaloides, antibióticos...).

En general, los factores que afectan a las adiciones intermoleculares afectan también a las ciclaciones, diferenciándose en que las ciclaciones suelen ser más rápidas (para anillos de cinco y seis miembros), aunque están sometidas a los efectos de la constitución del anillo.

Tales procesos suelen ser exotérmicos, ya que, en el caso más sencillo de adición de un radical a un doble enlace, se rompe un enlace  $\pi$  ( $\approx 55$  kcal/mol) y se forma un enlace  $\sigma$  ( $\approx 88$  kcal/mol).

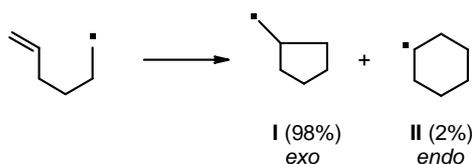
Las ciclaciones se nombran con un número (indica los eslabones del ciclo formado), seguido de *exo* o *endo* (según donde quede localizado el radical) y, por último, dependiendo de si el ataque se lleva a cabo sobre un átomo  $sp$ ,  $sp^2$  o  $sp^3$  se añade digonal (dig), trigonal (trig) o tetragonal (tet), respectivamente.

De los dos posibles modos de ciclación, *exo* y *endo* (esquema 2.1.14), generalmente se obtiene el compuesto cinéticamente más estable, que casi siempre es el de *exo*-ciclación.



Esquema 2.1.14

Diferentes estudios termodinámicos y teóricos sobre la ciclación del radical 5-hexenilo demuestran que habitualmente los mayores rendimientos se producen para la obtención del producto **I** (esquema 2.1.15), que es el isómero menos estable (en el anillo de cinco eslabones el radical formado es un radical primario, mientras que en el anillo de seis eslabones el radical formado es un radical secundario), como un resultado de la más favorable entalpía de activación.



Esquema 2.1.15

Esta regioselectividad está explicada por efectos conformacionales y electrónicos. En estudios de Beckwith,<sup>17</sup> se asume que el estado de transición en la ciclación del radical 5-hexenilo tiene conformación de pseudosilla, resultando mucho más eficaz el solapamiento LUMO-SOMO en el estado de transición que conduce al ciclo de cinco miembros (**I**, figura 2.1.4), que en el que conduce al ciclo de seis.

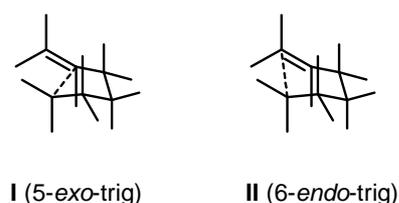
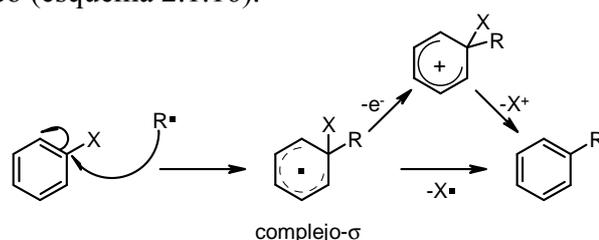


Figura 2.1.4

Esto no solo es valido para radicales 5-hexenilo, sino que en general las adiciones intramoleculares bajo control cinético de radicales sobre centros insaturados (alquenos, alquinos y especies relacionadas) tiene lugar preferentemente de modo *exo*.

▪ **Sustitución aromática homolítica.**

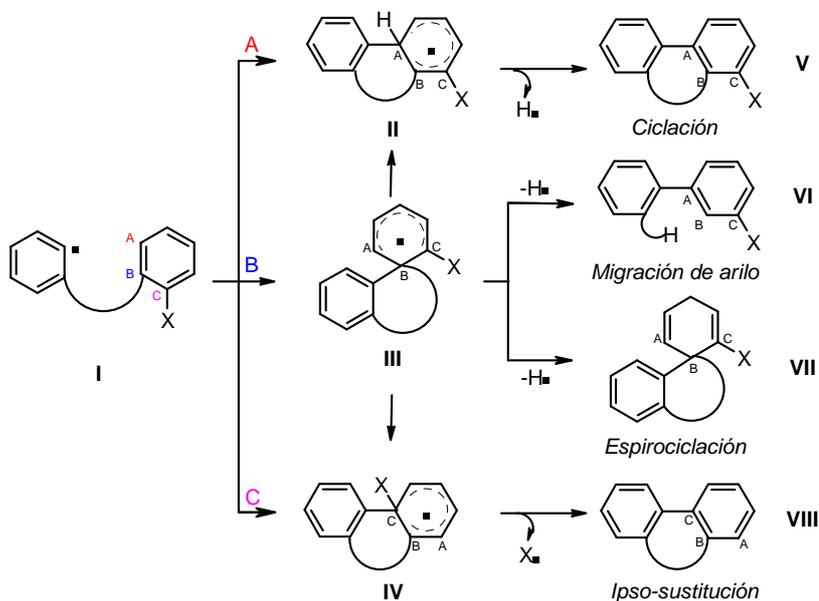
La sustitución aromática homolítica se define como un reemplazamiento de un grupo saliente X debido al ataque de un radical a un anillo aromático (esquema 2.1.16).<sup>18</sup>



Esquema 2.1.16

La reacción procede a través de un complejo- $\sigma$  y termina con la pérdida del grupo saliente  $X^\bullet$ , que generalmente es  $H^\bullet$ . El mecanismo contrasta con el de una sustitución aromática electrofílica (ataque de un electrófilo, formación de un complejo- $\sigma$  catiónico y pérdida de un catión) y con el de una sustitución aromática nucleofílica (ataque de un nucleófilo, formación de un complejo- $\sigma$  aniónico y pérdida de un anión). Las reacciones de sustitución aromática homolítica suelen presentar un paso de oxidación para la conversión del complejo- $\sigma$  radicalico en un complejo- $\sigma$  catiónico, seguido rápidamente de la pérdida del catión  $X^+$ , generalmente un protón.

Un caso especial de la sustitución homolítica aromática es la sustitución de un radical arílico sobre un arilo. Aunque estos procesos pueden ser intermoleculares e intramoleculares, los más exhaustivamente estudiados son los procesos intramoleculares. Como muestra el esquema 2.1.17, la adición intramolecular de radicales arílicos sobre arenos puede tener lugar sobre tres carbonos diferentes. La adición al carbono **A** forma el intermedio radicalico ciclohexadienilo **II**, que por rearomatización mediante abstracción de hidrógeno da lugar al producto de ciclación **V**. El ataque al carbono **B**, genera el intermedio radicalico espirociclohexadienilo **III** que puede evolucionar al biarilo **VI** por migración de arilo, o bien, puede ser atrapado dando el espirociclo **VII**. Por último, el ataque al carbono **C**, que está sustituido, da lugar al intermedio **IV** que proporciona **VIII** por eliminación del radical  $X\cdot$  (*ipso*-sustitución).



Esquema 2.1.17

Generalmente, la ciclación de radicales arílicos sobre anillos aromáticos para dar el espirociclo es poco frecuente, siendo el producto mayoritario el compuesto de ciclación. Esto puede deberse a la inestabilidad del espirociclohexadienil radical **III** y su naturaleza reversible a los otros intermedios radicalicos **II** y **IV**.

Como puede apreciarse en el esquema 2.1.17, un tipo especial de reacciones de sustitución aromática homolítica es aquella que transcurre con *migración de arilo*. Desde las primeras publicaciones en 1911 por Wieland<sup>19</sup> acerca de migraciones radicalarias de arilo, han aparecido muchos ejemplos en la literatura. Estas publicaciones se refieren sobre todo a migraciones 1,2. Sin embargo, las migraciones de arilo en la química de radicales incluyen también 1,4- y 1,5-migraciones y no solo entre carbonos, sino también entre éstos y heteroátomos, por ejemplo oxígeno, y elementos de los grupo 14, 15 y 16 del sistema periódico. Este tipo de reacciones se han empleado para la obtención de productos naturales y, en los últimos años, se han llevado a cabo síntesis de biarilos a partir de ellas.

Parte del trabajo recogido en esta memoria está dedicado a las migraciones 1,5 de arilo y en particular a aquellas que suministran finalmente un compuesto biarílico.

### 2.1.7. Radicales arílicos y heteroarílicos.

Los radicales arílicos son una especie muy reactiva de radicales al estar el electrón desapareado situado en un orbital  $sp^2$ , pertenecer al esqueleto  $\sigma$  y no estar estabilizado por resonancia (figura 2.1.5). La generación y posterior reacción de radicales arílicos es actualmente un proceso bien documentado. Sin embargo, existen en la literatura pocos ejemplos de radicales heteroarílicos; presumiblemente estos deberían comportarse de manera similar a los arílicos al no encontrarse el electrón en el sistema  $\pi$  y por ello su naturaleza, ya sea el sistema  $\pi$ -deficiente o  $\pi$ -excedente, no debería afectar o debería hacerlo en poca medida a la reactividad del radical.

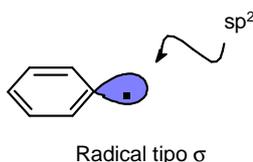


Figura 2.1.5

## **2.2. REACCIONES RADICÁLCICAS DE ARILACIÓN INTRAMOLECULAR Y OTROS PROCESOS RELACIONADOS.**

Los biarilos y sus homólogos constituyen el núcleo central de una amplia gama de productos naturales.<sup>20</sup> Son compuestos que han encontrado aplicaciones como ligandos en catálisis asimétrica,<sup>21</sup> como componentes de nuevos materiales orgánicos, como polímeros electroluminescentes,<sup>22</sup> semiconductores y cristales líquidos.<sup>23</sup> Consecuentemente, existe en la actualidad un gran interés por desarrollar métodos encaminados a la construcción del sistema biarílico, destacando por su versatilidad las metodologías de acoplamiento mediado por paladio.<sup>24,25</sup> Sin embargo, la construcción de los biarilos puede resultar problemática, sobre todo cuando los anillos constituyentes son de características electrónicas opuestas o cuando se pretende utilizar sistemas muy impedidos estéricamente. Una alternativa que puede solventar estas dificultades es la de la arilación por vía radicalica.

Aunque los procesos de arilación intramolecular utilizando radicales arílicos son frecuentes, los precedentes en la utilización de radicales heteroarílicos para adicionarse sobre sustratos aromáticos, heteroaromáticos o insaturados son mucho más escasos.

En este apartado se pretende abordar los antecedentes bibliográficos que se han considerado como precedentes en la preparación de:

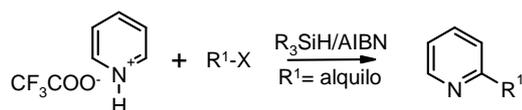
- piridopirazoles;
- benzonaftiridonas y análogos;
- 3-arilpiridinas;
- ciclos de ocho y nueve eslabones.

### **2.2.1. Adición intramolecular de radicales arílicos y heteroarílicos sobre sistemas heterocíclicos cargados: antecedentes en la preparación de piridopirazoles.**

En la bibliografía son escasos los ejemplos de adiciones intramoleculares de radicales arílicos y heteroarílicos a sistemas heterocíclicos cargados.<sup>26</sup> Sin embargo, pueden considerarse precedentes importantes los estudios llevados a cabo por Minisci y col.<sup>27</sup> acerca del mecanismo de sustitución de bases heteroaromáticas protonadas por

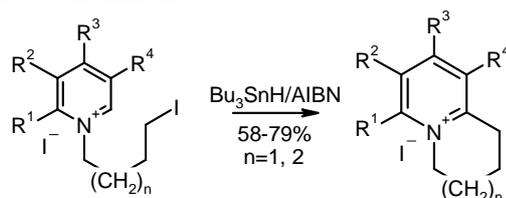
radicales alquílicos en presencia de peróxidos. Tales estudios concluyen que la regioselectividad y la reactividad de estos procesos son incrementadas con respecto a la sustitución de las bases libres.

Más recientemente, Togo y col.<sup>28</sup> y Minisci y col.<sup>14</sup> han llevado a cabo estudios similares de alquilación radicalica sobre bases heteroaromáticas protonadas utilizando como mediadores radicalarios derivados de silicio (esquema 2.2.1).



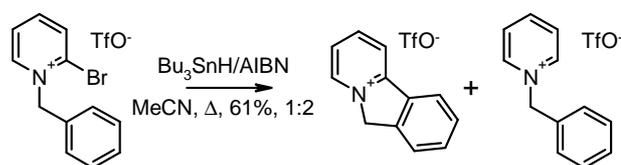
Esquema 2.2.1

El primer ejemplo de adición radicalica intramolecular sobre una piridina cuaternizada fue descrito por Murphy y col.<sup>29</sup> para la preparación de anillos de 5, 6 y 7 eslabones. El tratamiento de la sal de piridinio **I** (esquema 2.2.2) con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN proporciona los correspondientes productos de ciclación con buenos rendimientos.



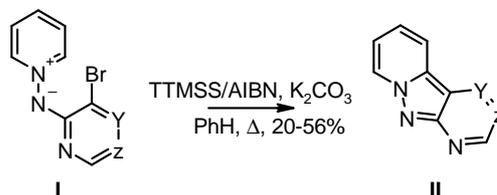
Esquema 2.2.2

Jones y col.<sup>30</sup> describen la ciclación de radicales piridilo derivados de sales de 2-bromopiridinio sobre sistemas insaturados, lo que permite la obtención de los productos de 5-*exo*-trig-ciclación. La adición de estos mismos radicales sobre arilo, proporciona una mezcla del correspondiente sistema tricíclico y del producto de reducción del radical (esquema 2.2.3).



Esquema 2.2.3

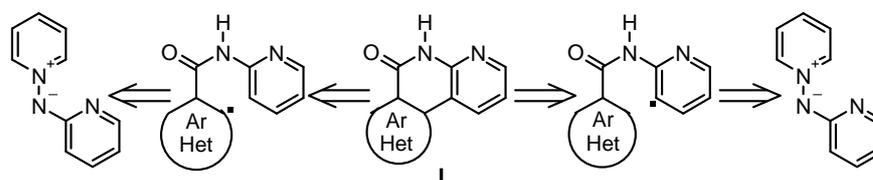
Nuestro grupo de investigación ha comunicado<sup>31</sup> la síntesis de derivados tricíclicos tipo **II** por reacción de arilación radicalica intramolecular sobre las *N*-aminidas de piridinio **I** (esquema 2.2.4).



Esquema 2.2.4

### 2.2.2. Adición intramolecular de radicales arílicos y heteroarílicos sobre sistemas aromáticos: antecedentes en la preparación de benzonaftiridonas y análogos.

Los derivados de benzonaftiridona, tales como **I** (esquema 2.2.5), son compuestos muy interesantes desde el punto de vista biológico. Pueden considerarse como aza-análogos de los derivados de fenantridina, que a su vez han sido ampliamente estudiados en el campo de la química médica.<sup>32</sup>

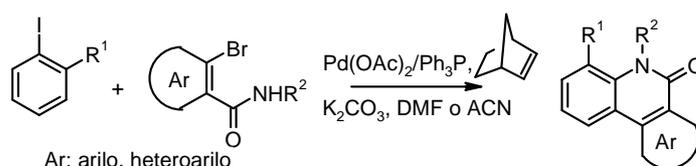


Esquema 2.2.5

A pesar de las diferentes clases de isómeros de benzonaftiridonas que aparecen en la literatura, aquí se tratará de abordar aquellos que contienen el agrupamiento 2-aminopiridina (**I**, esquema 2.2.5), obtenidos mediante la aproximación retrosintética que se encuentra recogida en el esquema 2.2.5.

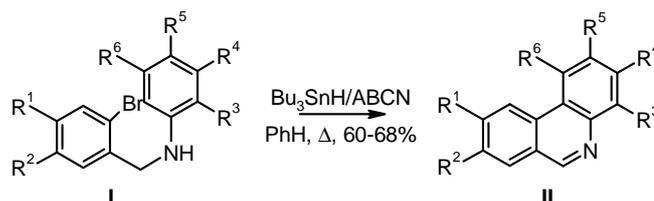
Recientemente, Ferraris y col.<sup>33</sup> han publicado la preparación y la evaluación biológica de una serie de *aza*-5[H]fenantridin-6-onas, como potentes inhibidores hidrosolubles de la ADP-ribosa polimerasa I (PARP1), para el tratamiento de lesiones isquémicas.

La síntesis de 5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas se ha llevado a cabo por fotorreacción de 2-halo-*N*-piridilbenzamidas<sup>34</sup> o, alternativamente, en condiciones de acoplamiento de Suzuki.<sup>35</sup> Otras estructuras relacionadas de tipo heterocíclico se han sintetizado por acoplamientos secuenciales arilo-arilo y *N*-arilo catalizados por paladio<sup>35</sup> (esquema 2.2.6), o a través de un procedimiento en dos pasos que incluye cierre de anillo y posterior acoplamiento de Suzuki.<sup>36</sup>



Esquema 2.2.6

Un ejemplo de reacción de un radical arílico, generado a partir de un bromo derivado, que se adiciona sobre un sistema arílico, suministrando un sistema de 6 eslabones, es el que se recoge en el esquema 2.2.7. El tratamiento de las *N*-(2-bromobencil)anilinas **I** con Bu<sub>3</sub>SnH en presencia de ABCN proporciona las fenantridinas correspondientes **II**, tras una oxidación *in situ*, en todos los casos ensayados con buenos rendimientos.<sup>37</sup>



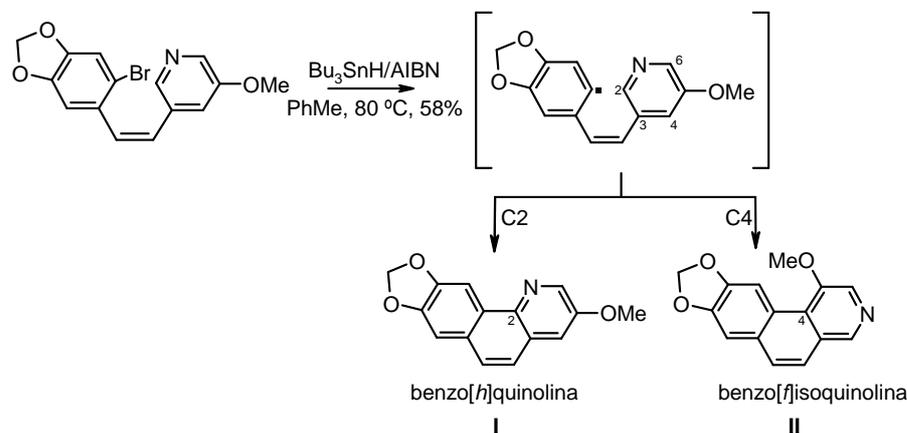
Esquema 2.2.7

Harrowven y col.<sup>38</sup> han publicado trabajos que incluyen la ciclación de radicales arílicos sobre anillos heteroaromáticos como la piridina. Su interés por este tipo de procesos les ha permitido acceder a la Toddaquinolina, un alcaloide de *Toddalia asiática* muy usado en la medicina tradicional (figura 2.2.1).<sup>39</sup>



Figura 2.2.1

Inicialmente, el inconveniente encontrado es el bajo control de la regioselectividad, puesto que la ciclación radicalaria en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  proporcionaba mezclas de benzo[*h*]isoquinolina **I** y benzo[*f*]quinolina **II** (esquema 2.2.8). La sustitución del derivado de estaño por un complejo de Co(I), que actúa como ácido de Lewis, promueve la adición radicalica al C2 adyacente al nitrógeno, al parecer a través de la formación de un complejo.<sup>40</sup> Es decir, en este tipo de reacciones el Co(I) juega un doble papel, primero como iniciador radicalico y después como promotor de la adición del radical al C2 adyacente al N de la piridina.



Esquema 2.2.8

Estos mismos autores<sup>41</sup> amplían este proceso a adiciones radicalicas intramoleculares de radicales arílicos a las posiciones  $\beta$  y  $\gamma$  de la piridina, utilizando como “linker” entre los dos sistemas arílicos estructuras de alqueno (**I**, figura 2.2.2) y de alcano (**II**, figura 2.2.2). De estos estudios deducen la importancia de dicho linker ya que la presencia de un *cis*-alqueno, implica una ciclación 6-*exo/endo*-trig con dos posiciones posibles C2 y C4, mientras que con el alcano (más flexible) hay competencia entre la ciclación 6 y la 5-*exo*-trig (C3).

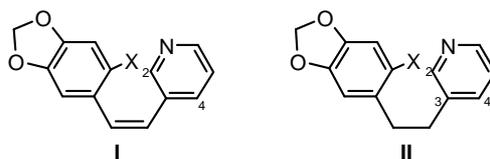
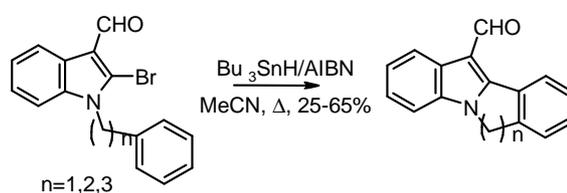


Figura 2.2.2

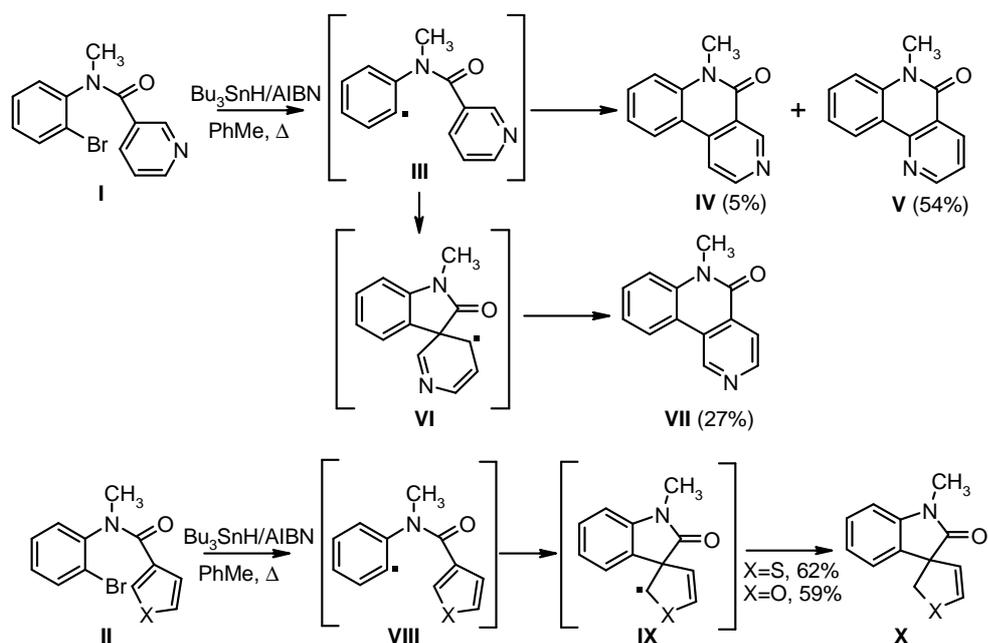
Estos trabajos se han extendido a otros aceptores radicalarios heteroaromáticos tales como el indol<sup>42</sup> o la quinolina,<sup>43</sup> para dar lugar a sistemas policíclicos.

Jones y col.<sup>44</sup> han descrito ejemplos de adición intramolecular de radicales indolilos sobre arilos, sintetizando moléculas cuyo esqueleto común es el pirrolo[1,2-*a*]indol (esquema 2.2.9).



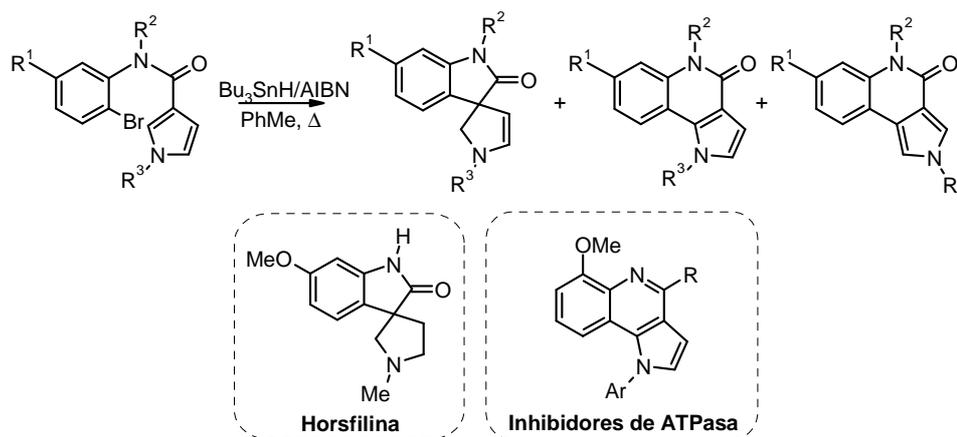
Esquema 2.2.9

Ganguly y col.<sup>45</sup> han comunicado la síntesis de diferentes heterociclos por arilación radicalica intramolecular a partir de las amidas **I** y **II** (esquema 2.2.10). Cabe destacar que para los derivados de tiofeno y furano ( $X=S, O$ ) el radical espirocíclico intermedio **IX** es más estable que el **VI**, permitiendo así la obtención de compuestos espirocíclicos de gran interés.



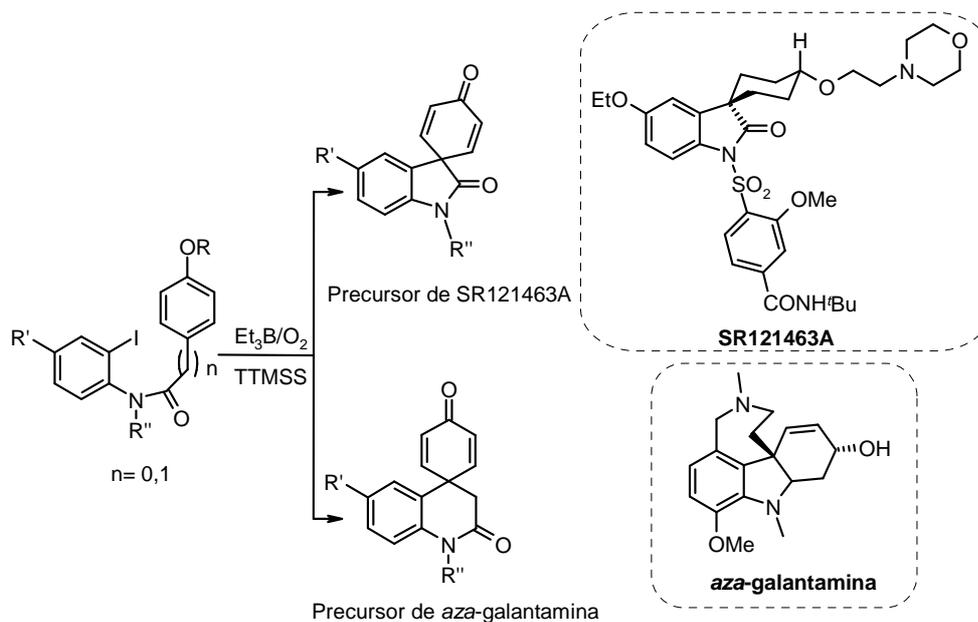
Esquema 2.2.10

Se han encontrado en la bibliografía ejemplos de reacciones radicálicas sobre pirrol (esquema 2.2.11).<sup>46</sup> En este caso se han detectado mezclas de los productos de *ipso*-sustitución (espiropirrolidiniloxindol) y de ciclación 6 (pirrolo[3,2-*c*]quinolina). Este tipo de sistemas se encuentran en una gran variedad de alcaloides biológicamente activos como la Horsfinina y ciertos inhibidores de ATPasa.



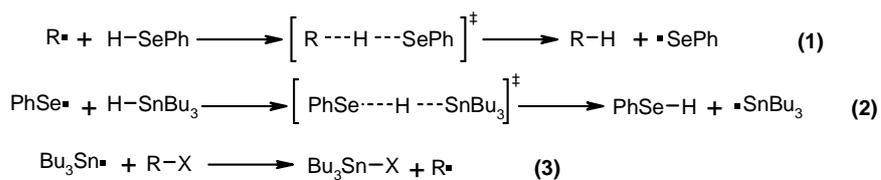
Esquema 2.2.11

Utilizando productos de partida muy semejantes, Curran y col.<sup>36</sup> describen la síntesis de derivados espirocíclicos. Este tipo de moléculas ha generado un gran interés debido a su estructura molecular única y su diversa actividad biológica.<sup>47</sup> Recientemente su grupo de investigación ha desarrollado la síntesis de espirooxindoles (n=0) y espirodihidroquinolonas (n=1) a través de la ciclación de radicales arílicos, generados en presencia de Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>, sobre anillos aromáticos sustituidos con un resto oxigenado (esquema 2.2.12).<sup>36</sup> La utilidad de este método se demuestra con la síntesis de compuestos espirocíclicos que incluyen intermediarios clave en la obtención del inhibidor de vasopresina SR121463A y de la *aza*-Galantamina (fármaco colinérgico que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia senil).



Esquema 2.2.12

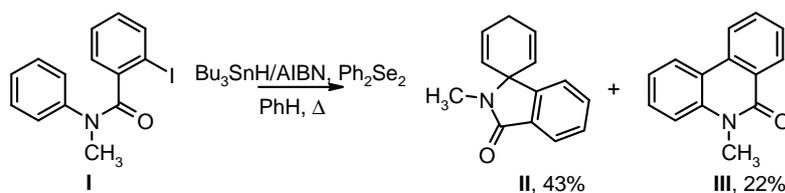
Puede lograrse un incremento importante en la obtención de los productos de *ipso*-sustitución, según los trabajos publicados por Crich y col.,<sup>48</sup> añadiendo a la mezcla de reacción una cantidad catalítica de bencenoselenol; éste es un agente capaz de catalizar la oxidación del radical espirocíclico intermedio por abstracción de H, impidiendo la transposición nucleofílica y permitiendo el aislamiento del espirociclo de interés. El proceso catalítico puede ser explicado como una secuencia de tres pasos (ecuaciones 1, 2, 3 del esquema 2.2.13).



Esquema 2.2.13

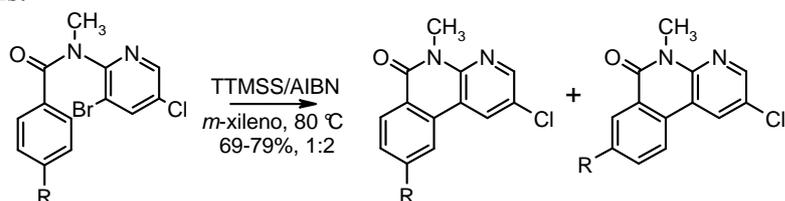
El radical alquílico nucleofílico es “quencheado” por el bencenoselenol, circunstancia favorecida por la sustancial polarización en el estado de transición.

Así en el proceso de ciclación del compuesto **I**,<sup>48a</sup> el producto de *ipso*-sustitución **II**, que apenas se detecta en las condiciones clásicas de arilación radicalaria intramolecular (en presencia de Bu<sub>3</sub>SnH y AIBN), resulta ser el producto mayoritario por adición de una cantidad catalítica de bencenoselenol (esquema 2.2.14).



Esquema 2.2.14

Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado la obtención de algunos ejemplos de benzonaftiridonas isómeras por ciclación radicalica intramolecular de piridil radicales sobre arilos (esquema 2.2.15).<sup>49</sup> Dicho trabajo se ha utilizado como precedente en la elaboración de parte de esta tesis.



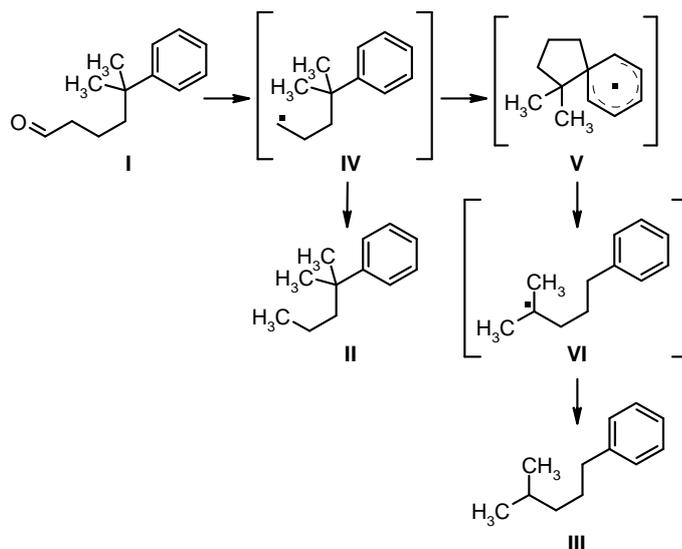
Esquema 2.2.15

### 2.2.3. Reacciones radicalicas de migración de arilo: antecedentes en la preparación de 3-arilpiridinas.

Parte de este trabajo está dedicado sobre todo a 1,4 y 1,5-migraciones de arilo y en general a aquellas que suministran un compuesto biarílico.

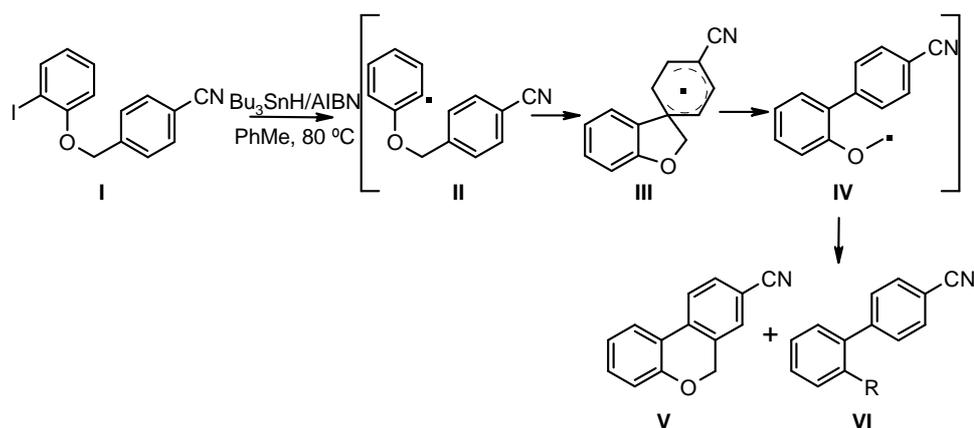
### 2.2.3.1. Reacciones de 1,4- y 1,5-migración de arilo entre carbonos.

El primer ejemplo de 1,4-migración radicalaria de arilo fue publicada en 1956 por Winstein y col..<sup>50</sup> En este trabajo se muestra como el compuesto **I** proporciona, por descarbonilación radicalaria, una mezcla de los productos **II** y **III**, según el mecanismo que se encuentra recogido en el esquema 2.2.16. Mientras que el compuesto **II** parece provenir de la reducción del radical **IV** en las condiciones de reacción, el compuesto **III** debe proceder del radical espirocíclico **V**, que a su vez evoluciona hacia el radical terciario más estable **VI**, mediante una 1,4-migración de arilo.



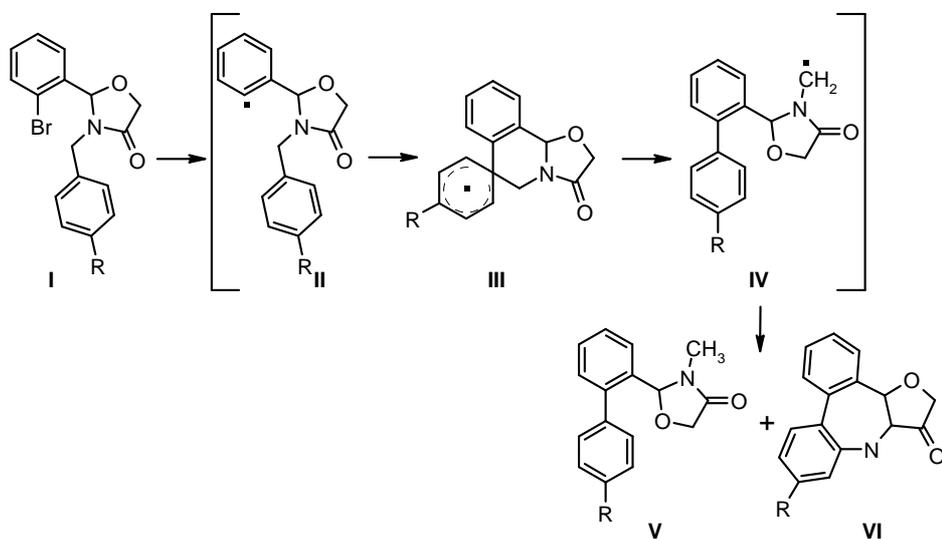
Esquema 2.2.16

Un ejemplo de 1,4-migración para la síntesis de biarilos<sup>51</sup> es el que se representa en el esquema 2.2.17. El tratamiento del ariléter **I** en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN proporciona el radical arílico **II** que evoluciona al derivado espirocíclico **III**. Éste puede transformarse en el *orto*-arilfenoximetil radical **IV**, que a su vez puede evolucionar de dos modos: puede adicionarse a la posición *orto* del resto de arilo, para finalmente proporcionar el compuesto **V**, o bien puede dar lugar a los derivados **VI** ( $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{Me}$ ), productos de 1,4-migración de arilo.



Esquema 2.2.17

Las reacciones de 1,5-migración de arilo entre carbonos han sido utilizadas por Renaud y col.<sup>52</sup> para la preparación de biarilos. Así, el tratamiento de los bromuros de arilo I (esquema 2.2.18) con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN proporciona los biarilos V con rendimientos moderados (47-54%). El radical II puede evolucionar por *ipso*-sustitución al intermedio espirocíclico III, que puede transformarse en el radical amidometil IV. Éste puede bien suministrar los compuestos finales V por reducción del radical, o bien realizar un ataque en *orto* al resto de arilo, proporcionando el anillo de 7 eslabones VI.

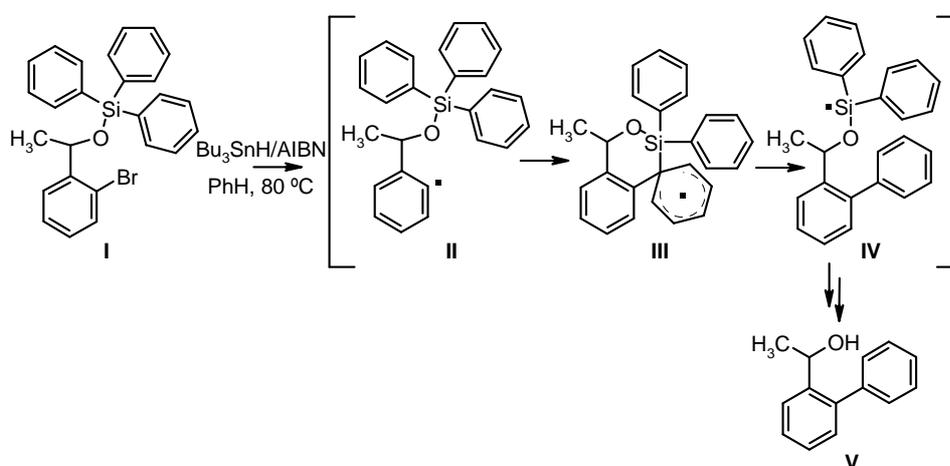


Esquema 2.2.18

### 2.2.3.2. Reacciones de 1,4- y 1,5-migración de arilo entre carbono y heteroátomo.

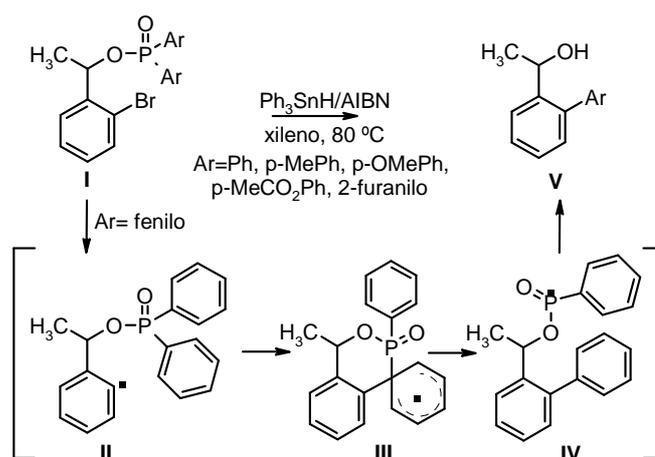
Aunque en la bibliografía estén descritos numerosos ejemplos de migraciones 1,4 y 1,5 de arilo entre carbono y heteroátomo, en este apartado se pretende recoger sobre todo aquellos que han sido utilizados en la preparación de biarilos.

Un ejemplo muy interesante es el descrito por Studer y col.<sup>53</sup> que se encuentra representado en el esquema 2.2.19. El radical **II**, que se forma a partir del derivado bromado **I** bajo condiciones radicalarias, proporciona como producto final el biarilo **V**, por espirociclación, 1,5-migración de arilo y desililación, en un 70% de rendimiento.



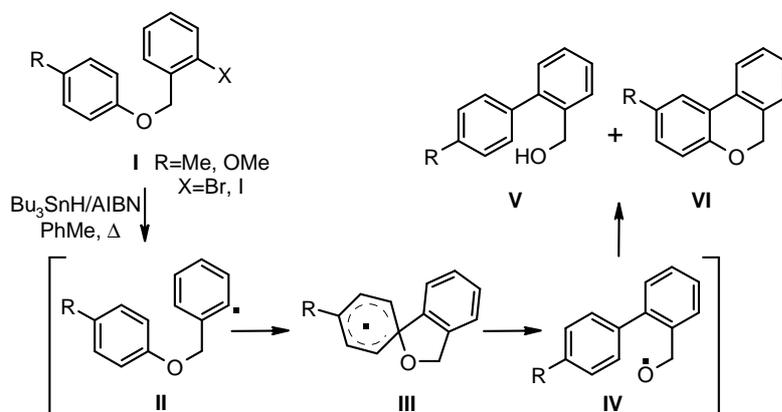
Esquema 2.2.19

Los trabajos realizados por Clive y Kang<sup>54</sup> con fosfinatos han permitido sintetizar biarilos y heterobiarilos a través de 1,5-migraciones de arilo entre carbono y fósforo. En este tipo de proceso, que se recoge en el esquema 2.2.20, los fosfinatos de partida **I** proporcionan los biarilos **IV** con buenos rendimientos (52-64%).



Esquema 2.2.20

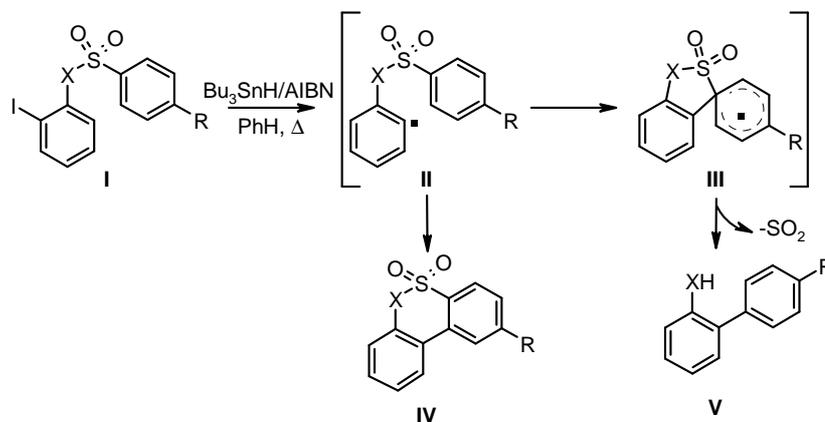
Un ejemplo de migración 1,4 de arilo entre carbono y oxígeno es el recogido en el esquema 2.2.21. La 1,4-migración de arilo en los fenilbencileteres tipo **I**<sup>55</sup> para generar los biarilos correspondientes **V** tiene lugar con bajos rendimientos (14-24%), resultando mayoritario el compuesto de adición en posición *orto* **VI** (21-36%).



Esquema 2.2.21

Motherwell<sup>56</sup> ha desarrollado la síntesis de diversos biarilos vía *ipso*-sustitución intramolecular radicalaria, con extrusión final de dióxido de azufre, en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y partiendo de diferentes arilsulfonatos y

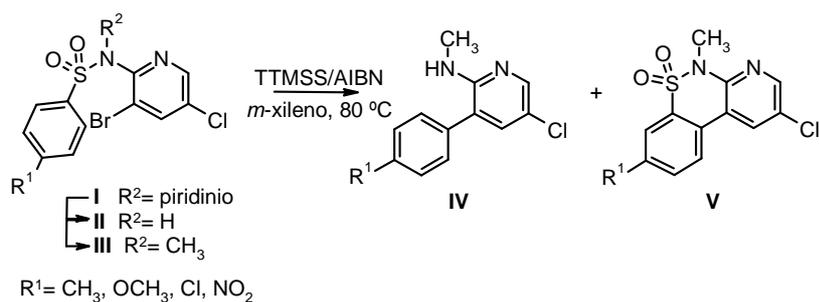
arilsulfonamidas. El esquema general se detalla a continuación (esquema 2.2.22):



Esquema 2.2.22

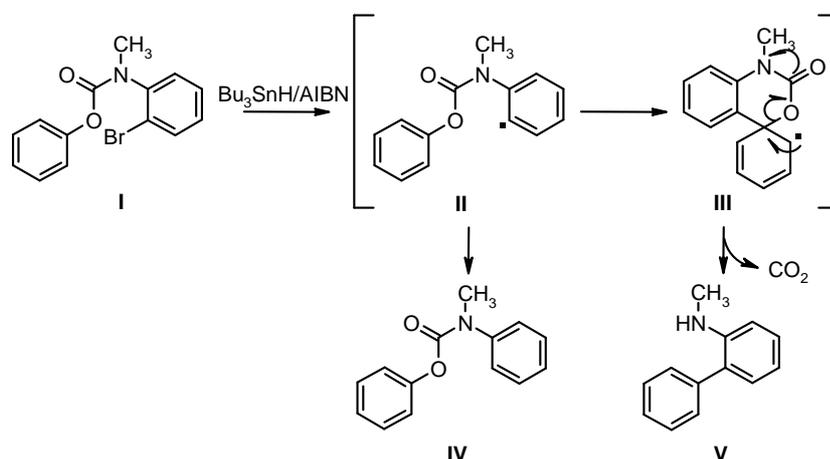
Los autores han llevado a cabo un minucioso estudio de los efectos estéricos y electrónicos que pueden ejercer los sustituyentes, lo que les permite concluir que en la serie de las sulfonamidas ( $X=NCH_3$ ) el sustituyente R en posición *para* afecta escasamente al proceso de 1,4-migración de arilo, mientras que en la serie de los sulfonatos ( $X=O$ ) este proceso solo ocurre en el caso del sustituyente R rico en electrones, donde  $R=OCH_3$ . Han demostrado también que los sustituyentes en *orto*, tanto electrodonadores como electronaceptores, favorecen la *ipso*-sustitución. Por otro lado, grupos electroattractores (como el  $CO_2Me$ ) situados en la posición *meta* al grupo azufrado favorecen la 6-ciclación.

Recientemente nuestro grupo de investigación ha publicado la obtención de heterobiarilos vía *ipso*-sustitución de arenosulfonamidas preparadas a partir de las *N*-(2'-piridil)aminidas de piridinio I (esquema 2.2.23).<sup>57</sup> Bajo condiciones térmicas y utilizando AIBN/TTMSS, se obtienen 3-aril-2-aminopiridinas IV con buenos rendimientos (33-67%). De acuerdo con los estudios precedentes, la incorporación de sustituyentes electrodonadores al aceptor de radicales favorece la formación de los biarilos IV.



Esquema 2.2.23

Procesos muy similares han sido del interés de Ganguly y col.,<sup>58</sup> quienes han publicado el primer experimento de síntesis de biarilos por 6-*ipso*-sustitución de carbamatos con extrusión final de dióxido de carbono (esquema 2.2.24). A pesar de que los resultados no son muy buenos, los autores solo describen rendimientos de reacción del orden del 10%, esta técnica proporciona una base interesante para estudios posteriores.



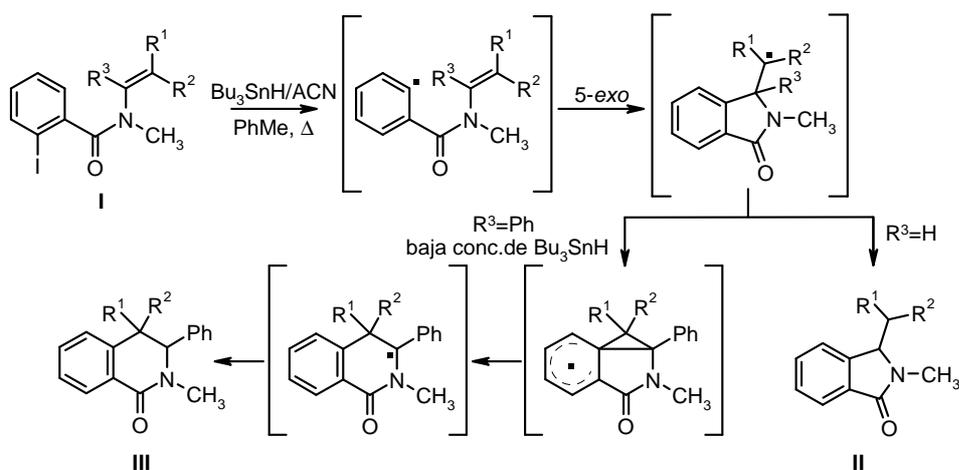
Esquema 2.2.24

#### 2.2.4. Adición intramolecular de radicales arílicos sobre sistemas insaturados.

Aunque en la literatura los antecedentes sobre reacciones de adición de radicales arílicos sobre dobles y triples enlaces son muy numerosos, los

precedentes de adiciones de radicales heteroarílicos sobre doble o triples enlaces son mucho más escasos.

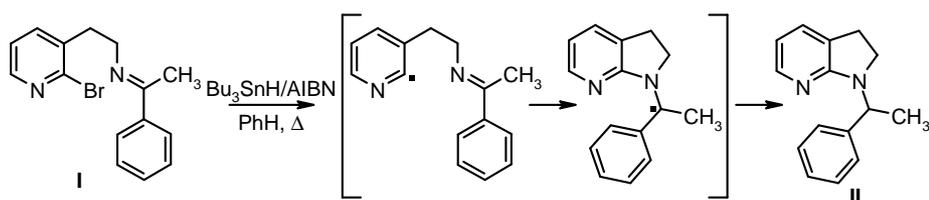
Un ejemplo muy interesante de adición de un radical arílico sobre un doble enlace es el descrito por Ishibashi y col.<sup>59</sup> Estos autores han demostrado que la ciclación de las enamidas **I** ocurre siempre de forma 5-*exo*. Sin embargo, los compuestos que presentan un sustituyente arílico sobre el carbono vinílico en  $\alpha$  al nitrógeno, proporcionan, a baja concentración de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , el producto de aparente 6-*endo*-ciclación **III** ( $\text{R}^3=\text{Ph}$ ), que realmente proviene de una 5-*exo*-ciclación y posterior transposición neoflica (esquema 2.2.25).



Esquema 2.2.25

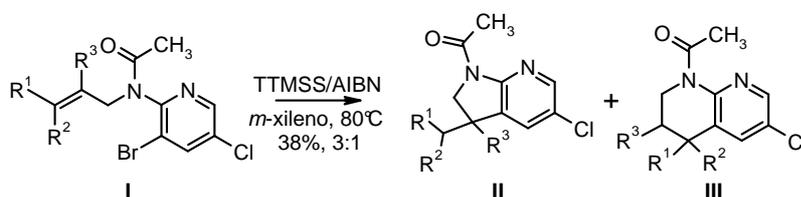
Jones y col.<sup>60</sup> han efectuado un minucioso estudio sobre el comportamiento del radical piridilo frente a dobles y triples enlaces, publicando una serie de derivados fusionados obtenidos por ciclación radicalica intramolecular sobre sales de 2-bromo-*N*-alquenilpiridinio.

Un ejemplo muy interesante es el descrito por Viswanathan y col.<sup>61</sup> en el que un radical heteroarílico, obtenido a partir de una bromopiridina es presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN se adiciona sobre el nitrógeno de una imina, para proporcionar 7-azaindolininas tipo **II** (esquema 2.2.26).



Esquema 2.2.26

Nuestro grupo de investigación ha comunicado<sup>62</sup> la preparación de las 2-aminopiridinas fusionadas **II** y **III** a partir de las *N*-alilaminopiridinas **I** en presencia de TTMS/AIBN (esquema 2.2.27).



Esquema 2.2.27

### 2.2.5. Reacciones de arilación radicalaria de *ipso*-sustitución con expansión de anillo: antecedentes en la preparación de ciclos de tamaño medio.

Una de las posibilidades que ofrece la *ipso*-sustitución son las reacciones de arilación radicalaria con sucesiva expansión de un anillo de cinco o seis eslabones a uno de ocho o nueve átomos. Tales ciclos son componentes de una serie de productos naturales, como el Neoisostegano<sup>63</sup> (figura 2.2.3), un producto natural del grupo de los lignanos, dotado de una importante actividad antitumoral, o la Buflavina,<sup>64</sup> un alcaloide de *Amarillidaceae* que presenta una actividad  $\alpha$ -adrenolítica y antiserotoninérgica (figura 2.2.3).

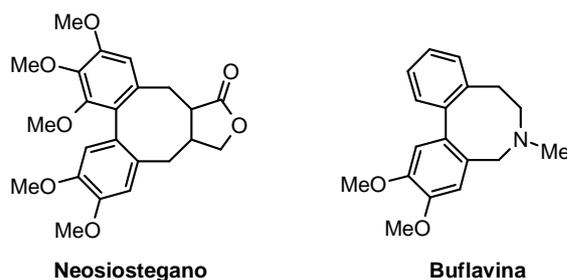
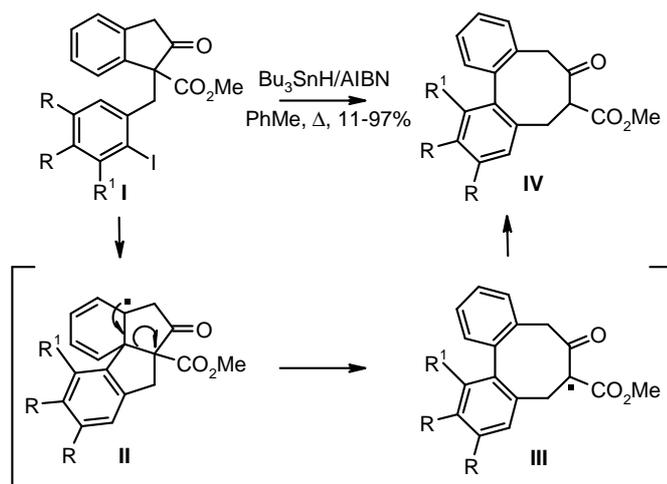
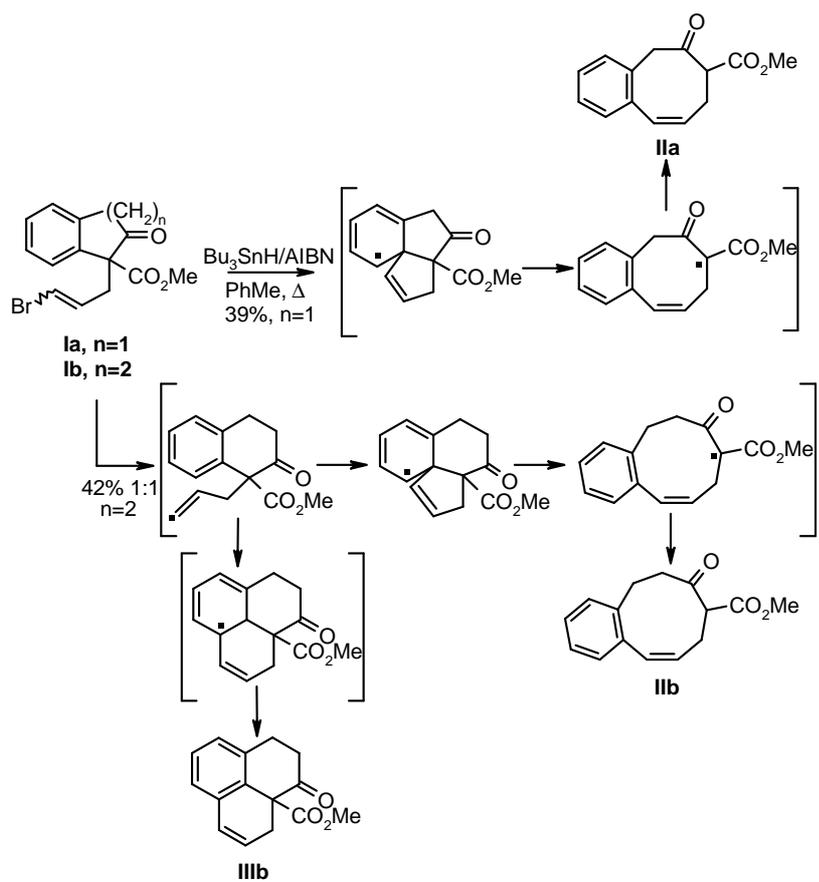


Figura 2.2.3

Harrowven y col.<sup>65</sup> han comunicado la síntesis de anillos de ocho eslabones a partir del precursor **I** (esquema 2.2.28) mediante un proceso de *5-exo-trig*-ciclación y posterior ruptura del anillo de ciclopentano, proceso favorecido por la formación del radical **III** más estable y que permite la rearomatización del sistema. Los estudios realizados sobre la influencia de los sustituyentes en este tipo de sistemas, parecen indicar que la presencia de grupos éteres en el anillo aromático que contiene el radical inicial acelera el proceso de 5-ciclación.



Los mismos autores describen<sup>65</sup> también una reacción de expansión de anillo a partir de los bromuros vinílicos **I** (esquema 2.2.29) para la obtención de la benzociclooctanona **IIa** (n=1) y de la benzociclononanona **IIb** (n=2) en rendimientos moderados.

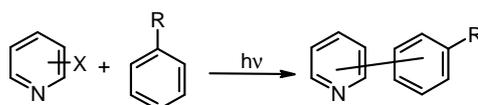


Esquema 2.2.29

### 2.3. REACCIONES RADICÁLCICAS DE ARILACIÓN INTERMOLECULAR.

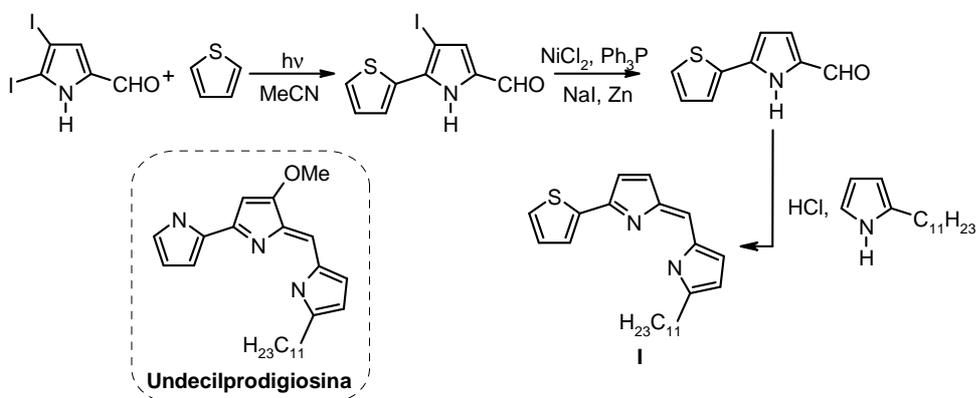
Los primeros ejemplos en la literatura de reacciones de arilación radicalica intermolecular se basan en la formación de radicales por vía fotoquímica.

Terashima y col.<sup>66</sup> describen la síntesis de arilpiridinas mediante fotólisis de una mezcla de halopiridinas y bencenos diferentemente sustituidos (esquema 2.3.1).



Esquema 2.3.1

También pueden encontrarse adiciones de otros radicales heteroarílicos como los derivados de 2-furano o 2-tiofeno sobre arilos, como las publicadas por D'Auria y col.<sup>67</sup> Este trabajo permitió acceder a análogos de Undecilprodigiosina I (agente inmunosupresor producido por *Streptomyces sp.*, esquema 2.3.2)

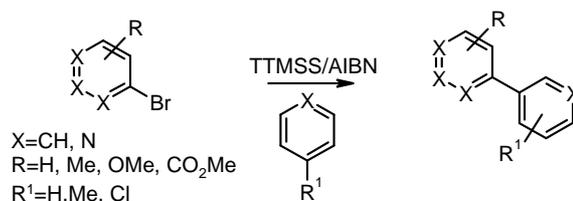


Esquema 2.3.2

Las arilaciones radicalicas intramoleculares en condiciones reductoras, utilizando  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN han sido ampliamente estudiadas.

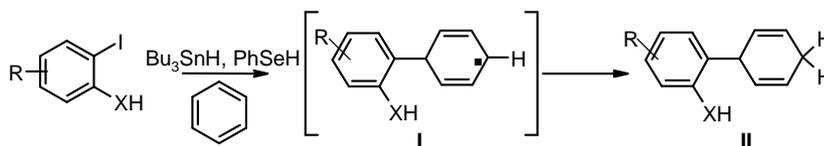
Sin embargo, como hemos comentado, los correspondientes procesos intermoleculares son mucho más escasos.

El primer ejemplo de arilación intermolecular de radicales arílicos y heteroarílicos fue publicado<sup>68</sup> por nuestro grupo de investigación, que llevó a cabo la síntesis de carbo- y heterobiarilos por adición intermolecular de radicales piridilos y arilos a azinas y arilos en presencia de TTMSS y AIBN (esquema 2.3.3).



Esquema 2.3.3

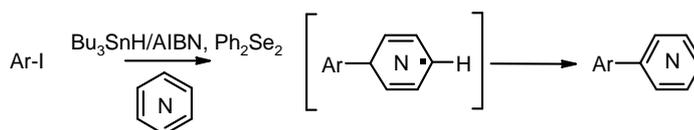
Crich y col.<sup>69,70</sup> han desarrollado un profundo estudio de las reacciones radicalicas de arilación intermolecular, en particular del comportamiento del hidruro de fenilselenio (PhSeH) en este tipo de procesos. Los autores sugieren que el PhSeH, formado *in situ* por reducción de difenildiseleniuro (PhSeSePh) en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , es un agente capaz de promover de un modo efectivo el proceso propagativo en la reacción radicalaria. Asimismo, es capaz de atrapar radicales, por ello su participación en reacciones de adición intermolecular de un radical arilo sobre benceno permite aislar, en algunos casos, el ciclohexadieno **II** (esquema 2.3.4).



Esquema 2.3.4

Del mismo modo los autores han puesto a punto una metodología de síntesis de arilpiridinas mediante una reacción radicalica intermolecular con diferentes yoduros de arilo y piridina, utilizando  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y cantidades catalíticas de AIBN y  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  (esquema 2.3.5).<sup>71</sup> En los casos de adición de radicales arílicos sobre heterociclos nitrogenados (piridina, quinolina,

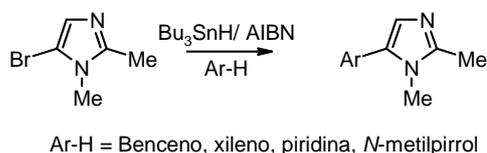
isoquinolina, pirrol y benzotiazol) se aíslan los productos finales totalmente aromáticos, aunque el proceso de rearomatización no está muy claro, pudiendo deberse a la participación de alguna especie de selenio. Finalmente se ha extendido este trabajo a otros compuestos heteroaromáticos tales como furano y tiofeno, aislándose únicamente los correspondientes dihidroderivados.<sup>72</sup>



Esquema 2.3.5

Recientemente, Curran y col.<sup>73</sup> han demostrado que la presencia de  $O_2$  en reacciones radicalarias de arilación inter- e intramoleculares acelera la reacción (a únicamente 15-30 minutos), que además se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de iniciador. Se han preparado así una serie de biarilos por adición de yoduros de arilo sobre benceno, en presencia de TTMSS y piridina.

En la literatura se ha encontrado un ejemplo<sup>74</sup> de adición de  $\sigma$ -radicales imidazólicos sobre diferentes sustratos (hetero)aromáticos en presencia de  $Bu_3SnH$  y AIBN, siendo su reactividad muy similar a la observada con otros radicales arílicos (esquema 2.3.6).



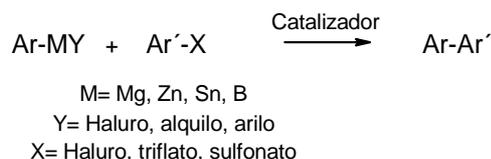
Esquema 2.3.6

## 2.4. REACCIONES DE ARILACIÓN MEDIADAS POR PALADIO.

Quizás los métodos más estudiados para la síntesis de biarilos y sistemas relacionados son los de acoplamiento utilizando catalizadores organometálicos, siendo los de rodio, rutenio y paladio los más usados, a pesar de su alto coste económico.<sup>25</sup> Sin embargo, en ocasiones, la elevada reactividad de los complejos metálicos permite la utilización de pequeña cantidades catalíticas (del orden de 0.1% mol), constituyendo una importante alternativa para la industria.

### 2.4.1. Reacciones de acoplamiento de Suzuki.

Los cuatro métodos catalíticos de síntesis de biarilos más comúnmente usados son las reacciones de Kharasch, Negishi, Stille y Suzuki, que implican un acoplamiento cruzado de un haluro o un pseudohaluro con un agente organometálico. Tales reacciones proporcionan biarilos simétricos y asimétricos utilizando como catalizador níquel o paladio y un X variable dependiendo del método. El esquema general en todos los casos es:



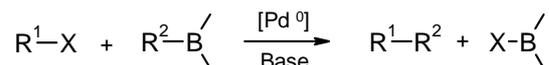
**Esquema 2.4.1**

La reacción de Kharasch<sup>75</sup> comienza a tener importancia a mediados de los años 70. En ella se hace reaccionar un magnesiano con un haluro de arilo. Sin embargo, tiene muchas limitaciones.

La reacción de Negishi<sup>75,76</sup> utiliza cincatos y haluros o triflatos de (hetero)arilo o bencilo en presencia de paladio.

