

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA  
*Departamento de Química Orgánica*



***TESIS DOCTORAL***

*Aplicaciones sintéticas de N-haloheteroarilaminidas de  
azinio mediadas por paladio*

*Marta Córdoba López*

*Alcalá de Henares, Julio de 2011*



UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA  
*Departamento de Química Orgánica*



***TESIS DOCTORAL***

*Aplicaciones sintéticas de N-haloheteroarilaminidas de  
azinio mediadas por paladio*

***MEMORIA***  
*Que para optar al grado de*  
*Doctor en Química*  
*presenta*

*Marta Córdoba López*

*Alcalá de Henares, Julio de 2011*



*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

**DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA**

---

El **Dr. Antonio Lorente Pérez**, Profesor Titular y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA:** Que **Dña. Marta Córdoba López**, Licenciado en Química por la Universidad de Alcalá, ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección de la **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos** y del **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**, el trabajo experimental recogido en la presente Memoria y titulado:

***“APLICACIONES SINTÉTICAS DE N-HALOHETEROARILAMINIDAS DE  
AZINIO MEDIADAS POR PALADIO”***

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

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Julio de 2011

Fdo. Antonio Lorente Pérez



*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

**DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA**

---

Los abajo firmantes, **Dra. María Luisa Izquierdo Ceinos**, 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. Marta Córdoba López**, con el título:

***“APLICACIONES SINTÉTICAS DE N-HALOHETEROARILAMINIDAS DE  
AZINIO 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 por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Julio de 2011

Prof. Dr. Julio  
Álvarez-Builla Gómez

Dra. M<sup>a</sup> Luisa  
Izquierdo Ceinos



Nieva en Alcorcón, sobre las aceras y los edificios desacostumbrados.

Qué calma... Y pienso en la inmensa suerte que ha sido conocerte en este viaje mágico que es la vida.

Buscaba, abuela, unas palabras de despedida para leerte. Buscaba en los recuerdos de tantos momentos como he vivido agarrada a tu mandil, entre adivinanzas, coplas y hasta la tabla de multiplicar.

Pero me falta la palabra precisa...

Esa que abarque todo lo que has sido para nosotros, todo lo que serás, porque tengo claro que no te has ido. Es sólo tu cuerpo, ese pajarillo cansado y gastado que nos ha dejado. No tú. Aún así, se nos hace muy extraña la sensación, la confusión, entre saberte, por fin, libre y saber que no te veremos más. Que tendremos que abrir bien los corazones para verte de otra forma, para sentirte tal y como realmente eres.

Estoy segura, abuela, de que no nos vas a faltar. Ahora que puedes volar en un susurro de viento, mecerte en la luz del sol o nevar sobre nuestras cabezas. Ahora que siempre estarás dentro de cada uno de nosotros.

Paloma Sanz López, despedida a mi abuela Jacinta.



A lo largo de estos últimos años desde que empecé mi tesis hasta el día de hoy, han sido muchas las personas que me han apoyado, ayudado y se han interesado por mi tesis. Por eso, en este momento de finalización os quiero dar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar quisiera expresar mi gratitud a mis dos directores de tesis, al Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla por haberme acogido en su grupo y haberme permitido llevar a cabo esta tesis doctoral y a la Dra. M<sup>a</sup> Luisa Izquierdo por su interés y apoyo incondicional desde el primer día en los momentos buenos y no tan buenos de este duro camino. Y por supuesto a la Universidad de Alcalá por la concesión de una beca que ha hecho posible la realización de esta tesis.

También tengo que dar las gracias al resto del personal docente del departamento, en especial a Ana, Carolina, M<sup>a</sup> José, Juan José, Ramón y Selma por su ayuda siempre que la he necesitado y los valiosos consejos que he recibido.

Al PAS y en particular, a Eugenia y Gloria por su gran labor en el departamento y los buenos momentos pasados gracias a su espíritu joven.

No puedo olvidar al Dr. Mijail Galajov por el tiempo dedicado a esclarecer, siempre de forma acertada, las estructuras "raras" encontradas durante mi camino en la investigación y al personal de UCSA (Ana y Chema) porque gracias a su trabajo yo he podido realizar el mío.

Gracias a todos mis compañeros de laboratorio, porque de una manera u otra, han contribuido a mi formación con sus conocimientos científicos y sus sabios consejos sobre la vida en los buenos y malos momentos. Para comenzar quiero agradecer a la gente que pasó por aquí dejando su huella; a Aracelita y a Arantxa por nuestros grandes momentos al comienzo de este duro camino y por apoyarme siempre incondicionalmente (se que me llevo dos grandes amigas para toda la vida). A Rafa por toda la dedicación que tuvo conmigo para enseñarme como trabajar en el laboratorio. A Valen por ayudarme a comprender mejor a nuestro "ilurito" compartiendo trucos y por los buenos momentos pasados día a día y en nuestros congresos. En especial quería agradecer a María porque creo que al final somos algo más que compañeras de laboratorio, por saber escucharme y aguantarme durante este tiempo (tienes una paciencia infinita), gracias por estar siempre a mi lado y por las innumerables charlas que hemos tenido juntas (ya sabes que te quiero un montón, tienes un gran corazón y una sonrisa que regala alegría a todo aquel que tiene el placer de coincidir contigo en alguna etapa de la vida, no cambies

nunca y ya sabes que vales mucho). A todos los demás: a Bea por entenderme mejor que nadie y animarme como ha podido, ya verás como al final ves la luz; a Tatiana por ser tan buena compañera, ya sabes que hay que pensar siempre en positivo; a Raúl por sus cánticos y su bondad, a Elena y a Patri por sus charlas y su buena compañía, a Lourdes a la que tengo mucho cariño, gracias por tu ayuda siempre que la he necesitado y por ese congreso de Lilly que nunca olvidaré, a Katerina por su alegría, me hubiera gustado compartir más tiempo contigo, y por último, a Gonzalo y a David, gracias por todo.

Quiero expresar mi especial cariño a mis inorgánicos favoritos: a Chema, por todos los viajes y fiestas vividos juntos. A Lore por estar siempre ahí y por todos los momentos inolvidables vividos en nuestro pueblecito Holandés, fue toda una aventura y no hubiera sido lo mismo sin ti. A Mari Carmen porque desde el momento que la conocí no ha dejado de apoyarme y he compartido tantas cosas..., gracias por tus visitas casi diarias y nuestras largas conversaciones, eres genial, ojalá hubiera más gente como tu. A Cris porque a pesar de ser una de las últimas incorporaciones al grupo, ha sabido hacerse su hueco por ser como es, gracias por demostrarme que puedo contar contigo y por tu apoyo incondicional al final de esta tesis, no sé si hubiera podido llegar hasta aquí sin tu comprensión y ánimo. A Virgi, a Susana y a Román, porque gracias a los buenos momentos vividos en la beca de colaboración decidí este camino en el que he encontrado gente magnífica como ellos. Y por último, y no por ello menos importante, me gustaría agradecer a la benjamín del grupo, Alba, por su inagotable energía capaz de animar a cualquiera, amiga y compañera de padel, siempre nos alegras el día con tu espontaneidad, estoy segura de que Rafa nunca se olvidará de ti, igual que nosotras tampoco lo haremos. A todos vosotros porque siempre seréis especiales y por eso, os quiero con locura.

No me puedo olvidar de esa gente que hizo inolvidable mi estancia en Holanda: gracias a mi clan español, Tatiana, Nuria y Santi, con vosotros compartí una de las mejores experiencias de mi tesis, gracias por cuidarme tan bien en ese pueblecito perdido y gracias por vuestro humor, se agradece cuando se esta tan lejos de casa. También quiero agradecer a aquellas personas que hicieron más agradable mi estancia allí, gracias a Robert, a Nop, a Johan, a Nicky y a Arnaud, os recordare siempre.

Quiero sumar mi cariño a mis grandes amigos encontrados en el tren de la vida: a Mónica y a Chus, se que tengo mucha suerte de tener amigas como vosotras, siempre habéis estado ahí y os lo agradezco de todo corazón. A Vanesa y Arancha, compañeras de carrera y de biblioteca, vuestra compañía hizo más llevaderos todos esos días de estudio, gracias a vuestro apoyo y

amistad, nunca pensé que conocería gente tan extraordinaria. A Sonia y a Nacho, ha sido genial conocerlos, gracias por vuestra sencillez y por interesaros siempre por mis preocupaciones, vecinos de sal, espero que estemos juntos muchísimos años. A mi pandilla del pueblo, Carol, Vane, Vero, Patri, Silvia y sus respectivos, gracias "alameruzos" por amenizarme esos veranos que nunca olvidare.

Una importante influencia positiva que ha hecho más llevadero mi trabajo se la debo a mis amigas Tere, Sara y Almu, nadie como vosotras sabe cuanto me ha costado llegar hasta aquí. Gracias a ellas, que han buscado la forma de entretenerme para poder desconectar de esta tesis, los días no han sido tan negros. En especial, agradezco a Sara y a Rubén, unos de mis mejores amigos, que siempre han estado a mi lado y nunca han dejado de contar conmigo, por todo esto y porque tengo un cariño muy especial hacia vosotros, os doy las gracias.

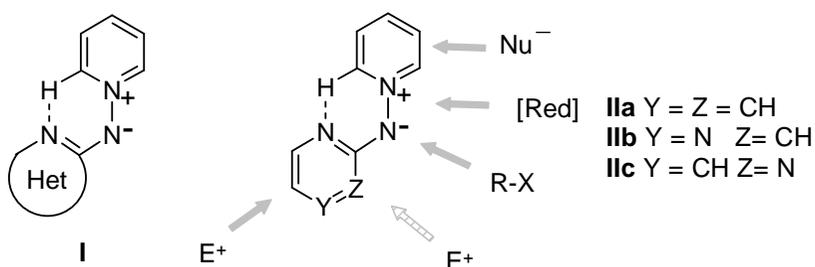
No quiero acabar sin agradecer a todos aquellos que sin pisar mi laboratorio también me han apoyado y que sois mi familia. Cuando te vas haciendo mayor te vas dando cuenta de lo difícil que es tener una familia como la nuestra, siempre unida ante cualquier situación, gracias tíos y primos. Tengo que hacer una mención especial para mis primas Paloma, Amaya y Toñi a las que quiero como hermanas y con las que he compartido tanto, no hay día en que no aprenda algo nuevo de ellas. No me puedo olvidar de las raíces de mi familia, mis abuelos, ojalá pudieran estar aquí todos, estoy segura de que mi abuelo Salvador y mi abuela Jacinta allá donde estén, me estarán observando con satisfacción (voy a ser la primera doctora de la familia). Y para los que aún estáis aquí, y espero que sea por mucho tiempo, gracias, porque no hay abuelos mejores en el mundo, os quiero mucho abuela Sofía y abuelo Goyo.

Para finalizar estos agradecimientos no puedo dejar atrás a mis padres, a mi hermana Cecilia y a mi cuñado Javi, que aguantan a diario mi mal humor. Gracias papis porque me habéis dado todo, siempre hemos sentido vuestro apoyo en todos los proyectos que hemos emprendido y nunca han faltado vuestros consejos. Siempre habéis creído en mí y esto hace que al final consiga todo lo que me propongo, aunque me cueste sudor y lágrimas. Que decir de mi hermana, es uno de mis apoyos más sólidos. La poca diferencia de edad que nos separa dió lugar a muchas disputas cuando éramos pequeñas, pero ahora, la unión es tan fuerte que nada nos podría separar. La vida ha querido que Javi entrara a formar parte de nuestra familia, y puesto que tú Cecilia lo has elegido, no podría ser de otra manera, es una de las mejores personas que conozco y sé que puedo contar con su apoyo tanto como si de un hermano se tratara, gracias Javi por tus clases relámpago sobre

ordenadores y esa paciencia que tienes conmigo. Gracias a los cuatro porque me habéis hecho ser como soy, OS QUIERO.

## BACKGROUND

During the past few years our research group has been interested in the chemistry of pyridinium *N*-heteroarylaminides (**I**), stable heterocyclic betaines which have a  $\pi$ -deficient pyridinium fragment linked to a  $\pi$ -excessive 2-iminoheteroarene moiety (figure 1).



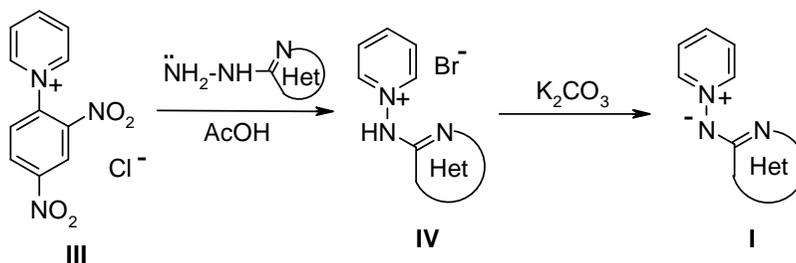
**Figure 1**

In previous studies we have demonstrated that these compounds are valuable scaffolds in a wide range of reactions. The heteroaryl ring of *N*-azinyl pyridinium aminides **I** (figure 1) is activated towards electrophiles and, as a result, mono- and dihalogenation process can be easily accomplished in a selective manner at the 5- and 3-positions of the azine ring. On the other hand, a regioselective *N*-exoalkylation of heteroaryl-stabilized aminides **I**, followed by reduction of the N–N bond, allows the preparation of 2-alkylaminoazines.

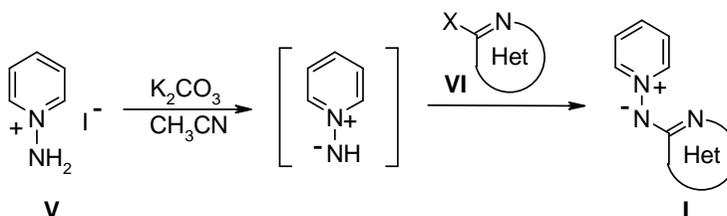
## RESULTS

### Synthesis of Pyridinium *N*-Heteroaryl Aminides

The synthesis of *N*-aminide intermediates **I** has been traditionally performed by reaction of 2,4-dinitrophenylpyridinium chloride and the corresponding 2-heteroaryl hydrazine in a typical ANRORC process yielding the hydrazone which, by acid catalysis produces the pyridinium salt **IV**, finally transformed in the *N*-aminides **I** by treatment with base. This method is suitable for commercially available heteroaryl derivatives, usually the simpler pyridylhydrazines (scheme 1).



Recently, a method to prepare pyridinium *N*-heteroarylaminides in one step from the commercially available *N*-aminopyridinium iodide **V** and the corresponding heteroaryl chloride **VI** was developed (scheme 2). This procedure proved to be useful when  $\pi$ -deficient heteroaryl chlorides more activated than 2-chloropyridine were used, but it did not work when the heterocycle was less activated for nucleophilic substitution.



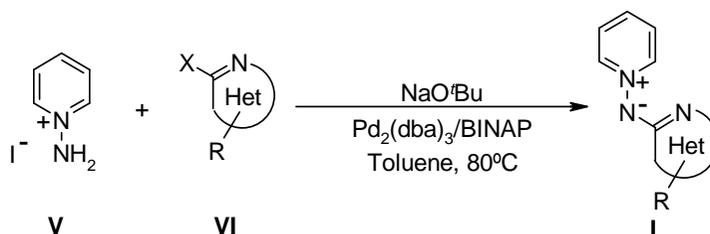
Applying the previously reported one-step synthesis procedure of pyridinium *N*-heteroarylaminides **I** to other types of stabilizing heterocycles, it was found that bicyclic haloazines and others bromo derivatives reacted with *N*-aminopyridinium iodide to yield the corresponding *N*-aminides.

A change in the synthesis of aminides **I** to a more environmentally friendly methodology has been investigated. This method was carried out by using water in conjunction with microwave irradiation. A series of *N*-aminides **I** were synthesised following this greener methodology that furthermore diminished the reaction time from hours to 10 minutes without appreciably changes in yield in some cases.

Additionally, appropriate conditions were optimized to produce both *N*-aminides **I** and halogenated *N*-aminides under clean, facile and non-polluting conditions using a mechanochemical approach over

haloazines and *N*-aminopyridinium iodide by manually grinding with a mortar.

With the aim to expand the synthesis of pyridinium *N*-heteroarylaminides **I**, and bearing in mind that palladium-catalyzed amination of aryl halides has become a versatile method for the preparation of arylamines, the formation of C–N bond between several haloheterocycles and the *N*-aminopyridinium iodide was accomplished, by a palladium catalyzed amination process (scheme 3). A wide variety of heterocyclic aminides were obtained in moderate yields from halo-heterocycles without electron-withdrawing substituents using sodium *tert*-butoxide as base on a standard Pd-BINAP catalyst.

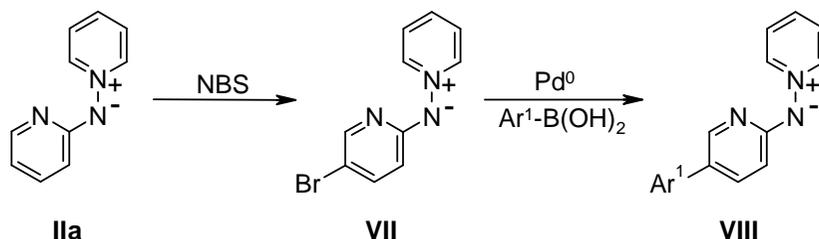


Scheme 3

### Synthesis of 3,5-Unsymmetrically Disubstituted 2-Aminopyridines

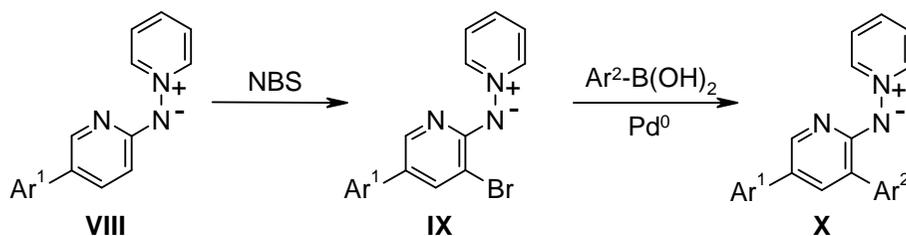
As reported in previous papers, a highly regioselective halogenation can be performed over **I** to give the mono and dibromoazin-2-ylpyridinium aminides which can subsequently be modified through Palladium-mediated cross coupling processes.

The *N*-(5-bromopyridin-2-yl)pyridinium aminide **VII**, obtained by selective halogenation of *N*-(pyridin-2-yl)pyridinium aminide **IIa**, was satisfactorily coupled with different boronic acids under previously reported conditions to afford the 5-arylated (or heteroarylated) products **VIII** in good yields (scheme 4).



Scheme 4

These compounds are suitable substrates to undergo a new bromination process in the 3-position of the pyridine ring to afford the corresponding aminides **IX** (scheme 5). The halogenation was accomplished in most of the cases, under previously reported conditions. However, when the corresponding aminide had an activated benzene ring, two compounds were isolated (the desired monobrominated aminide and the dibrominated product). This drawback was overcome by the slow addition of NBS to the corresponding aminide **VIII** and by working at low temperature ( $-30$  or  $-40$  °C).



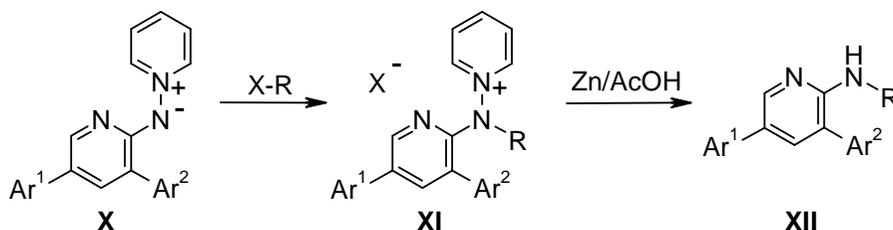
Scheme 5

The cross-coupling between compounds **IX** and aryl or heteroaryl boronic acids, to obtain the corresponding 3,5-unsymmetrically disubstituted aminides **X**, was performed under the same conditions described to transform the *N*-(5-bromopyridin-2-yl)pyridinium aminide **VII** into compounds **VIII** (scheme 5). The reactions were completed in around 24 hours and the coupled products were obtained in medium to good yields.

As it occurs with other similar compounds, when aminides **X** were stirred with benzyl bromides in anhydrous acetone at room temperature, a regioselective *N*-alkylation process took place on the *exocyclic* nitrogen. As result, the corresponding pyridinium salts **XI** were obtained in good to excellent yields after removal of the solvent under vacuum, trituration of

the crude product with ethyl acetate and removal of the excess alkylating agent by filtration (scheme 6).

Finally, 2-alkylaminopyridines **XII** were obtained by reduction of the corresponding pyridinium salts with zinc (powder) in glacial acetic acid as a metal/acid system (scheme 6). Acceptable yields were achieved after purification by column chromatography.

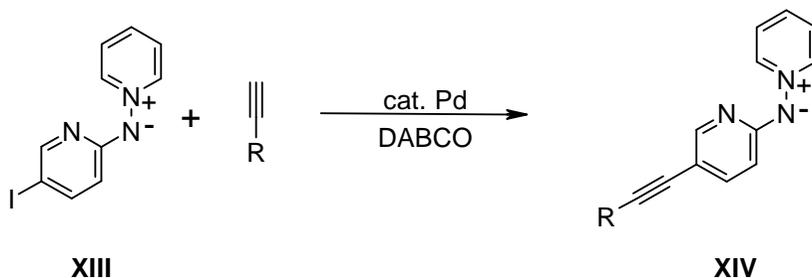


Scheme 6

### Sonogashira Reaction on Pyridinium *N*-Heteroarylamines

The heteroaryl ring of *N*-azinyl pyridinium aminides **I** (figure 1) is deactivated (electron rich) for the cross-coupling alkylation due to the electron-releasing effect of the exocyclic nitrogen. Given this knowledge, and bearing in mind that Sonogashira coupling takes place more efficiently with iodinated than brominated heteroarenes, we decided to assess the cross-coupling capability of *N*-(5-iodopyridin-2-yl)pyridinium aminide **XIII** with several acetylenes. The reaction was carried out using a 1:2:6 ratio of aminide:acetylene:DABCO and Pd(AcO)<sub>2</sub> as catalyst (scheme 7). Medium to low yields of the coupled aminides **XIV** (<50%) were obtained after 24 h or 48 h.

The use of DABCO as a ligand (10 mol %) with Pd(AcO)<sub>2</sub> (5mol%) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 equiv) as the base at room temperature afforded better results for some compounds, but it had a negative effect in other cases.

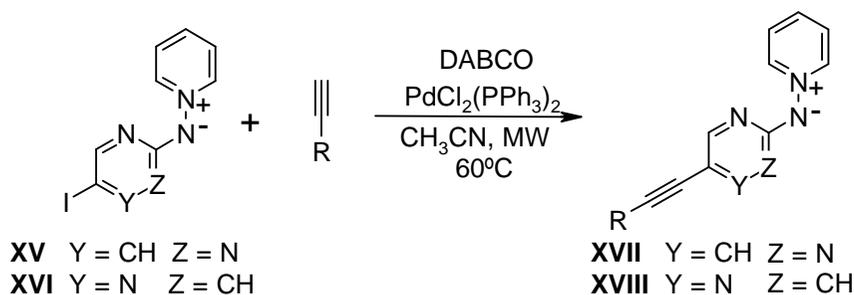


Scheme 7

On the other hand, the Sonogashira cross-coupling was as well performed with the iodinated aminide **XIII** and various acetylenes under microwave irradiation at 60°C in acetonitrile with a reaction time of 10 minutes. The yields of alkynyl aminides **XIV** were higher than those obtained by using the previous methods, but although yields were still only moderate.

The alkynylation study of aminide **XIII** was completed by using water as the solvent instead of acetonitrile. It was found that after 20 minutes at 70°C compound **XIV** was obtained with slightly better yields. In some cases more by-products were detected in the reaction mixture and, as result, the yields were lower.

The Sonogashira-type reaction was also suitable for the preparation of *N*-(5-alkynyldiazin-2-yl)pyridinium aminides. The alkynylation was carried out using DABCO and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> as catalyst at 60°C in acetonitrile (scheme 8). Good yields of the coupled aminides **XVII** y **XVIII** were obtained after 25 minutes.

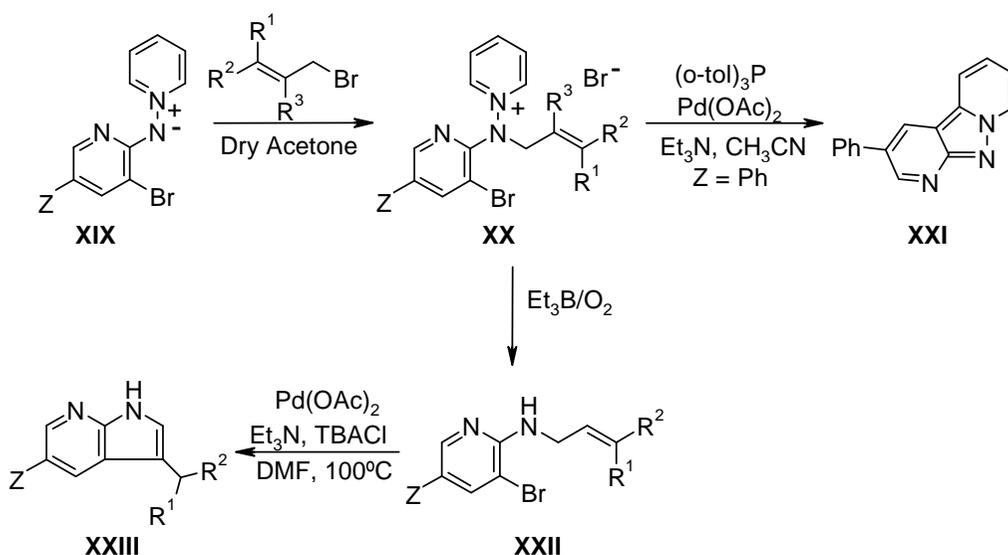


Scheme 8

## Intramolecular Cyclization in the Synthesis of Annulated 2-aminopyridines

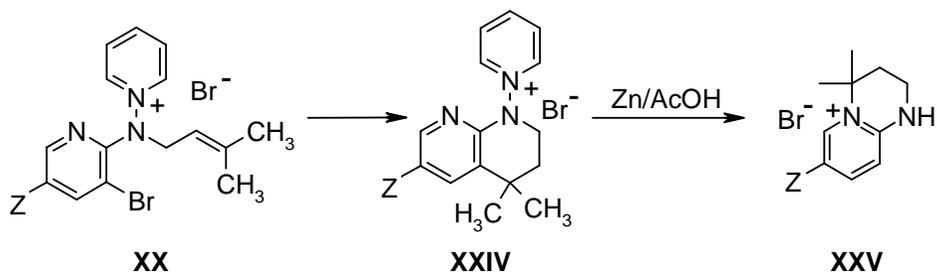
The last part of this memory evaluates the possibility of preparing pyrrolopyridines from allylaminopyridines. Our initial studies started from salts **XX**, obtained from *N*-aminide **XIX** by reaction with different allyl bromides. Cyclization of compound **XX** prompted the formation of the unexpected tricyclic product **XXI** (scheme 9). Consequently, we decided to explore this process from allylaminopyridines **XXII** after N,N-reduction of salts **XX**.

The synthesis of the pyrrolopyridines **XXIII** has been performed by treating the corresponding allylaminopyridines **XXII** with palladium acetate, in the presence of tetrabutylammonium chloride (TBACl) and triethylamine (scheme 9).



Scheme 9

The use of 1-bromo-3-methyl-2-butene gave different products depending on the reaction times tested. Short reaction times resulted in the expected *N*-alkenylaminopyridinium bromide **XX**, but longer times converted compound **XX** in the corresponding tetrahydronaphthyridine **XXIV**. Afterwards, N-N bond reduction allowed us to obtain the substituted tetrahydro-1-azaquinolizinium **XXV** (scheme 10).



**Scheme 10**

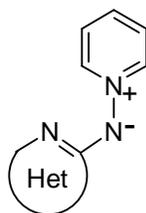
---

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	$\alpha,\alpha'$ -Azobisisobutironitrilo
ANRORC	Ciclación por adición de nucleófilo, apertura de anillo y cierre de anillo (Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure)
ap.	Aparente
APCI	Ionización química a presión atmosférica (Atmospheric Pressure Chemical Ionization)
Ar	Arilo
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
<sup>t</sup> BuONa	<i>tert</i> -Butóxido sódico
°C	Grado centígrado
c	Cuadruplete
cat.	Catalizador
CI	Ionización Química (Chemical Ionization)
col.	Colaboradores
COSY	Espectroscopía de correlación protón-protón (Correlated NMR Spectroscopy)
<sup>13</sup> C RMN	Resonancia magnética nuclear de C <sup>13</sup>
$\delta$	Desplazamiento químico en ppm
d	Doblete
$\Delta$	Reflujo
d a.	Doblete ancho
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dc	Doblete de cuadrupletes
DCM	Diclorometano
dct	Doblete de cuadrupletes de tripletes
dd	Doblete de dobletes
dh	Dobletes de heptupletes
dt	Doblete de tripletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
ddt	Doblete de dobletes de tripletes
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dtc	Doblete de tripletes de cuadrupletes
dq	Doblete de quintupletes
E <sup>+</sup>	Electrofilo
EI	Impacto electrónico (Electronic Impact)

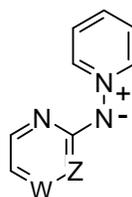
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray (ElectroSpray Ionization)
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
Het	Heterociclo
Hex	Hexano
HMBC	Espectro de correlación bidimensional <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H a larga distancia (Heteronuclear Multiple Bond Coherence)
HSQC	Espectro de correlación bidimensional <sup>13</sup> C, <sup>1</sup> H a un enlace (Heteronuclear Single Quantum Correlation)
HPLC-MS	Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (High Resolution Mass Spectrometry)
<sup>1</sup> H RMN	RMN Resonancia magnética nuclear de protón
IR	Infrarojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Lit.	Literatura
m	Multiplete
m/e	Relación masa/carga
Me	Metilo
MeO	Metoxi
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -Yodosuccinimida
NXS	<i>N</i> -Halosuccinimida
Pd(AcO) <sub>2</sub>	Acetato de paladio (II)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)

p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
P.P.	Producto de partida
ppm	Partes por millón
<sup>1</sup> PrOH	2-Propanol
Rdto.	Rendimiento
s	Singlete
s a.	Singlete ancho
S <sub>N</sub>	Sustitución nucleófila
t	Triplete
T	Temperatura
t a.	Triplete ancho
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBACl	Cloruro de tetrabutilamonio
td	Triplete de dobles
th	Triplete de heptupletes
TOF	Tiempo de vuelo (Time of Fly)
tt	Triplete de tripletes
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
$\nu_{\max}$	Frecuencia de vibración de infrarojo

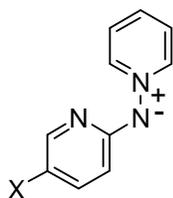




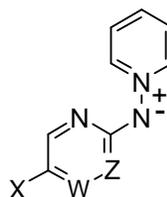
**2**



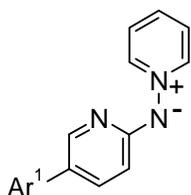
W = Z = CH **2a**  
 W = N Z = CH **2b**  
 W = CH Z = N **2c**



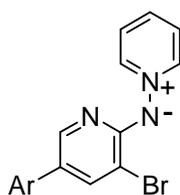
X = Cl **19a**  
 X = Br **19b**  
 X = I **19c**



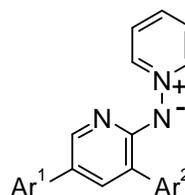
W = N Z = CH X = Br **20b**  
 W = N Z = CH X = I **20c**  
 W = CH Z = N X = Br **21a**  
 W = CH Z = N X = I **21b**



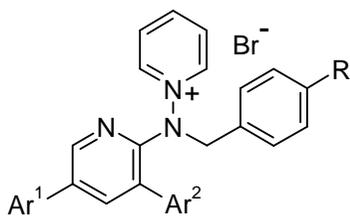
**30**



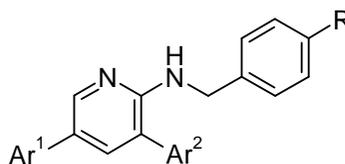
**55**



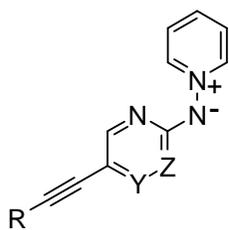
**58**



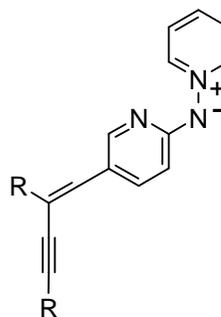
**59**



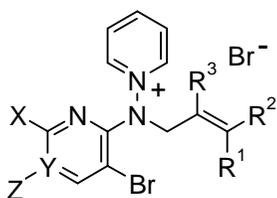
**60**



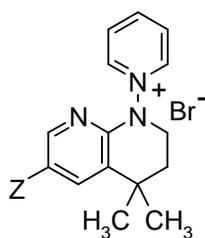
**61** Y = CH Z = CH  
**72** Y = CH Z = N  
**73** Y = N Z = CH



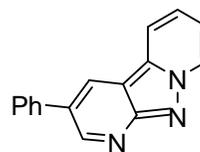
**62**



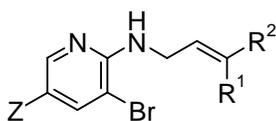
**76**



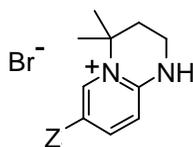
**77a** Z = Cl  
**77b** Z = Ph



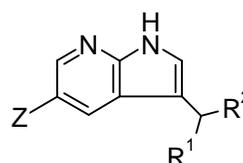
**78**



**79**



**84a** Z = Cl  
**84b** Z = Ph



**85**

---

<i>ÍNDICE</i>	Pág.
<b>1- Introducción y objetivos</b>	1
<b>2- Antecedentes</b>	7
2.1- Estructura, síntesis y reactividad de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	7
2.1.1- Estructura	7
2.1.2- Síntesis de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	10
2.1.2.1- Síntesis indirecta a través de sales de pirilio o a través de sales de Zincke	10
2.1.2.2- Síntesis directa por reacción del yoduro de <i>N</i> -aminopiridinio con haloheterociclos en medio básico	13
2.1.3- Reactividad de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados	14
2.1.3.1- Reactividad frente a electrófilos	14
2.1.3.2- Reducción del enlace N-N	21
2.1.3.3- Reactividad frente a radicales	23
2.1.3.4- Reacción de acoplamiento de Suzuki	26
2.1.3.5- Reacciones con nucleófilos y procesos de arilación	28
2.1.4- Aplicaciones de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio y sus derivados	32
2.1.4.1- Aplicaciones de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	32
2.1.4.2- Síntesis y aplicaciones de 2-aminoazinas	33
2.2- Reacciones de acoplamiento catalizadas por Paladio	45
2.2.1- Introducción	45
2.2.2- Ciclo Catalítico	46
2.2.3- Reacción de Suzuki-Miyaura	54
2.2.4- Reacción de Sonogashira	57
2.2.5- Reacción de Heck	61
2.2.6- Otras reacciones catalizadas por paladio	68
2.2.6.1- Reacciones de aminación	68
2.3- Nuevas tecnologías en síntesis orgánica	72
2.3.1- Reacciones en microondas	74
2.3.1.1- Aspectos teóricos	75
2.3.1.2- Microondas en Síntesis Orgánica	79

---

<b>3- Discusión de resultados</b>	85
3.1- Preparación de <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio	85
3.1.1- Tratamiento en medio básico de las sales de <i>N</i> -heteroarilaminopiridinio	85
3.1.2- Reacción del yoduro de <i>N</i> -aminopiridinio con haloheterociclos en medio básico	87
3.1.3- Reacción de aminación catalizada por paladio	95
3.1.4- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	99
3.2- Halogenación de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	107
3.2.1- Monohalogenación de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	107
3.2.2- Dihalogenación de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	110
3.2.3- Trihalogenación de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	111
3.2.4- Halogenación de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio en ausencia de disolvente	111
3.3- Síntesis de aminopiridinas 3,5-disustituidas	113
3.3.1- Reacciones de Suzuki sobre las <i>N</i> -(5-halopiridin-2-il)aminidas de piridinio	114
3.3.1.1- Reacciones de Suzuki sobre la <i>N</i> -(5-cloropiridin-2-il)aminidas de piridinio	114
3.3.1.2- Reacciones de Suzuki sobre la <i>N</i> -(5-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio	116
3.3.2- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(5-arilpiridin-2-il)aminidas de piridinio	117
3.3.3- Halogenación de las <i>N</i> -(5-arilpiridin-2-il)aminidas de piridinio	121
3.3.4- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(5-aril-3-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio	122
3.3.5- Reacciones de Suzuki sobre las <i>N</i> -(5-aril-3-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio	127
3.3.6- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas	128
3.3.7- Alquilación de las <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas	134
3.3.8- Datos espectroscópicos de RMN de los bromuros de 1-[ <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(3,5-diarilpiridin-2-il)]aminopiridinio	137

---

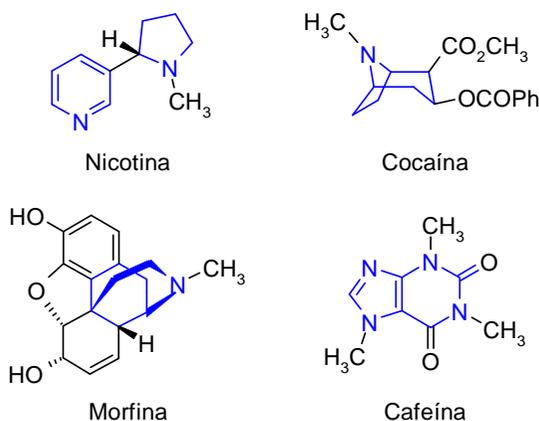
3.3.9- Preparación de aminopiridinas 3,5-disustituidas	143
3.3.10- Datos espectroscópicos de RMN de las 2-( <i>N</i> -bencil amino)piridinas 3,5-disustituidas	144
3.4- Reacciones de Sonogashira sobre <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio	150
3.4.1- Reacciones sobre las <i>N</i> -(5-halopiridin-2-il)aminida de piridinio	150
3.4.2- Reacciones sobre las <i>N</i> -(5-yododiazin-2-il)aminidas de piridinio	166
3.4.3- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -(5-alquil azin-2-il)aminidas de piridinio	168
3.5- Reacciones de ciclación sobre <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	175
3.5.1- Arilación directa de enlaces C-H	175
3.5.2- Reacción de Heck intramolecular	177
3.5.2.1- Alquilación de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio con haluros de alilo	177
3.5.2.2- Datos espectroscópicos de RMN de las sales de <i>N</i> -alilamino y <i>N</i> -naftiridil piridinio	179
3.5.2.3- Intentos de ciclación de las sales de <i>N</i> -alilamino piridinio <b>76</b>	187
3.5.2.4- Reducción de las sales de <i>N</i> -alilaminopiridinio <b>76</b>	188
3.5.2.5- Reducción de las sales de <i>N</i> -naftiridilpiridinio <b>77</b>	190
3.5.2.6- Datos espectroscópicos de RMN de las <i>N</i> -alilaminopirinas y de las sales de tetrahidropiridopirimidinio	192
3.5.2.7- Reacción de Heck intramolecular	199
3.5.2.8- Datos espectroscópicos de RMN de las pirrolo-piridinas <b>85</b>	200
<b>4- Parte experimental</b>	<b>205</b>
4.1- Preparación de <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio	206
4.1.1- Síntesis de la <i>N</i> -(piridin-2-il)aminida de piridinio	206
4.1.2- Preparación de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio por reacción del yoduro de <i>N</i> -aminopiridinio con halo-heterociclos	208

4.2- Halogenación de <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio	232
4.2.1- Monohalogenación de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	232
4.2.2- Dihalogenación de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	246
4.2.3- Trihalogenación de <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	249
4.3- Síntesis de aminopiridinas 3,5-disustituidas	251
4.3.1- Reacción de Suzuki sobre la <i>N</i> -(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio	251
4.3.2- Halogenación de las <i>N</i> -(5-arilpiridin-2-il)aminidas de piridinio	256
4.3.3- Reacción de Suzuki sobre las <i>N</i> -(5-aril-3-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio	264
4.3.4- Alquilación de las <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas	272
4.3.5- Preparación de aminopiridinas 3,5-disustituidas	280
4.4- Reacciones de Sonogashira sobre <i>N</i> -(heteroaril)aminidas de piridinio	287
4.4.1- Reacciones sobre <i>N</i> -(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio	287
4.4.2- Reacciones sobre <i>N</i> -(5-yododiazin-2-il)aminidas de piridinio	305
4.5- Reacciones de Sonogashira sobre 2-piridilaminas	318
4.6- Reacciones de ciclación	320
4.6.1- Alquilación de <i>N</i> -(piridin-2-il)aminidas de piridinio con haluros de alilo o bencilo	320
4.6.2- Reducción de las sales de <i>N</i> -alil(o bencil)aminopiridinio y naftiridilpiridinio	337
4.6.3- Ciclación intramolecular	349
4.6.3.1- Ciclaciones de <i>N</i> -alilaminopiridinas	349
4.6.3.2- Intento de ciclación de sales de <i>N</i> -alilaminopiridinio	355
<b>5- Conclusiones</b>	<b>357</b>
<b>6- Bibliografía</b>	<b>359</b>

## 2.1- INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Desde las más antiguas civilizaciones el hombre ha venido utilizando sustancias de origen animal, mineral y vegetal para elaborar medicamentos a partir de principios activos presentes en la naturaleza. Sin embargo, actualmente la mayoría de los medicamentos se preparan en los laboratorios utilizando procedimientos sintéticos sin necesidad de tener que aislarlos de fuentes naturales. Un grupo importante de productos naturales son los llamados alcaloides, muchos de los cuales pertenecen a la familia de los heterociclos nitrogenados.

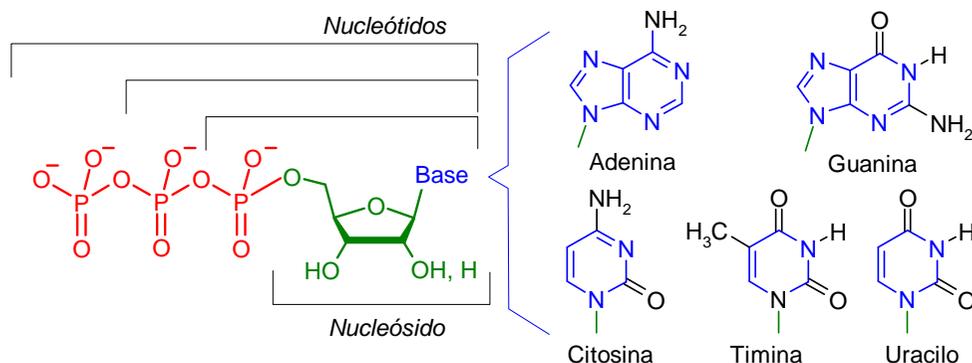
Los alcaloides poseen acción fisiológica intensa en animales y presentan efectos psicoactivos a bajas dosis, por lo que son muy utilizados en medicina para tratar problemas de la mente y calmar el dolor. Su actividad biológica es muy diversa, la más estudiada es la acción euforizante que presentan algunos como la cocaína (figura 1.1), que actúa impidiendo la recaptación de dopamina de la terminal sináptica. También existen alcaloides con efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central como la morfina, la cafeína y la nicotina (figura 1.1).



**Figura 1.1**

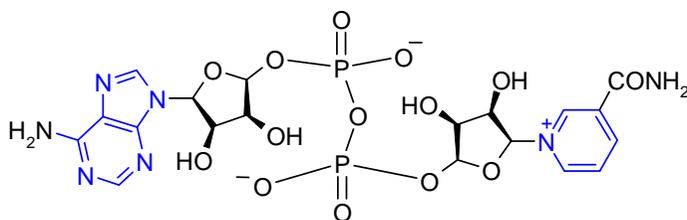
Los compuestos heterocíclicos son moléculas orgánicas cíclicas en las que hay al menos un átomo distinto de carbono formando parte del anillo que puede ser saturado o poseer distintos grados de insaturación. Los ciclos pueden ser de diferente tamaño aunque los más comunes tienen entre 3 y 6 átomos y pueden contener uno o más heteroátomos, iguales o diferentes, siendo los más abundantes oxígeno, nitrógeno y azufre. Los compuestos heterocíclicos tienen una enorme importancia, tanto en la

industria química y farmacéutica, como en la bioquímica; por ejemplo, las bases nitrogenadas que forman parte de los nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos (ADN y ARN) son heterociclos (figura 1.2).



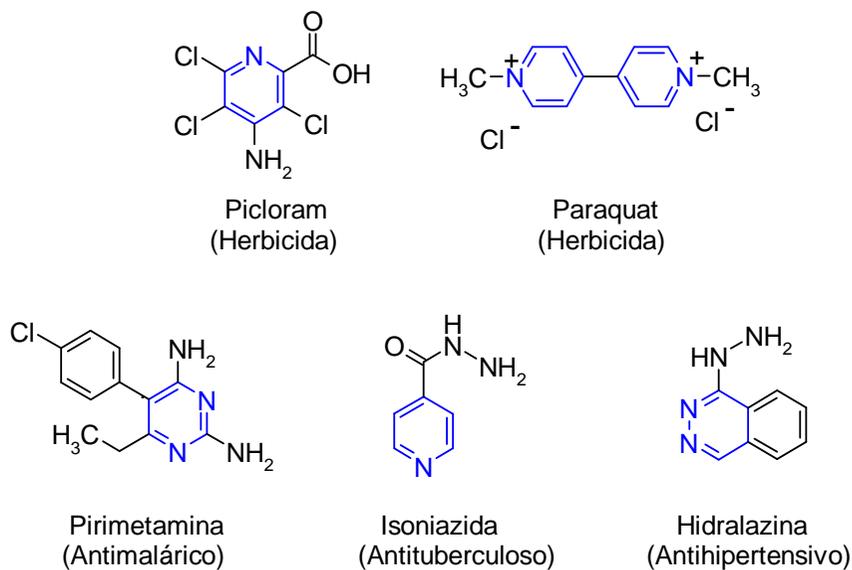
**Figura 1.2**

Otro ejemplo de la importancia que tienen los heterociclos en los procesos biológicos es el par redox  $\text{NADH/NAD}^+$  (Nicotina–Adenina Dinucleótido, figura 1.3), una coenzima encontrada en células vivas cuya función principal es el intercambio de electrones e hidrogeniones en la producción de energía de todas las células. Está formado por dos nucleótidos, uno con adenina y el otro con nicotinamida como base, unidos a través de grupos fosfatos.



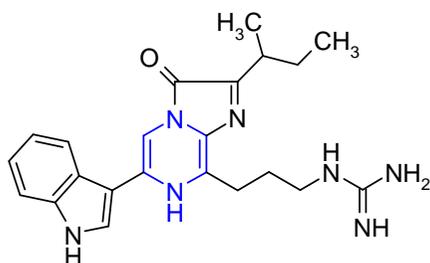
**Figura 1.3**

Los heterociclos nitrogenados también se encuentran formando parte de herbicidas, fungicidas y fármacos. En la figura 1.4 se representan a modo de ejemplo, las estructuras del Paraquat y Picloram que poseen propiedades antimicrobiales y algunos fármacos relevantes como son la Primetamina, la Isoniazina y la Hidralazina.



**Figura 1.4**

Aparte de encontrar heterociclos azínicos en las moléculas comentadas previamente, también es posible encontrar estos anillos aromáticos como parte de otras biomoléculas, como ejemplo la *cypridina luciferin* (figura 1.5), compuesto luminiscente que se obtiene de un crustáceo microscópico.



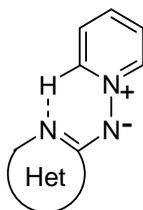
**Figura 1.5**

Sobre la base de esta estructura y de otras análogas sintetizadas en el laboratorio se han podido preparar una familia de compuestos luminiscentes (GFP-green fluorescent protein) con distintos colores. Este estudio fue galardonado con el Premio Nobel de Química de 2008.

La importancia que presentan los heterociclos azínicos tanto en química biológica como en otros campos de la química, ha originado un

elevado interés por su síntesis y aislamiento, reactividad, funcionalización y elucidación estructural.

En la presente memoria se recoge la aplicabilidad de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio (figura 1.6) como materiales de partida en la preparación de compuestos aminoheteroarómicos de mayor complejidad.



**Figura 1.6**

Las *N*-heteroarilaminidas de piridinio son estructuras peculiares en las que se encuentran unidos dos anillos heterocíclicos con características electrónicas opuestas. Uno de ellos es un piridinio altamente  $\pi$ -deficiente, mientras que el otro fragmento es un resto heteroarílico activado electrónicamente por la presencia de un N exocíclico implicado en la conjugación de ambos anillos aromáticos. Esta distribución electrónica determina en gran medida, la reactividad y el comportamiento de estas aminidas frente a reactivos de diferente naturaleza.

Una de las estrategias más eficaces para la formación de enlaces C–C son las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición. En las dos últimas décadas estos procesos, especialmente los que emplean paladio, cobre, hierro y níquel, han alcanzado un impresionante desarrollo, lo que ha supuesto uno de los mayores avances en este campo, permitiendo la formación eficaz de determinados tipos de enlaces C–C que no eran factibles mediante reacciones clásicas de la química orgánica. En este trabajo, se ha estudiado la aplicación de alguno de estos procesos a las *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

Para realizar esta Tesis Doctoral, acerca de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio, nos propusimos alcanzar los siguientes objetivos:

- Desarrollar vías de síntesis adecuadas para la preparación de nuevas aminidas de piridinio, no accesibles por los métodos habituales, y mejorar las ya existentes para hacerlas más rentables.

- Acceder a *N*-piridin-2-ilaminadas de piridinio con dos sustituyentes, aromáticos o heteroaromáticos, en el anillo de piridina mediante reacciones de halogenación selectivas y de acoplamiento cruzado de Suzuki
- Obtener 2-piridilaminas *N*-alquiladas y 3,5-disustituidas mediante una alquilación regioselectiva, en el N exocíclico, de las aminas correspondientes y una posterior reducción del enlace N-N
- Estudiar las reacciones de acoplamiento de Sonogashira catalizadas por paladio sobre las *N*-heteroarilaminadas de piridinio halogenadas
- Explorar la posibilidad de acceder a compuestos policíclicos a partir de *N*-heteroarilaminadas de piridinio, o de sus correspondientes aminas, mediante procesos de ciclación intramolecular

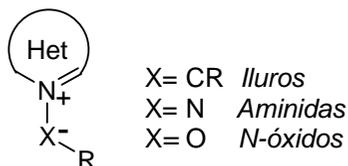


## 2.1.- ESTRUCTURA, SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE N-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

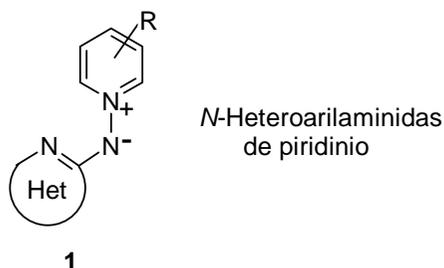
### 2.1.1.-ESTRUCTURA

Se suele definir a los *iluros* como compuestos en los que un átomo de los grupos 15 o 16 del sistema periódico cargado positivamente, se encuentra unido a un átomo de C con un par de electrones sin compartir.<sup>1</sup> Otros autores defienden una clasificación más extensa en la que cualquier tipo de moléculas que presenten separación de cargas en átomos adyacentes se consideran *iluros*.<sup>2</sup>

En 1984 Ollis y *col.*<sup>3</sup> realizaron una clasificación exhaustiva de las heterobetaínas mesoméricas heterocíclicas. En ese trabajo, tanto los *N*-*iluros* de azinio, que presentan un grupo CR unido al N cuaternario, como las *N*-aminidas en las que se une al N cuaternario otro nitrógeno y los *N*-óxidos (X = O) se clasifican como "*N*-*iluros* heterocíclicos isoconjugados con aniones de hidrocarburos alternantes impares".



En esta memoria se recoge el trabajo realizado sobre las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **1** (figura 2.1). Estos compuestos poseen dos anillos heterocíclicos con características electrónicas opuestas unidos por un enlace N–N.



**Figura 2.1**

Se han encontrado evidencias experimentales de que las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio **2** pueden adoptar, cuando se encuentran disueltas en disolventes no próticos, como consecuencia de la estabilización inducida por un puente de hidrógeno intramolecular entre el N exocíclico y los protones más ácidos del anillo de piridinio, una conformación preferida plana<sup>4-6</sup> tal y como se refleja en la figura 2.2.

La suposición de este puente de hidrógeno intramolecular se hizo en base a los resultados experimentales encontrados al analizar los espectros de resonancia magnética protónica de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piri-dinio **2a** en distintos disolventes.

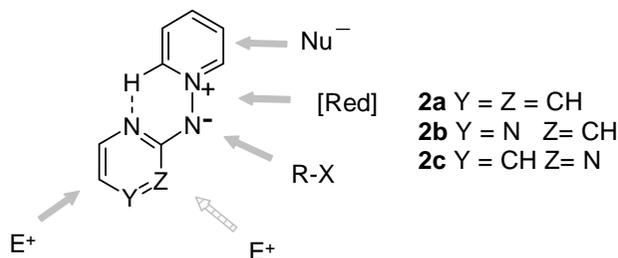
El primero de los hechos observados es la acidez que presentan los protones en posición  $\alpha$ - al N cuaternizado ( $H2(6)$ ), que sufren procesos de intercambio con disolventes deuterados próticos.<sup>7</sup> Otro dato que avala esta teoría es el valor de desplazamiento químico  $\delta$  de dichos protones en  $\alpha$  al N cuaternizado, encontrándose más desapantallados cuando se registran los espectros en disolventes no próticos como  $(CD_3)_2SO$  ( $\delta \sim 9.0$  ppm) o  $CDCl_3$  ( $\delta \sim 9.1$  ppm) que cuando se registran en MeOD ( $\delta \sim 8.7$  ppm).<sup>7</sup>

Un estudio de difracción de Rayos X llevado a cabo sobre la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a**, muestra que el ángulo diedro que forman los planos en que se encuentran los dos anillos de la molécula es de  $65,7^\circ$ ;<sup>7</sup> este dato parece indicar que las preferencias conformacionales en estado sólido son diferentes a las que cabría esperar de los datos experimentales.<sup>7</sup> En este estudio también se ha encontrado una interacción intermolecular cabeza-cola en la celdilla unidad.

Los estudios teóricos llevados a cabo sobre la aminida **2a**<sup>7</sup> y otros compuestos análogos<sup>8</sup> indican, en concordancia con los datos experimentales, que el mínimo de energía se encuentra para la conformación plana representada en la figura 2.2 donde el par de electrones del nitrógeno se encuentra implicado en un enlace de hidrógeno intramolecular. La barrera rotacional alrededor del enlace N–N es muy baja;  $27 \text{ kJmol}^{-1}$  para **2a** en los cálculos AM1<sup>7</sup> y entre  $33$  y  $34 \text{ kJmol}^{-1}$  en los últimos resultados teóricos.<sup>8</sup>

La diferencia encontrada entre los datos de Rayos X y los que resultan de los estudios teóricos se puede justificar por el incremento que tiene lugar en el momento dipolar al aumentar el ángulo diedro, que es de unos 2 D, al pasar de  $0^\circ$  (mínimo calculado de energía) a  $65,7^\circ$  (encontrado en estado cristalino). Este aumento del momento dipolar origina una interacción dipolo-dipolo muy favorable entre moléculas adyacentes en el

crystal and the gain in energy of intermolecular association can compensate the loss of intramolecular stabilization that would exist in a planar conformation.



**Figura 2.2**

The reactivity of the *N*-heteroarylaminidinium ylides of pyridinium **2** is determined by the peculiar structure of these compounds and can be schematized in Figure 2.2.

Reaction with electrophiles takes place on the electronically more activated fragments: the exocyclic nitrogen, due to its high charge density, can react with alkyl halides, and the positions of the heteroaromatic ring where the negative charge of the imine nitrogen can be delocalized. The blocking exerted by the intramolecular hydrogen bond prevents alkylation at the nitrogen of the azine ring.

Nucleophilic reagents will react at the positions with lower electronic availability of the system, which correspond to the 2- and 6-positions of the pyridinium ring.

### 2.1.2.-SÍNTESIS DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

Existen varios métodos para preparar *N*-aminidas de azinio sustituidas o no sustituidas en el nitrógeno imínico. Algunos de estos procedimientos descritos transcurren a través de la obtención previa de las sales correspondientes las cuales, por un tratamiento en medio básico, conducen posteriormente a las aminidas de azinio ("*síntesis indirecta*"). Sin embargo, otros procedimientos dan lugar directamente, en un solo paso de reacción, a la aminida en cuestión ("*síntesis directa*"). Cabe destacar los siguientes procesos que poseen un amplio rango de aplicabilidad:

#### 1. Síntesis indirecta

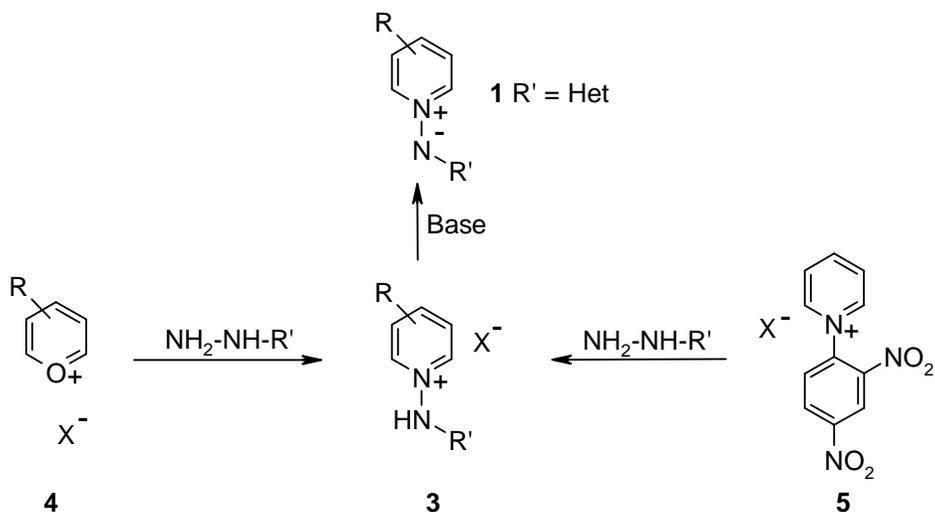
- a) A través de sales de pirilio
- b) A través de sales de Zincke

#### 2. Síntesis directa

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

#### 2.1.2.1.- SÍNTESIS INDIRECTA

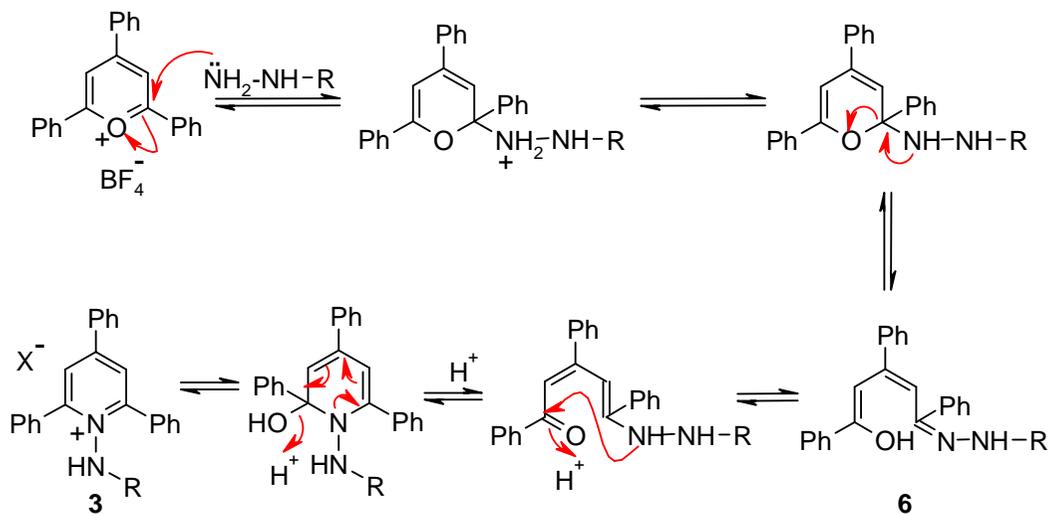
Las sales de *N*-iminoazinio **3** son accesibles a partir de sales de pirilio **4** o bien de sales de Zincke **5**. Ambos procesos transcurren a través de lo que se denomina abreviadamente un mecanismo ANRORC<sup>9</sup> (acrónimo en inglés de **A**ddition of **N**ucleophile, **R**ing **O**pening, **R**ing **C**losure). Las sales así generadas conducen al iluro buscado **1** mediante un tratamiento básico (esquema 2.1).



Esquema 2.1

### a) Obtención a través de las sales de pirilio

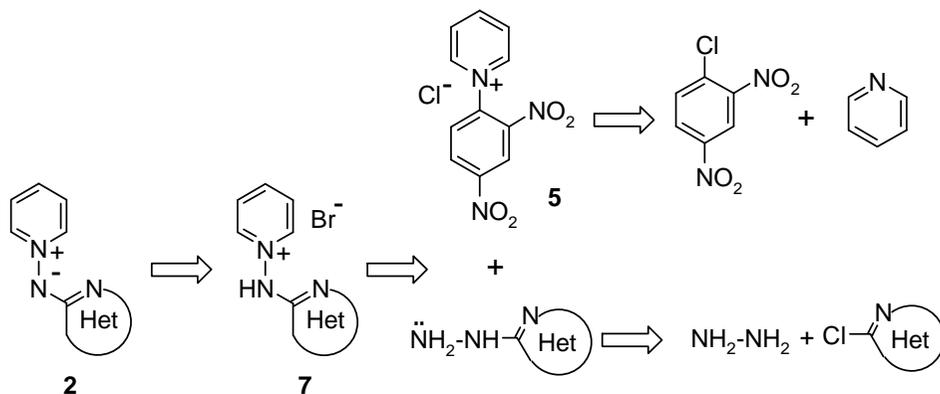
Katritzky y col.<sup>10,11</sup> describen este proceso con sales de 2,4,6-trifenilpirilio **4**. La reacción transcurre mediante un ataque nucleófilo al carbono en  $\alpha$ - del pirilio por la hidrazina sustituida, seguido de una desprotonación y de la apertura del anillo. De este modo se obtiene un intermedio **6** que, a través de una catálisis ácida, cicla lentamente recuperando la aromaticidad, para conducir a la sal de piridinio correspondiente<sup>12</sup> (esquema 2.2).



Esquema 2.2

### b) Obtención a través de las sales de Zincke

El método clásico de obtención de *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** descrito por Beyer<sup>13</sup> parte del 1-cloro-2,4-dinitrobenceno y de la piridina que originan el cloruro de 2,4-dinitrofenilpiridinio **5** (denominado también sal de Zincke)<sup>14</sup>. Su reacción con una hidrazina heterocíclica permite preparar la correspondiente sal de piridinio **7**. Las heteroarilhidrazinas no comerciales se preparan por reacción del 2-cloro-heteroaril derivado correspondiente (esquema 2.3).

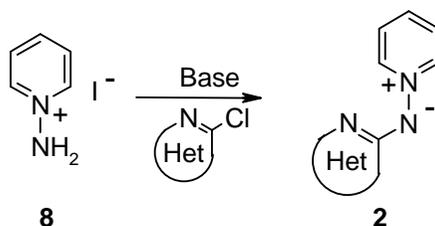


Esquema 2.3

### 2.1.2.2.- SÍNTESIS DIRECTA

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

Tomando como base los estudios efectuados por Banks<sup>15</sup> sobre la preparación de *N*-heteroarilaminidas de azinio utilizando 4-fluoropiridinas, en nuestro grupo de investigación se han sintetizado *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** por tratamiento en medio básico del yoduro de *N*-aminopiridinio **8** con diversas cloroazinas comerciales<sup>16</sup> (esquema 2.4).



Esquema 2.4

Este procedimiento no resulta útil para la preparación de aminidas de piridinio cuando se utilizan haluros de heteroarilo menos activados frente a la sustitución nucleófila que la 2-cloropiridina.

### 2.1.3.-REACTIVIDAD DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO Y SUS DERIVADOS

Las características electrónicas y estructurales de estos compuestos hacen que posean una variada reactividad que se recoge a continuación agrupada en función de la naturaleza de los reactivos.

#### 2.1.3.1.- Reactividad frente a electrófilos

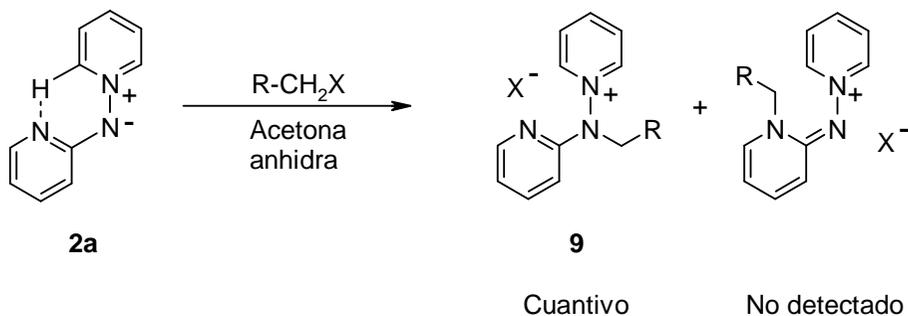
Los reactivos electrófilos pueden reaccionar con las *N*-azinilaminidas de piridinio **2** incorporándose al nitrógeno exocíclico o a las posiciones con mayor densidad de carga del del anillo de azina.

##### a) Reacciones en el N exocíclico

El N exocíclico es altamente nucleófilo en las aminidas de piridinio al tener dos pares de electrones sin compartir, lo que permite a estos compuestos participar en procesos de sustitución nucleófila.

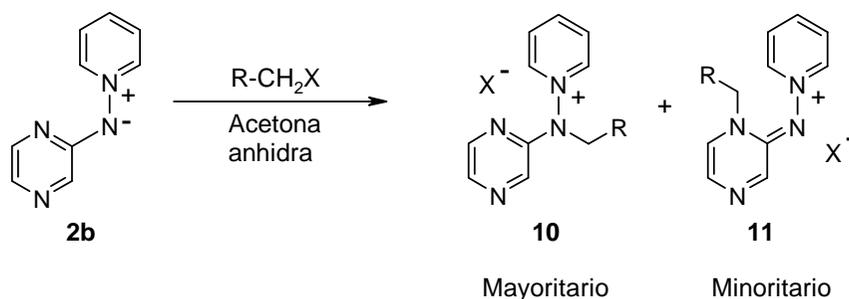
En este punto juega un papel muy importante la existencia del puente de hidrógeno<sup>5</sup> intramolecular entre los H en  $\alpha$ - al N cuaternizado del anillo de piridinio y el N heterocíclico<sup>7</sup> (figura 2.2) cuando se emplean disolventes no próticos. En estas condiciones la conjugación de ambos efectos hace que el punto más reactivo frente a haluros de alquilo de la molécula sea el N exocíclico. La regioselectividad del proceso depende en parte del heterociclo estabilizador del iluro.

La reacción de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** con haluros de alquilo es regioselectiva sobre el N exocíclico (esquema 2.5) cuando se emplean disolventes no próticos, como la acetona, que favorecen el bloqueo del N piridínico (figura 2.2).



Esquema 2.5

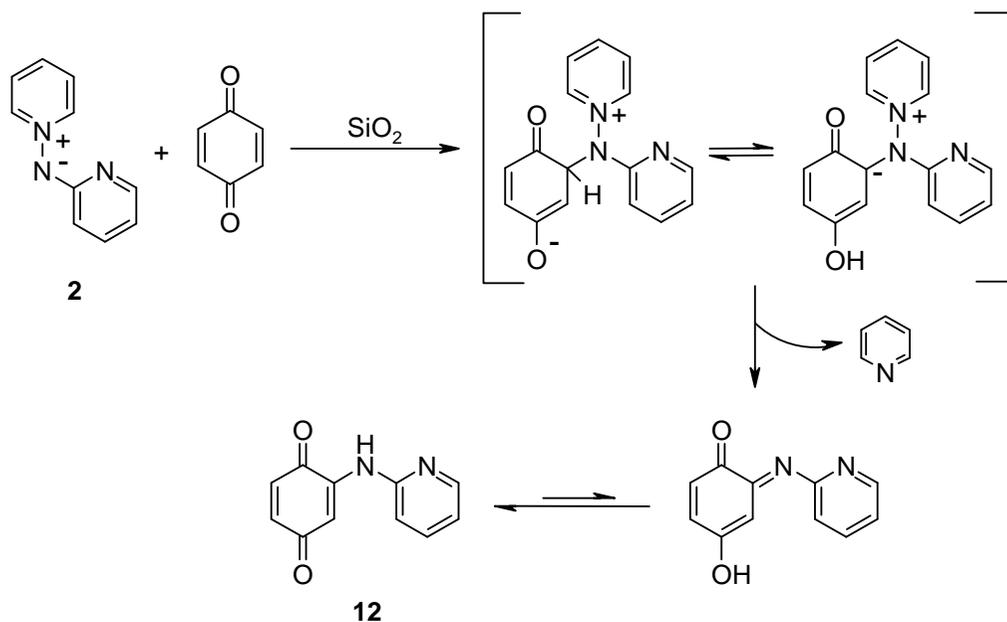
Cuando se consideran otros sustratos, como la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2b**, la reacción de alquilación es regioselectiva y tiene lugar mayoritariamente sobre el N exocíclico. Sin embargo en este caso, junto con las sales **10**, se forman también pequeñas cantidades de los productos **11** resultantes de la alquilación en el N del anillo de azina (esquema 2.6). Un comportamiento análogo se observa en la *N*-(pirimidin-2-il)aminida de piridinio **2c**.<sup>17</sup> La menor regioselectividad en la alquilación de aminidas estabilizadas por un anillo de diazina, se atribuye a una menor eficacia del enlace de hidrógeno intramolecular como consecuencia de la mayor deficiencia electrónica de las diazinas en comparación con la piridina.<sup>17</sup>



Esquema 2.6

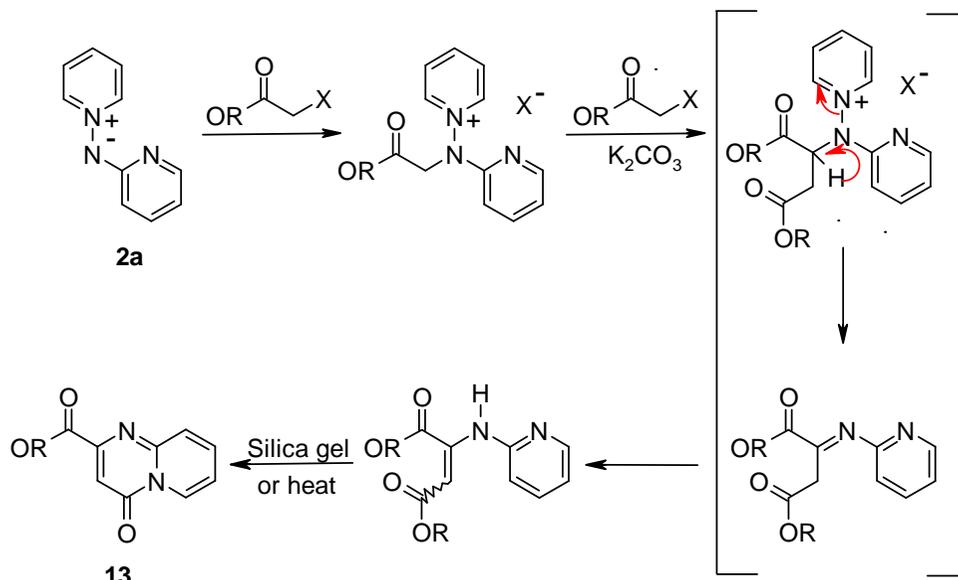
Con la experiencia acumulada por el grupo sobre la alquilación de aminidas de piridinio, se han conseguido sintetizar con éxito di- y trisales por alquilación regioselectiva de aminidas de piridinio con derivados polihalogenados alquílicos o bencílicos en condiciones suaves.<sup>18,19</sup>

La reacción entre *N*-iminas heteroaromáticas y compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados suele conducir a productos de cicloadición,<sup>20</sup> sin embargo, cuando se ensayó la reactividad de las heteroarilaminidas de piridinio frente a dipolarófilos típicos no se obtuvieron los resultados esperados, debido probablemente a la gran estabilidad del dipolo.<sup>7</sup> La reacción frente a quinonas de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a**, usando gel de sílice como catalizador ácido, proporciona en un solo paso, las 2-piridilaminoquinonas<sup>7,21</sup> **12** mediante un proceso tipo Michael<sup>22</sup> de adición al N-exocíclico y eliminación de piridina (esquema 2.7).



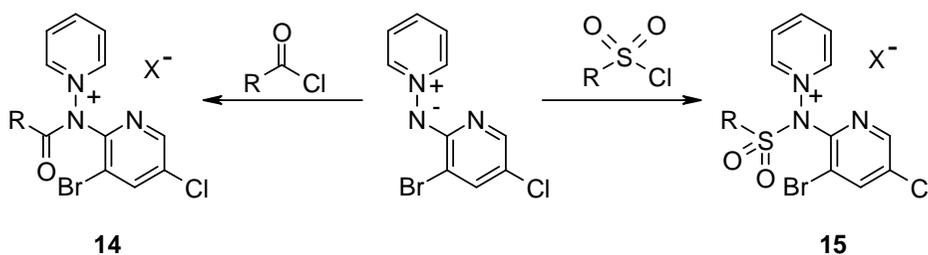
Esquema 2.7

Procesos similares de adición-eliminación tienen lugar en la reacción de aminidas con compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos, tales como  $\alpha$ -halocetonas o  $\alpha$ -haloésteres en medio básico. El intermedio procedente de la alquilación no se detecta, sino que evoluciona en las condiciones de reacción o purificación a derivados heterocíclicos fusionados con N en posición cabeza de puente<sup>23</sup> (esquema 2.8).



Esquema 2.8

Al igual que la reacción de heteroarilaminidas de piridinio con haluros de alquilo conduce a productos de alquilación con una alta selectividad, la reacción con haluros de acilo transcurre también regioselectivamente sobre el N exocíclico. Así, diversas sales con estructuras **14** y **15** se han obtenido a partir de las correspondientes aminidas con cloruros de ácido o sulfonilo<sup>24,25</sup> (esquema 2.9).

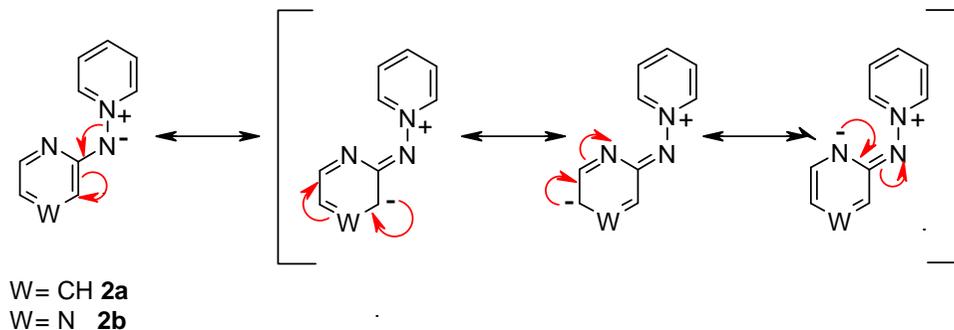


Esquema 2.9

### b) Reacciones en el anillo heterocíclico

La reacción de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** frente a electrófilos no carbonados conduce a productos de sustitución electrófila como consecuencia de la densidad de carga transmitida por el nitrógeno exocíclico al anillo de heterocíclico.

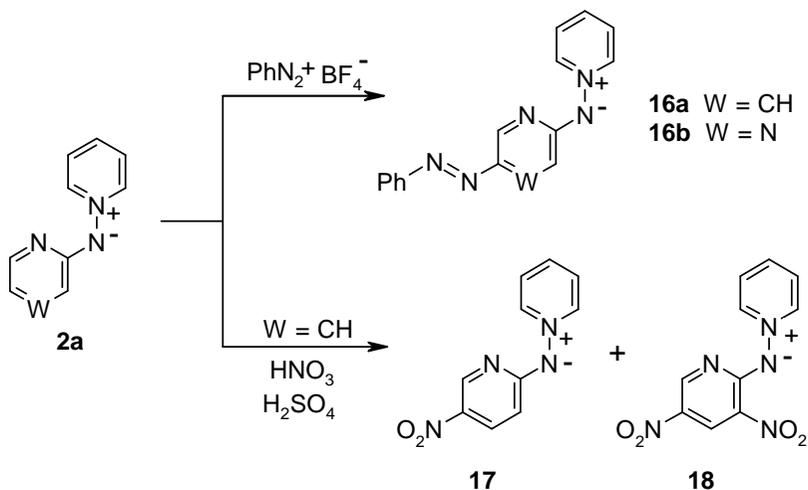
A pesar de que la activación frente a electrófilos del anillo azínico o diazínico es global, las posiciones más reactivas son la *orto*- y *para*-, el encontrarse conjugadas con el N exocíclico (figura 2.3). Experimentalmente se encuentra que, en la mayor parte de los casos estudiados, la incorporación del electrófilo se produce mayoritariamente en la posición 5'. Se puede lograr introducir un segundo electrófilo en la posición 3'- de forma simultánea o en un paso sucesivo.



**Figura 2.3**

Esta peculiar reactividad inducida por el sistema betaínico, ha sido el motivo de un estudio de la reacción de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** frente a compuestos electrófilos de diferente naturaleza. En todos los casos se obtuvieron productos resultantes de un proceso de sustitución electrófila aromática.

Por reacción con un electrófilo débil, como es el catión bencenodiazonio, se obtienen regioselectivamente los diazocompuestos **16**.<sup>7,26</sup> Con electrófilos fuertes como el ión nitronio ( $\text{NO}_2^+$ ), probablemente debido a la elevada reactividad de la mezcla nitrante  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ , la reacción no es tan selectiva, conduciendo a partir de la aminida **2a** a una mezcla de productos mono- y dinitrados **17** y **18**<sup>7</sup> (esquema 2.10).



Esquema 2.10

Dada la versatilidad que proporcionan los derivados halogenados en síntesis orgánica, se ha estudiado detalladamente la reacción de halogenación de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

La aminida **2a** reacciona con halógenos ( $\text{Br}_2$  y  $\text{I}_2$ ) originando en todos los casos mezclas de productos de mono- y dihalogenación, con predominio del producto de halogenación en 5'.<sup>7</sup>

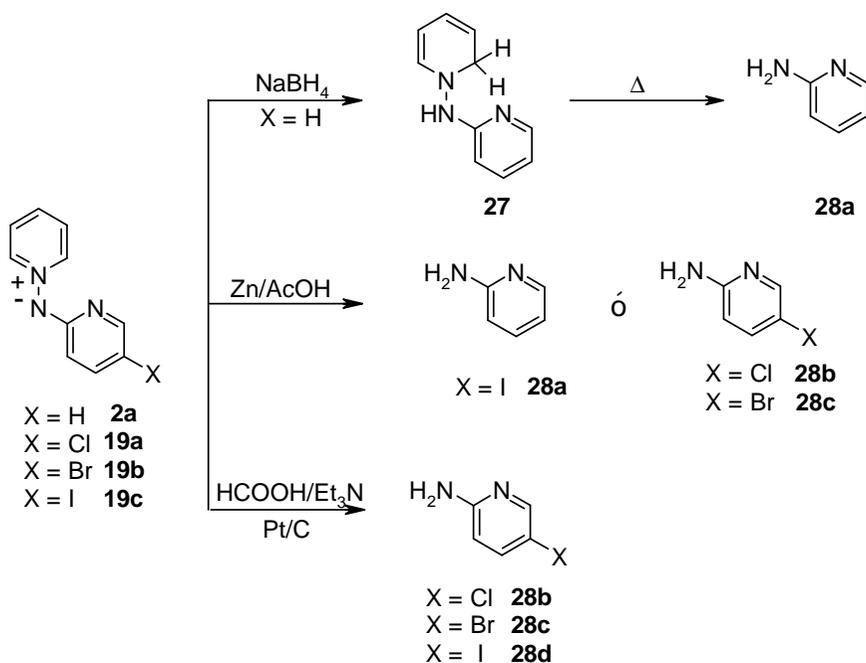
El empleo de *N*-halosuccinimidas (NXS) da lugar a reacciones más controlables, lo que conduce a una mayor selectividad, sobre todo si se realizan a baja temperatura. Así se pudieron preparar de forma selectiva las aminidas de piridina y pirazina 5'-monohalogenadas, **19** y **20**,<sup>27</sup> que a su vez pueden ser halogenadas de nuevo por el mismo procedimiento dando lugar a las correspondientes aminidas de piridinio con dos halógenos diferentes **22** y **23**.<sup>28</sup> También ha sido posible la incorporación de dos átomos de halógeno en un solo paso de reacción empleando un exceso de NXS, obteniéndose así las aminidas dihalogenadas **24** y **25**<sup>27</sup> (esquema 2.11).



### 2.1.3.2.- Reducción del enlace N–N

Uno de los primeros procesos de reducción encontrados que involucran sistemas betaínicos se realizó electroquímicamente a diferentes pH.<sup>30</sup> De esta manera fue posible reducir a piridina tanto el yoduro de *N*-aminopiridinio como la *N*-nitroaminida de piridinio en un proceso que requiere dos electrones. También se han empleado métodos de hidrogenación catalítica H<sub>2</sub>(g)/Pt<sup>31</sup> e hidruros metálicos en presencia de AIBN,<sup>32</sup> dando lugar a los productos correspondientes de la rotura del enlace N–N.

En nuestro grupo de investigación se han ensayado diferentes agentes reductores para lograr la rotura del enlace N–N en aminidas de piridinio estabilizadas por grupos heteroarilo (esquema 2.13). La elección del método viene determinada por las características del producto de partida así como por el producto final buscado.



Esquema 2.13

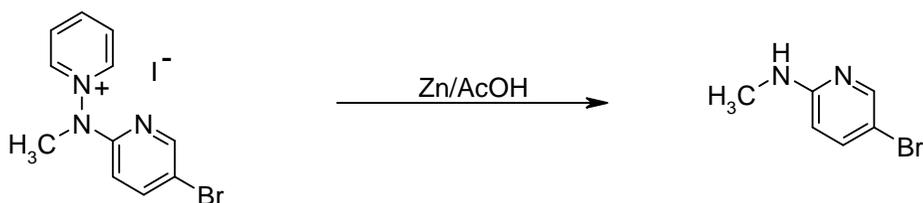
La utilización del NaBH<sub>4</sub> frente a la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** conduce a la correspondiente dihidropiridina **27** debido a la reducción parcial del anillo de piridinio.<sup>33</sup> Este resultado es concordante

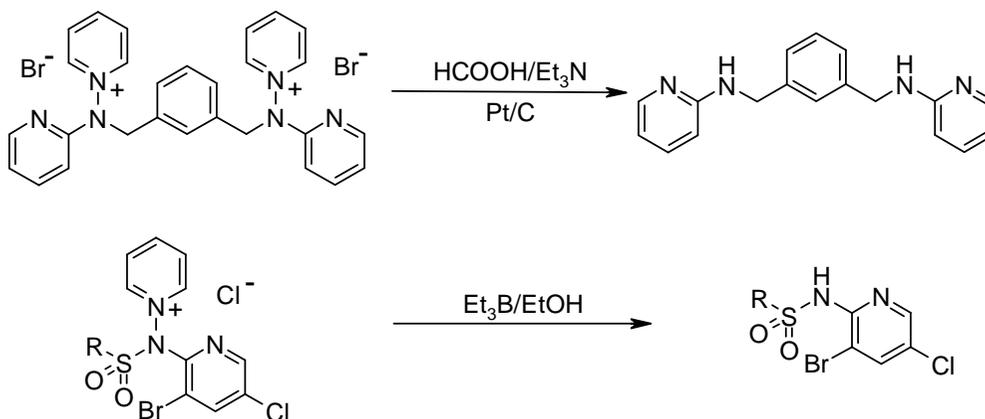
con los obtenidos por Knaus<sup>34</sup> utilizando este agente reductor sobre iluros de *N*-iminopiridinio de diversa naturaleza. El uso de otros sistemas reductores como son, el sistema metal/ácido (Zn/AcOH) o el sistema generador de hidrógeno HCOOH/Et<sub>3</sub>N catalizado por Pt soportado sobre C, sí permite obtener las aminoazinas correspondientes<sup>17</sup> (esquema 2.13).

El principal inconveniente de emplear el sistema Zn/AcOH, en comparación con el sistema HCOOH/Et<sub>3</sub>N, es la hidrogenolisis que experimentan los enlaces C–halógeno tanto en las aminidas que contienen yodo en posiciones 3- y/o 5- del anillo de piridina como en aquellas en las que el bromo ocupa la posición 3-<sup>17</sup> (esquema 2.13). Sin embargo, el sistema HCOOH/Et<sub>3</sub>N mantiene intactos los halógenos dando lugar a las aminas correspondientes **28b-d** con buenos rendimientos.<sup>35</sup>

Los mismos sistemas reductores se pueden emplear frente a las sales de piridinio resultantes de la alquilación de las aminidas. En estos casos el proceso transcurre más fácilmente y con mejores rendimientos, lo que se puede atribuir, al menos en parte, a la mayor deficiencia electrónica que presenta el anillo de piridinio en las sales en comparación con las correspondientes aminidas.

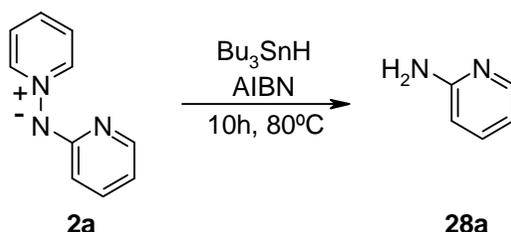
En trabajos más recientes también se ha demostrado que algunos sistemas generadores de radicales, como Et<sub>3</sub>B/alcohol,<sup>25,36</sup> permiten la reducción de sales de aminopiridinio en presencia de sustituyentes especialmente sensibles a la reducción, como son los grupos aminocarbonilo, aminosulfonilo o nitro,<sup>24</sup> posibilitando la síntesis de las correspondientes aminopiridinas (esquema 2.14).





Esquema 2.14

También se han conseguido reducir algunas heteroarilaminidas de piridinio, mediante mecanismos de reacción radicalicos utilizando Bu<sub>3</sub>SnH y AIBN<sup>32</sup> (esquema 2.15).



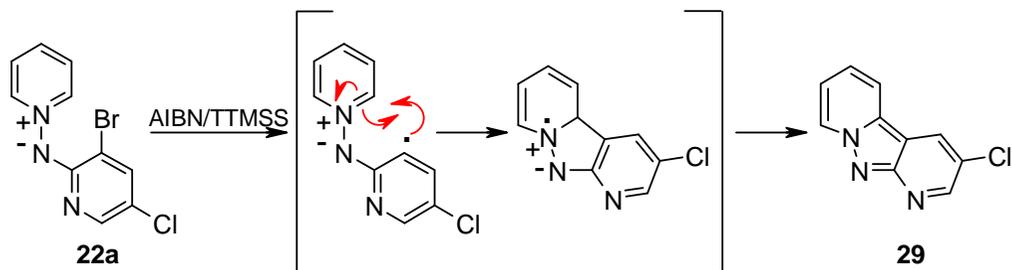
Esquema 2.15

### 2.1.3.3.- Reactividad frente a radicales

Debido a la gran expansión de las reacciones que transcurren a través de radicales libres, dentro del grupo se inició una línea de investigación sobre reacciones de arilación intramolecular por vía radicalica de *N*-haloheteroarilaminidas de piridinio. Bajo condiciones térmicas y usando un promotor radicalario como es la mezcla AIBN/TTMSS se generan radicales estabilizados tipo heteroareno a partir de la correspondiente bromoazirilaminida de piridinio.

Las reacciones posteriores de estos radicales orgánicos, han permitido preparar compuestos resultantes de ciclaciones intramoleculares.

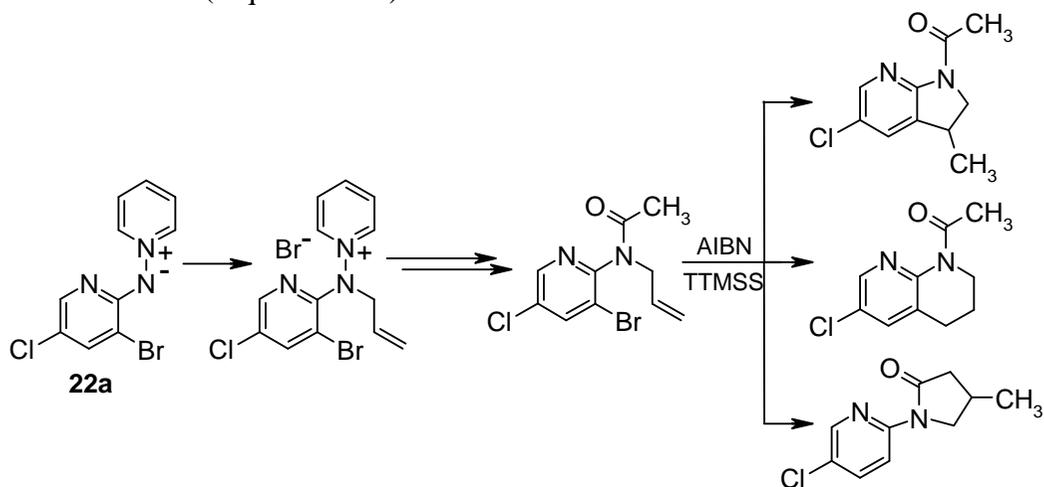
A partir de la aminida **22a** se ha podido acceder al compuesto tricíclico **29**,<sup>28</sup> y el proceso se ha expandido a otras aminidas bromadas originando piridopirrolpiridinas con una excepcional fluorescencia<sup>37</sup> (esquema 2.16).



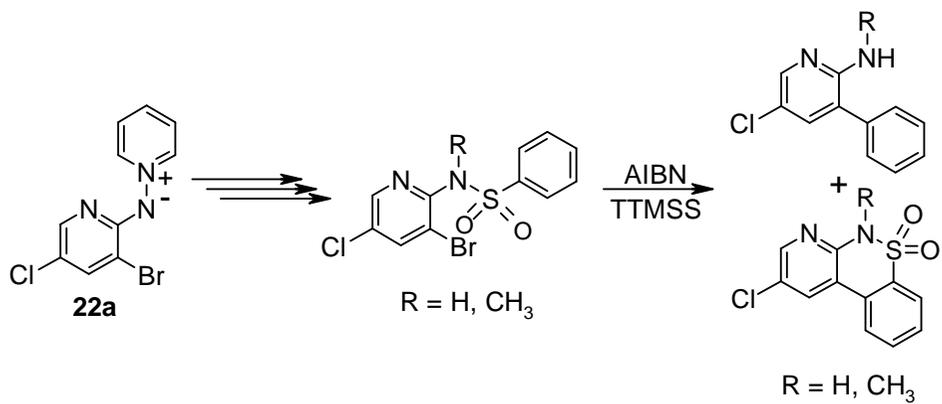
Esquema 2.16

Varios mecanismos pueden explicar ésta transformación. El que sugieren los autores del trabajo supone una ciclación *5-exo/endo-trig* como se muestra en el esquema 2.16. Estos resultados representan el primer ejemplo de una adición radicalica a un fragmento  $\pi$ -deficiente de piridinio unido a otro fragmento  $\pi$ -excedente de 2-aziniliminopiridina.<sup>28</sup>

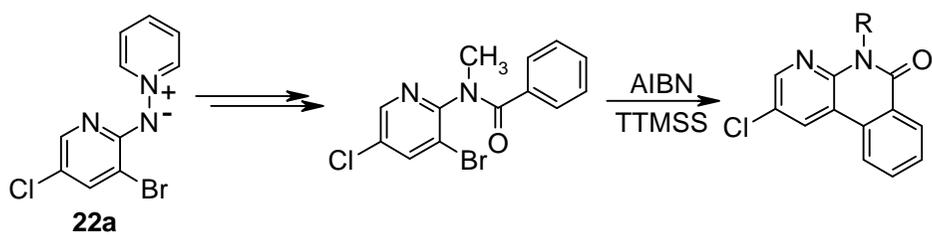
Se han realizado también otras ciclaciones intramoleculares partiendo de derivados de la aminida de piridinio **22a**, obteniendo las amidas cíclicas del esquema 2.17,<sup>25</sup> los productos de acoplamiento y de ciclación reflejados en el esquema 2.18<sup>24</sup> o algunos derivados de naftiridinas<sup>36</sup> (esquema 2.19).



Esquema 2.17



Esquema 2.18



Esquema 2.19

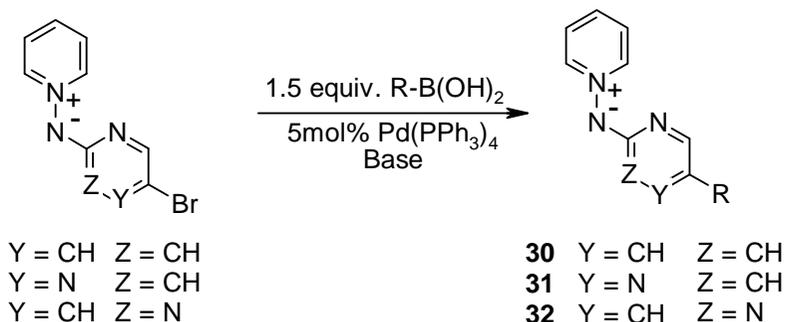
### 2.1.3.4.- Reacción de acoplamiento de Suzuki<sup>38</sup>

Los primeros trabajos sobre la reacción de acoplamiento de Suzuki fueron desarrollados por Suzuki y Miyaura en 1979.<sup>39,40</sup> La reacción consiste en la preparación de biarilos a partir de haluros de arilo y un ácido borónico con catálisis de Pd.

Algunas aplicaciones de esta reacción se pueden encontrar en síntesis de: dendrímeros,<sup>41</sup> fármacos antimaláricos,<sup>42,43</sup> o los desarrollados por Merk (Cozaar<sup>®</sup> y derivados de carbapenem<sup>44</sup>) y productos naturales,<sup>45</sup> entre otros.

En el caso particular de la química de heterociclos,<sup>38,46</sup> el número de referencias sobre reacciones de acoplamiento mediadas por Pd<sup>47,48</sup> ha crecido exponencialmente durante los últimos años.<sup>49</sup> Sin embargo, estos procesos de acoplamiento han sido menos estudiados en sistemas heterocíclicos cargados positivamente.<sup>50-54</sup>

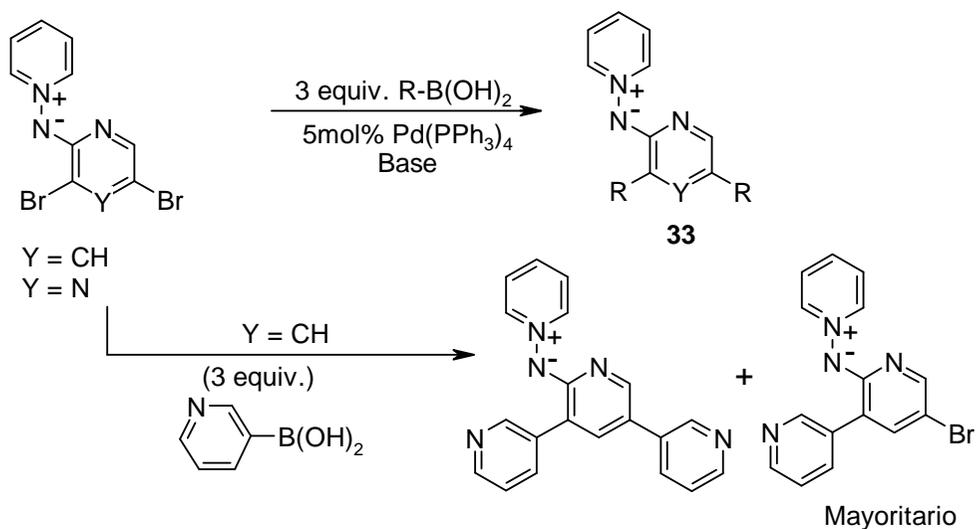
En sistemas con separación de cargas, como las *N*-hetero-amilaminadas de piridinio, se ha conseguido llevar a cabo reacciones de acoplamiento entre aminidas bromadas y diferentes ácidos borónicos, que han dando lugar a las *N*-(arilazin-2-il)aminidas de piridinio con buenos rendimientos<sup>55</sup> (esquema 2.20).



**Esquema 2.20**

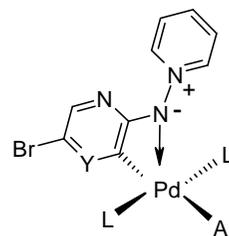
De esta manera, también ha sido posible sintetizar satisfactoriamente *N*-(diarilazin-2-il)aminidas de piridinio, empleando un exceso del ácido borónico correspondiente.<sup>55</sup> Sin embargo, durante el estudio de doble acoplamiento de Suzuki sobre las *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminidas de piridinio con el ácido 3-piridilborónico, se observó la formación de una

mezcla de productos, siendo el mayoritario el correspondiente a la entrada de un arilo en la posición 3'-<sup>56</sup> (esquema 2.21).



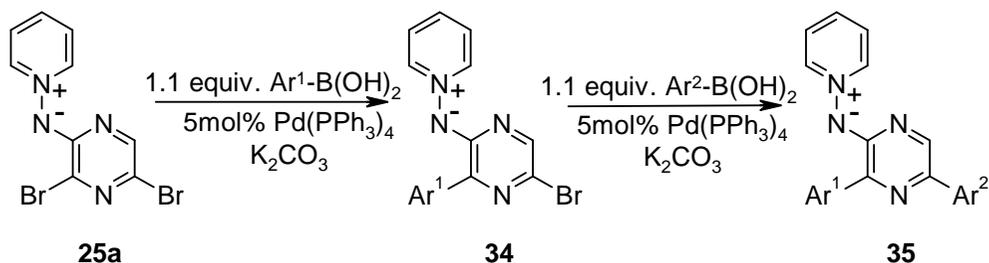
**Esquema 2.21**

La selectividad observada sobre la posición indicada, parece ser debida a la formación preferente de un intermedio como el que se muestra en la figura 2.4, que facilitaría la incorporación del ácido borónico en la posición 3'. Una vez incorporado el sustituyente en esa posición, se modifica la densidad electrónica del anillo de azina, haciéndose menos reactivo frente a una nueva adición oxidativa del Pd en la otra posición bromada.



**Figura 2.4**

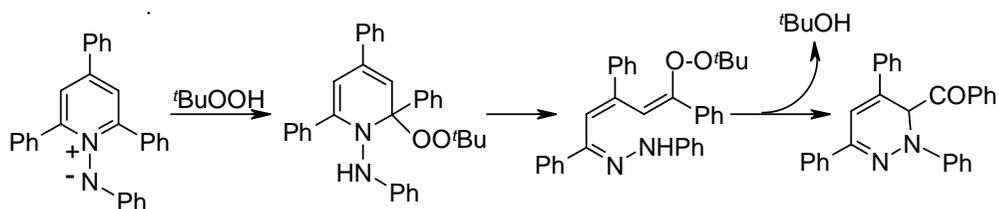
Aprovechando la elevada regioselectividad del proceso en la posición 3'- de la aminada de pirazina **25**, se realizaron acoplamientos para obtener sustratos monoarilados, que tras un segundo acoplamiento, dieron lugar a aminadas con sustituyentes distintos en 3'- y 5'-<sup>57</sup> (esquema 2.22).