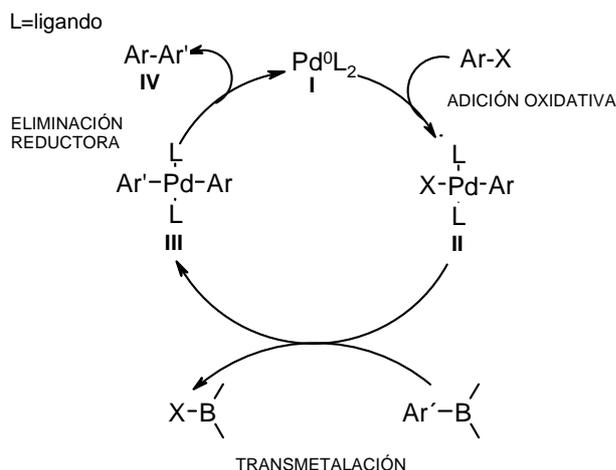
A finales de los años 70 se empieza a usar la reacción de Stille<sup>75,77</sup> en la síntesis de biarilos, a partir de arilestannanos y un haluro, triflato o sulfonato de arilo. Sin embargo, la mayor desventaja es la toxicidad de los estannanos, así como la formación de subproductos. Este método tiene una gran versatilidad y puede ser usado en aquellos casos en los que la reacción de Kharasch o de Negishi no sea conveniente.

Fue a principios de los años 80 cuando se publican las primeras reacciones de acoplamiento de Suzuki<sup>78,79</sup> para sintetizar biarilos. Los ácidos borónicos son los sustratos habituales junto con triflatos o haluros de arilo, aunque también es frecuente encontrar trabajos en los que se parte de ésteres de ácidos borónicos y arilboranos<sup>75</sup> (esquema 2.4.2). En muy pocos años se ha convertido en una de las más importantes reacciones de acoplamiento.



Esquema 2.4.2

Actualmente el mecanismo aceptado para las reacciones de acoplamiento mediadas por Pd sigue un esquema general común que consta de tres etapas (esquema 2.4.3).<sup>75,80</sup>



Esquema 2.4.3

La primera etapa es una reacción de adición oxidativa, en la cual la especie de Pd<sup>0</sup> (I) se adiciona al enlace C-X, dando lugar al complejo de Pd<sup>II</sup> (II). A continuación se produce una transmetalación, cuando la segunda especie organometálica sustituye al halógeno (o pseudohalógeno) por un segundo resto arílico en el complejo de Pd<sup>II</sup>, generándose un complejo diaril-Pd<sup>II</sup> (III) y el correspondiente haluro o pseudohaluro metálico. Por

último, tiene lugar la etapa de eliminación reductora en la cual se genera el biarilo, recuperándose el Pd en estado de oxidación 0, cerrándose así el ciclo catalítico (esquema 2.4.3).

El Pd se puede insertar sobre átomos o grupos que sean buenos grupos salientes (halógenos o pseudohalógenos) como son: Cl, Br, I o triflato (OTf). Los enlaces C–X más débiles, los formados por los halógenos más grandes, proporcionan mayor velocidad en la etapa de adición oxidativa. De esta forma se puede establecer un orden general de reactividad en la adición de los complejos de Pd<sup>0</sup> a los enlaces C–X:



El ligando, generalmente de tipo fosfina, juega un papel muy importante en este tipo de procesos, al modular los diferentes efectos electrónicos,<sup>81</sup> estéricos<sup>82,83</sup> y geométricos<sup>84</sup> sobre el complejo de transición.

El proceso de transmetalación por parte de ácidos o ésteres borónicos requiere una activación previa por parte de una base, que puede ser de diferente naturaleza: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TlOH, NaOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> o KF.<sup>75,80,85</sup>

#### 2.4.2. Arilación directa de enlaces C-H.

En las reacciones de acoplamiento cruzado previamente descritas, la necesidad de utilizar ambos agentes de acoplamiento activados, conlleva un gasto económico importante; a la vez la preparación de dichos agentes requiere en muchos casos unos varios pasos de reacción.

Recientemente, las reacciones de arilación directa, donde uno de los agentes de acoplamiento preactivado (generalmente la especie organometálica) es remplazado por un areno no funcionalizado, están representado una alternativa atractiva a las reacciones de acoplamiento cruzado.

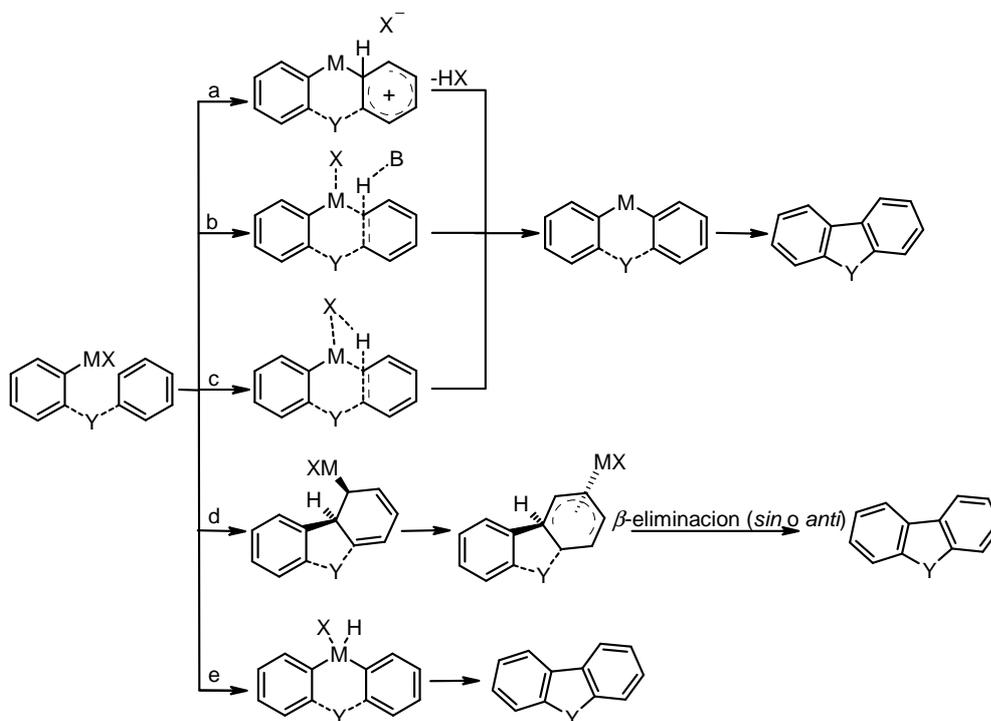
En estos tipos de procesos, se lleva a cabo un acoplamiento directo entre un enlace C-H de un carbono de un arilo no activado y un areno activado (esquema 2.4.4).



Esquema 2.4.4

Mecanicamente, la arilación directa intramolecular o intermolecular ocurre mediante una adición oxidativa del metal de transición al haluro (o pseudohaluro) de arilo, seguida por una serie de posibles pasos para la formación del enlace C-C (esquema 2.4.5):

- a) sustitución aromática electrófila al metal ( $S_{EAr}$ );
- b) proceso concertado  $S_{E3}$ ;
- c) metátesis del enlace  $\sigma$ ;
- d) proceso tipo Heck;
- e) adición oxidativa a un enlace C-H.



Esquema 2.4.5

Aunque se han descrito ejemplos por cada proceso, el mecanismo exacto con que procede una reacción depende exclusivamente del sustrato, del catalizador, del ligando, de la base y del disolvente utilizado.

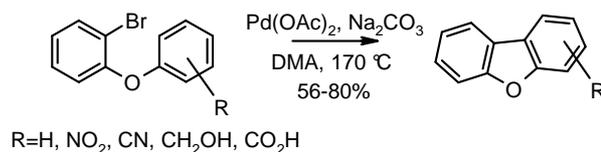
Como en el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado, la elección de los ligandos a utilizar en reacciones de arilación directa puede jugar un papel importante al modular diferentes efectos. En general, tal elección depende de la naturaleza del haluro usado. Así, para los yoduros de arilo, que suelen ser más reactivos, suelen ser eficientes las fosfinas monodentadas y moderadamente ricas en electrones. Para los bromuros de arilo es necesario recurrir a fosfinas más ricas en electrones y más impedida estéricamente, como las trialquifosfinas o las difenilfosfinas de Buchwald.<sup>86</sup>

Cuando la presencia de una base es indispensable para una reacción de arilación, las más empleadas son las bases inorgánicas, como  $K_2CO_3$ , KOAc,  $Cs_2CO_3$ , o algunas orgánicas como el pivalato de Cesio, siendo ésta la más utilizada por su solubilidad en disolventes orgánicos.

Generalmente se utilizan disolventes apróticos, tales como DMF, MeCN, DMSO, y dimetilacetamida (DMA), aunque el empleo de disolventes no polares como tolueno y xileno también resulta favorable.<sup>25</sup>

Las temperaturas de reacción superan normalmente los 100 °C y en muchos casos es necesario calentar durante muchas horas o incluso días.

Uno de los primeros ejemplos de arilación intramolecular directa fue descrito por Ames<sup>87</sup> al inicio de los años 80. En este estudio se preparó una serie de dibenzofuranos funcionalizados por tratamiento de los correspondientes bromodifeniléteres en DMA a 170 °C en presencia de  $Pd(OAc)_2$  y  $Na_2CO_3$  (esquema 2.4.6). La reacción proporciona los productos deseados con sustituyentes electrodonadores y electroatratores en buenos rendimientos.



**Esquema 2.4.6**

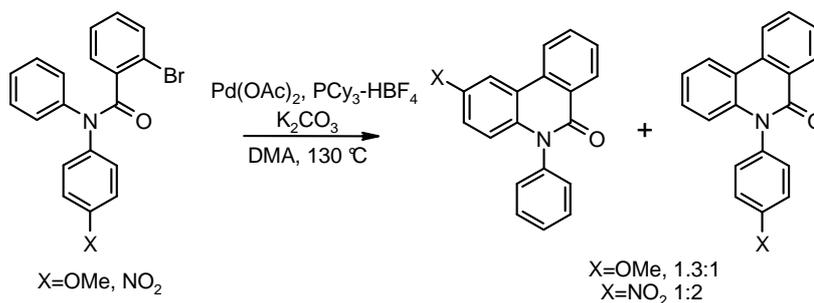
Recientemente Fagnou<sup>88</sup> ha descrito la obtención, con excelentes rendimientos, de sistemas biarílicos anulares heterocíclicos y carbocíclicos de seis eslabones, a partir de bromuros, cloruros y yoduros de arilo, con sustituyentes electrodonadores y electroatratores en ambos arenos y con

fragmentos tipo éteres, aminas, amidas, alquilos y alquénilos en la cadena (esquema 2.4.7).



**Esquema 2.4.7**

Para determinar el mecanismo de tales reacciones de arilación directa, Fagnou ha llevado a cabo una serie de experimentos<sup>89</sup> para determinar si existe una preferencia en la catálisis entre sustratos ricos en electrones y sustratos pobres en electrones (esquema 2.4.8). Para este tipo de sustratos, parece demostrarse que existe una pequeña selectividad para los arenos ricos en electrones, lo que estaría de acuerdo con un mecanismo de sustitución electrófila aromática clásica.

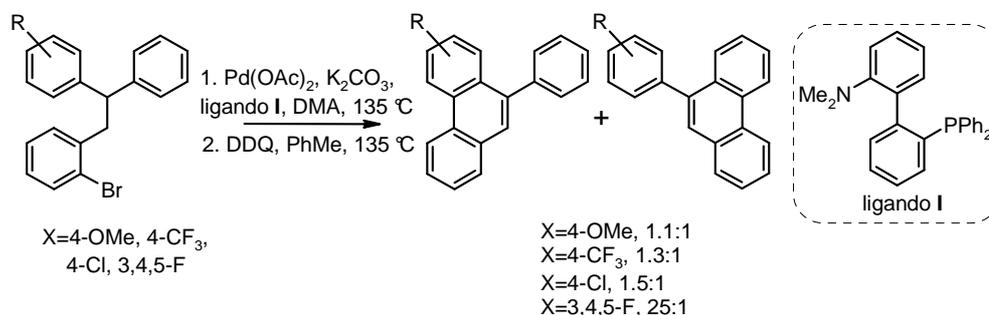


**Esquema 2.4.8**

Como se ha comentado, además de la  $S_E$  clásica, existen otros tipos de procesos que pueden competir o ser simultáneos, como el denominado  $S_{E3}$  o la metátesis del enlace  $\sigma$ .

En el mismo periodo Echavarren<sup>90</sup> ha llevado a cabo una serie de experimentos de reacciones de arilación directa sobre sustratos donde el bromuro de arilo se puede adicionar a uno de los dos arenos presentes en la

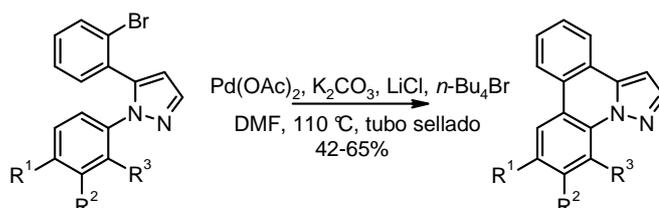
molécula, el sustituido (con grupos activantes o desactivantes) y el no sustituido (esquema 2.4.9).



Esquema 2.4.9

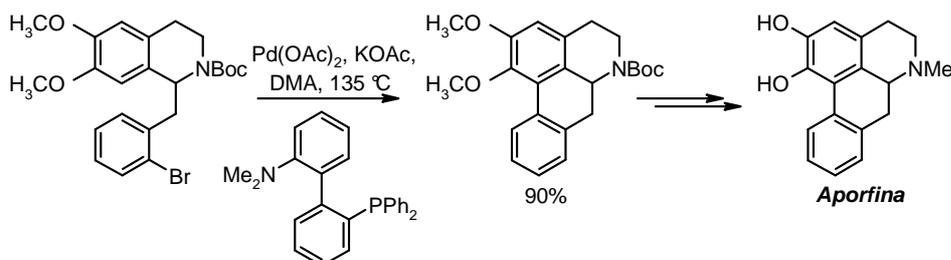
Los resultados obtenidos muestran una tendencia diferente a los de Fagnou, ya que los sustratos deficientes en electrones parecen estar favorecidos con respecto a sustratos ricos en electrones. En base a estos datos y a cálculos computacionales, los autores concluyen que la arilación directa catalizada por paladio en este tipo de sustratos no ocurre mediante un mecanismo de sustitución electrofílica aromática clásica, si no que la base (el carbonato y no el bromuro) o una especie aniónica del ligando son responsables de un proceso simultáneo de abstracción de protón.

Domínguez y col.<sup>91</sup> han descrito la síntesis de pirazolofenantridinas mediante una arilación directa mediada por paladio sobre arilos con sustituyentes pirazólicos (esquema 2.4.10). La ciclación se lleva a cabo utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiCl y *n*-Bu<sub>4</sub>Br a 110 °C en tubo sellado, obteniéndose los productos correspondientes con rendimientos moderados (42-65%).



Esquema 2.4.10

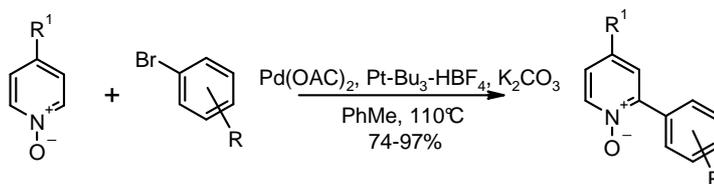
Un ejemplo de aplicación de la reacción de arilación directa en la síntesis de productos naturales está representado por la preparación<sup>92</sup> del esqueleto del alcaloide aporfina. La optimización de la condiciones de la reacción, que se encuentra recogida en el esquema 2.4.11, demuestra que la elección del disolvente y de la base influye drásticamente sobre el rendimiento. En las condiciones óptimas, el paso de arilación en la síntesis de aporfina proporciona un 90% del producto de ciclación.



Esquema 2.4.11

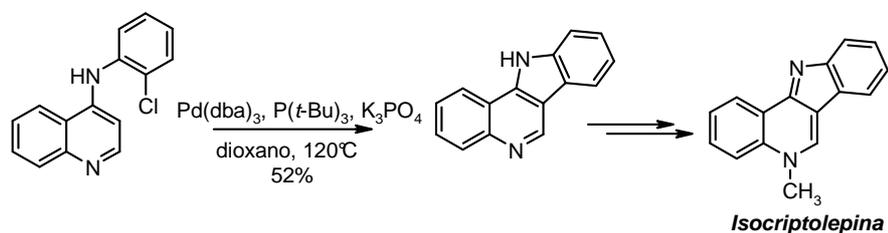
La arilación directa de heterociclos representa un importante desafío con respecto a la regioselectividad de la reacción. En general, la misma naturaleza del sistema heterocíclico es suficiente para controlar la regioselectividad sin la necesidad de grupo orientadores.

Recientemente, Fagnou y col.<sup>93</sup> han comunicado la arilación directa intermolecular de *N*-óxidos de piridina con varios bromuros de arilo, con rendimientos excelentes y con una completa selectividad por la posición 2 (esquema 2.4.12). Estos autores han demostrado que pueden utilizarse en el proceso tanto bromuros de arilo ricos como pobres en electrones, así como arilos impedidos estéricamente. Han estudiado también el efecto de un sustituyente en la posición 4 de la piridina, concluyendo que pueden tolerarse ambos tipos, electrodonadores ( $R^1=OMe$ ) y electroatratadores ( $R^1=NO_2$ ), permitiendo la obtención del biarilo correspondiente con rendimientos excelentes.



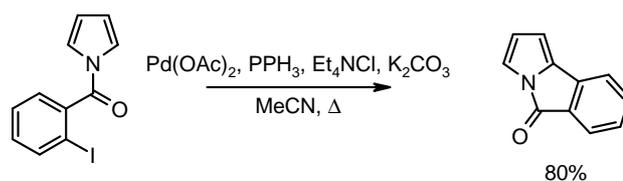
Esquema 2.4.12

Un acoplamiento directo utilizando dos anillos de piridina se ha empleado para la preparación de *Isocriptolepina* a partir de la 4-(2-clorofenilamino)quinolina (esquema 2.4.13).<sup>94</sup>



Esquema 2.4.13

Grigg ha comunicado el primer ejemplo<sup>95</sup> de arilación intramolecular directa del pirrol utilizando un yoduro de arilo en condiciones de acoplamiento catalizado por paladio (esquema 2.4.14). La utilidad de este método se ha demostrado en la síntesis de una serie de productos inhibidores de enzimas quinasas ciclin-dependientes.<sup>96</sup>



Esquema 2.4.14

## 2.5. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO.

Se suele definir a los iluros como compuestos en los que un átomo con carga positiva, de los grupos 15 ó 16 (Va o VIa, respectivamente) del sistema periódico, se une a un átomo X con un par de electrones no compartido.<sup>97</sup> Según Ollis y col.<sup>98</sup> podemos diferenciar entre *N*-iluros (donde X=CR) y *N*-aminidas (donde X=N), cuyas estructuras se encuentran representadas en la figura 2.5.1.

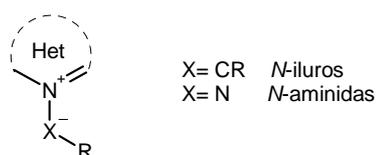


Figura 2.5.1

Ya en los años 80, las *N*-aminidas habían sido ampliamente estudiadas cuando se encuentran estabilizadas por grupos electroattractores.<sup>99</sup> Sin embargo, existían pocos antecedentes sobre el comportamiento de iluros estabilizados por sistemas heteroaromáticos, concretamente sobre el comportamiento de las *N*-heteroarilaminidas de azinio (figura 2.5.2). Este hecho motivó un gran interés en nuestro grupo de trabajo, que decidió desarrollar diversos procesos de síntesis, así como una investigación exhaustiva de su reactividad.

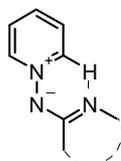


Figura 2.5.2

### 2.5.1. Síntesis de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

Se han descrito diversas estrategias de síntesis de *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

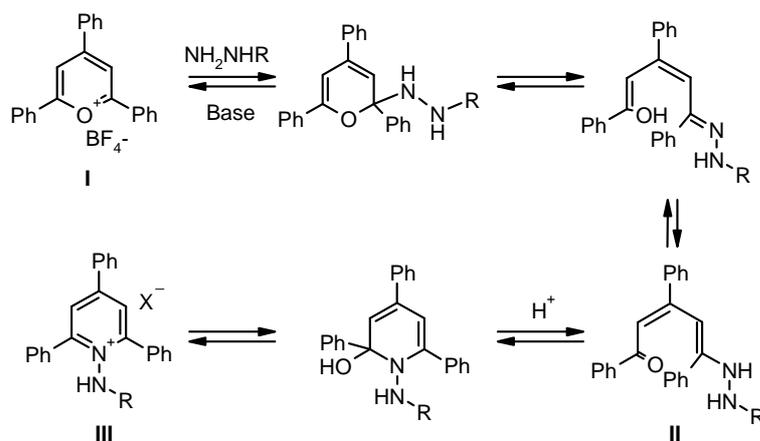
Para las *N*-heteroarilaminidas, sustratos de partida de este trabajo, podemos diferenciar dos vías principales de acceso: a) reacción de sales de pirilio o sales de Zincke con hidrazinas (en ambos casos el procedimiento transcurre a través de la obtención de la sal correspondiente, que por posterior tratamiento en medio básico proporciona la aminida) y b) reacción del yoduro de *N*-aminopiridinio con haloheterociclos en medio básico.

### a) Reacción de sales de pirilio o sales de Zincke con hidrazinas.

En ambos casos la obtención de las sales de *N*-heteroarilaminidas de piridinio se desarrolla a través de un mecanismo denominado ANRORC<sup>100</sup> (Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring closure).

#### 1. Obtención a través de sales de pirilio.

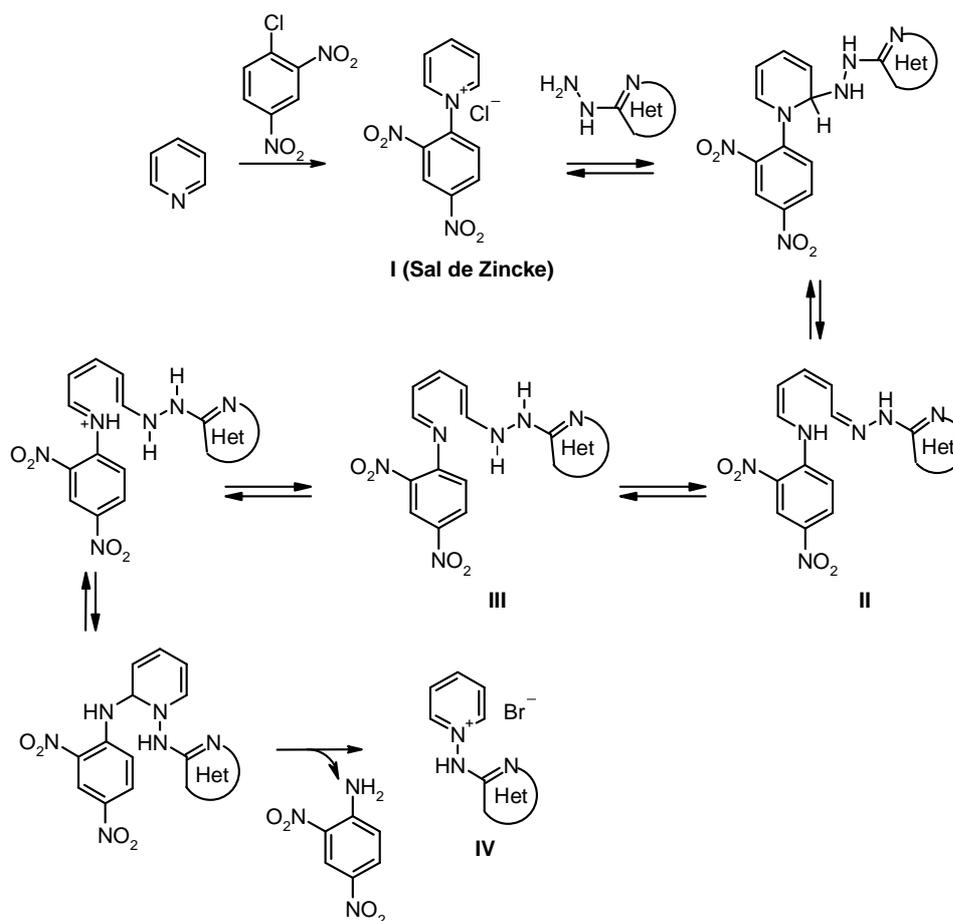
En 1970, Katritzky<sup>101</sup> describe esta reacción a partir de la sal de 2,4,6-trifenilpirilio **I** (esquema 2.5.1). El ataque nucleofílico al carbono en  $\alpha$  del pirilio por la hidrazina adecuada, seguida de la apertura del anillo, proporciona **II**. Este intermedio cicla lentamente, mediante catálisis ácida, para dar lugar a la sal de piridinio **III**.



Esquema 2.5.1

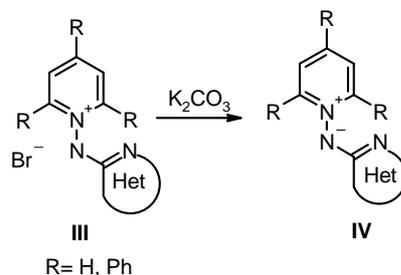
## 2. Obtención a través de sales de Zincke.

El primer paso de la reacción es una adición nucleofílica de la heteroarilhidrazina a la posición  $\alpha$  del anillo de piridinio de la sal de Zincke **I**, previamente sintetizada por reacción entre la piridina y el cloro-2,4-dinitrobenzene en acetona a reflujo.<sup>102</sup> A continuación, el intermedio sufre una apertura para proporcionar las hidrazonas, en equilibrio, **II** y **III**. Por último, la protonación en medio ácido favorece el proceso de ciclación intramolecular generándose la sal **IV**.<sup>103</sup> En el esquema 2.5.2 se encuentra detallado el proceso descrito.



Esquema 2.5.2

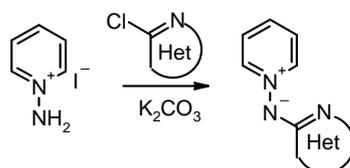
Como ya hemos comentado, en ambos casos, las aminidas se obtienen por tratamiento básico de las sales con carbonato potásico a temperatura ambiente (esquema 2.5.3).



Esquema 2.5.3

### b) Reacción del yoduro de *N*-aminopiridinio con haloheterociclos en medio básico.

Con los métodos anteriormente descritos, se consigue acceder a una serie reducida de aminidas de piridinio. Basándose en los estudios efectuados por Banks<sup>104</sup> sobre la síntesis de *N*-heteroarilaminidas de azinio utilizando 4-fluoropiridinas, nuestro grupo ha sintetizado un gran número de *N*-heteroarilaminidas de piridinio por tratamiento en medio básico de yoduro *N*-aminopiridinio con haloazinas comerciales<sup>105</sup> (esquema 2.5.4), siendo, como cabría esperar, las más reactivas las que poseen una mayor deficiencia electrónica.



Esquema 2.5.4

Recientemente, nuestro propio grupo de investigación ha comunicado la obtención de un numerosas *N*-heteroarilaminidas de piridinio a partir del yoduro de *N*-aminopiridinio por reacciones de acoplamiento mediadas por paladio,<sup>106</sup> describiéndose además la síntesis de diferentes aminidas en agua y por calentamiento con microondas.<sup>106</sup>

### 2.5.2. Reactividad de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

La reactividad de este tipo de compuestos viene determinada por sus características electrónicas y estructurales. Las *N*-heteroarilaminidas de piridinio poseen dos subestructuras de características electrónicas opuestas, una  $\pi$ -deficiente y otra  $\pi$ -excedente, unidas mediante un enlace N-N fácilmente reducible. Asimismo, existe un puente de hidrógeno intramolecular en disolución, entre el carbono de la posición  $\alpha$  del anillo de piridinio y el nitrógeno exocíclico (figura 2.5.3).<sup>103</sup>

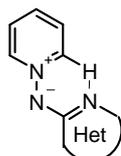


Figura 2.5.3

La reacción con electrófilos tiene lugar sobre los fragmentos electrónicamente más activados; éstos son el nitrógeno exocíclico, que debido a su densidad de carga puede reaccionar con haluros de alquilo, y el anillo heteroaromático activado.

Asimismo los reactivos nucleófilos reaccionarán en las posiciones más deficitarias del sistema, que se corresponden a las posiciones 2 y 6 del anillo de piridinio.

Cuando se llevan a cabo reacciones de alquilación,<sup>107</sup> acilación<sup>49</sup> o alilación<sup>62</sup> en medio no prótico, éstas tienen lugar en el nitrógeno exocíclico, debido al bloqueo ejercido por el enlace de hidrógeno intramolecular anteriormente mencionado.

En la figura 2.5.4 se esquematizan las diferentes zonas de reactividad de la *N*-(2-piridil)aminida de piridinio.

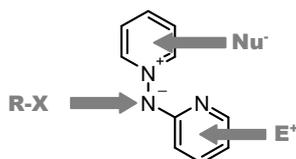


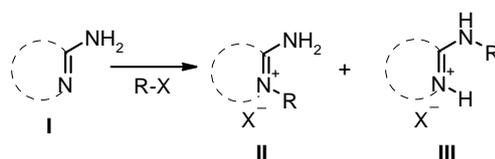
Figura 2.5.4

Sus reacciones más características pueden agruparse en reacciones frente a electrófilos, reacciones de reducción del enlace N-N, reacciones de acoplamiento tipo Suzuki y cicloadiciones.

### 2.5.2.1. Reactividad frente a electrófilos.

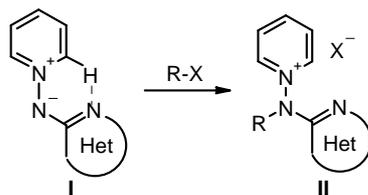
Las características electrónicas y estructurales de las *N*-aminidas determinan la reactividad frente a electrófilos en dos sentidos: 1) sustituciones en el nitrógeno exocíclico y 2) incorporación de electrófilos a las posiciones más ricas en carga del anillo de azina.

1) Aunque, generalmente, la alquilación directa de las aminoazinas tipo **I**, que aparecen representadas en el esquema 2.5.5, proporciona una mezcla de productos **II** y **III**, el producto mayoritario suele ser **II**, debido a la mayor basicidad del nitrógeno endocíclico.



Esquema 2.5.5

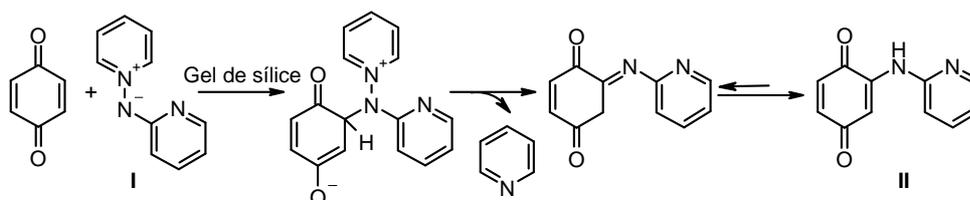
Sin embargo, en las *N*-aminidas de piridinio, el principal producto de alquilación suele ser sobre el nitrógeno exocíclico, debido a que este tipo de compuestos presentan en disolución un puente de hidrógeno intramolecular que bloquea parcialmente al nitrógeno endocíclico. Este tipo de proceso, combinado con los procesos de halogenación y reducción que a continuación comentaremos nos ha dado acceso de una manera sencilla a una amplia gama de 2-aminoazinas convenientemente alquiladas y halogenadas (esquema 2.5.6).<sup>108</sup>



Esquema 2.5.6

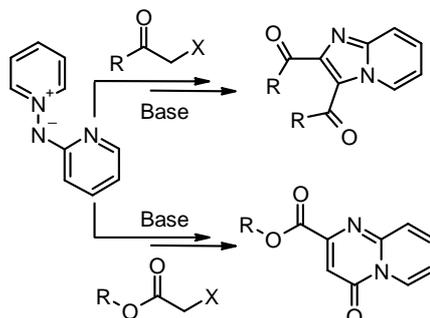
Además, se han conseguido sintetizar polisales por alquilación regioselectiva de *N*-heteroarilaminidas de piridinio con derivados polihalogenados alquílicos o bencílicos en condiciones suaves.<sup>107,109</sup>

La reacción frente a quinonas de la *N*-(2'-piridil)aminida de piridinio **I**, utilizando gel de sílice como catalizador ácido, proporciona en un solo paso las 2-aminopiridinas sustituidas **II**, a través de un proceso tipo Michael de adición al *N*-exocíclico y eliminación de piridina (esquema 2.5.7).<sup>108</sup>



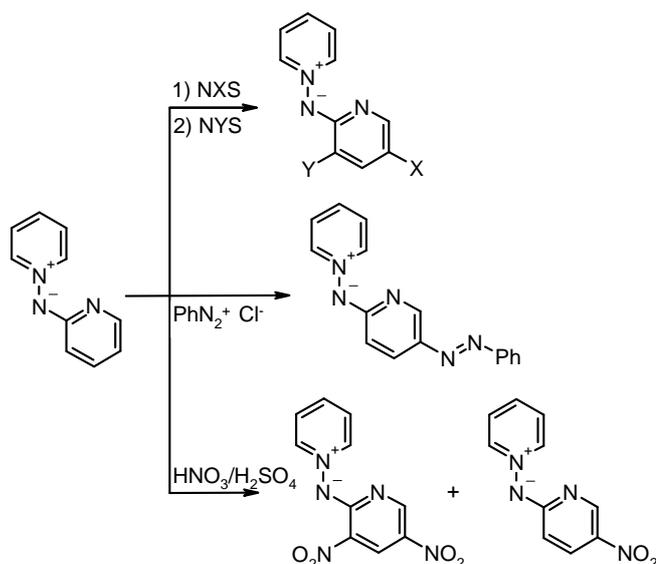
Esquema 2.5.7

Asimismo, reacciones de las aminidas en medio básico con  $\alpha$ -halocarbonilos, tales como  $\alpha$ -halocetonas o  $\alpha$ -haloésteres, han permitido la obtención de derivados heterocíclicos fusionados con nitrógeno como cabeza de puente (esquema 2.5.8, R=Me, Et).<sup>110</sup>



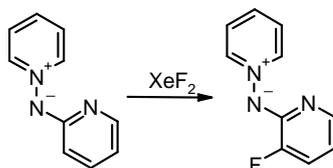
Esquema 2.5.8

2) Por otro lado, electrófilos no carbonados reaccionan con las posiciones más ricas en carga del anillo de azina (3' y 5'), siendo preferente la incorporación en la posición 5'. De esta manera, se han estudiado electrófilos como el ión  $^+\text{NO}_2$ ,<sup>103</sup> sales de diazonio<sup>108a</sup> y derivados halogenados (esquema 2.5.9).<sup>108b</sup>



Esquema 2.5.9

Sin embargo, la incorporación de flúor utilizando  $\text{XeF}_2$  tiene lugar en la posición 3' posiblemente debido a la complejación del reactivo de partida con la aminida (esquema 2.5.10).<sup>111</sup>

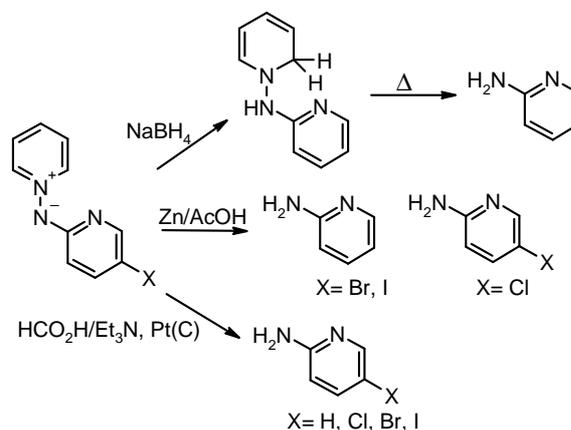


Esquema 2.5.10

### 2.5.2.2. Reducción del enlace N-N.

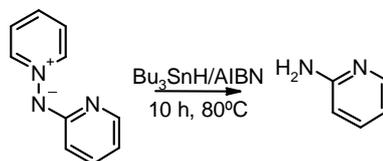
Nuestro grupo de investigación ha ensayado diferentes agentes reductores para lograr la rotura del enlace N-N. La elección del método viene determinada por las características del producto de partida así como por el producto final buscado. La utilización del  $\text{NaBH}_4$  conlleva la reducción parcial del anillo de piridinio.<sup>112</sup> Generalmente, este método proporciona el producto de reducción N-N al someter a la correspondiente dihidropiridina a un proceso de pirólisis. El sistema metal/ácido clásico

Zn/CH<sub>3</sub>COOH reduce el enlace N-N, provocando sin embargo hidrogenolisis en aquellas aminidas que contienen yodo o bromo.<sup>113</sup> Por último, el empleo de un sistema generador de hidrógeno, HCOOH/Et<sub>3</sub>N en presencia de un catalizador de platino soportado sobre carbón<sup>114</sup> permite acceder a las aminoazinas manteniendo intactos los halógenos (esquema 2.5.11).<sup>113</sup>



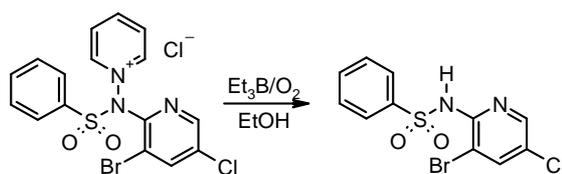
Esquema 2.5.11

Asimismo, se ha conseguido reducir las aminidas mediante mecanismos de reacción radicalica utilizando Bu<sub>3</sub>SnH y AIBN (esquema 2.5.12).<sup>115</sup>



Esquema 2.5.12

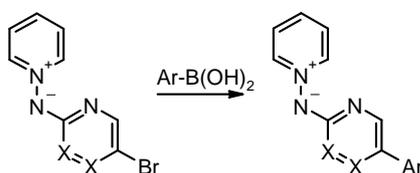
En trabajos más recientes,<sup>57</sup> también se ha demostrado que el sistema Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub> permite la reducción de sales de aminopiridinio con grupos especialmente sensibles a la reducción, como los grupos aminosulfonilos o nitro, posibilitando la síntesis de las correspondientes sulfonilaminopiridinas (esquema 2.5.13).



Esquema 2.5.13

### 2.5.2.3. Reacciones de acoplamiento de Suzuki.

Nuestro grupo ha conseguido llevar a cabo con buenos rendimientos reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de diferentes ácidos borónicos sobre *N*-bromoheteroarilaminidas de piridinio (esquema 2.5.14).<sup>116</sup>



Esquema 2.5.14

Se ha observado selectividad sobre la posición 3' de la *N*-(3',5'-dibromopirazinil)aminida de piridinio. Dicha selectividad parece ser debida a la formación preferente de un intermedio similar al que muestra la figura 2.5.5.<sup>109</sup>

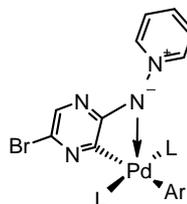
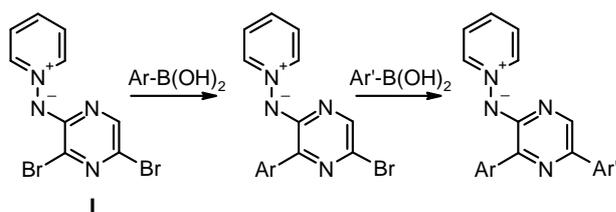


Figura 2.5.5

La adición de dos equivalentes sucesivos de distintos ácidos borónicos ha permitido acceder a aminidas 3',5' diferentemente diariladas<sup>109b,117a</sup> (esquema 2.5.15).



Esquema 2.5.15

Más recientemente se ha logrado acceder a la misma clase de sustratos mediante un proceso en pasos.<sup>117b</sup>

#### 2.5.2.4. Reacciones de cicloadición.

Las reacciones de cicloadición permiten acceder a una amplia gama de heterociclos fusionados por tratamiento de las *N*-aminidas con distintos dipolarófilos, pudiendo comportarse como 1,3-Dipolos, 1,4-Dinucleófilos o 1,4-Nucleófilo-Electrófilo (figura 2.5.6).

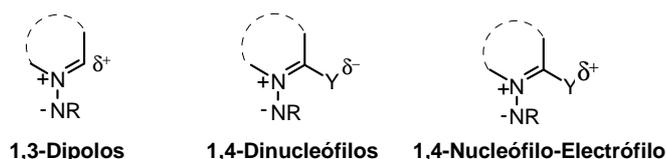
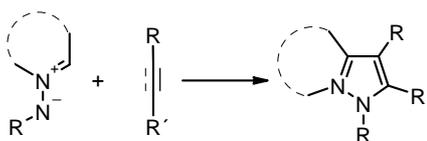


Figura 2.5.6

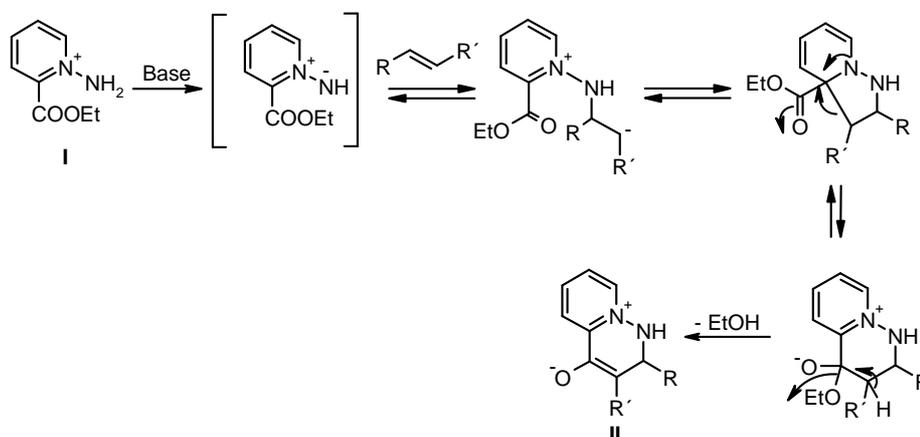
a) *Cicloadiciones de N-aminidas que actúan como 1,3-Dipolos.* Este tipo de reacciones permite acceder a heterociclos de 5 eslabones por condensación [3+2] como se detalla en el esquema 2.5.16.



Esquema 2.5.16

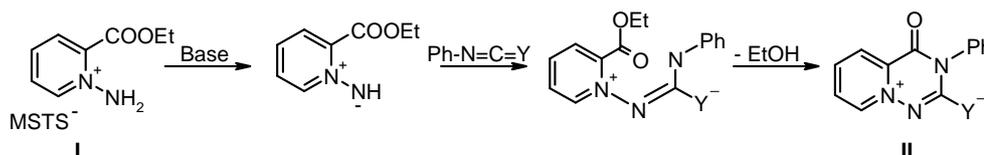
Estudios llevados a cabo por nuestro grupo sobre este tipo de procesos de cicloadición [3+2] han permitido la síntesis de nuevos

heterociclos fusionados con nitrógeno como cabeza de puente.<sup>118</sup> La exposición en medio básico de las sales **I** frente a dipolarófilos olefinicos da lugar a la obtención de la heterobetainas **II** a través de un mecanismo que involucra una cicloadición inicial y posterior transposición al cicloadducto más estable (esquema 2.5.17).



Esquema 2.5.17

b) *Cicloadiciones de N-aminidas que actúan como 1,4-Nucleófilo-Electrófilo.* Este tipo de reacciones permite acceder a heterociclos de 6 eslabones por condensación del tipo [4+2]. Nuestro grupo ha llevado a cabo el estudio de la utilización de iluros de azinio y azolio como sistemas 1,4-Nucleófilo-Electrófilo. Así se ha ensayado la reacción de este tipo de compuestos frente a dipolarófilos tales como isocianatos, isotiocianatos<sup>118</sup> y frente a haloheterociclos.<sup>119</sup> En el esquema 2.5.18 se muestra el mecanismo general de la reacción de las sales **I** frente a isocianatos o isotiocianatos.

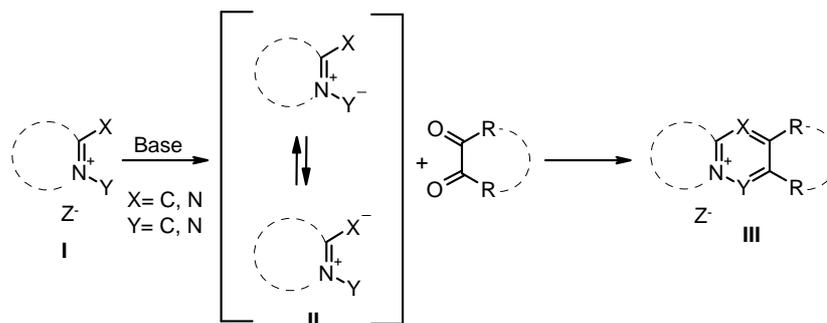


Esquema 2.5.18

c) *Cicloadiciones de N-iluros o N-aminidas que actúan como 1,4-Dinucleófilos.* La síntesis de cationes poliheteroaromáticos a través de la

reacción de Westphal basándose en el carácter 1,4-Dinucleófilo de los iluros de cicloimonio es quizás la aplicación más importante de este tipo de comportamiento.

En el esquema 2.5.19 se muestra como un compuesto dipolarófilo reacciona con el intermedio tipo II, formado en medio básico a partir de las sales tipo I, para dar lugar a los cationes poliheteroaromáticos correspondientes III.



Esquema 2.5.19

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha prestado un gran interés en el estudio de la síntesis de heterociclos con nitrógeno cuaternizado en posición cabeza de puente. Para ello, se han manejado derivados de piridinio, quinolinio e isoquinolinio así como azaquinolizinio frente a dicetonas y quinonas.<sup>120</sup> Mención especial podemos hacer a la síntesis de cromóforos de quinolizinio y azaquinolizinio mediante la reacción de Westphal intramolecular.<sup>121</sup> En algunos casos, estos cationes forman parte de una nueva clase de compuestos que pueden actuar como intercalantes de ADN.

### *3. Discusión de resultados*

*“La ciencia se compone de errores que, a su vez, son los pasos hacia la verdad.”*

*Jules Verne*



### 3.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-AMINIDAS DE PARTIDA.

#### 3.1.1. Preparación de las *N*-(3'-bromo-5'-halo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.

Como ya ha comentado en el apartado de antecedentes, las *N*-heteroarilaminidas de piridinio tienen la característica de poseer simultáneamente dos subestructuras con características electrónicas opuestas, una  $\pi$ -deficiente y otra  $\pi$ -excedente, unidas mediante un enlace N-N fácilmente reducible.<sup>113</sup> De igual manera, las especies halogenadas pueden guardar los requerimientos necesarios para actuar simultáneamente como fuentes de radicales heteroarílicos y como sustratos aceptores de radicales, por lo que podrían utilizarse como productos de partida en arilaciones radicalicas intramoleculares e intermoleculares (figura 3.1.1).

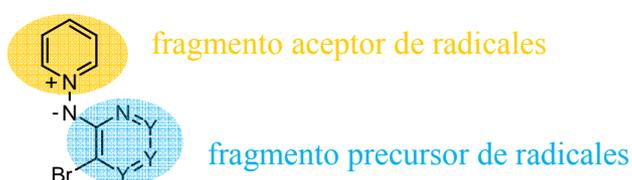
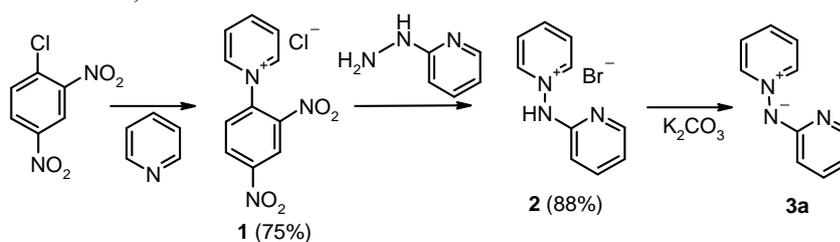


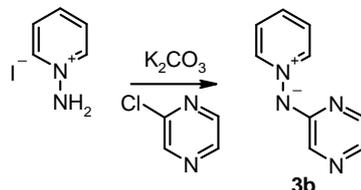
Figura 3.1.1

Siguiendo el proceso que se detalla en el esquema 2.5.2 de los antecedentes, la *N*-(2'-piridil)aminida de piridinio **3a**<sup>122</sup> se ha preparado partiendo de cloro-2,4-dinitrobenzoceno y piridina para obtener la sal de Zincke **1**,<sup>123</sup> que por reacción con la 2-hidrazinopiridina proporciona la sal de piridinio **2**.<sup>124</sup> Su posterior tratamiento con  $K_2CO_3$  libera la aminida **3a**. (esquema 3.1.1).



Esquema 3.1.1

Por otro lado, la *N*-(2'-pirazinil)aminida de piridinio **3b**, se obtuvo por tratamiento en medio básico de yoduro de *N*-aminopiridinio con la 2-cloroazina correspondiente<sup>105</sup> (esquema 3.1.2).



Esquema 3.1.2

Para sintetizar los productos de partida de las reacciones radicálicas, así como los de las reacciones de acoplamiento directo, se requiere halogenar, concretamente bromar o yodar, la posición 3' del anillo de azina (figura 3.1.2).

Las reacciones de electrófilos con *N*-heteroarilaminidas de piridinio tienen lugar de manera regioselectiva en la posición 5' (figura 3.1.2).<sup>108</sup>

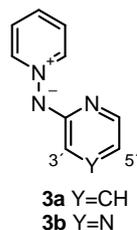


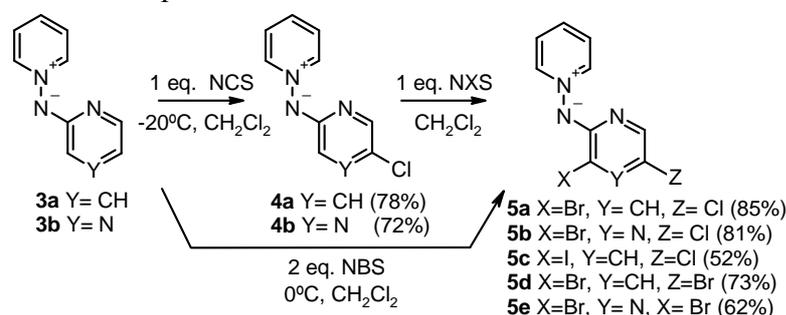
Figura 3.1.2

La *N*-piridilaminida de piridinio **3a** y la *N*-pirazilaminida de piridinio **3b**, sin embargo, poseen la posición 5' libre, por lo que para estas estructuras se ofrecen dos posibilidades:

1. Bromar ambas posiciones: sintetizando una molécula con dos centros susceptibles de reacción.
2. Sustituir la posición 5' con un electrófilo no susceptible de reacción, cloro en el caso más sencillo, y posteriormente bromar o yodar la posición 3'.

Las 3'-haloheteroarilaminidas de piridinio **5a-e**, empleadas como sustratos de partida para las arilaciones intramoleculares, se recogen en el esquema 3.1.3, en el que también se indica su preparación a partir de las

aminidas **3a,b** y la *N*-halosuccinimida correspondiente, según el procedimiento descrito previamente por nuestro grupo.<sup>108b</sup> La síntesis de las *N*-(3'-halo-5'-cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **5a-c** se lleva a cabo a través de un primer paso de cloración con *N*-clorosuccinimida (NCS) a baja temperatura para proporcionar **4a,b**, respectivamente, y un segundo paso de bromación con *N*-bromosuccinimida (NBS) para proporcionar **5a,b**. Del mismo modo, la yodación de la posición 3', que proporciona **5c**, se lleva a cabo utilizando *N*-yodosuccinimida (NIS) a temperatura ambiente y en ausencia de luz, deteniendo la reacción a las 3 horas para evitar la formación de subproductos. Por su parte, las 3',5'-dibromoheteroarilaminidas de piridinio **5d,e** se sintetizan mediante adición lenta y a 0°C de 2 equiv. de NBS.



Esquema 3.1.3

### 3.1.2. Preparación de las *N*-(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.

Nuestro grupo había previamente comunicado reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio sobre *N*-bromoheteroarilaminidas de piridinio, utilizando diversos ácidos borónicos, para proporcionar las estructuras representadas en la figura 3.1.3.<sup>116</sup> Estos tipos de sistemas, bromados en la posición 3', podrían guardar los requerimientos necesarios para ser utilizados como sustratos de partida en reacciones de ciclación radicalica.

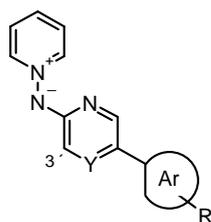
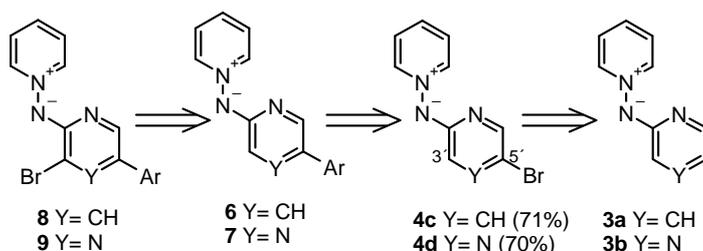


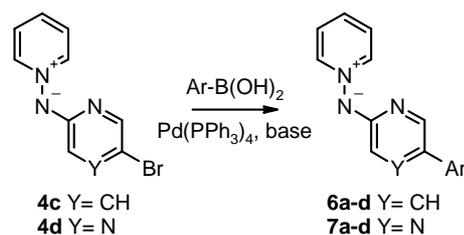
Figura 3.1.3

Puesto que hasta el momento no ha sido posible obtener el derivado 3'-monobromado de las aminidas, y, como se representa en el esquema 2.5.5 de los antecedentes, el derivado dibromado parecía mostrar selectividad sobre la posición 3' para la reacción de arilación mediada por Pd,<sup>109b</sup> se planteó la posibilidad de preparar los sistemas **8** y **9** mediante la 5'-monobromación de las aminidas **3a,b**,<sup>108b</sup> arilación en condiciones de Suzuki para dar **6** y **7** y nuevamente bromación en la posición 3', en las condiciones habituales (esquema 3.1.4).



Esquema 3.1.4

Según lo descrito en la bibliografía,<sup>109b</sup> la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a partir de las *N*-(5'-bromoheteroaril)aminidas de piridinio **4c,d** (esquema 3.1.5) en presencia de 1.5 equiv. del ácido arilborónico, una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, en una mezcla tolueno:etanol (10:1). En la tabla 3.1.1 se recogen las *N*-(5'-aril-2'-heteroaril)aminidas de piridinio obtenidas.

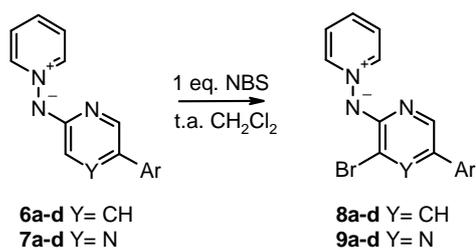


Esquema 3.1.5

Tabla 3.1.1. Reacciones de acoplamiento sobre las *N*-(5'-bromo-2'-heteroaryl)aminidas de piridinio **4c,d**.

Sustrato	Ar	Tiempo (h)	Base	Rdto. (%)	Producto
<b>4c</b> , Y=CH		8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	<b>6a</b>
<b>4c</b> , Y=CH		8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	88	<b>6b</b>
<b>4c</b> , Y=CH		8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	91	<b>6c</b>
<b>4c</b> , Y=CH		8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75	<b>6d</b>
<b>4d</b> , Y=N		8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	<b>7a</b>
<b>4d</b> , Y=N		3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85	<b>7b</b>
<b>4d</b> , Y=N		2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	87	<b>7c</b>
<b>4d</b> , Y=N		1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	84	<b>7d</b>

Las *N*-(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaryl)aminidas de piridinio **8** y **9** (esquema 3.1.6) se prepararon con excelentes resultados utilizando NBS en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente con unos tiempos de reacción muy bajos (5 min. aproximadamente) (tabla 3.1.2).



Esquema 3.1.6

Tabla 3.1.2. Reacciones de halogenación sobre las *N*-(5'-*aryl*-2'-*heteroaryl*)aminidas de piridinio 6 y 7.

Sustrato	Ar	Producto	Rdto(%)
6a, Y=CH		8a	76
6b, Y=CH		8b	89
6c, Y=CH		8c	87
6d, Y=CH		8d	86
7a, Y=N		9a	91
7b, Y= N		9b	93
7c, Y= N		9c	84
7d, Y= N		9d	86

### 3.2. PREPARACIÓN DE DIPIRIDOPIRAZOLES Y PIRIDOPIRAZOLOPIRAZINAS.

Las azaindolizinas (**II-IV**, figura 3.2.1) con un nitrógeno adicional en el anillo de azina (**II**), de azol (**III**) o en ambos, son sistemas muy raros en la naturaleza y su similitud con indoles y purinas ha determinado un creciente interés en su estudio.

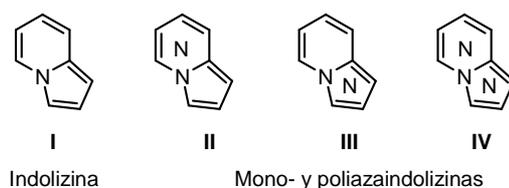


Figura 3.2.1

Algunos componentes de estas familias son las variolinas<sup>125</sup> y las luciferinas,<sup>126,127,128</sup> pertenecientes a las clases **II** y **IV** respectivamente. Los núcleos de tipo **III** se encuentran en diferentes productos con actividad farmacológica, como el Ibudilast<sup>129</sup> (figura 3.2.2), un agente antialérgico y cerebroactivo, y el FAUC 113<sup>130</sup> (figura 3.2.2), un agonista parcial selectivo del receptor D<sub>4</sub>.

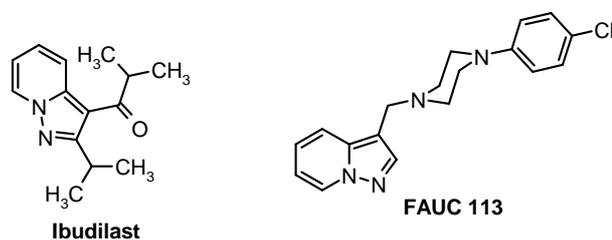


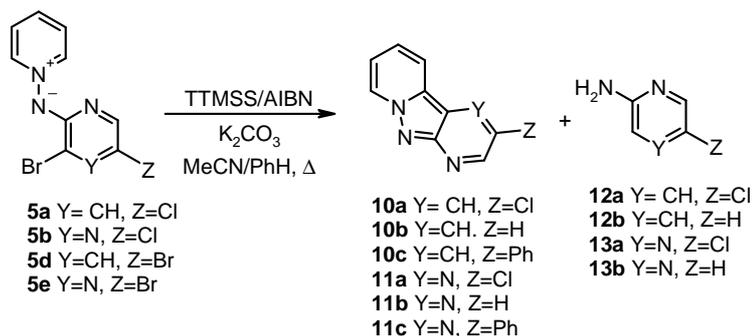
Figura 3.2.2

En los últimos años nuestro grupo de investigación ha desarrollado un proyecto<sup>131,132</sup> centrado en el estudio de las azaindolizinas de tipo **II** (figura 3.2.1), debido a los escasos precedentes conocidos y a la ausencia de métodos de síntesis viables para este tipo de compuestos. Teniendo en cuenta también el interés de las azaindolizinas, en las cuales el nitrógeno adicional está localizado en el anillo de azol (azaindolizinas tipo **III**, figura 3.2.1), parte de nuestro trabajo se ha dedicado a la síntesis de un nuevo

núcleo de pirazolo[1,5-*a*]piridina, utilizando como precursora las *N*-aminidas de piridinio.

### 3.2.1. Reacciones de arilación radicalica intramolecular con las *N*-(3'-bromo-5'-halo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.

Dentro de otro proyecto dedicado al estudio de la reactividad de las *N*-aminidas de piridinio,<sup>49,62,68</sup> nuestro grupo de investigación había descrito<sup>31</sup> la preparación del núcleo de pirazolopiridina **10** y **11** (esquema 3.2.1, tabla 3.2.1), perteneciente a la clase de azaindolizinas de tipo **III** (figura 3.2.1), por reacción de arilación radicalica intramolecular a partir de las aminidas **5a,b** y **5d,e**. La adición lenta (32 h) de 2 equiv. de AIBN y 2 equiv. de TTMSS en una mezcla benceno:MeCN (70:30) sobre una suspensión de 2 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 1 equiv. de las aminidas **5a,b** y **5d,e** en MeCN a 80°C, proporciona los núcleos de dipiridopirazol **10a-c** y piridopirazolopiridina **11a-c** con los rendimientos que se recogen en la tabla 3.2.1. Al llevarse a cabo la reacción en benceno, para las aminidas con un bromo adicional (**5d,e**, Z=Br) se observa la formación concomitante del producto de fenilación (**10c** y **11c**).

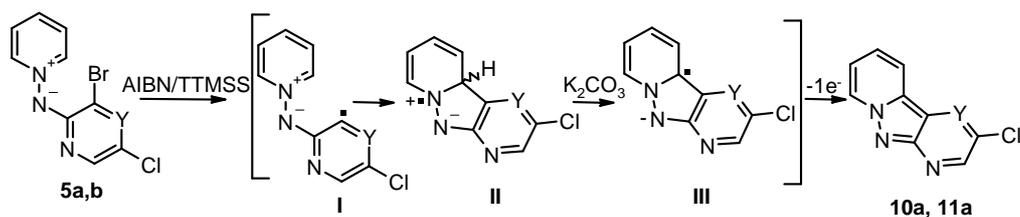


Esquema 3.2.1

Tabla 3.2.1. Reacciones de arilación intramolecular sobre las *N*-(3'-bromo-5'-halo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **5a,b** y **5d,e**.

Prod. partida	Prod. ciclación	Rdto. (%)	Prod. reducción	Rdto. (%)
<b>5a</b> , Y=CH, Z=Cl	<b>10a</b> , Y=CH, Z=Cl	56	<b>12a</b>	5
<b>5d</b> , Y=CH, Z=Br	<b>10b</b> , Y=CH, Z=H	21	<b>12b</b>	21
	<b>10c</b> , Y=CH, Z=Ph	23		
<b>5b</b> , Y=N, Z=Cl	<b>11a</b> , Y=N, Z=Cl	52	<b>13a</b>	10
<b>5e</b> , Y=N, Z=Br	<b>11b</b> , Y=N, Z=H	24	<b>13b</b>	20
	<b>11c</b> , Y=N, Z=Ph	20		

En el esquema 3.2.2 se detalla el mecanismo de reacción propuesto, basado en estudios previos efectuados por Murphy y col.<sup>29</sup> El radical **I** una vez formado podría sufrir una ciclación 5-*exo/endo trig*, para a continuación perder un protón, hecho favorecido por la presencia de la base. La oxidación del radical **III** podría tener lugar a costa de un derivado de AIBN o de TTMSS, como en procesos previamente descritos.<sup>14</sup> Esta hipótesis viene sustentada por el hecho de que en ausencia de base el proceso principal es la reducción del enlace N-N de la aminida. En relación a este último punto, Russell y col.<sup>133</sup> han desarrollado investigaciones que ponen de manifiesto la importancia de la base en reacciones de sustitución de compuestos aromáticos.



Esquema 3.2.2

### 3.2.2. Reacciones de arilación radicalica intramolecular con las *N*-(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.

La aproximación descrita permite la síntesis del núcleo de pirazolopiridina totalmente aromático que, por su elevado grado de conjugación muestra una intensa fluorescencia.

A la vista de los resultados obtenidos en las reacciones de arilación intramolecular con *N*-(3'-bromo-5'-haloheteroaril)aminidas de piridinio, se

amplió el estudio de dicho proceso a sistemas más complejos, como los representados en la figura 3.2.3, para aumentar su grado de conjugación y así su fluorescencia.

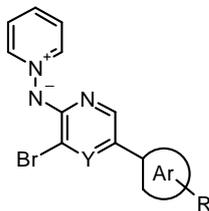
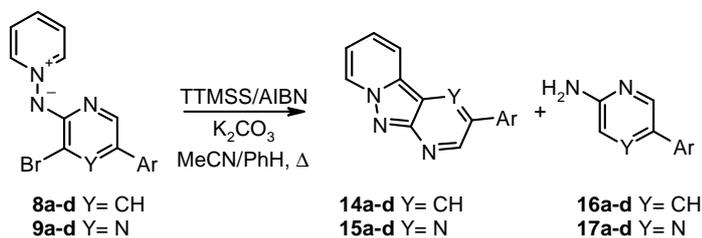


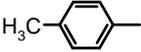
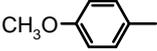
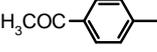
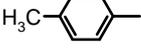
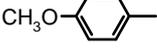
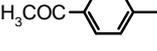
Figura 3.2.3

La aplicación del método de ciclación radicalaria anteriormente descrito para las *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio a las aminidas **8** y **9** con un arilo en posición 5' no proporcionó buenos resultados, obteniéndose mayoritariamente el producto de reducción del enlace N-N. Para minimizar este proceso se decidió modificar las condiciones de reacción: tiempo de adición y concentración de AIBN y TTMSS. Los mejores resultados se obtuvieron mediante adición lenta (16 h) de 0.6 mmol (2 equiv.) de AIBN y TTMSS en 20-40 mL de una mezcla MeCN:benceno (70:30) sobre una suspensión de 0.6 mmol (2 equiv.) de  $K_2CO_3$  y 0.3 mmol (1 equiv.) de la aminida correspondiente **8** ó **9** en 50 mL de MeCN a 80°C (esquema 3.2.3, tabla 3.2.2).



Esquema 3.2.3

Tabla 3.2.2. Reacciones de arilación intramolecular sobre las *N*-(5'-aril-3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **8** y **9**.

Sustrato	Ar	mL MeCN: benceno	Producto de ciclación	Rdto. (%)	Producto de reducción	Rdto. (%)
<b>8a</b> , Y= CH		20	<b>14a</b>	29	<b>16a</b>	44
<b>8b</b> , Y= CH		40	<b>14b</b>	32	<b>16b</b>	63
<b>8c</b> , Y= CH		20	<b>14c</b>	30	<b>16c</b>	50
<b>8d</b> , Y= CH		20	<b>14d</b>	9	<b>16d</b>	79
<b>9a</b> , Y= N		40	<b>15a</b>	34	<b>17a</b>	31
<b>9b</b> , Y= N		40	<b>15b</b>	35	<b>17b</b>	58
<b>9c</b> , Y= N		40	<b>15c</b>	45	<b>17c</b>	17
<b>9d</b> , Y= N		40	<b>15d</b>	32	<b>17d</b>	56

La síntesis de 3-arildipiridopirazoles se consiguió sólo con bajos rendimientos (**14a-d**, tabla 3.2.2). En particular, el producto **14d** se obtuvo con un 9% de rendimiento, ya que prácticamente todo el producto de partida se reduce y deshalogena para proporcionar **16d**. Esto podría explicarse por el efecto desactivante que ejerce el grupo COCH<sub>3</sub> del arilo. Los mejores resultados parecen lograrse con los sustratos activados, de acuerdo con publicaciones previas,<sup>68b</sup> aunque el incremento de los rendimientos de reacción son muy moderados.