Esquema 2.22

### 2.1.3.5.- Reacciones con nucleófilos y procesos de arilación

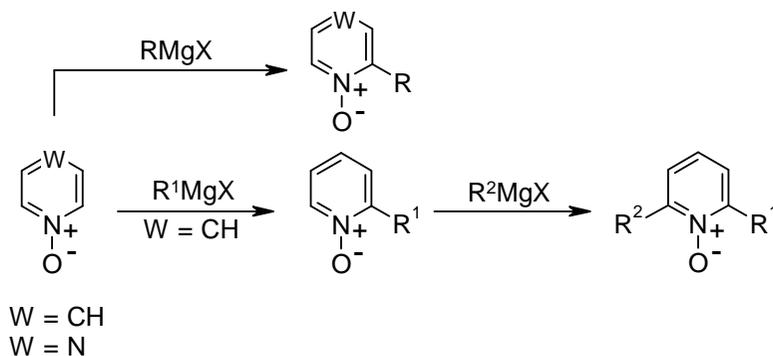
En general, las *N*-aminidas de piridinio son sustratos poco reactivos frente a nucleófilos sencillos típicos como el ión cianuro y disoluciones alcalinas, sin embargo, pueden reaccionar en presencia de hidropéroxido de *tert*-butilo originando la 1,6-dihidropiridazina correspondiente.<sup>58</sup> La obtención de esta piridazina ocurre a través de un típico mecanismo ANROC que se inicia por el ataque nucleofílico del anión hidropéroxido sobre la posición  $\alpha$ - del anillo de piridina cuaternizada (esquema 2.23).



Esquema 2.23

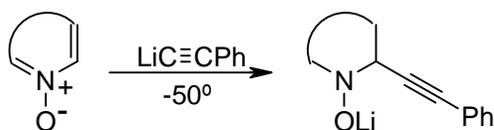
Aunque las *N*-aminidas de piridinio presentan un heterociclo que estabiliza la carga negativa del nitrógeno exocíclico, la semejanza estructural con los *N*-óxidos permite considerar un comportamiento similar frente a un ataque nucleofílico. Las posiciones más susceptibles para dicho ataque son las posiciones  $\alpha$ - y  $\gamma$ - del anillo piridínico al presentar menor deficiencia electrónica.

Los *N*-óxidos pueden ser arilados o alquilados en la posición  $\alpha$ - del anillo piridínico por adición regioselectiva de reactivos de Grignard a baja temperatura.<sup>59,60</sup> Aunque cabría esperar que el sustituyente se incorporara también a la posición  $\gamma$ -, ya que se encuentra libre, solo se observa la formación de *N*-óxidos 2-sustituidos, incluso cuando esta posición se encuentra estéricamente impedida al estar la posición 3- ocupada por un sustituyente (esquema 2.24). Varias adiciones de magnesianos de forma consecutiva dan lugar a *N*-óxidos disustituidos.<sup>61</sup>



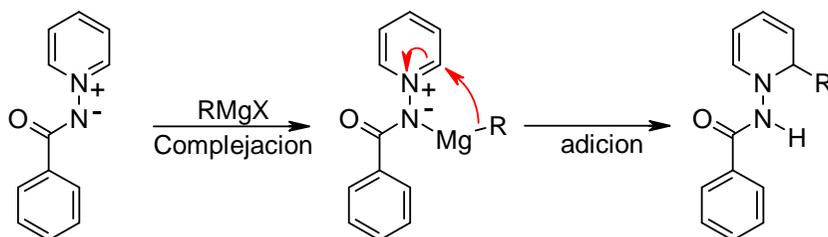
**Esquema 2.24**

También es posible introducir directamente grupos acetilénicos al tratar los *N*-óxidos con los correspondientes compuestos litiados<sup>62</sup> (esquema 2.25).



**Esquema 2.25**

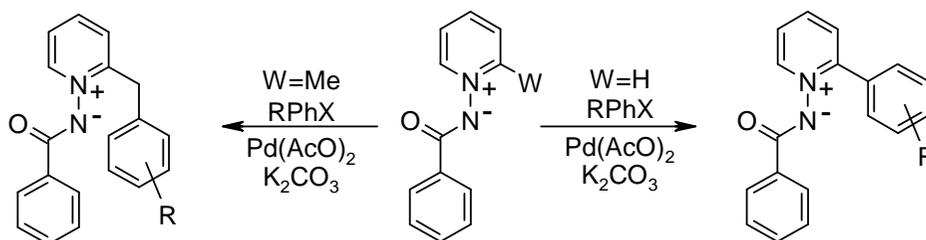
Aunque no existen muchos ejemplos en la bibliografía que hagan referencia a reacciones de *N*-aminidas con nucleófilos, cabe destacar el trabajo realizado por Charette y *col.*<sup>63</sup> donde describen una arilación directa promovida por una complejación del magnesiano con iluros de *N*-benzoiliminopiridinio (esquema 2.26).



Esquema 2.26

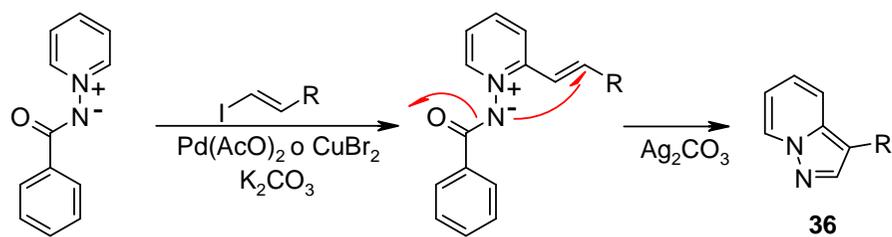
Las *N*-aminidas reaccionan con una amplia variedad de sustratos en presencia de cantidades catalíticas de metales, generalmente paladio. El beneficio de esta aproximación es que se evita la utilización de cantidades estequiométricas de compuestos organometálicos.

La reacción entre iluros de *N*-iminopiridinio y compuestos halogenados en presencia de un catalizador de paladio, permite obtener productos arilados en la posición 2-<sup>64</sup> (esquema 2.27). De forma análoga cuando la posición 2- esta ocupada por un grupo metilo, la incorporación del arilo se produce sobre el propio metilo generando el correspondiente producto bencilado (esquema 2.27).<sup>65</sup>



Esquema 2.27

El mismo proceso se ha utilizado para introducir alquenos en la posición mencionada tanto en presencia de paladio<sup>66</sup> como de cobre<sup>67</sup> (esquema 2.28). Estos compuesto pueden ciclar intramolecularmente dando lugar a las pirazolopiridinas **36** al adicionar sales de plata<sup>66</sup>.



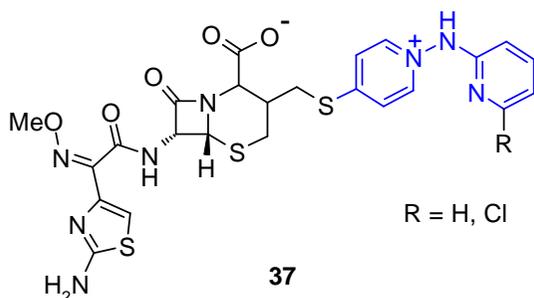
Esquema 2.28

## 2.1.4.- APLICACIONES DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO Y SUS DERIVADOS

### 2.1.4.1.- Aplicaciones de *N*-heteroarilaminidas de piridinio

Como ya se ha comentado previamente, las *N*-aminidas de piridinio presentan una elevada aplicabilidad en síntesis orgánica, al ser posible realizar gran variedad de reacciones sobre ellas, permitiendo acceder en última instancia, a aminoazinas funcionalizadas.

Algunos trabajos de otros grupos de investigación, han utilizado estas estructuras para la preparación de compuestos de interés farmacológico, como son análogos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos **37**<sup>68</sup> (figura 2.5).



**Figura 2.5**

Otros compuestos de estructura similar, aunque no de naturaleza betaínica, poseen ciertas actividades farmacológicas; así el compuesto **38** presenta actividad inhibitoria sobre *Fosfodiesterasa V* (PDE V) y células neoplásticas<sup>69-71</sup> y el compuesto **39** muestra actividad inhibitoria frente a la *quinasa Jun N-terminal*<sup>72</sup> (JNK) (figura 2.6)

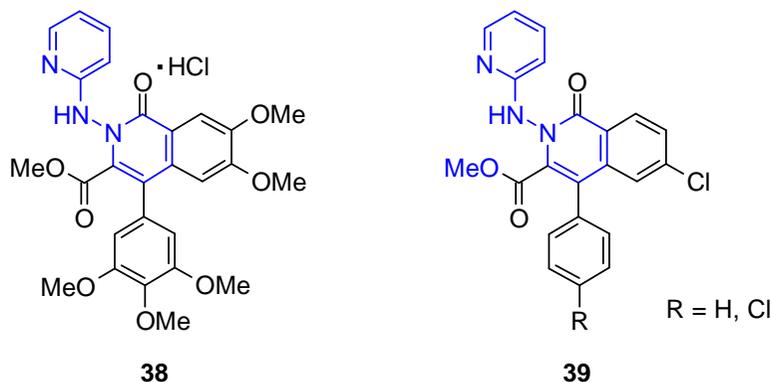


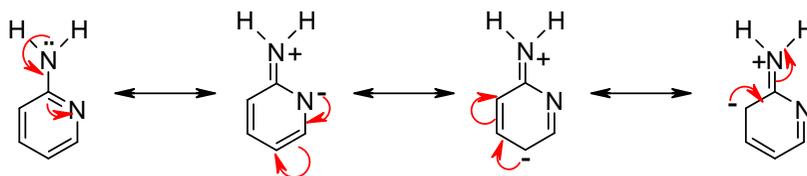
Figura 2.6

#### 2.1.4.2.- Síntesis y aplicaciones de 2-aminoazinas

##### Introducción

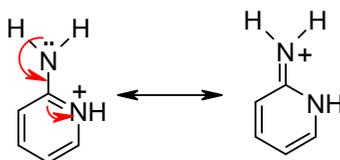
La reactividad de las aminopiridinas y en general, de todas las aminodiazinas en los procesos de sustitución electrófila aromática es fácilmente predecible en base a tres factores: la densidad de carga mostrada por este tipo de anillos, los efectos electrónicos (mesoméricos y/o inductivos generados por el grupo amino) y los efectos estéricos.

Como consecuencia de todo ello, la reactividad del anillo aromático frente a reacciones de sustitución electrófila está favorecida hacia las posiciones  $\alpha$ - y  $\gamma$ - respecto al grupo amino. En el caso concreto de las 2-aminoazinas las posiciones más favorables para la sustitución electrófila son 3- y 5-, con preferencia hacia la posición 5- (esquema 2.29).



Esquema 2.29

Las 2-aminopiridinas presentan un comportamiento básico originado por la presencia de dos átomos de nitrógeno con pares de electrones sin compartir. La protonación ocurre mayoritariamente en el nitrógeno aromático (esquema 2.30).



Esquema 2.30

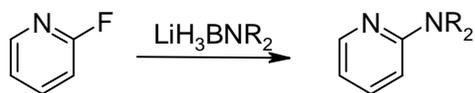
Aunque las 2-aminopiridinas se comportan de igual modo frente a haluros de alquilo, conduciendo mayoritariamente al producto de alquilación en el nitrógeno azínico, es posible lograr la alquilación del grupo amino si se transforma con una base fuerte, en un centro más reactivo.

Las aminopirazinas presentan un comportamiento similar frente a electrófilos, aunque su basicidad es más compleja de analizar al existir más centros con pares de electrones sin compartir.

Por lo comentado hasta el momento, se aprecia que la funcionalización de 2-aminoazinas es una tarea que presenta una cierta complejidad.

### Síntesis de aminopiridinas

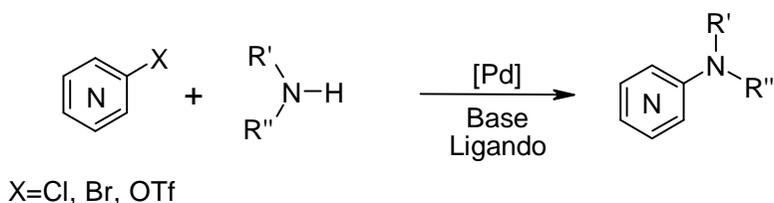
La síntesis clásica de aminoazinas se basa en la sustitución de un halógeno, de las correspondientes haloazinas, con amoníaco o aminas. Como norma general, los mejores resultados se obtienen con derivados fluorados o clorados y aminas muy nucleófilas. Una modificación de esta síntesis, realizada por Singaram y *col.*,<sup>73</sup> consiste en sustituir el flúor de la 2-fluoropiridina utilizando dialquilaminoborohidruros, en vez de dialquilaminas, que son mucho menos reactivas (esquema 2.31).



Esquema 2.31

Aunque este método proporciona buenos rendimientos y transcurre en cortos tiempos de reacción no es muy aconsejable como método de síntesis, pues la disponibilidad de los derivados fluorados comerciales está muy limitada y no resulta adecuado para aminas primarias y terciarias.

En la actualidad también existen otros métodos de síntesis más suaves, y compatibles con diversos grupos funcionales, empleando catalizadores metálicos. Una de estas metodologías desarrollada por Buchwald<sup>74,75</sup> y Hartwig<sup>76,77</sup> se basa en procesos de aminación directa mediados por paladio. Este proceso ha permitido introducir grupos amino, incluso con los halógenos menos reactivos frente a la sustitución electrófila aromática, proporcionando elevadas conversiones (esquema 2.32). Sin embargo, la dureza del átomo de nitrógeno en la amina dificulta la sustitución del haluro en el complejo de paladio.



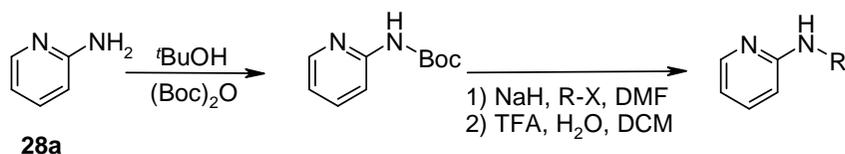
Esquema 2.32

Este método requiere el uso de fosfinas voluminosas y ricas en electrones y aunque son comerciales, en la mayoría de los casos, suelen tener un precio elevado y es necesario evaluar para cada proceso la fosfina más adecuada. Otro inconveniente es la necesidad de emplear grandes cantidades de una base fuerte para favorecer el desplazamiento del halógeno por parte de la amina.

Algunos grupos de investigación han sustituido el paladio por otros metales más duros como el cobre<sup>78</sup> o el níquel,<sup>79</sup> obteniendo mejores resultados gracias a la mayor estabilidad de los complejos intermedios.

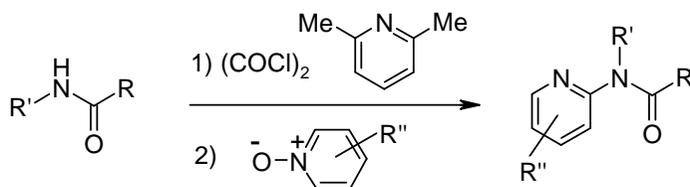
La alquilación de aminoazinas también plantea dificultades a la hora de evitar la polialquilación. Una opción sencilla es modificar la

reactividad del grupo amino con, por ejemplo, grupos protectores.<sup>80</sup> Krein y Lowary describen un método para la obtención de 2-(alquilamino)piridinas<sup>81</sup> formando el carbamato correspondiente para tras una desprotonación, llevar a cabo la reacción con un haluro de alquilo (esquema 2.33).



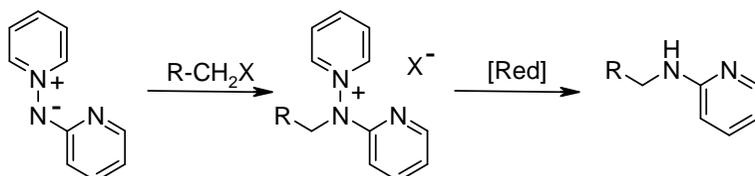
**Esquema 2.33**

Otro método que permite la obtención de las 2-(acilamino)piridinas es el puesto a punto por Manley y Bilodeau a partir de amidas activadas y *N*-óxidos de piridinas<sup>82</sup> (esquema 2.34).



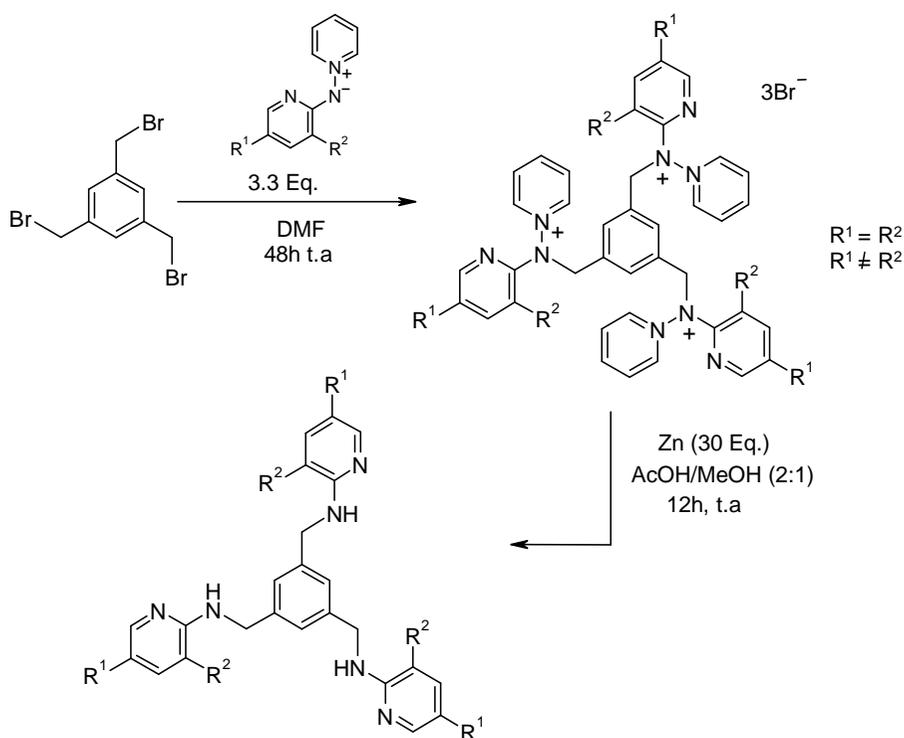
**Esquema 2.34**

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación se viene trabajando en la síntesis de 2-aminoazinas, utilizando como precursores las *N*-azinilaminidas de piridinio (esquema 2.35). Se trata de un proceso sencillo, rápido y selectivo que no requiere de grupos protectores ni de catalizadores, de ahí su importancia.



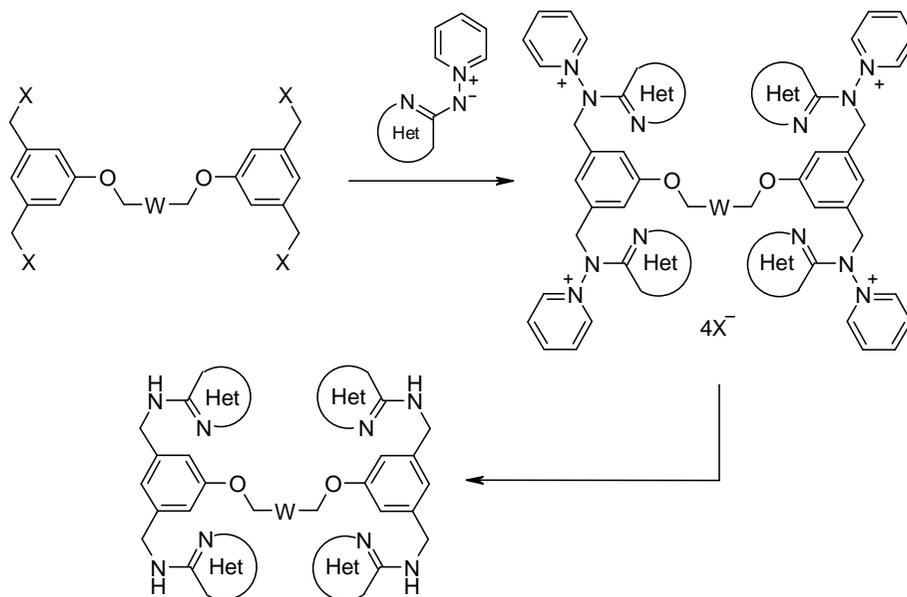
**Esquema 2.35**

Siguiendo con la síntesis de 2-aminoazinas, y aprovechando la capacidad de alquilación selectiva en el nitrógeno exocíclico y posterior reducción del enlace N–N, en nuestro grupo de investigación se prepararon poliaminas de geometría trigonal.<sup>19</sup> Para ello se partió del 1,3,5-tris(bromometil)benceno y se hizo reaccionar con diferentes aminidas de piridinio (esquema 2.36).



**Esquema 2.36**

En condiciones análogas se obtuvieron las *N*-heteroariltetraminas que se muestran en el esquema 2.37.<sup>19,83</sup>



Esquema 2.37

## Aplicaciones de las 2-aminoazinas

Las aminoazinas se encuentran formando parte de la estructura de gran variedad de moléculas con actividad biológica. Además, la mayoría de sus aplicaciones se basan en sus capacidades quelatantes y en la posibilidad de formar enlaces por puente de H.

### Aplicaciones en Química Biológica

Las aminopiridinas, al igual que otras muchas aminas, presentan algún tipo de actividad inhibitora sobre enzimas. Por ello, es relativamente fácil encontrar publicaciones sobre síntesis y evaluación de fármacos que presentan fragmentos de 2-aminopiridina en su estructura.<sup>84</sup> Así, de los compuestos que se muestran en la figura 2.7, **40** se usa en la prevención del tratamiento de cáncer al ser un inhibidor de la enzima *quinasa*;<sup>85</sup> **41** es un agente terapéutico para el tratamiento de alteraciones reguladas por la quinasa lipídica;<sup>86</sup> **42** manifiesta actividad inhibitora de la *quinasa JAK 3*<sup>87</sup> y **43** se emplea como bloqueante del VIH.<sup>88</sup>

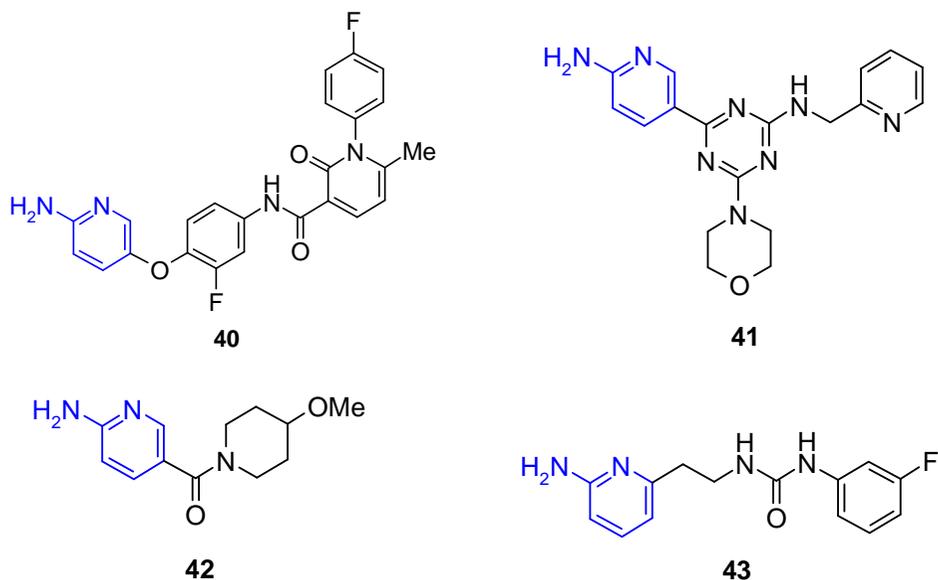
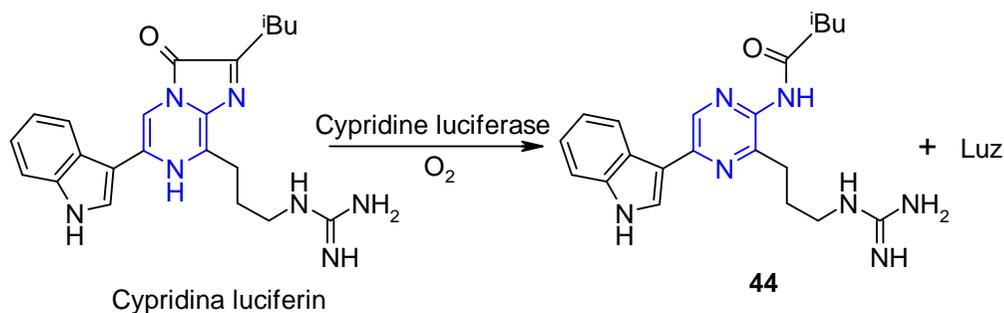


Figura 2.7

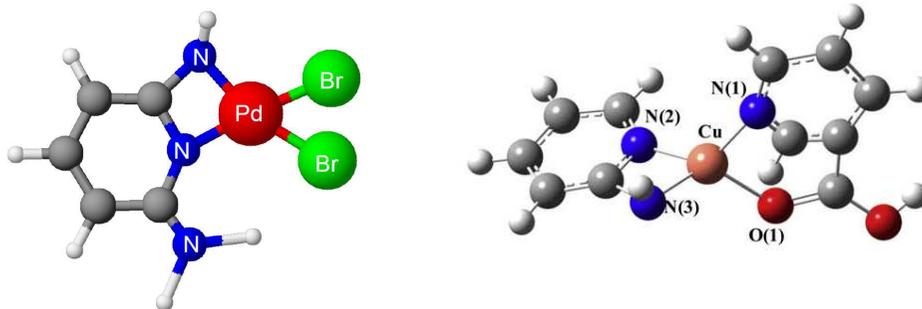
Algunos ejemplos derivados de aminopirazina son la *cypridina luciferin* y otros derivados quimioluminiscentes (Shimomura, Nobel 2008), que además presentan propiedades antioxidantes (esquema 2.38).<sup>89</sup>



Esquema 2.38

### Formación de complejos metálicos

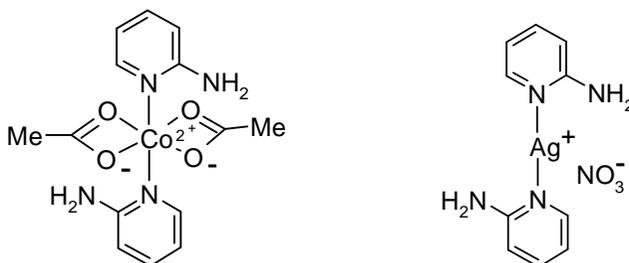
Las aminopiridinas se caracterizan porque presentan dos átomos de nitrógeno unidos a un mismo carbono. Ésta peculiaridad les confiere, aparte de su basicidad, unas propiedades complejantes excepcionales, pudiendo dar lugar a quelatos de gran estabilidad con diferentes metales<sup>90,91</sup> (figura 2.8).



**Figura 2.8**

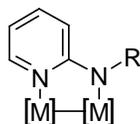
Se han utilizado 2-aminopiridinas en la preparación de complejos organometálicos de metales de transición, especialmente de los últimos grupos, como son Pd,<sup>92</sup> Cu<sup>93,94</sup> y Zn.<sup>95</sup> En la gran mayoría de los casos, se produce la coordinación de dos moléculas de aminopiridina con el metal dando lugar a complejos estables de estequiometría  $ML_2L'_2$  o  $ML_2$ .

Aunque es fácil encontrar referencias relacionadas con la formación de complejos con los metales de transición mencionados, también es posible la formación de complejos con otros metales como son el Co<sup>96</sup> y la Ag<sup>97</sup> (figura 2.9).



**Figura 2.9**

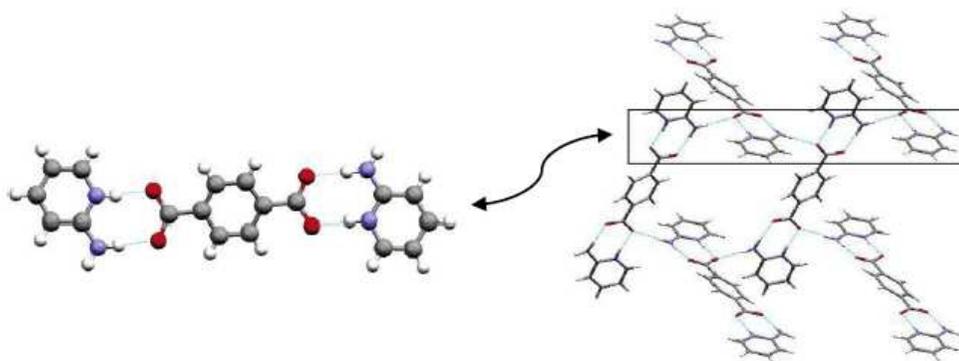
En algunos casos se observa la formación de especies dimetálicas estabilizadas por la aminopiridina desprotonada (figura 2.10)<sup>98,99</sup>.



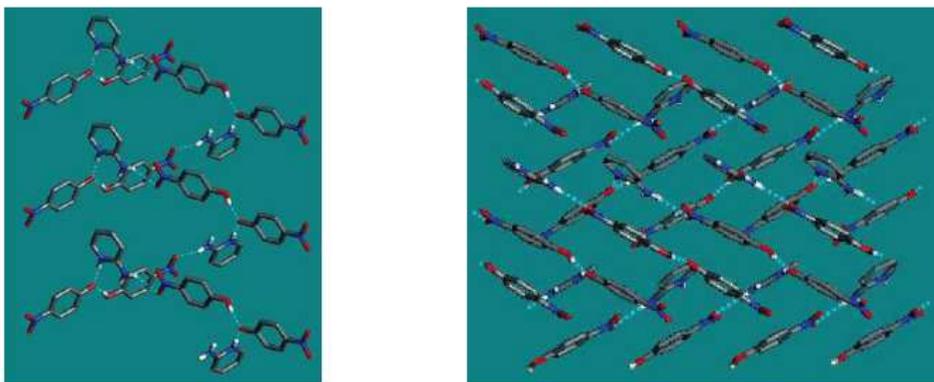
**Figura 2.10**

### Preparación de aductos y receptores artificiales

Las 2-aminopiridinas presentan una elevada tendencia a formar puentes de hidrógeno tanto intra- como intermolecularmente, pudiendo dar lugar a agregados supramoleculares. Algunos ejemplos representativos de este carácter se extraen de los estudios realizados con ácidos carboxílicos<sup>100,101</sup> (figura 2.11) y nitrofenolatos<sup>102</sup> (figura 2.12).

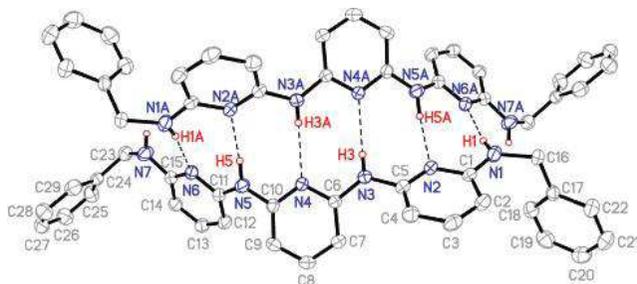


**Figura 2.11**



**Figura 2.12**

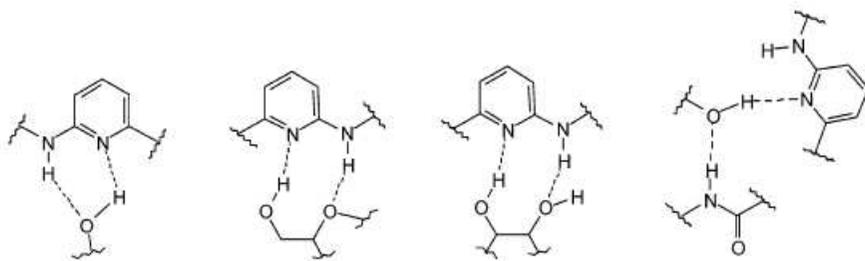
Las cadenas de oligoaminopiridinas también pueden asociarse por enlaces de H dando lugar a agregados de alta estabilidad. Un caso concreto es el publicado por Leung y *col.*<sup>103</sup> dónde dos cadenas de poliaminopiridinas se unen entre sí (figura 2.13).



**Figura 2.13**

La capacidad de agregación por puente de H de las poliaminopiridinas se ha utilizado también para el reconocimiento molecular de carbohidratos. Este es un campo que atrae bastante atención desde que se descubrió que los azúcares juegan un papel fundamental en el reconocimiento molecular en sistemas biológicos.

El diseño de compuestos que puedan coordinarse a polialcoholes de manera reversible y que puedan actuar como sensores químicos, agentes terapéuticos o en fenómenos de reconocimiento molecular es el tema de trabajo del grupo de Mazik y *col.*;<sup>104-108</sup> en el que se ha abordado la evaluación de la interacción entre unidades de 2-aminopiridina y polialcoholes. Estas aminas presentan, como demuestra en su trabajo, una excelente capacidad para formar uniones no covalentes a través de enlaces de H cooperativos (figura 2.14).



**Figura 2.14**

Sobre la base de estas interacciones, se han desarrollado receptores trímeros donde la disposición espacial de los grupos de la 2-aminopiridina juega un papel fundamental. Los receptores preparados presentan una interacción por puente de H más favorable en piranósidos con la mayoría de grupos OH en disposición ecuatorial, como la glucosa<sup>106</sup> (figura 2.15).

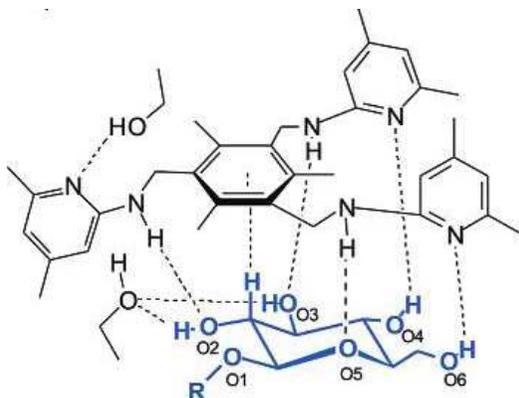


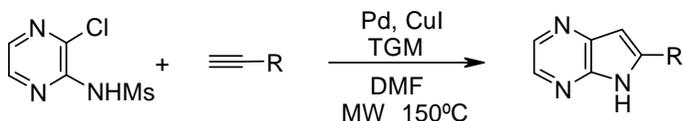
Figura 2.15

### Aplicaciones como intermedios sintéticos

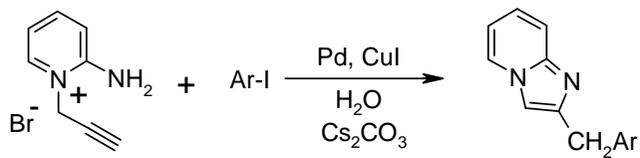
Las aminopiridinas habitualmente se usan como intermedios sintéticos para la preparación de estructuras más complejas. Suelen aparecer como producto de partida en síntesis de heterociclos condensados. Algunos ejemplos representativos son la obtención de pirroloazinas<sup>109,110</sup> (esquema 2.39), pirrolodiazinas<sup>111,112</sup> (esquema 2.40), piridopirazoles<sup>113</sup> (esquema 2.41) y naftiridinas<sup>114</sup> (esquema 2.42). Estos productos presentan gran interés biológico ya que sus estructuras forman parte de diversos productos naturales.<sup>115-117</sup>



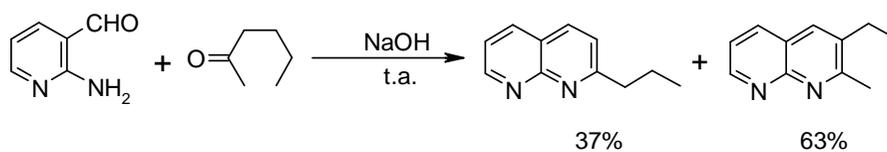
Esquema 2.39



Esquema 2.40



Esquema 2.41

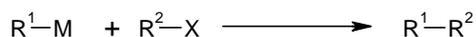


Esquema 2.42

## 2.2.- REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CATALIZADAS POR PALADIO

### 2.2.1.- INTRODUCCIÓN

Las reacciones de formación de enlaces C–C constituyen una herramienta fundamental en química orgánica. El uso de compuestos organometálicos es ideal para llevarlas a cabo debido a que la polaridad del enlace carbono–metal confiere un carácter nucleofílico al carbono unido a él, haciendo que éste pueda reaccionar con electrófilos orgánicos. De esta manera es posible acceder a productos R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> a través de la formación de un enlace sencillo C–C (esquema 2.43).



Esquema 2.43

Uno de los primeros compuestos organometálicos empleados para tal fin fueron los organozínicos (R<sub>2</sub>Zn), pero su baja reactividad hizo que fuesen rápidamente desplazados por los compuestos de Grignard. A mediados del siglo pasado, las especies organometálicas que se empleaban estaban restringidas a elementos de los grupos principales (Li, Mg). Su elevada reactividad presenta dos inconvenientes principales: la baja quimioselectividad y la escasa tolerancia de grupos funcionales. Además, el electrófilo, generalmente un derivado halogenado, no debe presentar impedimento estérico, debiendo ser primario, alílico o bencílico. En muchas ocasiones se producen reacciones secundarias no deseadas, por ello, y por todos los aspectos mencionados anteriormente, los compuestos organometálicos de Li y Mg no son muy adecuados para las reacciones de acoplamiento.

Las primeras soluciones a este problema aparecieron en los años 70 mediante reacciones de transmetalación. Un compuesto organometálico poco reactivo puede convertirse en otro mucho más reactivo, si es capaz de producir la transmetalación con una especie de otro metal. De esta manera, compuestos organometálicos tales como organozínicos, organoestannanos, organoboranos, etc, son capaces de producir la transmetalación con complejos de paladio, conduciendo así a intermedios que pueden reaccionar más fácilmente con distintos haluros o triflatos orgánicos. Así surgieron las llamadas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd que hoy día representan un método sintético muy versátil para la

construcción de enlaces C–C. Las condiciones necesarias para que se produzca el acoplamiento suelen proporcionar elevados rendimientos con escaso gasto del catalizador.

El paladio presenta una serie de propiedades que le hacen más útil que otros metales de transición:

- Es un metal noble y por tanto caro, pero mucho más barato que Rh, Pt y Os
- Su toxicidad es muy baja en comparación con otros metales
- Los reactivos de Pd son estables al aire, a la humedad e incluso a los ácidos
- El Pd es muy bien tolerado por los grupos funcionales, eliminando así la necesidad de utilizar procesos de protección y posterior desprotección que exigen otros metales

### 2.2.2.- CICLO CATALÍTICO

Las reacciones de acoplamiento C–C catalizadas por Pd siguen un mecanismo cíclico común que consta de tres etapas: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductora.

En la adición oxidativa (**I**), la especie de Pd<sup>0</sup> se adiciona al enlace C–X y simultáneamente, el Pd<sup>0</sup> sufre una oxidación dando lugar a un complejo X–Pd<sup>2+</sup>–R<sup>1</sup>. A continuación se produce una transmetalación (**II**) cuando la segunda especie organometálica sustituye al halógeno (o pseudohalógeno) por un segundo resto R<sup>2</sup> en el complejo de Pd<sup>2+</sup>, generándose un complejo diaquil-Pd<sup>2+</sup> y el correspondiente haluro metálico. Por último, tiene lugar la etapa de eliminación reductora (**III**) donde se origina el producto de acoplamiento R<sup>1</sup>–R<sup>2</sup> recuperándose el Pd<sup>0</sup> que continuará el ciclo catalítico (figura 2.16).

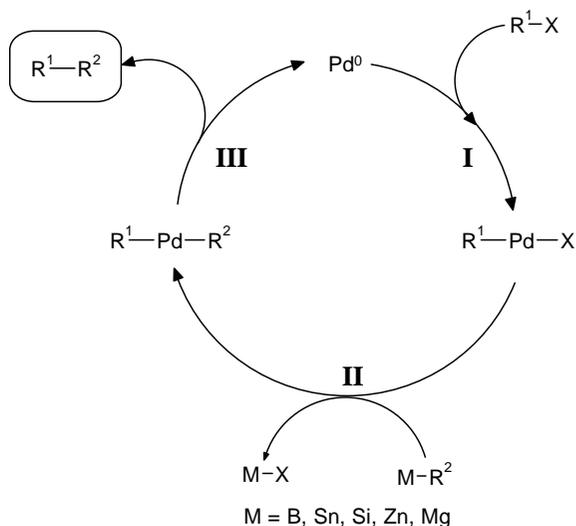
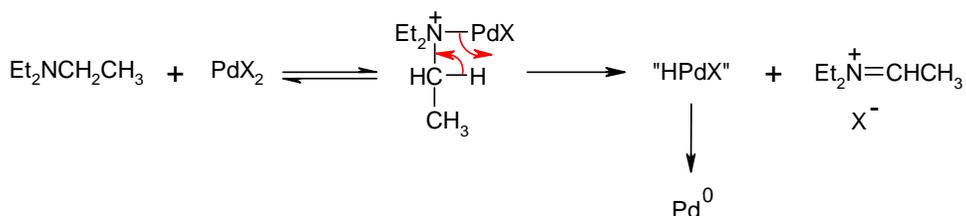


Figura 2.16

Los detalles de cada etapa, sobre todo de la transmetalación, no se conocen en toda su extensión y además dependen del nucleófilo utilizado en cada reacción de acoplamiento. Tampoco está claro cual es la etapa determinante de la velocidad del proceso.<sup>118</sup>

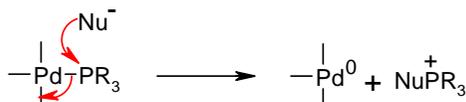
La especie de paladio activa es la especie de Pd<sup>0</sup> y se genera por reducción de diferentes complejos de paladio (II) en las condiciones de reacción empleadas. No se conoce con exactitud quien es el responsable de la formación del complejo de paladio (0).

Algunos autores indican que el uso de ligandos donadores de electrones como fosfatos, aminas o éteres puede originar la reducción las especies de paladio (II) via  $\sigma$ -complejación-deshidropaladación-eliminación reductora<sup>119</sup> (esquema 3.44).



Esquema 2.44

Sin embargo, otros autores consideran que la activación de Pd<sup>0</sup> a Pd<sup>2+</sup> es posible gracias a las fosfinas,<sup>120-122</sup> las cuales son ayudadas a la reducción por bases fuertes como iones hidróxidos<sup>123</sup> o alcóxidos.<sup>124</sup> Probablemente, el nucleófilo ataca a la fosfina coordinada favoreciendo la salida de la especie de fósforo y generando la especie de Pd<sup>0</sup> (esquema 2.45).



**Esquema 2.45**

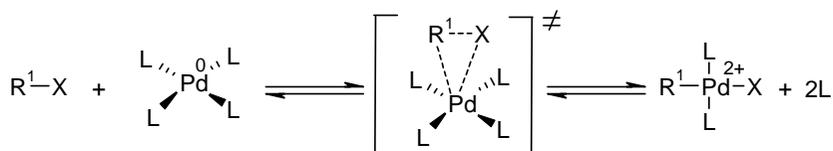
La velocidad de la reacción aumenta cuando existen sustituyentes electroattractores en la fosfina, ya que el ataque nucleofílico de la base estaría más favorecido en los átomos de fósforo más electrófilos.<sup>125</sup>

### ADICIÓN OXIDATIVA<sup>120,126</sup>

Esta primera etapa del ciclo catalítico tiene lugar cuando el complejo inicial de paladio posee una elevada densidad de carga, para ello se requieren complejos en bajo estado de oxidación unidos a ligandos ricos en electrones. En el caso de no tener esa disponibilidad de carga, el átomo metálico no podrá actuar como nucleófilo sobre el enlace C–X. Por esta razón la mayoría de complejos empleados en acoplamientos cruzados suelen combinar el paladio en estado de oxidación 0 con fosfinas como ligandos.

La adición oxidativa tiende a ser más favorable con centros metálicos ricos en electrones, por eso este paso es más rápido con fosfinas ricas en electrones. Además, este proceso también se ve favorecido cuando el centro metálico está menos impedido al facilitarse la inserción en el enlace C–X.

La adición oxidativa es la etapa más crítica de todo el ciclo catalítico, y determina la viabilidad y velocidad del proceso. En esta etapa, el centro metálico aumenta su estado de oxidación formal de 0 a +2. Desde un punto de vista entálpico la adición oxidativa ha ocasionado la rotura de dos enlaces de coordinación Pd–P y un enlace C–X para formar un enlace Pd–C y otro Pd–X (esquema 2.46).



Esquema 2.46

La reacción será viable o no en función de la energía de activación del proceso, por tanto será dependiente de la fuerza de los enlaces que van a entrar en juego. Por ejemplo, enlaces C–X y/o Pd–P muy fuertes, aumentarán la energía de activación, desfavoreciendo el proceso. Un pequeño resumen de cómo afectan la naturaleza del halógeno/triflato se detalla a continuación.

#### Naturaleza del halógeno: fuerza del enlace C–X

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 son los encontrados con los halógenos más grandes. Al ser el enlace más débil, la incorporación del paladio es más fácil y por tanto, la velocidad en la etapa de adición oxidativa es mayor. 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:



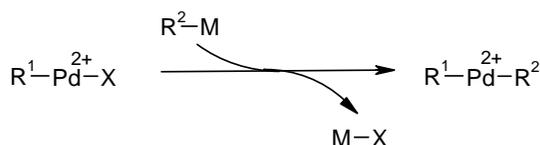
Lógicamente, además del tipo de halógeno, la fuerza del enlace viene también determinada por la situación electrónica del carbono que lo soporta. En el caso de heteroarenos, puesto que no todas las posiciones son equivalentes, existirán diferencias de reactividad en función de la posición. Aprovechando estas diferencias, es posible realizar acoplamientos de forma selectiva, siendo la posición más deficiente electrónicamente la más favorable.<sup>127,128</sup> A veces, cuando se tienen varias posiciones con situaciones electrónicas parecidas, juegan un papel importante los efectos estéricos.<sup>129</sup>

A pesar de que haya halógenos poco reactivos frente a la adición oxidativa como el cloro, es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento sobre ellos eligiendo el ligando adecuado. Esto, más que un

inconveniente, es una ventaja cuando se pretende aprovechar la diferente reactividad de los halógenos en reacciones quimiosselectivas.<sup>130-132</sup>

### TRANSMETALACIÓN<sup>133</sup>

En esta segunda etapa se produce la transferencia de un resto  $R^2$  por parte de la segunda especie organometálica (para el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado) sobre el complejo de adición oxidativa, ya formado (esquema 2.47).



**Esquema 2.47**

Existe una gran cantidad de reactivos organometálicos que se pueden utilizar como agentes transmetalantes; todos ellos son compuestos derivados de elementos de los grupos principales. En cuanto al resto a transferir, los grupos aromáticos y alílicos proporcionan buenos resultados mientras que los derivados alifáticos, que estabilizan poco la carga, presentan mayor dificultad de migración.

Si no se tiene en cuenta la activación, que se requiere en algunos casos por una base de la especie transmetalante,<sup>134</sup> esta etapa del ciclo catalítico transcurre con más facilidad que la de adición oxidativa, pues no implica cambios en el estado de oxidación del centro metálico, sino sustituciones en la esfera de coordinación del Pd.

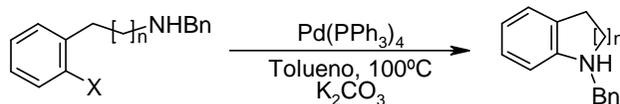
Existen varias reacciones de acoplamiento mediadas por paladio, clasificadas en función del organometal empleado como especie transmetalante. En la tabla 2.1 se resumen las distintas reacciones según el agente transmetalante empleado.

De entre todas ellas la reacción de Suzuki-Miyaura,<sup>38</sup> que emplea derivados de Boro es, probablemente, la más extendida; pues presenta la ventaja de ser compatible con gran número de grupos funcionales y no presentar limitaciones como la elevada basicidad de los derivados de Zn o Mg (Negishi o Kumada) o la toxicidad de los derivados de Sn (Stille).

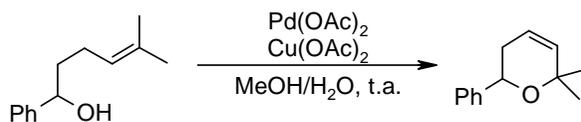
Tabla 2.1

Reacción <sup>135</sup>	Organometálico	Elemento implicado	
Suzuki– Miyaura <sup>38</sup>	Ácidos borónicos Trifluoroboratos <sup>136,137</sup>	Ar–B(OH) <sub>2</sub> Ar–BF <sub>3</sub> <sup>–</sup> K <sup>+</sup>	B
Stille–Kelly	Estannanos	Ar–SnBu <sub>3</sub>	Sn
Negishi	Cincatos	ZnAr <sub>2</sub>	Zn
Kumada	Reactivos Grignard (Magnesianos)	MgArX MgAr <sub>2</sub>	Mg
Hiyama <sup>138</sup>	Silanos Alcoxisilanos	Ar–SiR <sub>3</sub> Ar–Si(OR) <sub>3</sub>	Si
Sonogashira <sup>139</sup>	Cupratos de alquinos	Cu–C≡CR	Cu

El Pd no sólo se utiliza como mediador en los procesos de formación de enlaces C–C, también se emplea en la formación de enlaces C–Heteroátomo, fundamentalmente en acoplamientos para formar enlaces C–N<sup>140</sup> (esquema 2.48) y C–O<sup>141</sup> (esquema 2.49).



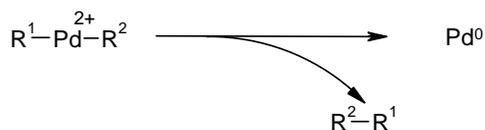
Esquema 2.48



Esquema 2.49

## ELIMINACIÓN REDUCTORA

En esta última etapa tienen lugar los dos procesos más favorables del ciclo catalítico: la recuperación del estado de oxidación inicial del catalizador ( $\text{Pd}^0$ ) y la generación del enlace C–C (esquema 2.50).



**Esquema 2.50**

En este paso del ciclo entran en juego, aunque en sentido inverso, todos los factores que se han tratado con anterioridad para la adición oxidativa. Así, los centros metálicos pobres en electrones y muy impedidos estéricamente por las fosfinas favorecen este proceso.

### **Catalizadores y fosfinas**

De entre los metales de transición utilizados en síntesis orgánica, el paladio ocupa sin duda el lugar preponderante. Su aplicación se basa fundamentalmente en el uso de compuestos de coordinación en los que el metal circula entre los estados de oxidación  $\text{Pd}^0$  y  $\text{Pd}^{2+}$ . El  $\text{Pd}^0$  forma complejos preferentemente con ligandos neutros de tipo donador  $\sigma$  tales como las fosfinas. El  $\text{Pd}^{2+}$  forma complejos estables usualmente con ligandos cargados negativamente, aunque también puede aparecer coordinado a ligandos neutros.

Existe un gran número de catalizadores de paladio disponibles. Uno de los más usados es  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (complejo de  $\text{Pd}^0$ ), pero también hay otros como  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (complejos de  $\text{Pd}^{2+}$ ). Desde un punto de vista práctico, lo mejor es generar el complejo de paladio (0) por reducción *in situ* de una sal de paladio (II), pues estas sales suelen ser estables al aire y a la humedad por largos periodos de tiempo.

Los complejos de paladio que tienen todas las posiciones ocupadas por fosfinas presentan menor reactividad, necesitando mayor cantidad de catalizador para que se produzca la reacción, lo que encarece el proceso. Sin embargo, las especies de Pd con pocas fosfinas dan lugar a complejos de paladio con enlaces más débiles, de manera que presentan menor

estabilidad, aunque mayor reactividad, lo que provoca que su concentración estacionaria en el sistema catalítico sea mucho menor.

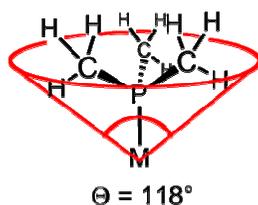
Para las reacciones de acoplamiento mediadas por paladio también se han utilizado catalizadores heterogéneos, los cuales presentan una serie de ventajas, como la facilidad de recuperación y reutilización manteniendo su eficacia.<sup>142</sup>

### Naturaleza de la fosfina

Los ligandos empleados suelen ser de tipo fosfina y juegan un papel muy importante en este tipo de procesos, al modular los diferentes efectos electrónicos,<sup>143</sup> estéricos<sup>144,145</sup> y geométricos<sup>146</sup> sobre el complejo de transición.

La fuerza del enlace Pd–P está íntimamente relacionada con la densidad de carga en el átomo de P. Las fosfinas más ricas en electrones ceden carga a través de un enlace  $\sigma$ , pero al disponer de orbitales d vacíos, pueden recibir carga por interacción  $\pi$ . Esto origina enlaces sinérgicos difíciles de romper.

En cuanto a los efectos estéricos, se puede considerar que, cuanto mayor sea la demanda estérica menos estable será la disposición que adopte el ligando en la molécula; dando lugar a enlaces más largos y lábiles. El requerimiento estérico de los ligandos viene dado por un parámetro denominado *ángulo cónico* (figura 2.17).<sup>144</sup> Dicho ángulo está definido por el "borde exterior" de los sustituyentes del fósforo y el centro metálico.



**Figura 2.17**

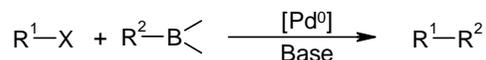
Esta cuantificación es vital ya que el tamaño del ligando afecta a la reactividad del centro metálico. La tendencia de una fosfina a disociarse de un metal está directamente relacionada con su tamaño; lo que hace que sea muy importante en el ámbito de la catálisis para crear posiciones vacantes sobre el metal.

Recientemente, se ha observado que los catalizadores de paladio más activos son los formados con fosfinas voluminosas<sup>147</sup> y ricas en electrones.

Los ligandos quelatos, al tener más de una posición de coordinación, tienen una mayor dificultad de abandonar completamente la esfera de coordinación del paladio. Este efecto ralentiza la velocidad de adición oxidativa, pero por el contrario ayuda en gran medida a la reacción al favorecer la eliminación reductora.

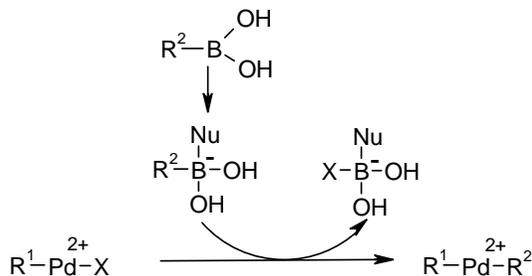
### 2.2.3.- REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAJI

La reacción de Suzuki es una reacción de acoplamiento catalizada por Pd, entre un haluro o triflato de (hetero)arilo y un ácido o éster borónico en presencia de una base (esquema 2.51).



Esquema 2.51

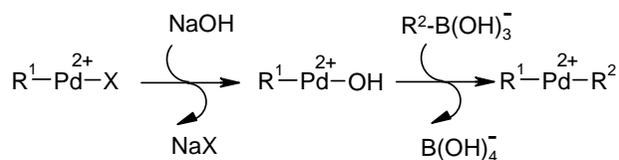
La transmetalación entre el complejo  $X-Pd^{2+}-R^1$  y el ácido borónico no se produce con facilidad debido a la baja nucleofilia del grupo orgánico unido al boro, lo que les hace inertes frente a estos complejos. Sin embargo, la adición de bases produce un aumento de la nucleofilia, mediante una cuaternización del ácido borónico. Una vez generado el anión borato es posible la migración del resto arílico al complejo de  $Pd^{2+}$  (esquema 2.52).



Esquema 2.52

La base, encargada de la activación del ácido borónico,<sup>134</sup> puede ser de diferente naturaleza:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{TlOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  o  $\text{KF}$ . Todas ellas generan el anión con conversiones comparables, aunque no existe una teoría que permita seleccionar la base más adecuada para cada proceso.<sup>47,48</sup> Es de vital importancia la elección del par base-ligando para que la reacción funcione con buen rendimiento.<sup>148</sup>

Si la base empleada es hidroxílica, puede tomar parte en la reacción sustituyendo el haluro o pseudohaluro en el complejo de Pd por un enlace Pd-OR ( $\text{R}=\text{H}$ , alquilo), que aporta aún más afinidad por el átomo de B,<sup>47,48</sup> aumentando la reactividad (esquema 2.53).



**Esquema 2.53**

Gracias a esta peculiaridad de los ácidos borónicos la reacción de Suzuki se puede llevar a cabo en agua, al no interferir la presencia de grupos  $\text{OH}^-$  con la transmetalación.

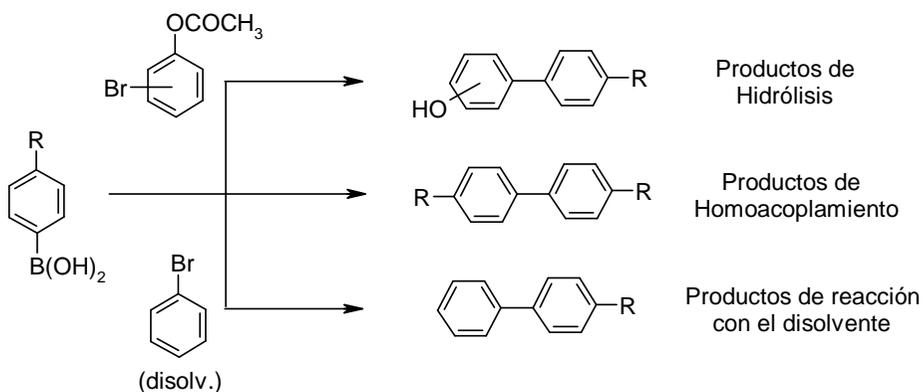
Muchos compuestos organometálicos dan lugar a reacciones de acoplamiento cruzado análogas a la reacción de Suzuki, pero el hecho de que los compuestos organoboranos sean, por lo general, térmicamente estables e inertes al oxígeno y la humedad, presenten baja toxicidad en comparación con los estannanos y puedan adquirirse comercialmente, han hecho de esta reacción un método muy utilizado, tanto a nivel industrial, como académico. Además de las ventajas ya comentadas, los ácidos borónicos presentan otras peculiaridades que hacen recomendable su uso:

- De todos los agentes transmetalantes, los ácidos borónicos son los que mayor compatibilidad presentan con agua.
- Los organometálicos con B son poco reactivos frente a otros grupos funcionales.
- Los residuos con boro (al igual que los ácidos borónicos) poseen baja toxicidad, pudiéndose manejar y eliminar fácilmente.
- El acceso a los ácidos arilborónicos es relativamente sencillo.

- Su uso es compatible con la irradiación por microondas.<sup>149</sup>

Las reacciones con ácidos borónicos presentan también una serie de limitaciones que a veces hacen su uso poco satisfactorio:

- La reacción de Suzuki es lenta cuando se emplean derivados clorados.
- La necesidad de usar un medio básico la hacen incompatible con los grupos funcionales sensibles a este medio.
- La presencia de bases a altas temperaturas puede provocar, entre otras, reacciones laterales de hidrólisis, transesterificación, saponificación o condensaciones aldólicas (figura 2.18).
- Los ácidos borónicos pueden experimentar fenómenos de homoacoplamiento, si bien éstos se pueden reducir desoxigenando el medio de reacción (figura 2.18).

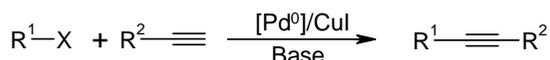


**Figura 2.18**

Como consecuencia de las características de los ácidos borónicos cada día se desarrollan un mayor número de reacciones de Suzuki que emplean agua como disolvente, en procesos más ecológicos o *verdes*.<sup>150</sup>

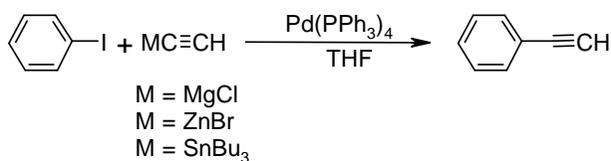
### 2.2.4.-REACCIÓN DE SONOGASHIRA

En las últimas décadas la reacción de alquiniación catalizada por Pd se ha convertido en el método más general para la síntesis de alquinos. La reacción más utilizada para tal fin, que es una combinación entre la reacción de Castro-Stephens y la versión de la reacción de Heck sobre alquinos, se conoce como reacción de Sonogashira<sup>151-153</sup> (esquema 2.54) y se describió por primera vez en 1975.<sup>151</sup>

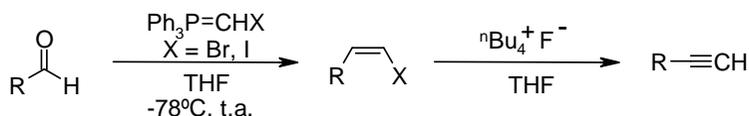


**Esquema 2.54**

La reacción de Sonogashira es muy versátil y se puede aplicar a un gran número de electrófilos. Este acoplamiento ha tenido mucho éxito en la síntesis de aril- y heteroarilacetilenos debido a las condiciones suaves en que se produce y a la tolerancia que frente a él, presentan casi todos los grupos funcionales. Sin embargo, esta reacción tiene también algunas limitaciones, entre ellas, la imposibilidad de realizar la síntesis directa de acetilenos terminales, ya que la reacción con etino conduce a alquinos 1,2-disustituidos mayoritariamente.<sup>154</sup> Por tanto, para la síntesis de alquinos terminales debe realizarse la reacción de Sonogashira con alquinos protegidos y llevar a cabo una posterior desprotección.<sup>155</sup> Recientemente se han conseguido sintetizar alquinos terminales por acoplamiento mediado por Pd entre un haluro de arilo y un alquino organometálico<sup>156</sup> (esquema 2.55) y también a través de una deshidrohalogenación de 1-haloalquenos obtenidos a partir del correspondiente aldehído<sup>157</sup> (esquema 2.56).



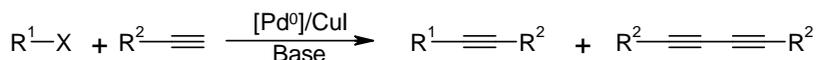
**Esquema 2.55**



Esquema 2.56

El acoplamiento de Sonogashira generalmente se lleva a cabo en un disolvente orgánico, empleando cantidades catalíticas de un catalizador de Pd en un medio básico y en presencia de una sal de cobre como cocatalizador.<sup>52,158</sup> El acoplamiento del haluro de arilo con el acetileno se produce al formarse una especie organometálica Cu-acetiluro extremadamente sensible al aire.<sup>159</sup>

Un aumento en la cantidad de CuI empleado y grandes excesos de alquino da lugar a productos de homoacoplamiento (o de Glaser),<sup>159,160</sup> originando los correspondientes diinos simétricos (esquema 2.57). La separación del diino y el producto de acoplamiento deseado es difícil debido a su semejante polaridad.



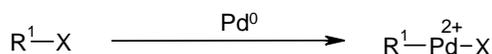
Esquema 2.57

En los últimos años se han realizado diversas modificaciones de la reacción de Sonogashira. La más importante de todas ha sido la eliminación de las sales de cobre para evitar el homoacoplamiento en presencia de oxígeno.<sup>161-164</sup> También se ha incluido el empleo de agentes de transferencia de fase,<sup>165</sup> reacciones en agua<sup>166-169</sup> o sin disolvente,<sup>170-172</sup> reacciones en líquidos iónicos<sup>173-175</sup> y el uso de microondas.<sup>176-178</sup>

Otra limitación de la reacción de Sonogashira es el empleo de aminas como base, ya que estas son perjudiciales para el medio ambiente debido a su toxicidad.<sup>179</sup> Por ello, se han hecho muchos esfuerzos hacia el desarrollo de nuevas condiciones que no usen aminas, remplazándolas por bases tradicionales como son  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , etc.<sup>162,180-182</sup>

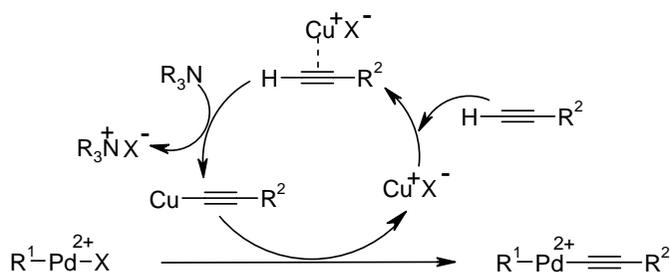
Se han postulado diferentes mecanismos de reacción dependiendo de las condiciones empleadas en la reacción de Sonogashira, pero todavía quedan áreas oscuras sobre la elucidación completa del mecanismo debido a la dificultad de aislar y caracterizar las diferentes especies organometálicas que se generan.<sup>139</sup>

La reacción de Sonogashira en presencia de cobre tiene lugar a través de dos ciclos catalíticos independientes, uno del paladio y otro del cobre. El ciclo catalítico aceptado para el paladio se basa en las tres etapas mencionadas en el ciclo catalítico general. En la primera etapa el paladio se inserta al enlace C–X al igual que ocurría en la reacción de Suzuki (esquema 2.58).



**Esquema 2.58**

La segunda etapa del ciclo catalítico del paladio está conectada con el ciclo del cobre cocatalizador. En el acoplamiento de Sonogashira, la especie transmetalante es un acetiluro de cobre que se genera in situ en presencia de una pequeña cantidad de cobre catalítico. La transmetalación transcurre con la formación de la especie de paladio  $\text{R}^1\text{-Pd}$ -acetileno (esquema 2.59).

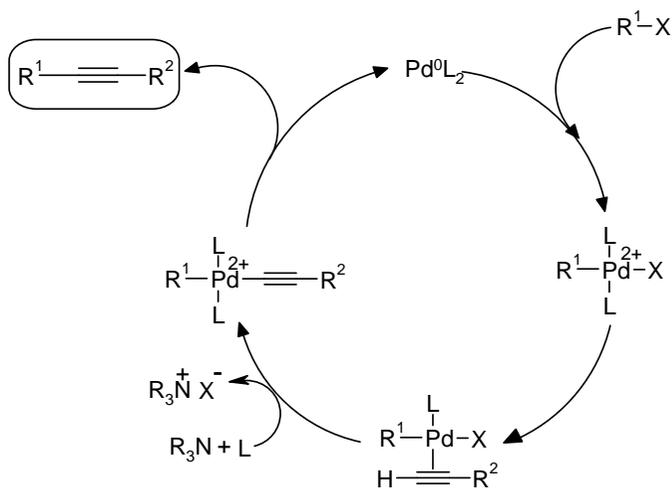


**Esquema 2.59**

El ciclo del cobre no se conoce con exactitud. Se cree que la base, generalmente una amina, es la responsable de la abstracción del H terminal, favoreciendo la formación del cuprato correspondiente. La formación in situ del acetiluro de cobre como intermedio nunca se ha probado, aunque se han encontrado evidencias indirectas que lo justifican.<sup>183</sup>

El mecanismo de la reacción de Sonogashira sin cobre tampoco es conocido. En el primer paso o adición oxidativa el complejo de paladio (0) se adiciona a  $R^1-X$ . Sin embargo, el segundo paso esta todavía en debate.

Las aminas empleadas no son capaces de desprotonar el alquino, por lo tanto, es necesario que primero se compleje el alquino al paladio desplazando uno de los ligandos. De esta manera, el alquino sera más fácilmente desprotonado por la amina formándose el complejo  $R^1-Pd$ -acetileno, que finalmente dará lugar al producto de acoplamiento en la última etapa de eliminación reductora (figura 2.19).



**Figura 2.19**

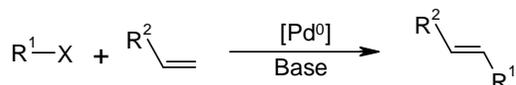
En ausencia de amina tiene lugar una etapa de carbopaladación que conduce a complejos  $R^2-C(PdXL_2)=CH-R^1$  (esquema 2.60).<sup>184</sup>



**Esquema 2.60**

### 2.2.5.-REACCIÓN DE HECK<sup>185</sup>

El término Heck hace referencia fundamentalmente a procesos de arilación y alquenilación de olefinas mediados por Pd. Esta reacción fue descubierta independientemente por Mizoroki<sup>186</sup> y Heck<sup>187</sup> en la década de los 70. Se emplea para obtener de forma sencilla olefinas sustituidas a partir de un derivado halogenado y un alqueno (esquema 2.61).



**Esquema 2.61**

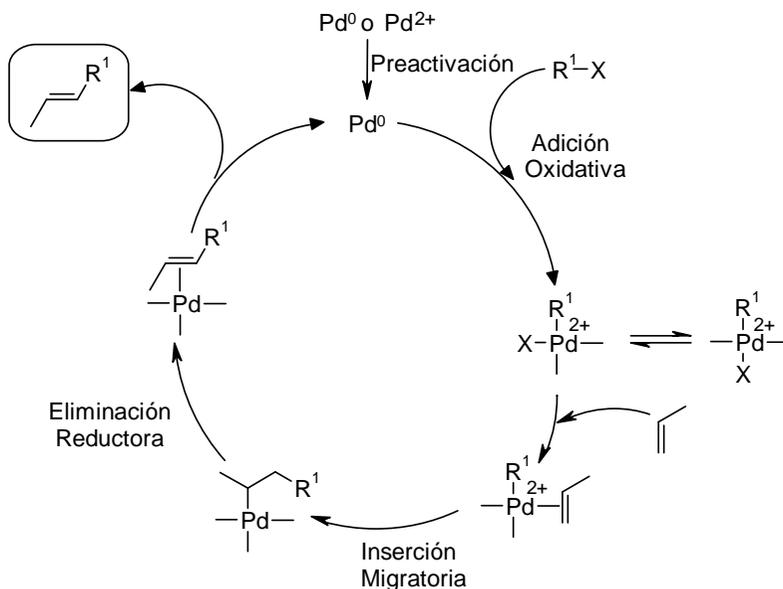
La reacción esta catalizada por complejos de paladio con o sin ligandos fosfina. Las fosfinas, como ya se ha comentado, son capaces de activar el Pd<sup>2+</sup> a Pd<sup>0</sup> en presencia de bases fuertes.

Cuando se emplean catalizadores de Pd sin fosfinas la reducción del Pd<sup>2+</sup> a Pd<sup>0</sup> puede ser efectuada por aminas, que se encuentran bien como base o formando parte de la propia olefina. En ausencia de fosfinas, la olefina es oxidada por el Pd<sup>2+</sup> a través de un ciclo catalítico de tipo Wacker.<sup>188</sup> Este proceso puede ser un factor importante en la disminución de rendimiento de la reacción con altas cargas iniciales de sales de Pd en sistemas sin fosfina, si la olefina se encuentra en una cantidad equimolecular con respecto al sustrato electrófilo.

Evidencias indirectas demuestran que la reducción de Pd<sup>2+</sup> a Pd<sup>0</sup> también puede ser efectuada por sales de amonio cuaternario o de fósfonio, en un proceso posiblemente iniciado por la adición oxidativa al enlace C-P o C-N.<sup>189</sup> Herrmann y *col.* vieron que la adición de TBAB elimina el periodo de activación en la reacción catalizada por complejos carbeno de Pd.<sup>190</sup>

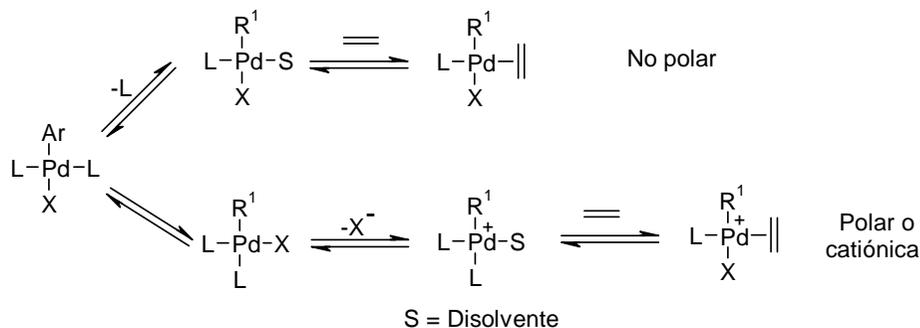
En la adición oxidativa se produce la ruptura del enlace C-X y la formación de dos nuevos enlaces Pd-C y Pd-X, generándose la especie R<sup>1</sup>-Pd-X como en los casos anteriores (figura 2.20). Esta etapa es poco sensible a los sutituyentes del sistema insaturado, pero si lo es, y en gran medida, a la naturaleza de X y a la fuerza del enlace C-X y Pd-X.<sup>191</sup>

En la mayoría de los casos, excepto cuando el ligando del complejo es quelato, los productos intermedios aislados en el proceso de adición oxidativa presentan geometría *trans*, sin embargo parece que el complejo *cis* debe formarse primero. Además, es el complejo *cis* el que entra en el siguiente paso del ciclo catalítico. Estudios relacionados con este hecho demuestran la formación de ambos aductos y la existencia de una isomerización *cis-trans*.<sup>192</sup>



**Figura 2.20**

La reacción del producto de adición oxidativa con la olefina requiere que el paladio se deshaga de uno de sus ligandos para dejar un sitio de coordinación libre para el alqueno. Se han propuesto dos rutas para esta etapa en reacciones que tienen lugar en presencia de fosfinas: una ruta no polar que se inicia con la salida de un ligando neutro y una ruta polar o catiónica en la que se produce la salida de un ligando aniónico<sup>193-195</sup> (esquema 2.62). La naturaleza del ligando saliente determina la ruta por la que transcurre la inserción. Para complejos con fosfinas monodentadas son válidas ambas rutas, sin embargo, para complejos con fosfinas bidentadas la ruta no polar parece dudosa, aunque no se puede descartar.



Esquema 2.62

El siguiente paso del ciclo de Heck es la inserción migratoria del arilo sobre la olefina, formándose un nuevo enlace C–C. Este paso es el responsable de la regio- y estereoquímica del proceso y por ello, el conocimiento de cómo transcurre es de gran importancia.

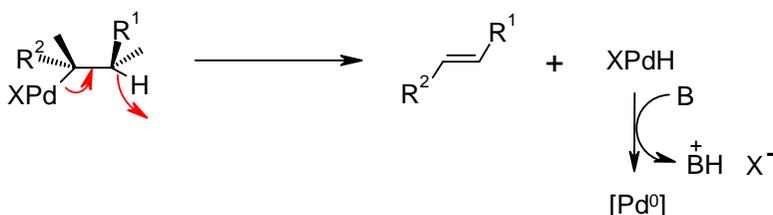
Existen tres posibilidades:<sup>185</sup>

- que el intermedio  $R^1PdX$  tenga un comportamiento similar al de un derivado organometálico de metales de los grupos principales como un carbanión, dando lugar a una inserción que produzca una adición nucleofílica similar al mecanismo encontrado para la sustitución nucleofílica vinílica.<sup>196</sup>
- que la especie  $R^1PdX$ , y en particular, el intermedio  $R^1Pd^+$  que es un electrófilo, ataque el doble enlace en una especie de proceso de adición electrófila clásico. Este mecanismo está mucho más justificado por evidencias experimentales, y al menos, en algunos casos es relevante.
- que los intermedios  $R^1PdX$  y  $R^1Pd^+$  se adicionen al doble enlace en un proceso concertado, de tal forma que el estado de transición de este mecanismo se adapte a la demanda electrónica de la especie involucrada. La adaptación del mecanismo concertado a los factores electrónicos haría recaer mayoritariamente en los factores estéricos el motivo de cualquier tipo de selectividad.

La información reunida hasta el momento sobre la reactividad y selectividad del paso de inserción migratoria muestra que las especies

$R^1PdX$  y  $R^1Pd^+$  se comportan como un electrófilo con olefinas donadoras o como un nucleófilo con olefinas aceptoras. La inserción es un proceso concertado con un paso de reacción variable, que puede adaptarse tanto a las propiedades electrónicas de los fragmentos enlazados como a los factores estéricos y a las interacciones auxiliares.

Después de la inserción migratoria tiene lugar la eliminación reductora, liberándose el paladio y generando el doble enlace (esquema 2.63). Aunque se conocen varias posibilidades para este último paso, la terminación más común del ciclo es la eliminación de un hidruro de paladio y la liberación del alqueno correspondiente. El hidruro de paladio en presencia de base regenera la especie catalítica.

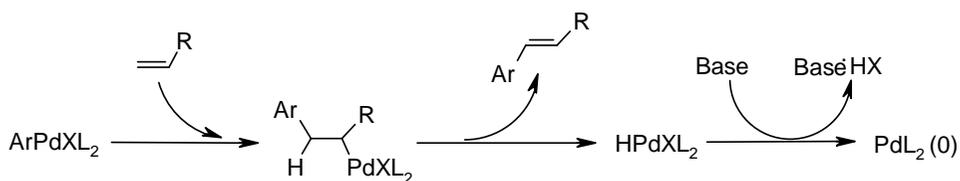


Esquema 2.63

## REACCIÓN DE HECK INTRAMOLECULAR

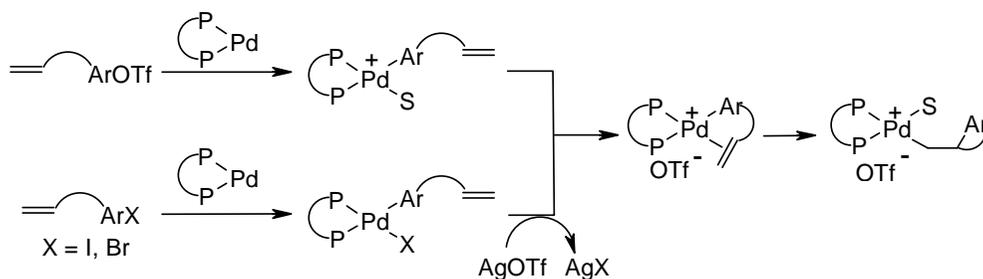
La primera reacción de Heck intramolecular fue publicada por Moli y Ban en 1977.<sup>197</sup> A finales de los años 80 Shibasaki<sup>198</sup> y Overman<sup>199</sup> estudiaron la reacción enantioselectiva de Heck,<sup>185,200</sup> especialmente su versión intramolecular.

El mecanismo general de la reacción de Heck<sup>201,202</sup> y los factores reguladores del regio- y enantiocontrol<sup>203,204</sup> del proceso se han discutido en varias publicaciones.<sup>119,205</sup> La baja regioselectividad encontrada en el paso de formación del doble enlace, ha hecho que todos los ejemplos de reacciones de Heck enantioselectivas se hayan llevado a cabo sobre alquenos cíclicos, donde la eliminación *sin* de  $HPdL_2$  a partir del primer aducto *sin* formado (esquema 2.64), solo puede tener lugar en una dirección al no ser posible la rotación del enlace C–C en estos alquenos.<sup>206</sup>



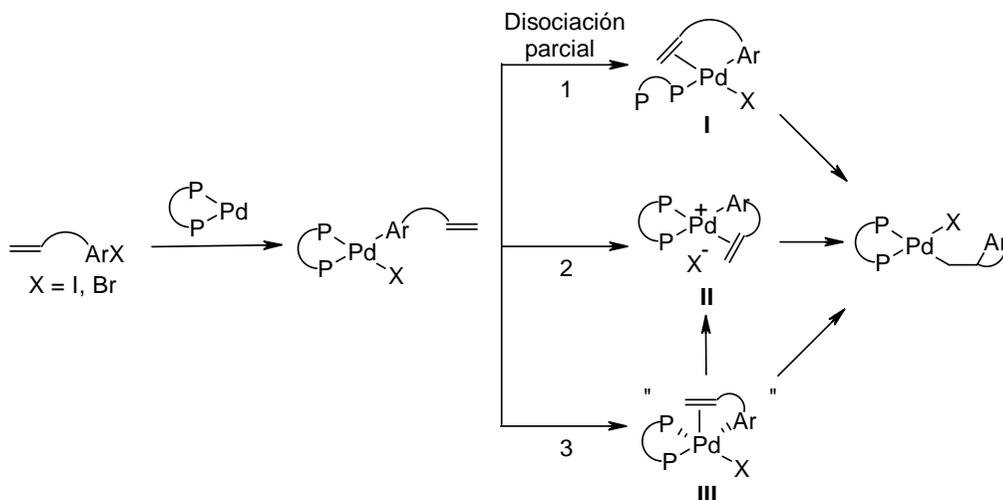
Esquema 2.64

Para estos procesos se postulan dos mecanismos al igual que en la reacción de Heck intermolecular: el catiónico o polar y el neutro.<sup>200</sup> La reacción catiónica fue propuesta por Cabri<sup>194</sup> y Hayashi<sup>195</sup> para describir la reacción de Heck sobre triflatos de arilo insaturados en presencia de catalizadores de Pd–difosfina o haluros de arilo insaturados en presencia de aditivos de Ag (I) o Tl (I) (esquema 2.65).



Esquema 2.65

En ausencia de esos aditivos, la reacción de Heck de haluros de vinilo o de arilo se espera que proceda a través de un mecanismo neutro (esquema 2.66). La enantioselectividad a menudo observada en este tipo de reacción de Heck ha sido atribuida a la formación de un complejo neutro de paladio–alqueno **I** con disociación parcial del ligando (esquema 2.66, caso 1).

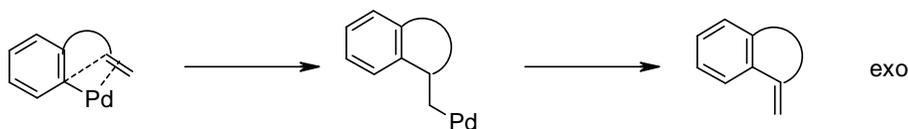


Esquema 2.66

En las condiciones de reacción, el halógeno puede ser directamente ionizado y el alqueno puede coordinarse al Pd (esquema 2.66, caso 2). De esta manera, se generaría un intermedio **II** igual al obtenido a través de un mecanismo catiónico, sin embargo, los resultados obtenidos en ambos casos son diferentes, por lo que se descarta esta posibilidad.

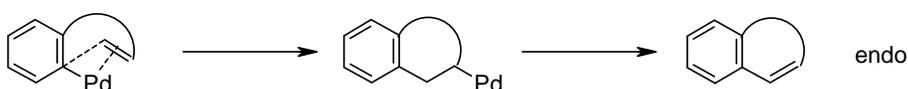
La sustitución en un complejo plano-cuadrado de Pd (**II**), puede ocurrir por un proceso asociativo, por lo que parece viable que pueda formarse un complejo de Pd pentacoordinado **III** al producirse la coordinación axial del alqueno "que cuelga" del complejo plano-cuadrado (esquema 2.66, caso 3). Estudios teóricos y experimentales demuestran que la inserción de la olefina para formar el complejo pentacoordinado **III** requiere altas energías de activación, por eso se cree que este complejo evoluciona de nuevo a un complejo de geometría preferida plano-cuadrada **II**.

En las reacciones intramoleculares los factores estéricos llegan a ser dominantes. En la mayoría de los casos estudiados la reacción conduce al compuesto de ciclación *exo-trig* al ser el más favorable por razones estéricas (esquema 2.67). La formación de ciclos de 5 miembros está favorecida, aunque también se pueden formar ciclos más pequeños de 3 y 4 eslabones.<sup>207-209</sup>



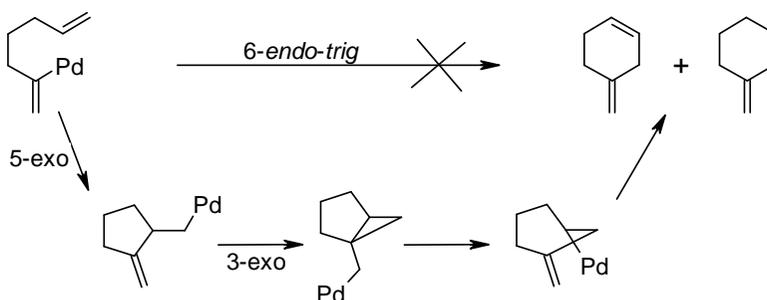
Esquema 2.67

La ciclación *endo-trig* requiere que el enlace olefínico se mueva dentro del arco en el complejo  $\pi$  intermedio. Esto requiere más flexibilidad entre la cadena y el anillo aromático para ser capaz de disponerse en la conformación apropiada (esquema 2.68).



Esquema 2.68

Cuando la ciclación 6-*endo* tiene lugar se propone un mecanismo de bypass para explicar como se produce, puesto que el proceso directo como ya se ha comentado, es improbable por razones geométricas. El proceso normal 5-*exo* seguido por una ciclación 3-*exo* y un posterior ataque del paladio al intermedio bicíclico tensionado dan lugar al producto 6-*endo* (esquema 2.69).



Esquema 2.69

En algunos casos, cuando el modo *endo* está favorecido por razones electrónicas, la reacción puede conducir a ciclos más grandes. La necesidad de una cadena más flexible explica por qué los rendimientos de los productos de *endo*-ciclación aumentan al hacerlo la longitud de la cadena, comportamiento no común en procesos de ciclación.<sup>185</sup>

En la reacción de Heck intermolecular solo pueden participar olefinas mono- y disustituidas mientras que en el caso intramolecular se pueden insertar olefinas tri- y tetrasustituidas.

### 2.2.6.- OTRAS REACCIONES CATALIZADAS POR PALADIO

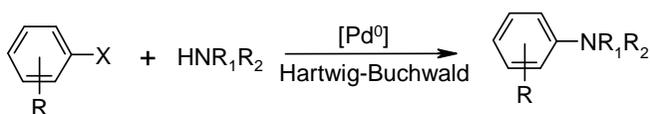
Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio con nucleófilos no organometálicos es un área bastante explorada<sup>210</sup> (esquema 2.70). A partir de los estudios pioneros de Buchwald<sup>211</sup> y Hartwig<sup>212</sup> en 1995 con aminas como nucleófilos, este tipo de reacción de acoplamiento ha demostrado ser de gran relevancia en el campo de la química orgánica sintética y se ha aplicado a un amplio rango de nucleófilos no organometálicos, incluyendo aquellos basados en oxígeno-, azufre-, fósforo-, boro-, silicio-, y carbono-.



Esquema 2.70

#### 2.2.6.1.- Reacciones de aminación

El paladio es capaz de catalizar reacciones de aminación de haluros de arilo con aminas primarias o secundarias. Esta aminación catalítica de haluros de arilo, conocida como la reacción de Hartwig-Buchwald, representa una alternativa muy interesante a los métodos clásicos de formación de enlaces C<sub>arílico</sub>-N (esquema 2.71).



Esquema 2.71

Las condiciones originales involucran bases fuertes y catalizadores de paladio, usando como ligando la tri-*o*-tolilfosfina y fueron desarrolladas por Buchwald y Hartwig, pero estas condiciones presentan algunos inconvenientes:

- Los bromuros de arilo ricos en electrones son propensos a dar grandes cantidades de productos de reducción a través de un proceso competitivo de  $\beta$ -eliminación (figura 2.21)
- No se pueden usar ariltriflatos
- Aminas primarias y secundarias acíclicas dan bajos rendimientos
- No se pueden usar sustratos sensibles a bases

Estos problemas se resolvieron parcialmente cuando Buchwald<sup>213</sup> y Hartwig<sup>214</sup> introdujeron una segunda generación de catalizadores basada en fosfinas quelato (dppf o BINAP). Estas nuevas condiciones permitieron ampliar la reacción a otros sustratos tales como aminas alquílicas primarias, anilinas y haluros o triflatos heteroaromáticos. Además, la introducción de bases débiles como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ <sup>215</sup> y  $\text{K}_3\text{PO}_4$ <sup>215,216</sup> permitió el uso de sustratos sensibles a bases y ariltriflatos con deficiencia electrónica.

El problema de la arilación de las aminas secundarias no cíclicas fue resuelto con la introducción de fosfinas mono- y bidentadas ricas en electrones.<sup>217,218</sup> Esta tercera generación de catalizadores dió lugar a una expansión considerable de esta metodología, permitiendo el uso de pequeñas cantidades de paladio para lograr aminaciones de sustratos menos reactivos como cloruros<sup>219,220</sup> y tosilatos<sup>219,221</sup> de arilo e hicieron posible llevar a cabo gran parte de estas reacciones a temperatura ambiente.

El ciclo catalítico requiere la presencia de una base para generar el nucleófilo. De acuerdo con el mecanismo general, la reacción del nucleófilo con el producto de la adición oxidativa en presencia de la base conduce al complejo  $\text{Ar-Pd-N}$ . Después, en la eliminación reductora el complejo evoluciona dando lugar al producto de acoplamiento  $\text{Ar-N}$  (figura 2.21). El complejo  $\text{Ar-Pd-N}$  puede sufrir también una reacción secundaria de  $\beta$ -eliminación dando lugar al areno reducido y a la imina correspondiente. Estas reacciones secundarias son de gran importancia cuando el haluro de arilo empleado es electrodonador, ya que especies de paladio deficientes en electrones sufren más fácilmente la eliminación reductora.<sup>222</sup>

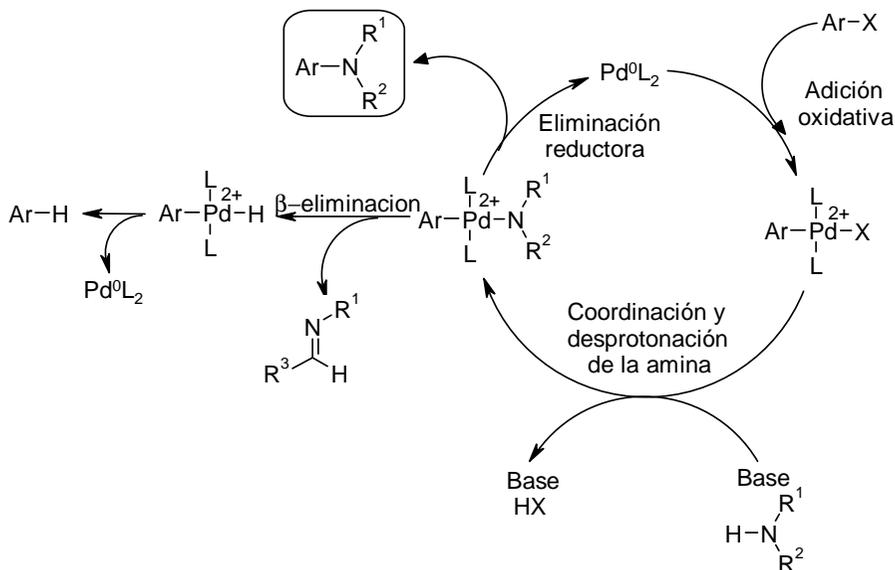


Figura 2.21

El uso de ligandos voluminosos monodentados ricos en electrones acelera la adición oxidativa, paso limitante de la reacción, permitiendo llevar a cabo reacciones de aminación sobre sustratos menos reactivos como son los cloruros de arilo.<sup>220,223,224</sup> Además, este tipo de ligandos aumentan la velocidad del paso de la eliminación reductora<sup>225</sup> y probablemente, facilitan la formación del enlace Pd-N.

En general, se prefiere emplear ligandos quelato bidentados al proporcionar menos producto secundario de arilo reducido. Además, la utilización de estos ligandos bifosfina resulta esencial para la conservación de la integridad estereoquímica del sustrato, cosa que no ocurre con fosfinas monodentadas.<sup>222</sup>

El acoplamiento de bromuros de arilo con aminas ha sido ampliamente estudiado en los últimos años. Parece que el BINAP es uno de los ligandos más usados para este tipo de transformación.<sup>218</sup> El empleo de yoduros de arilo no ha sido tan común debido al mayor coste de este tipo de sustratos y a la menor facilidad para conseguirlos. Los cloruros de arilo son menos reactivos que los correspondientes bromuros, pero pueden dar reacciones de aminación con sistemas catalíticos similares,<sup>226</sup> aunque, por lo general, requieren mayores concentraciones del derivado clorado y temperaturas elevadas.

La reactividad general de las aminas es la siguiente: aminas cíclicas secundarias > aminas primarias > aminas no cíclicas secundarias.

La introducción de dos grupos arilo consecutivamente sobre aminas primarias permite obtener diarilaminas sustituidas, simétrica o asimétricamente, dependiendo de si los grupos arilo del derivado halogenado son o no iguales.<sup>227</sup>

La elección de los parámetros de la reacción (ligando, catalizador, disolvente, base.....) viene determinada por la estructura tanto de la amina como del electrófilo.<sup>228</sup> A menudo estas variables están relacionadas, por ejemplo, muchas veces la mejor base para una reacción depende del disolvente empleado.

### 2.3.- NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

La preocupación por las cuestiones medioambientales ha hecho que en los últimos años surja un enfoque dentro de la química orgánica que tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación. Se pretende optimizar los procesos para alcanzar los máximos rendimientos posibles con el menor impacto sobre el medio ambiente.

Uno de estos retos lo constituye la búsqueda de disolventes alternativos<sup>229</sup> a los disolventes convencionales. Los efectos perjudiciales que, sobre el medio ambiente, la seguridad y la salud, tiene el elevado consumo de estos disolventes hacen que sea necesario minimizar su uso. En los últimos años, se han desarrollado procesos que tienen lugar en ausencia de disolvente y otros que utilizan líquidos iónicos,<sup>230,231</sup> disolventes fluorados,<sup>232,233</sup> o fluídos supercríticos.<sup>234,235</sup> Todos ellos se pueden combinar con nuevas técnicas de activación tales como el microondas,<sup>236,237</sup> los ultrasonidos, etc.

#### Empleo de agua en síntesis orgánica

El agua es el más antiguo de los disolventes, no solo en la naturaleza, sino también en la mayor parte de la síntesis química llevada a cabo hasta el siglo XIX. Sin embargo, el auge que la química orgánica experimentó durante el siglo XX, relegó al agua a un papel marginal como disolvente. A principio de los 80 Breslow<sup>238-240</sup> y Griego<sup>241</sup> encontraron efectos positivos del agua en la velocidad y selectividad de la reacción de Diels-Alder; desde entonces se han hecho importantes progresos en el campo de la química orgánica en medios acuosos.<sup>242</sup>

Desde el punto de vista medioambiental el agua es la mejor elección como disolvente, ya que no es inflamable ni tóxico y además es barato. Además de estas ventajas, cabe destacar otras de gran relevancia:<sup>243</sup>

- Las reacciones en agua suelen ocurrir en condiciones suaves, conduciendo a mejoras en el rendimiento y la selectividad
- En casos particulares pueden evitarse los pasos de protección-desprotección
- El agua puede facilitar el intercambio del ligando en las reacciones catalizadas por metales de transición

- Los catalizadores solubles en agua pueden ser reutilizados después de filtrar, decantar o extraer los productos insolubles en agua

Las propiedades particulares del agua, en especial el elevado orden interno impuesto por la asociación de sus moléculas mediante enlaces de hidrógeno, son las responsables de sus ventajas y limitaciones como disolvente y medio de reacción. A causa de las interacciones hidrofóbicas impuestas por dicho orden, algunas reacciones orgánicas transcurren más rápidamente en agua, llegando incluso a modificarse su selectividad.<sup>244</sup>

Algunas propiedades importantes del agua son:

- Pequeño tamaño de las moléculas
- Alta presión de cohesión
- Elevado calor específico
- Gran tensión superficial
- Alta constante dieléctrica
- Baja compresibilidad
- Descenso de la viscosidad con la temperatura

El mayor inconveniente para utilizar agua como medio de reacción es la baja solubilidad en la misma de muchos compuestos orgánicos. Para solventar esta limitación se usan a menudo, medios orgánico-acuosos, lo que reduce en buena medida las ventajas anteriormente comentadas. Una estrategia alternativa es el uso de agentes tensioactivos, compuestos químicos con una región polar y otra apolar, que ayudan a solubilizar los reactivos y/o catalizadores.<sup>245</sup>

Otra alternativa es llevar a cabo la modificación química de reactivos, y sobre todo de los catalizadores, para aumentar su solubilidad en agua.<sup>246</sup> El desarrollo de fosfinas con grupos sulfonato para la preparación de catalizadores solubles en agua, es uno de los ejemplos más conocidos. En muchas ocasiones se opta por usar sistemas bifásicos orgánico-acuosos, lo que mejora de modo notable la separación de los productos al final de la reacción. En estos casos es frecuente el empleo de catalizadores de transferencia de fase para mejorar la cinética del proceso.

A pesar de sus claras ventajas, el uso de agua como disolvente, no está totalmente exento de problemas, aparte de los relacionados con la solubilidad ya comentados. Tanto el calentamiento como el enfriamiento del agua requieren una gran cantidad de energía, y además es preciso purificarla si se desea devolverla al medio natural.

### 2.3.1.- REACCIONES EN MICROONDAS

En el campo de la química inorgánica, la técnica de microondas se comenzó a utilizar en los años 70, mientras que en química orgánica su uso no se puso en práctica hasta mediados de los 80. Las primeras publicaciones relacionadas con el uso de microondas para acelerar transformaciones en síntesis orgánica fueron realizadas por los grupos de Gedye<sup>247</sup> y Giguere/Majetich<sup>248</sup> en 1986.

El desarrollo de la tecnología de microondas en química orgánica ha sido bastante lento en comparación con otros avances recientes tales como la química combinatoria o la química computacional. Este retraso se ha debido a problemas tales como la falta de control sobre la reacción, la reproducibilidad, la seguridad de las instalaciones y la falta de comprensión de los procesos físicos del calentamiento por microondas. Sin embargo, el interés por esta técnica ha aumentado desde mediados de los años 90, en parte por la disponibilidad comercial de hornos de microondas especialmente diseñados para la síntesis orgánica, que han permitido el desarrollo de las técnicas sin disolvente, incrementando la seguridad y sobre todo, mejorando los rendimientos con una disminución del tiempo de reacción.

Las reacciones en síntesis orgánica asistidas por microondas se caracterizan por la espectacular aceleración producida en muchas de ellas, como consecuencia de un calentamiento que no puede ser reproducido utilizando una fuente energética clásica. En algunos casos, reacciones que no ocurren por calentamiento convencional pueden llevarse a cabo usando microondas.

### 2.3.1.1.- Aspectos teóricos

La radiación de microondas es una alternativa al calentamiento convencional para introducir energía en las reacciones, que aprovecha la capacidad que poseen algunos compuestos para transformar la energía electromagnética en calor.

En el espectro electromagnético, la región de microondas está localizada entre el infrarrojo y las ondas de radio (figura 2.22). Las longitudes de onda están comprendidas entre 1 mm y 1 m, correspondientes a frecuencias entre 0.3 y 300 GHz, empleadas en su mayor parte por los sistemas de detección por radar y telecomunicaciones. Para evitar interferencias, la mayoría de los instrumentos de microondas domésticos y comerciales operan a 2.45 GHz, que corresponde a una longitud de onda de 12.2 cm.<sup>249</sup>

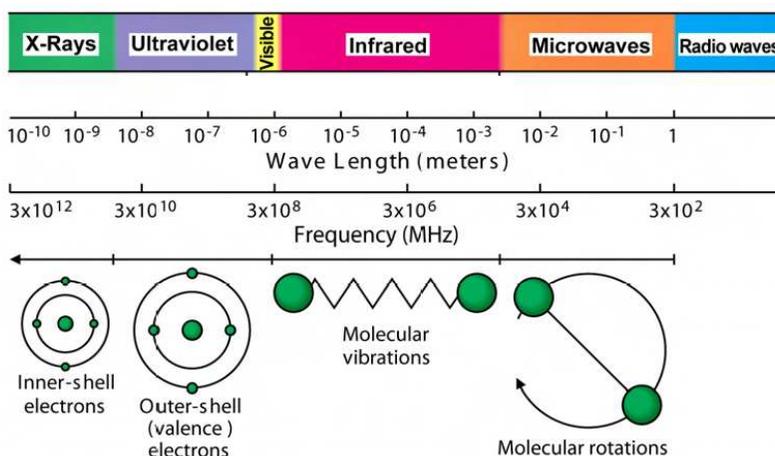


Figura 2.22

A medida que aumentan los conocimientos sobre los campos electromagnéticos, se descubren nuevas interacciones de estos con la materia. Cada frecuencia del campo electromagnético induce una respuesta en la materia. Así por ejemplo, frecuencias del orden de rayos X producen una oscilación en los electrones internos próximos a la corteza atómica. Para la radiación ultravioleta, la energía de los fotones es suficiente para inducir transiciones de los electrones de valencia, mientras que en el rango infrarrojo del espectro electromagnético produce vibraciones atómicas.

La radiación de microondas provoca calor por dos mecanismos: polarización dipolar y conducción iónica. Mientras los dipolos en la mezcla de reacción están implicados en los efectos de polarización dipolar, las partículas cargadas están afectadas por la conducción iónica. Cuando se irradia a la frecuencia de las microondas, los dipolos o iones de la muestra rotan y se alinean con el campo eléctrico aplicado. Como los campos aplicados oscilan, el campo del dipolo o ión intenta realinearse con el campo eléctrico alterno. En este proceso, la energía se pierde en forma de calor a través de fricciones moleculares y del factor de pérdida  $\epsilon''$ .<sup>250</sup>

La capacidad de un material específico o de un disolvente para convertir la energía de microondas en calor a una frecuencia y a una temperatura dada se conoce como ángulo de pérdida  $\delta$ , expresándose generalmente su tangente (ecuación 2.1).

$$\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$$

### Ecuación 2.1

En esta ecuación la permeabilidad relativa  $\epsilon'$ , representa la capacidad de la materia para almacenar la energía potencial bajo la influencia de un campo eléctrico. A temperatura ambiente, y bajo la influencia de un campo eléctrico estático, la permeabilidad relativa  $\epsilon'$  es igual a la constante dieléctrica  $\epsilon_s$ . El factor de pérdida  $\epsilon''$ , cuantifica la eficacia de cómo la energía absorbida se transforma en calor.<sup>251</sup>

En general, medios de reacción con valores grandes de "tan  $\delta$ " a la frecuencia estándar a la que opera el microondas, dan lugar a buenas absorciones y, como consecuencia, a un calentamiento eficaz (tabla 2.2).<sup>176</sup>

Tabla 2.2

Disolvente	tan $\delta$	Disolvente	tan $\delta$
Etilenglicol	1.350	Agua	0.123
Etanol	0.941	Cloroformo	0.091
DMSO	0.825	Acetonitrilo	0.062
Metanol	0.659	Acetona	0.054
1,2-Diclorobenceno	0.280	Tetrahidrofurano	0.047
Ácido Acético	0.174	Diclorometano	0.042
DMF	0.161	Tolueno	0.040
1,2-Dicloroetano	0.127	Hexano	0.020

Si dos disolventes con constantes dieléctricas comparables tales como acetona y etanol se calientan a la misma potencia durante el mismo tiempo, la temperatura final debe ser mucho mayor en etanol que en acetona. Esto se debe a que el etanol posee una tangente de pérdida mayor que la acetona al acoplarse mejor con la radiación de microondas, resultando un aumento de temperatura más rápido.

Cuando se emplean disolventes que absorben poco se pueden adicionar aditivos polares tales como líquidos iónicos o elementos pasivos<sup>252</sup> de calentamiento, hechos de materiales que absorben fuertemente en microondas, para aumentar el nivel de absorción del medio.

### MECANISMO DE POLARIZACION DIPOLAR<sup>251</sup>

Los materiales aislantes, también conocidos como dieléctricos, se pueden calentar aplicando campos electromagnéticos de alta frecuencia. Al aplicar la radiación se forman dipolos, en un proceso denominado polarización. Para que una sustancia genere calor cuando es irradiada con microondas, debe poseer momento dipolar.

La polarización dipolar es una de las interacciones del componente eléctrico del campo electromagnético con la materia y es responsable de que esta se caliente. La energía de estos campos eléctricos provoca el movimiento de los dipolos que tienden a alinearse con ellos por rotación siguiendo su oscilación (figura 2.23).



**Figura 2.23**

A valores elevados de campo eléctrico la orientación dipolar predomina sobre la desorientación producida por la temperatura. En esta situación los dipolos están permanentemente orientados y no pueden rotar. Si no hay movimiento, no se produce transferencia de energía, y en consecuencia, no hay calentamiento. Sin embargo, en las condiciones habituales de calentamiento por microondas, el campo eléctrico no es

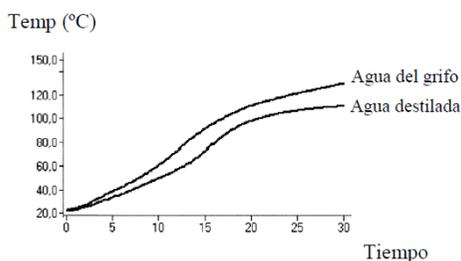
capaz de inducir una polarización permanente de los dipolos. Por tanto, las moléculas tienden a orientarse en el campo eléctrico más lentamente de lo que oscila este, provocando colisiones entre las moléculas que transforman la energía cinética en calor, observándose por tanto un calentamiento de la sustancia.

En el caso de los gases, las moléculas están separadas y el alineamiento con el campo es fácil y rápido. Al no existir fricciones entre las moléculas, no se produce desprendimiento de calor.

En los líquidos, el alineamiento con el campo está dificultado por la presencia de otras moléculas, dependiendo por tanto, de las características dipolares del medio y de la viscosidad del líquido. Así se explica que por ejemplo, el dioxano no se caliente, mientras que el agua, que tiene un elevado momento dipolar, se caliente rápidamente.

### MECANISMO DE CONDUCCIÓN IÓNICA<sup>251</sup>

Si se preparan dos muestras conteniendo una agua destilada y otra agua del grifo y se irradian en un microondas a la misma potencia durante el mismo tiempo, se observa que la temperatura final de la muestra que contiene agua del grifo es más alta que la que contiene agua destilada (figura 2.24).



**Figura 2.24**

Para entender este fenómeno hay que hacer referencia a otra interacción del campo eléctrico con la materia que es la conducción. Los iones presentes en una disolución se mueven a través de la misma bajo la influencia de un campo eléctrico, produciéndose de esta forma, mayor velocidad de colisión y como resultado, se desprende calor por transformación de su energía cinética. Para disoluciones que contengan

gran cantidad de sales, esta forma de liberación de energía puede ser más importante que la que se produce con la polarización dipolar.

El ejemplo antes mencionado, en el que la temperatura final del agua del grifo es mayor que la del agua destilada, se puede explicar teniendo en cuenta que el agua del grifo además de tener el calor producido por el mecanismo dipolar, presenta calor generado por el mecanismo de conducción debido a la presencia de iones.

### 2.3.1.2.- Microondas en síntesis orgánica

Una transformación química "ideal" transcurriría a temperatura ambiente y alcanzaría una conversión completa en pocos minutos, pero la realidad es bastante diferente. Muchos procesos sintéticamente relevantes requieren elevadas temperaturas con tiempos de reacción de varias horas o incluso días para conducir a la conversión completa.

El calentamiento de la mezcla de reacción a escala de laboratorio se ha venido realizando usando baños de aceite o arena hasta alcanzar la temperatura de reflujo, de forma que la temperatura de la reacción se controla por el punto de ebullición del disolvente. Esta forma tradicional de suministrar calor es bastante lenta e ineficiente para transferir energía a la reacción, ya que depende de las corrientes de convección y de la conductividad térmica de los materiales que deben ser penetrados. A menudo, la temperatura del matraz es mayor que la de la mezcla de reacción (figura.2.25).

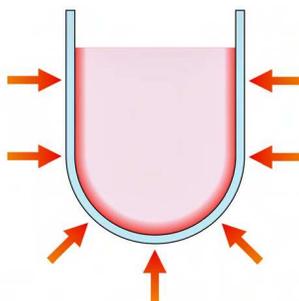
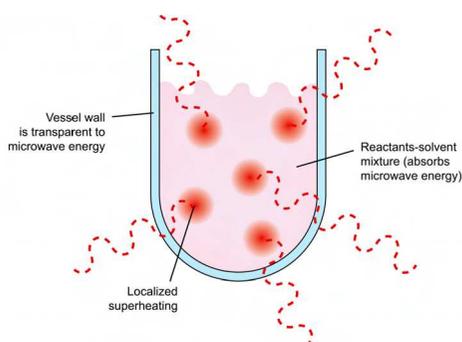


Figura 2.25

Desde que los recipientes de reacción empleados en microondas están hechos esencialmente de materiales transparentes tales como cristal o

teflón, solo se calienta la mezcla de reacción, y no el recipiente que la contiene. Usando recipientes sellados, el punto de ebullición del disolvente es menos importante, ya que este se puede sobrecalentar por encima de su punto de ebullición en condiciones atmosféricas.

En el calentamiento por microondas, la energía atraviesa las paredes del matraz calentando únicamente reactivos y disolventes (figura 2.26). Existen incluso reactores especialmente diseñados para que las radiaciones sean uniformes, consiguiéndose un calentamiento más homogéneo, conduciendo a menos productos secundarios o de descomposición. También se observan mejoras en las reacciones a presión, ya que se alcanza más rápidamente el punto de ebullición del disolvente empleado.



**Figura 2.26**

Hay que mencionar que utilizando tubos sellados las transformaciones catalizadas por metales de transición pueden realizarse en ausencia de atmósfera inerte. Además, como consecuencia del calentamiento directo de la mezcla de reacción, el tiempo de vida del metal puede, a veces, aumentar al minimizarse los efectos de las paredes.<sup>253</sup>

## EQUIPOS DE MICROONDAS

El equipo más popular es el horno doméstico (figura 2.27).<sup>250</sup> El relativo bajo coste de los microondas domésticos modernos hacen que estos sean fáciles de conseguir a nivel académico o industrial. Sorprendentemente, tan solo un pequeño número de grupos de investigación en síntesis orgánica lo usan. Una desventaja es que los niveles de potencia variables se producen por un simple encendido y

apagado del magnetron, lo que puede ser problemático si la mezcla de reacción se enfría muy rápido.

El peligro y las limitaciones del microondas doméstico se deben, fundamentalmente, a: la falta de seguridad en caso de deformación o explosión del recipiente de reacción, la ausencia de monitor y dispositivos de control, la escasa reproducibilidad de los experimentos y la falta de documentación.

En el siglo XXI, algunas empresas respondieron a la llamada para el desarrollo de microondas diseñados exclusivamente para síntesis orgánica (figura 2.27).<sup>250</sup> Estos microondas que pueden ser clasificados en instrumentos unimodo o multimodo, son completamente diferentes a los domésticos donde los niveles de potencia fluctúan como resultado de los ciclos de encendido-apagado.



**Figura 2.27**

En un horno de microondas la radiación se genera por un magnetron y luego se dirige hacia la cavidad y se refleja en las paredes de la misma. Si las microondas no son absorbidas, se reflejan y vuelven al magnetron, dañándolo, por eso es esencial tener un “*dummy load*” que absorba el exceso de radiación evitando que se dañe el magnetron.

### **Efecto del sobrecalentamiento**<sup>251</sup>

La velocidad de calentamiento de un disolvente puro se incrementa con el uso del microondas probablemente por la limitación de formación de núcleos de ebullición. Debido a esto, se puede alcanzar una temperatura de unos 26°C por encima del punto de ebullición del disolvente utilizado

(valor habitual).<sup>254</sup> Este fenómeno se conoce con el nombre de sobrecalentamiento.

En un disolvente puro, este aumento del punto de ebullición se mantiene mientras se aplique la radiación. La presencia en disolución de sustratos o iones favorece la formación de núcleos de ebullición y por tanto, el punto de ebullición vuelve al habitual.

Al efecto del sobrecalentamiento, se le ha considerado responsable del aumento de la velocidad que experimentan muchas reacciones en disolución, cuando se calientan por radiación con microondas a presión atmosférica.<sup>255</sup> Sin embargo, estudios posteriores indican que este efecto se puede evitar manteniendo convenientemente agitadas las muestras irradiadas, o también mediante la presencia de formadores de núcleos de ebullición o incluso manteniendo baja la potencia aplicada para permitir al sistema disipar mejor la energía absorbida.<sup>256,257</sup>

### **Efecto microondas**<sup>251,258</sup>

La aceleración de las reacciones por exposición a las microondas se debe a dos causas primordiales: al efecto térmico de la aplicación de microondas y a un efecto microondas específico debido a la propia radiación. Los efectos térmicos, como ya se ha indicado, son el resultado de la polarización dieléctrica como consecuencia de las interacciones entre moléculas polares dentro de un campo electromagnético. Este efecto es fácilmente cuantificable a través de los valores de temperatura.

Sin embargo, más difícil de evaluar son los efectos específicos de la radiación de microondas sobre la materia. Aunque hay muy pocos estudios sobre esta cuestión, basan la aceleración de las reacciones en la modificación de cada uno de los términos de la ley de Arrhenius (ecuación 2.2).

$$K = A \exp (-\Delta G^\ddagger / RT)$$

#### **Ecuación 2.2**

Los primeros estudios sobre factores termodinámicos están centrados en el factor pre-exponencial A, que matemáticamente representa un factor estadístico de probabilidad de impactos moleculares. Para que una reacción tenga lugar es preciso que se produzcan colisiones entre las moléculas de reactivos y estas deben de tener una orientación determinada. Las colisiones eficaces dependen de la orientación de las moléculas polares en una reacción. Como este factor depende de la frecuencia de rotación de los átomos en la reacción, se puede postular, como demostró A. Miklave<sup>259</sup> en un estudio teórico que la excitación rotacional producida por la radiación de microondas sobre la geometría de las colisiones afecta a la velocidad de las reacciones.

Sin embargo, el mayor efecto se debe a una disminución en la energía libre de Gibbs  $\Delta G^\ddagger$ . Este parámetro tiene una contribución entrópica y otra entálpica (ecuación 2.3). Se puede predecir que el término  $-T\Delta S^\ddagger$  tiene mayor contribución en una reacción por microondas, debido a que la organización es mayor que mediante el calentamiento clásico, como consecuencia de la orientación que se produce en la polarización dieléctrica.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

### **Ecuación 2.3**

También se ve afectado por la radiación de microondas el primer término de la ecuación termodinámica anterior  $\Delta H^\ddagger$ , pudiéndose comprobar mediante un experimento químico-físico de medida de la constante de velocidad de una reacción.<sup>260</sup>



### 3.1.- PREPARACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

Se han utilizado tres estrategias de síntesis de *N*-heteroarilaminidas de piridinio.

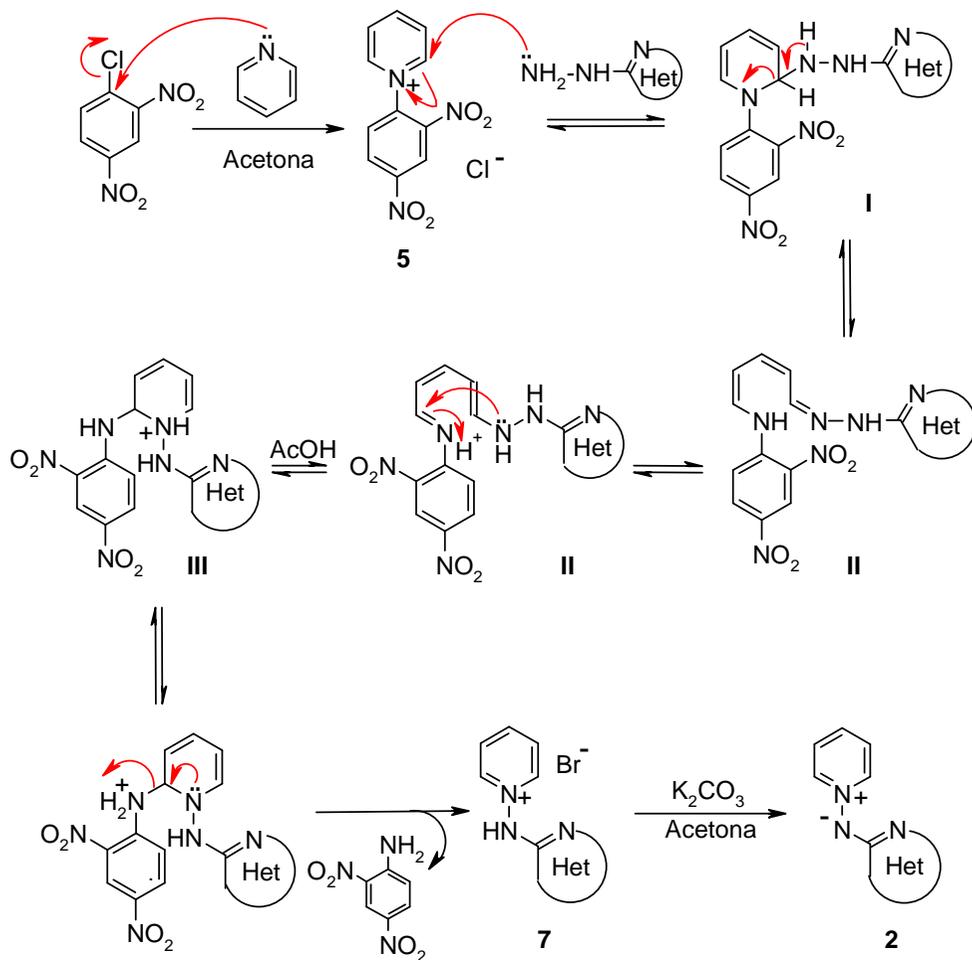
- 1) Reacción de sales de Zincke con heteroarilhidrazinas y posterior tratamiento en medio básico de la sal intermedia.<sup>13</sup>
- 2) Reacción del yoduro de *N*-aminopiridinio con haloheterociclos en medio básico por calentamiento convencional o por microondas.<sup>16,261</sup>
- 3) Reacción de aminación de haloheterociclos con yoduro de *N*-aminopiridinio catalizada por paladio.<sup>261</sup>

#### 3.1.1.- TRATAMIENTO EN MEDIO BÁSICO DE LAS SALES DE *N*-HETEROARILAMINOPIRIDINIO

Como se ha comentado en los antecedentes, el primer método del que se dispuso para la preparación de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** consiste en el tratamiento en medio básico de las sales de *N*-heteroarilaminopiridinio **7**.<sup>7</sup> A estas sales se accede por reacción entre el cloruro de 2,4-dinitrofenilpiridinio **5** (sal de Zincke) y una heteroarilhidrazina en presencia de trietilamina (esquema 3.1).<sup>13</sup>

El primer paso de este proceso ANRORC es una adición nucleófila de la hidrazina a la posición 2- del anillo de piridinio de la sal de Zincke. Del ataque inicial de la hidrazina sobre **5**, se obtiene un intermedio **I** que experimenta una apertura electrocíclica que conduce a la correspondiente hidrazona **II**. Su protonación, por calefacción en medio ácido, facilita el proceso de ciclación intramolecular dando lugar a **III**, que por pérdida de 2,4-dinitroanilina genera la sal de *N*-heteroarilaminopiridinio **7**, que se aísla como bromhidrato. Finalmente, las aminidas de piridinio **2** se obtienen por tratamiento básico de la correspondiente sal **7** con carbonato potásico a temperatura ambiente, tal y como se resume en el esquema 3.1.<sup>4,7</sup>

El proceso de sustitución nucleófila aromática entre la piridina y el 1-cloro-2,4-dinitrobenzene (esquema 3.1) que conduce a la sal de Zincke tiene lugar con buen rendimiento en acetona a reflujo durante unas 3 horas.



Esquema 3.1

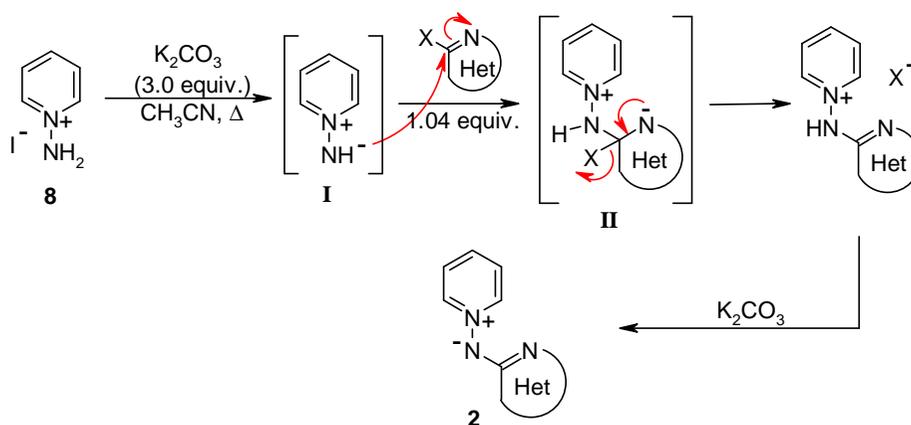
La facilidad de obtención de la sal de Zincke y su estabilidad hacen que este procedimiento, a pesar de ser considerablemente más largo que los que se discutirán a continuación, resulte adecuado para la preparación de *N*-heteroarilaminidas de piridinio cuando no son accesibles por síntesis directa y la heteroarilhidrazina correspondiente es comercial. Por ello, este ha sido el procedimiento elegido en la preparación de la *N*-(piridin-2-

il)aminida de piridinio **2a**, compuesto de partida muy utilizado en este trabajo y que se ha podido preparar en cantidades del orden de 20 g.

### 3.1.2.- REACCIÓN DEL YODURO DE *N*-AMINOPIRIDINIO CON HALOHETEROCICLOS EN MEDIO BÁSICO

El método anteriormente descrito ha permitido acceder a una serie limitada de aminidas de piridinio con buenos rendimientos.<sup>7</sup> Sin embargo, este procedimiento no solo resulta algo tedioso cuando la heteroarilhidrazina (e incluso el precursor clorado) no es comercial, sino que además los rendimientos globales disminuyen considerablemente.<sup>262</sup> Por ello, hace unos años, en nuestro grupo de investigación se comenzó a desarrollar otro método de síntesis, que ha permitido generar *N*-heteroarilaminidas de piridinio en un solo paso, por tratamiento en medio básico del yoduro de *N*-aminopiridinio con diversas clorodiazinas (esquema 3.2).<sup>16</sup>

El yoduro de *N*-aminopiridinio **8** genera por tratamiento en medio básico el iluro inestable **I**. Éste actúa como nucleófilo frente a una 2-haloazina dando lugar al producto de sustitución nucleófila que se aísla como la correspondiente *N*-heteroarilaminida de piridinio **2**.



Esquema 3.2

La reacción entre el iluro **I** y la haloazina transcurre suavemente en acetonitrilo a reflujo y empleando un exceso de base se accede directa-

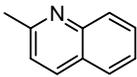
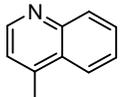
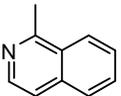
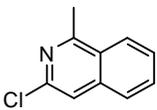
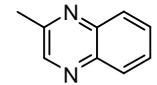
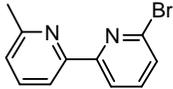
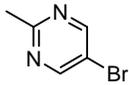
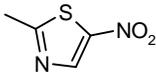
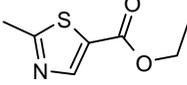
mente a la heteroarilaminida de piridinio **2** sin necesidad de asilar la sal resultante del proceso de S<sub>N</sub>Ar (esquema 3.2).

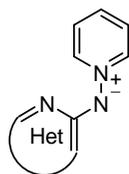
La principal ventaja de este procedimiento sintético es, que permite preparar grandes cantidades de producto (ensayado hasta 25 g) en un único paso de reacción, lo que implica un ahorro considerable de tiempo.<sup>16</sup>

Los procesos de S<sub>N</sub> aromática en haloheterociclos, transcurren más fácilmente sobre sistemas deficientes en electrones y en los que la carga negativa del intermedio resultante de la adición del nucleófilo, se pueda estabilizar, tal es el caso de por ejemplo las α-clorodiazinas. También se ven favorecidos estos procesos sobre los heterociclos con anillos condensados, donde la incorporación del nucleófilo no supone la pérdida total de aromaticidad del complejo de Meisenheimer **II** (esquema 3.2). Por ello, en este trabajo se ha extendido este método a la preparación de aminidas de piridinio estabilizadas por sistemas heterocíclicos poli-nucleares, obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 3.1.<sup>261</sup>

Como puede observarse en estos resultados, las haloazinas bicíclicas como 2- y 4-cloroquinolina, 1-cloroisoquinolina, 1,3-dicloroisoquinolina y 2-cloroquinoxalina reaccionan con el yoduro de *N*-aminopiridinio para dar las correspondientes aminidas **2d-2h**. El mejor resultado se obtiene, como cabría esperar, en los compuestos **2g** y **2h** al ser el cloroheteroarilo empleado más reactivo. La aminida **2i** se obtuvo al intentar lograr el doble acoplamiento sobre el 6,6'-dibromo[2,2']bipiridinilo. El compuesto **21a** previamente preparado por bromación de la *N*-(pirimidin-2-il)aminida de piridinio con NBS, se obtiene en un solo paso de reacción a partir de la 5-bromo-2-cloropirimidina aumentando el rendimiento de un 68% a un 76%. También se han obtenido empleando este método dos nuevas heteroarilaminidas estabilizadas por un anillo de tiazol (**2j** y **2k**) a partir del correspondiente bromoheterociclo. De nuevo y como era previsible, el efecto electrónico de los sustituyentes es claro, dando mejores resultados el empleo de 2-bromo-5-nitrotiazol **2j** (78%).

Tabla 3.1 - Síntesis de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio

Producto	Heteroarilo	X	Tiempo (h)	Rdto. (%)
2d		Cl	5	40
2e		Cl	5	64
2f		Cl	16	46
2g		Cl	6	90
2h		Cl	16	84
2i		Br	17	38
21a		Cl	14	76
2j		Br	21	78
2k		Br	21	20

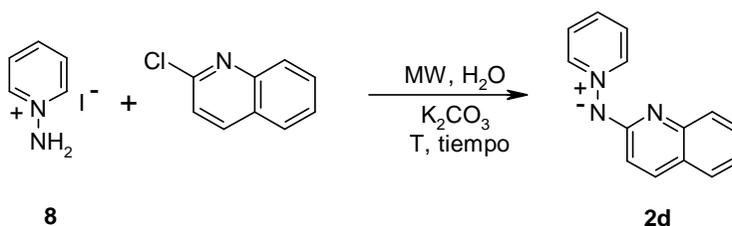


Dado que las *N*-heteroarilaminidas de piridinio son sustratos que han mostrado utilidades sintéticas interesantes, es importante poder acceder a ellos de forma rápida, limpia y rentable. Por ello, se ha abordado en este trabajo el estudio de algunos cambios metodológicos, como son el empleo de microondas y el uso de agua como disolvente.

El estudio se ha llevado a cabo usando un microondas monomodo focalizado CEM Explorer. Esto facilita mucho el proceso, debido a que se produce un calentamiento rápido de la reacción al emitirse la radiación

focalizada a un mismo punto, siendo el aprovechamiento de la energía máximo.

Para iniciar el estudio del efecto que el uso de microondas y del agua como disolvente tienen sobre la síntesis directa de las aminidas **2** (esquema 3.2), se eligió como sustrato la 2-cloroquinolina, a cuya aminida (**2d**) se accede con un rendimiento medio-bajo en condiciones normales (40% en acetonitrilo a reflujo). Después se procedió a optimizar el método variando el tiempo y la temperatura de reacción (esquema 3.3 y tabla 3.2).



**Esquema 3.3**

*Tabla 3.2 - Variación de los rendimientos con el tiempo y la temperatura*

T (°C)	Tiempo (min.)	%HPLC-Masas
100	10	17
	20	16
120	10	31
	20	30
150	10	45
	20	55

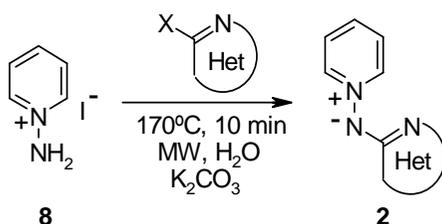
Los datos obtenidos indican que el proceso evoluciona favorablemente a la aminida en tiempos de reacción cortos, si los comparamos con los obtenidos sin el uso de MW. Con estos primeros resultados se observó que un aumento en el tiempo de reacción no producía variaciones significativas en los resultados. Sin embargo, incrementos de temperatura originan considerables aumentos en el rendimiento, pasando de un 17% a 100°C a un 55% a 150°C. Debido a esto, se pasó a ensayar la reacción irradiando la muestra durante 10 minutos, variando la temperatura entre 160 y 200°C y empleando la técnica de Power Max (tabla 3.3). Esta técnica se basa en un enfriamiento simultáneo de la muestra a la vez que es

irradiada, lo que permite aplicar mayores potencias a una temperatura constante.

Tabla 3.3 - Rendimientos a diferentes temperaturas con y sin Power Max

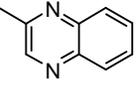
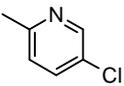
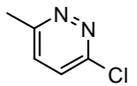
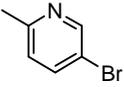
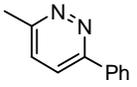
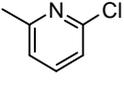
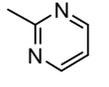
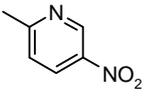
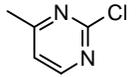
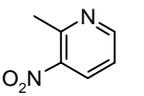
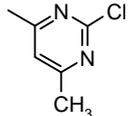
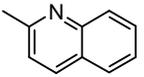
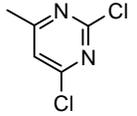
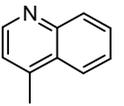
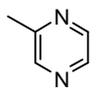
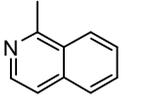
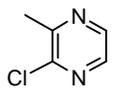
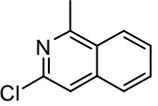
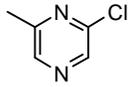
T (°C)	Power Max	%HPLC-Masas
160	—	34
	Si	41
170	—	65
	Si	66
180	—	58
	Si	22
190	—	41
	Si	12
200	—	13
	Si	—

La utilización del Power Max produjo un aumento de rendimiento a temperaturas no muy elevadas (160°C), pero a medida que ésta va aumentando, los resultados van siendo cada vez peores llegando incluso a la calcinación de la muestra a 200°C. Teniendo esto en cuenta y observando que los mejores resultados se obtienen a 170°C durante 10 minutos, independientemente de la utilización o no del Power Max, se decidió abordar la síntesis de diversas aminas de piridinio estabilizadas por grupos heteroarilo, utilizando como suministrador de la energía de la reacción el equipo de microondas indicado, llevando a cabo el proceso en agua a 170°C durante 10 minutos y sin utilizar Power Max (esquema 3.4). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla que se muestra a continuación (tabla 3.4).



Esquema 3.4

Tabla 3.4 - Preparación de aminidas por microondas

Comp.	Heteroarilo	X	Rdto. (%)	Comp.	Heteroarilo	X	Rdto. (%)
2a		Br Cl	24 35	2h		Cl	76
19a		Cl	40	2o		Cl	90
19b		Br	39	2p		Cl	88
2l		Cl	50	2c		Cl	80
2m		Cl	72	2q		Cl	34
2n		Cl	75	2r		Cl	96
2d		Cl	76	2s		Cl	85
2e		Cl	70	2b		Cl	75
2f		Cl	80	2t		Cl	84
2g		Cl	86	2u		Cl	83

De los datos que se recogen en la tabla 3.4 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

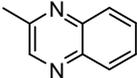
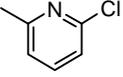
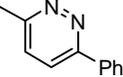
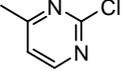
- Los resultados obtenidos dependen en gran medida de los sustituyentes presentes en la haloazina utilizada. Los sustratos menos reactivos son, como era previsible, las halopiridinas que conducen a las correspondientes aminidas con bajos rendimientos: la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** se obtiene en tan solo un 24% a partir de la 2-bromopiridina y en un 35% cuando se prepara utilizando la 2-cloropiridina, recuperándose en ambos casos gran cantidad de producto de partida sin reaccionar. Los rendimientos aumentan ligeramente, 40-50%, para los compuestos **19a-19b** y **2l** que poseen un sustituyente halogenado en el anillo de piridina y lo hacen de forma considerable cuando el carácter electroattractor del sustituyente es mayor, como es el caso de las aminidas nitradas **2m** (72%) y **2n** (75%).
- Con las halodiazinas se logran rendimientos excelentes (95-75%) independientemente de la disposición relativa de los dos nitrógenos, de la existencia o no de sustituyentes electroattractores y de su posición. Un mal resultado (34%) se obtuvo en la preparación de la *N*-(2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **2q** donde se recuperó gran cantidad de la 2,4-dicloropirimidina utilizada.
- En los casos en que se han utilizado haloheterociclos fusionados con un anillo bencénico como sustratos, las aminidas correspondientes **2d-2h** se han obtenido también con buenos rendimientos (70-86%).
- Cuando se han utilizado sustratos dihalogenados solo se ha aislado el producto de monosustitución en la posición halogenada más reactiva.

La síntesis de *N*-heteroarilaminidas de azinio, utilizando MW y agua como disolvente, transcurre con buenos rendimientos y estos son, salvo escasas excepciones, comparables o ligeramente superiores a los obtenidos por calefacción a reflujo en acetonitrilo (ver tabla 3.1). Sin embargo, la principal ventaja de utilizar esta metodología que permite acceder, en tan solo 10 minutos a una gran diversidad de aminidas, es su bajo impacto medioambiental. De esta forma se puede preparar una gran diversidad de intermedios útiles para las investigaciones que actualmente se están llevando a cabo en el grupo acerca de procesos radicálicos<sup>37</sup> y reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.<sup>57</sup>

Los resultados obtenidos en la síntesis directa de *N*-heteroarilaminidas de azinio, utilizando yoduro de *N*-aminopiridinio y haloheterociclos comerciales, ponen de manifiesto que, tal y como se esperaba para un proceso de sustitución nucleófila aromática que transcurre por un mecanismo de adición-eliminación, se obtienen mejores rendimientos utilizando haloheterociclos que presenten una elevada deficiencia electrónica y/o que posean un anillo bencénico fusionado.

Adicionalmente, y en un intento de hacer aún más limpia la síntesis de las *N*-heteroarilaminidas **2**, se ha ensayado su síntesis directa en ausencia de disolvente. Triturando, durante cinco minutos, en un mortero los tres reactivos sólidos: yoduro de *N*-aminopiridinio, haloheteroarilo y carbonato potásico se han logrado preparar las cuatro aminidas que se recogen en la tabla que se muestra a continuación. Los rendimientos alcanzados muestran una relación contraria a los logrados anteriormente y así, mientras en **2l** y **2q** el aumento es considerable, con **2h** y **2p** la disminución es drástica<sup>263</sup> (tabla 3.5).

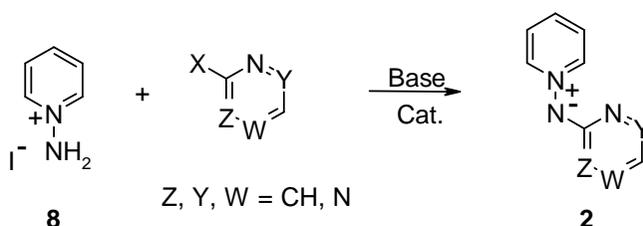
Tabla 3.5 - Síntesis de *N*-heteroarilaminidas en ausencia de disolvente

Producto	Heteroarilo	X	Rdto. (%)
<b>2h</b>		Cl	37
<b>2l</b>		Cl	70
<b>2p</b>		Cl	12
<b>2q</b>		Cl	82

### 3.1.3.- REACCIONES DE AMINACIÓN CATALIZADAS POR PALADIO

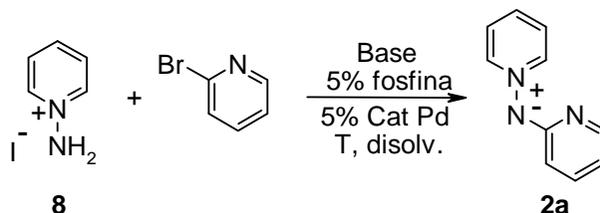
La necesidad de disponer de *N*-heteroarilaminidas de azinio diferentemente sustituidas para estudiar su reactividad, indujo a buscar una vía alternativa de acceso a este tipo de compuestos que no requiriera sustratos con sustituyentes electroattractores.

Se han encontrado antecedentes bibliográficos relativos a la modificación de sistemas heterociclos halogenados por formación de enlaces C–N a través de reacciones Buchwald-Hartwig.<sup>222</sup> En base a este precedente, se planteó la posibilidad de preparar *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** mediante un proceso de aminación catalizado por paladio a partir del yoduro de *N*-aminopiridinio y un haloheteroaril derivado según el esquema 3.5.



Esquema 3.5

Para buscar unas condiciones experimentales adecuadas que permitieran preparar las *N*-heteroarilaminidas **2** en un solo paso y en condiciones no muy drásticas se eligió como sustrato la 2-bromopiridina, compuesto que en ausencia de paladio solo conduce a la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** en bajo rendimiento al utilizar MW y agua como disolvente. Las condiciones ensayadas y los resultados preliminares se recogen en la tabla 3.6.



Esquema 3.6

Tabla 3.6 - Condiciones de reacción ensayadas

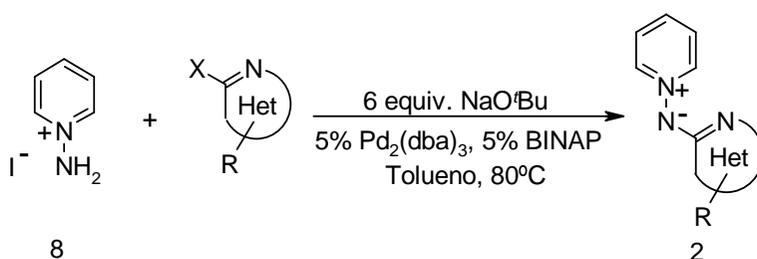
	Base	Cat. Pd	Fosfina	Disolvente	T (°C)	Rdto. (%)
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	Tolueno/EtOH	110	—
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	BINAP	Tolueno	110	—
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	(P <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> bifenilo	Tolueno	80	—
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	BINAP	Tolueno	80	—
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	BINAP	Tolueno	80	—
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	BINAP	Acetonitrilo	80	—
7	KO <sup>t</sup> Bu	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	(P <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> bifenilo	Tolueno	110	—
8	NaO <sup>t</sup> Bu	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	(P <sup>t</sup> Bu) <sub>2</sub> bifenilo	Tolueno	80	33
9	NaO <sup>t</sup> Bu	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	BINAP	Tolueno	80	90
10	NaO <sup>t</sup> Bu	Pd(OAc) <sub>2</sub>	BINAP	Tolueno	80	—

La utilización de bases débiles (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), independientemente del catalizador (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) y la fosfina (BINAP y 2-bifenil-di-*tert*-butilfosfina) empleados, no dio lugar el acoplamiento<sup>140,226,264</sup> (entradas 1-6). Estos ensayos se realizaron varias veces modificando la cantidad de base utilizada, pero los resultados siguieron siendo negativos. Al modificar la temperatura (entradas 2 y 5) y el disolvente (entradas 5 y 6) tampoco se produjo el acoplamiento.

Debido al papel fundamental que desempeña la base en este tipo de reacciones, una elección adecuada de la misma es de gran importancia, por lo que se ensayaron bases más fuertes. En una primera prueba con KO<sup>t</sup>Bu como base en tolueno a 110°C con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalizador y 2-bifenil-di-*tert*-butilfosfina (entrada 7) no se logró la aminación de la 2-bromopiridina. Sin embargo, un cambio de KO<sup>t</sup>Bu a NaO<sup>t</sup>Bu<sup>218,219</sup> (entrada 8) dio lugar a un resultado esperanzador, pues se observó después de casi 24 horas de reacción a 80°C, la formación de la aminada **2a** con un rendimiento de un 33%. Un ensayo posterior empleando como fosfina BINAP<sup>265</sup> incrementó considerablemente el rendimiento hasta un 90% (entrada 9). Analizando las distintas pruebas llevadas a cabo observamos

que los resultados más satisfactorios en la preparación de **2a** se logran con  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (entradas 8 y 9).

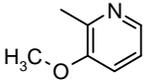
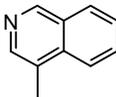
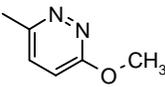
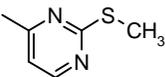
Por todo lo anterior, se procedió a extender este proceso sintético a la preparación de diversas *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2**. La reacción se lleva a cabo a partir de 1.5 equivalentes del yoduro de *N*-aminopiridinio **8** y 1 equivalente del correspondiente haloheterociclo con 6 equivalentes de  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ , 5% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  y 5% de BINAP en tolueno a una temperatura de  $80^\circ\text{C}$  (esquema 3.7). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.7.<sup>261</sup>



**Esquema 3.7**

*Tabla 3.7 - Síntesis de las N-heteroarilaminidas de piridinio mediadas por Pd*

Producto	Heteroarilo	X	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>2a</b>		Br	21	90
		Cl	31	33
<b>2d</b>		Cl	31	50
<b>2h</b>		Cl	25	25
<b>2i</b>		Br	7	30
<b>19b</b>		Br	39	38
<b>2v</b>		Br	25	76

Producto	Heteroarilo	X	Tiempo (h)	Rdto. (%)
2w		Br	21	85
2x		Br	30	63
2y		Cl	25	30
2z		Cl	20	50
2aa		Br	32	50
2ab		Br	30	45

Aplicando estas condiciones a bromo- y cloroheterociclos disponibles comercialmente se obtienen los compuestos **2a**, **2d**, **2h-2i** y **19b** que ya habían sido preparados previamente así como algunas nuevas *N*-heteroarilaminidas de piridinio estabilizadas, tales como **2v-2w**, **2y-2z** y **2ab**. También se han preparado empleando este método dos aminidas no estabilizadas **2x** y **2aa**. Independientemente de la estabilización o no de la aminida obtenida y de la mayor o menor deficiencia electrónica del haloheterociclo empleado, los rendimientos alcanzados, salvo algunas excepciones, son muy moderados y se observa que, en general, los sustratos clorados dan peores resultados que los bromados.

### 3.1.4.-DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS N-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN realizados en  $\text{CD}_3\text{OD}$ , permiten establecer claramente la estructura de las aminidas de piridinio obtenidas. En la figura 3.1 se representan las aminidas sin sustituir **2**, **19a-b** y **21a** con la numeración utilizada en la asignación de los parámetros magnéticos.

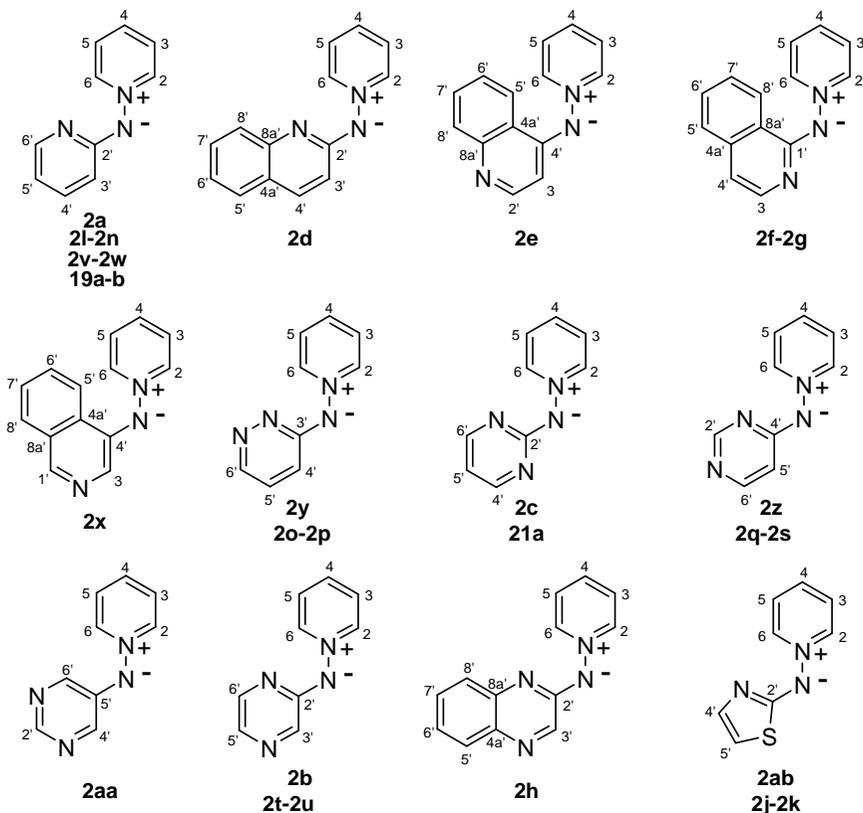


Figura 3.1

Como norma general los protones que aparecen más desapantallados en todos estos compuestos son los correspondientes al anillo de piridinio. No se observan variaciones apreciables, ni en el desplazamiento químico ni en los valores de las constantes de acoplamiento de estos protones, con el tipo de heterociclo unido al nitrógeno exocíclico.

Los cinco protones correspondientes al sistema de piridinio dan lugar a tres señales bien diferenciadas. Los protones  $H2(6)$  son los que

presentan un valor de desplazamiento químico mayor, apareciendo entre 9.0 y 8.6 ppm como un doblete de dobletes con un acoplamiento con los protones  $H3$  y  $H5$  del orden de 7.0 Hz y con el protón  $H4$  en torno a 1.3 Hz. La señal de los protones  $H3(5)$  es la más apantallada del anillo cuaternizado y aparece a  $\delta = 8.0-7.8$  ppm como un doblete de dobletes de baja resolución en el que se observa su acoplamiento con  $H2$  y  $H6$  ( ${}^3J \sim 7.0$  Hz) y con  $H4$  ( ${}^3J \sim 7.9$  Hz). La señal correspondiente a  $H4$  aparece en general bien resuelta a  $\delta = 8.2$  ppm como un triplete de tripletes con  ${}^3J \sim 7.0$  Hz y  ${}^4J \sim 1.3$  Hz.

En las aminidas estabilizadas por un anillo piridínico (**2a**, **2l-2n**, **2v-2w** y **19a-b**) los protones  $H4'$  o  $H6'$ , según el tipo y la posición del sustituyente, son los que se encuentran más desapantallados. Sin embargo, la posición de los protones  $H3'$  y/o  $H5'$  es bastante independiente del sustituyente presente en el heterociclo y aparecen a  $\delta \sim 6.4$  ppm, debido al efecto apantallante del nitrógeno exocíclico.

Cuando en la aminida existe un anillo de piridazina **2o-2p**, es de nuevo el protón en *orto* al nitrógeno exocíclico,  $H4'$ , el más apantallado del heterociclo diazínico ( $\delta = 6.8$  ppm) y resuena como un doblete por acoplamiento con  $H5'$  ( $J = 9.5$  Hz). En el caso del compuesto **2y** los protones  $H4'$  y  $H5'$  aparecen como un sistema AB a  $\delta \sim 7.0$  ppm debido al apantallamiento ejercido por el grupo metoxi.

Las aminidas donde el heterociclo estabilizador del iluro es un anillo de pirimidina, presentan diferentes comportamientos dependiendo de la posición de unión al nitrógeno exocíclico. Cuando la unión se produce en la posición 4'- (**2q-2s** y **2z**), el hidrógeno contiguo al sustituyente imínico,  $H5'$  es el más apantallado y aparece a  $\delta = 6.0-6.3$  ppm como un singlete (**2s**) o un doblete (**2z** y **2q**). Cuando la pirimidina está unida al nitrógeno exocíclico por la posición 2'- (**2c** y **21a**) encontramos un comportamiento similar al anterior, siendo el  $H5'$  el protón más apantallado. En la aminida **2aa** el protón  $H2'$  es el más desapantallado del anillo de pirimidina al estar situado entre dos nitrógenos y aparece a 8.23 ppm como un singlete.

Los protones del anillo de pirazina, en los iluros **2b**, **2t** y **2u**, que se encuentran en *orto* respecto a un nitrógeno del tipo piridínico, no difieren mucho en sus desplazamientos químicos. En estos compuestos es  $H5'$  el protón más apantallado ( $\delta = 7.4-7.2$  ppm) y  $H3'$  el más desapantallado ( $\delta = 7.9-7.7$  ppm).

En la *N*-(quinolin-2-il)aminida de piridinio **2d** los protones *H3'* y *H4'* aparecen como un sistema AX claramente diferenciados ( $^3J \sim 8.9$  Hz), siendo *H3'* el más apantallado a 6.76 ppm y *H4'* el que aparece con un valor de desplazamiento químico mayor, 7.77 ppm. Los cuatro protones del anillo carbocíclico resuenan entre 7.51 y 7.08 ppm y aparecen con la multiplicidad típica de los sistemas quinolínicos. Un comportamiento análogo se observa en la *N*-(quinolin-4-il)aminida de piridinio **2e** y en las aminidas estabilizadas por un agrupamiento isoquinolínico **2f**, **2g** y **2x**; en estos casos los protones más desapantallados del anillo heterocíclico son los que se encuentran en  $\alpha$ - al nitrógeno. En la aminida **2h** el protón más desapantallado del fragmento de quinoxalina es *H3'* que resuena a 8.21 ppm como un singlete, mientras que los cuatro hidrógenos del anillo carbonado aparecen entre 7.68 y 7.21 ppm claramente diferenciados y con una elevada multiplicidad.

Los dos protones del anillo de tiazol en el compuesto **2ab**, se observan claramente diferenciados y bien resueltos a 6.93 y 6.50 ppm, siendo el *H4'*, contíguo al nitrógeno, el más desapantallado. En las otras dos aminidas estabilizadas por un anillo de tiazol, el próton *H4'* aparece como un singlete más desapantallado en **2j** (7.94 ppm), por la presencia del grupo nitro en *orto*, que en **2k** (7.62 ppm).

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio **2** registrados en  $\text{CD}_3\text{OD}$ , los cinco carbonos del anillo de piridinio dan lugar a tres señales bien diferenciadas siendo la más desapantallada,  $\delta = 146\text{-}144$  ppm, la de los carbonos C2(6) contiguos al nitrógeno cuaternizado y la más apantallada,  $\delta = 129\text{-}127$  ppm la correspondiente a los carbonos C3(5). El C4, tal y como corresponde a este tipo de carbonos en sistemas piridínicos, aparece también bastante desapantallado  $\delta = 141\text{-}138$  ppm.

En la mayoría de estos compuestos, la señal que aparece más desapantallada en sus espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, corresponde al carbono cuaternario del anillo de azina, diazina o tiazol unido al nitrógeno exocíclico y contíguo a un nitrógeno. Este carbono resuena a  $\delta = 167\text{-}157$  ppm en los derivados de piridina, piridazina, pirazina y sus benzoanálogos **2d**, **2f-2g** y **2h**, encontrándose algo más desapantallado en las aminidas estabilizadas por un anillo de pirimidina **21a**, **2c**, **2z**, **2q-2s**,  $\delta = 171\text{-}167$  ppm y en los que poseen un agrupamiento de tiazol **2ab**, **2j** y **2k**,  $\delta = 183\text{-}179$  ppm, como consecuencia de la existencia de un heteroátomo adicional situado en posición  $\alpha$ - o  $\gamma$ - respecto al mencionado carbono.

En los derivados de piridina, **2a**, **2l-2n**, **2v-2w** y **19a-b**, el C6' contiguo al nitrógeno piridínico, aparece también bastante desapantallado,  $\delta \sim 150-144$  ppm, y C4' resuena a  $\delta \sim 140-130$  ppm. Los dos carbonos de este anillo que aparecen a menor valor de  $\delta$  son C3' y C5', estando más desapantallado el más sustituido, C3' en **2n** y C5' en **2v** y **2m**. En el compuesto **2w** C3' aparece más desapantallado que C6' al encontrarse sobre él un grupo metoxi.

En las aminidas estabilizadas por un heterociclo de piridazina se observa un comportamiento similar, siendo C6' el carbono del anillo diazínico que aparece a campo más bajo, después del carbono cuaternario unido al nitrógeno exocíclico. El carbono más apantallado del anillo de diazina es C4' (C5' en **2y**) y resuena a  $\delta \sim 123-120$  ppm mientras que C5' (C4' en **2y**) aparece algo más desapantallado a  $\delta = 130-128$  ppm.

En los compuestos **2q-2s** y **2z** que poseen un anillo de pirimidina, es C2' el carbono contiguo a los dos nitrógenos de tipo pirimidínico, el que se encuentra más desapantallado, con excepción de C4', apareciendo su señal entre 167-161 ppm dependiendo de la sustitución. A altos valores de  $\delta \sim 160-154$  ppm aparece también C6', contiguo a uno de los nitrógenos del anillo de diazina y en posición  $\gamma$ - respecto al otro. En el compuesto **2r** el carbono C6', sobre el que existe un grupo metilo, aparece 4 ppm más desapantallado que C2'. El carbono C5' es el que aparece más apantallado,  $\delta \sim 106-103$  ppm, como consecuencia del efecto que ejerce el sustituyente imínico en posición contigua. La posición relativa  $\beta$ - de los C5' respecto a los dos nitrógenos pirimidínicos, hace que el apantallamiento de estos carbonos sea bastante más acusado en estos derivados de pirimidina que en los carbonos análogos, C4' en los sistemas de piridazina ( $\Delta\delta \sim 20$  ppm) y C3' en los derivados de pirazina ( $\Delta\delta \sim 30$  ppm).

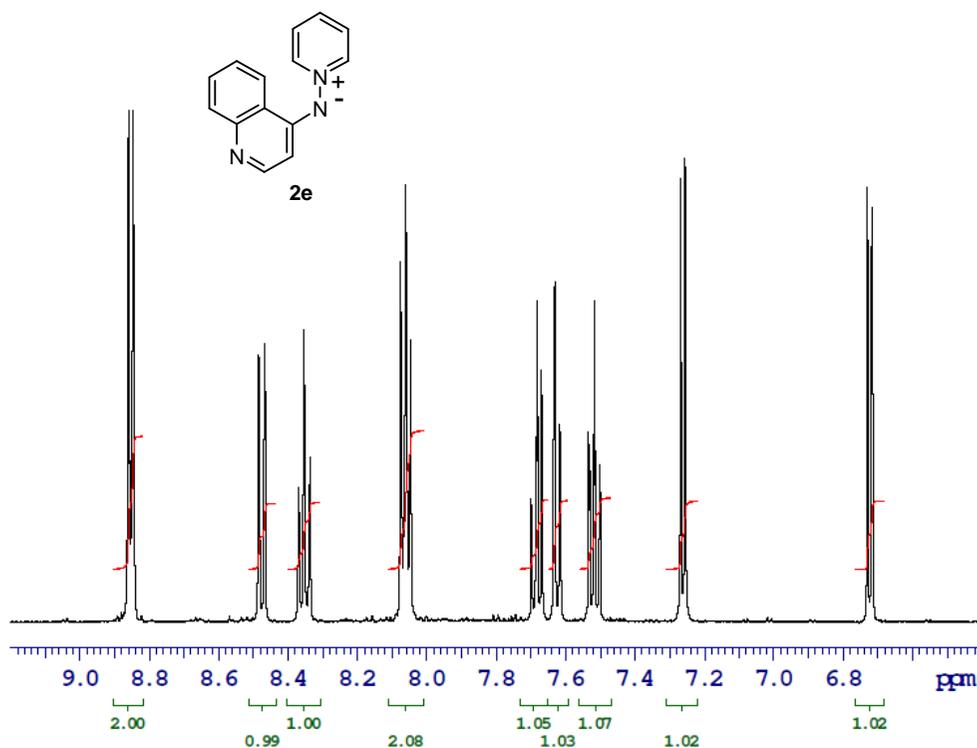
En los derivados de pirimidina **2c** y **21a** el carbono más apantallado es C5',  $\delta \sim 104-106$  ppm, que se encuentra en posición conjugada con el nitrógeno exocíclico.

En la aminida **2aa** el carbono más desapantallado es C2', contiguo a los dos nitrógenos del anillo de pirimidina, que aparece a  $\delta \sim 153$  ppm; más apantallados se encuentran C4' y C6' a  $\delta \sim 144$  ppm y el carbono cuaternario C5' que al estar unido a dos carbonos resuena a  $\delta \sim 139$  ppm.

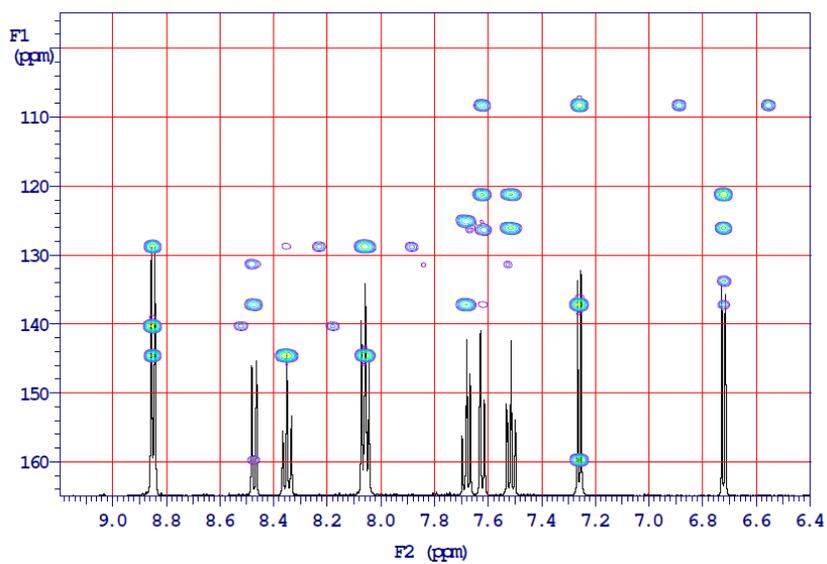
En los iluros **2b**, **2t** y **2u**, que contienen un heterociclo de pirazina, los carbonos más apantallados de este anillo son los que poseen el agrupamiento imínico en posición conjugada, siendo los C5' los que

aparecen con un menor desplazamiento químico,  $\delta = 130-126$  ppm, unas 8 ppm más desapantallados que los C3'. Los carbonos C6' son los que aparecen, exceptuando a C2', más desapantallados,  $\delta = 148-142$  ppm, en el sistema diazínico.

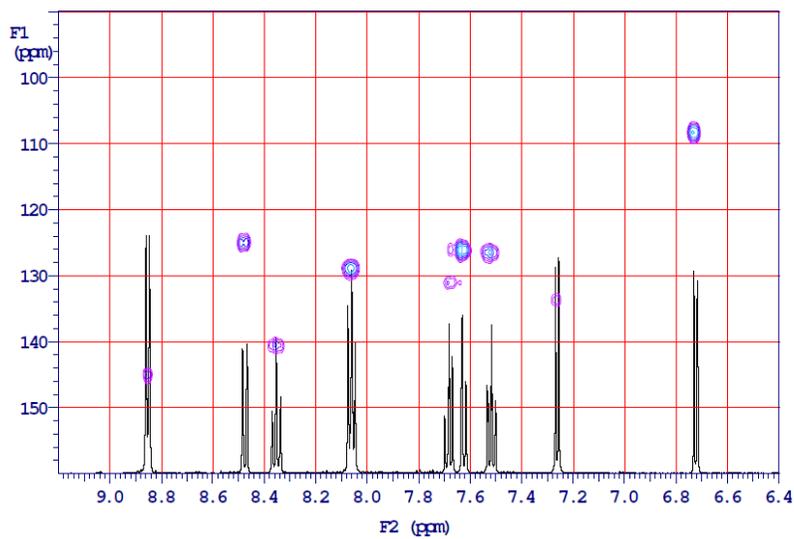
A continuación se recogen algunos espectros de RMN de estos compuestos.

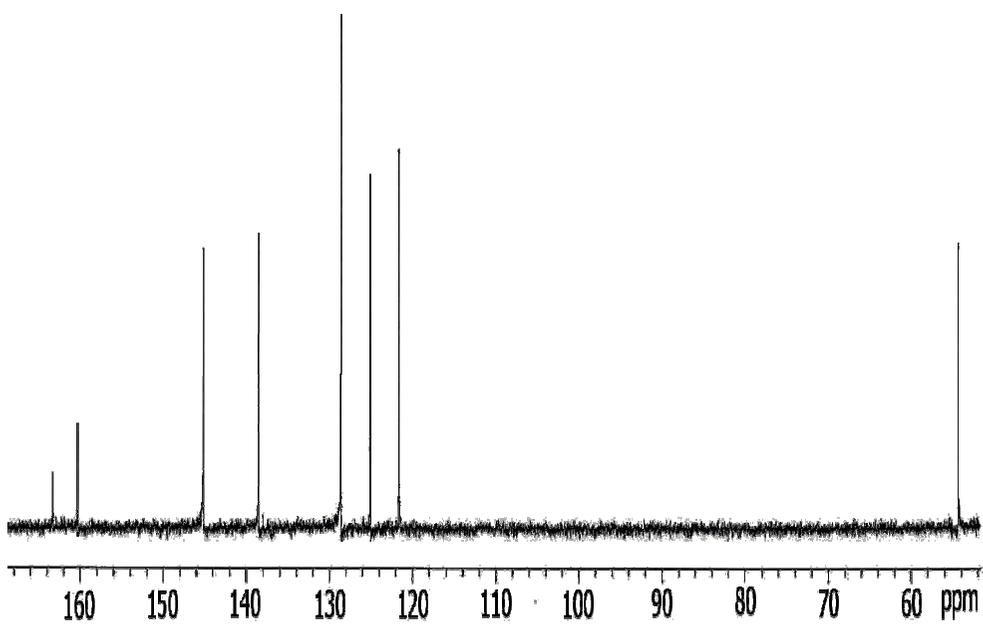
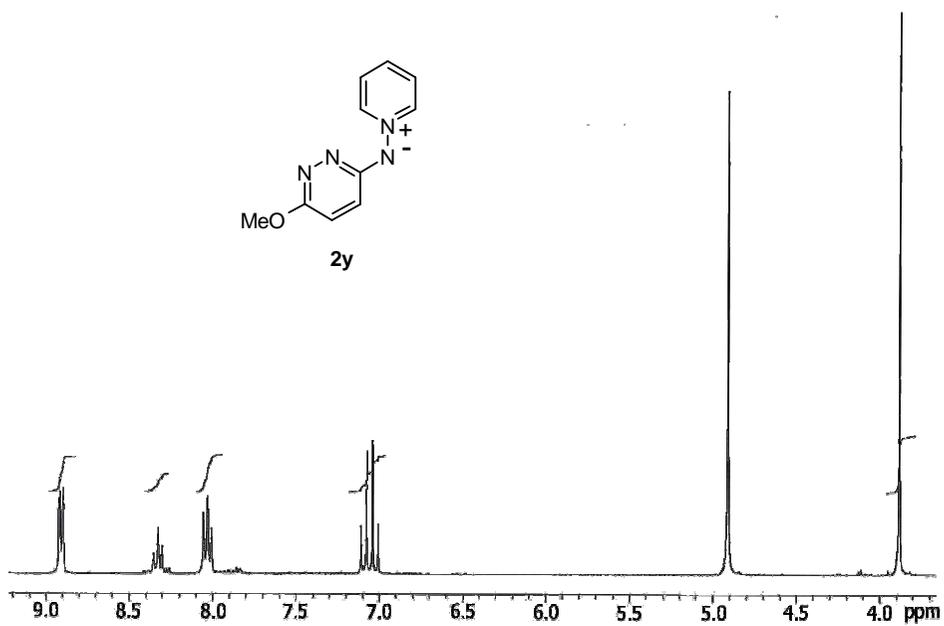
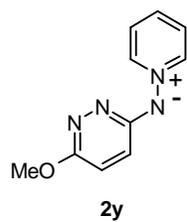


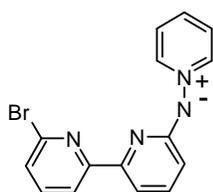
gHMBC (2e)



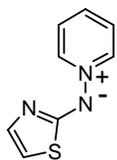
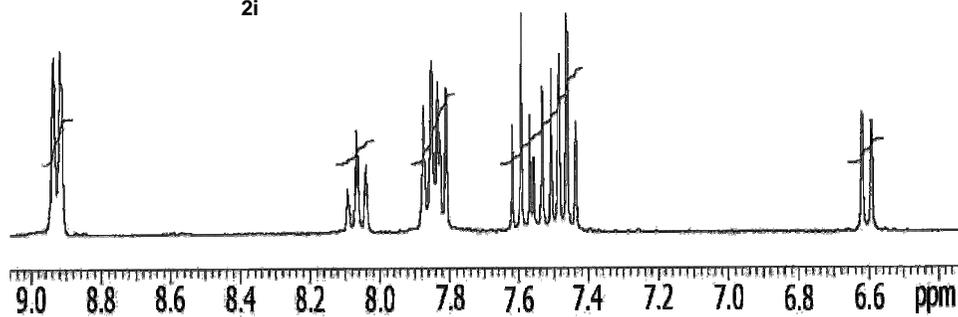
gHSQC (2e)



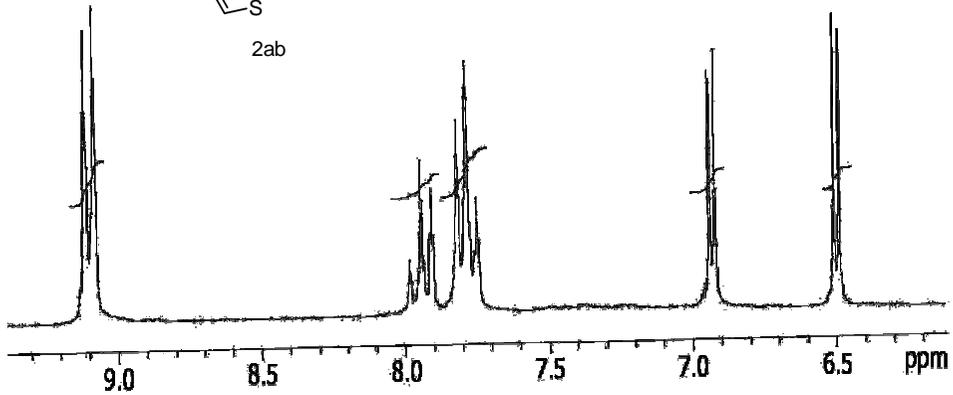




2i



2ab



## 3.2.- HALOGENACIÓN DE LAS *N*-(HETEROARIL) AMINIDAS DE PIRIDINIO

Como se ha discutido previamente, las *N*-(azin-2-il)aminidas de piridinio se pueden mono- o dihalogenar en el anillo estabilizador de la aminida, dependiendo de la cantidad de halosuccinimida empleada y de la temperatura.

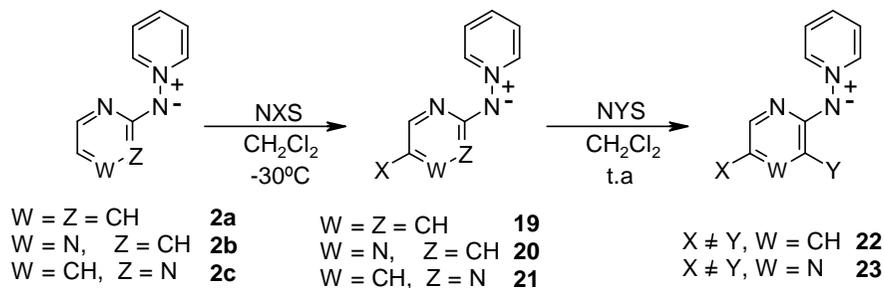
### 3.2.1.- MONOHALOGENACIÓN DE LAS *N*-HETEROARIL-AMINIDAS DE PIRIDINIO

A partir de las *N*-(piridín-2-il), *N*-(pirazin-2-il) y *N*-(pirimidín-2-il) aminidas de piridinio **2a**, **2b** y **2c** se prepararon regioselectivamente las aminidas de piridinio monohalogenadas **19**, **20** y **21** por reacción con la correspondiente *N*-halosuccinimida disuelta en diclorometano a baja temperatura.<sup>27</sup>

En este proceso de halogenación se obtiene como producto mayoritario el correspondiente a la halogenación en 5'-, aunque también aparece algo de producto halogenado en 3'- y dihalogenado.

Para minimizar el proceso de dihalogenación se utilizan cantidades prácticamente equimoleculares de aminida de piridinio y agente halogenante, el cual se adiciona lenta y controladamente a fin de que la temperatura no supere los -30°C en los procesos de cloración y bromación y los 20°C en las yodaciones (esquema 3.8).

En estas condiciones no se logró la yodación de las aminidas **2b** y **2c**, estabilizadas por un anillo de diazina, recuperándose el producto de partida inalterado. La utilización de DMF como disolvente y un aumento en la temperatura de reacción a 50°C condujo, con buenos rendimientos, a las aminidas monoyodadas **20c** y **21b**.<sup>266</sup>



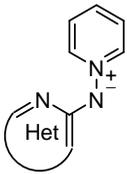
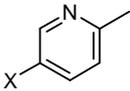
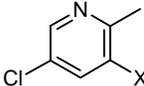
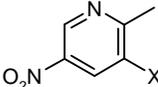
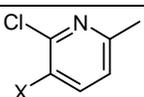
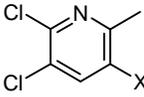
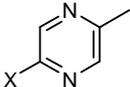
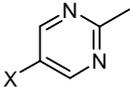
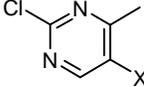
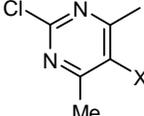
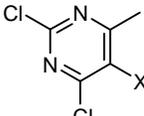
Esquema 3.8

Una vez introducido selectivamente un primer halógeno en la posición más reactiva del heterociclo estabilizador del iluro (5'-), es posible incorporar otro halógeno diferente en posición 3'-, obteniéndose así las correspondientes aminadas de piridinio 3,5-dihalogenadas (esquema 3.10).

En la tabla 3.8 se recogen los rendimientos obtenidos en estos procesos de halogenación sobre las *N*-(azin-2-il)aminadas de piridinio.

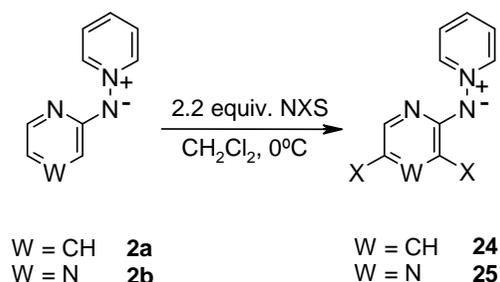
Estos resultados ponen de manifiesto una reactividad similar, en todas las *N*-heteroarilaminadas de piridinio utilizadas frente a las *N*-halosuccinimidas. Las reacciones de cloración y de bromación son algo más rápidas sobre las aminadas sin sustituir **2a** y **2b** (4-8 h), que sobre las aminadas sustituidas por grupos electroattractores (12-24 h) que poseen una menor densidad electrónica. La necesidad de utilizar una temperatura de reacción más alta (50°C) en la yodación de **2b** y de **2c**, que en la de **2a** (20°C), se podría justificar por la mayor densidad electrónica del anillo de piridina frente a los de pirazina y pirimidina.

Tabla 3.8 - Monohalogenación de las N-heteroarilaminidas de piridinio

Aminida	Het	X	Compuesto	Rdto. (%)
		Cl	<b>19a</b>	78
		Br	<b>19b</b>	71
		I	<b>19c</b>	71
		Br	<b>22a</b>	85
		I	<b>22b</b>	45
		Br	<b>45</b>	96
			Cl	<b>46</b>
			Br	<b>47</b>
			Cl	<b>20a</b>
	Br		<b>20b</b>	70
	I		<b>20c</b>	75
		I	<b>21b</b>	91
			Br	<b>48</b>
			Br	<b>49</b>
			Br	<b>50</b>

### 3.2.2.-DIHALOGENACIÓN DE LAS *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

Para lograr la incorporación simultánea de dos átomos de un mismo halógeno sobre las *N*-heteroarilaminidas de piridinio se emplea el mismo procedimiento que en la monohalogenación. En este caso se utilizan 2.2 equivalentes de *N*-halosuccinimida que se adicionan sobre una disolución de la correspondiente azinilaminida de piridinio en diclorometano a 0°C (esquema 3.9).



**Esquema 3.9**

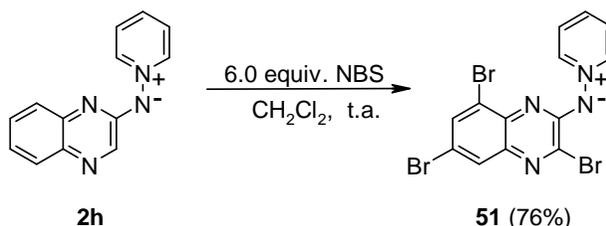
De esta manera ha sido posible obtener con rendimientos medios los derivados dibromados de piridina y pirazina, **24a** y **25a**, así como el iluro de piridina diyodado **24b**. Hasta el momento, todos los intentos de obtener el iluro de pirazina diyodado han resultado fallidos, en DMF a 50°C el proceso se detiene en el producto monoyodado **20c** (tabla 3.9).

*Tabla 3.9 - Dihalogenación de las N-heteroarilaminidas de piridinio*

Aminida	X	Compuesto	Rdto. (%)
	Br	<b>24a</b>	73
	I	<b>24b</b>	62
	Br	<b>25a</b>	63

### 3.2.3.- TRIHALOGENACIÓN DE LAS *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

El tratamiento de la *N*-(quinoxalin-2-il)aminida de piridinio **2h** con 6.0 equivalentes de *N*-bromosuccinimida condujo, tras 27h de agitación a temperatura ambiente, a la aminida trihalogenada **51** donde los 3 átomos de bromo se han incorporado a las posiciones más activadas del anillo de quinoxalina (esquema 3.10).



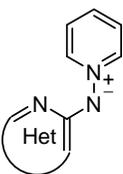
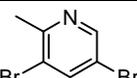
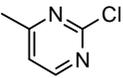
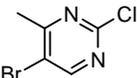
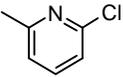
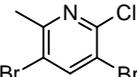
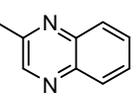
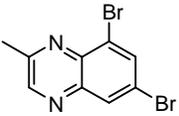
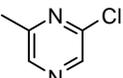
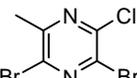
**Esquema 3.10**

### 3.2.4.- HALOGENACIÓN DE LAS *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO EN AUSENCIA DE DISOLVENTE

Adicionalmente, y de forma paralela a la realización de este trabajo, en el grupo de investigación hemos llevado a cabo la reacción de halogenación de algunas aminidas en ausencia de disolvente. Para ello, se trituraron en un mortero durante 5 minutos la aminida correspondiente y la NXS necesaria en cada caso, dando lugar a las aminidas halogenadas que se recogen en la tabla 3.10.<sup>263</sup>

Esta metodología no ha resultado adecuada para la monobromación de las aminidas **2a**, **2l** y **2u**, así, cuando se ensayó la halogenación de **2a** con 1.2 equivalentes de NBS no se observó la formación del producto monobromado **19b**, solo se obtuvo el derivado dibromado **24b** con un bajo rendimiento. Las aminidas **2l** y **2u** condujeron, en las mismas condiciones, a resultados similares. Llevando a cabo el proceso con 2.2 equivalentes de NBS sobre la aminida **2a**, se produce la incorporación de dos átomos de bromo generándose la aminida **24b** con un rendimiento considerablemente superior al obtenido en diclorometano. En las mismas condiciones se ha logrado la síntesis de las dos nuevas aminidas halogenadas **52** y **54**.

Tabla 3.10 - Halogenación de *N*-heteroarilaminidas en ausencia de disolvente

Aminida	Het./P.Partida	NXS	Het./Compuesto	Rdto. (%)
		Br		89
		I		51
		Br		77
		Br		64
		Br		88
		Br		66

En la bromación de la *N*-(2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **2q** el átomo de bromo se incorpora a la posición más activada del sistema heterocíclico obteniéndose el producto **48** con buen rendimiento. El intento de halogenación de *N*-(quinoxalin-2-il)aminida de piridinio **2h** con 3 equivalentes de NBS para obtener la aminida **51** dió lugar al producto dihalogenado **53**. La utilización de un exceso considerable de NBS (6-8 equivalentes) tampoco condujo a la aminida tribromada **51**.

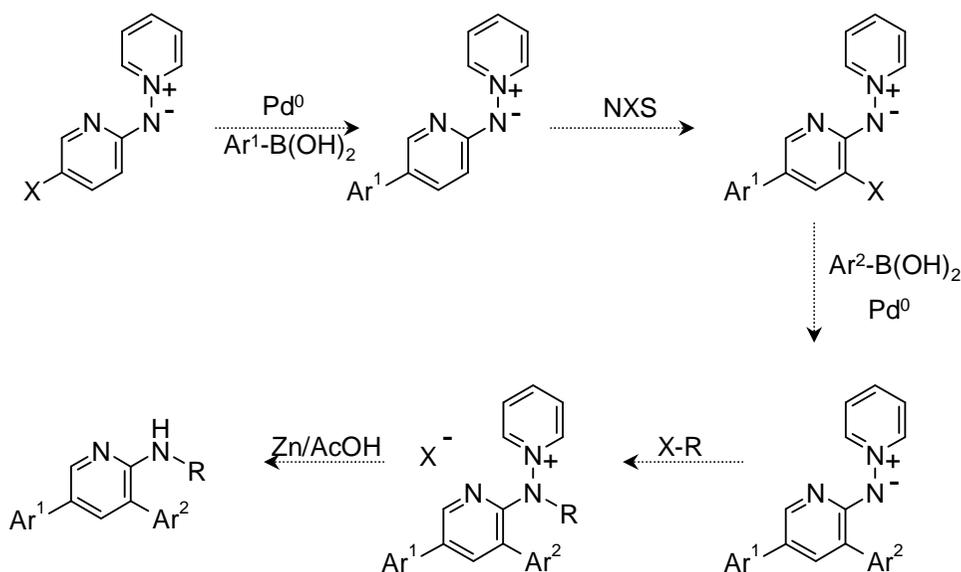
Se ha logrado la yodación regioselectiva de la aminida **2b** en posición 5'- del anillo de piridina obteniéndose **20c** con un rendimiento medio, inferior al conseguido en disolución a 50°C (tabla 3.8). Con esta metodología tampoco se ha logrado la diyodación de la aminida **2b**.

Este procedimiento de halogenación presenta ventajas frente a los comentados anteriormente: evita el uso de disolvente, es rápido y limpio y además resulta practicable a escala de multigramo sin apreciable disminución en el rendimiento.

### 3.3.- SÍNTESIS DE AMINOPIRIDINAS-3,5-DISUSTITUIDAS

La arilación de Suzuki sobre la *N*-(3,5-dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio **25a** ha permitido, como se ha indicado en los antecedentes de esta memoria, preparar *N*-(pirazin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas **35** de forma regioselectiva.<sup>56</sup> Sin embargo, no ha sido posible acceder a sistemas análogos con un anillo de piridina debido a que la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio **24a** presenta una menor regioselectividad en el proceso de acoplamiento.

Una vía que podría resultar adecuada, para acceder a las *N*-(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas se recoge en el esquema 3.11. En esta síntesis por pasos se partiría de una aminida monohalogenada, cuya arilación con un ácido borónico conduciría a la correspondiente aminida 5'-arilada, sobre la cual se podría incorporar otro halógeno en la posición 3'- del anillo piridínico y a continuación realizar una nueva reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con otro ácido borónico. Las *N*-(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas darían lugar a las aminopiridinas correspondientes después de un proceso de alquilación regioselectiva y posterior reducción del enlace N-N (esquema 3.11).



Esquema 3.11

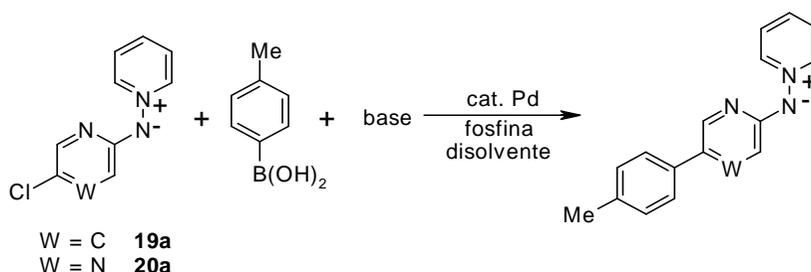
### 3.3.1.-REACCIONES DE SUZUKI SOBRE LAS *N*-(HALOPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

La reacción de Suzuki-Miyaura es una de las más utilizadas para la síntesis de biarilos a partir de sustratos halogenados. Los buenos resultados obtenidos al llevar a cabo este proceso sobre las bromoheteroarilaminidas de piridinio y la regioselectividad lograda en algunos casos, hizo aconsejable continuar el estudio iniciado para preparar nuevas *N*-heteroarilaminidas de piridinio sustituidas en el heterociclo estabilizador del iluro.

#### 3.3.1.1.- Reacciones de Suzuki sobre la *N*-(cloropiridin-2-il)aminidas de piridinio

En el mercado existen un gran número de cloroheterociclos comerciales que permiten, como se ha reseñado anteriormente en esta memoria, preparar las correspondientes aminidas cloradas en un solo paso por reacción con el yoduro de *N*-aminopiridinio en medio básico. Por ello se pensó, en explorar la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki sobre las aminidas cloradas.<sup>267,268</sup>

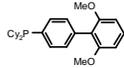
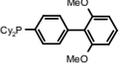
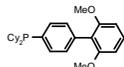
Para este estudio se utilizaron como sustratos las aminidas cloradas **19a** y **20a** y se trataron en medio básico con el ácido 4-tolilborónico en presencia de un catalizador de paladio (esquema 3.12).<sup>267,268</sup>



Esquema 3.12

Las condiciones utilizadas con las aminidas bromadas análogas, **19b** y **20b**, frente al mismo ácido borónico no resultaron adecuadas en este caso recuperándose los productos de partida inalterados. Se buscaron otras condiciones de reacción<sup>57</sup> que pudiesen resultar adecuadas para el acoplamiento sobre las aminidas cloradas **19a** y **20a**: se realizaron variaciones en la base utilizada, en el catalizador de paladio y en su proporción. También se ensayaron fosfinas voluminosas y ricas en electrones que facilitasen la etapa de eliminación reductora para favorecer la reacción. Algunos de los ensayos realizados se recogen en la tabla 3.11.

Tabla 3.11 - Condiciones ensayadas para el acoplamiento sobre **19a** y **20a**

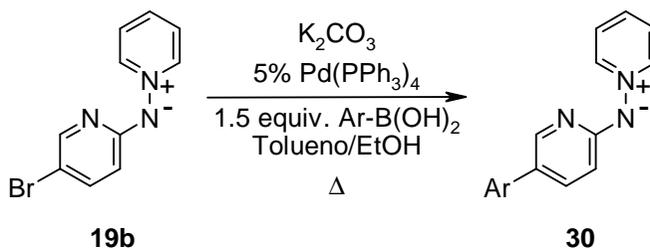
W	Equiv. Ác. borónico	Base	Cat. Pd	Fosfina	Disolv.
C	1,2	5 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2%Pd(OAc) <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (1,5:1)
N	1,2	5 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2%Pd(OAc) <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub> CN:H <sub>2</sub> O (1,5:1)
N	1,5	5 equiv. K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5%Pd(OAc) <sub>2</sub>		1,4-Dioxano
N	1,5	10 equiv. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5%Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	—	Tol:EtOH (4:1)

Aunque es sabido que los sustratos clorados presentan menor reactividad que los bromados, y por tanto era previsible peor resultado con las aminidas cloradas, se esperaba lograr algo de conversión. Sin embargo, los datos obtenidos indican que el proceso de acoplamiento no evoluciona favorablemente, recuperándose en todos los casos el producto de partida. Ante la ausencia de indicios de formación de las correspondientes aminidas 5'-ariladas se decidió abandonar este estudio.

### 3.3.1.2.- Reacciones de Suzuki sobre la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio

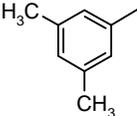
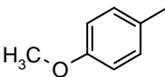
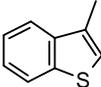
Como ya se ha dicho anteriormente, es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento de Suzuki sobre la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridinio **19b**.<sup>55</sup> Las condiciones más adecuadas para la arilación de este compuesto con ácidos borónicos se encuentran utilizando una mezcla de Tolueno/EtOH 4:1 como disolvente, 10.0 equivalentes de  $K_2CO_3$  como base,  $Pd(PPh_3)_4$  como catalizador, un exceso de ácido borónico (1.5 equiv.) y realizando un desgasificado con ciclos de vacío-argón a fin de eliminar lo más posible la presencia de oxígeno de la reacción (esquema 3.13).

Empleando dichas condiciones ha sido posible obtener las aminidas monosustituidas **30** que se muestran en la tabla 3.12. Estas reacciones han originado buenos rendimientos y, en la mayoría de los casos, han transcurrido en pocas horas.<sup>269</sup>



Esquema 3.13

Tabla 3.12 - Preparación de las aminidas de piridinio ariladas **30**

Producto	Arilo	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>30a</b>		8	91
<b>30b</b>		48	71
<b>30c</b>		8	85
<b>30d</b>		8	88
<b>30e</b>		24	82
<b>30f</b>		24	93

### 3.3.2.-DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS *N*-(5-ARILPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

La numeración utilizada en la asignación de los parámetros magnéticos se recoge en la figura 3.2.

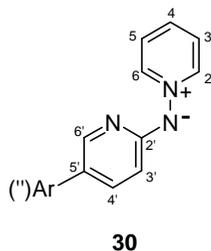


Figura 3.2

En todos estos compuestos, la posición de las señales correspondientes a los cinco protones del anillo de piridinio es independiente del tipo de heterociclo estabilizador del iluro y del tipo de sustituyente que sobre él exista. No existen diferencias apreciables entre los parámetros magnéticos protónicos del anillo cuaternizado y los encontrados para la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida de piridino de partida **19b**.

Los protones *H2* y *H6* son los más desapantallados de este fragmento de la molécula y resuenan a  $\delta \sim 8.8$  ppm como un doblete de dobletes, por acoplamiento con los hidrógenos *H3(5)* y *H4* ( ${}^3J$  *H2(6)*-*H3(5)*  $\sim 6.9$  Hz y  ${}^4J$  *H2(6)*-*H4*  $\sim 1.3$  Hz). El protón *H4* aparece a un valor de  $\delta$  menor (8.1-8.0 ppm) como un triplete de tripletes por acoplamiento a tres enlaces con *H3* y *H5* ( ${}^3J$  *H4*-*H3(5)*  $\sim 7.7$  Hz) y a cuatro enlaces con *H2* y *H6*. Los protones *H3* y *H5* son los más apantallados de este anillo y se observan a  $\delta \sim 7.8$  ppm como un doblete de dobletes.

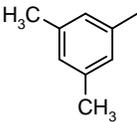
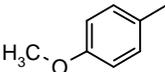
No se aprecian diferencias significativas entre los desplazamientos químicos de los protones del anillo de piridina, al variar el sustituyente en 5'- de los compuestos **30**. Las señales correspondientes a los tres protones del anillo de piridina aparecen bien diferenciadas, más desapantalladas que en la bromoaminida precursora **19b** y cada una de ellas se observa como un doblete de dobletes.

En la tabla 3.13 se recogen los valores de  $\delta_H$  para los protones del anillo piridínico en las aminidas **30**.

El protón *H6'* es el que aparece más desapantallado,  $\delta \sim 8.0$  ppm ( ${}^4J$  *H6'*-*H4'*  $\sim 2.5$  Hz y  ${}^5J$  *H6'*-*H3'*  $< 1.0$  Hz), a  $\delta \sim 7.7$  ppm resuena *H4'* ( ${}^3J$  *H4'*-*H3'*  $\sim 8.9$  Hz y  ${}^5J$  *H4'*-*H6'*  $\sim 2.5$  Hz) y por último, apantallada por el sustituyente imínico en *orto*, se encuentra la señal correspondiente a *H3'*,  $\delta \sim 6.6$  ppm.

El resto de las señales que se observan en los espectros de  ${}^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones del agrupamiento existente en la posición 5'- y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico que en cada caso les corresponde.

Tabla 3.13 - Datos de  $^1\text{H}$ -RMN de las  $N$ -(5-*aril*piridin-2-il)aminidas de piridinio **30**

Producto	Arilo	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)		
		H3'	H4'	H6'
<b>30a</b>		6.63	7.72	7.99
<b>30b</b>		6.60	7.66	7.94
<b>30c</b>		6.61	7.67	7.92
<b>30d</b>		6.59	7.73	8.02
<b>30e</b>		6.69	7.67	—
<b>30f</b>		6.64	7.73	8.00

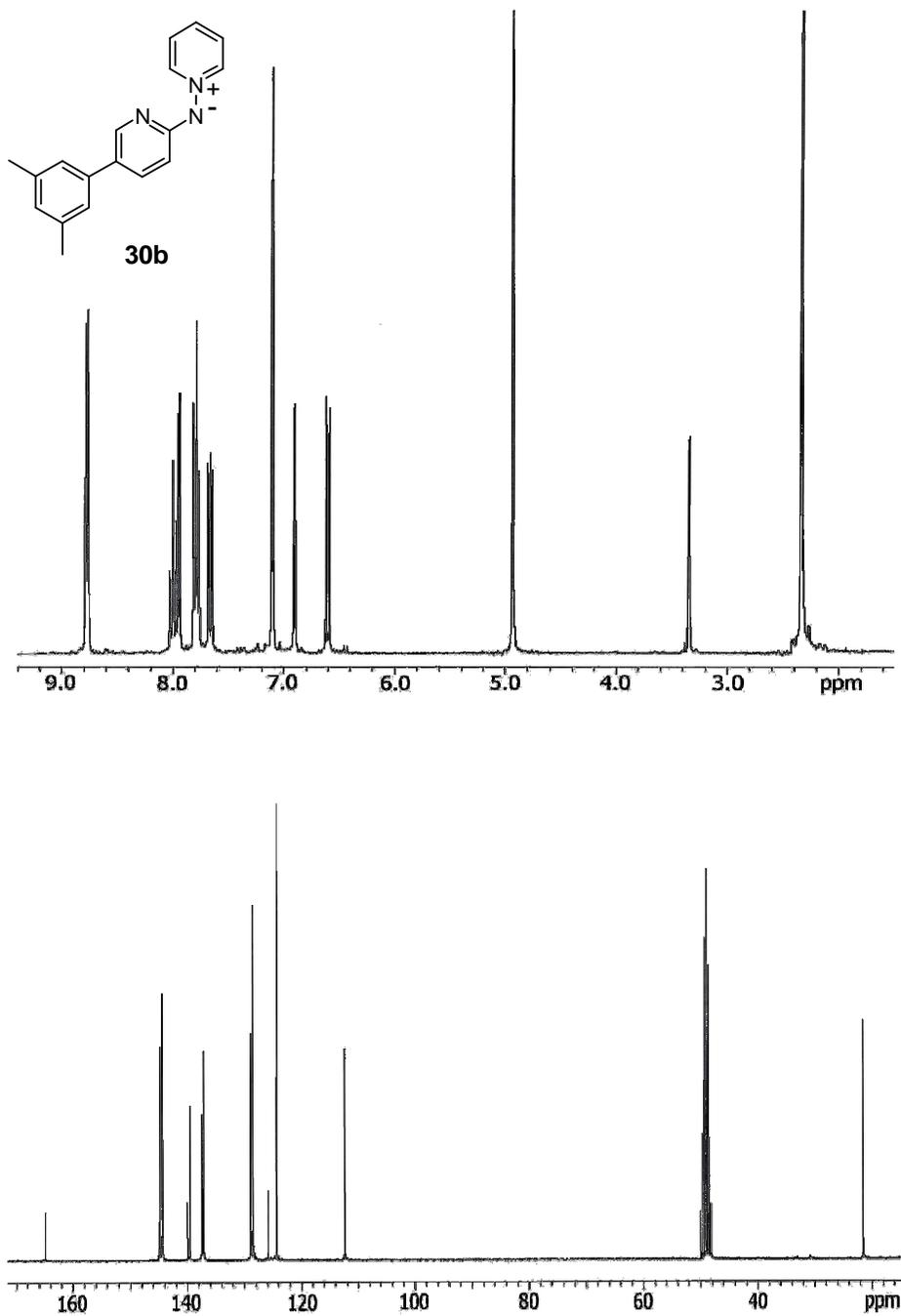
En cuanto a los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, los carbonos del anillo de piridinio dan lugar a tres señales claramente diferenciadas, como es habitual en este tipo de sistemas. La señal correspondiente a los carbonos  $C2$  y  $C6$  es la que aparece más desapantallada a  $\delta \sim 145.0$  ppm, los carbonos  $C3$  y  $C5$  son los que se encuentran más apantallados a  $\delta \sim 128.5$  ppm y el carbono  $C4$  ocupa una posición intermedia,  $\delta \sim 138.0$  ppm.

El carbono  $C2'$  es la señal que aparece más desapantallada,  $\delta \sim 165.0$ , en estas aminidas. Los carbonos que ocupan las posiciones  $\alpha$ - y  $\gamma$ -respecto al N piridínico se encuentran algo más apantallados:  $C6'$  aparece a  $\delta \sim 145.0$  mientras que  $C4'$  lo hace a  $\delta \sim 137.0$  ppm. Los carbonos  $C3'$  y  $C5'$  son los que tienen un valor de  $\delta$  menor:  $C3'$ , con el sustituyente exocíclico en *orto*-, resuena a  $\sim 112.0$  ppm y el carbono cuaternario  $C5'$  aparece más desapantallado a  $\delta \sim 125.0$  ppm.

El resto de las señales que aparecen en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estas aminidas de piridinio, corresponden al agrupamiento carbonado

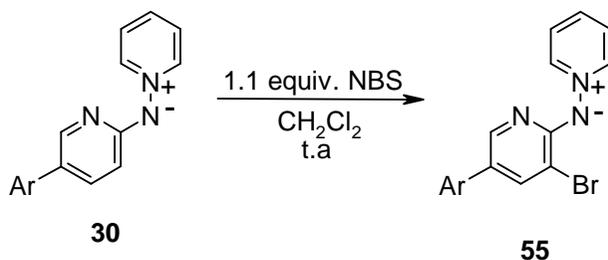
situado en C5' y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

A continuación se recogen algunos espectros representativos.



### 3.3.3.-HALOGENACIÓN DE LAS *N*-(5-ARILPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

Una vez obtenidas las aminidas monoariladas **30**, se procedió a su bromación, con el fin de obtener las aminidas **55**, por incorporación del bromo a la posición 5'- del anillo de piridina (esquema 3.14).



Esquema 3.14

Para alcanzar el objetivo propuesto, se realizó la bromación adicionando una disolución de NBS en diclorometano a temperatura ambiente, sobre la arilaminida correspondiente. Este procedimiento, que ya había permitido acceder a las aminidas **55a** y **55c**,<sup>37</sup> también ha resultado adecuado para preparar **55d**. Sin embargo, al aplicarlo a las aminidas **30b** y **30e**, origina una mezcla, prácticamente equimolecular, de compuestos monobromados y dibromados. En ambos casos, junto a la habitual bromación en la posición 3'- del anillo de piridina para dar lugar a **55b** y **55e**, se produce la incorporación de un segundo átomo de bromo a una posición activada del sustituyente situado en posición 5'- de dicho anillo: en la posición 4- del sustituyente 3,5-dimetilfenilo de la aminida **30b** para dar lugar a **56** y, en la posición 2- del sistema de benzotiazol de la aminida **30e** para conducir a **57** (figura 3.3).

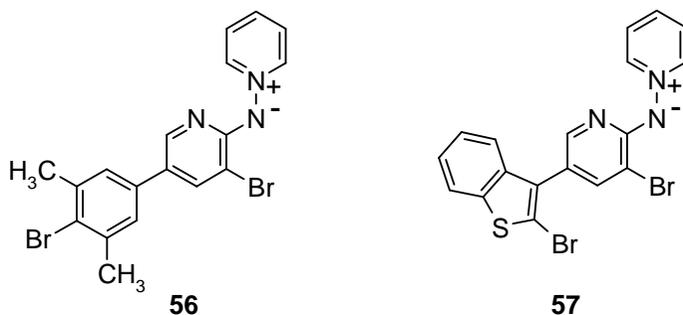
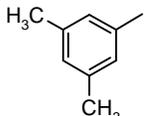
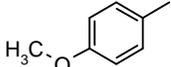
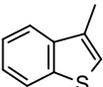


Figura 3.3

La formación de los productos **56** y **57** se pudo evitar realizando la bromación a baja temperatura y adicionando lentamente la NBS sobre la aminida arilada correspondiente. Estas mismas condiciones también se utilizaron para preparar el compuesto **55d**.<sup>269</sup>

Los resultados obtenidos en la síntesis de las aminidas **55** se recogen en la tabla 3.14.

Tabla 3.14 - Halogenación de las *N*-(5-arilpiridin-2-il)aminida de piridino

Producto	Arilo	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>55a</b>		12	74
<b>55b</b>		12	87
<b>55c</b>		12	78
<b>55d</b>		12	65
<b>55e</b>		4	73

La *N*-(5-fenil-3-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **63**, utilizada en procesos de acoplamiento con acetilenos (ver apartado 3.4.1 de esta memoria), se prepara también por este procedimiento a partir de **30a** con NIS en diclorometano a temperatura ambiente.

### 3.3.4- DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS *N*-(5-ARIL-3-BROMOPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

Los valores de los parámetros magnéticos protónicos, encontrados en las *N*-(5-aril-3-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio **55**, son concordantes con los esperados para su estructura. Los cinco protones del anillo de piridinio originan en CD<sub>3</sub>OD como disolvente, como es habitual en este tipo de compuestos, tres señales bien diferenciadas, siendo la

correspondiente a  $H2$  y  $H6$  la que aparece a mayor desplazamiento químico,  $\delta \sim 8.7$  ppm (dd,  ${}^3J H2(6)-H3(5) \sim 6.9$  Hz y  ${}^4J H2(6)-H4 \sim 1.3$  Hz), el protón  $H4$  se presenta a 8.2 ppm como un triplete de tripletes ( ${}^3J H4-H3(5) \sim 7.7$  Hz y  ${}^4J H4-H2(6) \sim 1.3$  Hz) y los protones  $H3$  y  $H5$  se observan, a  $\delta \sim 7.9-7.8$  ppm, como un doblete de dobletes de baja resolución.

El protón  $H6'$  aparece como un doblete ( ${}^4J H6'-H4' \sim 2.2$  Hz) y su posición en el espectro,  $\delta \sim 8.0-7.8$  ppm, coincide con la encontrada en las aminidas ariladas **30** y es independiente del tipo de sustitución en el anillo de piridina (figura 3.4).