Para las 3'-arilpiridopirazolopirazinas (**15a-d**, tabla 3.2.2), los resultados obtenidos fueron ligeramente mejores, efecto que sin embargo podría deberse únicamente a su mayor facilidad de aislamiento. De nuevo los sustituyentes activantes parecen favorecer el proceso.

### 3.2.3. Reacciones de arilación directa con las *N*-(3'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio.

Puesto que los resultados obtenidos mediante reacciones radicalarias fueron muy moderados, se planteó la posibilidad de llevar a cabo una reacción de arilación intramolecular mediada por paladio a partir de las aminidas **5a**, **5c**, **8a-d** y **9a-d** para la obtención de los núcleo triciclos **10a**, **11a**, **14a-d** y **15a-d**. Se tuvieron en cuenta los estudios sobre reacciones de arilación directa realizados por Echavarren<sup>90</sup> y Fagnou,<sup>93,134,135,136</sup> que demuestran, como ya se ha comentado en el apartado 2.4.2 de los antecedentes, que el mecanismo de este tipo de procesos parece incompatible con el de una sustitución electrófila aromática clásica. También se consideró el trabajo de Domínguez y col.<sup>91</sup> sobre reacciones de tipo Heck (véase esquema 2.4.10 de los antecedentes), al tener los productos de partida (**I**, figura 3.2.4), que allí se utilizaban en reacciones de acoplamiento, características estructurales semejantes a las de las *N*-aminidas de piridinio que se pretendía utilizar como materiales de partida (mientras el fragmento que va a funcionar como “aceptor” se encuentra apoyado en un nitrógeno con densidad de carga positiva, el fragmento de haloarilo está sobre una posición rica en electrones, figura 3.2.4). Estos autores demuestran que los sustituyentes electrodonadores en el *N*-arilo proporcionan mejores rendimientos en la reacción de arilación directa, activando ligeramente este fragmento para que funcione como “aceptor”. Del mismo modo, el nitrógeno exocíclico en las *N*-aminidas de piridinio (**II**, figura 3.2.4) ejerce un efecto electrodonador sobre el piridinio sobre el que se va a realizar el acoplamiento.

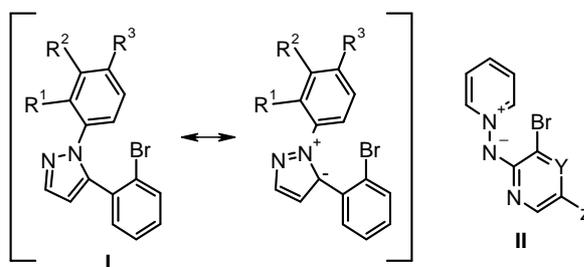
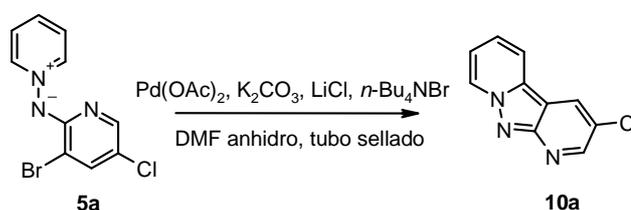


Figura 3.2.4

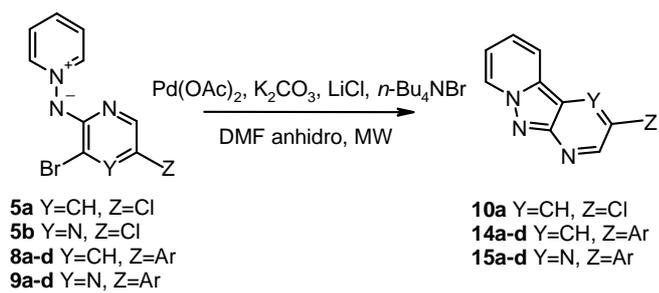
Teniendo en cuenta estos antecedentes, se decidió intentar el proceso de arilación intramolecular sobre la aminida **5a** en las condiciones descritas

en el mismo trabajo de Dominguez.<sup>91</sup> Así 0.5 mmol de **5a** se añadieron a una suspensión de 0.1 mmol de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 2.5 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.75 mmol de LiCl y 0.5 mmol de *n*-Bu<sub>4</sub>NBr en DMF anhidro en tubo sellado a 110°C (esquema 3.2.4). A las 48 horas se aislaron 66 mg (47%) del producto tricíclico **10a** (método A, tabla 3.2.3). Se ensayaron diferentes condiciones, variando el catalizador (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y PdCl<sub>2</sub>), la base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), la sal de amonio (*n*-Bu<sub>4</sub>NCl), y el disolvente (THF y MeCN); sin embargo, no se observaron incrementos en los rendimientos. El papel desempeñado por el LiCl no está muy claro, probablemente minimiza la inhibición del catalizador,<sup>137</sup> sin embargo en su ausencia solo se aísla el producto de reducción de la aminida de partida.



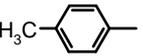
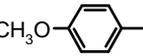
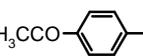
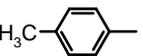
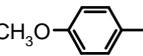
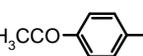
Esquema 3.2.4

Con el fin de optimizar el método y reducir los tiempos de reacción, se planteó la posibilidad de utilizar el calentamiento por microondas. Los primeros intentos en las condiciones descritas y en un microondas focalizado CEM-Discover fueron todos positivos (esquema 3.2.5). Se realizaron diferentes ensayos variando la temperatura y el tiempo de reacción, consiguiéndose un rendimiento del 72% para el compuesto **5a** a una temperatura de 170°C y en un tiempo de 10 minutos (método B, tabla 3.2.3). Se aplicaron entonces estas mismas condiciones a las aminidas **5b**, **8a-d** y **9a-d**, consiguiéndose los productos tricíclicos con rendimientos moderados (esquema 3.2.5, tabla 3.2.3), y en general superiores, a los que se habían observado en condiciones de ciclación radicalaria. Sin embargo, en el caso de la 2'-pirazilaminida **5b** no fue posible aislar el producto de ciclación en ninguna de las condiciones ensayadas.



Esquema 3.2.5

Tabla 3.2.3. Reacciones de arilación sobre las *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **5a,b** y las *N*-(3'-bromo-5'-aril-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **8** y **9**.

Sustrato de partida	Y	Z	Producto	Rdto. (%)	Método
<b>5a</b>	CH	Cl	<b>10a</b>	47	<b>A</b>
				72	<b>B</b>
<b>8a</b>	CH		<b>14a</b>	73	<b>B</b>
<b>8b</b>	CH		<b>14b</b>	40	<b>B</b>
<b>8c</b>	CH		<b>14c</b>	37	<b>B</b>
<b>8d</b>	CH		<b>14d</b>	53	<b>B</b>
<b>5b</b>	N	Cl	<b>11a</b>	--	<b>B</b>
				--	<b>C</b>
<b>9a</b>	N		<b>15a</b>	50	<b>B</b>
				78	<b>C</b>
<b>9b</b>	N		<b>15b</b>	31	<b>B</b>
				41	<b>C</b>
<b>9c</b>	N		<b>15c</b>	27	<b>B</b>
				39	<b>C</b>
<b>9d</b>	N		<b>15d</b>	24	<b>B</b>
				31	<b>C</b>

Método A: **5a** (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv.), LiCl (1.5 equiv.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (1 equiv.), en DMF anhidro en tubo sellado (110°C, 48 h).

Método B: *N*-aminida (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv.), LiCl (1.5 equiv.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (1 equiv.), en DMF anhidro en tubo sellado (MW, 170°C, 10 min).

Método C: *N*-aminida (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv.), LiCl (1.5 equiv.), *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (1 equiv.), en DMF anhidro en tubo sellado (MW, 150°C, 80 min).

Para los 3-arildipiridopirazoles, los rendimientos más bajos se observan en los compuestos **8b** (Y=CH, Z=4-CH<sub>3</sub>Ph), y **8c** (Y=CH, Z=4-OCH<sub>3</sub>Ph) donde los sustituyentes electrodonadores pueden ejercer cierta desestabilización sobre el nitrógeno exocíclico. En el caso de las 3'-arilpiridopirazolopirazinas los resultados obtenidos son contradictorios y en todos los casos moderados. En particular, la aminida **5b** (Y=N, Z=Cl), como

se ha comentado, no proporciona ningún producto de ciclación. Disminuyendo la temperatura a 150°C y aumentando el tiempo de reacción a 80 minutos se consiguió incrementar todos los rendimientos para los compuestos **15** (método C, tabla 3.2.3); sin embargo de nuevo no se aisló el derivado **11a**. Según estudios de Fagnou<sup>93,136</sup> sobre reacciones de arilación directa, el nitrógeno de un anillo de azina puede “envenenar” al catalizador. Este efecto podría ser incrementado por el nitrógeno exocíclico de las aminidas y sus formas mesoméricas sobre el nitrógeno de la azina en los derivados de piridina y pirazina (figura 3.2.5).

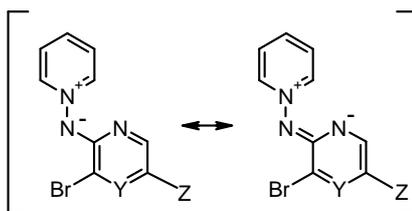
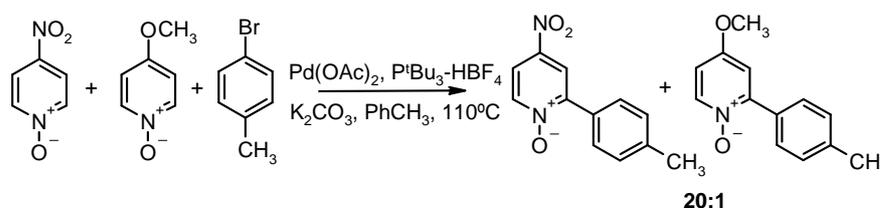


Figura 3.2.5

Además los compuestos de pirazina poseen un nitrógeno adicional y por lo tanto el efecto sobre el catalizador es mayor, lo que puede disminuir el rendimiento en estos tipos de procesos. Para minimizar la inhibición del catalizador, es necesario utilizar un exceso del catalizador de paladio, así como llevar a cabo las reacciones en presencia de LiCl.

Fagnou y col.<sup>93</sup> habían demostrado en su trabajo sobre reacciones de arilación directa en *N*-óxidos de piridina en experimentos competitivos (véase también esquema 2.4.12 de los antecedentes), que los mejores resultados se observaban para sustratos  $\pi$ -deficientes (esquema 3.2.6).

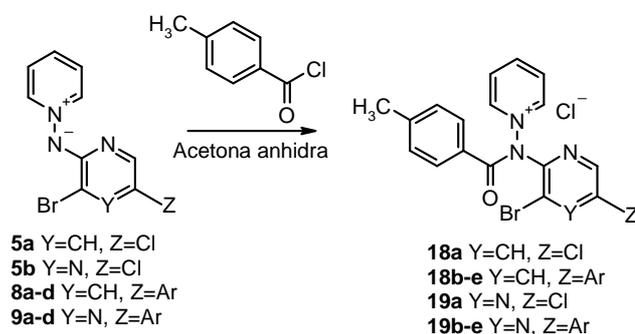


Esquema 3.2.6

En el trabajo de Dominguez y col.<sup>91</sup> también se establecía que la presencia del pirazol funcionando como un grupo electroattractador en *orto* al

haluro (figura 3.2.4) podría favorecer la primera etapa de adición oxidativa del paladio en el ciclo catalítico.

A la vista de estos antecedentes, se pensó en acilar el nitrógeno exocíclico de las aminidas de partida, ya que al reducir el efecto electrodonador sobre ambos anillos, el de piridinio y el de 2-aminoazina, se podría producir un incremento en los rendimientos de la reacción de arilación. La *N*-acilación se llevó a cabo según el método descrito previamente por nuestro grupo de investigación,<sup>108</sup> añadiendo 1.1 equiv. del cloruro de 4-metilbenzoilo a una disolución de la aminida correspondiente en acetona anhidra (esquema 3.2.7), aislándose las sales por simple filtración y con rendimientos excelentes (tabla 3.2.4).

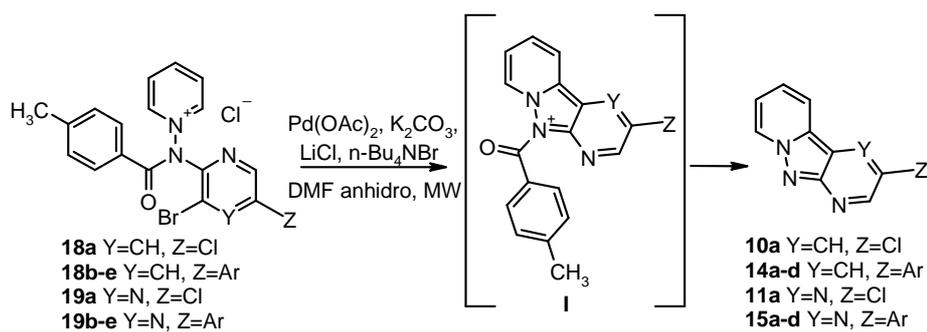


Esquema 3.2.7

Tabla 3.2.4. Reacción de acilación de las aminidas **5a,b**, **8a-d** y **9a-d** con cloruro de 4-metilbenzoilo.

Sustrato de partida	Y	Z	Producto	Rdto. (%)
<b>5a</b>	CH	Cl	<b>18a</b>	95
<b>8a</b>	CH		<b>18b</b>	98
<b>8b</b>	CH	H <sub>3</sub> C- 	<b>18c</b>	98
<b>8c</b>	CH	CH <sub>3</sub> O- 	<b>18d</b>	95
<b>8d</b>	CH	H <sub>3</sub> CCO- 	<b>18e</b>	93
<b>5b</b>	N	Cl	<b>19a</b>	93
<b>9a</b>	N		<b>19b</b>	95
<b>9b</b>	N	H <sub>3</sub> C- 	<b>19c</b>	98
<b>9c</b>	N	CH <sub>3</sub> O- 	<b>19d</b>	98
<b>9d</b>	N	H <sub>3</sub> CCO- 	<b>19e</b>	90

La reacción de arilación directa se realizó en las mismas condiciones descritas, en microondas a 170°C, obteniéndose los productos de ciclación en todos los casos ensayados (método D, tabla 3.2.5). Con este método fue posible aislar también el producto de ciclación de la aminida **5b** (Y=N, Z=Cl), por lo que el mecanismo de reacción podría implicar un intermedio **I** (esquema 3.2.8), que posteriormente se reduce por el enlace *N*-acilo. La sal **19a** resulta particularmente inestable en disolución y rápidamente revierte a la aminida de partida, lo que explica el bajo rendimiento observado, al poder reaccionar sólo la fracción de la sal presente en el proceso.



Esquema 3.2.8

Tabla 3.2.5. Reacción de arilación sobre las N-acilaminidas 18 y 19.

Sustrato de partida	Y	Z	Producto	Rdto. (%)
<b>18a</b>	CH	Cl	<b>10a</b>	81
<b>18b</b>	CH		<b>14a</b>	59
<b>18c</b>	CH		<b>14b</b>	63
<b>18d</b>	CH		<b>14c</b>	70
<b>18e</b>	CH		<b>14d</b>	51
<b>19a</b>	N	Cl	<b>11a</b>	22
<b>19b</b>	N		<b>15a</b>	59
<b>19c</b>	N		<b>15b</b>	74
<b>19d</b>	N		<b>15c</b>	74
<b>19e</b>	N		<b>15d</b>	66

Método D: sal (1 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv.), LiCl (1.5 equiv.), n-Bu<sub>4</sub>NBr (1 equiv.), en DMF anhidro en tubo sellado (MW, 170°C, 10 min).

### 3.2.4. Estudios de fluorescencia de los compuestos tricíclicos.

Los dipiridopirazoles **10a** y **14a-d** y las piridopirazolopirazinas **11a** y **15a-d** emiten una marcada y bien diferenciada fluorescencia a la luz UV, al tener tales cromóforos un elevado grado de conjugación. Con el fin de estudiar sus características fluorescentes, en principio se registraron sus espectros de absorción entre 200 y 1000 nm, en disolución en THF a 25°C, utilizando para estas medidas un espectrofotómetro UV-Vis Perkin-Elmer L35.

Los espectros de absorción de los compuestos **10a** y **14a-d** se muestran en la figura 3.2.6.

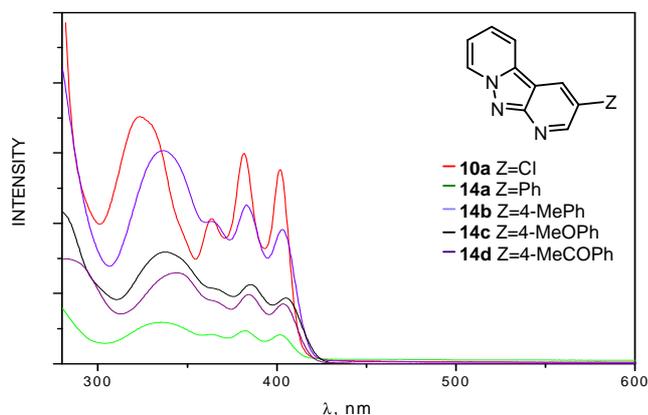


Figura 3.2.6

El espectro del derivado **10a** presenta cuatro picos centrados a aproximadamente 324, 364, 382 y 402 nm. El pico en 364 se convierte en un hombro para los 3-arilderivados **14a-d** a la vez que aparece un ligero desplazamiento de las bandas hacia el rojo que aumenta en el orden **10a**, **14a**, **14b**, **14c**, **14d**. La presencia de un fragmento arílico en el núcleo de dipiridopirazol contribuye a la extensión de la deslocalización electrónica estabilizando el sistema, lo que provoca un desplazamiento en la transición  $\pi^*$ - $\pi$  responsable de tales bandas, a mayores longitudes de onda.

Por otro lado, los espectros de absorción de los compuestos **11a** y **15a-d** se recogen en la figura 3.2.7.

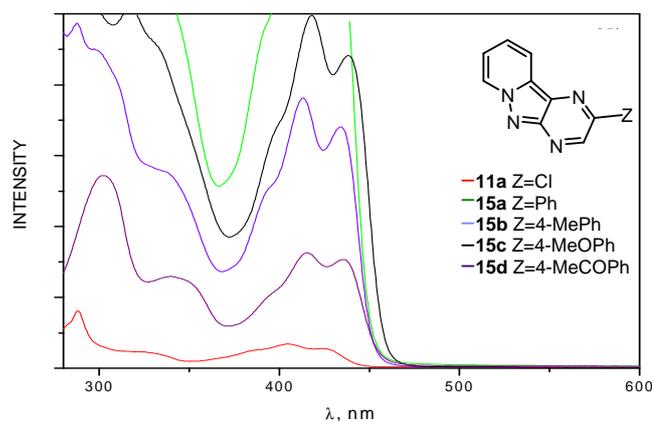


Figura 3.2.7

El perfil de tales curvas es bastante parecido a las que se registraron para los derivados de dipiridopirazol, aunque todos los picos se desplazan hacia longitudes de onda más elevadas, debido al efecto batocrómico del fragmento de pirazilamina que forma parte del sistema conjugado.<sup>138</sup> El espectro del derivado **11a** muestra dos picos en 405 y 424 nm y dos hombros en 321 y 385 nm, que se desplazan hacia el rojo al incrementarse el grado de conjugación de **15a** a **15d**.

Los espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos tricíclicos muestran características similares a las ya observadas en los espectros de absorción, como consecuencia del cambio en la conjugación inducido por la incorporación al anillo de un sustituyente rico en electrones y al pasar de los dipiridopirazoles a los piridopirazolopirazinas. Tales espectros se registraron en un espectrofluorimetro SLM 8100 AMINCO en disoluciones diluidas de los diferentes compuestos en THF a 25°C.

El espectro de emisión de **10a** presenta dos picos situados a 410 y 432 nm y un hombro en 460 nm (figura 3.2.8). Para los otros derivados de la misma serie de dipiridopirazoles se observa un desplazamiento hacia el rojo de tales picos.

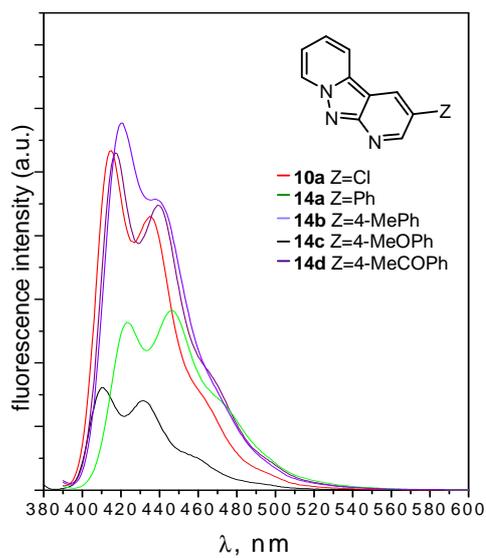


Figura 3.2.8

El perfil de las curvas para los derivados **15a-d** es parecido al de **11a**, observándose en tales casos el mismo desplazamiento hacia el rojo, debido a la presencia de un fragmento rico en electrones (figura 3.2.9).

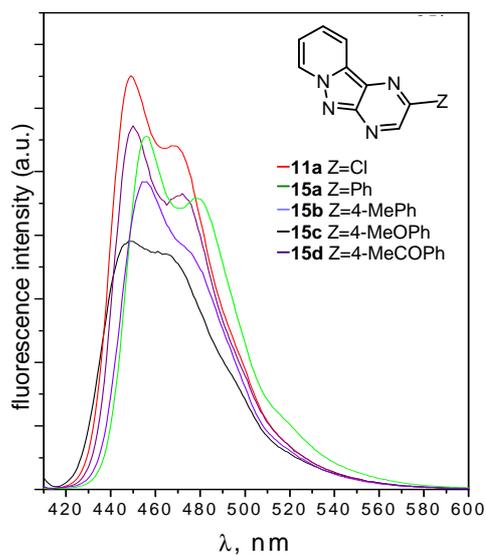


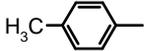
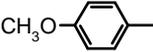
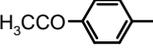
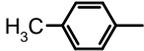
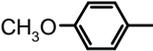
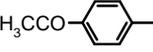
Figura 3.2.9

Utilizando las longitudes de onda de emisión detectadas, se midieron para todos los compuestos los rendimientos cuánticos de fluorescencia ( $\phi_f$ ) y el tiempo de vida ( $\tau$ ), cuyos resultados se recogen en la tabla 3.2.6.

Los valores de  $\phi_f$  varían bastante de un compuesto a otro, del **10a** que fluoresce muy poco ( $\phi_f=0.05$ ) al **15a** donde prácticamente toda la desactivación del estado excitado se debe a fluorescencia ( $\phi_f=0.96$ ). En general, los derivados del tipo piridopirazolopirazina presentan un rendimiento cuántico más elevado que aquellos que contienen dipiridopirazoles. Los perfiles de decaimiento de la intensidad de fluorescencia para todos los compuestos son monoexponenciales, lo que indica que la emisión tiene lugar desde un solo estado singlete en todos los casos.

Los tiempos de vida de las piridopirazolopirazininas son mayores que los observados para los dipiridopirazoles como consecuencia de la existencia de vías de desactivación no radiativas más eficientes en los dipiridopirazoles que en las piridopirazolopirazininas, que están relacionadas con la presencia e influencia del fragmento amino sobre las propiedades espectroscópicas de estos sistemas aromáticos conjugados.<sup>138</sup>

Tabla 3.2.6. Propiedades fotofísicas de los tricíclicos **10a**, **11a**, **14a-d** y **15a-d**.

Compuesto	Y	Z	$\lambda_{exc}$ (nm)	$\lambda_{em}$ (nm)	$\phi_r^a$	$\tau$ ( $10^{-9}$ s)
<b>10a</b>	CH	Cl	373	410	0.05	2.7
<b>14a</b>	CH		383	415	0.38	4.7
<b>14b</b>	CH		386	418	0.29	4.6
<b>14c</b>	CH		386	423	0.39	4.8
<b>14d</b>	CH		386	420	0.63	3.4
<b>11a</b>	N	Cl	404	448	0.38	6.2
<b>15a</b>	N		400	449	0.96	5.3
<b>15b</b>	N		400	450	0.26	5.2
<b>15c</b>	N		400	455	0.83	5.4
<b>15d</b>	N		400	455	0.50	5.1

<sup>a</sup>Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se determinaron en THF a 25°C, utilizando una disolución 0.1 M de quinina en ácido sulfúrico como estándar, y seleccionando las  $\lambda_{exc}$  y  $\lambda_{em}$  como longitudes de onda de excitación y de emisión.

### 3.3. PREPARACIÓN DE BENZONAFTIRIDONAS Y ANÁLOGOS ESPIROCÍCLICOS.

Dentro del proyecto general basado en el estudio de heteroarilaciones radicalicas utilizando TTMSS y AIBN, y una vez llevada a cabo la preparación de pirazolopiridinas, otro de los objetivos planteados fue la aplicación de esta metodología para la obtención de benzonaftiridonas y análogos, como los representados en la figura 3.3.1, debido, como se ha comentado en el apartado 2.2.2 de los antecedentes, al gran interés de este tipo de núcleos en química médica.<sup>32</sup>

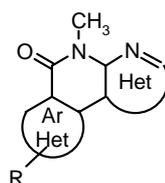
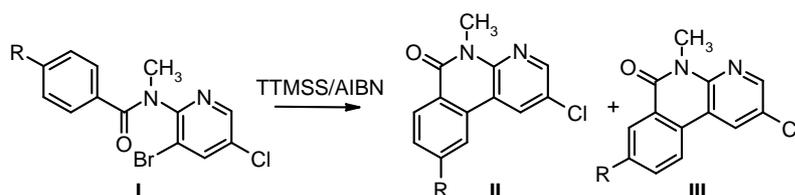


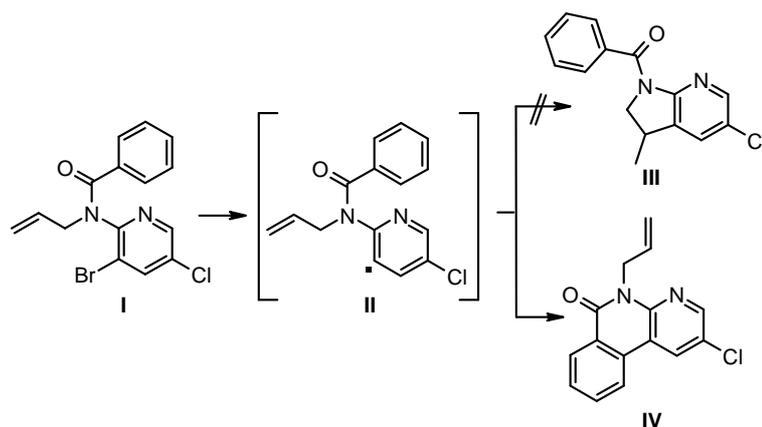
Figura 3.3.1

En nuestro grupo de investigación se había comunicado<sup>49</sup> previamente la preparación de los sistemas de benzo[*c*][1,8]-naftiridin-6-ona **II** y **III**, recogidos en el esquema 3.3.1, a partir del compuesto **I**.



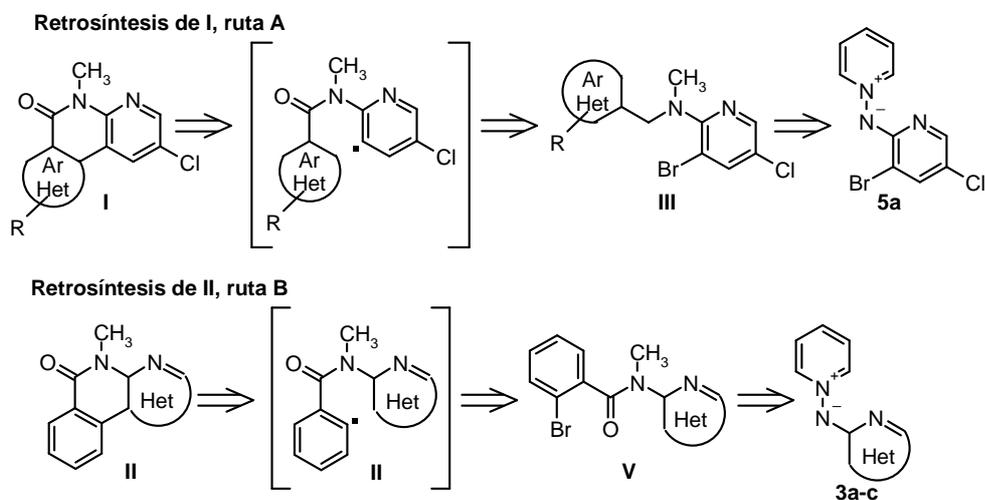
Esquema 3.3.1

Aunque en general las reacciones de ciclación radicalaria muestran preferencia por la obtención de ciclos de cinco eslabones, en un trabajo previo<sup>62</sup> de nuestro grupo ya se había mostrado la preferencia en este tipo de sistemas por la formación de ciclos de seis eslabones. Como se muestra en esquema 3.3.2, el producto **IV** de 6-ciclación resulta ser el mayoritario, prefiriendo el radical **II** dar lugar a una sustitución homolítica aromática.



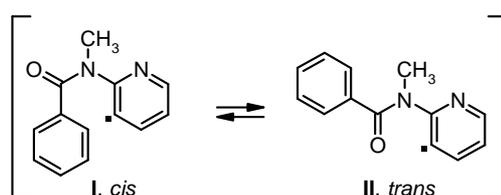
Esquema 3.3.2

Teniendo en cuenta los resultados descritos, se decidió expandir esta metodología para la obtención de sistemas más complejos, mono- y disustituídos en el arilo, sustituidos con fragmentos de tipo heterocíclico y a partir de diferentes tipos de *N*-aminidas. Estos sistemas podrían prepararse siguiendo dos rutas alternativas: bien generando el radical en la piridina constituyente de la aminida (ruta A, esquema 3.3.3), o bien introduciendo en el resto de arilo un bromo susceptible de generar el correspondiente radical (ruta B, esquema 3.3.3).



Esquema 3.3.3

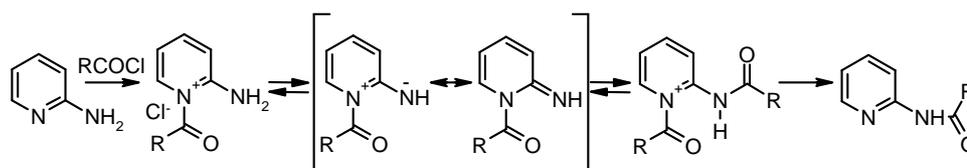
La obtención de las naftiridonas **I** y **II** (esquema 3.3.3) tiene lugar por ciclación radicalica intramolecular de las amidas **III** y **V** respectivamente. Éstas a su vez se sintetizan a partir de la aminida correspondiente por *N*-acilación selectiva del nitrógeno exocíclico, reducción y posterior *N*-metilación. En trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación<sup>57</sup> se había demostrado que la presencia del NH libre puede afectar negativamente a la reacción de arilación radicalaria, favoreciendo la reducción del radical generado. Además, en una *N*-metilamida, el grupo metilo incrementa la rigidez del enlace amida con respecto a un NH libre, favoreciendo la conformación *cis*.<sup>139</sup> Dicha conformación (**I**, esquema 3.3.4) resulta ser la más adecuada para proporcionar la ciclación radicalaria, al encontrarse el radical y el arilo más próximos en el espacio.



Esquema 3.3.4

### 3.3.1. Preparación de las acilaminopiridinas **20** y **21** y de las acilaminoazinas **22**.

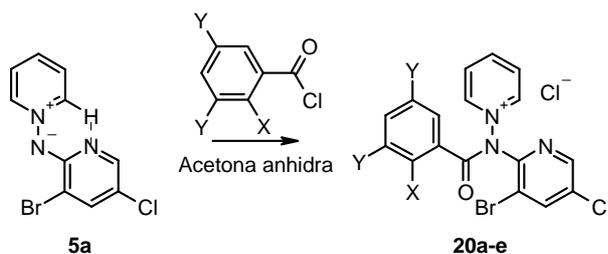
Es un hecho conocido<sup>140</sup> en química heterocíclica que la acilación de los sistemas de *N*-aminida transcurre en primera instancia en el nitrógeno endocíclico, para después de un proceso de equilibrado en condiciones termodinámicas, suministrar finalmente el derivado *N*-acilado en el nitrógeno exocíclico (esquema 3.3.5).



Esquema 3.3.5

En el caso de las *N*-aminidas de piridinio, la presencia del puente de H intramolecular (esquema 3.3.6) y la mayor nucleofilia del nitrógeno exocíclico pueden favorecer el proceso de acilación en este nitrógeno.

Según las condiciones optimizadas por nuestro grupo,<sup>108</sup> las sales **20a-e** fueron obtenidas con excelentes resultados por acilación de la *N*-aminida de piridinio **5a**, utilizando 1.1 equiv de los cloruros de benzoilo diferentemente sustituidos y acetona anhidra como disolvente, a temperatura ambiente (esquema 3.3.6, tabla 3.3.1).



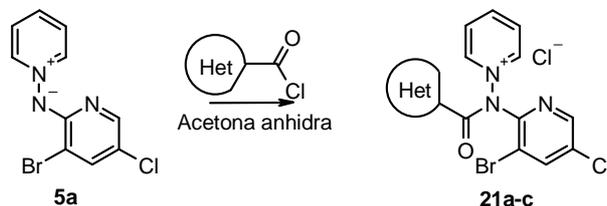
Esquema 3.3.6

Tabla 3.3.1. Reacciones de acilación exocíclica de **5a** con cloruros de benzoilo diferentemente sustituidos.

X	Y	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
Cl	H	24	<b>20a</b>	75
CH <sub>3</sub>	H	24	<b>20b</b>	75
OCH <sub>3</sub>	H	24	<b>20c</b>	75
H	Cl	12	<b>20d</b>	71
H	OCH <sub>3</sub>	12	<b>20e</b>	82

Aunque los resultados son buenos en todos los casos, como era de esperar la presencia de un grupo voluminoso en disposición *orto* al grupo carbonilo ( $X=Cl$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ) incrementa sensiblemente los tiempos de reacción. El efecto dador que ejercen los grupos  $CH_3$  y  $OCH_3$  sobre el carbonilo también puede dificultar en cierta manera el proceso, aunque este problema puede superarse incrementando los tiempos de reacción. Por otro lado, se observan resultados semejantes al introducir en esta posición un cloro ( $X=Cl$ ), aunque aquí el carácter del Cl (efecto  $-I$  y  $+K$ ) también ha de ser tenido en cuenta.

Según el mismo método y utilizando los correspondientes cloruros de heteroarilo se obtuvieron las sales **21a-c** con los rendimientos indicados (esquema 3.3.7, tabla 3.3.2).



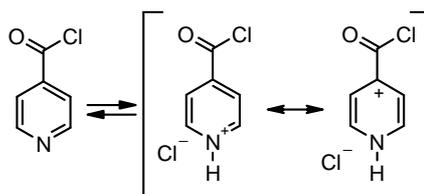
Esquema 3.3.7

Tabla 3.3.2. Reacción de acilación de **5a** con cloruros de heteroarilo.

Heterociclo	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
	2	<b>21a</b>	58
	2	<b>21b</b>	70
	24	<b>22c</b>	98

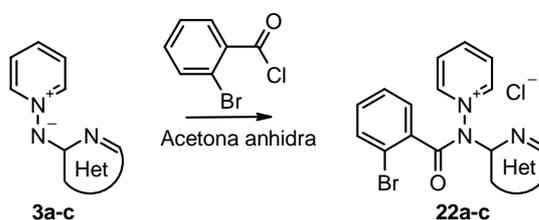
En el caso de sustituyentes  $\pi$ -excedentes tales como tiofeno y furano, su carácter dador disminuye en cierta medida los rendimientos obtenidos.

Para el derivado **21c** (Het=piridina), el producto comercial se presentaba bajo la forma de clorhidrato, por lo que fue necesario utilizar una base, la *N,N*-diisopropiletilamina, para evitar la protonación de la amina de partida. Los mejores resultados, que se muestran en la tabla, se obtuvieron utilizando 4 equiv. de agente acilante y 12 equiv. de base. La reacción en este caso, aunque resulte más favorecida, requiere tiempos de reacción mucho más elevados (24 horas en lugar de 2). El proceso podría explicarse por la serie de equilibrios que aparecen en el esquema 3.3.8, siendo las especies reaccionantes bien la base libre o bien su clorhidrato, que resulta más reactivo teniendo en cuenta sus formas resonantes.



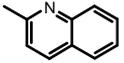
Esquema 3.3.8

Para la segunda aproximación (ruta B, esquema 3.3.3), se sintetizaron las sales **22a-c** de la misma manera, mediante la adición de 1.1 equiv. del cloruro de 2-bromobenzoilo a una disolución de las aminidas correspondientes a temperatura ambiente (esquema 3.3.9, tabla 3.3.3).



Esquema 3.3.9

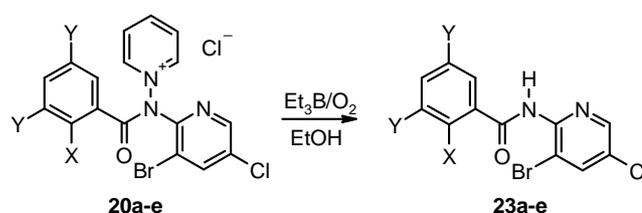
Tabla 3.3.3. Reacción de acilación de las aminidas **3a-c** con el cloruro de 2-bromobenzoilo.

Heterociclo	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
	12	<b>22a</b>	70
	12	<b>22b</b>	58
	12	<b>22c</b>	98

En estos casos, los mejores resultados se obtuvieron para quinoleína, el heterociclo menos deficitario, mientras que el efecto electrorretirador que ejerce la pirazina sobre la nucleofilia del nitrógeno exocíclico parece dificultar el proceso.

### 3.3.2. Reducción de las sales 20, 21 y 22.

En nuestro grupo, se han ensayado diversos agentes reductores para lograr la rotura del enlace N-N. En el caso de las sales **20a-c** (esquema 3.3.10), el sistema metal/ácido Zn/AcOH<sup>121</sup> no parecía resultar adecuado ya que el sustrato de partida posee un bromo que podría sufrir hidrogenolisis en las condiciones de reacción. El empleo del sistema de hidrogenación catalítica utilizando ácido fórmico/trietilamina en presencia de un catalizador de platino soportado sobre carbón, no proporcionó los compuestos deseados al producirse preferentemente la rotura del enlace N-CO. Finalmente, la reducción, llevada a cabo en presencia de Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub><sup>57</sup> en etanol, dio como resultado los productos deseados **23a-e** con rendimientos moderados (esquema 3.3.10, tabla 3.3.4). Como se ha comentado en los antecedentes, el proceso probablemente involucra la generación *in situ* de etoxidietilborano,<sup>9</sup> aunque un proceso radicalario no está del todo descartado.



Esquema 3.3.10

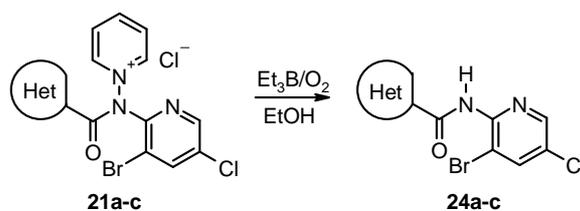
Tabla 3.3.4. Reacción de reducción de las sales **20a-e**.

Sustrato partida	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
<b>20a</b> , X=Cl, Y=H	72	<b>23a</b>	48
<b>20b</b> , X=CH <sub>3</sub> , Y=H	72	<b>23b</b>	42
<b>20c</b> , X=OCH <sub>3</sub> , Y=H	48	<b>23c</b>	60
<b>20d</b> , X=H, Y=Cl	72	<b>23d</b>	45
<b>20e</b> , X=H, Y=OCH <sub>3</sub>	48	<b>23e</b>	50

Los mejores resultados, con menores tiempos de reacción, se obtienen para los derivados **20c,e**, lo que sugiere que en cierta medida un tiempo de reacción más largo (que se mide por la desaparición de la sal de partida por TLC) podría favorecer la descomposición del producto que se va

formando en el proceso o bien de la sal de partida, que resulta bastante inestable en disolución.

La reducción de las sales **21a-c** también se llevó a cabo en presencia de  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  en etanol a temperatura ambiente,<sup>57</sup> obteniéndose las correspondientes amidas con rendimientos comprendido entre el 33-55% (esquema 3.3.11, tabla 3.3.5).

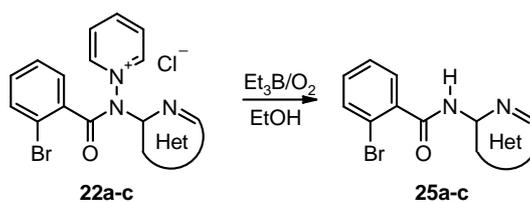


Esquema 3.3.11

Tabla 3.3.5. Reacción de reducción de las sales **21a-c**.

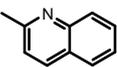
Heterociclo	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
	72	<b>24a</b>	38
	72	<b>24b</b>	55
	48	<b>24c</b>	33

Para las sales **22a-c**, de nuevo la reducción se realizó utilizando el sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  en etanol,<sup>57</sup> aislándose las correspondientes amidas con los rendimientos indicados en la tabla 3.3.6 (esquema 3.3.12).



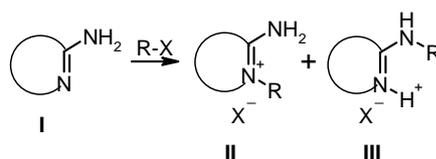
Esquema 3.3.12

Tabla 3.3.6. Reacción de reducción de las sales 22a-c.

Heterociclo	Tiempo (h)	Producto	Rdto. (%)
	72	<b>25a</b>	70
	48	<b>25b</b>	58
	48	<b>25c</b>	38

### 3.3.3. Metilación de las amidas 23, 24 y 25.

Generalmente, la alquilación de una aminida (**I**, esquema 3.3.13) tiene lugar regioselectivamente en el nitrógeno endocíclico, o bien proporciona una mezcla de los derivados de *endo*- y *exo*-sustitución (**II** y **III** respectivamente).<sup>110</sup>

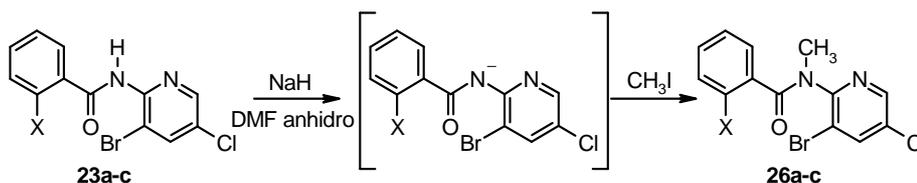


Esquema 3.3.13

Sin embargo, si se incrementa la nucleofilia del nitrógeno exocíclico deprotonando la amina, la *exo*-sustitución puede resultar favorecida.<sup>110</sup>

Los compuestos **26d,e** y **27a,b** se sintetizaron mediante *N*-metilación con yoduro de metilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a temperatura ambiente (método A) con los rendimientos indicados (esquema 3.3.14, tabla 3.3.7).



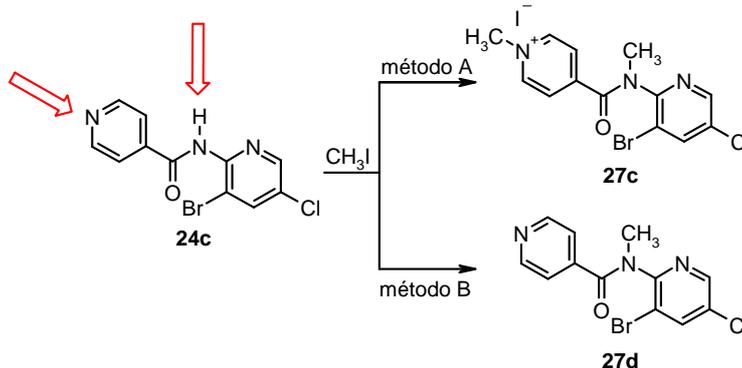


Esquema 3.3.15

Tabla 3.3.8. Reacción de metilación de las amidas **23a-c** (método B).

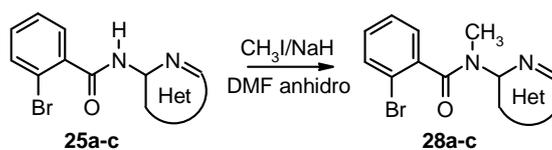
Sustrato partida	Producto	Rdto. (%)
<b>23a</b> , X=Cl	<b>26a</b>	71
<b>23b</b> , X=CH <sub>3</sub>	<b>26b</b>	42
<b>23c</b> , Y=OCH <sub>3</sub>	<b>26c</b>	91

En el caso de la *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-isonicotinamida **24c**, la metilación con yoduro de metilo en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (método A) únicamente proporcionó el producto de doble metilación en los nitrógenos de la amida y de la piridina del resto isonicotínico (**27c**, esquema 3.3.16). Al utilizarse el método B y de acuerdo con el incremento de la nucleofilia del nitrógeno exocíclico, fue posible aislar el producto de mono-*N*-metilación con un 41% de rendimiento (**27d**, esquema 3.3.16).



Esquema 3.3.16

A la vista de los resultados obtenidos, para las amidas **25a-c**, únicamente se ensayó el método B, obteniéndose los productos correspondientes con los rendimientos indicados (esquema 3.3.17, tabla 3.3.9).



Esquema 3.3.17

Tabla 3.3.9. Reacción de metilación de las amidas **25a-c**.

Heterociclo	Producto	Rdto. (%)
	<b>28a</b>	67
	<b>28b</b>	67
	<b>28c</b>	73

### 3.3.4. Preparación de benzonaftridonas y análogos espirocíclicos.

En primer lugar el trabajo se centró en el estudio de los sistemas representados en la figura 3.3.2.

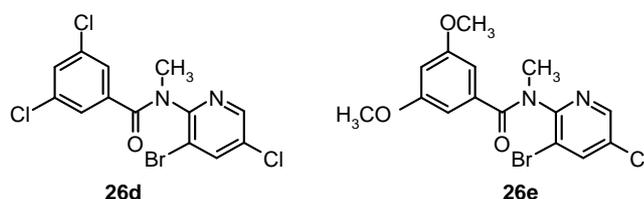
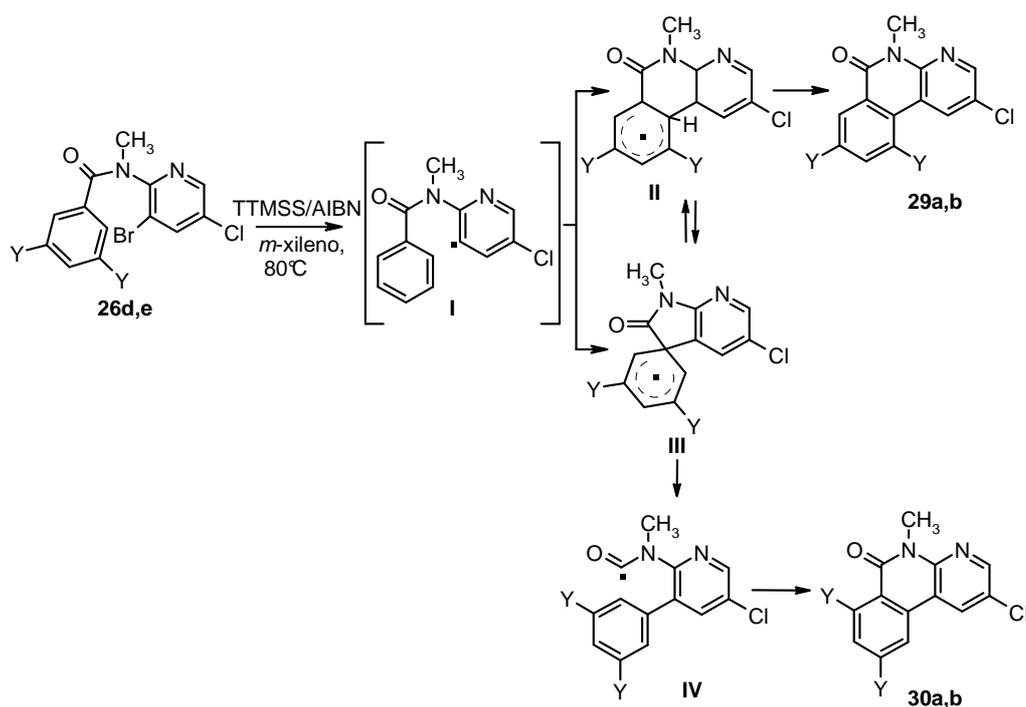


Figura 3.3.2

Teniendo en cuenta el método descrito por nuestro grupo de investigación para reacciones radicálicas sobre este tipo de sistemas,<sup>49</sup> los primeros ensayos se llevaron a cabo adicionando 1 mmol de AIBN y 1 mmol de TTMSS en 10 mL de *m*-xileno durante 13 h sobre 0.5 mmol del derivado **26d** ó **26e** en 2 mL del mismo disolvente, con agitación a 80°C. Como resultado se obtuvo una mezcla de los productos de ciclación **29** y **30** representados en el esquema 3.3.18 (tabla 3.3.10).



Esquema 3.3.18

Tabla 3.3.10. Reacción de arilación radicalica intramolecular de 26d,e.

Sustrato partida	Rdto. (%)	29:30 (ratio)
26d, Y=Cl	60	1.0:1.0
26e, Y=OCH <sub>3</sub>	98	1.0:2.3

Como se detalla en la tabla 3.3.10, los productos **29** y **30** se obtienen con buenos rendimientos. En el caso del dicloro derivado **26d**, no fue posible separar la mezcla de isomerós obtenidos y se calculó la proporción mediante análisis de HPLC-MS. Para el dimetoxi derivado **26e**, el producto **30b**, que deriva de 5-ciclación y posterior apertura del sistema a través del radical intermedio **IV**, se consigue con mayor rendimiento.

Basándonos en los estudios realizados por Curran<sup>36</sup> y Ganguly,<sup>45a</sup> el mecanismo propuesto involucraría la formación del radical **I**, el cual puede sufrir una 6-*exo/endo*-trig-ciclación para dar el radical **II**, o bien, una 5-*exo/endo*-trig-ciclación (*ipso*-sustitución) originando el radical **III**. Además, los radicales intermedios **II** y **III** podrían encontrarse en equilibrio, a través de un desplazamiento 1,2.

La oxidación del radical **II** podría proporcionar las 5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas 8,10-disustituidas **29**, cuyos sustituyentes Y están situados en las posiciones *meta* con respecto al grupo carbonilo.

Por otro lado, la  $\beta$ -fragmentación del radical espirocíclico **III** a través de una 1,4-migración de arilo podría proporcionar el radical amidoilo **IV**, de cuya ciclación se obtendrían las 5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas 7,9-disustituidas **30**. Este tipo de 1,4-migración de arilo ha sido descrita previamente por Ganguly<sup>45a</sup> y Chuang.<sup>142</sup> De igual manera, Studer y col.<sup>143</sup> han llevado a cabo un minucioso estudio de migraciones de radicales arilo en sustratos alternativos.

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos **29b** y **30b** son relativamente sencillos. La determinación de los isómeros se ha llevado a cabo en todos los casos analizando los datos obtenidos de los experimentos NOE.

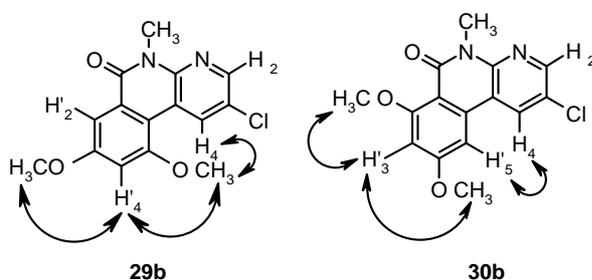


Figura 3.3.3

Así, por ejemplo, para el compuesto **29b** (figura 3.3.3), los experimentos NOE revelan que por saturación de la señal a 9.25 ppm (correspondiente a H<sub>4</sub>) las señales a 8.35 ppm (H<sub>2</sub>) y a 4.02 ppm (5-OCH<sub>3</sub>) muestran NOE (figura 3.3.4).

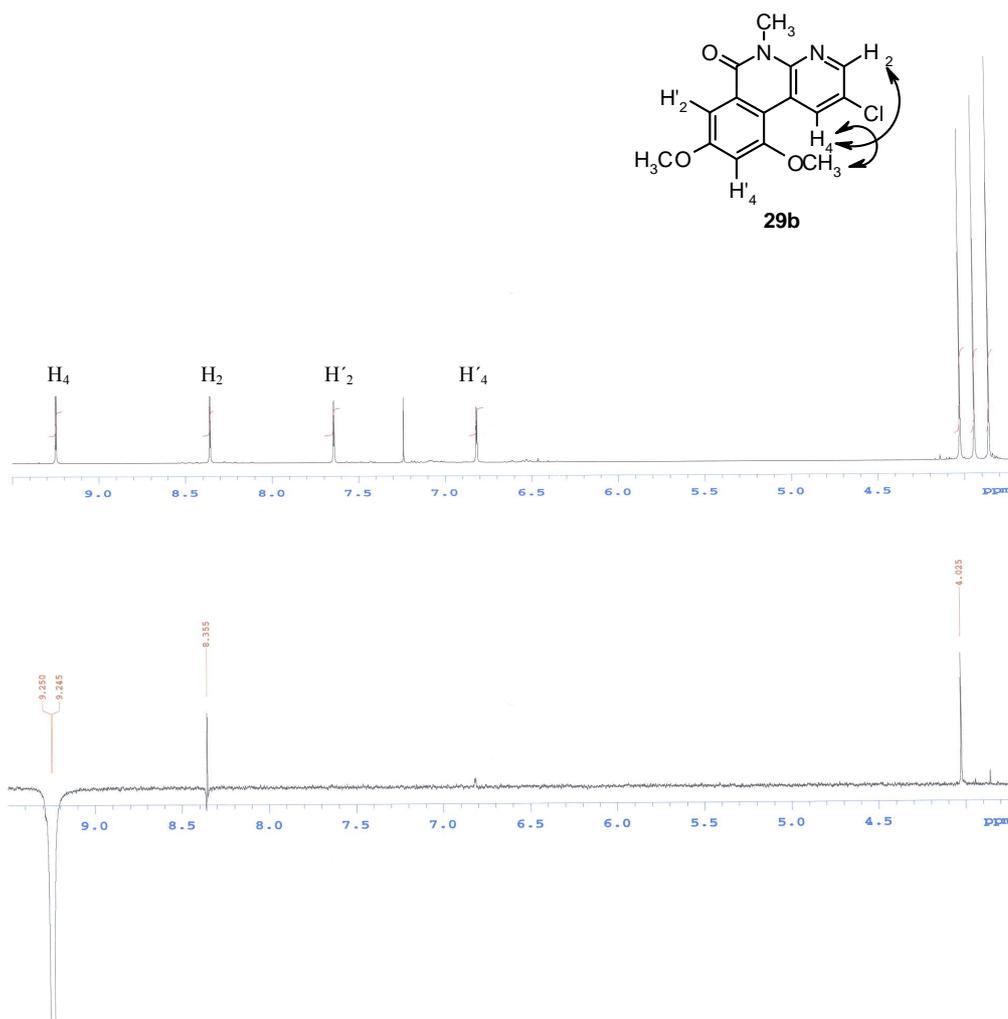


Figura 3.3.4

Mientras que para el compuesto **30b** (figura 3.3.3), los experimentos NOE han puesto de manifiesto que por saturación de la señal a 8.28 ppm (correspondiente a H<sub>4</sub>) las señales a 8.44 ppm (H<sub>2</sub>) y a 7.06 ppm (H'<sub>5</sub>) muestran NOE (figura 3.3.5).

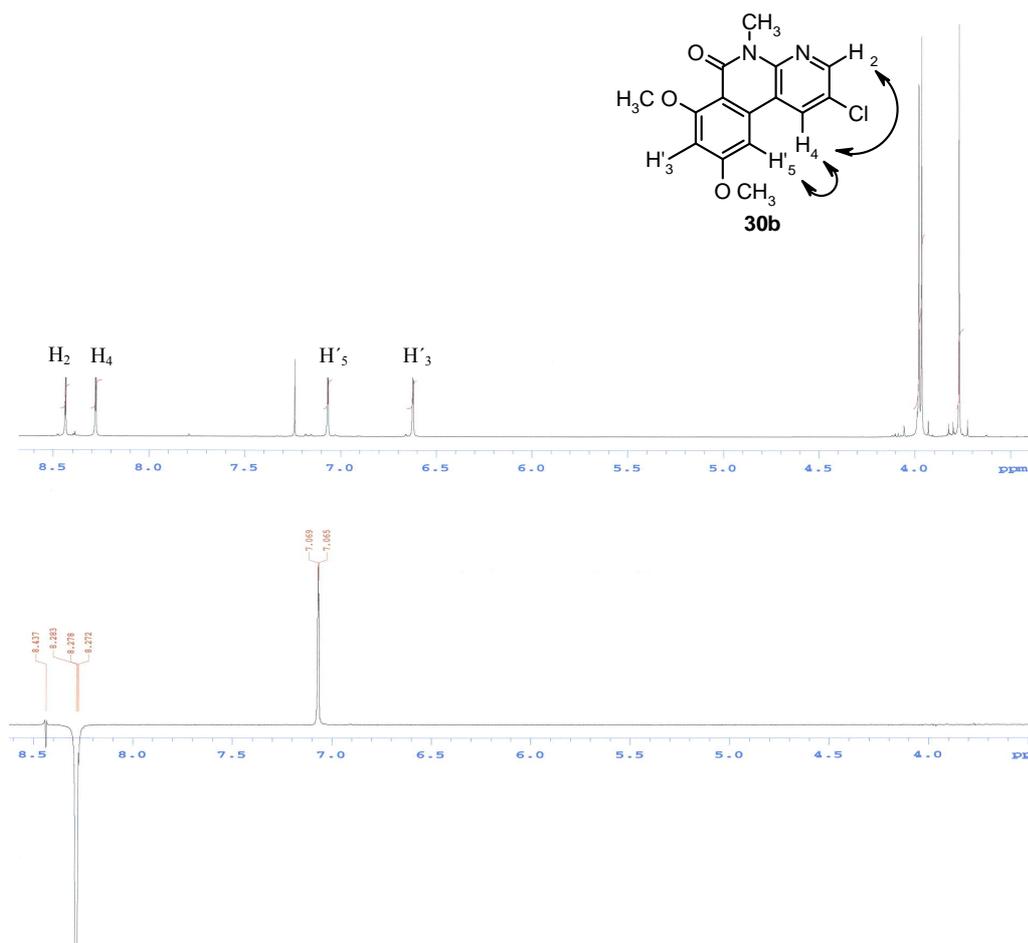
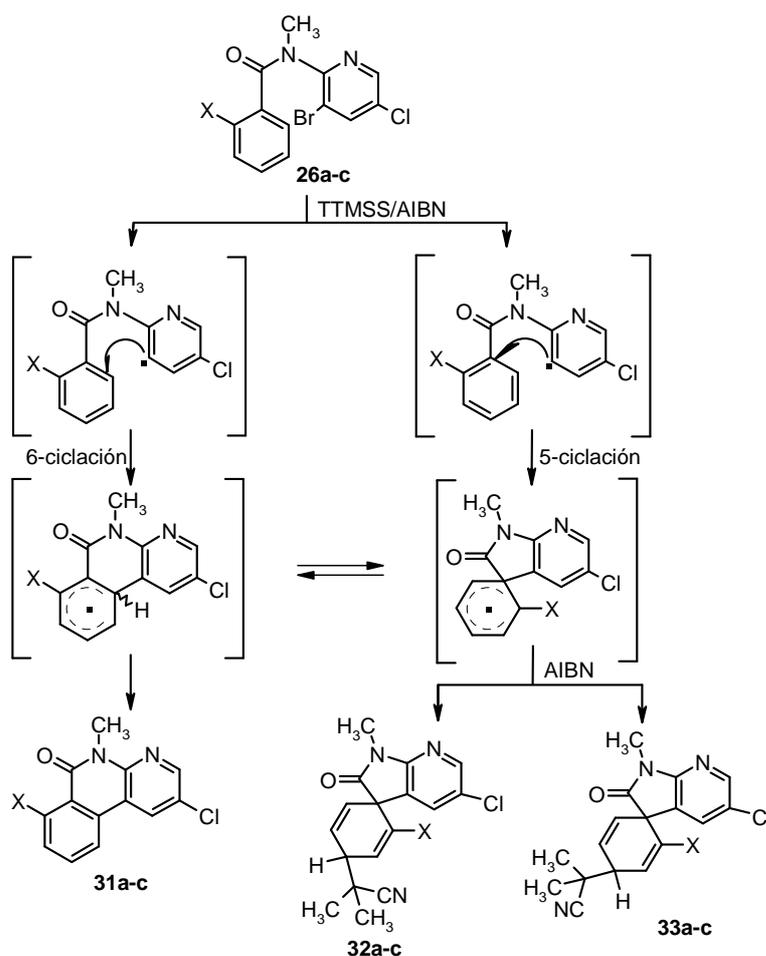


Figura 3.3.5

Cuando se llevó a cabo la ciclación radicalica sobre los productos **26a-c** que tienen un sustituyente en la posición 2 del arilo, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos (esquema 3.3.19).



Esquema 3.3.19

De la mezcla se identificó el producto de 6-ciclación, que solo en el caso del 2-metilderivado (**31b**, X=Me) resultó ser el mayoritario. Los otros dos compuestos aislados, isómeros entre ellos, mostraban en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón la pérdida de aromaticidad del anillo arílico y presencia de un fragmento de isobutironitrilo, que podría proceder del iniciador radicalico utilizado en la reacción (**32** y **33**, esquema 3.3.19). Tales productos podrían provenir de un proceso de 5-ciclación seguido posiblemente de una adición del radical espirocíclico sobre una molécula de AIBN (esquema 3.3.19). Los rendimientos correspondientes se recogen en la tabla 3.3.11.

Tabla 3.3.11. Reacción de arilación radicalica intramolecular de las amidas **26a-c**.

Sustrato de partida	Rdto. (%)	31 (proporción)	32 (proporción)	33 (proporción)
<b>26a</b> , X=Cl	51	3.5	4.0	1.0
<b>26b</b> , X=CH <sub>3</sub>	89	6.6	1.0	--
<b>26c</b> , X=OCH <sub>3</sub>	78	3.0	7.0	1.0

Estudios de resonancia magnética nuclear permitieron, en el caso de los 2-Cl y 2-OCH<sub>3</sub> derivados, la identificación de los dos posibles isómeros *exo* y *endo* (**32a,c** y **33a,c**, tabla 3.3.11).

La elucidación estructural de estos derivados se realizó mediante estudios de RMN y de cristalografía de rayos X, con la colaboración del Dr. Mijail Galajov del CERM y de la Dra. Marta González Mosquera del Dpto. de Química Inorgánica y Difracción de Rayos X, de la Universidad de Alcalá.

Así, por ejemplo, para el compuesto **32c** (X=OCH<sub>3</sub>, figura 3.3.6), los experimentos NOE bidimensionales, revelan un efecto NOE entre el protón H'<sub>4</sub> (a 5.07 ppm) y los protones H'<sub>3</sub> (a 3.28 ppm) y los del metilo del grupo metoxi, pero no hay NOE con el protón H<sub>4</sub> (a 7.52 ppm). A la vista de estos datos, se puede concluir que se trata del isómero *endo*.

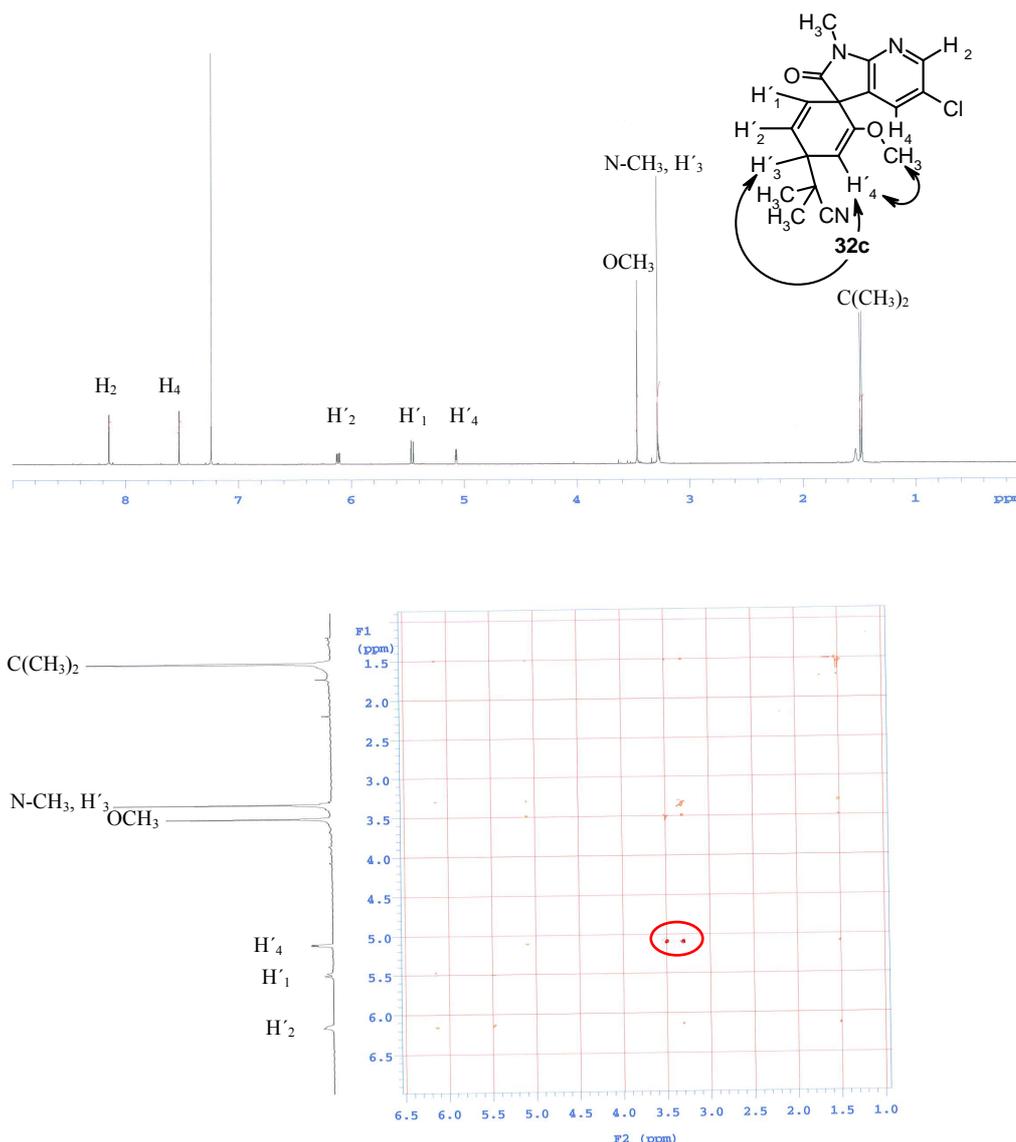


Figura 3.3.6

Para el compuesto **33c**, los experimentos NOE ponen de manifiesto que por saturación de la señal a 3.40 ppm (correspondiente a H<sub>3</sub>) la señal a 7.25 ppm (H<sub>4</sub>) muestra NOE (figura 3.3.7), lo que permite concluir que se trata del isomero *exo*.