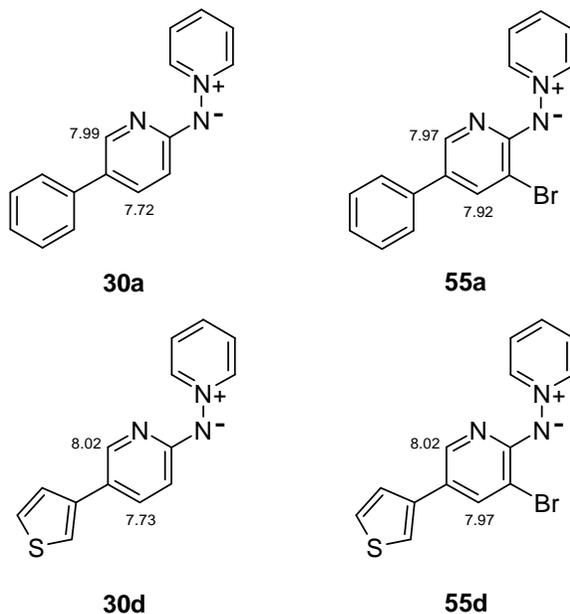
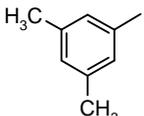
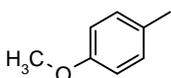


Figura 3.4

El protón  $H4'$  aparece más desapantallado, por efecto del bromo en *orto*-, que en la correspondiente aminida precursora **30**. Su desplazamiento químico es, al igual que el de  $H6'$ , independiente del sustituyente presente en la posición 5'- como puede observarse en la tabla 3.15.

Tabla 3.15 - Datos de  $^1\text{H}$ -RMN de las aminidas **55**

Arilo	Producto	$\delta_H$ (ppm)	
		H4'	H6'
	<b>30a</b>	7.72	7.99
	<b>55a</b>	7.92	7.97
	<b>30b</b>	7.66	7.94
	<b>55b</b>	7.87	7.92
	<b>30c</b>	7.67	7.92
	<b>55c</b>	7.84	7,91
	<b>30d</b>	7.73	8.02
	<b>55d</b>	7.97	8.02

En el compuesto **55e** los protones  $H4'$  y  $H6'$  aparecen solapados con los del anillo de benzotiazol.

El resto de las señales que se observan en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones del agrupamiento existente en la posición 5'- del anillo de piridina y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico que en cada caso les corresponde.

La presencia de un segundo átomo de bromo en los compuestos **56** y **57**, no origina modificaciones sustanciales en los valores de desplazamiento químico de los protones de los anillos piridínicos.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **55**, se han registrado en un equipo de 300MHz, empleando  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolvente.

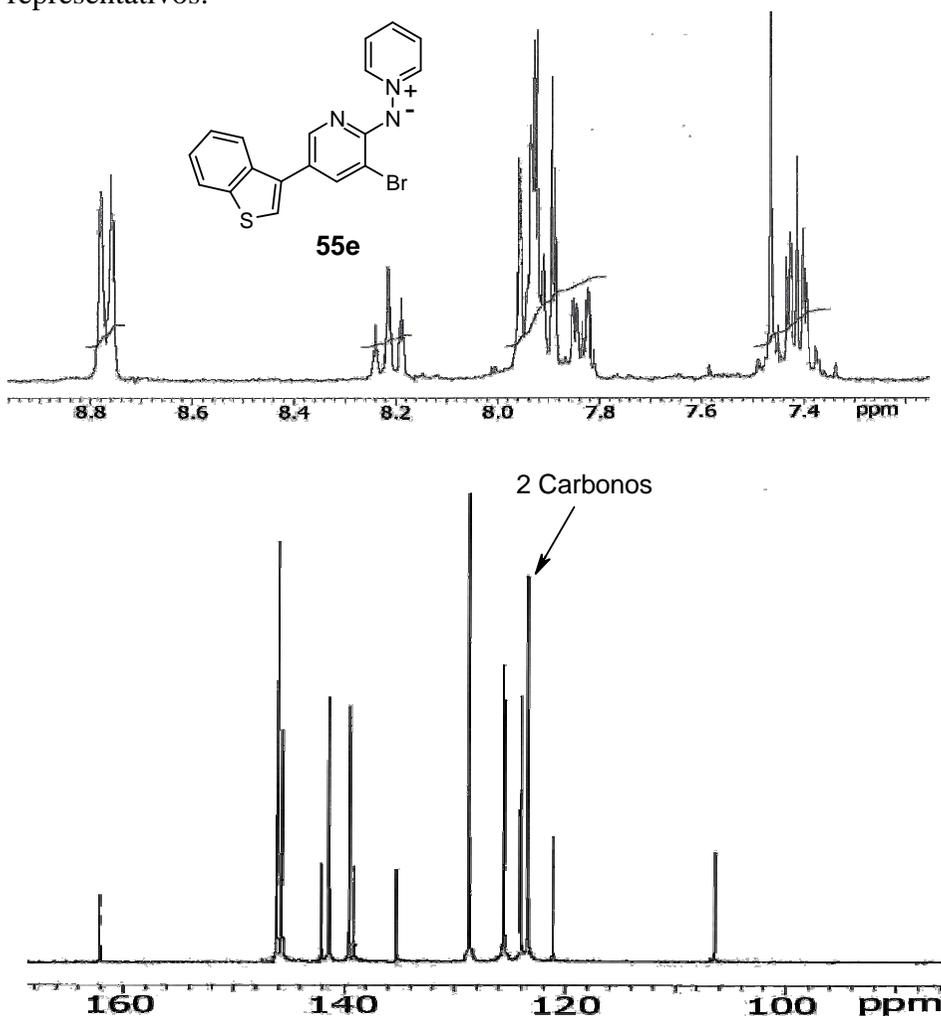
Los valores de desplazamiento químico encontrados en las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo cuaternizado son similares a los de otras aminidas de piridinio: C2 y C6 aparecen a  $\delta \sim 146.0$  ppm, C4 a  $\delta \sim 141-139$  ppm y C3 y C5 a  $\delta \sim 128.6$  ppm.

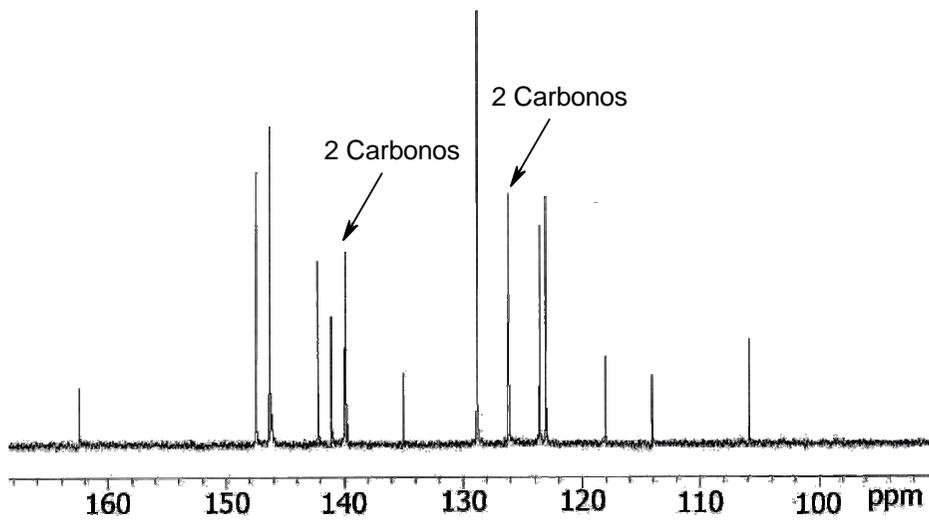
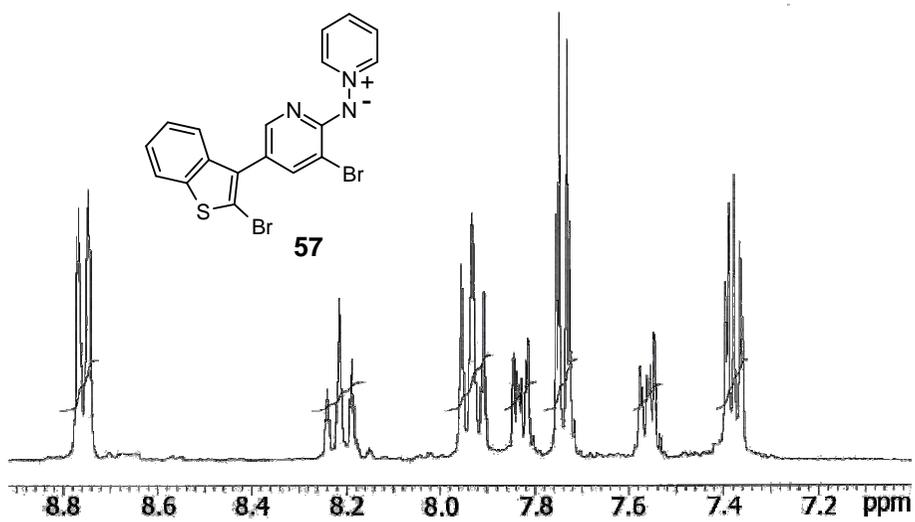
En el anillo de piridina C2' es de nuevo el carbono más desapantallado (162-161 ppm), seguido de C6' (146-143 ppm). Los carbonos C3' y C5', en posición conjugada al N exocíclico, son los más apantallados, C5' unido al fragmento carbonado es el más desapantallado

de los dos y se presenta entre 126 y 121 ppm. El carbono C3', con un bromo como sustituyente, es el carbono  $sp^2$  que origina la señal más apantallada  $\delta \sim 106.7$  ppm.

El resto de las señales que aparecen en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las aminidas **55**, corresponden al agrupamiento carbonado situado en C5' y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

En las páginas siguientes se recogen algunos espectros representativos.

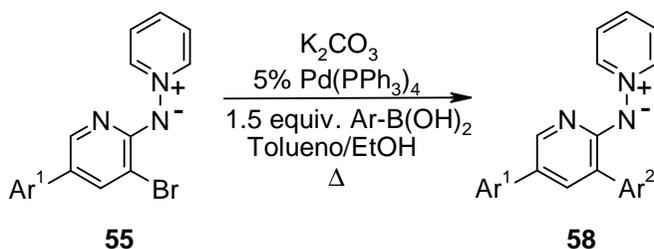




### 3.3.5.-REACCIONES DE SUZUKI SOBRE LAS *N*-(5-ARIL-3-BROMOPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

Los compuestos **55**, resultantes de la bromación sobre la aminida de piridinio **30**, presentan un átomo de bromo en la posición 5'- susceptible de experimentar un acoplamiento adicional con ácidos borónicos y así, obtener piridilaminidas de piridinio disustituidas **58** como las que se muestran en el esquema 3.15.

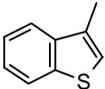
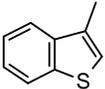
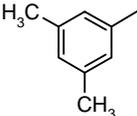
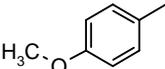
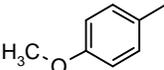
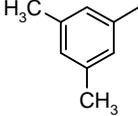
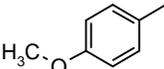
La reacción de arilación de Suzuki sobre las aminidas de piridinio **55**, se llevó a cabo en las condiciones previamente empleadas para el acoplamiento de las bromopiridilaminidas de piridinio y que han sido comentadas con anterioridad en esta memoria. De esta forma, ha sido posible preparar una serie de aminidas, que poseen dos sustituyentes, aromáticos o heteroaromáticos, diferentes en las posiciones 3'- y 5'- del anillo de piridina (esquema 3.15).



**Esquema 3.15**

En la tabla 3.16 se muestran los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento de Suzuki, sobre las *N*-(5-aril-3-bromopiridín-2-il)aminidas de piridinio. Las reacciones transcurrieron en 24 horas aproximadamente, y los productos de acoplamiento se obtuvieron con buenos rendimientos, en la mayoría de los casos.<sup>269</sup>

Tabla 3.16 - Preparación de las aminidas de piridinio disustituidas **58**

Producto	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>58a</b>			24	77
<b>58b</b>			22	93
<b>58c</b>			23	54
<b>58d</b>			24	86
<b>58e</b>			24	71
<b>58f</b>			19	78
<b>58g</b>			24	78

### 3.3.6.-DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS *N*-(PIRIDIN-2-IL) AMINIDAS DE PIRIDINIO 3,5-DISUSTITUIDAS

En la figura 3.5 se indica la numeración utilizada, en la asignación de los parámetros magnéticos, de las *N*-(piridin-2-il)aminidas de piridinio 3,5-disustituidas **58**. Se utilizan números doble y trípemente primados para los sustituyentes en posiciones 5'- y 3'- respectivamente.

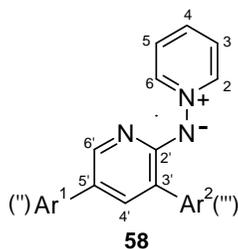


Figura 3.5

No se observan variaciones significativas, en la posición de las señales correspondientes a los cinco hidrógenos del piridinio, cuando se comparan con los correspondientes derivados monosustituidos **30**. Únicamente se detecta un ligero apantallamiento, más acusado en los hidrógenos *H2* y *H6* ( $\Delta\delta \sim 0.1$  ppm), al introducir en posición 3'- el segundo resto carbonado. Los protones *H2* y *H6* resuenan a  $\delta \sim 8.7$  ppm como un doblete de dobletes ( ${}^3J H2(6)-H3(5) \sim 6.9$  Hz y  ${}^4J H2(6)-H4 \sim 1.3$  Hz), el protón *H4* se presenta en el intervalo de 8.2-8.0 ppm como un triplete de tripletes ( ${}^3J H4-H3(5) \sim 7.7$  Hz y  ${}^4J H4-H2(6) \sim 1.3$  Hz) y los protones *H3* y *H5* son los más apantallados del sistema de 5 espines, observándose a  $\delta \sim 7.85$  ppm como un doblete de dobletes de baja resolución.

Los dos protones del anillo de piridina aparecen en las aminidas de piridinio **58**, como dobletes ( ${}^4J H6'-H4' \sim 2.3$  Hz), siendo *H6'* el más desapantallado  $\delta \sim 7.95$  ppm. El protón *H4'* aparece, como consecuencia de la sustitución del bromo en 3'- por un arilo, ligeramente más apantallado ( $\delta \sim 7.8-7.5$  ppm) que en las bromoaminidas precursoras **55**.

El resto de las señales que se observan en los espectros  ${}^1H$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones de los agrupamientos existentes en las posiciones 3'- y 5'-, y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico que corresponde en cada caso. Para llevar a cabo la asignación de los parámetros magnéticos a los distintos protones de ambos sustituyentes, se han utilizado experimentos de correlación homonucleares (COSY) y datos previos de las correspondientes aminidas de piridinio monoariladas.<sup>55-57</sup>

Como norma general se observa que, las señales correspondiente a los restos aromáticos o heteroaromáticos situados en posición 3'-, aparecen a campos significativamente más bajos que las señales del sustituyente situado en la posición 5'-. En la figura 3.6 se ilustra este hecho con los

valores de los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  de las aminidas isómeras **58a** y **58b**.

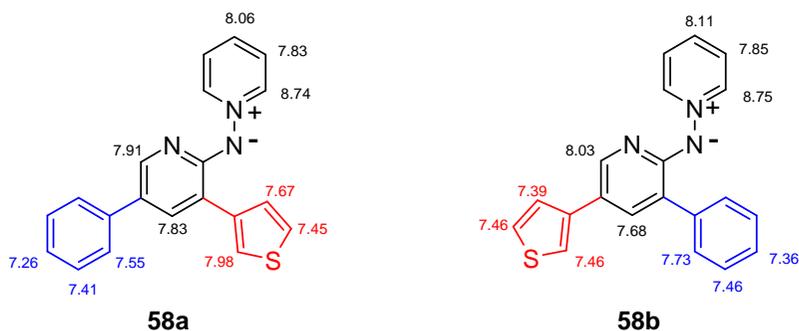


Figura 3.6

El mayor desapantallamiento encontrado para los protones del sustituyente en 3'- indica que el N exocíclico, implicado en un sistema  $\pi$ -deslocalizado y con un par de electrones sin compartir, afecta al campo magnético de los protones de su entorno.

Aunque este efecto desapantallante se observa en todas las señales correspondientes al sustituyente situado en la posición 3', son los protones situados sobre el carbono adyacente a la unión con el anillo de piridina los que se ven más afectados, presentando unos valores de  $\delta$  especialmente elevados.

Este efecto desapantallante sobre los protones del sustituyente en 3'- se puede atribuir, al conjunto de los efectos anisotrópicos propios de los diferentes sistemas carbocíclicos y del fragmento de iminopiridinio (figura 3.7).

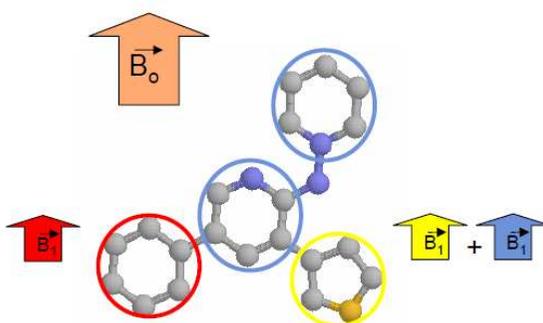


Figura 3.7

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las aminidas de piridinio 3,5-disustituidas **58**, no se observan diferencias significativas con los derivados monosustituídos **30**, en el desplazamiento químico de las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo cuaternizado. La señal más desapantallada,  $\delta \sim 145$  ppm, corresponde a los carbonos C2 y C6; C4 aparece entre 140 y 137 ppm y los carbonos C3 y C5 a  $\delta \sim 129$ -128 ppm.

En los derivados de piridina **58**, como es habitual, el carbono cuaternario C2' es el que origina la señal más desapantallada a  $\delta \sim 163$ -160 ppm. Los carbonos C3',  $\delta \sim 125$ -119 ppm, y C5',  $\delta \sim 125$  ppm, siguen siendo, a pesar de la sustitución sobre ellos, los más apantallados del anillo. El carbono C6' es, a excepción de C2', el que aparece con un mayor valor de  $\delta$  (146-143 ppm) y algo más apantallado (139-136 ppm) se encuentra C4'.

El resto de las señales, que aparecen en estas aminidas disustituidas, corresponden a los carbonos de los restos aromáticos o heteroaromáticos situados en las posiciones 3'- y 5'-, y su número y posición concuerdan en cada caso con el tipo de sustituyente. Al igual que en  $^1\text{H}$  RMN, se observa que los carbonos de los agrupamientos en 3'-, más cercanos al N exocíclico, están generalmente más desapantallados que los de sus análogos en 5'-. Esta variación en los valores de  $\delta_{\text{C}}$ , en función de la posición que ocupa el sustituyente sobre al anillo de piridina, es más acusada en los C2 de los restos tiofen-3-ilo (figura 3.8).

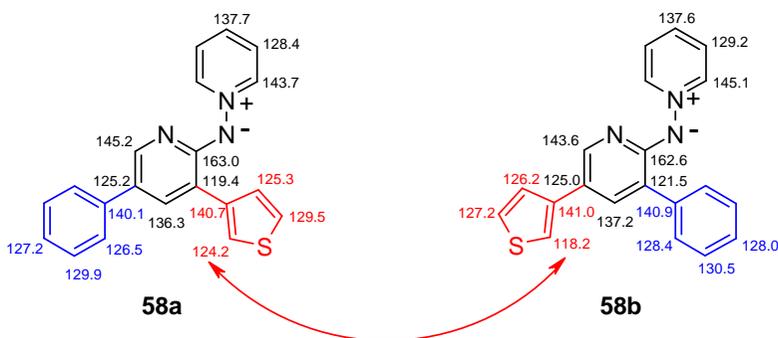
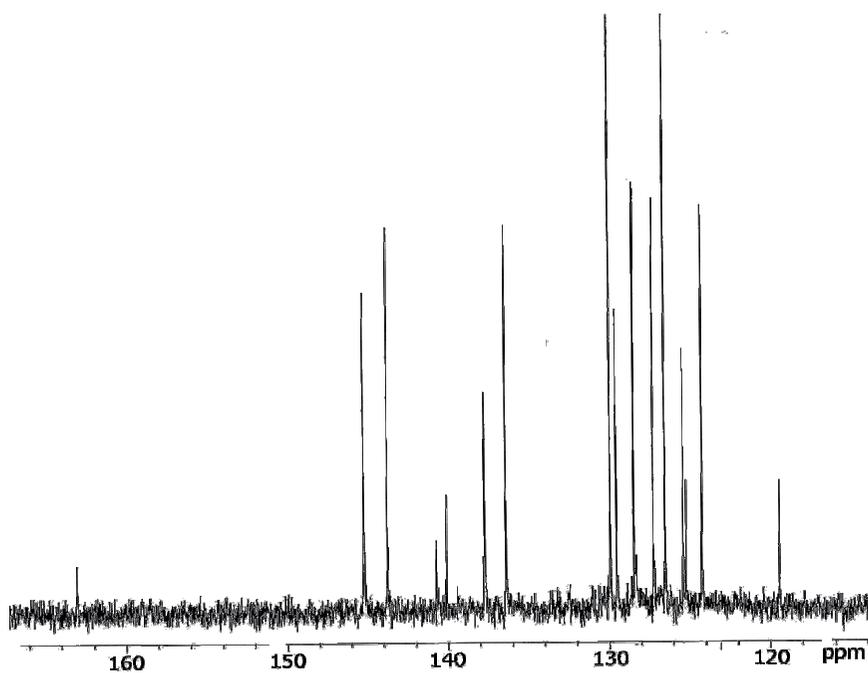
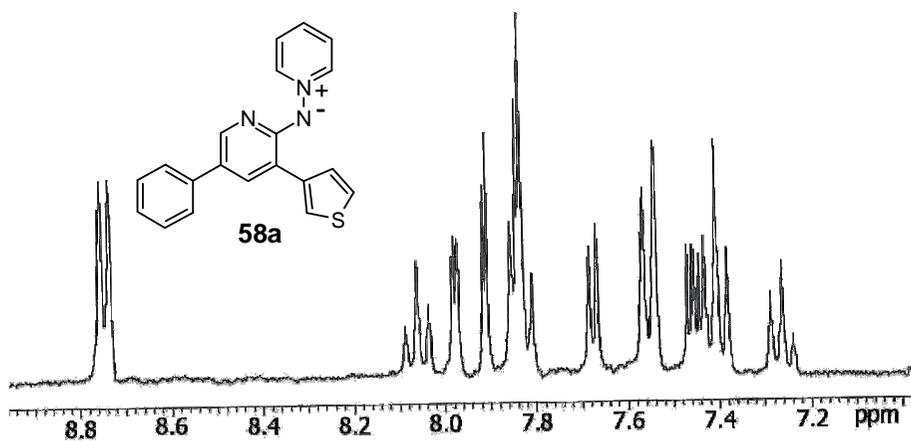
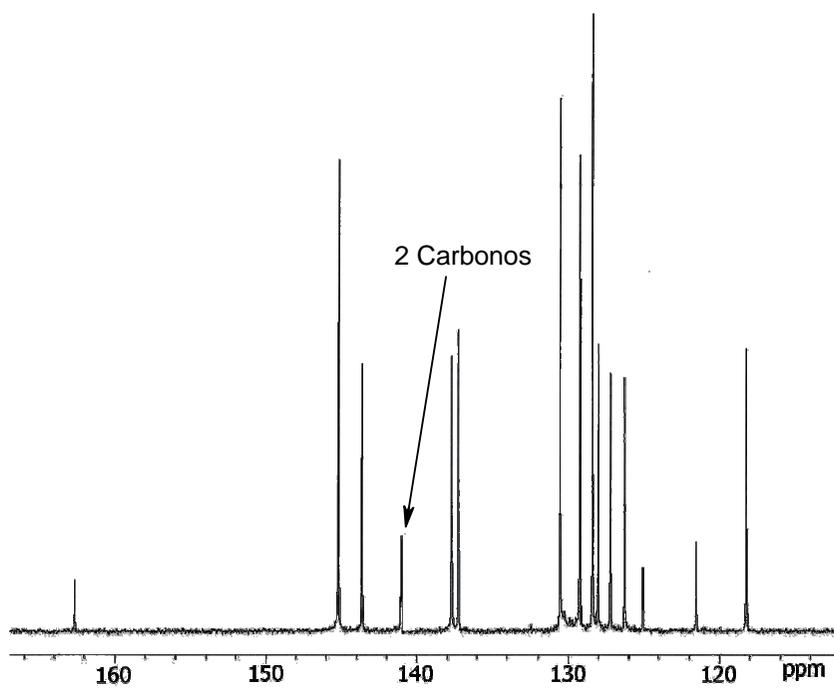
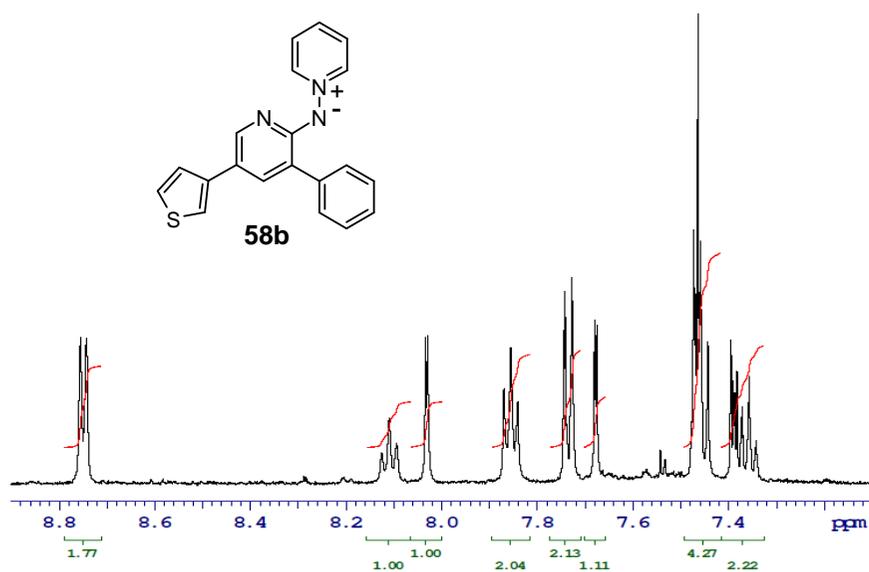


Figura 3.8

Para realizar la asignación de los distintos carbonos de estas aminidas de piridinio, se han tenido en cuenta los datos extraídos de los espectros de correlación heteronuclear gHMBC y gHSQC, así como correlacionado los datos encontrados en otras aminidas previamente preparadas.<sup>55-57</sup>

En las páginas siguientes se recogen algunos espectros representativos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .





### 3.3.7.-ALQUILACIÓN DE LAS *N*-(PIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO 3,5-DISUSTITUIDAS

Como ya se ha discutido anteriormente, las *N*-heteroarilaminidas de piridinio pueden experimentar reacciones de alquilación con haluros de alquilo en el nitrógeno exocíclico,<sup>17,18,23</sup> dando lugar a la formación de las correspondientes sales de *N*-alquil-*N*-heteroarilaminopiridinio.

Las condiciones descritas para llevar a cabo estos procesos emplean acetona como disolvente, donde tanto la aminida de piridinio como el haluro de alquilo son solubles. A medida que la reacción transcurre, las sales de alquilpiridilaminopiridinio precipitan,<sup>18,19</sup> haciendo que la reacción se desplace hacia su formación. El empleo de acetona, disolvente polar no prótico, presenta como ventaja adicional el permitir que se mantenga el bloqueo por enlace de hidrógeno intramolecular del N azínico, dificultando así su alquilación (figura 3.9). Gracias a esto, la reacción de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio con haluros de alquilo, transcurre con una alta regioselectividad sobre el N exocíclico.

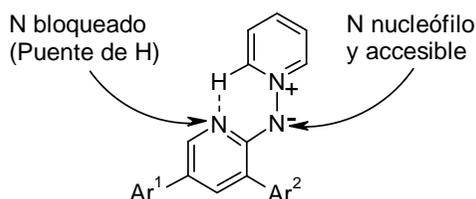
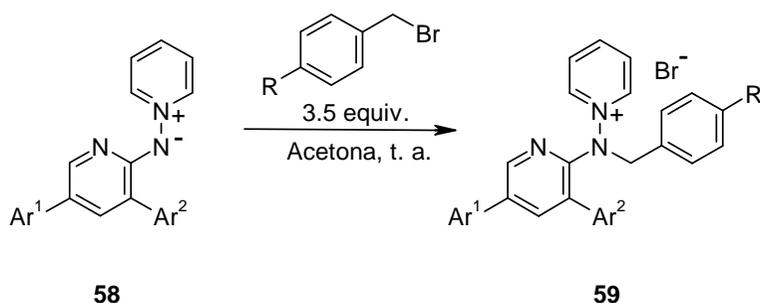


Figura 3.9

Con estos precedentes, la reacción de alquilación de las aminidas de piridinio **58** se llevó a cabo en acetona, a temperatura ambiente, con exceso del agente alquilante. El transcurso de la reacción se controla por TLC hasta la desaparición total de la aminida de partida, momento en el que se da la reacción por concluida (esquema 3.16).



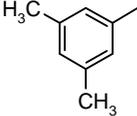
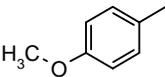
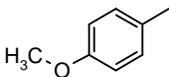
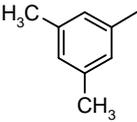
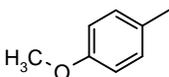
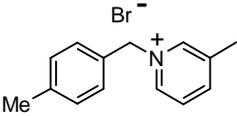
Esquema 3.16

La solubilidad de los bromuros de bencilpiridilaminopiridinio **59** en acetona ha resultado ser mayor que la de otras sales análogas, en las que el anillo de azina se encuentra sin sustituir, haciendo que la precipitación de las sales **59** en el medio de reacción no sea total. Este hecho se puede atribuir a un aumento de la lipofilia en las sales **59**, respecto a otras sales análogas no sustituidas, por la presencia en ellas de dos grupos aromáticos sobre las posiciones 3'- y 5'- del anillo de piridina.

El aislamiento de las sales de bencilpiridilaminopiridinio **59**, se llevó a cabo eliminando el disolvente a vacío y triturando el residuo con acetato de etilo en un baño de ultrasonidos. De esta manera, las sales **59** precipitan como un sólido de color claro y se obtienen con un elevado grado de pureza, después de filtrar y lavar con acetato de etilo. En la tabla 3.17 se reflejan los resultados obtenidos en la síntesis de los bromuros de bencilpiridilaminopiridinio **59**.

En la mayoría de los casos, al utilizarse un haluro de bencilo como agente alquilante, la reacción se completa en unas 24h con buenos rendimientos.

Tabla 3.17 - Síntesis de los bromuros de bencildiarilpiridilamino piridinio **59**

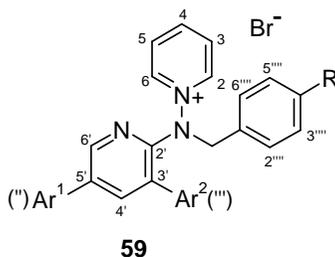
Producto	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>59a</b>			H	48	77
<b>59b</b>			H	24	60
<b>59c</b>			H	24	72
<b>59d</b>			H	96	71
<b>59e</b>			Me	28	76
<b>59f</b>			Me	28	94
<b>59g</b>			Me	24	96

Este proceso ha resultado ser altamente regioselectivo, no detectándose productos correspondientes a la alquilación en el nitrógeno del anillo de piridina estabilizador del iluro. Sin embargo, el compuesto **58g** condujo a la di-sal **59g**, como consecuencia de una alquilación adicional en el N del anillo de piridina situado en posición 3'. Este nitrógeno, a pesar de no encontrarse muy activado para la alquilación, no se encuentra bloqueado por enlace de hidrógeno.

### 3.3.8.-DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LOS BROMUROS DE 1-[N-BENCIL-N-(3,5-DIARILPIRIDIN-2-IL)]AMINOPYRIDINIO

La alquilación del N exocíclico de las aminidas de piridinio, modifica las distribuciones electrónicas de los sistemas heterocíclicos y como consecuencia, en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las sales **59**, se detectan algunas variaciones apreciables en los desplazamientos químicos de sus protones respecto a los encontrados en las aminidas precursoras **58**. Los valores de las constantes de acoplamiento son, sin embargo, del mismo orden en ambos tipos de compuestos.

En la figura 3.10 se indica la numeración utilizada en la asignación de los parámetros magnéticos de los bromuros de 1-[N-bencil-N-(3,5-diarilpiridin-2-il)amino]piridinio **59**. Se utilizan números doble y triplemente primados para los sustituyentes en posiciones 5'- y 3'- respectivamente. En el caso del sustituyente unido al nitrógeno exocíclico se utilizan números con cuatro primas.



**Figura 3.10**

Los cinco protones del anillo de piridinio resuenan entre 9.2 y 7.6 ppm, siendo de nuevo los  $H_2$  y  $H_6$  los que aparecen más desapantallados, en un rango de  $\delta$  comprendido entre 9.2 y 8.3 ppm, como doblete de dobletes ( $^3J_{H_2(6)-H_3(5)} \sim 6.9$  Hz y  $^4J_{H_2(6)-H_4} \sim 1.3$  Hz). El protón  $H_4$  se presenta de nuevo en estos derivados, como un triplete de tripletes ( $^3J_{H_4-H_3(5)} \sim 7.7$  Hz y  $^4J_{H_4-H_2(6)} \sim 1.3$  Hz) a  $\delta = 8.6$ –8.3 ppm y los protones  $H_3$  y  $H_5$  son los más apantallados de este sistema de cinco protones, observándose entre 8.0 y 7.7 ppm, como doblete de dobletes de baja resolución. La señal de  $H_4$  aparece en todas las sales más desapantallada que en las correspondientes aminidas ( $\Delta\delta = 0.5$ –0.2 ppm), lo que concuerda con la disminución en densidad electrónica del anillo de piridinio que supone la alquilación. Este efecto desapantallante no se observa, sin embargo, en el resto de los protones del anillo de piridinio.

En la sal **59c**, que posee un sustituyente benzotiofen-3-ilo en posición 3'- del anillo de piridina, los protones  $H2$  y  $H6$  y  $H3$  y  $H5$  se encuentran más apantallados que en las aminidas de piridinio de partida **58c** (figura 3.11).

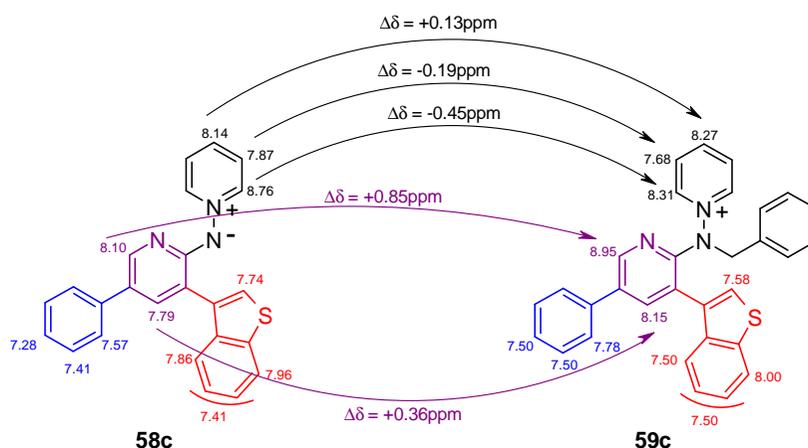


Figura 3.11

Este efecto apantallante es más acusado en los protones en  $\alpha$ -respecto al N cuaternizado ( $\Delta\delta \approx 0.45$  ppm), que en los  $H3$  y  $H5$  ( $\Delta\delta \approx 0.2$  ppm) y podría ser atribuido, al menos en parte, a un efecto anisotrópico del agrupamiento bencílico unido al N exocíclico, que se hace más acusado en los compuestos con una mayor congestión estérica (figura 3.12).

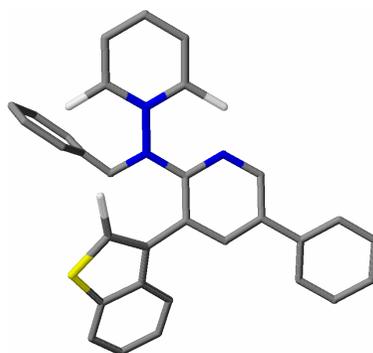


Figura 3.12

Los dos protones del anillo de piridina aparecen en las sales de piridinio **59** como dobletes ( $^4J_{H6'-H4'} \sim 2.3$  Hz), siendo  $H6'$  el más desapantallado  $\delta \sim 8.9$ - $8.7$  ppm. El protón  $H4'$  resuena a  $\delta \sim 8.3$ - $7.9$  ppm. Estos protones aparecen considerablemente más desapantallados en las

sales **59**, que en las aminidas de piridinio precursoras **58** como consecuencia de la sustitución en el N exocíclico (figura 3.11). También se encuentran más desapantallados en estos compuestos, los protones del sustituyente en posición 5'- ( $H''$ ) del anillo de piridina. Sin embargo, se observa un importante apantallamiento de los hidrógenos próximos a la unión con el anillo de piridina en el sustituyente contiguo al resto bencílico (figura 3.11).

Si se comparan los  $\delta_{H''}$  y  $\delta_{H'''}$  en sales isómeras, se observa que, al contrario de lo que sucede en las aminidas precursoras, cuando el sustituyente se encuentra en *orto*- respecto al agrupamiento bencilamino ( $'''$ ), sus protones están más apantallados que cuando se encuentra en posición *para*- ( $''$ ) (figura 3.13). Este efecto apantallante es todavía más acusado, en los protones más próximos a la unión al anillo de piridina y podría ser atribuido de nuevo, al menos en parte, a un efecto anisotrópico del grupo bencilo sobre los protones más cercanos a él, del sustituyente en 3'- (figuras 3.12 y 3.13)

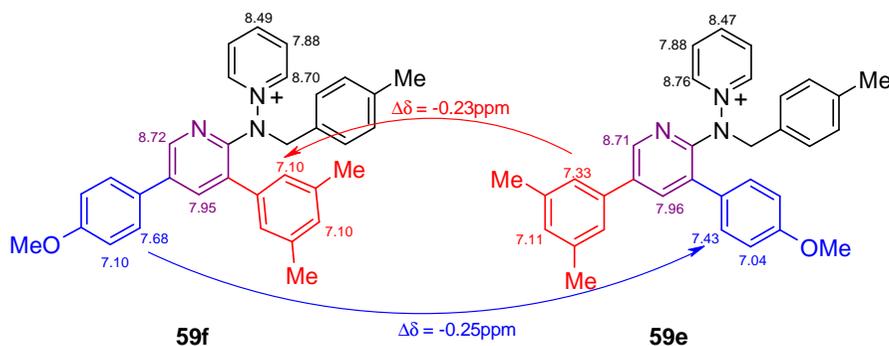


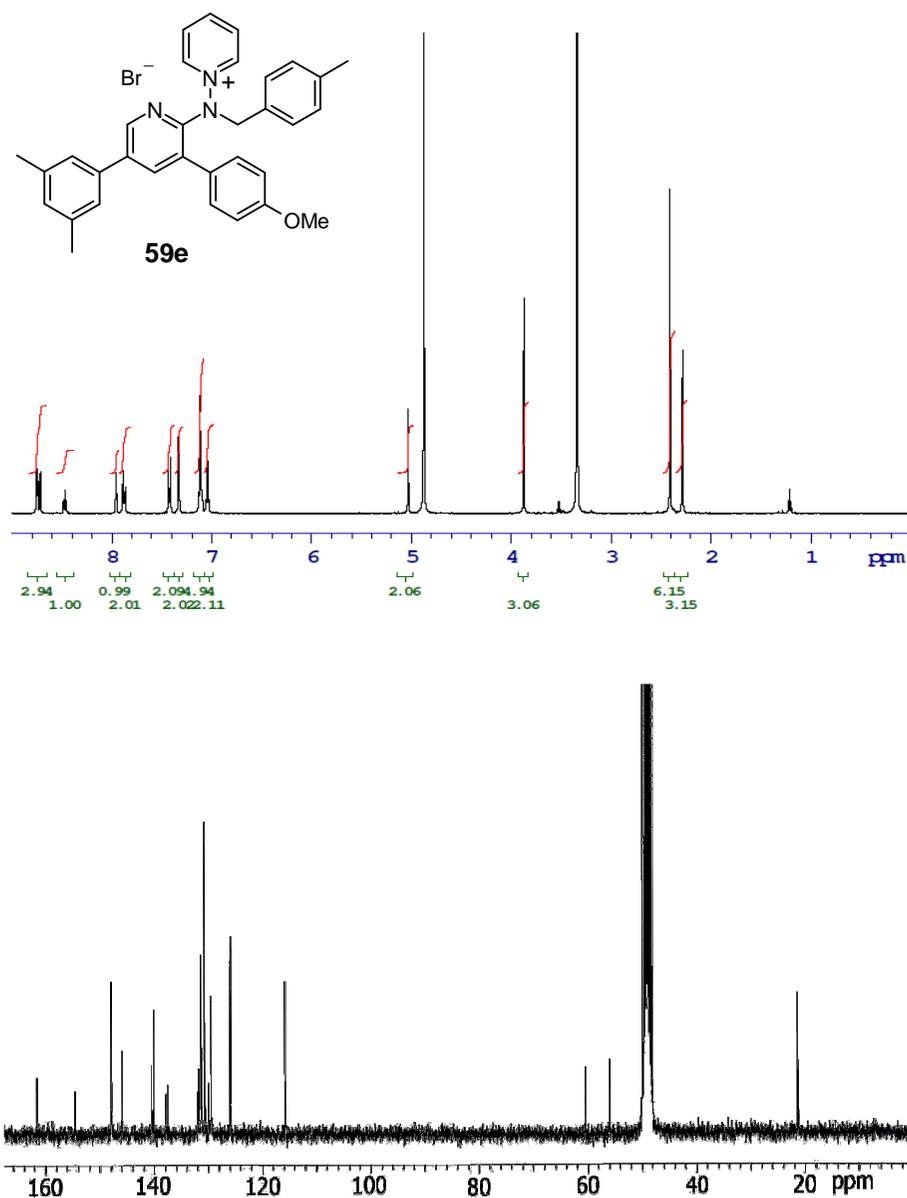
Figura 3.13

En la figura 3.13 se muestran los valores de  $\delta_H$  para las dos sales isómeras **59e** y **59f**, y se indica la diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta \approx 0.24$  ppm) para los protones  $H2(6)$  de los sustituyentes 4-metoxifenilo y 3,5-dimetilfenilo cuando ocupan las dos posibles posiciones (3'- vs 5'-) en el anillo de piridina.

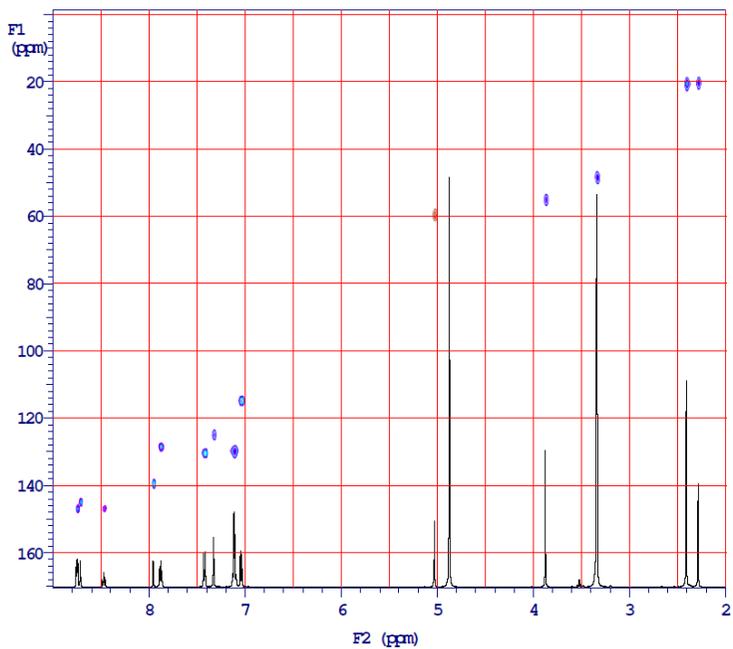
Los protones aromáticos del resto bencílico unido al N exocíclico aparecen, en estos bromuros de 1-[(N-bencil-N-piridinil)amino]piridinio, entre 7.5 y 7.1 ppm con acoplamientos que varían en función de la sustitución. Los dos protones metilénicos resuenan como un singlete entre 5.2 y 5.0 ppm y en el caso del compuesto **59g** aparece otro singlete más desapantallado,  $\delta \sim 5.9$  ppm, debido al grupo metileno del grupo bencilo unido al nitrógeno del sustituyente piridínico en posición 3'-.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN presentan un gran número de señales correspondientes a  $\text{Csp}^2$  con desplazamientos químicos muy similares por lo que no se ha realizado su asignación. Los carbonos  $\text{C2}'$  aparecen de nuevo como los más desapantallados y lo hacen a valores de  $\delta$  algo más bajos que en las aminidas de partida ( $\Delta\delta \sim 6$  ppm). La señal correspondiente al carbono metilénico se observa en torno a 61 ppm.

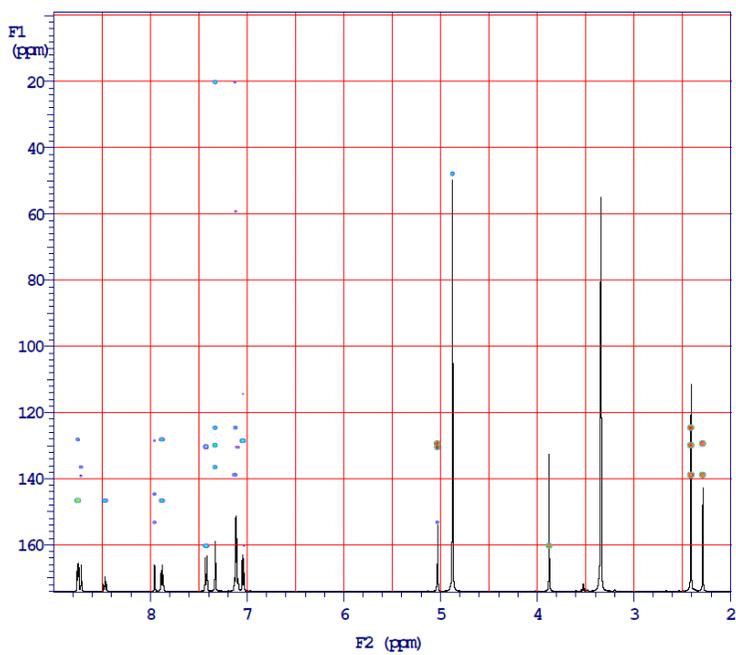
Algunos espectros representativos se recogen a continuación.

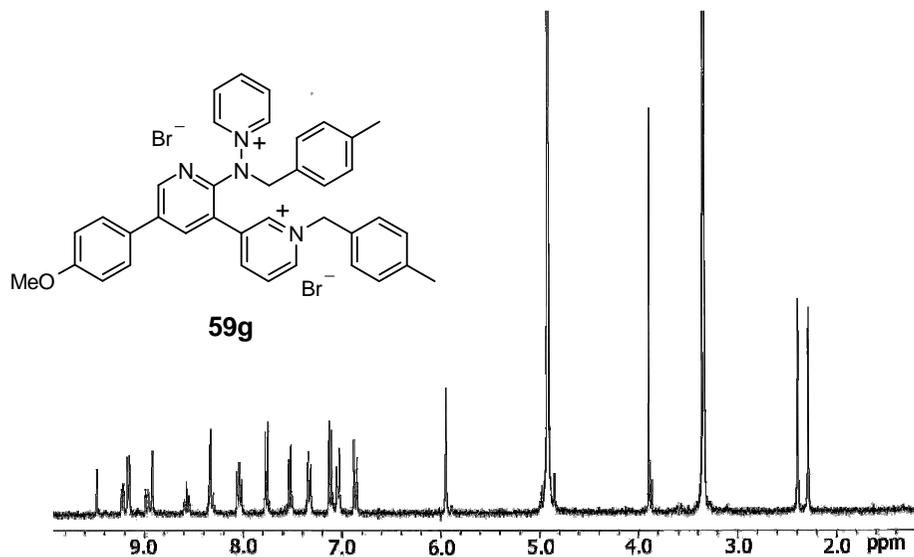


## gHSQC (59e)

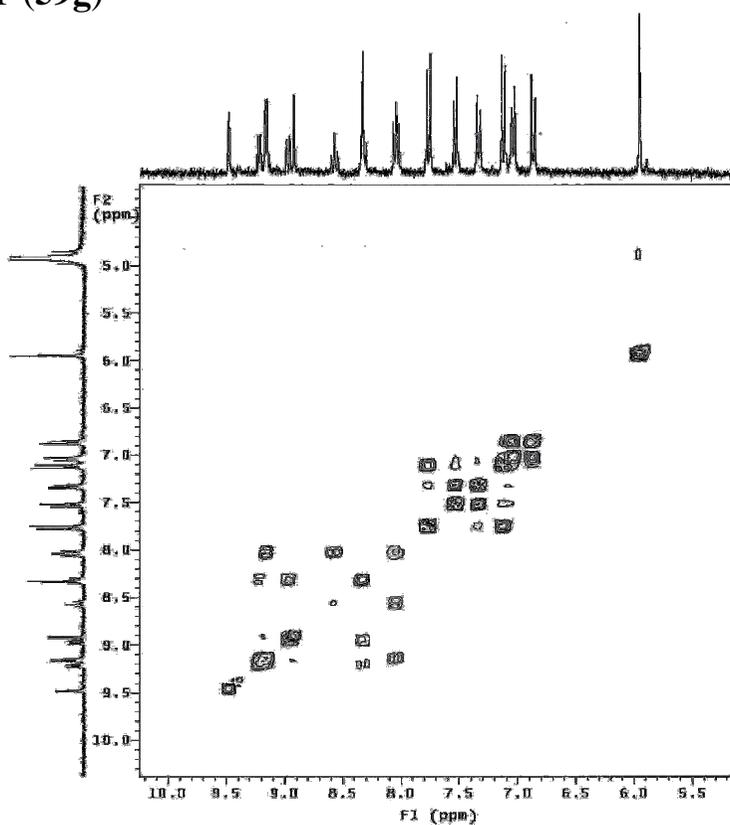


## gHMBC (59e)





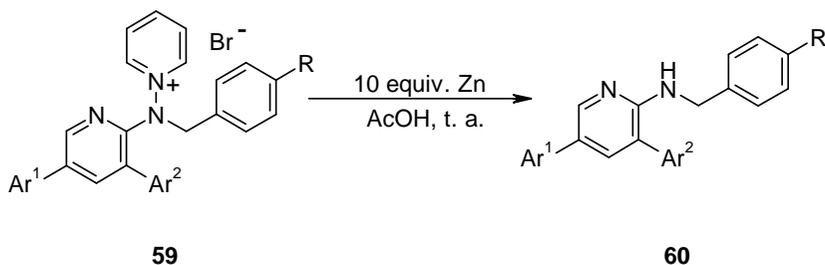
gCOSY (**59g**)



### 3.3.9.-PREPARACIÓN DE AMINOPIRIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS

El trabajo desarrollado en nuestro grupo de investigación sobre las *N*-heteroarilaminidas de piridinio y sus correspondientes sales permite obtener 2-aminoazinas por reducción del enlace N–N.

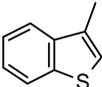
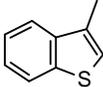
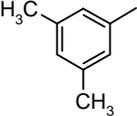
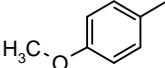
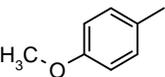
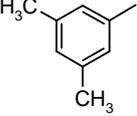
De los métodos de reducción que hasta el momento han resultado adecuados para este tipo de compuestos,<sup>17,18,36,57</sup> se ha optado por utilizar el sistema metal/ácido constituido por Zn y AcOH.<sup>57,269</sup> Este sistema reductor es compatible con los sustituyentes presentes en los bromuros de 1-[*N*-bencil-*N*-(3,5-diarilpiridin-2-il)amino]piridinio **59**, y permite obtener las correspondientes *N*-bencil-*N*-(piridin-2-il)aminas 3',5'-disustituidas **60** (esquema 3.17).



Esquema 3.17

Para llevar a cabo la reacción se añade un exceso de Zn en polvo sobre una disolución de la sal **59** en AcOH. Siguiendo este procedimiento general se pudieron preparar las 2-(*N*-bencilamino)piridinas 3,5-disustituidas **60** que aparecen reflejadas en la tabla 3.18.

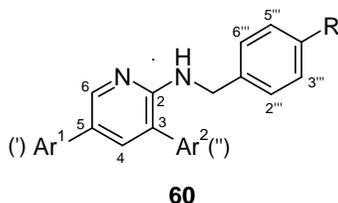
Tabla 3.18 - Preparación de aminopiridinas 3,5-disustituidas **60**

Producto	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Tiempo (h)	Rdto. (%)
<b>60a</b>			H	24	63
<b>60b</b>			H	44	48
<b>60c</b>			H	24	60
<b>60d</b>			H	24	70
<b>60e</b>			Me	24	74
<b>60f</b>			Me	27	71

El proceso se completa, en la mayoría de los casos, en 24 horas y transcurre con rendimientos moderados

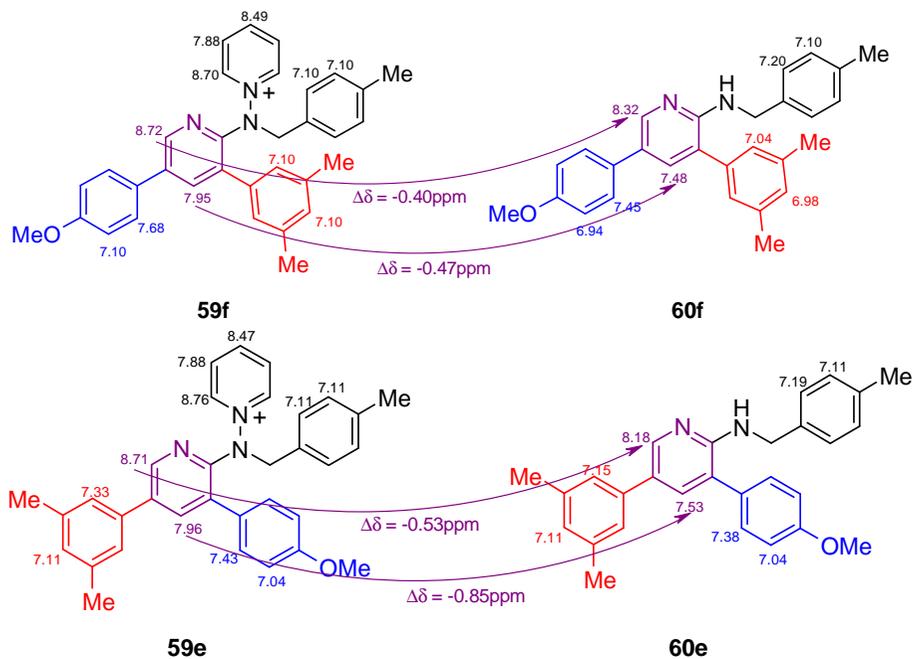
### 3.3.10.-DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS 2-(*N*-BENCILAMINO)PIRIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS

En estos compuestos la numeración utilizada en su análisis de RMN es la siguiente: números sin primar para el anillo de piridina, primados para los sustituyentes en posición 5-, doblemente primados para los sustituyentes en 3- y trípemente primados para los Csp<sup>2</sup>, y los H unidos a ellos, de los grupos bencilo (figura 3.14).

**Figura 3.14**

La desaparición, en estas aminas, del anillo de piridina cuaternizado, provoca una modificación sustancial de la situación electrónica con respecto a las sales precursoras **59**, que se traduce en una variación de los desplazamientos químicos.

En los espectros  $^1\text{H}$ -RMN de las aminopiridinas **60**, realizados en  $\text{CDCl}_3$ , los dos protones del anillo de piridina aparecen como dobletes ( $^4J_{H6-H4} \sim 2.3 \text{ Hz}$ ), siendo  $H6$  el más desapantallado  $\delta \sim 8.5\text{-}8.2 \text{ ppm}$ . El protón  $H4$  resuena a  $\delta \sim 7.7\text{-}7.5 \text{ ppm}$ . Estos protones aparecen más apantallados en las aminas **60** que en las sales de piridinio precursoras **59**, debido probablemente al aumento de densidad electrónica en el anillo de piridina provocado por la desaparición del anillo de piridinio (figura 3.15).

**Figura 3.15**

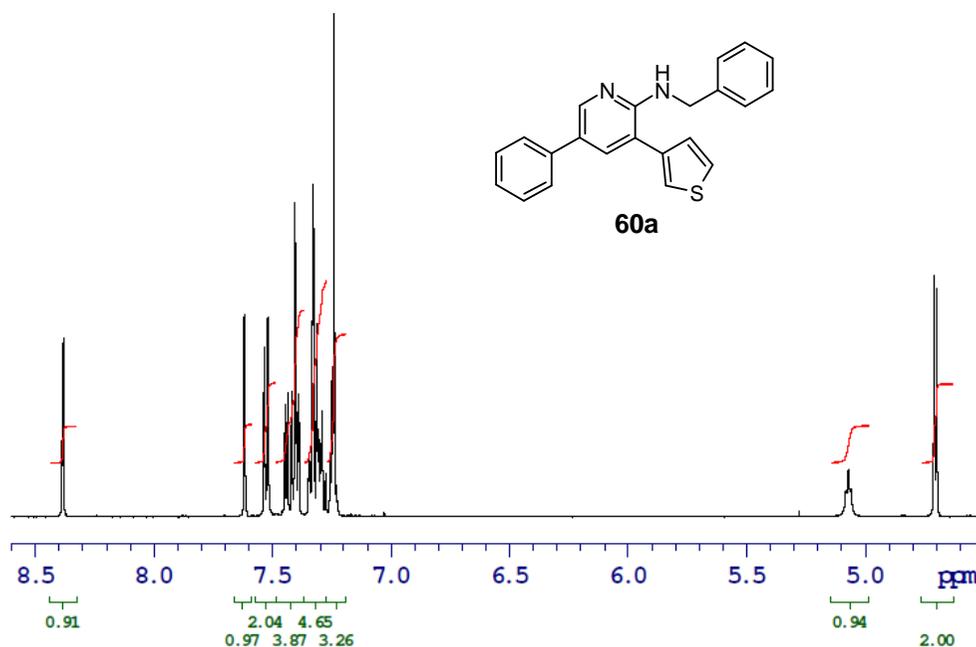
Los protones aromáticos del agrupamiento bencílico y los del sustituyente en posición 3- del anillo de piridina, aparecen al mismo desplazamiento químico que en las sales precursoras. Sin embargo, las señales correspondientes a los sustituyentes en 5- se encuentran, en general, más apantalladas que en las sales de partida (figura 3.15).

Al igual que en los bromuros de 1-[(*N*-bencil-*N*-piridinil)amino] piridinio **59**, los protones de un mismo sustituyente cuando ocupan posiciones diferentes (3'- vs 5'-) en el anillo de piridina, presentan variaciones del orden de 0.2 ppm en su desplazamiento químico. Los H más apantallados son los que corresponden al sustituyente cuando está ubicado en la posición 3'- del anillo de piridina. En la figura 3.15 se dan los datos de  $\delta_H$  de las aminas regioisómeras **60e** y **60f**.

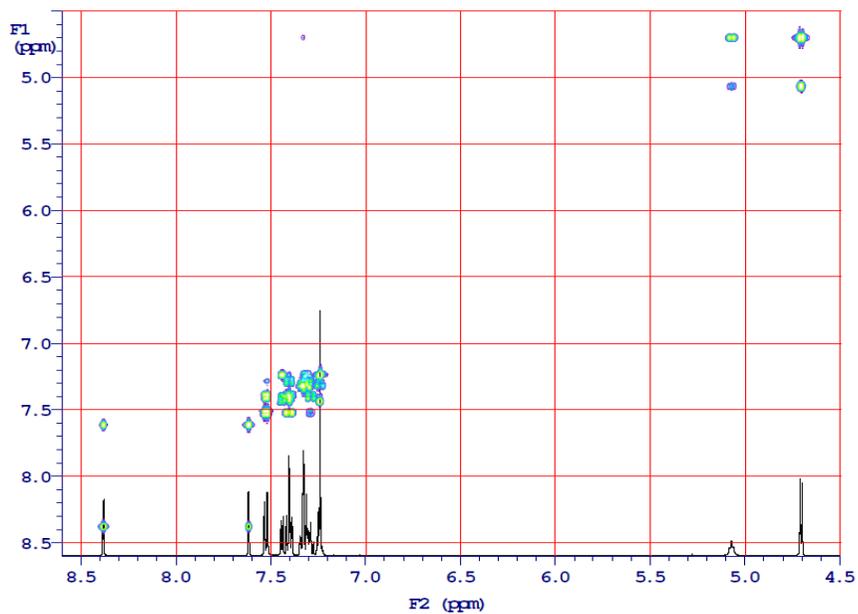
El protón del agrupamiento *NH* aparece en estas aminas secundarias como un triplete, a  $\delta \sim 5.1$ -4.8 ppm ( $^3J \sim 5.6$  Hz) y el agrupamiento metilénico se observa como un doblete a  $\delta \sim 4.7$  ppm.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, C2 aparece como la señal más desapantallada a  $\delta \sim 155$  ppm. El  $C_{sp^3}$  del agrupamiento metilénico origina, en todos estos compuestos, una señal a  $\delta = 46.1$ -45.4 ppm.

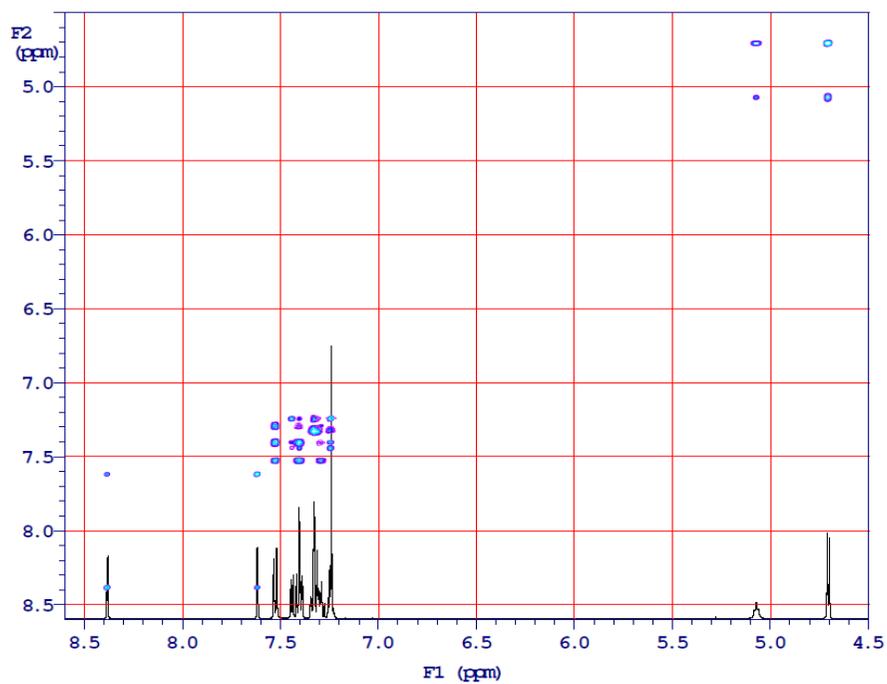
En las páginas siguientes se recogen algunos espectros representativos de estos compuestos.

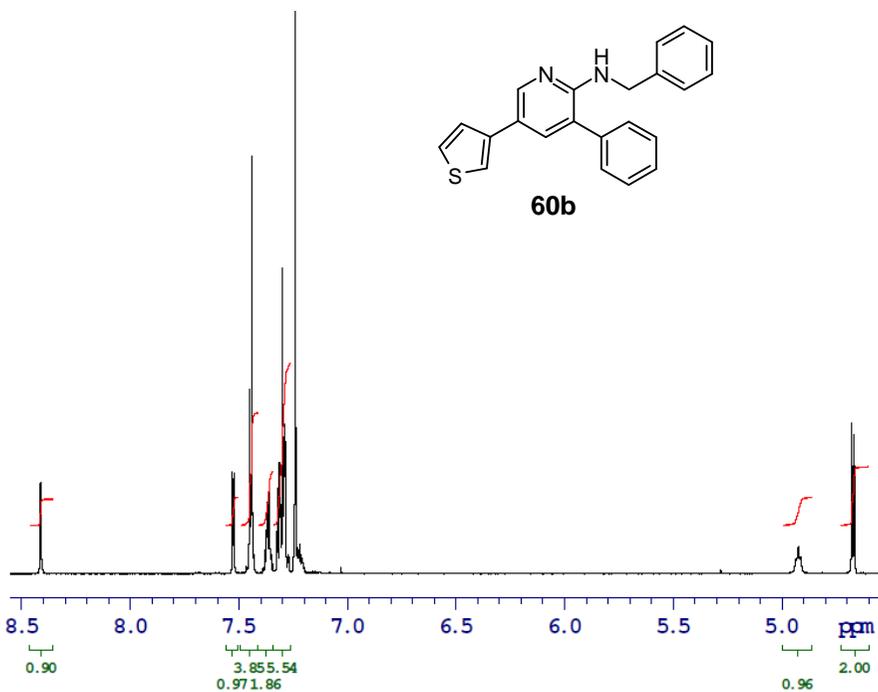


## gCOSY (60a)

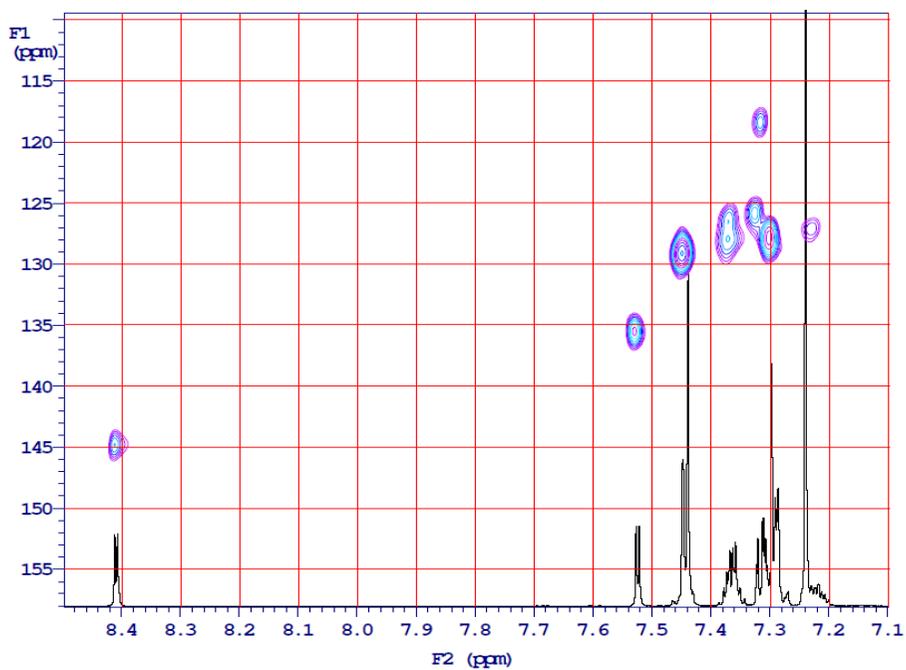


## TOCSY (60a)

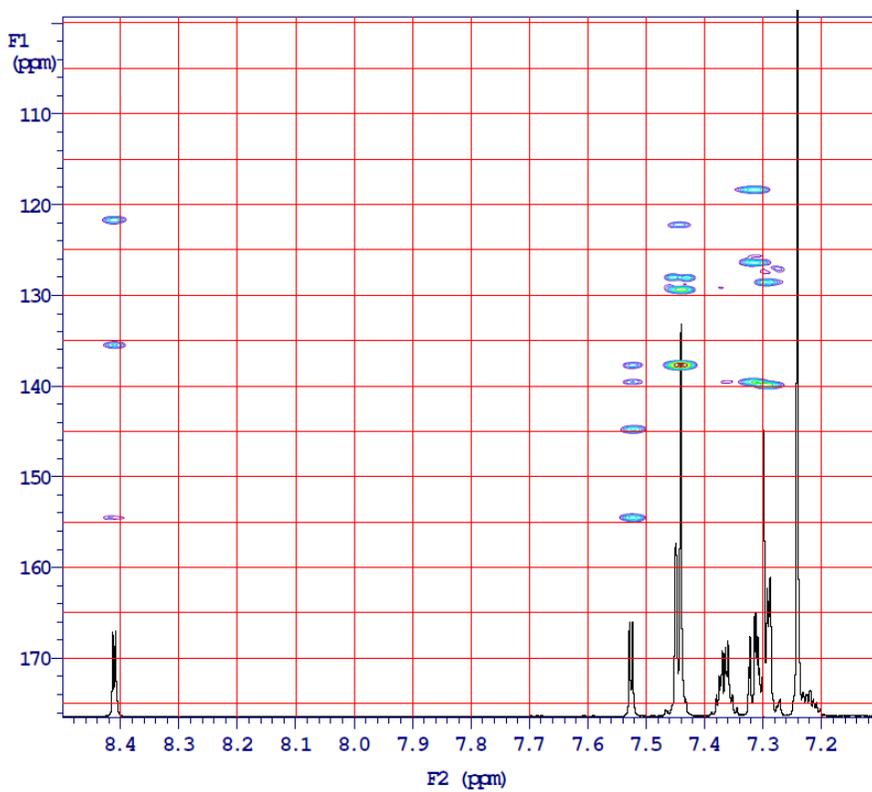




gHSQC (60b)



## gHMBC (60b)



### 3.4.- REACCIONES DE SONOGASHIRA SOBRE *N*-(HETEROARIL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

Los alquinos conjugados son intermedios sintéticos de gran utilidad en la preparación de compuestos químicos de interés y, como ya se ha dicho, la reacción de acoplamiento de Sonogashira se ha convertido, en los últimos años, en la herramienta más utilizada para lograr la formación de enlaces  $C_{sp^2}-C_{sp}$ . Por ello, y teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en las reacciones de Suzuki con las *N*-heteroarilaminidas de piridinio, se ha procedido a explorar la viabilidad de su acoplamiento con acetilenos terminales.

Las *N*-heteroarilaminidas de piridinio empleadas en este estudio (figura 3.16) poseen un heterociclo halogenado de azina o de diazina que, en principio, resultaría adecuado para dar lugar a reacciones de acoplamiento. Sin embargo, la deslocalización de la carga negativa en el anillo heterocíclico y la posición del halógeno en  $\beta$ - respecto al nitrógeno azínico, y conjugada con el nitrógeno exocíclico, podrían dificultar en cierta medida el proceso de acoplamiento.<sup>127</sup>

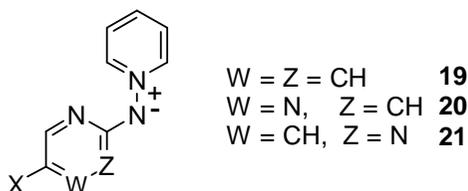


Figura 3.16

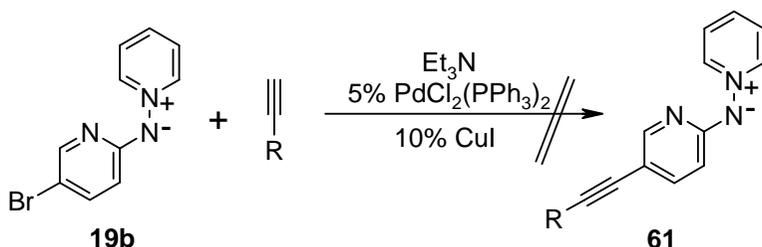
#### 3.4.1.- REACCIONES SOBRE LAS *N*-(5-HALOPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

La búsqueda de unas condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo las reacciones de Sonogashira sobre las *N*-heteroarilaminidas de piridinio, pasaba por encontrar un catalizador de paladio y una base adecuados, y por controlar una serie de parámetros tales como la naturaleza del disolvente, la temperatura y la proporción de reactivos.

El estudio se inició con la *N*-(5-bromopiridin-2-il)aminida **19b**, que había originado buenos resultados en la reacción de Suzuki, utilizando como agente de alquilación triisopropilsililacetileno o 4-etinilanol (esquema 3.18).

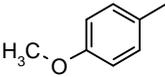
En los primeros ensayos se optó por utilizar un sistema catalítico clásico, que ya se había empleado con éxito en nuestro grupo de investigación sobre sales de bromoquinolizino: trietilamina como base yoduro de cobre y diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II) como catalizador en DMF o trietilamina.<sup>52</sup>

En estas condiciones, variando tanto los equivalentes de base empleados como la temperatura, todos los ensayos llevados a cabo (tabla 3.19) fueron fallidos recuperándose la aminida de partida.



Esquema 3.18

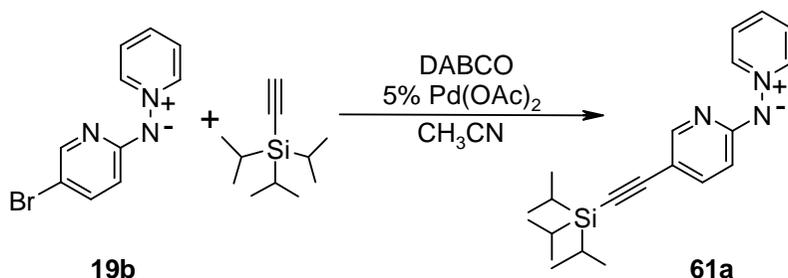
Tabla 3.19 - Ensayos preliminares

R	Equiv. Base	Disolvente	T (°C)
	2	DMF	t.a
Si( <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	3	DMF	50
	6	DMF	t.a
	6	DMF	50
	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	t.a
	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>3</sub> N	60

El empleo de condiciones similares a las utilizadas en la reacción de Suzuki (CuI / Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), tanto con la aminida **19b** como con la mas electrodeficitaria **20b**, tampoco condujo a resultados positivos.

Una de las modificaciones más importantes de las condiciones iniciales de la reacción de Sonogashira, implica la eliminación del yoduro de cobre, ya que éste es un potencial contaminante difícil de eliminar. Además, el yoduro de cobre, favorece la formación de productos secundarios no deseados, resultantes del homoacoplamiento de alquinos.<sup>159,160</sup>

Li y col.<sup>270</sup> describen unas condiciones para realizar estos acoplamientos en ausencia de yoduro de cobre, empleando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador, que no requieren atmósfera de argón y donde utilizan un gran exceso de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), una base poco impedida que resulta ser altamente eficiente y barata (esquema 3.19). Tomando como base las condiciones de este trabajo, se realizaron algunos ensayos con la aminida **19b** y el trisopropilsililacetileno, variando la cantidad de base empleada y trabajando a 50°C.

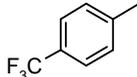


Esquema 3.19

Aunque los resultados obtenidos no fueron demasiado satisfactorios, empleando 6 equivalentes de DABCO se logró aislar el producto de acoplamiento **61a**, con un rendimiento del 17% que aumento hasta el 36% utilizando 8 equivalentes de base.

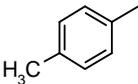
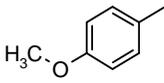
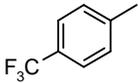
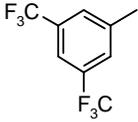
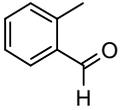
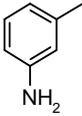
Con este primer resultado alentador, se pasó a ensayar las mismas condiciones de reacción sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c**, donde la inserción del Pd podría transcurrir más fácilmente al ser más débil el enlace C–I que el C–Br, utilizando dos acetilenos: fenilacetileno y trifluorometilfenilacetileno (tabla 3.20). Los resultados indican que el proceso transcurre, en ambos casos, con mayor rendimiento a 40°C que a temperatura ambiente (20-25°C). Sin embargo, no se realizaron ensayos a temperaturas superiores debido al bajo punto de ebullición que presentan algunos acetilenos.

Tabla 3.20 - Ensayos con la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio

R	T (°C)	Rendimiento (%)
	t.a	30
	40	45
	t.a	25
	40	30

Con estos resultados, empleando 6 equivalentes de DABCO, 2 equivalentes de acetileno y 5 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub>, se llevo a cabo la reacción sobre diversos acetilenos a 40°C y en acetonitrilo como disolvente. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.21.<sup>271</sup>

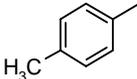
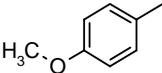
Tabla 3.21 - Síntesis de *N*-(5-alkinilpiridin-2-il)aminidas de piridinio **6I**

R	Compuesto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Si( <sup>t</sup> Pr) <sub>3</sub>	<b>61a</b>	24	48
	<b>61b</b>	24	27
	<b>61c</b>	24	45
	<b>61d</b>	24	25
	<b>61e</b>	48	25
	<b>61f</b>	24	30
	<b>61g</b>	48	15
	<b>61h</b>	48	9
	<b>61i</b>	48	21

Los rendimientos obtenidos después de uno o dos días de reacción fueron bajos y por ello, nos propusimos hacer alguna modificación con el fin de mejorar la conversión en estos procesos. Li y col.<sup>272</sup> también han utilizado el DABCO como ligando, en cantidades catalíticas, en

combinación con  $K_2CO_3$  o  $Cs_2CO_3$  como base en las reacciones de acoplamiento de Sonogashira.<sup>272</sup> Se aplicaron estas condiciones sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c**, utilizando diversos acetilenos para observar si en algún caso se producían efectos beneficiosos en la reacción (tabla 3.22).

Tabla 3.22 - Síntesis de *N*-(5-alquiniipiridin-2-il)aminidas de piridinio

R	Compuesto	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
$Si(tPr)_3$	<b>61a</b>	48	30
	<b>61c</b>	24	66
	<b>61d</b>	48	19
	<b>61e</b>	48	51

El uso de DABCO como ligando (10 mol %) con  $Pd(OAc)_2$  (5 mol %) y  $Cs_2CO_3$  (6 equiv.) como base a temperatura ambiente, condujo a mejores rendimientos que los previamente obtenidos, para los compuestos **61c** y **61e**, pero tuvo un efecto negativo en los compuestos **61c** y **61d**, que se obtuvieron en menor proporción. Debido a que estas condiciones no mejoraban sensiblemente los resultados en la síntesis de las alquiniilaminidas **61**, se procedió a buscar otras condiciones alternativas que pudieran resultar más favorables.

Teniendo en cuenta que, en muchos casos el uso del microondas en síntesis orgánica aumenta los rendimientos con una considerable reducción en los tiempos de reacción, y los buenos resultados logrados en la síntesis de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio empleando dicha técnica, se pensó en cambiar el método de calentamiento convencional por el uso del microondas.<sup>273-275</sup>

Para buscar unas condiciones de reacción adecuadas, que condujeran al acoplamiento de Sonogashira sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c**, se llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se realizaron variaciones en la temperatura, el catalizador y la base empleados (esquema 3.20). Como acetileno se utilizó el 4-metoxifenilacetileno, que había conducido previamente a rendimientos

medios utilizando DABCO. Al igual que en experiencias anteriores, se empleó como disolvente acetonitrilo, la aminida y el acetileno se utilizaron en relación 1:2, el catalizador en 5 mol % y la base en exceso (6 equivalentes). Los resultados se recogen en la tabla 3.23 donde figura el rendimiento por HPLC-Masas y el rendimiento en producto aislado de los ensayos que resultaron más favorables.

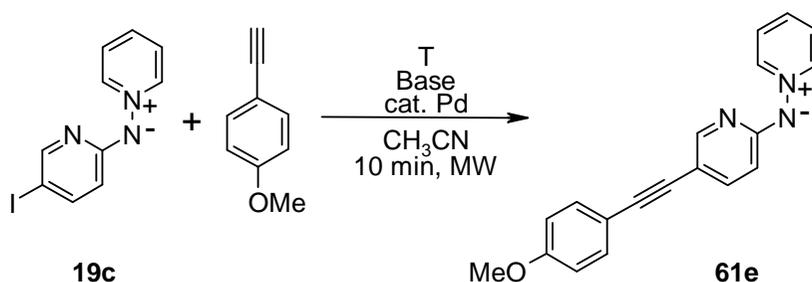


Tabla 3.23 - Optimización de la reacción empleando MW

Base	Cat. Pd	T (°C)	61e (%) (HPLC)	61e (%) (Aislado)
DABCO	Pd(AcO) <sub>2</sub>	40	10	—
		50	12	—
		60	15	—
		70	16	—
		80	16	39
DABCO	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	40	37	—
		50	42	—
		60	48	47
		70	37	—
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(AcO) <sub>2</sub>	80	34	—
		40	6	—
		50	8	51
		60	5	—
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Pd(AcO) <sub>2</sub>	70	3	—
		80	6	—
		80	6	—

Los resultados obtenidos por HPLC-Masas solo son comparables en cada tipo de reacción, ya que en el cromatograma aparecen también picos debidos a otros productos y estos son distintos en cada caso. Por ello fue necesario aislar el producto **61e** en alguna de las experiencias realizadas, eligiendo aquellas que, para cada par base/catalizador, por HPLC parecían conducir a los mejores resultados.

Del análisis de los datos que se muestran en la tabla 3.23 se pueden extraer varias conclusiones: al emplear DABCO como base se obtienen mejores resultados con  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como catalizador que utilizando  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ , el sistema  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{Pd}(\text{AcO})_2$  conduce a resultados similares al DABCO/ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y la temperatura de reacción más adecuada se encuentra entre 50°C y 60°C.

Una vez delimitado el rango de temperatura, se pasó a determinar el tiempo de reacción necesario para conseguir una buena conversión al producto de acoplamiento **61e** (tabla 3.24). En este punto y debido a la similitud en los resultados obtenidos con DABCO y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , los ensayos se realizaron con el sistema DABCO/ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

Tabla 3.24 - Optimización de la reacción empleando MW

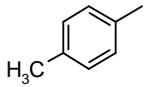
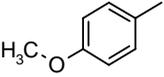
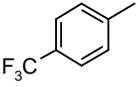
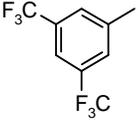
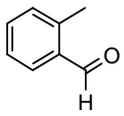
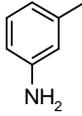
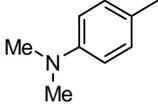
Base	Cat. Pd	T (°C)	Tiempo (min)	61e (%) (HPLC)	61e (%) (Aislado)
DABCO	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	50	15	13	—
			20	27	—
		60	10	26	49
			15	17	—
			20	14	—

Se realizaron ensayos a 50 y 60°C variando el tiempo de reacción. Analizando los datos de HPLC-Masas podemos destacar que los mejores resultados se producen operando a 60°C durante 10 minutos y a 50°C durante 20 minutos. Puesto que los resultados obtenidos son similares en ambos casos, se eligieron las condiciones que requieren menor tiempo de reacción, es decir, trabajar a 60°C durante 10 minutos.

A continuación se abordó el acoplamiento de Sonogashira de aminida **19c** frente a diferentes acetilenos, utilizando MW como fuente de energía y con las condiciones ya establecidas: DABCO (6 equivalentes),

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (5 % mol), en acetonitrilo como disolvente a  $60^\circ\text{C}$  durante 10 minutos. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.25.<sup>271</sup>

Tabla 3.25 - Síntesis de *N*-(5-alquilpiridin-2-il)aminidas de piridinio (MW)

R	Compuesto	Rendimiento (%)
$\text{Si}(\text{Me})_3$	<b>61j</b>	46
$\text{Si}(\text{Pr})_3$	<b>61a</b>	22
	<b>61b</b>	75
	<b>61c</b>	69
	<b>61d</b>	68
	<b>61e</b>	49
	<b>61f</b>	60
	<b>61g</b>	40
	<b>61h</b>	22
	<b>61i</b>	57
	<b>61k</b>	30

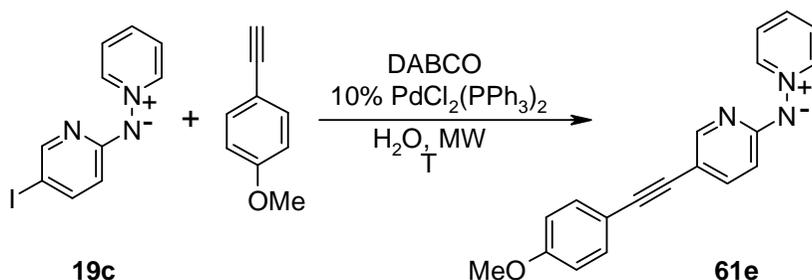
Si se comparan estos resultados con los obtenidos previamente sin utilizar MW (tabla 3.21) se observa, en la mayoría de los casos, un considerable aumento en los rendimientos. Únicamente se obtiene un menor rendimiento para el compuesto **61a**. Esto puede deberse a que el triisopropilsililacetileno presenta un punto de ebullición (50-52°C) inferior a la temperatura de reacción (60°C). Cuando el proceso se llevó a cabo a 50°C, la proporción en que se obtuvo **61a** se incrementó hasta el 36%.

Considerando que, junto a alguno de los productos resultantes del acoplamiento, se recupera parte de la aminida **19c** sin reaccionar, se pasó a aumentar el tiempo de reacción a 15 minutos. Solo en un caso, compuesto **61h**, se consiguió incrementar el rendimiento de un 22% a un 47%.

La complejación del paladio con las aminidas acetilénicas **61** y la alta densidad electrónica en el anillo de piridina de la aminida yodada **19c** podrían explicar la baja conversión lograda.<sup>139</sup>

El agua ha sido reconocida como un medio de reacción atractivo en síntesis orgánica,<sup>276</sup> no solo desde un punto de vista medioambiental y económico sino también por las facilidades que se pueden encontrar en su utilización: no hay que secarlo, los productos se aíslan fácilmente en muchos casos, etc. En los últimos años se han publicado diversos protocolos para realizar el acoplamiento de Sonogashira en agua<sup>166-168,277,278</sup> o en medios orgánico-acuosos.<sup>279-281</sup>

El estudio de alquilación sobre la aminida yodada **19c**, se ha completado usando agua como disolvente en vez de acetonitrilo y manteniendo el resto de las variables constantes, a excepción del tiempo y la temperatura de reacción, (esquema 3.21). Para encontrar el rango de temperatura más adecuado se realizaron ensayos a 60, 80 y 100°C recogándose en la tabla 3.26 los resultados obtenidos para un tiempo de reacción de 10 minutos.



Esquema 3.21

Tabla 3.26 - Optimización de la reacción de Sonogashira con MW en agua

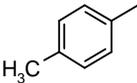
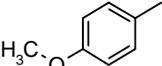
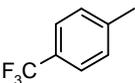
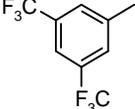
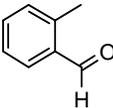
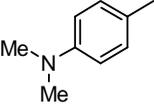
T (°C)	Tiempo (min)	Rto (HPLC)
60		5
80	10	13
100		5
75		20
80	15	19
85		12
65		12
70	15	29
75		25

La temperatura de 80°C resulto ser, en principio, la más adecuada. A continuación se hicieron modificaciones adicionales de esta temperatura haciendo variaciones de 5 en 5°C y realizando la reacción en un periodo de tiempo más elevado (15 minutos) (tabla 3.26). La máxima conversión de **19c** en **61e** se logró a 70°C.

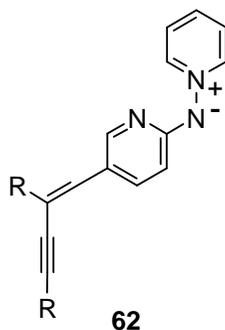
Finalmente, se ensayaron distintos tiempos de reacción (15-22 minutos) a 70°C encontrándose el mejor resultado a 20 minutos.

Con estas condiciones de tiempo y temperatura, se realizó la reacción de alquilación con diferentes acetilenos y los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.27.<sup>271</sup>

Tabla 3.27 - Síntesis de *N*-(5-alkinilpiridin-2-il)aminidas de piridinio en agua y MW

R	Compuesto	Rendimiento (%)
	<b>61b</b>	34
	<b>61c</b>	77
	<b>61d</b>	74
	<b>61e</b>	57
	<b>61f</b>	50
	<b>61g</b>	19
	<b>61h</b>	83
	<b>61k</b>	42

Al cambiar el acetonitrilo por agua se produjo un incremento en el rendimiento de los productos **61c-61e**, **61h** y **61k**. Por el contrario, en los compuestos **61b**, **61f** y **61g** el rendimiento decae sustancialmente ya que junto a ellos se obtiene un producto que corresponde a la incorporación de una segunda molécula de acetileno y cuya estructura se representa en la figura 3.17.<sup>282-284</sup> Junto con los compuestos **61c** y **61d** se detectaron también trazas del correspondiente enino aunque en estos casos no fue posible su aislamiento.

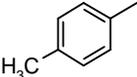
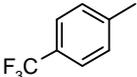
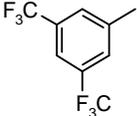


**Figura 3.17**

Existen antecedentes, de esta reacción de adición de alquinos terminales a alquinos internos, donde se indica que este proceso, que compite con la reacción de monoacoplamiento, se ve favorecido cuando existen sustituyentes electroattractores en el alquino interno.<sup>285,286</sup> Las aminidas **61** presentan una carga negativa en el nitrógeno exocíclico deslocalizada a lo largo de todo el sistema conjugado que hace que el proceso de adición de una nueva molécula de acetileno se vea desfavorecido, de ahí que solo se obtengan los eninos correspondientes **62** en algunos casos y con muy bajos rendimientos (tabla 3.28).

La presencia de agua parece ser imprescindible para generar los eninos, posiblemente porque disminuye la energía del estado de transición, fenómeno que no ocurre en otros disolventes.<sup>286</sup>

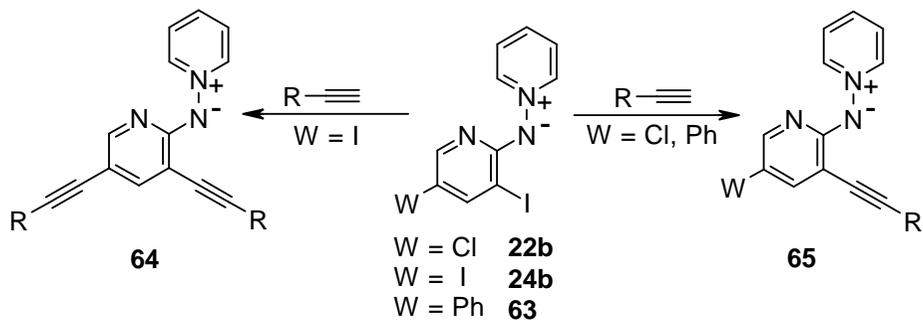
Tabla 3.28 - Rendimientos obtenidos de los eninos

R	Compuesto	Rendimiento (%)
	<b>62a</b>	21
	<b>62b</b>	5
	<b>62c</b>	3
	<b>62d</b>	12
	<b>62e</b>	5

La formación de los eninos como productos secundarios en el proceso de acoplamiento, ha imposibilitado la separación de las alquilaminidas **61** mediante una simple extracción del medio acuso con un disolvente orgánico, una de las ventajas que tiene la síntesis utilizando agua como disolvente.

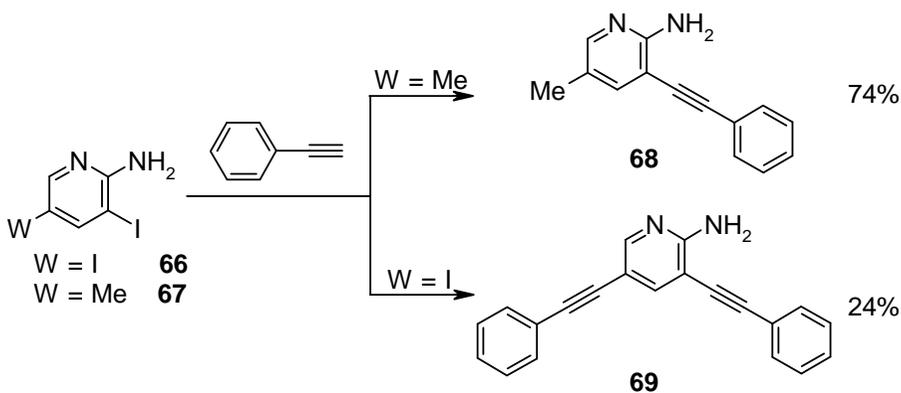
Los productos de acoplamiento **61** y los eninos **62** tienen una polaridad similar, lo que ha dificultado en gran medida su separación por cromatografía en columna, y ha hecho que solo fuera posible su aislamiento en el caso de los compuestos **62a**, **62d** y **62e**.

Con todos estos datos acerca de la reacción de Sonogashira, sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c**, se pasó a expandir el proceso utilizando las aminidas monoyodadas en posición 3'-, **22b** y **63**, así como a intentar el doble acoplamiento en las posiciones 3'- y 5'- de la aminida **24b** de forma simultánea (esquema 3.22).



Esquema 3.22

Los intentos para preparar los compuestos **64** y **65** usando DABCO, como base o como ligando, por calefacción convencional o en microondas e independientemente del disolvente utilizado, no fueron satisfactorios, recuperándose en todos los casos el producto de partida. Este resultado inesperado parece indicar que la densidad electrónica de la aminida halogenada es un factor crítico en los procesos de acoplamiento con Pd dado que: 1) la aminida dibromada **24a** conduce con buenos rendimientos a productos 3',5'-diarilados, mediante un doble proceso de acoplamiento cruzado de Suzuki;<sup>57</sup> y 2) que las aminopiridinas **66** y **67** conducen, por acoplamiento con fenilacetileno, a los aquinilderivados correspondientes **68** y **69** (esquema 3.23).



Esquema 3.23

Los problemas asociados con el uso industrial de procesos catalizados por paladio, por su coste y por la tediosa recuperación del metal, han animado al uso de catalizadores de cobre como alternativa.<sup>287</sup> Chen y *col.* publicaron una reacción de acoplamiento catalizada por cobre

en ausencia de paladio, de yoduros de arilo y acetilenos terminales en agua y microondas.<sup>288</sup>

Al aplicar unas condiciones similares para el acoplamiento, entre la aminida monoyodada **19c** (1 equiv.) y el fenilacetileno (1.5 equiv.) en presencia de TBAB (1 equiv.), CuI (10 mol %) y PPh<sub>3</sub> (10 mol %), en un proceso asistido por microondas a 120°C, durante 20 minutos y utilizando agua como disolvente, no se observó la formación del compuesto **61c**, identificándose solamente 2-feniletinilpiridina en la mezcla de reacción (figura 3.18). Un aumento en la cantidad de base y el tiempo de reacción no modificó el resultado.

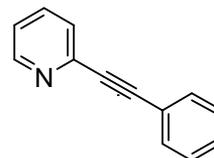
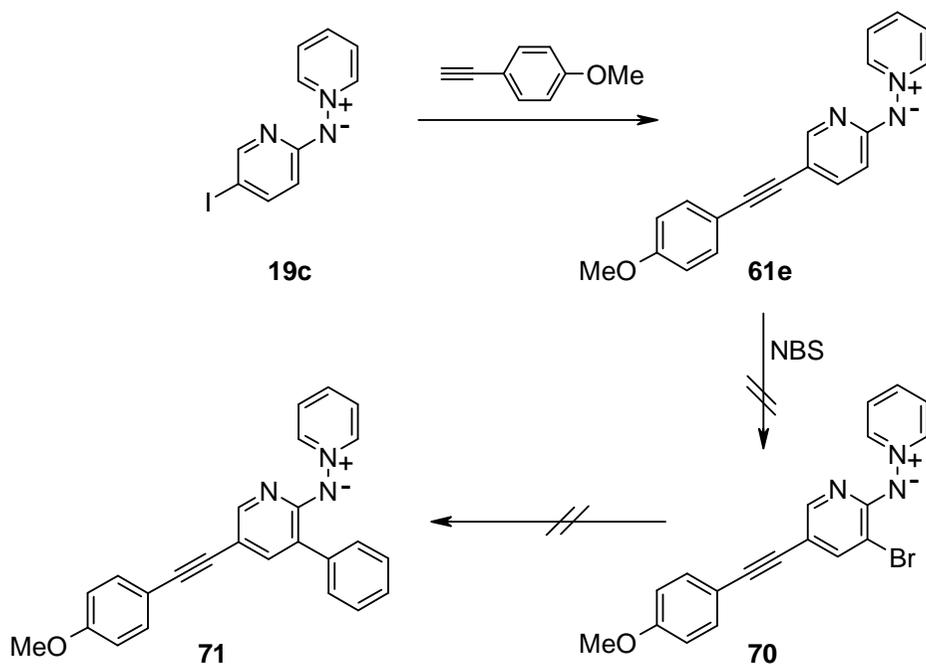


Figura 3.18

La formación de la 2-feniletinilpiridina concuerda con una mayor preferencia del acetiluro de cobre intermedio por la posición  $\alpha$ - del anillo de piridinio, al poseer una baja densidad electrónica, frente a la 5'- del anillo de piridina, donde se deslocaliza la carga negativa.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los acoplamientos de Suzuki y Sonogashira sobre las haloaminidas de piridinio, se abordó la síntesis del compuesto disustituido **71**, que posee un grupo fenilo y otro *p*-metoxifenilacetilénico en las posiciones 3'- y 5'- respectivamente del anillo de piridina. Para ello se preparó **61e** por acoplamiento de Sonogashira de **19c** con *p*-metoxifenilacetileno y sobre él, se llevó a cabo una bromación con NBS seguida de un acoplamiento con ácido fenilborónico (esquema 3.23).



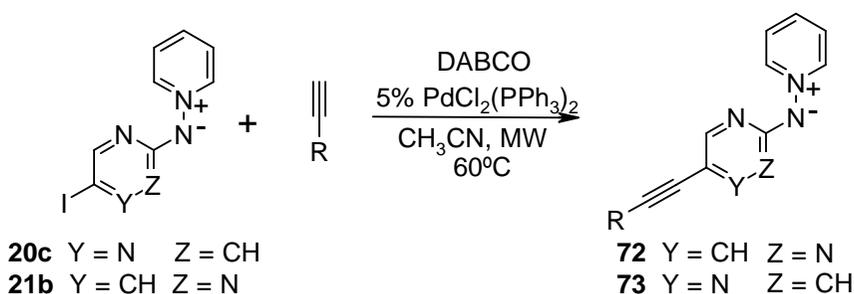
Esquema 3.24

Cuando se analizan los datos espectroscópicos de los productos obtenidos, se observa que su estructura, hasta el momento pendiente de elucidar, no concuerda con la de los productos deseados **70** y **71**. Los espectros EM de los compuestos obtenidos son complejos y por  $^1\text{H}$ -RMN se detecta, como era previsible, que tanto la bromación en posición 3' como la posterior arilación han tenido lugar. Sin embargo, el triple enlace ha debido sufrir alguna transformación ya que en  $^{13}\text{C}$ -RMN no se observan  $\text{C}_{sp}$ .

Se ha realizado un ensayo con metoxifenilacetileno y NBS en tubo de RMN, registrándose los espectros de protón y de carbono a intervalos regulares de tiempo, pero no se ha observado ninguna variación en las señales incluso después de semanas. Se continúa con el estudio para elucidar la estructura de estos compuestos.

### 3.4.2.-REACCIONES SOBRE LAS *N*-(5-YODODIAZIN-2-IL) AMINIDAS DE PIRIDINIO

Con la experiencia adquirida para las reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c**, nos planteamos obtener las *N*-(5-alquinilazin-2-il)aminidas de piridinio **72** y **73**. Para ello se eligió como método de síntesis aquel que emplea 6 equivalentes de DABCO y un 5 % mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, en acetonitrilo como disolvente y realizando el proceso a 60°C en microondas. Este método es el que previamente había dado mejores resultados con **19c**, ya que no conduce a la formación de productos secundarios (esquema 3.25).



Esquema 3.25

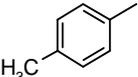
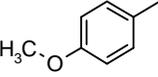
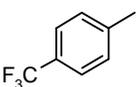
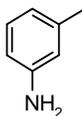
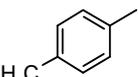
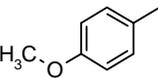
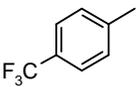
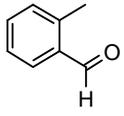
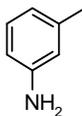
Debido a la influencia del tiempo de reacción en los procesos realizados en microondas, es importante observar como afecta la variación de este parámetro en la conversión de la reacción. Por ello, se hicieron ensayos a distintos tiempos de reacción con la *N*-(5-yodopirazin-2-il)aminida de piridinio y el 4-metilfenilacetileno (tabla 3.29).

Tabla 3.29 - Resultados obtenidos al variar el tiempo

Tiempo (min)	Rto (%)
10	50
15	62
20	70
25	78

Comparando los datos de la tabla 3.29, se observa que el mejor resultado se alcanza tras 25 minutos de irradiación, y este fue el tiempo elegido para el acoplamiento de las aminidas **20c** y **21b** con diferentes acetilenos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.30.

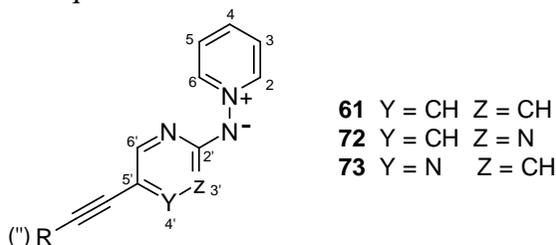
Tabla 3.30 - Síntesis de *N*-(5-alkinilazin-2-il)aminidas de piridinio

Y	Z	R	Compuesto	Rendimiento (%)
CH	N		72a	65
CH	N		72b	91
CH	N		72c	79
CH	N		72d	77
CH	N		72e	60
N	CH	Si( <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>3</sub>	73a	18
N	CH		73b	86
N	CH		73c	78
N	CH		73d	83
N	CH		73e	56
N	CH		73f	56
N	CH		73g	83

Los rendimientos con que se obtienen los productos de acoplamiento sobre las yododiazinilaminidas **20c** y **21b** han sido, en general, buenos y en la mayoría de los casos sensiblemente superiores a los encontrados para la correspondiente yodopiridilaminida **19c** (tabla 3.25). Este resultado es concordante con la menor densidad electrónica de las aminidas estabilizadas por un anillo de diazina **20c** y **21b**, en comparación con **19c**. Respecto al reactivo acetilénico indicar que, en general, se observan mejores resultados con aquellos que poseen grupos electrodonadores en el anillo aromático, pues probablemente estabilizan mejor la carga del paladio en la etapa de transmetalación. De nuevo, con el triisopropilsililacetileno, se observa una baja conversión (18%) que no mejora al disminuir la temperatura de reacción a 50°C (21%). Este resultado se podría justificar, al menos en parte, por una baja capacidad migratoria del acetileno alifático en la etapa de transmetalación del ciclo catalítico.

### 3.4.3.- DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE RMN DE LAS *N*-(5-ALQUINILAZIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

En la figura 3.19 se indica la numeración utilizada en la asignación de los parámetros magnéticos, de las *N*-(5-alquinilazin-2-il)aminidas de piridinio **61**, **72** y **73**. Se utilizan números doblemente primados para los sustituyentes en el alquino.



**Figura 3.19**

En general, los protones que aparecen más desapantallados en todos estos compuestos, son los correspondientes al anillo de piridinio. No se observan variaciones apreciables, ni en el desplazamiento químico ni en los valores de las constantes de acoplamiento, de estos protones con el tipo de heterociclo unido al nitrógeno exocíclico.

Los cinco protones correspondientes al sistema de piridinio dan lugar a tres señales bien diferenciadas, siendo *H2* y *H6* los más desapantallados, apareciendo a 8.8-8.7 ppm como un doblete de dobletes

con constantes de 7.0 y 1.3 Hz. La señal de los protones  $H3$  y  $H5$  es la más apantallada del anillo cuaternizado y aparece a  $\delta = 8.0-7.8$  ppm, como un doblete de dobletes de baja resolución ( ${}^3J \sim 7.7$  y 7.0 Hz). La señal correspondiente a  $H4$  aparece, en general, bien resuelta a  $\delta = 8.2$  ppm como un triplete de tripletes con  ${}^3J \sim 7.0$  Hz y  ${}^4J \sim 1.3$  Hz.

En las aminidas estabilizadas por un anillo piridínico **61**, los tres protones del anillo de piridina aparecen como doblete de dobletes bien diferenciados. El protón  $H6'$  es el más desapantallado de los tres,  $\delta \sim 7.8$  ppm ( ${}^4J H6'-H4' \sim 2.3$  Hz y  ${}^5J H6'-H3' \sim 0.9$  Hz), a  $\delta \sim 7.4$  ppm aparece  $H4'$  ( ${}^3J H4'-H3' \sim 8.9$  Hz y  ${}^4J H4'-H6' \sim 2.3$  Hz) y por último, apantallada por el sustituyente imínico en *orto*-, se encuentra la señal correspondiente a  $H3'$ ,  $\delta \sim 6.5$  ppm.

Cuando en la aminida existe un anillo de pirimidina, compuesto **72**, la señal correspondiente a los dos protones equivalentes  $H4'$  y  $H6'$  aparece como un singlete a  $\delta \sim 8.2$  ppm.

Los dos protones del anillo de pirazina en los iluros **73** no difieren mucho en sus desplazamientos químicos, ya que ambos se encuentran en *orto*- a un nitrógeno y aparecen como un doblete a  $\delta \sim 7.8$  ppm con  ${}^5J H6'-H3' \sim 1.5$  Hz.

El resto de las señales que se observan en los espectros de  ${}^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones del agrupamiento existente en la posición 5'- y aparecen, con la multiplicidad y el desplazamiento químico correspondiente en cada caso.

En los espectros de  ${}^{13}\text{C}$ -RMN de las *N*-(5-alquililazin-2-il)aminidas de piridinio, los valores de desplazamiento químico de las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo cuaternizado, son similares a los encontrados en otras aminidas de piridinio:  $C2$  y  $C6$  a  $\delta \sim 145.0$  ppm,  $C4$  a  $\delta \sim 140-138$  ppm y  $C3$  y  $C5$  a  $\delta \sim 128.7$  ppm.

En todos estos compuestos, la señal que aparece en sus espectros de  ${}^{13}\text{C}$ -RMN más desapantallada, corresponde al carbono cuaternario del anillo de piridina o diazina unido al nitrógeno exocíclico,  $C2'$ . Este carbono resuena a  $\delta \sim 165.0-163.0$  ppm en los derivados de piridina. Cuando el anillo estabilizador es pirimidínico, este carbono aparece más desapantallado al encontrarse contiguo a dos nitrógenos,  $\delta \sim 168.0$  ppm, mientras que cuando el anillo es de pirazina se encuentra algo más apantallado,  $\delta \sim 160.0$  ppm.

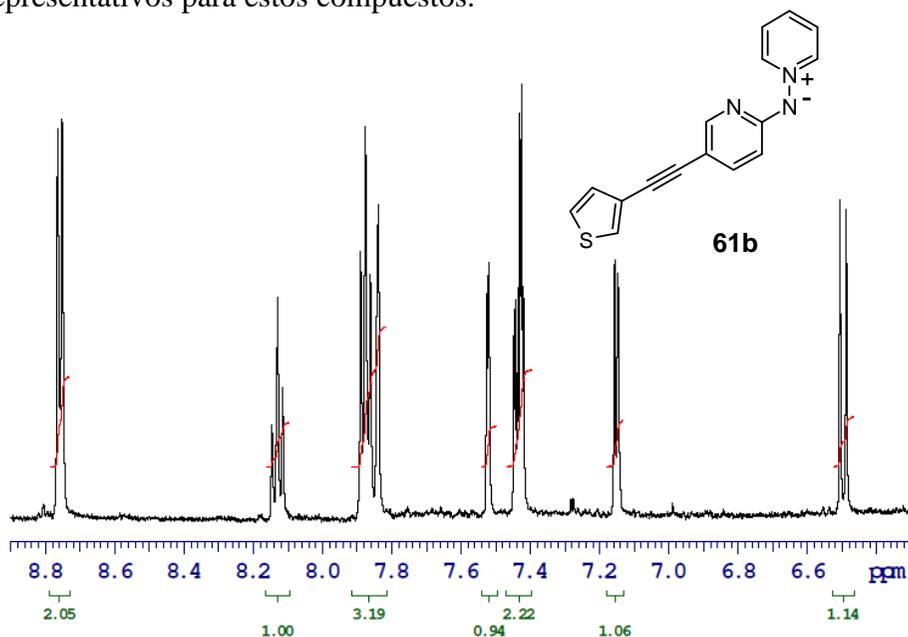
En los derivados de piridina **61**, el C6' contiguo al nitrógeno piridínico aparece también bastante desapantallado,  $\delta \sim 152$ -150 ppm, seguido de C4' (140 ppm). Los carbonos C3' y C5', en posición conjugada al N exocíclico, son los que poseen un menor desplazamiento químico, estando más desapantallado el menos sustituido C3',  $\delta \sim 111.0$  ppm.

En los compuestos **72** que poseen un anillo de pirimidina, los carbonos C4' y C6' son equivalentes y aparecen bastante desapantallados, a  $\delta \sim 161.0$  ppm. El carbono cuaternario C5' es el más apantallado y resuena a  $\delta \sim 106.0$  ppm.

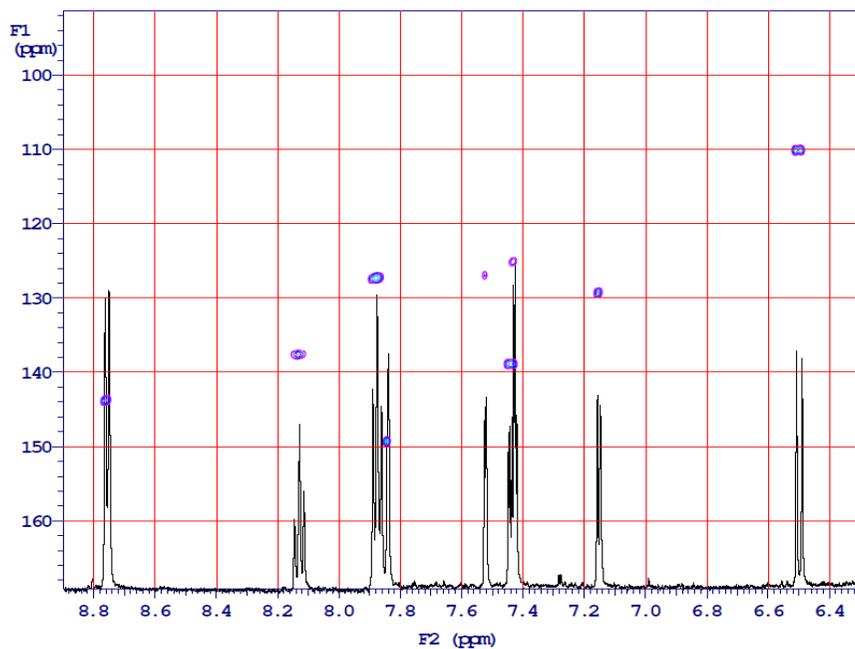
En los iluros **73** que contienen un heterociclo de 1,4-diazina, los carbonos más apantallados de este anillo, son los que poseen el agrupamiento imínico en posición conjugada,  $\delta C3' \sim 137.0$  ppm y  $\delta C5' \sim 124.0$  ppm. Los carbonos C6' son los que aparecen, exceptuando a C2', más desapantallados en el sistema diazínico,  $\delta \sim 146.0$  ppm.

El resto de las señales que aparecen en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las aminidas **61**, **72** y **73**, corresponden al agrupamiento carbonado situado en C5' y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

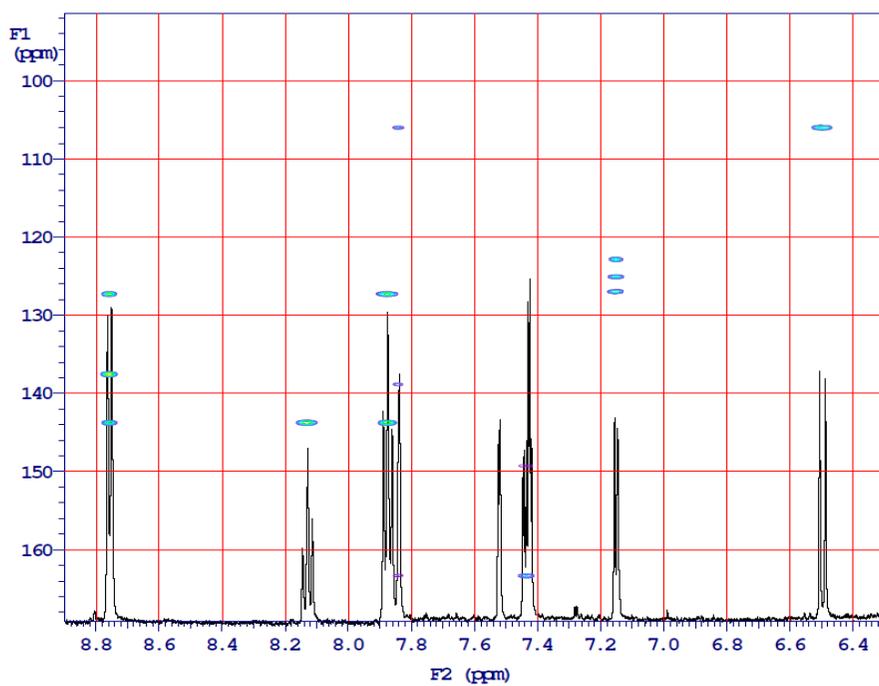
En las páginas siguientes se recogen algunos espectros representativos para estos compuestos.

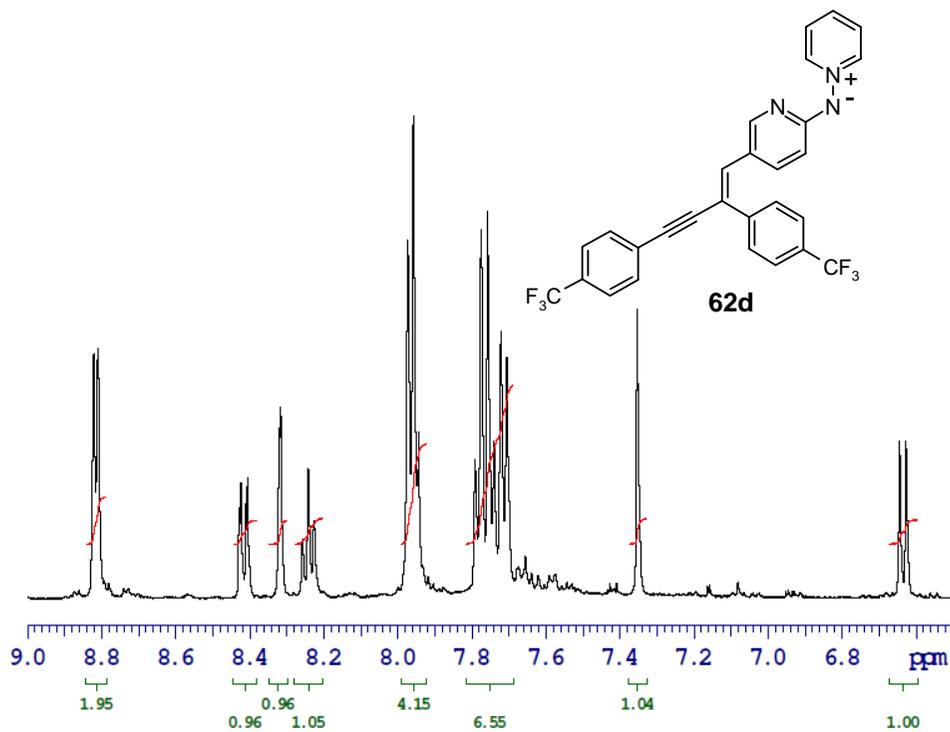
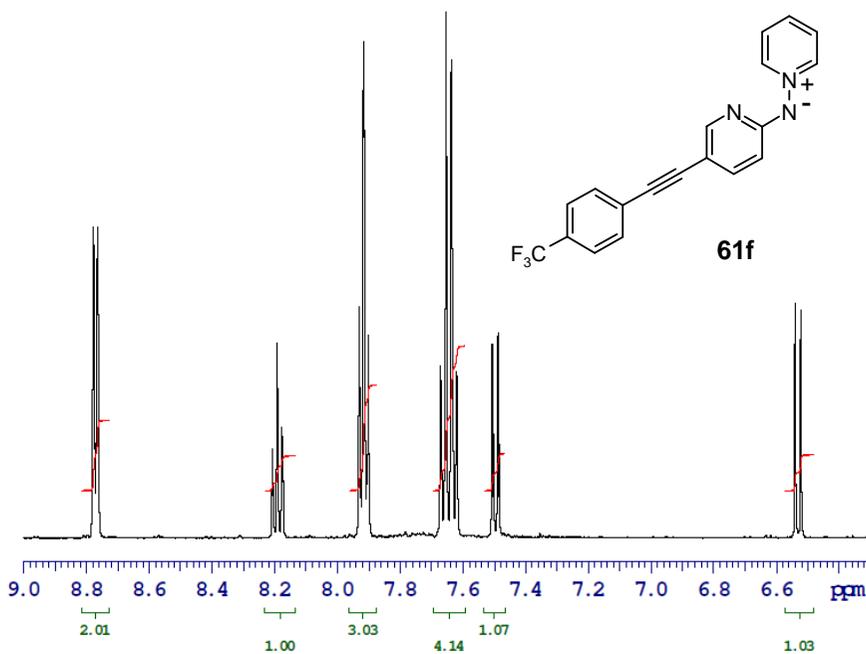


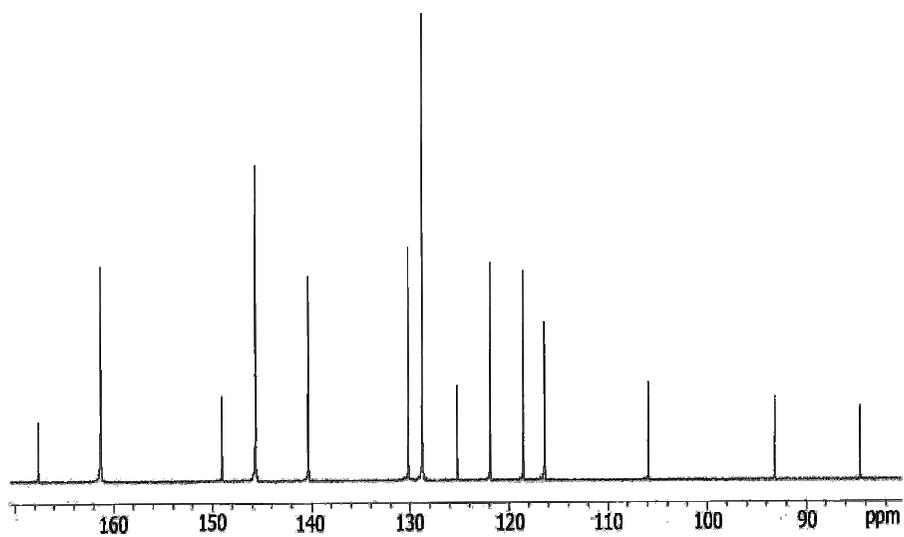
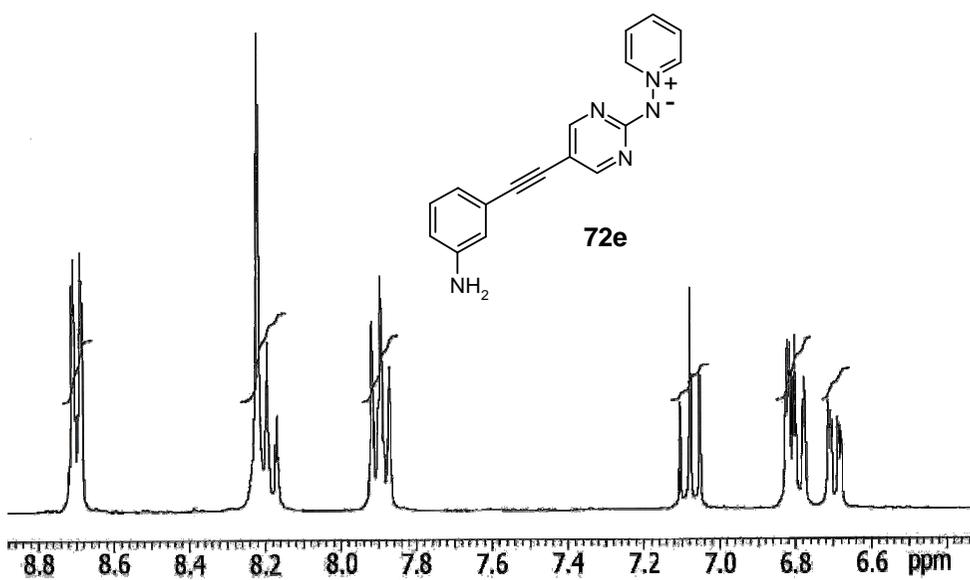
## gHSQC (61b)

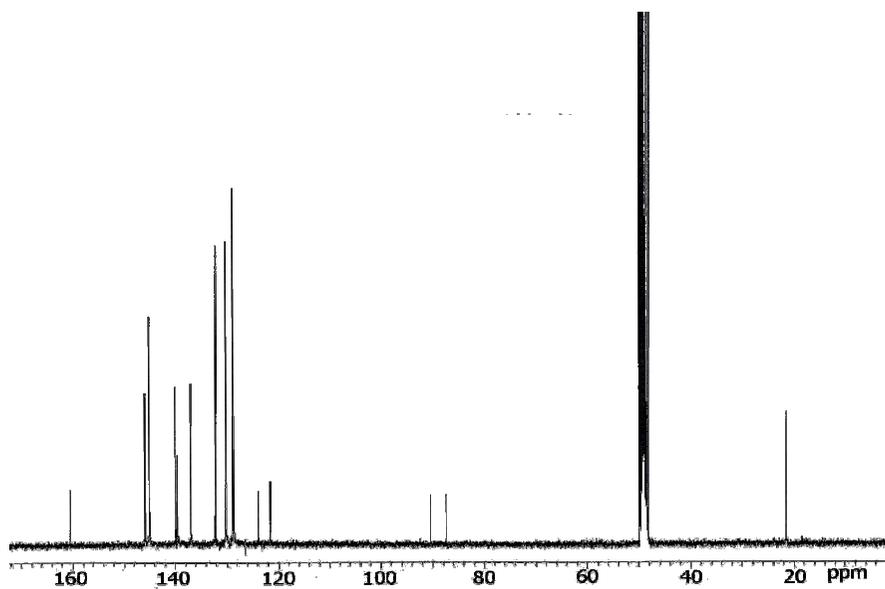
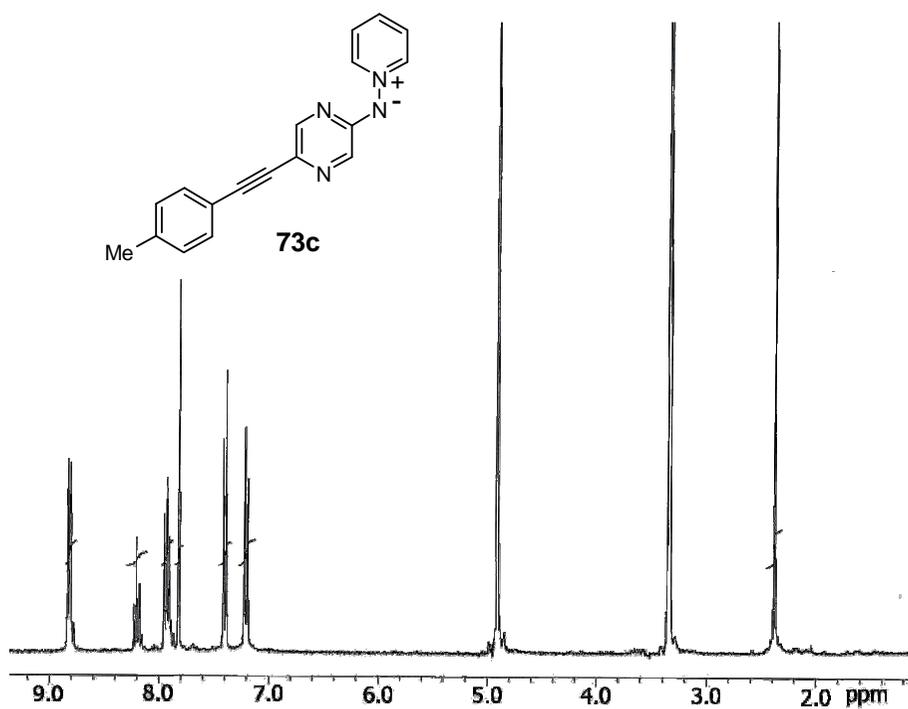


## gHMBC (61b)









### 3.5.- REACCIONES DE CICLACIÓN SOBRE *N*-(HETEROARIL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

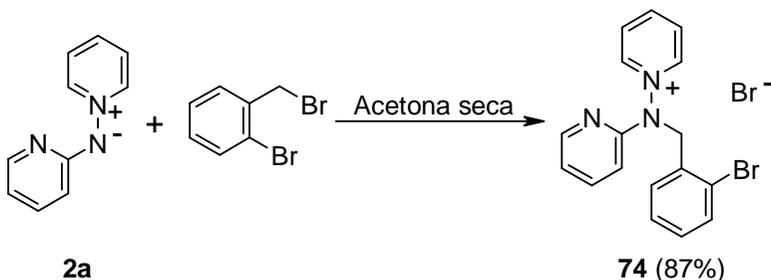
Los biarilos y sus análogos, constituyen el núcleo central de una amplia gama de productos naturales con diversas aplicaciones.<sup>289</sup> Por esta razón, existe un gran interés por lograr vías de síntesis adecuadas para la construcción de sistemas biarílicos. En los últimos años, la mayor parte de los procedimientos desarrollados utilizan catalizadores organometálicos, siendo los de rodio, rutenio y paladio los más empleados a pesar de su alto coste económico.<sup>290</sup> Sin embargo, también hay que tener en cuenta que la elevada reactividad de los complejos metálicos permite, en muchos casos, el uso de cantidades catalíticas de los mismos, lo que constituye una alternativa importante para la industria.

#### 3.5.1.- ARILACIÓN DIRECTA DE ENLACES C-H

En este tipo de procesos, se lleva a cabo un acoplamiento directo entre un enlace C–H no activado de un arilo y un areno activado.

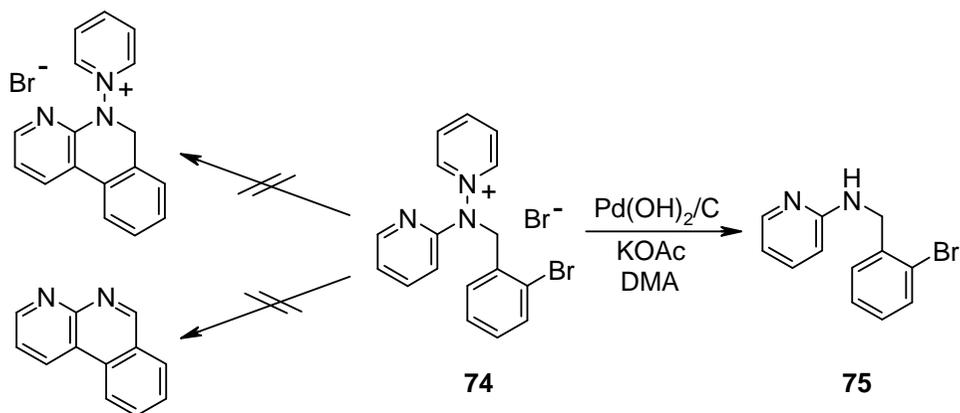
Recientemente Fagnou y *col.*<sup>291</sup> han descrito la obtención, con excelentes rendimientos, de sistemas biarílicos heterocíclicos y carbocíclicos de seis eslabones, a partir de bromuros, cloruros y yoduros de arilo, con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en ambos anillos. Estos mismos autores han comunicado los buenos resultados obtenidos en procesos de arilación directa, utilizando el catalizador de Pearlman (Pd(OH)<sub>2</sub>/C).<sup>292</sup>

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se intentó la arilación intramolecular de la sal de piridinio **74**. Este producto se había preparado previamente por alquilación, en acetona anhidra, de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** con bromuro de 2-bromobencilo en exceso (esquema 3.26).



Esquema 3.26

Los ensayos de arilación se han llevado a cabo utilizando  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  como catalizador, acetato potásico como base y *N,N*-dimetilacetamida como disolvente a  $145^\circ\text{C}$ .<sup>292</sup> En ningún caso, independientemente de la cantidad de paladio (10 % mol o 20 % mol) y de base (2 equiv. o 4 equiv.) empleados, se detectó la presencia de productos ciclados en la mezcla de reacción (esquema 3.27). El único producto que se aisló e identificó, por  $^1\text{H}$ -RMN y EM de alta resolución, fue la amina **75** que resulta de la reducción del enlace N–N de la sal de partida **74** (esquema 3.27).



Esquema 3.27

A continuación, se decidió intentar la ciclación de la amina **75**. Este compuesto se prepara con buen rendimiento (86 %) empleando el sistema reductor  $\text{Zn}/\text{AcOH}$  sobre la sal de piridinio **74**.

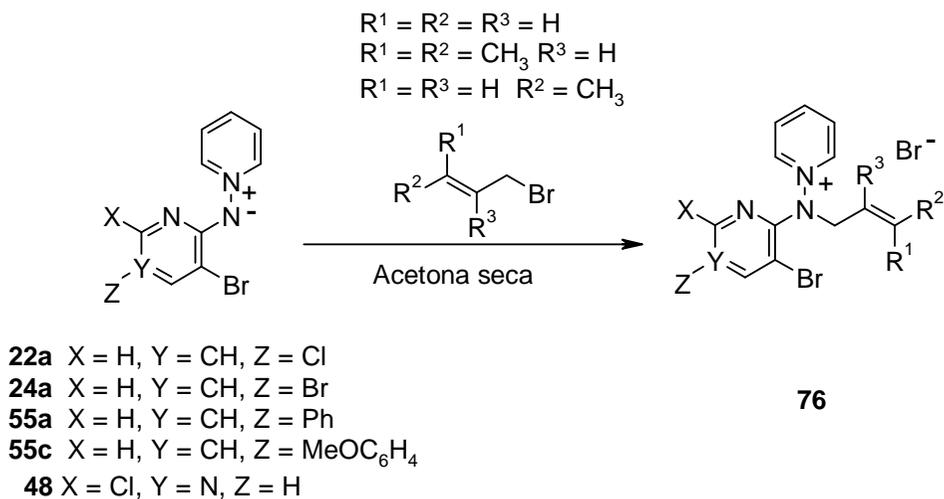
Se realizaron diversos ensayos utilizando catalizadores, que se habían mostrado eficaces en procesos similares, tales como  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  y otras bases inorgánicas ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) en presencia o ausencia de *o*-tolilfosfina.<sup>290,291,293</sup> En todos los casos se recuperó el producto de partida inalterado. El mismo resultado se obtuvo, como podía ser previsible a la vista de los resultados obtenidos con la sal de piridinio **74**, al utilizar el catalizador de Pearlman.

### 3.5.2.-REACCION DE HECK INTRAMOLECULAR

La reacción de Heck es un proceso de acoplamiento mediado por paladio, que tiene lugar entre una olefina y un electrófilo (generalmente un haluro poco reactivo en reacciones de sustitución nucleófila). La versión intramolecular de esta reacción es un proceso de ciclación ampliamente utilizado y, que a diferencia de la aplicación intermolecular, se puede producir sobre alquenos impedidos estéricamente.

#### 3.5.2.1.- Alquilación de *N*-heteroarilaminidas de piridinio con haluros de alilo

La alquilación regioselectiva en el nitrógeno exocíclico de las aminidas **22a**, **24a**, **48**, **55a** y **55c** con bromuros de alilo que ha dado lugar a las sales **76** (esquema 3.28), se ha realizado empleando las condiciones previamente descritas por el grupo de investigación.<sup>25</sup> Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.31.



Esquema 3.28

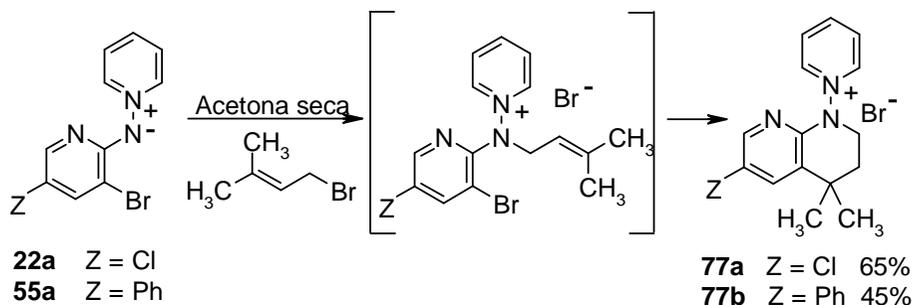
Tabla 3.31 - Alquilación de *N*-heteroarilaminidas de piridinio

Aminida	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Comp.	Tiempo (días)	Rto. (%)
	H	H	H	<b>76a</b>	7	76
<b>22a</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	<b>76b</b>	3	88
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>76c</b>	3	72
<b>24a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>76d</b>	4	52
	H	H	H	<b>76e</b>	10	96
<b>55a</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	<b>76f</b>	3	91
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>76g</b>	4	86
	H	H	CH <sub>3</sub>	<b>76h</b>	4	72
<b>55c</b>	H	H	H	<b>76i</b>	15	78
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>76j</b>	3	73
	H	H	H	<b>76k</b>	7	71
<b>48</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	<b>76l</b>	7	66
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>76m</b>	9	56

La reacción entre las aminidas de piridinio y los bromuros de alilo ha transcurrido, en general, con buenos rendimientos. La formación de las sales **76** es un proceso lento que requiere, en todos los casos, varios días de reacción o incluso semanas.

Cuando se utiliza bromuro de 3,3-dimetilalilo y la alquilación de las aminidas **22a** y **55a** se realiza prolongando el tiempo de reacción (más de 4 días), se observa la formación de otro producto que al cabo de 10 días se convierte en el producto mayoritario. Por <sup>1</sup>H-RMN se deduce que los compuestos **77** así obtenidos tienen una estructura cíclica como la que se muestra en el esquema 3.29.

Este hecho parece indicar que, tras el proceso de alquilación, ha tenido lugar una ciclación intramolecular formándose un enlace C–C entre el carbono piridínico bromado y el más sustituido del doble enlace (esquema 3.29).



Esquema 3.29

En el medio de reacción no existe ningún catalizador o iniciador radicalario que pueda justificar la formación de las 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinas **77**. Por el momento no se dispone de una explicación adecuada de este inesperado resultado.

### 3.5.2.2.- Datos espectroscópicos de RMN de las sales de *N*-alilamino y *N*-naftiridil piridinio

Los espectros de RMN de estas sales, disueltas en CD<sub>3</sub>OD, se han registrado a 300 (<sup>1</sup>H) y 75 MHz (<sup>13</sup>C).

Los cinco protones del anillo de piridinio originan, como es habitual, tres señales claramente diferenciadas y dos de ellas, las correspondientes a *H*2(6) y *H*4, son en todos los casos las más desapantalladas del espectro. La multiplicidad y el valor de las constantes de acoplamiento en estas señales, concuerdan con los encontrados en las sales **59**. Además, como consecuencia de la disminución de la densidad electrónica que origina la alquilación, las tres señales aparecen más desapantalladas que en las aminidas precursoras, siendo este desapantallamiento más acusado en el caso de las sales de naftiridilpiridinio **77**.

Los dos protones del anillo de piridina de las sales **76a-76j** y de los compuestos ciclados **77**, aparecen como dobletes (<sup>4</sup>*J* *H*6'-*H*4' ~ 2.0 Hz) mucho más desapantallados que en la aminida precursora ( $\Delta\delta$  ~ 0.8-1 ppm). En las sales **76**, el protón *H*6' es el que presenta un valor de  $\delta$  mayor, 8.8-8.5 ppm y *H*4' es el más apantallado  $\delta$  ~ 8.4 ppm. En las sales cicladas **77** los protones *H*5' resuenan a  $\delta$  ~ 9.4-9.3 ppm y los *H*7' aparecen más apantallados a  $\delta$  ~ 9.0 ppm.

El único protón del anillo de pirimidina de las sales **76k-76m** resuena como un singlete a  $\delta \sim 8.3$  ppm.

En las sales **76** los dos protones del grupo  $CH_2-N$  de la cadena alílica, aparecen a  $\delta = 4.8-4.6$  ppm. En todos los casos la señal aparece acoplada con el H olefínico vecino ( $^3J \sim 7$  Hz) y en algunos casos se observa el acoplamiento alílico ( $^4J \sim 1.5-1.3$  Hz).

En las sales **76a**, **76e**, **76i** y **76k**, que poseen un agrupamiento prop-2-enilo, los protones olefínicos se suelen observar como multipletes a  $\delta \sim 6.1$  ppm ( $CH=$ ) y  $\delta \sim 5.3$  ppm ( $CH_2=$ ).

En las sales **76b**, **76f** y **76l**, que poseen un agrupamiento but-2-enilo, los protones olefínicos se observan como multipletes a  $\delta \sim 5.7$  y  $5.9$  ppm y el grupo metilo resuena a  $\delta \sim 1.7$  ppm como un doblete de dobletes ( $^3J \sim 6.5$  Hz y  $^4J \sim 1.4$  Hz).

En las sales **76c**, **76d**, **76g**, **76j** y **76l**, que poseen un agrupamiento 3-metilbut-2-enilo, el hidrógeno olefínico generalmente se observa como un triplete de heptupletes a  $\delta \sim 5.6$  ppm ( $^3J \sim 7.4$  Hz y  $^4J \sim 1.4$  Hz) y los grupos metilo originan dos señales a  $\delta \sim 1.7$  y  $1.5$  ppm que se observan como dobletes ( $^4J \sim 1.4$  Hz).

En las sales **77**, los cuatro protones del anillo de naftiridina unidos a  $C_{sp^3}$  dan lugar a dos señales, que aparecen a  $\delta \sim 4.6$  y  $2.7$  ppm como multipletes, correspondiendo la más desapantallada a los protones del agrupamiento  $CH_2N$ . El singlete de los dos grupos metilo equivalentes se observa a  $\delta \sim 2.1$  ppm.

El resto de las señales, que se aparecen en los espectros de  $^1H$ -RMN de algunas de las sales **76** y **77**, corresponden a protones del agrupamiento en posición 5'-.

En los espectros de  $^{13}C$ -RMN de las sales de *N*-alilamino y *N*-naftiridil piridinio, los valores de desplazamiento químico encontrados para las tres señales correspondientes a los cinco carbonos del anillo cuaternizado, son similares a los de otras sales de piridinio: C2 y C6 a  $\delta = 150-148$  ppm, C4 a  $\delta = 147-144$  ppm y C3 y C5 a  $\delta = 132-130$  ppm.

En todos estos compuestos, la señal que aparece en sus espectros de  $^{13}C$ -RMN más desapantallada, corresponde al carbono cuaternario del anillo de piridina o diazina unido al nitrógeno exocíclico C2' (o C4' en el

caso del anillo de pirimidina). Este carbono resuena a  $\delta \sim 153$  ppm en los derivados de piridina y más desapantallado, al encontrarse contiguo a dos nitrógenos,  $\delta \sim 162$  ppm en los de pirimidina.

En los compuestos que poseen un anillo de piridina, los carbonos C6' y C4' son, a excepción de C2', los más desapantallados y aparecen a  $\delta \sim 149$  ppm y 144-142 ppm respectivamente. El carbono C3', unido a Br, es el más apantallado  $\delta \sim 116$  ppm y C5' aparece entre 139 y 132 ppm dependiendo de la sustitución que exista sobre él.

En los compuestos **76k-76m**, que poseen un anillo de pirimidina, el carbono más desapantallado, después de C4', es C2' al estar situado entre los dos nitrógenos de la diazina y resuena a  $\delta \sim 152$  ppm y algo más apantallado se encuentra C6' a  $\delta \sim 146$  ppm. Por último, el carbono C5', unido a Br, es el más apantallado y resuena a  $\delta \sim 104$  ppm.

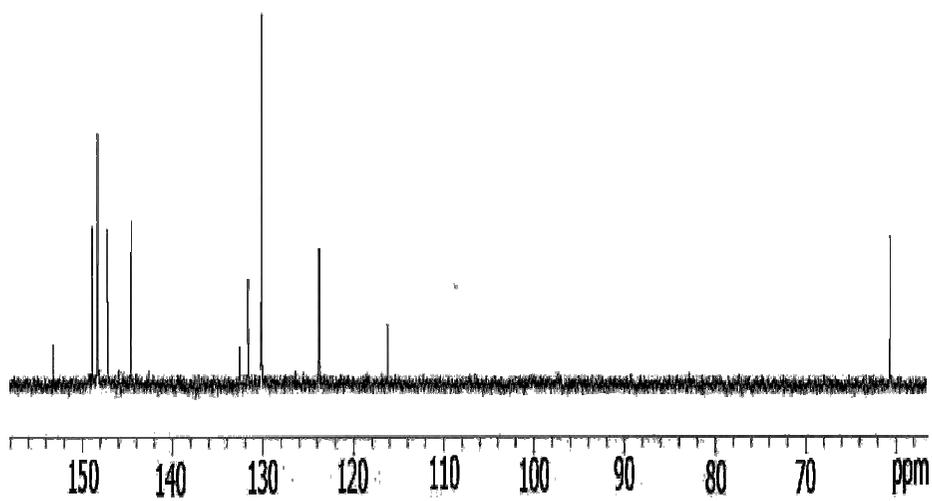
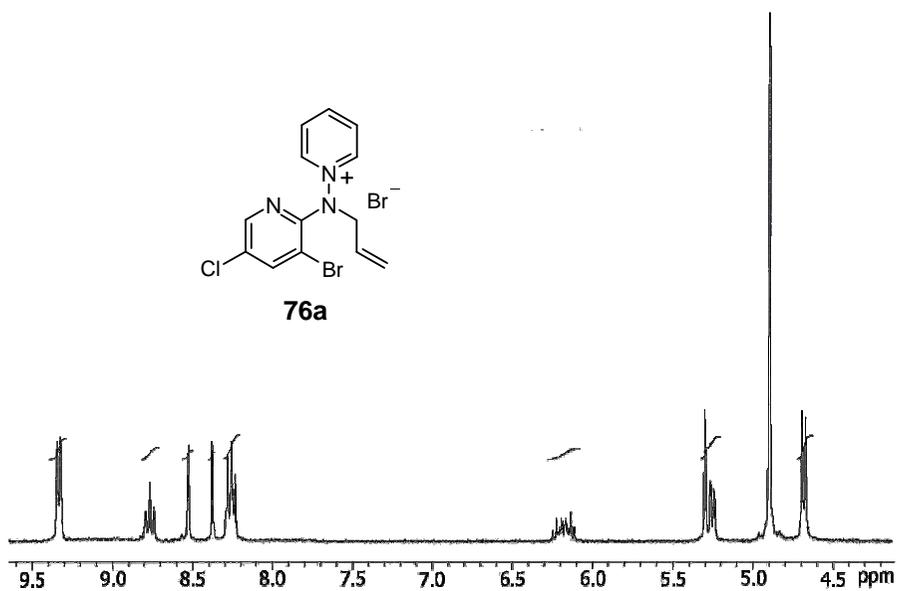
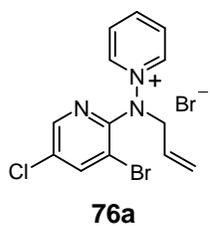
En las sales **76**, el carbono del grupo CH<sub>2</sub>-N de la cadena alílica aparece a  $\delta = 61-60$  ppm, y los carbonos olefínicos aparecen entre 149 y 117 ppm dependiendo del grado y tipo de sustitución existente sobre ellos. El carbono del grupo metilo aparece, en las sales **76b**, **76f** y **76l**, a  $\delta \sim 18$  ppm y el mismo desplazamiento químico posee uno de los metilos en las sales **76c**, **76d**, **76g**, **76j** y **76m** mientras que el otro aparece más desapantallado, a  $\delta \sim 26$  ppm.

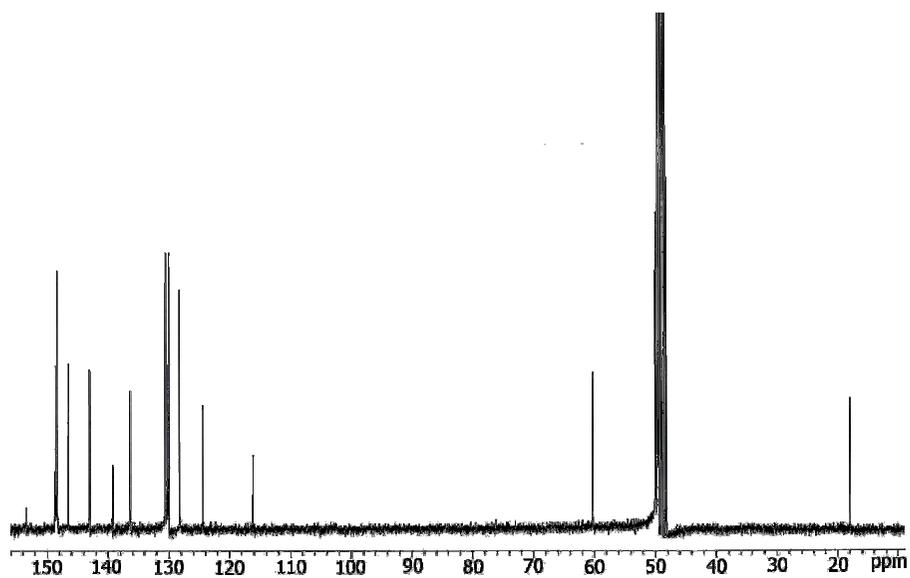
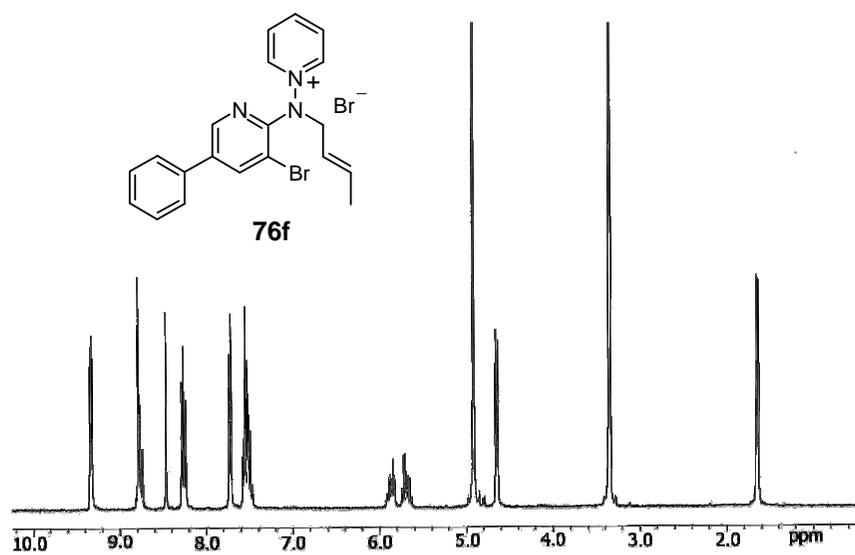
En cuanto a los carbonos del anillo de "piridina" de las sales cicladas **77** se observa que los más desapantallados son C7',  $\delta \sim 152-153$  ppm, C8a',  $\delta \sim 147$  ppm y C5',  $\delta \sim 142-140$  ppm. Mas apantallados se encuentran C6' y C4a', a  $\delta \sim 133$  y 117 ppm respectivamente.

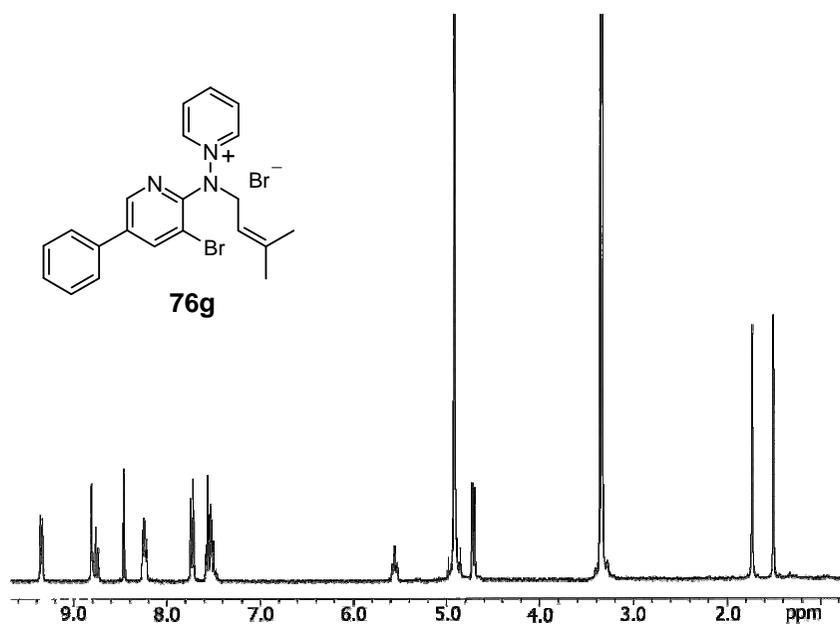
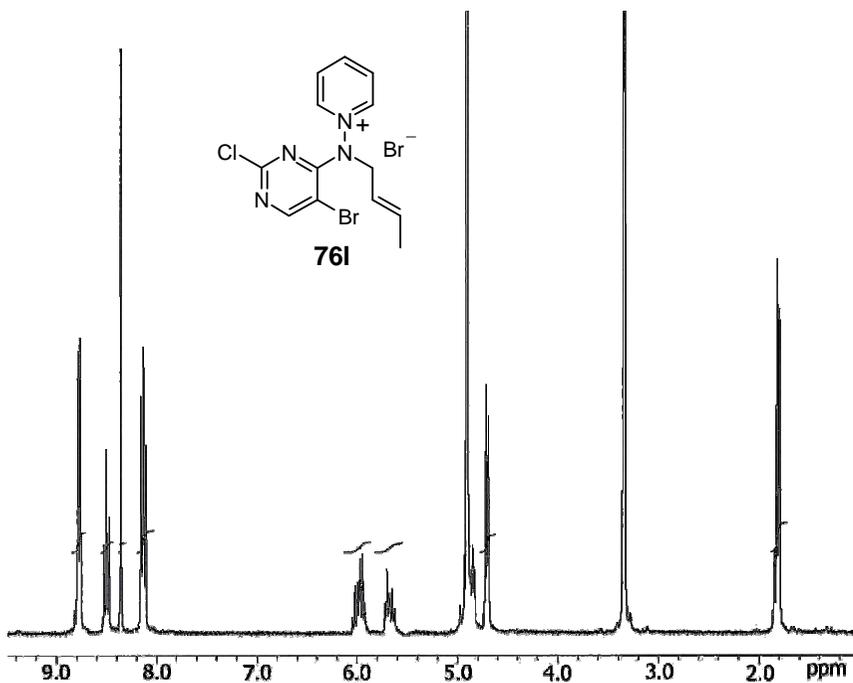
Los Csp<sup>3</sup> del anillo de tetrahidronaftiridina de las sales **77**, originan tres señales a  $\delta \sim 73-72$  ppm (C4),  $\delta \sim 52$  ppm (C2) y  $\delta \sim 34$  ppm (C3) y los dos grupos metilo dan una única señal a  $\delta \sim 29$  ppm.

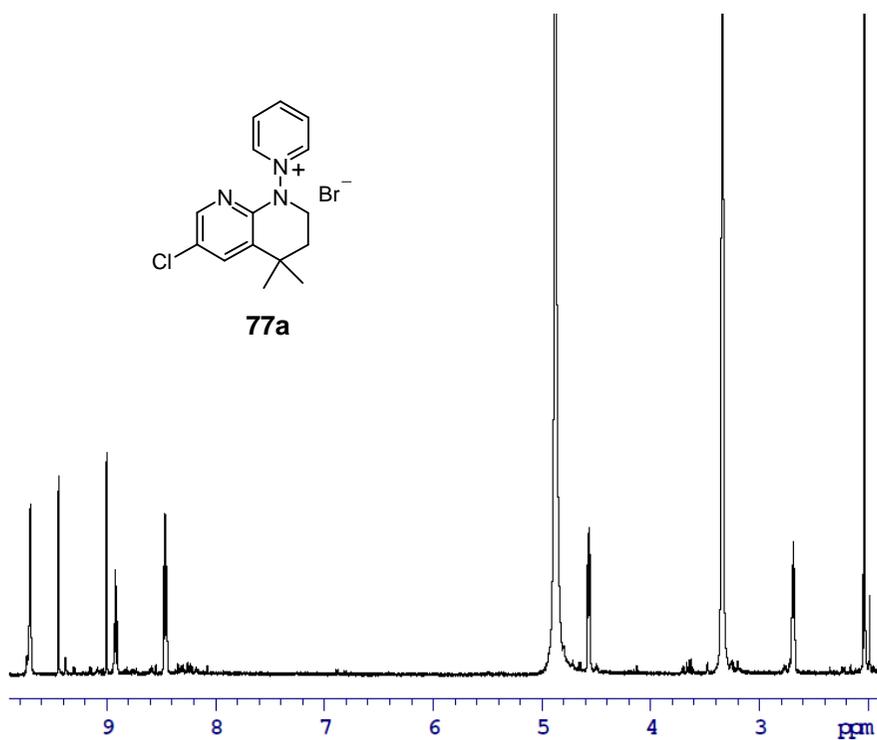
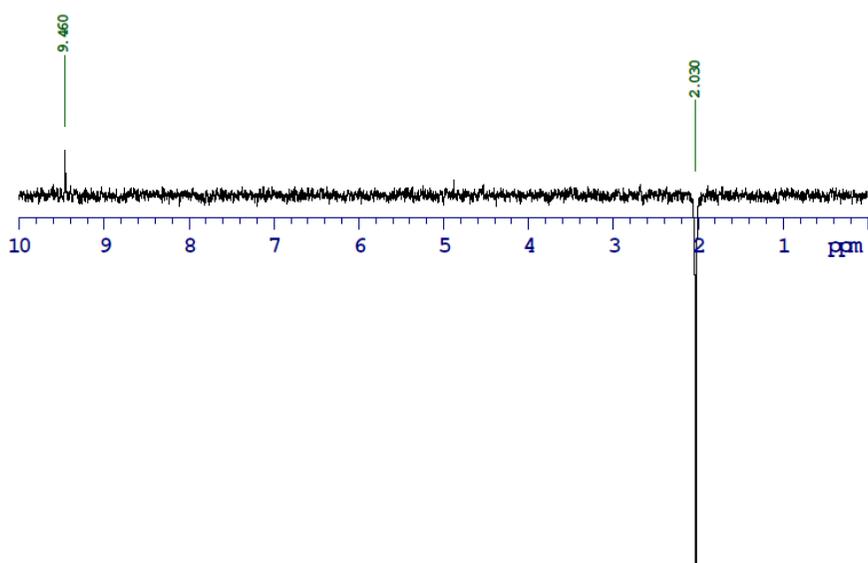
El resto de las señales que aparecen en los espectros de <sup>13</sup>C-RMN de las sales **76** y **77**, corresponden al agrupamiento carbonado, situado en C5' que existe en alguno de estos compuestos, y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

Algunos ejemplos representativos se recogen a continuación.

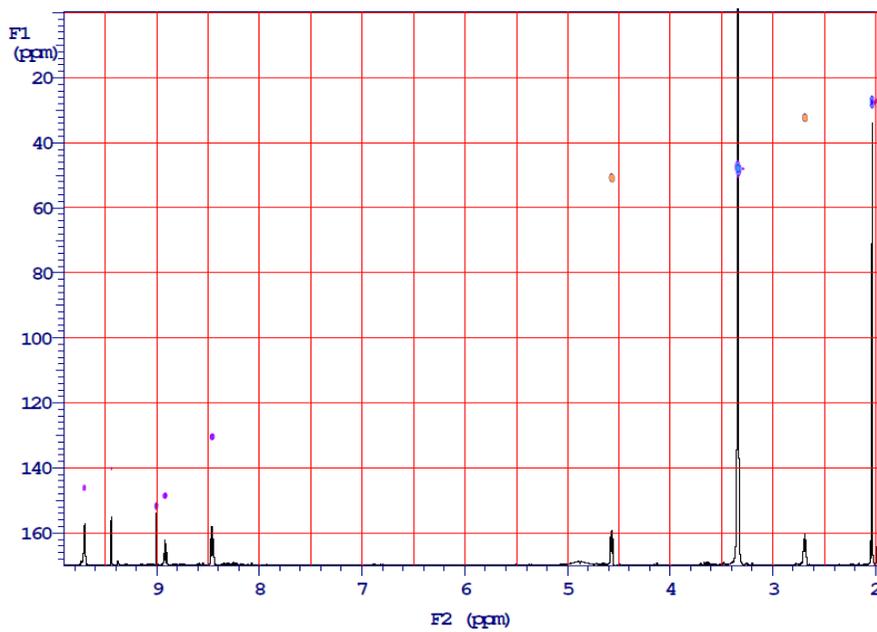




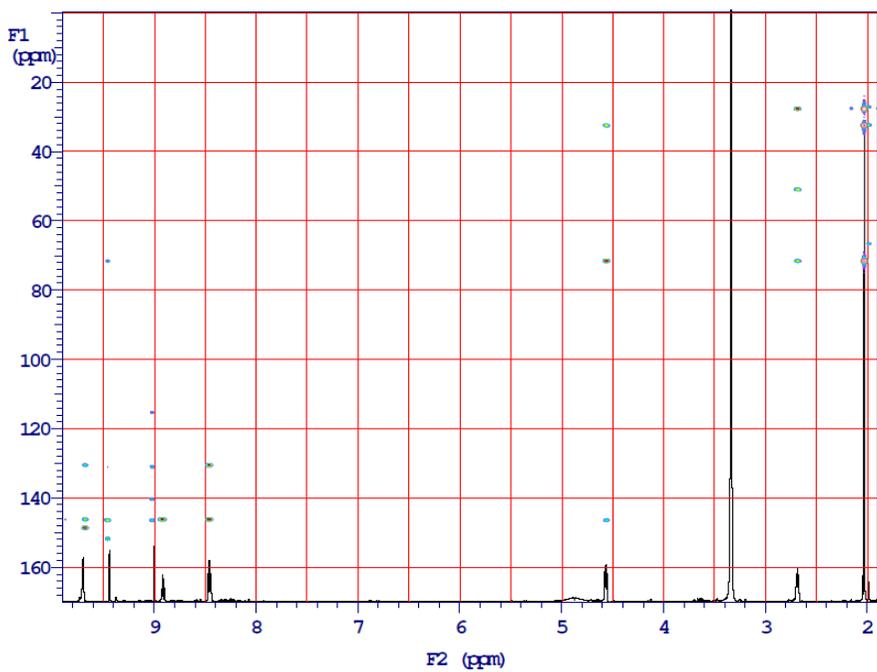


NOESY 1D (**77a**)

### HSQC (77a)

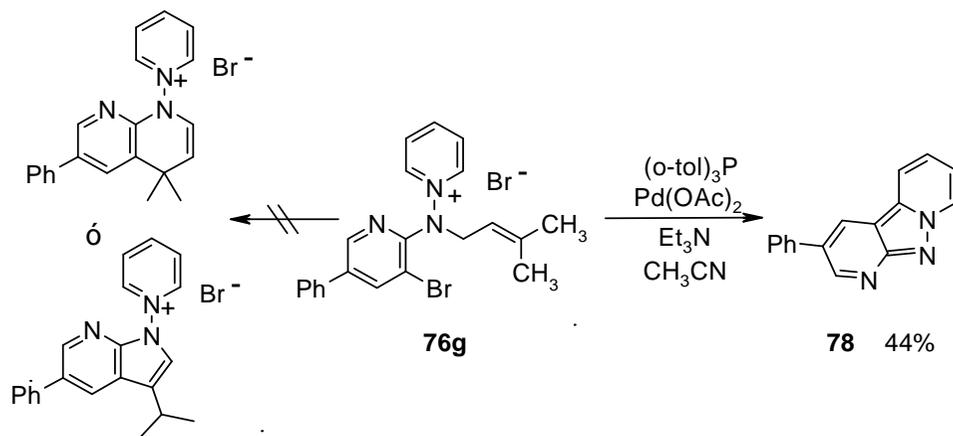


### HMBC (77a)



### 3.5.2.3.- Intentos de ciclación de las sales de *N*-alilaminopiridinio **76**

Los primeros intentos de ciclación se realizaron a partir del bromuro de *N*-[(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)-(3-metilbut-2-enil)amino]-piridinio **76g**. Empleando 2.5 equivalentes de Et<sub>3</sub>N, 10 % mol Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 % mol de la tri-(*orto*-tolil)fosfina en acetonitrilo<sup>140,294</sup> a 100°C, y llevando a cabo la reacción en un tubo sellado no se obtuvieron los productos resultantes de un acoplamiento de Heck, entre el carbono halogenado de la piridina y un carbono olefínico, sino el producto tricíclico **78** que, en principio, no era el esperado (esquema 3.30).

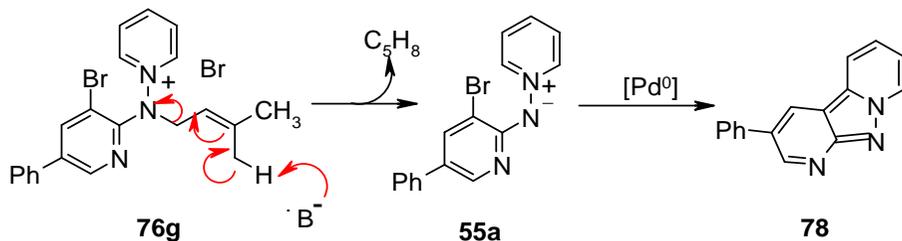


Esquema 3.30

La formación del dipiridopirazol **78** se podría explicar mediante una pérdida inicial de 2-metilbuta-1,3-dieno y la formación posterior del enlace C2–C3' en la aminida **55a** catalizada por Pd (esquema 3.31), dado que:

a) en algunos casos se ha detectado que las sales de *N*-alilaminopiridinio sufren desalquilación en medio básico originando *N*-heteroarilaminidas de piridinio (que a veces se aislan protonadas) y

b) la formación del producto **78** se ha logrado tanto por vía radicalica como empleando un catalizador de Pd a partir de la aminida correspondiente **55a**.<sup>37</sup>



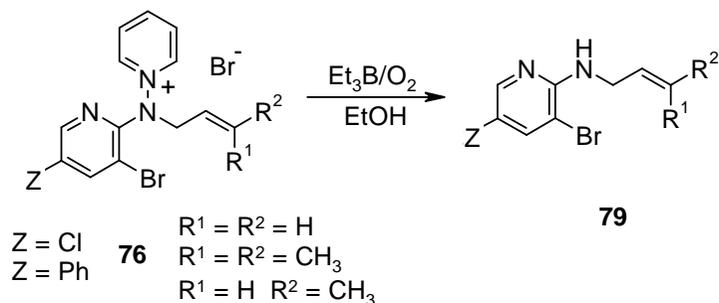
Esquema 3.31

Un cambio de disolvente, acetonitrilo por DMF, y de la fosfina por TBAB condujo al mismo resultado, la formación del dipiridopirazol **78**. Un comportamiento idéntico se observó al emplear el sistema HCOONa/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBACl, Pd(OAc)<sub>2</sub> y DMF a 80°C.<sup>295-297</sup>

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se abordó la reducción de las sales de *N*-alilaminopiridinio **76** para ensayar sobre ellas la reacción de Heck en ausencia de piridinio

### 3.5.2.4.- Reducción de las sales de *N*-alilaminopiridinio **76**.

Para llevar a cabo la reducción del enlace N–N en las sales de *N*-alilaminopiridinio, se pensó en elegir un método de entre los tres descritos por nuestro grupo de investigación para la reducción de las sales de aminopiridinio.<sup>83</sup> En el caso de las sales **76**, el sistema metal/ácido Zn/AcOH no parecía adecuado, ya que los sustratos de partida poseen un bromo que podría sufrir hidrogenólisis en las condiciones de reacción.<sup>17</sup> El empleo del sistema de hidrogenación catalítica HCOOH/Et<sub>3</sub>N en presencia de un catalizador de platino soportado sobre carbón, tampoco era apropiado pues podría originar compuestos de deshalogenación o de desalquilación de la cadena carbonada.<sup>298</sup> Por ello, se decidió utilizar Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub><sup>25</sup> en etanol, y de esta manera fue posible obtener las aminas deseadas **79** (esquema 3.32). Los resultados obtenidos aparecen reflejados en la tabla 3.32.



Esquema 3.32

Tabla 3.32 - Reducción de las sales **76**

Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Comp.	Tiempo (h)	Rto. (%)
	H	H	<b>79a</b>	4	45
Cl	H	CH <sub>3</sub>	<b>79b</b>	24	42
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>79c</b>	1	32
	H	H	<b>79d</b>	5	39
Ph	H	CH <sub>3</sub>	<b>79e</b>	1	31
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>79f</b>	1	33

Los bajos rendimientos con que se obtienen las aminas **79**, se deben a que junto a ellas se obtienen los productos secundarios que se indican a continuación.

En todos los casos, tanto si el sustituyente Z de la sal **76** es un Cl como si es un fenilo, se produce desalquilación y se aísla de la mezcla de reacción la correspondiente amina **80** (figura 3.20).

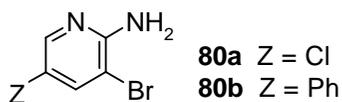
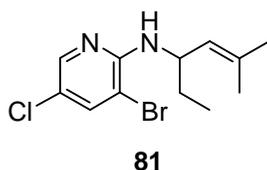


Figura 3.20

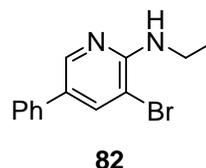
Cuando se lleva a cabo la reducción del bromuro de *N*-[(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-(3-metilbut-2-enil)amino]piridinio **76c**, además de obtener la amina desalquilada **80a**, también se aísla el producto **81**

procedente de la entrada de un etilo del Et<sub>3</sub>B en la posición alílica (figura 3.21). Esto puede justificarse porque la reacción del Et<sub>3</sub>B en presencia de oxígeno genera radicales etilo, que son capaces de abstraer un hidrógeno en posición alílica y contigua al nitrógeno, formando etano y generando un radical estable al que posteriormente se incorpora otro radical etilo.<sup>299</sup>



**Figura 3.21**

En la reducción de la sal **76g**, junto con la amina buscada **79f** y la correspondiente amina desalquilada **80b**, se aísla el producto **82** (figura 3.22). Esta amina probablemente se forma por transferencia de un grupo etilo del Et<sub>3</sub>B a la amina desalquilada **80b**, actuando el alquilborano como agente alquilante.<sup>300,301</sup>

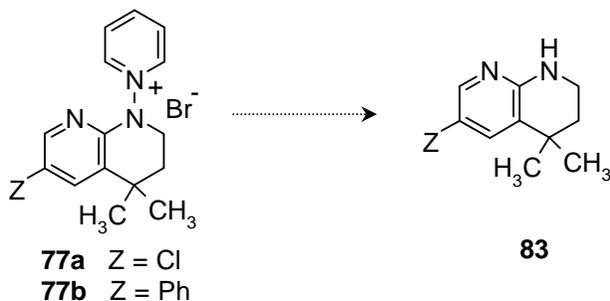


**Figura 3.22**

Los intentos de reducción de las sales que poseen un anillo de pirimidina, **76k**, **76l** y **76m**, no dieron lugar a los productos deseados, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de reacción en las que fue imposible la identificación de ningún producto.

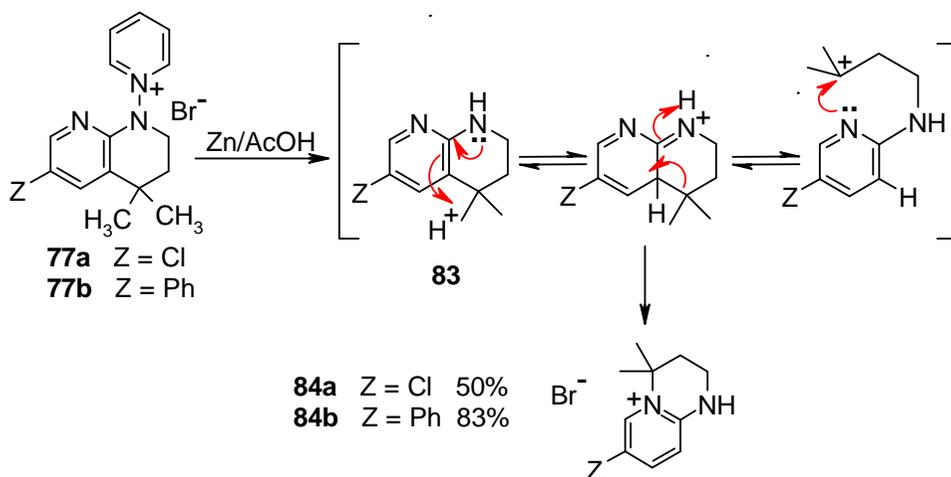
### 3.5.2.5.- Reducción de las sales de *N*-naftiridilpiridinio **77**

El interés que poseen, desde el punto de vista biológico, los derivados de naftiridina,<sup>302,303</sup> hizo que centráramos nuestro trabajo en la reducción del enlace N–N de las sales **77** que permitiría acceder a los compuestos **83** (esquema 3.33).



Esquema 3.33

En este caso, al no presentar las sales **77** un átomo de bromo susceptible de sufrir hidrogenólisis, se eligió en principio el sistema reductor Zn/AcOH. En estas condiciones no se obtienen las tetrahidronaftiridinas deseadas **83** sino los derivados de 1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin-5-ilo **84** (esquema 3.34).



Esquema 3.34

El sistema reductor empleado no solo ha originado, como era previsible, la rotura del enlace N–N, también ha dado lugar a la rotura de un enlace C–C del sistema bicíclico y a una posterior ciclación. La reacción podría transcurrir *vía* las naftiridinas **83** y estos compuestos, en el medio ácido de la reacción, podrían originar un carbocatión terciario que inmediatamente ciclaría por el N piridínico, conduciendo a la formación de las sales de tetrahidropiridopirimidinio **84** (esquema 3.34).

Al no conseguir por este procedimiento las naftiridinas **83**, se ensayaron los otros dos sistemas reductores que habían resultado útiles en

el grupo de investigación para la reducción del enlace N–N. Sin embargo, tanto el uso de Pt/HCOOH/Et<sub>3</sub>N como de Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub> condujo a una mezcla compleja de productos imposibles de identificar.

### 3.5.2.6.- Datos espectroscópicos de RMN de las *N*-alilaminopirinas y de las sales de tetrahidropiridopirimidinio

En los espectros de <sup>1</sup>H-RMN correspondientes a las aminas **79**, se observa un apantallamiento en las señales correspondientes al sistema heterocíclico respecto a sus sales precursoras **76** (tabla 3.33). En concreto, los apantallamientos observados en los protones del anillo de piridina son del orden de 0.5 ppm para *H6'* y 0.7-0.6 ppm para *H4'*. Los valores de desplazamiento químico de estos protones son independientes de la cadena alílica presente, sin embargo, se encuentran más desapantallados ( $\Delta\delta \sim 0.3$ -0.2 ppm) en las aminas que poseen un fenilo en posición 5- que en sus análogos clorados.

Tabla 3.33 - Variación de los valores de  $\delta_H$  de sal a amina

Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Comp.	$\delta_H$ (ppm)		$\Delta\delta_H$ (ppm)	
				H6'	H4'	Sal $\rightleftharpoons$ Amina	
	H	H	<b>76a</b>	8.53	8.37	H6'	-0.47
			<b>79a</b>	8.06	7.67	H4'	-0.70
Cl	H	CH <sub>3</sub>	<b>76b</b>	8.53	8.36	H6'	-0.54
			<b>79b</b>	7.99	7.59	H4'	-0.77
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>76c</b>	8.55	8.35	H6'	-0.55
			<b>79c</b>	8.00	7.58	H4'	-0.77
	H	H	<b>76e</b>	8.77	8.45	H6'	-0.47
			<b>79d</b>	8.30	7.86	H4'	-0.59
Ph	H	CH <sub>3</sub>	<b>76f</b>	8.78	8.46	H6'	-0.46
			<b>79e</b>	8.32	7.86	H4'	-0.60
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>76g</b>	8.81	8.46	H6'	-0.49
			<b>79f</b>	8.32	7.84	H4'	-0.62

Los protones del agrupamiento  $CH_2-NH$  originan dos señales a  $\delta = 5.2-4.9$  ppm ( $NH$ ) y  $\delta = 4.2-4.0$  ppm ( $CH_2$ ).

El resto de las señales que se observan en los espectros de  $^1H$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones del agrupamiento existente en la posición 5- (si los hay) y a los protones de la cadena alílica, y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico esperados en cada caso.

En los espectros de  $^{13}C$ -RMN de las aminas **79** se observa también, aunque de forma menos acusada que en protón, un ligero apantallamiento de las señales respecto a las sales precursoras.

La señal que aparece más desapantallada corresponde al carbono cuaternario  $C2$  del anillo de piridina unido a los dos nitrógenos, este carbono resuena a  $\delta \sim 153$  ppm. Los carbonos  $C6$  y  $C4$  son los más desapantallados, después de  $C2$ , del anillo de piridina apareciendo a  $\delta \sim 145$  y  $\sim 139$  ppm respectivamente, mientras que  $C3$  y  $C5$  son los más apantallados. La posición de la señal correspondiente a  $C5$  varía en función del sustituyente que exista sobre él,  $\delta \sim 127$  ppm ( $Ph-C5$ ) y  $\delta \sim 119$  ppm ( $Cl-C5$ ) y  $C3$  es el carbono que se encuentra más apantallado,  $\delta \sim 106$  ppm, por el efecto del bromo.

El resto de las señales que aparecen en los espectros de  $^{13}C$ -RMN corresponden al agrupamiento carbonado situado en  $C5'$  (si lo hay), y a los carbonos de la cadena alílica, y su número y posición concuerdan en cada caso con las características de dicho sustituyente.

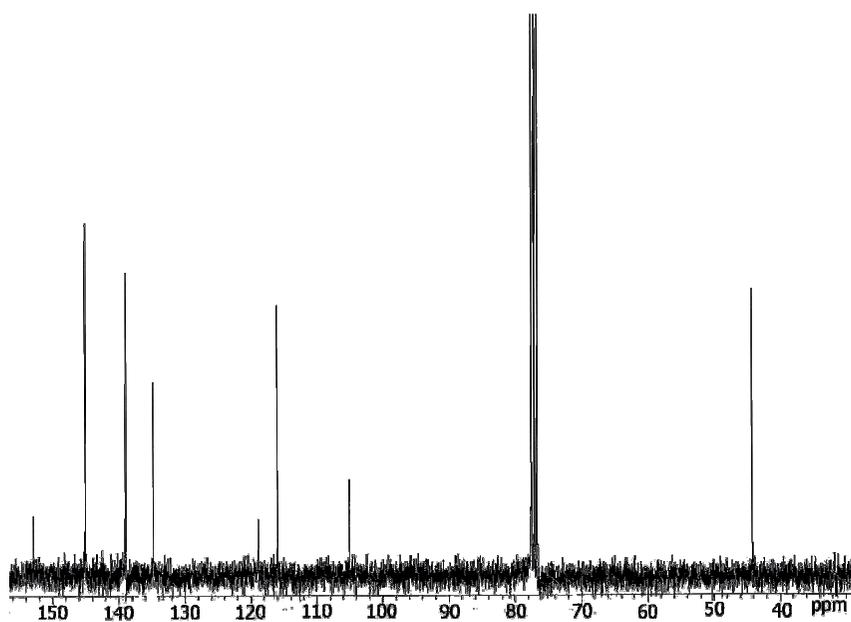
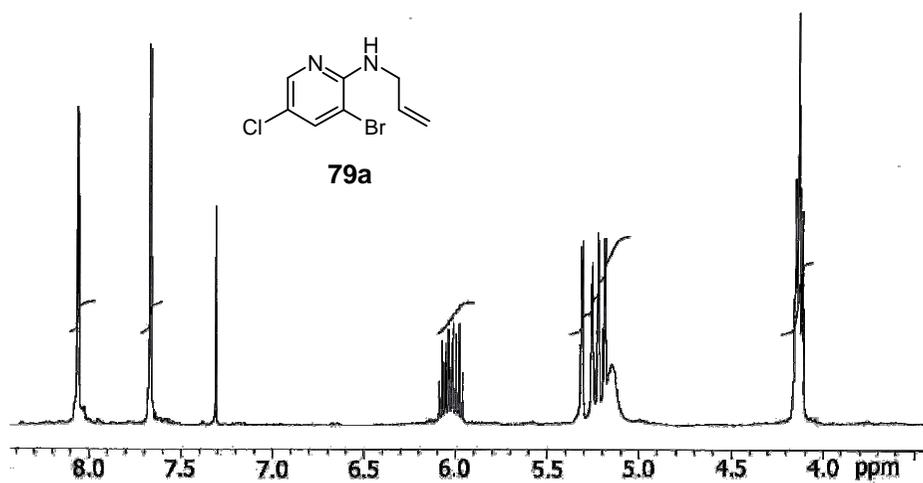
En la figura 3.23 se muestran los valores aproximados de  $\delta_H$  y  $\delta_C$  para las sales de tetrahidropiridopirimidinio **84**.

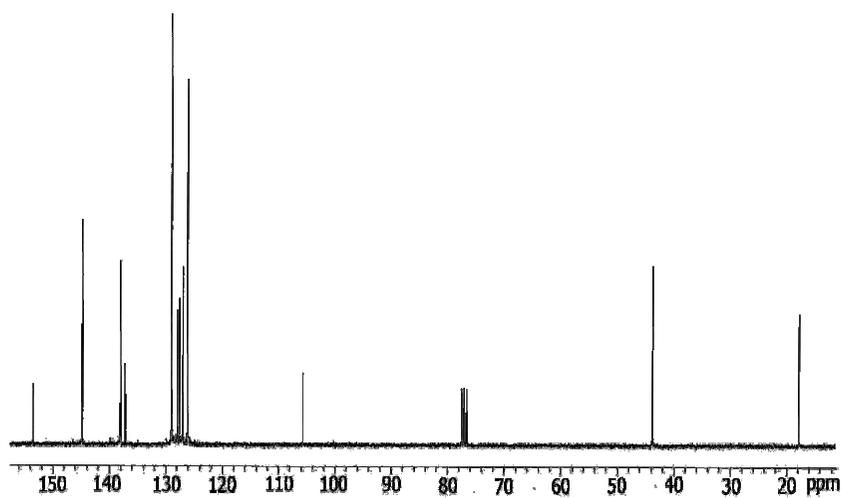
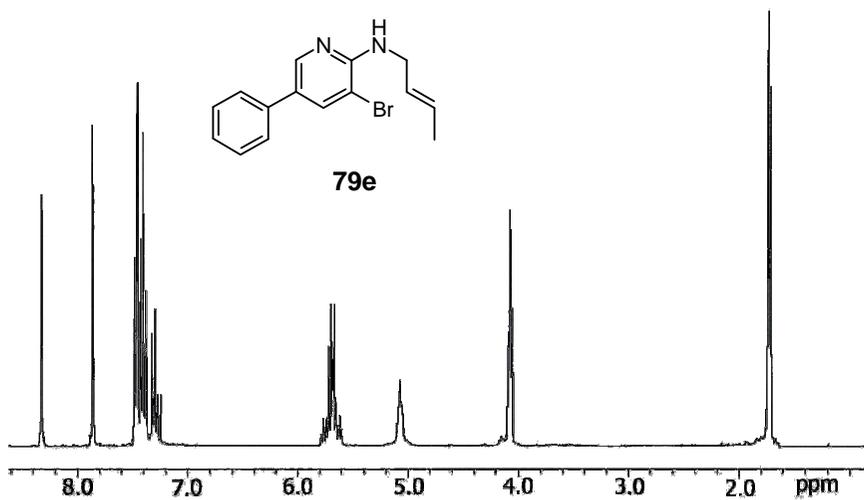


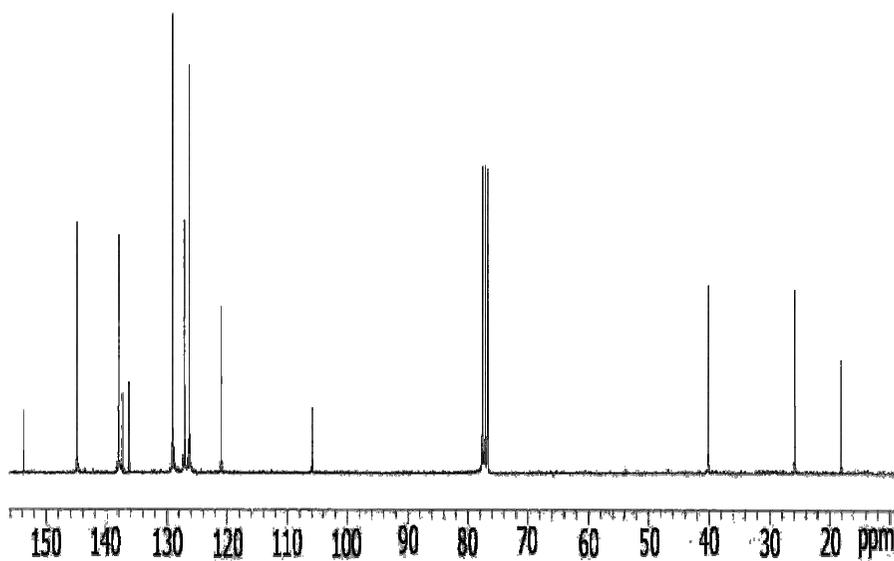
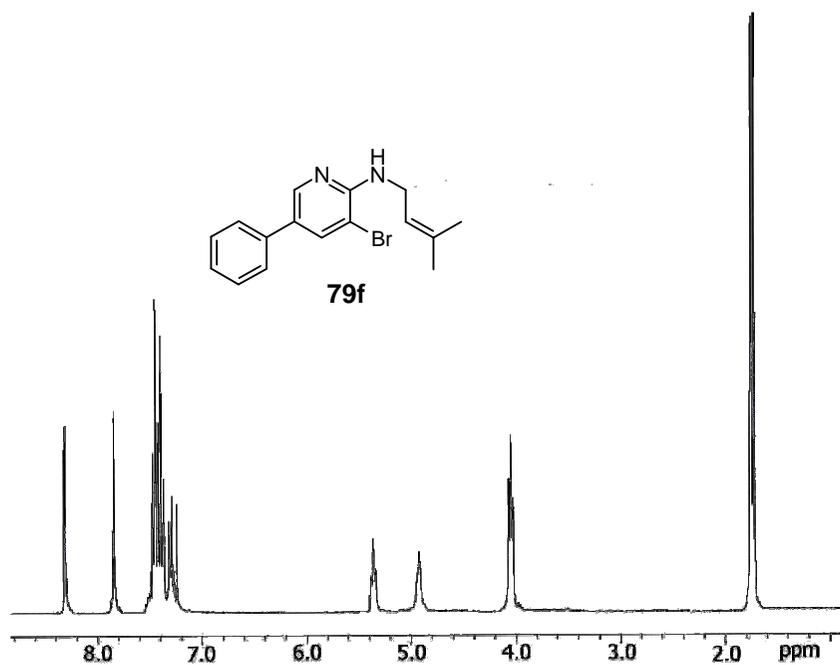
**84**

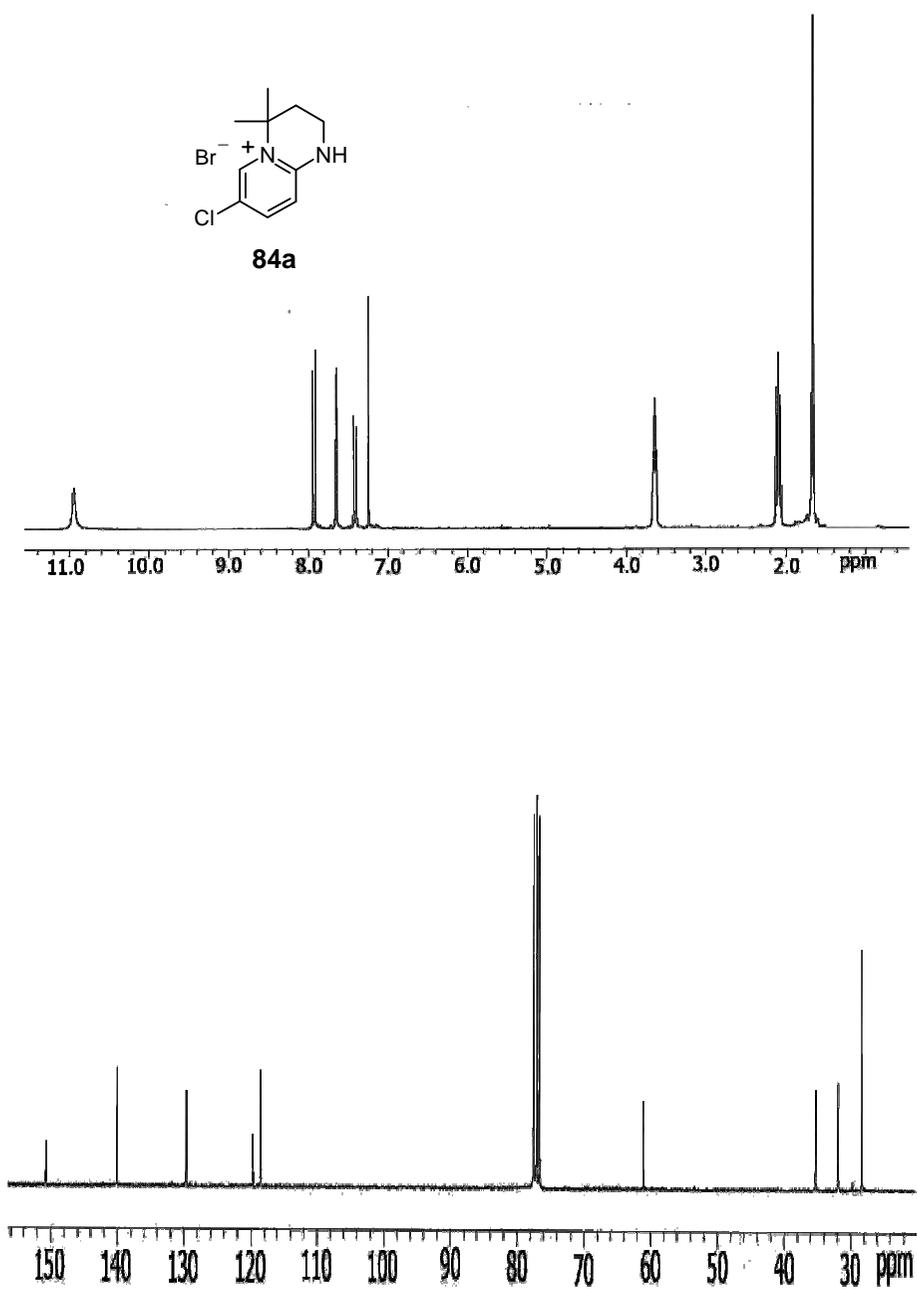
**Figura 3.23**

Algunos ejemplos representativos se recogen en las páginas siguientes.

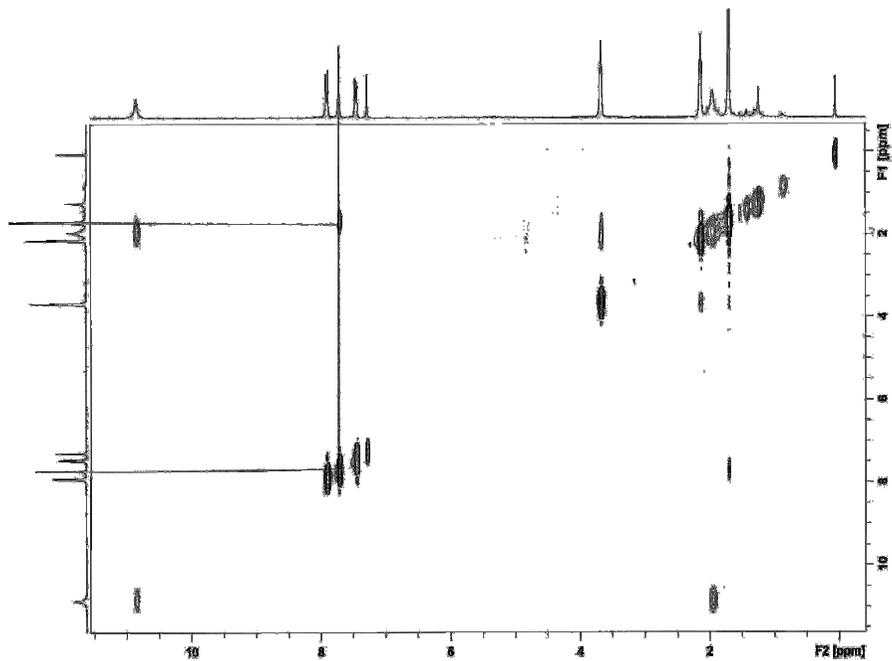








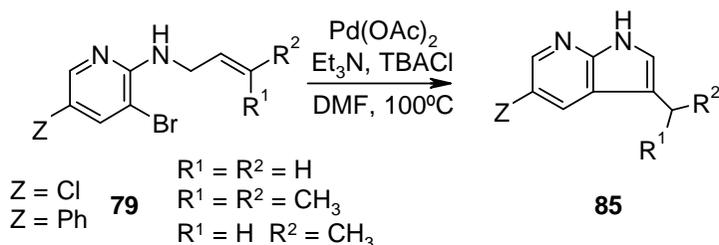
NOE (84a)



### 3.5.2.7.- Reacción de Heck intramolecular

Dentro del proyecto general, basado en el estudio de reactividad de derivados de *N*-aminas de piridinio mediante reacciones catalizadas por paladio, otro de los objetivos planteados fue la aplicación de la reacción de Heck intramolecular a las aminas **79** para intentar obtener pirrolopiridinas, debido al gran interés de este tipo de núcleos en química médica.<sup>304,305</sup>

En un el trabajo de Larock y *col.*<sup>306</sup> se describe la ciclación *N*-alilaminas en presencia de 5 % Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0.625 mmol de Et<sub>3</sub>N y 0.25 mmol de TBACl en DMF. Estas condiciones se aplicaron a las alilaminas **79** y condujeron a la obtención de las pirrolopiridinas **85** realizando el proceso a una temperatura de 100°C (esquema 3.35). Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.34.



Esquema 3.35

Tabla 3.34 - Síntesis de pirrolopiridinas

Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Comp.	Tiempo (h)	Rto. (%)
	H	H	<b>85a</b>	32	32
Cl	H	CH <sub>3</sub>	<b>85b</b>	1	51
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>85c</b>	23	62
	H	H	<b>85d</b>	3	29
Ph	H	CH <sub>3</sub>	<b>85e</b>	47	35
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>85f</b>	23	50

Los rendimientos con que se obtienen las pirrolopiridinas varían entre medios y moderados y se requieren en la mayoría de los casos largos tiempos de reacción. Junto con el producto propio de la ciclación intramolecular, se aísla la correspondiente amina desalquilada **80**, lo que podría justificar los bajos rendimientos obtenidos.

En esta reacción, teniendo en cuenta las reglas de Baldwin,<sup>307</sup> también sería posible esperar la formación de productos resultantes de una ciclación *6-endo-trig*, sin embargo solo se observa el producto derivado de una ciclación *5-exo-trig*. Este hecho experimental concuerda con la preferencia por las ciclaciones *exo-trig* sobre las *endo-trig*, cuando se pueden generar anillos de 5 y 6 eslabones. Además, la formación de ciclos de 5 eslabones esta favorecida cinéticamente sobre la formación de anillos de 6 eslabones.<sup>308</sup>

Una vez formado el producto resultante de un proceso de ciclación *5-exo-trig*, la reacción debe evolucionar a través de una transposición del doble enlace para dar lugar al producto final aromático.

### 3.5.2.8.- Datos espectroscópicos de RMN de las pirrolopiridinas **85**

Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de las pirrolopiridinas **85** se han registrado a 300 y 75 MHz respectivamente en disolución de CDCl<sub>3</sub> y los parámetros magnéticos que de ellos se deducen, concuerdan con los esperados para las estructuras propuestas. En la figura 3.24 se muestra la numeración empleada para el estudio de RMN.

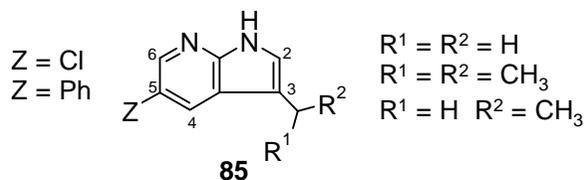


Figura 3.24

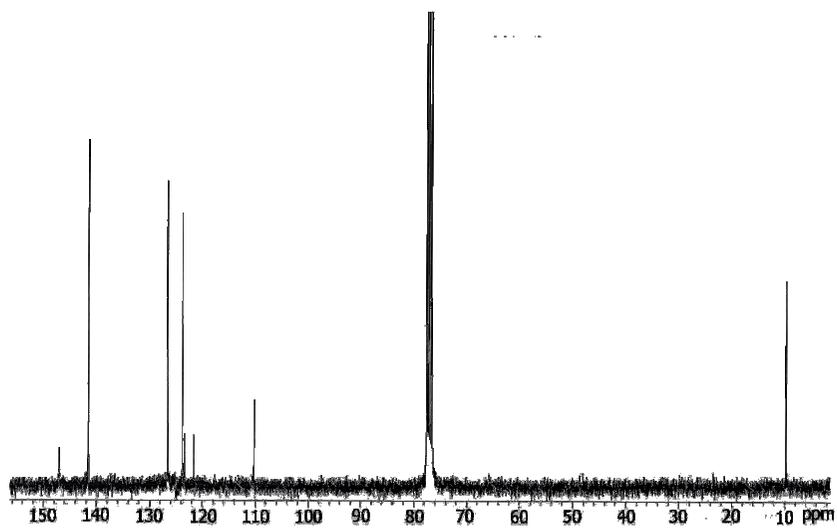
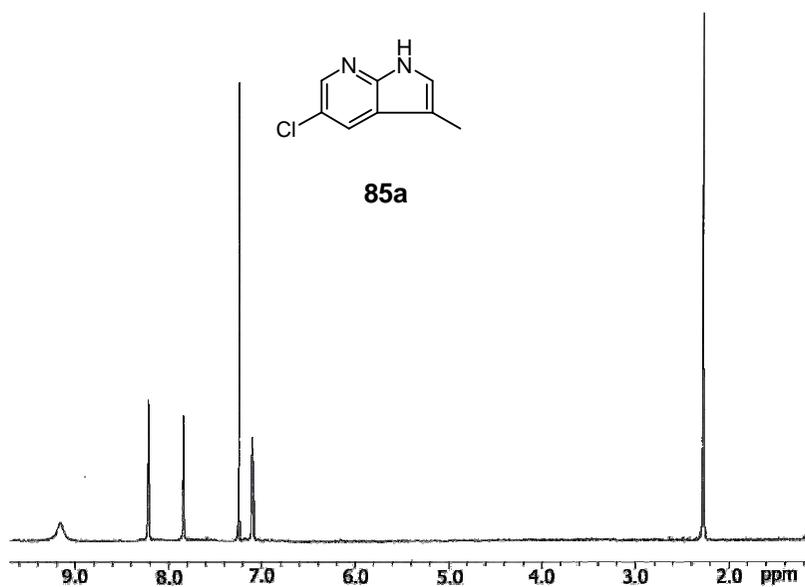
El protón más desapantallado corresponde al grupo *NH* y aparece entre 10.5 y 8.7 ppm. A continuación se observan los protones aromáticos del sistema heterocíclico, con un desplazamiento químico de  $\delta \sim 8.5$ -8.2

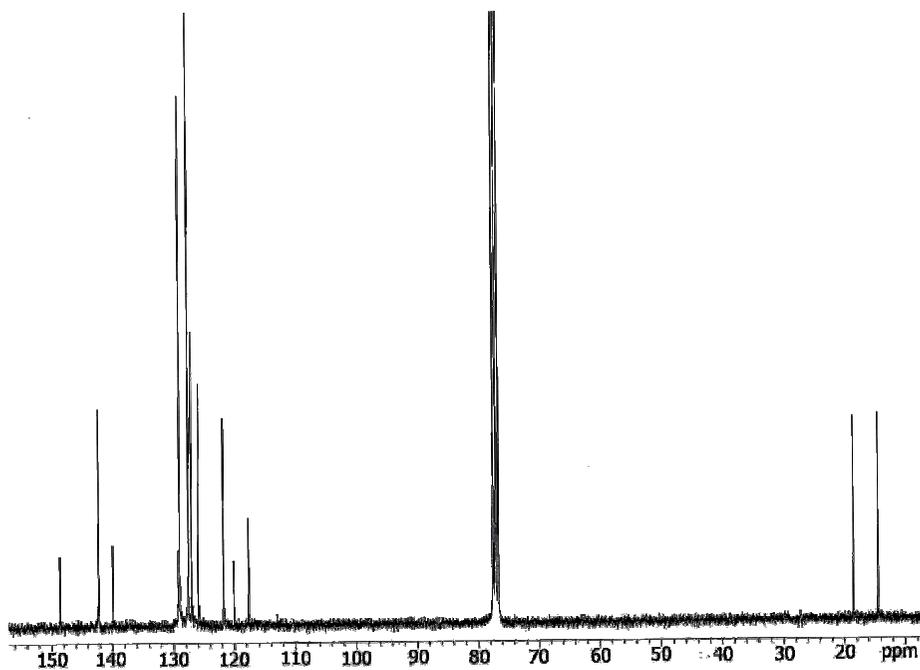
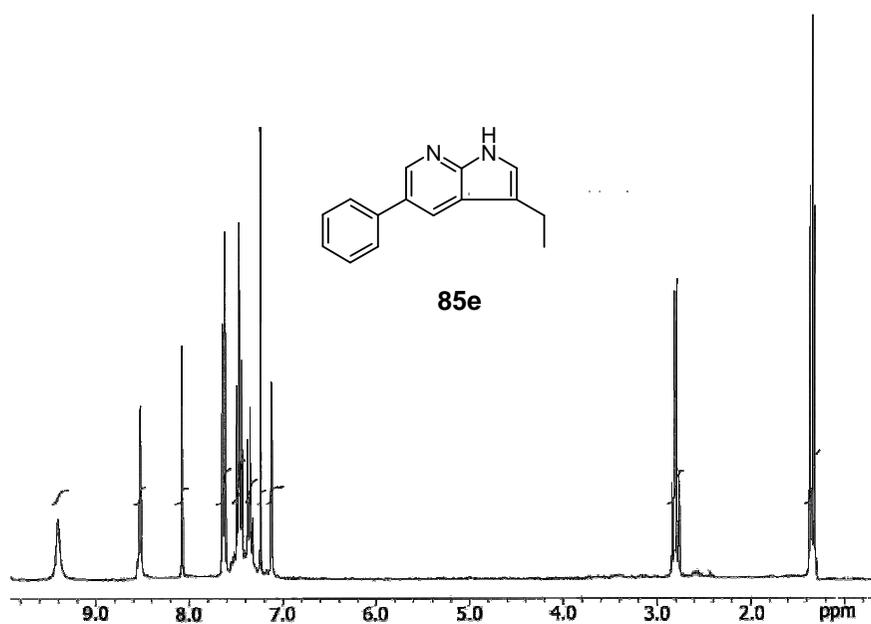
ppm (*H6*) y  $\delta \sim 8.0-7.8$  ppm (*H4*). El protón más apantallado es el *H2*,  $\delta \sim 7.1$  ppm

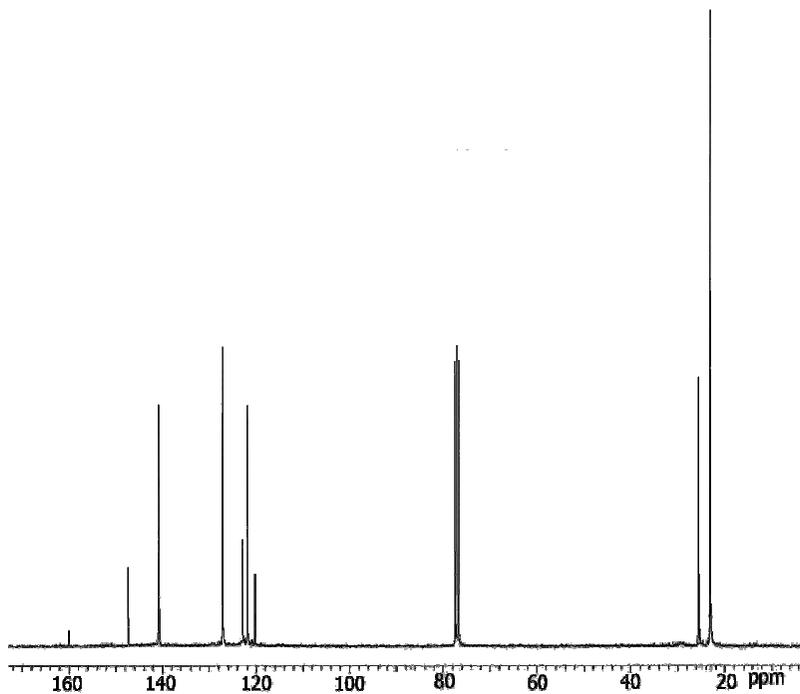
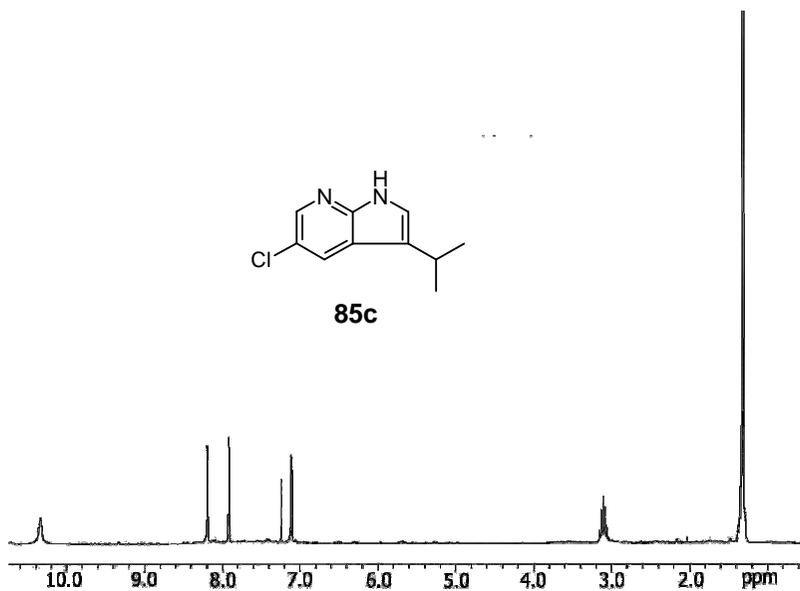
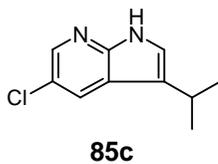
El resto de las señales que se observan en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de estos compuestos, se deben a los protones del agrupamiento existente en la posición 5- (si lo hay) y en la posición 3-, y aparecen con la multiplicidad y el desplazamiento químico esperados en cada caso.