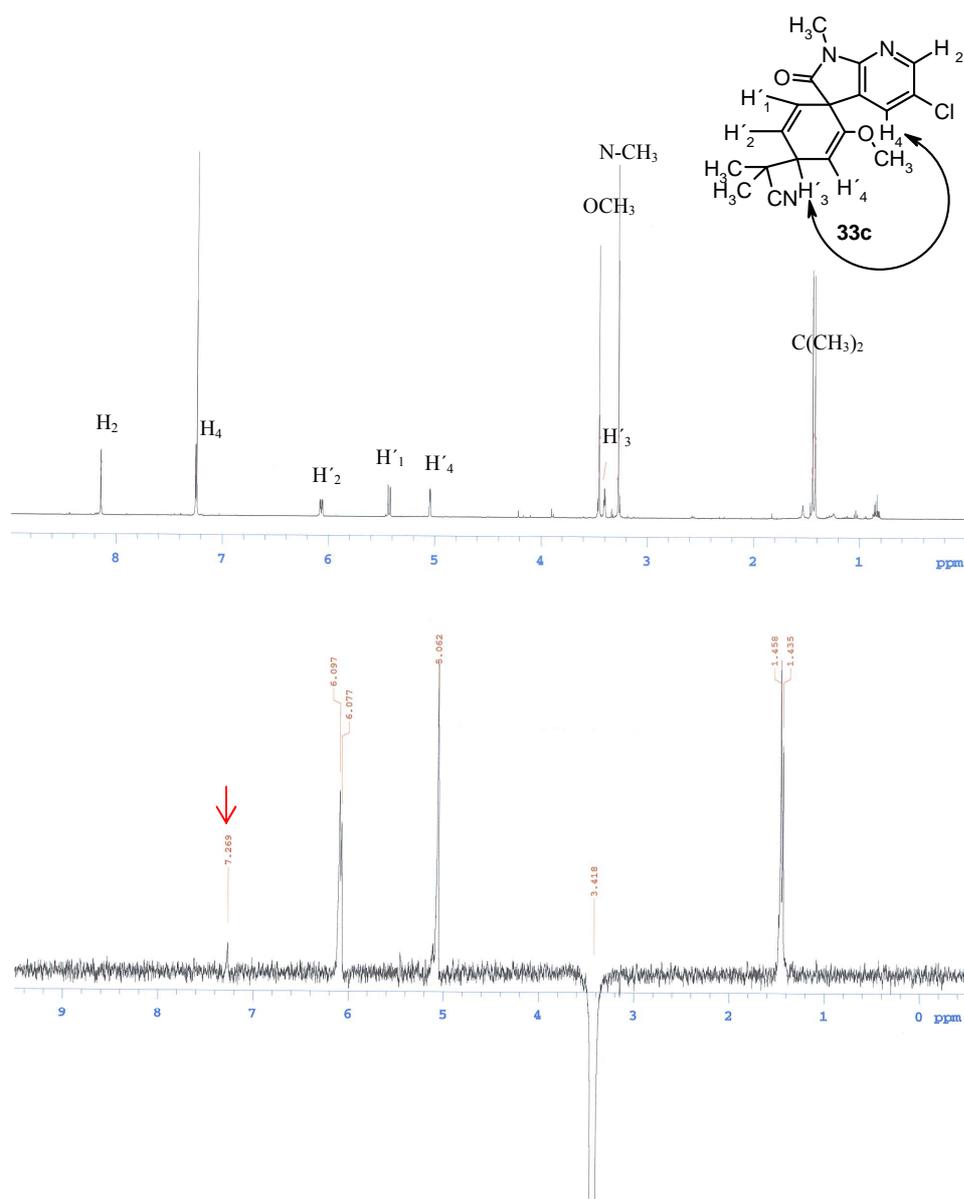


Figura 3.3.7

En la figura 3.3.8 y en la tabla 3.3.12 aparecen, respectivamente, la estructura cristalina y los datos cristalográficos del compuesto **32c**, mientras que la tabla 3.3.13 recoge sus parámetros estructurales.

Tabla 3.3.12. Datos cristalográficos del compuesto 3

Formula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
M	343.80
Simetría	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Volumen (Å <sup>3</sup> )	864.6 (4)
a (Å)	8.7192 (18)
α (°)	94.83 (2)
b (Å)	9.264 (3)
β (°)	104.736 (19)
c (Å)	11.602 (3)
γ (°)	104.910 (17)
Z	2
Dcalc. (mg·m <sup>-3</sup> )	1.321
F (000)	360
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.236
Reflexiones únicas	3925
R1	0.0891
wR2	0.2123
GOF	1.082

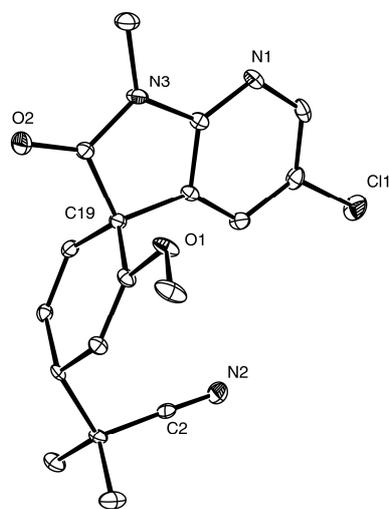
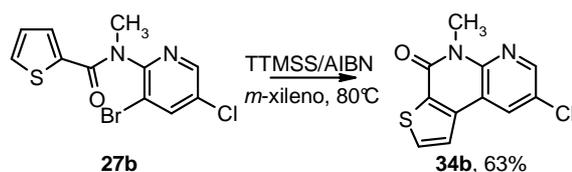


Figura 3.3.8

Tabla 3.3.13. Distancias (Å) y ángulos (°) del compuesto 32c.

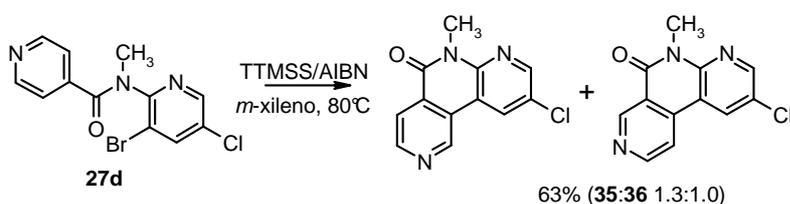
Cl(1)-C(16)	1.767(4)	C(1)-C(5)	1.592(5)
O(1)-C(8)	1.370(4)	C(5)-C(6)	1.508(5)
O(1)-C(10)	1.438(4)	C(5)-C(9)	1.510(5)
O(2)-C(18)	1.219(4)	C(6)-C(7)	1.330(5)
N(1)-C(13)	1.319(5)	C(7)-C(19)	1.519(5)
N(1)-C(17)	1.357(5)	C(8)-C(9)	1.341(5)
N(2)-C(2)	1.142(5)	C(8)-C(19)	1.532(5)
N(3)-C(18)	1.367(5)	C(13)-C(14)	1.413(5)
N(3)-C(13)	1.413(4)	C(14)-C(15)	1.373(5)
N(3)-C(11)	1.469(5)	C(14)-C(19)	1.538(5)
C(1)-C(2)	1.487(5)	C(15)-C(16)	1.405(5)
C(1)-C(3)	1.549(5)	C(16)-C(17)	1.383(6)
C(1)-C(4)	1.550(5)	C(18)-C(19)	1.572(5)
C(8)-O(1)-C(10)	117.3(3)	N(1)-C(13)-N(3)	122.9(3)
C(13)-N(1)-C(17)	114.3(3)	N(1)-C(13)-C(14)	127.2(3)
C(18)-N(3)-C(13)	111.4(3)	N(3)-C(13)-C(14)	109.9(3)
C(18)-N(3)-C(11)	123.5(3)	C(15)-C(14)-C(13)	118.0(3)
C(13)-N(3)-C(11)	125.1(3)	C(15)-C(14)-C(19)	133.2(3)
C(2)-C(1)-C(3)	108.6(3)	C(13)-C(14)-C(19)	108.8(3)
C(2)-C(1)-C(4)	108.6(3)	C(14)-C(15)-C(16)	115.9(3)
C(3)-C(1)-C(4)	108.8(3)	C(17)-C(16)-C(15)	121.7(3)
C(2)-C(1)-C(5)	109.0(3)	C(17)-C(16)-Cl(1)	119.0(3)
C(3)-C(1)-C(5)	111.1(3)	C(15)-C(16)-Cl(1)	119.3(3)
C(4)-C(1)-C(5)	110.7(3)	N(1)-C(17)-C(16)	122.9(3)
N(2)-C(2)-C(1)	178.2(4)	O(2)-C(18)-N(3)	125.4(3)
C(6)-C(5)-C(9)	111.4(3)	O(2)-C(18)-C(19)	125.7(3)
C(6)-C(5)-C(1)	111.8(3)	N(3)-C(18)-C(19)	108.9(3)
C(9)-C(5)-C(1)	112.4(3)	C(7)-C(19)-C(8)	111.2(3)
C(7)-C(6)-C(5)	124.9(3)	C(7)-C(19)-C(14)	113.9(3)
C(6)-C(7)-C(19)	123.8(3)	C(8)-C(19)-C(14)	112.8(3)
C(9)-C(8)-O(1)	126.7(3)	C(7)-C(19)-C(18)	111.4(3)
C(9)-C(8)-C(19)	123.7(3)	C(8)-C(19)-C(18)	106.3(3)
O(1)-C(8)-C(19)	109.6(3)	C(14)-C(19)-C(18)	100.6(3)
C(8)-C(9)-C(5)	124.1(3)		

La reacción de ciclación radicalaria sobre los productos con sustituyentes heterocíclicos **27a,b** proporcionó el compuesto deseado **34** solo en el caso del tiofenilderivado, ya que el furanilderivado **27a** sufre posiblemente un proceso de descomposición (esquema 3.3.20)



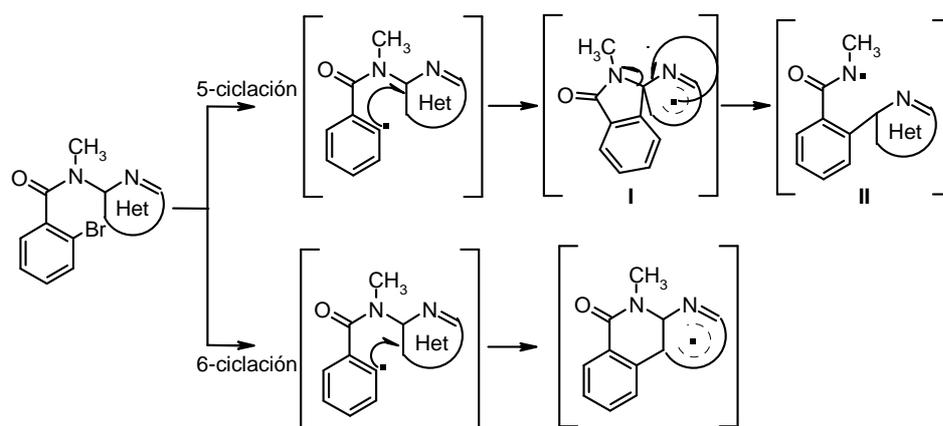
Esquema 3.3.20

La *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-*N*-metilisonicotinamida **27d** proporcionó por ciclación radicalica dos isómeros **35** y **36** (esquema 3.3.21), que se explican teniendo en cuenta el mecanismo indicado en el esquema 3.3.18.



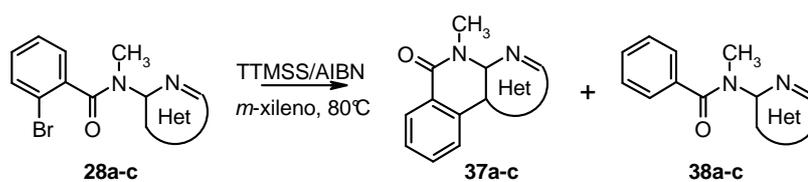
Esquema 3.3.21

A la vista de los resultados obtenidos y con el objeto de evitar esta serie de procesos complejos, se decidió acceder a los derivados de naftiridonas utilizando la segunda aproximación (ruta B, esquema 3.3.3). Para este tipo de sistemas, la 6-ciclación parece la más probable, ya que, aunque ciclaciones que evolucionan con salida de un amidoil radical (tipo II, esquema 3.3.22) son conocidas,<sup>144</sup> resultan raras en este tipo de compuestos.



Esquema 3.3.22

En el esquema 3.3.23 y en la tabla 3.3.14 aparecen recogidos los resultados obtenidos al aplicar la metodología general de ciclación radicalaria a los derivados **28a-c**. Los rendimientos son excelentes, aislándose en todos los casos una pequeña proporción del derivado desbromado **38**.



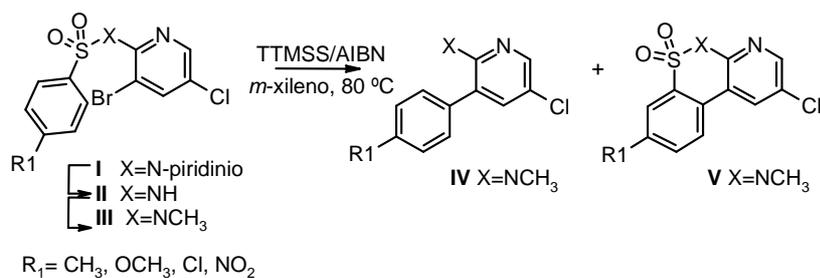
Esquema 3.3.23

Tabla 3.14. Reacción de arilación radicalaria intramolecular de las amidas **28a-c**.

Het	37, Rdto. (%)
	54
	62
	42

### 3.4. PREPARACIÓN DE 3-ARIL-2-AMINOPIRIDINAS POR CICLACIÓN RADICALARIA DE CARBAMATOS.

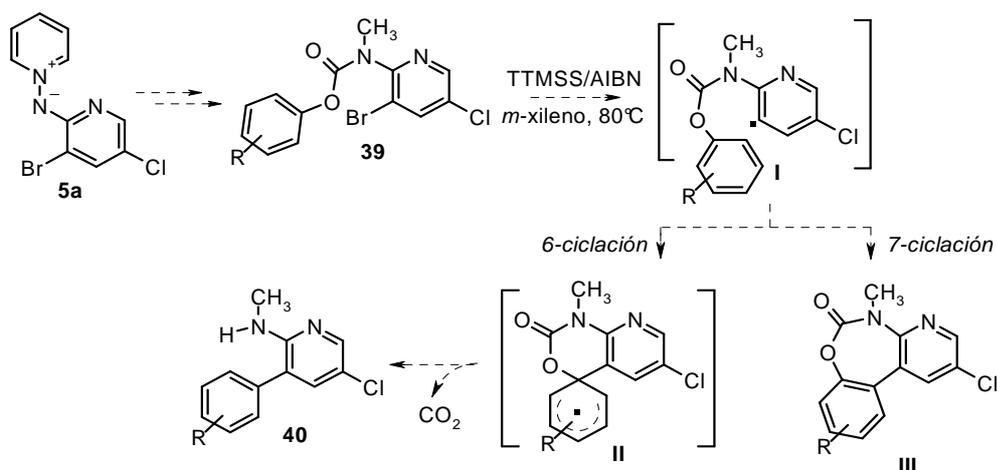
Como se ha comentado en el apartado 2.2.3 de los antecedentes, nuestro grupo de investigación había descrito<sup>57</sup> la preparación de heterobiarilos (**III**, esquema 3.4.1) vía *ipso*-sustitución de las piridin-2-ilbenzenosulfonamidas.



Esquema 3.4.1

En este tipo de reacciones, como han demostrado también Motherwell<sup>56</sup> y Togo,<sup>145</sup> el producto de adición directa **V** compite con el de *ipso*-sustitución **IV**, influyendo en los resultados la presencia y la posición de los sustituyentes en el anillo aceptor del radical, así como la naturaleza del *linker* X.

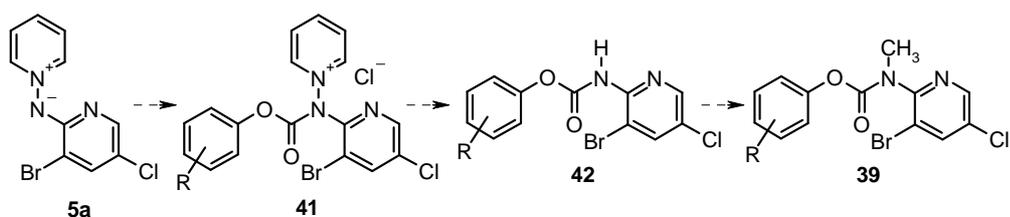
Teniendo en cuenta el trabajo de Ganguly<sup>58</sup> sobre reacciones radicalicas intramoleculares a partir de carbamatos (véase esquema 2.2.24 de los antecedentes) y dentro de un proyecto dedicado a la síntesis de biarilos por vía radicalaria, se planteó la preparación de 3-aril-2-aminopiridinas **40** desde los piridin-2-ilcarbamatos de arilo **39**, según la aproximación que se encuentra recogida en el esquema 3.4.2.



Esquema 3.4.2

El mecanismo propuesto implicaría la formación del radical **I**, el cual podría sufrir un proceso de 7-ciclación y posterior rearomatización proporcionando el compuesto **III**, o más probablemente podría dar una 6-ciclación y, por posterior pérdida de  $\text{CO}_2$ , proporcionar la 3-aryl-2-aminopiridina **40**. Esta aproximación podría permitir la obtención de los heterobiarilos **40** como producto único, ya que el otro producto de reacción, el de 7-ciclación, debería competir muy escasamente con el de 6-ciclación.

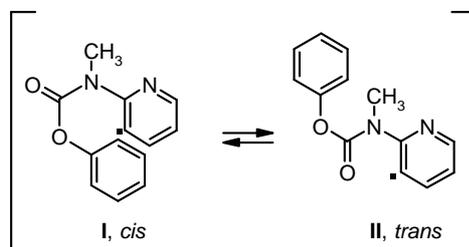
Los productos de partida de la reacción radicalaria podrían ser fácilmente obtenidos en tres pasos: acilación de la aminida **5a** con el correspondiente clorocarbonato de arilo, reducción del enlace N-N, y posterior *N*-metilación del carbamato obtenido (esquema 3.4.3).



Esquema 3.4.3

Como se ha indicado en el apartado de la síntesis de las benzonaftiridonas, la sustitución del NH libre de la amida, que se puede

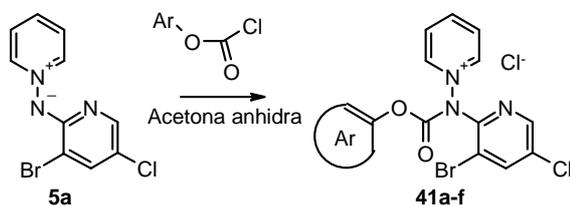
conseguir por simple *N*-metilación, resulta esencial para que el equilibrio entre las conformaciones *cis* y *trans* del enlace amida del carbamato (respectivamente **I** y **II**, esquema 3.4.4) se desplace hasta la conformación *cis*, que es la más adecuada para la ciclación radicalaria.<sup>139</sup>



Esquema 3.4.4

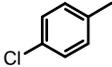
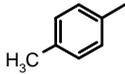
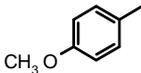
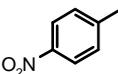
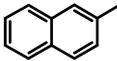
### 3.4.1. Preparación de los productos de partida.

La preparación de las sales **41** se afrontó a partir de 1 equiv. de la aminida **5a** y 1.1 equiv. del correspondiente cloroformiato de arilo en acetona anhidra (esquema 3.4.5).<sup>146</sup> Las sales van precipitando en el medio de reacción, lo que permite su aislamiento mediante una simple filtración a vacío y lavado. Los resultados obtenidos son excelentes en todos los casos ensayados y se encuentran recogidos en la tabla 3.4.1.

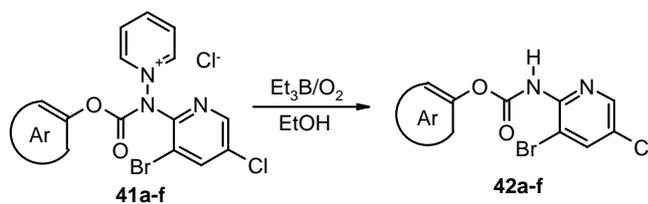


Esquema 3.4.5

Tabla 3.4.1. Reacción de acilación de **5a** con cloroformatos de arilo.

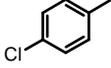
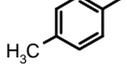
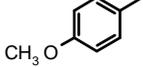
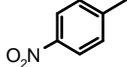
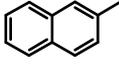
Producto	Ar	Tiempo (min)	Rdto. (%)
<b>41a</b>		10	98
<b>41b</b>		20	75
<b>41c</b>		10	98
<b>41d</b>		10	78
<b>41e</b>		5	88
<b>41f</b>		20	90

Cuando se intentó acceder a los productos reducidos **42**, se ensayaron varios métodos de reducción. Con el sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  en etanol,<sup>57</sup> solo se consiguieron los productos deseados en el caso de los derivados **42a**, **42c,d** y **42f** (esquema 3.4.6, tabla 3.4.2). Como esperábamos, los intentos de reducción con  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$  en presencia de un catalizador de Pt/C proporcionaron como compuestos mayoritarios los derivados desacilados. Para las reducciones con  $\text{Zn}/\text{AcOH}$ , los productos más abundantes eran los compuestos deshalogenados.



Esquema 3.4.6

Tabla 3.4.2. Reacción de reducción de las sales **41a-f**.

Producto	Ar	Rdto. (%)
<b>42a</b>		29
<b>42b</b>		--
<b>42c</b>		60
<b>42d</b>		65
<b>42e</b>		--
<b>42f</b>		25

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió seguir con la *N*-metilación solo para los compuestos reducidos **42c,d** y al mismo tiempo buscar una estrategia alternativa para la síntesis de los otros carbamatos deseados.

Así la metilación del nitrógeno exocíclico se llevó a cabo mediante la adición de 1.15 equiv. de CH<sub>3</sub>I a una suspensión de 1 equiv. del carbamato **42c,d** y 1.25 equiv. de NaH en DMF anhidro (esquema 3.4.7),<sup>142</sup> aislándose los productos de metilación **39c,d** con los rendimientos indicados en la tabla 3.4.3.

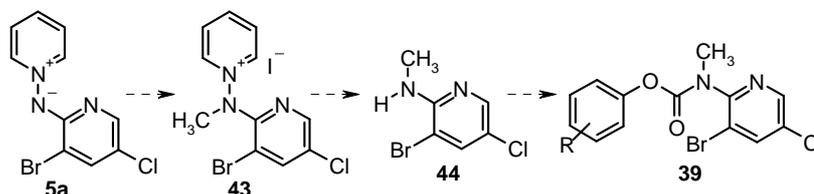


Esquema 3.4.7

Tabla 3.4.3. Reacción de metilación de los carbamatos **42c,d**.

Sustrato, R	Producto	Rdto. (%)
<b>42c, CH<sub>3</sub></b>	<b>39c</b>	60
<b>42d, OCH<sub>3</sub></b>	<b>39d</b>	67

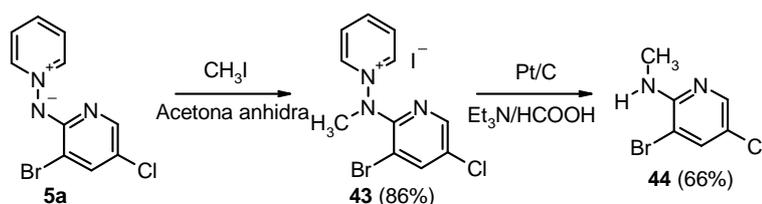
Una alternativa para la obtención de los otros carbamatos **39a,b** y **39e,f** podría ser la que aparece recogida en el esquema 3.4.8.



Esquema 3.4.8

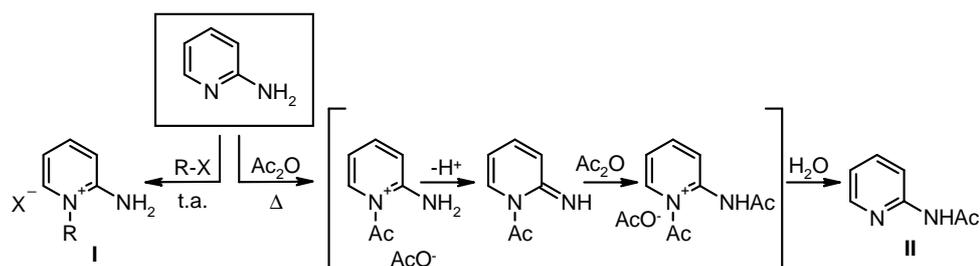
Puesto que la preparación del compuesto **44** ya había sido descrita en nuestro grupo,<sup>113</sup> mediante dos transformaciones sucesivas, metilación y reducción, la última etapa para la preparación de los carbamatos **39** debería consistir en un proceso de acilación.

Así partiendo de la aminida **5a**, se obtuvo en dos etapas la aminopiridina **44** con un 66% de rendimiento (esquema 3.4.9).



Esquema 3.4.9

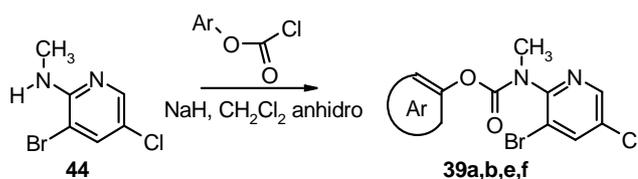
Como se ha comentado anteriormente, la acilación de la aminopiridina puede ocurrir bien en el nitrógeno exocíclico o bien en el nitrógeno endocíclico. Mientras que la alquilación en las 2-aminopiridinas, irreversible a temperatura ambiente, proporciona el producto de control cinético (**I**, esquema 3.4.10), el que proviene del ataque del nitrógeno del anillo, la acetilación, sin embargo, proporciona el producto de control termodinámico, con el grupo acilo situado en el nitrógeno exocíclico (**II**, esquema 3.4.10).<sup>140</sup>



Esquema 3.4.10

Del mismo modo, si se incrementa la nucleofilia del nitrógeno exocíclico empleando una base, también se puede favorecer dicha sustitución.<sup>110</sup>

Teniendo en cuenta estos antecedentes, la reacción de acilación del aminopiridina **44** se llevó a cabo utilizando el correspondiente cloroformiato de arilo (1.1 equiv.) y NaH (2 equiv.) como base, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflujo (esquema 3.4.11). Los resultados logrados se encuentran recogidos en la tabla 3.4.4.



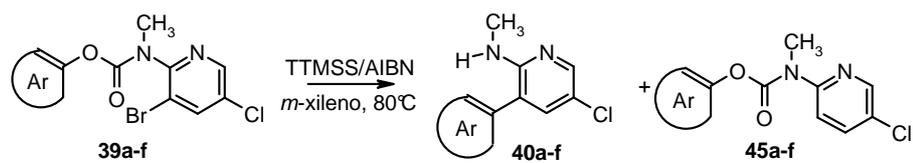
Esquema 3.4.11

Tabla 3.4.4. Reacción de acilación de la aminopiridina **44**.

Producto	Ar	Rdto. (%)
<b>39a</b>		39
<b>39b</b>		60
<b>39e</b>		71
<b>39f</b>		65

### 3.4.2. Reacción de arilación radicalica intramolecular en la preparación de biarilos.

Una vez preparados los productos de partida para la reacción radicalaria, esta se llevó a cabo adicionando durante 26 horas 4 equiv. de ABCN y 4 equiv. de TTMSS en *m*-xileno sobre una disolución de 1 equiv. del carbamato **39** en *m*-xileno a 80°C. Según el proceso recogido en el esquema 3.4.12, la reacción que suministra el derivado biarílico **40** es un proceso de 6-ciclación, que, aunque más difícil que el de 5-ciclación, compite únicamente con el de 7-ciclación que debería ocurrir escasamente y que efectivamente no se observó más que en cantidad de trazas. En todos los casos ensayados fue posible aislar los compuestos de *ipso*-sustitución, con rendimientos moderados, y el compuesto **45**, que proviene de la reacción de reducción del radical intermedio, en bajas proporciones (esquema 3.4.12 y tabla 3.4.5).



Esquema 3.4.12

Tabla 3.4.5. Reacción de arilación radicalica intramolecular de los carbamatos 39a-f.

Sustrato	Ar	40, Rdto. (%)	45, Rdto. (%)
39a		67	--
39b		47	15
39c		63	20
39d		30	35
39e		45	--
39f		45	--

La reacción se produce para todos los sustituyentes, electrodonadores y electroaceptores con rendimientos comparables.

### 3.5. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ANILLOS DE TAMAÑO MEDIO.

Los anillos de tamaño medio (de 7 a 15 eslabones) resultan de gran interés en química orgánica, pudiendo ser intermediarios clave en la síntesis de estructuras más complejas o núcleos de importantes productos naturales o de compuestos con actividad farmacológica.<sup>147</sup> Muchos de ellos exhiben una excepcional y amplia actividad biológica, siendo los lignanos dibenzociclooctadienilos (**I**, figura 3.5.1) y el taxol (**II**, figura 3.5.1) los ejemplos más significativos.

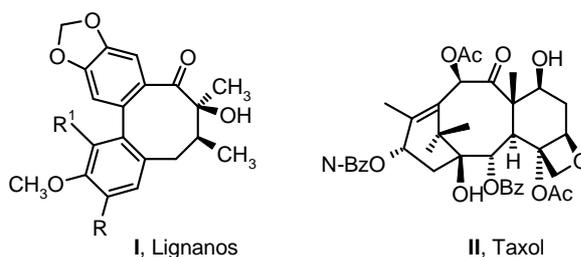
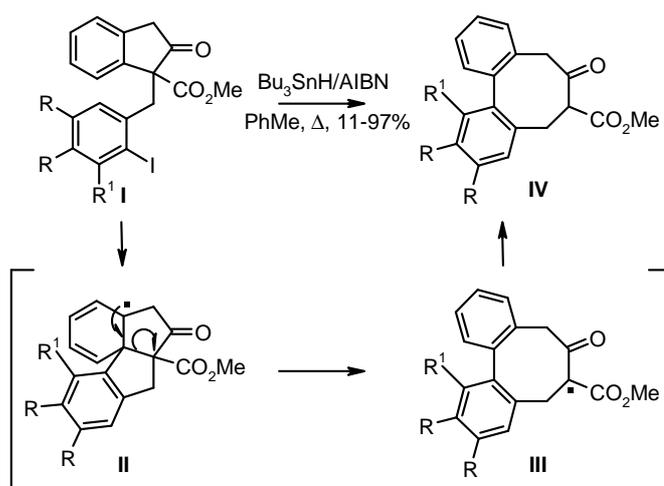


Figura 3.5.1

La construcción de estos anillos representa un objetivo de difícil alcance en síntesis orgánica, debido a una combinación no favorable de factores de entropía y de entalpía.<sup>148</sup> Reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, así como reacciones de cicloadición y reacciones de metátesis con cierre de anillo representan los principales métodos para acceder a estos ciclos de tamaño medio, siendo sin embargo no todos aplicables en síntesis enantioselectiva.<sup>149</sup> Las ciclaciones por vía radicalaria representan uno de los avances metodológicos más importantes de los últimos años.<sup>150</sup> Sin embargo, en la literatura solo se pueden encontrar pocos ejemplos de ciclaciones radicalarias directas para la obtención de anillos de ocho y nueve eslabones, siendo las reacciones radicalarias de ciclación con expansión de anillo los métodos más eficaces en la obtención de ciclos de tamaño medio.

Como se ha comentado en los antecedentes, Harrowven y col.<sup>65</sup> han comunicado la síntesis de anillos de ocho eslabones a partir del precursor **I** (esquema 3.5.1) mediante un proceso de 5-*exo-trig*-ciclación y posterior ruptura del anillo de ciclopentano, proceso favorecido por la formación del radical **III** más estable y que permite la rearomatización del sistema.



Esquema 3.5.1

Teniendo en cuenta estos trabajos, se planteó la posibilidad de sintetizar análogos de Apogalantamina (**46** y **47**, figura 3.5.2) a partir de las *N*-aminidas de piridinio.

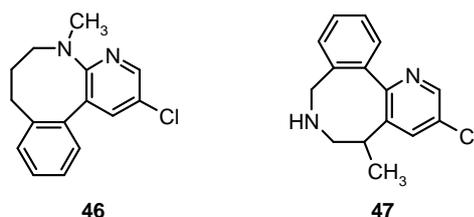
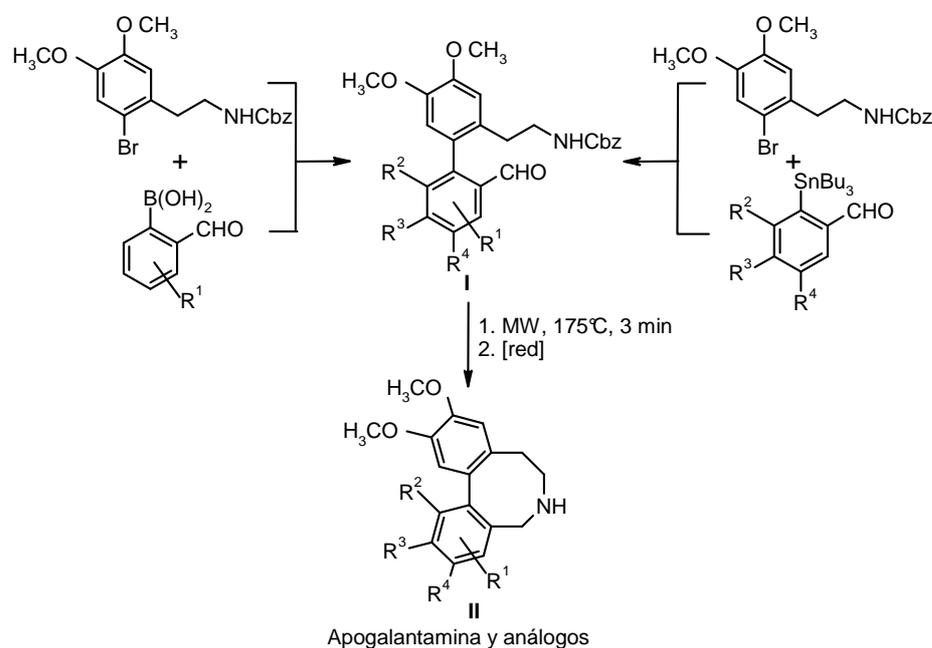


Figura 3.5.2

Apogalantamina y sus análogos (**II**, esquema 3.5.2) pertenecen a la familia de los alcaloides de *Amarillidaceae* y presentan un raro esqueleto de 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[*c,e*]-azocina con dos arilos unidos a un anillo de ocho eslabones. Los miembros de esta familia muestran interesantes actividades farmacológicas, tales como actividad  $\alpha$ -adrenolítica y antiserotonérgica.<sup>64</sup> Una de las síntesis más reciente para estos compuestos es la propuesta por Van der Eycken y col.<sup>151</sup> que se basa en un proceso *one-pot* de deprotección/iminación intramolecular para la construcción del anillo de ocho átomos. Los autores consiguen la preparación del precursor **I** (esquema 3.5.2) por dos diferentes estrategias: mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura a partir de ácidos borónicos, o mediante

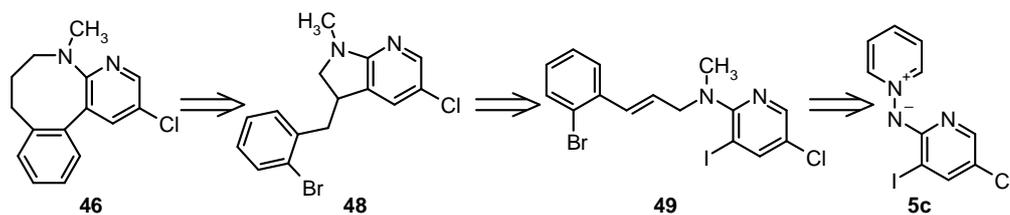
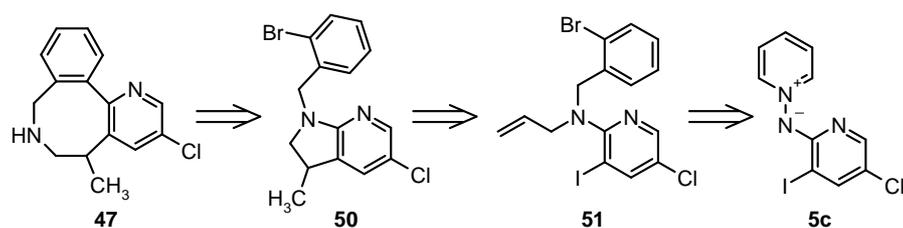
reacciones de acoplamiento de Stille a partir de estanoanos, consiguiéndose así una vasta librería de análogos de Apogalantamina **II**.



**Esquema 3.5.2**

Los derivados que pensamos preparar (**46** y **47**, figura 3.18), a diferencia de los productos naturales, poseen un sistema de piridina que sustituye a uno de los arilos y el N del anillo de azocina en la misma o en diferente posición con respecto al arilo.

Cuando nos planteamos la síntesis de estos compuestos por vía radicalica, en un principio se propusieron dos diferentes estrategias, cuyos intentos se llevaron a cabo simultaneamente, utilizando *N*-(2-bromofenilalil) derivados (ruta A, esquema 3.5.3) y *N*-(2-bromobencil)-*N*-alil derivados (ruta B, esquema 3.5.3) como productos de partida.

Ruta A: síntesis a partir de *N*-(2-bromofenilalil) derivados **49**Ruta B: síntesis a partir de *N*-(2-bromobencil)-*N*-alil derivados **51**

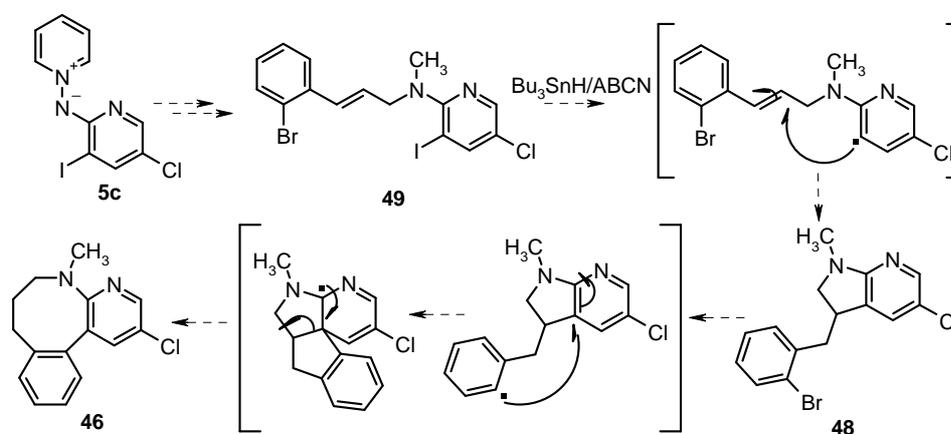
Esquema 3.5.3

En ambas aproximaciones, la idea general es la de construir el ciclo de ocho eslabones mediante dos reacciones consecutivas de ciclación radicalica intramolecular. La primera *5-exo/endo*-trig-ciclación a partir de radical heteroarílico generado del fenilalil derivado **49** o del alil derivado **51** proporcionaría los productos correspondientes **48** y **50**; una segunda *5-exo/endo*-trig-ciclación daría lugar, al volver la piridina a recuperar su aromaticidad, a una expansión del anillo con formación del ciclo de ocho eslabones deseado.

Para llevar a cabo las reacciones radicalarias, se pensó aprovechar las diferentes propiedades de los propagadores radicalicos  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y TTMSS. Así, en la primera ciclación, donde el radical se debe formar a partir de yodo, se pensó utilizar el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , teniendo éste más afinidad por el yodo que por el bromo. En la segunda ciclación se pensó utilizar el TTMSS, ya que esta vez el radical deberá de ser generado a partir de bromo.

### 3.5.1. Aproximación a la síntesis de análogos de Apogalantamina tipo 46 a partir de *N*-(2-bromofenilalil) derivados 49.

Esta aproximación se basa en la obtención del 2-bromofenilalil derivado **49** (esquema 3.5.4), primer precursor radicalario, mediante reacciones sencillas previamente exploradas en nuestro grupo de investigación. La ciclación radicalaria del sistema de piridina sobre el doble enlace podría proporcionarnos el anillo de cinco eslabones **48**. Posteriormente, el segundo radical podría atacar a la posición heteroarílica, proporcionando un sistema tetracíclico que podría evolucionar hacia el sistema de azocina **46**.



Esquema 3.5.4

A diferencia de los sistemas descritos por Harrowven,<sup>65</sup> donde el radical que evoluciona en la segunda ciclación para rearomatizar el anillo está estabilizado por la presencia de un grupo éster (**II**, figura 3.5.3), en nuestros sistemas dicha condición no se cumple (**IV**, figura 3.5.3). Sin embargo, deseamos ensayar esta posibilidad para comprobar si la presencia del grupo éster resulta decisiva en el proceso.

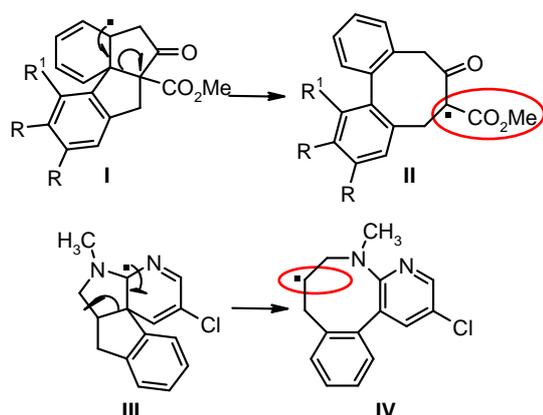
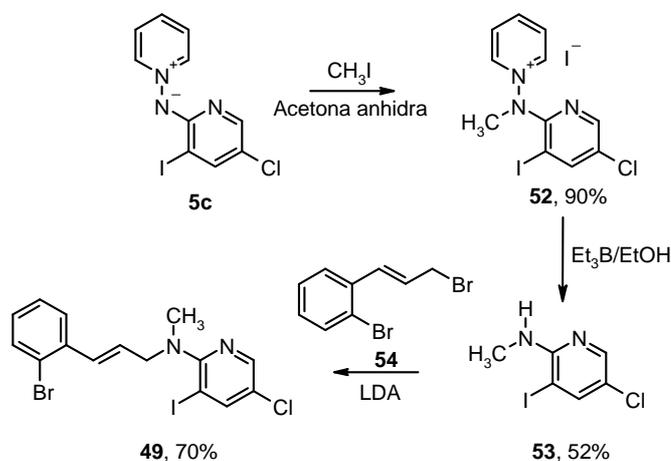


Figura 3.5.3

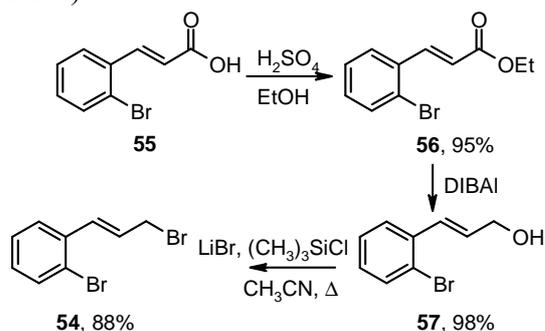
La síntesis del compuesto **49** se encuentra recogida en el esquema 3.5.5. El primer paso consistió en la preparación de la sal **52**, por metilación<sup>113</sup> con CH<sub>3</sub>I en acetona anhidra de la *N*-(3'-yodo-5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio **5c**. Su posterior reducción en las condiciones descritas previamente utilizando el sistema Et<sub>3</sub>B/EtOH<sup>57</sup> proporcionó la amina **53** con un rendimiento moderado. La alquilación<sup>152</sup> de **53** con el *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno se llevó a cabo en THF anhidro y en presencia de LDA, aislándose el producto deseado **49** en un 70% de rendimiento.



Esquema 3.5.5

El *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno<sup>153</sup> **54** utilizado en la alquilación de la amina **53** se preparó según los antecedentes existentes en la literatura a partir del ácido *trans*-2-bromocinnámico disponible comercialmente en 3 pasos: esterificación, reducción y halogenación.

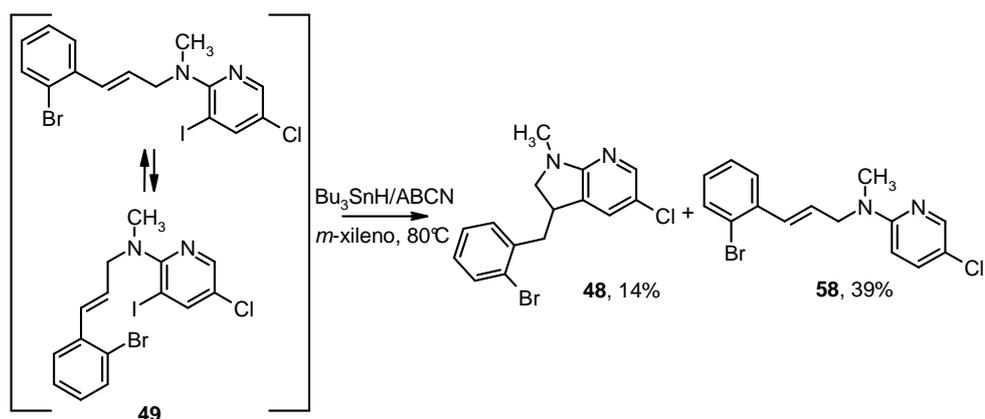
Así, la síntesis del éster **56** se llevó a cabo en las condiciones convencionales de esterificación<sup>154</sup> calentando a reflujo durante 5 horas una disolución del ácido en EtOH en presencia de una cantidad catalítica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (esquema 3.5.6).



Esquema 3.5.6

La reducción del éster etílico a alcohol **57** se realizó según el método descrito por Hammond y col.<sup>153</sup> utilizando hidruro de isobutilaluminio en tolueno anhidro. Por último, la halogenación de **57** se llevó a cabo en las condiciones propuestas por Alabaster y col.<sup>155</sup> en presencia de LiBr y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl (esquema 3.5.6), obteniéndose el *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno **54** con un rendimiento del 88%.

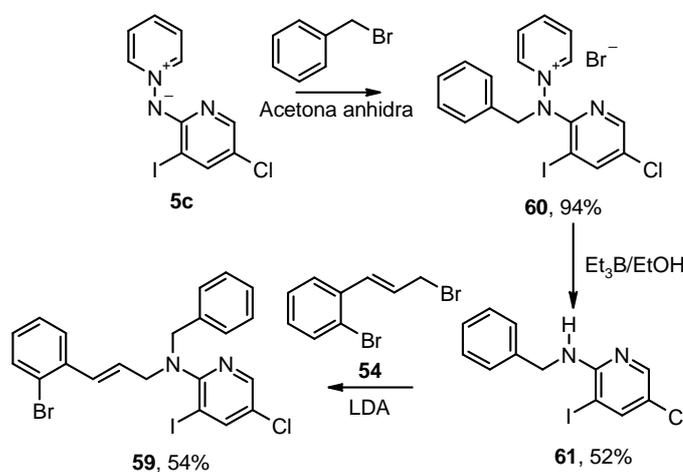
Una vez obtenido el compuesto **49**, producto de partida de la reacción radicalaria, esta se llevó a cabo según las condiciones puestas a punto en nuestro grupo para reacciones de ciclación intramolecular, utilizando ABCN y Bu<sub>3</sub>SnH como iniciador y propagador radicalario respectivamente. La adición lenta, durante 13 horas, de una disolución en *m*-xileno anhidro de 2 equiv. de ABCN/Bu<sub>3</sub>SnH sobre una disolución de **49** en el mismo disolvente calentada a una temperatura de 80°C, proporcionó el producto de 5-*exo*-trig-ciclación esperado **48** (esquema 3.5.7), sin embargo con un rendimiento muy bajo (14%).



Esquema 3.5.7

El producto mayoritario fue el de desyodación (**58**, 39%), lo que puede ser explicado por una incorrecta disposición del fragmento alílico con respecto al radical heteroarílico, probablemente debido a la posibilidad de rotación que posee el nitrógeno exocíclico alrededor del enlace *N*-alilo.

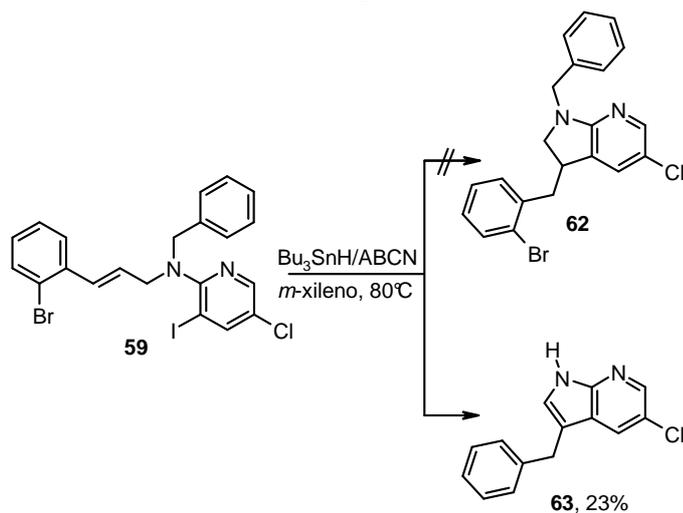
La sustitución del metilo por un fragmento más voluminoso podría incrementar la rigidez de la molécula y mejorar el proceso de ciclación.<sup>62</sup> Se decidió entonces sintetizar el compuesto **59** (esquema 3.5.8), a partir de la aminida **5c** por reacciones de bencilación, reducción del enlace *N*-*N* y posterior alilación.



Esquema 3.5.8

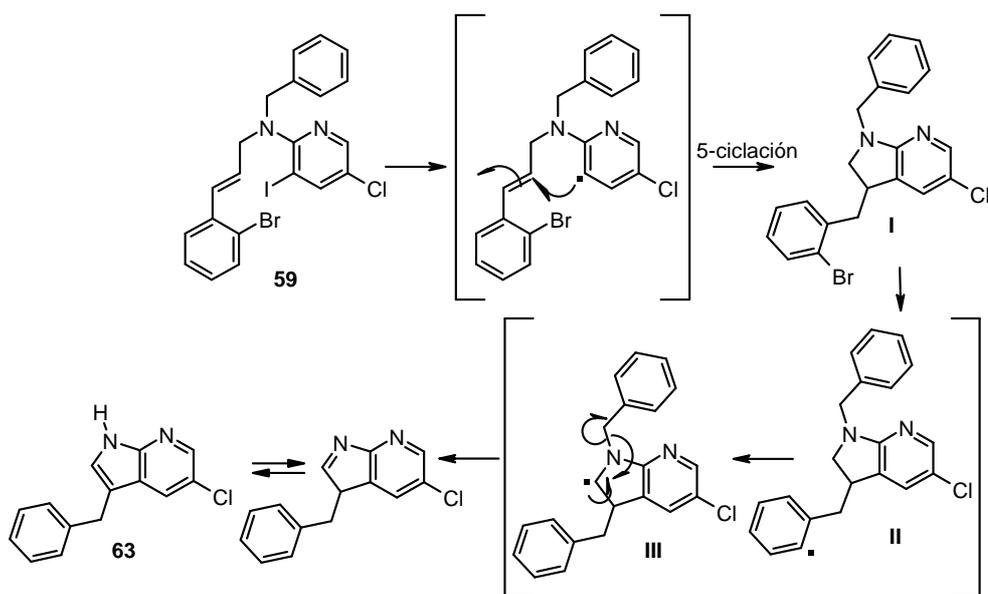
Así, la sal **60** se preparó por reacción de 1 equiv. de la aminida de partida **5c** con 3.5 equiv. de bromuro de bencilo en acetona anhidra.<sup>113</sup> Su posterior reducción<sup>57</sup> proporciona la bencilamina **61** correspondiente en un rendimiento moderado. Por último, la alquilación de **61** con el *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno se realizó en las condiciones previamente descritas en THF anhidro y en presencia de LDA.<sup>152</sup>

Sin embargo, la reacción radicalica sobre **59** no proporcionó el producto de 5-ciclación deseado **62** (esquema 3.5.9).



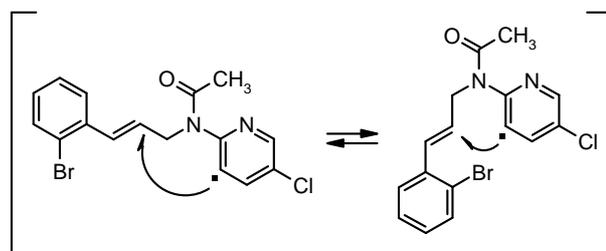
Esquema 3.5.9

El derivado **63** que se identificó podría proceder de una primera 5-ciclación que proporcionaría **I** (esquema 3.5.10), seguida de la formación del segundo radical a partir del bromo y posterior abstracción de un H del  $\text{CH}_2$  en  $\alpha$  al nitrógeno. El radical originado podría evolucionar dando lugar a la formación de un doble enlace y a la pérdida de bencilo.



Esquema 3.5.10

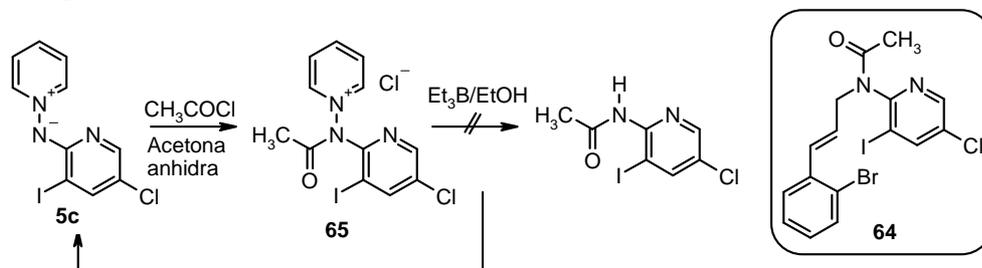
Como alternativa y teniendo en cuenta experiencias previas en reacciones de ciclación radicalaria sobre dobles enlaces,<sup>62</sup> se decidió acetilar el nitrógeno exocíclico. Esta acetilación podría inducir una conformación en la molécula más adecuada para la ciclación, acercando el fragmento susceptible de sufrir la adición del radical al centro radicalario (esquema 3.5.11).



Esquema 3.5.11

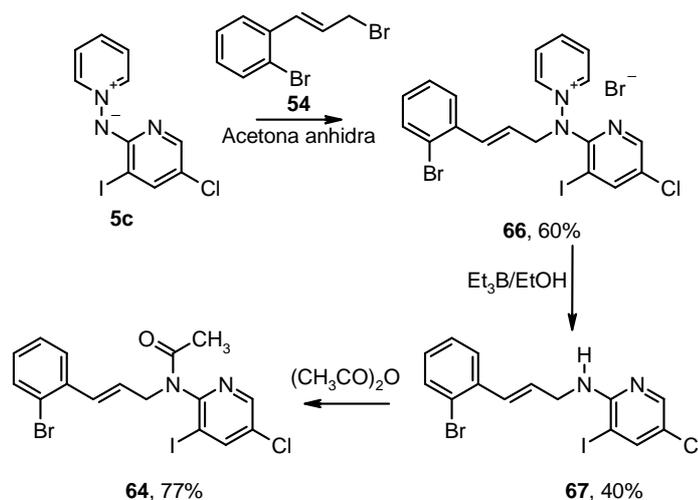
Para obtener el producto **64** precursor de la ciclación (esquema 3.5.12), en un primer momento se planteó un esquema sintético análogo al anterior, cambiando el primer paso de metilación por una acetilación. La

reacción de la aminida **5c** con cloruro de acetilo permite el aislamiento de la sal **65** con un rendimiento cuantitativo. Sin embargo, por posterior reducción, el compuesto **65** revierte a la aminida de partida (esquema 3.5.126), probablemente por resultar más fácilmente reducible el enlace N-CO que el enlace N<sup>+</sup>-N.



Esquema 3.5.12

A la vista de estos resultados, otra posibilidad que nos planteamos fue la de utilizar el *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno **54** como agente alquilante de la aminida, para posteriormente reducir el enlace N-N y acetilar la amina así obtenida (esquema 3.5.13).

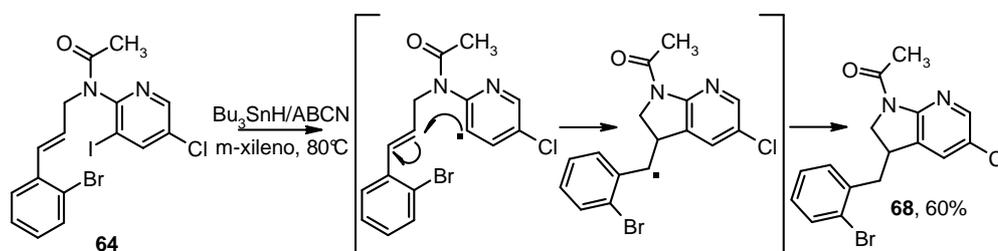


Esquema 3.5.13

La preparación de la sal **66** se llevó a cabo por adición de 3.5 equiv. del *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno a una disolución de 1 equiv.

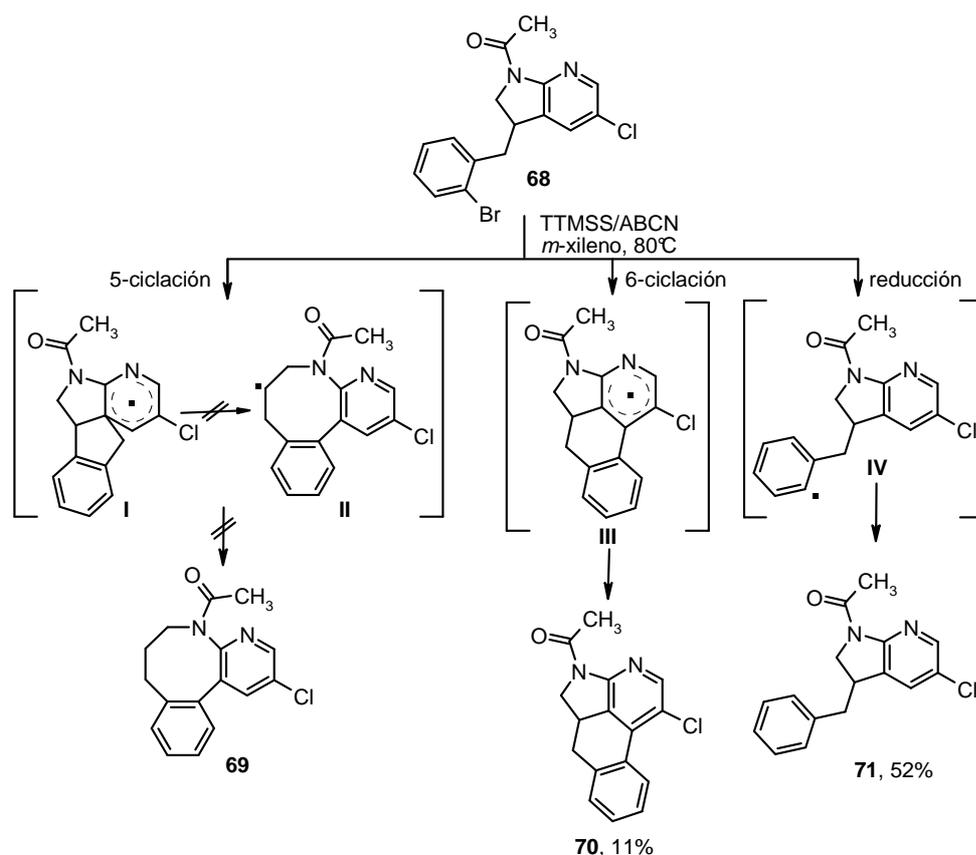
de la aminida de partida en acetona anhidra y posterior agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Una vez aislada la sal, la reducción con el sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{EtOH}$ <sup>57</sup> proporcionó la amina **67** con un rendimiento del 60%, revirtiendo parte del producto de reacción a la aminida de partida, por la reducción concomitante del enlace  $\text{N}-\text{CH}_2$ . Debido a que en este tipo de sistemas de aminida la reacción de acilación puede llevarse a cabo en condiciones de control termodinámico, resultando mayoritario el producto de acilación en el nitrógeno exocíclico,<sup>135</sup> la reacción de acetilación se realizó por calentamiento a  $110^\circ\text{C}$  de una disolución de **67** en anhídrido acético durante 24 horas.<sup>156</sup>

Cuando se llevó a cabo la reacción radicalica en presencia de ABCN y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , fue posible aislar el producto de 5-ciclación **68** en un 60% de rendimiento (esquema 3.5.14). Tal incremento puede ser explicado efectivamente por la conformación más rígida que asume el producto de partida al resultar parcialmente impedida la rotación por la presencia del grupo acetilo.



Esquema 3.5.14

A continuación y como paso final en la síntesis del anillo de ocho eslabones, se llevó a cabo la segunda reacción radicalica utilizando TTMSS y ABCN como iniciador y propagador radicalarios. Se adicionaron 2 equiv. de TTMSS/ABCN disueltos en *m*-xileno anhidro durante 13 horas a una disolución en el mismo disolvente del producto de partida **68**, con agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 48 horas (esquema 3.5.15).

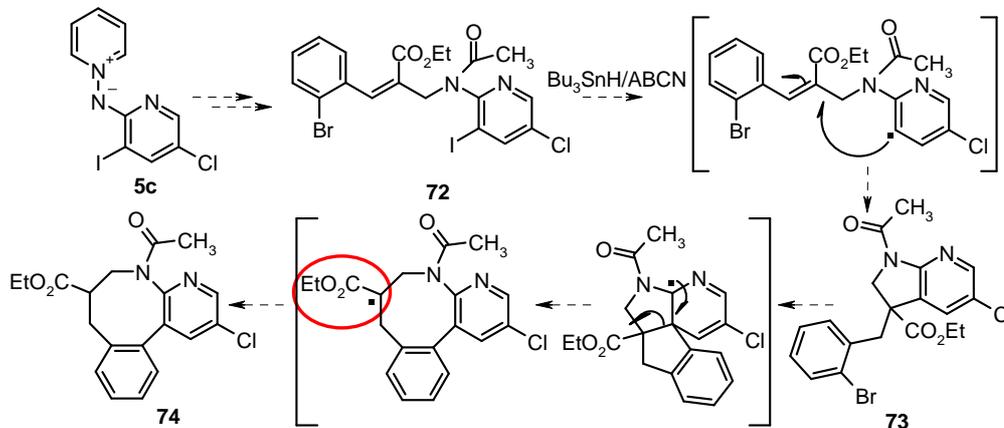


Esquema 3.5.15

Después de purificación por columna, se identificaron dos productos, el de 6-trig-ciclación **70** y el de desbromación **71** en una proporción 1.0:5.0, no aislándose en ningún caso el producto deseado **69** (esquema 3.5.15). El radical que se origina podría dar lugar a una 5-ciclación, con formación del intermedio **I** que podría evolucionar con expansión del anillo. Sin embargo, dicho mecanismo no se observa, probablemente debido a la falta de estabilización del radical resultante **II**. Los que se observan son los productos de reducción del radical **III**, que da lugar a **71** y el de 6-ciclación **70**; este último resulta ser minoritario, siendo la 6-ciclación un proceso poco favorecido.<sup>17</sup>

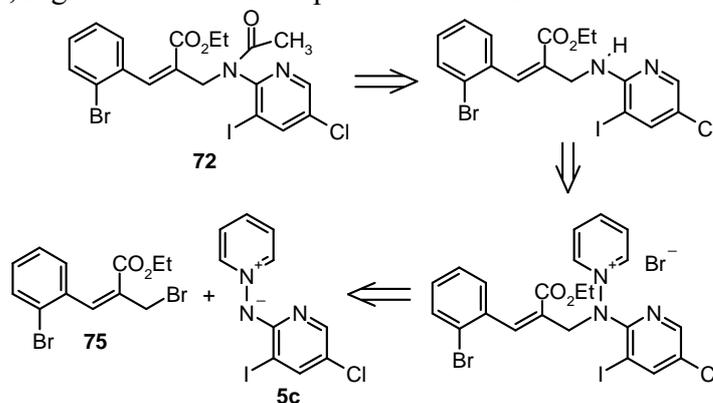
Una posible alternativa podría ser la preparación del derivado **72** (esquema 3.5.16), como precursor de las ciclaciones radicalarias, ya que,

una vez llevada a cabo la primera ciclación radicalaria para proporcionar el compuesto **73**, el radical generado en la segunda ciclación podría proporcionar, por expansión de anillo, otro radical altamente estabilizado por la presencia del grupo éster.



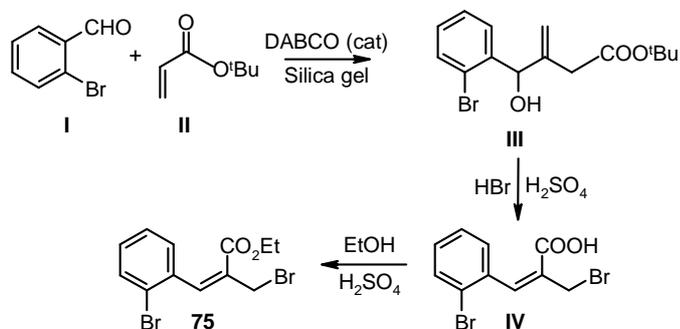
Esquema 3.5.16

Tal condición podría favorecer el proceso de expansión de anillo,<sup>65</sup> como se ha demostrado en los trabajos de Harrowven y col.,<sup>65</sup> precedentemente comentados. El compuesto **72**, cuya retrosíntesis se encuentra recogida en el esquema 3.5.17, podría prepararse en tres pasos: alquilación de la aminida **5c**, reducción del enlace N-N y posterior acetilación, según las condiciones previamente descritas.



Esquema 3.5.17

El 2-bromometil-3-(2-bromofenil)-acrilato de etilo **75**, necesario para el primer paso de alquilación de la amina de partida, podría obtenerse fácilmente a través de reacciones sencillas descritas en la literatura (esquema 3.5.18).