En los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de las pirrolopiridinas **85**, los carbonos más desapantallados del anillo heterocíclico son *C7a*,  $\delta \sim 149-147$  ppm y *C6*,  $\delta \sim 142$  ppm. A continuación aparece *C4*,  $\delta \sim 129.2-126.5$  ppm y *C5*,  $\delta \sim 125.8$  ppm (*C5-Ph*) o  $\delta \sim 122.5$  ppm (*C5-Cl*). En un intervalo comprendido entre 124 y 120 ppm resuenan los carbonos *C2* y *C3a*, y la señal que aparece a menor desplazamiento químico es la correspondiente a *C3*, que se observa entre 120 y 110 ppm dependiendo de la naturaleza del sustituyente situado sobre él. El resto de las señales que aparecen en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de estos compuestos, se deben a los sustituyentes situados en las posiciones 3- y 5- del anillo de pirrolopiridina.

En las páginas siguientes se recogen algunos espectros representativos.







Los reactivos y disolventes utilizados en el presente trabajo fueron adquiridos de diferentes casas comerciales y se usaron sin manipulación adicional, salvo que se indique otra cosa.

Las reacciones que exigieron condiciones anhidras se llevaron a cabo en sistemas desoxygenados y bajo atmósfera de argón. Todos los disolventes utilizados en ellas fueron purificados, secados y/o destilados antes de su uso.

Para las reacciones a baja temperatura, se utilizó una sonda de refrigeración *Haake EK 101*.

En las experiencias que requieren baño de ultrasonidos se ha empleado un *Branson* modelo *1510*.

Los puntos de fusión se han determinado en capilar abierto en un *Stuart Melting Point Apparatus SMP3* y se dan sin corregir.

Los espectros de IR han sido realizados en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer FTIR 1725X* y registrados en pastillas de KBr o ventanas de NaCl.

Los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN han sido registrados en alguno de los siguientes espectrómetros: *Varian GEMINI-200*, *Varian UNITY-300*, *Varian MERCURY VX-300* o *Varian VNMR-500*. Se utilizaron disolventes deuterados comerciales procedentes de *Eurisotop* o *SDS* y tubos de *Wilmad*. Los desplazamientos químicos vienen expresados en partes por millón (ppm).

Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en un espectrómetro *Hewlett-Packard 5988A* (70eV); para los de alta resolución se utilizó un espectrómetro *Agilent 6210 Time-of-flight LC/MS*. Los análisis elementales cuantitativos de C, H, N y S se realizaron en los analizadores elementales modelo *Heraeus CHN-O Rapid* o *LECO CHNS-932* y *VTF-900*.

Para la cromatografía en columna (flash) se ha utilizado gel de sílice 60 (40-63  $\mu\text{m}$ , *Merck*), usando los eluyentes indicados en cada caso. Para la cromatografía de capa fina (TLC) se han empleado cromatofolios de gel de sílice 60 F<sub>254</sub> *Macherey-Nagel*.

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

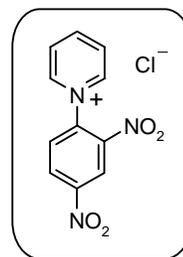
### 4.1.1.-SÍNTESIS DE LA *N*-(PIRIDIN-2-IL)AMINIDA DE PIRIDINIO

#### *Cloruro de N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio (*Sal de Zincke*) (5)

A una disolución de 4.86 g (24 mmol) de 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno en 7 mL de acetona anhidra se le añaden 3 mL (27 mmol) de piridina y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. A continuación se filtra el sólido que ha precipitado en la reacción y se lava con 50 mL de isopropanol. Se obtienen 5.06 g de **5** como un sólido blanco (EtOH). Rdto. 75%.

**P.f.:** 198-200°C

**P.f. Lit.**<sup>309</sup>: 199-201°C



#### *Bromhidrato del bromuro de N*-(piridin-2-ilamino)piridinio (7)

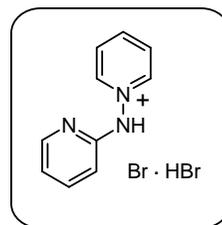
A una disolución del cloruro de *N*-(2',4'-dinitrofenil)piridinio (2.8 g, 10 mmol) en etanol (15 mL), se le añade 2-piridilhidrazina (1.0 g, 10 mmol) y trietilamina (10 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Precipita un sólido (hidrazona) que se filtra a vacío y se lava, primero con una disolución diluida de HCl de pH entre 5 y 6, a continuación con etanol y finalmente con éter etílico, con el fin de eliminar el cloruro de *N*-(2',4'-dinitrofenil)piridinio que no ha reaccionado.

Una vez aislada y purificada la hidrazona, se suspenden 0.01 mmol de la misma en 25 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante unas 8 horas, tras las cuales el color de la disolución se aclara. Se concentra a sequedad y se le añade agua. De esta forma, la 2,4-dinitroanilina, insoluble en agua, precipita y se separa por filtración a vacío.

A continuación, la disolución se trata con carbón activo, se filtra y al filtrado se añade ácido bromhídrico concentrado (20 mmol). Se evapora hasta sequedad y de esta forma se obtienen 2.90 g de **7** como un sólido blanco (EtOH). Rdto. 88%.

**P.f.:** 224-226°C

**P.f. Lit.<sup>13</sup>:** 223-224°C

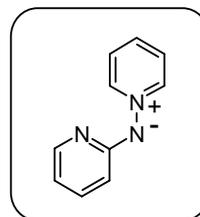


### *N*-(Piridin-2-il)aminida de piridinio (**2a**)

A una suspensión del bromhidrato del bromuro de *N*-(piridin-2-ilamino)piridinio **7** (0.5 g, 1.5 mmol) en acetona (70 mL) se le añade carbonato potásico (0.41 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida por TLC. Se eliminan las sales por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. De esta forma se aísla la aminida **2a** (0.25 g) como un sólido de color naranja (Hexano). Rdto. 98%.

**P.f.:** 116-117°C

**P.f. Lit.<sup>13</sup>:** 115-116°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1610, 1590, 1530, 1465, 1453, 1417, 1338, 1318, 1281, 1242, 1147, 1133, 973, 773, 761, 734, 689.

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

8.70 (2H, dd,  $J = 6.0$  y  $1.4$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.00 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.4$  Hz,  $H4$ ), 7.77 (2H, t ap.,  $J = 7.7$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.64 (1H, ddd,  $J = 5.4$ ,  $2.0$  y  $1.0$  Hz,  $H6'$ ), 7.36 (1H, ddd,  $J = 8.6$ ,  $6.8$  y  $2.0$  Hz,  $H4'$ ), 6.50 (1H, ddd,  $J = 8.6$ ,  $1.2$  y  $1.0$  Hz,  $H3'$ ), 6.37 (1H, ddd,  $J = 6.8$ ,  $5.4$  y  $1.2$  Hz,  $H5'$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

165.7 ( $\text{C}2'$ ), 146.8 ( $\text{C}6'$ ), 144.5 ( $\text{C}2(6)$ ), 138.4 ( $\text{C}4$ ), 137.6 ( $\text{C}4'$ ),  
128.5 ( $\text{C}3(5)$ ), 112.2 ( $\text{C}5'$ ), 112.1 ( $\text{C}3'$ ).

Análisis para  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$  (%):

C: 70.15 H: 5.30 N: 24.55

Hallado C: 69.89 H: 5.37 N: 24.80

#### 4.1.2.-PREPARACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO POR REACCIÓN DEL YODURO DE *N*-AMINOPIRIDINIO CON HALOHETEROCICLOS

##### Procedimiento general

##### Método A

A una suspensión del yoduro de *N*-aminopiridinio (1 g, 4.5 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 mL) se le añade carbonato potásico (1.86 g, 13.5 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 haloheteroaril derivado (4.7 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL). La mezcla de reacción se agita a reflujo hasta no observar iluro de partida mediante TLC.

Las sales inorgánicas se filtran a través de celita y se lavan con  $\text{CH}_3\text{CN}$ . El filtrado se concentra a vacío. El producto así obtenido se purifica por cromatografía flash utilizando etanol como eluyente y se recrystaliza del disolvente adecuado.

##### Método B

En un matraz de dos bocas se adicionan el haloheteroaril derivado sólido (0.37 mmol), el *tert*-butóxido sódico (0.22 g, 2.25 mmol), el BINAP (5 mol %) y el yoduro de *N*-aminopiridinio (0.125 g, 0.56 mmol). Se hace vacío durante unos 5 minutos y a continuación se pasa una corriente de argón (10 minutos). Bajo atmósfera de argón, se adicionan el tolueno seco

(10 mL) y el catalizador  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (5 mol %). La mezcla de reacción se agita a reflujo hasta no observar producto de partida mediante TLC.

Cuando el haloheteroaril derivado es líquido se adiciona a la mezcla de reacción después de añadir el disolvente.

Una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con  $\text{CH}_3\text{CN}$  hasta que no se observe color en el filtrado. El disolvente se evapora a sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en columna con etanol como eluyente y se recrystaliza en el disolvente indicado para cada caso.

### Método C

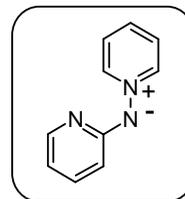
En un tubo de cuarzo cilíndrico (1,3 cm Ø) se introducen el carbonato potásico (0.15 g, 1.12 mmol), el yoduro de *N*-aminopiridinio (0.083 g, 0,37 mmol), el correspondiente haloheteroaril derivado (0.39 mmol) y 0.5 mL de agua. La mezcla de reacción bajo agitación se irradia en el microondas a 170°C durante 10 minutos. El disolvente se elimina a vacío y el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna empleando etanol como eluyente en todos los casos excepto en los compuestos **2m** y **2n** que precipitan en el medio de reacción y se separan por filtración. El producto obtenido se recrystaliza en el disolvente adecuado para cada caso.

### *N*-(Piridin-2-il)aminida de piridinio (**2a**)

A partir de 60 mg de 2-bromopiridina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 21 horas a reflujo, se obtuvieron 54 mg de **2a** como un sólido de color naranja (Hexano). Rdto. 90%.

P.f.: 116-117°C

P.f. Lit.<sup>13</sup>: 115-116°C



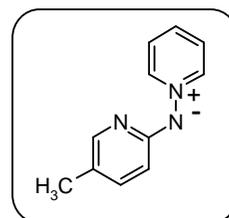
Siguiendo el método C se obtuvo **2a** con un 24% de rendimiento.

A partir de 42 mg de 2-cloropiridina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 31 horas a reflujo, se obtuvieron 22 mg de **2a** (Rdto. 33%) y siguiendo el método C el rendimiento fue del 35%.

***N*-(5-Metilpiridin-2-il)aminida de piridinio (2u)**

A partir de 65 mg de 2-bromo-5-metilpiridina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 25 horas a reflujo, se obtuvieron 53 mg del compuesto **2v** como un sólido naranja (EtOH). Rdto. 76%.

**P.f.:** 94-96°C



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

1599, 1463, 1374, 1320, 1286, 1147, 806, 669.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.76 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 7.99 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.79 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.55 (1H, m,  $H6'$ ), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.6$  y  $2.4$  Hz,  $H4'$ ), 6.52 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $H3'$ ), 2.15 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.4 ( $\text{C}2'$ ), 145.7 ( $\text{C}2(6)$ ), 144.0 ( $\text{C}6'$ ), 140.1 ( $\text{C}4$ ), 137.1 ( $\text{C}4'$ ), 128.5 ( $\text{C}3(5)$ ), 121.8 ( $\text{C}5'$ ), 112.3 ( $\text{C}3'$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

185 (31,  $\text{M}^+$ ), 184 (86), 105 (11), 79 (44), 52 (100).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 186.10257

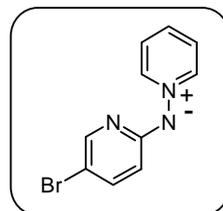
Encontrado: 186.10226

*N*-(5-Bromopiridin-2-il)aminida de piridinio (**19b**)

A partir de 92 mg de 2,5-dibromopiridina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 36 mg del compuesto **19b** como un sólido amarillo (Acetona). Rdto. 39%.

**P.f.:** 127-128°C

**P.f. Lit.<sup>7</sup>:** 125-128°C



Siguiendo el método B después de 39 horas a reflujo se obtuvo **19b** con un 38% de rendimiento.

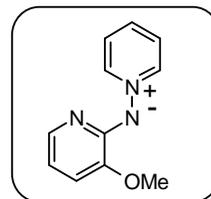
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.67 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.18 (1H, tt, *J* = 7.5 y 1.3 Hz, *H*4), 7.79 (2H, dd, *J* = 7.5 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.64 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, *H*6'), 7.38 (1H, dd, *J* = 9.0 y 1.8 Hz, *H*4'), 6.40 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, *H*3').

*N*-(3-Metoxipiridin-2-il)aminida de piridinio (**2w**)

A partir de 70 mg de 2-bromo-3-metoxipiridina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 21 horas a reflujo, se obtuvieron 60 mg de **2w** como un sólido de color naranja (EtOH). Rdto. 85%.

**P.f.:** 181-183°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1593, 1465, 1442, 1420, 1209, 1179, 1109, 1003, 745.

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

8.72 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.07 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.83 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.28 (1H, dd, *J* =

5.3 y 1.5 Hz,  $H6'$ ), 6.96 (1H, dd,  $J = 7.7$  y 1.5 Hz,  $H4'$ ), 6.45 (1H, dd,  $J = 7.7$  y 5.3 Hz,  $H5'$ ), 3.89 (3H, s,  $CH_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

157.4 ( $C2'$ ), 145.4 ( $C3'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 138.3 ( $C4$ ), 137.6 ( $C6'$ ), 128.5 ( $C3(5)$ ), 115.4 ( $C4'$ ), 112.1 ( $C5'$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 62.84 H: 5.75 N: 19.99

Hallado C: 63.09 H: 5.59 N: 19.62

**MS** (EI,  $m/z$ ):

201 (66,  $\text{M}^+$ ), 200 (100), 107 (64), 80 (59), 67(19), 53 (38), 52(32).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 202.09749

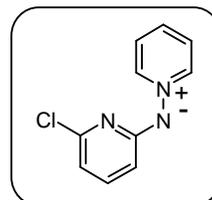
Encontrado: 202.09668

### *N*-(6-Cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (**2l**)

A partir de 58 mg de 2,6-dicloropiridina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 38 mg del compuesto **2l** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 50%.

**P.f.:** 111-112°C

**P.f. Lit.**<sup>16</sup>: 110-112°C



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

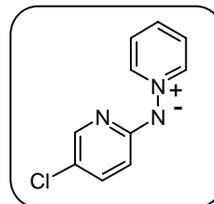
8.73 (2H, dd,  $J = 7.1$  y 1.2 Hz,  $H2(6)$ ), 8.03 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.2 Hz,  $H4$ ), 7.80 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 7.1 Hz,  $H3(5)$ ), 7.27 (1H, dd,  $J = 8.4$  y 7.3 Hz,  $H4'$ ), 6.34 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $H3'$  o  $5'$ ), 6.32 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz,  $H3'$  o  $5'$ ).

***N*-(5-Cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (19a)**

A partir de 58 mg de 2,5-dicloropiridina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 30 mg del compuesto **19a** como un sólido amarillo (Acetona). Rdto. 40%.

**P.f.:** 128-129°C

**P.f. Lit.<sup>4</sup>:** 130-131°C



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

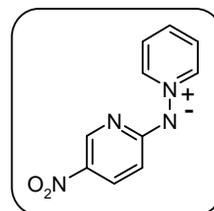
8.71 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.5 Hz, *H*2(6)), 8.03 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.5 Hz, *H*4), 7.79 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.8 Hz, *H*3(5)), 7.56 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, *H*6'), 7.29 (1H, dd, *J* = 9.1 y 2.6 Hz, *H*4'), 6.45 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, *H*3').

***N*-(5-Nitropiridin-2-il)aminida de piridinio (2m)**

A partir de 62 mg de 2-cloro-5-nitropiridina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 58 mg del compuesto **2m** como un sólido naranja (MeOH). Rdto. 72%.

**P.f.:** 219-221°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 216-218°C



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

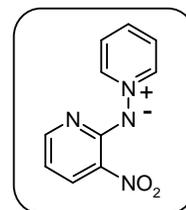
8.69 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.61 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, *H*6'), 8.26 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.98 (1H, dd, *J* = 9.5 y 2.7 Hz, *H*4'), 7.94 (2H, dd, *J* = 7.7 y 7.0 Hz, *H*3(5)), 6.40 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *H*3').

*N*-(3-Nitropiridin-2-il)aminida de piridinio (**2n**)

A partir de 62 mg de 2-cloro-3-nitropiridina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 61 mg del compuesto **2n** como un sólido naranja (MeOH). Rdto. 75%.

**P.f.:** 256-258°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 257-258°C



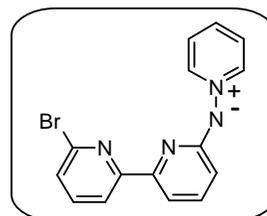
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.63 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.30 (1H, dd, *J* = 8.1 y 1.8 Hz, *H*4'), 8.25 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.93 (3H, m, *H*3(5) y *H*6'), 6.40 (1H, dd, *J* = 8.1 y 4.6 Hz, *H*5').

*N*-(6'-Bromo[2,2']bipiridin-6-il)aminida de piridinio (**2i**)

A partir de 116 mg de 6,6'-dibromo[2,2']bipiridinilo (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 7 horas a reflujo, se obtuvieron 36 mg de **2i** como un sólido de color amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 30%.

**P.f.:** 190-192°C



Siguiendo el método A después de 17 horas a reflujo se obtuvo **2i** con un 38% de rendimiento.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1570, 1547, 1431, 1412, 1353, 1268, 1237, 1139, 1124, 980, 784, 666.

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

8.93 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.06 (1H, tt, *J* = 7.6 y 1.3 Hz, *H*4), 7.85 (2H, dd, *J* = 7.6 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.84 (1H, dd, *J* =

7.6 y 1.0 Hz,  $H3''$ ), 7.59 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz,  $H4''$ ), 7.48 (3H, m,  $H3'$ ,  $H4'$  y  $H5''$ ), 6.60 (1H, dd,  $J = 8.1$  y 1.1 Hz,  $H5'$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.5 ( $C2''$ ), 159.6 ( $C2'$ ), 152.1 ( $C6'$ ), 144.6 ( $C2(6)$ ), 142.2 ( $C6''$ ), 140.4 ( $C4$ ), 138.8 ( $C4''$ ), 137.6 ( $C4'$ ), 128.2 ( $C5''$ ), 127.9 ( $C3(5)$ ), 120.1 ( $C3'$ ), 113.0 ( $C3''$ ), 110.7 ( $C5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

328/326 (51/50,  $\text{M}^+$ ), 327/325 (100/90), 251/249 (12/13), 246 (48), 194 (16), 170 (43), 141 (29), 114 (26), 79 (49), 52 (36).

**HRMS** (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 327.0245

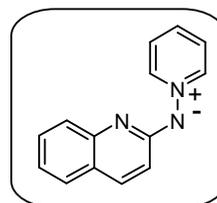
Encontrado: 327.0250

### *N*-(Quinolin-2-il)aminida de piridinio (**2d**)

A partir de 64 mg de 2-cloroquinolina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 63 mg del compuesto **2d** como un sólido naranja ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 76%.

**P.f.:** 93-95°C

**P.f. Lit.<sup>7</sup>:** 92-94°C



Siguiendo el método A después de 5 horas a reflujo se obtuvo **2d** con un 40% de rendimiento y siguiendo el método B después de 31 horas a reflujo el rendimiento fue del 50%.

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

8.89 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 8.12 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 6.9 Hz,  $H3(5)$ ), 7.77 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H4'$ ), 7.51 (1H, dd,  $J = 7.9$  y 1.6 Hz,  $H8'$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J = 8.6$ , 6.7 y 1.6 Hz,  $H6'$ ), 7.27 (1H, dd,  $J = 8.6$  y 1.3 Hz,  $H5'$ ), 7.08 (1H, ddd,  $J = 7.9$ , 6.7 y 1.3 Hz,  $H7'$ ), 6.76 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.1 ( $\text{C}2'$ ), 148.6 ( $\text{C}8\text{a}'$ ), 145.0 ( $\text{C}2(6)$ ), 138.8 ( $\text{C}4$ ), 137.8 ( $\text{C}4'$ ), 130.0 ( $\text{C}8'$ ), 128.4 ( $\text{C}3(5)$ ), 128.3 ( $\text{C}5'$ ), 124.9 (dos señales solapadas  $\text{C}4\text{a}'$  y  $\text{C}6'$ ), 121.9 ( $\text{C}7'$ ), 116.8 ( $\text{C}3'$ ).

MS (EI,  $m/z$ ):

221(28,  $\text{M}^+$ ), 220 (100), 115 (18), 114 (11), 79 (5), 52 (8).

HRMS (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

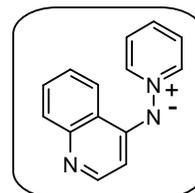
Calculado: 222.1031

Encontrado: 222.1027

### *N*-(Quinolin-4-il)aminida de piridinio (**2e**)

A partir de 64 mg de 4-cloroquinolina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 58 mg del compuesto **2e** como un sólido naranja ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 70%.

P.f.: 93-95°C



Siguiendo el método A después de 5 horas a reflujo se obtuvo **2e** con un 64% de rendimiento.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1647, 1618, 1601, 1539, 1494, 1468, 1389, 1354, 1158, 1136, 789, 745, 674.

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

8.85 (2H, dd,  $J = 6.7$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.47 (1H, d a.,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{H}8'$ ), 8.36 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}4$ ), 8.06 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.7$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.68 (1H, ddd,  $J = 8.1$ ,  $6.8$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}6'$ ), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.1$  y  $1.6$  Hz,  $\text{H}5'$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J = 8.3$ ,  $6.8$  y  $1.2$  Hz,  $\text{H}7'$ ), 7.25 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}2'$ ), 6.71 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}3'$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

145.7 (C2(6)), 141.5 (C4), 138.3 (C8a'), 134.8 (C2'), 132.5 (C6'),  
129.9 (C3(5)), 129.8 (C4'), 127.5 (C7'), 127.2 (C5'), 126.2 (C8'),  
122.4 (C4a'), 109.4 (C3').

MS (ESI,  $m/z$ ):

222 (100,  $M + 1$ ), 220 (9), 143 (24).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3$  [ $M+H$ ] $^+$

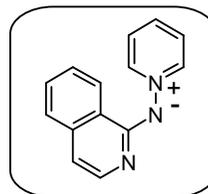
Calculado: 222.1031

Encontrado: 222.1044

### *N*-(Isoquinolin-1-il)aminida de piridinio (**2f**)

A partir de 64 mg de 1-cloroisoquinolina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 66 mg del compuesto **2f** como un sólido naranja ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 80%.

P.f.: 138-140°C



Siguiendo el método A después de 16 horas a reflujo se obtuvo **2f** con un 46% de rendimiento.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1612, 1583, 1540, 1495, 1472, 1391, 1356, 1157, 1136, 789, 750,  
676.

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

8.83 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.44 (1H, dd a.,  $J = 8.2$  y  $0.9$  Hz,  $H8'$ ), 8.30 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.02 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.65 (1H, ddd,  $J = 7.9$ ,  $6.4$  y  $1.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.60 (1H, dd a.,  $J = 7.9$  y  $1.9$  Hz  $H5'$ ), 7.49 (1H, ddd,  $J = 8.2$ ,  $6.4$  y  $1.9$  Hz,  $H7'$ ), 7.32 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $H3'$ ), 6.71 (1H, dd,  $J = 6.4$  y  $0.8$  Hz,  $H4'$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.8 (C1'), 146.1 (C2(6)), 140.3 (C4), 138.8 (C3'), 138.5 (C4a'),  
131.6 (C6'), 129.3 (C3(5)), 126.9 (C5' o C7'), 126.7 (C5' o C7'),  
125.9 (C8'), 122.0 (C8a'), 109.4 (C4').

MS (ESI,  $m/z$ ):

222 (100, M+1), 220 (28), 143 (18).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

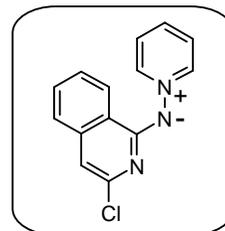
Calculado: 222.1031

Encontrado: 222.1045

### *N*-(3-Cloroisoquinolin-1-il)aminida de piridinio (**2g**)

A partir de 77 mg de 1,3-dicloroisoquinolina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 83 mg de **2g** como un sólido de color naranja ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 86%.

P.f.: 133-135°C.



Siguiendo el método A después de 6 horas a reflujo se obtuvo **2g** con un 90% de rendimiento.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1579, 1486, 1474, 1407, 1381, 1139, 671.

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

8.84 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz, H2(6)), 8.33 (1H, dd a.,  $J = 8.4$  y  $1.2$  Hz, H8'), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz, H4), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz, H3(5)), 7.56 (1H, ddd,  $J = 8.1$ ,  $6.8$  y  $1.2$  Hz, H6'), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.1$  y  $1.5$  Hz, H5'), 7.39 (1H, ddd,  $J = 8.4$ ,  $6.8$  y  $1.5$  Hz, H7'), 6.66 (1H, s, H4').

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm):

163.5 (C1'), 146.0 (C2(6)), 145.4 (C3'), 140.6 (C4 o C4'a), 139.8 (C4'a o C4), 131.4 (C6'), 128.6 (C3(5)), 126.1 (C5' o C7'), 126.0 (C5' o C7'), 125.7 (C8'), 120.1 (C8a'), 106.2 (C4').

MS (ESI,  $m/z$ ):

258/256 (36/100,  $M + 1$ ), 177 (25).

HRMS (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_3$  [ $M+H$ ] $^+$

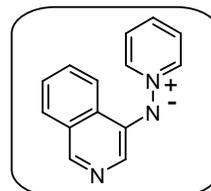
Calculado: 256.0642

Encontrado: 256.0641

### *N*-(Isoquinolin-4-il)aminida de piridinio (**2x**)

A partir de 78 mg de 4-bromoisquinolina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 30 horas a reflujo, se obtuvieron 51 mg de **2x** como un sólido de color rojo oscuro (EtOH:AcOEt). Rdto. 63%.

P.f.: 159-161°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1558, 1489, 1465, 1457, 1396, 1320, 1124, 678, 668.

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

8.83 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.50 (1H, s,  $H1'$ ), 8.31 (1H, m,  $H8'$ ), 8.14 (1H, tt,  $J = 7.8$ ,  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.96 (1H, m,  $H5'$ ), 7.91 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.69 (2H, m,  $H6'$  y  $H7'$ ), 7.29 (1H, s,  $H3'$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

146.2 (C1'), 145.7 (C2(6)), 143.2 (C4'), 142.2 (C4), 131.9 (C6'), 130.3 (C3(5)), 129.6 (C8'), 129.1 (C8a'), 129.0 (C7'), 125.9 (dos señales solapadas C4a' y C3'), 122.5 (C5').

**MS** (EI,  $m/z$ ):

221 (15,  $M^{+}$ ), 144 (19), 142 (24), 115 (40), 80 (65), 79 (100), 52 (80).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{14}H_{12}N_3 [M+H]^+$

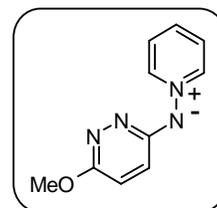
Calculado: 222.1031

Encontrado: 222.1022

***N**-(6-Metoxipiridazin-3-il)aminida de piridinio (2y)*

A partir de 51 mg de 3-cloro-6-metoxipiridazina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 25 horas a reflujo, se obtuvieron 21 mg de **2y** como un sólido de color naranja (EtOH). Rdto. 30%.

**P.f.:** 115-117°C



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

1559, 1472, 1418, 1304, 1006, 841, 667.

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

8.90 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.33 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.03 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.09 (1H, d ap.,  $J = 9.7$  Hz,  $H4'$  or  $H5'$ ), 7.02 (1H, d ap.,  $J = 9.7$  Hz,  $H5'$  or  $H4'$ ), 3.88 (3H, s,  $CH_3$ ).

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

163.2 ( $C6'$ ), 160.2 ( $C3'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 138.5 ( $C4$ ), 128.6 ( $C3(5)$ ), 125.0 ( $C5'$ ), 121.6 ( $C4'$ ), 54.3 ( $CH_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

202 (32,  $M^{+}$ ), 201 (100), 80 (74), 79 (16), 52 (39).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{10}H_{11}N_4O [M+H]^+$

Calculado: 203.0933

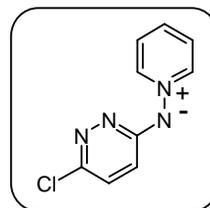
Encontrado: 203.0929

*N*-(6-Cloropiridazin-3-il)aminida de piridinio (**2a**)

A partir de 58 mg de 3,6-dicloropiridazina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 70 mg del compuesto **2a** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 90%.

**P.f.:** 155-157°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 154-155°C



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

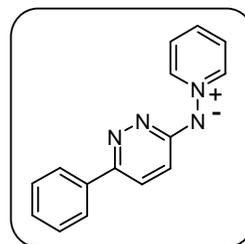
8.79 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.22 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4), 7.93 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.18 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, *H*5'), 6.83 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, *H*4').

*N*-(6-Fenilpiridazin-3-il)aminida de piridinio (**2p**)

A partir de 75 mg de 3-cloro-6-fenilpiridazina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 82 mg del compuesto **2p** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 88%.

**P.f.:** 160-162°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 160-161°C



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

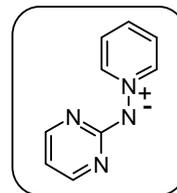
8.82 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.11 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.85 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.80 (2H, dd, *J* = 8.2 y 1.5 Hz, *H*2''(6'')), 7.62 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *H*5'), 7.40 (2H, dd, *J* = 8.2 y 6.9 Hz, *H*3''(5'')), 7.36 (1H, tt, *J* = 6.9 y 1.5 Hz, *H*4'), 6.85 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *H*4').

*N*-(Pirimidin-2-il)aminida de piridinio (**2c**)

A partir de 45 mg de 2-cloropirimidina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 53 mg del compuesto **2c** como un sólido amarillo (AcOEt). Rdto. 80%.

**P.f.:** 151-153°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 150-152°C



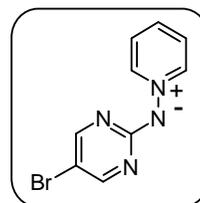
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.71 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.20 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4), 8.11 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, *H*4'(6')), 7.91 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 6.38 (1H, t, *J* = 4.8 Hz, *H*5').

*N*-(5-Bromopirimidin-2-il)aminida de piridinio (**21a**)

A partir de 910 mg de 2-cloro-5-bromopirimidina (4.7 mmol) siguiendo el método A y después de 14 horas a reflujo, se obtuvieron 859 mg del compuesto **21a** como un sólido amarillo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 76%.

**P.f.:** 126-127°C



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

1575, 1507, 1473, 1436, 1267, 781, 669.

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

8.75 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.23 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4), 8.11 (2H, s, *H*4'(6')), 7.93 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.9 Hz, *H*3(5)).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.4 ( $\text{C}2'$ ), 159.2 ( $\text{C}4'(\text{6}')$ ), 145.8 ( $\text{C}2(\text{6})$ ), 140.5 ( $\text{C}4$ ), 128.7 ( $\text{C}3(\text{5})$ ), 103.8 ( $\text{C}5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

252/250 (38/38,  $\text{M}^+$ ), 251/249 (100/97), 119 (26), 79 (90), 52 (29).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 250.9932

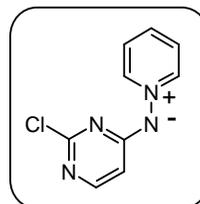
Encontrado: 250.9933

### *N*-(2-Cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio (**2q**)

A partir de 58 mg de 2,4-dicloropirimidina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 26 mg del compuesto **2q** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 34%.

**P.f.:** 136-137°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 134-136°C



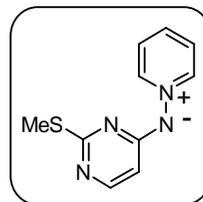
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.65 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}2(\text{6})$ ), 8.27 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.6$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(\text{5})$ ), 7.65 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{H}6'$ ), 6.25 (1H, s a.,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{H}5'$ ).

### *N*-(2-Metilsulfanilpirimidin-4-il)aminida de piridinio (**2z**)

A partir de 60 mg de 4-cloro-2-metilsulfanilpirimidina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 20 horas a reflujo, se obtuvieron 40 mg de **2z** como un sólido de color naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 50%.

**P.f.:** 70-71°C



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

1618, 1582, 1502, 1473, 1449, 1368, 1353, 813, 687.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.72 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.28 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.95 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $H6'$ ), 6.09 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $H5'$ ), 2.07 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

171.3 ( $\text{C}4'$ ), 167.5 ( $\text{C}2'$ ), 153.2 ( $\text{C}6'$ ), 146.1 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.9 ( $\text{C}4$ ), 128.4 ( $\text{C}3(5)$ ), 102.6( $\text{C}5'$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

218 (52,  $\text{M}^{+}$ ), 217 (26), 80 (33), 79 (100), 52 (27).

**HRMS** (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$

Calculado: 219.0704

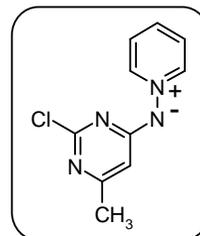
Encontrado: 219.0721

***N*-(2-Cloro-6-metilpirimidin-4-il)aminida de piridinio (2r)**

A partir de 64 mg de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 80 mg del compuesto **2r** como un sólido amarillo (AcOEt:Hex). Rdto. 96%.

**P.f.:** 144-146°C

**P.f. Lit.**<sup>16</sup>: 144-146°C



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

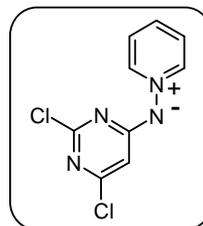
8.68 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_2(6)$ ), 8.30 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.97 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H_3(5)$ ), 6.13 (1H, s a.,  $H_5'$ ), 2.21 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

*N*-(2,6-Dicloropirimidin-4-il)aminida de piridinio (**2s**)

A partir de 72 mg de 2,4,6-tricloropirimidina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 77 mg del compuesto **2s** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 85%.

**P.f.:**  $>187^\circ\text{C}$  desc.

**P.f. Lit.**<sup>16</sup>:  $>190^\circ\text{C}$  desc.



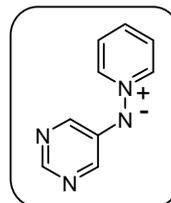
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.69 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_2(6)$ ), 8.33 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.99 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H_3(5)$ ), 6.30 (1H, s a.,  $H_5'$ ).

*N*-(Pirimidin-5-il)aminida de piridinio (**2aa**)

A partir de 60 mg de 5-bromopirimidina (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 32 horas a reflujo, se obtuvieron 30 mg de **2aa** como un sólido de color naranja (EtOH:AcOEt). Rdto. 50%.

**P.f.:**  $131-133^\circ\text{C}$



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

1701, 1458, 1431, 719, 626.

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

8.81 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.23 (1H, s,  $H2'$ ), 8.16 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 7.92 (4H, m,  $H4'(6')$  y  $H3(5)$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

151.9 ( $C2'$ ), 145.3 ( $C2(6)$ ), 144.2 ( $C4'(6')$ ), 140.4 ( $C4$ ), 139.0 ( $C5'$ ), 130.0 ( $C3(5)$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

172 (48,  $\text{M}^+$ ), 144 (13), 80 (99), 79 (30), 66 (100), 52 (40).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 173.0827

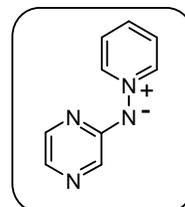
Encontrado: 173.0824

### *N*-(Pirazin-2-il)aminida de piridinio (**2b**)

A partir de 45 mg de 2-cloropirazina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 49 mg del compuesto **2b** como un sólido amarillo (AcOEt). Rdto. 75%.

**P.f.:** 157-158°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 157-159°C



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

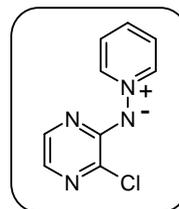
8.82 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 7.93 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $H3'$ ), 7.61 (1H, dd,  $J = 3.1$  y  $1.5$  Hz,  $H6'$ ), 7.45 (1H, d,  $J = 3.1$  Hz,  $H5'$ ).

*N*-(3-Cloropirazin-2-il)aminida de piridinio (**2t**)

A partir de 58 mg de 2,3-dicloropirazina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 65 mg del compuesto **2t** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 84%.

**P.f.:** 198-200°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 197-199°C



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

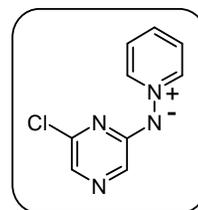
8.68 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.22 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.91 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.8 Hz, *H*3(5)), 7.49 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, *H*6'), 7.21 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, *H*5').

*N*-(6-Cloropirazin-2-il)aminida de piridinio (**2u**)

A partir de 58 mg de 2,6-dicloropirazina (0.39 mmol) siguiendo el método C se obtuvieron 64 mg del compuesto **2u** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 83%.

**P.f.:** 186-187°C

**P.f. Lit.<sup>16</sup>:** 184-186°C



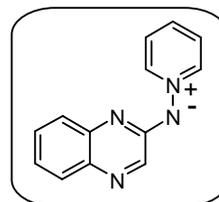
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.78 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.21 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4), 7.93 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.70 (1H, s, *H*3'), 7.36 (1H, s, *H*5').

*N*-(Quinoxalin-2-il)aminida de piridinio (**2h**)

A partir de 64 mg de 2-cloroquinoxalina (0.39 mmol) siguiendo el método C, se obtuvieron 62 mg del compuesto **2h** como un sólido amarillo (EtOH:AcOEt). Rdto. 76%.

**P.f.:** 132-134°C



Siguiendo el método A después de 16 horas a reflujo se obtuvo **2h** con un 84% de rendimiento y siguiendo el método B después de 25 horas a reflujo el rendimiento fue del 25%.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1581, 1541, 1503, 1467, 1430, 1304, 1153, 1011, 928, 754, 666.

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

8.97 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.23 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.21 (1H, s,  $H3'$ ), 7.96 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.2$  y  $1.5$  Hz,  $H5'$ ), 7.42 (1H, ddd,  $J = 8.2, 7.0$  y  $1.5$  Hz,  $H6'$ ), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.2$  y  $1.5$  Hz,  $H8'$ ), 7.21 (ddd,  $J = 8.2, 7.0$  y  $1.5$  Hz,  $H7'$ ).

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

159.6 ( $C2'$ ), 145.0 ( $C2(6)$ ), 144.7 ( $C3'$ ), 143.3 ( $C8a'$ ), 139.8 ( $C4$ ), 137.1 ( $C4a'$ ), 130.7 ( $C7'$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 128.6 ( $C5'$ ), 125.4 ( $C8'$ ), 123.5 ( $C6'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

222 (50,  $M^+$ ), 221 (100), 143 (15), 116 (28), 79 (12), 52 (12).

**HRMS** (APCI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

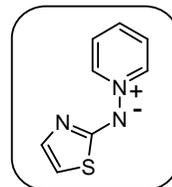
Calculado: 223.0984

Encontrado: 223.1041

***N*-(Tiazol-2-il)aminida de piridinio (2ab)**

A partir de 62 mg de 2-bromotiazol (0.37 mmol) siguiendo el método B y después de 30 horas a reflujo, se obtuvieron 30 mg de **2ab** como un sólido de color naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 45%.

**P.f.:** 95-97°C



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

1491, 1444, 1309, 1223, 1162, 757, 667.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.10 (2H, dd,  $J = 7.2$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 7.95 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.79 (2H, dd,  $J = 7.6$  y  $7.2$  Hz,  $H3(5)$ ), 6.93 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz,  $H4'$ ), 6.50 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz,  $H5'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

178.8 ( $C2'$ ), 141.7 ( $C2(6)$ ), 138.2 ( $C4$ ), 136.2 ( $C4'$ ), 128.3 ( $C3(5)$ ), 106.4 ( $C5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

177 (33,  $\text{M}^{+}$ ), 79 (100), 52 (19).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$

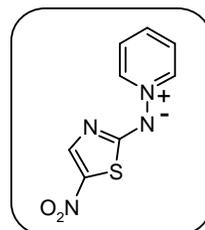
Calculado: 178.0439

Encontrado: 178.0428

***N*-(5-Nitrotiazol-2-il)aminida de piridinio (2j)**

A partir de 980 mg de 2-bromo-5-nitrotiazol (4.7 mmol) siguiendo el método A y después de 21 horas a reflujo, se obtuvieron 780 mg de **2j** como un sólido de color naranja (MeOH). Rdto. 78%.

**P.f.:** 241-242°C



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

1505, 1485, 1473, 1417, 1388, 1317, 1238, 1159, 1110, 750, 667.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.04 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.33 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.06 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.94 (1H, s,  $H4'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ),  $\delta$  (ppm):

179.5 ( $\text{C}2'$ ), 142.5 ( $\text{C}2(6)$ ), 139.5 ( $\text{C}4$ ), 133.0 ( $\text{C}4'$ ), 127.5 (dos señales solapadas  $\text{C}3(5)$  y  $\text{C}5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

222 (37,  $\text{M}^+$ ), 97 (35), 79 (100), 52 (27).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

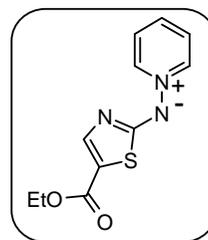
Calculado: 223.02842

Encontrado: 223.02798

### *N*-(5-Etoxicarboniltiazol-2-il)aminida de piridinio (**2k**)

A partir de 1110 mg de 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (4.7 mmol) siguiendo el método A y después de 21 horas a reflujo, se obtuvieron 22 mg de **2k** como un sólido de color naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 20%.

**P.f.:** 125-126°C



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

1685, 1489, 1452, 1311, 1276, 1234, 1164, 1074, 770, 749, 670.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $(\text{CD}_3\text{OD})$ ),  $\delta$  (ppm):

8.96 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.62 (1H, s,  $H4'$ ), 4.26 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.34 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

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

183.0 (C2'), 164.4 (CO), 148.5 (C2(6)), 144.0 (C4), 140.1 (C4'),  
129.0 (C3(5)), 113.4 (C5'), 61.6 (CH<sub>2</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (EI, *m/z*):

249 (34, M<sup>+</sup>), 97 (22), 79 (100), 52 (38).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 250.0650

Encontrado: 250.0671

## 4.2.- HALOGENACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO.

### 4.2.1.- MONOHALOGENACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

#### Procedimiento general

##### Método A

Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en diclorometano (5 mL) a baja temperatura (-30 °C para X=Cl, Br y 20°C para X=I) se adiciona, gota a gota, una disolución de la *N*-halosuccinimida (1.1 mmol) en diclorometano (20 mL). Finalizada la adición, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta que no se aprecie producto de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

Cuando la aminida que se va halogenar presenta solo una posición susceptible de halogenación, la adición se lleva a cabo a temperatura ambiente de una vez (no es necesario una adición lenta).

##### Método B

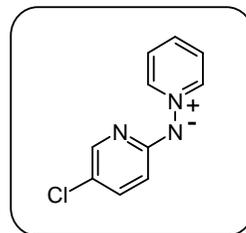
Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en DMF (5 mL) se adiciona la *N*-yodosuccinimida (1.1 mmol). La reacción se agita a 50°C hasta no observar producto de partida mediante TLC. Se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

#### *N*-(5-Cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (19a)

A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** (171 mg, 1 mmol) y *N*-clorosuccinimida (147 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 8 horas de agitación, se obtienen 160 mg de la cloroaminida de piridinio **19a** como un sólido amarillo (Acetona). Rdto. 78%.

**P.f.:** 128-130°C

**P.f. Lit.<sup>4</sup>:** 130-131°C



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

8.71 (2H, dd,  $J = 6.8$  y  $1.5$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.03 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.5$  Hz,  $H4$ ), 7.79 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.8$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $H6'$ ), 7.29 (1H, dd,  $J = 9.1$  y  $2.6$  Hz,  $H4'$ ), 6.45 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $H3'$ ).

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

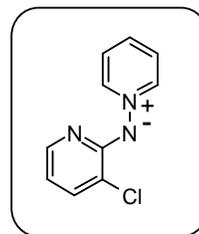
164.4 ( $C2'$ ), 147.4 ( $C6'$ ), 140.4 ( $C2(6)$ ), 138.3 ( $C4$ ), 136.2 ( $C4'$ ), 128.5 ( $C3(5)$ ), 113.7 ( $C3'$ ), 105.2 ( $C5'$ ).

Junto con el producto anteriormente descrito, se obtuvo como producto secundario la *N*-(3-cloropiridin-2-il)amida de piridinio como un solido naranja.

**P.f.:** 131-133°C

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1583, 1419, 1330, 1019, 742.



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

8.69 (1H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.16 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.57 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.6$  Hz,  $H6'$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 7.6$  y  $1.6$  Hz,  $H4'$ ), 6.37 (1H, dd,  $J = 7.6$  y  $4.9$  Hz,  $H5'$ ).

<sup>13</sup>**C-RMN** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

162.3 ( $C2'$ ), 146.1 ( $C2(6)$  o  $C6'$ ), 145.5 ( $C6'$  o  $C2(6)$ ), 139.4 ( $C4$ ), 137.8 ( $C4'$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 116.7 ( $C3'$ ), 111.8 ( $C5'$ ).

**Análisis** para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub> · 3/4 H<sub>2</sub>O (%):

C: 54.81 H: 4.37 N: 19.17

Hallado C: 54.85 H: 4.37 N: 19.09

**MS** (EI,  $m/z$ ):

207/205 (11/34,  $M^+$ ), 206/204 (36/100), 169 (13).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 206.0485

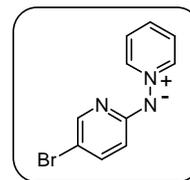
Encontrado: 206.0486

***N*-(5-Bromopiridin-2-il)aminida de piridinio (19b)**

A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** (171 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 4 horas de agitación, se obtienen 180 mg de la bromoaminida de piridinio **19b** como un sólido amarillo (Acetona). Rdto. 71%.

**P.f.:** 126-127°C

**P.f. Lit.**<sup>7</sup>: 125-128°C



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

1636, 1554, 1516, 1475, 1446, 1323, 1233, 1155, 1109, 1065, 1028, 1001, 847, 823, 758, 701, 675, 636.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.67 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.18 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.79 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $H6'$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 9.0$  y  $1.8$  Hz,  $H4'$ ), 6.40 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.2 ( $C2'$ ), 147.1 ( $C6'$ ), 144.7 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C4'$ ), 138.2 ( $C4$ ), 128.4 ( $C3(5)$ ), 113.5 ( $C3'$ ), 105.0 ( $C5'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrN}_3$  (%):

C: 48.03 H: 3.22 N: 16.80

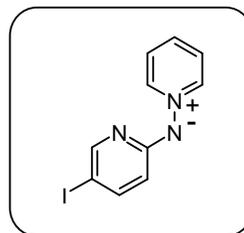
Hallado C: 48.17 H: 3.37 N: 17.02

***N*-(5-Yodopiridin-2-il)aminida de piridinio (19c)**

A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** (171 mg, 1 mmol) y *N*-yodosuccinimida (247 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 12 horas de agitación, se obtienen 211 g de la yodoaminida de piridinio **19c** como un sólido amarillo (Acetona). Rdto. 71%.

**P.f.:** 133-135°C

**P.f. Lit.<sup>7</sup>:** 132-135°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1567, 1470, 1448, 1368, 1330, 1281, 1145, 756, 665.

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

8.76 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.15 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 6.43 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'$ ).

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

163.8 ( $C2'$ ), 152.8 ( $C6'$ ), 145.7 ( $C4'$ ), 140.3 ( $C2(6)$ ), 139.3 ( $C4$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 114.3 ( $C3'$ ), 74.3 ( $C5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

297 (<2,  $M^+$ ), 80 (15), 79 (100), 52 (38), 51 (66), 50 (49).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>3</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

Calculado: 297.9841

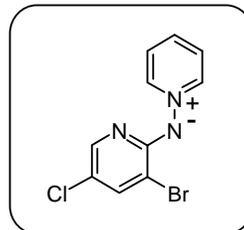
Encontrado: 297.9891

***N*-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (22a)**

A partir de la *N*-(5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **19a** (207 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 12 horas de agitación, se obtienen 243 mg de la aminida **22a** como un sólido naranja (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 85%.

**P.f.:** 150-151°C

**P.f. Lit.<sup>27</sup>:** 150-154°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1562, 1476, 1424, 1385, 1026, 891, 787, 752, 671.

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

8.68 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz, *H*2(6)), 8.20 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz, *H*4), 7.90 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz, *H*3(5)), 7.66 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, *H*6'), 7.58 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, *H*4').

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

161.5 (*C*2'), 146.2 (*C*2(6)), 144.4 (*C*6'), 140.4 (*C*4), 139.9 (*C*4'), 128.7 (*C*3(5)), 116.9 (*C*5'), 106.0 (*C*3').

**MS** (EI,  $m/z$ ):

287/285/283 (2/9/7,  $M^+$ ), 286/284/282 (6/22/16), 208 (58), 206 (45), 127 (72), 100 (34), 92 (66), 79 (100), 52 (47), 51 (80), 50 (39).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

Calculado: 283.9590

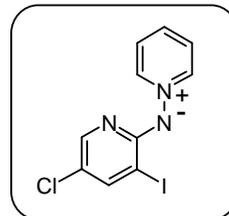
Encontrado: 283.9649

***N*-(3-Yodo-5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio (22b)**

A partir de la *N*-(5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **19a** (207 mg, 1 mmol) y *N*-yodosuccinimida (247 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 24 horas de agitación, se obtienen 150 mg de la aminida **22b** como un sólido naranja (Acetona). Rdto. 45%.

**P.f.:** 141-142°C

**P.f. Lit.<sup>27</sup>:** 140-142°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1571, 1425, 1382, 1011, 774, 684.

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

8.70 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.23 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.5$  Hz,  $H4$ ), 7.92 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ).

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

162.4 ( $C2'$ ), 147.2 ( $C6'$ ), 146.3 ( $C2(6)$ ), 145.2 ( $C4'$ ), 140.4 ( $C4$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 118.0 ( $C5'$ ), 79.6 ( $C3'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

333/331 (18/56,  $M^{+}$ ), 332/330 (37/98), 203 (22), 169 (13), 127 (38), 125 (35), 100 (18), 98 (51), 79 (100), 78 (29), 63 (21), 52 (71), 51 (36), 50 (21).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClIN<sub>3</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

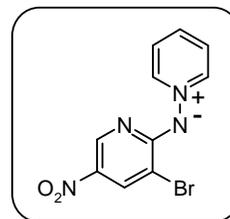
Calculado: 331.9452

Encontrado: 331.9439

***N*-(3-Bromo-5-nitropiridin-2-il)aminida de piridinio (45)**

A partir de la *N*-(5-nitropiridin-2-il)aminida de piridinio **2m** (216 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 24 horas de agitación, se obtienen 283 mg de la aminida **45** como un sólido amarillo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 96%.

**P.f.:** 179-181°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1708, 1579, 1530, 1459, 1315, 1284, 1126, 678.

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

8.61 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 8.56 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 8.35 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H4'$ ), 8.04 (1H, tt,  $J = 7.6$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 7.76 (2H, dd,  $J = 7.6$  y 6.9 Hz,  $H3(5)$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

162.9 ( $C2'$ ), 145.5 ( $C6'$ ), 143.7 ( $C2(6)$ ), 138.3 ( $C4$ ), 134.5 ( $C4'$ ), 133.5 ( $C5'$ ), 126.8 ( $C3(5)$ ), 104.1 ( $C3'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

296/294 (41/40,  $M^{+}$ ), 295/293 (99,100), 249 (30), 247 (31), 169 (41), 168 (57), 80 (26), 79 (59).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

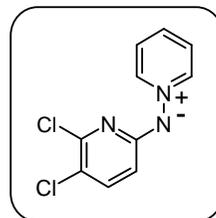
Calculado: 294.9831

Encontrado: 294.9824

***N*-(5,6-Dicloropiridin-2-il)aminida de piridinio (46)**

A partir de la *N*-(6-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **2l** (207 mg, 1 mmol) y *N*-clorosuccinimida (147 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 24 horas de agitación, se obtienen 168 mg de la aminida **46** como un sólido naranja (Acetona). Rdto. 70%.

**P.f.:** 149-150°C



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

1587, 1477, 1441, 1367, 1158, 769, 665.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.09 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.84 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $H4'$ ), 6.38 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.8 ( $C2'$ ), 148.9 ( $C6'$ ), 144.8 ( $C2(6)$ ), 140.0 ( $C4$ ), 138.7 ( $C4'$ ), 128.3 ( $C3(5)$ ), 113.6 ( $C5'$ ), 111.2 ( $C3'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

243/241/239 (5/30/46,  $M^+$ ), 242/240/238 (14/69/100), 204 (11), 203 (18), 79 (10), 52 (10).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{IN}_3$  [ $M+H$ ] $^+$

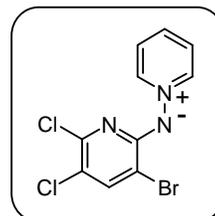
Calculado: 240.0095

Encontrado: 240.0107

### *N*-(3-Bromo-5,6-dicloropiridin-2-il)aminida de piridinio (47)

A partir de la *N*-(5,6-dicloropiridin-2-il)aminida de piridinio **46** (240 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol), siguiendo el método A tras 24 horas de agitación, se obtienen 220 mg de la aminida **47** como un sólido amarillo (EtOH). Rdto. 69%.

**P.f.:** 143-145°C



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

1573, 1476, 1431, 1318, 1152, 1035, 795, 686.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.72 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 7.86 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 7.64 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.61 (1H, s,  $H4'$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

157.6 ( $C2'$ ), 144.0 ( $C6'$ ), 143.3 ( $C2(6)$ ), 141.4 ( $C4$ ), 136.4 ( $C4'$ ), 126.5 ( $C3(5)$ ), 115.9 ( $C5'$ ), 104.1 ( $C3'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

323/321/319/317 (6/29/64/34,  $M^+$ ), 322/320/318/316 (10/40/100/13), 203 (23), 202 (21), 80 (10), 79 (18), 52 (25).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_7^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3$  [ $M+H$ ] $^+$

Calculado: 317.9200

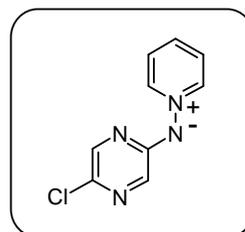
Encontrado: 317.9221

### *N*-(5-Cloropirazin-2-il)aminida de piridinio (**20a**)

A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2b** (172 mg, 1 mmol) y *N*-clorosuccinimida (147 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 8 horas de agitación, se obtienen 149 mg de la cloroaminida de piridinio **20a** como un sólido amarillo (AcOEt). Rdto. 72%.

**P.f.**: 159-161°C

**P.f. Lit.**<sup>28</sup>: 158-161°C



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

8.76 (2H, dd,  $J = 5.7$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.13 (1H, tt,  $J = 8.2$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 8.2$  y  $5.7$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 7.60 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.8 ( $C2'$ ), 145.0 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C6'$ ), 139.5 ( $C4$ ), 135.4 ( $C3'$ ), 132.1 ( $C5'$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ).

**Análisis** para  $C_9H_7ClN_4$  (%):

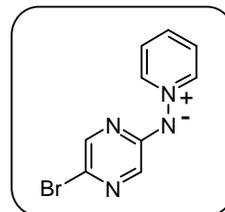
C: 52.31 H: 3.41 N: 27.11  
Hallado C: 52.32 H: 3.69 N: 27.31

***N*-(5-Bromopirazin-2-il)aminida de piridinio (20b)**

A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2b** (172 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 5 horas de agitación, se obtienen 176 mg de la bromoaminida de piridinio **20b** como un sólido amarillo ( $CH_2Cl_2:Et_2O$ ). Rdto. 70%.

**P.f.:** 190-191°C

**P.f. Lit.**<sup>27</sup>: 190-191°C



<sup>1</sup>**H-RMN** (300 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

8.70 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.17 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.66 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 7.64 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ).

<sup>13</sup>**C-RMN** (75 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

160.6 ( $C2'$ ), 144.7 ( $C2(6)$ ), 143.1 ( $C6'$ ), 139.4 ( $C4$ ), 136.2 ( $C3'$ ), 128.5 ( $C3(5)$ ), 121.6 ( $C5'$ ).

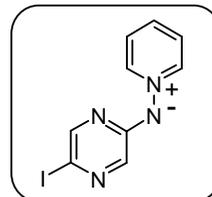
**Análisis** para  $C_9H_7BrN_4 \cdot 1/4 H_2O$  (%):

C: 42.29 H: 2.96 N: 21.92  
Hallado C: 42.61 H: 2.71 N: 21.87

***N*-(5-Yodopirazin-2-il)aminida de piridinio (20c)**

A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2b** (172 mg, 1 mmol) y *N*-yodosuccinimida (247 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método B tras 2 horas de agitación a 50°C, se obtienen 224 mg de la yodoaminida de piridinio **20c** como un sólido naranja (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 75%.

**P.f.:** 132-134°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1539, 1487, 1469, 1431, 1367, 1280, 1200, 1142, 885, 770, 745, 668, 528, 418.

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

8.83 (2H, dd,  $J = 7.2$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.24 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.2$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $H6'$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $H3'$ ).

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

160.1 ( $C2'$ ), 149.2 ( $C6'$ ), 145.4 ( $C2(6)$ ), 140.6 ( $C4$ ), 137.9 ( $C3'$ ), 128.9 ( $C3(5)$ ), 94.4 ( $C5'$ ).

**Análisis** para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>4</sub> · 1/7 H<sub>2</sub>O (%):

C: 35.95 H: 2.44 N: 18.63

Hallado C: 35.77 H: 2.56 N: 18.35

**MS** (EI,  $m/z$ ):

298 (100, M<sup>+</sup>), 297 (90), 170 (44), 80 (33), 79 (91).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

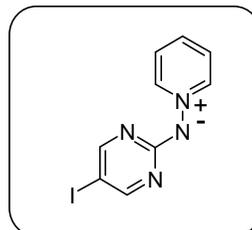
Calculado: 298.9794

Encontrado: 298.9777

***N*-(5-Yodopirimidin-2-il)aminida de piridinio (21b)**

A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2c** (172 mg, 1 mmol) y *N*-yodosuccinimida (247 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método B tras 9 horas de agitación a 50°C, se obtienen 271 mg de la yodoaminida de piridinio **21b** como un sólido amarillo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 91%.

**P.f.:** 155-157°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1565, 1499, 1427, 1270, 782, 669.

<sup>1</sup>**H-RMN** (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm):

8.74 (2H, dd,  $J = 6.8$  y  $1.3$  Hz, *H*2(6)), 8.29 (1H, tt.,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz, *H*4), 8.20 (2H, s, *H*4'(6')), 7.99 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.8$  Hz, *H*3(5)).

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

167.0 (*C*2'), 163.8 (*C*4'(6')), 145.6 (*C*2(6)), 140.7 (*C*4), 128.9 (*C*3(5)), 72.6 (*C*5').

**Análisis** para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>4</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>O (%):

C: 35.72 H: 2.50 N: 18.52

Hallado C: 35.78 H: 2.63 N: 18.47

**MS** (EI, *m/z*):

298 (60, M<sup>+</sup>), 297 (100), 171 (38), 170 (91), 119 (27), 79 (74).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

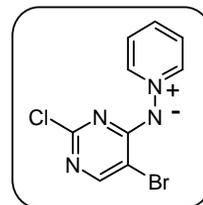
Calculado: 298.9794

Encontrado: 298.9798

***N*-(5-Bromo-2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio (48)**

A partir de la *N*-(2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **2q** (208 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 12 horas de agitación, se obtienen 267 mg del la aminida **48** como un sólido amarillo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 94%.

**P.f.:** 118-120°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1570, 1473, 1326, 1195.

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

8.70 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.36 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.02 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.94 (1H, s,  $H6'$ ).

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

165.5 ( $C4'$ ), 159.5 ( $C6'$ ), 155.1 ( $C2'$ ), 145.4 ( $C2(6)$ ), 141.8 ( $C4$ ), 128.9 ( $C3(5)$ ), 103.5 ( $C5'$ ).

**Análisis** para C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>BrClN<sub>4</sub> · 2/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 34.59 H: 2.90 N: 17.93

Hallado C: 34.63 H: 2.87 N: 18.23

**MS** (EI,  $m/z$ ):

288/286/284 (2</2</2<, M<sup>+</sup>), 209 (23), 127 (36), 91 (24), 79 (100), 52 (40), 51 (70), 50 (47).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 284.9543

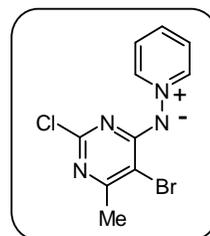
Encontrado: 284.9566

***N*-(5-Bromo-2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)aminida de piridinio (49)**

A partir de la *N*-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)aminida de piridinio **2r** (221 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 16 horas de agitación, se obtienen 275 mg del la aminida **49** como un sólido amarillo (EtOH).

Rdto. 92%.

**P.f.:** 181-183°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1572, 1446, 1255, 1152, 1054, 914, 673.

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

8.66 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.33 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.99 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 2.04 (3H, s,  $CH_3$ ).

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

166.1 ( $C4'$ ), 162.8 ( $C6'$ ), 158.8 ( $C2'$ ), 145.6 ( $C2(6)$ ), 141.7 ( $C4$ ), 128.9 ( $C3(5)$ ), 102.5 ( $C5'$ ), 23.3 ( $CH_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

302/300/298 (10/39/4,  $M^+$ ), 301/299/297 (27/100/69), 157 (26), 79 (12), 52 (11).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>4</sub> [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

Calculado: 298.9699

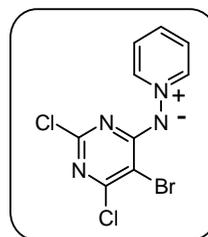
Encontrado: 298.9692

***N*-(5-Bromo-2,6-dicloropirimidin-4-il)aminida de piridinio (50)**

A partir de la *N*-(2,6-dicloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **2s** (241 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (196 mg, 1.1 mmol) siguiendo el método A tras 18 horas de agitación, se obtienen 229 mg del la aminida **50** como un sólido amarillo (EtOH). Rdto. 72%.

**P.f.:** 200-202°C

**P.f. Lit.<sup>310</sup>:** 201-203



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

1544, 1469, 1373, 1238, 997, 852.

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

8.51 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.06 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.4$  Hz,  $H4$ ), 7.77 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

165.1 ( $C4'$ ), 157.1 ( $C6'$ ), 156.3 ( $C2'$ ), 143.6 ( $C2(6)$ ), 138.7 ( $C4$ ), 126.8 ( $C3(5)$ ), 100.2 ( $C5'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

322/320/318 (22/48/30,  $M^{+}$ ), 321/319/317 (53/100/57), 240 (22), 238 (33), 203 (29), 178 (26), 168 (21), 143 (43), 97 (18), 79 (48), 52 (36), 51 (36).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_9\text{H}_6^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 318.9153

Encontrado: 318.9147

#### 4.2.2.-DIHALOGENACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

##### Procedimiento general

Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en diclorometano (5 mL) a 0°C se adiciona, gota a gota, una disolución de la *N*-halosuccinimida (2.1 mmol) en diclorometano (20 mL). Finalizada la adición, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta que no se aprecie producto de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de

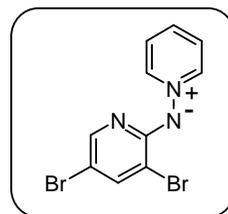
piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

***N*-(3,5-Dibromopiridin-2-il)aminida de piridinio (24a)**

A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** (171 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (380 mg, 2.1 mmol) siguiendo el procedimiento general tras 12 horas de agitación, se obtienen 240 mg de la dibromoaminida de piridinio **24a** como un sólido naranja (Acetona). Rdto. 73%.

**P.f.:** 140-142°C

**P.f. Lit.<sup>7</sup>:** 140-142°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1564, 1470, 1421, 1377, 1018, 777, 743, 668.

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

8.66 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz, *H*2(6)), 8.19 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.4$  Hz, *H*4), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz, *H*3(5)), 7.74 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, *H*6'), 7.63 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz, *H*4').

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

161.3 (*C*2'), 146.5.7 (*C*2(6)), 146.0 (*C*6'), 142.5 (*C*4'), 139.8 (*C*4), 128.5 (*C*3(5)), 106.3 (*C*5'), 103.2 (*C*3').

**Análisis** para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (%):

C: 36.51 H: 2.14 N: 12.77

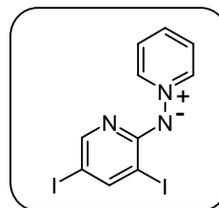
Hallado C: 36.28 H: 2.14 N: 12.59

***N*-(3,5-Diyodopiridin-2-il)aminida de piridinio (24b)**

A partir de la *N*-(piridin-2-il)aminida de piridinio **2a** (171 mg, 1 mmol) y *N*-yodosuccinimida (470 mg, 2.1 mmol) siguiendo el procedimiento general tras 24 horas de agitación, se obtienen 264 mg de la diyodoaminida de piridinio **24b** como un sólido naranja (Acetona). Rdto. 62%.

**P.f.:** 110-112°C

**P.f. Lit.<sup>7</sup>:** 110-111°C



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

8.68 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.23 (1H, tt, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H*4), 8.08 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, *H*6'), 7.92 (2H, dd, *J* = 7.8 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.77 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, *H*4').

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 423.8808

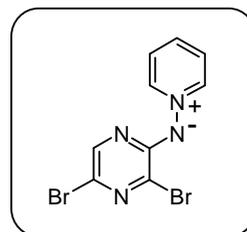
Encontrado: 423.8808

***N*-(3,5-Dibromopirazin-2-il)aminida de piridinio (25a)**

A partir de la *N*-(pirazin-2-il)aminida de piridinio **2b** (172 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (380 mg, 1.1 mmol) siguiendo el procedimiento general tras 4 horas de agitación, se obtienen 172 mg de la dibromoaminida de piridinio **25a** como un sólido amarillo (EtOH:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 63%.

**P.f.:** 147-149°C

**P.f. Lit.<sup>28</sup>:** 146-148°C



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

1614, 1528, 1474, 1409, 1369, 1199, 1042, 787, 751, 684, 611.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.32 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.99 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ); 7.65 (1H, s,  $H6'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

157.0 ( $C2'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 141.4 ( $C6'$ ), 140.5 ( $C4$ ), 127.9 ( $C3'$ ), 127.9 ( $C3(5)$ ), 125.3 ( $C5'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_9\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_4$  (%):

C: 32.76    H: 1.83    N: 16.98

Hallado C: 32.53    H: 1.92    N: 17.25

#### 4.2.3.-TRIHALOGENACIÓN DE *N*-HETEROARILAMINIDAS DE PIRIDINIO

##### Procedimiento general

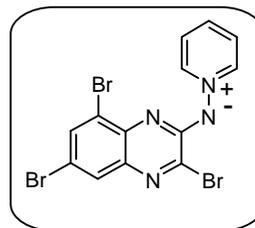
Sobre una disolución de la correspondiente aminida de piridinio (1.0 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se adiciona una disolución de la *N*-halosuccinimida (5.0 mmol) en diclorometano (50 mL). Finalizada la adición, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación hasta que no se aprecie producto de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío y la haloaminida de piridinio se purifica por cromatografía en gel de sílice con etanol como eluyente.

##### *N*-(3,6,8-Tribromoquinoxalin-2-il)aminida de piridinio (51)

A partir de la *N*-(quinoxalin-2-il)aminida de piridinio **2h** (222 mg, 1 mmol) y *N*-bromosuccinimida (890 mg, 5.0 mmol) siguiendo el procedimiento general tras 27 horas de agitación, se obtienen 349 mg de la

dibromoaminida de piridinio **51** como un sólido amarillo (EtOH). Rdto. 76%.

**P.f.:** 129-130°C



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

1515, 1460, 1402, 1118, 1051.

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

9.16 (2H, dd,  $J = 7.0$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 7.97 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 8.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz  $H5'$ ), 7.78 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H7'$ ), 7.75 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 7.0 Hz,  $H3(5)$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

176.9 ( $C2'$ ), 143.2 ( $C2(6)$ ), 137.7 ( $C8a'$ ), 137.2 (tres señales solapadas  $C4$ ,  $C7'$  y  $C4a'$ ), 135.0 ( $C3'$ ), 129.7 ( $C5'$ ), 126.3 ( $C3(5)$ ), 119.2 ( $C8'$ ), 114.7 ( $C6'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

462/460/458/456 (34/99/100/34,  $M^+$ ), 381/379/377 (28/53/17), 300/298 (39/21), 219 (11), 79 (16), 52 (12).

**HRMS** (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{13}\text{H}_8^{79}\text{Br}_3\text{N}_4$  [ $M+H$ ] $^+$

Calculado: 456.8299

Encontrado: 456.8282

### 4.3.- SÍNTESIS DE AMINOPIRIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS

#### 4.3.1.-REACCIONES DE SUZUKI SOBRE LA *N*-(5-BROMOPIRIDIN-2-IL)AMINIDA DE PIRIDINIO

##### Procedimiento general

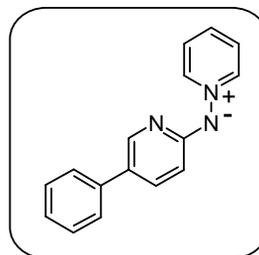
Una mezcla del catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 5 mol %), el correspondiente ácido borónico (1.5 mmol), la aminida **2a** (0.25 g, 1 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) en tolueno-etanol 4:1 (15 mL) se agita vigorosamente bajo argón y se calienta a reflujo durante el tiempo especificado en cada caso. La reacción se sigue mediante TLC y una vez consumida la aminida de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con CH<sub>3</sub>CN hasta que no se observe color en el filtrado. El disolvente se evapora y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice como adsorbente y etanol como eluyente. Finalmente, el sólido obtenido se recristaliza en el disolvente indicado para cada caso.

##### *N*-(5-Fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio (**30a**)

A partir de 183 mg del ácido fenilborónico (1.5 mmol) tras 8 h de reflujo, se obtuvieron 225 mg del compuesto **30a** como un sólido naranja (EtOH:AcOEt). Rdto. 91%.

**P.f.:** 148-149°C

**P.f. Lit.**<sup>55</sup>: 234-235°C (sal)



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

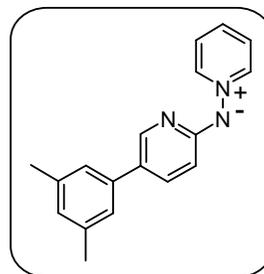
8.81 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.2 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.05 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.2 Hz, H<sub>4</sub>), 7.99 (1H, dd, *J* = 2.6 y 0.8 Hz, H<sub>6'</sub>), 7.84 (2H, dd, *J* = 7.7

y 7.0 Hz,  $H3(5)$ ), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.9$  y 2.6 Hz,  $H4'$ ), 7.52 (2H, dd,  $J = 8.3$  y 1.3 Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.40 (2H, dd,  $J = 8.3$  y 7.3 Hz,  $H3''(5'')$ ), 7.26 (1H, tt,  $J = 7.3$  y 1.3 Hz,  $H4''$ ), 6.63 (1H, dd,  $J = 8.9$  y 0.8 Hz,  $H3'$ ).

***N*-[5-(3,5-Dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (30b)**

A partir de 225 mg del ácido 3,5-dimetilfenilborónico (1.5 mmol) tras 48 h de reflujo, se obtuvieron 195 mg del compuesto **30b** como un sólido naranja (EtOH:AcOEt). Rdto. 71%.

**P.f.:** 86-88°C



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

1595, 1488, 1379, 1147, 1005, 758, 665.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.77 (2H, dd,  $J = 7.0$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 7.99 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 7.94 (1H, dd,  $J = 2.4$  y 0.6 Hz,  $H6'$ ), 7.78 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 7.0 Hz,  $H3(5)$ ), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.8$  y 2.4 Hz,  $H4'$ ), 7.10 (2H, s a.,  $H2''(6'')$ ), 6.90 (1H, s a.,  $H4''$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $H3'$ ), 2.33 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.8 ( $\text{C}2'$ ), 144.8 ( $\text{C}6'$ ), 144.3 ( $\text{C}2(6)$ ), 139.9 ( $\text{C}1''$ ), 139.3 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 137.3 ( $\text{C}4$ ), 137.1 ( $\text{C}4'$ ), 128.8 ( $\text{C}4''$ ), 128.4 ( $\text{C}3(5)$ ), 125.8 ( $\text{C}5'$ ), 124.3 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 112.3 ( $\text{C}3'$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 71.50 H: 6.67 N: 13.90

Hallado C: 71.64 H: 6.30 N: 13.53

**MS** (EI,  $m/z$ ):

275 (55,  $\text{M}^+$ ), 274 (100), 154 (12), 127 (12), 79 (75), 52 (54).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 276.1501

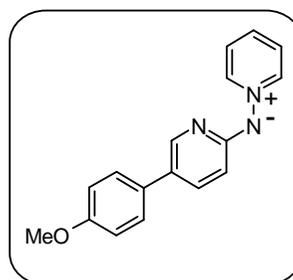
Encontrado: 276.1490

*N*-[5-(4-Metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**30c**)

A partir de 228 mg del ácido 4-metoxifenilborónico (1.5 mmol) tras 8 h de reflujo, se obtuvieron 240 mg del compuesto **30c** como un sólido naranja (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 85%.

**P.f.:** 151-152°C

**P.f. Lit.**<sup>57</sup>: 151-152°C



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

8.80 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.02 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, H<sub>4</sub>), 7.92 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H<sub>6'</sub>), 7.82 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.5 Hz, H<sub>4'</sub>), 7.43 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H<sub>2''</sub>(6'')), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H<sub>3''</sub>(5'')), 6.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H<sub>3'</sub>), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>

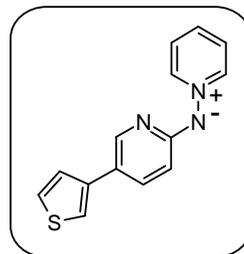
Calculado: 278.12879

Encontrado: 278.13025

*N*-[5-(Tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (30d)

A partir de 192 mg del ácido tiofen-3-ilborónico (1.5 mmol) tras 8 h de reflujo, se obtuvieron 223 mg del compuesto **30d** como un sólido naranja (AcOEt). Rdto. 88%.

**P.f.:** 95-97°C



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

1597, 1467, 1408, 1390, 1368, 1344, 1150, 767, 666.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.79 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.04 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.02 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $H6'$ ), 7.82 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.6$  Hz,  $H4'$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $2.9$  Hz,  $H5''$ ), 7.40 (1H, dd,  $J = 2.9$  y  $1.5$  Hz,  $H2''$ ), 7.35 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.5$  Hz,  $H4''$ ), 6.59 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.1 ( $C2'$ ), 144.7 ( $C2(6)$ ), 144.1 ( $C6'$ ), 140.9 ( $C3''$ ), 138.3 ( $C4$ ), 136.9 ( $C4'$ ), 128.6 ( $C3(5)$ ), 127.2 ( $C5''$ ), 126.2 ( $C4''$ ), 121.8 ( $C5'$ ), 118.5 ( $C2''$ ), 112.2 ( $C3'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 64.84 H: 4.53 N: 16.20 S: 12.36

Hallado C: 64.58 H: 4.64 N: 16.11 S: 12.37

**MS** (EI,  $m/z$ ):

253 (57,  $\text{M}^+$ ), 252 (100), 176 (14), 146 (37), 126 (22), 103 (17), 79 (25), 52 (23).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$

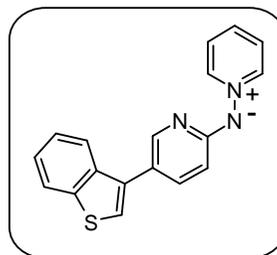
Calculado: 254.07464

Encontrado: 254.07431

*N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (**30e**)

A partir de 267 mg del ácido benzo[*b*]tiofen-3-ilborónico (1.5 mmol) tras 24 h de reflujo, se obtuvieron 248 mg del compuesto **30e** como un sólido naranja (AcOEt-hexano). Rdto. 82%.

**P.f.:** 145-147°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1654, 1647, 1521, 1474, 1381, 1139, 762, 734.

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

8.83 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.10 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.90 (5H, m, *H*3(5), *H*6', *H*4'' y *H*7''), 7.67 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.6 Hz, *H*4'), 7.43 (1H, s, *H*2''), 7.40 (2H, m, *H*5'' y *H*6''), 6.69 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, *H*3').

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

165.0 (*C*2'), 146.3 (*C*6'), 144.8 (*C*2(6)), 142.1 (*C*7a''), 139.2 (*C*3''), 138.8 (*C*4), 138.1 (*C*4'), 136.6 (*C*3a''), 128.6 (*C*3(5)), 125.4 (*C*6''), 125.3 (*C*5''), 123.9 (*C*4''), 123.5 (*C*2''), 122.8 (*C*7''), 120.7 (*C*5''), 112.1 (*C*3').

**Análisis** para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S · 2/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 68.55 H: 4.58 N: 13.32 S: 10.17

Hallado C: 68.54 H: 4.35 N: 13.41 S: 9.92

**MS** (EI, *m/z*):

303 (69, M<sup>+</sup>), 302 (100), 226 (59), 224 (27), 196 (86), 171 (22), 151 (37), 79 (81), 52 (64).

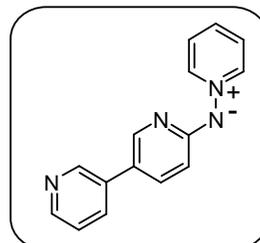
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 304.09029

Encontrado: 304.09209

*N*-[5-(Piridin-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (30f)

A partir de 184 mg del ácido piridin-3-ilborónico (1.5 mmol) tras 24 h de reflujo, se obtuvieron 231 mg del compuesto **30f** como un aceite naranja. Rdto. 93%.<sup>57</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.80 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.70 (1H, dd,  $J = 2.4$  y  $0.7$  Hz,  $H2''$ ), 8.41 (1H, dd,  $J = 4.8$  y  $1.5$  Hz,  $H6''$ ), 8.09 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.5$  y  $0.7$  Hz,  $H6'$ ), 7.98 (1H, ddd,  $J = 8.0$ ,  $2.4$  y  $1.5$  Hz,  $H4''$ ), 7.86 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.5$  Hz,  $H4'$ ), 7.45 (1H, ddd,  $J = 8.0$ ,  $4.8$  y  $0.7$  Hz,  $H5''$ ), 6.64 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $0.7$  Hz,  $H3'$ ).

#### 4.3.2.- HALOGENACIÓN DE LAS *N*-(5-ARILPIRIDIN-2-IL) AMINIDAS DE PIRIDINIO

##### Procedimiento general

A una disolución de la aminida correspondiente (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) a temperatura ambiente se le adiciona una disolución de *N*-halosuccinimida (1.1 mmol) en 15 mL del mismo disolvente. Después de mantener la reacción 12 horas bajo agitación a temperatura ambiente, se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente.

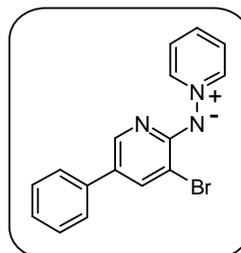
En el caso de los compuestos **55b**, **55d** y **55e** la adición de la NBS se realizó lentamente y a baja temperatura (**55e** a  $-40$  y **55b** y **55d** a  $-30^{\circ}\text{C}$ ) para evitar la formación de las aminidas dibromadas que se obtienen como subproductos si no se toman estas precauciones.

*N*-(3-Bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio (**55a**)

A partir de 247 mg de la *N*-(5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **30a** y de 196 mg de NBS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 251 mg del compuesto **55a** como un sólido naranja (AcOEt). Rdto. 77%.

**P.f.:** 155-156°C

**P.f. Lit.<sup>55</sup>:** 154-156°C



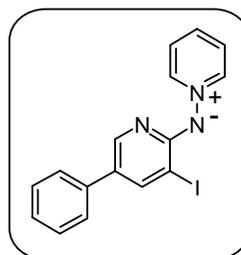
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.73 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.19 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.97 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, *H*6'), 7.92 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, *H*4'), 7.91 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.49 (2H, dd, *J* = 8.3 y 1.4 Hz, *H*2''(6'')), 7.40 (2H, dd, *J* = 8.3 y 7.3 Hz, *H*3''(5'')), 7.27 (1H, tt, *J* = 7.3 y 1.4 Hz, *H*4'').

*N*-(3-Yodo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio (**63**)

A partir de 247 mg de la *N*-(5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **30a** y de 247 mg de NIS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 108 mg del compuesto **63** como un sólido rojo (AcOEt). Rdto. 29%.

**P.f.:** 57-59°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1583, 1428, 1379, 1145, 761.

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

8.73 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.21 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, *H*6'), 8.19 (1H, tt, *J* = 7.6 y 1.3 Hz, *H*4), 7.94 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, *H*4'), 7.91 (2H, dd, *J* = 7.6 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.47 (2H, dd, *J* = 7.9 y

1.3 Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.39 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $7.0$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 7.27 (1H, tt,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H4''$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.1 ( $C2'$ ), 146.8 ( $C6'$ ), 146.0 ( $C2(6)$ ), 145.1 ( $C4$ ), 139.6 ( $C4'$ ), 138.7 ( $C1''$ ), 130.0 ( $C3''(5'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 127.6 ( $C4''$ ), 127.1 ( $C5'$ ), 126.5 ( $C2''(6'')$ ), 80.6 ( $C3'$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

373 (65,  $\text{M}^+$ ), 372 (85), 295 (20), 245 (14), 186 (33), 167 (30), 140 (100), 115 (20), 113 (21), 79 (45), 52 (36).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{IN}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

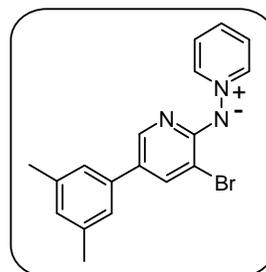
Calculado: 374.0154

Encontrado: 374.0153

### *N*-[3-Bromo-5-(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (55b)

A partir de 275 mg de la *N*-[5-(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **30b** y de 196 mg de NBS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general con adición lenta de NBS a  $-30^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 308 mg del compuesto **55b** como un sólido naranja (AcOEt). Rdto. 87%.

**P.f.**: 176-178°C



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

1588, 1469, 1449, 1380, 847, 766, 672.

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

8.72 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.17 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.92 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz  $H6'$ ), 7.90 (2H, m,  $H3(5)$ ), 7.87 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H4'$ ), 7.08 (2H, s ap.,  $H2''(6'')$ ), 6.92 (1H, s ap.,  $H4''$ ), 2.34 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.0 (C2'), 146.0 (C2(6)), 144.0 (C6'), 139.9 (C3''(5'')), 139.5 (C4), 139.3 (C4'), 138.7 (C1''), 129.1 (C4''), 128.7 (C3(5)), 126.3 (C5'), 124.3 (C2''(6'')), 106.7 (C3'), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3 \cdot 3/4 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 58.79 H: 4.80 N: 11.43

Hallado C: 58.81 H: 4.64 N: 11.20

**MS** (EI,  $m/z$ ):

355/353 (63, 64,  $\text{M}^+$ ), 354/352 (100, 91), 195 (33), 179 (24), 168 (77), 153 (45), 140 (24), 128 (20), 115 (32), 79 (81), 52 (61).

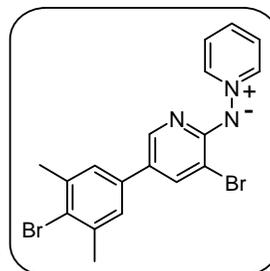
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 354.0606

Encontrado: 354.0602

Cuando la reacción de bromación se realizó adicionando la NBS a temperatura ambiente, se obtuvo como producto secundario junto con el producto anteriormente descrito, la *N*-[3-bromo-5-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **56** como un sólido naranja (AcOEt).

**P.f.:** 74-76°C



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

1590, 1474, 1443, 1406, 1372, 1326, 1147, 1025, 669.

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

8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.20 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.96 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz  $\text{H}6'$ ), 7.92 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $\text{H}4'$ ), 7.25 (2H, s,  $\text{H}2''(6'')$ ), 2.45 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.0 ( $\text{C}2'$ ), 146.2 ( $\text{C}2(6)$ ), 144.2 ( $\text{C}6'$ ), 139.8 ( $\text{C}4$  y  $\text{C}4'$ ), 139.6 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 137.5 ( $\text{C}1''$ ), 128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 126.4 ( $\text{C}4''$ ), 126.3 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 125.3 ( $\text{C}5'$ ), 106.7 ( $\text{C}3'$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ).

MS (EI,  $m/z$ ):

435/433/431 (7/14/7,  $\text{M}^{+}$ ), 434/432/430 (12/20/10,  $\text{M}-1$ ), 358/356/354 (50/100/52), 196 (50).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{N}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 431.9711

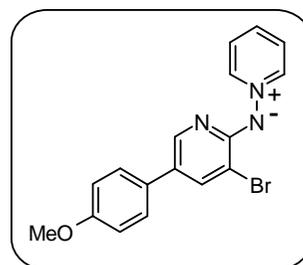
Encontrado: 431.9697

*N*-[3-Bromo-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (55c)

A partir de 277 mg de la *N*-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **30c** y de 196 mg de NBS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general se obtuvieron 278 mg del compuesto **55c** como un sólido rojo (AcOEt). Rdto. 78%.

P.f.: 132-134°C

P.f. Lit.<sup>37</sup>: 132-133°C



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

8.71 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.15 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}6'$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}4'$ ), 7.40 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}2''(6'')$ ), 6.96 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}3''(5'')$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

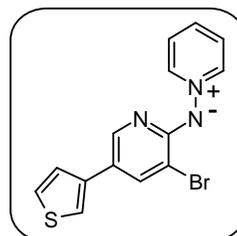
$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

161.7 ( $\text{C}2'$ ), 160.1 ( $\text{C}4''$ ), 145.9 ( $\text{C}2(6)$ ), 143.5 ( $\text{C}6'$ ), 139.6 ( $\text{C}4$ ), 139.0 ( $\text{C}4'$ ), 131.4 ( $\text{C}1''$ ), 128.6 ( $\text{C}3(5)$ ), 127.6 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 126.0 ( $\text{C}5'$ ), 115.4 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 106.7 ( $\text{C}3'$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ).

*N*-[3-Bromo-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (55d)

A partir de 253 mg de la *N*-[5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio **30d** y de 196 mg de NBS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general con adición lenta de la NBS a -30°C, se obtuvieron 216 mg del compuesto **55d** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 65%.

**P.f.:** 148-150°C



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

1584, 1472, 1445, 1387, 1165, 1155, 1030, 1015, 777, 764, 742, 676.

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

8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.19 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.4$  Hz,  $H4$ ), 8.02 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $H6'$ ), 7.97 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $H4'$ ), 7.92 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.47 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $3.0$  Hz,  $H5''$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 3.0$  y  $1.8$  Hz,  $H2''$ ), 7.34 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.8$  Hz,  $H4''$ ).

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

161.6 ( $C2'$ ), 146.0 ( $C2(6)$ ), 143.7 ( $C6'$ ), 139.9 ( $C3''$ ), 139.5 ( $C4$ ), 139.4 ( $C4'$ ), 128.6 ( $C3(5)$ ), 127.3 ( $C5''$ ), 126.2 ( $C4''$ ), 122.0 ( $C5'$ ), 118.7 ( $C2''$ ), 106.7 ( $C3'$ ).

**Análisis** para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>3</sub>S · H<sub>2</sub>O (%):

C: 48.01 H: 3.45 N: 12.00 S: 9.15

Hallado C: 48.27 H: 3.25 N: 12.17 S: 9.34

**MS** (EI,  $m/z$ ):

333/331 (22/21, M<sup>+</sup>), 332/330 (31/27), 173 (34), 146 (100), 79 (32), 52 (26).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

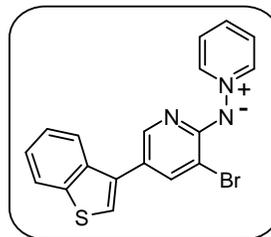
Calculado: 331.9857

Encontrado: 331.9835

***N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-bromopiridin-2-il]aminida de piridinio (55e)**

A partir de 303 mg de la *N*-[5-(benzo[*b*]tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio **30e** y de 196 mg de NBS (1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general con adición lenta de la NBS a -40°C y tras 4 h de agitación se obtuvieron 279 mg del compuesto **55e** como un sólido rojo (AcOEt). Rdto. 73%.

**P.f.:** 81-83°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1588, 1470, 1439, 1419, 1387, 1145, 760, 734.

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

8.77 (2H, dd, *J* = 7.0 y 1.4 Hz, *H*2(6)), 8.21 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.4 Hz, *H*4), 7.92 (5H, m, *H*3(5), *H*6', *H*4', *H*7" ó *H*4"), 7.83 (1H, m, *H*7" ó *H*4"), 7.46 (1H, m, *H*2"), 7.41 (2H, m, *H*5" y *H*6").

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

162.0 (*C*2'), 146.0 (*C*2(6)), 145.6 (*C*6'), 142.0 (*C*7a"), 141.3 (*C*4), 139.4 (*C*4'), 139.0 (*C*3"), 135.2 (*C*3a"), 128.6 (*C*3(5)), 125.5 (*C*6"), 125.4 (*C*5"), 123.9 (*C*4"), 123.3 (dos señales solapadas (*C*7" y *C*2")), 121.0 (*C*5'), 106.3 (*C*3').

**Análisis** para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>S · 1/2 H<sub>2</sub>O (%):

C: 55.25 H: 3.35 N: 10.74 S: 8.19

Hallado C: 55.24 H: 3.65 N: 10.81 S: 7.95

**MS** (EI, *m/z*):

383/381 (33/16, M<sup>+</sup>), 382/380 (13/14), 303 (14), 223 (15), 196 (54), 129 (18), 111 (21), 97 (36), 95 (27), 83 (50), 71 (50), 69 (77), 57 (99), 55 (100).

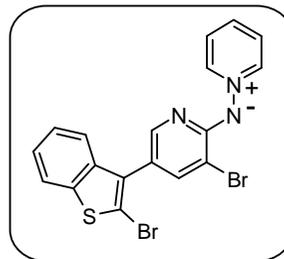
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 381.99929

Encontrado: 382.00081

Cuando la reacción de bromación se realizó adicionando la NBS a temperatura ambiente, se obtuvo como producto secundario junto con el producto anteriormente descrito, la *N*-[5-(2-bromo-benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-bromopiridin-2-il]aminada de piridinia **57** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano).

**P.f.:** 189-191°C



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

1591, 1472, 1439, 1420, 1388, 1331, 1145, 761, 676.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.76 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.93 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.83 (1H, m,  $H7''$ ), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0$ ,  $H6'$ ), 7.73 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H4'$ ), 7.56 (1H, m,  $H4''$ ), 7.38 (2H, m,  $H5''$  y  $H6''$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.4 ( $C2'$ ), 147.4 ( $C6'$ ), 146.2 ( $C2(6)$ ), 142.2 ( $C4$ ), 141.1 ( $C7a''$ ), 139.9 ( $C4'$ ), 139.8 ( $C3''$ ), 135.0 ( $C3a''$ ), 128.8 ( $C3(5)$ ), 126.2 ( $C6''$ ), 126.1 ( $C5''$ ), 123.5 ( $C4''$ ), 123.0 ( $C7''$ ), 118.0 ( $C5'$ ), 114.0 ( $C2''$ ), 105.8 ( $C3'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 43.48    H: 3.04    N: 8.45    S: 6.45

Hallado C: 43.78    H: 2.64    N: 8.58    S: 6.19

**MS** (EI,  $m/z$ ):

463/461/459 (18/34/17,  $\text{M}^+$ ), 462/460/458 (33/56/27), 386/384/382 (4/9/5), 276/274 (32/32), 230 (21), 222 (47), 221 (30), 196 (18), 195 (40), 194 (29), 151 (23), 79 (100), 52 (74).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 459.9119

Encontrado: 459.9116

### 4.3.3.- REACCIÓN DE SUZUKI SOBRE LAS *N*-(5-ARIL-3-BROMOPIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

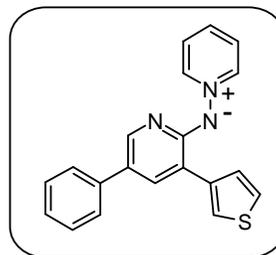
#### Procedimiento general

Una mezcla constituida por la correspondiente *N*-(3-bromopiridin-2-il)aminidas de piridinio 5-sustituida (1 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57 mg, 5 mol %), el ácido borónico correspondiente (1.5 mmol) y carbonato potásico (1,38 g, 10 mmol) en 15 mL de tolueno-etanol 4:1, se agita vigorosamente bajo argón y se calienta a reflujo durante el tiempo especificado en cada caso. La reacción se sigue mediante TLC y una vez consumida la aminida de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con CH<sub>3</sub>CN hasta que no se observe color en el filtrado. El disolvente se evapora y el crudo así obtenido, se purifica por cromatografía flash en columna con etanol como eluyente y se recristaliza utilizando el disolvente indicado para cada caso.

#### *N*-[5-Fenil-3-(tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (58a)

A partir de 326 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 192 mg del ácido tiofen-3-ilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 24 h, se obtuvieron 253 mg del compuesto **58a** como un sólido naranja (EtOH). Rdto. 77%.

**P.f.:** 165-167°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1591, 1472, 1433, 1381, 1302, 1145, 797, 765, 757, 696, 643, 501.

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

8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_{2(6)}$ ), 8.06 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.98 (1H, dd,  $J = 3.2$  y  $1.3$  Hz,  $H_{2''}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_{6'}$ ), 7.83 (3H, m,  $H_{3(5)}$  y  $H_4'$ ), 7.67 (1H, dd,  $J = 5.3$  y  $1.3$  Hz,

$H4'''$ ), 7.55 (2H, dd ap.,  $J = 8.2$  y  $1.3$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 5.3$  y  $3.2$  Hz,  $H5'''$ ), 7.41 (2H, dd ap.,  $J = 8.2$  y  $7.3$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 7.26 (1H, tt,  $J = 7.3$  y  $1.3$  Hz,  $H4''$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.0 ( $C2'$ ), 145.2 ( $C6'$ ), 143.7 ( $C2(6)$ ), 140.7 ( $C3'''$ ), 140.1 ( $C1''$ ), 137.7 ( $C4$ ), 136.3 ( $C4'$ ), 129.9 ( $C3''(5'')$ ), 129.5 ( $C5'''$ ), 128.4 ( $C3(5)$ ), 127.2 ( $C4''$ ), 126.5 ( $C2''(6'')$ ), 125.3 ( $C4'''$ ), 125.2 ( $C5'$ ), 124.2 ( $C2'''$ ), 119.4 ( $C3'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 71.36 H: 4.73 N: 12.48 S: 9.52

Hallado C: 71.10 H: 4.62 N: 12.27 S: 9.23

**MS** (EI,  $m/z$ ):

329 (10,  $\text{M}^+$ ), 251 (25), 250 (100), 222 (16), 125 (12), 79 (52), 52 (36).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$

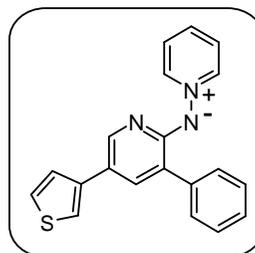
Calculado: 330.1065

Encontrado: 330.1029

### *N*-[3-Fenil-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (58b)

A partir de 332 mg de la *N*-[3-bromo-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio **55d** y de 183 mg del ácido fenilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 22 h, se obtuvieron 306 mg del compuesto **58b** como un sólido rojo ( $\text{EtOH}:\text{Et}_2\text{O}$ ). Rdto. 93%.