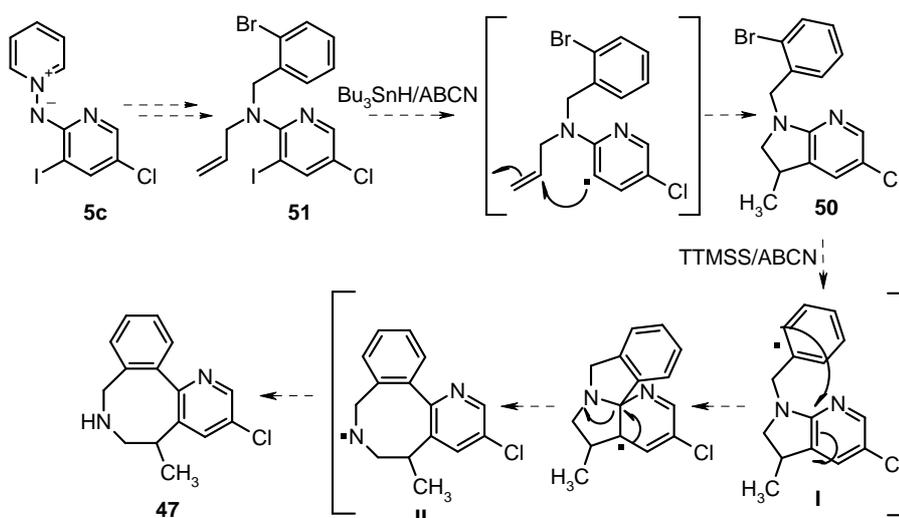
Esquema 3.5.18

El primer paso sería una reacción de Baylis-Hillman entre el 2-bromobenzaldehído y el acrilato de *t*-butilo para proporcionar **III**;<sup>157</sup> el posterior tratamiento de **III** con HBr permitiría la obtención de **IV** en las condiciones descritas por Perumal y col.<sup>158</sup> A continuación, la preparación del éster etílico<sup>154</sup> a partir de **IV** nos proporcionaría el precursor **75**.

Dicha aproximación se encuentra actualmente en fase de estudio.

### 3.5.2. Aproximación a la síntesis de análogos de Apogalantamina tipo **47** a partir de *N*-(2-bromobencil)-*N*-alil derivados **51**.

Como se ha comentado, simultáneamente a la primera aproximación descrita en el apartado anterior, se planteó como posibilidad para la preparación de análogos de Apogalantamina una aproximación a partir del *N*-(2-bromobencil)-*N*-alil derivado **51**, que por dos sucesivas reacciones radicálicas podría proporcionar el anillo de ocho eslabones **47** (esquema 3.5.19).



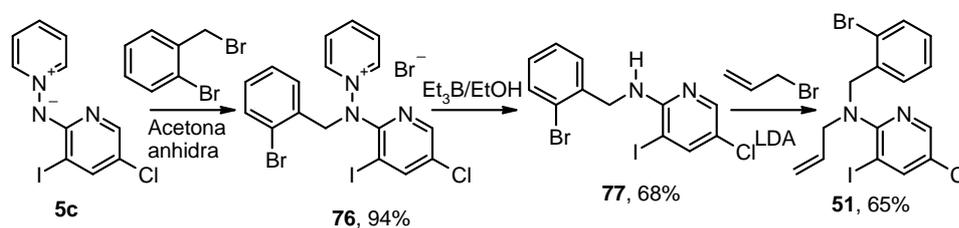
Esquema 3.5.19

Este tipo de aproximación presenta varias diferencias con el proceso previamente planteado: en primer lugar el análogo de Apogalantamina que podría obtenerse (**47**, esquema 3.5.19) es un compuesto más semejante al sustrato natural, con el nitrógeno exocíclico en posición  $\beta$  con respecto al anillo benzénico. Además, el proceso de ciclación radicalaria final, en principio solo podría proceder mediante una ciclación 5-*exo*-trig, puesto que una 6-trig-ciclación implicaría ciclación sobre el nitrógeno, existiendo muy escasos precedentes sobre este tipo de ciclación.<sup>159</sup> Por último, la expansión de ciclo para conducir al análogo de ocho eslabones podría estar favorecida por la formación del radical aminoilo **II**, de cuya formación y estabilidad existen numerosos precedentes.<sup>56,57,58,160</sup> Experimentos de cinética de reacción de radicales centrados en nitrógeno y sus correspondientes radicales centrados en carbono, llevados a cabo por Newcomb y col.,<sup>161</sup> demuestran que los radicales aminoilos resultan menos reactivos y más estables que los correspondientes radicales centrados en carbono.

A la vista de estos antecedentes, esta segunda aproximación para la obtención de análogos de Apogalantamina tipo **47**, podría proporcionarnos mejores resultados con respecto a la aproximación descrita en el apartado anterior.

La preparación de la *N*-alil-*N*-(2'-bromobencil)-(5''-cloro-3''-yodopiridin-2''-il)amina **51**, el precursor de la reacción radicalaria, se llevó a

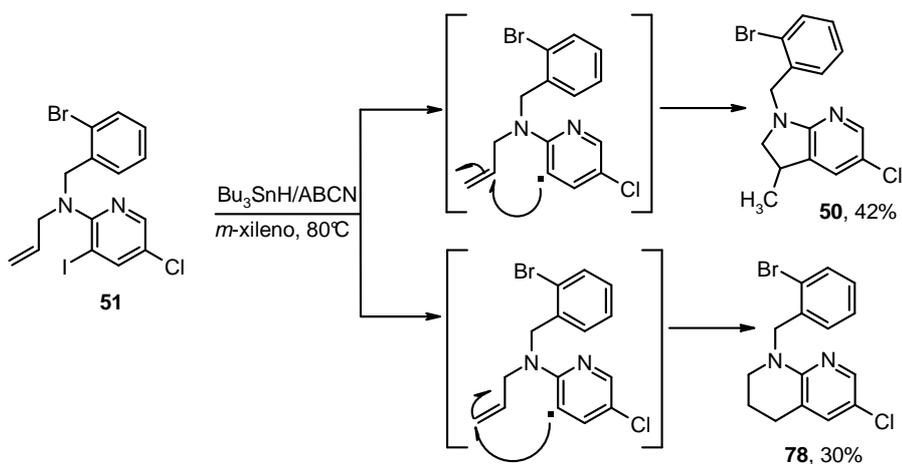
cabo en tres pasos: bencilación de la aminida **5c**, reducción del enlace N-N y posterior tratamiento con bromuro de alilo (esquema 3.5.20).



Esquema 3.5.20

Así, la sal **76** se obtuvo según el procedimiento general<sup>113</sup> por agitación a temperatura ambiente durante 10 días de una disolución de 1 equiv. de la aminida de partida y 3.5 equiv. de bromuro de 2-bromobencilo, obteniéndose el producto deseado con un rendimiento del 94%. La reducción con  $\text{Et}_3\text{B}/\text{EtOH}$ <sup>57</sup> proporcionó la amina **77** con buen rendimiento. Finalmente, el tratamiento de **77** con LDA en THF anhidro<sup>152</sup> y la posterior adición de bromuro de alilo permitieron la síntesis de la *N*-alilamina de interés **51** con un rendimiento del 65%.

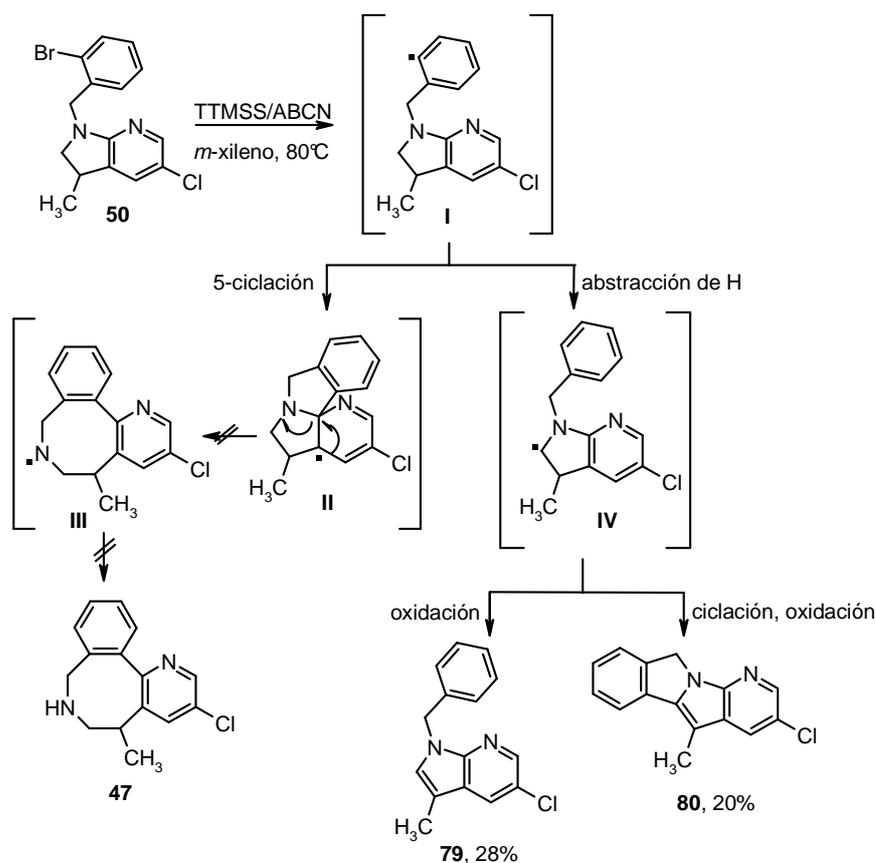
La reacción radicalica utilizando **51** como producto de partida se llevó a cabo en las condiciones descritas. Así la adición lenta durante 13 horas de 2 equiv. de  $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ABCN}$  disueltos en *m*-xileno a una disolución en el mismo disolvente de 1 equiv. de **51**, con agitación a 80°C durante 48 horas, permitió el aislamiento, por posterior purificación, de los dos isómeros, el producto **50** resultante de una ciclación 5-trig y el producto **78** resultante de una ciclación 6-trig-ciclación, en una proporción 1.4:1.0 (esquema 3.5.21).



Esquema 3.5.21

El producto **50** de 5-ciclación se utilizó entonces como precursor en la siguiente reacción radicalica para llevar a cabo una expansión del anillo que nos podría proporcionar el ciclo de ocho eslabones deseado. Así el último paso se realizó, como ya se ha descrito, por adición lenta durante 13 horas de 2 equiv. de TTMSS/ABCN disueltos en *m*-xileno a una disolución en el mismo disolvente de 1 equiv. de **50** con agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 48 horas.

Se identificaron dos productos, **79** y **80**, pero no se encontró el producto con el anillo de ocho eslabones deseado **47** (esquema 3.5.22).



Esquema 3.5.22

El radical **I** (esquema 3.5.22) formado por la reacción del TTMSS/ABCN con el derivado bromado **50**, podría dar lugar, mediante 5-*exo*-ciclación, al intermedio **II**, que a su vez, por expansión de anillo, proporcionaría el radical octacíclico **III**, para la obtención del compuesto **47**. Sin embargo, tal proceso no se observa, probablemente debido a que el radical aminoilo, aunque mediamente estable,<sup>161</sup> no se encuentra adicionalmente estabilizado más que por la presencia de dos metilenos. Los productos que se aíslan provienen de un mecanismo de abstracción de H, por parte del radical **I**, en  $\alpha$  al nitrógeno con formación del intermedio **IV**. A partir de él probablemente se forman los derivados **79**, mediante oxidación, y **80**, mediante adición sobre al arilo seguida de oxidación.

### 3.5.3. Aproximación a la síntesis de anillos de nueve eslabones.

Los resultados alcanzados en la síntesis de anillos de ocho eslabones habían puesto de manifiesto que, para que se pudiera producir la segunda ciclación radicalaria se tenían que cumplir dos requisitos fundamentales (figura 3.5.4): a) el carbono en  $\alpha$  al nitrógeno del biciclo obtenido en la primera reacción radicalaria tenía que estar totalmente sustituido, para que no se pudiera dar abstracción de H por parte del segundo radical generado en el proceso; b) aumentar la estabilización del radical generado por expansión de anillo, para favorecer dicho proceso respecto a otros concomitantes.

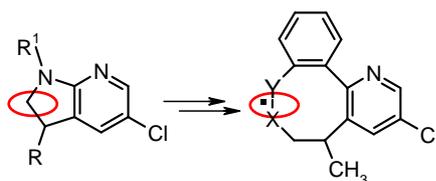
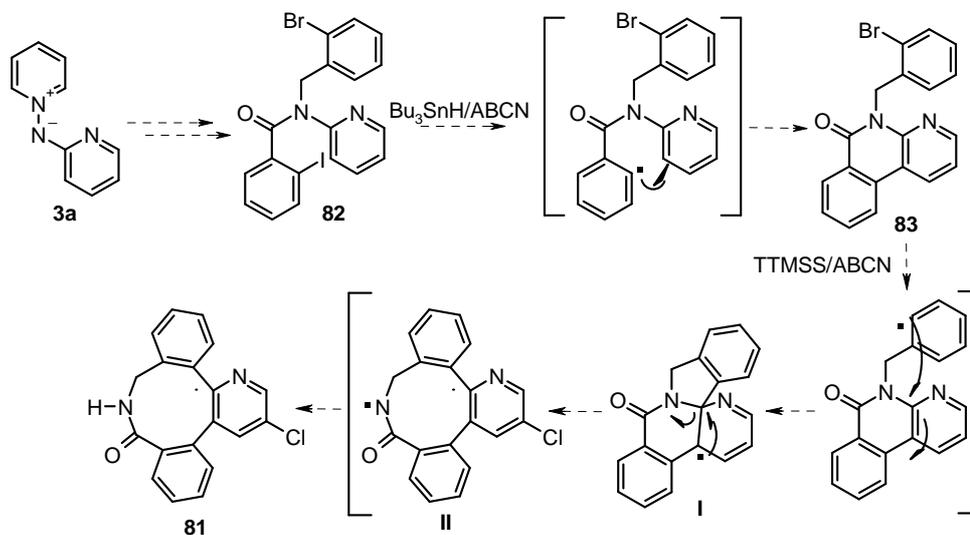


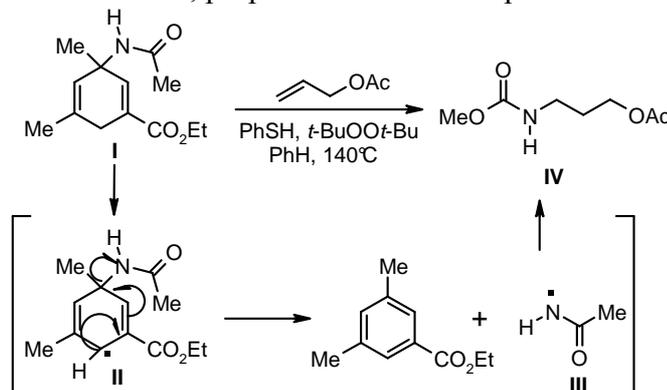
Figura 3.5.4

Teniendo en cuenta estas observaciones se planteó otra ruta sintética a partir de 2-yodobenzoilderivados, que podrían permitir la formación de ciclos de nueve átomos tipo **81** (esquema 3.5.23).



Esquema 3.5.23

El compuesto **82** podría dar una primera 6-trig-ciclación para a continuación sufrir una 5-trig-ciclación con consecuente expansión de anillo y formación de un ciclo de nueve eslabones. Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en la preparación de benzonaftiridonas (descritos en el apartado 3.3), el compuesto **83** podría obtenerse mediante una vía análoga a la ya comentada. El paso clave de nuevo sería la segunda ciclación que en los casos previamente ensayados no había dado resultados positivos. En esta aproximación sin embargo el proceso de expansión de anillo podría resultar favorecido por dos factores: el carbono en  $\alpha$  al nitrógeno de la benzonaftiridona **83** es un carbonilo, por lo que no podría darse abstracción de H; y el radical originado de la expansión de anillo es un radical amidoilo (**II**, esquema 3.5.23), más estable<sup>160</sup> que los correspondientes radicales alquilo y aminilo, utilizados en los casos anteriores. En este contexto, Studer y col.<sup>162</sup> describen la preparación del compuesto **IV** (esquema 3.5.24) a partir del radical ciclohexanilo **II** que, para rearomatizar el sistema, evoluciona con extrusión del radical amidoilo **III**, más estable. Éste es capturado por el alilacetato, proporcionando el compuesto **IV**.

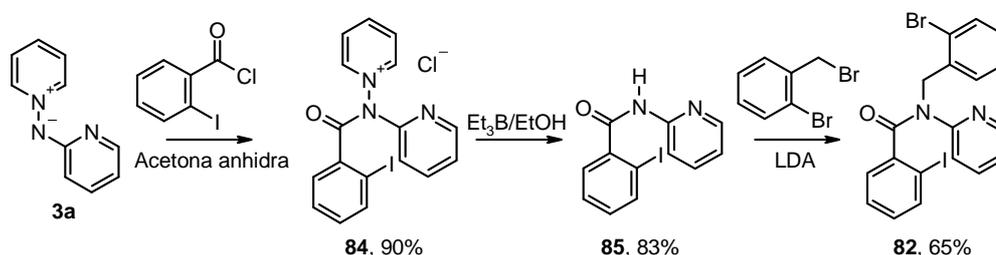


Esquema 3.5.24

Tal aproximación resulta parecida a la nuestra, ya que, como se ha descrito en el esquema 3.5.23, el radical **I** generado en la segunda ciclación radicalaria, podría evolucionar hacia el radical amidoilo **II** para rearomatizar al sistema de piridina.

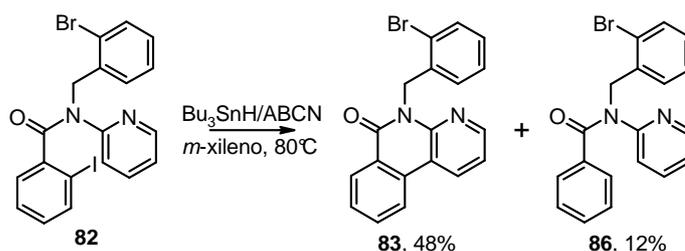
La síntesis del derivado **82** se llevó a cabo en 3 pasos: 1) preparación de las sal **84** por tratamiento de la aminida **3a** con cloruro de 2-yodobenzoilo en acetona anhidra;<sup>113</sup> 2) reducción del enlace N-N con el sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{EtOH}$ ;<sup>57</sup> 3) alquilación de la amida **85** así obtenida con bromuro de 2-bromobencilo en THF anhidro y en presencia de LDA

(esquema 3.5.25),<sup>152</sup> obteniéndose los derivados esperados con los rendimientos que se indican.



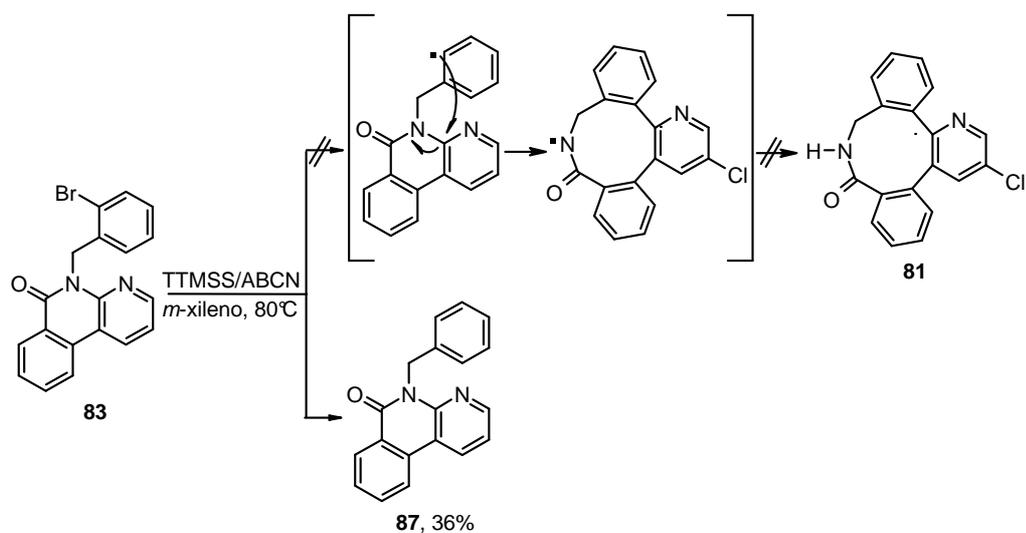
Esquema 3.5.25

La reacción radicalica utilizando **82** como producto de partida se llevó a cabo por adición lenta durante 13 horas de una disolución en *m*-xileno de 2 equiv. de  $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ABCN}$  a una disolución en el mismo disolvente de 1 equiv. de **82**, con agitación a  $80^\circ\text{C}$  durante 48 horas. Por posterior purificación se identificaron dos productos, el de 6-ciclación **83** y el de desyodación **86**, en una proporción 4.0:1.0 (esquema 3.5.26).



Esquema 3.5.26

La segunda ciclación radicalaria se realizó utilizando ABCN y TTMSS como precursor y propagador radicalicos, y *m*-xileno anhidro como disolvente, en las misma condiciones descritas previamente. Solo fue posible aislar el producto de desbromación **87** en 36 % de rendimiento (esquema 3.5.27). El mismo resultado se observó cambiando el tiempo de adición (24 horas). También se decidió disolver el producto de partida en  $\text{CH}_3\text{CN}$  al ser poco soluble en *m*-xileno, pero de nuevo solo se identificó el producto de desbromación.



Esquema 3.5.27

Teniendo en cuenta los trabajos de Harrowven sobre la importancia de sustituyentes tipo metoxi en el anillo donde se genera el radical,<sup>42,65</sup> se planteó la preparación de otro precursor radicalario **88**, dimetoxi-sustituido en el 2-bromobencilo (figura 3.5.5), esperando que la presencia de sustituyentes electrodonadores pudiera incrementar la reactividad del radical y favorecer la ciclación.

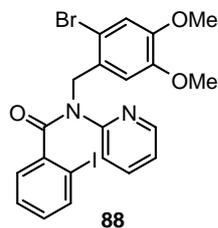
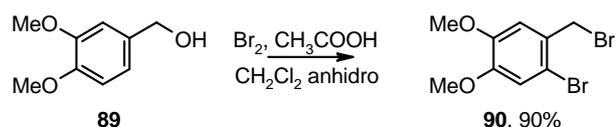


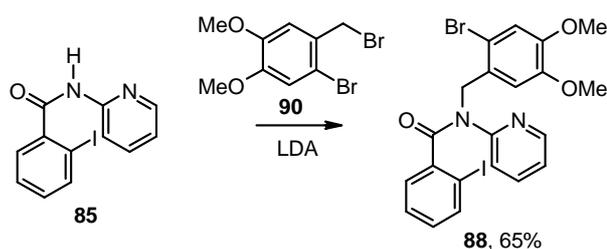
Figura 3.5.5

Para la obtención de **88**, en primer lugar fue necesario preparar el 1-bromo-2-bromoetil-4,5-dimetoxibenceno para utilizarlo como agente alquilante de la amina **85**. El tratamiento del 3,4-dimetoxibencilalcol **89** con Br<sub>2</sub> en presencia de una cantidad catalítica de CH<sub>3</sub>COOH,<sup>163</sup> nos permitió en un único paso bromar el arilo e intercambiar el OH por Br, obteniéndose un 90% del producto deseado **90** (esquema 3.5.28).



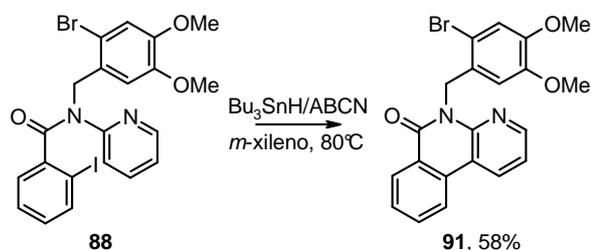
Esquema 3.5.28

Una vez sintetizado **90**, la siguiente reacción de alquilación se realizó en las mismas condiciones utilizadas para el derivado sin sustituyentes, en THF anhidro y en presencia de LDA,<sup>152</sup> aislándose el producto **88** en un 65% de rendimiento (esquema 3.5.29).



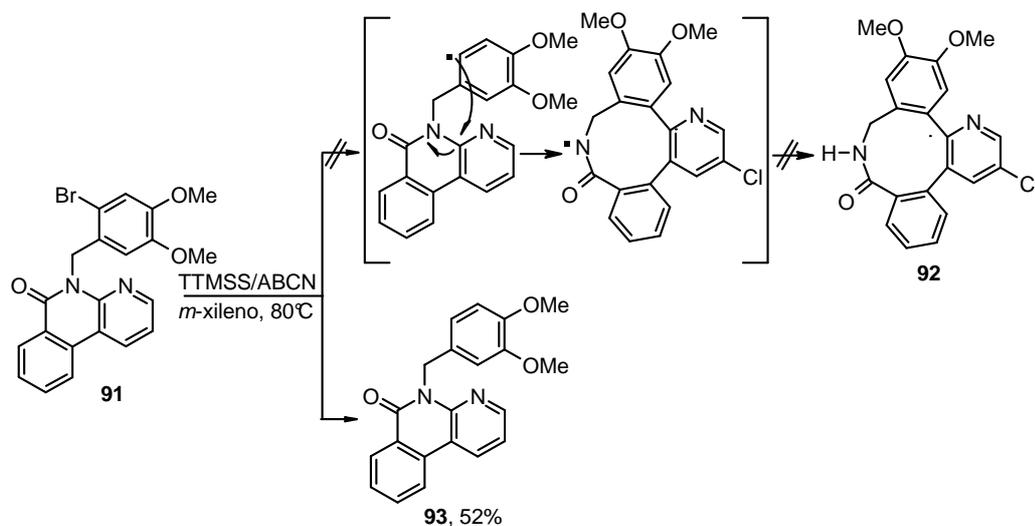
Esquema 3.5.29

La adición lenta, durante 13 horas, de una disolución en *m*-xileno anhidro de 2 equiv. de Bu<sub>3</sub>SnH/ABCN sobre una disolución de **88** en el mismo disolvente calentando a una temperatura de 80°C, proporcionó el producto de 5-trig-ciclación esperado **91** (esquema 3.5.30), con buen rendimiento.



Esquema 3.5.30

De nuevo, la siguiente reacción radicalica, que se llevó a cabo utilizando ABCN y TTMSS, solo nos permitió el aislamiento del producto de desbromación **93** (esquema 3.5.31).



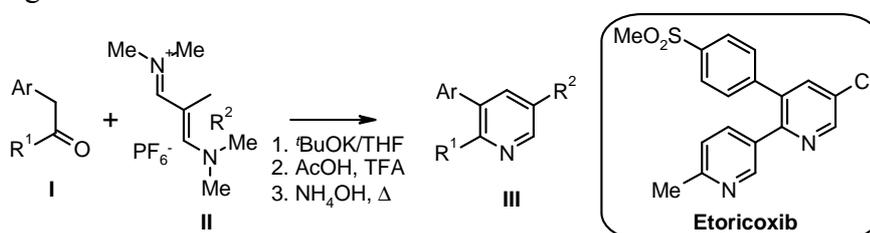
Esquema 3.5.31

A la vista de estos resultados, podemos concluir que, aunque se incremente la reactividad del radical a través del sustituyentes metoxi, y se intente estabilizar el radical generado por expansión de anillo sobre un N de amida, tal radical no posee la estabilización necesaria para que el proceso de expansión de anillo se pueda llevar a cabo.

### 3.6. PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE ETORICOXIB.

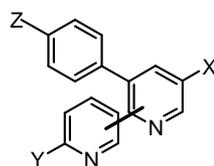
Etoricoxib<sup>164</sup> (esquema 3.6.1) es un agente antiinflamatorio no esteroídico, inhibidor selectivo de COX-2, desarrollado y comercializado por Merk & Co. Inc. Este derivado presenta una estructura triarílica con una unión 2,3 entre la piridina central y el fragmento de 6-metilpiridina y una unión 3,4 entre el núcleo central y el sistema carbocíclico.

Una de las estrategias descritas<sup>165</sup> para la preparación de este tipo de compuestos consiste en la construcción del núcleo central de piridina mediante una reacción de anulación de  $\alpha$ -arilcetonas **I** y hexafluorofosfatos de vinadinio **II** (esquema 3.6.1), lo que permite la obtención de numerosos análogos de Etoricoxib **III** con rendimientos excelentes.



Esquema 3.6.1

Teniendo en cuenta su estructura, otro de nuestros objetivos ha sido el explorar la utilidad de las reacciones de arilación, bien radicalarias, bien mediadas por paladio, en la construcción de análogos de Etoricoxib, como los que aparecen recogidos en la figura 3.6.1.

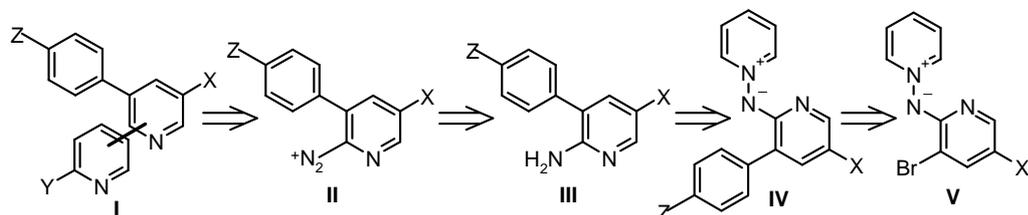


Análogos de Etoricoxib

Figura 3.6.1

En el caso de los análogos, la unión del núcleo central con el resto de 6-metilpiridina podría ser 2,3 ó 2,2, mientras podríamos obtener variantes en los restos X, Y, y Z.

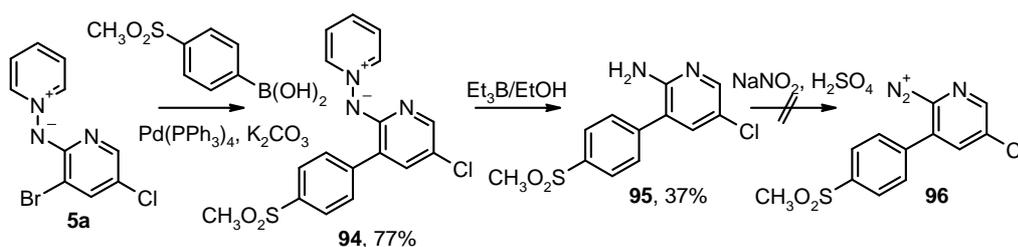
La primera aproximación con la que pensamos poder acceder al Etoricoxib y análogos por vía radicalaria aparece reflejada en el esquema 3.6.2.



Esquema 3.6.2

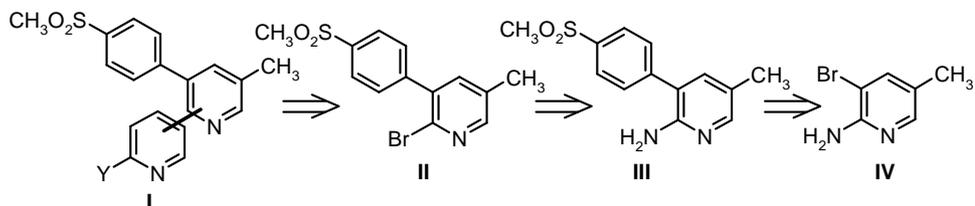
Etoricoxib (**I**, X=Cl, Y=CH<sub>3</sub>, Z=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> con una unión 2,3) o sus análogos con una unión 2,2 y diferentes sustituyentes en X, Y y Z, podrían obtenerse a partir de la sal de diazonio **II** (esquema 3.6.2). Teniendo en cuenta los trabajos de Heinrich<sup>166</sup> y nuestro propio trabajo,<sup>68</sup> la arilación intermolecular en condiciones radicalicas, utilizando diferentes piridinas sustituidas, podría proporcionarnos los productos **I**. A su vez, la sal de diazonio **II** podría obtenerse a partir de la correspondiente amina **III**; tal amina podría sintetizarse por reducción de la aminida sustituida **IV**, preparada en las condiciones previamente descritas<sup>109b</sup> desde la aminida **V**.

A partir de la aminida **5a** (esquema 3.6.3), y mediante el procedimiento de arilación<sup>109b</sup> descrito en el apartado 3.1.2, obtuvimos el derivado biarílico **94** con un rendimiento del 77%. Su reducción con el sistema Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub> proporcionó el compuesto **95**, solo en un 37% de rendimiento; sin embargo no fue posible sintetizar la sal de diazonio **96** bajo ninguna de las condiciones ensayadas.



Esquema 3.6.3

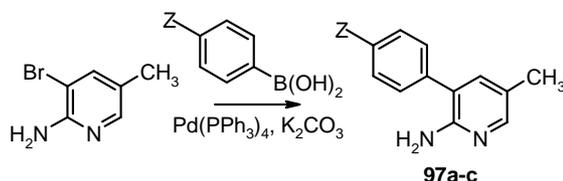
Considerando los resultados obtenidos y teniendo en cuenta el bajo rendimiento observado para la etapa de reducción, nos planteamos como alternativa la que aparece reflejada en esquema 3.6.4, utilizando en este caso y como modelo la 3-bromo-5-metil-2-aminopiridina, comercial y más accesible.



Esquema 3.6.4

Así, los análogos de Etoricoxib (**I**, esquema 3.6.4) podrían ser obtenidos por reacción de arilación radicalaria intermolecular a partir del bromo derivado **II**. Éste a su vez, podría prepararse desde el derivado aminado mediante la correspondiente sal de diazonio, mientras el derivado **III** podría sintetizarse a partir de la 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina.

El acoplamiento de Suzuki con diferentes ácidos borónicos se llevó a cabo en las condiciones previamente descritas,<sup>109b</sup> en presencia de 1.5 eq. del ácido arilborónico, una base ( $K_2CO_3$ ),  $Pd(PPh_3)_4$  como catalizador, en una mezcla tolueno:etanol (10:1) a reflujo, observándose rendimientos prácticamente cuantitativos en todos los casos ensayados (esquema 3.6.5, tabla 3.6.1).



Esquema 3.6.5

Tabla 3.6.1. Reacciones de acoplamiento sobre la 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina

Z	Producto	Rdto. (%)
COCH <sub>3</sub>	<b>97a</b>	99
SCH <sub>3</sub>	<b>97b</b>	95
SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>97c</b>	99

La sustitución del NH<sub>2</sub> por bromo se realizó por tratamiento de la amina con HBr, Br<sub>2</sub> y NaNO<sub>2</sub>,<sup>167</sup> bajo vigorosa agitación y a -20°C, aislándose los productos deseados con rendimientos moderados (esquema 3.6.6, tabla 3.6.2).



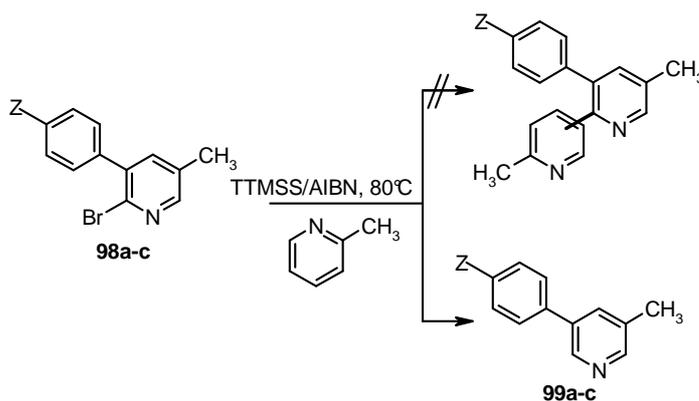
**Esquema 3.6.6**

*Tabla 3.6.2. Reacciones de bromación de las aminas 97.*

Z	Producto	Rdto. (%)
COCH <sub>3</sub>	<b>98a</b>	33
SCH <sub>3</sub>	<b>98b</b>	45
SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>98c</b>	44

Para la última etapa en la preparación de análogos de Etoricoxib, ensayamos en primera instancia una reacción de arilación radicalica intermolecular utilizando como fragmentos generadores de radicales los compuestos **98** y como aceptor radicalario la 2-picolina. La reacción se llevó a cabo en las condiciones descritas previamente por nuestro grupo de investigación para reacciones de arilación radicalicalaria intermoleculares,<sup>68</sup> adicionando lentamente durante 8 h una disolución de TTMSS, AIBN y 2-bromo-3-aryl-5-metilpiridina **98** en 2-picolina, sobre el mismo disolvente en presencia de ácido acético a 80°C.

Sin embargo, en tales condiciones solo observamos el producto de desbromación **99** (esquema 3.6.7, tabla 3.6.3).

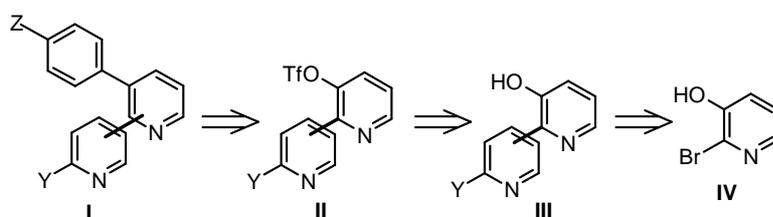


Esquema 3.6.7

Tabla 3.6.3. Reacciones de arilación radicalica de las 2-bromo-3-aril-5-metilpiridinas **98a-c**.

Z	Producto	Rdto. (%)
COCH <sub>3</sub>	<b>99a</b>	71
SCH <sub>3</sub>	<b>99b</b>	68
SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>99c</b>	62

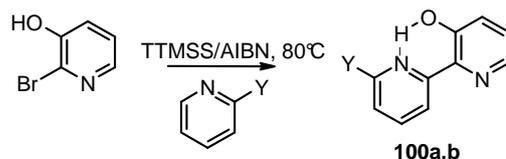
Nos planteamos entonces otra ruta sintética que se encuentra recogida en el esquema 3.6.8, utilizando la 3-bromo-2-hidroxipiridina, comercial y más accesible, como producto de partida modelo en la reacción de arilación radicalaria, para la obtención del biarilo deseado **III**; a continuación se prepararía el triflato **II** sobre el cual llevar a cabo un acoplamiento con diferentes ácido borónicos para proporcionar diversos isómeros de Etoricoxib.



Esquema 3.6.8

Al realizar la reacción radicalica en las condiciones descritas (esquema 3.6.9), efectivamente se observó la formación de un producto de acoplamiento con la 2-picolina. Sin embargo no se trataba del que

esperábamos, teniendo en cuenta los antecedentes publicados.<sup>68</sup> Experimentos de resonancia magnética nuclear demostraron que el producto aislado **100b** (Y=CH<sub>3</sub>, esquema 3.6.9) era un isómero del esperado, obtenido por la adición del radical en la posición  $\alpha$  al nitrógeno de la 2-picolina, al ser el producto final el más estable por la formación de un puente de hidrogeno intramolecular. Resultados semejantes se observaron al variar el disolvente de 2-picolina a piridina (**100a**, Y=H, esquema 3.6.9). Los rendimientos correspondientes se recogen en la tabla 3.6.4.



Esquema 3.6.9

Tabla 3.6.4. Reacciones de arilación radicalica de la 2-bromo-3-hidroxipiridina.

Y	Producto	Rdto. (%)
H	<b>100a</b>	35
CH <sub>3</sub>	<b>100b</b>	30

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **100a** (Y=H) es relativamente sencillo. El tipo y las constantes de acoplamiento entre los protones de cada fragmento de piridina, que se pueden apreciar en el experimento TOCSY (figura 3.6.2), nos indican que se trata de una unión 2,2. Así, el protón H<sub>3</sub> correspondiente a la señal a 8.50 ppm presenta acoplamiento con los otros tres protones (correspondientes a las señales a 8.61, 7.91 y 7.33 ppm) pertenecientes al mismo sistema de espín. Del mismo modo, el protón correspondiente a la señal a 8.20 ppm presenta acoplamiento con los protones a 7.33 y 7.26 ppm que forman parte del otro resto de piridina.

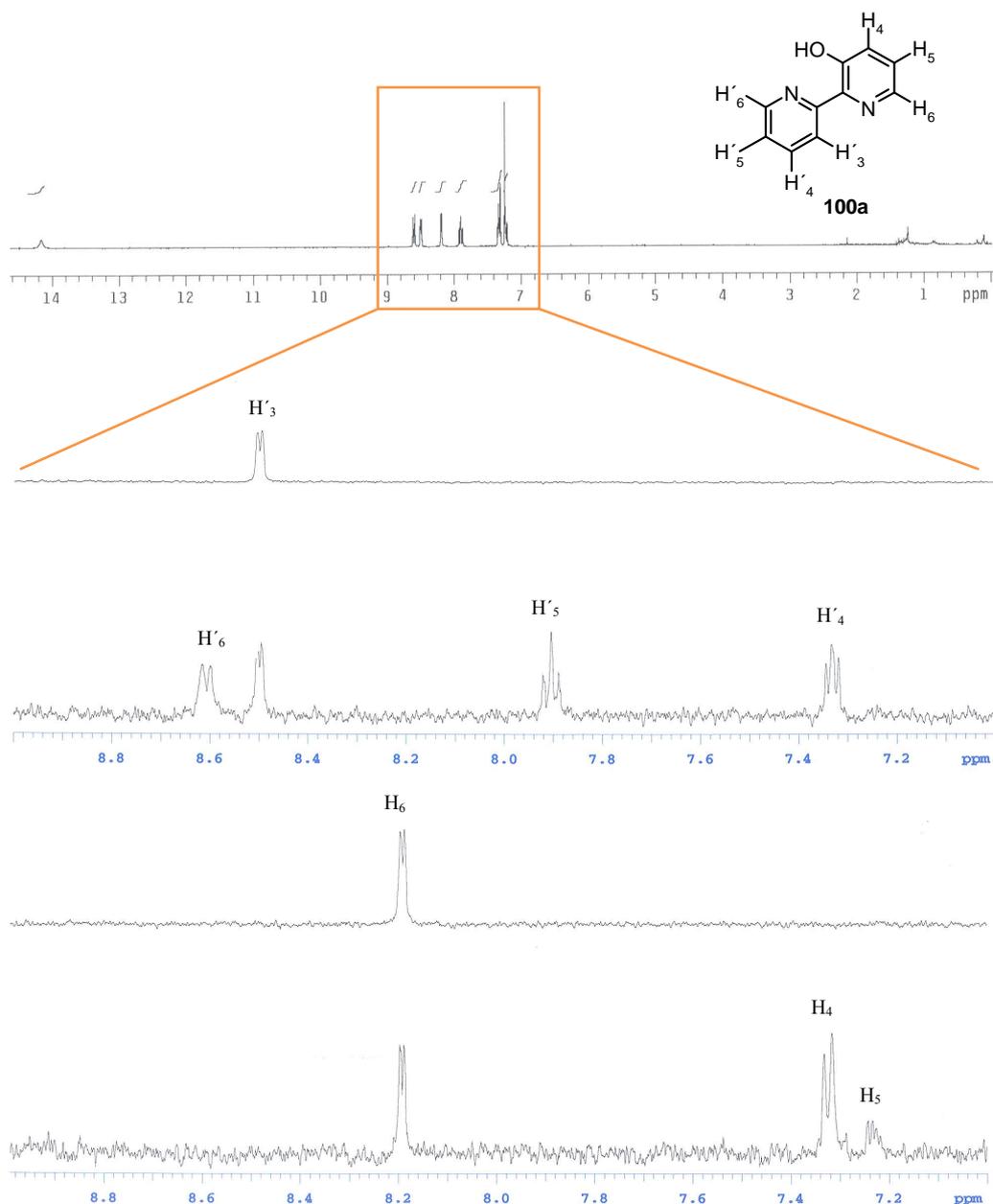
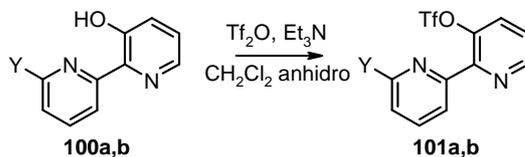


Figura 3.6.2

Puesto que esta alternativa nos podría dar acceso a los análogos de Etoricoxib con una unión 2,2 de los dos restos de piridina, continuamos con la ruta sintética que se había planteado.

La preparación de los triflatos<sup>168</sup> **101a,b** se llevó a cabo tratando el alcohol correspondiente con trietilamina y anhídrido trifílico en diclorometano anhidro durante 40 minutos, aislándose los productos deseados con rendimientos moderados (esquema 3.6.10, tabla 3.6.5).

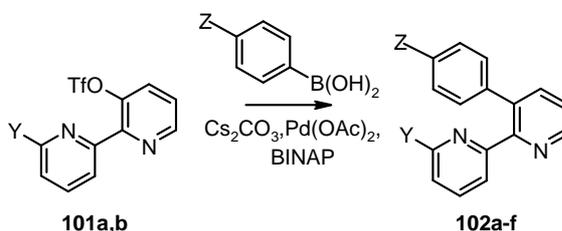


Esquema 3.6.10

Tabla 3.6.5. Reacciones de preparación de los triflatos **101a,b**.

Y	Producto	Rdto. (%)
H	<b>101a</b>	35
CH <sub>3</sub>	<b>101b</b>	40

El acoplamiento de Suzuki, que se realizó en presencia del correspondiente ácido borónico (1.5 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5% mol) y BINAP (5% mol) en 4.4 mL de una mezcla tolueno:EtOH (10:1) como disolvente, a reflujo durante 12 horas, nos proporcionó una serie de análogos de Etoricoxib **102a-f** (esquema 3.6.11), con los rendimientos indicados en la tabla 3.6.6.



Esquema 3.6.11

Tabla 3.6.6. Reacciones de Suzuki sobre los triflatos **101a,b**.

<b>Y</b>	<b>Z</b>	<b>Producto</b>	<b>Rdto. (%)</b>
H	COCH <sub>3</sub>	<b>102a</b>	46
H	SCH <sub>3</sub>	<b>102b</b>	53
H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>102c</b>	70
CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	<b>102d</b>	56
CH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	<b>102e</b>	60
CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<b>102f</b>	72

Los mejores resultados se observaron para los derivados con Y=CH<sub>3</sub>, destacando entre ellos el compuesto **102f** con metilsulfonilo como sustituyente (Z=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Estos resultados podrían considerarse únicamente como ensayos preliminares y se espera poder acceder a otros tipos de derivados ampliando esta ruta y explorando su rango de aplicación.



## *4. Parte experimental*

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado.  
Un esfuerzo total es una victoria completa”.*  
*Mahatma Gandhi*



Los reactivos y disolventes empleados han sido adquiridos en las casas comerciales Aldrich, Acros y Fluka y se usaron sin ningún tipo de manipulación.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras han sido llevadas a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes empleados en ellas han sido purificados, secados y/o destilados previamente.

Para las reacciones que requieren adición lenta se ha utilizado una jeringa de adición lenta *Orion M361*.

Para las reacciones en microondas se ha utilizado un microondas focalizado *CEM-Discover*, con monitorización de temperatura por IR.

Para las reacciones a baja temperatura se han utilizado baños de hielo, hielo/MeOH o una sonda de refrigeración *Haake EK 101*.

Para la cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice *Merk 60* (230-400 mesh). El eluyente usado se indica en cada caso y las proporciones se dan en volumen/volumen. Para la cromatografía de capa fina (TLC) se han empleado cromatofolios de gel de sílice *Merk 60 F<sub>254</sub> Macherey-Nagel*.

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares abiertos en un aparato *Eletrothermal IA 6304*.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  han sido registrados en los siguientes aparatos: *Varian GEMINI-200*, *Varian UNITY-300*, *Varian-Mercury-VX-300* y *Varian UNITY<sup>plus</sup>-500*. Para los espectros de RMN se han empleado disolventes deuterados suministrados por la casa comercial SDS. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades  $\delta$  (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer modelo FTIR 1725X* en las condiciones indicadas en cada compuesto (pastilla de KBr o ventanas de NaCl).

Los análisis elementales cuantitativos se han llevado a cabo en un analizador elemental modelo Heraeus CHN Rapid.

Los espectros de masas de baja resolución (EM) se realizaron en un espectrofotómetro *Hewlett-Packard 5988A* (70eV). Los datos se expresan en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas, respecto del pico base.

Los espectros de masas de alta resolución se llevaron a cabo en un Agilent 1100 Serie LC/MS-TOF.

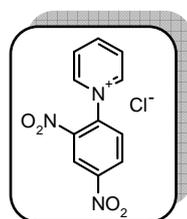
## 4.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO.

### 4.1.1. Síntesis de la *N*-(2',4'-piridil)aminida de piridinio 3a.

#### *Cloruro de N*-(2',4'-dinitrofenil)piridinio (*Sal de Zincke*) (1).

A una disolución de 48.06 g (240.0 mmol) de cloro-2,4-dinitrobenceno en 70 mL de acetona anhidra se le añaden 30 mL (270.0 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtra el sólido que precipita en la reacción y se lava con 500 mL de 2-propanol. Finalmente se recristaliza utilizando etanol como disolvente obteniéndose 50.60 g (75%) de producto puro **1**.

Sólido blanco  
Pf= 198-200°C  
Pf Lit.<sup>123</sup>= 199-201°C



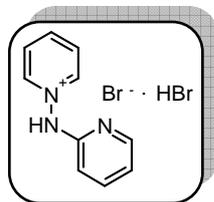
#### *Bromhidrato del bromuro de N*-(2'-piridilamino)piridinio (2).

A una disolución de 28.00 g (100.0 mmol) de cloruro de *N*-(2',4'-dinitrofenil)piridinio en 150 mL de etanol, se le añade 10.90 g (100.0 mmol) de 2-hidrazinopiridina disuelta en etanol y 10.10g (100.0 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente se filtra a vacío el sólido negro obtenido en la reacción (hidrazona). Para eliminar el cloruro de *N*-(2',4'-dinitrofenil)piridinio que no ha reaccionado, primero se lava la hidrazona con una disolución diluida de HCl (pH=5-6), después con metanol y posteriormente con éter etílico.

Una vez aislada y purificada la hidrazona, se suspenden 100 mmol de la misma en 250 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se somete a reflujo 8 horas aproximadamente (hasta que la disolución se aclare). Se concentra a sequedad y se le añade agua. La 2,4-dinitroanilina, insoluble en agua, se separa por filtración a vacío.

Seguidamente la disolución se trata con carbón activo, se filtra y al filtrado se añade 200 mmol de ácido bromhídrico. Se evapora hasta sequedad y se recristaliza en etanol, obteniéndose 29.00 g (88%) de **2**.

Sólido blanco  
**Pf**= 224-226°C  
**Pf Lit.**<sup>122</sup>= 223-224°C

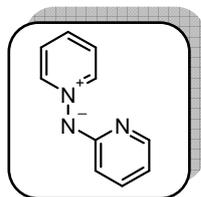


<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
 9.14 (d, 2H, *J*= 5.7 Hz), 8.69 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.27 (t, 2H, *J*= 7.3 Hz),  
 7.97 (d, 1H, *J*= 4.9 Hz), 7.78 (t, 1H, *J*= 7.5 Hz), 6.85 (m, 2H).

### *N*-(2'-Piridil)aminida de piridinio (**3a**).

A una suspensión de 5 g (15.0 mmol) del bromhidrato del bromuro de *N*-(2'-piridilamino)piridinio **2** en 100 mL de acetona se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.10 g, 30.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida por TLC. Se filtran las sales y el filtrado se concentra a sequedad. De esta forma se aíslan 2.50 g (98%) de la aminida **3a** tras cristalización en hexano.

Sólido naranja  
**Pf**= 116-117°C  
**Pf Lit.**<sup>122</sup>= 115-116°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.70 (dd, 2H, *J*= 6.0 y 1.4 Hz), 8.80 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.4 Hz), 7.77 (t ap.,  
 2H, *J*= 7.7 Hz), 7.64 (ddd, 1H, *J*= 5.4, 2.0 y 1.0 Hz), 7.36 (ddd, 1H, *J*=  
 8.6, 6.8 y 2.0 Hz), 6.50 (ddd, 1H, *J*= 8.6, 1.2 y 1.0 Hz), 6.37 (ddd, 1H, *J*=  
 6.8, 5.4 y 1.2 Hz).

#### 4.1.2. Síntesis de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio por reacción del yoduro de *N*-aminopiridinio con haloheterociclos.

##### Procedimiento general:

A una suspensión de yoduro de *N*-aminopiridinio (10.00 g, 45.0 mmol) en MeCN (200 mL) se le añade  $K_2CO_3$  (18.60 g, 135.0 mmol). La reacción se agita durante 45 minutos vigorosamente a temperatura ambiente, apreciándose la formación del iluro intermedio por el color púrpura que adquiere la disolución.

A esta mezcla se le adiciona el correspondiente cloroheteroaril derivado (47.0 mmol) en MeCN (50 mL). La reacción se agita a reflujo durante 4 horas, hasta no observar aminida de partida mediante TLC.

A continuación, las sales inorgánicas se filtran a través de celita y se lavan con MeCN. El filtrado se concentra a vacío. El producto así obtenido se purifica por cromatografía flash utilizando como eluyente etanol y se recristaliza con el disolvente adecuado.

##### *N*-(2'-Pirazinil)aminida de piridinio (**3b**).

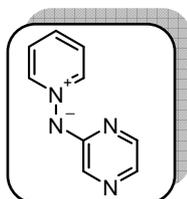
A partir de 5.38 g (47.0 mmol) de 2-cloropirazina y tras recristalización utilizando AcOEt como disolvente, se obtienen 5.58 g (72%) del compuesto **3b**.

Sólido amarillo

**Pf**= 158-159°C

**Pf Lit.**<sup>103</sup>= 157-159°C

$R_f \approx 0.19$



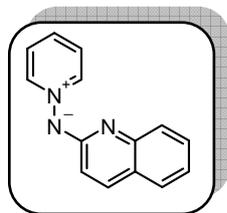
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.82 (dd, 2H,  $J= 7.0$  y  $1.2$  Hz), 8.21 (tt, 1H,  $J= 7.8$  y  $1.2$  Hz), 7.93 (dd, 2H,  $J= 7.8$  y  $7.0$  Hz), 7.86 (d, 1H,  $J= 1.5$  Hz), 7.61 (dd, 1H,  $J= 3.1$  y  $1.5$  Hz), 7.45 (d, 1H,  $J= 3.1$  Hz).

***N*-(2'-Quinolinil)aminida de piridinio (3c).**

A partir de 7.66 g (47.0 mmol) de 2-cloroquinolina y tras recristalización utilizando AcOEt como disolvente, se obtienen 5.58 g (96%) del compuesto **3c**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 93-94°C  
**Pf Lit.**<sup>103</sup>= 92-94°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.11



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.90 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.2 Hz), 8.16 (tt, 1H, *J*= 7.6 y 1.2 Hz), 7.91 (dd, 2H, *J*= 7.6 y 7.0 Hz), 7.79 (d, 1H, *J*= 9.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, *J*= 7.9 y 1.3 Hz), 7.39 (ddd, 1H, *J*= 8.4, 6.9 y 1.3 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J*= 8.4 y 1.3 Hz), 7.10 (ddd, 1H, *J*= 7.9, 6.9 y 1.3 Hz), 6.74 (d, 1H, *J*= 9.2 Hz).

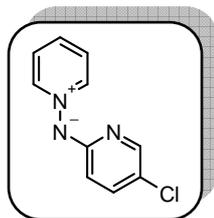
**4.1.3. Preparación de las *N*-(5'-cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **4a,b**.****Procedimiento general:**

A una disolución de la correspondiente aminida **3a,b** (10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se le adiciona gota a gota y a -20°C una disolución de *N*-clorosuccinimida (1.34 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). A continuación, la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y se recristaliza del disolvente adecuado.

***N*-(5'-Cloro-2'-piridil)aminida de piridinio (4a).**

A partir de 1.71 g (10.0 mmol) de la *N*-(2'-piridil)aminida de piridinio **3a** y tras cristalización utilizando acetona como disolvente, se obtienen 1.34 g (78%) del compuesto **4a**.

Sólido amarillo  
Pf= 128-129°C  
Pf Lit.<sup>108a</sup>= 130-131°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.42

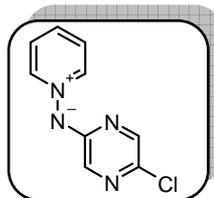


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
8.71 (dd, 2H, J= 6.8 y 1.5 Hz), 8.03 (tt, 1H, J= 7.8 y 1.5 Hz), 7.79 (t ap., 2H, J= 7.4 Hz), 7.56 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.29 (dd, 1H, J= 9.1 y 2.6 Hz), 6.45 (d, 1H, J= 9.1 Hz).

#### *N*-(5'-Cloro-2'-pirazinil)aminida de piridinio (**4b**).

A partir de 1.72 g (10.0 mmol) de la *N*-(2'-pirazinil)aminida de piridinio **3b** y tras cristalización utilizando AcOEt como disolvente, se obtienen 1.49 g (72%) del compuesto **4b**.

Sólido amarillo  
Pf= 158-159°C  
Pf Lit.<sup>31</sup>= 158-161°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.40



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
8.76 (dd, 2H, J= 5.7 y 1.3 Hz), 8.13 (tt, 1H, J= 8.2 y 1.3 Hz), 7.86 (dd, 2H, J= 8.2 y 5.7 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 1.4 Hz), 7.60 (d, 1H, J= 1.4 Hz).

#### 4.1.4. Preparación de las *N*-(3'-bromo-5'cloro-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **5a,b**.

##### Procedimiento general:

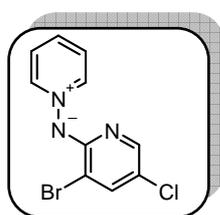
Una disolución de 2.14 g (12.0 mmol) de *N*-bromosuccinimida en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adiciona sobre 10.0 mmol de la correspondiente *N*-(2'-heteroaril)aminida de piridinio **4a,b** en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de

reacción se agita a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la aminida de partida mediante TLC. Se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y se recrystaliza del disolvente apropiado.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio (5a).**

A partir de 2.05 g (10.0 mmol) de la *N*-(5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio **4a**, después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior recrystalización utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O se obtienen 2.41 g (85%) de **5a**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 150-151°C  
**Pf Lit.**<sup>108b</sup>= 150-154°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.80

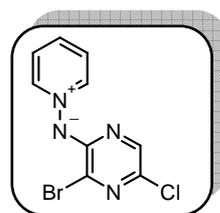


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.70 (d, 2H, *J*= 7.0 Hz), 8.01 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz), 7.78 (t ap., 2H, *J*= 7.7 Hz), 7.59 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.54 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz).

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-pirazinil)aminida de piridinio (5b).**

A partir de 2.06 g (10.0 mmol) de la *N*-(5'-cloro-2'-pirazinil)aminida de piridinio **4b**, 24 horas de agitación a temperatura ambiente y posterior recrystalización utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O se obtienen 2.31 g (81%) de **5b**.

Sólido naranja  
**Pf**= 203-204°C  
**Pf Lit.**<sup>31</sup>= 203-205°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.75



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.70 (dd, 2H, *J*= 6.9 y 1.4 Hz), 8.25 (tt, 1H, *J*= 7.8 y 1.4 Hz), 7.93 (dd, 2H, *J*= 7.8 y 6.9 Hz), 7.60 (s, 1H).

#### 4.1.5. Preparación de la *N*-(5'-cloro-3'-yodo-2'-piridil)aminida de piridinio 5c.

Una disolución de 2.25 g (10.0 mmol) de *N*-yodosuccinimida en 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adiciona sobre 2.05 g (10.0 mmol) de la aminida **3a** en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, utilizando material topacio. Después de 90 minutos se añaden 1.10 g (5.0 mmol) adicionales de NIS. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida observado por TLC (aproximadamente 3 horas). Se concentra a vacío y se cromatografía en gel de sílice utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (98:2) como eluyente. Finalmente, se recristaliza de una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O.

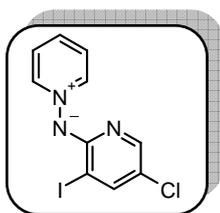
#### *N*-(3'-Yodo-5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio (5c).

Sólido naranja

Pf= 139-142°C

Pf Lit.<sup>108b</sup>= 140-142°C

R<sub>f</sub> ≈ 0,80



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.70 (dd, 2H, *J*= 6.9 y 1.3 Hz), 8.25 (tt, 1H, *J*= 7.8 y 1.3 Hz), 7.92 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz).

#### 4.1.6. Preparación de las *N*-(5'-bromo-2'-heteroaril)aminidas de piridinio 4c,d.

##### Procedimiento general:

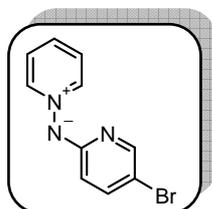
A una disolución de la correspondiente aminida **3a,b** (10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se le adiciona gota a gota y a -20°C una disolución de *N*-

bromosuccinimida (1.78 g, 10.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de la aminida de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y se recrystaliza del disolvente adecuado.

***N*-(5'-Bromo-2'-piridil)aminida de piridinio (4c).**

A partir de 1.71 g (10.0 mmol) de la aminida **3a**, después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente y posterior recrystalización utilizando acetona se obtienen 1.80 g (71%) del compuesto **4c**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 126-127°C  
**Pf Lit.**<sup>103</sup>= 125-128°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.14



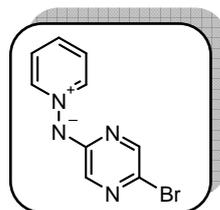
<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.67 (d, 2H,  $J$ = 5.4 Hz), 8.18 (t, 1H,  $J$ = 7.5 Hz), 7.79 (t ap., 2H,  $J$ = 7.2 Hz), 7.64 (d, 1H,  $J$ = 2.0 Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J$ = 9.1 y 2.0 Hz), 6.40 (d, 1H,  $J$ = 9.1 Hz).

***N*-(5'-Bromo-2'-pirazinil)aminida de piridinio (4d).**

A partir de 1.72 g (10.0 mmol) de la aminida **3b**, después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente y tras recrystalización utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{Et}_2\text{O}$  se obtienen 176 mg (70%) del compuesto **4d**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 189-191°C  
**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 190-191°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.38



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.68 (dd, 2H, *J*= 6.9 y 1.3 Hz), 8.17 (tt, 1H, *J*= 7.8 y 1.3 Hz), 7.89 (dd, 2H, *J*= 7.8 y 6.9 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*= 1.4 Hz), 7.64 (d, 1H, *J*= 1.4 Hz).

#### 4.1.7. Preparación de las *N*-(5'-aril-2'-heteroaril)aminidas de piridinio **6** y **7** mediante reacción de Suzuki.

##### Método A.

Una mezcla en tolueno-etanol (20:1) (15 mL) del catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 5% mmol), el correspondiente ácido borónico (1.50 mmol), la correspondiente aminida **4c,d** (1.0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324 mg, 2.0 mmol) se agita bajo argón y se calienta a reflujo durante 8 horas.

Una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con MeCN. El filtrado se rota hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente. Se recristaliza del disolvente indicado para cada caso.

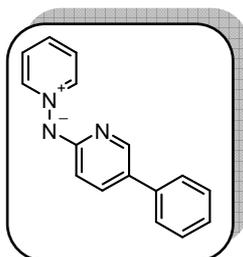
##### Método B.

Una mezcla del catalizador de paladio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 5% mmol), el correspondiente ácido borónico (1.50 mmol), la correspondiente aminida **4c,d** (1.0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.38 g, 10.0 mmol) se suspende en una mezcla tolueno:etanol (10:1) (15 mL) bajo argón. La reacción se mantiene a reflujo hasta que no se observa producto de partida por TLC. La purificación se lleva a cabo de la misma modo indicado en el método A.

##### *N*-(5'-Fenil-2'-piridil)aminida de piridinio (**6a**).

A partir de 183 mg (1.50 mmol) del ácido fenilborónico, 250 mg (1.0 mmol) de la aminida **4c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH:AcOEt proporciona 299 mg (90%) del compuesto **6a**.

Sólido naranja  
**Pf**= 148-149°C  
**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 234-235°C (sal)  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.05

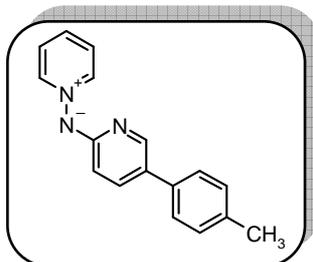


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.81 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.2 Hz), 8.05 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.2 Hz), 7.99 (dd, 1H, *J*= 2.6 y 0.8 Hz), 7.84 (dd, 2H, *J*= 7.7 y 7.0 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J*= 8.9 y 2.6 Hz), 7.52 (dd, 2H, *J*= 8.3 y 1.3 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J*= 8.3 y 7.3 Hz), 7.26 (tt, 1H, *J*= 7.3 y 1.3 Hz), 6.63 (dd, 1H, *J*= 8.9 y 0.8 Hz).

***N*-[5'-(4''-Metilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (6b).**

A partir de 204 mg (1.50 mmol) del ácido 4-tolilborónico, 250 mg (1.0 mmol) de la aminida **4c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en hexano:AcOEt proporciona 300 mg (88%) del compuesto **6b**.

Sólido naranja  
**Pf**= 143-144°C  
**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 141-142°C  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.08



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.85 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.3 Hz), 7.96 (dd, 1H, *J*= 2.5 y 0.7 Hz), 7.91 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.3 Hz), 7.71 (dd, 2H, *J*= 7.7 y 7.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J*= 8.9 y 2.5 Hz), 7.37 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz), 7.17 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz), 6.61 (dd, 1H, *J*= 8.9 y 0.7 Hz), 2.34 (s, 3H).

***N*-[5'-(4''-Metoxifenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (6c).**

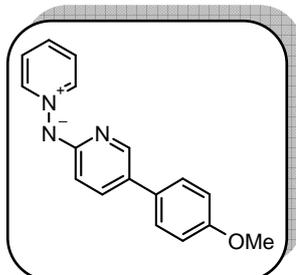
A partir de 228 mg (1.50 mmol) del ácido 4-metoxifenilborónico, 250 mg (1.0 mmol) de la aminida **4c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtO<sub>2</sub> proporciona 325 mg (91%) del compuesto **6c**.

Sólido rojo

**Pf**= 150-152°C

**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 151-152°C

**R<sub>f</sub>** ≈ 0.12



<sup>1</sup>**H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.78 (dd, 2H, *J* = 7.0 y 1.1 Hz), 7.97 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.1 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.75 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 7.0 Hz), 7.64 (dd, 1H, *J* = 8.8 y 2.4 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 3.81 (s, 3H).

***N*-[5'-(4''-Acetilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (6d).**

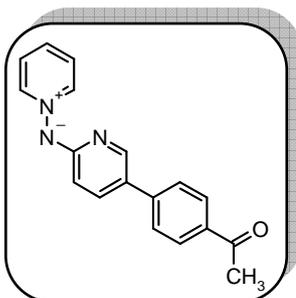
A partir de 246 mg (1.50 mmol) del ácido 4-acetilfenilborónico, 250 mg (1.0 mmol) de la aminida **4c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporciona 217 mg (75%) del compuesto **6d**.