**P.f.:** 63-65°C



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

1594, 1472, 1456, 1430, 1387, 1145, 778, 699.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm):

8.75 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H2(6)), 8.11 (1H, tt, *J* = 7.6 y 1.3 Hz, H4), 8.03 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H6'), 7.85 (2H, dd, *J* = 7.6 y 6.9 Hz, H3(5)), 7.73 (2H, dd, *J* = 8.1 y 1.2 Hz, H2'''(6''')), 7.68 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H4'), 7.46 (4H, m, H3'''(5'''), H2'' y H5''), 7.39 (1H, m, H4''), 7.36 (1H, tt, *J* = 7.4 y 1.2 Hz, H4''').

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

162.6 (C2'), 145.1 (C2(6)), 143.6 (C6'), 141.0 (C3'''), 140.9 (C1'''), 137.6 (C4), 137.2 (C4'), 130.5 (C3'''(5''')), 129.2 (C3(5)), 128.4 (C2'''(6''')), 128.0 (C4''), 127.2 (C5''), 126.2 (C4''), 125.0 (C5'), 121.5 (C3'), 118.2 (C2'').

Análisis para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S · 1/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 71.62 H: 4.71 N: 12.53 S: 9.56

Hallado C: 71.37 H: 5.02 N: 12.75 S: 9.21

MS (EI, *m/z*):

329 (71, M<sup>+</sup>), 328 (72), 252 (39), 251 (58), 250 (100), 222 (33), 205 (16), 79 (29), 52 (16).

HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

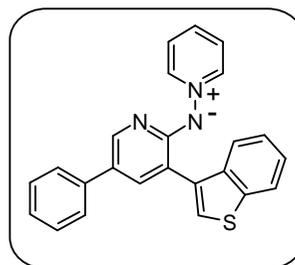
Calculado: 330.1065

Encontrado: 330.1071

*N*-[3-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpiridin-2-il]aminida de piridinio (58c)

A partir de 326 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 267 mg del ácido benzo[*b*]tiofen-3-ilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 23 h, se obtuvieron 205 mg del compuesto **58c** como un sólido naranja (EtOH). Rdto. 54%.

P.f.: 94-96°C



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

1593, 1425, 1382, 1296, 1145, 761.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.76 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.14 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.96 (1H, m,  $H7'''$  ó  $H4'''$ ), 7.87 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.86 (1H, m,  $H4'''$  ó  $H7'''$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.74 (1H, s,  $H2'''$ ), 7.57 (2H, dd,  $J = 8.3$  y  $1.3$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.41 (4H, m,  $H3''(5'')$ ,  $H5'''$  y  $H6'''$ ), 7.28 (1H, tt,  $J = 7.3$  y  $1.3$  Hz,  $H4''$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

161.6 ( $C2'$ ), 145.9 ( $C2(6)$ ), 144.9 ( $C6'$ ), 141.7 ( $C7a'''$ ), 139.8 ( $C4$ ), 139.4 ( $C3'''$ ), 138.7 ( $C4'$ ), 138.4 ( $C3a'''$ ), 135.6 ( $C1''$ ), 130.0 ( $C3''(5'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 127.6 ( $C4''$ ), 126.7 ( $C2''(6'')$ ), 126.5 ( $C6'''$ ), 125.6 ( $C5'$ ), 125.4 ( $C5'''$ ), 125.1 ( $C4'''$ ), 124.6 ( $C2'''$ ), 123.7 ( $C7'''$ ), 119.1 ( $C3'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 70.91 H: 4.96 N: 10.34 S: 7.89

Hallado C: 70.51 H: 4.63 N: 10.09 S: 7.72

**MS** (EI,  $m/z$ ):

379 (3,  $\text{M}^+$ ), 301 (36), 300 (100), 198 (49), 181 (25), 152 (26), 150 (31), 79 (77), 52 (55).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

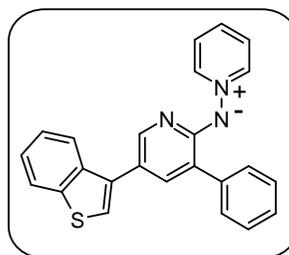
Calculado: 380.1221

Encontrado: 380.1299

### *N*-[5-(Benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-fenilpiridin-2-il]aminida de piridinio (58d)

A partir de 382 mg de la *N*-[5-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-bromopiridin-2-il]aminida de piridinio **55e** y de 183 mg del ácido fenilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 24 h, se obtuvieron 326 mg del compuesto **58d** como un sólido naranja (EtOH:AcOEt). Rdto. 86%.

**P.f.:** 83-85°C



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

1616, 1594, 1471, 1457, 1430, 1385, 1325, 1144, 760, 699.

**$^1\text{H-RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.76 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.09 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (1H, m,  $H4''$  o  $H7''$ ), 7.93 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.91 (1H, m,  $H4''$  o  $H7''$ ), 7.85 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.77 (2H, dd,  $J = 8.1$  y  $1.3$  Hz,  $H2'''(6''')$ ), 7.58 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.47 (1H, s,  $H2''$ ), 7.45 (2H, dd,  $J = 8.1$  y  $7.4$  Hz,  $H3'''(5''')$ ), 7.41 (2H, m,  $H5''$  y  $H6''$ ), 7.34 (1H, tt,  $J = 7.4$  y  $1.3$  Hz,  $H4'''$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.1 ( $C2'$ ), 145.6 ( $C6'$ ), 145.4 ( $C2(6)$ ), 142.1 ( $C7a''$ ), 140.9 ( $C3''$ ), 139.3 ( $C3a''$ ), 139.1 ( $C4$ ), 138.0 ( $C4'$ ), 136.5 ( $C1'''$ ), 130.5 ( $C3'''(5''')$ ), 129.2 ( $C3(5)$ ), 128.5 ( $C2'''(6''')$ ), 128.0 ( $C4'''$ ), 125.4 ( $C6''$ ), 125.3 ( $C5''$ ), 124.7 ( $C5'$ ), 124.0 ( $C4''$ ), 123.5 ( $C2''$ ), 122.7 ( $C7''$ ), 120.7 ( $C3'$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 73.82    H: 5.16    N: 10.76    S: 8.21

Hallado C: 73.59    H: 5.39    N: 10.53    S: 8.10

**MS** (EI,  $m/z$ ):

379 (66,  $\text{M}^+$ ), 378 (68), 302 (50), 301 (68), 300 (100), 299 (44), 273 (23), 272 (33), 255 (23), 79 (45), 52 (31).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$

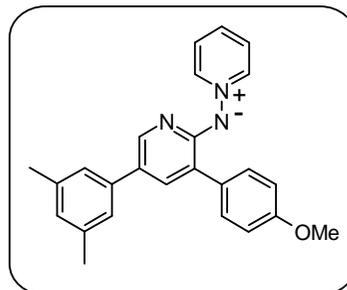
Calculado: 380.1221

Encontrado: 380.1181

***N*-[5-(3,5-Dimetilfenil)-3-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (58e)**

A partir de 354 mg de la *N*-[3-bromo-5-(3,5-dimetilfenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **55b** y de 228 mg del ácido 4-metoxifenilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 24 h, se obtuvieron 271 mg del compuesto **58e** como un sólido rojo (EtOH:AcOEt). Rdto. 71%.

**P.f.:** 72-74°C



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

1592, 1509, 1440, 1400, 1375, 1320, 1242, 1143, 831.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.67 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 7.98 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.88 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 7.76 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.66 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2'''(6''')$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H4'$ ), 7.13 (2H, s ap.,  $H2''(6'')$ ), 6.98 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'''(5''')$ ), 6.91 (1H, s ap.,  $H4''$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.34 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

163.0 ( $C4'''$ ), 160.2 ( $C2'$ ), 144.9 ( $C2(6)$ ), 143.6 ( $C6'$ ), 139.9 ( $C1''$ ), 139.4 ( $C3''(5'')$ ), 137.3 ( $C4$ ), 137.2 ( $C4'$ ), 133.3 ( $C1'''$ ), 131.5 ( $C2'''(6''')$ ), 128.8 ( $C4''$ ), 128.3 ( $C3(5)$ ), 125.9 ( $C5'$ ), 124.6 ( $C3'$ ), 124.3 ( $C2''(6'')$ ), 114.6 ( $C3'''(5''')$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 71.92 H: 6.52 N: 10.06

Hallado C: 71.96 H: 6.33 N: 9.66

**MS** (EI,  $m/z$ ):

381 (93,  $\text{M}^+$ ), 380 (93), 302 (100), 287 (52), 260 (42), 259 (74), 217 (15), 216 (13), 190 (14), 151 (29), 143 (19), 128 (24), 79 (79), 52 (44).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>

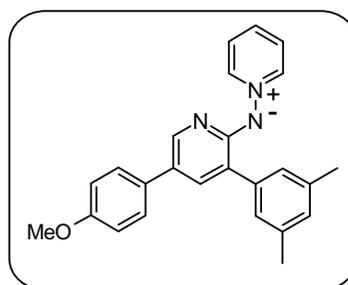
Calculado: 382.1919

Encontrado: 382.1909

***N*-[3-(3,5-Dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio (58f)**

A partir de 356 mg de la *N*-[3-bromo-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **55c** y de 225 mg del ácido 3,5-dimetilfenilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 19 h, se obtuvieron 297 mg del compuesto **58f** como un sólido rojo (EtOH:AcOEt). Rdto. 78%.

**P.f.:** 77-79°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1589, 1442, 1405, 1373, 1327, 1145, 1013.

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

8.67 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_{2(6)}$ ), 7.99 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.87 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H_{6'}$ ), 7.77 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H_{3(5)}$ ), 7.52 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H_{4'}$ ), 7.44 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H_{2''(6'')}$ ), 7.30 (2H, s,  $H_{2'''(6''')}$ ), 6.98 (1H, s,  $H_{4'''}$ ), 6.96 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H_{3''(5'')}$ ), 3.82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.37 (6H, s, CH<sub>3</sub>).

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

162.6 (C<sub>2'</sub>), 160.0 (C<sub>4''</sub>), 145.0 (C<sub>2(6)</sub>), 143.3 (C<sub>6'</sub>), 140.9 (C<sub>1'''</sub>), 138.6 (C<sub>3'''(5''')</sub>), 137.4 (C<sub>4</sub>), 137.3 (C<sub>4'</sub>), 132.6 (C<sub>1''</sub>), 129.5 (C<sub>4''''</sub>), 128.3 (C<sub>3(5)</sub>), 128.2 (C<sub>2''(6'')</sub>), 127.6 (C<sub>2'''(6''')</sub>), 125.7 (C<sub>5'</sub>), 125.4 (C<sub>3'</sub>), 115.3 (C<sub>3''(5'')</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis** para  $C_{25}H_{23}N_3O \cdot 1/3 H_2O$  (%):

C: 77.49 H: 6.16 N: 10.84

Hallado C: 77.66 H: 6.33 N: 10.56

**MS** (EI,  $m/z$ ):

381 (53,  $M^+$ ), 304 (48), 303 (56), 302 (77), 287 (100), 259 (23), 151 (15), 144 (15), 122 (16), 79 (16), 52 (76).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{25}H_{24}N_3O$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

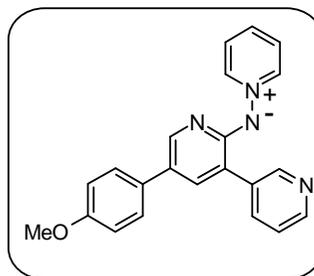
Calculado: 382.1919

Encontrado: 382.1958

***N*-[5-(4-Metoxifenil)-3-(piridin-3-il)piridin-2-il]aminida de piridinio (58g)**

A partir de 356 mg de la *N*-[3-bromo-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]aminida de piridinio **55c** y de 184 mg del ácido 3-piridilborónico (1.5 mmol), siguiendo el procedimiento general tras calentar la mezcla a reflujo 24 h, se obtuvieron 276 mg del compuesto **58g** como un sólido naranja (EtOH:AcOEt). Rdto. 78%.

**P.f.:** 169-171°C



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

1598, 1514, 1467, 1442, 1416, 1402, 1382, 1281, 1247, 1143, 826, 768, 708.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

8.92 (1H, dd,  $J = 2.3$  y  $0.6$  Hz,  $H2''$ ), 8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.48 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.6$  Hz,  $H6''$ ), 8.24 (1H, dt ap.,  $J = 7.9$  y  $2.0$  Hz,  $H4''$ ), 8.05 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.82 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J = 7.9, 4.9$  y  $1.0$  Hz,  $H5''$ ),

7.47 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 6.98 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 3.83 (3H, s,  $OCH_3$ ).

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

162.7 ( $C4''$ ), 160.1 ( $C2'$ ), 150.6 ( $C2'''$ ), 147.9 ( $C6'''$ ), 145.2 ( $C2(6)$ ), 144.9 ( $C6'$ ), 139.2 ( $C4'''$ ), 137.8 ( $C4$ ), 137.5 ( $C4'$ ), 132.3 ( $C3'''$ ), 128.4 (dos señales solapadas  $C3(5)$  y  $C1''$ ), 127.6 ( $C2''(6'')$ ), 125.5 ( $C5'$ ), 124.9 ( $C5'''$ ), 120.4 ( $C3'$ ), 115.4 ( $C3''(5'')$ ), 55.7 ( $OCH_3$ ).

**Análisis** para  $C_{22}H_{18}N_4O \cdot 2/3 H_2O$  (%):

C: 72.11 H: 5.32 N: 15.29

Hallado C: 72.16 H: 5.29 N: 15.06

**MS** (EI,  $m/z$ ):

354 (49,  $M^+$ ), 353 (41), 277 (100), 276 (92), 275 (27), 262 (24), 260 (62), 233 (27), 232 (30), 205 (19), 79 (97), 52 (47).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{22}H_{19}N_4O [M+H]^+$

Calculado: 355.1559

Encontrado: 355.1552

#### 4.3.4.- ALQUILACIÓN DE *N*-(PIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO 3,5-DISUSTITUIDAS

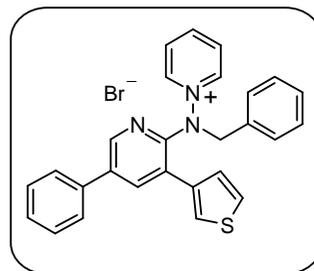
##### Procedimiento general

A una disolución de la aminida **58** (1 mmol) en 11 mL de acetona anhidra bajo atmósfera de argón y con agitación vigorosa se le añaden 3.5 mmol del correspondiente bromuro de bencilo. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta no observar por TLC aminida de partida. Se elimina el disolvente y el residuo se tritura con acetato de etilo en un baño de ultrasonidos. El sólido que se forma se filtra y se lava con AcOEt para eliminar el exceso de bromuro de bencilo. La sal así obtenida se puede utilizar en el paso siguiente sin más purificación, aunque en cada caso se indica el disolvente de recristalización.

**Bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[5-fenil-3-(tiofen-3-il)piridin-2-il]amina}piridinio (59a)**

A partir de 598 mg de bromuro de bencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 48 h de agitación, se obtuvieron 385 mg del compuesto **59a** como un sólido beige (EtOH). Rdto. 77%.

**P.f.:** 182-184°C



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

1616, 1466, 1435, 1359, 772, 759, 719, 697, 686, 674.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.88 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.77 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.51 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.4$  Hz,  $H4$ ), 8.10 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.93 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.75 (2H, dd ap.,  $J = 8.2$  y  $1.3$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.64 (1H, dd,  $J = 5.0$  y  $2.9$  Hz,  $H5'''$ ), 7.60 (1H, dd,  $J = 2.9$  y  $1.5$  Hz,  $H2'''$ ), 7.53 (3H, m,  $H4''$  y  $H3''(5'')$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 5.0$  y  $1.5$  Hz,  $H4'''$ ), 7.31 (5H, s,  $H2''''(6''')$ ,  $H3''''(5''')$  y  $H4''''$ ), 5.10 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

154.5, 148.0, 147.8, 146.3, 140.4, 137.7, 137.6, 137.5, 134.8, 130.7, 130.4, 130.1, 130.0, 129.7, 129.5 (dos señales solapadas), 128.5, 128.2, 127.6, 126.4, 60.8.

**Análisis** para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{S} \cdot 3/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 61.48    H: 4.78    N: 7.97    S: 6.08

Hallado C: 61.60    H: 4.39    N: 7.92    S: 5.70

**MS** (EI,  $m/z$ ):

420 (2, M-Br), 339 (53), 338 (100), 337 (92), 309 (16), 263 (31), 261 (35), 169 (20), 168 (15), 91 (49).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S} [\text{M}-\text{Br}]^+$

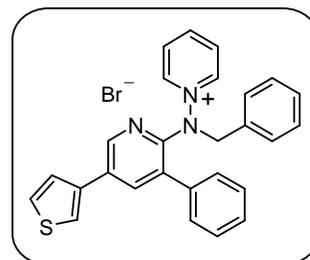
Calculado: 420.1534

Encontrado: 420.1528

**Bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[3-fenil-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]amino}piridinio (59b)**

A partir de 598 mg de bromuro de bencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 300 mg del compuesto **59b** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 60%.

**P.f.:** 193-195°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1615, 1488, 1466, 1452, 1434, 1413, 1366, 913, 818, 721, 701, 685.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm):

8.86 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 8.46 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 8.09 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.91 (1H, dd,  $J = 4.2$  y 1.7 Hz,  $H5''$ ), 7.85 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 6.9 Hz,  $H3(5)$ ), 7.61 (2H, m,  $H2''$  y  $H4''$ ), 7.48 (5H, m,  $H2'''(6''')$ ,  $H3'''(5''')$  y  $H4'''$ ), 7.28 (3H, m,  $H2'''(6''')$  y  $H4'''$ ), 7.23 (2H, m,  $H3'''(5''')$ ), 5.07 (2H, s,  $CH_2$ ).

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

154.7, 148.8, 146.6, 140.4, 139.3, 138.7, 135.8, 133.5, 133.3, 131.6, 131.2, 131.0, 130.9 (dos señales solapadas), 130.8, 130.7, 130.4, 129.4, 127.7, 124.6, 61.7.

**Análisis** para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>S · 2/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 63.28 H: 4.59 N: 8.20 S: 6.26

Hallado C: 63.06 H: 4.36 N: 8.04 S: 6.18

**MS** (EI,  $m/z$ ):

420 (2, M-Br), 340 (45), 339 (42), 264 (19), 263 (100), 237 (30), 236 (70), 170 (13), 106 (16), 79 (40), 52 (15).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>S [M-Br]<sup>+</sup>

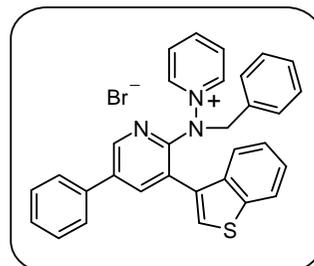
Calculado: 420.1534

Encontrado: 420.1523

**Bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpiridin-2-il]amino}piridinio (59c)**

A partir de 598 mg de bromuro de bencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 396 mg del compuesto **59c** como un sólido marrón (EtOH:AcOEt). Rdto. 72%.

**P.f.:** 63-65°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1616, 1430, 766, 700.

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

8.95 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 8.31 (2H, dd,  $J = 7.0$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 8.27 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 8.15 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H4'$ ), 8.00 (1H, m,  $H7'''$  o  $H4'''$ ), 7.78 (2H, dd,  $J = 8.3$  y 1.3 Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.68 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 7.0 Hz,  $H3(5)$ ), 7.58 (1H, s,  $H2'''$ ), 7.50 (6H, m,  $H5'''$ ,  $H6'''$ ,  $H4'''$  o  $H7'''$ ,  $H4''$  y  $H3''(5'')$ ), 7.24 (3H, m,  $H2''''(6''')$  y  $H4''''$ ), 7.13 (2H, m,  $H3''''(5''')$ ), 5.16 (2H, s,  $CH_2$ ).

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

155.1, 147.5, 147.4, 147.0, 141.3, 141.2, 138.5, 137.4, 137.3, 134.9, 132.9, 130.9, 130.4, 130.0, 129.8, 129.4, 128.2, 128.1, 126.6, 126.0, 125.8, 124.2, 123.7, 116.2, 60.8.

**Análisis** para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>S (%):

C: 67.63 H: 4.39 N: 7.63 S: 5.82

Hallado C: 67.48 H: 4.39 N: 7.89 S: 5.53

**MS** (EI,  $m/z$ ):

470 (<2, M-Br), 392 (11), 302 (19), 301 (25), 91 (100), 82 (15), 80 (16), 79 (37), 65 (24), 52 (25), 51 (25).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>S [M-Br]<sup>+</sup>

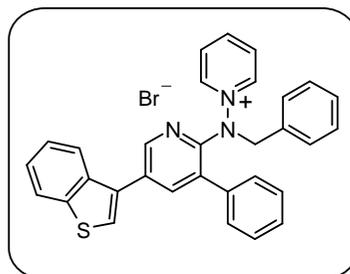
Calculado: 470.1691

Encontrado: 470.1690

**Bromuro de 1-{*N*-bencil-*N*-[3-fenil-5-(benzotiofen-3-il)piridin-2-il]-amino}piridinio (59d)**

A partir de 598 mg de bromuro de bencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 4 días de agitación, se obtuvieron 391 mg del compuesto **59d** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 71%.

**P.f.:** 181-183°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1615, 1466, 1432, 1403, 1064, 765, 736, 700, 683, 474.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm):

8.82 (2H, dd,  $J = 7.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.79 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.49 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 8.03 (1H, m,  $H7''$ ), 7.96 (1H, m,  $H4''$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $7.0$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.86 (1H, s,  $H2''$ ), 7.50 (7H, m,  $H2'''(6''')$ ,  $H3'''(5''')$ ,  $H4'''$ ,  $H5''$  y  $H6''$ ), 7.28 (5H, m,  $H2'''(6''')$ ,  $H3'''(5''')$  y  $H4'''$ ), 5.13 (2H, s,  $CH_2$ ).

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

154.4, 148.1, 148.0, 147.5, 142.2, 141.9, 138.5, 137.7, 134.8, 133.8, 132.7, 132.2, 130.7, 130.4, 130.1, 130.0, 130.0, 129.9, 129.6, 127.2, 126.0, 124.2, 123.0, 116.2, 60.7.

**Análisis** para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>S (%):

C: 67.63 H: 4.39 N: 7.63 S: 5.82

Hallado C: 67.87 H: 4.58 N: 7.52 S: 5.78

**MS** (EI,  $m/z$ ):

470 (<2, M-Br), 390 (31), 389 (28), 313 (55), 286 (53), 79 (100), 52 (45), 51 (26).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>S [M-Br]<sup>+</sup>

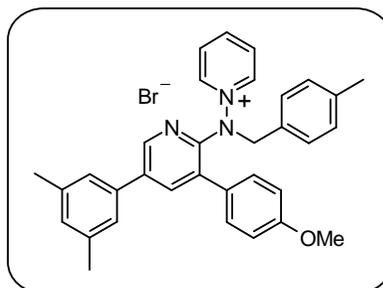
Calculado: 470.1691

Encontrado: 470.1696

**Bromuro de 1-{*N*-4-metilbencil-*N*-[5-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-metoxifenil)piridin-2-il]amina}piridinio (59e)**

A partir de 648 mg de bromuro de 4-metilbencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 28 h de agitación, se obtuvieron 430 mg del compuesto **59e** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 76%.

**P.f.:** 182-184°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1608, 1514, 1441, 1256, 1181, 1029, 847, 839, 700.

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

8.76 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.71 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.47 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.96 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.43 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2'''(6''')$ ), 7.33 (2H, s a.,  $H2''(6'')$ ), 7.11 (5H, m,  $H4''$ ,  $H2''''(6''')$  y  $H3''''(5''')$ ), 7.04 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'''(5''')$ ), 5.03 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.87 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.41 (6H, s,  $CH_3$ ), 2.28 (3H, s,  $CH_3$ ).

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

161.6, 154.5, 147.9, 147.8, 145.9, 140.4, 140.1, 137.8, 137.5, 131.9, 131.8, 131.3 (tres señales solapadas), 131.2, 130.6, 129.8, 129.4, 125.9, 115.7, 60.4, 55.9, 21.4, 21.1.

**Análisis** para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>3</sub>O · 2/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 68.51 H: 5.81 N: 7.26

Hallado C: 68.33 H: 5.70 N: 7.20

**MS** (EI,  $m/z$ ):

486 (<2, M-Br), 406 (17), 405 (15), 315 (34), 82 (31), 81 (16), 80 (54), 79 (100), 52 (51), 51 (27).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O [M-Br]<sup>+</sup>

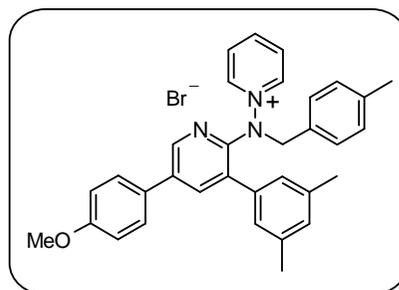
Calculado: 486.2545

Encontrado: 486.2532

**Bromuro de 1-{*N*-4-metilbencil-*N*-[3-(3,5-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]amina}piridinio (59f)**

A partir de 648 mg de bromuro de 4-metilbencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 28 h de agitación, se obtuvieron 532 mg del compuesto **59f** como un sólido beige (EtOH:AcOEt). Rdto. 94%.

**P.f.:** 165-167°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1609, 1516, 1468, 1247, 1184, 833, 709.

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

8.72 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 8.70 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz,  $H2(6)$ ), 8.49 (1H, tt,  $J = 7.9$  y 1.3 Hz,  $H4$ ), 7.95 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H4'$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.9$  y 6.9 Hz,  $H3(5)$ ), 7.68 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.10 (9H, m,  $H3'''(5''')$ ,  $H2'''(6''')$ ,  $H4'''$ ,  $H2''''(6''')$  y  $H3''''(5''''')$ ), 5.03 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.87 (3H, s,  $OCH_3$ ), 2.37 (6H, s,  $CH_3$ ), 2.28 (3H, s,  $CH_3$ ).

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

161.7, 153.9, 148.1, 147.6, 145.6, 140.2, 140.1, 139.6, 137.8, 137.0, 132.2, 131.8, 131.1, 130.6, 130.5, 129.7, 129.4, 129.2, 127.6, 115.8, 60.2, 55.8, 21.3, 21.1.

**Análisis** para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>3</sub>O:

C: 69.96 H: 5.69 N: 7.42

Hallado C: 69.86 H: 5.59 N: 7.78

**MS** (EI,  $m/z$ ):

486 (<2, M-Br), 406 (15), 315 (30), 274 (13), 105 (15), 82 (40), 80 (44), 79 (100), 52 (42).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O [M-Br]<sup>+</sup>

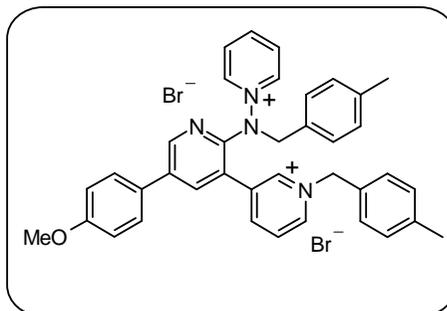
Calculado: 486.2545

Encontrado: 486.2538

**Dibromuro de 1-(*N*-[4-metilbencil]-*N*-{3-[*N*-(4-metilbencil)-3-piridinio]-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il}amino)piridinio (59g)**

A partir de 648 mg de bromuro de 4-metilbencilo, siguiendo el procedimiento general y tras 24 h de agitación, se obtuvieron 695 mg del compuesto **59g** como un sólido amarillo (EtOH). Rdto. 96%.

**P.f.:** 176-178°C



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

1609, 1517, 1428, 1250, 1183, 1120, 684.

**$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.48 (1H, m,  $H2''''$ ), 9.21 (1H, dt,  $J = 6.4$  y  $1.3$  Hz,  $H6''''$ ), 9.15 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.97 (1H, dt,  $J = 8.0$  y  $1.6$  Hz,  $H4''''$ ), 8.92 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 8.57 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.33 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H4'$ ), 8.32 (1H, dd,  $J = 8.1$  y  $6.4$  Hz,  $H5''''$ ), 8.04 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.76 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $H2''''(6''''')$ ), 7.33 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $H3''''(5''''')$ ), 7.12 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 7.04 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $H2''''(6''''')$ ), 6.86 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz,  $H3''''(5''''')$ ), 5.94 (2H, s,  $\text{CH}_2''''$ ), 4.93 (2H, s,  $\text{CH}_2''''$ ), 3.89 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.39 (3H, s,  $\text{CH}_3''''$ ), 2.28 (3H, s,  $\text{CH}_3''''$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.2, 153.2, 148.6, 148.0, 147.9, 145.7, 145.6, 141.7, 140.4, 140.3, 138.8, 138.4, 131.6, 131.5, 130.9, 130.8, 130.5, 130.4, 129.9, 129.7, 129.6, 128.8, 126.0, 115.9, 115.5, 66.0, 62.2, 55.9, 21.3, 21.1.

**Análisis** para  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O} \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 59.31 H: 5.37 N: 7.28

Hallado C: 59.34 H: 4.98 N: 7.57

**MS** (EI,  $m/z$ ):

645/643 (<2/<2, M-Br), 288 (17), 82 (49), 81 (44), 80 (87), 79 (100), 78 (15), 53 (27), 52 (57), 51 (36), 50 (22).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>38</sub>H<sub>36</sub>BrN<sub>4</sub>O [M-Br]<sup>+</sup>

Calculado: 643.2072

Encontrado: 643.2035

#### 4.3.5.-PREPARACIÓN DE AMINOPIRIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS

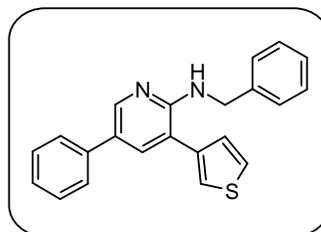
##### Procedimiento general

A una disolución de la correspondiente sal de piridinio **59** (1 mmol) en 15 mL de ácido acético glacial se le adicionan 10 mmol de Zn en polvo (0.65 g). La suspensión se agita a temperatura ambiente, durante el tiempo que se indica en cada caso, hasta la total desaparición del producto de partida. A continuación la reacción se filtra sobre celita y el filtrado se evapora a sequedad. El producto así obtenido se purifica por cromatografía utilizando una mezcla de Hexano:AcOEt como eluyente y se recristaliza del disolvente adecuado.

##### *N*-Bencil-*N*-[5-fenil-3-(tiofen-3-il)piridin-2-il]amina (**60a**)

A partir de 500 mg de la sal **59a** (1 mmol) tras 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, se obtuvieron 215 mg del compuesto **60a** como un sólido blanco (AcOEt:Hexano). Rdto. 63%.

**P.f.:** 130-132°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1602, 1485, 1350, 1227, 800, 774, 765, 734, 694, 674.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

8.38 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, *H*6), 7.62 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, *H*4), 7.53 (2H, dd,  $J = 8.1$  y 1.2 Hz, *H*2'(6')), 7.44 (1H, dd,  $J = 5.0$  y 2.9 Hz, *H*5''), 7.40 (3H, m, *H*3'(5') y *H*2''), 7.31 (5H, m, *H*2'''(6'''), *H*3'''(5''') y *H*4'), 7.24 (2H, m, *H*4''' y *H*4''), 5.07 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz, *NH*), 4.70 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz, *CH*<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

154.9 (*C*2), 145.2 (*C*6), 139.8 (*C*3''), 138.4 (*C*1'''), 138.0 (*C*1'), 135.8 (*C*4), 128.9 (*C*3'(5')), 128.6 (*C*3'''(5''')), 127.8 (*C*5''), 127.5 (*C*2'''(6''')), 127.1 (dos señales solapadas *C*4''' y *C*4'), 126.7 (*C*4''), 126.2 (dos señales solapadas *C*5 y *C*2'(6')), 123.4 (*C*2''), 117.2 (*C*3), 45.7 (*CH*<sub>2</sub>).

**Análisis** para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>S · 1/5 H<sub>2</sub>O (%):

C: 76.36 H: 5.36 N: 8.09 S: 9.27

Hallado C: 76.58 H: 5.62 N: 7.78 S: 9.18

**MS** (EI, *m/z*):

342 (72, M<sup>+</sup>), 251 (19), 237 (24), 236 (24), 132 (12), 106 (100), 91 (63), 77 (14), 65 (19), 57 (11).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

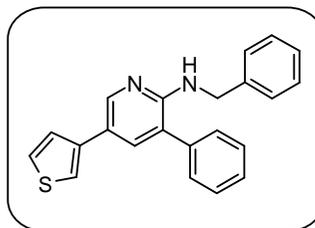
Calculado: 343.1269

Encontrado: 343.1260

***N*-Bencil-*N*-[3-fenil-5-(tiofen-3-il)piridin-2-il]amina (60b)**

A partir de 500 mg de la sal **59b** (1 mmol) tras 44 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano:AcOEt (5:5) como eluyente, se obtuvieron 164 mg del compuesto **60b** como un sólido blanco (AcOEt:Hexano). Rdto. 48%.

**P.f.:** 101-103°C



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

3427, 1606, 1487, 1468, 784, 757, 700.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.41 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.52 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.44 (3H, m,  $H_2''(6'')$  y  $H_4''$ ), 7.37 (2H, m,  $H_3''(5'')$ ), 7.32 (5H, m,  $H_2'''(6''')$ ,  $H_3'''(5''')$  y  $H_4'''$ ), 7.24 (3H, m,  $H_2'$ ,  $H_4'$  y  $H_5'$ ), 4.94 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{NH}$ ), 4.69 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

155.9 ( $\text{C}_2$ ), 144.8 ( $\text{C}_6$ ), 141.4 ( $\text{C}_1'''$ ), 140.4 ( $\text{C}_3'$ ), 138.9 ( $\text{C}_1''$ ), 136.8 ( $\text{C}_4$ ), 130.3 ( $\text{C}_3''(5'')$ ), 130.1 ( $\text{C}_3'''(5''')$ ), 129.4 ( $\text{C}_4''$ ), 129.1 ( $\text{C}_4'''$ ), 128.2 ( $\text{C}_2'''(6''')$ ), 127.8 ( $\text{C}_5'$ ), 127.4 ( $\text{C}_2''(6'')$ ), 126.4 ( $\text{C}_4'$ ), 124.4 ( $\text{C}_5$ ), 122.9 ( $\text{C}_3$ ), 119.5 ( $\text{C}_2'$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$  (%):

C: 77.16 H: 5.30 N: 8.18 S: 9.36

Hallado C: 77.55 H: 5.68 N: 7.93 S: 9.09

**MS** (EI,  $m/z$ ):

342 (51,  $\text{M}^+$ ), 237 (18), 236 (18), 149 (24), 106 (100), 91 (48), 57 (26).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

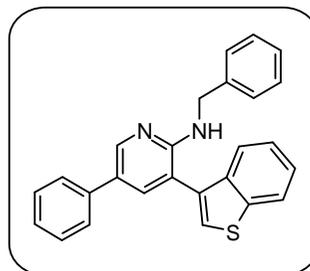
Calculado: 343.1269

Encontrado: 343.1260

***N*-Bencil-*N*-[3-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-5-fenilpiridin-2-il]amina (60c)**

A partir de 550 mg de la sal **59c** (1 mmol) tras 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano:AcOEt (5:5) como eluyente, se obtuvieron 235 mg del compuesto **60c** como un sólido beige (AcOEt:Hexano). Rdto. 60%.

**P.f.:** 78-80°C



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

2919, 1602, 1508, 1486, 1451, 1427, 762, 734, 696.

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.49 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.91 (1H, d a.,  $J = 7.9$  Hz,  $H_7''$ ), 7.68 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.63 (1H, d a.,  $J = 7.2$  Hz,  $H_4''$ ), 7.54 (2H, dd,  $J = 8.1$  y  $1.2$  Hz,  $H_2'(6')$ ), 7.50 (1H, s,  $H_2''$ ), 7.38 (4H, m,  $H_3'(5')$ ,  $H_5''$  y  $H_6''$ ), 7.29 (1H, tt,  $J = 7.4$  y  $1.1$  Hz,  $H_4'$ ), 7.26 (4H, m,  $H_2'''(6''')$  y  $H_3'''(5''')$ ), 7.21 (1H, m,  $H_4'''$ ), 4.80 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NH}$ ), 4.68 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

155.4 ( $C_2$ ), 145.9 ( $C_6$ ), 140.5 ( $C_7a''$ ), 139.7 ( $C_1'''$ ), 138.2 ( $C_1'$ ), 137.7 ( $C_4a''$ ), 136.9 ( $C_4$ ), 132.8 ( $C_3''$ ), 128.9 ( $C_3'(5')$ ), 128.4 ( $C_3'''(5''')$ ), 127.4 ( $C_2'''(6''')$ ), 127.0 ( $C_4'''$ ), 126.7 ( $C_4'$ ), 126.1 ( $C_2'(6')$ ), 125.9 ( $C_5$ ), 125.7 ( $C_2''$ ), 124.9 ( $C_6''$ ), 124.5 ( $C_5''$ ), 123.1 ( $C_4''$ ), 122.9 ( $C_7''$ ), 115.7 ( $C_3$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 78.36 H: 5.23 N: 7.03 S: 8.05

Hallado C: 78.65 H: 5.18 N: 7.32 S: 8.05

**MS** (EI,  $m/z$ ):

392 (13,  $\text{M}^+$ ), 91 (100), 77 (22), 65 (27).

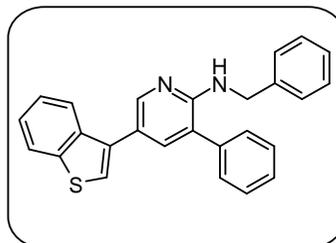
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 393.14200

Encontrado: 393.14307

***N*-Bencil-*N*-[5-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-3-fenilpiridin-2-il]amina (60d)**

A partir de 550 mg de la sal **59d** (1 mmol) tras 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano:AcOEt (5:5) como eluyente, se obtuvieron 275 mg del compuesto **60d** como un aceite amarillo. Rdto. 70%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3436, 2922, 1676, 1605, 1524, 1489, 1394, 1346, 1258, 1243, 783, 759, 733, 699.

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.39 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.90 (2H, m,  $H_{7'}$  y  $H_{4'}$ ), 7.56 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.47 (4H, m,  $H_{2''}$ (6'') y  $H_{3''}$ (5'')), 7.37 (3H, m,  $H_{5'}$ ,  $H_{6'}$  y  $H_{4''}$ ), 7.35 (1H, s,  $H_{2'}$ ), 7.32 (4H, m,  $H_{2'''}$  (6''') y  $H_{3'''}$  (5''')), 7.24 (1H, m,  $H_{4'''}$ ), 5.03 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{NH}$ ), 4.72 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

154.7 ( $\text{C}_2$ ), 146.5 ( $\text{C}_6$ ), 140.6 ( $\text{C}_{7\text{a}'}$ ), 139.7 ( $\text{C}_{1''}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{4\text{a}'}$ ), 137.5 ( $\text{C}_{1''}$ ), 137.4 ( $\text{C}_4$ ), 135.0 ( $\text{C}_{3'}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{3''}$ (5'')), 128.9 ( $\text{C}_{3'''}$ (5''')), 128.5 ( $\text{C}_{2''}$ (6'')), 128.0 ( $\text{C}_{4''}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{2'''}$ (6''')), 127.1 ( $\text{C}_{4'''}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{6'}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{5'}$ ), 123.0 ( $\text{C}_{4'}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{7'}$ ), 122.4 ( $\text{C}_2'$ ), 122.1 ( $\text{C}_5$ ), 121.3 ( $\text{C}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

392 (65,  $\text{M}^+$ ), 391 (29), 286 (25), 106 (100), 91 (56), 65 (18).

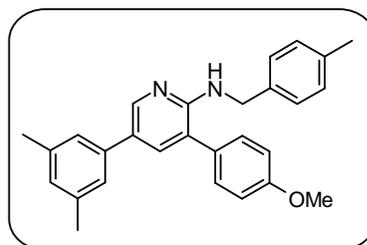
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 393.1425

Encontrado: 393.1424

***N*-4-Metilbencil-*N*-[5-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-metoxifenil)piridin-2-il]amina (60e)**

A partir de 566 mg de la sal **59e** (1 mmol) tras 24 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano:AcOEt (5:5) como eluyente, se obtuvieron 302 mg del compuesto **60e** como un aceite incoloro. Rdto. 74%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3435, 2922, 1602, 1513, 1246, 1176, 1030.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.18 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.53 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.38 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $H_2''(6'')$ ), 7.19 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $H_2'''(6''')$ ), 7.15 (2H, s ap.,  $H_2'(6')$ ), 7.11 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $H_3'''(5''')$ ), 7.04 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $H_3''(5'')$ ), 6.95 (1H, s ap.,  $H_4'$ ), 4.55 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.83 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.34 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

161.0 ( $\text{C}4''$ ), 156.2 ( $\text{C}2$ ), 144.6 ( $\text{C}6$ ), 139.5 ( $\text{C}3'(5')$ ), 139.3 ( $\text{C}1'''$ ), 138.1 ( $\text{C}1'$ ), 137.5 ( $\text{C}4'''$ ), 137.4 ( $\text{C}4$ ), 131.2 ( $\text{C}3'''(5''')$ ), 130.8 ( $\text{C}1''$ ), 130.0 ( $\text{C}2'''(6''')$ ), 129.4 ( $\text{C}4'$ ), 128.2 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 127.6 ( $\text{C}5$ ), 124.8 ( $\text{C}2'(6')$ ), 124.2 ( $\text{C}3$ ), 115.7 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3'$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3'''$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

408 (76,  $\text{M}^+$ ), 407 (37), 289 (27), 120 (100), 105 (87), 77 (24), 57 (15).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

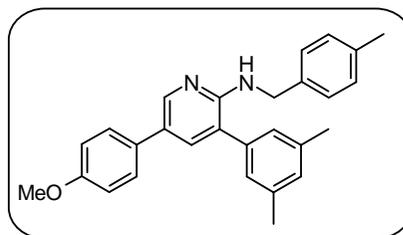
Calculado: 409.2280

Encontrado: 409.2419

***N*-4-Metilbencil-*N*-[3-(3,5-dimetilfenil)-5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]amina (60f)**

A partir de 566 mg de la sal **59f** (1 mmol) tras 27 h de agitación y posterior purificación mediante cromatografía usando Hexano: AcOEt (5:5) como eluyente, se obtuvieron 290 mg del compuesto **60f** como un sólido blanco (AcOEt: Hexano). Rdto. 71%.

**P.f.:** 140-142°C



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

3408, 1608, 1569, 1493, 1460, 1339, 1280, 1248, 1181, 1130, 827.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.32 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.48 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $H_2'(6'')$ ), 7.20 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $H_2'''(6''')$ ), 7.10 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz,  $H_3'''(5''')$ ), 7.04 (2H, s,  $H_2''(6'')$ ), 6.98 (1H, s,  $H_4''$ ), 6.94 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $H_3'(5')$ ), 4.91 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{NH}$ ), 4.62 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.32 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

158.6 ( $\text{C}_4'$ ), 154.4 ( $\text{C}_2$ ), 144.5 ( $\text{C}_6$ ), 138.8 ( $\text{C}_3''(5'')$ ), 137.7 ( $\text{C}_1''$ ), 136.9 ( $\text{C}_1'''$  o  $\text{C}_4'''$ ), 136.5 ( $\text{C}_1'''$  o  $\text{C}_4'''$ ), 135.5 ( $\text{C}_4$ ), 131.1 ( $\text{C}_1'$ ), 129.5 ( $\text{C}_4''$ ), 129.1 ( $\text{C}_3'''(5''')$ ), 127.4 ( $\text{C}_2'''(6''')$ ), 127.2 ( $\text{C}_2'(6')$ ), 126.6 ( $\text{C}_2''(6'')$ ), 125.7 ( $\text{C}_5$ ), 122.4 ( $\text{C}_3$ ), 114.3 ( $\text{C}_3'(5')$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3''$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3'''$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 80.37    H: 6.74    N: 6.94

Hallado C: 80.24    H: 6.64    N: 6.54

**MS** (EI,  $m/z$ ):

408 (100,  $\text{M}^+$ ), 407 (35), 289 (25), 120 (53), 105 (53), 79 (13), 77 (15).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 409.2280

Encontrado: 409.2269

#### 4.4.- REACCIONES DE SONOGASHIRA SOBRE *N*-(HETEROARIL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

##### 4.4.1.-REACCIONES SOBRE *N*-(5-YODOPIRIDIN-2-IL)AMINIDA DE PIRIDINIO

###### Procedimiento general

###### Método A

Sobre una mezcla de la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c** (0.07 g, 0.24 mmol) y DABCO (0.16 g, 1.43 mmol) en acetonitrilo seco (5 mL), se adicionan el acetileno correspondiente (0.48 mmol) y el catalizador Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 mol %). La reacción se agita a 40°C hasta no observar producto de partida mediante TLC.

###### Método B

En un matraz se adicionan la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c** (0.07 g, 0.24 mmol), el carbonato de cesio (0.47 g, 1.43 mmol) y el DABCO (10 mol %) y se hace vacío durante unos 5 minutos. La mezcla se pone bajo atmósfera inerte y a continuación se adicionan el acetonitrilo seco (5 mL), el acetileno correspondiente (0.48 mmol) y el catalizador Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 mol %). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta no observar producto de partida mediante TLC.

En el caso de que el haloheteroaril derivado sea sólido, su incorporación al medio de reacción se lleva a cabo antes de hacer vacío.

Independientemente del método utilizado (A o B) para llevar a cabo el acoplamiento, una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con CH<sub>3</sub>CN hasta que no se observe color en el filtrado. El disolvente se evapora hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en columna en etanol y se recristaliza utilizando el disolvente indicado para cada caso.

###### Método C

En un tubo de cuarzo para reacciones en microondas se introducen la *N*-(5-yodopiridin-2-il)aminida de piridinio **19c** (0.02 g, 0.07 mmol), el DABCO (0.05 g, 0.42 mmol), el catalizador PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), el acetonitrilo (1 mL) y el correspondiente acetileno (0.14 mmol). La mezcla

de reacción bajo agitación es irradiada en el microondas a 60°C durante 10 minutos.

### Método D

En un tubo de cuarzo para reacciones en microondas se introducen la *N*-(5'-yodopiridin-2'-il)aminida de piridinio **19c** (0.02 g, 0.07 mmol), el DABCO (0.05 g, 0.42 mmol), el catalizador PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mol %), el agua (1 mL) y el correspondiente acetileno (0.28 mmol). La mezcla de reacción bajo agitación es irradiada en el microondas a 70°C durante 20 minutos.

Después de irradiar la mezcla de reacción, ya sea empleando el método C o el D, el disolvente es eliminado a vacío y el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna empleando etanol como disolvente. El producto así obtenido se recristaliza en el disolvente adecuado para cada caso.

### *N*-[5-(Trimetilsililetinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61j**)

A partir de 13 mg (0.019 mL) del trimetilsililacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 8 mg del compuesto **61j** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 46%.

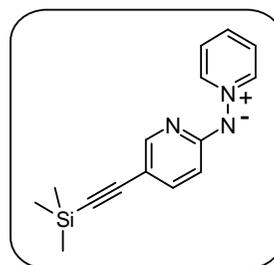
P.f.: 139-141°C

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2143, 1591, 1465, 1381, 1291, 1139, 862, 841.

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

8.72 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz, H2(6)), 8.13 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz, H4), 7.86 (2H, dd,  $J = 7.7$  y 6.9 Hz, H3(5)), 7.77 (1H, dd,  $J = 2.1$  y 0.9 Hz, H6'), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8$  y 2.1 Hz, H4'), 6.43 (1H, dd,  $J = 8.8$  y 0.9 Hz, H3'), 0.22 (9H, s, CH<sub>3</sub>).



$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

165.0 ( $\text{C}2'$ ), 151.4 ( $\text{C}6'$ ), 145.1 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.5 ( $\text{C}4'$ ), 139.0 ( $\text{C}4$ ),  
128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 111.3 ( $\text{C}3'$ ), 107.0 ( $\text{C}5'$ ), 105.5 ( $\text{C}_{\beta\equiv}$ ), 93.5 ( $\text{C}_{\alpha\equiv}$ ),  
0.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{Si} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 65.18 H: 6.56 N: 15.20

Hallado C: 65.39 H: 6.39 N: 15.18

**MS** (EI,  $m/z$ ):

267 (54,  $\text{M}^+$ ), 266 (100), 125 (14).

**HRMS** (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

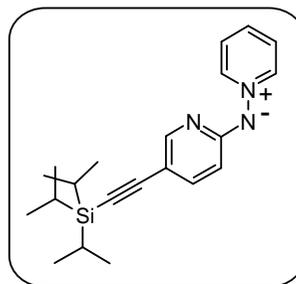
Calculado: 268.1270

Encontrado: 268.1271

### *N*-[5-(*Tris*isopropilsililetinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61a**)

A partir de 87 mg (0.110 mL) del triisopropilsililacetileno (0.48 mmol) siguiendo el método A y tras 24 h de reacción a  $40^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 40 mg del compuesto **61a** como un sólido naranja ( $\text{AcOEt}$ :Hexano). Rdto. 48%.

**P.f.:**  $39\text{-}41^\circ\text{C}$



Siguiendo el método B después de 48 horas a temperatura ambiente se obtuvo **61a** con un 30% de rendimiento y siguiendo el método C el rendimiento fue del 36%.

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

2942, 2864, 2152, 1595, 1465, 1380, 882, 677.

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

8.74 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, *H*2(6)), 8.13 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, *H*4), 7.87 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, *H*3(5)), 7.79 (1H, dd, *J* = 2.3 y 0.9 Hz, *H*6'), 7.36 (1H, dd, *J* = 8.9 y 2.3 Hz, *H*4'), 6.45 (1H, dd, *J* = 8.9 y 0.9 Hz, *H*3'), 1.15 (21H, m, <sup>t</sup>Pr).

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

164.9 (*C*2'), 151.4 (*C*6'), 145.1 (*C*2(6)), 140.5 (*C*4'), 139.0 (*C*4), 128.7 (*C*3(5)), 111.4 (*C*3'), 107.7 (*C*5'), 107.3 (*C*β≡), 89.6 (*C*α≡), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH).

Análisis para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>Si · 1/4 H<sub>2</sub>O (%):

C: 70.84 H: 8.35 N: 11.80

Hallado C: 71.06 H: 8.29 N: 11.78

MS (EI, *m/z*):

351 (100, M<sup>+</sup>), 350 (37), 308 (80), 266 (53), 252 (15), 238 (20), 198 (14), 144 (63), 125 (48), 118 (37), 79 (30), 52 (14).

HRMS (APCI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>

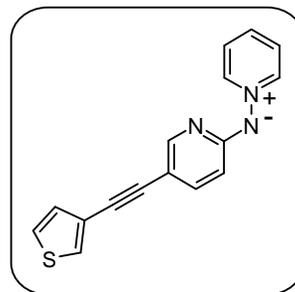
Calculado: 352.2209

Encontrado: 352.2221

### *N*-[5-(Tiofen-3-iletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61b**)

A partir de 15 mg (0.014 mL) del 3-etiniltiofeno (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 15 mg del compuesto **61b** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 75%.

P.f.: 130-132°C



Siguiendo el método A después de 24 horas a 40°C se obtuvo **61b** con un 27% de rendimiento y siguiendo el método D el rendimiento fue del 34%.

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

2193, 1593, 1479, 1464, 1384, 1141, 774.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.74 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.11 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.86 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.83 (1H, dd,  $J = 2.3$  y  $0.7$  Hz,  $H6'$ ), 7.52 (1H, dd,  $J = 3.1$  y  $1.0$  Hz,  $H2''$ ), 7.43 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.42 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $3.1$  Hz,  $H5''$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.0$  Hz,  $H4''$ ), 6.49 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $0.7$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.8 ( $C2'$ ), 150.7 ( $C6'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 140.2 ( $C4'$ ), 138.8 ( $C4$ ), 130.6 ( $C4''$ ), 128.6 ( $C3(5)$ ), 128.3 ( $C2''$ ), 126.5 ( $C5''$ ), 124.2 ( $C3''$ ), 111.5 ( $C3'$ ), 107.5 ( $C5'$ ), 88.2 ( $C_{\alpha}\equiv$ ), 85.0 ( $C_{\beta}\equiv$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$  (%):

C: 69.29 H: 4.00 N: 15.15 S: 11.56

Hallado C: 69.65 H: 4.17 N: 15.04 S: 11.29

**MS** (EI,  $m/z$ ):

277 (69,  $\text{M}^+$ ), 276 (100), 171 (69), 170 (34), 145 (16), 127 (36), 79 (41), 52 (38).

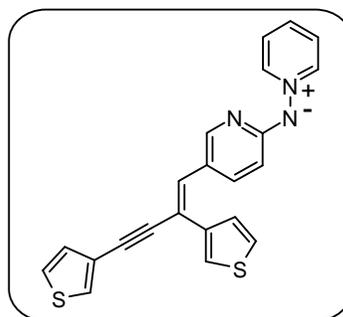
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 278.07317

Encontrado: 278.07464

Cuando la reacción de acoplamiento se realizó en agua, se obtuvo junto con el producto anteriormente descrito, la (*Z*)-*N*-{5-[2,4-Bis-(tiofen-3-il)but-1-en-3-inil]piridin-2-il}aminida de piridinio **62a** como un sólido rojo. Rdto. 21%.

**P.f.:** 69-71°C



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

2198, 1593, 1469, 1380, 782.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.83 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.36 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 8.27 (1H, d a.,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.23 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.95 (2H, dd,  $J = 7.6$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.74 (1H, dd,  $J = 3.0$  y  $1.3$  Hz,  $H2''$ ), 7.59 (1H, dd,  $J = 3.0$  y  $1.6$  Hz,  $H2'''$ ), 7.51 (2H, m,  $H5'''$  y  $H4''$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $3.0$  Hz,  $H5''$ ), 7.29 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.3$  Hz,  $H4'''$ ), 7.12 (1H, s,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.62 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.2 ( $\text{C}2'$ ), 145.1 ( $\text{C}6'$ ), 144.7 ( $\text{C}2(6)$ ), 141.1 ( $\text{C}4$ ), 140.8 ( $\text{C}3''$ ), 138.1 ( $\text{C}4'$ ), 129.2 ( $\text{C}4'''$ ), 128.9 ( $\text{C}2''$ ), 128.6 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 128.3 ( $\text{C}3(5)$ ), 126.0 ( $\text{C}3'''$ ), 125.7 ( $\text{C}5''$ ), 125.1 (dos señales solapadas  $\text{C}5'''$  y  $\text{C}4''$ ), 122.7 ( $\text{C}5'$ ), 121.8 ( $\text{C}=\text{}$ ), 121.6 ( $\text{C}2'''$ ), 109.4 ( $\text{C}3'$ ), 91.2 ( $\text{C}\beta\equiv$ ), 86.8 ( $\text{C}\alpha\equiv$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

385 (<2,  $\text{M}^+$ ), 147 (25), 135 (25), 121 (26), 119 (95), 109 (28), 105 (26), 97 (34), 95 (48), 91 (100), 83 (42), 81 (56), 79 (45), 77 (33), 67 (38), 65 (25), 55 (37).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

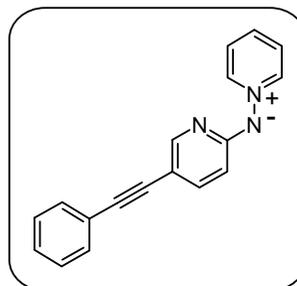
Calculado: 386.0786

Encontrado: 386.0786

*N*-[5-(Feniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61c**)

A partir de 28 mg (0.028 mL) del fenilacetileno (0.28 mmol) y siguiendo el método D, se obtuvieron 14 mg del compuesto **61c** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 77%.

**P.f.:** 46-48°C



Siguiendo el método A después de 24 horas a 40°C se obtuvo **61c** con un 45% de rendimiento. Siguiendo el método B tras 24 horas a temperatura ambiente el rendimiento fue del 66% y por el método C del 69%.

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

2924, 2852, 2204, 1587, 1459, 1380, 1131, 815, 755, 690.

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

8.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.13 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.87 (3H, m,  $H3(5)$  y  $H6'$ ), 7.45 (3H, m,  $H2''(6'')$  y  $H4'$ ), 7.34 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 6.50 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $1.0$  Hz,  $H3'$ ).

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

164.9 ( $C2'$ ), 150.9 ( $C6'$ ), 145.2 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C4'$ ), 138.9 ( $C4$ ), 132.0 ( $C2''(6'')$ ), 129.4 ( $C3''(5'')$ ), 128.7 (dos señales solapadas  $C3(5)$  y  $C4''$ ), 125.4 ( $C1''$ ), 111.5 ( $C3'$ ), 107.2 ( $C5'$ ), 89.9 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 89.0 ( $C_{\beta\equiv}$ ).

**Análisis** para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> (%):

C: 79.68 H: 4.83 N: 15.49

Hallado C: 79.36 H: 5.09 N: 15.62

**MS** (EI,  $m/z$ ):

271 (74, M<sup>+</sup>), 270 (100), 165 (68), 164 (75), 139 (25), 138 (36), 135 (37), 114 (21), 79 (38), 52 (31).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

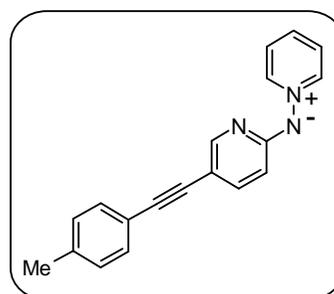
Calculado: 272.1188

Encontrado: 272.1188

*N*-[5-(4-Metilfeniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61d**)

A partir de 32 mg (0.034 mL) del 4-metilfenilacetileno (0.28 mmol) y siguiendo el método D, se obtuvieron 15 mg del compuesto **61d** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 74%.

**P.f.:** 134-136°C



Siguiendo el método A después de 24 horas a 40°C se obtuvo **61d** con un 25% de rendimiento. Siguiendo el método B tras 48 horas a temperatura ambiente el rendimiento fue del 19% y por el método C del 68%.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2202, 1592, 1512, 1477, 1462, 1378, 1329, 1144, 815.

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

8.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.12 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.86 (3H, m,  $H3(5)$  y  $H6'$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.5$  y  $2.1$  Hz,  $H4'$ ), 7.34 (2H, d,  $J = 8.1$ ,  $H2''(6'')$ ), 7.17 (2H, d a.,  $J = 8.1$ ,  $H3''(5'')$ ), 6.49 (1H, d a.,  $J = 8.5$  Hz,  $H3'$ ), 2.37 (3H, s,  $CH_3$ ).

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

164.8 ( $C2'$ ), 150.7 ( $C6'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C4'$ ), 138.9 ( $C4''$  o  $C4$ ), 138.8 ( $C4$  o  $C4''$ ), 132.0 ( $C2''(6'')$ ), 130.1 ( $C3''(5'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 122.3 ( $C1''$ ), 111.5 ( $C3'$ ), 107.5 ( $C5'$ ), 90.0 ( $C_{\alpha}\equiv$ ), 88.2 ( $C_{\beta}\equiv$ ), 21.4 ( $CH_3$ ).

**Análisis** para  $C_{19}H_{15}N_3 \cdot 1/3 H_2O$  (%):

C: 78.33 H: 5.42 N: 14.42

Hallado C: 78.54 H: 5.64 N: 14.12

**MS** (EI,  $m/z$ ):

285 (68,  $M^+$ ), 284 (74), 208 (34), 179 (57), 178 (26), 164 (18), 152 (24), 151 (24), 91 (18), 89 (19), 79 (100), 57 (40), 55 (40), 52 (90), 51 (54).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{19}H_{16}N_3 [M+H]^+$

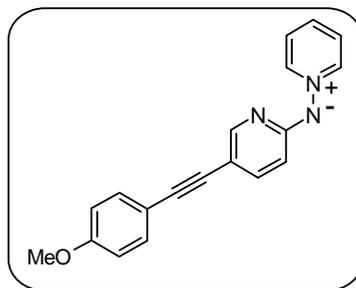
Calculado: 286.1344

Encontrado: 286.1381

*N*-[5-(4-Metoxifenilacetinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61e**)

A partir de 18 mg (0.017 mL) del 4-metoxifenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 10 mg del compuesto **61e** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 47%.

**P.f.:** 123-125°C



Siguiendo el método A después de 48 horas a 40°C se obtuvo **61e** con un 25% de rendimiento y siguiendo el método B tras 48 horas a temperatura ambiente el rendimiento fue del 51%.

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

2206, 1605, 1511, 1473, 1382, 1286, 1248, 832.

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

8.75 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.12 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, H<sub>4</sub>), 7.87 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.83 (1H, dd, *J* = 2.3 y 1.0 Hz, H<sub>6</sub>'), 7.43 (1H, dd, *J* = 8.9 y 2.3 Hz, H<sub>4</sub>'), 7.39 (2H, d, *J* = 8.9, H<sub>2</sub>''(6'')), 6.92 (2H, d, *J* = 8.9, H<sub>3</sub>''(5'')), 6.49 (1H, dd, *J* = 8.9 y 1.0 Hz, H<sub>3</sub>'), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

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

164.7 (C<sub>4</sub>''), 160.8 (C<sub>2</sub>'), 150.5 (C<sub>6</sub>'), 145.1 (C<sub>2</sub>(6)), 140.3 (C<sub>4</sub>'), 138.8 (C<sub>4</sub>), 133.5 (C<sub>2</sub>''(6'')), 128.7 (C<sub>3</sub>(5)), 117.4 (C<sub>1</sub>''), 115.0 (C<sub>3</sub>''(5'')), 111.5 (C<sub>3</sub>'), 107.7 (C<sub>5</sub>'), 89.8 (C<sub>α</sub>≡), 87.3 (C<sub>β</sub>≡), 55.8 (OCH<sub>3</sub>).

Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (%):

C: 75.73 H: 5.02 N: 13.94

Hallado C: 75.67 H: 5.02 N: 13.75

MS (EI, *m/z*):

301 (7, M<sup>+</sup>), 224 (58), 209 (40), 149 (26), 135 (34), 111 (28), 97 (44), 95 (30), 85 (43), 83 (48), 81 (32), 79 (21), 71 (66), 69 (61), 67 (24), 57 (100), 55 (69).

HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup>

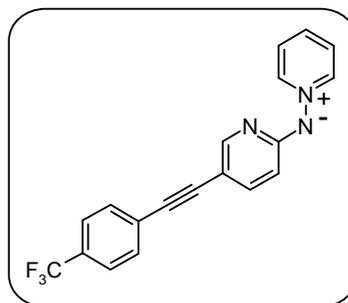
Calculado: 302.1293

Encontrado: 302.1308

*N*-[5-(4-Trifluorometilfenilacetinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (61f)

A partir de 23 mg (0.022 mL) del 4-trifluorometilfenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 14 mg del compuesto **61f** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 60%.

P.f.: 131-133°C



Siguiendo el método A después de 24 horas a 40°C se obtuvo **61f** con un 30% de rendimiento y siguiendo el método D el rendimiento fue del 50%.

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

2204, 1591, 1481, 1394, 1323, 1065, 841.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.76 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.17 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.91 (1H, d a.,  $J = 1.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.90 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.64 (4H, m,  $H2''(6'')$  y  $H3''(5'')$ ), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 6.52 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $0.7$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.9 ( $C2'$ ), 151.4 ( $C6'$ ), 145.3 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C4'$ ), 139.5 ( $C4$ ), 132.4 ( $C2''(6'')$ ), 130.0 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz,  $C4''$ ), 129.5 ( $C1''$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 126.3 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz,  $C3''(5'')$ ), 125.6 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.5 ( $C3'$ ), 106.4 ( $C5'$ ), 92.2 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 88.8 ( $C_{\beta\equiv}$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3 \cdot 1/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 66.55    H: 3.64    N: 12.25

Hallado C: 66.48    H: 3.39    N: 12.19

**MS** (EI,  $m/z$ ):

339 (2,  $\text{M}^+$ ), 262 (48), 167 (28), 149 (100), 129 (16), 97 (21), 83 (33), 71 (47), 69 (38), 60 (28), 57 (81), 55 (53).

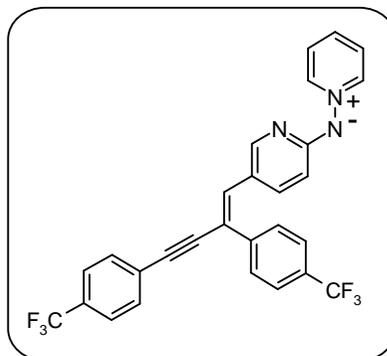
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 340.1062

Encontrado: 340.1087

Cuando la reacción de acoplamiento se realizó en agua, se obtuvo la (*Z*)-*N*-{5-[2,4-Bis-(4-trifluoro-metilfenil)but-1-en-3-inil]piridin-2-il}aminida de piridinio **62d** como un sólido rojo. Rdto. 12%.

**P.f.:** 75-77°C



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

2191, 1615, 1558, 1515, 1488, 1398, 1194, 1106, 1067, 1016, 1000, 840, 667, 646, 620.

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.82 (2H, dd,  $J = 6.5$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.42 (1H, dd,  $J = 9.1$  y  $2.4$  Hz,  $H4'$ ), 8.32 (1H, d a.,  $J = 2.4$  Hz,  $H6'$ ), 8.24 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 7.96 (4H, m,  $H2''(6'')$  y  $H3(5)$ ), 7.78 (2H, d ap.,  $J = 8.6$  Hz,  $H2'''(6''')$ ), 7.75 (2H, d ap.,  $J = 8.6$  Hz,  $H3'''(5''')$ ), 7.71 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 7.35 (1H, s,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.64 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz,  $H3'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

164.7 ( $C2'$ ), 150.3 ( $C6'$ ), 145.5 ( $C2(6)$ ), 144.5 ( $C1''$ ), 140.3 ( $C4$ ), 138.2 ( $C4'$ ), 136.2 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 132.8 ( $C2'''(6''')$ ), 129.0 ( $C3(5)$ ), 128.5 ( $C1'''$ ), 127.3 ( $C2''(6'')$ ), 126.6 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz,  $C3''(5'')$ ), 126.5 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$  Hz,  $C3'''(5''')$ ), 121.9 ( $C5'$ ), 115.0 ( $\text{C}=\text{}$ ), 111.4 ( $C3'$ ), 96.8 ( $\text{C}\beta\equiv$ ), 92.0 ( $\text{C}\alpha\equiv$ ). (Ha sido imposible realizar la asignación de los carbonos cuaternarios de los grupos  $\text{CF}_3$ ,  $C4''$  y  $C4'''$ ).

**$^{19}\text{F}$ -RMN** (470 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

-64.37, -63.91.

**MS** (EI,  $m/z$ ):

509 (34,  $\text{M}^+$ ), 508 (28), 432 (19), 363 (19), 185 (15), 139 (17), 129 (16), 111 (19), 105 (16), 97 (21), 95 (25), 91 (17), 87 (17), 83 (25); 81 (27), 80 (17), 79 (100).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

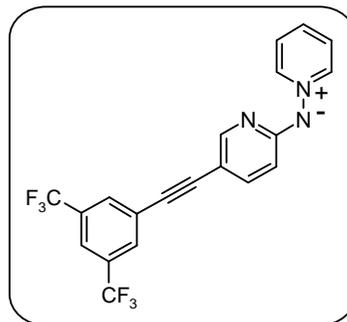
Calculado: 510.1405

Encontrado: 510.1396

*N*-[5-(3,5-Bis-trifluorometilfeniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61g**)

A partir de 33 mg (0.025 mL) del 3,5-bis(trifluorometil)fenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 11 mg del compuesto **61g** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 40%.

**P.f.:** 147-149°C



Siguiendo el método A después de 48 horas a 40°C se obtuvo **61g** con un 15% de rendimiento y siguiendo el método D el rendimiento fue del 19%.

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

2192, 1591, 1486, 1387, 1279, 1131, 918.

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

8.75 (2H, dd,  $J = 7.2$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.17 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.00 (2H, d,  $J = 1.6$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.94 (1H, dd,  $J = 2.3$  y  $0.7$  Hz,  $H6'$ ), 7.90 (3H, m,  $H3(5)$  y  $H4''$ ), 7.50 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 6.50 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $0.7$  Hz,  $H3'$ ).

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

165.4 ( $C2'$ ), 152.0 ( $C6'$ ), 145.3 ( $C2(6)$ ), 140.2 ( $C4'$ ), 139.4 ( $C4$ ), 133.0 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.5$  Hz,  $C3''(5'')$ ), 131.8 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz,  $C2''(6'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 128.1 ( $C1''$ ), 124.5 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121.4 (h a.,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz,  $C4''$ ), 111.5 ( $C3'$ ), 105.4 ( $C5'$ ), 93.8 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 87.4 ( $C_{\beta\equiv}$ ).

**Análisis** para C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub> · 2/5 H<sub>2</sub>O (%):

C: 57.95    H: 2.87    N: 10.14

Hallado C: 57.87    H: 2.58    N: 10.52

**MS** (EI,  $m/z$ ):

407 (9,  $M^+$ ), 406 (19), 232 (10), 113 (18), 97 (22), 95 (18), 85 (24), 83 (32), 79 (45), 73 (27), 71 (39), 60 (28), 57 (100), 55 (99), 52 (26).

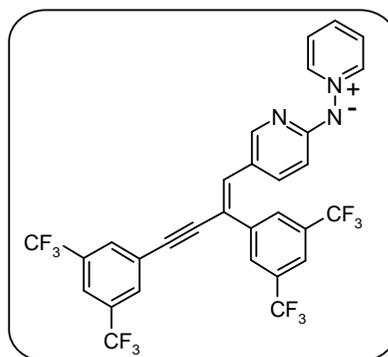
**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{20}H_{12}F_6N_3$   $[M+H]^+$

Calculado: 408.0935

Encontrado: 408.0929

Cuando la reacción de acoplamiento se realizó en agua, se obtuvo la (*Z*)-*N*-{5-[2,4-Bis-(3,5-bis(trifluorometilfenil)but-1-en-3-inil]piridin-2-il}aminida de piridinio 62e como un sólido rojo. Rdto. 5%.

**P.f.:** 99-101°C



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

2194, 1570, 1385, 1281, 1175, 1126, 893, 698, 683.

**$^1H$ -RMN** (500 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

8.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.2$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.34 (2H, m,  $H4'$  y  $H6'$ ), 8.29 (2H, s a.,  $H2''(6'')$ ), 8.17 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.2$  Hz,  $H4$ ), 8.09 (2H, s a.,  $H2'''(6''')$ ), 8.00 (1H, s a.,  $H4'''$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 8.85 (1H, s a.,  $H4''$ ), 7.51 (1H, s,  $CH=$ ), 6.60 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz,  $H3'$ ).

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

165.8 ( $C2'$ ), 152.0 ( $C6'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 143.0 ( $C1''$ ), 139.4 ( $C4$ ), 138.5 ( $CH=$ ), 137.4 ( $C4'$ ), 133.1 (m,  $C3'''(5''')$ ), 132.7 (m,  $C3''(5'')$ ), 132.0 (m,  $C2'''(6''')$ ), 128.5 ( $C3(5)$ ), 126.4 (m,  $C2''(6'')$ ), 125.9 ( $C1'''$ ), 124.0 (m,  $2CF_3$ ), 122.8 (m,  $C4'''$ ), 120.9 (m,  $C4''$ ), 120.4 ( $C5'$ ), 111.3 ( $C=$ ), 111.0 ( $C3'$ ), 94.9 ( $C_{\beta}\equiv$ ), 92.5 ( $C_{\alpha}\equiv$ ).

**$^{19}F$ -RMN** (470 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

-64.67, -64.43.

**MS** (EI,  $m/z$ ):

645 (100,  $M^+$ ), 644 (94), 569 (16), 568 (50), 499 (10), 355 (23), 183 (11), 80 (11), 79 (42), 78 (11), 69 (14), 52 (22), 51 (24), 20 (20).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{30}H_{16}F_{12}N_3 [M+H]^+$

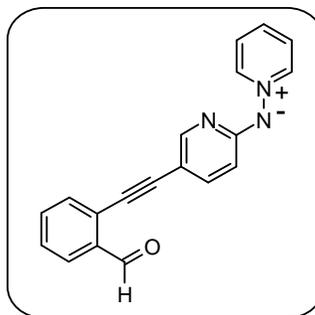
Calculado: 646.1153

Encontrado: 646.1162

*N*-[5-(2-Formilfeniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (**61h**)

A partir de 36 mg del 2-etinilbenzaldehido (0.28 mmol) y siguiendo el método D, se obtuvieron 17 mg del compuesto **61h** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 83%.

**P.f.**: 104-106°C



Siguiendo el método A después de 48 horas a 40°C se obtuvo **61h** con un 9% de rendimiento y siguiendo el método C el rendimiento fue del 47%.

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

2196, 1694, 1589, 1485, 1392, 760.

**$^1H$ -RMN** (500 MHz,  $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm):

10.57 (1H, s, CHO), 8.76 (2H, dd,  $J = 6.6$  y 1.3 Hz, H2(6)), 8.16 (1H, tt,  $J = 7.9$  y 1.3 Hz, H4), 7.95 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6'), 7.90 (3H, m, H3(5) y H3''), 7.63 (2H, m, H5'' y H6''), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.9$  y 2.3 Hz, H4'), 7.47 (1H, m, H4''), 6.52 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, H3').

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

192.9 (CHO), 165.3 ( $\text{C}2'$ ), 151.6 ( $\text{C}6'$ ), 145.3 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.2 ( $\text{C}4'$ ), 139.3 ( $\text{C}4$ ), 139.0 ( $\text{C}2''$ ), 135.1 ( $\text{C}5''$ ), 133.9 ( $\text{C}6''$ ), 128.9 ( $\text{C}3''$ ), 128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 128.3 ( $\text{C}4''$ ), 126.2 ( $\text{C}1''$ ), 111.5 ( $\text{C}3'$ ), 106.0 ( $\text{C}5'$ ), 97.0 ( $\text{C}_{\alpha}\equiv$ ), 86.0 ( $\text{C}_{\beta}\equiv$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 75.11 H: 4.48 N: 13.83

Hallado C: 75.05 H: 4.68 N: 13.93

**MS** (EI,  $m/z$ ):

299 (44,  $\text{M}^+$ ), 298 (100), 222 (22), 193 (29), 165 (38), 164 (85), 149 (30), 139 (30), 138 (42), 94 (25), 79 (76), 69 (35), 57 (74), 55 (48), 52 (58).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

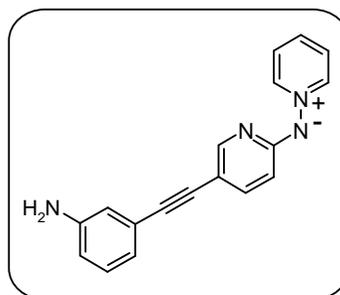
Calculado: 300.1137

Encontrado: 300.1111

***N**-[5-(3-Aminofeniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (61i)*

A partir de 16 mg (0.015 mL) del 3-etinilanilina (0.14 mmol) y siguiendo el método C, se obtuvieron 11 mg del compuesto **61i** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 57%.

**P.f.**: 57-59°C



Siguiendo el método A después de 48 horas a 40°C se obtuvo **61i** con un 21% de rendimiento.

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

3415, 2195, 1590, 1464, 1382, 1287, 1140.

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

8.74 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.10 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, H<sub>4</sub>), 7.85 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.83 (1H, dd, *J* = 2.3 y 0.7 Hz, H<sub>6'</sub>), 7.43 (1H, dd, *J* = 8.9 y 2.3 Hz, H<sub>4'</sub>), 7.07 (1H, t, *J* = 7.9 Hz, H<sub>5''</sub>), 6.82 (1H, t a., *J* = 1.8 Hz, H<sub>2''</sub>), 6.80 (1H, dt, *J* = 7.9 y 1.3 Hz, H<sub>6''</sub>), 6.68 (1H, ddd, *J* = 7.9, 2.3 y 1.3 Hz, H<sub>4''</sub>), 6.49 (1H, dd, *J* = 8.9 y 0.7 Hz, H<sub>3'</sub>).

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

164.8 (C<sub>2'</sub>), 150.7 (C<sub>6'</sub>), 148.9 (C<sub>3''</sub>), 145.1 (C<sub>2</sub>(6)), 140.3 (C<sub>4'</sub>), 138.8 (C<sub>4</sub>), 130.0 (C<sub>5''</sub>), 128.6 (C<sub>3</sub>(5)), 125.7 (C<sub>1''</sub>), 121.9 (C<sub>6''</sub>), 118.6 (C<sub>2''</sub>), 116.1 (C<sub>4''</sub>), 111.5 (C<sub>3'</sub>), 107.5 (C<sub>5'</sub>), 90.6 (C<sub>α≡</sub>), 87.9 (C<sub>β≡</sub>).

Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub> · 1/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 73.95 H: 5.06 N: 19.16

Hallado C: 73.60 H: 5.30 N: 18.92

MS (APCI, *m/z*):

287 (98, M+1), 278 (19), 182 (98), 156 (100), 141 (43), 139 (21), 124 (32), 121 (20), 115 (69).

HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>

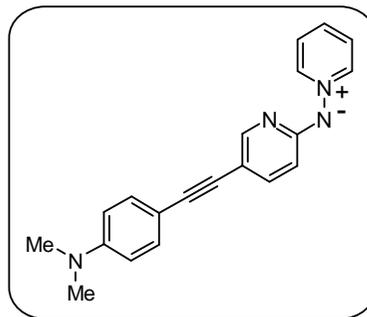
Calculado: 287.1297

Encontrado: 287.1262

***N*-[5-(4-Dimetilaminofeniletinil)piridin-2-il]aminida de piridinio (61k)**

A partir de 38 mg de la 4-etinil-*N,N*-dimetilanilina (0.28 mmol) y siguiendo el método D, se obtuvieron 9 mg del compuesto **61k** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 42%.

P.f.: 151-153°C



Siguiendo el método C se obtuvo **61k** con un 30% de rendimiento.

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

2922, 2851, 2205, 1611, 1523, 1459, 1376, 819.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.82 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.23 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.88 (1H, d a.,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 7.51 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $2.3$  Hz,  $H4'$ ), 7.31 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 6.73 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.9$  y  $0.6$  Hz,  $H3'$ ), 2.99 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.6 ( $\text{C}2'$ ), 151.6 ( $\text{C}6'$ ), 149.7 ( $\text{C}4''$ ), 145.6 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.8 ( $\text{C}4'$ ), 140.4 ( $\text{C}4$ ), 133.2 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 128.9 ( $\text{C}3(5)$ ), 113.2 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 111.9 ( $\text{C}1''$  o  $\text{C}3'$ ), 111.3 ( $\text{C}3'$  o  $\text{C}1''$ ), 110.2 ( $\text{C}5'$ ), 91.6 ( $\text{C}_{\alpha\equiv}$ ), 85.7 ( $\text{C}_{\beta\equiv}$ ), 40.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4 \cdot 3/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 73.87    H: 5.95    N: 17.23

Hallado C: 73.93    H: 5.73    N: 17.15

**MS** (EI,  $m/z$ ):

314 (48,  $\text{M}^{+}$ ), 237 (26), 208 (100), 156 (31), 79 (29), 69 (24), 57 (38), 55 (22).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 315.1610

Encontrado: 315.1613

#### 4.4.2.-REACCIONES SOBRE *N*-(5-YODODIAZIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO

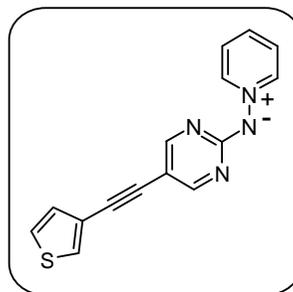
##### Procedimiento general

En un tubo de cuarzo para reacciones en microondas se introducen la *N*-(5-yododiazin-2-il)aminida (0.02 g, 0.07 mmol), el DABCO (0.05 g, 0.42 mmol), el catalizador PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), el acetonitrilo (1 mL) y el correspondiente acetileno (0.14 mmol). La mezcla de reacción bajo agitación es irradiada en el microondas a 60°C durante 25 minutos. El disolvente es eliminado a vacío y el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna empleando etanol. El producto obtenido se recrystaliza en el disolvente adecuado para cada caso.

##### *N*-[5-(Tiofen-3-iletinil)pirimidin-2-il]aminida de piridinio (**72a**)

A partir de 15 mg (0.014 mL) del 3-etiniltiofeno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 13 mg del compuesto **72a** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 65%.

P.f.: 55-57°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2201, 1596, 1521, 1445, 1278, 938, 777, 665, 624.

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

8.71 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.22 (2H, s, H<sub>4'</sub>(6')), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz, H<sub>4</sub>), 7.91 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.56 (1H, dd,  $J = 3.0$  y  $1.3$  Hz, H<sub>2''</sub>), 7.43 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $3.0$  Hz, H<sub>5''</sub>), 7.16 (1H, dd,  $J = 4.9$  y  $1.3$  Hz, H<sub>4''</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.6 ( $\text{C}2'$ ), 161.2 ( $\text{C}4'(6')$ ), 145.6 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.3 ( $\text{C}4$ ), 130.6 ( $\text{C}4''$ ),  
129.0 ( $\text{C}2''$ ), 128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 126.7 ( $\text{C}5''$ ), 123.7 ( $\text{C}3''$ ), 105.7 ( $\text{C}5'$ ),  
87.7 ( $\text{C}_{\alpha}\equiv$ ), 84.9 ( $\text{C}_{\beta}\equiv$ ).

Análisis para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$  (%):

C: 64.73 H: 3.62 N: 20.13 S: 11.52

Hallado C: 65.12 H: 3.92 N: 20.39 S: 11.73

MS (EI,  $m/z$ ):

278 (94,  $\text{M}^+$ ), 277 (100), 144 (25), 120 (44), 79 (52), 52 (30), 51 (22).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

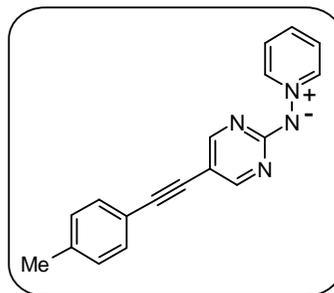
Calculado: 279.0704

Encontrado: 279.0723

### *N*-[5-(4-Metilfenilacetinil)pirimidin-2-il]aminida de piridinio (72b)

A partir de 17 mg (0.018 ml) del 4-metilfenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 18 mg del compuesto **72b** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 91%.

P.f.: 58-60°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2207, 1595, 1509, 1447, 1277, 815, 789, 669.

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

8.71 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.22 (2H, s,  $\text{H}4'(6')$ ), 8.21 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.91 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.35 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}2''(6'')$ ), 7.17 (2H, d a.,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}3''(5'')$ ), 2.36 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.6 ( $\text{C}2'$ ), 161.2 ( $\text{C}4'(6')$ ), 145.6 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.3 ( $\text{C}4$  o  $\text{C}4''$ ), 139.3 ( $\text{C}4''$  o  $\text{C}4$ ), 132.0 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 130.1 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 121.7 ( $\text{C}1''$ ), 105.9 ( $\text{C}5'$ ), 92.6 ( $\text{C}_{\alpha}\equiv$ ), 84.9 ( $\text{C}_{\beta}\equiv$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4 \cdot 3/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 72.76 H: 5.16 N: 18.85

Hallado C: 72.82 H: 5.23 N: 19.02

**MS** (EI,  $m/z$ ):

286 (8,  $\text{M}^+$ ), 209 (24), 181 (37), 179 (24), 139 (24), 135 (32), 124 (33), 123 (54), 95 (45), 79 (54), 78 (100), 77 (42), 65 (45), 58 (95), 52 (28), 51 (37).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

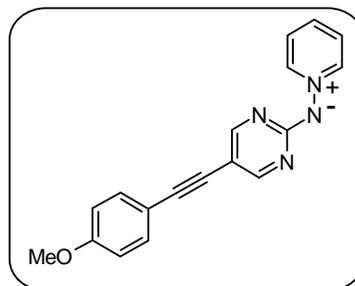
Calculado: 287.1297

Encontrado: 287.1299

### *N*-[5-(4-Metoxifeniletinil)pirimidin-2-il]aminida de piridinio (72c)

A partir de 18 mg (0.017 mL) del 4-metoxifenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 17 mg del compuesto **72c** como un sólido naranja (AcOEt: Hexano). Rdto. 79%.

**P.f.:** 66-68°C



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

2204, 1607, 1592, 1511, 1438, 1279, 1247, 1174, 1023, 830, 783.

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

8.71 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.21 (2H, s,  $\text{H}4'(6')$ ), 8.20 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.90 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.39 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{H}2''(6'')$ ), 6.91 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{H}3''(5'')$ ), 3.82 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.6 ( $\text{C}2'$ ), 161.1 ( $\text{C}4'(6')$ ), 161.0 ( $\text{C}4''$ ), 145.6 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.2 ( $\text{C}4$ ), 133.6 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 128.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 116.8 ( $\text{C}1''$ ), 115.1 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 106.1 ( $\text{C}5'$ ), 92.4 ( $\text{C}_{\alpha}\equiv$ ), 84.0 ( $\text{C}_{\beta}\equiv$ ), 55.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$  (%):

C: 71.51 H: 4.67 N: 18.53

Hallado C: 71.32 H: 4.63 N: 18.95

**MS** (EI,  $m/z$ ):

302 (80,  $\text{M}^+$ ), 301 (63), 225 (37), 170 (35), 169 (53), 150 (28), 144 (29), 113 (43), 101 (28), 79 (100), 52 (39), 51 (33).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

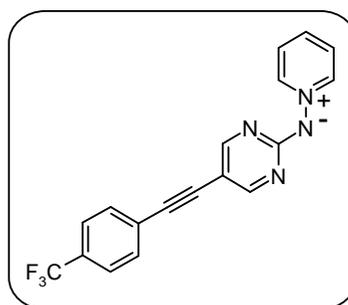
Calculado: 303.1246

Encontrado: 303.1247

***N**-[5-(4-Trifluorometilfeniletinil)pirimidin-2-il]aminida de piridinio (72d)*

A partir de 23 mg (0.022 mL) del 4-trifluorometilfenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 18 mg del compuesto **72d** como un sólido amarillo (AcOEt:Hexano). Rdto. 77%.

**P.f.:** 189-191°C



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

2202, 1587, 1443, 1318, 1165, 1119, 1102, 1063, 840, 785.

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

8.73 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.27 (2H, s,  $\text{H}4'(6')$ ), 8.24 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.64 (4H, m,  $\text{H}2''(6'')$  y  $\text{H}3''(5'')$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.8 ( $\text{C}2'$ ), 161.6 ( $\text{C}4'(6')$ ), 145.7 ( $\text{C}2(6)$ ), 140.5 ( $\text{C}4$ ), 132.4 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 130.4 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$  Hz,  $\text{C}4''$ ), 129.0 ( $\text{C}1''$ ), 128.8 ( $\text{C}3(5)$ ), 126.4 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$  Hz,  $\text{C}3''(5'')$ ), 125.5 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 104.7 ( $\text{C}5'$ ), 91.3 ( $\text{C}_{\alpha\equiv}$ ), 88.9 ( $\text{C}_{\beta\equiv}$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 60.34 H: 3.66 N: 15.64

Hallado C: 60.39 H: 3.28 N: 15.36

**MS** (EI,  $m/z$ ):

340 (92,  $\text{M}^+$ ), 339 (100), 182 (46), 170 (16), 132 (11), 79 (48), 52 (23), 51 (15).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

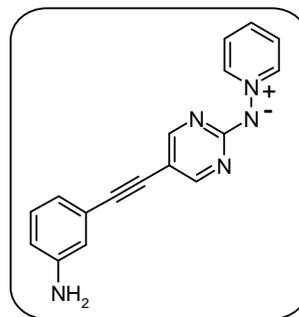
Calculado: 341.1014

Encontrado: 341.1029

### *N*-[5-(3-Aminofeniletinil)pirimidin-2-il]aminida de piridinio (72e)

A partir de 16 mg (0.015 mL) del 3-etinilanilina (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 12 mg del compuesto **72e** como un sólido amarillo (AcOEt:Hexano). Rdto. 60%.

**P.f.:** 80-82°C



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

3413, 2195, 1616, 1591, 1444, 1334, 784, 676.

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

8.70 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.22 (2H, s,  $\text{H}4'(6')$ ), 8.19 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 7.89 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.08 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{H}5''$ ), 6.82 (1H, t,  $J = 1.8$  Hz,  $\text{H}2''$ ),

6.79 (1H, dt,  $J = 7.6$  y  $1.5$  Hz,  $H6''$  o  $H4''$ ), 6.69 (1H, ddd,  $J = 8.1$ ,  $2.6$  y  $1.1$  Hz,  $H4''$  o  $H6''$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

167.6 ( $C2'$ ), 161.3 ( $C4'(6')$ ), 149.0 ( $C3''$ ), 145.6 ( $C2(6)$ ), 140.3 ( $C4$ ), 130.1 ( $C5''$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 125.1 ( $C1''$ ), 121.9 ( $C6''$ ), 118.5 ( $C2''$ ), 116.4 ( $C4''$ ), 105.9 ( $C5'$ ), 93.1 ( $C_{\alpha}\equiv$ ), 84.5 ( $C_{\beta}\equiv$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 69.97 H: 4.66 N: 24.00

Hallado C: 70.15 H: 4.21 N: 23.89

**MS** (EI,  $m/z$ ):

287 (13,  $\text{M}^+$ ), 286 (16), 210 (100), 209 (18), 183 (22), 182 (20), 165 (23), 156 (23), 155 (28), 79 (68), 78 (39), 52 (28).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

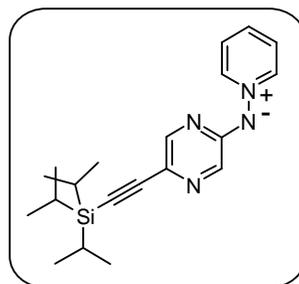
Calculado: 288.1249

Encontrado: 288.1243

### *N*-[5-(Triisopropilsililetinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (**73a**)

A partir de 26 mg (0.032 mL) del triisopropilsililacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general después de 25 minutos a  $50^\circ\text{C}$ , se obtuvieron 5 mg del compuesto **73a** como un sólido naranja ( $\text{AcOEt}:\text{Hexano}$ ). Rdto. 21%.

**P.f.**:  $117\text{--}119^\circ\text{C}$



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

2942, 2864, 2146, 1560, 1501, 1385, 832.

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

8.81 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.23 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.94 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.79 (1H, d,  $J = 1.4$

Hz,  $H6'$  o  $H3'$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 1.16 (21H, m,  $i$ Pr).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.0 ( $\text{C}2'$ ), 146.5 ( $\text{C}2(6)$ ), 145.2 ( $\text{C}6'$ ), 140.5 ( $\text{C}4$ ), 136.6 ( $\text{C}3'$ ), 128.9 ( $\text{C}3(5)$ ), 106.1 (dos señales solapadas  $\text{C}5'$  y  $\text{C}_{\beta\equiv}$ ), 88.4 ( $\text{C}_{\alpha\equiv}$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 12.6 ( $\text{CH}$ ).

Análisis para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{Si} \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 67.28 H: 8.05 N: 15.69

Hallado C: 67.02 H: 7.83 N: 15.62

MS (EI,  $m/z$ ):

352 (99,  $\text{M}^{+}$ ), 310 (26), 309 (100), 267 (33), 188 (43), 161 (45), 148 (41), 79 (45), 52 (18), 51 (30).

HRMS (APCI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^{+}$

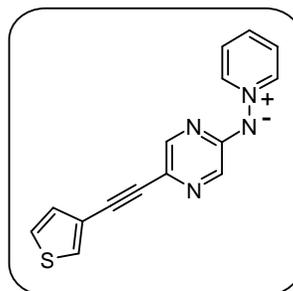
Calculado: 353.2162

Encontrado: 353.2150

### *N*-[5-(Tiofen-3-iletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73b)

A partir de 15 mg (0.014 mL) del 3-etiniltiofeno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 17 mg del compuesto **73b** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 86%.

P.f.: 156-158°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2201, 1571, 1526, 1506, 1464, 1439, 1402, 1151, 1015, 1000, 752, 661.

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

8.82 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.20 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, H<sub>4</sub>), 7.92 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.81 (1H, d a., *J* = 1.5 Hz, H<sub>6'</sub> o H<sub>3'</sub>), 7.80 (1H, d a., *J* = 1.5 Hz, H<sub>3'</sub> o H<sub>6'</sub>), 7.61 (1H, dd, *J* = 3.0 y 1.3 Hz, H<sub>2''</sub>), 7.46 (1H, dd, *J* = 4.9 y 3.0 Hz, H<sub>5''</sub>), 7.19 (1H, dd, *J* = 4.9 y 1.3 Hz, H<sub>4''</sub>).

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

160.5 (C<sub>2'</sub>), 145.8 (C<sub>6'</sub>), 145.1 (C<sub>2</sub>(6)), 140.0 (C<sub>4</sub>), 136.9 (C<sub>3'</sub>), 130.6 (C<sub>4''</sub>), 129.4 (C<sub>2''</sub>), 128.8 (C<sub>3</sub>(5)), 126.8 (C<sub>5''</sub>), 123.6 (C<sub>5'</sub> o C<sub>3''</sub>), 123.5 (C<sub>3''</sub> o C<sub>5'</sub>), 87.4 (C<sub>α</sub>≡), 85.5 (C<sub>β</sub>≡).

Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S · 2/5 H<sub>2</sub>O (%):

C: 63.10 H: 3.81 N: 19.62 S: 11.23

Hallado C: 63.12 H: 3.53 N: 19.99 S: 11.10

MS (EI, *m/z*):

278 (100, M<sup>+</sup>), 277 (43), 201 (12), 199 (13), 174 (12), 172 (77), 146 (17), 145 (63), 120 (63), 94 (13), 80 (28), 79 (13).

HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>

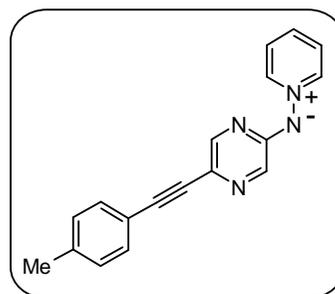
Calculado: 279.0704

Encontrado: 279.0718

### *N*-[5-(4-Metilfeniletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73c)

A partir de 16 mg (0.018 mL) del 4-metilfenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 16 mg del compuesto **73c** como un sólido naranja (AcOEt: Hexano). Rdto. 78%.

P.f.: 167-169°C



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

2208, 1566, 1511, 1496, 1469, 1388, 1281, 1140, 763, 670.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.82 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.20 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.92 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.82 (1H, d a.,  $J = 1.3$  Hz,  $H6'$  o  $H3'$ ), 7.81 (1H, d a.,  $J = 1.3$  Hz,  $H3''$  o  $H6''$ ), 7.40 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.20 (2H, d a.,  $J = 8.2$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 2.38 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.5 ( $C2'$ ), 145.8 ( $C6'$ ), 145.0 ( $C2(6)$ ), 139.9 ( $C4$ ), 139.5 ( $C4''$ ), 136.9 ( $C3'$ ), 132.1 ( $C2''(6'')$ ), 130.2 ( $C3''(5'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 123.8 ( $C5'$ ), 121.5 ( $C1''$ ), 90.4 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 87.4 ( $C_{\beta\equiv}$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 73.95    H: 5.06    N: 19.16

Hallado C: 73.62    H: 5.30    N: 18.92

**MS** (EI,  $m/z$ ):

286 (100,  $\text{M}^{+}$ ), 285 (32), 181 (32), 180 (85), 154 (33), 153 (71), 128 (86), 127 (38), 80 (29), 79 (26).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

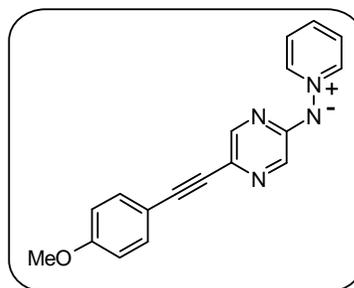
Calculado: 287.1297

Encontrado: 287.1298

### *N*-[5-(4-Metoxifeniletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73d)

A partir de 18 mg (0.017 mL) del 4-metoxifenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 18 mg del compuesto **73d** como un sólido naranja (AcOEt: Hexano). Rdto. 83%.

**P.f.:** 185-187°C



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

2207, 1603, 1567, 1511, 1401, 1288, 1247, 1174, 1026, 787, 667.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.82 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.19 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.92 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.81 (1H, d a.,  $J = 1.6$  Hz,  $H6'$  o  $H3'$ ), 7.80 (1H, d a.,  $J = 1.6$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 7.44 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 6.94 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $H3''(5'')$ ), 3.84 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

161.2 ( $C4''$ ), 160.4 ( $C2'$ ), 145.6 ( $C6'$ ), 145.0 ( $C2(6)$ ), 139.8 ( $C4$ ), 136.8 ( $C3'$ ), 133.7 ( $C2''(6'')$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 124.0 ( $C5'$ ), 116.5 ( $C1''$ ), 115.1 ( $C3''(5'')$ ), 90.3 ( $C_{\alpha}\equiv$ ), 86.6 ( $C_{\beta}\equiv$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O} \cdot 2/5 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 69.84 H: 4.82 N: 18.10

Hallado C: 70.12 H: 5.03 N: 17.92

**MS** (EI,  $m/z$ ):

302 (100,  $\text{M}^+$ ), 225 (13), 223 (28), 196 (10), 169 (82), 144 (12), 80 (12).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

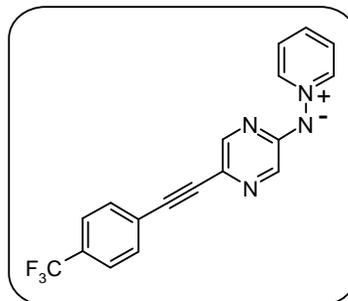
Calculado: 303.1246

Encontrado: 303.1241

*N*-[5-(4-Trifluorometilfeniletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73e)

A partir de 23 mg (0.022 mL) del 4-trifluorometilfenilacetileno (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 13 mg del compuesto **73e** como un sólido amarillo (AcOEt:Hexano). Rdto. 56%.

P.f.: 174-176°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2210, 1613, 1563, 1519, 1499, 1469, 1404, 1325, 1121, 1067, 845, 758, 672.

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

8.82 (2H, dd,  $J = 6.8$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.22 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.93 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.8$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.86 (1H, d a.,  $J = 1.5$  Hz,  $H6'$  o  $H3'$ ), 7.84 (1H, d a.,  $J = 1.5$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 7.68 (4H, s ap.,  $H2''(6'')$  y  $H3''(5'')$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.7 ( $C2'$ ), 146.7 ( $C6'$ ), 145.1 ( $C2(6)$ ), 140.2 ( $C4$ ), 137.3 ( $C3'$ ), 132.5 ( $C2''(6'')$ ), 130.5 (c,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.5$  Hz,  $C4''$ ), 128.8 (dos señales solapadas  $C1''$  y  $C3(5)$ ), 126.4 (c,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$  Hz,  $C3''(5'')$ ), 125.5 (c,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 122.7 ( $C5'$ ), 91.1 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 89.0 ( $C_{\beta\equiv}$ ).