Sólido naranja

**Pf**= 186-188°C

**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 188-189°C

**R<sub>f</sub>** ≈ 0.10



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.78 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.1 Hz), 8.13 (tt, 1H, *J*= 7.6 y 1.1 Hz), 8.08 (d, 1H, *J*= 2.6 Hz), 8.00 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.86 (dd, 1H, *J*= 7.6 y 7.0 Hz), 7.80 (dd, 1H, *J*= 8.8 y 2.6 Hz), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 6.62 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz), 2.63 (s, 3H).

*N*-(5'-Fenil-2'-pirazinil)aminida de piridinio (**7a**).

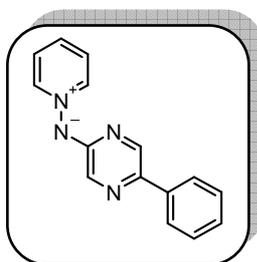
A partir de 183 mg (1.50 mmol) del ácido fenilborónico, 251 mg (1.0 mmol) de la aminida **4d**, siguiendo el método B y reflujo durante 8 horas, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtO<sub>2</sub> proporciona 228 mg (90%) del compuesto **7a**.

Sólido amarillo

Pf= 171-172°C

Pf Lit.<sup>105</sup>= 171-172°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.28



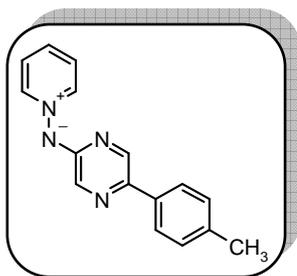
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.88 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.2 Hz), 8.15 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.2 Hz), 8.09 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 7.94 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 7.88 (dd, 2H, *J*= 7.7 y 7.0 Hz), 7.78 (dd, 2H, *J*= 8.5 y 1.3 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J*= 8.5 y 7.4 Hz), 7.30 (tt, 1H, *J*= 7.4 y 1.3 Hz).

*N*-[5'-(4''-Metilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio (**7b**).

A partir de 204 mg (1.50 mmol) del ácido 4-tolilborónico, 251 mg (1.0 mmol) de la aminida **4d**, siguiendo el método B y calentando a reflujo durante 3 horas, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en AcOEt proporciona 211 mg (85%) del compuesto **7b**.

Sólido naranja  
Pf= 143-145°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.34



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
8.87 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.1 Hz), 8.13 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.1), 8.05 (d, 1H, *J*= 1.4 Hz), 7.94 (d, 1H, *J*= 1.4 Hz), 7.89 (t ap., 2H, *J*= 7.1 Hz), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 7.24 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 2.38 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):  
160.6, 144.5, 139.5, 138.5, 138.3, 138.0, 136.4, 136.1, 130.3, 128.5, 125.9, 21.1.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
1492, 1468, 1383, 1293, 1147, 1013, 757, 665.

MS (IE, m/e):  
342, 340 (M<sup>+</sup>, 53, 54), 263 (17), 234 (17), 155 (35), 79 (100).

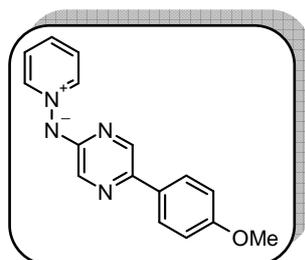
Análisis Elemental calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub> (%):

	C: 72.27	H: 5.26	N: 22.47
Encontrado	C: 72.52	H: 5.43	N: 22.26

***N*-[5'-(4''-Metoxifenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio (7c).**

A partir de 228 mg (1.50 mmol) del ácido 4-metoxifenilborónico, 251 mg (1.0 mmol) de la aminida **4d**, siguiendo el método B y reflujo durante 2 horas, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 242 mg (87%) del compuesto **7c**.

Sólido naranja  
**Pf**= 145-147°C  
**Pf Lit.**<sup>109b</sup>= 145-146°C  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.30

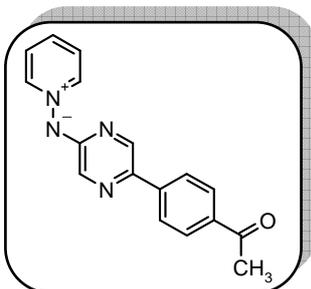


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.85 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.3 Hz), 8.09 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.3 Hz), 8.00 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 7.90 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 7.84 (dd, 2H, *J*= 7.7 y 7.0 Hz), 7.67 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 6.95 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 3.84 (s, 3H).

***N*-[5'-(4''-Acetilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio (7d).**

A partir de 246 mg (1.50 mmol) del ácido 4-acetilfenilborónico, 251 mg (1.0 mmol) de la aminida **4d**, siguiendo el método B y reflujo durante 1 horas, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporciona 244 mg (84%) del compuesto **7d**.

Sólido naranja  
**Pf**= 217-219°C  
**Pf Lit.**<sup>105</sup>= 210-211°C (sal)  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.28



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.88 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.2 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 8.17 (tt, 1H, *J*= 7.8 y 1.2 Hz), 8.06 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.99 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz), 7.96 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.92 (dd, 2H, *J*= 7.8 y 7.0 Hz), 2.63 (s, 3H).

#### 4.1.8. Preparación de las *N*-(5'-aril-3'-bromo-2-heteroaril)aminidas de piridinio 8 y 9.

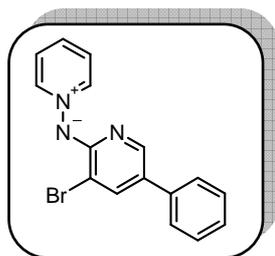
##### Procedimiento general:

A una disolución de 1.0 mmol de la correspondiente aminida **6** ó **7** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL), se le adiciona 1.20 mmol (214 mg) de *N*-bromosuccinimida en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta no observar producto de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado. Se recrystaliza del disolvente indicado en cada caso.

##### *N*-(3'-Bromo-5'-fenil-2'-piridil)aminida de piridinio (**8a**).

A partir de 247 mg (1.0 mmol) de la *N*-(5'-fenil-2'-piridil)aminida de piridinio **6a**, tras 10 minutos de agitación, purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recrystalización en AcOEt se obtienen 247 mg (76%) del compuesto **8a**.

Sólido naranja  
Pf= 154-156°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.70



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.73 (d, 2H, *J*= 5.1 y 1.3 Hz), 8.18 (tt, 1H, *J*= 7.9 y 1.3 Hz), 7.97 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.91 (m, 3H), 7.49 (dd, 2H, *J*= 8.1 y 1.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J*= 8.1 y 7.3 Hz), 7.26 (tt, 1H, *J*= 7.3 y 1.4 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

161.8, 145.9, 143.9, 139.6, 139.3, 138.6, 129.8, 128.5, 127.4, 126.3, 126.0, 106.6.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1586, 1469, 1435, 1384, 1154, 1032, 1009, 789, 765, 700, 668.

**MS** (IE, m/e):

327, 325 ( $M^+$ , 52.3, 52.4), 326 (100), 246, 244 (4.5, 4.7), 167 (22), 140 (97), 79 (23).

**Análisis Elemental** calcd. para  $C_{16}H_{12}BrN_3$  (%):

	C: 58.91	H: 3.66	N: 12.88
Encontrado	C: 58.54	H: 3.66	N: 12.97

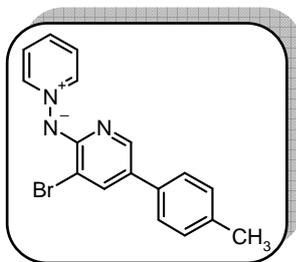
***N*-[3'-Bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (8b).**

A partir de 261 mg (1.0 mmol) de *N*-[5'-(4''-metilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio **6b**, tras 10 minutos de agitación, cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en AcOEt se obtienen 303 mg (89%) del compuesto **8b**.

Sólido naranja

**Pf**= 159-160°C

$R_f \approx 0.42$



**$^1H$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.67 (dd, 2H,  $J = 7.0$  y 1.3 Hz), 8.11 (tt, 1H,  $J = 7.9$  y 1.3 Hz), 7.88 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.84 (m, 3H), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 2.32 (s, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

161.8, 145.8, 143.7, 139.5, 139.1, 137.2, 135.9, 130.4, 128.7, 126.2, 126.0, 106.6, 21.1.

**IR** (KBr),  $\nu_{\max}$  ( $cm^{-1}$ ):

1589, 1441, 1021, 1007, 818.

**MS** (IE, m/e):

341, 339 ( $M^+$ , 76, 78), 340 (100), 259 (11), 181 (42), 154 (82), 127 (31), 79 (47).

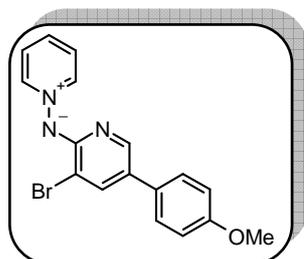
**Análisis Elemental** calcd. para  $C_{17}H_{14}BrN_3$  (%):

	C: 60.02	H: 4.15	N: 12.35
Encontrado	C: 59.95	H: 4.33	N: 12.31

***N*-[3'-Bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (8c).**

A partir de 277 mg (1.0 mmol) de la *N*-[5'-(4''-metoxifenil)-2'-piridil]aminida de piridinio **6c**, tras 10 minutos de agitación, cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en AcOEt se obtienen 310 mg (87%) del compuesto **8c**.

Sólido rojo  
Pf= 132-133°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.31



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.72 (dd, 2H, *J*= 6.8 y 1.1 Hz), 8.16 (tt, 1H, *J*= 7.8 y 1.1 Hz), 7.87 (m, 3H),  
7.85 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.41 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz),  
3.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

161.6, 160.1, 145.8, 143.6, 139.6, 139.0, 131.4, 128.5, 127.6, 126.1,  
115.4, 106.8, 55.7.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1588, 1435, 1382, 1245, 1145, 829.

**MS** (IE, m/e):

357, 355 (M<sup>+</sup>, 32.5, 32.6), 263 (12), 197 (39), 170 (100), 127 (42), 79 (65).

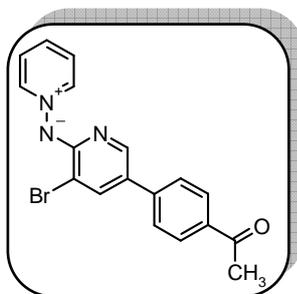
**Análisis Elemental** calcd. para  $C_{17}H_{14}BrN_3O$  (%):

	C: 57.32	H: 3.96	N: 11.80
Encontrado	C: 57.54	H: 4.04	N: 12.03

***N*-[5'-(4''-Acetilfenil)-3'-bromo-2'-piridil]aminida de piridinio (8d).**

A partir de 289 mg (1.0 mmol) de la *N*-[5'-(4''-acetilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio **6d**, tras 10 minutos de agitación, purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en EtOH se obtienen 316 mg (86%) del compuesto **8d**.

Sólido naranja  
**Pf**= 159-160°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.44



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.73 (dd, 2H, *J*= 7.0 y 1.3 Hz), 8.21 (tt, 1H, *J*= 7.6 y 1.3 Hz), 8.05 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.01 (m, 3H), 7.92 (dd, 2H, *J*= 7.6 y 7.0 Hz), 7.64 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 2.63 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

198.7, 161.1, 144.9, 143.7, 142.5, 138.6, 138.2, 134.7, 128.1, 127.5, 124.7, 122.9, 105.6, 53.6.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1662, 1582, 1442, 1385, 740.

**MS** (IE, m/e):

369, 367 (M<sup>+</sup>, 54.9, 55.3), 368 (100), 325 (5), 246 (4), 139 (27), 79 (30).

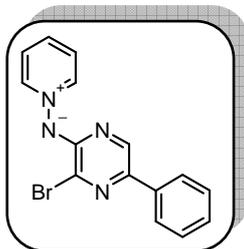
**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O (%):

	C: 58.71	H: 3.83	N: 11.41
Encontrado	C: 58.89	H: 3.52	N: 11.27

***N*-(3'-Bromo-5'-fenil-2'-pirazinil)aminida de piridinio (9a).**

A partir de 248 mg (1.0 mmol) de la *N*-(5'-fenil-2'-pirazinil)aminida de piridinio **7a**, tras 5 minutos de agitación, cromatografía utilizando acetona

como eluyente y posterior recristalización en AcOEt se obtienen 298 mg (91%) del compuesto **9a**.



Sólido rojo  
Pf= 68-70°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.60

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.75 (dd, 2H, *J* = 6.9 y 1.3 Hz), 8.22 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.3 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 6.9 Hz), 7.79 (dd, 2H, *J* = 7.2 y 1.3 Hz), 7.39 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.27 (tt, 1H, *J* = 7.2 y 1.3 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

158.0, 145.6, 142.3, 140.2, 139.3, 137.6, 137.2, 129.6, 128.6, 128.2, 125.5.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1556, 1464, 1449, 1415, 1388, 1144, 1036, 769, 694.

MS (IE, m/e):

328, 326 (M<sup>+</sup>, 21, 20), 246 (12), 220 (8), 141 (23), 79 (100).

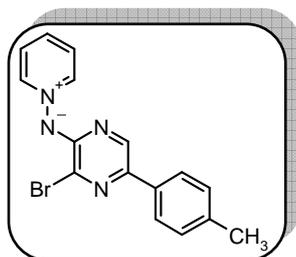
Análisis Elemental calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>(%):

	C: 55.07	H: 3.39	N: 17.12
Encontrado	C: 55.46	H: 3.43	N: 16.95

***N*-[3'-Bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio (9b).**

A partir de 249 mg (1.0 mmol) de la *N*-[5'-(4''-metilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio **7b**, tras 1 h de agitación, cromatografía utilizando acetona como eluyente y posterior recristalización en AcOEt se obtienen 317 mg (93%) del compuesto **9b**.

Sólido naranja  
**Pf**= 181-182°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.73



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
 8.87 (dd, 2H, *J* = 7.0 y 1.3 Hz), 8.11 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.3 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.90 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 7.0 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 2.30 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
 157.4, 146.3, 141.3, 140.8, 138.6, 137.0, 134.8, 130.4, 128.9, 128.4, 125.8, 21.2.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
 3069, 1611, 1577, 1450.

**MS** (IE, m/e):  
 342, 340 (M<sup>+</sup>, 53, 54), 263 (17), 234 (17), 155 (35), 79 (100).

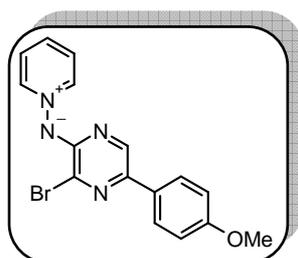
**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub> (%):

	C: 56.32	H: 3.84	N: 16.42
Encontrado	C: 56.15	H: 4.05	N: 16.16

***N*-[3'-Bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio (9c).**

A partir de 278 mg (1.0 mmol) de la *N*-[5'-(4''-metoxifenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio **7c**, tras 15 minutos de agitación, cromatografía utilizando acetona como eluyente y posterior recristalización en AcOEt:Et<sub>2</sub>O se obtienen 300 mg (84%) del compuesto **9c**.

Sólido rojo  
**Pf**= 58-60°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.55



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.75 (dd, 2H, *J*= 6.9 y 1.3 Hz), 8.22 (tt, 1H, *J*= 7.7 y 1.3 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.93 (dd, 2H, *J*= 7.7 y 6.9 Hz), 7.79 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 6.96 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 3.84 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

160.6, 158.1, 145.8, 140.1, 139.5, 136.4, 130.5, 129.7, 128.7, 126.9, 115.0, 55.7.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3367, 1710, 1607, 1559, 1431, 1383, 1245, 1176, 1036, 809.

**MS** (IE, m/e):

358, 356 (M<sup>+</sup>, 6.8, 7), 276 (11), 79 (100), 52 (72).

**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O (%):

	C: 53.80	H: 3.67	N: 15.68
Encontrado	C: 54.06	H: 3.69	N: 15.97

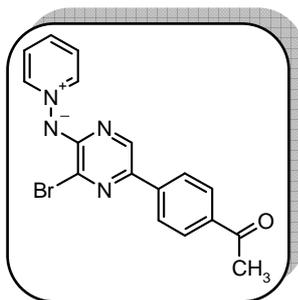
***N*-[5'-(4'-Acetilfenil)-3'-bromo-2'-pirazinil]aminida de piridinio (9d).**

A partir de 290 mg (1.0 mmol) de la *N*-[5'-(4'-acetilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio **7d**, tras 5 minutos de agitación, purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en EtOH se obtienen 317 mg (86%) del compuesto **9d** como un sólido.

Sólido naranja

Pf= 171-172°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.24



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

8.85 (d, 2H, *J*= 5.9 Hz), 8.20 (m, 2H), 7.90 (m, 6H), 2.57 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

197.1, 161.2, 158.2, 144.2, 142.2, 138.3, 136.0, 135.6, 132.4, 129.5, 127.9, 124.3, 26.5.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1658, 1599, 1529, 1476, 1402, 1268, 1145, 1021, 828.

MS (IE, m/e):

370, 368 (M<sup>+</sup>, 25, 26), 276 (16), 195 (6), 167 (10), 79 (100), 52 (35).

Análisis Elemental calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O (%):

	C: 55.30	H: 3.55	N: 15.17
Encontrado	C: 55.59	H: 3.63	N: 15.16

## 4.2. PREPARACIÓN DE DIPIRIDOPIRAZOLES Y PIRIDOPIRAZOLOPIRAZINAS.

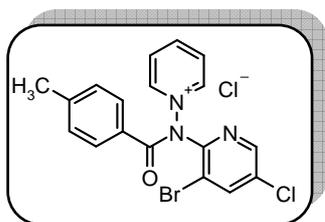
### 4.2.1. Preparación de los cloruros de *N*-[(2'-azinil-3'-bromo)-(4''-metilbenzoil)-amino]piridinio 18 y 19.

A una disolución de 1.0 mmol de la correspondiente aminida en acetona anhidra (7 mL) se le añaden 1.1 mmol del cloruro de 4-metilbenzoilo. La reacción se agita a temperatura ambiente observándose la aparición de un precipitado. La agitación se mantiene a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la aminida de partida (TLC). El precipitado resultante se filtra y se lava con 20 mL de AcOEt. Una muestra analítica se recristaliza de etanol.

#### *Cloruro de N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(4''-metilbenzoil)-amino]piridinio (18a).

A partir de 284 mg (1.0 mmol) de la *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio **5a** y tras 3 horas de agitación, se obtuvieron 416 mg (95%) del compuesto **18a**.

Sólido beige  
Pf= 135-136°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.51 (d, 2H, *J*= 5.8 Hz), 8.92 (t, 1H, *J*= 7.7 Hz), 8.56 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.47 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.39 (t ap., 2H, *J*= 7.1 Hz), 7.63 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 7.29 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 2.40 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

169.6, 150.2, 149.6, 149.1, 148.7, 146.2, 144.7, 135.8, 130.6, 130.5, 130.2, 128.9, 121.2, 24.2.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3410, 3026, 1707, 1609, 1475, 1281, 1182, 1081, 810.

**MS** (ESI, m/e):

406, 404, 402 ( $\text{M}^+$ , 34, 100, 91), 359, 357, 355 (0.7, 2.6 1.9).

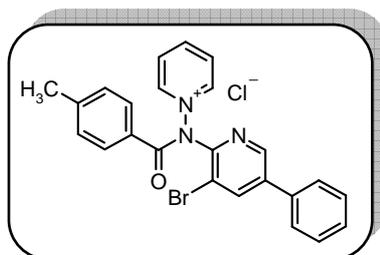
**Análisis Elemental** calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrClN}_3\text{O}\cdot\text{Cl}$  (%):

	C 44.71	H 2.92	N 8.69
Encontrado:	C 44.53	H 2.81	N 8.30

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-fenil-2'-piridil)-(4''-metilbenzoil)-aminopiridinio (18b).**

A partir de 325 mg (1.0 mmol) de la *N*-(3'-bromo-5'-fenil-2'-piridil)aminida de piridinio **8a** y tras 12 horas de agitación, se obtuvieron 435 mg (98%) del compuesto **18b**.

Sólido amarillo  
Pf= 165-167°C



**<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.56 (d, 2H,  $J= 5,8$  Hz), 8.93 (t, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 8.82 (d, 1H,  $J= 1.5$  Hz), 8.55 (d, 1H,  $J= 1.5$  Hz), 8.41 (t, 2H,  $J= 7.1$  Hz), 7.70 (d, 4H,  $J= 6.7$  Hz), 7.53 (d, 3H,  $J= 6.7$  Hz), 7.28 (d, 2H,  $J= 7.9$  Hz), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

170.1, 150.2, 150.1, 148.8, 148.3, 146.2, 142.9, 141.9, 135.4, 130.8, 130.6, 130.5, 130.4, 129.3, 128.5, 121.0, 21.6.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3414, 1701, 1610, 1475, 1260, 1084, 831, 767, 670.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}^{79}\text{Br}\cdot\text{Cl}$ :  $[\text{M}]^+$

444.0708.

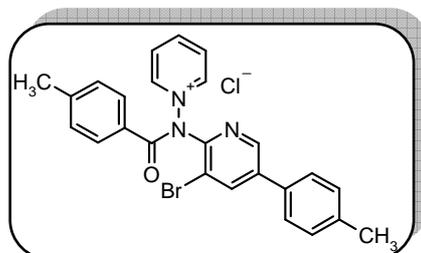
Encontrado

444.0827.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-piridil]-(4'''-metilbenzoil)-aminopiridinio (18c).**

A partir de 339 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio **8b** y tras 5 horas de agitación, se obtuvieron 449 mg (98%) del compuesto **18c**.

Sólido blanco  
Pf > 180°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.53 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 8.91 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.80 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.39 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

185.8, 150.2, 148.8, 148.1, 146.2, 142.6, 142.0, 141.4, 132.5, 131.2, 130.6, 130.4, 129.3, 129.0, 128.3, 121.0, 21.6, 21.2.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3420, 1700, 1616, 1437, 1263, 1056, 817.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup>

458.0864.

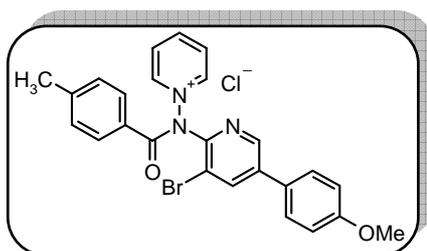
Encontrado

458.0846.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-piridil]-(4'''-metilbenzoil)-aminopiridinio (18d).**

A partir de 355 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-piridil]aminida de piridinio **8c** y tras 4 horas de agitación, se obtuvieron 450 mg (95%) del compuesto **18d**.

Sólido blanco  
Pf= 138-140°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.54 (d, 2H, *J*= 5.5 Hz), 8.91 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz), 8.78 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz),  
8.50 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.39 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz), 7.68 (dd, 4H, *J*= 8.5 y  
2.6 Hz), 7.28 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz), 7.08 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz), 3.87 (s, 3H),  
2.39 (s, 3H)

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz), δ (ppm):

187.9, 173.9, 166.4, 162.6, 150.1, 148.7, 147.7, 146.1, 141.9, 130.5,  
130.4, 129.8, 119.7, 115.9, 106.0, 55.9, 21.6.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3414, 1694, 1607, 1518, 1454, 1283, 1180, 1042, 830, 738.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup>

474.0813.

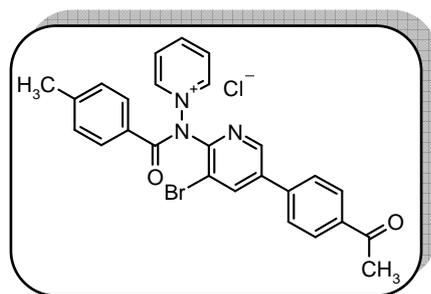
Encontrado

474.0812.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-(4''-acetilfenil)-2'-piridil]-(4'''-metilbenzoil)-aminopiridinio (18e).**

A partir de 367 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-acetilfenil)-2'-piridil]aminada de piridinio **8d** y tras 24 horas de agitación, se obtuvieron 452 mg (93%) del compuesto **18e**.

Sólido blanco  
Pf= 194-196°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.55 (d, 2H, *J*= 6.2 Hz), 8.89 (d, 2H, *J*= 2.0 Hz), 8.65 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz),  
8.40 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz), 8.15 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz), 7.87 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz),  
7.70 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz), 7.29 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s,  
3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

199.5, 170.0, 150.7, 150.3, 148.9, 148.5, 146.3, 143.5, 140.7, 139.9,  
138.9, 138.2, 136.0, 130.6, 130.4, 129.3, 128.9, 121.1, 26.8, 21.6

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3395, 1678, 1608, 1572, 1483, 1454, 1362, 1268, 1184, 1058, 959, 837.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup>

486.0813.

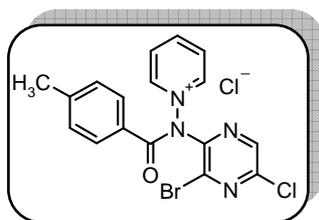
Encontrado

486.0814.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-pirazinil)-(4''-metilbenzoil)-aminopiridinio (19a).**

A partir de 285 mg (1.0 mmol) de la *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-pirazinil)aminida de piridinio **5b** y tras 2 horas de agitación, se obtuvieron 374 mg (93%) del compuesto **19a**.

Sólido amarillo  
**Pf** > 180°C descompone

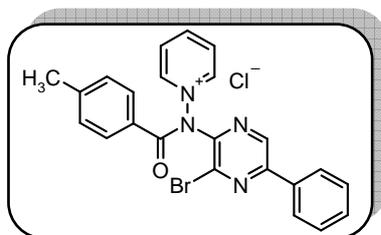


**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{17}H_{13}N_4O^{79}Br^{35}Cl \cdot Cl$ :  $[M]^+$  402.9961.  
 Encontrado 402.9964.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-fenil-2'-pirazinil)-(4''-metilbenzoil)-aminol]piridinio (19b).**

A partir de 326 mg (1.0 mmol) de la *N*-(3'-bromo-5'-fenil-2'-pirazinil)aminida de piridinio **9a** y tras 12 horas de agitación, se obtuvieron 423 mg (95%) del compuesto **19b**.

Sólido blanco  
**Pf** = 187-189°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 9.57 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 9.14 (s, 1H), 8.94 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.42 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.15 (dd, 2H, *J* = 7.6 y 2.3 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):  
 169.4, 156.0, 150.5, 149.0, 147.0, 146.6, 141.0, 139.7, 134.5, 133.0, 130.8, 130.6, 130.5, 130.4, 128.9, 128.8, 21.6.

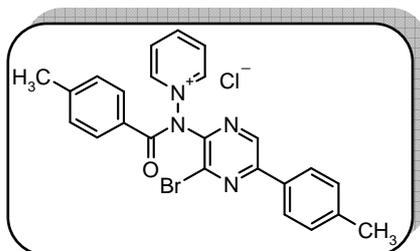
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3396, 1713, 1610, 1505, 1479, 1274, 1180, 1053, 822.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{23}H_{18}N_4O^{79}Br \cdot Cl$ :  $[M]^+$  445.0661.  
 Encontrado 445.0661.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-pirazinil)-(4'''-metilbenzoil)-amino]piridinio (19c).**

A partir de 340 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio **9b** y tras 12 horas de agitación, se obtuvieron 450 mg (98%) del compuesto **19c**.

Sólido blanco  
Pf > 140°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.57 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 9.10 (s, 1H), 8.95 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.43 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 8.04 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

169.4, 156.0, 150.4, 148.9, 146.5, 146.4, 143.9, 140.7, 139.6, 131.6, 131.1, 130.7, 130.6, 130.4, 128.9, 128.7, 21.6, 21.4.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

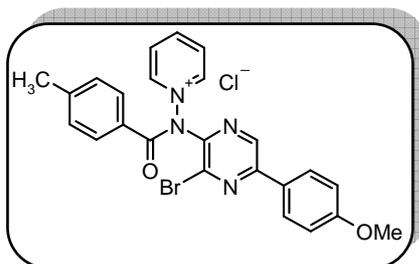
3414, 1661, 1610, 1521, 1472, 1265, 1044, 1017, 874.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup> 459.0817.  
Encontrado 459.0844.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-pirazinil)-(4'''-metilbenzoil)-amino]piridinio (19d).**

A partir de 356 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-metoxifenil)-2'-piridinil]aminida de piridinio **9c** y tras 12 horas de agitación, se obtuvieron 465 mg (98%) del compuesto **19d**.

Sólido amarillo  
**Pf** > 200°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.55 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 9.05 (s, 1H), 8.93 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.40 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 4.89 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

168.1, 163.1, 154.5, 149.0, 147.5, 145.0, 144.5, 138.9, 138.3, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 125.3, 117.7, 114.5, 54.7, 20.2.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3414, 1660, 1515, 1442, 1342, 1251, 1174, 1020, 832.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup>

475.0766.

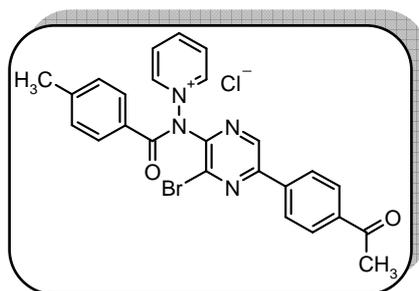
Encontrado

474.0736.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-(4''-acetilfenil)-2'-pirazinil]-4'''-metilbenzoil-aminopiridinio (19e).**

A partir de 368 mg (1.0 mmol) de la *N*-[3'-bromo-5'-(4''-acetilfenil)-2'-pirazinil]aminida de piridinio **9d** y tras 24 horas de agitación, se obtuvieron 447 mg (90%) del compuesto **19f**.

Sólido naranja  
**Pf** = 182-184°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.57 (d, 2H,  $J=5.6$  Hz), 9.22 (s, 1H), 8.95 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz), 8.42 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 8.29 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 8.17 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.70 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.31 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 2.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

198.1, 167.9, 153.3, 149.2, 145.2, 140.2, 139.1, 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 127.7, 127.5, 127.2, 126.0, 121.1, 25.5, 20.2.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3412, 1678, 1512, 1405, 1264, 1162, 1072, 832.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup> 487.0766.  
Encontrado 487.0749.

#### 4.2.2. Reacciones de arilación intramolecular para la obtención de dipiridopirazoles y piridopirazolopirazinas.

##### 4.2.2.1. Reacciones de arilación radicalica intramolecular a partir de las aminidas 5, 8 y 9 (Método A).

Una disolución de TTMSS (149 mg, 0.60 mmol), AIBN (99 mg, 0.60 mmol) en 12 mL de benceno anhidro es diluida con 28 mL de MeCN anhidro. Dicha disolución se adiciona lentamente durante 32 horas sobre una suspensión de 0.6 mmol (83 mg) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 0.3 mmol de la correspondiente aminida en 50 mL de MeCN anhidro a 80°C y en atmósfera de argon. Después de 12 horas adicionales de agitación a dicha temperatura se observa la desaparición de la aminida de partida.

La mezcla de reacción se concentrada a vacío y se purifica por cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

##### 4.2.2.2. Reacciones de arilación intramolecular mediadas por paladio a partir de las aminidas 5, 8 y 9 (Métodos B y C).

Una suspensión de la correspondiente *N*-aminida (0.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.1 mmol, 22 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 mmol, 0.345 g), LiCl (0.75 mmol, 31 mg), *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (0.33 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (4.2 ml) en tubo sellado en atmósfera de argon se irradia en un horno de microondas focalizado [170°C,

10 minutos (método B), 150°C, 80 minutos (método C)] . A continuación se añaden 5 ml de agua y se extrae con AcOEt (3×20 ml). Después de secar con MgSO<sub>4</sub> y concentrar, el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el eluyente indicado para cada caso.

#### 4.2.2.3. Reacciones de arilación intramolecular mediadas por paladio a partir de los cloruros de *N*-(3'-bromo-2'-heteroaril)-aminopiridinio **18** y **19** (Método D).

Una suspensión de la correspondiente sal de aminopiridinio (0.5 mmol), Pd(AcO)<sub>2</sub> (0.1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 mmol), LiCl (0.75 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (0.5 mmol) en DMF anhidro y desgasificado (4.2 ml) en tubo sellado en atmósfera de argón se irradia en un horno de microondas focalizado a 170°C durante 10 minutos. A continuación se añaden 5 ml de agua y se extrae con AcOEt (3×20 ml). Después de secar con MgSO<sub>4</sub> y concentrar, el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el eluyente indicado para cada caso.

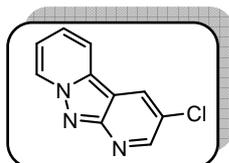
#### 3-Cloro-dipirido[1,2-*b*;3',2'-*d*]pirazol (**10a**).

A partir de 85 mg (0.3 mmol) de **5a**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano:AcOEt (50:50) como eluyente, se obtienen 34 mg (56%) del compuesto **10a**.

A partir de 142 mg (0.5 mmol) de **5a**, siguiendo el método B y tras cromatografía en columna se obtienen 73 mg (72%) del compuesto **10a**.

A partir de 202 mg (0.5 mmol) de **18a**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna se obtienen 82 mg (81%) del compuesto **10a**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 213-214°C  
**Pf Lit.**<sup>31</sup>= 212-214°C  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.30



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.87 (ddd, 1H, *J*= 6.9, 1.2 y 1.1 Hz), 8.80 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 8.39 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 8.11 (ddd, 1H, *J*= 8.5, 1.4 y 1.1 Hz), 7.51 (ddd, 1H, *J*= 8.5, 7.3 y 1.2 Hz), 7.33 (ddd, 1H, *J*= 7.3, 6.9 y 1.4 Hz).

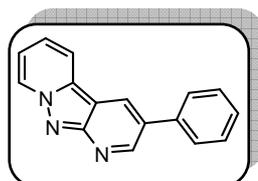
**3-Fenil-dipirido[1,2-b;3',2'-d]pirazol (14a).**

A partir de 98 mg (0.3 mmol) de **8a**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando AcOEt como eluyente, se obtienen 35 mg (29%) del compuesto **14a**.

A partir de 142 mg (0.5 mmol) de **8a**, siguiendo el método B y tras cromatografía en columna se obtienen 89 mg (73%) del compuesto **14a**.

A partir de 222 mg (0.5 mmol) de **18b**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna, se obtienen 73 mg (59%) del compuesto **14a**.

Sólido amarillo pálido  
Pf= 177-179°C (tolueno)  
R<sub>f</sub>≈0.33



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.17 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.92 (ddd, 1H, *J*= 6.9, 1.0 y 0.9 Hz), 8.58 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.19 (ddd, 1H, *J*= 8.3, 1.4 y 0.9 Hz), 7.70 (dd, 2H, *J*= 8.3 y 1.3 Hz), 7.52 (m, 3H), 7.40 (tt, 1H, *J*= 7.3 y 1.3 Hz), 7.32 (ddd, 1H, *J*= 7.3, 6.9 y 1.4 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

170.2, 159.4, 153.2, 139.0, 135.4, 129.3, 129.2, 127.6, 127.5, 126.8, 123.8, 118.8, 117.6, 108.0.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3026, 1643, 1602, 756, 697.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>

245.0948.

Encontrado

245.0944.

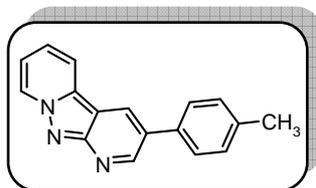
**3-(4''-Metilfenil)-dipirido[1,2-b;3',2'-d]pirazol (14b).**

A partir de 102 mg (0.3 mmol) de **8b**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (50:50) como eluyente, se obtienen 25 mg (32%) del compuesto **14b**.

A partir de 170 mg (0.5 mmol) de **8b**, siguiendo el método B y tras cromatografía en columna se obtienen 52 mg (40%) del compuesto **14b**.

A partir de 229 mg (0.5 mmol) de **18c**, tras cromatografía en columna se obtienen 82 mg (63%) del compuesto **14b**.

Sólido amarillo  
**Pf** = 213-214°C (AcOEt)  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.10



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.13 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.86 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.6 y 7.0 Hz), 7.28 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

158.9, 152.9, 137.1, 135.7, 135.0, 129.7, 128.9, 128.8, 127.0, 126.1, 123.4, 118.4, 117.2, 21.2.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2918, 1642, 1504, 1437, 1288, 1258, 823, 741.

**MS** (IE, m/e):

259 (M<sup>+</sup>, 100), 231 (11), 216 (5), 129 (3), 78 (6).

**Análisis Elemental:** calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (%):

	C: 78.74	H: 5.05	N: 16.20
Encontrado	C: 78.61	H: 5.22	N: 15.99

### **3-(4'-Metoxifenil)-dipirido[1,2-b;3',2'-d]pirazol (14c).**

A partir de 107 mg (0.3 mmol) de **8c**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (20:80) como eluyente, se obtienen 25 mg (30%) del compuesto **14c**.

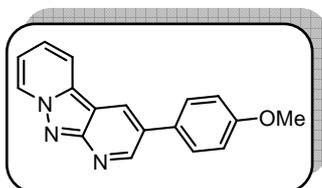
A partir de 178 mg (0.5 mmol) de **8c**, siguiendo el método B y tras cromatografía en columna se obtienen 51 mg (37%) del compuesto **14c**.

A partir de 237 mg (0.5 mmol) de **18d**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna, se obtienen 96 mg (70%) del compuestos **14c**.

Sólido amarillo

Pf= 175-178°C (AcOEt)

R<sub>f</sub> ≈ 0.16



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.11 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.89 (dd, 1H, *J*= 6.9 y 1.0 Hz), 8.49 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.16 (ddd, 1H, *J*= 8.5, 1.5 y 1.0 Hz), 7.61 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.48 (ddd, 1H, *J*= 8.5, 6.9 y 1.0 Hz), 7.30 (td, 1H, *J*= 6.9 y 1.5 Hz), 7.05 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 3.88 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

159.0, 158.6, 152.7, 131.1, 129.1, 128.7, 128.6, 128.1, 125.8, 123.3, 118.4, 117.2, 114.4, 107.7, 55.4.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

2930, 1643, 1607, 1253, 1247, 831, 788.

HMRS (EI): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>

275.0948.

Encontrado

275.1055.

### 3-(4''-Acetilfenil)-dipirido[1,2-b;3',2'-d]pirazol (**14d**).

A partir de 115 mg (0.3 mmol) de **8d**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (10:90) como eluyente, se obtienen 9 mg (9%) del compuesto **14d**.

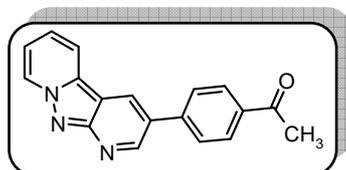
A partir de 179 mg (0.5 mmol) de **8d**, siguiendo el método B y tras cromatografía en columna se obtienen 76 mg (53%) del compuesto **14d**.

A partir de 243 mg (0.5 mmol) de **18e**, siguiendo el método D y tras cromatografía, se obtienen 73 mg (51%) del compuesto **14d**.

Sólido amarillo

Pf= 240-242°C (acetona)

R<sub>f</sub> ≈ 0.29



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.20 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 8.93 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz), 8.64 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 8.22 (d, 1H, *J*= 8.6 Hz), 8.10 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.80 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, *J*= 8.6 y 7.0 Hz), 7.35 (t, 1H, *J*= 7.0 Hz), 2.70 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

171.4, 159.6, 152.9, 143.5, 136.0, 129.9, 129.5, 129.4, 127.8, 127.4, 126.2, 124.4, 118.8, 117.9, 108.8, 26.9.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

2923, 1674, 1597, 1408, 1272, 824, 754.

MS (IE, m/e):

287 (M<sup>+</sup>, 100), 272 (61), 244 (44), 216 (24), 136 (21), 122 (14), 78 (13).

Análisis Elemental calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (%):

	C: 75.25	H: 4.56	N: 14.62
Encontrado	C: 75.61	H: 4.32	N: 14.89

### 3-Cloro-pirido[1',2':2,3]pirazolo[5,4-b]pirazina (11a).

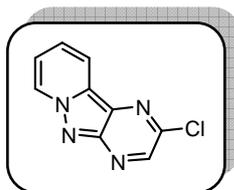
A partir de 86 mg (0.3 mmol) de **5b**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (50:50), se obtienen 32 mg (52%) del compuesto **11a**.

A partir de 201 mg (0.5 mmol) de **19a**, siguiendo el método D y tras cromatografía, se obtienen 45 mg (22%) del compuesto **11a**.

Sólido amarillo

Pf= 218-220°C (tolueno)

R<sub>f</sub> ≈ 0.48



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.89 (dt, 1H, *J*= 6.9 y 1.0 Hz), 8.78 (s, 1H), 8.42 (dt, 1H, *J*= 8.4 y 1.4 Hz), 7.63 (ddd, 1H, *J*= 8.4, 7.1 y 1.0 Hz), 7.45 (ddd, 1H, *J*= 7.1, 6.9 y 1.4 Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

151.2, 146.8, 141.9, 133.8, 129.3, 125.2, 124.1, 119.1, 119.0.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3098, 3041, 2922, 1390, 1283, 1128, 1107, 792, 751.

HRMS (EI): calcd. para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

204.0198.

Encontrado:

204.0203.

### 3-Fenil-pirido[1',2':2,3]pirazolo[5,4-b]pirazina (15a).

A partir de 98 mg (0.3 mmol) de **8b**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (60:40) como eluyente, se obtienen 42 mg (34%) del compuesto **15a**.

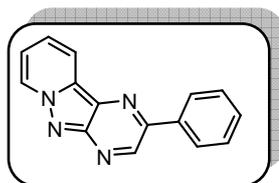
A partir de 142 mg (0.5 mmol) de **8b**, siguiendo el método C y tras cromatografía en columna se obtienen 96 mg (78%) del compuesto **15a**.

A partir de 201 mg (0.5 mmol) de **19b**, tras cromatografía en columna utilizando hexano:AcOEt (60:40) como eluyente, se obtienen 73 mg (59%) del compuesto **15a**.

Sólido amarillo

Pf= 155-158°C (tolueno)

$R_f \approx 0.60$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.33 (s, 1H), 8.91 (ddd, 1H,  $J = 6.6, 1.1$  y  $0.8$  Hz), 8.52 (ddd, 1H,  $J = 8.6, 1.4$  y  $0.8$  Hz), 8.15 (dd, 2H,  $J = 8.4$  y  $1.4$  Hz), 7.5 (m, 4H), 7.42 (ddd, 1H,  $J = 7.0, 6.6$  y  $1.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

152.2, 147.5, 145.9, 137.4, 135.0, 129.3, 129.2, 129.1, 128.7, 127.0, 124.6, 119.1, 118.7.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2924, 1716, 1533, 1506, 1435, 1367, 1226, 1140, 1062.

<b>HRMS</b> (ESI-TOF): calcd. para C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup>	246.0900.
Encontrado	246.0909.

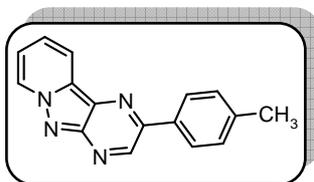
**3-(4''-Metilfenil)-pirido[1',2':2,3]pirazolo[5,4-b]pirazina (15b).**

A partir de 102 mg (0.3 mmol) de **9b**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (60:40) como eluyente se obtienen 27 mg (35%) del compuesto **15b**.

A partir de 170 mg (0.5 mmol) de **9b**, siguiendo el método C y tras cromatografía en columna, se obtienen 53 mg (41%) del compuesto **15b**.

A partir de 229 mg (0.5 mmol) de **19c**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna se obtienen 96 mg (74%) del compuesto **15b**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 204-205°C (tolueno)  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.19



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.28 (s, 1H), 8.87 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (dd, 1H, *J* = 8.6 y 7.0 Hz), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

152.1, 147.6, 145.9, 139.3, 134.9, 134.6, 129.8, 129.2, 126.8, 125.2, 124.4, 119.1, 118.6, 21.3.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3390, 1633, 1532, 1434, 1384, 1071, 1011, 830, 756.

**MS** (IE, m/e):

260 (M<sup>+</sup>, 100), 259 (34), 245 (21), 232 (11), 130 (14), 89 (10), 78 (8).

**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub> (%):

	C: 73.83	H: 4.65	N: 21.52
Encontrado	C: 73.61	H: 4.52	N: 21.79

**3-(4''-Metoxifenil)-pirido[1',2':2,3]pirazolo[5,4-b]pirazina (15c).**

A partir de 107 mg (0.3 mmol) de **9c**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (50:50) como eluyente se obtienen 37 mg (45%) del compuesto **15c**.

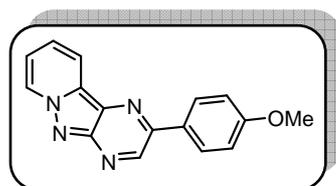
A partir de 178 mg (0.5 mmol) de **9c**, siguiendo el método C y tras cromatografía en columna, se obtienen 54 mg (39%) del compuesto **15c**.

A partir de 237 mg (0.5 mmol) de **19d**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna se obtienen 102 mg (74%) del compuesto **15c**.

Sólido naranja

Pf= 160-161°C (acetona)

R<sub>f</sub> ≈ 0.16



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.25 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H, *J*= 7.0 y 1.0 Hz), 8.45 (d, 1H, *J*= 8.6 y 1.1 Hz), 8.07 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 7.54 (ddd, 1H, *J*= 8.6, 7.0 y 1.0 Hz), 7.35 (td, 1H, *J*= 7.0 y 1.1 Hz), 7.04 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 3.87 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

160.5, 151.8, 147.3, 145.6, 134.7, 130.0, 129.1, 128.2, 125.1, 124.2, 119.0, 118.5, 114.4, 55.4.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

2925, 1606, 1504, 1473, 1435, 1251, 1178, 1036, 836, 748.

MS (IE, m/e):

276 (M<sup>+</sup>, 100), 261 (25), 78 (10).

**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O (%):

	C: 69.55	H: 4.38	N: 20.28
Encontrado	C: 69.44	H: 4.53	N: 19.92

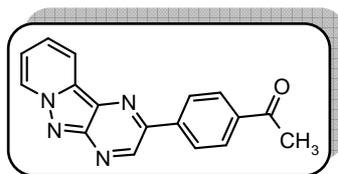
**3-(4''-Acetilfenil)-pirido[1',2':2,3]pirazolo[5,4-b]pirazina (15d).**

A partir de 110 mg (0.3 mmol) de **9d**, siguiendo el método A y tras cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (50:50) como eluyente se obtienen 28 mg (32%) del compuesto **15d**.

A partir de 184 mg (0.5 mmol) de **9d**, siguiendo el método C y tras cromatografía en columna, se obtienen 45 mg (31%) del compuesto **15d**.

A partir de 243 mg (0.5 mmol) de **19d**, siguiendo el método D y tras cromatografía en columna se obtienen 95 mg (66%) del compuesto **15d**.

Sólido amarillo  
**Pf**= 226-227°C (acetona)  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.17



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.37 (s, 1H), 8.93 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 8.55 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.27 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.66 (t ap., 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.46 (t ap., 1H, *J* = 6.5 Hz), 2.69 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

197.8, 152.9, 152.6, 146.0, 141.8, 137.4, 137.0, 129.7, 129.5, 129.3, 127.2, 125.4, 119.5, 119.4, 27.0.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1668, 1604, 1402, 1274, 843, 756.

**MS** (IQ, m/e):

288 (M<sup>+</sup>, 100), 273 (77), 245 (34), 217 (11), 89 (19).

**Análisis Elemental** calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O (%):

	C: 70.82	H: 4.20	N: 19.43
Encontrado	C: 71.01	H: 4.22	N: 19.16

### 4.3. PREPARACIÓN DE BENZONAFTIRIDONAS Y ANÁLOGOS.

#### 4.3.1. Preparación de los cloruros de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-benzoilamino]piridinio **20** y de los cloruros de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-heteroarilamino]piridinio **21**.

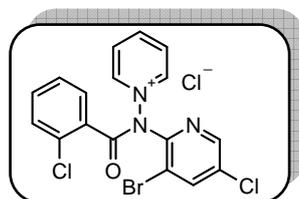
##### Procedimiento general:

A una disolución de 1 mmol de la aminida **5a** (284 mg) en acetona anhidra (7 mL) a temperatura ambiente se le añaden 1.1 mmol del correspondiente cloruro de benzoilo o de heteroarilo. La reacción se agita a la misma temperatura observándose la aparición de un precipitado y la desaparición de la aminida de partida (TLC). El precipitado resultante se filtra y se lava con 20 mL de acetona. Una muestra analítica se recrystaliza de etanol.

##### Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-clorobenzoil)-amino]piridinio (**20a**).

A partir de 192 mg (1.1 mmol) de cloruro de 2-clorobenzoilo y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 316 mg (75%) del compuesto **20a**.

Sólido beige  
Pf > 80°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.60 (d, 2H, *J*= 5.5 Hz), 8.95 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.59 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz),  
8.42 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

166.8, 150.8, 149.0, 148.9, 147.9, 144.5, 136.2, 134.6, 133.6, 131.9,  
131.4, 130.8, 128.0, 121.9, 112.5.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3394, 2360, 1716, 1615, 1476, 1422, 1293, 1061, 979, 749.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2\cdot\text{Cl}$ :  $[\text{M}]^+$

421.9463.

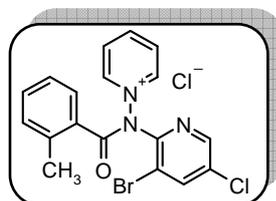
Encontrado

421.9453.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-metilbenzoil)-aminopiridinio (20b).**

A partir de 170 mg (1.1 mmol) de cloruro de 2-metilbenzoilo y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 301 mg (75%) del compuesto **20b**.

Sólido naranja  
Pf= 160-163°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.60 (d, 2H,  $J= 5.7$  Hz), 8.96 (t, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 8.56 (d, 1H,  $J= 1.8$  Hz),  
8.43 (m, 3H), 7.60 (d, 1H,  $J= 7.7$  Hz), 7.37 (t, 2H,  $J= 7.0$  Hz), 7.17 (t,  
1H,  $J= 7.0$  Hz), 2.60 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

169.8, 150.4, 149.0, 148.8, 144.4, 144.3, 140.3, 135.8, 133.4, 132.7,  
131.4, 130.7, 128.9, 126.6, 121.7, 20.1.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3409, 2362, 1713, 1615, 1478, 1422, 1374, 1262, 1054, 978, 864.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2\cdot\text{Cl}$ :  $[\text{M}]^+$

402.0009.

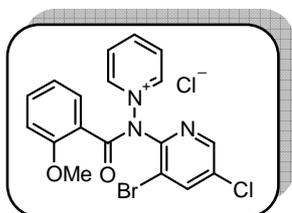
Encontrado

401.9986.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-metoxibenzoil)-aminopiridinio (20c).**

A partir de 187 mg (1.1 mmol) de cloruro de 2-metoxibenzoilo y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 313 mg (75%) del compuesto **20c**.

Sólido naranja  
Pf > 200°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.46 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 8.89 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.51 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz),  
8.38 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H, *J* = 7.6 y 1.2 Hz), 7.54 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz),  
7.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

169.3, 157.9, 150.5, 149.4, 148.5, 148.3, 144.2, 135.7, 135.5, 131.9,  
130.4, 121.8, 121.2, 121.1, 112.8; 56.3.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

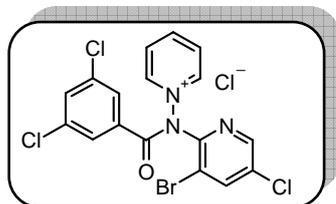
2360, 2342, 1707, 1616, 1600, 1475, 1300, 1121, 1044, 768, 677.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl·Cl: [M]<sup>+</sup> 417.9958.  
Encontrado 417.9941.

**Cloruro de *N*-[3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(3'',5''diclorobenzoil)-aminopiridinio (20d).**

A partir de 230 mg (1.1 mmol) de cloruro de 3,5-diclorobenzoilo y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 317 mg (71%) del compuesto **20d**.

Sólido blanco  
Pf > 140°C descompone



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.57 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 8.95 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.64 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.54 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.41 (t ap., 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.76 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.71 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

167.4, 150.8, 149.5, 149.3, 148.8, 145.1, 136.9, 136.6, 135.2, 134.3, 130.8, 130.2, 128.5.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

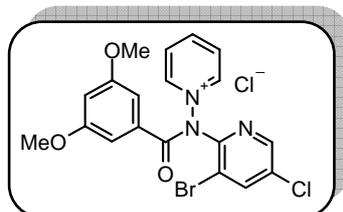
3387, 2362, 1717, 1617, 1570, 1420, 1266, 1125, 816, 737.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>·Cl: [M]<sup>+</sup> 455.9073.  
Encontrado 455.9074.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(3'',5''-dimetoxibenzoil)-aminopiridinio (20e).**

A partir de 220 mg (1.1 mmol) de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 367 mg (82%) del compuesto **20e**.

Sólido blanco  
Pf > 206°C descompone



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.53 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz), 8.92 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.59 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.51 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.39 (t ap., 2H, *J* = 7.3 Hz), 6.88 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

167.1, 159.8, 149.0, 147.3, 146.9, 143.0, 133.1, 131.8, 129.1, 128.2, 119.6, 106.4, 104.5, 55.1.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

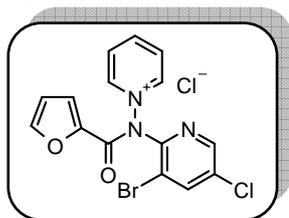
2968, 1727, 1607, 1479, 1428, 1318, 1158, 1056, 855, 772.

**HRMS (ESI-TOF):** calcd. para  $C_{19}H_{16}N_3O_3^{79}Br^{35}Cl \cdot Cl$ :  $[M]^+$  448.0061.  
Encontrado 448.0065.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-furancarbonil)-amino]piridinio (21a).**

A partir de 143 mg (1.1 mmol) de cloruro de 2-furanoilo y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 220 mg (58%) del compuesto **21a**.

Sólido beige  
Pf > 200°C descomponse



**$^1H$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.53 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz), 8.96 (tt, 1H,  $J = 7.8$  y 1.3 Hz), 8.65 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.58 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.42 (t ap., 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.68 (dd, 1H,  $J = 1.6$  y 0.6 Hz), 7.40 (dd, 1H,  $J = 3.6$  y 0.6 Hz), 6.70 (dd, 1H,  $J = 3.6$  y 1.6 Hz).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

157.9, 150.7, 149.7, 149.1, 149.0, 145.0, 144.6, 136.2, 130.7, 129.3, 123.4, 121.8, 114.1.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):

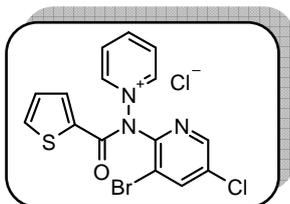
3404, 1700, 1614, 1466, 1302, 1111, 831, 770.

**HRMS (ESI-TOF):** calcd. para  $C_{15}H_{10}N_3O_2^{79}Br^{35}Cl \cdot Cl$ :  $[M]^+$  377.9644.  
Encontrado 377.9636.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-tiofencarbonil)-amino]piridinio (21b).**

A partir de 161 mg (1.1 mmol) de cloruro de 2-carboniltiofeno y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 295 mg (70%) del compuesto **Xf**.

Sólido beige  
Pf= 191-193°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
9.53 (d, 2H, *J*= 5.8 Hz), 8.93 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.68 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.58 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.39 (t ap., 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.95 (d, 1H, *J*= 4.3 Hz), 7.47 (d, 1H, *J*=3.8 Hz), 7.15 (t, 1H, *J*= 4.3 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz), δ (ppm):  
162.7, 150.5, 149.5, 148.9, 147.7, 144.9, 136.7, 136.6, 136.3, 133.4, 130.6, 129.4, 122.4.

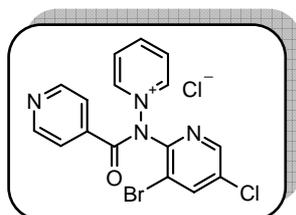
IR (KBr), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3414, 1686, 1281, 814, 739, 673.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl·Cl: [M]<sup>+</sup> 393.9416.  
Encontrado 393.9438.

#### 4.3.1.1. Preparación del cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)-(2''-isonicotinoil)-amino]piridinio (21c).

A una disolución de 1.0 mmol de la aminida **5a** (284 mg) en acetona anhidra (7 mL) a temperatura ambiente se le añaden 4.0 mmol (721 mg) del clorhidrato de isonicotinoilo y 12.0 mmol (1.5 g) de *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, observándose la aparición de un precipitado. Éste se filtra y se lava con 20 mL de acetona, obteniéndose 381 mg (98%) de un sólido beige.

Sólido marrón  
Pf > 200°C carboniza



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.58 (d, 2H, *J* = 6.2 Hz), 8.97 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 8.72 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz),  
8.58 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.50 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.44 (t ap., 2H, *J* = 7.3  
Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

202.1, 192.7, 168.0, 160.0, 156.1, 151.4, 148.4, 140.3, 136.6, 130.9,  
123.8, 121.5.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3415, 2665, 1718, 1291, 1022, 777.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl·Cl: [M]<sup>+</sup> 388.9805.  
Encontrado 388.9799.

#### 4.3.2. Preparación de los cloruros de *N*-[(2'-bromobenzoil)-azin-2-il-amino]piridinio **22**.

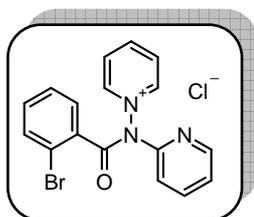
##### Procedimiento general:

Siguiendo el mismo procedimiento general descrito para la preparación de los compuestos **20** y **21** (apartado 4.3.1), partiendo de 1.1 mmol (240 mg) del cloruro de 2-bromobenzoil y 1.0 mmol de la correspondiente aminida, se obtienen los derivados **22**. Una muestra analítica se recristaliza de etanol.

##### *N*-[(2'-Bromo-benzoil)-piridin-2-il-amino]piridinio (**22a**).

A partir de 171 mg (1.0 mmol) de *N*-piridinaminida de piridinio **3a** y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 329 mg (93%) del compuesto **22a**.

Sólido blanco  
Pf > 170°C descompone



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 9.65 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 8.97 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 8.45 (t ap., 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.83 (t, 2H,  $J=6.9$  Hz), 7.65 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.45 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 166.8, 151.0, 150.7, 150.5, 149.8, 140.5, 134.6, 134.4, 134.2, 131.2, 130.7, 129.1, 125.3, 122.0, 120.6.

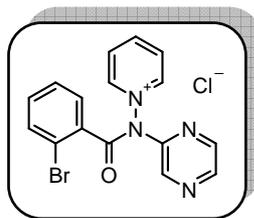
**IR** (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3468, 3405, 2986, 1710, 1586, 1463, 1313, 1295, 1205, 770.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br·Cl: [M]<sup>+</sup> 354.0242.  
 Encontrado 354.0278.

***N*-[(2'-Bromo-benzoil)-pirazin-2-il-amino]piridinio (22b).**

A partir de 173 mg (1.0 mmol) de *N*-pirazinaminida de piridinio **3b** y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 231 mg (65%) del compuesto **22b**.

Sólido beige  
**Pf** > 180°C descompone



**<sup>1</sup>H-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 9.66 (d, 2H,  $J=5.5$  Hz), 8.98 (t, 1H,  $J=7.9$  Hz), 8.62 (d, 2H,  $J=2.5$  Hz), 8.46 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H,  $J=7.4$  y 1.9 Hz), 7.68 (dd, 1H,  $J=7.4$  y 1.9 Hz), 7.53 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 166.3, 151.2, 150.0, 148.0, 146.0, 144.7, 143.5, 142.4, 134.7, 133.9, 131.4, 130.8, 129.5, 120.4.

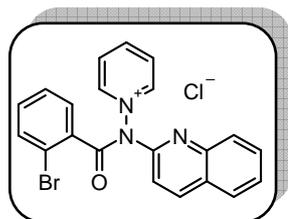
**IR** (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3004, 1709, 1613, 1469, 1430, 1412, 1282, 1120, 1063, 845.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{12}N_4O^{79}Br\cdot Cl$ :  $[M]^+$  355.0194.  
Encontrado 355.0160.

***N*-[(2'-Bromo-benzoil)-quinolin-2-il-amino]piridinio (22c).**

A partir de 221 mg (1.0 mmol) de *N*-quinolinaminida de piridinio **3c** y tras 12 h de agitación, se obtuvieron 292 mg (72%) del compuesto **22c**.

Sólido blanco  
**Pf** > 180°C descompone



**$^1H$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.70 (d, 2H,  $J= 5.6$  Hz), 9.00 (t, 1H,  $J= 7.9$  Hz), 8.45 (t ap., 2H,  $J= 7.2$  Hz), 8.35 (d, 1H,  $J= 8.6$  Hz), 7.96 (d, 1H,  $J= 8.6$  Hz), 7.85 (dd, 1H,  $J= 7.4$  y 1.6 Hz), 7.81 (d, 2H,  $J= 3.6$  Hz), 7.67 (d, 2H,  $J= 7.4$  Hz), 7.48 (m, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

165.9, 149.7, 149.0, 148.9, 146.3, 139.9, 133.8, 133.5, 133.2, 131.3, 130.1, 129.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.6, 119.6, 117.0.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):

3411, 3003, 1706, 1589, 1502, 1281, 999, 764.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{21}H_{15}N_3O^{79}Br\cdot Cl$ :  $[M]^+$  404.0398.  
Encontrado 404.0390.

### 4.3.3. Reducción de las sales **20**, **21** y **22**.

#### Procedimiento general:

A una disolución de 0.5 mmol de las sales **20**, **21** ó **22** en 20 mL de etanol absoluto a temperatura ambiente se le añade 1.0 mmol de Et<sub>3</sub>B en hexano (1 M, 1 mL). Tras 3 horas de agitación a la misma temperatura se le adiciona 1 mL de aire con una jeringa. Después de 24 h se le adiciona de nuevo la misma cantidad de Et<sub>3</sub>B y aire, hasta la total desaparición del producto de partida (TLC). Se concentra la disolución y se purifica mediante cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

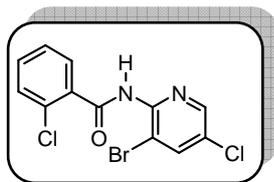
#### *N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-clorobenzamida (**23a**).

A partir de 211 mg (0.5 mmol) de **20a** y después de 72 h de agitación, se obtienen 83 mg (48%) de **23a**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (70:30) como eluyente.

Sólido amarillo

Pf= 146-150°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.63



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.64 (sa, 1H), 8.29 (s ap, 1H), 7.90 (dd, 1H, J= 2.3 Hz), 7.76 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.34 (m, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

164.0, 146.6, 145.8, 140.6, 134.0, 131.9, 130.6, 130.5, 130.2, 128.0, 127.2, 111.9.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3288, 2361, 1670, 1589, 1505, 1429, 1376, 1257, 1049, 886.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 344.9197.

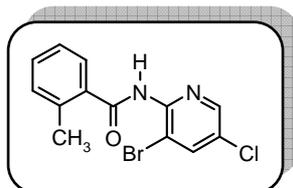
Encontrado

344.9188.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-metilbenzamida (23b).**

A partir de 201 mg (0.5 mmol) de **20b** y después de 72 h de agitación, se obtienen 68 mg (42%) de **23b**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (90:10) como eluyente.

Sólido blanco  
Pf= 161-163°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.10



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.39 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.05 (sa, 1H), 7.92 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.56 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz), 7.38 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*= 9.4 Hz), 2.54 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

167.1, 147.0, 146.2, 140.6, 137.4, 135.0, 131.6, 130.9, 128.0, 126.9, 126.0, 112.1, 20.1.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3224, 1663, 1497, 1482, 1372, 1278, 1044, 888, 736.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>

324.9743.

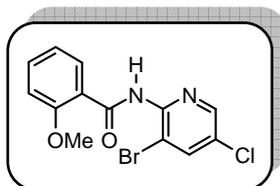
Encontrado

324.9742.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-metoxibenzamida (23c).**

A partir de 209 mg (0.5 mmol) de **20c** y después de 48 h de agitación, se obtienen 102 mg (60%) de **23c**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (60:40) como eluyente.

Sólido blanco  
**Pf**= 129-131°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.38



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
 10.63 (sa, 1H), 8.44 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.32 (dd, 1H, *J*= 7.7 y 1.6 Hz),  
 7.90 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.52 (ddd, 1H, *J*= 8.3, 7.0 y 1.6 Hz), 7.12 (t,  
 1H, *J*= 7.7 Hz), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.3 Hz), 4.07 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
 162.5, 157.3, 147.8, 146.1, 140.3, 133.9, 133.2, 126.9, 121.8, 121.3,  
 111.4, 111.0, 56.2.

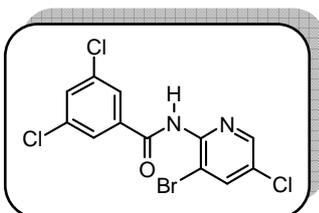
**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
 3292, 2361, 2342, 1695, 1582, 1482, 1314, 1210, 1117, 753.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 340.9692.  
 Encontrado 340.9681.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-3,5-diclorobenzamida (23d).**

A partir de 223 mg (0.5 mmol) de **20d** y después de 72 h de agitación, se obtienen 85 mg (45%) de **23d**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (90:10) como eluyente.

Sólido blanco  
**Pf**= 196-198°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.19



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
 8.40 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 8.27 (sa, 1H), 7.95 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.76 (d,  
 2H, *J*= 1.7 Hz), 7.56 (t, 1H, *J*= 1,7 Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

162.4, 146.5, 146.2, 140.8, 136.6, 135.8, 132.4, 128.7, 126.0, 112.8.

IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3257, 3048, 1666, 1567, 1503, 1440, 1364, 1291, 1035, 867.

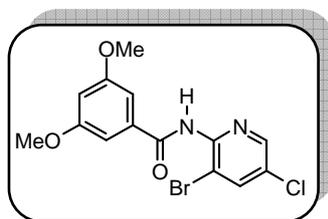
HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  378.8807.

Encontrado 378.8819.

*N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-3,5-dimetoxibenzamida (**23e**).

A partir de 224 mg (0.5 mmol) de **20e** y después de 48 h de agitación, se obtienen 104 mg (56%) de **23e**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Sólido blanco  
Pf= 153-155°C  
 $R_f \approx 0.12$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.40(sa, 1H), 8.37 (s ap., 1H,  $w^{1/2} = 1.5$  Hz), 7.91 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz),  
7.01 (d, 2H,  $J = 1.5$  Hz), 6.62 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 3.83 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

164.6, 161.0, 147.0, 146.1, 140.6, 135.9, 128.0, 112.5, 105.3, 104.4,  
55.6.

IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3211, 2917, 1659, 1596, 1499, 1354, 1208, 1160, 1047, 841.

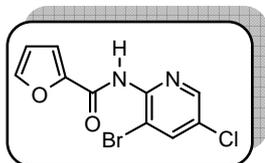
HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.9718.

Encontrado 370.9725.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-furancarboxilamida (24a).**

A partir de 189 mg (0.5 mmol) de **21a** y después de 72 h de agitación, se obtienen 57 mg (38%) de **24a**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (70:30) como eluyente.

Aceite verde  
R<sub>f</sub> ≈ 0.40



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
8.74 (sa, 1H), 8.37 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 0.5 Hz), 6.54 (t ap., 1H, *J* = 1.6 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):  
154.7, 147.0, 146.4, 146.0, 144.8, 140.4, 127.6, 116.6, 112.8, 111.4.

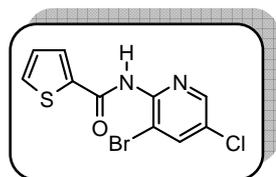
IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):  
3251, 1682, 1588, 1372, 1294, 1046, 884, 847.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 300.9379.  
Encontrado 300.9404.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-tiofencarboxilamida (24b).**

A partir de 197 mg (0.5 mmol) de **21b** y después de 72 h de agitación, se obtienen 87 mg (55%) de **24b**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Aceite verde  
R<sub>f</sub> ≈ 0.35



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
8.43 (sa, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 7.57 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.11 (t ap., 1H, *J* = 2.5 Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

159.0, 146.7, 146.0, 143.1, 140.6, 138.0, 131.9, 129.6, 127.9, 112.5.

IR (NaCl),  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3240, 1647, 1289, 890, 712.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{OS}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.9151.  
Encontrado 316.9150.

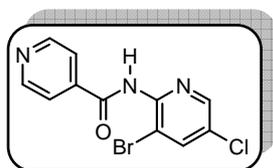
***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-isonicotinamida (24c).**

A partir de 195 mg (0.5 mmol) de **21c** y después de 48 h de agitación, se obtienen 52 mg (33%) de **24c**, tras purificación mediante cromatografía utilizando AcOEt como eluyente.

Sólido amarillo

Pf= 146-148°C

$R_f \approx 0.27$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.36 (sa, 1H), 8.67 (d, 2H,  $J= 4.7$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 7.87 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 7.70 (d, 2H,  $J= 4.7$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

163.7, 150.3, 148.5, 146.6, 146.0, 140.8, 140.7, 129.1, 121.3.

IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

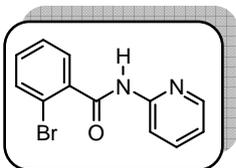
3215, 1670, 1507, 1430, 1297, 1041, 897, 755.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  311.9533.  
Encontrado 311.9558.

**2'-Bromo-N-piridin-2-il-benzamida (25a).**

A partir de 177 mg (0.5 mmol) de **22a** y después de 72 h de agitación, se obtienen 123 mg (89%) de **25a**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (70:30) como eluyente.

Sólido blanco  
**Pf**= 161-163°C  
**Pf Lit.**<sup>169</sup>= 161-162°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.36



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

9.12 (sa, 1H), 8.38 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 8.02 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz), 7.75 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.02 (t, 1H, *J*= 6.1 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

165.9, 151.1, 147.4, 138.8, 137.4, 133.6, 131.8, 129.5, 127.7, 120.1, 119.4, 114.4.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

2983, 1680, 1578, 1533, 1434, 1310, 1153, 1024, 997, 763.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

276.9996.

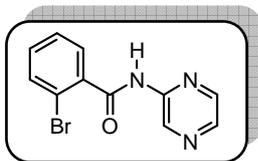
Encontrado

277.0005.

**2'-Bromo-N-pirazin-2-il-benzamida (25b).**

A partir de 178 mg (0.5 mmol) de **22b** y después de 48 h de agitación, se obtienen 71 mg (51%) de **25b**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (70:30) como eluyente.

Sólido blanco  
**Pf**= 135-137°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.24



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

9.68 (s, 1H), 8.39 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz), 8.24 (sa, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.40 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

174.4, 147.7, 142.1, 140.7, 137.0, 136.4, 133.8, 132.3, 129.9, 127.8, 119.3.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3207, 3048, 2360, 1690, 1543, 1411, 1299, 1150, 1011, 774.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

277.9929.

Encontrado

277.9894.

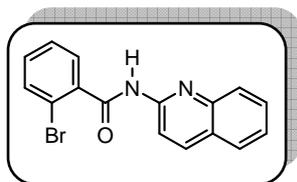
### **2'-Bromo-N-quinolin-2-il-benzamida (25c).**

A partir de 202 mg (0.5 mmol) de **22c** y 48 h de agitación, se obtienen 62 mg (38%) de **25c** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Sólido blanco

**Pf** = 153-155°C

**R<sub>f</sub>** ≈ 0.40



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

9.72 (sa, 1H), 8.57 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.19 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.53 (m, 6H), 7.10 (dt, 2H, *J* = 7.6 y 1.7 Hz).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

166.6, 150.9, 146.1, 138.8, 137.4, 133.2, 131.3, 129.9, 129.4, 128.8, 127.3, 127.2, 126.3, 125.2, 119.2, 114.4.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3054, 1689, 1598, 1500, 1427, 1319, 1285, 1133, 921, 838.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sup>79</sup> Br: [M+H] <sup>+</sup>	327.0133.
Encontrado	327.0166.

#### 4.3.4. Metilación de las *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-azinil)-benzamidias **23**, **24** y **25**.

##### Método A.

A una disolución de 1.0 mmol de la correspondiente amida en 25 mL de acetona anhidra a temperatura ambiente se le añaden 276 mg (2.0 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Posteriormente, se adiciona 1 mL (10 mmol) de yoduro de metilo. La reacción se agita a la misma temperatura hasta desaparición del producto de partida (TLC).

A continuación, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

##### Método B.

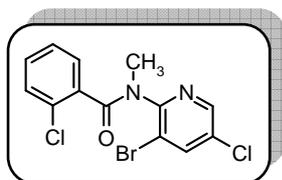
A una disolución de 1.0 mmol de la correspondiente amida en 3 mL de DMF anhidro en un baño de hielo se añaden 1.2 mmol (50 mg) de NaH y se deja agitando durante 20 minutos. A continuación se añaden 1.1 mmol de yoduro de metilo (0.08 mL). Después de 30 minutos se se deja evolucionar a temperatura ambiente, agitando durante 1 hora.

La disolución se trata con agua (2.5 mL) y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se juntan y se lavan sucesivamente con HCl 0.1 M en agua, con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la disolución se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

#### *N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-cloro-*N*-metil-benzamida (**26a**).

A partir de 344 mg (1.0 mmol) de **23a**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (70:30), se obtienen 240 mg (71%) de **26a**.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.49$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.19 (m, 1H), 7.82 (s ap., 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.42 (sa, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm), mezcla de rotámeros:

167.8, 152.2, 146.9, 144.2, 141.6, 141.1, 135.2, 131.9, 131.1, 130.7, 130.3, 129.9, 128.3, 127.1, 125.8, 118.9, 36.9, 34.9.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

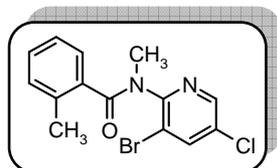
3053, 2923, 1667, 1592, 1538, 1435, 1360, 1128, 1042, 891, 773.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.9354.  
 Encontrado 338.9345.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2,*N*-dimetil-benzamida (26b).**

A partir de 324 mg (1.0 mmol) de **23b**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (90:10), se obtienen 142 mg (42%) de **26b**.

Sólido blanco  
 Pf= 83-86 °C  
 $R_f \approx 0.25$



$^1\text{H-RMN}$  (Acetona- $d_6$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm) mezcla de rotámeros:

8.36 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.00 (m, 4H), 3.32 (sa, 3H), 2.42 (sa, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (Acetona- $d_6$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

170.7, 154.0, 149.1, 147.4, 142.3, 136.9, 131.3, 131.2, 129.9, 126.9, 125.6, 120.0, 30.9, 30.6.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3042, 1644, 1441, 1358, 1315, 1120, 1045, 787.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.9900.

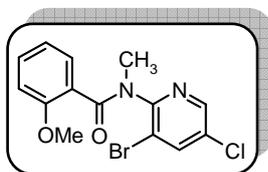
Encontrado 338.9905.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-2-metoxi-*N*-metil-benzamida (26c).**

A partir de 340 mg (1.0 mmol) de **23c**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (70:30), se obtienen 308 mg (91%) de **26c**.

Aceite amarillo

$R_f \approx 0.37$



**$^1\text{H}$ -RMN** (Acetona- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.27 (m, 1H), 8.18 (d, 1H,  $J=11.4$  Hz), 7.32 (d, 2H,  $J=11.4$  Hz), 6.85 (m, 2H), 3.66 (sa, 3H), 3.26 (sa, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (Acetona- $d_6$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

168.6, 156.1, 153.5, 146.3, 144.3, 141.7, 131.3, 130.6, 129.7, 126.3, 120.3, 111.4, 55.2, 34.8.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2937, 1659, 1600, 1438, 1376, 1117, 1043, 890, 810.

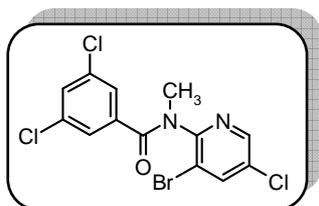
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  354.9849.

Encontrado 354.9833.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-3,5-dicloro-*N*-metil-benzamida (26d).**

A partir de 378 mg (1.0 mmol) de **23d**, según el método A, después de 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (90:10), se obtienen 235 mg (60%) de **26d**.

Sólido blanco  
**Pf**= 130-131°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.42



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8,50 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 3.35 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 167.8, 153.9, 147.9, 142.9, 140.0, 135.2, 132.0, 130.8, 127.4, 119.7, 35.7.

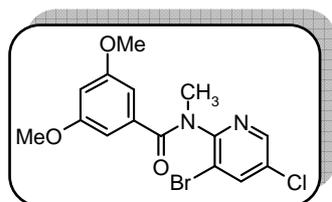
**IR** (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3048, 1650, 1564, 1431, 1371, 1132, 1057, 900, 865.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 392.8964.  
 Encontrado 392.8969.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-3,5-dimetoxi-*N*-metil-benzamida (26e).**

A partir de 370 mg (1.0 mmol) de **23e**, según el método A, después de 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (80:20), se obtienen 361 mg (94%) de **26e**.

Aceite naranja  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.60



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.31 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.84 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 6.53 (d, 2H, *J*= 1.5 Hz), 6.37 (s ap., 1H), 3.66 (s, 6H), 3.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):  
170.4, 160.0, 153.5, 146.7, 141.5, 137.2, 130.8, 119.0, 106.0, 103.0,  
55.3, 35.7.

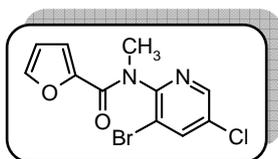
IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
2933, 1666, 1594, 1437, 1358, 1206, 1157, 1043.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.9874.  
Encontrado 384.9865.

*N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-*N*-metil-2-furancarboxilamida (27a).

A partir de 301 mg (1.0 mmol) de **24a**, según el método A, después de 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (70:30), se obtienen 261 mg (83%) de **27a**.

Aceite oscuro  
 $R_f \approx 0.57$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.39 (d, 1H,  $J= 2.2$  Hz), 7.95 (d, 1H,  $J= 2.2$  Hz), 7.20 (s, 1H), 6.62 (d,  
1H,  $J= 3.5$  Hz), 6.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
158.9, 152.9, 147.3, 146.6, 144.5, 141.4, 131.0, 119.3, 116.6, 111.2,  
35.3.

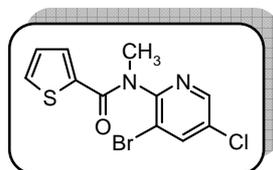
IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3043, 1651, 1048, 885, 756.

HRMS (ESI-TOF): calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  314.9530.  
Encontrado 314.9539.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-*N*-metil-2-tiofencarbonilamida (27b).**

A partir de 316 mg (1.0 mmol) de **24b**, según el método A, después de 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (95:5), se obtienen 231 mg (70%) de **27b**.

Aceite marrón  
R<sub>f</sub> ≈ 0.20



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.43 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.92 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J*= 4.8 y 1.0 Hz), 6.83 (m, 2H), 3.38 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

163.4, 153.6, 147.8, 142.3, 138.0, 132.1, 131.7, 130.9, 127.2, 120.7, 30.1.

IR (NaCl), ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>):

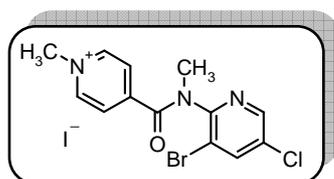
2924, 1724, 1644, 1418, 1043, 793.

HRMS (ESI-TOF): calcd para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sup>32</sup>S<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 330.9329.  
Encontrado 330.9328.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-1,*N*-dimetil-benzamida (27c).**

A partir de 311 mg (1.0 mmol) de **24c**, según el método A, después de 24 h de agitación precipita un sólido amarillo. El sólido se filtra y se lava con agua para eliminar el carbonato, obteniéndose 308 mg (90%) de **27c**.

Sólido amarillo  
Pf > 220°C descompone



**<sup>1</sup>H-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.15 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.81 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 160.3, 156.9, 151.4, 151.3, 145.5, 144.8, 140.0, 125.6, 119.5, 47.3, 43.2.

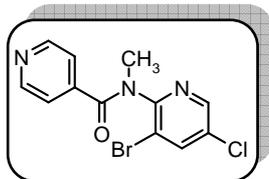
**IR** (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 2695, 1634, 1481, 1415, 1265, 1007, 867, 831, 796, 703.

**HRMS** (ESI-TOF): Calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl·I: [M]<sup>+</sup> 339.9852.  
 Encontrado 339.9856.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-2'-piridil)-*N*-metil-isonicotinamida (27d).**

A partir de 311 mg (1.0 mmol) de **24c**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt se obtienen 135 mg (41%) de **27d**.

Aceite naranja  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.53



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.36 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz), 7.66 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.19 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz), 3.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 168.3, 149.6, 149.2, 146.9, 142.9, 141.7, 131.5, 121.0, 118.8, 28.0.

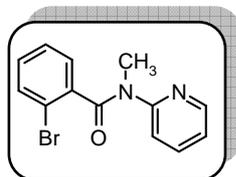
**IR** (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3047, 2962, 1674, 1550, 1441, 1313, 1128, 1048, 837.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 325.9617.  
 Encontrado 325.9619.

**2'-Bromo-N-metil-N-piridin-2-il-benzamida (28a).**

A partir de 276 mg (1.0 mmol) de **25a**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (70:30), se obtienen 194 mg (67%) de **28a**.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.52$



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.36 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 7.66 (t, 1H,  $J=7.2$  Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz),  
7.32 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H,  $J=7.2$  y 4.4 Hz), 3.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
168.6, 155.3, 148.5, 139.6, 137.7, 132.9, 130.7, 129.1, 127.8, 121.4,  
120.3, 119.3, 34.8.

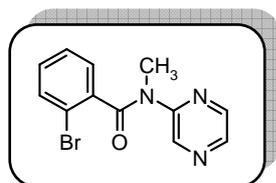
**IR** (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
3010, 1652, 1586, 1470, 1362, 1116, 1020, 746.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup> 291.0133.  
Encontrado 291.0090.

**2'-Bromo-N-metil-N-pirazin-2-il-benzamida (28b).**

A partir de 277 mg (1.0 mmol) de **25b**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (60:40), se obtienen 195 mg (67%) de **28b**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.30$



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.85 (s ap., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 6.3 Hz), 7.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

169.3, 152.1, 143.0, 142.3, 141.5, 139.2, 133.5, 131.7, 129.5, 128.6, 119.3, 35.0.

**IR** (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

3316, 3056, 1667, 1524, 1201, 1115, 853, 772.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

292.0085.

Encontrado

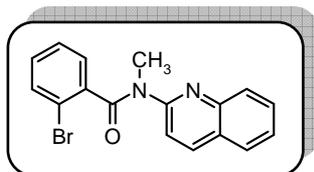
292.0080.

**2'-Bromo-N-metil-N-quinolin-2-il-benzamida (28c).**

A partir de 326 mg (1.0 mmol) de **25c**, según el método B y posterior purificación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente hexano:AcOEt (70:30), se obtienen 248 mg (73%) de **28c**.

Aceite amarillo

R<sub>f</sub> ≈ 0.57



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.22 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.86 (t, 2H, *J* = 9.3 Hz), 7.72 (dt, 2H, *J* = 6.8 y 1.3 Hz), 7.56 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.39 (m, 3H), 3.55 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

169.7, 138.1, 133.5, 131.3, 130.6, 130.2, 129.7, 129.1, 128.4, 128.3, 127.1, 126.9, 126.8, 124.2, 119.2, 117.9, 35.3.

**IR** (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

1661, 1594, 1472, 1368, 1315, 1101, 1066, 827.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

341.0289.

Encontrado

341.0298.

#### 4.3.5. Preparación de las 2-cloro-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas y análogos.

##### Procedimiento general:

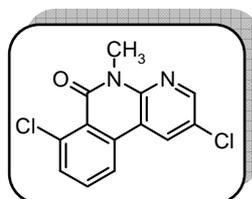
Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y AIBN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 h sobre 0.5 mmol del correspondiente producto de partida en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80°C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

**2,10-Dicloro-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (31a), endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-clorociclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32a) y exo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-clorociclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (33a)**

A partir de 169 mg (0.5 mmol) de **26a**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) y hexano:AcOEt (70:30) como eluyentes, se obtiene un 51% de una mezcla de productos en una proporción 3.5:1.0:4.0 (29 mg de **31a**, 10 mg de **32a** y 42 mg de **33a**).

##### **2,10-Dicloro-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (31a).**

Sólido blanco  
Pf= 174-178°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.35 [hexano/AcOEt (90:10)]



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

9.72 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 8.58 (dd, 1H, *J*= 7.6 y 1.3 Hz), 8.49 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 7.82 (dd, 1H, *J*= 7.6 y 1.3 Hz), 7.54 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 3.86 (s, 3H).

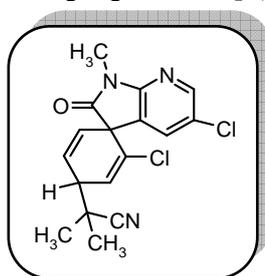
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):  
161.2, 146.6, 136.4, 134.7, 131.1, 129.0, 128.9, 128.5, 127.8, 125.1,  
114.9, 110.4, 29.6.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3415, 2919, 1681, 1592, 1470, 1427, 1337, 1138, 899.

**HRMS** (APCI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}_2$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  279.0092.  
Encontrado 279.0083.

**Endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-clorociclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32a).**

Sólido blanco  
**Pf** > 190°C descompone  
 $R_f \approx 0.31$  [hexano:AcOEt (70:30)]



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.20 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 6.31 (dd, 1H,  $J = 3.4$  y  
1.6 Hz), 6.14 (ddd, 1H,  $J = 9.9$ , 3.4 y 1.6 Hz), 5.56 (dd, 1H,  $J = 9.9$  y 1.6  
Hz), 3.31 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

**gHMQC-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):  
147.4; 132.9; 132.2; 130.5; 125.8; 125.7; 125.5; 123.1; 57.1; 45.8; 27.2;  
26.0; 24.3.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
2964, 2850, 2350, 2236, 1738, 1661, 1470, 1333, 1256, 1120, 994.

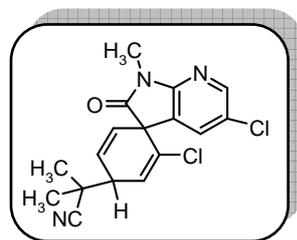
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}^{35}\text{Cl}_2$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.0670.  
Encontrado 348.0645.

**Exo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-clorociclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (33a).**

Sólido beige

**Pf** > 192°C descompone

$R_f \approx 0.21$  [hexano:AcOEt (70:30)]



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.18 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.34 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 6.37 (ddd, 1H,  $J = 16.5$ , 3.2 y 1.3 Hz), 6.17 (td, 1H,  $J = 9.9$  y 1.3 Hz), 5.47 (td, 1H,  $J = 9.9$  y 1.3 Hz), 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

$^g\text{HMQC-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):

146.0, 130.6, 128.0, 127.9, 123.4, 41.8, 28.5, 25.0.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2925, 2853, 2356, 1737, 1663, 1586, 1470, 1332, 1253, 1119, 993.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

348.0670.

Encontrado

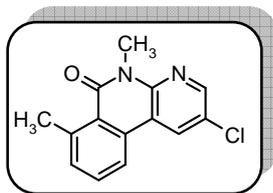
348.0653.

**2-Cloro-5,10-dimetil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (31b) y endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metilciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32b).**

A partir de 169 mg (0.5 mmol) de **26b**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtiene un 89% de una mezcla de productos en una proporción 6.6:1.0 (101 mg de **31b** y 19 mg de **32b**).

**2-Cloro-5,10-dimetil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (31b).**

Sólido blanco

**Pf**= 86-88°C**R<sub>f</sub>** ≈ 0.32**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):8.80 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.53 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.41 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.74 (d, 1H, *J*= 7.0 Hz), 7.60 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

178.8, 146.1, 137.9, 136.8, 135.6, 130.7, 130.2, 129.5, 128.5, 127.9, 125.1, 117.7, 34.3, 25.3.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3442, 1656, 1551, 1475, 1338, 1258, 1141, 1017, 898, 785.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>

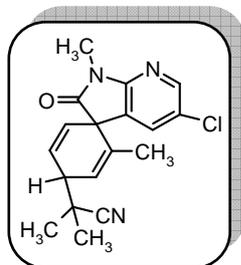
259.0638.

Encontrado

259.0635.

**Endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metilciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32b).**

Sólido blanco

**Pf** > 160°C descompone**R<sub>f</sub>** ≈ 0.20**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz), δ (ppm):8.21 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.43 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 6.13 (ddd, 1H, *J*= 9.9, 3.4 y 1.8 Hz), 5.94 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H, *J*= 9.9 y 1.8 Hz), 3.31 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (Acetona- $d_6$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):

175.0, 155.9, 145.9, 145.8, 132.4, 131.7, 131.6, 128.2, 126.4, 125.9, 125.8, 124.6, 123.5, 123.4, 43.2, 25.0, 18.1.

IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3449, 2936, 2233, 1731, 1586, 1473, 1330, 1214, 1115, 841.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1217.  
Encontrado 328.1207.

**2-Cloro-10-metoxi-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (31c), endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metoxiciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32c) y exo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metoxiciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (33c).**

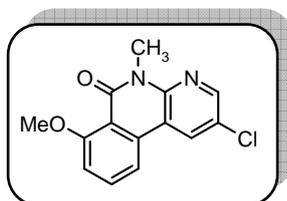
A partir de 177 mg (0.5 mmol) de **26c**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtiene un 78% de una mezcla de productos en una proporción 3.0:7.0:1.0 (29 mg de **31c**, 86 mg de **32c** y 12 mg de **33c**).

**2-Cloro-10-metoxi-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (31c).**

Sólido blanco

Pf > 210°C descompone

$R_f \approx 0.50$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.41 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.43 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.22 (dd, 1H,  $J = 8.1$  y 1.1 Hz), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.08 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

161.9, 157.8, 145.3, 135.9, 133.8, 129.5, 127.9, 125.3, 121.1, 120.1, 115.6, 114.3, 36.2, 29.4.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3448, 2950, 2364, 2345, 1655, 1600, 1460, 1431, 1334, 1261, 1059.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

275.0587.

Encontrado

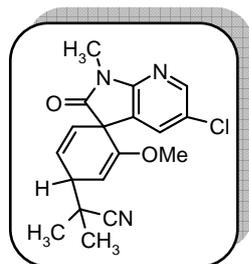
275.0579.

**Endo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metoxiciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (32c).**

Sólido beige

**Pf**= 165-167°C

$R_f \approx 0.22$



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.15 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.52 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 6.11 (ddd, 1H,  $J = 9.9$ , 2.8 y 1.2 Hz), 5.46 (dd, 1H,  $J = 9.9$  y 2.0 Hz), 5.07 (dd, 1H,  $J = 2.8$  y 2.0 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.28 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (Acetona- $d_6$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):

174.7, 155.8, 152.9, 146.2, 132.1, 126.8, 126.6, 125.6, 124.2, 94.5, 54.7, 54.3, 44.9, 37.1, 28.9, 24.6.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3442, 2976, 2360, 1729, 1600, 1472, 1335, 1253, 1121, 777.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

344.1166.

Encontrado

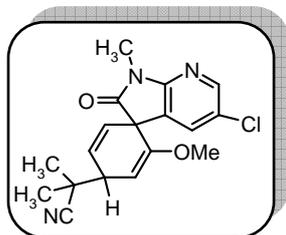
344.1126.

***Exo spiro[5-cloro-1-metil-1,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-2-ona-3,6'-2'-(3''-metoxiciclohexa-2'',5''-dienil)-2-metilpropionitrilo] (33c).***

Sólido amarillo

Pf= 178-180°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.48



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

8.14 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.25 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 6.07 (ddd, 1H, *J*= 9.9, 3.5 y 1.4 Hz), 5.43 (dd, 1H, *J*= 9.9 y 1.8 Hz), 5.04 (dd, 1H, *J*= 3.5 y 1.4 Hz), 3.45 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz), δ (ppm):

174.9, 155.7, 152.9, 146.0, 131.5, 127.4, 126.7, 126.4, 125.9, 125.0, 94.3, 54.7, 54.3, 44.9, 35.8, 25.9, 23.5, 23.1.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3448, 2936, 2233, 1731, 1649, 1473, 1330, 1214, 1115, 867.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>

344.1166.

Encontrado

344.1171.

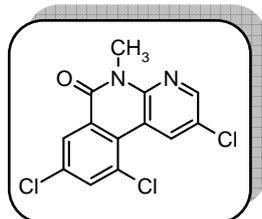
***2,8,10-Tricloro-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (29a) y 2,7,9-tricloro-5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (30a).***

A partir de 196 mg (0.5 mmol) de **26d**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtiene un 60% (94 mg) de una mezcla de dos isómeros en una proporción 1.0:1.0 (47 mg de **29a** y 47 mg de **30a**), que no es posible separar.

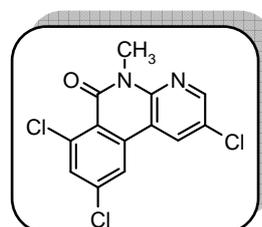
Sólido blanco (mezcla)

Pf (mezcla)= 196-197°C

R<sub>f</sub> (mezcla) ≈ 0.57

**2,8,10-Tricloro-5-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (29a).**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):  
 9.66 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz), 8.57 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.51 (d, 1H, *J*= 1.9 Hz), 7.82 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 3.86 (s, 3H).

**2,7,9-Tricloro-5-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30a).**

**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm) 2,7,9:  
 8.51 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.34 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.04 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz), 3.82 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm) mezcla de isómeros:  
 160.2, 148.4, 147.0, 138.6, 138.1, 136.0, 135.0, 134.7, 134.6, 132.8, 132.0, 131.2, 129.8, 128.3, 126.5, 126.0, 125.4, 121.1, 121.0, 114.8, 114.4, 113.7, 29.8, 29.1.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>) mezcla de isómeros:  
 3448, 2924, 2364, 1671, 1587, 1459, 1303, 1118, 855, 789.

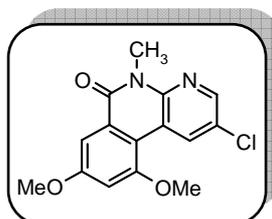
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 312.9702.  
 Encontrado 312.9689.

**2-Cloro-8,10-dimetoxi-5-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (29b) y 2-cloro-7,9-dimetoxi-5-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (30b).**

A partir de 193 mg (0.5 mmol) de **26e**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) y AcOEt como eluyentes, se obtiene un 98% de una mezcla de dos isómeros en una proporción 1.0:2.3 (46 mg de **29b** y 106 mg de **30b**).

**2-Cloro-8,10-dimetoxi-5-metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (29b).**

Sólido blanco  
PF= 201-204°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.34 [hexano:AcOEt (80:20)]



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

9.25 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.36 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.64 (d, 1H, *J*= 2.6 Hz), 6.82 (d, 1H, *J*= 2.6 Hz), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

161.6, 160.5, 159.1, 145.3, 144.1, 134.6, 128.9, 125.4, 115.6, 114.2, 104.2, 101.9, 56.0, 55.8, 29.5.

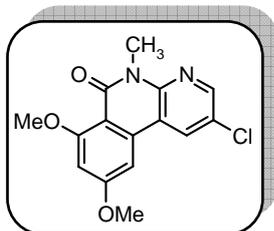
IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

2946, 1644, 1608, 1447, 1358, 1293, 1217, 1156, 1064, 836, 790.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 305.0612.  
Encontrado 305.0619.

**2-Cloro-7,9- dimetoxi-5-metil-5H-benzof[1,8]naftiridin-6-ona (30b).**

Sólido amarillo  
**Pf**= 223-225°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.40 (AcOEt)



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

8.44 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 8.28 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 6.62 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 3.97 (d, 6H, *J*= 7.1 Hz), 3.77 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

163.3, 163.0, 160.3, 147.3, 147.2, 135.0, 130.9, 124.9, 115.0, 109.5, 100.1, 96.5, 56.4, 55.6, 28.4.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3484, 2928, 2362, 1647, 1443, 1313, 1252, 1028, 827, 687.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup>

305.0612.

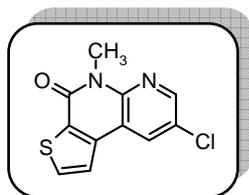
Encontrado

305.0613.

**8-Cloro-5-metil-5H-tieno[2,3-c][1,8]naftiridin-4-ona (34b).**

A partir de 165 mg (0.5 mmol) de **27b**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:hexano (95:5) como eluyente, se obtienen 48 mg (63%) del producto **34b**.

Aceite amarillo  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.32



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.52 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 8.20 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 7.81 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz), 3.89 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

148.7, 146.6, 138.5, 134.0, 131.1, 130.5, 126.7, 125.6, 121.9, 114.3, 29.7.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2924, 1719, 1654, 1112, 785.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

250.9967.

Encontrado

251.0002.

**3-Cloro-10-metil-10H-1,6,10-triaza-fenantren-9-ona (35) y 3-cloro-10-metil-10H-1,7,10-triaza-fenantren-9-ona (36).**

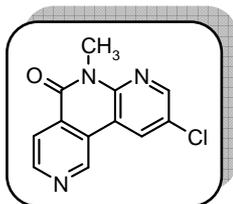
A partir de 163 mg (0.5 mmol) de **27d**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtiene un 63% de una mezcla de productos en una proporción 1.3:1.0 (44 mg de **35** y 33 mg de **36**).

**3-cloro-10-metil-10H-1,6,10-triaza-fenantren-9-ona (35).**

Sólido blanco

$\text{P}_f > 220^\circ\text{C}$  descompone

$R_f \approx 0.12$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.58 (sa, 1H,  $w^{1/2} = 0.5$  Hz), 8.88 (d, 1H,  $J = 5.1$  Hz), 8.57 (dd, 2H,  $J = 6.6$  y  $2.3$  Hz), 8.31 (dd, 1H,  $J = 5.1$  y  $0.5$  Hz), 3.89 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

160.8, 149.7, 149.4, 147.9, 145.5, 131.2, 130.2, 126.5, 125.1, 121.0, 113.7, 27.2.

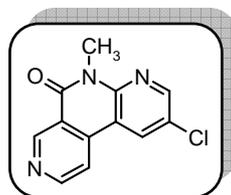
IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3351, 2963, 2360, 1659, 1464, 1424, 1018, 797, 694.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{12}H_9N_3O^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  246.0433.  
 Encontrado 246.0462.

**3-Cloro-10-metil-10H-1,7,10-triaza-fenantren-9-ona (36).**

Sólido blanco  
**Pf** > 220°C descompone  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.10



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 9.73 (d, 1H,  $J$  = 0.5 Hz), 8.94 (d, 1H,  $J$  = 5.5 Hz), 8.60 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 8.45 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz), 7.93 (dd, 1H,  $J$  = 5.5 y 0.5 Hz), 3.88 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 161.3, 152.1, 152.0, 149.4, 147.9, 137.3, 131.5, 126.2, 120.5, 115.0, 113.6, 28.9.

**IR** (KBr),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):  
 3057, 1682, 1604, 1460, 1323, 1129, 992, 797, 593.

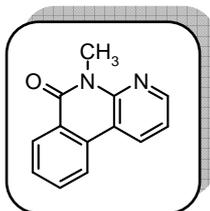
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{12}H_9N_3O^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  246.0433.  
 Encontrado 246.0462.

**5-metil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (37a) y N-metil-N-piridin-2-il-benzamida (38a).**

A partir de 145 mg (0.5 mmol) de **28a**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtiene un 54% (57 mg) de **37a** y un 34% (36 mg) de **38a**.

**5-Metil-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (37a).**

Sólido blanco  
Pf= 125-127°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.40



<sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
8.74 (d, 1H, *J*= 6.6 Hz), 8.56 (d, 1H, *J*= 3.3 Hz), 8.42 (dd, 2H, *J*= 7.6 y 4.6 Hz), 7.83 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.65 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.32 (dd, 1H, *J*= 7.6 y 4.6 Hz), 3.80 (s, 3H).

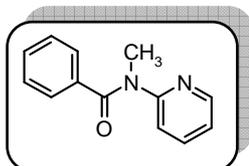
<sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
161.7, 148.8, 148.7, 132.7, 132.1, 131.7, 128.6, 128.3, 125.9, 122.3, 118.3, 114.6, 27.9.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
3449, 2946, 1648, 1584, 1431, 1335, 1109, 769, 686.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 211.0871.  
Encontrado 211.0888.

***N*-Metil-*N*-piridin-2-il-benzamida (38a).<sup>170</sup>**

Sólido blanco  
Pf= 60-62°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.24



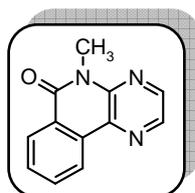
<sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
8.37 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz), 7.58 (td, 1H, *J*= 7.9 y 1.9 Hz), 7.29 (m, 5H), 7.11 (t, 1H, *J*= 4.8 Hz), 7.03 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 3.48 (s, 3H).

**5-Metil-5H-pirazino[2,3-c]isoquinolin-6-ona (37b) y N-metil-N-pirazin-2-il-benzamida (38b).**

A partir de 146 mg (0.5 mmol) de **28b**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtiene un 62% (65 mg) de **37b** y un 27% (29 mg) de **38b**.

**5-Metil-5H-pirazino[2,3-c]isoquinolin-6-ona (37b).**

Sólido blanco  
**Pf**= 137-139°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.71



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.77 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 8.61 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.56 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.42 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 7.93 (td, 1H, *J*= 8.2 y 1.3 Hz), 7.81 (td, 1H, *J*= 8.2 y 1.3 Hz), 3.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

161.9, 146.2, 143.5, 139.2, 134.2, 133.9, 133.7, 131.2, 128.7, 128.2, 124.3, 23.0.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3431, 1657, 1609, 1434, 1313, 1113, 809, 754, 691.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>

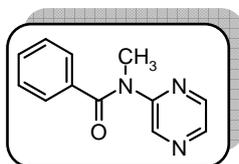
212.0824.

Encontrado

211.0806.

**N-Metil-N-pirazin-2-il-benzamida (38b).**

Aceite verde  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.27



<sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.43 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.36 (m, 5H), 3.51 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

171.1, 154.0, 143.2, 141.1, 136.9, 131.1, 130.3, 129.1, 129.0, 35.7.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

3059, 1659, 1523, 1475, 1404, 1353, 1114, 1017, 720.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>

214.0980.

Encontrado

214.0960.

**6-Metil-6H-dibenzo[*b,f*][1,8]naftiridin-6-ona (37c) y N-metil-N-quinolin-2-il-benzamida (38c).**

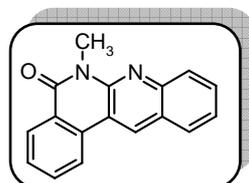
A partir de 170 mg (0.5 mmol) de **28c**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtiene un 42% (55 mg) de **37c** y un 29% (38 mg) de **38c**.

**6-Metil-6H-dibenzo[*b,f*][1,8]naftiridin-6-ona (37c).**

Sólido blanco

Pf = 240-242°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.59



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.91 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.67 (m, 2H), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.50 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 4.00 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

162.9, 148.1, 146.9, 132.7, 131.7, 131.0, 130.7, 129.1, 128.9, 128.0, 127.8, 125.7, 125.3, 124.8, 121.8, 115.5, 28.9.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3044, 1652, 1619, 1575, 1430, 1357, 1304, 1111, 951, 854, 786.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

261.1028.

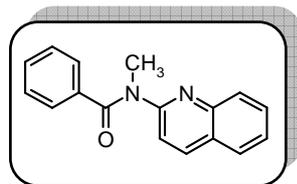
Encontrado

261.1041.

***N*-Metil-*N*-quinolin-2-il-benzamida (38c).**<sup>170</sup>

Aceite incoloro

$R_f \approx 0,34$



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.07 (d, 1H,  $J= 8.9$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $J= 7.6$  Hz), 7.70 (t, 1H,  $J= 7.4$  Hz),  
7.51 (t, 1H,  $J= 7.6$  Hz), 7.41 (t, 2H,  $J= 8.9$  Hz), 7.29 (t, 3H,  $J= 5.1$  Hz),  
7.19 (d, 1H,  $J= 8.5$  Hz), 3.62 (s, 3H).

#### 4.4. PREPARACION DE 3-ARIL-2-AMINOPIRIDINAS.

##### 4.4.1. Preparación de los cloruros de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-(ariloxycarbonil)]piridinio **41c** y **41d**.

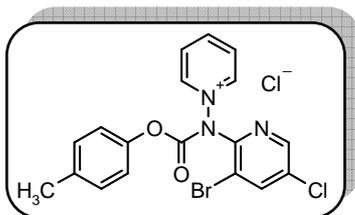
###### Procedimiento general:

A una disolución de 1.0 mmol de la aminida **5a** (284 mg) en acetona anhidra (5 mL) se le añaden 1.1 mmol del correspondiente cloroformiato. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos observándose la aparición de un precipitado. A continuación el precipitado resultante se filtra y se lava con 20 mL de AcOEt. Una muestra analítica se recrystaliza de etanol.

###### Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-(4'-metilfenoxycarbonil)]piridinio (**41c**).

A partir de 188 mg (1.1 mmol) del cloroformiato de 4-metifenilo se obtienen 446 mg (98%) del compuesto **41c**.

Sólido beige  
Pf= 70-71°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.73 (d, 2H, *J*= 6.4 Hz), 8.96 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz), 8.66 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.57 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.42 (t ap., 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.19 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 2.37 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz), δ (ppm):

151.1, 149.8, 148.6, 147.2, 145.9, 144.3, 142.6, 138.3, 135.8, 131.2, 130.7, 121.8, 115.9, 21.3.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

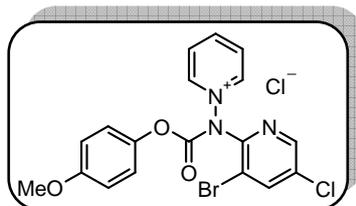
3065, 1776, 1615, 1423, 1314, 1123, 1035, 890.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{13}H_{14}N_3O_2^{79}Br^{35}Cl \cdot Cl$ :  $[M]^+$  417.9958.  
Encontrado 417.9940.

**Cloruro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-(4'-metoxifenoxycarbonil)amino]piridinio (41d).**

A partir de 205 mg (1.1 mmol) del cloroformaito de 4-metoxifenilo se obtienen 367 mg (78%) del compuesto **41d**.

Sólido beige  
Pf= 239-240°C



**$^1H$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
9.73 (d, 2H,  $J= 6.0$  Hz), 8.95 (t, 1H,  $J= 8.0$  Hz), 8.66 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz),  
8.58 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 8.41 (t ap., 2H,  $J= 6.7$  Hz), 7.24 (d, 2H,  $J= 8.9$   
Hz), 6.99 (d, 2H,  $J= 8.9$  Hz), 3.82 (s, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
159.7, 151.1, 149.9, 149.2, 148.7, 147.3, 145.0, 144.4, 142.6, 135.8,  
130.7, 123.0, 115.6, 56.1.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
3060, 1620, 1462, 1375, 1193, 1045, 885.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{18}H_{14}N_3O_3^{79}Br^{35}Cl \cdot Cl$ :  $[M]^+$  433.9907.  
Encontrado 433.9883.

#### 4.4.2. Reducción de los cloruros *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-(ariloxicarbonil)]piridinio **41c** y **41d**.

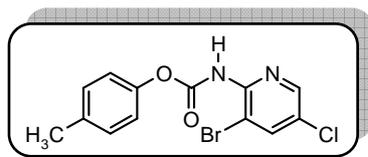
##### Procedimiento general:

A una disolución de 0.5 mmol de la sal **41c,d** en 20 mL de etanol absoluto se le añade 1.0 mmol de Et<sub>3</sub>B en hexano (1 M, 1 mL). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se le adiciona 1 mL de aire con una jeringa. Después de 24 h se le adiciona de nuevo la misma cantidad de Et<sub>3</sub>B y aire, hasta la total desaparición del producto de partida (TLC). Se concentra la disolución y se purifica mediante cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

##### *N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamato de 4'-metilfenilo (**42c**).

A partir de 456 mg (0.5 mmol) de la sal **41c** después de 24 h de agitación, se obtienen 204 mg (60%) de **42c** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Sólido blanco  
Pf= 149-151°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.40



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.37 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.88 (d, 1H, *J*= 2.2 Hz), 7.56 (sa, 1H), 7.17 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 2.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

149.9, 148.0, 146.4, 146.1, 140.5, 135.6, 129.9, 127.2, 121.1, 110.1, 20.9.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

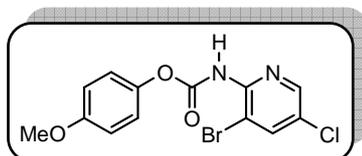
3313, 1738, 1625, 1581, 1501, 1196, 1027, 842.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 340.9692.  
Encontrado 340.9694.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamato de 4'-metoxifenilo (42d).**

A partir de 472 mg (0.5 mmol) de la sal **41d** y después de 24 h de agitación, se obtienen 231 mg (65%) de **42d** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Sólido blanco  
**Pf**= 149-150°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.22



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.37 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.88 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.59 (sa, 1H), 7.12 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 6.86 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 3.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

157.2, 150.1, 146.3, 146.0, 143.6, 140.4, 127.1, 122.2, 114.3, 110.2, 55.5.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

3310, 1742, 1606, 1572, 1497, 1240, 1199, 1031, 837.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 356.9642.  
 Encontrado 356.9642.

#### 4.4.3. Metilación de los *N*-(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamatos de arilo **42c** y **42d**.

A una disolución de 1.0 mmol del carbamato **42** en 3 mL de DMF anhidra, en un baño de hielo, se añaden 1.2 mmol (50 mg) de NaH y se deja agitando durante 20 minutos. A continuación se añaden 1.1 mmol (0.07 mL) de yoduro de metilo. Después de 30 minutos de agitación, se deja que la reacción evolucione hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 1 hora.

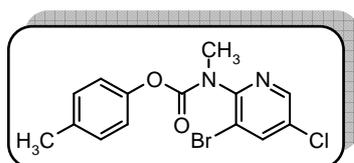
La disolución se “quenchea” con agua (2.5 mL) y se extrae con Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas se juntan y se lavan sucesivamente con 5 ml de HCl 0.1 M, 5 ml de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de secar, la

disolución se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de 4''-metilfenilo (39c).**

A partir de 340 mg (0.5 mmol) de **42c**, se obtienen 212 mg (60%) de **39c**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.38$



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.54 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.22 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.10 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 3.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

153.1, 151.7, 148.7, 148.2, 146.7, 141.5, 141.1, 135.2, 129.7, 121.3, 35.6, 20.8.

**IR** (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):

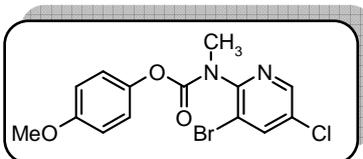
3048, 1727, 1445, 1365, 1215, 1199, 748.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 354.9849.  
Encontrado 354.9841.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de 4''-metoxifenilo (39d).**

A partir de 356 mg (0.5 mmol) de **42d**, se obtienen 248 mg (67%) de **39d**, tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (80:20) como eluyente.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.32$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.10 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.99 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.82 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 3.76 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 157.1, 153.2, 151.7, 146.7, 144.4, 141.5, 131.1, 122.4, 119.7, 114.2, 55.6, 35.7.

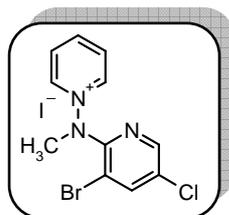
**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
 2917, 1732, 1506, 1442, 1359, 1198, 1039, 851.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$   $^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.9798.  
 Encontrado 370.9807.

#### 4.4.4. Preparación del yoduro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)metilamino]piridinio **43**.

A una disolución de la aminida **5a** (1 mmol) en 4.5 mL de acetona anhidra se le adicionan 2 mmol (0.12 mL) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas observándose la formación de un precipitado. El sólido formado se filtra, se lava con acetona y se recrystaliza en etanol obteniéndose 366 mg (86%) de **43**.

Sólido amarillo  
**Pf** = 208-210°C  
**Pf Lit.**  $^{141}$  = 209-211°C



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

9.35 (dd, 2H, *J* = 7.1 y 1.1 Hz), 8.77 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.1 Hz), 8.51 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.28 (dd, 2H, *J* = 7.1 y 1.1 Hz), 3.76 (s, 3H).

#### 4.4.5. Reducción del yoduro de *N*-[(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)metilamino]piridinio **43**.

Se suspenden 75 mg de Pt(C) 5% en una disolución de 0.3 mmol (0.11 g) del yoduro **43** en 3 mL de MeCN a 0°C. A continuación, se añade una disolución de 0.5 mL de ácido fórmico en 1.5 mL de MeCN. Posteriormente, se adicionan lentamente 4.5 mL de trietilamina en 3 mL de MeCN. La mezcla de reacción se deja 1 hora a 0°C y seguidamente se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

La suspensión se filtra sobre celita y se concentran los líquidos de filtrado. El concentrado se diluye con 5 mL aproximadamente de agua, se basifica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extraen con AcOEt. Después de secar con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (95:5) como eluyente.

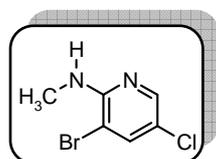
#### *N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-metilamina (**44**).

Sólido blanco

Pf = 52-54°C

Pf Lit.<sup>141</sup> = 53-54°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.40



<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

7.98 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 5.00 (s, 1H), 2.95 (d, 3H, *J* = 4.7 Hz).

#### 4.4.6. Preparación de los *N*-(3'-bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-carbamatos de arilo **39a,b** y **39e,f**.

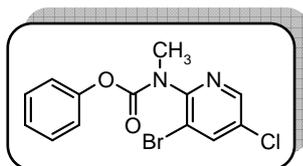
##### Procedimiento general:

A una suspensión de 1.0 mmol (0.22 g) de **44** y NaH (2 mmol) en 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se añaden 1.1 mmol del correspondiente cloroformiato y se calienta a reflujo durante 24 horas. Se deja enfriar y se añaden cuidadosamente 5 mL de agua. A continuación se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente.

##### *N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de fenilo (**39a**).

A partir de 172 mg (1.1 mmol) del cloroformiato de fenilo y según el procedimiento general, se obtienen 133 mg (39%) de **39a**.

Sólido blanco  
**Pf**= 75-76°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.49



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.43 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (m, 3H), 3.35 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

152.9, 151.7, 150.9, 146.8, 141.6, 131.2, 129.2, 125.6, 121.7, 119.6, 35.6.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

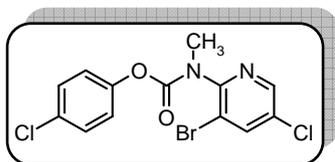
3058, 1731, 1592, 1542, 1443, 1359, 1201, 1041, 972, 893.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 340.9692.  
 Encontrado 340.9710.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de 4''-clorofenilo (39b).**

A partir de 209 mg (1.1 mmol) del cloroformiato de 4-clorofenilo y según el procedimiento general, se obtienen 225 mg (60%) de **39b**.

Aceite incoloro  
R<sub>f</sub> ≈ 0.14



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
8.43 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.00 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 7.04 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 3.33 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):  
152.5, 151.4, 149.4, 146.8, 141.6, 131.0, 129.3, 123.0, 119.6, 116.6, 35.7.

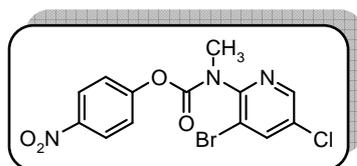
IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):  
3053, 1735, 1446, 1365, 1205, 867, 758.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 374.9303.  
Encontrado 374.9310.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de 4''-nitrofenilo (39e).**

A partir de 208 mg (1.1 mmol) del cloroformiato de 4-nitrofenilo y según el procedimiento general, se obtienen 274 mg (71%) de **39e**.

Sólido amarillo palido  
P<sub>f</sub>= 109-110°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.31



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
8.44 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.20 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 8.02 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.22 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 3.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):  
155.6, 151.6, 151.0, 147.0, 145.1, 141.7, 131.6, 125.1, 122.3, 119.5, 35.8.

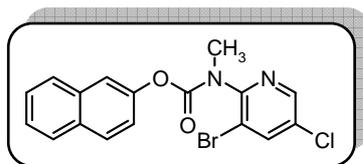
**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
3070, 1738, 1560, 1527, 1448, 1346, 1218, 1138, 881.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 385.9544.  
Encontrado 385.9545.

***N*-(3'-Bromo-5'-cloro-piridin-2'-il)-*N*-metilcarbamato de 1-naftilo (39f).**

A partir de 227 mg (1.1 mmol) del cloroformiato de 2-naftilo y según el procedimiento general, se obtienen 254 mg (65%) de **39f**.

Sólido blanco  
**Pf**= 150-151°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.41



**<sup>1</sup>H-RMN** (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
8.63 (s ap., 1H), 8.37 (s ap., 1H), 7.93 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.36 (d, 2H, *J*= 6.8 Hz), 3.37 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
153.0, 151.6, 147.0, 146.7, 141.6, 134.5, 131.5, 127.8, 127.0, 126.8, 126.3, 125.8, 125.3, 121.3, 119.8, 118.0, 35.6.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
3056, 1732, 1598, 1444, 1359, 1259, 1033, 1013, 968, 779.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup> 390.9849.  
Encontrado 390.9859.

#### 4.4.7. Preparación de las 3-aryl-2-aminopiridinas 40.

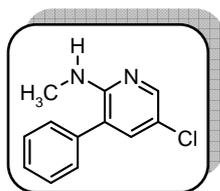
##### Procedimiento general:

Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 0.5 mmol del correspondiente producto de partida **39a-f** en 2 mL de *m*-xileno, agitando a 80°C hasta 24 horas. Transcurrido este tiempo, se adiciona lentamente durante 13 horas otro equivalente de ABCN/TTMSS en 10 mL de *m*-xileno, dejando agitar a 80°C de nuevo 11 horas adicionales. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

##### *(3-Fenil-5-cloro-piridin-2-il)-metilamina (40a)*.<sup>57</sup>

A partir de 170 mg (0.5 mmol) de **39a**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 74 mg (67%) de **40a**, idéntico al descrito en la referencia 57.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.57$



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

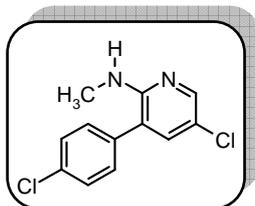
8.08 (d, 1H,  $J= 2.5$  Hz), 7.39 (m, 6H), 4.62 (sa, 1H), 2.92 (d, 3H,  $J= 4.7$  Hz).

##### *[3-(4'-Clorofenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina 40b y N-(5'-cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4-clorofenilo 45b*.

A partir de 187 mg (0.5 mmol) de **39b**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 59 mg (50%) de **40b** y 22 mg (15%) de **45b**.

**[3-(4'-Clorofenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina (40b).**<sup>57</sup>

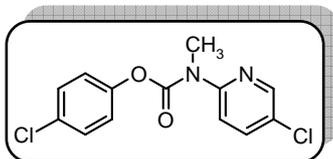
Aceite amarillo  
R<sub>f</sub> ≈ 0.39



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
8.08 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 4.49 (sa, 1H), 2.91 (d, 3H, *J* = 4.9 Hz).

**N-(5'-Cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4-clorofenilo (45b).**

Sólido blanco  
P<sub>f</sub> = 144-145°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.48



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
8.35 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 2.5 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 3.57 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):  
152.3, 149.2, 146.1, 137.1, 131.2, 129.4, 127.7, 123.0, 119.5, 118.3, 33.8.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
1725, 1475, 1367, 1209, 1119, 811.

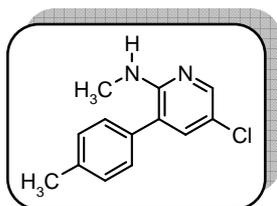
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 297.0198.  
Encontrado 297.0180.

**[3-(4'-Metilfenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina 40c y N-(5'-cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4''-metilfenilo 45c.**

A partir de 187 mg (0.5 mmol) de **39c**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtienen 73 mg (75%) de **40c** y 27 mg (20%) de **45c**.

**[3-(4'-Metilfenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina (40c).<sup>57</sup>**

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.35$

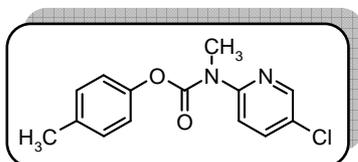


**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.08 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.27 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.25 (m, 4H), 4.88 (sa, 1H), 2.98 (d, 3H,  $J = 4.9$  Hz), 2.39 (s, 3H).

**N-(5'-Cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4''-metilfenilo (45c).**

Sólido blanco  
**Pf** = 89-90°C  
 $R_f \approx 0.44$



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.33 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.79 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 7.60 (dd, 1H,  $J = 8.5$  y 2.5 Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 7.00 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz), 3.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

152.6, 148.5, 145.9, 137.0, 135.4, 129.9, 121.3, 120.3, 119.5, 118.3, 30.8, 23.0.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1727, 1445, 1365, 1215, 1199, 748.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

277.0744.

Encontrado

277.0780.

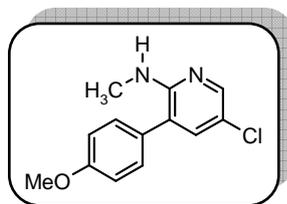
***[3-(4'-Metoxifenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina 40d y N-(5'-cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4''-metoxifenilo 45d.***

A partir de 185 mg (0.5 mmol) de **39d**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtienen 38 mg (35%) de **40d** y 51 mg (35%) de **45d**.

***[3-(4'-Metoxifenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina (40d).***<sup>57</sup>

Aceite amarillo

$R_f \approx 0.44$



**<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

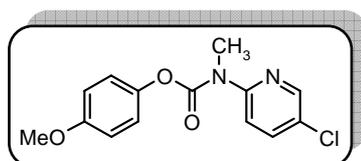
8.04 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.27 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.22 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 4.60 (sa, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (d, 3H,  $J = 4.9$  Hz).

***N-(5'-Cloro-piridin-2'-il)-N-metilcarbamato de 4''-metoxifenilo (45d).***

Sólido blanco

**Pf** = 102-104°C

$R_f \approx 0.58$



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.34 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 7.60 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 2.1 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

157.2, 154.1, 152.6, 146.0, 144.2, 137.0, 127.4, 122.4, 119.5, 114.4, 55.6, 34.5.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

2936, 1730, 1469, 1357, 1209, 1198, 1119, 826.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: [M+H]<sup>+</sup>

293.0693.

Encontrado

293.0678.

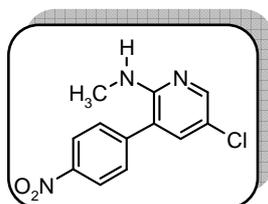
**[3-(4'-Nitrofenil)-5-cloro-piridin-2-il]-metilamina (40e).**<sup>57</sup>

A partir de 193 mg (0.5 mmol) de **39e**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 59 mg (45%) de **40e**.

Sólido amarillo

Pf = 128-130°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.35



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.33 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 4.51 (sa, 1H), 2.96 (d, 3H, *J* = 4.9 Hz).

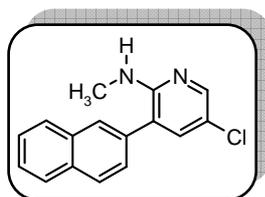
**(3-Naftalen-1-il -5-cloro-piridin-2-il)-metilamina (40f).**

A partir de 196 mg (0.5 mmol) de **39f**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una

mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 60 mg (45%) de **40f**.

Aceite amarillo

$R_f \approx 0.56$



**$^1\text{H-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.18 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.91 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.53 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H,  $J = 6.9$  y 1.0 Hz), 7.31 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 4.04 (sa, 1H), 2.83 (d, 3H,  $J = 4.9$  Hz).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

155.4, 145.6, 137.4, 133.8, 133.5, 131.2, 129.0, 128.5, 127.8, 126.8, 126.4, 125.8, 125.2, 121.6, 119.0, 28.6.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3442, 1568, 1502, 1376, 1240, 1117, 801, 778.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

269.0846.

Encontrado

269.0869.

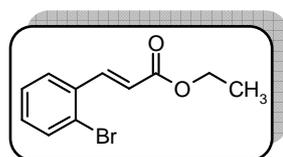
## 4.5. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE ANILLOS DE TAMAÑO MEDIO.

### 4.5.1. *N*-(2-Bromofenil) derivados.

#### 4.5.1.1. Síntesis del *trans*-3-(2-bromofenil)propenoato de etilo **56**.

A una disolución de 10.0 mmol (2.27.g) del ácido *trans*-2-bromocinnámico **55** en 20 mL de EtOH se le añaden 0.25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. Una vez enfriada, se diluye con 10 mL de agua, se extrae con Et<sub>2</sub>O y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación se concentra a vacío, obteniéndose 2.42 g (95%) del ester **56**.

Aceite amarillo  
Pe Lit.<sup>154</sup>= 90-93°C



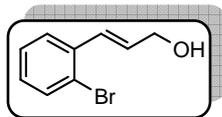
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

7.96 (d, 1H, *J*= 15.0 Hz), 7.31 (m, 4H), 6.30 (d, 1H, *J*= 15.0 Hz), 4.23 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz), 1.31 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz).

#### 4.5.1.2. Síntesis del *trans*-1-(2-bromofenil)-1-propen-3-ol **57**.<sup>155</sup>

A una disolución del ester **56** (1.48 g, 5.70 mmol) en 7.5 mL de tolueno anhidro, a -78 °C y en atmosfera de argón, se le añaden gota a gota 12.5 mL de una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (1M in tolueno, 12.5 mmol). Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente agitando durante 1 hora. A continuación se vierte sobre 15 mL de HCl 2N y se agita durante 30 minutos adicionales. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación a vacío del disolvente proporciona 1.18 g (98%) del alcohol **57**.

Aceite incoloro



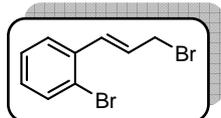
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

7.35 (m, 4H), 6.95 (d, 1H,  $J= 16.0$  Hz), 6.25 (dt, 1H,  $J= 16.0$  y 5.0 Hz), 4.38 (d, 2H,  $J= 5.0$  Hz).

#### 4.5.1.3. Síntesis del *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno 54.<sup>155</sup>

A una suspensión de LiBr (0.54 g, 6.2 mmol) en 9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  a temperatura ambiente se añaden 5.0 mmol (0.54 g) de clorotrimetilsilano. La reacción se agita durante 10 minutos y a continuación se adiciona el alcohol **57** (0.64 g, 3 mmol). La disolución resultante se calienta a reflujo durante 5 horas, y una vez enfriada hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con 6 mL de agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con agua y  $\text{NaHCO}_3$  sat., y se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación del disolvente proporciona 0.73g (88%) de **54**.

Aceite incoloro



$^1\text{H-RMN}$  (Acetona- $d_6$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

7.68 (dd, 1H,  $J= 8.0$  y 1.8 Hz), 7.60 (dd, 1H,  $J= 8.0$  y 1.5 Hz), 7.37 (ddt, 1H,  $J= 8.0$ , 1.5 y 0.8 Hz), 7.22 (dt, 1H,  $J= 8.0$  y 1.8 Hz), 7.05 (d, 1H,  $J= 15.5$  Hz), 6.51 (dt, 1H,  $J= 15.5$  y 8.0 Hz), 4.31 (dd, 2H,  $J= 1.8$  Hz).

#### 4.5.1.4. Preparación de las sales **52**, **60** y **66**.

##### Procedimiento general:

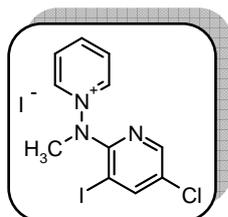
A una disolución de la aminida **5c** (1.0 mmol) en 4.5 mL de acetona anhidra se le adiciona el correspondiente agente alquilante (2-3.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo indicado

para cada caso, observándose la formación de un precipitado. El sólido formado se filtra, se lava con acetona y se recristaliza en etanol.

**Yoduro de *N*-[(3'-yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)metilamino]piridinio (52).**

A partir de 284 mg (2.0 mmol) de CH<sub>3</sub>Iy tras 24 h de agitación, se obtienen 311 mg (90%) del compuesto **52**.

Sólido beige  
Pf= 212-214°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.32 (dd, 2H, *J*= 5.6 y 1.2 Hz), 8.73 (td, 1H, *J*= 7.0 y 1.2 Hz), 8.54 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.51 (d, 1H, *J*= 2.3 Hz), 8.25 (t ap., 2H, *J*= 7.8 Hz), 3.71 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

156.8, 150.8, 148.0, 147.9, 147.2, 132.3, 130.3, 116.2, 45.5.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1612, 1467, 1403, 1278, 1140, 1051, 891, 754.

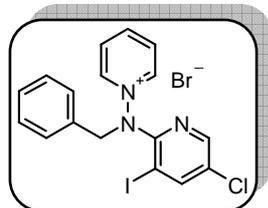
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>I<sup>35</sup>Cl·I: [M]<sup>+</sup>  
Encontrado

345.9608.  
345.9612.

**Bromuro de *N*-[(3'-yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)benzilamino]piridinio (60).**

A partir de 599 mg (3.5 mmol) de bromuro de bencilo y tras 10 días de agitación, se obtienen 311 mg (94%) del compuesto **60**.

Sólido beige  
Pf= 189-191°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.35 (d, 2H, *J* = 5.5 Hz), 8.61 (m, 3H), 8.12 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 7.55 (d, 2H, *J* = 3.8 Hz), 7.34 (m, 3H), 5.17 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):

156.1, 150.7, 148.6, 148.1, 147.9, 134.3, 132.9, 130.6, 130.2, 130.0, 129.8, 92.1, 61.8.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1614, 1554, 1473, 1413, 1368, 1271, 1045, 899.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>I<sup>35</sup>Cl·Br: [M]<sup>+</sup>

421.9921.

Encontrado

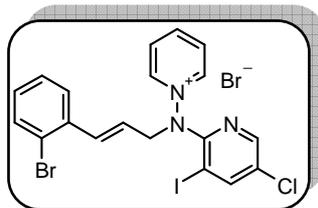
421.9924.

**Bromuro de *N*-[(3'-yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)-3-(2-bromofenil)-alilamino]piridinio (66).**

A partir de 966 mg (3.5 mmol) de *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno y tras 5 días de agitación, se obtienen 316 mg (60%) del compuesto **66**.

Sólido beige

Pf > 170°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz), δ (ppm):

9.43 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 8.74 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.56 (m, 2H), 8.26 (t ap., 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.57 (m, 2H), 7.35 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.20 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.87 (d, 1H, *J* = 15.7 Hz), 6.51 (m, 1H), 4.84 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz), δ (ppm):

155.8, 150.6, 148.7, 148.0, 137.7, 136.9, 133.8, 132.5, 131.1, 130.3, 130.1, 128.9, 128.7, 125.4, 124.3, 91.4, 60.4.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

1705, 1651, 1614, 1557, 1470, 1411, 1367, 1119, 1021.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $C_{19}H_{15}N_3^{79}Br^{35}ClI \cdot Br$ :  $[M]^+$  527.9165.  
Encontrado 527.9166.

#### 4.5.1.5. Reducción de las sales **52**, **60** y **66**.

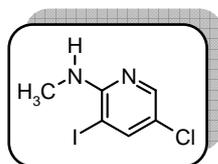
##### Procedimiento general:

A una disolución de 0.5 mmol de la sal correspondiente en 20 mL de etanol absoluto se le añade 1 mmol de  $Et_3B$  en hexano (1 M, 1 mL). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se le adiciona 1 mL de aire con una jeringa. Después de 24 h se le adiciona de nuevo la misma cantidad de  $Et_3B$  y aire, hasta la total desaparición del producto de partida (TLC). Se concentra la disolución y se purifica mediante cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

##### *N*-(3'-Yodo-5'-cloro-2'-piridil)metilamina (**53**).

A partir de 173 mg (0.5 mmol) de **52** y después de 24 h de agitación, se obtienen 70 mg (52%) de **53** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (90:10) como eluyente.

Sólido blanco  
Pf= 69-71°C  
 $R_f \approx 0.68$



$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.03 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 7.78 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 4.95 (sa, 1H), 2.97 (d, 3H,  $J= 4.7$  Hz).

$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
155.5, 145.7, 145.4, 118.8, 79.0, 29.6.

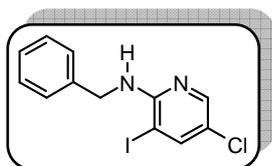
IR (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
2923, 1583, 1504, 1401, 1364, 1242, 1016.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_6H_6N_2I^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  268.9343.  
Encontrado 268.9345.

***N*-(3'-Yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)bencilamina (61).**

A partir de 211 mg (0.5 mmol) de **60** y después de 48 h de agitación, se obtienen 90 mg (52%) de **61** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.24$



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.01 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.81 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.31 (m, 5H), 5.24 (sa, 1H), 4.61 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
154.7, 145.8, 145.5, 138.9, 128.7, 127.5, 127.4, 119.3, 79.0, 46.5.

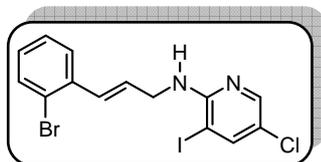
**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
1603, 1546, 1421, 1352, 1237, 1015, 981.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{12}H_{11}N_2I^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  344.9655.  
Encontrado 344.9663.