Análisis para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4$  (%):

C: 63.53 H: 3.26 N: 16.46

Hallado C: 63.30 H: 3.59 N: 16.72

MS (EI,  $m/z$ ):

340 (83,  $\text{M}^+$ ), 339 (54), 234 (18), 182 (100), 175 (11), 173 (10), 162 (10), 145 (12), 133 (12), 132 (14), 119 (12), 81 (21), 80 (23), 79 (16).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 341.1014

Encontrado: 341.1028

*N*-[5-(2-Formilfeniletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73f)

A partir de 18 mg del 2-etinilbenzaldehido (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 12 mg del compuesto **73f** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 56%.

**P.f.:** 113-115°C

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2922, 1697, 1561, 1505, 1469, 1407,  
1143, 766.

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

10.62 (1H, s, CHO), 8.83 (2H, dd,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz, H2(6)), 8.25 (1H, tt,  $J = 7.7$  y 1.3 Hz, H4), 7.95 (4H, m, H3(5), H6' o H3' y H3''), 7.87 (1H, d a.,  $J = 1.0$  Hz, H3' o H6'), 7.67 (2H, m, H5'' y H6''), 7.52 (1H, m, H4'').

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

192.9 (CO), 160.7 (C2'), 146.9 (C6'), 145.1 (C2(6)), 140.4 (C4), 140.2 (C2''), 137.4 (C3'), 135.2 (C5''), 134.0 (C6''), 129.5 (C3''), 128.8 (C3(5)), 128.2 (C4''), 126.3 (C1''), 122.6 (C5'), 95.5 (C $\alpha$ ≡), 86.2 (C $\beta$ ≡).

**Análisis** para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O · 4/5 H<sub>2</sub>O (%):

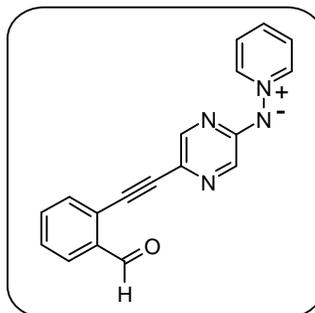
C: 68.69 H: 4.36 N: 17.80

Hallado C: 68.60 H: 4.66 N: 18.19

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 301.1089

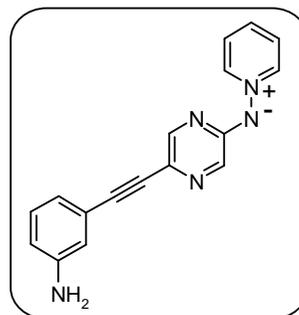
Encontrado: 301.1086



***N*-[5-(3-Aminofeniletinil)pirazin-2-il]aminida de piridinio (73g)**

A partir de 16 mg (0.015 mL) del 3-etinilanilina (0.14 mmol) y siguiendo el método general, se obtuvieron 17 mg del compuesto **73g** como un sólido naranja (AcOEt:Hexano). Rdto. 83%.

**P.f.:** 48-50°C



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

3419, 2198, 1596, 1567, 1504, 1394, 1136, 672.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.79 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.15 (1H, tt,  $J = 7.8$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.8$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.80 (1H, d a.,  $J = 1.4$  Hz,  $H6'$  o  $H3'$ ), 7.79 (1H, d a.,  $J = 1.4$  Hz,  $H3'$  o  $H6'$ ), 7.09 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz,  $H5''$ ), 6.85 (1H, t a.,  $J = 2.0$  Hz,  $H2''$ ), 6.82 (1H, dt,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H6''$  o  $H4''$ ), 6.71 (1H, ddd,  $J = 8.2, 2.3$  y  $1.0$  Hz,  $H4''$  o  $H6''$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

160.3 ( $C2'$ ), 149.0 ( $C3''$ ), 145.8 ( $C6'$ ), 144.9 ( $C2(6)$ ), 139.7 ( $C4$ ), 136.9 ( $C3'$ ), 130.2 ( $C5''$ ), 128.7 ( $C3(5)$ ), 124.8 ( $C1''$ ), 123.8 ( $C5'$ ), 121.9 ( $C6''$ ), 118.5 ( $C2''$ ), 116.6 ( $C4''$ ), 91.0 ( $C_{\alpha\equiv}$ ), 87.1 ( $C_{\beta\equiv}$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 69.61 H: 4.70 N: 23.88

Hallado C: 69.52 H: 5.07 N: 23.82

**MS** (EI,  $m/z$ ):

287 (100,  $\text{M}^+$ ), 210 (91), 181 (82), 155 (67), 143 (73), 129 (51), 128 (43), 79 (67).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_5$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 288.1249

Encontrado: 288.1257

## 4.5.- REACCIONES DE SONOGASHIRA SOBRE 2-PIRIDILAMINAS

### *Procedimiento general*

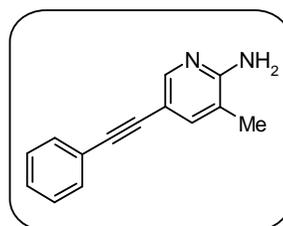
En un tubo de cuarzo para reacciones en microondas se introducen la bromopiridin-2-ilamina correspondiente (0.2 mmol), el DABCO (0.13 g, 1.2 mmol), el catalizador  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10 mol %), la DMF (1 mL) y el correspondiente acetileno (0.4 o 0.6 mmol). La mezcla de reacción bajo agitación es irradiada en el microondas a 120°C durante 20 minutos.

Después de irradiar la mezcla de reacción, el disolvente es eliminado a vacío y el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna empleando Hexano:AcOEt como disolvente. El producto así obtenido se recristaliza en el disolvente adecuado para cada caso.

### *2-Amino-3-metil-5-fenil-etinilpiridina (68)*

A partir de 37 mg de la 5-bromo-3-metilpiridin-2-ilamina (0.2 mmol) y de 41 mg (0.044 mL) del 4-metilfenilacetileno (0.4 mmol), siguiendo el método general, se obtuvieron 31 mg del compuesto **68** como un sólido marrón claro (AcOEt:Hexano). Rdto. 74%.

**P.f.:** 81-83°C



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

3450, 3140, 2230, 1630, 1490, 1469, 1237, 758, 690.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

7.86 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H_6$ ), 7.49 (2H, m,  $H_{2'}(6')$ ), 7.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz,  $H_4$ ), 7.33 (3H, m,  $H_{3'}(5')$  y  $H_{4'}$ ), 4.90 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 2.17 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

156.9 (C2), 147.9 (C6), 140.6 (C4), 131.5 (C2'(6')), 128.6 (C4'),  
128.4 (C3'(5')), 122.8 (C1'), 122.6 (C5), 102.8 (C3), 95.3 (C $\equiv$ ), 84.6  
(C $\equiv$ ), 17.2 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI,  $m/z$ ):

208 (100,  $\text{M}^+$ ), 207 (61), 180 (15), 152 (14), 104 (14).

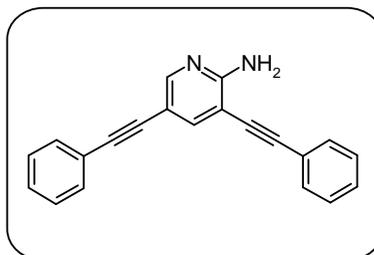
HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 209.1079

Encontrado: 209.1084

### 2-Amino-3,5-difeniletinilpiridina (69)

A partir de 50 mg de la 3,5-dibromopiridin-2-ilamina (0.2 mmol) y de 61 mg (0.066 mL) del 4-metilfenilacetileno (0.6 mmol), siguiendo el método general, se obtuvieron 14 mg del compuesto **69** como un aceite naranja. Rdto. 24%.



IR (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3473, 3390, 2918, 2210, 1610, 1491, 1465, 1406, 1243, 754, 689.

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

8.21 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.74 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 7.50  
(4H, m, H2'(6') y H2''(6'')), 7.35 (6H, m, H3'(5'), H4', H3''(5'') y  
H4''), 5.27 (2H, s, NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

157.7 (C2), 150.9 (C6), 142.2 (C4), 131.5 (C2'(6') o C2''(6'')), 131.4  
(C2''(6'') o C2'(6')), 128.9 (C4' o C4''), 128.5 (C3'(5') o (C3''(5'')),  
128.3 (C3''(5'') o C3'(5')), 128.1 (C4'' o C4'), 123.1 (C1'), 122.3

(C1"), 109.8 (C5), 102.9 (C3), 95.9 (C"≡), 90.0 (C"≡), 86.1 (C"≡), 83.4 (C"≡).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

294 (100, M<sup>+</sup>), 190 (21), 147 (21), 113 (14), 77 (22), 59 (29), 57 (24), 55 (26).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 295.1235

Encontrado: 295.1210

## 4.6.- REACCIONES DE CICLACIÓN

### 4.6.1.- ALQUILACIÓN DE *N*-(PIRIDIN-2-IL)AMINIDAS DE PIRIDINIO CON HALUROS DE ALILO O BENCILO

#### *Procedimiento general*

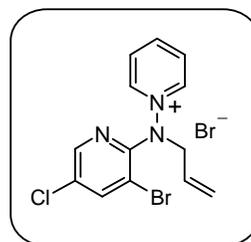
A una disolución de la aminida correspondiente (1 mmol) en acetona anhidra (11 mL), bajo atmósfera de argón y con agitación vigorosa, se le añaden 3.5 mmol del correspondiente bromuro de alilo o bencilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante el tiempo que se indica en cada caso. Las sales precipitan en el medio de reacción, se filtran y se lavan con acetato de etilo para eliminar el exceso de agente alquilante y los restos de aminida. El producto así obtenido se recristaliza en el disolvente adecuado.

#### *Bromuro de *N*-[alil-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)amino]piridinio (76a)*

A partir de 280 mg de la *N*-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **22a** y de 0,30 mL de bromuro de alilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 7 días de agitación, se obtuvieron 310 mg del compuesto **76a** como un sólido beige (EtOH: AcOEt). Rdto. 76%.

**P.f.:** 168-171°C

**P.f. Lit.<sup>25</sup>:** 166-167°C



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

1615, 1474, 1429, 1417, 1376, 799, 680.

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

9.33 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.76 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H6'$ ), 8.37 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H4'$ ), 8.26 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 6.18 (1H, m,  $\text{CH=}$ ), 5.27 (2H, m,  $\text{CH}_2=$ ), 4.68 (2H, dt,  $J = 6.7$  y  $1.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

153.2 ( $C2'$ ), 148.8 ( $C6'$ ), 148.3 ( $C2(6)$ ), 147.2 ( $C4$ ), 144.5 ( $C4'$ ), 132.5 ( $C5'$ ), 131.6 ( $\text{CH=}$ ), 130.1 ( $C3(5)$ ), 123.7 ( $\text{CH}_2=$ ), 116.2 ( $C3'$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{ClN}_3 \cdot 2/3 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 37.40 H: 3.22 N: 10.06

Hallado C: 37.15 H: 3.09 N: 10.38

**MS** (EI,  $m/z$ ):

328/326/324 ( $<2/<2/<2$ ,  $\text{M-Br}$ ), 249 (5), 248 (6), 247 (25), 246 (16), 245 (51), 244 (13), 243 (30), 164 (26), 129 (20), 114 (25), 112 (72), 110 (33), 98 (17), 80 (97), 79 (44), 76 (47), 75 (39), 52 (42), 51 (72), 50 (100).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3 [\text{M-Br}]^+$

Calculado: 323.9903

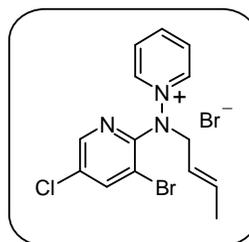
Encontrado: 323.9919

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-(but-2-enil)amino]piridinio (76b)**

A partir de 280 mg de la *N*-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **22a** y de 0.36 mL de bromuro de crotilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 3 días de agitación, se obtuvieron 370 mg de la sal **76b** como un sólido blanco (EtOH). Rdto. 88%.

**P.f.:** 175-177°C

**P.f. Lit.**<sup>25</sup>: 170-175°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1611, 1465, 1423, 1375, 979, 799, 680.

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

9.29 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.76 (12H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.53 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.36 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 8.25 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 5.81 (1H, m,  $CH=$ ), 5.66 (1H, m,  $CH=$ ), 4.58 (1H, d a.,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_2$ ), 1.62 (3H, dd,  $J = 6.3$  y  $1.3$  Hz,  $CH_3$ ).

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

153.3 ( $C2'$ ), 148.7 ( $C6'$ ), 148.3 ( $C2(6)$ ), 147.1 ( $C4$ ), 144.5 ( $C4'$ ), 136.5 ( $CH=$ ), 132.4 ( $C5'$ ), 130.0 ( $C3(5)$ ), 124.1 ( $CH=$ ), 116.1 ( $C3'$ ), 60.2 ( $CH_2$ ), 17.9 ( $CH_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

342/340/338 (<2/<2/<2, M-Br), 284 (18), 245 (20), 233 (31), 208 (49), 206 (39), 127 (28), 100 (22), 98 (15), 92 (18), 79 (100), 65 (14), 64 (16), 55 (19), 53 (19), 52 (67), 51 (43), 50 (35).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

Calculado: 338.0060

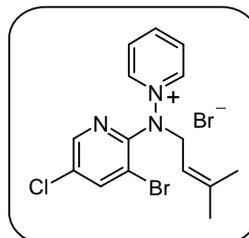
Encontrado: 338.0196

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)-(3-metilbut-2-enil)amino]piridinio (76c)**

A partir de 280 mg de la *N*-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)aminada de piridinio **22a** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 3 días de agitación, se obtuvieron 312 mg del compuesto **76c** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 72%.

**P.f.:** 131-133°C

**P.f. Lit.<sup>25</sup>:** 132-133°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1614, 1474, 1423, 1376, 1055, 678.

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

9.32 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.78 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.55 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H6'$ ), 8.35 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H4'$ ), 8.25 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 5.51 (1H, th,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $CH=$ ), 4.66 (2H, d a.,  $J = 7.6$  Hz,  $CH_2$ ), 1.71 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz,  $CH_3$ ), 1.47 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz,  $CH_3$ ).

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

153.2 ( $C2'$ ), 148.7 ( $C6'$ ), 148.4 ( $C2(6)$ ), 147.0 ( $C4$ ), 144.3 ( $C4'$  o  $C=$ ), 144.2 ( $C=$  o  $C4'$ ), 132.1 ( $C5'$ ), 130.1 ( $C3(5)$ ), 117.2 ( $CH=$ ), 116.1 ( $C3'$ ), 55.8 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 17.9 ( $CH_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

356/354/352 (<2/<2/<2, M-Br), 286/284/282 (34/100/72), 69 (42).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

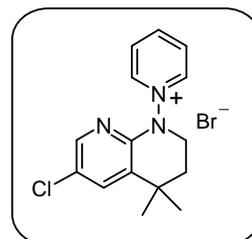
Calculado: 352.0216

Encontrado: 352.0210

**Bromuro de *N*-(6-cloro-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridin-1-il)piridinio (77a)**

A partir de 280 mg de la *N*-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)aminida de piridinio **22a** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 10 días de agitación, se obtuvieron 231 mg del compuesto **77a** como un sólido bleige (EtOH). Rdto. 65%.

**P.f.:** 169-171°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1614, 1505, 1467, 1389, 1279, 1137, 670.

**<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm):

9.70 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz,  $H2(6)$ ), 9.44 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $H5'$ ), 9.00 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz,  $H7'$ ), 8.92 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz,  $H4$ ), 8.46 (2H, t ap.,  $J = 7.2$  Hz,  $H3(5)$ ), 4.57 (2H, t ap.,  $J = 5.9$  Hz,  $H2'$ ), 2.69 (2H, t ap.,  $J = 5.9$  Hz,  $H3'$ ), 2.03 (6H, s,  $CH_3$ ).

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

153.1 ( $C7'$ ), 149.9 ( $C4$ ), 147.8 ( $C8'a$ ), 147.5 ( $C2(6)$ ), 141.7 ( $C5'$ ), 132.3 ( $C6'$ ), 131.8 ( $C3(5)$ ), 116.6 ( $C4'a$ ), 72.9 ( $C4'$ ), 52.3 ( $C2'$ ), 33.7 ( $C3'$ ), 29.0 ( $CH_3$ ).

**Análisis** para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>3</sub> · 3/4 H<sub>2</sub>O (%):

C: 48.93 H: 5.06 N: 11.41

Hallado C: 48.65 H: 5.18 N: 11.71

**MS** (EI,  $m/z$ ):

276/274 (<2/<2, M-Br), 221/219 (21/45), 142 (32), 139 (26), 98 (47), 91 (37), 79 (53), 51 (100), 50 (83).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

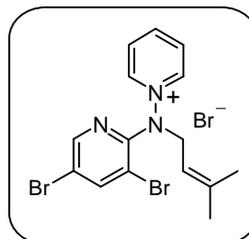
Calculado: 274.1111

Encontrado: 274.1124

**Bromuro de *N*-[(3,5-dibromopiridin-2-il)-(3-metilbut-2-enil)amino]-piridinio (76d)**

A partir de 329 mg de la *N*-(3,5-dibromopiridin-2-il)aminada de piridinio **24a** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 4 días de agitación, se obtuvieron 248 mg del compuesto **76d** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 52%.

**P.f.:** 164-166°C



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

1560, 1477, 1419, 1370, 1243, 1050, 738, 685.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.30 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_{2(6)}$ ), 8.77 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H_4$ ), 8.63 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_{6'}$ ), 8.47 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_{4'}$ ), 8.23 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.9$  Hz,  $H_{3(5)}$ ), 5.51 (1H, th,  $J = 7.4$  y  $1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4.65 (2H, d a.,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.71 (3H, d a.,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (3H, d a.,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

153.7 ( $\text{C}'$ ), 149.4 ( $\text{C}=\text{}$ ), 148.7 ( $\text{C}6'$ ), 148.5 ( $\text{C}2(6)$ ), 147.1 ( $\text{C}4$ ), 144.3 ( $\text{C}4'$ ), 130.0 ( $\text{C}3(5)$ ), 120.3 ( $\text{C}5'$ ), 117.3 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 116.2 ( $\text{C}3'$ ), 55.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

400/398/396 ( $<2/<2/<2$ ,  $\text{M}-\text{Br}$ ), 331/329/327 (24/44/21), 330/328/326 (51/69/30), 169 (42), 168 (33).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{N}_3$  [ $\text{M}-\text{Br}$ ] $^+$

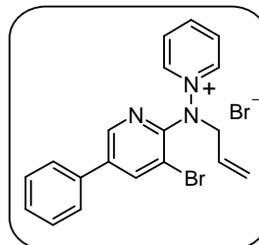
Calculado: 395.9711

Encontrado: 395.9694

**Bromuro de *N*-[alil-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)amino]piridinio (76e)**

A partir de 336 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 0,30 mL de bromuro de alilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 10 días de agitación, se obtuvieron 429 mg del compuesto **76e** como un sólido beige (EtOH:AcOEt). Rdto. 96%.

**P.f.:** 52-54°C



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

1614, 1473, 1439, 767, 699, 674.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.39 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.79 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.77 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H6'$ ), 8.45 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H4'$ ), 8.30 (2H, dd,  $J = 7.6$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.72 (2H, dd,  $J = 8.4$  y  $1.4$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.52 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 6.23 (1H, ddt,  $J = 17.1$ ,  $10.2$  y  $6.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5.31 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 4.74 (2H, d a.,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

153.1 ( $\text{C}2'$ ), 148.6 ( $\text{C}6'$ ), 148.1 ( $\text{C}2(6)$ ), 146.3 ( $\text{C}4$ ), 142.8 ( $\text{C}4'$ ), 138.8 ( $\text{C}1''$ ), 136.0 ( $\text{C}5'$ ), 131.8 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 130.4 ( $\text{C}3''(5'')$ ), 130.1 ( $\text{C}3(5)$ ), 130.1 ( $\text{C}4''$ ), 128.2 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 123.7 ( $\text{CH}_2=\text{}$ ), 116.0 ( $\text{C}3'$ ), 60.5 ( $\text{CH}_2$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3$  (%):

C: 51.03 H: 3.83 N: 9.40

Hallado C: 51.05 H: 3.61 N: 9.29

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{79}\text{BrN}_3$  [ $\text{M}-\text{Br}$ ] $^+$

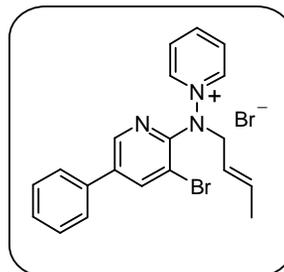
Calculado: 366.0606

Encontrado: 366.0608

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)-(but-2-enil)amino]piridinio (76f)**

A partir de 336 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 0.36 mL de bromuro de crotilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 3 días de agitación, se obtuvieron 420 mg de la sal **76f** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 91%.

**P.f.:** 107-109°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1612, 1471, 1441, 1374, 1273, 992, 978, 898, 764, 684, 670.

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

9.33 (2H, dd,  $J = 6.8$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.78 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H6'$ ), 8.76 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H4'$ ), 8.20 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.8$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.72 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.53 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 5.87 (1H, m, =CH-CH<sub>2</sub>), 5.68 (1H, m, =CH-CH<sub>3</sub>), 4.64 (2H, d a.,  $J = 6.9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.64 (3H, dd a.,  $J = 6.4$  y  $1.5$  Hz, CH<sub>3</sub>).

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

153.4 (C2'), 148.6 (C6'), 148.3 (C2(6)), 146.5 (C4), 143.0 (C4'), 139.2 (C1''), 136.3 (dos señales solapadas CH= y C5'), 130.5 (C3''(5'')), 130.2 (C4''), 130.0 (C3(5)), 128.3 (C2''(6'')), 124.4 (CH=), 116.1 (C3'), 60.2 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis** para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · 3/2 H<sub>2</sub>O (%):

C: 49.20 H: 4.54 N: 8.61

Hallado C: 49.33 H: 4.25 N: 8.82

**MS** (EI,  $m/z$ ):

382/380 (<2/<2, M-Br), 287/285 (100/93), 275/273 (73/72), 207 (29), 154 (34), 153 (56), 140 (36), 126 (32), 115 (41), 81 (16), 80 (25), 79 (34).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

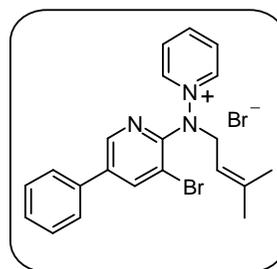
Calculado: 380.0762

Encontrado: 380.0757

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)-(3-metilbut-2-enil)amino]piridinio (76g)**

A partir de 336 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 4 días de agitación, se obtuvieron 409 mg del compuesto **76g** como un sólido beige (EtOH:AcOEt). Rdto. 86%.

**P.f.:** 189-191°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1613, 1477, 1383, 1135, 772, 695, 671.

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

9.34 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.81 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H6'$ ), 8.76 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.46 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H4'$ ), 8.24 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.73 (2H, dd,  $J = 8.2$  y  $1.4$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.52 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 5.55 (1H, th,  $J = 7.4$  y  $1.4$  Hz,  $CH=$ ), 4.71 (2H, d a.,  $J = 7.4$  Hz,  $CH_2$ ), 1.73 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $CH_3$ ), 1.50 (3H, d,  $J = 1.4$  Hz,  $CH_3$ ).

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

153.5 ( $C2'$ ), 148.5 ( $C6'$ ), 148.4 ( $C2(6)$ ), 146.5 ( $C4$ ), 144.1 ( $C4'$ ), 143.0 ( $C=$ ), 139.2 ( $C1''$ ), 136.3 ( $C5''$ ), 130.5 ( $C3''(5'')$ ), 130.2 ( $C4''$ ), 130.0 ( $C3(5)$ ), 128.2 ( $C2''(6'')$ ), 117.5 ( $CH=$ ), 116.3 ( $C3'$ ), 55.9 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 17.8 ( $CH_3$ ).

**Análisis** para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub> · 1/4 H<sub>2</sub>O (%):

C: 52.58   H: 4.52   N: 8.76

Hallado C: 52.18   H: 4.39   N: 8.69

**MS** (EI,  $m/z$ ):

396/394 (<2/<2, M-Br), 327/325 (28/29), 326/324 (53/50), 301/299 (19/17), 275/273 (44/45), 250/248 (21/23), 167 (22), 153 (17), 140 (100), 115 (25), 113 (20), 82 (25), 80 (26), 79 (89), 78 (17), 69 (59), 53 (21), 52 (56), 51 (36).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

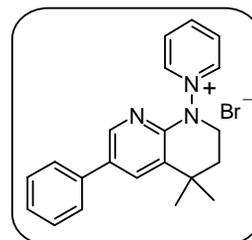
Calculado: 394.0919

Encontrado: 394.0907

**Bromuro de *N*-(4,4-dimetil-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridin-1-il)piridinio (77b)**

A partir de 336 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 10 días de agitación, se obtuvieron 178 mg del compuesto **77b** como un sólido beige (EtOH). Rdto. 45%.

**P.f.:** 209-211°C

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

2995, 1614, 1505, 1483, 1385, 1137, 774, 700, 673.

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

9.75 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 9.28 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H5'$ ), 9.07 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H7'$ ), 8.92 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.47 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.88 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $1.6$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.64 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 4.60 (2H, m,  $H2'$ ), 2.72 (2H, m,  $H3'$ ), 2.11 (6H, s,  $CH_3$ ).

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

151.5 ( $C7'$ ), 149.6 ( $C4$ ), 147.5 ( $C2(6)$ ), 147.0 ( $C8'a$ ), 140.1 ( $C5'$ ), 139.3 ( $C1''$ ), 133.6 ( $C6'$ ), 131.8 ( $C3''(5'')$ ), 131.6 ( $C4''$ ), 130.7 ( $C3(5)$ ), 129.0 ( $C2''(6'')$ ), 117.0 ( $C4'a$ ), 71.9 ( $C4'$ ), 52.2 ( $C2'$ ), 34.0 ( $C3'$ ), 29.1 ( $CH_3$ ).

**Análisis** para  $C_{21}H_{22}^{79}BrN_3$  (%):

C: 63.64 H: 5.60 N: 10.60

Hallado C: 63.65 H: 5.29 N: 11.00

**MS** (EI,  $m/z$ ):

316 (61,  $M^+-Br$ ), 315 (27), 314 (22), 275 (22), 251 (21), 168 (21), 152 (27), 141 (19), 140 (31), 115 (47), 80 (100), 79 (35), 52 (18), 51 (18).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{21}H_{22}N_3 [M-Br]^+$

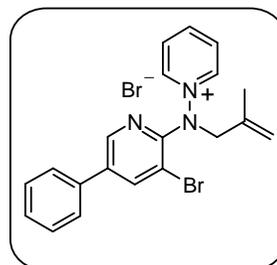
Calculado: 316.1814

Encontrado: 316.1877

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)-(2-metilalilo)amino]-piridinio (76h)**

A partir de 336 mg de la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55a** y de 0.35 mL de bromuro de 2-metilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 4 días de agitación, se obtuvieron 331 mg del compuesto **76h** como un sólido beige (EtOH:AcOEt). Rdto. 72%.

**P.f.:** 70-72°C



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

1614, 1472, 1437, 1374, 1041, 1018, 903, 764, 670.

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

9.42 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.77 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H6'$ ), 8.50 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H4'$ ), 8.26 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 7.72 (2H, dd,  $J = 8.1$  y  $1.3$  Hz,  $H2''(6'')$ ), 7.54 (3H, m,  $H3''(5'')$  y  $H4''$ ), 5.00 (2H, m,  $CH_2=$ ), 4.67 (2H, s a.,  $CH_2$ ), 2.07 (3H, s a.,  $CH_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

153.7 ( $\text{C}2'$ ), 148.6 ( $\text{C}6'$ ), 148.1 ( $\text{C}2(6)$ ), 146.6 ( $\text{C}4$ ), 143.0 ( $\text{C}4'$ ), 140.1 ( $\text{C}=\text{}$ ), 139.6 ( $\text{C}1''$ ), 136.2 ( $\text{C}5'$ ), 130.5 ( $\text{C}3''(5''')$ ), 130.2 ( $\text{C}4''$ ), 130.0 ( $\text{C}3(5)$ ), 128.3 ( $\text{C}2''(6''')$ ), 119.2 ( $\text{CH}_2=\text{}$ ), 116.7 ( $\text{C}3'$ ), 63.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ).

MS (EI,  $m/z$ ):

382/380 ( $<2/<2$ , M-Br), 302/300 (49/43), 301/299 (100/90), 289/287 (19/28), 154 (33), 153 (36), 80 (35), 79 (21).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}^{79}\text{BrN}_3$  [ $\text{M}-\text{Br}$ ] $^+$

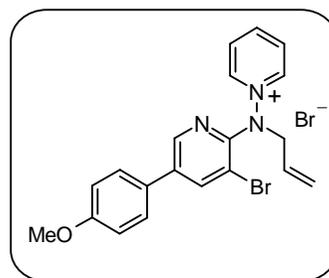
Calculado: 380.0762

Encontrado: 380.0745

**Bromuro de *N*-[alil-(3-bromo-5-metoxifenilpiridin-2-il)amino]piridinio (76i)**

A partir de 350 mg de la *N*-(3-bromo-5-metoxifenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55c** y de 0,30 mL de bromuro de alilo (3.5 mmol) siguiendo el método general tras 15 días de agitación, se obtuvieron 372 mg del compuesto **76i** como un sólido beige ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 78%.

P.f.: 58-60°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1608, 1517, 1438, 1288, 1251, 1183, 835, 678.

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

9.36 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.76 (1H, tt,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $\text{H}4$ ), 8.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}6'$ ), 8.42 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}4'$ ), 8.25 (2H, dd,  $J = 7.6$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ), 7.67 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{H}2''(6''')$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz,  $\text{H}3''(5''')$ ), 6.20 (1H, m,  $\text{CH}=\text{}$ ),

5.30 (2H, m, CH<sub>2</sub>=), 4.71 (2H, dt, *J* = 6.9 y 1.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>).

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

162.1 (C4"), 152.6 (C2'), 148.6 (C6'), 148.1 (C2(6)), 146.0 (C4), 142.2 (C4'), 139.0 (C5'), 131.9 (CH=), 130.1 (C3(5)), 129.5 (C2"(6")), 128.3 (C1"), 123.5 (CH<sub>2</sub>=), 116.4 (C3'), 115.9 (C3"(5")), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O [M-Br]<sup>+</sup>

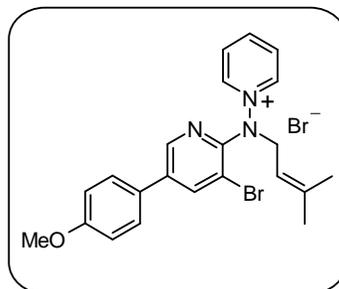
Calculado: 396.0711

Encontrado: 396.0707

**Bromuro de *N*-[(3-bromo-5-metoxifenilpiridin-2-il)-(3-metilbut-2-en-il)amino]piridinio (76j)**

A partir de 350 mg de la *N*-(3-bromo-5-metoxifenilpiridin-2-il)aminida de piridinio **55c** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 3 días de agitación, se obtuvieron 368 mg del compuesto **76j** como un sólido beige (EtOH:AcOEt). Rdto. 73%.

P.f.: 145-147°C



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

1610, 1519, 1470, 1444, 1377, 1288, 1251, 1187, 1021, 828, 688.

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

9.34 (2H, dd, *J* = 6.8 y 1.5 Hz, H<sub>2</sub>(6)), 8.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H<sub>6</sub>'), 8.75 (1H, tt, *J* = 7.9 y 1.5 Hz, H<sub>4</sub>), 8.40 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H<sub>4</sub>'), 8.23 (2H, dd, *J* = 7.9 y 6.8 Hz, H<sub>3</sub>(5)), 7.67 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H<sub>2</sub>"(6")), 7.10 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H<sub>3</sub>"(5")), 5.54 (1H, th, *J* = 7.5 y 1.3 Hz, CH=), 4.69 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 1.72 (3H, d, *J* = 1.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.50 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

162.2 ( $\text{C}4''$ ), 152.8 ( $\text{C}2'$ ), 148.5 ( $\text{C}6'$ ), 148.3 ( $\text{C}2(6)$ ), 146.0 ( $\text{C}4$ ),  
144.0 ( $\text{C}4'$ ), 142.2 ( $\text{C}=\text{}$ ), 139.1 ( $\text{C}5'$ ), 130.0 ( $\text{C}2''(6'')$ ), 129.5  
( $\text{C}3(5)$ ), 128.4 ( $\text{C}1''$ ), 117.6 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 116.5 ( $\text{C}3'$ ), 115.9 ( $\text{C}3''(5'')$ ),  
55.9 ( $\text{CH}_2$  y  $\text{OCH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ).

Análisis para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O} \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 51.68 H: 4.67 N: 8.22

Hallado C: 51.72 H: 4.65 N: 8.44

MS (EI,  $m/z$ ):

426/424 (<2/<2, M-Br), 344 (29), 331 (39), 329 (35), 305 (100),  
303 (88), 280 (31), 279 (33), 278 (40), 265 (46), 262 (24), 81 (17),  
52 (15).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_3\text{O} [\text{M}-\text{Br}]^+$

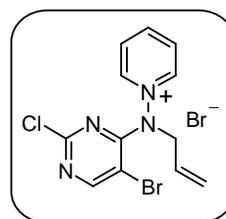
Calculado: 424.1024

Encontrado: 424.1023

### Bromuro de *N*-[alil-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)amino]piridinio (76k)

A partir de 285 mg de *N*-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **48** y de 0,30 mL de bromuro de alilo (3.5 mmol) siguiendo el método general tras 7 días de agitación, se obtuvieron 289 mg del compuesto **76k** como un sólido blanco ( $\text{EtOH}:\text{AcOEt}$ ). Rdto. 71%.

P.f.: 204-206°C



IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1627, 1538, 1494, 1195, 1134.

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

8.78 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}2(6)$ ), 8.50 (1H, tt,  $J = 7.9$  y  $1.4$  Hz,  $\text{H}4$ ), 8.38 (1H, s,  $\text{H}6'$ ), 8.13 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $6.9$  Hz,  $\text{H}3(5)$ ),

6.04 (1H, ddt,  $J = 17.1, 10.2$  y  $5.6$  Hz, CH=), 5.41 (2H, m, CH<sub>2</sub>=), 4.78 (2H, dt,  $J = 5.6$  y  $1.6$  Hz, CH<sub>2</sub>).

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

161.5 (C4'), 151.7 (C2'), 145.8 (C6'), 143.7 (dos señales solapadas C2(6) y C4), 131.4 (CH=), 129.4 (C3(5)), 120.9 (CH<sub>2</sub>=), 103.7 (C5'), 58.7 (CH<sub>2</sub>).

**Análisis** para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>4</sub> · 2/3 H<sub>2</sub>O (%):

C: 33.25 H: 3.26 N: 12.92

Hallado C: 32.89 H: 2.86 N: 13.07

**MS** (EI,  $m/z$ ):

329/327/325 (4/2/<2, M-Br), 287/285/283 (5/19/14), 122 (25), 120 (29), 79 (100), 76 (17), 52 (47), 51 (28).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>4</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

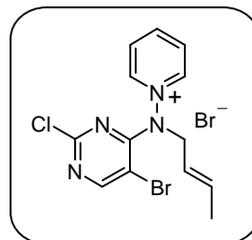
Calculado: 324.9856

Encontrado: 324.9876

**Bromuro de *N*-[(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-(but-2-enil)amino] piridinio (76l)**

A partir de 285 mg de *N*-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **48** y de 0.36 mL de bromuro de crotilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 7 días de agitación, se obtuvieron 278 mg del compuesto **76l** como un sólido blanco (AcOEt:Hexano). Rdto. 66%.

**P.f.:** 145-147°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

1636, 1587, 1467.

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

8.77 (2H, dd, *J* = 6.9 y 1.3 Hz, H2(6)), 8.50 (1H, tt, *J* = 7.7 y 1.3 Hz, H4), 8.36 (1H, s, H6'), 8.13 (2H, dd, *J* = 7.7 y 6.9 Hz, H3(5)), 5.97 (1H, ddt, *J* = 15.2, 6.6 y 1.3 Hz, =CH-CH<sub>3</sub>), 5.68 (1H, dtc, *J* = 15.2, 6.3 y 1.6 Hz, =CH-CH<sub>2</sub>), 4.70 (2H, dq, *J* = 6.3 y 1.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.81 (3H, dc, *J* = 6.6 y 1.3 Hz, CH<sub>3</sub>).

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

161.5 (C4'), 151.6 (C2'), 145.6 (C6'), 143.7 (dos señales solapadas C2(6) y C4), 134.8 (CH=), 129.4 (C3(5)), 123.8 (CH=), 103.6 (C5'), 58.5 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis** para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>4</sub> · 3/5 H<sub>2</sub>O (%):

C: 36.20 H: 3.32 N: 12.99

Hallado C: 36.05 H: 3.21 N: 13.29

**MS** (EI, *m/z*):

343/341/339 (<2/<2/<2, M-Br), 288/286/284 (7/25/19), 287/285/283 (19/50/34), 169 (97), 143 (58), 80 (30), 79 (81), 78 (22), 55 (100), 53 (18), 52 (88).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>4</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

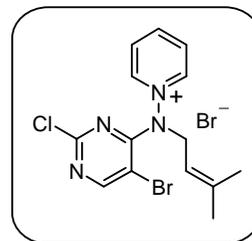
Calculado: 339.0012

Encontrado: 339.0012

**Bromuro de *N*-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)-(3-metilbut-2-enil) amino]piridinio (76m)**

A partir de 285 mg de *N*-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)aminida de piridinio **48** y de 0.40 mL de bromuro de 3,3-dimetilalilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 9 días de agitación, se obtuvieron 243 mg del compuesto **76m** como un sólido blanco (EtOH:AcOEt). Rdto. 56%.

**P.f.:** 176-178°C



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

1626, 1519, 1489, 1100.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

8.77 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.50 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.31 (1H, s,  $H6'$ ), 8.13 (2H, dd,  $J = 7.7$  y  $6.9$  Hz,  $H3(5)$ ), 5.35 (1H, m,  $\text{CH=}$ ), 4.77 (2H, d a.,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.85 (6H, s a.,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

161.6 ( $\text{C4}'$ ), 151.5 ( $\text{C2}'$ ), 145.6 ( $\text{C6}'$ ), 143.8 ( $\text{C2}(6)$ ), 143.7 ( $\text{C4}$ ), 142.3 ( $\text{C=}$ ), 129.4 ( $\text{C3}(5)$ ), 117.2 ( $\text{CH=}$ ), 103.6 ( $\text{C5}'$ ), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClN}_4$  (%):

C: 38.70 H: 3.48 N: 12.89

Hallado C: 38.28 H: 3.69 N: 12.75

**MS** (EI,  $m/z$ ):

357/355/353 (<2/<2/<2, M-Br), 332/330/328 (6/13/7), 331/329/327 (16/30/15), 288/286/284 (7/27/21), 287/285/283 (19/68/51), 169 (19), 143 (20), 80 (23), 79 (100), 78 (23), 52 (34), 51 (22).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_4$  [M-Br] $^+$

Calculado: 353.0169

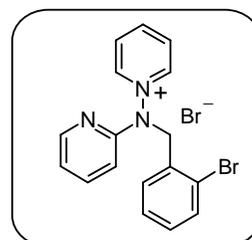
Encontrado: 353.0165

### *Bromuro de N-[(2-bromobencil)-(piridin-2-il)amino]piridinio (74)*

A partir de 171 mg de la *N*-(piridin-2-il)aminada de piridinio **2a** y de 874 mg de bromuro de 2-bromobencilo (3.5 mmol), siguiendo el método general tras 1 día de agitación, se obtuvieron 364 mg del compuesto **74** como un sólido blanco (EtOH). Rdto. 87%.

**P.f.:** 210-212°C

**P.f. Lit.**<sup>310</sup>: 208-209°C



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

1473, 1449, 1430, 1245, 1028, 778, 761, 680.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.16 (2H, dd,  $J = 6.9$  y  $1.3$  Hz,  $H2(6)$ ), 8.77 (1H, tt,  $J = 7.7$  y  $1.3$  Hz,  $H4$ ), 8.22 (3H, m,  $H3(5)$  y  $H6'$ ), 7.93 (1H, ddd,  $J = 8.4$ ,  $7.2$  y  $1.8$  Hz,  $H4'$ ), 7.69 (1H, dd,  $J = 6.7$  y  $2.5$  Hz,  $H3''$ ), 7.45 (1H, dd,  $J = 6.7$  y  $2.6$  Hz,  $H6''$ ), 7.31 (3H, m,  $H3'$ ,  $H4''$  y  $H5''$ ), 7.20 (1H, ddd,  $J = 7.4$ ,  $4.9$  y  $0.8$  Hz,  $H5'$ ), 5.53 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

158.0 ( $\text{C}2'$ ), 149.8 ( $\text{C}2(6)$ ), 149.4 ( $\text{C}6'$ ), 149.2 ( $\text{C}4$ ), 140.7 ( $\text{C}4'$ ), 134.8 ( $\text{C}3''$ ), 134.2 ( $\text{C}1''$ ), 132.9 ( $\text{C}6''$ ), 132.1 ( $\text{C}4''$ ), 130.7 ( $\text{C}3(5)$ ), 129.5 ( $\text{C}5''$ ), 125.5 ( $\text{C}2''$ ), 120.8 ( $\text{C}5'$ ), 110.7 ( $\text{C}3'$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (%):

C: 46.50 H: 3.90 N: 9.57

Hallado C: 46.16 H: 3.81 N: 9.78

**MS** (EI,  $m/z$ ):

342/340 (<2/<2, M-Br), 261 (13), 181 (50), 80 (16), 79 (100), 78 (21), 52 (22), 51 (17).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_3 [\text{M}-\text{Br}]^+$

Calculado: 340.0449

Encontrado: 340.0454

#### 4.6.2.-REDUCCIÓN DE LAS SALES DE *N*-ALIL(O BENCIL) AMINOPIRIDINIO Y NAFTIRIDILPIRIDINIO

##### *Procedimiento general*

##### **Método A**

Una disolución de  $\text{Et}_3\text{B}$  en hexano (1.0 M, 1 mL, 1 mmol) se adiciona sobre la sal correspondiente **76** (0.5 mmol) disuelta en EtOH (20 mL). Se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta no observar por TLC producto de partida. Si después de una hora de reacción todavía queda producto de partida, se añade más  $\text{Et}_3\text{B}$  y se deja bajo agitación 30

min más. Se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt como eluyente.

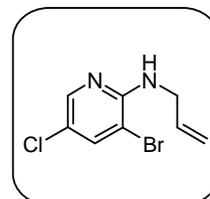
### Método B

A una disolución de 0.5 mmol de la correspondiente sal **74** en ácido acético glacial (7 mL) se le adicionan 5 mmol de Zn en polvo (0.33 g). La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta la total desaparición del producto de partida.

A continuación, la reacción se filtra sobre celita y el filtrado se concentra a sequedad. El producto así obtenido se purifica por cromatografía y se recristaliza del disolvente adecuado.

### *N*-Alil-*N*-(3-bromo-5-cloropiridin-2-il)amina (**79a**)

Siguiendo el método A a partir de 203 mg de la sal **76a** y después de 4 horas de agitación, se obtuvieron 56 mg del producto de reducción **79a** como un aceite amarillo. Rdto. 45%.<sup>25</sup>



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3430, 1588, 1548, 1500, 1416, 1375, 1243, 1028, 892, 741.

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

8.06 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.67 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 6.02 (1H, ddt,  $J = 17.1, 10.2$  y  $5.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5.28 (1H, dc,  $J = 17.1$  y  $1.6$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 5.20 (1H, dc,  $J = 10.5, 1.6$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 5.15 (1H, m,  $\text{NH}$ ), 4.13 (2H, tt,  $J = 5.6$  y  $1.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

152.9 ( $\text{C}_2$ ), 145.0 ( $\text{C}_6$ ), 138.9 ( $\text{C}_4$ ), 134.7 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 118.9 ( $\text{C}_5$ ), 115.9 ( $\text{CH}_2=\text{}$ ), 105.0 ( $\text{C}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

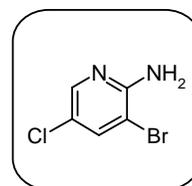
250/248/246 (12/39/33,  $M^{+}$ ), 249/247/245 (34/47/11), 235/233/231 (18/100/62), 167 (62), 165 (37), 149 (93).

**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_8H_9^{79}Br^{35}ClN_2$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

Calculado: 246.9638

Encontrado: 246.9587

Junto con el producto anteriormente descrito, se obtuvo como producto secundario la **3-bromo-5-cloropiridin-2-il-amina 80a** como un aceite amarillo.<sup>24</sup>

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

3473, 1634, 1463, 1260, 1029, 887, 799, 741.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

7.95 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.63 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 4.94 (2H, s a.,  $NH_2$ ).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

154.0 (C2), 145.3 (C6), 139.5 (C4), 120.3 (C5), 104.0 (C3).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

210/208/206 (3/5/3,  $M^{+}$ ), 176 (13), 148 (60), 134 (20), 106 (100).

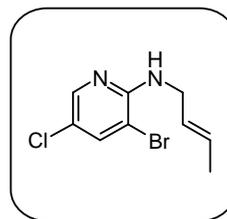
**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_5H_5^{79}Br^{35}ClN_2$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>

Calculado: 206.9325

Encontrado: 206.9322

***N*-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-*N*-(but-2-enil)amina (79b)**

Siguiendo el método A a partir de 210 mg de la sal **76b** y después de 24 h de agitación, se obtuvieron 55 mg del producto de reducción **79b** como un aceite amarillo. Rdto. 42%.<sup>25</sup>



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3431, 2961, 2924, 1588, 1546, 1500, 965, 892, 741.

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

7.99 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.59 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 5.63 (2H, m, CH=), 4.98 (1H, m, NH), 3.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.69 (3H, m, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

152.9 (C2), 145.0 (C6), 138.8 (C4), 128.1 (CH=), 127.2 (CH=), 118.6 (C5), 105.0 (C3), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

264/262/260 (28/73/53, M<sup>+</sup>), 263 (100), 261 (99), 235/233/231 (18/48/38), 149 (45), 95 (25), 85 (31), 83 (27), 81 (29), 71 (31), 57 (36).

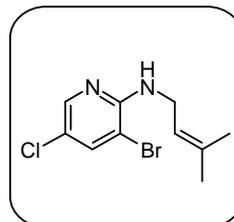
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 260.9794

Encontrado: 260.9769

***N*-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-*N*-(3-metilbut-2-enil)amina (79c)**

Siguiendo el método A a partir de 216 mg de la sal **76c** y después de 1 h de agitación, se obtuvieron 45 mg del producto de reducción **79c** como un aceite amarillo. Rdto. 32%.<sup>25</sup>



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3433, 2967, 1586, 1496, 1374, 1245, 1027, 892, 741.

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

8.00 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, *H*6), 7.58 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, *H*4), 5.30 (1H, th,  $J = 6.9$  y 1.4 Hz, *CH*=), 4.86 (1H, s a., *NH*), 3.96 (2H, dd,  $J = 6.6$  y 5.6 Hz, *CH*<sub>2</sub>), 1.74 (3H, s a., *CH*<sub>3</sub>), 1.70 (3H, s a., *CH*<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

153.1 (*C*2), 145.0 (*C*6), 138.8 (*C*4), 136.4 (*C*=), 120.6 (*CH*=), 118.5 (*C*5), 105.1 (*C*3), 40.1 (*CH*<sub>2</sub>), 25.8 (*CH*<sub>3</sub>), 18.0 (*CH*<sub>3</sub>).

**MS** (EI, *m/z*):

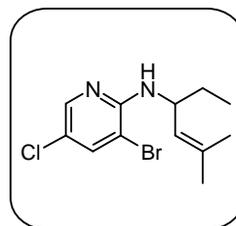
278/276/274 (15, 23, 16, *M*<sup>+</sup>), 277/275/273 (40, 83, 58), 257 (18), 233 (31), 231 (22), 221 (100), 219 (73), 149 (14).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>2</sub> [*M*+*H*]<sup>+</sup>

Calculado: 274.9951

Encontrado: 274.9952

Junto con el producto anteriormente descrito, se obtuvo como producto secundario la ***N*-(3-Bromo-5-cloropiridin-2-il)-*N*-(1-etil-3-metilbut-2-enil)amina **81**** (aceite amarillo).



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3425, 2965, 2931, 1586, 1489, 1424, 1377, 1033, 891, 741.

**$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm):

8.02 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_6$ ), 7.75 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 5.51 (1H, d a.,  $J = 6.7$  Hz,  $NH$ ), 5.17 (1H, dh,  $J = 9.1$  y  $1.5$  Hz,  $CH=$ ), 4.77 (1H, m,  $CH$ ), 1.74 (1H, dq,  $J = 13.3$  y  $7.4$  Hz,  $CH_2$ ), 1.73 (3H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $CH_3$ ), 1.69 (3H, d,  $J = 1.5$  Hz,  $CH_3$ ), 1.54 (1H, dq,  $J = 13.3$  y  $7.4$  Hz,  $CH_2$ ), 0.89 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz,  $CH_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ),  $\delta$  (ppm):

153.1 ( $C_2$ ), 144.8 ( $C_6$ ), 138.7 ( $C_4$ ), 133.8 ( $C=$ ), 126.3 ( $CH=$ ), 117.4 ( $C_5$ ), 104.3 ( $C_3$ ), 51.0 ( $CH$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 24.9 ( $CH_3$ ), 17.7 ( $CH_3$ ), 9.8 ( $CH_3$ ).

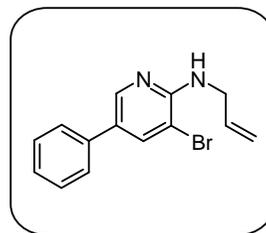
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2$  [ $M+H$ ] $^+$

Calculado: 303.0264

Encontrado: 303.0261

### *N*-Alil-*N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)amina (79d)

Siguiendo el método A a partir de 224 mg de la sal **76e** y después de 5 h de agitación, se obtuvieron 56 mg del producto de reducción **79d** como un aceite amarillo. Rdto. 39%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3426, 2924, 2852, 1644, 1598, 1551, 1509, 1490, 1380, 1298, 1243, 1013, 900, 762, 697.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.30 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H_6$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz,  $H_4$ ), 7.42 (4H, m,  $H_2'(6')$  y  $H_3'(5')$ ), 7.29 (1H, tt,  $J = 7.0$  y  $1.6$  Hz,  $H_4'$ ), 6.01 (1H, ddt,  $J = 17.1$ ,  $10.5$  y  $5.3$  Hz,  $CH=$ ), 5.26 (1H, dc,  $J = 17.1$  y  $1.6$

Hz,  $CH_2=$ ), 5.16 (1H, dc,  $J = 10.2, 1.6$  Hz,  $CH_2=$ ), 5.12 (1H, m, NH), 4.15 (2H, tt,  $J = 5.6$  y 1.6 Hz,  $CH_2$ ).

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

153.3 (C2), 144.7 (C6), 138.0 (C4), 137.1 (C1'), 135.0 ( $CH=$ ), 128.8 (C3'(5')), 127.1 (C5), 127.0 (C4'), 126.1 (C2'(6')), 115.7 ( $CH_2=$ ), 105.6 (C3), 44.0 ( $CH_2$ ).

MS (EI,  $m/z$ ):

290/288 (21/21,  $M^+$ ), 289/287 (18/14, M-1), 276/274 (22/22), 275/273 (98/100), 250/248 (44/46), 207 (27), 169 (38), 168 (33), 154 (25), 153 (43), 142 (29), 140 (26), 115 (78), 114 (22), 113 (21).

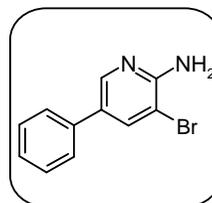
HRMS (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{14}H_{14}^{79}BrN_2 [M+H]^+$

Calculado: 289.0340

Encontrado: 289.0308

Junto con el producto anteriormente descrito, se obtuvo como producto secundario la **3-bromo-5-fenilpiridin-2-ilamina 80b** (sólido blanco).<sup>311</sup>

P.f.: 103-105°C



IR (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $cm^{-1}$ ):

3472, 2924, 1640, 1471, 1390, 761, 695.

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

8.22 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 8.05 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 7.55 (2H, dd,  $J = 8.1$  y 1.3 Hz, H2'(6')), 7.44 (2H, dd,  $J = 8.1$  y 7.2 Hz, H3'(5')), 7.34 (1H, tt,  $J = 7.2$  y 1.3 Hz, H4').

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

156.8 (C2), 145.4 (C6), 140.3 (C4), 138.1 (C1'), 130.1 (C3'(5')), 129.2 (C5), 128.3 (C4'), 127.1 (C2'(6')), 105.4 (C3).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

250/248 (985/100,  $M^+$ ), 168 (16), 142 (18), 140 (20), 115 (57), 77 (12), 52 (12).

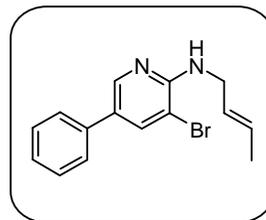
**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{11}H_{10}^{79}BrN_2 [M+H]^+$

Calculado: 249.0027

Encontrado: 249.0030

***N*-(3-Bromo-5-fenilpiridin-2-il)-*N*-(but-2-enil)amina (79e)**

Siguiendo el método A a partir de 231 mg de la sal **76f** y después de 1 h de agitación, se obtuvieron 47 mg del producto de reducción **79e** como un aceite amarillo. Rdto. 31%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $cm^{-1}$ ):

3428, 1599, 1551, 1509, 1487, 1298, 1244, 965, 762, 697.

**$^1H$ -RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.32 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_6$ ), 7.86 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_4$ ), 7.43 (4H, m,  $H_2'(6')$  y  $H_3'(5')$ ), 7.30 (1H, tt,  $J = 7.0$  y  $1.4$  Hz,  $H_4'$ ), 5.69 (2H, m,  $CH=$ ), 5.07 (1H, t a.,  $J = 5.4$  Hz,  $NH$ ), 4.07 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.72 (3H, m,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):

153.4 ( $C_2$ ), 144.8 ( $C_6$ ), 138.0 ( $C_4$ ), 137.2 ( $C_1'$ ), 128.9 ( $C_3'(5')$ ), 127.8 ( $CH=$ ), 127.5 ( $CH=$ ), 127.0 ( $C_4'$ ), 126.9 ( $C_5$ ), 126.1 ( $C_2'(6')$ ), 105.7 ( $C_3$ ), 43.7 ( $CH_2$ ), 17.8 ( $CH_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

304/302 (32/33,  $M^+$ ), 275/273 (100/91), 207 (30), 206 (26), 153 (38), 115 (36).

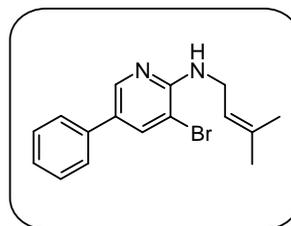
**HRMS** (ESI-TOF,  $CH_3OH$ ) para  $C_{15}H_{16}^{79}BrN_2 [M+H]^+$

Calculado: 303.0497

Encontrado: 303.0498

*N*-(3-Bromo-5-fenilpiridin-2-il)-*N*-(3-metilbut-2-enil)amina (79f)

Siguiendo el método A a partir de 238 mg de la sal **76g** y después de 1 h de agitación, se obtuvieron 52 mg del producto de reducción **79f** como un aceite amarillo. Rdto. 33%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3431, 1600, 1487, 1455, 1379, 1075, 1012, 899, 762, 697.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.32 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_6$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_4$ ), 7.46 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 1.6 Hz,  $H_2'(6')$ ), 7.39 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 7.2 Hz  $H_3'(5')$ ), 7.29 (1H, tt,  $J = 7.2$  y 1.6 Hz,  $H_4'$ ), 5.36 (1H, th,  $J = 6.9$  y 1.3 Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ), 4.93 (1H, t a.,  $J = 4.9$  Hz,  $\text{NH}$ ), 4.04 (2H, dd,  $J = 5.9$  y 5.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (3H, s a.,  $\text{CH}_3$ ), 1.71 (3H, s a.,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

153.7 ( $\text{C}_2$ ), 144.9 ( $\text{C}_6$ ), 138.0 ( $\text{C}_4$ ), 137.3 ( $\text{C}_1'$ ), 136.3 ( $\text{C}=\text{}$ ), 129.0 ( $\text{C}_3'(5')$ ), 127.0 ( $\text{C}_4'$ ), 126.9 ( $\text{C}_5$ ), 126.2 ( $\text{C}_2'(6')$ ), 120.9 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 105.8 ( $\text{C}_3$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

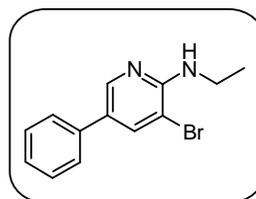
318/316 (16/17,  $\text{M}^+$ ), 275/273 (100/98), 250/248 (28/26), 169 (14), 115 (13).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 317.0653

Encontrado: 317.0689

Junto con el producto anteriormente descrito, se obtuvo como producto secundario la *N*-(3-bromo-5-fenilpiridin-2-il)-*N*-etilamina **82** (aceite amarillo).



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3428, 2967, 1599, 1551, 1378, 1299, 1244, 1013, 899, 761, 697.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.31 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_6$ ), 7.85 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz,  $H_4$ ), 7.46 (2H, dd,  $J = 8.0$  y 1.6 Hz,  $H_2'(6')$ ), 7.40 (2H, dd,  $J = 8.0$  y 7.2 Hz  $H_3'(5')$ ), 7.29 (1H, tt,  $J = 7.2$  y 1.6 Hz,  $H_4'$ ), 5.01 (1H, m, NH), 3.53 (2H, dq,  $J = 7.2$  y 5.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

153.7 (C2), 144.6 (C6), 138.1 (C4), 137.2 (C1'), 128.9 (C3'(5')), 127.0 (C4'), 126.7 (C5), 126.1 (C2'(6')), 105.7 (C3), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

278/276 (90/86,  $\text{M}^+$ ), 263/261 (78/79), 250/248 (36/37), 195 (47), 181 (66), 169 (46), 168 (44), 155 (58), 154 (100), 153 (99), 140 (53), 127 (52), 126 (55), 115 (93).

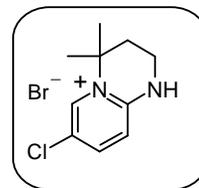
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 277.0340

Encontrado: 277.0350

### *Bromuro de 7-cloro-4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin-5-ia (84a)*

Siguiendo el método B a partir de 177 mg de la sal **77a** después de 24 h de agitación y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (8:2) como eluyente, se obtuvieron 69 mg del producto de reducción **84a** como un sólido marrón ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ ). Rdto. 50%.



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

1659, 1578, 1375, 1145, 822.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

10.95 (1H, s a., NH), 7.93 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz, H9), 7.65 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.41 (1H, dd,  $J = 9.6$  y 2.3 Hz, H8), 3.64 (2H, m,  $\text{NCH}_2$ ), 2.09 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1.66 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

150.6 (C9a), 140.0 (C8), 129.5 (C6), 119.6 (C7), 118.5 (C9), 60.9 (C4), 35.2 ( $\text{NCH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis** para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClBrN}_2$  (%):

C: 43.27 H: 5.08 N: 10.09

Hallado C: 43.18 H: 4.79 N: 10.28

**MS** (EI,  $m/z$ ):

199/197 (<2/<2, M-Br), 181 (16), 153 (22), 143 (35), 141 (100), 115 (25), 113 (59), 112 (20), 95 (17), 81 (25), 79 (21), 78 (24), 67 (20), 55 (15).

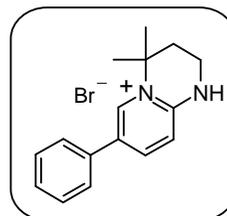
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_2$  [M-Br] $^+$

Calculado: 197.0846

Encontrado: 197.0859

**Bromuro de 4-dimetil-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2- $\alpha$ ]pirimidin-5-ia (84b)**

Siguiendo el método B a partir de 198 mg de la sal **77b** después de 6 h de agitación y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (8:2) como eluyente, se obtuvieron 132 mg del producto de reducción **84b** como un aceite amarillo. Rdto. 83%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

1659, 1585, 1375, 1145, 1097, 835, 765.

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

10.24 (1H, s a., NH), 7.78 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H<sub>9</sub>), 7.75 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H<sub>6</sub>), 7.67 (1H, dd, *J* = 9.0 y 1.8 Hz, H<sub>8</sub>), 7.38 (5H, m, Ph), 3.62 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 2.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.69 (6H, s, CH<sub>3</sub>).

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

150.7 (C<sub>9a</sub>), 139.0 (C<sub>8</sub>), 134.4 (C<sub>1'</sub>), 129.3 (C<sub>3'</sub>(5')), 129.0 (C<sub>6</sub>), 128.6 (C<sub>4'</sub>), 126.7 (C<sub>7</sub>), 126.1 (C<sub>2'</sub>(6')), 117.2 (C<sub>9</sub>), 60.4 (C<sub>4</sub>), 35.2 (NCH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>).

MS (EI, *m/z*):

239 (4, M-Br), 238 (13), 183 (100), 170 (24), 155 (54), 154 (34), 127 (13).

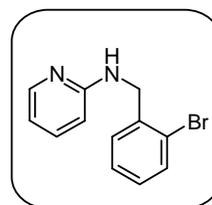
HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> [M-Br]<sup>+</sup>

Calculado: 239.1548

Encontrado: 239.1551

### (2-bromobencil)piridin-2-ilamina (75)

A partir de 210 mg de la sal **74** (1 mmol) siguiendo el método B después de 3 h de agitación y tras purificación mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla Hexano:AcOEt (8:2) como eluyente, se obtuvieron 113 mg del compuesto **75** como un sólido blanco (Hexano). Rdto. 86%.



P.f.: 114-116°C

P.f. Lit.<sup>310</sup>: 114-115°C

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

3239, 1603, 1539, 1459, 1440, 1426, 1333, 1024, 769, 751, 516.

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

8.09 (1H, d ap., *J* = 4.9 Hz, H<sub>6</sub>), 7.54 (1H, dd, *J* = 7.9 y 1.3 Hz, H<sub>3'</sub>), 7.38 (2H, m, H<sub>4</sub> y H<sub>6'</sub>), 7.24 (1H, td, *J* = 7.6 y 1.3 Hz, H<sub>5'</sub>), 7.11 (1H, td, *J* = 7.9 y 1.6 Hz, H<sub>4'</sub>), 6.58 (1H, ddd, *J* = 7.2, 4.9 y 1.0

Hz, *H5*), 6.33 (1H, dd, *J* = 8.2 y 1.0 Hz, *H3*), 5.00 (1H, s a., *NH*), 4.56 (2H, d, *J* = 6.3 Hz, *CH*<sub>2</sub>).

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

158.3 (*C2*), 147.7 (*C6*), 137.9 (*C1'*), 137.7 (*C4*), 132.7 (*C3'*), 129.0 (*C6'*), 128.7 (*C4'*), 127.5 (*C5'*), 123.3 (*C2'*), 113.2 (*C5*), 106.8 (*C3*), 46.3 (*CH*<sub>2</sub>).

**Análisis** para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub> (%):

C: 54.77    H: 4.21    N: 10.65

Hallado C: 54.37    H: 4.22    N: 10.44

**MS** (EI, *m/z*):

264/262 (3/2, M<sup>+</sup>), 184 (18), 183 (100), 181 (17), 79 (10).

**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 263.0184

Encontrado: 263.0087

### 4.6.3.- CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

#### 4.6.3.1.- Ciclaciones de *N*-alilaminopiridinas

##### *Procedimiento general*

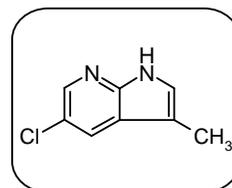
Una mezcla de reacción constituida por 0.25 mmol de la amina correspondiente, 2 mL de DMF, 0.087 mL de Et<sub>3</sub>N (0.625 mmol), 0.069 g de TBACl (0.25 mmol) y 5 mol % de catalizador Pd(OAc)<sub>2</sub> se introduce en un tubo para reacciones a presión. La reacción se mantiene con agitación a 100°C hasta no observar por TLC producto de partida. A continuación se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt como eluyente. La pirrolopiridina así obtenida se recristaliza del disolvente adecuado

Junto con el producto ciclado se obtiene en todos los casos una pequeña cantidad de amina de partida desalquilada.

**5-Cloro-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (85a)**

Siguiendo el método general a partir de 62 mg de la amina **79a** después de 32 h de agitación, se obtuvieron 13 mg del producto de ciclación **85a** como un sólido amarillo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Rdto. 32%.

**P.f.:** 152-155°C



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3134, 2919, 1637, 1478, 1407, 1288, 1252, 1102, 914, 874, 769, 611.

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

9.15 (1H, s a., NH), 8.21 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.83 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 7.09 (1H, m, H2), 2.23 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

147.0 (C7a), 141.4 (C6), 126.5 (C4), 123.7 (C2), 123.3 (C5), 121.6 (C3a), 110.1 (C3), 9.7 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis** para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub> (%):

C: 57.67    H: 4.23    N: 16.81

Hallado C: 58.01    H: 3.87    N: 16.51

**MS** (EI,  $m/z$ ):

168/166 (17/58, M<sup>+</sup>), 167/165 (38/100), 138 (11), 102 (12).

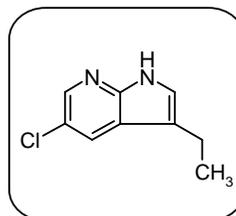
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 167.0376

Encontrado: 167.0386

**5-Cloro-3-etil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (85*b*)**

Siguiendo el método general a partir de 65 mg de la amina **79b** después de 1 h de agitación, se obtuvieron 23 mg del producto de ciclación **85b** como un sólido marrón (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O). Rdto. 51%.



**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):

3136, 2964, 1484, 1408, 1376, 1251, 913, 876, 829, 611, 532.

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

8.90 (1H, s a., NH), 8.21 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.86 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 7.09 (1H, m, H2), 2.71 (2H, c,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1.29 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

147.1 (C7a), 141.5 (C6), 126.5 (C4), 123.3 (C2), 122.5 (C5), 120.6 (C3a), 117.1 (C3), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis** para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub> (%):

C: 59.84   H: 5.02   N: 15.51

Hallado C: 59.36   H: 5.02   N: 15.78

**MS** (EI,  $m/z$ ):

182/180 (11/32, M<sup>+</sup>), 167/165 (33/100), 102 (10), 75 (9).

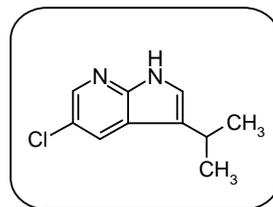
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub><sup>35</sup>ClN<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 181.0533

Encontrado: 181.0604

**5-Cloro-3-isopropil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pidina (85c)**

Siguiendo el método general a partir de 69 mg de la amina **79c** después de 23 h de agitación, se obtuvieron 30 mg del producto de ciclación **85c** como un aceite naranja. Rdto. 62%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3319, 2965, 1681, 1572, 1485, 1114, 1033, 912, 651.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

10.34 (1H, s a., NH), 8.19 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H6), 7.91 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz, H4), 7.11 (1H, d a.,  $J = 2.3$  Hz, H2), 3.10 (1H, h d,  $J = 6.9$  y 0.7 Hz, CH), 1.39 (6H, d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

147.2 (C7a), 140.7 (C6), 127.1 (C4), 122.8 (C2), 121.9 (C5), 121.7 (C3a), 120.2 (C3), 25.5 (CH), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

196/194 (13/38,  $\text{M}^+$ ), 181 (32), 179 (100), 143 (18).

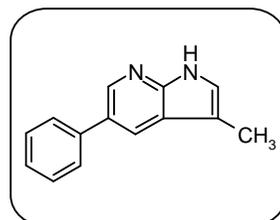
**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

Calculado: 195.0689

Encontrado: 195.0685

**3-Metil-5-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pidina (85d)**

Siguiendo el método general a partir de 72 mg de la amina **79d** después de 3 h de agitación, se obtuvieron 15 mg del producto de ciclación **85d** como un aceite amarillo. Rdto. 29%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3130, 2917, 2849, 1587, 1481, 1444, 1405, 1288, 892, 775, 758, 695.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

8.73 (1H, s a., NH), 8.52 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H6), 8.04 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H4), 7.63 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 1.3 Hz, H2'(6')), 7.46 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 7.2 Hz, H3'(5')), 7.35 (1H, tt,  $J = 7.2$  y 1.3 Hz, H4'), 7.09 (1H, m, H2), 2.35 (3H, d,  $J = 1.3$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

148.2 (C7a), 142.3 (C6), 139.7 (C1'), 129.2 (C5), 128.9 (C3'(5')), 127.4 (C2'(6')), 126.9 (C4'), 125.6 (C4), 122.6 (C2), 120.7 (C3a), 110.6 (C3), 9.8 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (EI,  $m/z$ ):

208 (100, M<sup>+</sup>), 207 (96), 180 (7), 152 (12).

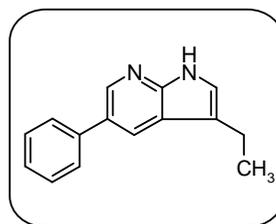
**HRMS** (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 209.1079

Encontrado: 209.1077

### 3-Etil-5-fenil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]pidina (85e)

Siguiendo el método general a partir de 76 mg de la amina **79e** después de 47 h de agitación, se obtuvieron 19 mg del producto de ciclación **85e** como un aceite amarillo. Rdto. 35%.



**IR** (NaCl),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3176, 2963, 1585, 1480, 1445, 1403, 1210, 1036, 894, 760, 698.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

9.40 (1H, s a., NH), 8.52 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H6), 8.07 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H4), 7.63 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 1.3 Hz, H2'(6')), 7.46 (2H, dd,  $J = 8.2$  y 7.2 Hz, H3'(5')), 7.35 (1H, tt,  $J = 7.2$  y 1.3 Hz, H4'), 7.12

(1H, m, *H*2), 2.79 (2H, c a., *J* = 7.6 Hz, *CH*2), 1.34 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, *CH*3).

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

148.5 (*C*7a), 142.2 (*C*6), 139.8 (*C*1'), 129.1 (*C*5), 128.9 (*C*3'(5')), 127.5 (*C*2'(6')), 127.0 (*C*4'), 125.8 (*C*4), 121.7 (*C*2), 120.0 (*C*3a), 117.5 (*C*3), 18.5 (*CH*2), 14.4 (*CH*3).

MS (EI, *m/z*):

222 (21, M<sup>+</sup>), 207 (100), 153 (14), 152 (19), 115 (11), 72 (40).

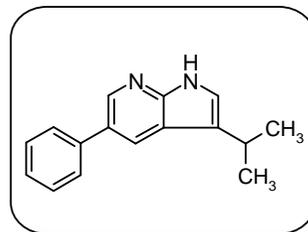
HRMS (ESI-TOF, CH<sub>3</sub>OH) para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>

Calculado: 223.1235

Encontrado: 223.1239

### *3-Isopropil-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]pidina (85f)*

Siguiendo el método general a partir de 79 mg de la amina **79f** después de 23 h de agitación, se obtuvieron 29 mg del producto de ciclación **85f** como un aceite amarillo. Rdto. 50%.



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

3151, 2960, 2867, 1602, 1480, 1445, 1403, 1214, 1036, 893, 760, 698.

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

10.56 (1H, s a., *NH*), 8.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, *H*6), 8.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, *H*4), 7.65 (2H, dd, *J* = 8.0 y 1.3 Hz, *H*2'(6')), 7.48 (2H, dd, *J* = 8.0 y 7.2 Hz, *H*3'(5')), 7.36 (1H, tt, *J* = 7.2 y 1.3 Hz, *H*4'), 7.16 (1H, d a., *J* = 1.6 Hz, *H*2), 3.23 (1H, h a., *J* = 7.1 Hz, *CH*), 1.39 (6H, d, *J* = 7.1 Hz, *CH*3).

$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

148.8 (C7a), 141.7 (C6), 139.8 (C1'), 128.9 (dos señales solapadas C5 y C3'(5')), 127.4 (C2'(6')), 126.9 (C4'), 126.2 (C4), 122.4 (C2), 120.7 (C3a), 119.4 (C3), 25.7 (CH), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ).

MS (EI,  $m/z$ ):

236 (37,  $\text{M}^{+\bullet}$ ), 221 (100).

HRMS (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 237.1392

Encontrado: 237.1394

#### 4.6.3.2.- Intento de ciclación de sales de *N*-alilaminopiridinio

##### *Procedimiento general*

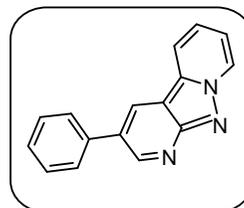
Una suspensión de la correspondiente sal de aminopiridinio **76g** (0.25 mmol), 1.6 ml de DMF, 0.087 mL de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.625 mmol), 0.069 g de TBAB (0.25 mmol) y 10 mol % de catalizador  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  se introduce en un tubo para reacciones a presión. La reacción se mantiene con agitación a  $100^\circ\text{C}$  hasta no observar por TLC producto de partida. Se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt como eluyente. La pirrolopiridina así obtenida se recrystaliza del disolvente adecuado

##### *3-Fenildipirido [1,2-*b*;3,2-*d*]pirazol (78)*

A partir de 0.12 mg de la sal **76g** (0.25 mmol), siguiendo el método general tras 3 días de agitación, se obtuvieron 27 mg del compuesto **78** como un sólido amarillo pálido (tolueno). Rdto. 44%.

**P.f.:** 177-178°C

**P.f. Lit.**<sup>37</sup>: 177-179°C



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

3026, 1643, 1602, 756, 697.

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

9.14 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_2$ ), 8.89 (1H, d ap.,  $J = 6.9$  Hz,  $H_8$ ), 8.56 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz,  $H_4$ ), 8.17 (1H, dd ap.,  $J = 8.6$  y  $1.0$  Hz,  $H_5$ ), 7.67 (2H, dd,  $J = 7.9$  y  $1.6$  Hz,  $H_2'(6')$ ), 7.40 (5H, m,  $H_3'(5')$ ,  $H_4'$ ,  $H_6$  y  $H_7$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  (ppm):

171.1, 159.0, 152.9, 138.6, 135.2, 129.1, 129.0, 127.4, 127.2, 126.8, 123.8, 118.5, 117.5, 107.8.

**MS** (EI,  $m/z$ ):

245 (50,  $\text{M}^{+\bullet}$ ), 181 (29), 131 (47), 93 (37), 91 (100), 79 (30), 69 (32), 51 (39).

**HRMS** (ESI-TOF,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Calculado: 246.1031

Encontrado: 246.1109

## 5.- CONCLUSIONES

El trabajo que se presenta en esta memoria se engloba dentro de un amplio proyecto dedicado a la reactividad y a la síntesis de *N*-heteroarilaminas de piridinio. Las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos se exponen a continuación:

- Se ha accedido con relativa facilidad a la preparación de *N*-heteroarilaminas de piridinio a partir del yoduro de *N*-aminopiridinio y diversas haloazinas. Utilizando MW y agua como disolvente se preparan los productos deseados de forma rápida, limpia y sencilla con rendimientos entre moderados y altos. Cuando el haloheterociclo no posee grupos electroattractores, la sustitución nucleófila aromática no tiene lugar sobre él y, la formación de la correspondiente aminada solo se produce mediante un proceso de aminación catalizado por paladio.
- Se ha logrado la preparación, de forma altamente regioselectiva, de *N*-alquilpiridín-2-ilaminas 3,5-disustituidas. Esta síntesis por pasos en la que están involucrados procesos de halogenación, acoplamiento de Suzuki, alquilación y reducción, transcurre a través de las correspondientes *N*-(3,5-diarilpiridín-2-il)aminadas de piridinio.
- Se han llevado a cabo, por primera vez, reacciones de Sonogahira sobre *N*-haloheteroarilaminas de piridinio. Utilizando diversos acetilenos, en ausencia de yoduro de cobre y con DABCO como base, tanto con calentamiento convencional como con MW, se ha logrado la formación de enlaces  $C_{sp}-C_{sp}^2$  sobre aminadas yodadas. Los mejores rendimientos se obtienen cuando el heterociclo estabilizador de la aminada es una diazina. Con aminadas diyodadas, o monoyodadas en posición 3-, no se ha conseguido el acoplamiento
- Se han obtenido, aunque con rendimientos moderados, sistemas bi-heteroarílicos de tipo pirrolopiridinas por ciclación de Heck intramolecular de bromoheteroarilaminas que se preparan por alquilación y posterior reducción de las correspondientes bromoheteroarilaminas de piridinio.

En los procesos de alquilación con 1-bromo-3-metilbut-2-eno se han obtenido unas sales derivadas de naftiridina que por reducción posterior han originado los correspondientes bromuros de 1,2,3,4-tetrahidropirido [1,2-a]pirimidin-5-io.

**6.- BIBLIOGRAFÍA**

1. March, J. *Advanced Organic Chemistry* **2007**, 6ª Edición, John Wiley and Sons.
2. Norman, R. O. C.; Coxon, J. M. *Principles of Organic Synthesis* **1993**, 3ª Edición, Blackie Academic and Professional.
3. Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2239-2329.
4. Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2019-2020.
5. Dega-Szafran, Z.; Schroeder, G.; Szafran, M.; Szwajca, A.; Leska, B.; Lewandowska, M. *J. Mol. Structure* **2000**, *555*, 31-42.
6. Spitsin, N. V.; Kochkayan, R. O. *Khim. Geterosikl. Soedin* **1989**, *5*, 626-628.
7. Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J.; Fajardo, M.; Gomez-Sal, P.; Gago, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4995-5012.
8. Alkorta, I.; Elguero, J. *Arkivoc* **2011**, *iii*, 99-113.
9. Kost, A. N.; Gromov, S. P.; Sagitullin, R. S. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3423-3454.
10. Katritzky, A. R.; Ballesteros, P.; Tomas, A. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 1495-1500.
11. Katritzky, A. R.; Lam, J. N. *Heterocycles* **1992**, *33*, 1011-1049.
12. Katritzky, A. R.; Lloyd, J. M.; Patel, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 117-123.
13. Beyer, H.; Thieme, E. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *31*, 293-303.
14. Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *333*, 296-299.
15. Banks, R. E.; Hitchen, S. M. *J. Fluorine. Chem.* **1978**, *12*, 159-166.
16. Reyes, M. J.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1093-1097.
17. Martínez-Barrasa, V.; Delgado, F.; Burgos, C.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2481-2490.
18. Reyes, M. J.; Delgado, F.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8573-8579.
19. Castillo, R. R.; Córdoba, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9782-9790.
20. Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J. *Advances in Nitrogen Heterocycles* **2000**, *4*, 159-250.

21. Bazan, N. G.; Sunkel, C.; Alvarez-Builla, J. *US Pat.* **2003**, *US 6653311 B1 20031125*.
22. Sasaki, T.; Kanematsu, k.; Kakehi, A. *Tetrahedron* **1972**, *37*, 1469-1476.
23. De la Rosa, R.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5837-5840.
24. Sánchez, A.; Núñez, A.; Alvarez-Builla, J.; Burgos, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11843-11850.
25. Sánchez, A.; Núñez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8343-8346.
26. Reyes, M. J. *Tesis Doctoral* **2003**, Universidad de Alcalá.
27. Burgos, C.; Delgado, F.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8649-8654.
28. Núñez, A.; de Viedma, A. G.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Synlett* **2002**, 1093-1096.
29. de Viedma, A. G.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1007-1010.
30. Lund, H.; Sharma, S. K. *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2329-2338.
31. Gait, S. F.; Peek, M. E.; Rees, C. W.; Storr, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1975**, 19-25.
32. Kozuka, S.; Akasaka, T.; Furumai, S. *Chem. Ind. (London)* **1974**, *11*, 452-453.
33. Carceller, R. *Tesis Doctoral* **1992**, Universidad de Alcalá.
34. Knaus, E. E.; Redda, K. *J. Het. Chem.* **1976**, *13*, 1237-1240.
35. Cortese, N. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3491-3494.
36. Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6774-6783.
37. Abet, V.; Núñez, A.; Mendicuti, F.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8800-8807.
38. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
39. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866-867.
40. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
41. Zhang, J. D.; Aszodi, J.; Chartier, C.; L'Hermite, N.; Weston, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6683-6686.
42. Paunescu, E.; Matuszak, N.; Melnyk, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12791-12810.
43. Chouteau, F.; Ramanitrahambola, D.; Rasoanaivo, P.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3024-3028.
44. Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *253*, 279-287.

45. Takaoka, S.; Nakade, K.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6919-6923.
46. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
47. Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263-303.
48. Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
49. Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in heterocyclic chemistry* **2002**, Pregamon.
50. Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 545-547.
51. García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, 1904-1906.
52. García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175-4178.
53. García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989-7995.
54. Cañeque, T.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1419-1422.
55. Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8713-8715.
56. Reyes, M. J.; Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6457-6460.
57. Castillo, R.; Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1351-1370.
58. Snieckus, V.; Kan, G. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2267-2270.
59. Andersson, H.; Almqvist, F.; Olsson, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1335-1337.
60. Andersson, H.; Banchelin, T. S. L.; Das, S.; Gustafsson, M.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 284-286.
61. Andersson, H.; Banchelin, T. S. L.; Das, S.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3384-3386.
62. Prokhorov, A. M.; Makosza, M.; Chupakhin, O. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1444-1446.
63. Charette, A. B.; Legault, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6360-6361.
64. Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 52-54.
65. Mousseau, J. J.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1641-1643.
66. Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516-519.

67. Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115-1118.
68. Branch, C. L.; Guest, A. W.; Adams, R. G. *Eur. Pat. Appl.* **1991**, *EP 416814 A2 19910313*.
69. Ukita, T.; Omori, K.; Ikeo, T. *PCT Int. Appl.* **1998**, *WO 9838168 A1 19980903*.
70. Ukita, T.; Omori, K.; Ikeo, T. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2000**, *JP 2000072675 A 2000307*.
71. Pamukcu, R.; Piazza, G. A. *US Pat.* **2002**, *US 6486155 B1 200221126*.
72. Itoh, F.; Kimura, H.; Igata, H.; Kawamoto, T.; Sasaki, M. *PTC Int. Appl.* **2003**, *WO 2003068750 A1 20030821*.
73. Thomas, S.; Roberts, S.; Pasumansky, L.; Gamsey, S.; Singaram, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3867-3870.
74. Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965-3968.
75. Tundel, R. E.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 430-433.
76. Hooper, M. W.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2003**, *22*, 3394-3403.
77. Hooper, M. W.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2861-2873.
78. Yeh, V. S. C.; Wiedeman, P. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6011-6016.
79. Desmarests, C.; Schneider, R.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 247-250.
80. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* **1998**, John Wiley and Sons.
81. Krein, D. M.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4965-4967.
82. Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129.
83. Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5899-5903.
84. Maltais, F.; Bemis, G.; Wang, T.; Jimenez, J. M.; Knechtel, R.; Davis, C.; Fraysse, D. *U.S. Pat. Appl. Publ.* **2009**, *US 2009124602 A1 20090514*.
85. Miyamoto, N.; Hirayama, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2010**, *JP 2010126530 A 20100610*.
86. Cmiljanovic, V.; Cmiljanovic, N.; Giese, B.; Wymann, M. *UK Pat. Appl.* **2010**, *GB 2465405 A 20100519*.
87. Shirakami, S.; Takahashi, F.; Nakajima, Y.; Omura, H.; Aoyama, N.; Sasaki, H.; Hondo, T.; Tominaga, H. *PCT Int. Appl.* **2010**, *WO 2010058846 A1 20100527*.

88. Shipp, G. W. J.; Cheng, C. C.; Achab, A. A.; Yao, Z.; Whitehurst, C. E.; Zhang, M.; Yang, X.; Herr, R. J.; Zych, A. J.; Roy, S. *PCT Int. Appl.* **2010**, WO 2010057101 A2 20100520.
89. Dubuisson, M. L. N.; Rees, J. F.; Marchand-Brynaert, J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 421-435.
90. El-Qisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Zaghal, M. H.; Magaireh, S.; Saymeh, R.; Yousef, Y. A. *Jordan Journal of Chemistry* **2007**, 2, 255-264.
91. Suksrichavalit, T.; Prachayasittikul, S.; Nantasenamat, C.; Isarankura-Na-Ayudhya, C.; Prachayasittikul, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3259-3265.
92. Yalçın, B.; Fatullayeva, P. A.; Büyükgüngör, O.; Kosar, B.; Tascioglu, S.; Israfilov, A. I.; Ibayev, Z. D.; Medjidov, A. A.; Aydin, A. *Polyhedron* **2007**, 26, 3301-3309.
93. Koleva, B. B.; Trendafilova, E. N.; Arnaudov, M. G.; Sheldrick, W. S.; Mayer-Figge, H. *Transit. Met. Chem.* **2006**, 31, 866-873.
94. Wang, X.; Yang, D. S. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 297-306.
95. Mei, L.; Ming, T. H.; Rong, L. Q.; Jie, S.; Zhong, Y. S.; Liang, L. X. *J. Chem. Sci.* **2009**, 121, 435-440.
96. Dojer, B.; Pevec, A.; Segedin, P.; Jaglicic, Z.; Stropnik, C.; Kristl, M.; Drogenik, M. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 1343-1347.
97. Fun, H. K.; John, J.; Jebas, S. R.; Balasubramanian, T. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2008**, 64, m1359.
98. Deeken, S.; Proch, S.; Casini, E.; Braun, H. F.; Mechtler, C.; Marschner, C.; Motz, G.; Kempe, R. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 1871-1879.
99. Deeken, S.; Motz, G.; Bezugly, V.; Borrmann, H.; Wagner, F. R.; Kempe, R. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 9160-9162.
100. Bis, J. A.; Zaworotko, M. J. *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 1169-1179.
101. Sarma, B.; Nath, N. K.; Bhogala, B. R.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 1546-1557.
102. Prakash, M. J.; Radhakrishnan, T. P. *Cryst. Growth Des.* **2005**, 5, 721-725.
103. Leung, M. K.; Mandal, A. B.; Wang, C. C.; Lee, G. H.; Peng, S. M.; Cheng, H. L.; Her, G. R.; Chao, I.; Lu, H. F.; Sun, Y. C.; Shiao, M. Y.; Chou, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4287-4297.
104. Mazik, M.; Radunz, W.; Boese, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7448-7462.
105. Mazik, M.; Sicking, W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3117-3121.
106. Mazik, M.; Cavga, H.; Jones, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9045-9052.
107. Mazik, M.; Cavga, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2957-2963.

108. Mazik, M.; Kuschel, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1517-1526.
109. Ujjainwala, F.; Warner, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5355-5358.
110. Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6951-6953.
111. Hopkins, C. R.; Collar, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8631-8633.
112. Hopkins, C. R.; Collar, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1845-1848.
113. Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Hashemi, M. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1002-1011.
114. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. D.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2652-2671.
115. Henry, J. R.; Rupert, K. C.; Dodd, J. H.; Turchi, I. J.; Wadsworth, S. A.; Cavender, D. E.; Fahmy, B.; Olini, G. C.; Davis, J. E.; Pellegrino-Gensey, J. L.; Schafer, P. H.; Siekierka, J. J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4196-4198.
116. Song, J. J.; Reeves, J. T.; Gallou, F.; Tan, Z. L.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1120-1132.
117. Popowycz, F.; Merour, J. Y.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8689-8707.
118. Zhang, H. C.; Kwong, F. Y.; Tian, Y.; Chan, K. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6886-6890.
119. Negishi, E.; de Meijere, A. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, Ed.; Wiley: New York.
120. Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254-278.
121. Amatore, C.; Jutand, A. *Accounts Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321.
122. Amatore, C.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013.
123. Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5831-5832.
124. Roffia, P.; Gregorio, G.; Conti, F.; Pregaglia, G. F.; Ugo, R. *J. Mol. Cat.* **1977**, 2, 191-201.
125. Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1995**, 14, 1818-1826.
126. Stille, J. K.; Lau, K. S. Y. *Accounts Chem. Res.* **1977**, 10, 434-442.
127. Jonckers, T. H. M.; Maes, B. U. W.; Lemièrre, G. L. F.; Dommissie, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7027-7034.
128. Handy, S. T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8496-8500.
129. Ma, M.; Li, C.; Li, X.; Wen, K.; Liu, Y. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 1847-1849.
130. Bouillon, A.; Voisin, A. S.; Robic, A.; Lancelot, J. C.; Collot, V.; Rault, S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10178-10180.
131. Large, J. M.; Clarke, M.; Williamson, D. M.; McDonald, E.; Collins, A. *Synlett* **2006**, 861-864.
132. Zhang, X.; Liu, A.; Chen, W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3849-3852.

133. Negishi, E. I. *Organometallics in Organic Synthesis* **1980**, John Wiley and Sons (New York).
134. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980.
135. Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.
136. Darses, S.; Genet, J. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325.
137. Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973-980.
138. Horn, K. A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317-1350.
139. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.
140. Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644-4680.
141. Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318-5365.
142. Yin, L. X.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133-173.
143. Verstuyft, A. W.; Nelson, J. H. *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 1501-1505.
144. Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348.
145. Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457-6463.
146. Gillie, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.
147. an der Heiden, M.; Plenio, H. *Chem. Commun.* **2007**, 972-974.
148. Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.
149. Leadbeater, N. E. *Chem. Commun.* **2005**, 2881-2902.
150. Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591.
151. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
152. Sonogashira, K.; Yatake, T.; Tohda, Y.; Takahashi, S.; Hagihara, N. *Chem. Commun.* **1977**, 291-292.
153. Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, 777-778.
154. Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2017.
155. Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2280-2286.
156. Negishi, E.; Kitora, M.; Xu, C. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957-8960.
157. Beshai, M.; Dhudshia, B.; Mills, R.; Thadani, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6794-6796.
158. Nolan, J. M.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3736-3738.
159. Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2633-2657.
160. Elangovan, A.; Wang, Y. H.; Ho, T. I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841-1844.

161. Leadbeater, N. E.; Tominack, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653-8656.
162. Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752-5755.
163. Doucet, H.; Hierso, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871.
164. Inés, B.; Martin, R. S.; Churruca, F.; Domínguez, E.; Urtiaga, M. K.; Arriortua, M. I. *Organometallics* **2008**, *27*, 2833-2839.
165. Chow, H. F.; Wan, C. W.; Low, K. H.; Yeung, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1910-1913.
166. Bhattacharya, S.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8733-8736.
167. Liang, B.; Dai, M. J.; Chen, J. H.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 391-393.
168. Inoue, N.; Sugimoto, O.; Tanji, K. *Heterocycles* **2007**, *72*, 665-671.
169. Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793-3796.
170. Kabalka, G. W.; Wang, L.; Namboodiri, V.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5151-5154.
171. Tang, B. X.; Wang, F.; Li, J. H.; Xie, Y. X.; Zhang, M. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6294-6297.
172. Carpita, A.; Ribecai, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 204-207.
173. Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691-1694.
174. Park, S. B.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2004**, 1306-1307.
175. Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284.
176. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.
177. Sorensen, U. S.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2697-2703.
178. Colacino, E.; Daich, L.; Martínez, J.; Lamaty, F. *Synlett* **2007**, 1279-1283.
179. Greim, H.; Bury, D.; Klimisch, H. J.; Oeben-Negele, M.; Zeigler-Skylakakis, Z. *Chemosphere* **1998**, *36*, 271-295.
180. Cheng, J.; Sun, Y. H.; Wang, F.; Guo, M. J.; Xu, J. H.; Pan, Y.; Zhang, Z. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5428-5432.
181. Liang, Y.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 379-381.
182. Samantaray, M. K.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3477-3486.
183. Bertus, P.; Fécourt, F.; Bauder, C.; Pale, P. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 12-14.
184. Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4642-4646.
185. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

186. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
187. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
188. Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4117-4120.
189. Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 481-483.
190. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371-2374.
191. Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810-1817.
192. Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954-959.
193. Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1953-1954.
194. Cabri, W.; Candiani, I.; Debernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800.
195. Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419.
196. Rappoport, Z. *Accounts Chem. Res.* **1981**, *14*, 7-15.
197. Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037-1040.
198. Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
199. Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
200. Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.
201. de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411.
202. Cabri, W.; Candiani, I. *Accounts Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.
203. Brown, J. M.; Perez-Torrente, J. J.; Alcock, N. W. *Organometallics* **1995**, *14*, 1195-1203.
204. Brown, J. M.; Hii, K. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 657-659.
205. Donde, Y.; Overman, L. E. *Catalytic Asymmetric Synthesis* **2000**, Ed.; Wiley: New York.
206. Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.
207. Grigg, R.; Sridharan, V.; Sukirthalingam, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3855-3858.
208. Meyer, F. E.; Parsons, P. J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6487-6488.
209. Liu, C. H.; Cheng, C. H.; Cheng, M. C.; Peng, S. M. *Organometallics* **1994**, *13*, 1832-1839.
210. Prim, D.; Campagne, J. M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075.
211. Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1350.

212. Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-4709.
213. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
214. Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.
215. Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359-6362.
216. Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
217. Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367-2370.
218. Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
219. Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
220. Bei, X. H.; Guram, A. S.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1237-1240.
221. Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370.
222. Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146.
223. Huang, J.; Grasa, G.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307-1309.
224. Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413-2416.
225. Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2047-2067.
226. Košmrlj, J.; Maes, B. U. W.; Lemièrè, G. L. F.; Haemers, A. *Synlett* **2000**, 1581-1584.
227. Harris, M. C.; Geis, O.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6019-6022.
228. Surry, S. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
229. Candeias, N. R.; Branco, L. C.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; Trindade, A. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2703-2802.
230. Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3691.
231. Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615-2665.
232. Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.
233. Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531-2556.
234. Kajimoto, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 355-389.
235. Hobbs, H. R.; Thomas, N. R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2786-2820.
236. Pal, S. K.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8993-8997.
237. Mallakpour, S.; Dinari, M. *Macromol. Res.* **2010**, *18*, 129-136.
238. Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817.

239. Breslow, R.; Maitra, U.; Rideout, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901-1904.
240. Breslow, R.; Maitra, U. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239-1240.
241. Grieco, P. A.; Yoshida, K.; Garner, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137-3139.
242. Chanda, A.; Fokin, V. V. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748.
243. Lubineau, A.; Auge, J. *Modern Solvents in Organic Synthesis* Ed.:Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1999**, *206*, 1-39.
244. Li, C. J.; Chan, T. H. *Organic reactions in aqueous media* **1997**, Ed.; Wiley: New York.
245. Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2771.
246. Itami, K.; Yoshida, J. I. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 213-224.
247. Geyde, R. N.; Smith, F.; Westaway, K. C.; Ali, H.; Baldisera, L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.
248. Giguere, R. J.; Bray, T.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4958.
249. Hayes, B. L. *Microwaves Synthesis* **2002**, Ed.: CEM Publishing.
250. Santagada, V.; Frecentese, F.; Perissutti, E.; Fiorino, F.; Severino, B.; Caliendo, G. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 340-358.
251. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
252. Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4651-4658.
253. Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133-1155.
254. Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213-223.
255. Gedye, R. N.; Wei, J. B. *Can. J. Chem. Rev. Can. Chim.* **1998**, *76*, 525-532.
256. Stadler, A.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3915-3920.
257. Stadler, A.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 919-925.
258. Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127-1139.
259. Miklavc, A. *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 552.
260. Lewis, D. A.; Summers, J. D.; Ward, T. C.; McGrath, J. E. *J. Polym. Sci. Pol. Chem.* **1992**, *30*, 1647-1653.
261. Córdoba, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7914-7919.
262. Delgado, F. *Tesis Doctoral* **1997**, Universidad de Alcalá.
263. Córdoba, M.; Abet, V.; Moron, M.; Castillo, R. R.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L. *Arkivoc* **2011**, *iii*, 156-165.
264. Meyers, C.; Maes, B. U. W.; Loones, K. T. J.; Bal, G.; Lemièrre, G. L. F.; Dommissie, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6010-6017.

265. Castellote, I.; Vaquero, J. J.; Fernández-Gadea, J.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8668-8675.
266. Corbett, J. W.; Rauckhorst, M. R.; Qian, F.; Hoffman, R. L.; Knauer, C. S.; Fitzgerald, L. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6250-6256.
267. Itoh, T.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573-3577.
268. Kudo, N.; Perseghini, M.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2006**, *45*, 1282-1284.
269. Córdoba, M.; Castillo, R. R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2624-2632.
270. Li, J. H.; Liang, Y.; Xie, Y. X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4393-4396.
271. Córdoba, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1738-1741.
272. Li, J. H.; Zhang, X. D.; Xie, Y. X. *Synthesis* **2005**, *5*, 804-808.
273. Erdélyi, M.; Gogoll, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4165-4169.
274. Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9181-9184.
275. Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Jackson, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1013-1015.
276. Griego, P. A. *Organic Synthesis in Water* **1998**, Blackie Academic and Professional.
277. Guan, J. T.; Weng, T. Q.; Yu, G. A.; Liu, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7129-7133.
278. Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Hashemi, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1557-1559.
279. Shi, S.; Zhang, Y. *Synlett* **2007**, 1843-1850.
280. Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Green Chem.* **2008**, *10*, 563-570.
281. Komáromi, A.; Tolnai, G. L.; Novák, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7294-7298.
282. Trost, B. M.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3207-3210.
283. Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3775-3778.
284. Li, C. H.; Chan, T. H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media (2<sup>a</sup> Edición)* **2007**, John Wiley and Sons (New York).
285. Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698-708.
286. Chen, L.; Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2771-2774.
287. Guan, J. T.; Yu, G. A.; Chen, L.; Weng, T. Q.; Yuan, J. J.; Liu, S. H. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 75-77.
288. Chen, G.; Zhu, X. H.; Cai, J. W.; Wan, Y. Q. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1355-1361.

289. Duncia, J. V.; Carini, D. J.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Price, W. A.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Timmermans, P. *Med. Res. Rev.* **1992**, *12*, 149-191.
290. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
291. Campeau, L. C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253-1264.
292. Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578-7584.
293. Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Maji, P. K.; Chattopadhyay, S. K.; Samanta, S. *Heterocycles* **2010**, *81*, 795-866.
294. Majumdar, K. C.; Samanta, S.; Chattopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4866-4869.
295. Kozikowski, A. P.; Ma, D. W.; Du, L.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6666-6672.
296. Guiry, P. J.; Kiely, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 781-794.
297. Heravi, M. M.; Fazeli, A. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1979-2026.
298. Sánchez, A. *Tesis Doctoral* **2007**, Universidad de Alcalá.
299. Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radical in Organic Synthesis* **2001**, Vol. 2, Ed.; Wiley: New York, 258-259.
300. Hollis, W. G.; Smith, P. L.; Hood, D. K.; Cook, S. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3485-3486.
301. Patil, N. T.; Huo, Z. B.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2503-2506.
302. Sherlock, M. H.; Kaminski, J. J.; Tom, W. C.; Lee, J. F.; Wong, S. C.; Kreutner, W.; Bryant, R. W.; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2108-2121.
303. 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.
304. Henry, J. R.; Dodd, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8763-8764.
305. Wang, T.; Zhang, Z. X.; Wallace, O. B.; Deshpande, M.; Fang, H. Q.; Yang, Z.; Zadjura, L. M.; Tweedie, D. L.; Huang, S.; Zhao, F.; Ranadive, S.; Robinson, B. S.; Gong, Y. F.; Riccardi, K.; Spicer, T. P.; Deminie, C.; Rose, R.; Wang, H. G. H.; Blair, W. S.; Shi, P. Y.; Lin, P. F.; Colonno, R. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4236-4239.
306. Larock, R. C.; Babu, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5291-5294.
307. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
308. Grigg, R.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003-4018.
309. Zincke, T.; Weissfenning, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *396*, 103.
310. Núñez, A. *Tesis Doctoral* **2006**, Universidad de Alcalá.

311. Knize, M. G.; Felton, J. S. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1815-1819.