***N*-(3'-Yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)bencilamina (67).**

A partir de 264 mg (0.5 mmol) de **66** y después de 12 h de agitación, se obtienen 90 mg (40%) de **67** tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.14$



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.03 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.81 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.07 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz), 6.25 (m, 1H), 5.13 (sa, 1H), 4.25 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

154.5, 145.8, 145.4, 136.5, 132.9, 130.2, 129.2, 128.8, 127.4, 127.0, 123.5, 119.2, 79.2, 44.3.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

3411, 1578, 1540, 1494, 1416, 1357, 1240, 1119, 1021, 962.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClII: [M+H]<sup>+</sup> 448.8917.  
Encontrado 448.8879.

#### 4.5.1.6. Preparación de las aminas 49 y 59.

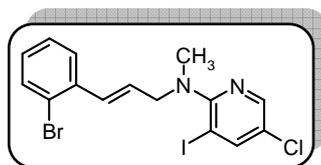
##### Procedimiento general:

A una disolución de la correspondiente amina (0.9 mmol) en 5 mL de THF anhidro a -78 °C y en atmosfera de argón se le añade 1.0 mmol de LDA en THF (2 M, 0.5 mL). Tras 10 minutos de agitación se adicionan 276 mg (1.0 mmol) del *trans*-3-bromo-1-(2-bromofenil)-1-propeno disueltos en 2 mL de THF. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y posteriormente se calienta a reflujo durante 16 horas. Una vez que la reacción ha alcanzado la temperatura ambiente, la disolución se diluye con 20 mL de Et<sub>2</sub>O, se lava con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

##### *N*-(3'-Yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)-[3-(2-bromofenil)-alil]metilamina (49).

A partir de 241 mg (0.9 mmol) de **53** y tras purificación mediante cromatografía se obtienen 291 mg (70%) de **49**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.53$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.17 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.52 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.25 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 7.08 (td, 1H,  $J = 7.9$  y 1.6 Hz), 6.95 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 6.26 (m, 1H), 4.00 (dd, 2H,  $J = 6.1$  y 1.6 Hz), 2.90 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

161.0, 148.0, 145.2, 136.9, 132.8, 131.7, 129.4, 128.7, 127.4, 127.2, 124.2, 123.5, 85.7, 56.8, 39.4.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

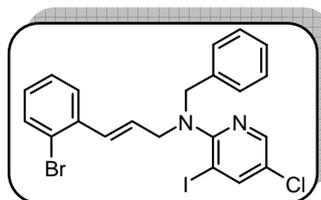
1563, 1466, 1404, 1260, 1022, 964, 802.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$   $^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  462.9074.  
 Encontrado 462.9076.

***N*-(3'-Yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)-[3-(2-bromofenil)-alil]bencilamina (59).**

A partir de 310 mg (0.9 mmol) de **61** y tras purificación mediante cromatografía se obtienen 261 mg (54%) de **59**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.53$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.18 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.49 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.39 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 7.27 (m, 5H), 7.05 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.83 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 6.19 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.98 (d, 2H,  $J = 5.9$  Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

160.3, 148.0, 145.5, 138.3, 137.0, 132.8, 131.9, 129.3, 128.7, 128.6,  
128.4, 128.3, 127.4, 127.2, 127.0, 123.5, 88.5, 54.9, 53.7.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

1639, 1561, 1494, 1422, 1358, 1231, 1122, 1024, 965, 835.

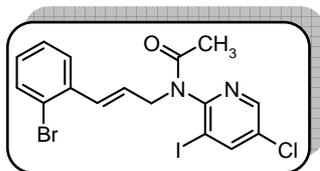
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClII: [M+H]<sup>+</sup> 538.9387.  
Encontrado 538.9381.

#### 4.5.1.7. Acetilación de la amina 67.

Se disuelven 449 mg (1.0 mmol) de la amina **67** en 20 mL de anhídrido acético y se calienta a 110°C durante 24 horas. A continuación se diluye con 20 ml de agua, se basifica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrae con AcOEt y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, obteniéndose 377 mg de un sólido naranja.

#### *N*-(3'-Yodo-5'-cloro-piridin-2'-il)-[3-(2-bromofenil)-alil]acetamida (**64**).

Sólido naranja  
Pf= 130-133°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.60



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.46 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 8.21 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.44 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz),  
7.19 (d, 1H, *J*= 5.5 Hz), 7.07 (t, 1H, *J*= 8.5 Hz), 6.64 (d, 1H, *J*= 15.7  
Hz), 6.21 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz), δ (ppm):

169.3, 154.6, 148.1, 147.8, 136.4, 132.7, 132.5, 131.4, 128.9, 127.4,  
127.3, 126.8, 123.3, 96.1, 49.6, 22.8.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

1673, 1532, 1428, 1373, 1302, 1220, 1117, 1021, 965, 750.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{14}N_2O^{79}Br^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  490.9023.  
 Encontrado 490.9016.

#### 4.5.1.8. Reacciones radicalarias sobre los *N*-(2-bromofenilalil) derivados.

##### Procedimiento general:

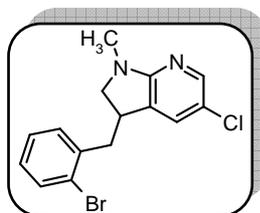
Una disolución de  $Bu_3SnH$  (291 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 0.5 mmol del correspondiente producto de partida en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80°C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en una mezcla gel de sílice:KF (90:10, p:p) utilizando el eluyente indicado en cada caso.

##### *3*-(2'-*Bromobencil*)-5-*cloro*-1-*metil*-2,3-*dihidro*-1*H*-*pirrolo*[2,3-*b*]*piridina* (*X*) y [*2*-(2'-*bromofenil*)-*vinil*]-(*5'*-*cloro*-*piridin*-2'-*il*)*metilamina* (*48*).

A partir de 231 mg (0.5 mmol) de **49**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 24 mg (14%) del producto de ciclación **48** y 64 mg (38%) del producto de reducción del yodo **58**.

##### *3*-(2'-*Bromobencil*)-5-*cloro*-1-*metil*-2,3-*dihidro*-1*H*-*pirrolo*[2,3-*b*]*piridina* (*48*).

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.22$



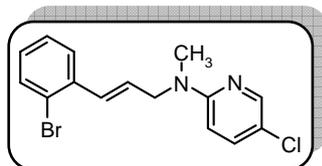
$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

7.81 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.57 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.24 (m, 1H), 7.12 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 6.81 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (t, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 3.25 (dd, 1H,  $J = 9.1$  y 5.3 Hz), 3.07 (dd, 1H,  $J = 13.5$  y 6.6 Hz), 2.94 (dd, 1H,  $J = 13.5$  y 6.6 Hz), 2.89 (s, 3H).

**HRMS (ESI-TOF):** calcd. para  $C_{15}H_{15}N_2^{79}Br^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  337.0107.  
Encontrado 337.0095.

***N*-(5'-Cloro-piridin-2'-il)-[3-(2''-bromofenil)-alil]metilamina (58).**

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.60$



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.08 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz), 7.48 (t, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.39 (dd, 1H,  $J=9.3$  y 2.5 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.05 (td, 1H,  $J=8.1$  y 1.7 Hz), 6.80 (d, 1H,  $J=15.7$  Hz), 6.47 (d, 1H,  $J=9.3$  Hz), 6.11 (m, 1H), 4.32 (dd, 2H,  $J=5.7$  y 1.7 Hz), 3.06 (s, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
145.9, 137.3, 132.9, 130.8, 128.8, 128.6, 128.1, 127.5, 127.2, 123.5, 120.4, 119.0, 106.9, 52.1, 36.2.

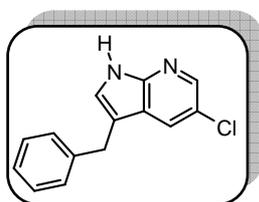
**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
1591, 1494, 1394, 1352, 1200, 1022, 964, 804.

**HRMS (ESI-TOF):** calcd. para  $C_{15}H_{15}N_2^{79}Br^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  337.0107.  
Encontrado 337.0104.

***3*-Bencil-5-cloro-1-metil-1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (63).**

A partir de 270 mg (0.5 mmol) de **59**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, se obtienen 66 mg (54%) del producto **63**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.76$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.25 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 7.87 (d, 1H,  $J=2.1$  Hz), 7.21 (m, 6H), 6.41 (d, 1H,  $J=3.4$  Hz), 5.44 (s, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
164.3, 154.6, 153.9, 149.5, 147.0, 146.9, 146.8, 146.7, 144.0, 127.4, 124.2, 86.2.

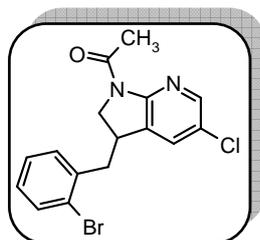
**IR** ( $\text{NaCl}$ ),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1682, 1593, 1505, 1472, 1408, 1349, 1298, 1196, 1082, 926.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  243.0689.  
Encontrado 243.0685.

**1-[3-(2''-Bromobencil)-5'-cloro-2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridin-1'-il]etanona (68).**

A partir de 245 mg (0.5 mmol) de **64**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtienen 110 mg (60%) del producto **68**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.77$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.19 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 7.70 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 4.18 (dd, 1H,  $J=12.3$  y 9.3 Hz), 4.05 (dd, 1H,  $J=12.3$  y 9.3 Hz), 3.79 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H,  $J=13.5$  y 6.6 Hz), 3.04 (dd, 1H,  $J=13.5$  y 6.6 Hz), 2.76 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
169.9, 145.1, 137.0, 133.3, 133.2, 131.3, 128.8, 128.7, 127.6, 125.7, 124.7, 123.9, 51.7, 41.5, 35.7, 24.8.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1667, 1576, 1474, 1440, 1409, 1376, 1325, 1238, 1022, 967, 754.

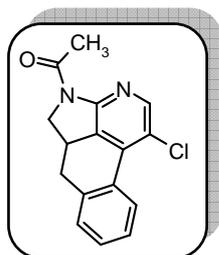
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  365.0056.  
Encontrado 365.0060.

**1-(1'-Cloro-5'a,6'-dihidro-5H-3',4'-diazacefenantrilen-4'-il)etanona (X) y 1-(3'-bencil-5'-cloro-2',3'-dihidropirrololo[2',3'-b]piridin-1'-il)etanona (X).**

Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 183 mg (0.5 mmol) de **68** en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80° C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, obteniéndose 16 mg (11%) del producto de ciclación **70** y 75 mg (52%) del producto de reducción de bromo **71**.

**1-(1'-Cloro-5'a,6'-dihidro-5H-3',4'-diazacefenantrilen-4'-il)etanona (70).**

Sólido blanco  
**Pf**= 121-123°C  
 $R_f \approx 0.49$



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.16 (d, 1H,  $J = 0.8$  Hz), 8.52 (dd, 1H,  $J = 9.1$  y 2.2 Hz), 7.36 (m, 3H), 4.63 (t, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 3.68 (t, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 3.37 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H,  $J = 14.4$  y 5.9 Hz), 2.78 (t, 1H,  $J = 14.4$  Hz), 2.65 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):

175.1, 153.5, 148.5, 137.9, 137.2, 130.2, 130.1, 129.5, 127.9, 127.3, 122.1, 119.8, 53.7, 35.5, 29.4, 25.5.

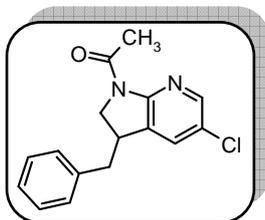
**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1651, 1597, 1538, 1414, 1321, 1230, 990.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{14}N_2O^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  285.0795.  
 Encontrado 285.0784.

**1-(3'-Bencil-5'-cloro-2',3'-dihidropirrolo[2',3'-b]piridin-1'-il)etanona (71).**

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.53$



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.05 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.29 (m, 3H), 7.12 (dd, 2H,  $J = 6.8$  y 5.5 Hz),  
 7.06 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H,  $J = 12.3$  y 9.3 Hz), 3.88 (dd, 1H,  $J = 12.3$  y  
 5.1 Hz), 3.53 (m, 1H), 2.90 (dd, 2H,  $J = 7.9$  y 5.3 Hz), 2.59 (s, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 169.9, 145.0, 137.5, 133.2, 129.1, 129.0, 128.7, 128.1, 126.9, 125.6,  
 51.9, 41.1, 37.5, 24.8.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
 1666, 1576, 1440, 1376, 1326, 1238, 967.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{16}N_2O^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  287.0959.  
 Encontrado 287.0962.

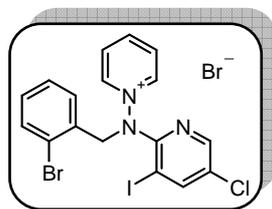
**4.5.2. N-(2-Bromobencil)-N-alil derivados.**

**4.5.2.1. Preparación del bromuro de 1-[(2'-bromobencil)-(5''-cloro-3''yodopiridin-2''il)-amino]piridinio 76.**

A una disolución de 1.0 mmol de la amina **5c** (331 mg) en acetona anhidra (7 mL) se le añaden 3.5 mmol (875mg) de bromuro de bencilo. La reacción se agita a temperatura ambiente observándose la aparición de un precipitado. La agitación se mantiene durante días, hasta observar la desaparición de la amina de partida (TLC). El precipitado resultante se filtra

y se lava con 20 mL de acetona, obteniéndose 469 mg (94%) del compuesto **76**. Una muestra analítica se recrystaliza de etanol.

Sólido beige  
Pf > 190°C descompone



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

9.23 (d, 2H, *J* = 5.7 Hz), 9.04 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.50 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz),  
8.06 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.03 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 7.7  
Hz), 7.27 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.14 (m, 2H), 4.32 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

166.8, 150.9, 146.9, 146.1, 145.9, 132.5, 131.1, 129.1, 128.9, 128.4,  
127.5, 125.9, 121.9, 81.2, 55.7.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

1630, 1474, 1370, 1274, 1157, 1048, 898.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClI·Br: [M]<sup>+</sup>

499.9026.

Encontrado

499.9022.

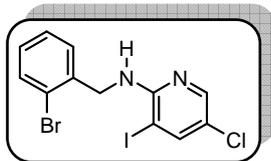
#### 4.5.2.2. Reducción de la sal **76**.

A una disolución de 0.5 mmol (250 mg) de la sal **76** en 20 mL de etanol absoluto se le añade 1 mmol de Et<sub>3</sub>B en hexano (1 M, 1 mL). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se le adiciona 1 mL de aire con una jeringa. A las 2 horas se observa la total desaparición del producto de partida (TLC). Se concentra la disolución y se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla hexano:AcOEt (98:2) como eluyente; se obtienen 143 mg de **77** (68%, 0.34 mmol).

**(2'-Bromobencil)-(5-cloro-3-yodo-piridin-2-il)amina (77).**

Sólido amarillo

Pf= 75-78°C

R<sub>f</sub> ≈ 0.61<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):7.99 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.80 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.37 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.25 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.11 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 5.50 (sa, 1H), 4.67 (d, 2H, *J*= 6.4 Hz).<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

154.5, 145.7, 145.5, 142.9, 137.9, 132.9, 129.9, 128.9, 127.5, 123.8, 119.5, 46.6.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

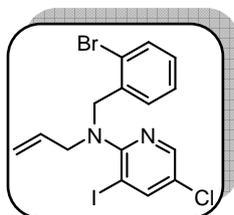
3401, 1580, 1566, 1499, 1439, 1326, 1243, 1024, 893, 749.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClI: [M+H]<sup>+</sup> 422.8761.  
 Encontrado 422.8759.

**4.5.2.3. Preparación de la N-alil-(2'-bromobencil)-(5''-cloro-3''-yodo-piridin-2''-il)amina 51.**

A una disolución de la amina **77** (0.38 g, 0.9 mmol) en 5 mL de THF anhidro a -78 °C y en atmosfera de argón se le añade 1.0 mmol de LDA en THF (2 M, 0.5 mL). Tras 10 minutos de agitación se adicionan 121 mg (1.0 mmol) de bromuro de alilo disueltos en 2 mL de THF. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y luego se pone a calentar a reflujo durante 16 horas. Una vez enfriada, la disolución se diluye con 20 mL de Et<sub>2</sub>O, se lava con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. A continuación, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (98:2) como eluyente, obteniéndose 270 mg (65%) de **51**.

Aceite amarillo

R<sub>f</sub> ≈ 0.78

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

7.99 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 7.86 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, *J*= 6.4 Hz), 6.88 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 5.76 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.71 (d, 2H, *J*= 5.9 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

148.1, 145.3, 137.6, 134.2, 132.6, 129.7, 129.0, 128.2, 127.2, 127.1, 118.1, 117.9, 87.5, 55.2, 53.4.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

1640, 1561, 1415, 1358, 1236, 1025, 926.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClI: [M+H]<sup>+</sup> 462.8917.  
Encontrado 462.8906.

#### 4.5.2.4. Reacciones radicalarias sobre el derivado 77.

##### Procedimiento general:

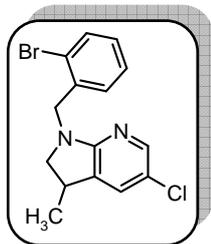
Una disolución de Bu<sub>3</sub>SnH (291 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 h sobre 0.5 mmol del correspondiente producto de partida **77** en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80°C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en una mezcla gel de sílice:KF (90:10, p:p) utilizando el eluyente indicado en casa caso.

##### **1-(2'-Bromobencil)-5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (50) y 1-(2'-bromobencil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina (78).**

A partir de 231 mg (0.5 mmol) de **Xa**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5) como eluyente, se obtiene un 72% de una mezcla de dos productos en una proporción 1.4:1.0 (70 mg de **50** y 50 mg de **78**).

**1-(2'-Bromobencil)-5-cloro-3-metil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (50).**

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.80$



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

7.81 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.53 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.28 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 4.72 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 3.65 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 3.30 (m, 1H), 3.03 (t, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

145.4, 143.4, 136.5, 132.8, 130.6, 129.7, 129.4, 128.8, 127.6, 123.8, 119.8, 57.9, 49.3, 32.6, 19.4.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1605, 1501, 1460, 1352, 1258, 1025, 893, 749.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

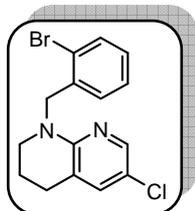
337.0107.

Encontrado

337.0113.

**1-(2'-Bromobencil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina (78).**

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.90$



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

7.85 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.53 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 7.11 (m, 3H), 4.88 (s, 2H), 3.34 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 2.77 (t, 2H,  $J = 6.4$  Hz), 1.94 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

167.9, 143.1, 135.9, 132.9, 128.5, 128.4, 127.5, 123.7, 118.6, 114.8, 88.5, 52.5, 47.8, 27.5, 20.9.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1593, 1499, 1460, 1440, 1351, 1261, 1200, 1025, 750.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

337.0107.

Encontrado

337.0113.

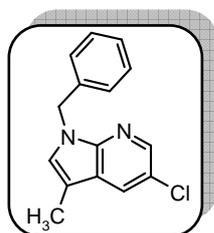
#### 4.5.2.5. Reacciones radicalarias sobre el derivado 50.

Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 168 mg (0.5 mmol) de **50** en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80° C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando Hexano:AcOEt (90:10) como eluyente, obteniéndose un 48% de una mezcla de dos productos en una proporción 1.4:1.0 (36 mg de **79** y 26 mg de **80**).

#### 1-Bencil-3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (79).

Aceite amarillo

$R_f \approx 0.80$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.23 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 7.81 (d, 1H,  $J=2.3$  Hz), 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, 2H,  $J=7.9$  Hz), 6.95 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.23 (d, 3H,  $J=1.0$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

141.3, 137.6, 132.9, 128.7, 127.6, 127.4, 126.9, 126.3, 123.0, 121.6, 109.1, 47.7, 19.4.

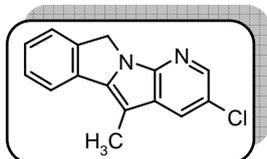
IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1722, 1605, 1567, 1474, 1452, 1352, 1269, 1180, 1087, 858.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{15}H_{14}N_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  257.0846.  
 Encontrado 257.0839.

**2-Cloro-10-metil-5H-4,4b-diazainden[2,1-a]indeno (80).**

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.35$



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 8.16 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.81 (d, 1H,  $J = 2.1$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.50 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.42 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 5.16 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):  
 141.9, 140.6, 132.6, 128.3, 127.6, 126.5, 123.9, 123.0, 121.6, 94.9, 47.7, 30.9.

**IR** (NaCl),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):  
 1719, 1653, 1560, 1455, 1360, 1310, 1212, 1084, 870.

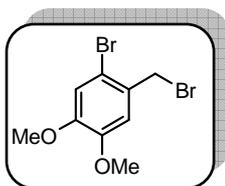
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{15}H_{12}N_2^{35}Cl$ :  $[M+H]^+$  255.0689.  
 Encontrado 255.0675.

### 4.5.3. 2-Yodobenzoil derivados.

#### 4.5.3.1. Síntesis del 1-bromo-2-bromoetil-4,5-dimetoxibenceno 90.

Una disolución del 3,4-dimetoxibencilalcol **89** (0.61 g, 3.6 mmol) en 15 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidro y 0.02 mL de  $CH_3COOH$  se enfría a  $0^\circ C$  en un baño de hielo. A continuación se adicionan gota a gota 0.18 mL de  $Br_2$  (3.6 mmol) en 1 mL de  $CH_2Cl_2$  anhidro. Después de 30 minutos de agitación, se añade  $NaHCO_3$  y se extrae con  $CH_2Cl_2$ . Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre  $MgSO_4$ . La evaporación del disolvente en vacío proporciona 1.0 g (90%) de un sólido blanco.

Sólido blanco  
**Pf**= 83-85°C  
**Pf Lit.**<sup>150</sup> = 84-85°C

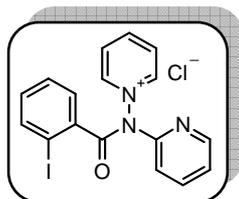


<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

#### 4.5.3.2. Preparación del cloruro de *N*-[(2'-yodobenzoil)-piridin-2-il-amino]piridinio 84.

A una disolución de 1.0 mmol de la aminida **3a** (171 mg) en acetona anhidra (7 mL) se le añaden 1.1 mmol del cloruro de 2-yodobenzoilo. La reacción se agita a temperatura ambiente observándose la aparición de un precipitado. La agitación se mantiene a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la aminida de partida (TLC). El precipitado resultante se filtra y se lava con 20 mL de acetona. Una muestra analítica se recrystaliza de etanol.

Sólido beige  
**Pf**= 176-178°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
 9.65 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz), 8.97 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.46 (m, 3H), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.82 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):  
 168.3, 151.2, 150.8, 150.6, 149.7, 141.2, 140.6, 138.5, 133.8, 130.8, 130.7, 129.6, 125.9, 122.2, 93.7.

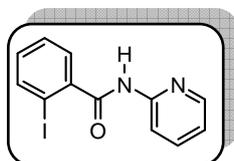
IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):  
 1708, 1616, 1584, 1462, 1431, 1311, 1290, 1127, 994, 771, 684.

<b>HRMS</b> (ESI-TOF): calcd. para $C_{17}H_{13}N_3OI \cdot Cl$ : $[M]^+$	402.0103.
Encontrado	402.0106.

#### 4.5.3.3. Preparación de la 2-yodo-N-2'-piridilbenzamida **85**.

A una disolución de 0.5 mmol (201 mg) de la sal **84** en 20 mL de etanol absoluto se le añade 1 mmol de  $Et_3B$  en hexano (1 M, 1 mL). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente se le adiciona 1 mL de aire con una jeringa. A las 2 horas se observa la total desaparición del producto de partida (TLC). Se concentra la disolución y se purifica mediante cromatografía utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, obteniéndose 134 mg (0.41 mmol, 83%) de un sólido blanco.

Sólido blanco  
**Pf**= 174-176°C  
**R<sub>f</sub>** ≈ 0.31



**<sup>1</sup>H-RMN** ( $CDCl_3$ , 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

9.46 (sa, 1H), 8.44 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.98 (dd, 1H,  $J = 5.1$  y 1.6 Hz), 7.90 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y 0.6 Hz), 7.81 (td, 1H,  $J = 7.5$  y 1.8 Hz), 7.54 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y 1.6 Hz), 7.41 (td, 1H,  $J = 7.5$  y 1.0 Hz), 7.15 (td, 1H,  $J = 7.8$  y 1.0 Hz), 7.04 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** ( $CDCl_3$ , 125 MHz),  $\delta$  (ppm):

167.6, 151.0, 146.2, 141.1, 140.3, 139.7, 131.8, 128.4, 128.3, 120.1, 114.9, 92.5.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):

3416, 1678, 1579, 1524, 1432, 1311, 998, 776.

<b>HRMS</b> (ESI-TOF): calcd. para $C_{12}H_{10}N_2OI$ : $[M+H]^+$	324.9838.
Encontrado	324.9842.

#### 4.5.3.4. Preparación de las bencilamidas **82** y **88**.

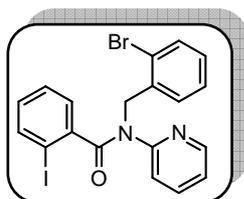
##### Procedimiento general:

A una disolución de la **85** (0.29 g, 0.9 mmol) en 5 mL de THF anhidro a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en atmosfera de argón se le añade 1.0 mmol de LDA en THF (2 M, 0.5 mL). Tras 10 minutos de agitación se adiciona 1.0 mmol del correspondiente bromobenceno disuelto en 2 mL de THF. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y luego se pone a calentar a reflujo durante 16 horas. Una vez enfriada, la disolución se diluye con 20 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$ , se lava con agua y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . A continuación, se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando hexano:AcOEt (70:30) como eluyente.

##### *N*-(2'-Bromobencil)-2-yodo-*N*-piridin-2''-il-benzamida (**82**).

A partir de 250 mg (1.0 mmol) del 1-bromo-2-bromoetilbenceno y tras purificación mediante cromatografía se obtienen 288 mg (65%) de **82**.

Aceite incoloro  
 $R_f \approx 0.47$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.35 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.59 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 7.44 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 7.24 (td, 1H,  $J = 8.9$  y 1.3 Hz), 7.02 (m, 6H), 5.40 (s, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

193.6, 149.9, 148.3, 141.7, 139.3, 137.8, 132.6, 130.3, 129.6, 128.7, 128.4, 127.6, 127.4, 123.2, 122.1, 121.8, 107.5, 103.2, 51.1.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

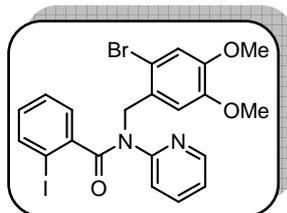
1659, 1585, 1467, 1436, 1381, 1233, 1157, 1097, 1024, 745.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>BrI: [M+H]<sup>+</sup> 492.9413.  
 Encontrado 492.9413.

***N*-(2'-Bromo-4',5'-dimetoxibencil)-2-yodo-*N*-piridin-2''-il-benzamida (88).**

A partir de 310 mg (1.0 mmol) del 1-bromo-2-bromoetil-4,5-dimetoxibenceno y tras purificación mediante cromatografía se obtienen 323 mg (65%) de **88**.

Aceite amarillo  
 R<sub>f</sub> ≈ 0.32



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):  
 8.36 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz), 7.13 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
 153.8, 148.7, 148.4, 141.7, 139.3, 137.6, 130.2, 129.8, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 125.9, 122.4, 121.9, 115.0, 113.5, 112.9, 56.2, 56.0, 50.3.

**IR** (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):  
 1659, 1585, 1505, 1466, 1378, 1259, 1164, 1030, 746.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>79</sup>BrI: [M+H]<sup>+</sup> 552.9624.  
 Encontrado 552.9625.

**4.5.3.5. Reacciones radicalarias sobre los derivados 82 y 88.**

**Procedimiento general:**

Una disolución de Bu<sub>3</sub>SnH (291 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 0.5 mmol del correspondiente producto de partida en 2 mL de *m*-xileno, con

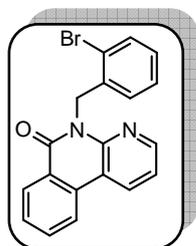
agitación a 80°C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en una mezcla gel de sílice:KF (90:10, p:p) utilizando el eluyente indicado en casa caso.

**5-(2'-Bromobencil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (83) y N-(2'-bromobencil)-N-piridin-2''-il-benzamida (86).**

A partir de 245 mg (0.5 mmol) de **82**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtienen 88 mg (48%) de **83** y 22 mg (12%) de **86**.

**5-(2'-Bromobencil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (83).**

Sólido blanco  
Pf= 169-171°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0.48



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.53 (m, 3H), 8.27 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz), 7.82 (td, 1H, *J*= 8.5 y 1.7 Hz), 7.67 (d, 1H, *J*= 8.1 Hz), 7.58 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 5.88 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

162.2, 149.0, 148.0, 136.5, 133.1, 132.7, 132.2, 131.4, 129.3, 128.9, 128.1, 127.3, 126.5, 125.7, 122.9, 121.8, 118.7, 114.8, 45.5.

**IR** (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

1651, 1585, 1475, 1422, 1330, 1246, 1027, 774.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

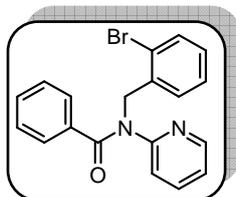
365.0289.

Encontrado

365.0292.

***N*-(2'-Bromobencil)-*N*-piridin-2''-il-benzamida (86).**

Aceite amarillo

 $R_f \approx 0.10$ <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):8.44 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 7.67 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 7.47 (m, 5H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 4.49 (s, 2H).HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sup>79</sup>Br: [M+H]<sup>+</sup>

367.0446.

Encontrado

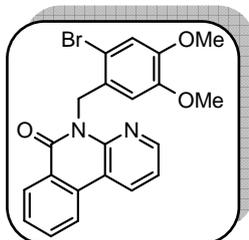
367.0435.

***5*-(2'-Bromo-4',5'-dimetoxibencil)-5*H*-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (91).**

A partir de 276 mg (0.5 mmol) de **88**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (60:40) como eluyente, se obtienen 123 mg de **91** (0.3 mmol, 58%).

***5*-(2'-Bromobencil)-5*H*-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (91).**

Aceite amarillo

 $R_f \approx 0.66$ <sup>1</sup>H-RMN (Acetona-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz), δ (ppm):8.87 (dd, 1H,  $J = 7.6$  y 1.3 Hz), 8.52 (m, 3H), 7.92 (td, 1H,  $J = 7.2$  y 0.8 Hz), 7.72 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.38 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

162.3, 148.9, 148.4, 148.1, 133.0, 132.0, 131.3, 129.2, 128.8, 128.7,  
125.6, 121.8, 118.6, 118.5, 115.6, 114.7, 113.2, 110.6, 56.1, 55.9, 45.0.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1659, 1596, 1503, 1425, 1331, 1209, 1031, 978, 776.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  425.0501.  
Encontrado 425.0494.

#### 4.5.3.6. Reacciones radicalarias sobre los derivados **83** y **91**.

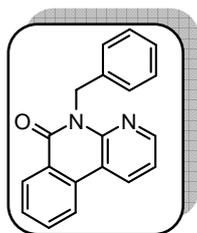
##### Procedimiento general:

Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y ABCN (164 mg, 1.0 mmol) en 10 mL de *m*-xileno, se adiciona lentamente durante 13 horas sobre 0.5 mmol de **83** ó **91** en 2 mL de *m*-xileno, con agitación a 80°C. A continuación, se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

##### 5-Bencil-5H-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona (**87**).

A partir de 183 mg (0.5 mmol) de **83**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtienen 52 mg de **87** (36%, 0.18 mmol).

Sólido blanco  
Pf= 154-156°C  
 $R_f \approx 0.23$



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.51 (m, 3H), 8.19 (d, 1H,  $J= 8.1$  Hz), 7.77 (td, 1H,  $J= 8.5$  y 1.3 Hz),  
7.61 (t, 1H,  $J= 7.2$  Hz), 7.49 (d, 2H,  $J= 7.2$  Hz), 7.22 (m, 4H), 5.86 (s,  
2H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
162.4, 148.6, 137.8, 132.8, 131.9, 131.3, 131.1, 129.1, 128.7, 128.3,  
128.2, 127.4, 126.9, 125.7, 121.9, 121.7, 118.5, 114.8, 44.5.

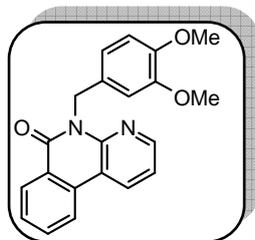
IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1641, 1583, 1476, 1427, 1376, 1330, 1161, 1098, 975, 775.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  287.1184.  
Encontrado 287.1184.

**5-(3',4'-Dimetoxibencil)-5H-benzo[c][1,8]naftiridin-6-ona (93).**

A partir de 213 mg (0.5 mmol) de **91**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (70:30) como eluyente, se obtienen 90 mg de **93** (52%, 0.26 mmol).

Sólido blanco  
Pf= 169-171°C  
 $R_f \approx 0.53$



$^1\text{H}$ -RMN (Acetona- $d_6$ , 200 MHz),  $\delta$  (ppm):  
8.83 (dd, 1H,  $J= 8.1$  y  $1.7$  Hz), 8.62 (dd, 1H,  $J= 6.4$  y  $1.7$  Hz), 8.50 (m, 2H), 7.87 (td, 1H,  $J= 6.4$  y  $1.7$  Hz), 7.69 (td, 1H,  $J= 8.1$  y  $1.1$  Hz), 7.37 (m, 1H), 7.21 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 6.98 (d, 1H,  $J= 8.1$  Hz), 6.78 (d, 1H,  $J= 8.5$  Hz), 5.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
171.1, 148.6, 148.5, 148.3, 148.1, 132.8, 131.9, 131.4, 130.6, 129.1,  
128.7, 125.9, 121.7, 121.2, 118.4, 114.9, 112.5, 110.8, 55.8, 55.7, 44.2.

IR (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1657, 1512, 1421, 1375, 1324, 1243, 1140, 1026, 774.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.1396.  
Encontrado 347.1390.

## 4.6. PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE ETORICOXIB.

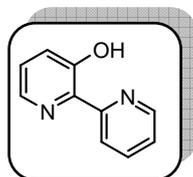
### 4.6.1. Reacciones radicáticas intermoleculares para la obtención de los biperidinil-3-oles 100a,b.

#### Procedimiento general:

Una disolución de TTMSS (249 mg, 1.0 mmol), AIBN (164 mg, 1.0 mmol) y 2-bromo-3-hidroxipiridina (174 mg, 0.5 mmol) en 2.5 mL del disolvente que se indica en cada caso, se adiciona lentamente durante 8 horas sobre 5 mL de una disolución constituida por la correspondiente piridina y 1.25 mL de ácido acético a 80°C. La mezcla de reacción se agita hasta 24 horas a la misma temperatura. A continuación, la disolución se basifica con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla hexano:AcOEt (80:20).

#### [2,2']-Biperidinil-3-ol (100a).

Utilizando piridina como disolvente y adicionando la mezcla sobre 5 mL de piridina y 1.25 mL de ácido acético, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna, se obtienen 30 mg (35%) de **100a**.



Sólido blanco

Pf= 89-91°C

Pf Lit.<sup>171</sup>= 88-90°C

R<sub>f</sub> ≈ 0,35

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

14.18 (sa, 1H), 8.61 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 8.50 (ddd, 1H, *J*= 4.1, 1.8 y 1.0 Hz), 8.20 (dd, 1H, *J*= 4.4 y 1.5 Hz), 7.91 (ddd, 1H, *J*= 8.2, 7.0 y 1.8 Hz), 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), δ (ppm):

156.7, 148.7, 147.1, 145.4, 139.7, 137.8, 125.8, 123.1, 121.4, 120.9.

**IR** (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3424, 2998, 2239, 1462, 1386, 1151, 958.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

173.0715.

Encontrado

173.0708.

### **6'-Metil-[2,2']-bipiridinil-3-ol (100b).**

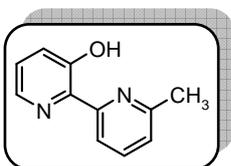
Utilizando 2-metilpiridina como disolvente y adicionando la mezcla sobre 5 mL de 2-metilpiridina y 1.25 mL de ácido acético, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna, se obtienen 33 mg (30%) de **100b**.

Sólido amarillo

**Pf** = 70-72°C

**Pf Lit.**  $^{172}$  = 68-71°C

$R_f \approx 0,60$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

14.70 (sa, 1H), 8.40 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz), 8.14 (dd, 1H,  $J = 4.4$  y 1.4 Hz),  
7.79 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.31 (dd, 1H,  $J = 7.9$  y 1.4 Hz), 7.20 (m, 2H),  
2.60 (s, 3H).

### **4.6.2. Preparación de los triflatos de bipyridilo 101a,b.**

#### **Procedimiento general:**

A una disolución del compuesto **100a,b** (1.0 mmol) en 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se adicionan 0.17 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación la mezcla de reacción se enfría a 0°C en un baño de hielo y se añaden 0.20 mL (1.2 mmol) de anhídrido triflico. Cuando la reacción exotérmica ha terminado, la mezcla se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se deja agitando hasta observar la desaparición del producto de partida por TLC (30 minutos).

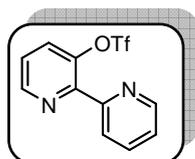
A continuación se añaden 5 mL de una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y

se evaporan a sequedad. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

### Triflato de [2,2']-bipiridinil-3-ilo (101a).

A partir de 172 mg (1.0 mmol) de **100a**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (60:40) como eluyente, se obtienen 106 mg (35%) de **101a**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0.51$



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.73 (d, 1H,  $J = 5.3$  Hz), 8.71 (dd, 1H,  $J = 4.6$  y 1.3 Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.85 (td, 1H,  $J = 7.7$  y 1.0 Hz), 7.71 (dd, 1H,  $J = 8.3$  y 1.0 Hz), 7.43 (dd, 1H,  $J = 8.3$  y 4.6 Hz), 7.37 (ddd, 1H,  $J = 7.7, 5.3$  y 1.0 Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):

153.9, 148.7, 145.1, 136.9, 131.2, 124.7, 124.2, 123.8, 120.6, 116.3.

IR (NaCl),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1585, 1422, 1207, 1140, 888, 749.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$

305.0208.

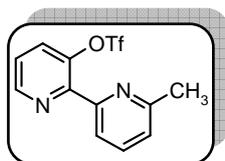
Encontrado

305.0193.

### Triflato de 6-metil-[2,2']-bipiridinil-3-ilo (101b).

A partir de 186 mg (1.0 mmol) de **100b**, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (80:20) como eluyente, se obtienen 127 mg (40%) de **101b**.

Aceite amarillo  
R<sub>f</sub> ≈ 0,34



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
8.72 (d, 1H, *J*= 4.3 Hz), 7.86 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.79 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz), 7.44 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 2.70 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
158.1, 148.9, 148.8, 137.8, 131.1, 124.8, 124.3, 121.4, 116.3, 114.8, 29.7.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):  
2926, 1587, 1430, 1207, 1142, 899, 860, 753.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: [M+H]<sup>+</sup> 319.0365.  
Encontrado 319.0349.

#### 4.6.3. Reacciones de acoplamiento de Suzuki para la obtención de los análogos de Etoricoxib 102a-f.

##### Procedimiento general:

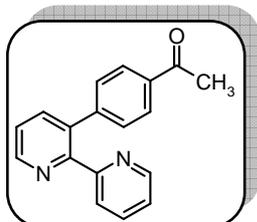
A una suspensión del triflato **101a,b** (0.5 mmol), del correspondiente ácido borónico (0.75 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (59 mg, 0.6 mmol) en 4.4 mL de una mezcla tolueno:EtOH (10:1) bajo argón, se adicionan un 5% mol de Pd(OAc)<sub>2</sub> (6 mg) y un 5% mol de BINAP (16 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas.

Una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con MeCN. El filtrado se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente indicado para cada caso.

**3-(4''-Acetilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102a).**

A partir de 152 mg (0.5 mmol) de **101a** y de 126 mg (0.75 mmol) del ácido 4-acetilfenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (10:90) como eluyente, se obtienen 63 mg (46%) de **102a**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0,30$



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$  (ppm):

8.78 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.81 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y 1.6 Hz), 7.67 (td, 1H,  $J = 7.8$  y 1.6 Hz), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.24 (m, 3H), 2.57 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz),  $\delta$  (ppm):

197.6, 174.9, 162.6, 149.0, 148.8, 144.4, 138.6, 138.4, 136.5, 135.7, 129.5, 128.3, 124.8, 123.3, 122.9, 29.7.

IR (NaCl),  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):

2922, 1681, 1605, 1420, 1358, 1265, 1035.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>

275.1184.

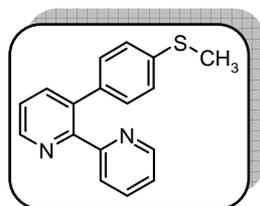
Encontrado

275.1178.

**3-(4''-Metilsulfonilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102b).**

A partir de 152 mg (0.5 mmol) de **101a** y de 126 mg (0.75 mmol) del ácido 4-metilsulfonifenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (10:90) como eluyente, se obtienen 60 mg (53%) de **102b**.

Aceite amarillo  
 $R_f \approx 0,39$



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ (ppm):

8.72 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 1.6 Hz), 8.59 (ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.6 y 1.0 Hz), 7.76 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 1.6 Hz), 7.60 (td, 1H, *J* = 7.8 y 1.6 Hz), 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.20 (ddd, 1H, *J* = 6.0, 4.9 y 1.0 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.06 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 2.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), δ (ppm):

157.4, 149.1, 148.3, 138.7, 136.4, 136.1, 135.8, 130.1, 129.6, 126.1, 124.9, 123.5, 123.4, 122.9, 15.7.

**IR** (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

1588, 1569, 1434, 1419, 1263, 1097, 1031, 805.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup>

279.0955.

Encontrado

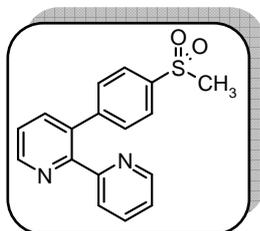
279.0963.

### **3-(4''-Metansulfonilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102c).**

A partir de 152 mg (0.5 mmol) de **101a** y de 150 mg (0.75 mmol) del ácido 4-metansulfonilfenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (20:80) como eluyente, se obtienen 47 mg (30%) de **102c**.

Aceite amarillo

R<sub>f</sub> ≈ 0,44



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.77 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 8.42 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.77 (dd, 1H, *J* = 7.6 y 1.6 Hz), 7.68 (td, 1H, *J* = 7.6 y 1.6 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.20 (m, 1H), 3.04 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

149.2, 148.9, 145.5, 139.1, 138.7, 136.8, 134.9, 130.1, 129.7, 127.3, 124.7, 123.4, 123.2, 116.1, 44.5.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

2923, 1713, 1573, 1421, 1310, 1151, 957.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup>

311.0854.

Encontrado

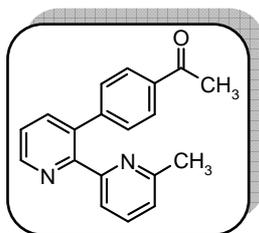
311.0837.

### 6-Metil-3-(4''-acetilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102d).

A partir de 159 mg (0.5 mmol) de **101b** y de 126 mg (0.75 mmol) del ácido 4-acetilfenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (20:80) como eluyente, se obtienen 81 mg (56%) de **102d**.

Aceite amarillo

R<sub>f</sub> ≈ 0,52



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ (ppm):

8.76 (dd, 1H, J= 4.7 y 1.3 Hz), 7.84 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.77 (dd, 1H, J= 7.8 y 1.3 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.25 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.14 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.04 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

197.7, 158.0, 156.5, 155.7, 149.1, 149.0, 144.7, 138.4, 136.6, 135.6, 129.5, 128.2, 123.1, 122.5, 121.8, 26.6, 24.2.

IR (NaCl), ν (cm<sup>-1</sup>):

1681, 1605, 1428, 1267, 1031, 812.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup>

289.1342.

Encontrado

289.1322.

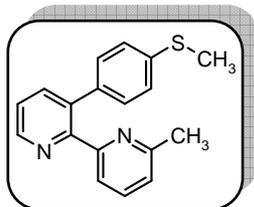
**6-Metil-3-(4''-metilsulfonilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102e).**

A partir de 159 mg (0.5 mmol) de **101b** y de 126 mg (0.75 mmol) del ácido 4-metilsulfonilfenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (10:90) como eluyente, se obtienen 88 mg (60%) de **102e**.

Sólido naranja

Pf= 99-101°C

R<sub>f</sub> ≈ 0,50



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.69 (dd, 1H, *J*= 4.6 y 1.6 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J*= 7.8 y 1.6 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.36 (dd, 1H, *J*= 7.8 y 3.0 Hz), 7.04 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

158.1, 157.0, 155.8, 148.3, 138.3, 137.6, 136.1, 136.0, 135.9, 129.6, 125.9, 123.0, 122.0, 121.8, 24.4, 15.5.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

1636, 1593, 1423, 1077, 997.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup>

293.1112.

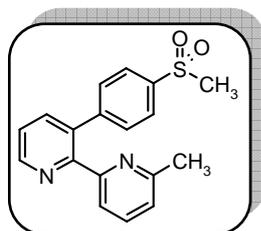
Encontrado

293.1113.

**6-Metil-3-(4''-metansulfonilfenil)-[2,2']bipiridinilo (102f).**

A partir de 159 mg (0.5 mmol) de **101b** y de 150 mg (0.75 mmol) del ácido 4-metansulfonilfenil borónico, siguiendo el procedimiento general y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla hexano:AcOEt (10:90) como eluyente, se obtienen 117 mg (72%) de **102f**.

Sólido blanco  
Pf= 154-156°C  
R<sub>f</sub> ≈ 0,37



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

8.75 (dd, 1H, *J*= 1.5 y 4.7 Hz), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.74 (dd, 1H, *J*= 7.9 y 1.5 Hz), 7.52 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.34 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.28 (d, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.03 (d, 1H, *J*= 7.5 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):

157.8, 156.3, 155.8, 149.2, 145.9, 138.9, 138.4, 136.7, 134.9, 130.2, 127.1, 123.1, 122.6, 121.6, 44.5, 24.1.

IR (KBr), ν (cm<sup>-1</sup>):

2965, 1637, 1426, 1261, 1147, 1035, 791.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup>

325.1005.

Encontrado

325.0882.



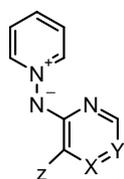
## *5. Conclusiones*

*“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas.”*  
*Albert Einstein*

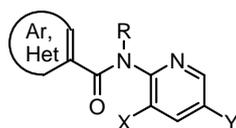


El trabajo que se presenta en esta memoria se engloba dentro de un amplio proyecto dedicado a la reactividad de las *N*-aminidas de piridinio y productos derivados en procesos de arilación bien radicalarios o bien mediados por paladio. La química de radicales sobre sistemas aromáticos se ha practicado sobre todo en sistemas carbocíclicos, y comparativamente se conoce poco sobre este tipo de química en sistemas heterocíclicos. Las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos así como las aportaciones originales realizadas se exponen a continuación:

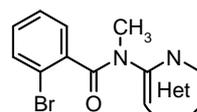
1. En el estudio de procesos radicalarios, se ha utilizado la reactividad de *N*-aminidas de piridinio para la síntesis de sustratos de varios tipos: *N*-(3'-halo-2'-azinil)aminidas de piridinio (**5**, **8**, **9**), derivados de 3-halo-2-(hetero)arilcarbonilaminopiridina (**25**, **26**, **82**) o de 2-( $\alpha$ -bromobenzoil)aminoazina (**27**), *N*-piridinil-carbamatos de arilo (**45**), así como derivados de 3-halo-2-alilaminopiridinas (**51** y **64**).

**5, 8, 9**

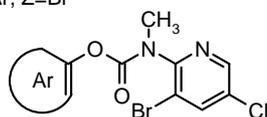
X=CH, Y=CCl, Z=Br  
 X=CH, Y=CAr, Z=Br  
 X=CH, Y=CCl, Z=I  
 X=N, Y=CCl, Z=Br  
 X=N, Y=CAr, Z=Br

**25, 26, 82**

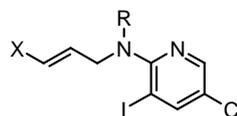
X=Br, Y=Cl, R=Me  
 X=H, Y=H, R=2-BrBn

**27**

Het=piridina, pirazina, quinolina

**45**

Ar= Ph, 4-ClPh, 4-MePh,  
 4-OMePh, 4-NO<sub>2</sub>Ph,  
 naftilo

**51, 64**

X=H, R=2-BrBn  
 X=2-BrPh, R=COMe

2. Sobre los sustratos de *N*-(3'-bromo-2'-azinil)aminidas de piridinio (**5,8,9**) se han desarrollado procesos tanto radicalarios como mediados por paladio para la síntesis de dipirido[1,2-*b*; 3',2'-*d*]pirazoles y pirido[1',2': 2,3]pirazolo[5,4-*b*]pirazinas, sistemas heterocíclicos poco conocidos y muy fluorescente. A continuación, se ha llevado a cabo un estudio preliminar de sus propiedades de fluorescencia.

3. A partir de los sustratos derivados de 3-bromo-2-benzoilaminopiridina (**25**, **26**, **82**) así como de los derivados de 2-( $\alpha$ -bromobenzoil)aminoazina (**27**), se ha obtenido, por ciclación radicalaria intramolecular, una serie de nuevos derivados de benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona.
4. A partir de los derivados de *N*-piridin-2'-il-carbamatos de arilo (**45**), se ha descrito un nuevo método y llevado a cabo la preparación de biarilos con diferentes sustituyentes, mediante un proceso de ciclación radicalaria intramolecular y posterior extrusión de CO<sub>2</sub>.
5. Se ha intentado, sin éxito, preparar anillos de tamaño medio (de ocho y nueve eslabones) mediante una reacción de ciclación radicalaria intramolecular con expansión de anillo, utilizando como material de partida los derivados de 3-halo-2-alilaminopiridinas (**51** y **64**) y de 2-yodo-*N*-piridin-2'-ilbenzamida (**82**).
6. Finalmente, utilizando una metodología de arilación radicalica intermolecular, se ha sintetizado una serie de análogos del antagonista COX-2 selectivo Etoricoxib, a partir de la 2-bromo-3-hidroxipiridina.
7. Todos los procesos radicalarios estudiados se han desarrollado utilizando las mezclas TTMSS/AIBN, TTMSS/ABCN y Bu<sub>3</sub>SnH/ABCN, como sistemas de generación de radicales, realizando en muchos casos química exploratoria, e intentando poner a punto con ellos procesos sintéticos de interés preparativo.

## *6. Bibliografía*

*“La ciencia será siempre una búsqueda, jamás un descubrimiento real.  
Es un viaje, nunca una llegada.”  
Karl Popper*



1. Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771.
2. Paneth, F.; Hofeditz, W. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 1335-1339.
3. Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, *21*, 169-208.
4. Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 393-404.
5. Curran, D. P. Radical Addition Reactions. In: *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, U.K., **1991**, Vol. 4, 715-771.
6. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radical in Organic Synthesis*, Wiley Ed. **1995**, 49-72.
7. Fliss, O.; Bessrouer, R.; Tangour, B. *THEOCHEM* **2006**, *758*, 225-232.
8. [http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/General\\_Information/thermal\\_initiators.Par.0001.File.tmp/thermal\\_initiators.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/General_Information/thermal_initiators.Par.0001.File.tmp/thermal_initiators.pdf)
9. Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 223-233.
10. Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604-8605.
11. Spiegel, D. A.; Wiberg, K. B.; Schacherer, L. N.; Medeiros, M. R.; Wood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12513-12515.
12. Harrowven, D.C.; Guy, I. L. *Chem. Commun.* **2004**, 1968-1969.
13. Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188-194.
14. Minisci, F.; Fontana, F.; Pianese, G.; Yan, Y. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4207-4211.
15. Togo, H.; Hayashi, K.; Yokoyama, M.; *Chem. Lett.* **1993**, 641-644.
16. Barton, D. H.; Motherwell, W. *Quelques progress récents dans la chimie des substances naturelles, L'actualité chimique*, **1983**, *10*, 9.
17. Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073-3100.
18. Bowman, R. W.; Storey, J. M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803-1822.
19. Wieland, H. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2550-2556.
20. Duncia J. V.; Carini D. J.; Chiu A. T.; Johnson A. L.; Price W. A.; Wong P. C.; Wexler R. R.; Timmermans P. B. *Med. Res. Rev.* **1992**, *12*, 149-191.
21. Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405-2494.
22. Kraft, A.; Grimdsdale, A. C.; Holmes, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 402-428.
23. Roncali, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 711-738.
24. Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253-1264.
25. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lauten, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

26. a) Park, Y.-T.; Song, N. W.; Kim, Y.-H.; Hwang, C.-G.; Kim, S. K.; Kim, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11399-11405; b) Katritzky, A. R. *Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press*, **2010**, *100*, 101-143.
27. Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles* **1989**, *28*, 489-519.
28. a) Togo, H.; Hayashi, K.; Yokoyama, M. *Chem. Lett.* **1991**, 2063-2064. b) Togo, H.; Hayashi, K.; Yokoyama, M. *Chem. Lett.* **1993**, 641-644.
29. a) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1625-1628. b) Murphy, J. A.; Sherburn, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3495-3496.
30. Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5383-5386.
31. Nuñez, A.; García de Viedma, A.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Synlett* **2002**, 1093-1096.
32. a) Aoki, S.; Kong, D.; Suna, H.; Sowa, Y.; Sakai, T.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, *342*, 101-106; b) Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 696-704; c) Ruchelman, A. L.; Houghton, P. J.; Zhou, N.; Liu, A.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 792-804; d) Hirschberger, A.; Butt, S.; Lelong, V.; Boulouard, M.; Dumuis, A.; Dauphin, F.; Bureau, R.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Rault, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 138-147.
33. Ferraris, D.; Ko, Y.-S.; Pahutski, T.; Ficco, R. P.; Serdyuk, L.; Alemu, C.; Bradford, C.; Chiou, T.; Hoover, R.; Huang, S.; Lautar, S.; Liang, S.; Lin, Q.; Lu, M. X.-C.; Mooney, M.; Morgan, L.; Qian, Y.; Tran, S.; Williams, L. R.; Wu, Q. Y.; Zhang, J.; Zou, Y.; Kalish, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3138-3151.
34. Park, Y.-T.; Jung, C.-H.; Kim, M.-S.; Kim, K.-W.; Song, N. W.; Kim, D. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 2197-2206.
35. Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Rombola, O.; Catellani, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4759-4762.
36. González-López de Turiso, F.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 151-154.
37. Rosa, A. M.; Lobo, A. M.; Branco, P. S.; Prabhakar, S.; Pereira, A. M. D. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 269-284.
38. Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5875-5876.
39. Kan, W. S. *Manual of Medicinal Plants in Taiwan*, National Research Institute of Chinese Medicine, Taiwan. **1980**, 382.
40. Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Blumire, N. J.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6681-6683.
41. Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4047-4057.
42. Flanagan, S. R.; Harrowven, D. C.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1795-1798.

43. Harrowven, D. C.; Sutton, B. J.; Coulton, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2907-2910.
44. Fiumana, A.; Jones, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4209-4211.
45. a) Ganguly, A. K.; Wang, C. H.; David, M.; Bartner, P.; Chan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6865-6868; b) Ganguly, A. K.; Wang, C. H.; Chan, T. M.; Ing, Y. H.; Buevich, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 883-886.
46. Escolano, C.; Jones, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1453-1464.
47. Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9007-9071.
48. a) Crich, D.; Hwang, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2765-2770; b) Crich, D.; Grant, D.; Krishnamurthy, V.; Patel, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 453-463.
49. Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6774-6783.
50. Winstein, S.; Heck, R.; Lapporte, S.; Baird R. *Experientia* **1956**, *12*, 138.
51. Harrowven, D.C.; Nunn, M. I. T.; Newman, N. A.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 961-964.
52. Giraud, L.; Lacôte, E.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2148-2156.
53. Studer, A.; Bossart, M.; Vasella, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 985-988.
54. a) Clive, D. L. J.; Kang, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1315-1319; b) Clive, D. L. J.; Kang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6083-6091.
55. Bowman, W. R.; Mann, E.; Parr, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 2991-2999.
56. a) Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 877-879; b) da Mata, M. L.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 137-140; c) da Mata, M. L.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141-144.
57. Sánchez, A.; Núñez, A.; Alvarez-Builla, J.; Burgos, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11843-11850.
58. Ganguly, A. K.; Wang, C. H.; Misiaszek, J.; Chan, T. M.; Pramanik, B. N.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8909-8912.
59. Ishibashi, H.; Ohata, K.; Niihara, M.; Sato, T.; Ikedam M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 547-553.
60. Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5383-5386.
61. a) Johnston, J. N.; Plotkin, M. A.; Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1009-1011; b) Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem Soc.* **2003**, *125*, 163-168; c) Viswanathan, R.; Mutnick, D.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem Soc.* **2003**, *125*, 7266-7271.
62. Sánchez, A.; Núñez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8343-8346.
63. Bradley, A.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla F. *Chem. Comm.* **1999**, 917-918.

64. a) Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C.; Campbell, W. E.; Mathee, S. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 307-311; b) Manoury, P. M.; Binet, J. L.; Dumas, A. P.; Lefevre-Borg, F.; Cavero, I. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 19-25; c) Hoarau, C.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5846-5849.
65. Harrowven, D. C.; L'Helias, N.; Moseley, J. D.; Blumire, N. J.; Flanagan, S. R. *Chem. Commun.* **2003**, 2658-2659.
66. Ohkura, K.; Terashima, M.; Kanaoka, Y.; Seki, K.-I. *Chem Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1920-1924. (y las referencias citadas allí).
67. D'Auria, M.; De Luca, E.; Mauriello, G.; Racioppi, R.; *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 35-42.
68. a) Martínez-Barrasa, V.; García de Viedma, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3933-3935. b) Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6217-6224.
69. Crich, D.; Jiao, X.-Y.; Yao, Q.; Harwood, J. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2368-2373.
70. Crich, D.; Hwang, J.-T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2765-2770.
71. Crich, D.; Patel, M. *Heterocycles* **2004**, *64*, 499-504.
72. Crich, D.; Patel, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3625-3628.
73. Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706-13707.
74. McLoughlin, P. T. F.; Clyne, M. A.; Aldabbagh, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8065-8071.
75. Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
76. Negishi, E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 179-194.
77. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-521.
78. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
79. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
80. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
81. Verstuyft, A. W.; Nelson, J. H. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1501-1505.
82. Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.
83. Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457-6463.
84. Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.
85. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
86. a) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416. b) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
87. Ames, D. E.; Opalko, A. *Synthesis*, **1983**, 234-235.
88. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.

89. Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578-7584.
90. García-Cuadrado, D.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066-1067.
91. Hernández, S.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1095-1098.
92. Lafrance, M.; Blaquièrre, N.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2004**, 2874-2875.
93. Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020-18021.
94. Jonckers, T. H. M.; Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F.; Rombouts, G.; Pieters, L.; Haemers, A.; Dommisse, R. A. *Synlett* **2003**, *5*, 615-618.
95. Grigg, R.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003-4018.
96. Honma, T.; Hayashi, K.; Aoyama, T.; Hashimoto, N.; Machida, T.; Fukasawa, K.; Iwama, T.; Ikeura, C.; Ikuta, M.; Suzuki-Takahashi, I.; Iwasawa, Y.; Hayama, T.; Nishimura, S.; Morishima, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4615-4627.
97. a) March, J. *Advanced Organic Chemistry* 4<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, **1992**, 40; b) Norman, R. O. C.; Coxon, J. M. *Principles of Organic Synthesis* 3<sup>a</sup> Edición, Blackie Academic & Professional, **1993**, 448.
98. Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239-2329.
99. Kakehi, A.; Ito, S.; Wada, B. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 893-894.
100. Kost, A. N.; Gromov, S. P.; Sagitullin, R. S. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3423-3454.
101. Epsztajn, J.; Lunt, E.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1665-1673.
102. Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *333*, 296-299.
103. Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J.; Fajardo, M.; Gómez-Sal, P.; Gago, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4995-5012.
104. Banks, R. E.; Hitchin, S. M.; *J. Fluorine Chem.* **1978**, *12*, 159-166.
105. Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1093-1097.
106. Córdoba, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, *34*, 7914-7919.
107. Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5899-5903.
108. a) Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1993**, *34*, 2019-2020; b) Burgos, C.; Delgado, F.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1995**, *31*, 8649-8654.

109. a) Reyes, M. J.; Delgado, F.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8573-8579; b) Reyes, M. J. *Tesis doctoral* (Universidad de Alcalá, **2003**).
110. De la Rosa, R.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5837-5840.
111. García de Viedma, A.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1007-1010.
112. Carceller, R. *Tesis Doctoral* (Universidad de Alcalá, **1992**).
113. Martínez-Barrasa, V.; Delgado, F.; Burgos, C.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2481-2490.
114. Cortese, N. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491-3494.
115. Kozuka, S.; Akasaka, T.; Furumai, S. *Chem. Ind. (London)* **1974**, *11*, 452-453.
116. Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8713-8715.
117. a) Castillo, R.; Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1351-1370; b) Córdoba, M.; Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2624-2632.
118. a) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 763-766; b) Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Palmeiro, R.; Castaño, O. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9001-9010.
119. Valenciano, J. *Tesis doctoral* (Universidad de Alcalá, **1999**).
120. Vaquero, J. J.; Álvarez-Builla, J. *Advances in Nitrogen Heterocycles*, JAI Press Inc.; **2000**, *4*, 159-250.
121. Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4115-4118.
122. Knauss, E. E.; Redda, K. *J. Het. Chem.* **1976**, *13*, 1237-1240.
123. Nelson, P. J.; Potts, K. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3243-3248.
124. Beyer, H.; Thieme, E. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *31*, 293-303.
125. a) Anderson, R. J.; Hill, J. B.; Morris, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204-6212; b) Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Muller, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951-6956; c) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Parkin, S.; Hope, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987-3992; d) Trimurtulu, G.; Faulkner, D. J.; Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993-4000.

126. Zhou, W.; Shultz, J. W.; Murphy, N.; Hawkins, E. M.; Bernad, L.; Good, T.; Moothart, L.; Frackman, S.; Klaubert, D. H.; Bulleit, R. F.; Wood, K. V. *Chem. Commun.* **2006**, 4620–4622.
127. Travert, N.; Al-Mourabit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10252–10253.
128. Topalov, G.; Kishi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3892–3894.
129. Gibson, L. C. D.; Hastings, S. F.; McPhee, I.; Clayton, R. A.; Darroch, C. E.; Mackenzie, A.; MacKenzie, F. L.; Nagasawa, M.; Stevens, P. A.; MacKenzie, S. J. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *538*, 39–42.
130. Löber, S.; Ortner, B.; Bettinetti, L.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2303–2310.
131. Castellote, I.; Moron, M.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J.; Martin, A.; Gomez-Sal, P.; Vaquero, J. J. *Chem. Commun.* **2007**, 1281–1283.
132. Mendiola, J.; Castellote, I.; Alvarez-Builla, J.; Fernandez-Gadea, J.; Gómez, A.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1254–1257.
133. Russell, G. A.; Chen, P.; Kim, B. H.; Rajaratnam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8795–8801.
134. Campeau, L. C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1058–1068.
135. a) Campeau, L. C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.
136. Leclerc, J. P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781–7786.
137. Al-Masum, M.; Livinghouse, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7731–7734.
138. Gryko, D. T.; Piechowska, J.; Tasiór, M.; Waluk, J.; Orzanowska, G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4747–4750.
139. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azumaya, I.; Saito, S.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1265–1267.
140. Frampton, R.; Johnson, C. D.; Katritzky, A. R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *749*, 12–15.
141. Krein, D. M.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965–4967.
142. Wang, S.-F.; Chuang, C.-P.; Lee, J.-H.; Liu, S.-T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2273–2288.
143. Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9649–9667.
144. Bacque, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3817–3820.
145. Ryokawa, A.; Togo, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5915–5921.
146. Sánchez, A. *Tesis Doctoral* (Universidad de Alcalá, **2007**).
147. Nubbemeyer, U. *Topics in Current Chemistry* **2001**, Vol. 216.
148. Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930.
149. Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057.
150. Handa, S.; Pattenden, G. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 196–215.

151. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, *10*, 790-801.
152. Bailey, P. Tesis doctoral (University of Southampton, **2008**).
153. Hammond, M. L.; Zambias, R. A.; Chang, M. N.; Jensen, N. P.; McDonald, J.; Thompson K.; Boulton, D. A.; Kopka, I. E.; Hand, K. M.; Opas, E. E.; Luell, S.; Bach, T.; Davies, P.; MacIntyre, D. E.; Bonney, R. J.; Humes, J. L. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 908-918.
154. Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 827-834.
155. Alabaster, R. J.; Cottrell, I. F.; Hands, D.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B. *Synthesis* **1989**, 598-602.
156. Silberg, J.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 6-18.
157. Basavaiah, D.; Mallikarjuna Reddy, R. *Indian J. Chem., Sect B* **2001**, *408*, 985-988.
158. Zulykama, Y.; Perumal, P. T. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *56*, 3892-3896.
159. El Qacemi, M.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2006**, 4422-4424.
160. Zard, S. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603-1618.
161. Musa, O. M.; Horner, J. H.; Shanin, H.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3862-3868.
162. a) Kemper, J., Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4914-4917; b) Guin, J.; Muck-Lichtenfeld, C.; Grimme, S.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4498-4503; c) Walton, C. J.; Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 794-802.
163. Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630-6631.
164. Stichtenoth, D. O.; Frolich, J. C. *Drugs* **2003**, *63*, 33-45.
165. a) Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Rossen, K.; Pye, P.; Wu, J.; Robbins, M. A.; Davies, I. W.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2339-2341. b) Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M.; Cai, D.-W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8415-8420.
166. Heinrich, M. R.; Wetzal, A.; Kirschstein, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3833-3835.
167. Windscheif, P.-M.; Vogtle, F. *Synthesis* **1994**, 87-92.
168. Nuñez, A. Tesis doctoral (Universidad de Alcalá, **2006**).
169. Yong-Tae, P.; Chang-Hee, J.; Moon-Sub, K.; Kwang-Wook, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2197-2206.
170. Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341-1344.

171. Kaczmarek, L. *Bull. Polish Academy of Sciences, Chemistry* **1985**, 33, 401-409.
172. Kaczmarek, L.; Zagrodzki, B.; Kamiński, M.; Pietrzak, W.; Schilf, A. L. *J. Mol. Struct.* **2000**, 553, 61-72.



## *7. Apéndice de espectros*

*“Me lo contaron y lo olvidé, lo vi y lo entendí, lo hice y lo aprendí”.*  
*Confucio*



